

Nutzung von CO₂ als C₁-Baustein

Die Entwicklung neuer effizienter Katalysatoren für Decarboxylierungs- und Carboxylierungsreaktionen

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

D 386



eingereicht von

Dipl.-Chem. Filipe Manjolinho Costa

Betreuer: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Kaiserslautern, 2012

„Keep your eyes on the stars and your
feet on the ground“

Theodore Roosevelt

Meiner Familie

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 1. März 2009 bis zum 30. November 2011 unter der Betreuung von Professor Dr. Lukas J. Gooßen an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Promotionskommission:

Vorsitzender Prof. Dr.-Ing. S. Ernst

Berichterstatter Prof. Dr. L. J. Gooßen

Berichterstatter Prof. Dr. W. Thiel

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 19.09.2012

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass 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 und die Mitarbeiter genannt. Die Arbeit liegt weder in gleicher noch in ähnlicher Form in einem anderen Prüfungsverfahren vor.

Kaiserslautern, den 21.09.2012



Filipe Manjolinho Costa

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Lukas J. Gooßen für die Aufnahme in seinem Arbeitskreis bedanken. In den Jahren seit meinem Forschungspraktikum, meiner Diplomarbeit und in den drei Jahren meiner Promotion stand er mir stets als Mentor in chemischen und persönlichen Fragen zur Seite. Seine Unterstützung bei der Aufnahme und der Durchführung meines MBA Programms war von unschätzbarem Wert. Dr. Käthe Gooßen möchte ich für die Durchsicht, Korrektur und Geduld bei der Erstellung zahlreicher Manuskripte danken.

Herrn Prof. Dr. Thiel und Herrn Prof. Dr. Ernst danke ich für das Erstellen des Zweitgutachtens bzw. für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Besonderer Dank gilt Nuria Rodriguez Garrido die mir in den zahlreichen Projekten stets zur Seite stand und über die Zeit zur einem wertvollen Mentor und Freund wurde. Ohne Ihre Hilfe wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gebührt Matthias Grünberg, Christophe Linder, Benjamin Erb, Thomas Knauber und Bilal Khan für die interessanten Diskussionen, die zahlreichen gemeinsamen Projekte und ihre persönliche Unterstützung während meiner Promotion. Dominik Ohlmann und Paul Lange gebührt Dank für das Hinterfragen von etablierten Arbeitsweisen und den damit verbundenen Diskussionen. Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Arbeitskreis Gooßen bedanken, die mich in den letzten Jahren begleitet und unterstützt haben und diese Promotion zu etwas besonderem gemacht haben.

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.

Dem Chemikalienlager möchte ich für die hervorragende Zusammenarbeit danken. Die Fortschritte, die wir bei der Umstrukturierung des Einkaufs gemeinsam erreicht haben, werden sicherlich auch weiterhin von großem Vorteil für den gesamten Fachbereich sein.

Zuletzt möchte ich meiner Lebensgefährtin Ines Ceri, meinen Eltern und meiner Schwester danken. Ihre Unterstützung und die motivierenden Worte haben die erfolgreiche Durchführung dieser Doktorarbeit erst möglich gemacht.

Veröffentlichungen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 2620.
- L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913.
- N. Rodríguez, F. Manjolinho, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13688.
- F. Manjolinho, M. F. Grünberg, N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* DOI: 10.1002/ejoc.201200766.
- F. Manjolinho, M. Arndt, K. Gooßen, L. J. Gooßen, *ACS Catal. Manuskript zur Begutachtung eingereicht.*

Patente

- L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, patent application, 2010: Process for the preparation of a propiolic acid or derivative thereof.

Verwendete Abkürzungen

Ac	Acetat
acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl
Bathophen	4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bu	Butyl
CI	Chemische Ionisierung
CTBA	Hexadecyltrimethylammoniumbromid
CyJohnPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DcA	Decarboxylierende Allylierung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DCM	Dichlormethan δ chemische Verschiebung in der Kernresonanzspektroskopie
DIOP	4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAC	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppb	1,2-Bis(diphenylphosphino)butan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EI	Elektronische Ionisierung
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
FID	Flammenionisierungsdetektor
GC	Gaschromatographie
Hal	Halogenid
ImiPrAd	2-(Di-1-adamantylphosphino)-1-(2',6-diisopropylphenyl)-1H-imidazole
IR	Infrarot
JohnPhos	2-(Di-tert-butylphosphino)biphenyl
Kat.	Katalysator

L	Ligand
M	Metall
Me	Methyl
MeOH	Methonal
MS	Massenspektrometrie oder Molekularsiebe
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NMR	nuclear magnetic resonance
Np	Naphthyl
PDG	Prinzip des detaillierten Gleichgewichts
Ph	Phenyl
phen	1,10-Phenanthrolin
PMR	Prinzip der mikroskopischen Reversibilität
Pr	Propyl
Py	Pyridin
R	organischer Rest
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
TBAF	Tetra-(<i>n</i> -butyl)ammoniumfluorid
TFA	Trifluoracetat
THF	Tetrahydrofuran
Tf	Triflate
Tol	4-Methylphenyl
Ts	Tosylat
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Nummerierung der Verbindungen

Die große Zahl der in dieser Arbeit bezeichneten Verbindungen erschwert eine durchgehende Nummerierung, die dem Leser dienen soll, die Strukturen aus Grafiken und Tabellen eindeutig und übersichtlich zuzuordnen. Die Verbindungen wurden deshalb in den jeweiligen Kapiteln getrennt nummeriert. Die Bezeichnung setzt sich jeweils aus der Nummer der zweiten Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer zusammen, die durch einen Bindestrich getrennt werden. Beispielsweise trägt die 12. Verbindung des Kapitels 1.3 die Nummer 1.3-12. Stark verallgemeinerte Strukturen in Schemata, die Reaktionsprinzipien erläutern, wurden nicht nummeriert. In beigefügten Publikationen sind die Strukturen jeweils durchgehend nummeriert. In beigefügten Publikationen sind die Strukturen jeweils durchgehend nummeriert. Zur Vermeidung von Doppelbenennungen, vor allem im experimentellen Teil, werden die Verbindungen mit einem eindeutigen Kürzel des Fachjournals und der publizierten Nummerierung bezeichnet. Beispielsweise bezeichnet CEJ-2a die Verbindung 2a aus dem Journal *Chemistry a European Journal*. Die durchlaufenen Zwischenstufen der Katalysezyklen sind jeweils mit römischen Zahlen nummeriert. Verbindungen, die in mehreren Kapiteln vorkommen, sind jeweils unterschiedlich nummeriert.

Struktur der Doktorarbeit

Die vorliegende kumulative Doktorarbeit gliedert sich in zwei große zusammenhängende Themengebiete auf. Zum einen wird die Entwicklung von Katalysatorsysteme für decarboxylierende Transformationen behandelt, zum anderen wird über die Entwicklung von Katalysatoren für carboxylierende Reaktionen terminaler Alkine und Aromaten berichtet. Aufgrund der kumulativen Promotionsform enthält diese Ausarbeitung vier englische Originaltexte sowie einen Manuskriptentwurf eigener wissenschaftlicher Veröffentlichungen. Zu Beginn der jeweiligen Kapitel wird eine Einführung in die Thematik gegeben und der aktuelle Stand der Forschung vorgestellt. Die Zielsetzung und Aufgabenstellungen der einzelnen Projekte werden formuliert und anschließend die erhaltenen Ergebnisse diskutiert. Kopien der Manuskripte bereits veröffentlichter Ergebnisse sind den betreffenden Abschnitten der Arbeit angefügt. In die publizierten Arbeiten wird kurz eingeleitet, sowie die Aufgabenverteilung gemeinsam bearbeiteter Projekte erläutert.

Der experimentelle Teil (Kap. 5) enthält alle verwendeten Versuchsvorschriften, Charakterisierungen der erhaltenen Verbindungen sowie spektroskopischen Daten und die Spezifikationen eingesetzter Messinstrumente. Das Kapitel wurde auf Englisch verfasst, da es zum größten Teil aus dem Material der englischsprachigen "Supporting Information" besteht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Methodenentwicklung in der organischen Chemie	1
1.2	Carbonsäuren in der Synthese	3
1.2.1	Protodecarboxylierung	3
1.2.2	Decarboxylierende Kupplungsreaktionen	7
1.3	Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität	16
1.3.1	Das Prinzip des detaillierten Gleichgewichts	16
1.3.2	Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität in der Organischen Chemie	18
1.3.3	Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität in der Katalyse	19
1.3.4	Das PMR und Carboxylierungsreaktionen	21
1.4	Nutzung von CO ₂ als C ₁ -Baustein in der Chemie	24
1.4.1	Die Eigenschaften von CO ₂	25
1.4.2	Synthesen von Carbonaten ausgehend von CO ₂	28
1.4.3	Synthesen von Carbonsäuren ausgehend von CO ₂	30
1.5	Zusammenfassung	33
2	Aufgabenstellung	34
3	Eigene Ergebnisse und Diskussion	36
3.1	Protodecarboxylierung von Carbonsäuren in der Mikrowelle	36
3.1.1	Protodecarboxylierungsreaktionen	37
3.1.2	Mikrowellenunterstützte Synthese	40
3.1.3	Mikrowellen unterstützte Cu-katalysierte Protodecarboxylierung von Aromatischen Carbonsäuren	43
3.1.4	Neue Entwicklungen	48
3.1.5	Zusammenfassung und Ausblick	50
3.2	Palladium-katalysierte intramolekulare decarboxylierende Allylierung	51
3.2.1	Palladiumkatalysierte Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen	54
3.2.2	Zusammenfassung und Ausblick	61
3.3	Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat	62
3.3.1	Intermolekulare decarboxylierende Allylierung	62
3.3.2	Intermolekulare decarboxylierende Allylierung	63
3.3.3	Zusammenfassung und Ausblick	69
3.4	Synthese von Propiolsäuren mit CO ₂ als C ₁ -Baustein	70

3.4.1	Propiolsäuren und ihre Verwendung.....	70
3.4.2	Carboxylierungen von Carbonsäuren, Synthese von Propiolsäureestern.....	71
3.4.3	Kupfer-katalysierte Carboxylierung von terminalen Alkinen.....	71
3.4.4	Neue Entwicklungen	79
3.4.5	Zusammenfassung und Ausblick	105
3.5	Stoffliche Nutzung von CO ₂ für die Synthese aromatischer Carbonsäuren.....	106
3.5.1	Zielsetzung	106
3.5.2	Vorüberlegungen.....	106
3.5.3	Methodenentwicklung.....	108
3.5.4	Anwendungsbreite.....	114
3.5.5	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	115
4	Zusammenfassung der Arbeit.....	117
5	Experimenteller Teil.....	121
5.1	General Information	121
5.1.1	Solvents and chemicals	121
5.2	Analytical Methods	121
5.2.1	Thin Layer Chromatography	121
5.2.2	Gas Chromatography.....	121
5.2.3	Mass Spectroscopy	122
5.2.4	High-Performance Liquid Chromatography	122
5.2.5	Column chromatography.....	122
5.2.6	Infrared Spectroscopy	122
5.2.7	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	122
5.2.8	Elemental Analysis.....	123
5.2.9	High Resolution Mass Analysis	123
5.3	High-throughput Experiments.....	123
5.4	Reactions under Pressure	125
5.5	Reactions with Microwave Irradiation.....	126
5.6	Microwave-Assisted Cu-Catalyzed Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids.....	127
5.7	Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones by Pd-Catalyzed Decarboxylative Allylation of α -Oxocarboxylates.....	133
5.8	Decarboxylative Allylation of Glyoxylic Acids with Diallyl Carbonate.....	150

5.9	Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the C-H Bond of Terminal Alkynes.	157
5.10	Direct Carboxylation on Aromatic compounds	172
6	Curriculum Vitae.....	173
7	Literaturverzeichnis.....	174

1 Einleitung

1.1 Methodenentwicklung in der organischen Chemie

Zentraler Inhalt der organischen Methodenentwicklung ist es, synthetische Zugänge zu bisher unzugänglichen Molekülen zu entwickeln, existierende Synthesewege durch ökologischere Verfahren zu ersetzen, bestehende Verfahren hinsichtlich Ihrer Effizienz zu steigern und neue Reaktionstechniken zu entwickeln, die bei bestehenden Verfahren zu mehr Effizienz führen.¹

Dank der stetigen Fortschritte auf dem Gebiet der Methodenentwicklung sind Synthesen wichtiger Naturstoffe in kostengünstigen und umweltfreundlichen Verfahren zugänglich gemacht worden.² Neue Synthesewege für Wertstoffe wurden durch die Verwendung verschiedener Ausgangspunkte der Synthese erschlossen.³

Die ökologische Bilanz wurde durch die Nutzung nachwachsender Startmaterialien und Effizienzsteigerungen deutlich verbessert.⁴ Die Verwendung atomökonomischer Verfahren konnte die anfallenden Abfallmengen pro Reaktion deutlich verringern.⁵

Die Effizienz bestehender synthetischer Verfahren wurde durch die Anwendung neuer Reaktionstechniken verbessert.⁶ Wurden Haushaltsmikrowellen anfänglich in den Labors für rein analytische Zwecke verwendet, konnten sie später auch erfolgreich in synthetischen Anwendungen genutzt werden.⁷ Heute leistet die Labormikrowelle einen wichtigen Beitrag in der synthetischen Chemie, um Reaktionszeiten drastisch zu reduzieren und Ausbeuten erheblich zu erhöhen. Durch die Verwendung der „Continouos Flow“ Technologie wurden Effizienzsteigerungen in der organischen Chemie erreicht. Diese Technologie wurde zwar erst vor wenigen Jahren in der Forschung etabliert, erlaubt aber die Durchführung zahlreicher Transformationen in hohen Durchflussraten.⁸

Heutzutage sind die meisten Moleküle über einen synthetischen Prozess zugänglich. Aus diesem Grund verlagert sich das Interesse der organischen Methodenentwicklung auf Steigerungen der Ökologie und Ökonomie bestehender Prozesse. So entscheiden die Leistungsfähigkeit, Umweltverträglichkeit und Wirtschaftlichkeit von entwickelten Methoden oder Technologien oft darüber, ob sich diese etablieren können. Basierend auf diesen Faktoren, wird heute nach neuen Synthesen geforscht, um neue und effizientere Zugänge zu Molekülen zu schaffen und neue Technologien zu erschließen.⁹

Einige dieser Synthesen sind sogenannten „dream reactions“, welche Synthesen und Prozesse für eine nachhaltige Chemie ermöglichen sollen. Zu den bekanntesten „dream reactions“ gehören katalytische Carboxylierungen, die CO_2 als C_1 -Baustein in der synthetischen Chemie nutzbar machen.¹⁰ In diesem Gebiet konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung neuer kosten- und energieeffiziente katalytische Prozesse, welche die Umsetzung von CO_2 zu synthetisch wertvollen Produkten ermöglichen.

1.2 Carbonsäuren in der Synthese

Carboxylgruppen werden als vielseitige Synthons bei dem Aufbau von komplizierten Kohlenstoffgerüsten verwendet. Dabei haben Carbonsäuren den Vorteil, dass sie einfach, kostengünstig und in großer Strukturvielfalt aus natürlichen und synthetischen Quellen verfügbar sind. Zudem lassen sie sich unproblematisch lagern und handhaben.¹¹ Carbonsäuren können je nach Katalysatorsystem und Reaktionsbedingungen als synthetische Äquivalente zu Acyl-, Aryl- oder Alkylhalogenide und organometallischen Verbindungen dienen.¹² Im letzten Jahrzehnt wurde eine große Anzahl decarboxylierender Transformationen entwickelt, welche die Synthese verschiedener wertvoller Produkte über unterschiedliche Synthesepfade ermöglichen.¹³

Decarboxylierende Reaktionen sind in den letzten Jahren zu den wichtigsten Transformationen bei der Nutzung von Carbonsäuren aufgestiegen. Bei diesen Reaktionen werden zuerst Metallcarboxylate gebildet, welche anschließend unter Extrusion von CO₂ in metallorganische Verbindungen umgewandelt werden.¹⁴ Diese Verbindungen können anschließend verschiedenste Kupplungsreaktionen mit anderen organischen Verbindungen eingehen.

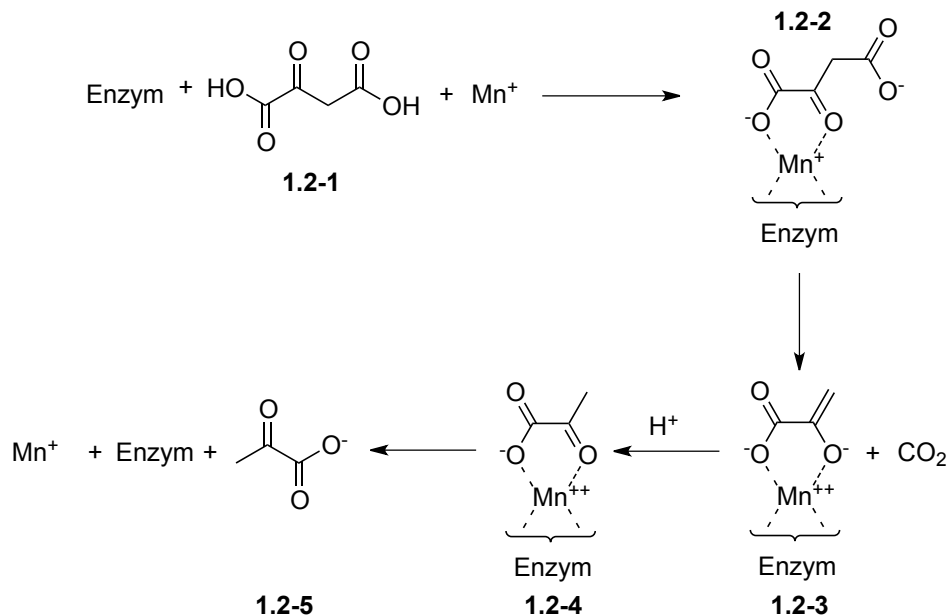
Der zentrale Schritt einer decarboxylierenden Transformation ist die Extrusion von CO₂ unter Erzeugung eines Metallcarboxylats. Dieser Schritt erfordert die Anwendung harscher Reaktionsbedingungen¹⁵ und führt zu ungewollten Reaktionen seitens der resultierenden Organometall-Verbindungen.¹⁶ Hierbei kann es zu einer schnellen Protonierung durch das umgebende Medium kommen und es bilden sich die entsprechenden protonierten Produkte, ohne dass sich vorher eine neue C–C oder C–Heteroatom Bindungsknüpfung vollzogen hat. Diese Protodecarboxylierungsreaktionen, welche als unerwünschte Nebenreaktionen auftreten, können jedoch genutzt werden, um neue effizientere Katalysatorsysteme für decarboxylierende Kupplungen zu entwickeln.¹⁷

1.2.1 Protodecarboxylierung

Protodecarboxylierungen sind Reaktionen, welche die Extrusion von CO₂ aus Carbonsäuren zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen erlauben. Erst in den letzten Jahren konnten hierfür effiziente Metallkatalysatoren entwickelt werden. Vorher spielten bereits

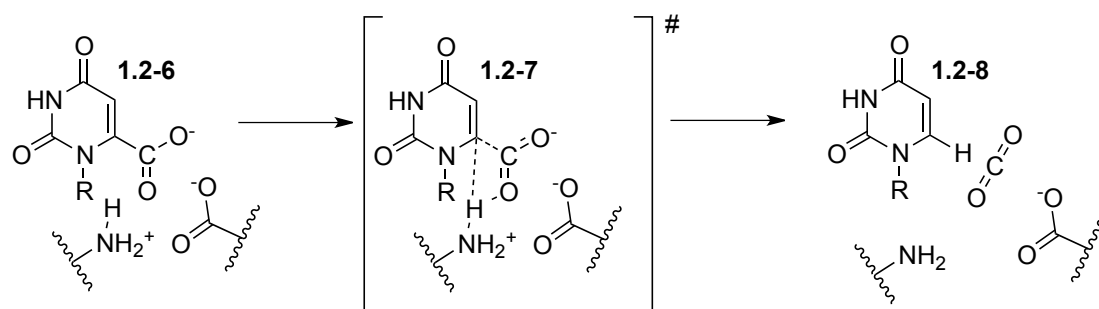
enzymatische, metallvermittelte Decarboxylierungen bei Stoffwechselfvorgängen in Organismen eine wichtige Rolle.

Die enzymatische Decarboxylierung von Oxalacetat (**1.2-1**) wurde durch Kosickii *et al.* näher untersucht.¹⁸ Es ist gezeigt worden, dass die Synthese von Pyruvat (**1.2-5**) aus Oxalacetat (**1.2-1**) nur stattfinden kann, wenn ein Mn^{2+} Ion anwesend ist (Schema 1). Das Metall ist hierbei verantwortlich für die Aktivierung des Enzyms Oxalacetat-Decarboxylase. Zudem wurde entdeckt, dass durch eine geeignete Chelatisierung oder durch eine Änderung der lokalen Dielektrizitätskonstanten des Metall-ions, die Aktivität beträchtlich gesteigert werden konnte.



Schema 1. *Pyruvat Synthese aus Oxalacetat.*

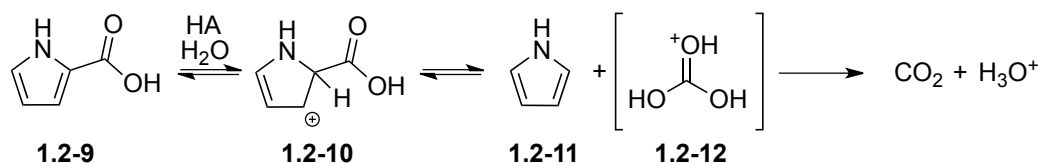
Ein anderes Beispiel einer enzymatischen Decarboxylierung findet bei unter anaeroben Bedingungen lebenden Organismen statt. Sie entwickelten im Laufe der Zeit enzymatische Decarboxylierungen von allgegenwärtigen Carbonsäurederivaten, wie zum Beispiel Oritidinmonophosphat (OMP) (Schema 2, **1.2-6**).¹⁹ Solche biochemischen Transformationen stellten die Grundlagen für weitere Forschungen auf dem Gebiet der übergangsmetallvermittelten Decarboxylierungsreaktionen dar.



Schema 2. *Enzymatische Decarboxylierung von OMP.*

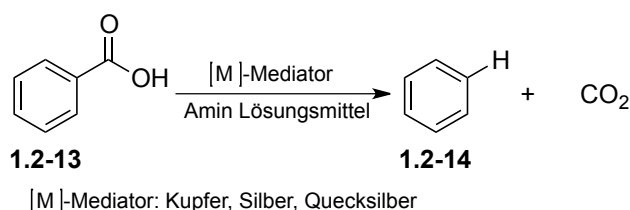
Aktiviert Carbonsäuren, wie z.B. β -Oxocarbonsäuren und polyfluorierte Benzoesäuren decarboxylieren bereits bei niedrigen Temperaturen, ohne die Einwirkung eines Metalls.²⁰ Starke Brønsted Säuren erlauben die Extrusion von CO_2 aus heterozyklischen-, propiol- und *ortho,ortho*-disubstituierten Carbonsäuren. Der hierzu gehörende Mechanismus der säurekatalysierten Protodecarboxylierung wurde eingehend von Chuchev und BelBruno untersucht.²¹ Neben Brønsted Säuren sind auch ionische Flüssigkeiten in der Lage die Decarboxylierung zahlreicher N-Heteroaryl- und Arylcarbonsäuren unter Mikrowellenbestrahlung zu katalysieren.²²

Studien der Protodecarboxylierung von heteroaromatischen Carbonsäuren durch Mundle und Kluger ergaben,²³ dass die Extrusion von CO_2 aus einer Carbonsäure, welche über einen assoziativen Mechanismus gebildet wurde, gegenüber der direkten Freisetzung von CO_2 als Triebkraft für eine Protodecarboxylierung heterozyklischer Substraten in sauren Lösungen überwiegt (Schema 3).



Schema 3. *Decarboxylierung von Pyrrol-2-carbonsäure durch Addition von Wasser.*

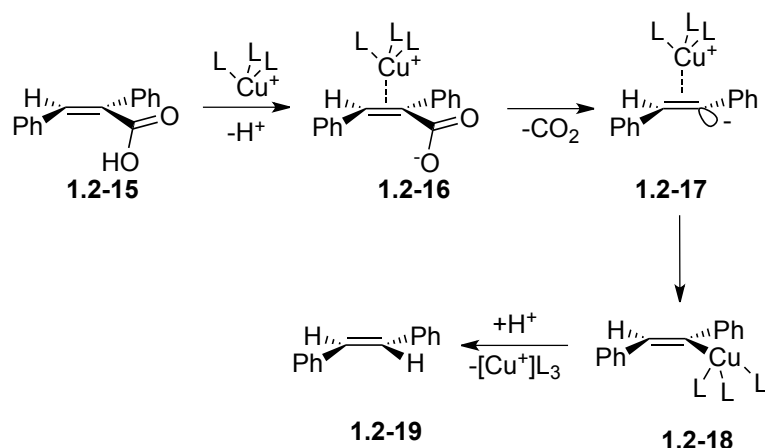
Im Gegensatz zu metallfreien Protodecarboxylierungen erfordert die Extrusion von CO_2 aus den meisten Carbonsäuren sehr harsche Bedingungen.²⁴ Um dem entgegenzuwirken, wird in der Regel ein Übergangsmetall als Mediator der Reaktionsmischung hinzugefügt welcher zu Erniedrigung der Aktivierungsenergie beiträgt. Bevorzugte Metalle für eine solche Transformation sind Kupfer oder Silber Salze (Schema 4), aber auch Quecksilber vermittelte Prozesse wurden publiziert.²⁵ Hierbei ist aber die Nutzung, wegen der erforderlichen stöchiometrischen Menge an Quecksilber und dessen akuten Toxizität, stark eingeschränkt.



Schema 4. *Übergangsmetallvermittelte Decarboxylierung von Benzoesäuren.*

Pionierarbeiten von Shepard *et al.* zeigten, dass sich halogenierte Furancarbonsäuren in Gegenwart von elementarem Kupfer oder Kupfersalzen bei hohen Temperaturen (250 °C) decarboxylieren lassen. Durch weitere Arbeiten von Nilsson, Shepard und Cohen konnte dieses Protokoll optimiert werden.²⁶ Zudem wurde die Anwendungsbreite auf Benzoesäuren mit elektronenziehenden Substituenten in *ortho*-Position und Furan- bzw. Thiophen-2-carbonsäuren erweitert.²⁷ Die Verwendung von Bipyridin- und Phenanthrolinliganden stellte sich als besonders vorteilhaft für dieses Protokoll heraus.²⁸ Diese chelatisierenden Liganden führten zu einer Stabilisierung des entstehenden π -Komplexes und trugen zur Erhöhung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit bei. Als Nachteil blieben die stöchiometrischen Mengen an Kupfer die eingesetzt werden mussten. Eine katalytische Umsetzung gelang lediglich bei wenigen hoch aktivierten Derivaten.²⁹

Im Laufe ihrer Forschungsarbeiten konnten Cohen *et al.* einen Einblick in den Mechanismus gewinnen. Basierend auf kinetischen Untersuchungen und Abfangreaktionen wurde gezeigt, dass die kupfervermittelte Decarboxylierung nicht radikalisch verlaufen konnte.³⁰ Als Beweis hierfür galt die Reaktion von (E)- und (Z)-konfigurierten, vinylichen Carbonsäuren. (Schema 5, **1.2-15**) Diese Reaktion verläuft überwiegend unter Retention der Konfiguration. Somit gilt ein Mechanismus, der einen homolytischen Bindungsbruch beinhaltet als unwahrscheinlich. Im Gegensatz hierzu scheint die Decarboxylierung von aliphatischen Carbonsäuren über einen radikalischen Übergangszustand zu verlaufen. Es wird angenommen, dass das Kupferzentrum zunächst an die C–C-Doppelbindung koordiniert (**1.2-16**) und sich dann in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von Kohlendioxid und Bildung einer Kupferarylspezies (**1.2-18**) einschleibt, wobei das Kupferion die bei der Decarboxylierung entstehende negative Ladung stabilisiert.



Schema 5. *Mechanismus der kupfervermittelten Decarboxylierung von Carbonsäuren.*

Kupfervermittelte Protodecarboxylierungen haben in den letzten Jahrzehnten mehrfach Anwendung in der organischen Synthese gefunden. Eine grundlegende Verbesserung der von Nilsson und Cohen entwickelten Methoden ist jedoch nicht erfolgt. Das Substratspektrum blieb auf aktivierte Derivate beschränkt.³¹

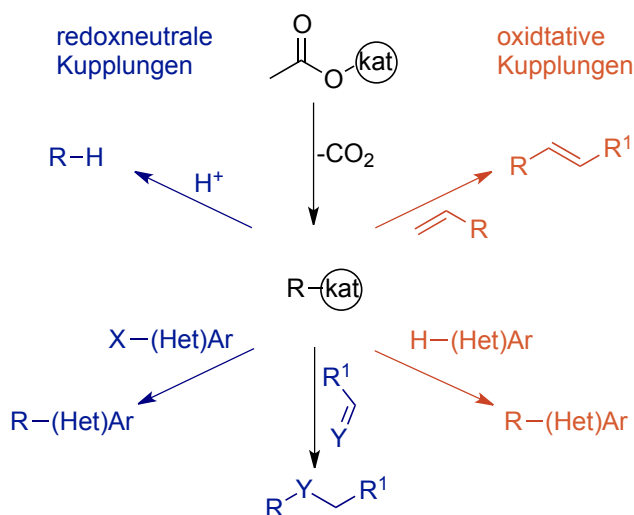
Katalytische Prozesse mit Kupfer konnten nur bei hoch aktivierten Derivaten, wie Malonsäuren und Phenyllessigsäuren verwendet werden. Dieser Nachteil wurde erst durch die Entwicklung neuer, effizienter Cu(I)/4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin Katalysatorsysteme überwunden (Abschnitt 3.1.1), welche im Rahmen von Untersuchungen zur Verbesserung der decarboxylierenden Biarylsynthese nach Goßen erfolgten.

1.2.2 Decarboxylierende Kupplungsreaktionen

Wird bei einer Protodecarboxylierungsreaktion die Protonierung der Aryl-Metall Spezies verhindert, kann diese anschließend mit verschiedenen Kohlenstoffelektrophilen regioselektiv eine neue C–C Bindungsknüpfung eingehen. Bei solchen decarboxylierenden Kupplungsreaktionen kommen einfach erhältliche Salze von Carbonsäuren zum Einsatz, die als Ersatz für teure organometallische Reagenzien dienen.

In den letzten Jahrzehnten gelang es, eine große Anzahl an Übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen zu entwickeln, in denen Carbonsäuren als nukleophilen Bindungspartner für neue C–C Bindungsknüpfungen verwendet wurde. Diese Kupplungsreaktionen lassen sich anhand der Polarität und der Position der Bindungsbildung in fünf verschiedene Kategorien unterteilen. Darunter finden sich Redox-neutrale Kreuzkupplungen mit Aryl-, Vinyl oder Allylelektrophilen, Vinylierungsreaktionen nach Heck,³² direkte Arylierungsprozesse,³² konjugierte Additionen und

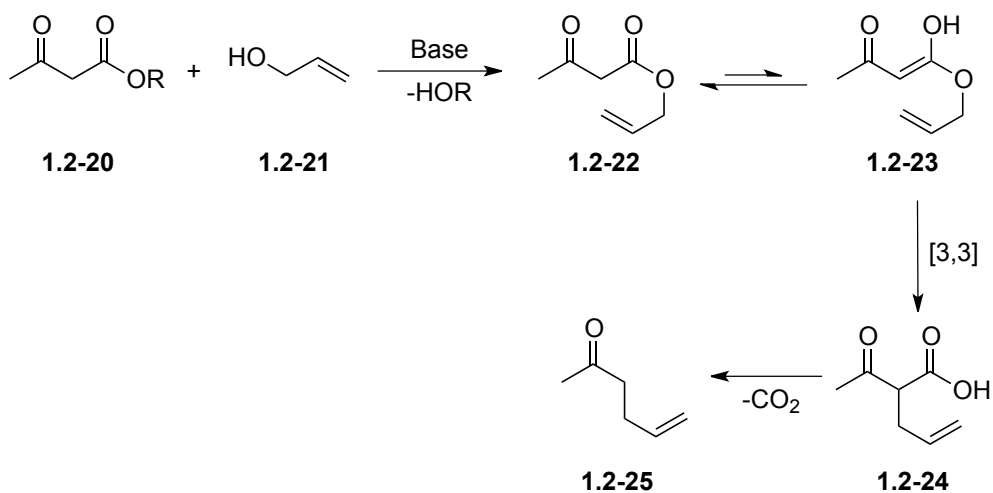
Bindungsknüpfungsreaktionen zwischen Kohlenstoff und Heteroatome (Schema 6). Eine der ältesten decarboxylierenden Kupplungsreaktionen ist die sogenannte Carroll Umlagerung (Schema 7).



Schema 6. Übersicht verschiedener decarboxylierender Kupplungsreaktionen.

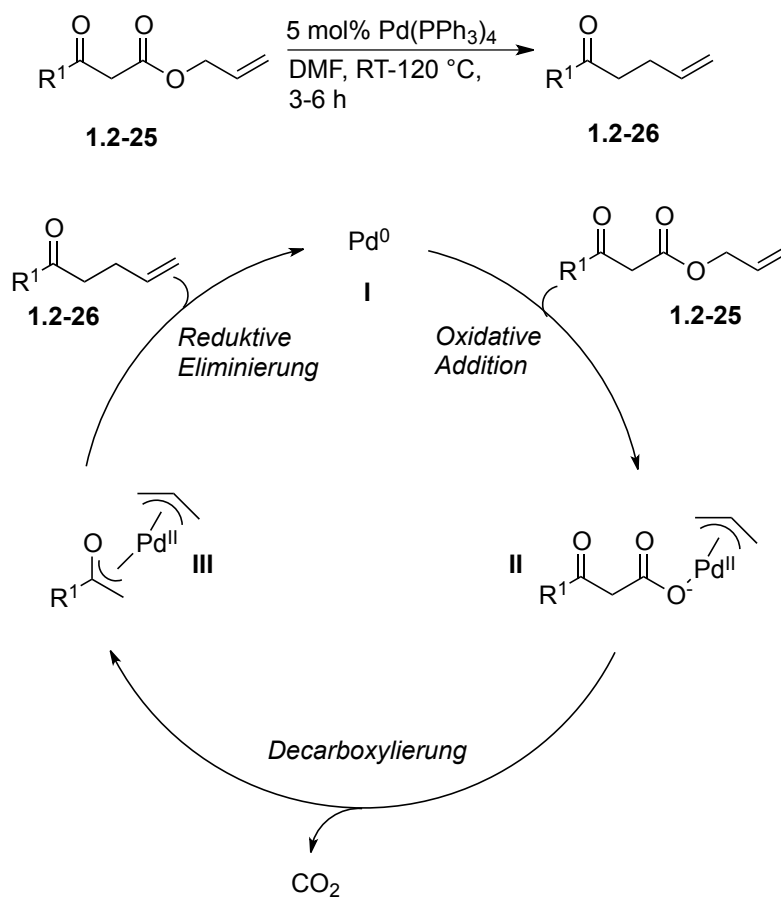
1.2.2.1 Carroll Umlagerung

1940 beschrieb Carroll eine Reaktion bei der β -Ketoester mit Allylalkoholen in Gegenwart einer Base bei hohen Temperaturen von 170 °C zu γ - δ -ungesättigten Verbindungen umgesetzt werden.³³ Im ersten Schritt dieser Reaktion findet eine Umesterung statt, bei der das Allylester (**1.2-22**) der β -Ketosäure gebildet wird. Im nachfolgenden Schritt erfolgt eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, wobei es zur Bildung einer β -Ketosäure (**1.2-24**) kommt. Diese wird im abschließenden Schritt decarboxyliert, sodass sich die gewünschte γ - δ -ungesättigten Verbindung bildet (Schema 7, **1.2-25**).



Schema 7. *Carroll Umlagerung*

1980 berichtete Saegusa über die Oxidative Addition und schnelle Decarboxylierung von Allyl- β -Ketoestern an Palladium.³⁴ Ausgehend von dieser Entdeckung und angelehnt an die Carroll Umlagerung,³³ berichtete Tsuji im selben Jahr über eine palladiumkatalysierte decarboxylierende Allylierung (DcA) von Methylketonen (Schema 8).³⁵ Am Anfang dieser Reaktion addiert ein Pd(0)-Komplex (**I**) oxidativ an einen Allylester (**1.2-25**), wobei ein kationischer π -Allyl-Pd(II)-Komplex (**II**) gebildet wird. Das gebildete β -Oxocarboxylat decarboxyliert in einer Retro-Oxo-En-Reaktion und ein Kohlenstoffnucleophil wird *in situ* erzeugt, welches den π -Allyl-Pd(II)-Komplex (**III**) entweder direkt oder nach erfolgter Koordination angreift. Die reduktive Eliminierung des Produktes regeneriert den ursprünglichen Pd(0)-Komplex (**I**) und schließt den Katalysezyklus.



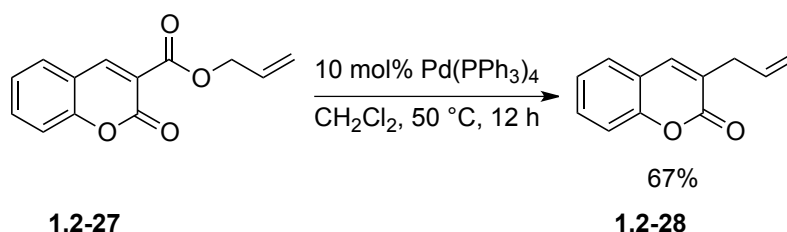
Schema 8. *Katalytische Carroll-Umlagerung nach Tsuji*

Der entscheidende Vorteil dieser Umlagerung ist die Möglichkeit, das Nukleophil und das Elektrophil *in situ* zu generieren. Zudem wird eine höhere Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen erreicht. Grund hierfür ist die nur in katalytischen Mengen vorkommende Bildung von hoch-energetischen Intermediaten. Des Weiteren fällt als einziges Nebenprodukt gasförmiges Kohlendioxid an, wodurch diese Transformationen zu den atomökonomischsten, regioselektivsten C–C-Bindungsknüpfungsreaktionen zählen. Tsuji und Saegusa legten mit dieser Transformation einen Grundstein für eine milde, katalytische Kupplungsvariante der Carroll Umlagerung als Alternative zu Kupplungen von Organometall-Verbindungen mit Arylhalogeniden. Diese Transformation war allerdings auf das β -Ketostrukturmotiv beschränkt. Aufgrund dieses Nachteils fand sie kaum Beachtung in der organischen Synthese.

1.2.2.2 Decarboxylierende Allylierung

Tunge *et al.* griff dieses Thema auf und entwickelte es weiter. Seiner Arbeitsgruppe gelang es, eine decarboxylierende Allylierungsreaktion (DcA) mit einem breiten Substratsektrum zu

entwickeln.³⁶ Sie schafften es, dieses Konzept auf komplexere Allyl- β -Ketoester (**1.2-27**) und β -Keto-ähnliche Systeme zu übertragen. Auf dieser Weise war es nun möglich, die decarboxylierende Allylierung für die Synthese pharmakologisch wichtiger Produkte zu verwenden (Schema 9).



Schema 9. *Decarboxylierende Allylierung nach Tunge*

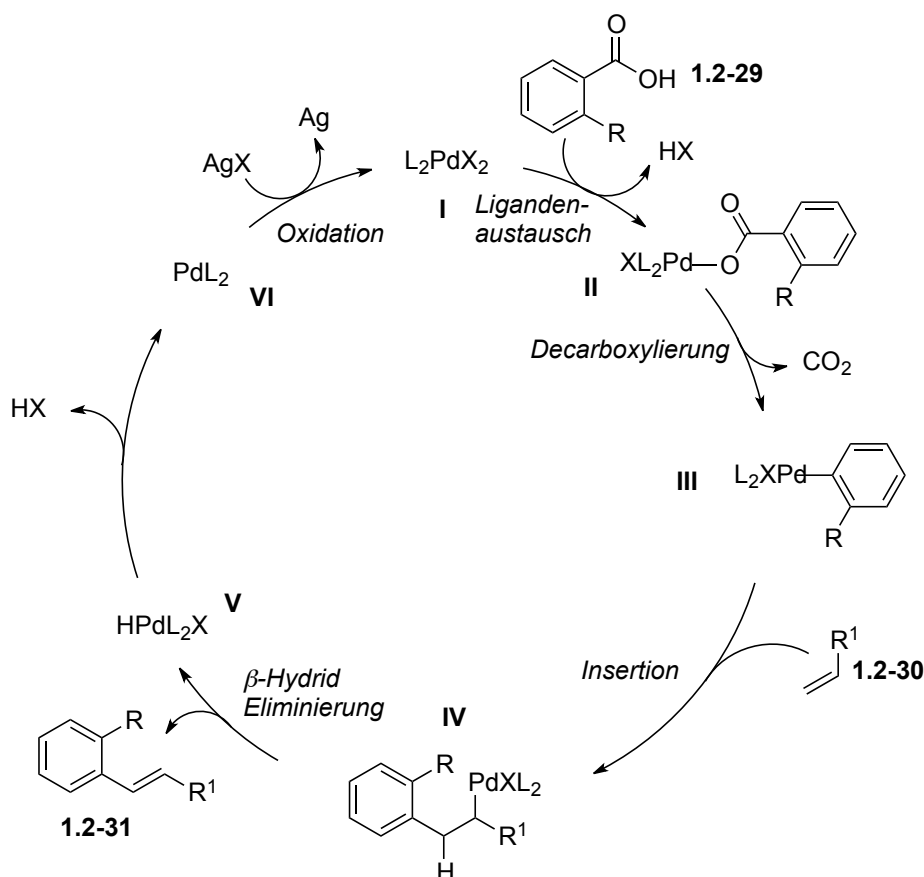
Basierend auf der von Tunge entwickelten Methode wurden diverse Naturstoffe synthetisiert. Der Gruppe von Brian Stoltz gelang es, zahlreiche Naturstoffe mit Hilfe von chiraler Phosphinliganden enantioselektiv aufzubauen.³⁷ Die Arbeiten von Tunge und Stoltz ebneten den Weg für die Verwendung der DcA in der organischen Synthese.

Auf diesen Arbeiten aufbauend konnten verschiedenste Anwendungen der decarboxylierenden Allylierung entwickelt werden, welche diese Transformation zu einer etablierten Synthesemethode in der organischen Chemie machten.³⁸ Trotz dieser zahlreichen Entwicklungen litt die DcA jedoch immer noch daran, dass es nicht möglich war ein durch Decarboxylierung *in situ* erzeugtes, instabiles Acylanion für die Kupplung zugänglich zu machen.³⁹

1.2.2.3 Decarboxylierende Heckreaktion

Myers et al., stellten 2002 erstmals eine neue Pd-katalysierte decarboxylierende Kupplung vor.⁴⁰ Bei ihrer Methode war es erstmals möglich, Arylcarbonsäuren (**1.2-29**) mit Olefinen (**1.2-30**) unter Bildung von Vinylarenen (**1.2-31**) zu kuppeln. Dieser Prozess konnte nun auf heteroaromatische 2-Carbonsäuren oder *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren angewendet werden. Bei den olefinischen Substraten ist die Anwendungsbreite auf Styrole, Acrylate und cyclohexanone erweitert worden. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde aus NMR Studien und Röntgenstrukturanalysen postuliert (Schema 10). Beim ersten Schritt in diesen Katalysezyklus wird durch Extrusion von CO₂ aus einem Palladium(II) Carboxylat (Schema 10, **II**) ein Arylpalladium(II) Intermediat (Schema 10, **III**) gebildet. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der ursprünglich postulierten oxidativen Addition eines

Pd(0) an ein Arylhalogenid in der traditionellen Heck Reaktion.⁴¹ Die folgenden Reaktionschritte sind bei beiden Prozessen identisch, allerdings wird bei der decarboxylierenden Heckreaktion ein zusätzlicher Oxidationsschritt benötigt, um das gebildete Pd(0) in Pd(II) zu reoxidieren und somit den Katalysezyklus zu schließen.



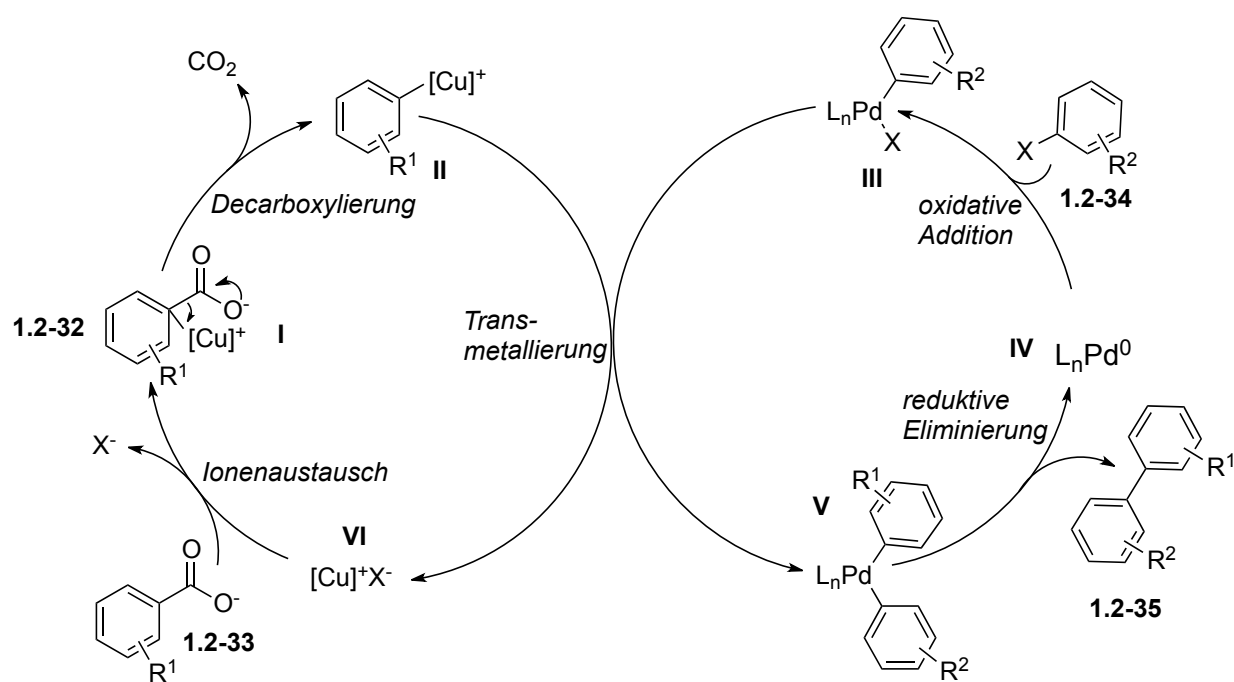
Schema 10. Decarboxylierende Heck-Olefinierung von Carbonsäuren.

Diese Reaktionen hatten den Nachteil, dass sie nur eine geringe Substratbreite aufwiesen. Grund hierfür ist die Verwendung monometallischer Katalysatorsysteme, bei denen Palladium den Decarboxylierungsschritt vermittelt. Palladium hat allerdings den Nachteil, dass es die Extrusion von CO_2 nur bei einer geringen Anzahl an speziellen Carbonsäuren wie z.B. β -Oxocarbonsäuren vermitteln kann.

Die zentrale Problematik der geringen Substratbreite konnte erstmals bei der von Goossen et al. entwickelten decarboxylierenden Biarylsynthese gelöst werden. Hierfür wurden Katalysatoren entwickelt, welche die Decarboxylierung effizienter als Palladium vermitteln können und dieser lediglich als Co-Katalysator auftritt, welches den Kupplungsschritt katalysiert. In diesem Zusammenhang wurde eine Vielzahl aktiver Katalysatoren entwickelt, die auf verschiedenste Substrate angewendet werden können.

1.2.2.4 Decarboxylierende Biarylsynthese

Dem Arbeitskreis Gooßen gelang es 2006 erstmals, aromatische Carbonsäuren als Substrate für die Synthese von Biarylen zu gewinnen.⁴² Im Gegensatz zu traditionellen Kreuzkupplungen, 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. Bei dieser neu entwickelten decarboxylierenden Kreuzkupplung konnte zum ersten Mal 2-Nitrobenzoesäure mit verschiedensten Arylbromiden gekuppelt werden. Entscheidend hierfür war die Verwendung eines bimetalischen Cu/Pd-Katalysatorsystems, das die Extrusion von CO₂ aus den Carbonsäuren ermöglichte und so in Cu-Organyle überführte, die anschließend von einem Pd-Cokatalysator mit einem Kohlenstoffelektrophil verknüpft wurden (Schema 11).



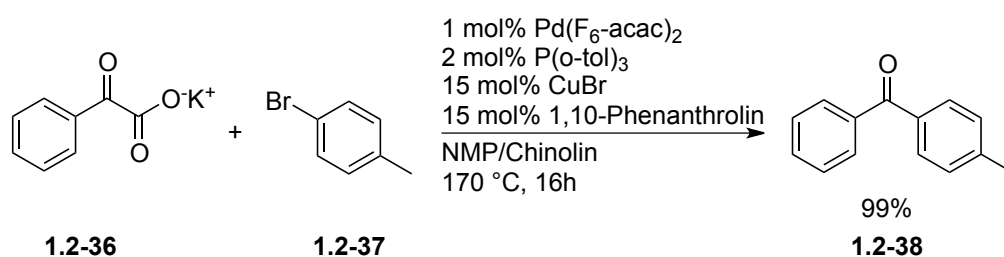
Schema 11. Mechanismus der Decarboxylierenden Biarylsynthese von Gooßen et al.

Der Mechanismus der decarboxylierenden Kreuzkupplung beginnt analog zu dem der kupfervermittelten Decarboxylierung. Die Kupferspezies (Schema 11, I) koordiniert zuerst an das Carboxylatsauerstoffatom und schiebt sich anschließend über das Aryl- π -System in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von Kohlendioxid und Bildung einer Arylkupferspezies (Schema 11, II) ein. Gleichzeitig addiert das Arylhalogenid oxidativ an eine koordinativ

ungesättigte Palladium(0)-Spezies. Wie bei einer klassischen Kreuzkupplung, folgt nun eine Transmetallierung, bei der die Arylgruppe unter Freisetzung von Kupferhalogenid vom Kupfer- auf das Palladiumatom übertragen wird (Schema 11, V). Durch reduktive Eliminierung wird das Produkt 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 Kupferhalogenid (Schema 11, VI) erforderlich.

In den vergangenen Jahren ist es gelungen, diese Reaktion entscheidend weiterzuentwickeln und für eine großtechnische Nutzung attraktiv zu machen. Durch die Verwendung von Cu(I)/Phenanthrolin Komplexen gelang es, die Reaktion auch hinsichtlich des Kupfers katalytisch zu gestalten.⁴³ Die Effizienz der Palladium-Katalysatoren konnte durch den Einsatz von sterisch anspruchsvollen, elektronreichen Phosphinen erhöht werden, sodass eine breite Verwendung von Chloraromaten als elektrophile Bindungspartner möglich war.⁴⁴ Durch weitere Entwicklungen der Palladiumkatalysatoren und der Reaktionsbedingungen konnte die Substratbreite der decarboxylierenden Biarylsynthese auf kostengünstige Aryltosylate erweitert werden.⁴⁵

Im Arbeitskreis Goßen gelang es zudem, mit einem Bimetallischen Pd/Cu Katalysator eine neue Arylketonsynthese ausgehend von α -Oxocarbonsäuresalzen (**1.2-36**) zu entwickeln (Schema 12).⁴⁶ Bei diesem einstufigem Prozess wurde der Zugang zu biologisch wichtigen Arylketonen (**1.2-38**) ermöglicht.



Schema 12. Nutzung von α -Oxocarbonsäuren zur Arylketonsynthese

Das Besondere an dieser Umsetzung ist die Generierung des Acylanions, welcher *in situ* gebildet wird und sofort für die Kreuzkupplung zur Verfügung steht. Dies steht im Gegensatz zu traditionellen Umpolungsreaktionen der Carbonylfunktion, bei denen durch eine Umwandlung eines Aldehyds in das entsprechende Acetal, Cyanhydrin oder Thioacetal, die Reaktivität des elektrophilen Carbonylkohlenstoffs umgekehrt wird.⁴⁷ Durch diese Methode

wird auf die Verwendung von aufwendigen Schutzgruppen verzichtet und die Synthese enorm erleichtert.

Bei dieser Reaktion verläuft der Katalysezyklus analog zur decarboxylierenden Biarylsynthese (Schema 11). Als erster Schritt erfolgt ein Anionenaustausch gefolgt von der Decarboxylierung des α -Oxocarboxylat am Cu(I)/1,10-Phenanthrolin Komplex. Gleichzeitig wird der Acylrest auf eine Pd-Aryl-Spezies transmetalliert, welche aus der oxidativen Addition von Arylhalogeniden an einen Pd(0)-Komplex hervorgegangen ist. Im letzten Reaktionsschritt setzt die reduktive Eliminierung das Produkt frei. Synchron hierzu wird der ursprüngliche Pd(0)-Katalysator freigesetzt und steht für einen weiteren Zyklus bereit. Die Umpolung erfolgt bei diesem Prozess, indem die elektrophile Oxo-Gruppe formal in ein Cu-stabilisiertes Acylanionen-äquivalent umgewandelt wird.

1.3 Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität

In der organischen Chemie gibt es wenige fundamentale Gesetze, die allgemeine Gültigkeit finden. Eines der Beispiele für ein solches Gesetz ist das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität (PMR).⁴⁸ In der chemischen Forschung allerdings, fand das PMR bislang wenig Verwendung. Obwohl es in chemischen Lehrbüchern für fortgeschrittene organische Chemie weit verbreitet ist, konnte es in der Forschung kaum verwendet werden. Seine Nutzung beschränkt sich hier auf gelegentliche Erklärungen von Reaktionsmechanismen und Plausibilitätsstudien.⁴⁹ Es hat aber auch für kontroverse Diskussionen und Verwirrung in der chemischen Gesellschaft gesorgt.⁵⁰

1.3.1 Das Prinzip des detaillierten Gleichgewichts

Das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität kann bis zum Prinzip des detaillierten Gleichgewichts (PDG) zurückverfolgt werden.⁵¹ Dieses Prinzip ist wiederum aus einer Ableitung der statistischen Mechanik entstanden und ist eher als eine mathematische Beziehung anzusehen.

Das PDG besagt, dass bei jeder Elementarreaktion der aktivierte Zustand in beide Richtungen derselbe sein muss.⁵² Dieses Prinzip ist immer gültig. Dabei ist es unwichtig, ob sich ein System im Gleichgewicht befindet oder nicht. Selbst unter Bedingungen, die weit weg vom Gleichgewicht entfernt liegen, nimmt die Rückreaktion keinen Reaktionsweg der energetisch über den der Hinreaktion liegt (Abbildung 1).

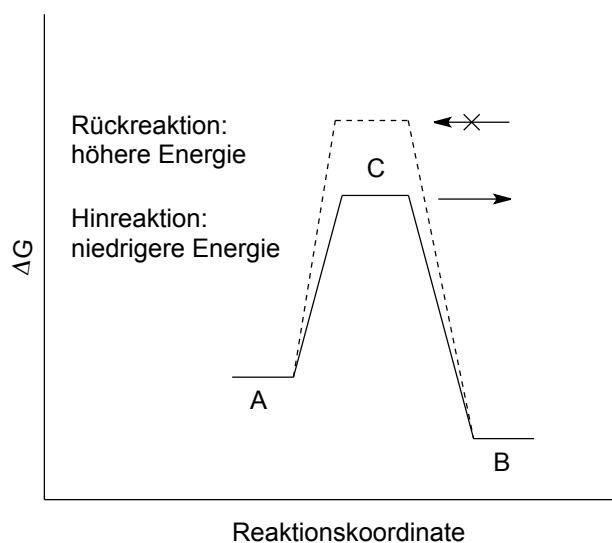
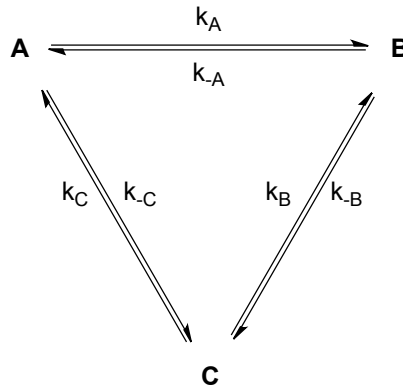


Abbildung 1. Energiediagramm einer reversiblen Reaktion.

Onsager beschrieb dieses Verhältnis anhand von Geschwindigkeitskonstanten. Er nahm dazu eine Dreiecksreaktion als Beispiel für ein Netzwerk von Elementarreaktionen (Schema 13) an.⁵³ Daraus entwickelte er eine reziproke Gleichung (Gleichung 1), welche die Beziehung zwischen den Geschwindigkeitskonstanten untereinander darstellt.



Schema 13. *Onsagers Dreiecksreaktion.*

Hierbei ist es ersichtlich, dass im Gleichgewichtszustand die Bildungsrate von **B** *via* **C** mit Bildungsrate von **A** *via* **C** übereinstimmt (Gleichung 1). Somit konnte er den Beweis erbringen, dass der Reaktionsfluss in beiden Reaktionsrichtungen über denselben Pfad verläuft und somit identisch sein muss. Darauf beruhend, dass Gleichung 1 allein auf Geschwindigkeitskonstanten basiert, kann die Unabhängigkeit des PDG vom Gleichgewichtszustand bewiesen werden.

$$\left(\frac{k_A}{k_{-A}} \right) \left(\frac{k_B}{k_{-B}} \right) \left(\frac{k_C}{k_{-C}} \right) = 1$$

Gleichung 1. *Gleichung über den Gleichgewichtszustand einer Dreiecksreaktion.*

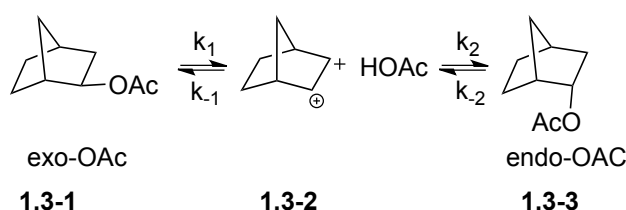
Im Einklang mit dem PMR steht die Aussage, dass bei einer mehrstufigen Reaktion im Gleichgewicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt derselbe ist wie bei einer Hin- oder Rückreaktion.⁵⁴ Hierbei muss beachtet werden, dass das Gleichgewichtskriterium besonders wichtig ist, denn der geschwindigkeitsbestimmende Schritt kann bei einer Reaktion im Gleichgewicht von dem bei einer vom Gleichgewicht weit entfernten Reaktion variieren. Bemerkenswert ist, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt auf zwei verschiedene Arten definiert werden kann: Zum einen als der langsamste Reaktionschritt und zum anderen als der Schritt, welcher den Übergangszustand mit der höchsten freien Energie inne hat.⁵⁵

1.3.2 Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität in der Organischen Chemie

In der organischen Chemie wird das PMR für zwei verschiedene Anwendungen benutzt. Zum einen greift man darauf zurück, wenn mehrstufige Reaktionsmechanismen überprüft werden, die reversible Reaktionen als Zwischenschritte beinhalten. Zum anderen werden Reaktionsmechanismen, die entweder sehr schnell oder sehr langsam verlaufen mit dessen Hilfe erklärt.

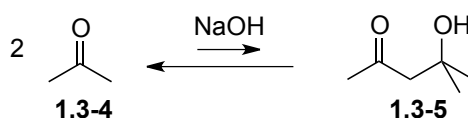
Ein Beispiel für diese erste Art der Anwendung ist die von Hammett angeführte Überprüfung des Mechanismus der Hydrolyse von δ -Thiovalerolactone, welche Imidazol katalysiert verläuft.⁵⁶ Insbesondere wurde hier der Bildungsweg des Imidazol Intermediats untersucht.

Die zweite Art der Anwendung des PMR kam bei der Entschlüsselung des Mechanismus der Reaktion eines Norbornyl-kations (**1.3-2**) mit Essigsäure zum Tragen⁵⁷ (Schema 14). Der Mechanismus der Rückreaktion, die Solvolyse eines Norbornylacetats (**1.3-3**), war schon aus einer vorangegangenen Studie bekannt.⁵⁷ Die Hinreaktion wurde in dieser Studie näher untersucht. Mithilfe des PMR konnte die Hinreaktion erklärt und dargestellt werden.



Schema 14. Reaktion eines Norbornylkations mit Essigsäure.

Auch bei der Entschlüsselung der Aldolkondensation von Aceton (**1.3-4**) kam das PMR zum Einsatz.⁵⁸ Bei dieser Reaktion liegt das Gleichgewicht stark auf der Seite des Acetons (**1.3-4**) was eine genaue Betrachtung der Aldorreaktion als nicht plausibel erscheinen lässt (Schema 15).



Schema 15. Aldolkondensation von Aceton.

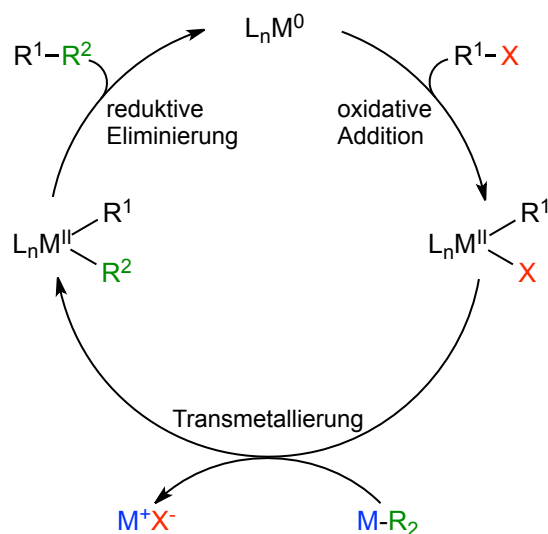
Die Aldol Reaktion ist zu langsam im Vergleich zur retro-Aldol Reaktion. Der Mechanismus der Aldol Reaktion konnte jedoch aus dem für das PMR leichter zugänglichen Mechanismus der retro-Aldol Reaktion erklärt werden.

Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität stößt jedoch bei manchen Reaktionen an seine Grenzen. Ein Beispiel hierfür sind photochemische Prozesse, bei denen die Reaktion durch einen lichtinduzierten Aktivierungsschritt in Gang gesetzt wird.⁵⁹ In diesen Fällen kann die aktive Spezies auf einem anderen Weg zerfallen als sie gebildet wurde. Dies macht die Umkehrung der Reaktion unmöglich.

1.3.3 Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität in der Katalyse

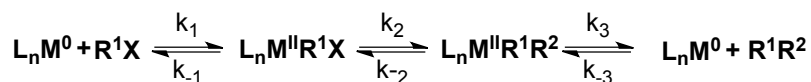
Das PMR kann auch bei der Betrachtung von Katalysezyklen angewendet werden ohne seine Gültigkeit zu verlieren. Wenn das Onsager'sche Dreieck genauer betrachtet wird, fällt auf, dass dieses große Ähnlichkeiten mit einem Katalysezyklus hat. Laut Onsager stehen die Geschwindigkeitskonstanten der Rückreaktionen in einem Dreiecksreaktionsnetzwerks (Schema 13) in einer inversen Beziehung zueinander. Genauer bedeutet es, dass wenn die Reaktionen für die Bildung von **B** aus **A** und **C** aus **B** stark vorwärts getrieben werden, die Reaktion von **C** nach **A** in die entgegengesetzte Richtung gefördert wird.

Die maximale Effizienz erreicht ein Katalysezyklus, wenn er nahe am Gleichgewicht verbleibt.⁶⁰ Knowles und Albery konnten dies theoretisch sowie praktisch am Beispiel der Triosephosphatisomerase zeigen. Dieses Enzym, welches im Körper für die Synthese von ATP eine entscheidende Rolle spielt, hat im Laufe der Evolution eine fast perfekte Effizienz entwickelt.⁶¹ Bei jedem produktiven Katalysezyklus wird eine bestimmte Menge Produkt hervorgebracht, welche nicht mehr in den Zyklus einfließen kann (Schema 16). Somit befindet sich laut Definition jeder Katalysezyklus, welcher eine bestimmte Menge Produkt in einer Zeiteinheit bildet, außerhalb des detaillierten Gleichgewichts. Dies jedoch verlangt eine genauere Betrachtung von produktiven Katalysezyklen.



Schema 16. *Einfacher Katalysezyklus.*

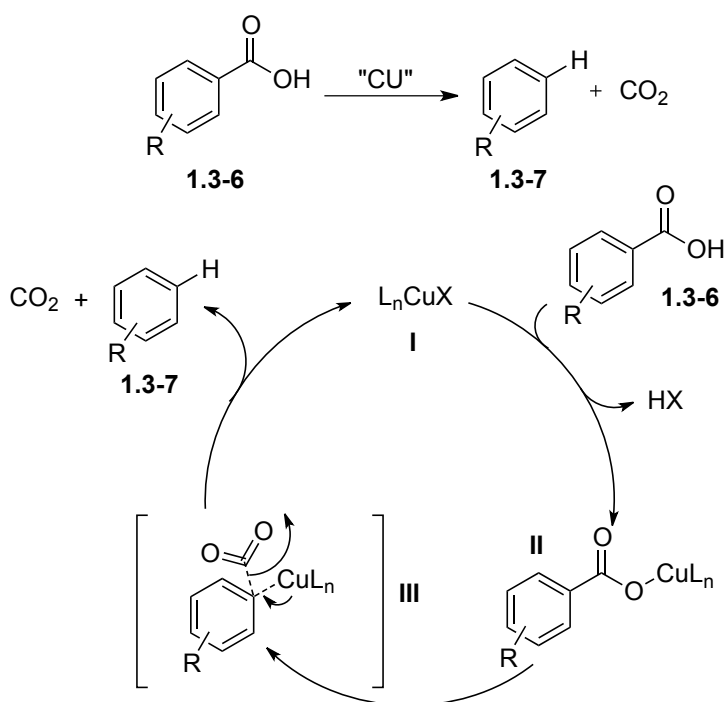
Bei genauerer Betrachtung eines einfachen produktiven Katalysezyklus wird ersichtlich, dass auch dieser dem PMR folgt. Bei Betrachtung des Systems im Gleichgewicht findet keine Nettobildung von **R¹R²** und es findet auch kein Nettoverbrauch von **R¹-X** statt (Schema 17).



Schema 17. *Lineare Darstellung eines Katalysezyklus.*

Die Werte für die Geschwindigkeitskonstanten folgen denen aus einem Katalysezyklus, welcher sich im Gleichgewicht befindet und somit dem PDG folgt.

Eine weitere katalytische Reaktion, auf die sich das PMR anwenden ließe, ist die übergangsmetallkatalysierte Protodecarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren (Schema 18).⁶² Diese Reaktion spielt bei den meisten Decarboxylierenden Kupplungsreaktionen eine Schlüsselrolle. Besonders bei der von Goßen entwickelten Decarboxylierenden Biarylsynthese hat dieser Reaktionsschritt einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf (Schema 18).⁶³



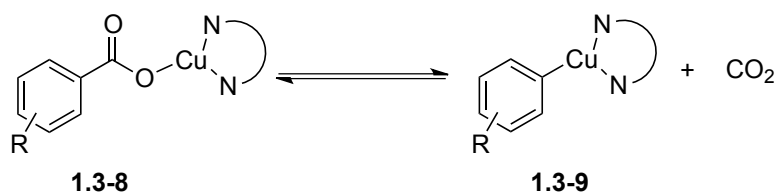
Schema 18. *Katalysezyklus einer Protodecarboxylierung.*

Angefangen mit einer Salzmetathese tauscht das Kupferkation **I** sein Gegenion mit einem Carboxylat aus, und unter Extrusion von Kohlendioxid wird aus dem entstandenen Cu-Carboxylat **II** eine Aryl-Kupfer-Spezies **III** gebildet. Da dieser Zyklus einen produktiven Katalysezyklus darstellt, sollte angenommen werden, dass auch hier das PMR seine Gültigkeit hat. Somit müsste ein Katalysator, welcher die Hinreaktion gut katalysiert, ebenso gut für die Rückreaktion geeignet sein.

1.3.4 Das PMR und Carboxylierungsreaktionen

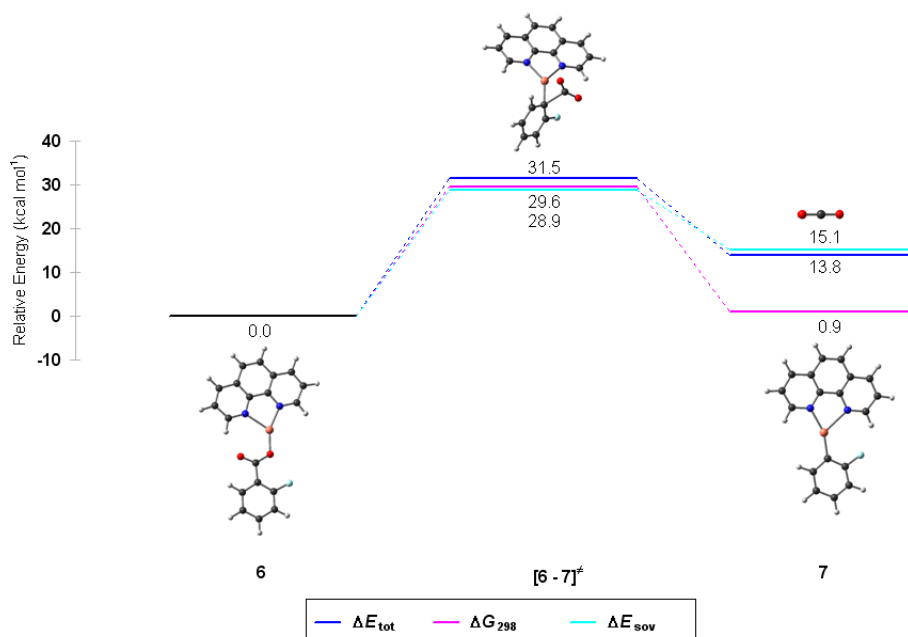
Ausgehend von der Annahme der allgemeinen Gültigkeit des PMR, müssten bei genauerer Betrachtung der im Arbeitskreis Goößen entwickelten Decarboxylierenden Kreuzkupplung beide Rückreaktionen stattfinden können. Um dies zu erforschen, soll besonders der Decarboxylierungsschritt näher untersucht und bessere Katalysatoren hierfür entwickelt werden.

DFT Kalkulationen von Dipl. Chem. Andreas Fromm haben die Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung von 2- und 4- Fluorbenzoesäure erforscht. Hierbei wurde der Kupfervermittelte Extrusionschritt von CO₂ näher untersucht (Schema 19).



Schema 19. *Kupferkatalysierte Extrusion von CO₂*.

Diese Kalkulationen ergaben für beide Kupfer Carboxylate, dass bei der Verwendung eines Kupferbasierten Katalysatorsystems der Decarboxylierungsschritt endergon verläuft (Abbildung 3). Dementsprechend verläuft die entgegengesetzte Reaktion, also der Carboxylierungsschritt, exergon. Somit kann die Kupferkatalysierte Carboxylierung als thermodynamisch günstige Reaktion angesehen werden.



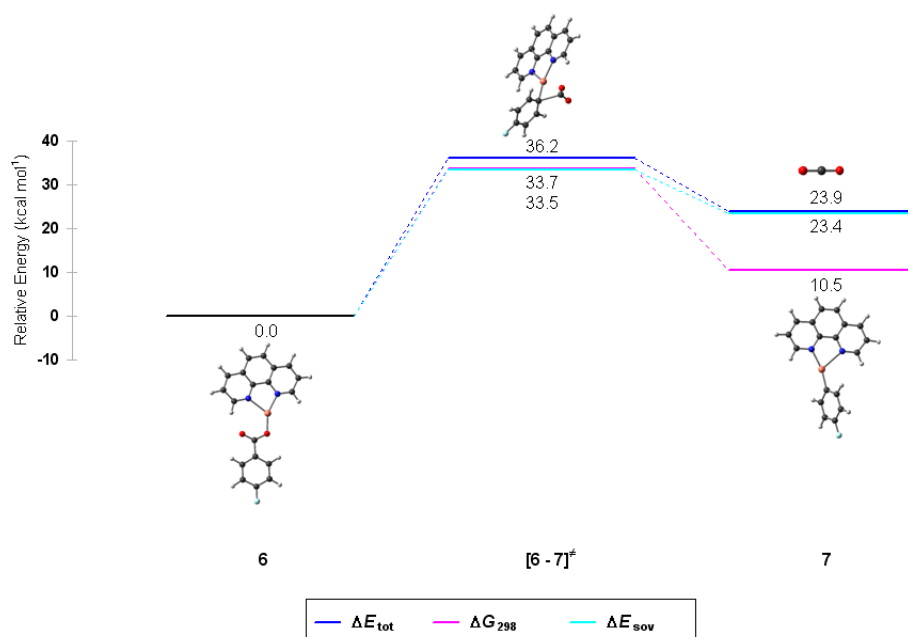


Abbildung 3. *Energiediagramme der Extrusion von CO₂ aus 2- und 4-Fluorbenzoesäure.*

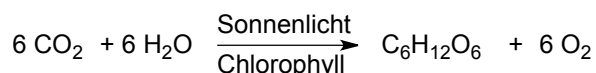
Greift man nun den Grundgedanken des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität auf, ließe sich so die prinzipielle Machbarkeit einer neuen Carboxylierungsreaktion von nicht aktivierten Aromaten begründen. Zuvor werden jedoch effiziente Katalysatorsysteme für die Decarboxylierungsreaktion benötigt. Diese können anschließend für die umgekehrte Reaktion der Carboxylierung eines Aromaten angewendet werden.

Die Betrachtung des PMR stellt eine elegante Herangehensweise, für die Entwicklung neuer Synthesemethoden, in der Chemie dar.

1.4 Nutzung von CO₂ als C₁-Baustein in der Chemie

Kohlendioxid gehört in freier oder gebundener Form zu den beachtlichsten Kohlenstoffquellen auf unserem Planeten. Seine Konzentration in unserer Atmosphäre beträgt zur Zeit 0,039 Vol.-% (390 ppm).⁶⁴ Dabei wird geschätzt, dass die Gesamtmenge an CO₂ in der Atmosphäre und den Ozeanen 10¹⁴ Tonnen Kohlenstoff entsprechen.⁶⁵ Bei der Photosynthese (Schema 20) wird energiearmes CO₂ mit Hilfe des Sonnenlichts in den Pflanzen, genauer den Chloroplasten, mit Wasser zu Kohlenhydraten und Sauerstoff umgesetzt.⁶⁶ Auf diese Weise werden jährlich geschätzte 200 Milliarden Tonnen Biomasse produziert. Diese Mengen stellen die Photosynthese bezüglich der umgesetzten Stoffmenge an die Spitze aller chemischen Syntheseprozesse. Menschen und Tiere geben über die Atmung und den Abbau organischer Substanzen aber im vergleichbaren Umfang CO₂ wieder in die Atmosphäre ab. Dies führt zur Einstellung eines wichtigen ökologischen Gleichgewichts.

Durch die Photosynthese inspiriert, wurden lichtinduzierte CO₂ Fixierungs- oder Reduktionsreaktionen in der Wissenschaft eingehend untersucht, um sie für eine Nutzung in der organischen Synthese nutzbar zu machen. Dadurch konnten Reaktionen entwickelt werden, in denen CO₂ zu Kohlenmonoxid,⁶⁷ Methanol,⁶⁸ Oxalate und Methan über homogene, heterogene oder enzymatische Katalyse reduziert werden.⁶⁹



Schema 20. *Übersicht der Photosynthese.*

Die Nutzung von CO₂ als C₁-Baustein kann den Zugang zu wertvollen organischen Molekülen ermöglichen. Besonders interessant ist hierbei die Synthese wichtiger Polymere, komplexer organischer Moleküle oder Carbonsäuren, die in anderen chemischen Prozessen weiterverwendet werden können.⁷⁰

Industriell erscheint die Verwendung von CO₂ besonders sinnvoll, wenn man einen verantwortungsvollen Umgang mit CO₂ anstrebt und seine Ressourcennutzung optimieren will (Abbildung 4).⁷¹ Obwohl der Einsatz von Kohlendioxid noch keinen greifbaren Beitrag zur Reduzierung des CO₂-Ausstoßes leisten kann, steigen seine Anwendungsmöglichkeiten. Zudem gehört CO₂ zu den preiswertesten und ökologisch wertvollsten Kohlenstoffquellen. Jegliche Verwendung von CO₂ in der chemischen Synthese, sowohl zur Wertschöpfung durch

das entstandene Produkt, als auch zur Kostensenkungen verursacht durch den EU-Emissionshandel in Form von Umweltzertifikaten, ist wünschenswert. Mit diesem Instrument können Kosten nicht nur reduziert werden, sondern es lassen sich sogar Gewinne durch den Verkauf von überschüssigen Umweltzertifikaten erzielen.

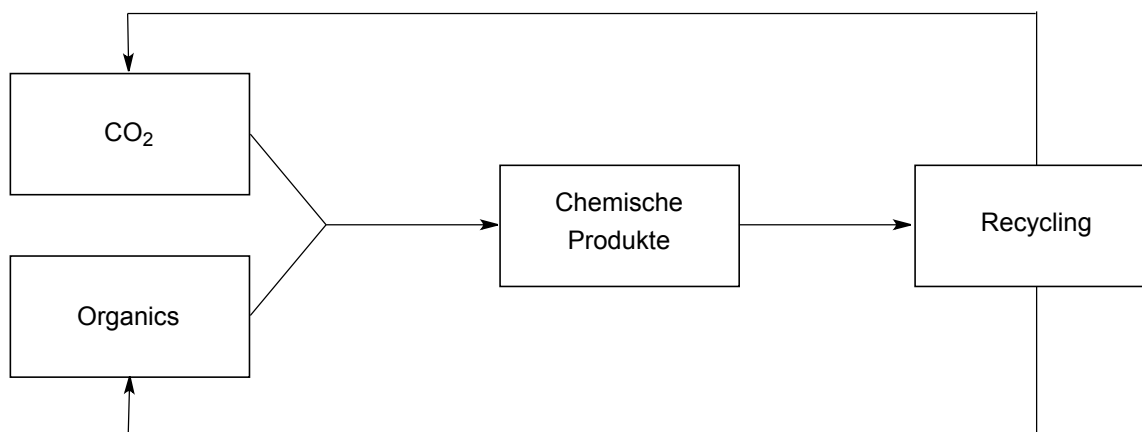


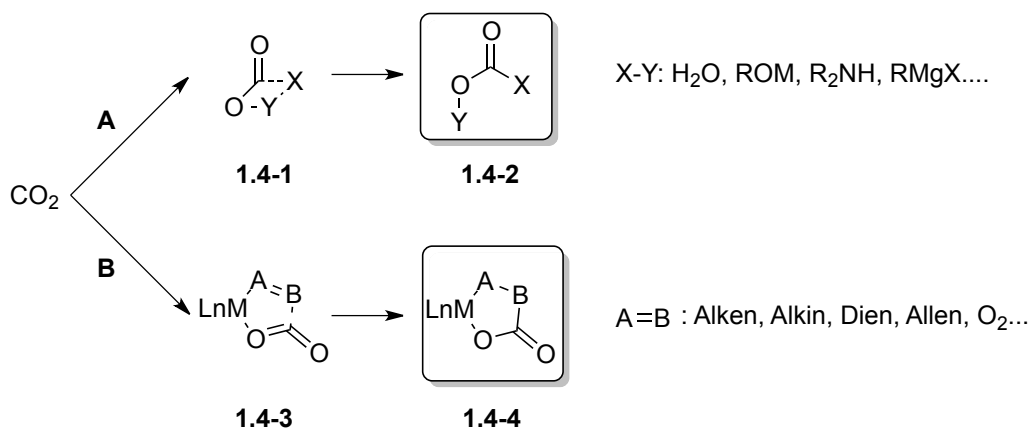
Abbildung 4. CO₂ als Grüner Baustein.

1.4.1 Die Eigenschaften von CO₂

Die synthetische Nutzung von CO₂ stellt sich als eine besondere Herausforderung dar. Eines der größten Probleme ist, dass CO₂ gemeinsam mit Wasser sehr oft das thermodynamische Endprodukt zahlreicher chemischer Prozesse darstellt.⁷² Kohlenstoffdioxid ist ein lineares Molekül, Kohlenstoff liegt hier in seiner höchsten Oxidationsstufe vor - , wobei Kohlenstoff in seiner höchsten Oxidationsstufe vorliegt.⁷³ Um es zu nutzen, müssen Wege gefunden werden es zu aktivieren, da es sehr stabil ist und eine niedrige Grundenergie besitzt.

Es ist gelungen einige Reaktionen zu entwickeln, in denen die Nachteile der thermodynamischen Eigenschaften von CO₂ überwunden werden konnten. So hat CO₂ aufgrund des Elektronenmangels des Carbonyl Kohlenstoffs eine hohe Affinität zu Nukleophilen und Elektronen-donoren. Kohlendioxid agiert als Lewis Säure, welche rasch mit basischen Verbindungen Reaktionen eingehen kann (Schema 21).⁷³ Zudem ist bekannt, dass CO₂ bereitwillig mit organometallischen Reagenzien, wie Grignard oder Organolithium Verbindungen, schon bei niedrigen Temperaturen reagiert.⁷⁴ So können Wasser, Alkoxide und Amine in ähnlicher Weise an CO₂ addieren, um Verbindungen mit Carboxyl- oder Carboxylatgruppen zu bilden (Pfad A). Es wurden auch Prozesse entwickelt, welche die Kupplung von CO₂ mit organischen Substraten ermöglichen. Hierbei wird das CO₂ während

der Reaktion mithilfe eines niedervalenten Metallkomplexes aktiviert (Pfad B). Diese Methoden stellen, durch die Nutzung hochenergetischer Startmaterialien und der Bildung stöchiometrischer Mengen an Abfall, die Vorteile der Nutzung von CO₂ in den Hintergrund.



Schema 21. Mögliche Strategien für Anwendungen von CO₂.

Eine mögliche Methode, diese Nachteile zu überwinden, ist es, Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zu entwickeln, welche die erforderliche Aktivierungsenergie einer CO₂-Umsetzung deutlich herabsetzen und gleichzeitig die Reaktionsgeschwindigkeit steigern können (Abbildung 5).⁷⁵

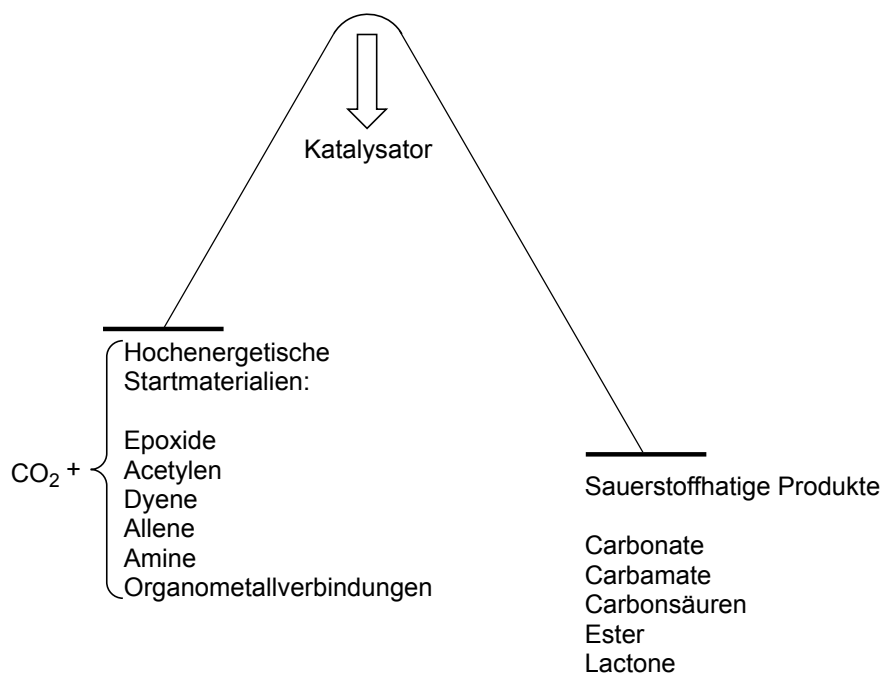
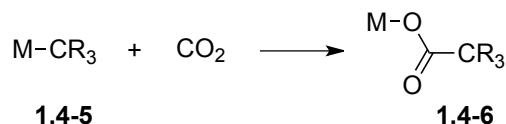


Abbildung 5. Organische Synthese mit CO₂.

Eine mögliche Strategie, um dies zu erreichen, ist es, durch eine Änderung des Bindungswinkels von CO₂ das Kohlenstoff so elektrophil zu machen, dass es weitere Reaktionen eingehen kann.⁷⁶ Diese Aktivierung ist notwendig, um die Insertion von CO₂ in eine bestehende Metall-Kohlenstoff-Bindung zu ermöglichen (Schema 22).⁷⁷



Schema 22. CO₂ Insertion in M-C Bindungen.

CO₂ ist ein schwaches Elektrophil und benötigt ein Lewis-basisches Metallzentrum für die Koordination. Von allen möglichen Koordinationsmodi sind die häufigsten und aus Sicht der Katalyse praktischsten die σ-Bindung des Metall- und des Kohlenstoffatoms (Abbildung 23, 1.4-7) und die π-Koordination einer C=O-Bindung an das Metallzentrum (Abbildung 23, 1.4-8).⁷⁸ σ-Koordiniertes CO₂ ist zwar bekannt,⁷⁹ jedoch schwierig, da die Koordination des CO₂ am Metall durch die Gestalt der Liganden erzwungen wird.

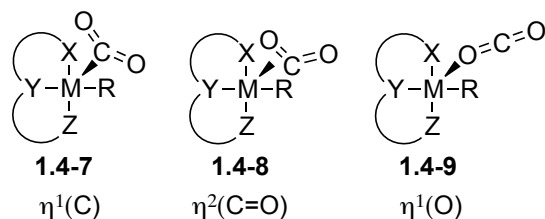
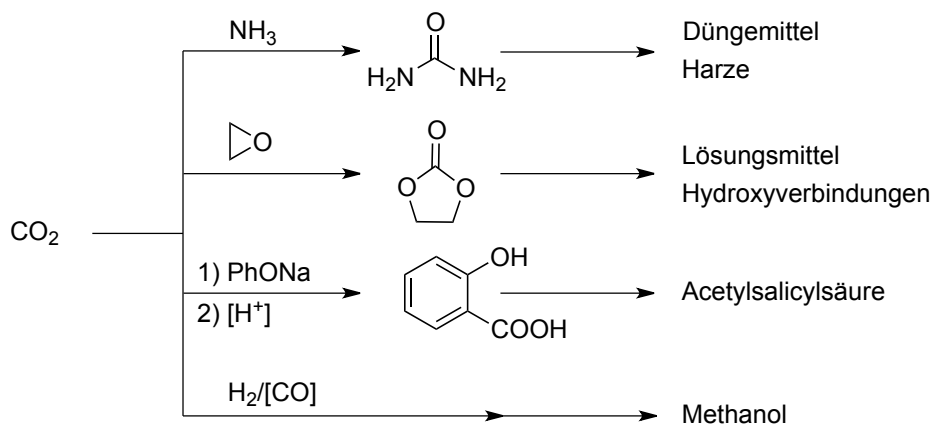


Abbildung 23. Bindung von CO₂ an Metallkomplexen.

Trotz der zahlreichen Prozesse, die entwickelt wurden, um CO₂ entweder als direkten Liganden an Metallzentren oder als Reaktanten mit Liganden zu aktivieren, gibt es bisher nur wenige katalytischen Konzepte zur Aktivierung von CO₂. Die Aufgabe heutiger Forschung besteht darin, eine Route zur Aktivierung oder Transformierung von CO₂ mit katalytischen Mengen eines molekularen Katalysators zu erschließen.

Aufgrund der großen Herausforderungen bei der Nutzung von Kohlenstoffdioxid konnten bisher erst wenige großtechnische Prozesse entwickelt werden, in denen CO₂ als C₁-Baustein für die organische Synthese genutzt wird. Heute wird CO₂ in der chemischen Industrie hauptsächlich bei der Harnstoffsynthese, der Synthese zyklischer Carbonate, das Kolbe-Schmitt Verfahren zur Synthese von Salicylsäure und die Methanolsynthese verwendet (Schema 24).⁸⁰ Zusätzlich wurden andere carboxylierende Verfahren entwickelt, die jedoch

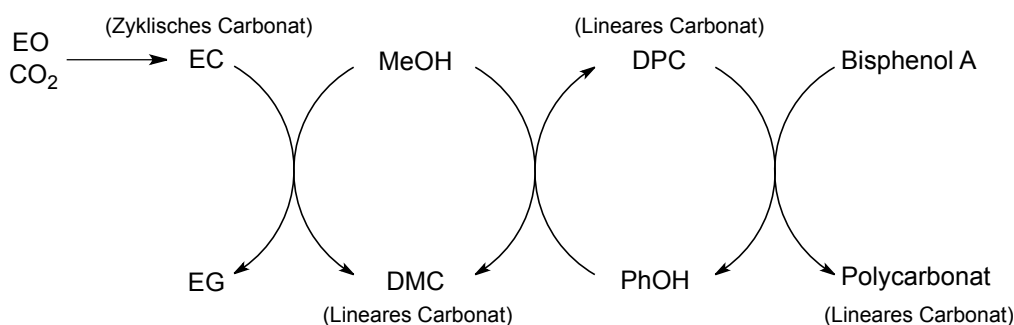
noch keine bedeutende industrielle Verwendung in der synthetischen organischen Chemie fanden. Zu ihnen gehören die Reduktion von CO₂ zu CO, Methan oder Methanol. Diese Reaktionen haben einen ungünstigen thermodynamischen Verlauf und können nur mit Hilfe kostspieliger Katalysatoren durchgeführt werden. In den folgenden Abschnitten wird, aufgrund ihrer industriellen Bedeutung, auf die Synthese von Carbonaten und Carbonsäuren näher eingegangen.



Schema 24. Verwendung von Kohlenstoffdioxid in großtechnischen Prozessen.

1.4.2 Synthesen von Carbonaten ausgehend von CO₂

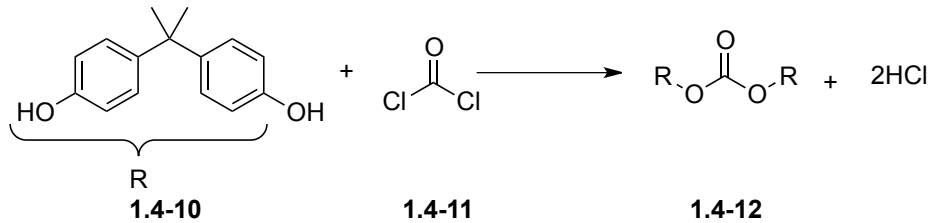
Carboxylierungen sind dann von großem Vorteil, wenn sie großindustriell genutzt werden können. Industriell von Bedeutung sind Ethylen-Carbonat (EC), Propylen-Carbonat (PC), Dimethyl-Carbonat (DMC) und Diphenyl-Carbonat (DPC). Diese Carbonate können in späteren Schritten zu Polycarbonaten weiterverarbeitet werden (Schema 25).⁸¹



Schema 25. Synthese von Polycarbonaten.

Die jährliche Produktion von Polycarbonaten (1.4-12) beläuft sich weltweit auf 2 Millionen Tonnen, wobei es ein geschätztes Wachstum von 5-10% jährlich gibt. Auf der anderen Seite werden heute 80-90% aller Polycarbonate durch einen Phosgen Prozess synthetisiert.⁸² Es

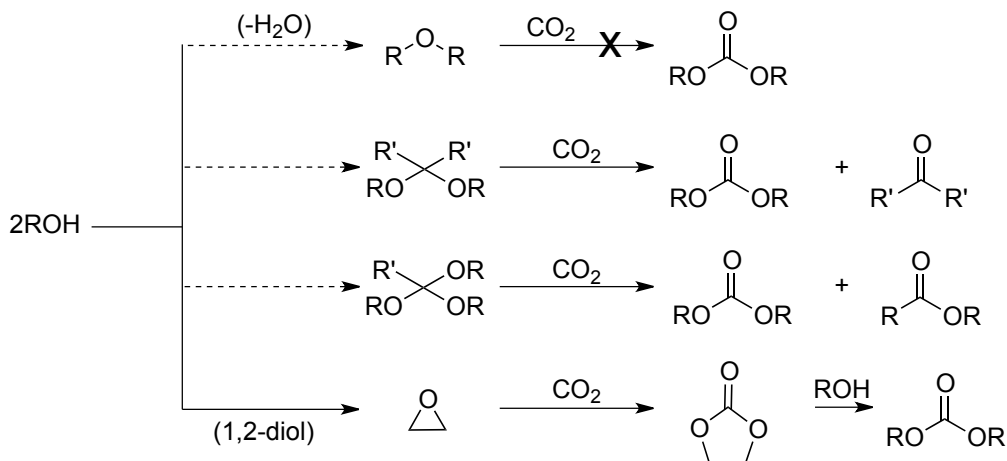
besteht aus der interfacialen Polymerisation von Phosgen (**1.4-11**) und Bisphenol (Schema 26, **1.4-10**).



Schema 26. Polycarbonatsynthese über ein Phosgen Prozess.

Dieser Prozess hat einige entscheidende Nachteile. Das benötigte Phosgen ist hoch toxisch und wird durch internationale Chemiewaffen-Abkommen strengsten überwacht.⁸³ Das Abfallprodukt HCl muss sachgerecht entsorgt werden, sofern es nicht weiterverkauft werden kann, was immense Kosten verursacht.

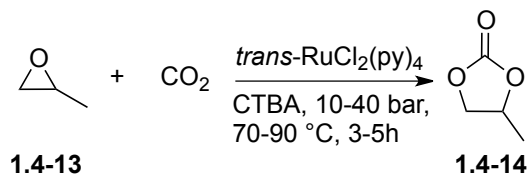
In den letzten Jahren wurden mehrere mögliche Prozesse vorgeschlagen, die eine Nutzung von Phosgen vermeiden (Schema 27).⁸⁴ Das Verfahren zur Synthese cyclischer Carbonate konnte erfolgreich umgesetzt werden und findet zuweilen als großtechnischer Prozess seine Anwendung in der chemischen Industrie.



Schema 27. Phosgenfreie Synthesen von Carbonaten.

Eine Synthese, die vielfach Beachtung findet, ist die Herstellung von Propylencarbonat (PC). Bei diesem Verfahren erfolgt die Carboxylierung von Propylenoxid (**1.4-13**) katalytisch an *trans*-RuCl₂(py)₄ bei Drücken von 10-40 bar und 70-90 °C (Schema 28).⁸⁵ Der entscheidende Faktor bei dieser Methode ist die Verwendung von Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTBA) als Lewis Base. Das CTBA bildet während der Reaktion Trimethylamin, welches wiederum reversibel mit CO₂ reagiert, um ein Carbamat-Salz zu bilden. Dieser insertiert das

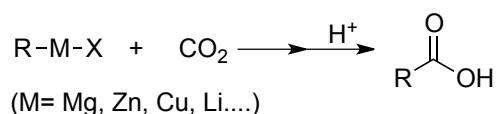
aktivierte CO₂ anschließend in die Ru-O Bindung. Bei dem darauf folgenden Ringschluss wird dann das gewünschte zyklische Carbonat und CTBA gebildet.



Schema 28. *Synthese von Propylencarbonat.*

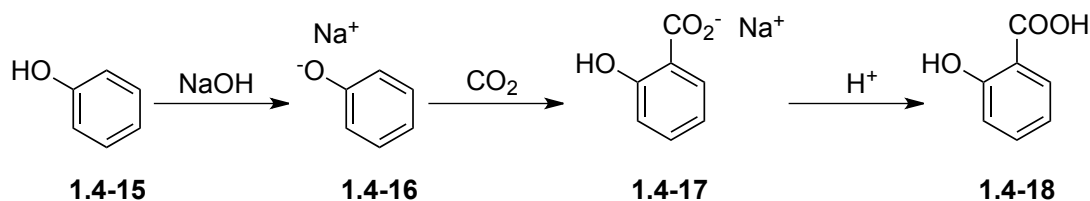
1.4.3 Synthesen von Carbonsäuren ausgehend von CO₂

Wie Carbonate, eignen sich auch Carbonsäuren sehr gut dazu, aus CO₂ synthetisiert zu werden. Es sind Reaktionen bekannt, bei denen Kohlenstoffnucleophile, wie Grignard-Reagenzien oder alkyl-Lithium Verbindungen und Metall-enolate CO₂, unter relativ milden Bedingungen angreifen und Carbonsäuren erzeugen (Schema 29).⁸⁶ Leider ist die Synthese der benötigten Grignard Reagenzien so aufwendig, dass die Vorteile der CO₂ Nutzung wieder aufgehoben werden.



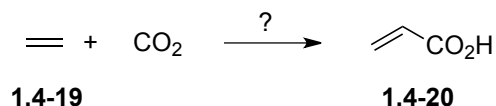
Schema 29. *Synthese von Carbonsäuren ausgehend von CO₂.*

Industriell von Bedeutung ist die Synthese von Salicylsäure, die bereits im großen Maßstab durchgeführt werden kann. Es wird über eine Kolbe-Schmidt Reaktion hergestellt (Schema 30).⁸⁷ Hierbei wird durch eine Deprotonierung ein Phenolat (**1.4-16**) erhalten, an dem in einem anschließenden Schritt CO₂ in *ortho* oder *para*-Position addiert. Anschließend wird durch die Addition von Essigsäureanhydrid Acetylsalicylsäure (**1.4-18**) synthetisiert. Die anfallenden stöchiometrischen Mengen Abfall sorgen aber dafür, dass es bei dieser Synthese noch Verbesserungsbedarf gibt.



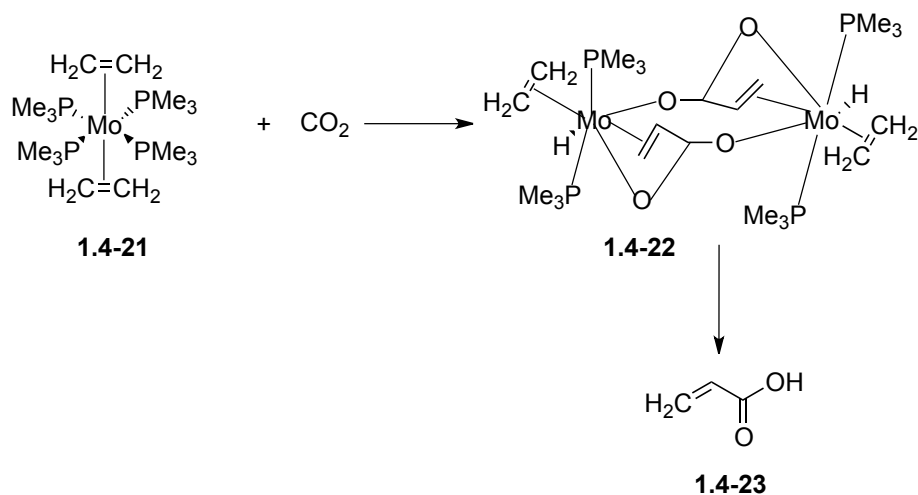
Schema 30. *Synthese von Salicylsäure über die Kolbe-Schmidt Reaktion.*

Acrylsäure ist ein typischer Vertreter von ungesättigten Carbonsäuren und wird im großen Maße industriell eingesetzt. Vielfache Verwendung findet es bei der Synthese von wasserabsorbierenden Polymeren.⁸⁸ Dabei erfolgt die Synthese der Acrylsäure aus einer Oxidation von Propylen über Acrolein. Eine sehr attraktive Alternative zu diesem Prozess stellt eine direkte Synthese aus Ethylen (**1.4-19**) und CO₂ dar (Schema 31).



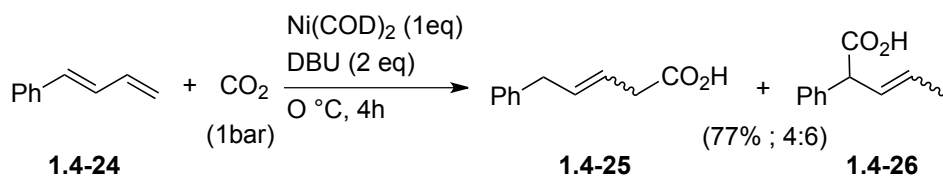
Schema 31. *Synthese Acrylsäure aus CO₂ und Ethylen.*

Der Schlüssel zur Verwirklichung dieser Reaktion liegt hierbei in der Entwicklung eines Katalysatorsystems, welches die benötigten thermodynamischen Bedingungen erfüllt. So wurde über die Bildung von Acrylsäure an einem Molybden-Komplex (**1.4-21**) berichtet (Schema 32).⁸⁹



Schema 32. *Mo katalysierte Synthese von Acrylsäure aus CO₂.*

Aufgrund der großen wirtschaftlichen Attraktivität von Acrylsäure wurden zahlreiche carboxylierende Prozesse für dessen Synthese entwickelt (Schema 33).⁹⁰ Diese Verfahren erfordern leider zumeist eine stöchiometrische Menge an Metall, ermöglichen es aber die gewünschte Carbonsäure selektiv über die Bildung von Metallazyklen zu synthetisieren. In den meisten Fällen fördert DBU die Reaktion. Es wird angenommen, dass es CO₂ als Carbamat oder Bicarbonat Form bindet.



Schema 33. Carboxylierung mit stöchiometrischen Mengen an Kupfer.

Eine Synthese, die in den letzten Jahren vielfach Beachtung fand, ist die Herstellung von Ameisensäure aus H₂ und CO₂. Ameisensäure und ihre Salze finden Verwendung als Ausgangskemikalien in einer Vielzahl von Produkten in der organischen Synthese (z. B. Ester, Alkohole, Aspartame, pharmazeutische Produkte usw). Über die direkte Bildung von Ameisensäure aus CO₂ und H₂ mit Rhodiumphosphankatalysatoren berichteten 1992 Nicholas und Tsai⁹¹ sowie Leitner und Graf.⁹² Als aktiver Katalysator nutzten Leitner und Graf ein Gemisch aus $[\{(\text{cod})\text{RhCl}\}_2]$ und dppb, welches schon bei Raumtemperatur eingesetzt werden konnte. Durch eine Verbesserung dieses Prozesses erreichten Nozaki et al. die bis dato höchsten TON-Werte⁹³. Sie verwendetet Iridiumhydridkomplexen mit PNP-Pinzettenliganden diese wasserlöslichen Iridiumkomplexe zeigten sowohl hohe TOF-(73 000 h⁻¹) als auch hohe TON-Werte (3500000). Beller et al. untersuchten die Aktivität von Ruthenium- und Eisenkatalysatoren im Hinblick auf die Hydrierung von Bicarbonaten im wässrigen Medium ohne Zugabe von CO₂. Später berichteten sie über die erste eisenkatalysierte Synthese von Formiat aus Bicarbonat, ohne zusätzliche Anwendung von CO₂ Druck.⁹⁴ Das Gemisch aus Fe(BF₄)₂·6H₂O und dem vier zähnigen Liganden P(CH₂CH₂PPh₂)₃ bildet den Komplex $[\{P(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3\}\text{FeH}]$ (Katalysatorkonzentration 0.14 mol%), mit dem 88% Ausbeute an Natriumformiat erzielt werden. Zudem untersuchten die Autoren die Aktivität von $[\{P(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3\}\text{FeH}]$ bei sehr harschen Bedingungen, für weitere Umsetzungen von Kohlendioxid (60 bar H₂, 30 bar CO₂, NEt₃, 100 °C, 20 h) zu Produkten, wie Ameisensäuremethylester und Dimethylformamid in guten Ausbeuten.

Obwohl eine weitreichende industrielle Nutzung nicht entscheidend zur CO₂ Reduktion beitragen kann, ist es jedoch dadurch möglich den globalen Ausstoß abzumildern. Zudem ergeben sich aus der Nutzung von CO₂ als Rohstoff für die Industrie mehrere Vorteile. Es ermöglicht Betrieben, ihre CO₂ Bilanz zu verbessern und zusätzliche neue Einkommensquellen zu erschließen. Aufgrund dieser Tatsachen sollte die Entwicklung von neuen Carboxylierungsreaktionen für die Forschung sehr interessant sein und weiter forciert werden.

1.5 Zusammenfassung

Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität ist für die meisten in der organischen Chemie vorkommenden Reaktionen gültig. Aufbauend auf diesem Prinzip lassen sich vielfach Reaktionsmechanismen erklären und nachvollziehen. Eine interessante Anwendung könnte das Prinzip bei der Betrachtung der Übergangsmetallvermittelten Protodecarboxylierung von aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren finden. Laut PMR müsste eine solche Reaktion umkehrbar sein. Die dafür verwendeten Katalysatoren wären für beide Reaktionsrichtungen geeignet und die Rückreaktion würde über denselben energetischen Übergangszustand verlaufen wie die Hinreaktion. Ein für die Decarboxylierung erfolgreich eingesetzter Katalysator würde demnach die Carboxylierung von Aromaten und Heteroaromaten ermöglichen. Diese Reaktion wäre eine neue Möglichkeit CO_2 als C_1 -Baustein in der organischen Synthese zu verwenden.

Die Nutzung von CO_2 als C_1 -Baustein in der organischen Synthese kann von großem Vorteil sein. Nur wenige der bis jetzt bekannten Verfahren konnten eine industrielle Anwendung finden. Zumeist benötigen die bisher entwickelten Reaktionen entweder einen sehr hohen Druck oder sind mit einem sehr hohen Energieverbrauch verbunden. Prozesse, die darauf verzichten, haben zumeist mit sehr hohen Abfallmengen und deren Folgekosten zu kämpfen. Dementsprechend ist es wichtig, die Entwicklung neuer nachhaltiger Verfahren voranzutreiben. Die zielgerichtete Entwicklung von Prozessen die synthetisch von Bedeutung sind und sich gleichzeitig industriell nutzen lassen, kann der Schlüssel für einen nachhaltigen Erfolg in der wissenschaftlichen Forschung sein.

2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Doktorarbeit war es, die Nutzung von CO₂ als C₁-Baustein bei der Herstellung von Carbonsäuren unter C–H Funktionalisierung zu ermöglichen. Um dies zu erreichen, sollte die Umkehrreaktion also die Decarboxylierung untersucht und verbessert werden. Dies sollte in zwei verschiedenen Stufen erfolgen. Als erstes sollte die Entwicklung der Protodecarboxylierungsreaktion vorangetrieben werden, um den damit verbundenen Zeitaufwand und die Kosten zu senken. Zudem sollten bei diesem Schritt effizientere Protodecarboxylierungskatalysatoren entwickelt werden.

Im nächsten Projekt sollten die Erkenntnisse und die entwickelten Katalysatorsysteme dazu genutzt werden, um Fortschritte bei decarboxylierenden Kupplungen zu erreichen. Insbesondere sollte die Übertragung des Konzeptes der bimetallischen decarboxylierenden Kupplung und die hierfür entwickelten Katalysatorsysteme, welche zu erheblichen Verbesserungen bei der Biarylsynthese führten, auch auf andere Reaktionen angewendet werden. Hierfür eignet sich besonders die decarboxylierende Allylierung, welche monometalisch katalysiert verläuft und somit intrinsisch limitiert ist. Zunächst sollte eine Methode zur intermolekularen decarboxylierenden Allylierung von α -Oxocarboxylate entwickelt werden, welche erstmals die Erzeugung von nicht stabilisierten Acyl-Anionen erlauben und so die Substratbreite der decarboxylierenden Allylierung erweitern sollte. Im darauffolgenden Schritt sollte diese Methode weiter optimiert und eine Reaktionsdurchführung bei milden Reaktionsbedingungen ermöglicht werden. Hierfür sollte eine intermolekulare Version entwickelt werden, welche auf eine komplizierte Substratpräformierung verzichtete und eine Kupplung mit einfachem Diallylcarbonat erlaubte.

In einem weiteren Projekt sollten einfach zu decarboxylierende Carbonsäuren identifiziert werden, um die Rückreaktion (die Carboxylierung) an ihnen zu testen. Als erstes sollte die Carboxylierung von terminalen Alkinen durchgeführt werden. Für diese Reaktion sollten die bisher effizientesten Katalysatoren der Protodecarboxylierungsreaktion auf ihre Aktivität getestet werden. Anschließend sollte die katalytische Carboxylierung von heteroaromatischen Verbindungen mit CO₂ erfolgen. Diese Synthese sollte, wenn möglich, auf die Carboxylierung von Acetylen erweitert werden, um einen Einstieg in die industrielle Nutzung für einen solchen Prozess zu finden.

Schließlich sollte die direkte Carboxylierung mit CO_2 an nicht aktivierten Aromaten als identische Rückreaktion zur Protodecarboxylierungsreaktion erfolgen. Grundlage für diese Reaktion war die von Fujiwara entwickelte, direkte Carboxylierung von Aromaten. Aufgabe war es, ein Katalysatorsystem und eine Methode zu entwickeln, welche die Effizienz der bisher publizierten Ergebnisse übertreffen.

3 Eigene Ergebnisse und Diskussion

3.1 Protodecarboxylierung von Carbonsäuren in der Mikrowelle

Carbonsäuren gehören aufgrund ihrer großen Verfügbarkeit zu einer beliebten Substratklasse in chemischen Transformationen.⁹⁵ Ihre aktivierten Derivate sind sehr reaktiv und erlauben es, eine hohe Zahl an Umsetzungen durchzuführen. Aus diesem Grund wurden Carbonsäuren als Substrate beim Aufbau von Kohlenstoffgerüsten und als Knüpfungspunkte bei verschiedensten Derivatisierungen verwendet. In den letzten Jahren ist es gelungen, zahlreiche neue katalytische Transformationen zu entwickeln bei denen Carbonsäuren ohne vorherige Aktivierung eingesetzt werden konnten.⁹⁶ Diese Eigenschaften machten Carbonsäuren für Einsätze in der chemischen Forschung besonders interessant. Carbonsäuren sind in den letzten Jahren als attraktive Alternative zu Acyl-, Aryl- oder Alkylhalogeniden, sowie zu metallorganischen Reagenzien aufgekommen.⁹⁷ Sie werden vermehrt als wertvolle Substrate für C-C Bindungsknüpfungsreaktionen verwendet.

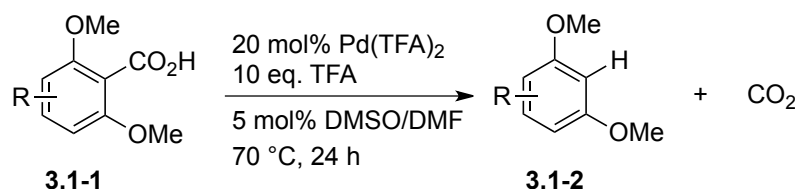
Bei diesen Reaktionen spielt der Decarboxylierungsschritt eine entscheidende Rolle. Die Decarboxylierung wird benötigt, um einen Kohlenstoffnucleophil zu erzeugen, der dann in einem nachfolgenden Schritt mit einer Vielzahl an Kohlenstoffelektrophilen reagieren kann. Die Extrusion von CO₂ ist bei diesen Reaktionen zumeist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, der den gesamten Verlauf der Reaktion beeinflussen kann. Zumeist führt eine nicht erfolgreich durchgeführte Decarboxylierung zu erheblichen Einschnitten bei den erhaltenen Ausbeuten. Um diesen Nachteil zu überwinden muss der Decarboxylierungsschritt näher untersucht werden.

Hierfür eignet sich besonders die Betrachtung der Protodecarboxylierung von Aromaten und Heteroaromaten. Durch eine Verbesserung bestehender Protokolle, hinsichtlich der Reaktionszeit und den erhaltenen Ausbeuten, lassen sich neue Fortschritte auf Gebiet der Protodecarboxylierungsreaktionen generieren.

Anhand des Wissens, welches man durch die Entwicklung eines solchen Prozesses erlangt, können Rückschlüsse auf den genauen Reaktionsverlauf gezogen werden und so für eine spätere Überprüfung der Reversibilität von Nutzen sein. Aufbauend auf diesen Ergebnissen, sollte die praktische Durchführung des reversiblen Schritts erfolgen.

3.1.1 Protodecarboxylierungsreaktionen

Übergangsmetallvermittelte Protodecarboxylierungsreaktionen waren seit den Arbeiten von Nilsson und Cohen auf aktivierte Derivate beschränkt (Abschnitt 1.3.1). Katalytische Transformationen gelangen nur mit höchst aktivierten Substraten, wie z.B. Malonsäuren. Weitere Arbeiten erlaubten die katalytische Decarboxylierung von einigen elektronenreichen Carbonsäuren über einen Palladium katalysierten Prozess bei sehr niedrigen Temperaturen (Schema 34).⁹⁸ Ein Nachteil dieser Transformationen ist allerdings, dass es sich nur auf sehr elektronenreiche Substrate, wie z.B. *o,o*-Dimethoxybenzoesäure (**3.1-1**) anwenden lässt. Des Weiteren ist diese Methode sehr abfallintensiv, denn sie erfordert den Einsatz von mindestens 10 äquivalenten Trifluoressigsäure.

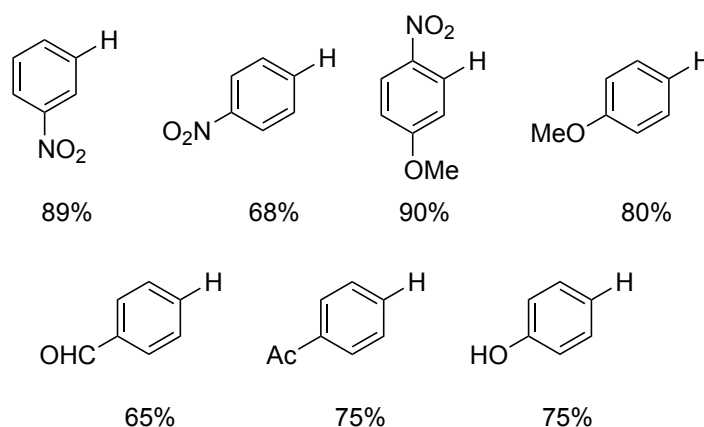
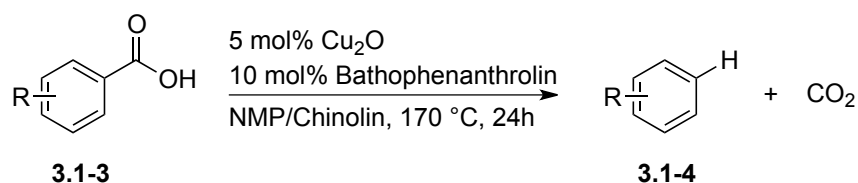


Schema 34. Pd-katalysierte Protodecarboxylierung

Aufgrund der Arbeiten im Arbeitskreis Goßen auf dem Gebiet der decarboxylierenden Kreuzkupplung wurden Protodecarboxylierungsreaktionen für uns besonders interessant, denn der Decarboxylierungsschritt hat sich für diese Transformation als geschwindigkeitsbestimmend herausgestellt. Die von Goßen *et al.* entwickelten Kreuzkupplungen litten an der zu geringen Aktivität des verwendeten Decarboxylierungskatalysators.⁹⁹ Obwohl die besten genutzten Kupferkomplexe schon in der Lage waren *ortho*-nitro-substituierte Carbonsäuren in guten Ausbeuten zu decarboxylieren, gelang es nicht diese Reaktion, auf *meta* und *para* substituierte Derivate mit zufriedenstellenden Ausbeuten, zu erweitern. Eine Verbesserung des bestehenden Protokolls war also dringend notwendig.

So gelang es durch Arbeiten von Dr. Nuria Rodriguez und Dr. Christophe Linder in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Thiel, ebenfalls an der TU Kaiserslautern, ein neues kupferbasiertes Katalysatorsystem zu entwickeln, welches die Anwendungsbreite aller bestehenden Methoden enorm erweiterte.¹⁰⁰ Mit dem neu entwickelten System wurden erstmals *meta*- und *para*-substituierte Benzoesäuren mit hervorragenden Ausbeuten und mit geringem Materialaufwand decarboxyliert (Schema 35). Das beste Katalysatorsystem bestand aus 5 mol% CuO₂ und 10 mol% 4,7-diphenyl-1,10-

Phenanthrolin (Bathophenanthrolin) in einem Lösungsmittelgemisch aus entgastem N-Methyl-Pyrrolidon und Chinolin.



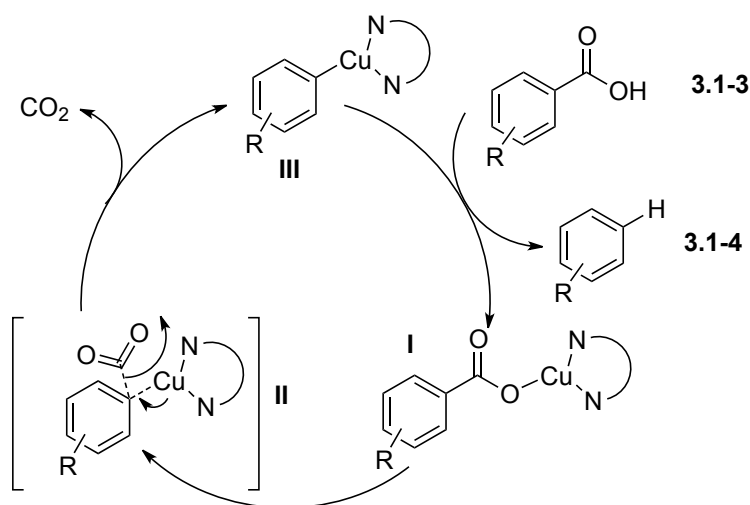
Schema 35. *Cu*-katalysierte Protodecarboxylierung

Der Mechanismus der unkatalysierten thermischen Decarboxylierung von substituierten Benzoesäuren wurde bereits 1986 durch Ruelle näher untersucht.¹⁰¹ Anschließend wurden diese und darauf aufbauende Erkenntnisse von Belbruno und Chuchev zusammengefasst. Bei diesen Untersuchungen konnte die Bindungsdissoziationsenergie des Übergangszustands der Aryl-CO₂ Bindung berechnet werden.¹⁰² Es wurde gezeigt, dass selbst bei aktivierten ortho-Benzoesäuren diese höher ist als 59 kcal mol⁻¹.

Um ein genaueres Verständnis der Rolle von Kupfer bei der Decarboxylierung zu bekommen, wurden DFT Kalkulationen von Dipl. Chem. Andreas Fromm durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei Aufkommen einer (phen)Cu(O₂C-Ar)-Spezies alle Decarboxylierungen endotherm und endergonisch bei 298K verlaufen.

Diese Kalkulationen konnten die experimentellen Beobachtungen stützen. Die Reaktivität der Benzoesäure wird durch induktive Effekte über das σ-Rückgrat übertragen. Die mesomeren Effekte des π-Systems spielen nur eine untergeordnete Rolle für die Reaktivität. Dies erklärt warum die Reaktion begünstigt wird, wenn sich Methoxy- und Nitro-gruppen in *ortho*-Position befinden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse konnte ein plausibler Mechanismus für diese Reaktion postuliert werden (Schema 36). Im ersten Schritt wird durch eine Säure-Base Reaktion zwischen der aromatischen Carbonsäure und dem durch Liganden stabilisiertem Kupfer ein Kupfercarboxylat (**I**) gebildet. Als nächstes bildet sich der (phen)Cu(O₂C-Ar) Übergangszustand (**II**), welches zur Bildung der Organometallspezies (**III**) führt. Schließlich kann dieses Metallorganyl, nach einer sauren Aufarbeitung, das gewünschte protonierte Produkt liefern.



Schema 36. *Postulierter Mechanismus der Cu-katalysierten Protodecarboxylierung*

Bis zu diesem Zeitpunkt waren lediglich zwei Methoden der katalytischen Decarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren bekannt. Im Gegensatz zu der palladiumkatalysierten Variante, die sich ausschließlich auf hoch aktivierte Benzoesäurederivate anwenden lässt, konnte diese neue Methode die Transformation als großen Fortschritt auf diesem Gebiet angesehen werden. Erstmals gelang es, nicht aktivierte aromatische Carbonsäuren erfolgreich und in hohen Ausbeuten zu decarboxylieren. Doch diese Methode hatte noch entscheidende Nachteile. Sie erforderte die Verwendung von sehr kostspieligem 4,7-Biphenyl-1,10-phenanthrolin und durch die lange Reaktionszeit von 25h bei 170 °C wurden die Produkte einer sehr hohen thermischen Belastung ausgesetzt. Um diese Nachteile zu beseitigen, bietet sich die Entwicklung einer mikrowellenunterstützten Methode für diese Transformation besonders an.

3.1.2 Mikrowellenunterstützte Synthese

Seit über 20 Jahren wird die Labormikrowelle in der chemischen Synthese genutzt. Zuvor wurden Mikrowellengeräte ausschließlich für analytische Zwecke in chemischen Laboratorien verwendet.¹⁰³ Erste Arbeiten, in denen Labormikrowellen zur Beschleunigung von Reaktionen führten, wurden von Gedye *et al.* 1986 veröffentlicht.¹⁰⁴ Bemerkenswert war, dass sie die Reaktionsdauer verschiedener chemischer Synthesen schon mit dem Einsatz einfacher handelsüblicher Haushaltsmikrowellen verkürzen konnten. Seither wurden mehr als 4000 Artikel publiziert, in denen über Reaktionen mit Mikrowellenbestrahlung berichtet wurde (Abbildung 8).¹⁰⁵ Aufgrund der steigenden Nachfrage haben sich auch die Geräte geändert. Es wurden spezielle Labormikrowellen mit ausgeklügelten Sicherheitssystemen und eingebauter Temperatur- und Druck-Überwachung entwickelt. Mit Hilfe dieser Daten kann der Reaktionsverlauf im Nachhinein genauestens nachvollzogen werden, was den positiven Effekt hat, dass sich so Mikrowellen-Reaktionen leichter reproduzieren, und im Falle eines Fehlers, berichtigen lassen.

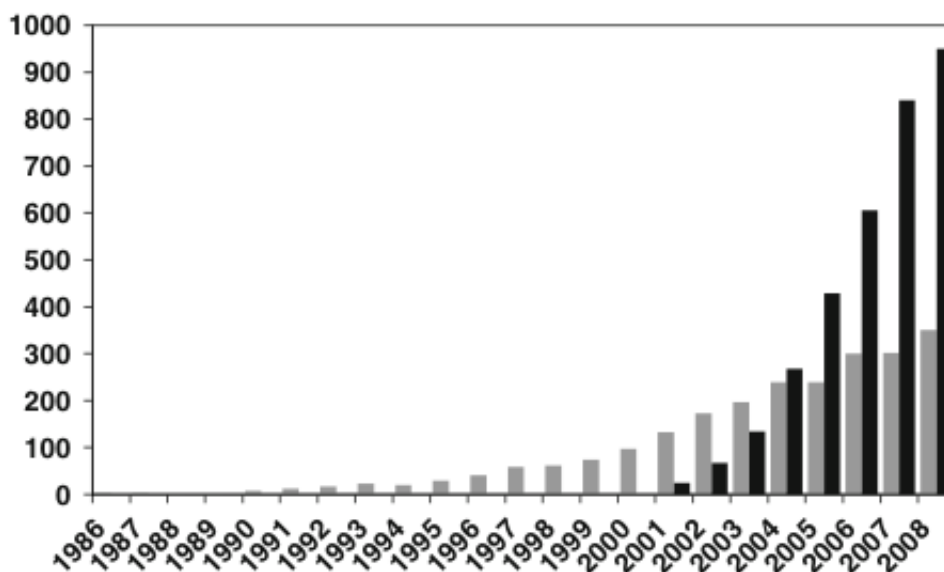


Abbildung 8. Publikationen über Mikrowellensynthese

Die Vorteile der Labormikrowelle enden aber nicht mit der Verkürzung der Reaktionszeit. Für viele chemische Transformationen kann eine Reaktionsdurchführung in der Mikrowelle bessere Ausbeuten, Reinheiten und Selektivitäten liefern. Aufgrund dieser immensen Vorteile hat die mikrowellenunterstützte Synthese nicht nur einen Einstieg in die organische Synthese oder bei der Entwicklung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe gefunden,¹⁰⁶ sondern auch in

den Bereichen der Polymersynthese, Nanotechnologie und bei biochemischen Prozessen.¹⁰⁷ Doch bis dies der Fall war, wurde heftig über den Grund der hohen Effizienz der Mikrowellen Reaktion debattiert.

Seit Erscheinen der ersten mikrowellenunterstützten Synthesen wurde nach dem Grund für deren Effizienz geforscht. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass in einer Mikrowelle durchgeführte Reaktionen schnellere Reaktionszeiten und veränderte Produktverteilungen, gegenüber herkömmlichen im Ölbad erhitzte Reaktionen, aufweisen. Diese Diskrepanz ließ Spekulationen über deren Ursache aufkommen. Es wurde über einen „spezifischen“ oder „nicht-thermischen“ Mikrowelleneffekt spekuliert.¹⁰⁸ So wurden diese Effekte als Erklärungsversuch herangezogen, um die unterschiedlichen Reaktionsverläufe von thermischen und mikrowellenunterstützten Reaktionen, welche bei denselben Temperaturen verliefen, zu begründen. Diese Theorien konnten aber bis heute immer wieder widerlegt werden.

Mikrowellen sind nicht in der Lage, eine chemische Reaktion in Gang zu setzen. Die Mikrowellenstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung mit einem Frequenzbereich von 0.3 bis 300 GHz.¹⁰⁹ Herkömmliche Haushaltsmikrowellen und neu entwickelte Labormikrowellen verwenden eine Frequenz von 2.45 GHz und einer Wellenlänge $\lambda = 12.24 \text{ cm}^{-1}$. Die Energie eines von Mikrowellen emittierten Photons beträgt gerade mal 0.0016 eV und ist somit viel zu schwach, um eine chemische Bindung zu brechen.¹¹⁰ Dies kann als ein Beweis für die Widerlegung des „Mikrowelleneffekts“ angeführt werden.

Es ist heute allgemein anerkannt, dass die positiven Effekte der Mikrowellen-Synthese auf thermischen und kinetischen Effekten beruhen. Beim Bestrahlen von polaren Substanzen in einem Mikrowellen-Feld kommt es zu zwei verschiedenen Phänomenen. Zum einen zu einer dipolaren Polarisation und zum anderen zu einer ionischen Konduktion.¹¹¹ Hierbei richten sich die Dipole oder Ionen entlang des angelegten elektrischen Feldes mit der eingestrahelten Mikrowellenfrequenz. Durch die Oszillation des angelegten elektrischen Feldes versucht das Dipol oder Ion sich immer wieder auszurichten. Bei diesem Prozess verliert es allerdings, durch Reibung der Moleküle und dielektrische Verluste, Energie, welche in Form von Wärme abgegeben wird. Die abgegebene Wärmemenge dieses Prozesses ist direkt verbunden mit der Fähigkeit der Substanz, sich mit der Frequenz des anliegenden Feldes auszurichten. Somit sind die Erhitzungsmuster verschiedener Substanzen von ihren dielektrischen Eigenschaften abhängig und unterscheiden sich grundlegend von denen in einem herkömmlichen Ölbad (Abbildung 9).¹¹²

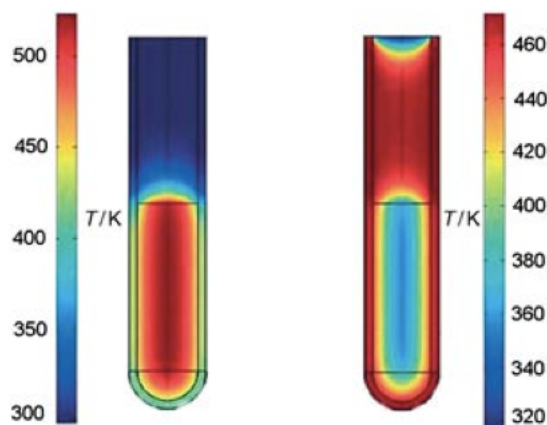


Abbildung 9. *Unterschiedliche Temperaturverteilungen in der Mikrowellen und im Ölbad.*

Bei der herkömmlichen organischen Synthese werden üblicherweise externe Heizquellen benutzt. Bevorzugt werden Ölbad verwendet, die jedoch einen entscheidenden Nachteil haben. Sie erhitzen in einer sehr ineffizienten Form, da zuerst die Gefäßwand auf die benötigte Temperatur gebracht werden muss und erst anschließend das Reaktionsmedium erwärmt wird. Des Weiteren hängt die Erwärmung stark von der Hitzeleitfähigkeit der verwendeten Materialien und von der Durchmischung und Konsistenz der Reaktionslösung ab. Als großer Nachteil wird auch die hohe Wärmeabstrahlung angesehen, die entgegen der benötigten Temperaturkonstanz wirkt. So ist die Temperatur außen im Gefäß zumeist höher als in der Reaktionsmischung. Dieser Effekt wird bei einer durch Mikrowellen erhitzten Reaktion vermieden. Bei Mikrowellen-Reaktionen wird die Strahlung verwendet, um sehr effizient eine interne Erhitzung zu erzeugen (Abbildung 10). So ist hier zumeist die Gefäßwand kühler als die Reaktionsmischung. Aufgrund dieser Tatsache wird vermieden, dass sich der Katalysator einer an der Gefäßwand stark erhitzt und so deaktiviert wird.

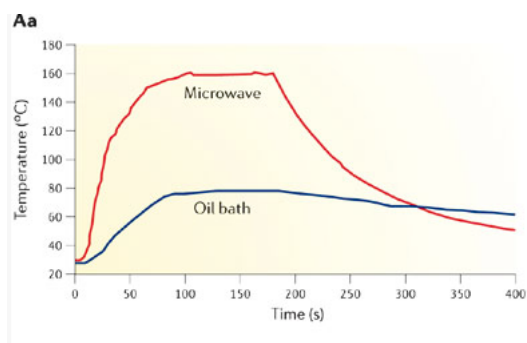


Abbildung 10. *Temperatur/Zeit Verhalten in der Mikrowelle und im Ölbad*

Abschließend kann gesagt werden, dass die mikrowellenunterstützte Synthese sehr viele Vorteile mit sich bringt, die sich bei der Entwicklung neuer Protodecarboxylierungsreaktionen positiv auf die Methodenentwicklung auswirken können.

3.1.3 Mikrowellen unterstützte Cu-katalysierte Protodecarboxylierung von Aromatischen Carbonsäuren.

In der beigefügten Publikation wird über die Entwicklung einer mikrowellenunterstützten Protodecarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren berichtet. Das hierfür benutzte Katalysatorsystem besteht aus kostengünstigem Cu^I und 1,10-Phenanthrolin. Es gelang in lediglich 5-15 min bei 160-190 °C eine hohe Zahl an verschiedenen aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren in hohen Ausbeuten zu decarboxylieren. Hierfür benötigte man lediglich 5 mol% Cu₂O und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, sodass die zuvor gesetzten Anforderungen voll erfüllt wurden.

Das hier entwickelte Protokoll diene als Grundlage für weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet, die sich auf die Nutzung von „enabling techniques“ für Protodecarboxylierungen oder decarboxylierenden Kreuzkupplungen konzentrierten.

Dieses Projekt wurde unter der Aufsicht von Dr. Nuria Rodriguez und in Zusammenarbeit mit MSc. Bilal A. Khan durchgeführt. Die Durchführung der screening Experimente, welche zur Entwicklung des angewendeten Katalysatorsystems führten, wurden gemeinsam mit MSc. B. Khan durchgeführt. Alle Verbindungen, welche durch Methode B hergestellt wurden, hat MSc. Khan isoliert, ich habe alle Produkte, die ausgehend von der Methode A synthetisiert wurden, eigenständig isoliert.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2009 im Journal of Organic Chemistry, 2009, 74, 2620-2623 publiziert. Die hier gezeigte Publikation wurde für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis von der American Chemical Society (Organic Chemistry, 2009, 74, 2620-2623 (Copyright 2012) beigefügt.

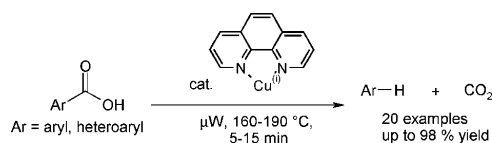
Microwave-Assisted Cu-Catalyzed Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids

Lukas J. Goossen,* Filipe Manjolinho, Bilal A. Khan, and Nuria Rodríguez

Fachbereich Chemie, Technische Universität Kaiserslautern, Erwin-Schroedinger-Strasse, D-67663 Kaiserslautern, Germany

goossen@chemie.uni-kl.de

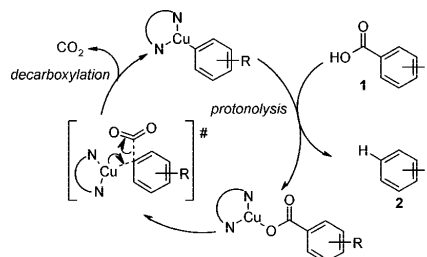
Received December 18, 2008



An effective protocol has been developed that allows the smooth protodecarboxylation of diversely functionalized aromatic carboxylic acids within 5–15 min. In the presence of at most 5 mol % of an inexpensive catalyst generated in situ from copper(I) oxide and 1,10-phenanthroline, even nonactivated benzoates were converted in high yields and with great preparative ease.

Decarboxylation reactions are useful for the removal of surplus carboxylate groups, which may arise from the use of highly functionalized natural product starting materials or may be left behind as a result of ring-closure reactions of oxocarboxylate intermediates.^{1,2} While highly activated carboxylic acids, e.g., β -oxo acids, diphenylacetic acids, or polyfluorinated benzoic acids, decarboxylate reasonably easily even in the absence of a catalyst,³ the release of CO₂ from simple aromatic carboxylic acids is much harder to accomplish. The use of copper as a stoichiometric mediator was disclosed already in 1930 by Shepard et al. for the decarboxylation of halogenated furancarboxylic acids at high temperatures.⁴ Nilsson,⁵ Shepard,⁶ and Cohen⁷ found that the copper source employed has little influence on the efficiency of protodecarboxylations but that the presence of bipyridine ligands at the copper and the use of

SCHEME 1. Proposed Mechanism for the Cu-Catalyzed Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylates



aromatic amines as solvents is highly beneficial. Still, stoichiometric quantities of copper were required in virtually all published protocols, and the substrate scope was for a long time limited to aromatic carboxylates bearing electron-withdrawing groups such as nitro or halo in the ortho position as well as to certain heterocyclic carboxylates.

We became interested in this transformation in the context of our research on decarboxylative cross-coupling reactions⁸ when we optimized the copper cocatalyst that mediates the decarboxylation step by using protodecarboxylations as a model reaction.⁹ This work led to the discovery that such protodecarboxylations can be made catalytic in copper and extended to the full range of benzoic acids, including even deactivated derivatives such as 4-methoxybenzoic acid, when 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline is employed as the ligand and a mixture of NMP and quinoline as the solvent. Based on mechanistic studies and DFT calculations, we proposed a reaction mechanism that involves a direct insertion of the copper catalyst into the aryl carboxylate bond without the previous formation of a π -coordinated intermediate (Scheme 1).^{7a,9,10}

Whereas this protocol avoids stoichiometric amounts of heavy metals and thus represents major progress from an environmental standpoint, it has some practical disadvantages. The substrates are submitted to considerable thermal stress over the course of the reaction (170 °C for up to 24 h), volatile products are partially carried off by the CO₂ gas released, and the high cost of the ligand can become prohibitive for preparative applications.

We herein present an alternative protodecarboxylation protocol which involves performing the reactions in a laboratory microwave that combines efficient heating with the possibility to use small, contained vessels certified for pressure reactions.^{11,12} This protocol allows for a dramatic reduction of the reaction times and leads to higher yields, even at lower loadings of a

(1) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; Wiley: New York, 2001; pp 1329–1330.

(2) (a) Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159–1162. (b) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5191–5194.

(3) Snow, R. A.; Degenhardt, C. D.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4447–4450.

(4) Shepard, A. F.; Winslow, N. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083–2090.

(5) (a) Nilsson, M. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–426. (b) Nilsson, M.; Ullenius, C. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998–2002.

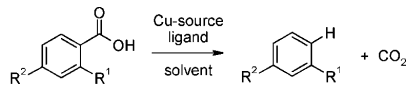
(6) Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Shepard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187–3190.

(7) (a) Cohen, T.; Schambach, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189–3190. (b) Cohen, T.; Berninger, R. W.; Word, J. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837–848.

(8) (a) Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313*, 662–664. (b) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.

(9) Goossen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.

(10) (a) Ruelle, P. *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 158–169. (b) Nagy, P. I.; Smith, D. A.; Alagona, G.; Ghio, C. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 486–493. (c) Nagy, P. I.; Dunn, W. J., III; Alagona, G.; Ghio, C. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4628–4642. (d) Li, J.; Brill, T. B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2667–2673. (e) Chuchev, K.; BelBruno, J. J. *THEOCHEM* **2007**, *807*, 1–9.

TABLE 1. Optimization of the Catalyst System^a


1a: R¹ = H, R² = OMe
1b: R¹ = NO₂, R² = H

2a / 2b

no.	substrate	Cu source	ligand	solvent	T (°C)	2 (%)
1 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	170	9
2 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	180	6
3 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	190	43
4 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	200	17
5 ^{b,c}	1a	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	190	88
6	1a	Cu ₂ O	3a	NMP	190	32
7	1a	Cu ₂ O	3a	quinoline	190	18
8 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	mesit/quin	190	9
9 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	DMF/quin	190	26
10 ^b	1a	Cu ₂ O	3a	DMSO/quin	190	0
11 ^b	1a	CuOAc	3a	NMP/quin	190	27
12 ^b	1a	CuBr	3a	NMP/quin	190	0
13 ^{b,d}	1a	CuBr	3a	NMP/quin	190	15
14 ^b	1a	Cu ₂ O	3b	NMP/quin	190	97
15 ^b	1a	Cu ₂ O	3c	NMP/quin	190	24
16 ^b	1a	Cu ₂ O	3d	NMP/quin	190	10
17 ^b	1a	Cu ₂ O	4a	NMP/quin	190	20
18 ^b	1a	Cu ₂ O	4b	NMP/quin	190	21
19 ^b	1a	Cu ₂ O	5a	NMP/quin	190	7
20 ^b	1a	Cu ₂ O	5b	NMP/quin	190	13
21 ^b	1a	Cu ₂ O	6a	NMP/quin	190	7
22 ^b	1a	Cu ₂ O	6b	NMP/quin	190	5
23 ^b	1b	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	160	98
24 ^{b,e}	1b	Cu ₂ O	3a	NMP/quin	160	95

^a Reaction conditions: 1.0 mmol of carboxylic acid, 10 mol % of Cu source (5 mol % for Cu₂O), 10 mol % of ligand, 2 mL of degassed solvent, 5 min, 190 °C/150 W. Conversions were determined by GC analysis using *n*-tetradecane as the internal standard; quin = quinoline, mesit = mesitylene. ^b 3:1 mixture of solvents. ^c 15 min. ^d 15 mol % of K₂CO₃. ^e 1 mol % of Cu₂O, 2 mol % of 1,10-phenanthroline.

less expensive catalyst. The loss of volatile products is avoided, as the release of CO₂ gas can be delayed until the end of the reaction, after the reaction mixture has reached room temperature.

We based the search for a microwave-assisted decarboxylation protocol on 4-methoxybenzoic acid (**1a**) as a test substrate because this electron-rich benzoic acid is of particularly low reactivity. In thermal decarboxylations, it gave only 82% yield after 24 h at 170 °C in the presence of 10 mol % of a customized copper(I)/4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline complex and an unsatisfactory 35% yield with simple 1,10-phenanthroline.⁹

In contrast, when **1a** was heated in the presence of only 5 mol % of a copper(I) oxide/1,10-phenanthroline catalyst in a mixture of NMP and quinoline at 170 °C using a maximum of 150 W microwave irradiation, traces of product were detected after only 5 min (Table 1, entry 1). Increases in the reaction temperature resulted in a steady improvement of the yields until a turnaround point was reached at 190 °C, above which the yield dropped again (entries 3 and 4). Further test reactions performed at this temperature but at incomplete conversion (5 min) revealed that the protodecarboxylation is very sensitive

(11) For recent reviews, see: (a) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *113*, 3–1155. (b) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408–6443; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284. (c) Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717–727.

(12) For related microwave-accelerated reactions, see: (a) Forgiione, P.; Brochu, M. C.; St-Onge, M.; Thesen, K. H.; Bailey, M. D.; Bilodeau, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351. (b) Voutchkova, A.; Coplin, A.; Leadbeater, N. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2008**, 6312–6314.

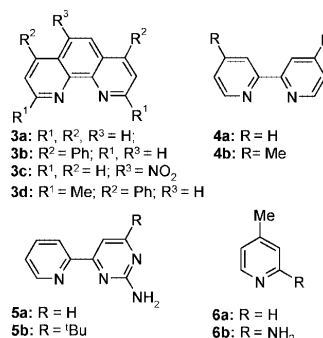


FIGURE 1. Cu ligands evaluated in the protodecarboxylation reaction.

to the solvent employed. Best results were obtained with a 3:1 mixture of NMP and quinoline, which was superior to either solvent alone or any other solvent combination tested (entries 3 and 6–10). The chosen solvent mixture strongly absorbs microwave radiation, causing a rapid increase in temperature and pressure during the first few seconds. Copper(I) oxide proved to be the copper source of choice, other copper(I) or copper(II) salts were less effective (entries 11–13).

When extending the reaction time to 15 min at optimum reaction conditions, the yields could finally be improved up to an excellent 88% when using simple 1,10-phenanthroline (entry 5). Again, we found 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline to be even more effective, leading to almost quantitative formation of anisole (**2a**) after only 5 min (entry 14). Besides phenanthrolines, other ligands (Figure 1) can also be employed, but none of them was of similar effectiveness to the phenanthrolines (entries 14–22).

A second test reaction with 2-nitrobenzoic acid (**1b**) revealed that for such highly reactive substrates the decarboxylation proceeds in high yields even when the reaction temperature is reduced to 160 °C and the catalyst loading to 2 mol % (entries 23 and 24).

Encouraged by the results obtained with these two rather extreme model substrates, we set out to systematically explore the generality of the catalytic protocol using various aromatic and heteroaromatic carboxylic acids. Due to its easy availability and low price, we used Cu₂O/1,10-phenanthroline as the catalyst. We were pleased to find that even with this simple system, all substrates tested smoothly decarboxylated within 5–15 min. Usually, the yields were significantly in excess of those obtained after 16–24 h of conventional heating using the expensive 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline ligand. Selected results are summarized in Table 2.

The reactions are very easy to perform by irradiating a suspension of the carboxylic acid (**1a–t**), Cu₂O, and 1,10-phenanthroline in NMP/quinoline (3:1) at 190 °C for 5–15 min under inert conditions in a sealed crimp-top glass tube. After air-jet cooling, the pressure is carefully released, and the product is isolated by simple aqueous workup and removal of the solvents by fractional distillation. The conditions are sufficiently mild to be tolerated by a number of functionalities including ether, ester, formyl, nitro, cyano, and hydroxyl groups. The selectivity is high throughout, with at most traces of side products arising from homocoupling or substitution reactions. Lower yields were due only to incomplete conversion. All

TABLE 2. Scope of the Transformation^a

$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \xrightarrow[\text{NMP/quinoline}]{\text{Cu}_2\text{O}, \text{1,10-phenanthroline}} \text{Ar}-\text{H} + \text{CO}_2$				
1a-t	Ar-COOH	method	Ar-H 2a-q	yield (GC) (%)
1a	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	A	2a	77 (88)
1b	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ -COOH	B	2b	85 (98)
1c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -COOH	A	2b	86 ^b (94)
1d	4-CN-C ₆ H ₄ -COOH	A	2c	81 (89)
1e	4-CHO-C ₆ H ₄ -COOH	A	2d	64 (77)
1f	4-MeC(O)-C ₆ H ₄ -COOH	A	2e	79 (87)
1g	4-Et-C ₆ H ₄ -COOH	A	2f	(80)
1h	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -COOH	A	2g	(22)
1i	4-Cl-C ₆ H ₄ -COOH	A	2h	(90)
1j	4-HO-C ₆ H ₄ -COOH	A	2i	(64)
1k	3-Me-C ₆ H ₄ -COOH	A	2b	(96)
1l	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -COOH	B	2j	(99)
1m	2-PhNH-C ₆ H ₄ -COOH	B	2k	63 (88)
1n	2-MeC(O)-C ₆ H ₄ -COOH	B	2e	84 (91)
1o	2-MeS(O) ₂ -C ₆ H ₄ -COOH	B	2l	70 (82)
1p	2- <i>i</i> PrOC(O)-C ₆ H ₄ -COOH	B	2m	85 (94)
1q	2-thienyl-COOH	B ^c	2n	(62)
1r	2-furyl-COOH	B ^c	2o	(99)
1s	1-naphthyl-COOH	B	2p	38 (56)
1t	2-NO ₂ -5-Me-C ₆ H ₃ -COOH	B	2q	80 (94)

^a Reaction conditions. Method A: 1.0 mmol of carboxylic acid, 5 mol % of Cu₂O, 10 mol % of 1,10-phenanthroline, 1.5 mL of NMP, 0.5 mL of quinoline, 190 °C, 150 W, 15 min; isolated yields. Method B: 1.0 mmol of carboxylic acid, 1 mol % of Cu₂O, 2 mol % of 1,10-phenanthroline, 1.50 mL of NMP, 0.50 mL of quinoline, 190 °C, 150 W, 5 min; isolated yields. GC yields were determined using *n*-tetradecane as the internal standard and calibrated for each product. ^b a yield of 80% was isolated on 3 mmol scale ^c 160 °C.

reactions were performed on a 1 mmol scale in 10 mL vessels. When using these standard microwave vials, the reactions can be scaled up to a maximum of 3 mmol with comparable yields as shown for compound 2b. Larger scales should also be possible but require additional equipment.

In conclusion, an efficient microwave-based protocol has been developed for Cu-catalyzed decarboxylations of arenecarboxylates. It is ideally suited for the demands of parallel synthesis as commonly used, for example, in drug discovery. Because test reactions can now be completed within a few minutes rather than an entire day, it will also serve to expedite the development of more effective catalyst systems.

Experimental Section

Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids. Method A (Table 2). An oven-dried 10 mL microwave vial was charged with the carboxylic acid (1a,c–k) (1.0 mmol), Cu₂O (7.2 mg, 0.05 mmol), and 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.10 mmol). After the reaction mixture was made inert, a mixture of NMP (1.5 mL) and quinoline (0.5 mL) was added via syringe. The resulting mixture was submitted to microwave irradiation at 190 °C for 15 min at a maximum power of 150 W and subsequently air-jet cooled to room temperature. The maximum pressure detected during the reaction was 5.5 bar. The mixture was then diluted with aqueous HCl (5N, 10 mL) and extracted repeatedly with diethyl ether (2 mL portions). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, and filtered. The corresponding arene 2 was obtained in pure form after removal of the solvents by distillation over a Vigreux column.

Method B (Table 2). Method B is analogous to method A but with a lower loading of the copper/phenanthroline catalyst and microwave irradiation at 190 °C for 5 min at a maximum power of 150 W. The following amounts were used: carboxylic acid (1b,

1–t) (1.0 mmol), Cu₂O (1.5 mg, 0.01 mmol), and 1,10-phenanthroline (3.6 mg, 0.02 mmol).

Anisole (2a). Synthesized from 4-methoxybenzoic acid (1a) (152 mg, 1.00 mmol) following method A and obtained as a colorless liquid (84 mg, 77%). The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature [CAS no. 100-66-3].

Nitrobenzene (2b). Synthesized from 2-nitrobenzoic acid (1b) (167 mg, 1.00 mmol) following method B (105 mg, 85%), from 3-nitrobenzoic acid (1l) (167 mg, 1.00 mmol) following method B (107 mg, 87%), and from 4-nitrobenzoic acid (1c) (167 mg, 1.00 mmol) following method A (105 mg, 86%), obtained each time as a yellow liquid. The spectroscopic data (NMR, GC–MS) all matched those reported in the literature [CAS no. 98-95-3]. A larger scale reaction starting from 4-nitrobenzoic acid (1c) (501 mg, 3 mmol) in 6 mL of NMP gave 2b in 80% yield (293 mg).

Benzonitrile (2c). Synthesized from 4-cyanobenzoic acid (1d) (147 mg, 1.00 mmol) following method A and obtained as a colorless liquid (84 mg, 81%). The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature [CAS no. 100-47-0].

Ethylaldehyde (2d). Synthesized from 4-formylbenzoic acid (1e) (150 mg, 1.00 mmol) following method A and obtained as a yellow liquid (68 mg, 64%). The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature [CAS no. 100-52-7].

Acetophenone (2e). Synthesized from 4-acetylbenzoic acid (1f) (164 mg, 1.00 mmol) following method A (95 mg, 79%) and from 2-acetylbenzoic acid (1n) (164 mg, 1.00 mmol) following method B (101 mg, 84%), both times obtained as a yellow liquid. The spectroscopic data (NMR, GC–MS) all matched those reported in the literature [CAS no. 98-86-2].

Ethylbenzene (2f). Synthesized from 4-ethylbenzoic acid (1g) (150 mg, 1.00 mmol) following method B. The identity of the product 2f was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 80% based on a response factor obtained with commercial ethylbenzene [CAS no. 100-41-4] using *n*-tetradecane (50 μL) as an internal gas chromatographic standard.

Trifluoromethylbenzene (2g). Synthesized from 4-(trifluoromethyl)benzoic acid (1h) (190 mg, 1.00 mmol) following method B. The identity of the product 2g was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 22%, based on a response factor obtained with commercial trifluoromethylbenzene [CAS no. 98-08-8] using *n*-tetradecane (50 μL) as an internal gas chromatographic standard.

Chlorobenzene (2h). Synthesized from 4-chlorobenzoic acid (1i) (156 mg, 1.00 mmol) following method A. The identity of the product 2h was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 90% based on a response factor obtained with commercial chlorobenzene [CAS no. 108-90-7] using *n*-tetradecane (50 μL) as an internal gas chromatographic standard.

Phenol (2i). Synthesized from 4-hydroxybenzoic acid (1j) (138 mg, 1.00 mmol) following method A. The identity of the product 2i was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 64%, based on a response factor obtained with commercial phenol [CAS no. 108-95-2] using *n*-tetradecane (50 μL) as an internal gas chromatographic standard.

Toluene (2j). Synthesized from 3-methylbenzoic acid (1k) (136 mg, 1.00 mmol) following method A. The identity of the product 2j was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 99%, based on a response factor obtained with commercial toluene [CAS no. 108-88-3] using *n*-tetradecane (50 μL) as an internal gas chromatographic standard.

Diphenylamine (2k). Synthesized from 2-(phenylamino)benzoic acid (1m) (213 mg, 1.00 mmol) following method B and obtained as a white solid (107 mg, 63%); mp 49–51 °C. The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature for diphenylamine [CAS no. 122-39-4].

Methyl Phenyl Sulfone (2l). Synthesized from 2-(methylsulfonyl)benzoic acid (1o) (200 mg, 1.00 mmol) following method B and obtained as a white solid (109 mg, 70%); mp. 85–87 °C. The

spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature for methyl phenyl sulfone [CAS no. 3112-85-4].

Isopropyl Benzoate (2m). Synthesized from 2-(isopropoxy-carbonyl)benzoic acid (**1p**) (208 mg, 1.00 mmol) following method B and obtained as a yellow liquid (139 mg, 85%). The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature for isopropyl benzoate [CAS no. 939-48-0].

Thiophene (2n). Synthesized from thiophene-2-carboxylic acid (**1q**) (128 mg, 1.00 mmol) following method B but at 160 °C reaction temperature. The identity of the product **2n** was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 62%, based on a response factor obtained with commercial thiophene [CAS no. 110-02-1] using *n*-tetradecane (50 μ L) as an internal gas chromatographic standard.

Furan (2o). Synthesized from furan-2-carboxylic acid (**1r**) (112 mg, 1.00 mmol) following method B but at 160 °C reaction temperature. The identity of the product **2o** was confirmed by GC–MS and the yield determined by quantitative GC to be 99% based on a response factor obtained with commercial furan [CAS no. 110-00-9] using *n*-tetradecane (50 μ L) as an internal gas chromatographic standard.

Naphthalene (2p). Synthesized from 1-naphthoic acid (**1s**) (172 mg, 1.00 mmol) following method B and obtained as a white solid

(49 mg, 38%); mp.78–80 °C. The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature for naphthalene [CAS no. 91-20-3].

4-Nitrotoluene (2q). Synthesized from 5-methyl-2-nitrobenzoic acid (**1t**) (197 mg, 1.00 mmol) following method B and obtained as a colorless liquid (109 mg, 80%). The spectroscopic data (NMR, GC–MS) matched those reported in the literature for 4-nitrotoluene [CAS no. 99-99-0].

Acknowledgment. We thank Prof. Jens Hartung for giving us access to his microwave equipment. We also thank the DFG, the Saltigo GmbH, and NanoKat for funding, Umicore AG for the generous donation of catalysts, the A. v. Humboldt Foundation for a scholarship to N.R., and the HEC Pakistan for a scholarship to B.A.K.

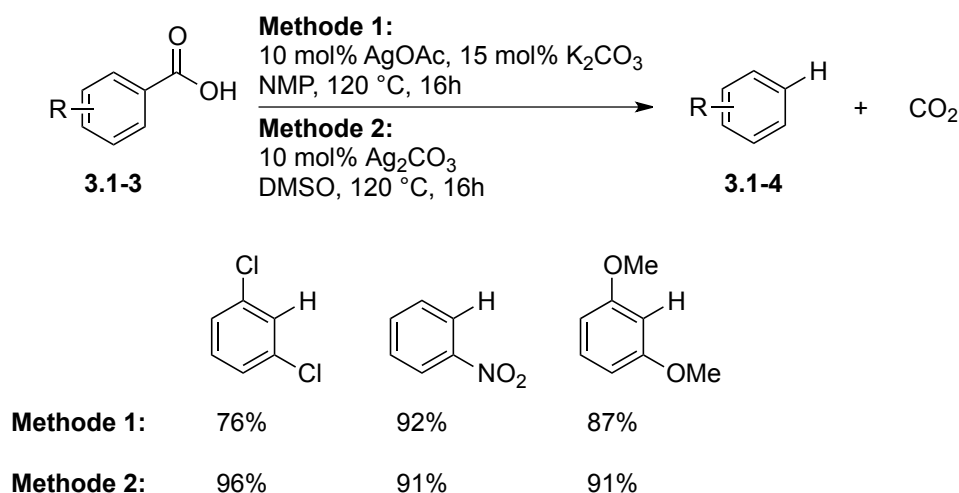
Supporting Information Available: NMR spectra for all compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO802628Z

3.1.4 Neue Entwicklungen

Nach Erscheinen dieser Publikation konnten wichtige Fortschritte bei der Entwicklung neuer Katalysatorsysteme gemacht werden. So wurde durch die Änderung des Katalysatormetalls eine bis dahin nicht bekannte Effizienz erlangt.

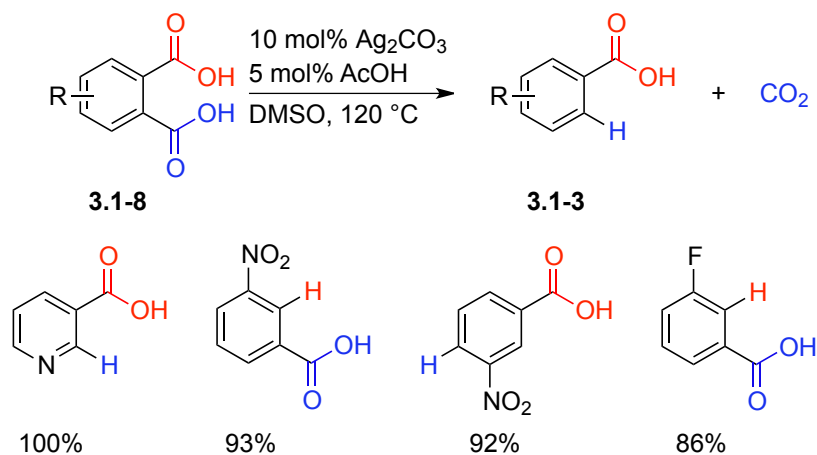
Die Verwendung von Silbersalzen als Katalysatoren zeigte, dass bei diesen Bedingungen auf die Nutzung von Liganden verzichtet werden konnte. Es wurde so gezeigt, dass das Metall den entscheidenden Einfluss auf den Verlauf von Protodecarboxylierungsreaktionen ausübte. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden neue DFT Kalkulationen durchgeführt, um effektivere Katalysatoren zu entwickeln.¹¹³ Hieraus wurde ein Katalysatorsystem aus 10 mol% AgOAc, 15 mol% K₂CO₃ in NMP entwickelt, welches die Decarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren (**3.1-3**) bereits bei relativ milden 120 °C erlaubt (Schema 37). Analog hierzu wurde gleichzeitig von anderen Arbeitsgruppen eine auf 10 mol% Ag₂CO₃ basierte Methode entwickelt, welche dieselbe Reaktion bei 120 °C in DMSO katalytisch ablaufen lässt.¹¹⁴ Hervorzuheben ist die Verwendung von silberbasierten Katalysatorsystemen bei der Decarboxylierung von aktivierten Benzoesäuren. Im Gegensatz zu Kupferkatalysierten Methoden ist hier eine Temperatur von 80 °C bereits ausreichend, um die Reaktion durchzuführen.



Schema 37. Silberkatalysierte Protodecarboxylierung

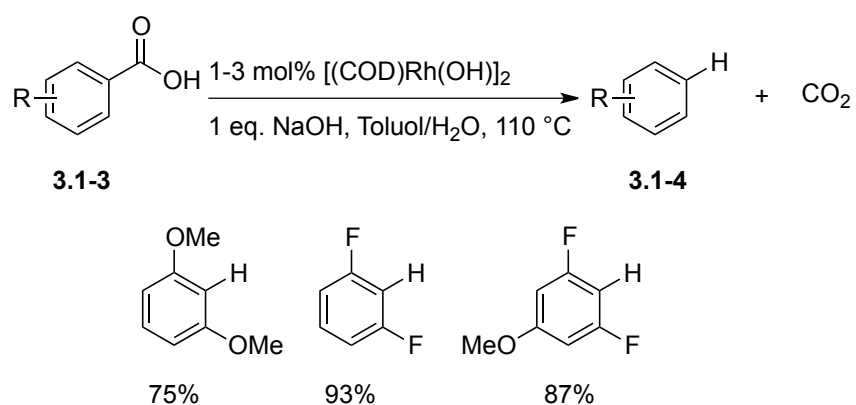
Silber eignet sich besonders für milde Reaktionsbedingungen. Larrosa *et al.* gelang es, eine große Bandbreite von heteroaromatischen Carbonsäuren bei 120°C in Gegenwart von 10 mol% Ag₂CO₃ und 5 mol% AcOH in hohen Ausbeuten zu decarboxylieren.¹¹⁵ Zudem ist es mit dieser Methode möglich, eine selektive Monodecarboxylierung von aromatischen

Dicarbonsäuren (**3.1-8**) selektiv durchzuführen (Schema 38). Ausschlaggebend hierfür sind die aktivierenden Effekten von *ortho*-substituenten oder α -Heteroatomen.



Schema 38. *Monodecarboxylierung von Dicarbonsäuren*

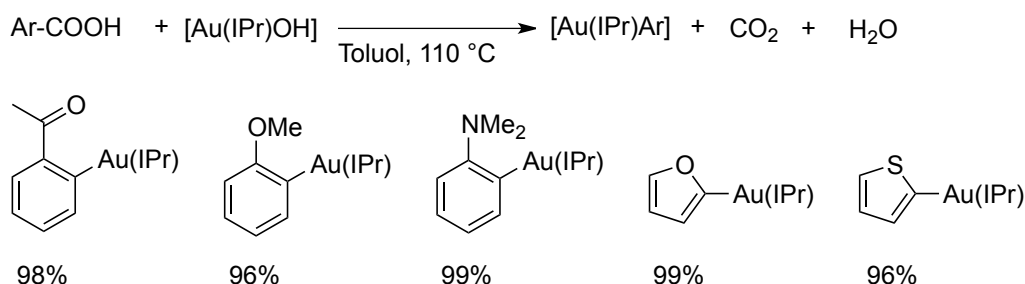
Obwohl Silber sich besonders gut für Protodecarboxylierungsreaktionen eignet, wurden auch auf andere Metalle basierende Methoden entwickelt. So konnte ein Rh(I) basiertes System entwickelt werden, welches die Decarboxylierung bei denselben Temperaturen wie Silber erlaubt.¹¹⁶ Nachteile dieses Systems sind allerdings die Nutzung von DPPP als Ligand und die geringe Anwendungsbreite (Schema 39). Diese beschränkt sich auf aktivierte aromatische- und heteroaromatische Carbonsäuren.



Schema 39. *Rhodium katalysierte Decarboxylierung.*

Eine andere Herangehensweise zur Protodecarboxylierung wurde erst kürzlich von Nolan *et al* vorgestellt. Ihm gelang es mit Hilfe eines goldbasierten Katalysatorsystems, ausgehend von Benzoesäuren sehr stabile Gold(I)-Aryl Komplexe zu bilden (Schema 40).¹¹⁷ Bei dieser Reaktion wird gänzlich auf die Verwendung von Silber verzichtet. So besitzt diese Methode viele Vorteile. Die Reaktionsbedingungen für diese Transformation sind sehr mild und es ist

möglich, eine große Bandbreite an aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren auf diese Weise zu decarboxylieren. Doch die Verwendung von teurem Gold wird wohl eine zukünftige großangelegte Nutzung dieser Methode unattraktiv erscheinen lassen.



Schema 40. Gold katalysierte Aurierung von Carbonsäuren

3.1.5 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Projekt wurde eine neue schnelle und kostengünstige Methode für Protodecarboxylierungen entwickelt. Mit einem einfachen Cu-basierten Katalysatorsystem ist es gelungen, eine hohe Anwendungsbreite zu erreichen. Die entwickelte Methode kann aufgrund der Durchführung in der Mikrowelle eine stark verkürzte Reaktionszeit vorweisen. Auf diese Art lassen sich so mehrere Reaktionen in kurzer Zeit nacheinander verwirklichen und große Mengen an Carbonsäuren decarboxylieren.

Basierend auf dieser Methode konnten mehrere Protokolle entwickelt werden. Der Nachteil der hohen Temperatur bei der von uns entwickelten Methode wurde in späteren Veröffentlichungen behoben. Silber basierte Systeme sind heute in der Lage, diese Transformation unter milden Bedingungen zu katalysieren.

Dieser mikrowellenunterstützte Prozess fand auch Anwendung in andere Transformationen. So konnte mithilfe der hier entwickelten Reaktionsbedingungen die decarboxylierende Biarylsynthese erstmals in der Mikrowelle durchgeführt werden. Die erhaltenen Ausbeuten für die Kupplung von Aryltriflaten und -tosylaten mit Arylbromiden konnten diejenigen der thermischen Versuchsdurchführung überbieten.

In Zukunft wäre die Protodecarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren in einem „Continuous Flow“ Verfahren in Verbindung mit einer durch Mikrowellen induzierten Erwärmung denkbar. Diese Methode würde für eine industrielle Verwendung der Protodecarboxylierung einen großen Meilenstein darstellen.

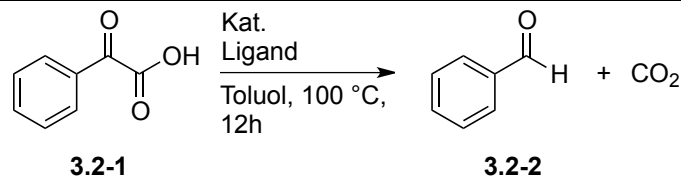
3.2 Palladium-katalysierte intramolekulare decarboxylierende Allylierung

Nach der erfolgreichen Entwicklung neuer Protodecarboxylierungskatalysatoren für aromatische und heteroaromatische Carbonsäuren, sollte die Protodecarboxylierung von α -Oxocarbonsäuren verbessert werden. α -Oxocarbonsäuren sind besonders schwer zu decarboxylierende Substrate, da sie während des Reaktionsverlaufs instabile Acylanionen bilden, welche die Reaktion behindern und das Anwenden hoher Temperaturen erfordern.¹¹⁸

Bei den ersten Studien zur Verbesserung der Protodecarboxylierung von α -Oxocarbonsäuren erhielten wir überraschende Ergebnisse.

Erste screening Experimente ergaben, dass ein aus Palladium und Phosphin bestehendes Katalysatorsystem bereits bei 100 °C α -Oxocarbonsäuren (**3.2-1**) decarboxylieren konnte (Tabelle 1, Eintrag 4). Auf Kupfer basierte Systeme konnten unter diesen Bedingungen keine messbaren Ergebnisse liefern (Einträge 1 und 2). Verschiedene vorangegangene Studien im Arbeitskreis Gooßen ergaben, dass Palladium bei solchen un kreativen Systemen keine Aktivität zeigte. Um diese, in Konflikt zueinander stehenden Beobachtungen, besser zu verstehen, wurde diese Reaktion näher untersucht. Hierfür wurde die Protodecarboxylierung unter verschiedenen Bedingungen getestet. Alle hierbei getesteten Systeme konnten durchweg gute Ausbeuten liefern. Weitere Optimierungen des Systems ergaben, dass sich mit zunehmender Menge an eingesetztem Phosphinliganden die Protodecarboxylierung zusätzlich verbessern ließ (Tabelle 1, Einträge 8, 9).

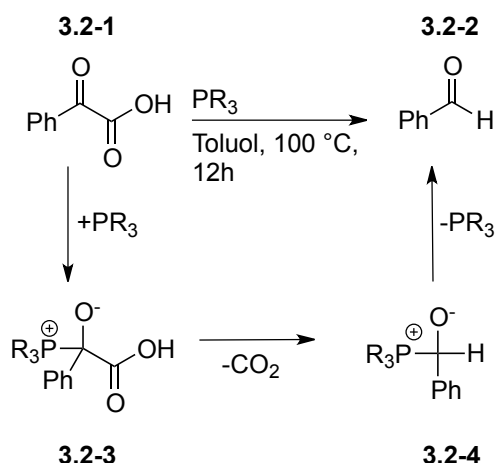
Um den Einfluss der erhöhten Menge an Phosphin näher zu untersuchen, wurden Kontrollexperimente ohne Zusatz von Palladium durchgeführt. Diese Versuche zeigten erstmals, dass nicht das Palladium die Decarboxylierung katalysiert, sondern vielmehr das eingesetzte Phosphin hierfür entscheidend war (Tabelle 1, Eintrag 10).

Tabelle 1. Protodecarboxylierung von α -Oxocarbonsäuren.

Eintrag	Katalysator	Menge [mol%]	Ligand	Menge [mol%]	Ausbeute [%]
1	Cu ₂ O	5	Phen	10	0
2	Cu ₂ O	5	Bathophen	10	0
3	Pd(OAc) ₂	5	PPh ₃	10	0
4	Pd ₂ (dba) ₃	2,5	PPh ₃	10	5
5	Pd ₂ (dba) ₃	2,5	PPh ₃	10	9
6	Pd ₂ (dba) ₃	2,5	P(pTol) ₃	10	10
7	Pd ₂ (dba) ₃	2,5	P(pTol) ₃	15	17
8	Pd ₂ (dba) ₃	2,5	P(pTol) ₃	20	20
9	Pd ₂ (dba) ₃	2,5	P(pTol) ₃	25	26
10	-	0	P(pTol) ₃	25	61
11	Pd ₂ (dba) ₃	0	-	0	0
12	-	0	-	0	0

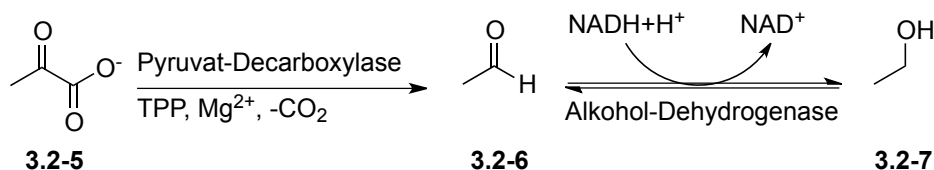
Reaktionsbedingungen: 1 mmol α -Oxobenzoessäure, 2,5-5 mol% Katalysator, 10-25 mol% Ligand, 8 mL Toluol, 100 °C. Ausbeuten durch GC-Analyse mit Dodecan als internem Standard bestimmt.

Durch die gesammelten Ergebnisse wurde angenommen, dass es sich bei dieser Transformation um eine organokatalysierte Decarboxylierung handelte (Schema 41). Um dies besser zu verstehen lohnt es sich, die Decarboxylierung von Pyruvat (**3.2-5**) in der Natur genauer zu betrachten.



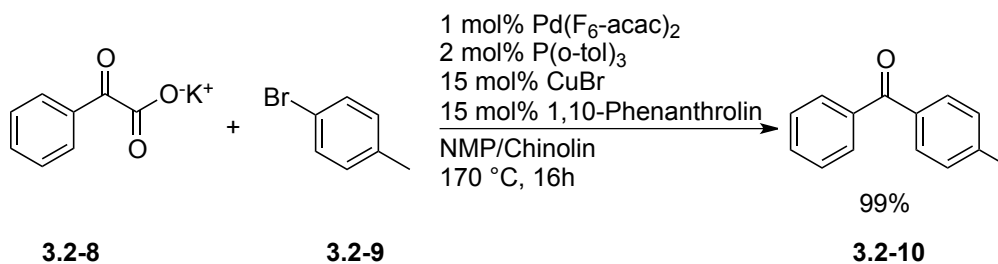
Schema 41. *Postulierter Mechanismus der Protodecarboxylierung von α -Oxocarbonsäuren.*

Hier entwickelten verschiedene Organismen im Laufe der Evolution immer effektivere, enzymatische Strategien, um aus ubiquitären Verbindungen wie Pyruvat (**3.2-5**), dem Endprodukt der Glykolyse, decarboxylierend Kohlenstoffnucleophile zu generieren und aus diesen entweder den entsprechenden Aldehyden oder durch Reaktion mit Kohlenstoffelektrophilen höher- molekulare Metabolite aufzubauen.¹¹⁹ Eine interessante Reaktion ist die alkoholische Gärung ausgehend von Pyruvat (**3.2-5**).¹²⁰ Bei diesem Prozess wird durch Pyruvat-Decarboxylase mit Hilfe von Thiaminpyrophostat Acetaldehyd durch eine Protodecarboxylierung von Pyruvat (**3.2-5**) synthetisiert. Das Besondere an diesem Schritt ist, dass durch eine Komplexierung die Bildung eines instabilen Acylnucleophils vermieden wird. In nachfolgenden Schritten erfolgt schließlich die Umsetzung des Acetaldehyds (**3.2-6**) zu Ethanol (Schema 42).



Schema 42. Alkoholische Gärung.

Das Nachstellen dieser in der Natur so einfach erscheinenden Protodecarboxylierung hat uns besonders interessiert. Bei vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis Goöben (Abschnitt 1.2.2.3) wurden für eine solche Transformation stets ein Cu-Cokatalysator und sehr harsche Bedingungen benötigt, um die Decarboxylierung von α -Oxocarbonsäuresalze (**3.2-8**) zu ermöglichen (Schema 43).



Schemma 43. Decarboxylierende Arylketonsynthese

Um die Wirksamkeit der entwickelten organokatalysierten Methode zu testen sollte erst eine passende Modellreaktion gefunden werden. Hierbei musste auf die im Arbeitskreis Goößen verwendeten Kreuzkupplungsreaktionen verzichtet werden.¹²¹ Bei diesen Reaktionen werden während der Reaktionsdurchführung im Kreuzkupplungsschritt Halogenide gebildet, welche die Reaktion stark hindern können. Die Hinderung ist auf die Affinität der verwendeten Katalysatoren gegenüber frei werdende Halogenide zurückzuführen. Die Salzmetathese, welche zur Regenerierung des Katalysators dient, wird hierbei gehindert. Dies ist insbesondere bei nicht ortho-substituierten Säuren der Fall.¹²² Aufgrund dieser Nachteile wurde entschieden, auf ein Ein-Komponenten System zurückzugreifen, um die Transformation an einen möglichst einfachem System zu testen.

Eine Reaktion die sich zum Testen des entwickelten Systems eignete, war die Carroll Umlagerung bzw. die decarboxylierende Allylierung. Diese Transformation litt durch die Verwendung eines monometallischen Katalysatorsystems an einer geringen Substratbreite, welche sich auf die Decarboxylierungsaktivität von Palladium zurückführen lässt. Bei dieser Reaktion werden vorrangig Allyl- β -ketoester und β -Keto-ähnliche Systeme verwendet, um eine decarboxylierende Allylierung durchzuführen.¹²³ Das Ziel war es nun, den vorher entwickelten organokatalytischen Decarboxylierungsprozess auf diese Reaktionen anzuwenden, aber statt Allyl- β -ketoester, α -Oxocarboxylate zu verwenden. Diese Systeme besitzen einige entscheidende Vorteile. Zum Einen erlauben sie die Erzeugung eines nicht stabilisierten Acyl-Nucleophils *in situ*, zum anderen fällt bei der Durchführung der Reaktion lediglich CO_2 als Abfallprodukt an.

3.2.1 Palladiumkatalysierte Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen

In der beigefügten Publikation wird über die Entwicklung der Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen ausgehend von α -Oxocarboxylaten berichtet. Es gelang erstmals, ein durch Decarboxylierung *in situ* erzeugtes, nicht stabilisiertes Acyl-Nucleophil für die

decarboxylierende Kreuzkupplung zu nutzen. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, mit lediglich 2,5 mol% Pd₂(dba)₃ und 25 mol% P(p-Tol)₃ in Toluol bei 100°C α,β-ungesättigte Ketone in hohen Ausbeuten zu erhalten. Des Weiteren wurde in dieser Publikation die Protodecarboxylierung von α-Oxocarbonsäuren näher untersucht und ein wirksames katalytisches System hierfür entwickelt.

Die hier aufgeführten Studien zur Decarboxylierung von α-Oxocarbonsäuren dienten als Grundlage für weitere Forschungen auf diesem Gebiet und zur Entwicklung neuer Varianten der decarboxylierenden Allylierungsreaktion.

Die hier publizierte Arbeit wurde unter Aufsicht von Dr. Nuria Rodríguez in Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. Matthias F. Grünberg durchgeführt. Die Entwicklung des katalytischen Systems für die decarboxylierende Allylierung wurde gemeinsam durchgeführt. Die mechanistischen Untersuchungen zur Protodecarboxylierung und die Entwicklung des hierfür benötigten Katalysatorsystems wurden von mir durchgeführt. Die „cross-over“ Experimente wurden von Dipl. Chem. Matthias Grünberg durchgeführt. Die Isolierung der synthetisierten α,β-ungesättigten Ketone erfolgte zu gleichen Teilen durch die Arbeit von Dipl. Chem. Matthias F. Grünberg und mir. Die Entwicklung der decarboxylierenden Kupplung von α-Oxocarbonsäuren mit Allyl Halogeniden wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2011 in *Chemistry - A European Journal*, 17, 13688 – 13691 publiziert. Die hier gezeigte Publikation wurde für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis von der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt.

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or a society for whom a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular journal (collectively WILEY").

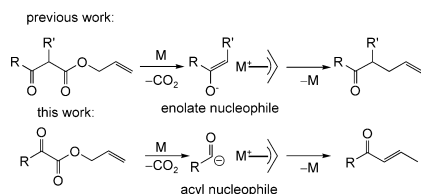
License Number	2944741114900
License date	Jul 09, 2012
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Chemistry - A European Journal
Licensed content title	Synthesis of α,β-Unsaturated Ketones by Pd-Catalyzed Decarboxylative Allylation of α-Oxocarboxylates
Licensed content author	Nuria Rodríguez, Filipe Manjolinho, Matthias F. Grünberg, Lukas J. Gooßen
Licensed content date	Nov 7, 2011

Start page	13688
End page	13691
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article

Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones by Pd-Catalyzed Decarboxylative Allylation of α -Oxocarboxylates

 Nuria Rodríguez, Filipe Manjolinho, Matthias F. Grünberg, and Lukas J. Goossen*^[a]

Within recent years, the field of decarboxylative allylation reactions has undergone tremendous development, with innovative contributions that have attracted considerable attention within the chemical community.^[1] The foundations for this area were laid by Carroll in 1940 with his report that allyl β -oxocarboxylates extrude carbon dioxide to give γ,δ -unsaturated alkyl ketones when heated in the presence of a base.^[2] In the 1980s, palladium-catalyzed versions of this transformation that proceed under neutral conditions were discovered by Saegusa^[3] and Tsuji (Scheme 1, top).^[4] This



Scheme 1. Decarboxylative allylation of carbon nucleophiles.

concept was decisively advanced by Tunge^[5] and Stoltz.^[6] For example, Tunge et al. reported an asymmetric decarboxylative allylation of ketone enolates.^[5] Stoltz et al. utilized decarboxylative allylations as the key step in enantioselective syntheses of complex target molecules such as (–)-cyanthiavin F, (+)-carissone and (+)-cassiol. In all these cases, the carbon nucleophiles generated in the decarboxylation step of the allylation process are highly stabilized carbanions,^[3] that is, enolates, benzyl, α -iminoyl,^[7] α -cyano-,^[3] α -sulfonyl-,^[8] nitronate-,^[9] or nitrotolyl-anions.^[5d]

Another major step in the development of this reaction class would undoubtedly be its extension to carboxylates for which the decarboxylation step would lead to non-stabilized or even destabilized carbon nucleophiles. Examples of the latter are acyl anions, generated by extrusion of carbon dioxide from α -oxocarboxylates. The proverbial instability of

these species normally precludes their use in organic synthesis. Instead, synthetic equivalents to acyl anions usually have to be generated within multistep procedures, for example, through umpolung of aldehydes by reaction with dithiols and subsequent deprotonation with strong bases.^[10]

α -Oxocarboxylic acids are attractive sources of acyl anions as they are stable and easy to access.^[11] Some derivatives serve as intermediates in the synthesis of α -amino acids and are commercially available. Others are accessible by double carbonylations of aryl halides with CO using Pd,^[12] Co,^[13] or Cu catalysts,^[14] by Friedel–Crafts acylations with oxalyl chlorides,^[15] additions of arylmetal reagents to oxalates,^[16] or oxidations of acetophenones.^[17]

We herein report the Pd/phosphine-catalyzed decarboxylative allylation of allyl α -oxocarboxylates as the first example of a decarboxylative allylation involving destabilized carbon nucleophiles (see Scheme 1, bottom). This reaction provides an expedient synthetic entry to α,β -unsaturated ketones as privileged structures in biologically active natural products.^[18] Such compounds are traditionally synthesized, for example, by using aldol condensations, Meyer–Schuster rearrangement of propargylic alcohols,^[19] or the hydroacylation of alkynes.^[20]

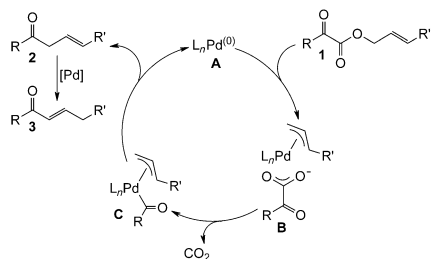
In the course of our work on redox-neutral decarboxylative cross-couplings of aryl and vinyl halides with bimetallic catalysts,^[21] we successively extended the substrate scope from heterocyclic and *ortho*-substituted benzoic acids^[22] to nonactivated aromatic carboxylic acids^[23] and finally to α -imino-^[24] and α -oxocarboxylic acids.^[25] α -Oxocarboxylate salts proved to be particularly unreactive, extruding CO₂ only at 170 °C within the coordination sphere of special copper catalysts. Oxidative decarboxylative couplings of α -oxocarboxylic acids proceed at lower temperatures, but these reactions involve stable electrophilic rather than labile nucleophilic acyl intermediates.^[26]

As can be seen in Scheme 2, the targeted decarboxylative allylation would have to proceed through a different mechanism than bimetallic decarboxylative cross-coupling reactions.^[1] Coordination and subsequent oxidative addition of the substrate to a Pd⁰ precursor (**A**) lead to the formation of covalent or ionic π -allyl-Pd-carboxylate complexes (**B**). Our initial plan was to tune the ligand environment of palladium complex **A** in a way that the next step, an extrusion of CO₂ with formation of the acyl π -allyl-Pd complex **C**, would become possible. Reductive elimination would then give the allyl ketone **2**, which can be expected to rapidly isomerize

[a] Dr. N. Rodríguez, F. Manjolinho, M. F. Grünberg,
 Prof. Dr. L. J. Goossen
 Department of Chemistry, University of Kaiserslautern
 Erwin-Schrödinger-Strasse 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
 Fax: (+49) 631-205-3921
 E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201102584>.

COMMUNICATION



Scheme 2. Postulated mechanism for the synthesis of α,β -unsaturated ketones through decarboxylative coupling.

to the conjugated vinyl ketone **3** in the presence of palladium.^[27]

The carboxylates that so far had been employed in decarboxylative allylations lose CO_2 under very mild conditions even in the absence of a catalyst.^[11] In contrast, the redox-neutral decarboxylation of α -oxocarboxylates requires much higher temperatures.^[22] We were thus surprised to detect 15% of crotonophenone (**3aa**) when heating our model substrate allyl 2-oxophenylacetate (**1aa**) in the presence of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) in toluene to only 100 °C (Table 1, entry 1). Among the side products were benzoic acid and polyenes resulting from oligomerization reactions of the allyl residue.

Table 1. Development of the catalytic system.^[a]

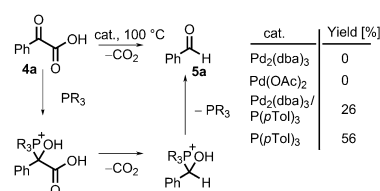
Entry	Pd Source	Phosphine	Yield [%]
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	–	15
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PPh_3	29
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{P}(p\text{Tol})_3$	37
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	BINAP	0
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PCy_3	0
6 ^[b]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{P}(p\text{Tol})_3$	59
7 ^[c]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{P}(p\text{Tol})_3$	79

[a] Reaction conditions: allyl-2-oxo-phenylacetate (**1aa**; 0.50 mmol), palladium (5 mol%), phosphine (15 mol%; 7.5 mol% for bidentate phosphines), toluene (4.0 mL), 12 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-dodecane as the internal standard; [b] $\text{P}(p\text{Tol})_3$; [c] $\text{P}(p\text{Tol})_3$ (25 mol%). BINAP = (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl).

We systematically screened various catalysts generated in situ from palladium precursors and phosphines (Table 1).^[28] The choice of the phosphine ligand had a particularly strong impact on the reaction outcome. The highest yields were obtained with a catalyst generated from tri-*p*-tolylphosphine ($\text{P}(p\text{Tol})_3$) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (entry 3). Bidentate (entry 4) and sterically more demanding phosphines such as tricyclohexylphosphine (entry 5) were almost ineffective. The decisive step towards

higher yields was to add the phosphine ligand in excess (entries 6–7). When heating the allyl ester **1aa** in the presence of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) and $\text{P}(p\text{Tol})_3$ (25 mol%) to 100 °C for 12 h, the product **3aa** was isolated in almost quantitative yields. Control experiments showed no conversion when leaving out either the palladium or the phosphine.

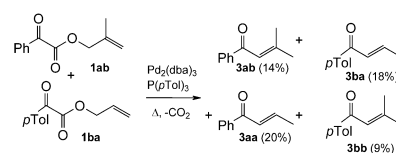
It did not appear plausible that simple Pd catalysts could promote the decarboxylation of α -oxocarboxylic acids at such low temperatures, as only particularly activated carboxylic acids decarboxylate at Pd catalysts.^[29] Moreover, these results are in sharp contrast to findings for Pd-catalyzed cross-couplings in which such high phosphine-to-palladium ratios would be disadvantageous.^[30] To obtain a better understanding of the decarboxylation step, we heated a toluene solution of phenylglyoxylic acid (**4a**) with various catalysts (Scheme 3). Neither palladium(II) salts nor phosphine-free Pd^0 complexes catalyzed the protodecarboxylation of **4a**.



Scheme 3. Protodecarboxylation of α -oxocarboxylic acids.

In the presence of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ and $\text{P}(p\text{Tol})_3$, benzaldehyde was formed in moderate yields. The most effective decarboxylation catalyst, however, was tri-*p*-tolylphosphine alone. This confirms that the phosphine has a dual function in the decarboxylative allylation: It acts as an organocatalyst for the decarboxylation step, and also stabilizes the palladium cross-coupling catalyst.^[31] An organocatalytic decarboxylation step is plausible in the light of the enzymatic pyruvate decarboxylation mechanism, which also involves the temporary addition of a nucleophilic group to the carbonyl carbon.^[32] An analogous mechanism for the phosphine-catalyzed decarboxylation is outlined in Scheme 3.

We also performed a cross-over experiment in which a mesitylene solution of two different allyl α -oxocarboxylates was heated to 150 °C in the presence of the optimized catalyst system (Scheme 4).^[28] A higher reaction temperature was employed to ensure full conversion even of the less re-



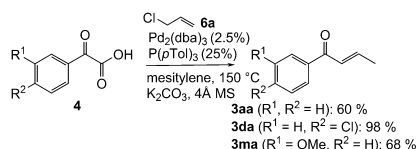
Scheme 4. Decarboxylative allylation cross-over studies.

active, branched allyl ester **1ab**. The fact that all possible products were formed in comparable quantities shows that after the oxidative addition step, the carboxylate ions can dissociate and exchange with other salts, even in the nonpolar solvent toluene.^[33] A control experiment performed in the absence of catalyst did not show any transesterification, confirming that the exchange takes place after oxidative addition. It remains unclear whether the phosphine-mediated decarboxylation in decarboxylative allylations proceeds within or outside the coordination sphere of the palladium.

The scope of the new reaction is illustrated by the examples in Table 2. Many α -oxocarboxylic acid derivatives were converted into the corresponding α,β -unsaturated ketones in high yields. Substrates with electron-withdrawing substituents reacted particularly well, but **3ba** and **3la**, which represent moderately electron-rich α -oxocarboxylates, also gave reasonable yields. Various functional groups were tolerated, and some heterocyclic derivatives could also be converted. The reaction also gave a high yield when conducted on gram-scale for compound **3aa**. If the allyl group bears an additional substituent in the 2-position, the reaction still

works, albeit at a higher temperature (**3ab**). However, this prototype system gives unsatisfactory yields with allyl esters substituted in the 3-position.

Analogous decarboxylative allylations can also be performed starting from α -oxocarboxylic acids, allyl chlorides and potassium carbonate as the base (Scheme 5). In situ spectroscopic studies confirmed that under the conditions of this reaction variant, allyl esters are rapidly formed and



Scheme 5. Decarboxylative coupling of α -oxocarboxylic acids with allyl halides.

Table 2. Decarboxylative synthesis of α,β -unsaturated ketones.^[a]

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
3aa	99	3ca	94
3da	98	3ea	97
3ba	62	3fa	78
3ga	99	3ha	66
3ia	82	3ja	97
3ka	88	3la	77
3ab	92 ^[b]	3ac	20 ^[c]
3ad	traces	3ae	traces

[a] Reaction conditions: allyl α -oxocarboxylate (**1**; 1.00 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), P(*p*Tol)₃ (5 mol %), toluene (8.0 mL), 12 h, 100 °C, isolated product yields. [b] in mesitylene at 150 °C. [c] Yield was determined by GC analysis using *n*-dodecane as the internal standard.

then slowly decarboxylate.^[28] Further experiments revealed that the carbonate base required in this reaction variant retards the decarboxylation of the allyl α -oxocarboxylates, which is why higher temperatures are required. Presumably, the α -oxocarboxylate has to compete with the carbonate anion for a coordination site at the palladium.

Ongoing work is directed towards combining the phosphine-catalyzed decarboxylation of α -oxocarboxylates with other synthetic transformations that require acyl anion equivalents. Ultimately, this strategy may become a general alternative to established syntheses involving the umpolung of aldehydes.

Experimental Section

Standard procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones: A 20 mL crimp cap vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (5.72 mg, 0.006 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (19.4 mg, 0.062 mmol). After the vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of **1** in toluene (4 mL) was added through a syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h and then cooled to room temperature. The solvent was removed by Kugelrohr distillation (6×10^{-2} mbar) at 30–35 °C. The residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane (1:10)), yielding the corresponding products **3** in 62–99 %.

Acknowledgements

We thank Saltigo GmbH for financial support and B. Erb for technical assistance.

Keywords: allylation • decarboxylation • ketones • organocatalysis • palladium

- [1] J. D. Weaver, A. Recio III, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913.
- [2] M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706.
- [3] T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381–6384.
- [4] a) I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199–3202; b) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988–2995.
- [5] a) E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113–4115; b) D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510–13511; c) S. R. Waetzig, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4138–4139; d) S. R. Waetzig, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14860–14861.
- [6] a) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. W. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; b) J. A. Enquist Jr., B. M. Stoltz, *Nature* **2008**, *453*, 1228–1231; c) S. R. Levine, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 289–292; d) K. V. Petrova, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 293–295.
- [7] E. C. Burger, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10002–10003.
- [8] J. D. Weaver, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4657–4660.
- [9] D. Imao, A. Itoi, A. Yamazaki, M. Shirakura, R. Ohtoshi, K. Ogata, Y. Ohmori, T. Ohta, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1652–1658.
- [10] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed., John Wiley & Sons, Hoboken, **2007**, pp. 633–642.
- [11] For the synthesis of allyl esters, see, for example: a) J. Otera, *Esterification*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) L. J. Goossen, A. Döhning, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 943–947.
- [12] a) F. Ozawa, H. Soyama, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3383–3386; b) H. des Abbayes, J. Y. Salaün, *Dalton Trans.* **2003**, 1041–1052; c) M. Iizuka, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2006**, 1739–1741; d) J. Balogh, Á. Kuik, L. Úrge, F. Darvas, J. Bakos, R. Skoda-Földes, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *302*, 76–79.
- [13] a) F. Francalanci, E. Bencini, A. Gardano, M. Vincenti, M. Foa, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C27–C30; b) M. Miura, F. Akase, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2623–2625; c) K. Itoh, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4151–4152.
- [14] J. Liu, R. Zhang, S. Wang, W. Sun, C. Xia, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1321–1324.
- [15] S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6407–6415.
- [16] A. Nakamura, S. Lectard, D. Hashizume, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036–4037.
- [17] K. Wadhwa, C.-X. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar, R. E. Reddy, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4434–4444.
- [18] a) J. M. Janusz, P. A. Young, J. M. Ridgeway, M. W. Scherz, K. Enzweiler, L. I. Wu, L. Gan, R. Darolia, R. S. Matthews, D. Hennes, D. E. Kellstein, S. A. Green, J. L. Tulich, T. Rosario-Jansen, I. J. Magrisso, K. R. Wehmeyer, D. L. Kuhlenbeck, T. H. Eichhold, R. L. M. Dobson, S. P. Sirko, R. W. Farmer, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1112–1123; b) I. Bennett, N. J. P. Broom, R. Cassels, J. S. Elder, N. D. Masson, P. J. O'Hanlon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1847–1852; c) G. Ping, H. Taiping, G. Rong, C. Qiu, L. Shigui, *Pest. Manag. Sci.* **2001**, *57*, 307–310; d) O. Silva, E. T. Gomes, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 447–449; e) L. A. Arnold, A. Kosinski, E. Estébanez-Perpiñá, R. J. Fletterick, R. Klippl Guy, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5269–5280.
- [19] a) K. H. Meyer, K. Schuster, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 819–823; b) S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429–438, and references therein; c) M. Stefanoni, M. Luparia, A. Porta, G. Zanon, G. Vidari, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3940–3944.
- [20] M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725–748.
- [21] For reviews see: a) L. J. Goossen, F. Collet, K. Goossen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; b) L. J. Goossen, K. Goossen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725–1731.
- [22] a) L. J. Goossen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; b) P. Forgione, M. C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351.
- [23] a) L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336–9349; b) L. J. Goossen, P. P. Lange, N. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906–3909; c) L. J. Goossen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111–1114.
- [24] F. Rudolphi, B. Song, L. J. Goossen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 337–342.
- [25] L. J. Goossen, F. Rudolphi, C. Oettel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [26] a) M. Li, H. Ge, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3464–3467; b) P. Fang, M. Li, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11898–1199.
- [27] M. T. Reetz, B. Wenderoth, R. Urz, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 348–353.
- [28] For details, see the Supporting Information.
- [29] a) J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441–2444; b) R. Shang, Y. Fu, J.-B. Li, S.-L. Zhang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738–5739.
- [30] a) U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 370–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366–374; b) A. C. Frisch, A. Zapf, O. Briel, B. Kayser, N. Shaikh, M. Beller, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 231–239.
- [31] D. Enders, M. R. M. Hüttl, O. Niemeier, *Organocatalysis*, (Eds: M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann), Springer-Verlag, Berlin, **2008**, pp. 45–124.
- [32] M. Lobell, D. H. G. Crout, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1867–1873.
- [33] For other decarboxylative allylations both intermolecular and intramolecular pathways have been reported. See reference [1].

Received: August 19, 2011

Published online: November 7, 2011

3.2.2 Zusammenfassung und Ausblick

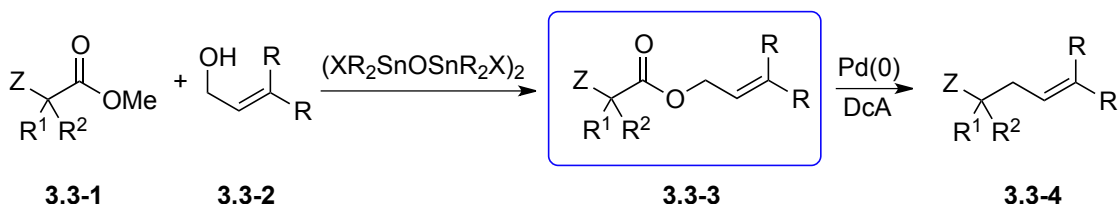
Ziel dieses Projekts war es die decarboxylierende Allylierung weiter zu entwickeln und neue Protodecarboxylierungskatalysatoren zu entwickeln. Mit einem Pd-basierten Katalysatorsystem gelang es, einen Acyl-Nucleophil *in situ* zu erzeugen und so eine umständliche Umpolungsreaktion zu umgehen. Mit dieser Methode wurde erstmals, eine hohe Substratbreite erreicht und somit die Verwendbarkeit der decarboxylierenden Allylierung erweitert. Zudem konnte durch Studien der Protodecarboxylierung von α -Oxosäuren heraus, eine decarboxylierende Kupplung mit Allyl-halogeniden, entwickelt werden.

Trotz der Vorteile der hier präsentierten Kreuzkupplung, litt sie an einen entscheidenden Nachteil. Für die Synthese der α,β -ungesättigten Ketone benötigte man mehrere Schritte und somit viel Zeit und Material. Aus den letzten Experimenten mit α -Oxosäuren heraus ist die Idee entstanden, dieselben Produkte mittels einer einfacheren Synthese zu erhalten.

3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

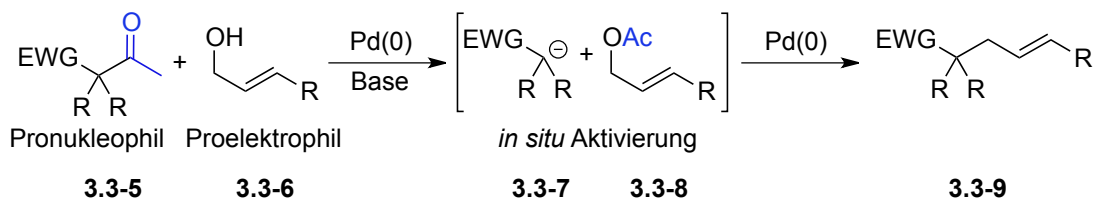
In der vorangegangenen Arbeit wurde erstmals, eine intermolekulare decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren und Allyl Halogeniden durchgeführt. Auf diese Weise wurde ein Nachteil der decarboxylierenden Allylierung überwunden.¹²⁴ Zum ersten Mal war es möglich die DcA über die Bildung eines instabilen Acylanions durchzuführen. Es war aber immernoch notwendig, den nukleophilen und elektrophilen Kupplungspartner vor der eigentlichen Reaktion durch die Bildung eines Esters (**3.3-3**), miteinander zu verbinden (Schema 44).



Schema 44. *Bildung eines Esters um DcA durchzuführen*

3.3.1 Intermolekulare decarboxylierende Allylierung

Diese Strategie wurde auch von anderen Gruppen erkannt und näher untersucht. So ist es Tunge *et al.* gelungen die *in situ* Aktivierung von des Nukleo- und Elektrophils durch eine einzige Bindungstrennung zu erreichen.¹²⁵ Sie entwickelten eine decarboxylierende Allylierung, welche die intermolekulare allylische Alkylierung von Kohlenstoffnucleophilen (**3.3-7**) mit allylischen Alkoholen (**3.3-6**) ermöglichte. Mit dieser Methode ist es möglich aktivierte Ketone (**3.3-5**), welche schon funktionalisiert sind, zu kuppeln (Schema 45).

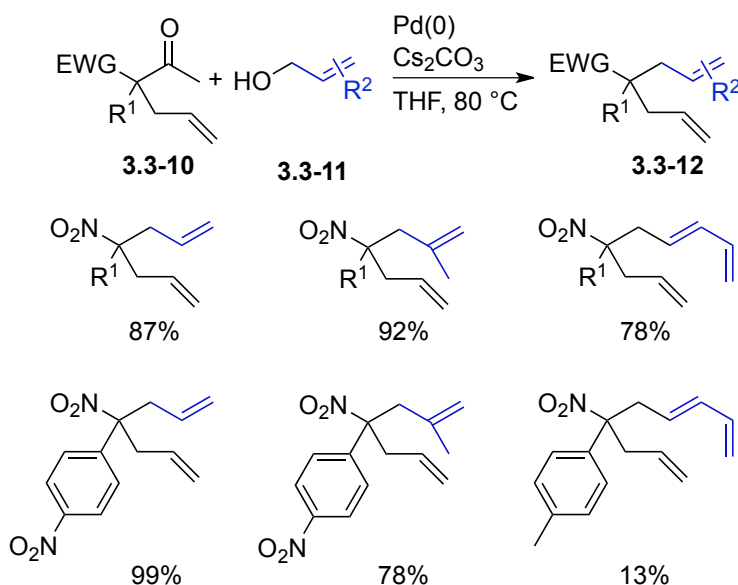


Schema 45. *Decarboxylierende Allylierung*

Die decarboxylierende Allylierung wird durch die hohe Energie von allyl Alkoxiden in DMSO (pK_a 30) ermöglicht, die zu einer einfachen retro-Claisen Aktivierung führt, welche anschließend „nitronates“ (pK_a 17), Enolate (pK_a 18-25) und nitril-stabilisierte Anionen bildet. Die retro-Claisen Aktivierung¹²⁶ hat bei dieser Methode jedoch noch einige Einschränkungen.

3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

Sie gelingt ausschließlich mit Allylalkoxiden ersten Grades und bei der Bildung des reaktiven Nucleophils kommt es zu zahlreichen Nebenreaktionen. Obwohl bei dieser Methode die Bildung des Nucleophils *in situ* gelingt und die Kupplung intermolekular verläuft, wird das Nucleophil noch immer durch verschiedenste Gruppen stabilisiert, was die Anwendungsbreite des Prozesses stark einschränkt (Schema 46). Zudem benötigen all diese Reaktionen stöchiometrische Mengen an Basen, welche sich nachteilig auf die Umweltbilanz einer solchen Transformation auswirken.



Schemma 46. *DaA* von Nitroketonen

Um diese Nachteile zu überwinden und um das Prinzip auf die decarboxylierende Allylierung zu erweitern, hat der AK Goößen weitere Forschungen auf diesem Gebiet betrieben. Als Basis für diese Forschung diente die decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allylhalogeniden.

3.3.2 Intermolekulare decarboxylierende Allylierung

In der hier beigefügten Publikation wird über die Entwicklung einer basenfreien, intermolekularen Decarboxylierung berichtet, die zur Bildung von synthetisch wichtigen α,β -ungesättigten Ketonen führt. Es ist gelungen, einfache Allylcarbonate mit α -Oxocarbonsäuren unter Verwendung von lediglich 5 mol% Pd und 25 mol% P(p-Tol)₃ in Dioxan bei einer Temperatur von nur 100 °C in die entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen in hohen Ausbeuten zu überführen. So ist es bei dieser Arbeit erstmals gelungen, die Kupplung von Carbonsäuren mit Allyl Halogeniden und Allyl Carbonaten katalytisch durchzuführen. Diese

3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

Methode benötigt weitere Entwicklungen, könnte sich aber zukünftig als eine neue Methode zur C–C Bindungsknüpfung etablieren.

Diese Arbeit basiert auf Erkenntnissen, die unter Aufsicht von Dr. Nuria Rodríguez Garrido und in Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. Matthias F. Grünberg gewonnen wurden. Die Entwicklung des Katalysatorsystems und die Versuche zur Erklärung des Mechanismus wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die Isolierung aller α,β -ungesättigten Ketone ist durch meine eigenständige Arbeit erfolgt. Die Entwicklung der Methode zur Kupplung von Carbonsäuren mit Allyl Halogeniden und Allyl Carbonaten ist in Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. Matthias Grünberg erfolgt.

Die hier gezeigten Resultate wurden zur Publikation in „European Journal of Organic Chemistry“ eingereicht. Das Manuskript wurde zur Publikation angenommen und befindet sich im Druck. DOI: 10.1002/ejoc.201200766

SHORT COMMUNICATION

DOI: 10.1002/ejoc.200((will be filled in by the editorial staff))

Decarboxylative Allylation of Glyoxylic Acids with Diallyl Carbonate

Filipe Manjolinho,^[a] Matthias F. Grünberg,^[a] Nuria Rodríguez,^[a] Lukas J. Goossen^{[a]*}

Keywords: Allylation / C-C bond formation / decarboxylation / palladium / organocatalysis

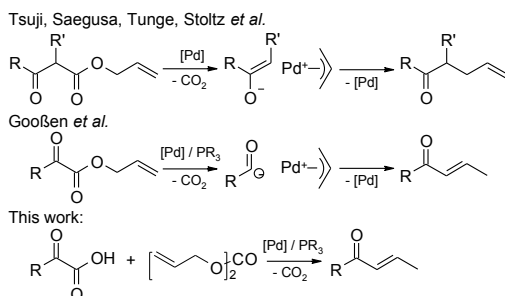
A catalyst system consisting of Pd(PPh₃)₄ and P(*p*-Tol)₃ was found to effectively promote the intermolecular decarboxylative coupling of α -oxocarboxylic acids with diallyl carbonate to give α,β -unsaturated ketones. The key advantage of the new reaction protocol is that a preformation of allyl esters is not required. The

reaction is believed to proceed via a phosphine mediated decarboxylation of the α -oxocarboxylates, leading to acyl anion equivalents that are allylated within the coordination sphere of the palladium catalyst. Under the reaction conditions, the double bond then migrates into conjugation with the carbonyl group.

[a] Department of Chemistry, University of Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Strasse 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
Fax: (+49) 631-205-3921
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.xxxxxxxx>.

Introduction

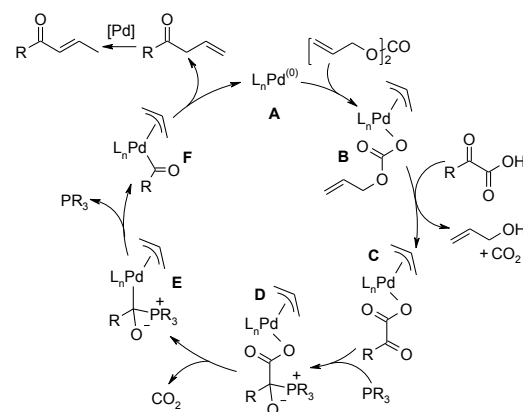
Carbon-carbon bond forming reactions belong to the most fundamental transformations in organic synthesis, and new concepts for regiospecific couplings are constantly sought. In this context, decarboxylative couplings have recently emerged as valuable alternatives to cross-couplings of organometallic reagents.^[1,2] Among them, decarboxylative allylations of allyl β -keto-carboxylate derivatives to give γ,δ -unsaturated ketones have received particular attention.^[3] This catalytic version of the Carroll rearrangement^[4] was first described by Tsuji^[5] and Saegusa^[6] and has further been developed by Tunge^[7] and Stoltz.^[8] However, the scope of such waste-minimized C-C bond-forming reactions extends only to allyl esters of carboxylic acids that – upon extrusion of carbon dioxide – form highly stable carbanions, e.g., enolate, benzyl,^[9] α -cyano^[6] or nitronate anions.^[10] All described methods start from preformed allyl esters (Scheme 1).



Scheme 1. Approaches to generate acyl anions *via* decarboxylation.

We have recently shown that decarboxylative allylations can also be performed with carboxylates for which the extrusion of CO₂ leads to non-stabilized carbon-nucleophiles.^[11] In the presence of a bifunctional catalyst consisting of a palladium complex and

excess P(*p*-Tol)₃, allyl α -oxocarboxylates were converted into α,β -unsaturated ketones *via* a decarboxylative allylation/double-bond migration cascade. In this protocol, the decarboxylation step is promoted by the phosphine as an organocatalyst, whereas the C-C bond formation takes place inside the coordination sphere of the palladium. This reaction is of considerable interest because it is a rare example of a C-C bond forming reaction involving unstable acyl anions as carbon nucleophiles.^[12] It constitutes an alternative to traditional syntheses of α,β -unsaturated compounds, such as aldol condensations, Wittig or Horner–Wadsworth–Emmons olefinations,^[13] or the Meyer–Schuster rearrangement of propargylic alcohols.^[14] However, from a practical standpoint, the prototype protocol was limited by the rather troublesome synthesis of the allyl esters. High yields were achieved only when using expensive coupling reagents. Attempts to generate the esters *in situ* from α -oxocarboxylate salts and allyl halides led to the formation of large quantities of halide salts that inhibited the reaction, so that the temperature had to be increased to 150 °C.^[11]



Scheme 2. Proposed decarboxylative allylation mechanism.

We herein describe how this limitation was overcome by employing diallyl carbonate as the allyl source in an intermolecular decarboxylative coupling with α -oxocarboxylic acids.

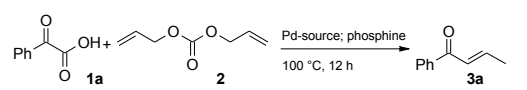
3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

According to the proposed mechanism (Scheme 2), a key intermediate in decarboxylative allylations is believed to be an allylpalladium(II) α -oxocarboxylate complex (C) formed by oxidative addition of the ester to a palladium(0) species (A). We reasoned that such species could also be generated by reaction of an allylpalladium(II) allyl carbonate species (B) formed *via* the analogous oxidative addition of allyl carbonate to palladium(0) in the presence of an α -oxocarboxylic acid.¹⁵ The release of CO₂ gas along with allyl alcohol would render this step irreversible. The decarboxylation of the α -oxocarboxylate, which was previously shown to be mediated by excess phosphine, should give rise to an acylpalladium(II) allyl complex (E). The allyl ketone would then be liberated *via* reductive elimination, and isomerize to the α,β -unsaturated compound under the reaction conditions. Even without auxiliary base, competing protodecarboxylation should be comparatively slow as the allyl alcohol should not be sufficiently acidic to promote protodeacylation of E with formation of the corresponding aldehyde and an allyl ether. If this mechanistic concept is viable, it should be possible to convert α -oxocarboxylic acids to α,β -unsaturated ketones by reaction with diallyl carbonate in the presence of a palladium/phosphine catalyst.

Results and Discussion

To search for an effective catalyst system, we chose the reaction of phenylglyoxylic acid with diallyl carbonate as a test system, and began with the optimized conditions for the intramolecular decarboxylative allylation of allyl-2-oxoacetate. In the presence of a combination of Pd₂(dba)₃ and P(*p*-Tol)₃ in toluene at 100 °C, the desired product was indeed formed, albeit in modest yields (Table 1, entry 1).

Table 1. Development of the catalyst system.^[a]



Entry	Catalyst	Phosphine	Solvent	Yield ^[b]
1	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>p</i> -Tol) ₃	toluene	7
2	"	"	mesitylene	4
3	"	"	1,4-dioxane	77
4	"	"	diglyme	22
5	"	"	DMPU	39
6	"	"	DMF	13
7	"	"	DMSO	5
8	"	"	ethanol	0
9	Pd(acac) ₂	"	1,4-dioxane	44
10	Pd(OAc) ₂	"	"	33
11	[(Cinnamyl)PdCl] ₂	"	"	17
12	Pd(PPh ₃) ₄	"	"	97
13	"	PPh ₃	"	63
14	"	P(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄) ₃	"	33
15	"	PCy ₃	"	42
16	"	BINAP	"	29
17 ^[c]	"	P(<i>p</i> -Tol) ₃	"	95
18 ^[d]	"	"	"	89
19	"	–	"	36
20	Pd ₂ (dba) ₃	–	"	0
21	–	P(<i>p</i> -Tol) ₃	"	0

[a] Reaction conditions: 1.00 mmol phenylglyoxylic acid (1), 1.00 mmol diallyl carbonate (2), 5 mol% catalyst, 25 mol% phosphine, 8.0 mL solvent, 12 h, 100 °C [b] Yield determined by GC analysis using *n*-dodecane as an internal standard [c] 4 h [d] 80 °C.

Systematic studies revealed that the solvent had a profound influence to the reaction outcome. Whereas non-polar solvents gave unsatisfactory yields (entries 1, 2), the use of moderately polar, coordinating solvents and 1,4-dioxane in particular, were substantially more effective (entries 3-5). Strongly polar aprotic (entries 6, 7) or protic solvents (entry 8) also led to low conversions. The beneficial effect of 1,4-dioxane may consist in assisting the coordination of carbon residues, as reported for Pd-enolates.^[3, 16]

A test of various palladium sources revealed that palladium(0) complexes displayed higher yields than palladium(II) salts. Almost quantitative conversion was reached with Pd(PPh₃)₄. This may in part be due to an increase in phosphine concentration, since the decarboxylation is mediated by the phosphine. The use of PPh₃ instead of P(*p*-Tol)₃ led to lower yields (entry 13). Further experiments with various phosphines confirmed that P(*p*-Tol)₃ is the optimal decarboxylation catalyst (entry 12), whereas triaryl phosphines with different electronic properties (entry 14), trialkyl phosphines (entry 15) or bidentate phosphines (entry 16) gave inferior yields. Further studies revealed that almost full conversion is reached within 4 h at 100 °C (entry 17), and that the yields are only marginally lower at 80 °C (entry 18). With Pd(PPh₃)₄, modest yields were achieved (entry 19), presumably due to a partial dissociation of phosphines from the complex. This was confirmed by a control experiment in which a phosphine-free palladium catalyst was used and no additional phosphine was added (entry 20). Without palladium, no conversion was observed (entry 21).

We next investigated the scope of the optimized intermolecular decarboxylative allylation protocol. As can be seen from Table 2, the scope and limitations are very similar to those observed for reactions starting from preformed allyl esters.^[11] Aryl glyoxylic acids with common functionalities such as halides, cyano and methoxy groups as well as heterocyclic derivatives were converted in good yields into the corresponding α,β -unsaturated ketones. Aryl glyoxylic acids bearing electron-poor nitro-substituents, which are particularly difficult to decarboxylate were converted in only 10% yield. As observed also for intramolecular reactions, the intermolecular version does not yet allow the conversion of alkyl glyoxylic acids.

Conclusions

An intermolecular decarboxylative allylation of aryl glyoxylic acids with diallyl carbonate has been developed as an expedient synthetic entry to α,β -unsaturated ketones. The new protocol is similarly effective as related couplings of allyl esters, but obviates the laborious synthesis and purification of these substrates. It is broadly applicable to aryl glyoxylic acid bearing various functional groups. Present work is directed towards extending this decarboxylative allylation strategy to other carboxylic acid substrate classes.

Experimental Section

Standard procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones from α -oxocarboxylic acids. A 20 mL crimp cap vessel was charged with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (57.6 mg, 0.05 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (77.6 mg, 0.25 mmol). A solution of the α -oxocarboxylic acid (1.00 mmol) in 1,4-dioxane (8 mL) and diallyl carbonate (2) (144 μ L, 1.00 mmol) were added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h and then cooled to room temperature.

3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

The solvent was removed in vacuo (40 °C, 107 mbar) and the remaining residue further purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane 1:10) yielding the corresponding products **3a-p** (52–99%).

Table 2. Scope of the intermolecular decarboxylative allylation.^[a]

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
3a	96	3b	79
3c	94	3d	97
3e	73	3f	71
3g	80	3h	57
3i	75 ^[b]	3j	83
3k	85	3l	83
3m	71	3n	52 ^[b]
3o	79	3p	83
3q	10 ^[c]	3r	traces

[a] Reaction conditions: 1.00 mmol arylglyoxylic acid **1**, 1.00 mmol diallyl carbonate (**2**), 5 mol% Pd(PPh₃)₄, 25 mol% P(*p*-Tol)₃, 8.0 mL 1,4-dioxane, 12 h, 100 °C, isolated yields. [b] 35 mol% P(*p*-Tol)₃. [c] Yield determined by GC analysis using *n*-dodecane as an internal standard.

Synthesis of (E)-1-phenylbut-2-en-1-one (3a) [CAS: 495-41-0]. Compound **3a** was prepared following the standard procedure, starting from phenylglyoxylic acid (**1a**) (150 mg, 1.00 mmol). After purification, **3a** was isolated as a yellow oil (145 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 (dq, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 1.99 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ = 190.7, 144.9, 137.8, 132.5, 128.4 (4 C), 127.5, 18.5, ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₁₀O: C, 82.16; H, 6.19. Found: C, 82.19; H, 6.22.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Characterization data for all compounds, copies of the ¹H NMR and ¹³C NMR spectra.

Acknowledgments

We thank Saltigo GmbH for financial support, the Alexander von Humboldt Foundation (N. R.) and the Stipendienstiftung Rheinland-Pfalz; (M. F. G.) for fellowships.

- For selected examples of decarboxylative couplings, see a) A. G. Myers, D. Tanaka and M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251; b) L. J. Gooßen, G. Deng, L. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; c) P. Forgione, M. C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey and F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351; d) L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045; e) L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906–3909; f) L. J. Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623; g) Z. Duan, S. Ranjit, P. Zhang, X. Liu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3666–3669.
- For recent reviews on decarboxylative couplings see: a) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; b) R. Shang, L. Liu, *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670–1687; c) J. Cornella, I. Larrosa, *Synthesis* **2012**, 653–676; d) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, DOI: 10.1039/C2SC20312J.
- For a review on decarboxylative allylations see: J. D. Weaver, A. Recio, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913.
- M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706.
- a) I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199–3202; b) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988–2995.
- T. Tsuda, Y. Chujo, S.-I. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381–6384.
- a) D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510–13511; b) S. R. Waetzig, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4138–4139; c) S. R. Waetzig, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14860–14861.
- a) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. W. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; b) J. A. Enquist Jr., B. M. Stoltz, *Nature* **2008**, *453*, 1228–1231; c) S. R. Levine, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 289–292.
- E. C. Burger, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10002–10003.
- D. Imao, A. Itoi, A. Yamazaki, M. Shirakura, R. Ohtoshi, K. Ogata, Y. Ohmori, T. Ohta, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1652–1658.
- N. Rodríguez, F. Manjolinho, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13688–13691.
- M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed., John Wiley & Sons, Hoboken, **2007**, pp. 633–642.
- J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- a) K. H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 819–823; b) S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429–438, and references therein.
- a) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523–1529; b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145.

3.3 Palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von α -Oxosäuren mit Allyl-Carbonat

[16] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343–18357.

3.3.3 Zusammenfassung und Ausblick

In der hier gezeigten Publikation wurde eine neue und einfache Eintopf-Methode zur Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen entwickelt. Zum ersten Mal wurde eine Methode verwendet, welche die intermolekulare decarboxylierende Allylierung von α -Oxocarbonsäuren basenfrei bei niedrigen Temperaturen mit umweltfreundlichen Allyl Carbonaten erlaubt. Die bestehende Methode wurde verbessert, die anfallenden Abfallmengen deutlich reduziert und die Anzahl der notwendigen Reaktionsschritte ebenfalls erniedrigt.

Zukünftige Arbeiten werden sich mit der Aktivierung von Benzoatsalzen zur Synthese von Vinylbenzol-Derivaten beschäftigen.

Anhand dieser Arbeiten konnte weiteres Verständnis für decarboxylierende Transformationen erhalten werden. Diese Erkenntnisse können für die weitere Entwicklung von neuen carboxylierenden Transformationen verwendet werden.

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

Dem Rational des PMR folgend, müssten einfach zu decarboxylierende Carbonsäuren mit gleichem Aufwand zu carboxylieren sein. Aus diesem Gedanken heraus suchten wir nach geeigneten Carbonsäuren, die schon bei niedrigen Temperaturen in Anwesenheit eines Übergangsmetallkatalysators decarboxylieren lassen. Verbindungen, die diese Anforderungen erfüllen, sind Propiolsäuren. Sie decarboxylieren bereits bei 60°C in Gegenwart eines Cu-Katalysators.¹²⁷

3.4.1 Propiolsäuren und ihre Verwendung

Propiolsäuren finden breite Anwendung in der synthetischen Chemie und gewinnen so zunehmend an Bedeutung. Propiolsäuren sind bei der Synthese von vielen medizinisch wichtigen Wirkstoffen allgegenwärtig. Außerdem werden Sie als wichtige Synthons in der organischen Synthese benutzt.¹²⁸ Sie finden immer mehr Verwendung in der Entwicklung neuer Polymere und pharmazeutischer Wirkstoffe.¹²⁹

Verschiedene wertvolle End- und Zwischenprodukte können durch verschiedene Synthesen aus Propiolsäuren erhalten werden, z.B. über stereopsepezifische Polymerization.¹³⁰ Zahlreiche biologisch aktive Moleküle enthalten zudem propiolsäure Derivate als Schlüsselsynthons in ihren Molekülgerüsten. Über eine Insertion / Kupplung / Isomerisation / Diels-Alder Sequenz können Spiroindolone erhalten werden,¹³¹ welche eine sehr gute Wirksamkeit bei der Malariabekämpfung haben.¹³² Über einen ähnlichen Prozess können Spirobenzofuranone¹³¹ erhalten werden, die bekannt sind für ihre antifungielle Wirkung und ihre Wirksamkeit bei der Bekämpfung von Hepatitis C.¹³³ Es können sowohl Flavone¹³⁴ (antivirale Wirkung)¹³⁵ über eine Addition von Propiolsäuren an Arinen als auch Coumarine¹³⁶ (Reduzierung von Chloestrin Werten, antithrombotische Aktivität)¹³⁷ über eine C-H Funktionalisierung von Phenolen erhalten werden. Zudem stellten Lee et al. eine decarboxylierende Sonogashira Reaktion von Propiolsäuren für die Synthese von Diarylaminen, Alkynylarene oder Propiolsäureester in einem Schritt bei milden Reaktionsbedingungen vor.¹³⁸

Traditionelle Synthesen von Propiolsäuren sind unter anderem die Oxidation von propargyl Alkoholen¹³⁹ oder Aldehyd Derivate,¹⁴⁰ die Insertion von CO₂ in eine Alkynyl-Metal Spezies,¹⁴¹ welche vorher durch eine Reaktion von starken Basen, wie z.B. Alkalimetallhydride oder organometallischen Reagenzien gebildet wurden.¹⁴² Diese Synthesewege sind hinsichtlich der Atomökonomie der Reaktion, der Anzahl benötigter Reaktionsschritte, der

Anwendungsbreite sowie der Kosten und der Verfügbarkeit der Startmaterialien, einer direkten Carboxylierung terminaler Alkine unterlegen.

3.4.2 Carboxylierungen von Carbonsäuren, Synthese von Propiolsäureestern

1974 präsentierten Saegusa *et al.* eine Kupfer(I)- bzw. Silber(I)-vermittelte Umsetzung von Kohlenstoffdioxid mit Phenylacetylen.¹⁴³ Die intermediär gebildeten Cu(I)- oder Ag(I)-Phenylpropiolate mussten durch Zugabe von Methyljodid in die Phenylpropiolsäuremethylester überführt werden, wobei Ausbeuten von 50 bzw. 70% erreicht wurden. Ferner konnte gezeigt werden, dass präformierte Cu(I)-Phenylpropiolat-Komplexe beim Erwärmen auf 35 °C decarboxylieren und Cu(I)-phenylacetylide bilden, durch Zugabe eines Phosphinliganden konnten diese erneut in den Cu(I)-Phenylpropiolat-Komplex überführt werden.¹⁴⁴ Die σ -Donor-Fähigkeit und die Mengen der eingesetzten Liganden hatten einen entscheidenden Einfluss auf das Gleichgewicht dieser Reaktion. Je höher diese Faktoren waren, desto weniger freies CO₂ lag im Gleichgewicht vor.

1994 berichteten Inoue und Mitarbeiter über eine Cu(I)- oder Ag(I)-katalysierte Synthese von Propiolsäurealkylestern. Auch bei Ihrer Reaktion wurde ein Metalacetylid gebildet, welches mit CO₂ und n-bromhexan in die entsprechenden Ester umgesetzt wurde.¹⁴⁵

Die direkte Umsetzung zu Propiolsäuren gelang mit diesen Verfahren nicht. Eine Betrachtung der Standardbildungsenthalpien dieser Reaktion zeigt, dass die direkte Carboxylierung von Alkinen hin zu Propiolsäuren thermodynamisch ungünstig ist ($\Delta G^\ominus = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$). Dies wird geändert wenn, wie oben beschrieben, die Reaktion in Gegenwart einer milden Base stattfindet, welche zur Bildung eines carboxylats führt ($\Delta G^\ominus = -10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).¹⁴⁶ Dieser ist allerdings instabil und kann jederzeit wieder zu dem Metalacetylid zurückreagieren.

3.4.3 Kupfer-katalysierte Carboxylierung von terminalen Alkinen.

In der beigefügten Publikation wird über die Entwicklung eines aktiven Katalysatorsystems für die Carboxylierung von terminalen Alkinen berichtet. Es ist gelungen, zwei Cu-basierte Katalysatorsysteme [(4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphin]-Kupfer(I) (ASC-X) nitrat und (4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin)-bis-(triphenylphosphin)-Kupfer(I) nitrat (ASC-I)] zu entwickeln, welche die Carboxylierung von aromatischen, heteroaromatischen und aliphatischen Propiolsäuren ermöglichen. Diese Transformation gelang erstmals mit niedrigem Druck und bei Raumtemperatur. Hierzu wurden spezielle

Liganden-Systeme entwickelt, welche die Reaktion besonders positiv beeinflussten. Die Anwendungsbreite dieser Methode ist sehr gut und erfüllt die vorher gesetzten Maßgaben. Es gelang auch mit diesem Katalysatorsystem die Carboxylierung von heteroaromatischen Verbindungen durchzuführen. Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht publiziert, da Nolan *et al.* über dieselbe Transformation kurz vor dem Einreichen des Manuskripts berichteten. Mit dem hier entwickelten Katalysatorsystem wurde zudem erstmals ein Prozess entwickelt, welcher die direkte Carboxylierung von Acetylen ermöglicht. Diese Methode wurde anschließend patentiert und dient als Grundlage für ein Industrieprojekt mit der BASF SE. Zudem wurde diese Methode als Grundstein für die Weiterentwicklung neuer Katalysatorsysteme für carboxylierende Transformationen von Alkinen verwendet.

Die hier publizierte Arbeit wurde unter Aufsicht von Dr. Nuria Rodriguez Garrido und in Zusammenarbeit mit Dr. Paul Lange durchgeführt. Die Entwicklung des Katalysatorsystems und der optimalen Reaktionsbedingungen wurde von mir selbstständig durchgeführt. Die Synthese der Liganden für das Katalysatorsystem wurde von Dr. Paul Lange durchgeführt. Die Isolierung der Propiolsäuren erfolgte durch meine eigenständige Arbeit. Die Entwicklung des Prozesses zur Carboxylierung von Acetylen wurde von mir durchgeführt.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2010 in *Advanced Synthesis and Catalysis*, 352, 2913–2917 publiziert. Die hier gezeigte Publikation wurde für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis von der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt.

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or a society for whom a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular journal (collectively WILEY").

License Number 2944750544747

License date Jul 09, 2012

Licensed content John Wiley and Sons
publisher

Licensed content Advanced Synthesis & Catalysis
publication

Licensed content Synthesis of Propiolic Acids via Copper-
title Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the
C-H Bond of Terminal Alkynes

Licensed content author Lukas J. Goßen,Nuria Rodríguez,Filipe Manjolinho,Paul P. Lange
Licensed content date Oct 28, 2010
Start page 2913
End page 2917
Type of use Dissertation/Thesis
Requestor type Author of this Wiley article
Format Print and electronic
Portion Full article
Will you be translating? No

Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the C–H Bond of Terminal Alkynes

Lukas J. Gooßen,^{a,*} Nuria Rodríguez,^a Filipe Manjolinho,^a and Paul P. Lange^a

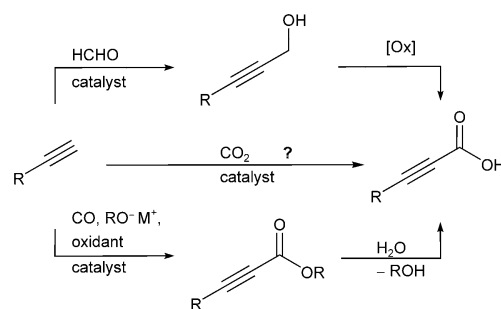
^a FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany
Fax: (+49)-631-205-3921; e-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

Received: July 16, 2010; Revised: August 13, 2010; Published online: October 28, 2010

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201000564>.

Abstract: A highly effective copper catalyst has been developed that promotes the insertion of carbon dioxide into the C–H bond of terminal alkynes under unprecedentedly mild conditions. For the first time, propiolic acids can thus be synthesized in excellent yields from alkynes and carbon dioxide in the presence of the mild base cesium carbonate. The catalyst, (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphine]-copper(I) nitrate, is easily accessible and relatively stable against air and water.

Keywords: carbon dioxide fixation; catalysis; C–H activation; copper; propiolic acids



Scheme 1. Known and proposed propiolic acid syntheses.

Propiolic acids are versatile synthetic intermediates, for example, in cycloaddition or hydroarylation reactions that give access to various heterocyclic derivatives including coumarins, flavones and 3-arylidene-2-oxindole derivatives.^[1] Furthermore, they can be used in decarboxylative cross-couplings for the preparation of alkynylarenes or aminoalkynes.^[2]

Traditionally, such compounds are synthesized in two-step processes from the corresponding alkynes. Most effective are the addition of alkynes to formaldehyde and subsequent oxidation of the resulting propargylic alcohol,^[3] and the oxidative carbonylation of alkynes (Scheme 1).^[4] The disadvantages of these routes lie in the C₁ building blocks employed, namely the relatively high cost of formaldehyde, and the toxicity and difficult handling of carbon monoxide.

Other synthetic approaches include the carbonylation of unstable and commercially unavailable alkynyl halides,^[5] and the lithiation of 1-alkynes followed by quenching with chloroformate. Preformed alkynyl-metal species have also been coupled with CO₂ either directly or in the presence of transition metal cata-

lysts. Examples are the direct carboxylation of alkynylmagnesium or -lithium reagents,^[6] and the nickel- or palladium-catalyzed alkylative carboxylation of alkynes using organozinc reagents under a CO₂ atmosphere.^[7] This synthetic strategy is attractive in that it makes use of abundant carbon dioxide as the C₁ building block.^[8] However, it requires the synthesis of expensive and sensitive organometallic reagents.^[9]

The optimum strategy both from economical and ecological standpoints would be a one-step catalytic carboxylation of terminal alkynes with CO₂ under C–H functionalization (Scheme 1).

Metal-mediated C–H functionalizations have received enormous attention within the last years, and great progress has been achieved.^[10] The key challenge in this reaction type is to activate the normally non-acidic C–H bond to an extent that the proton can be abstracted by bases which are many orders of magnitude weaker than the intermediate carbon nucleophiles. For the C–H bonds of arenes, this has been achieved, for example, with palladium, rhodium, ruthenium, gold, and copper catalysts. Alkyne C–H activations have been described in the context of oxidative dimerizations,^[11] coupling reactions of alkynes with arenes,^[12] and alkynylations of aldehydes.^[13]

Stoichiometric investigations suggest that CO₂ can insert into the Cu–C bond of preformed alkynylcopperates.^[14] However, the reverse reaction, a decarboxylation of the resulting copper propiolates, proceeds rapidly even at low temperatures (35 °C). As the operating temperatures of known (de)carboxylation catalysts is much higher than that (≥100 °C), it has so far been possible to perform catalytic carboxylation reactions only when the products are continuously removed by a trapping reaction.^[15]

In the course of our work on decarboxylative coupling reactions,^[16] we found phenanthroline/copper complexes to be highly active catalysts for the extrusion of CO₂ from aromatic carboxylic acids.^[17] It appeared reasonable to assume that these catalysts might set new standards also for the reverse reaction, the insertion of CO₂ into C–H bonds.

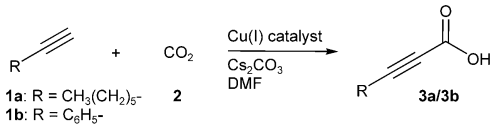
We probed this hypothesis using the model reaction of 1-octyne (**1a**) with carbon dioxide according to the scheme in Table 1. Indeed, using 1 mol% of a copper(I) phenanthroline complex as the catalyst, modest turnover was observed already at ambient CO₂ pressure in the presence of 2 equivalents of the mild base Cs₂CO₃ at 100 °C (Table 1, entry 1).

The yield was substantially increased when using copper/4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline complexes as catalysts, which are also the most active protodecarboxylation catalysts (entries 2 and 3). The use of preformed phenanthroline phosphine copper(I) nitrate complexes, which are easily accessible on a multigram scale as well as being air-stable and easy to handle, was also beneficial.

A stepwise reduction of the reaction temperatures from 100 to 50 °C led to a step-up in the yields using catalyst **I**, which confirms that at higher temperatures, the equilibrium is shifted towards the starting materials (entries 4 and 5). At 50 °C, near-quantitative turnover was achieved; below this temperature, the yield dropped as the reaction rate became too low. Under optimized conditions, the amount of base could be reduced further, from 2.0 to 1.2 equivalents (entry 6).

We next evaluated the reaction of phenylacetylene (**1b**) as a particularly challenging substrate. Its corresponding carboxylate is so labile towards decarboxylation that it is present in only 65% in the equilibrium mixture under the previously optimized conditions (entry 7). A further reduction of the temperature did not improve the yields but, rather, led to sluggish turnover even when increasing the CO₂ pressure to 5 bar (entry 8). An even more active catalyst was clearly needed for this and related substrates. We therefore systematically varied the ligands in the phenanthroline phosphine Cu(I) nitrate complexes (Figure 1) and, for better comparison of their activities, tested them at incomplete conversions by reducing the reaction times (entries 9–18).

Table 1. Development of the catalyst system.^[a]



Entry	1	Cu(I) catalyst	CO ₂ [bar]	T [°C]	t [h]	Yield [%]
1	1a	CuI/Phen	1	100	8	52
2	1a	CuI/diPhPhen	1	100	8	64
3	1a	I	1	100	8	74
4	1a	I	1	80	8	80
5	1a	I	1	50	8	92
6 ^[b,c]	1a	I	1	50	8	93
7 ^[c]	1b	I	1	50	8	65
8 ^[c]	1b	I	5	35	8	85
9 ^[c]	1b	I	5	35	2	52
10 ^[c]	1b	II	5	35	2	53
11 ^[c]	1b	III	5	35	2	43
12 ^[c]	1b	IV	5	35	2	43
13 ^[c]	1b	V	5	35	2	49
14 ^[c]	1b	VI	5	35	2	52
15 ^[c]	1b	VII	5	35	2	46
16 ^[c]	1b	VIII	5	35	2	22
17 ^[c]	1b	IX	5	35	2	58
18 ^[c]	1b	X	5	35	2	85
19 ^[c]	1b	X	5	35	8	99
20	1a	X	5	35	8	9
21	1a	–	5	35	8	0
22 ^[d]	1a	I	5	35	8	0
23 ^[c]	1b	I	5	35	8	0
24 ^[c,d]	1b	X	5	35	8	0

^[a] Reaction conditions: 1.0 mmol alkyne **1**, 1 mol% Cu(I) source, 1 mol% ligand, 2.0 mmol Cs₂CO₃, 3.0 mL DMF. Yields determined by GC analysis of the methyl esters generated by treatment of the crude mixture with methyl iodide, and using *n*-tetradecane as the internal standard. DMF = *N,N*-dimethylformamide; Phen = 1,10-phenanthroline; diPhPhen = 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline.

^[b] 2 mol% Cu(I) source.

^[c] 1.2 mmol Cs₂CO₃.

^[d] Without CO₂.

The results confirmed 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline to be the most effective *N,N*-ligand. Among the phosphines tested, the moderately electron-rich tris(4-fluorophenyl)phosphine was optimal (entry 18). Both sterically crowded (e.g., JohnPhos) and particularly electron-rich phosphines (e.g., tricyclohexylphosphine) were inferior. The best catalyst, 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (**X**) led to an 85% yield of the product **3b** after 2 h, and near quantitative yields after 8 h (entries 18 and 19).

A control experiment showed that these conditions are optimal only for aryl-substituted alkynes, while for alkyl-substituted alkynes, the previous system

Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide

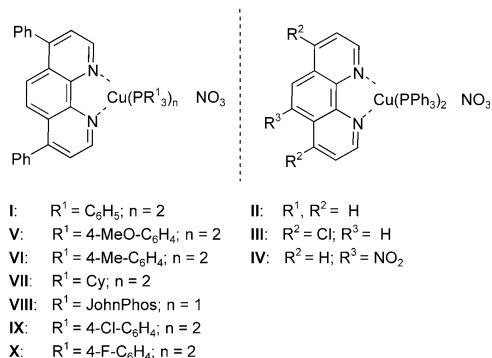


Figure 1. Copper(I) complexes employed for optimizing the catalyst system; JohnPhos = 2-(di-*tert*-butylphosphino)bi-phenyl.

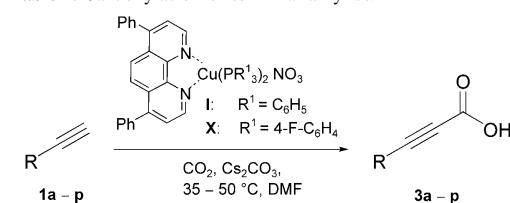
(entry 20) remains the best. Further experiments confirmed that for both protocols the carboxylation works only in the presence of copper, and that carbonate salts alone are not sufficient as sources of CO₂ (entries 21–24).

Having thus identified a complementary set of effective protocols, we next tested the generality of the new carboxylation reaction by applying it to various terminal alkynes. As can be seen from Table 2, the first catalyst system allows the smooth conversion of various alkyl-substituted alkynes, whereas the second is generally applicable to a broad range of aryl-substituted alkynes. The corresponding propiolic acids were isolated by crystallization. Alternatively, they were converted into esters and purified by column chromatography, the latter method serving to verify that moderate yields were caused primarily by non-optimized crystallization procedures. Only in some cases, e.g., when the products contained basic nitrogen heterocycles (**3m**), the free acids could not be isolated and had to be converted into esters to allow their separation from the reaction mixture.

Due to the mild conditions, many functional groups including ethers, halogens, trifluoromethyl and alkenyl groups were tolerated. Unprotected NH or OH groups appeared to be incompatible with the procedure.^[18] However, products with free hydroxy groups such as **3f** can be accessed starting from the corresponding silyl ethers, as the TMS groups is cleaved during the reaction work-up.

We assume that the reaction starts with the coordination of the copper to the alkyne, acidifying the *sp*³-H and allowing deprotonation by the added base under formation of an alkynyl copper complex. It is reasonable to assume that the phosphine ligand dissociates in the course of these reaction steps. In the next step, the CO₂ inserts into the C–Cu bond. Final-

Table 2. Carboxylation of terminal alkynes.^[a]



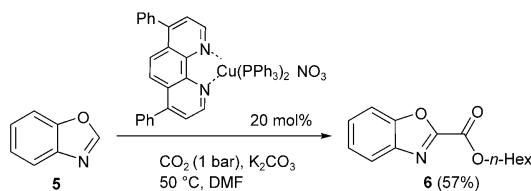
Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	95		85 (96)
	62 (87)		97
	(67) ^[b]		73 (87)
	98		99
	81		99
	63 (84)		86
	(75)		87
	73 (86)		62 (85)

^[a] Reaction conditions: Method A: alkyl-substituted alkynes: 1.0 mmol of alkyne **1**, 2 mol% of Cu(I) source, 1.2 mmol of Cs₂CO₃, CO₂ (1 bar), 3.0 mL of DMF, 50 °C, 16 h. Method B: (hetero-)aryl-substituted alkynes: 1.0 mmol of alkyne **1**, 1 mol% of Cu(I) source, 1.2 mmol of Cs₂CO₃, CO₂ (5 bar), 3.0 mL of DMF, 35 °C, 16 h; isolated yields. Yields in parentheses correspond to the *n*-hexyl esters generated by treatment of the crude mixture with 2.0 mmol of 1-bromohexane. For further details see Supporting Information.

^[b] Using (2-propynyloxy)trimethylsilane **1f** as the starting material.

COMMUNICATIONS

Lukas J. Gooßen et al.



Scheme 2. Carboxylation of a heterocyclic C–H bond.

ly, the carboxylate ion is replaced by an alkyne molecule or, alternatively, by the phosphine.

The catalysts also allow the carboxylation of heterocycles that have a similar pK_a to alkynes (Scheme 2). However, we discontinued these investigations when a publication appeared in which Nolan et al. disclosed a mechanistically related carbene gold hydroxide-catalyzed carboxylation of heterocycles.^[19] Their work suffices to demonstrate that the reaction concept outlined herein is not limited to alkynes but is likely to open up general perspectives for carboxylic acid synthesis.^[20]

In conclusion, new copper-based carboxylation catalysts have been developed. By lowering the activation barrier for the carboxylation of terminal alkynes, the carboxylation/decarboxylation equilibrium can be shifted towards the carboxylated products to an extent that an isolation of free propiolic acids is possible for the first time.

Experimental Section

General Procedure for the Synthesis of Copper Phosphine Complexes

An oven-dried, nitrogen-flushed, 50-mL Schlenk tube was charged with 2.00 mL of EtOH and heated to reflux. Under an N₂ atmosphere, the phosphine (3.00 mmol) was then slowly added until it completely dissolved. To this, copper(II) nitrate trihydrate (242 mg, 1.00 mmol) was added, portionwise, over 20 min. After complete addition, the reaction mixture was stirred under reflux for 30 min. During this time a gradual formation of a precipitate was observed. The resulting solid was collected by filtration, washed sequentially with EtOH (2 × 10.0 mL) and cold (0 °C) Et₂O (2 × 10.0 mL), transferred to a flask, and dried at 2 × 10⁻³ mmHg to provide the corresponding phosphine copper complexes.

General Procedure for the Synthesis of Copper(I) Mixed-Ligand Nitrate Complexes (Figure 1)

An oven-dried, nitrogen-flushed, 50-mL Schlenk tube was charged with the copper phosphine complex (1.00 mmol) and 10.0 mL of CHCl₃. To this, the phosphine (1.00 mmol) was added the mixture was stirred until all materials were completely dissolved. Then, a solution of the N-ligand (1.00 mmol) in 2 mL of CHCl₃ was gradually added over 30 min. After stirring the reaction mixture for 30 min at

room temperature, the CHCl₃ was removed under vacuum to afford a yellow solid which was further purified by recrystallization from CH₂Cl₂ and Et₂O, yielding the corresponding copper(I) complexes.

Synthesis of (4,7-Diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphine]copper(I) Nitrate (X)

Complex **X** was prepared from bis[tris(4-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (**XVII**) (758 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and tris(4-fluorophenyl)phosphine (316 mg, 1.00 mmol) affording **X** as a yellow solid; yield: 1.40 g (97%). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 19.84 (s, 2P); anal. calcd. for C₆₀H₄₀CuF₆N₃O₃P₂: C 66.1, H 3.7, N 3.8; found: C 65.4, H 3.8, N 4.0.

General Procedure for the Carboxylation of Terminal Aryl-Substituted Alkynes (Table 2)

An oven-dried, nitrogen-flushed, 10-mL vessel was charged with (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (**I**) (19.7 mg, 0.02 mmol) and cesium carbonate (782 mg, 2.00 mmol). Under an atmosphere of nitrogen, the degassed DMF (3.00 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After purging the reaction vessel with CO₂, the alkyne (**1a**, **1c–g**) (1.00 mmol) was added *via* syringe. The resulting mixture was stirred for 12 h at 50 °C at ambient CO₂ pressure. At the end of the reaction time, the mixture was cooled down to room temperature, diluted with H₂O and extracted with *n*-hexane (3 × 20.0 mL). Then the aqueous layer was acidified with aqueous HCl (1 N, 10.0 mL) to afford a colorless solid which was further purified by recrystallization from H₂O and EtOH. In those cases where no solid was formed, the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (3 × 20.0 mL). The combined organic layers were washed with a dilute aqueous solution of LiCl and brine, dried over MgSO₄, filtered and the volatiles were removed under vacuum to afford the corresponding acids **3a**, **3c–g** which were further purified by recrystallization from H₂O and EtOH.

General Procedure for the Carboxylation of Terminal Aryl-Substituted Alkynes (Table 2)

An oven-dried, nitrogen-flushed, 5-mL vessel was charged with the (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate **X** (10.9 mg, 0.01 mmol) and cesium carbonate (391 mg, 1.20 mmol). Under an atmosphere of nitrogen, the degassed DMF (3.00 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After flushing the reaction vessel with CO₂, the alkyne (**1b**, **1h–p**) (1.00 mmol) was added *via* syringe. The reaction vessel was then placed in a steel autoclave, and pressurized with CO₂ (5 bar). The reaction mixture was stirred at 35 °C for 12 h. At the end of the reaction time, the autoclave pressure was released. The reaction mixture was diluted with H₂O (2.00 mL) and extracted with *n*-hexane (3 × 20.0 mL). The aqueous layer was acidified with aqueous HCl (1 N, 10.0 mL) to afford a colorless solid which was further purified by recrystallization from H₂O and EtOH. In those cases where no solid was formed, the aqueous layer

was further extracted with ethyl acetate (3 × 20.0 mL). The combined organic layers were washed with a dilute aqueous solution of LiCl and brine, dried over MgSO₄, filtered and the volatiles were removed under vacuum to afford the corresponding acids **3b**, **3h–p** which were further purified by recrystallization from H₂O and EtOH.

Preparative-Scale Synthesis of 1- α -Nonynoic Acid (**3a**)

An oven-dried, nitrogen-flushed, 100-mL vessel was charged with (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (**1**) (590 mg, 0.60 mmol) and cesium carbonate (11.7 g, 36.0 mmol). Under a nitrogen atmosphere, degassed DMF (50 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After flushing the reaction vessel three times with CO₂, 1-octyne **1a** (4.47 mL, 30.0 mmol) was added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 50 °C under an ambient CO₂ pressure for 16 h. Once the reaction was complete, the mixture was cooled to room temperature, diluted with H₂O and extracted with *n*-hexane (3 × 20 mL). The aqueous layer was then acidified with aqueous HCl (1N, 100 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 60 mL). The combined organic layers were washed with a dilute aqueous LiCl solution and brine, dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by filtration over silica gel (500 mg) eluting with ethyl acetate/hexane 1:5, to afford **3a** as a colorless oil; yield: 4.6 g (97%). The spectroscopic data (NMR, IR) matched those reported in the literature for 1- α -nonynoic acid (**3a**) [CAS: 1846–70–4].

For full experimental procedures, see the Supporting Information.

Acknowledgements

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft and NanoKat for funding, and the A.-von-Humboldt Foundation for a scholarship to N.R.

References

- [1] a) B. M. Trost, F. D. Toste, K. Greenman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518–4526; b) T. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111–1125; c) M. Bararjanian, S. Balalaie, F. Rominger, B. Movassagh, H. R. Bijanzadeh, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2806–2812.
- [2] a) J. Moon, M. Jeong, H. Nam, J. Ju, J. H. Moon, H. M. Jung, S. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945–948; b) J. Moon, M. Jang, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1403–1406; c) W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000–2003.
- [3] a) W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *596*, 25–32; b) J. Stohrer, E. Fritz-langhals, C. Brüninghaus, U.S. Patent 7,173,149B2, **2007**.
- [4] a) J. Tsuji, M. Takahashi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 849; b) E. R. H. Jones, G. H. Whitham, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4628–4633; c) N. Satyanarayana, H. Alper, *Organometallics* **1991**, *10*, 804–807; d) J. Li, H. Jiang, M. Chen, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 199–202; e) Y. Izawa, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2033–2045; f) L. Kollár, *Modern Carbonylation Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp 276–280.
- [5] a) T. Mizuno, H. Alper, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1997**, *123*, 1–24; b) H. Arzoumanian, F. Cochini, D. Nuel, J. F. Petrignani, N. Rosas, *Organometallics* **1992**, *11*, 493–495.
- [6] L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd edn., Elsevier, Amsterdam, **1998**.
- [7] For a review, see: S. N. Riduan, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3347–3357.
- [8] a) T. Sakakura, K. Kohon, *Chem. Commun.* **2009**, 1312–1330; b) T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365–2387; c) N. Eghbali, C.-J. Li, *Green Chem.* **2007**, *9*, 213–215; d) H. Arakawa et al., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953–996.
- [9] A. Correa, R. Martín, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6317–6320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201–6204.
- [10] a) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086; b) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749–823.
- [11] P. Siems, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740–2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [12] K. Sonogashira, E.-I. Negishi, (Eds.), *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2004**; pp 493–529.
- [13] D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606.
- [14] T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 380–381.
- [15] a) T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 963–964; b) Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2091.
- [16] a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248–15249; c) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336–9349; d) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111–1114; e) L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906–3909.
- [17] a) L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246; b) L. J. Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623; c) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 430–442.
- [18] S. Oi, K. Nemoto, S. Matsuno, Y. Inoue, *Macromol. Rapid Commun.* **1994**, *15*, 133–137.
- [19] I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859.
- [20] For transition metal-free carboxylations, see: O. Vechorkin, N. Hirt, X. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567–3569.

3.4.4 Neue Entwicklungen

Die neuesten Entwicklungen auf diesem Themengebiet wurden von mir und den angegebenen Coautoren in einem „perspective“ Artikel für ACS Catalysis zusammengefasst. Zudem wurde eine kurze Einleitung in das Thema gegeben, um dem Leser den Fortschritt näher bringen zu können.

Das zugehörige Manuskript wurde in den folgenden Seiten beigefügt.

C–H Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide

*Filipe Manjolinho, Matthias Arndt, Käthe Goossen, and Lukas J. Goossen**

Department of Chemistry, University of Kaiserslautern Erwin-Schrödinger-Strasse 54, 67663

Kaiserslautern (Germany)

Fax: (+49) 631-205 3921

Email: goossen@chemie.uni-kl.de

KEYWORDS (Word Style “BG_Keywords”). Carbon dioxide, carboxylation, catalysis, propiolic acids, alkynes.

ABSTRACT. Within the last years, several catalyst systems have been discovered that promote the carboxylation of terminal alkynes with formation of propiolic acids. This reaction concept is particularly topical in that it involves the activation of a C–H bond and the incorporation of CO₂ into an organic molecule without need for strong bases or aggressive organometallic reagents. The present article reviews the development of this new reaction type and critically compares the reaction and catalyst concepts disclosed in the literature.

Introduction

Carbon dioxide is the most abundant source of carbon on earth. The total amount of CO₂ in the atmosphere and the oceans is estimated to represent 10¹⁴ tons of carbon.¹ Its atmospheric concentration has risen to 390 ppm in the last decades and, due to the release of 29 billion tons of this greenhouse gas per year by combustion of fossil fuels, is expected to keep rising.² For this reason, CO₂ constitutes a highly attractive C₁-building block for organic synthesis.³

Living nature has evolved around the ubiquity of carbon dioxide, using CO₂ fixation for the growth of green plants, which form the basis of the food chain. 170 billion tons of biomass are produced via photosynthesis, i.e. the reduction of carbon dioxide by water with sunlight as the energy source.⁴ In contrast, only few industrial-scale chemical processes have been developed that use carbon dioxide as a carbon source.⁵ The main reason for this is that CO₂ is low in energy, highly symmetrical and, thus, chemically inert and difficult to activate for bond formation. In non-catalytic processes, the intrinsic inactivity of CO₂ can be overcome only by highly reactive reaction partners, such as Grignard or organolithium reagents.⁶ In these transformations, however, the benefit of using CO₂ is more than offset by the requirement of using such energy-rich substrates. For example, it is usually preferable to obtain carboxylic acids by carbonylating readily available aryl chlorides with carbon monoxide,⁷ rather than carboxylating expensive organometallic reagents with CO₂.⁸

A prime focus of contemporary research therefore lies on developing catalytic reactions in which simple organic molecules react with CO₂ with formation of valuable synthetic intermediates. Pioneering contributions to this rapidly emerging area include the copolymerization of CO₂ and epoxides to yield polycarbonates first reported by Inoue, the telomerization of butadiene with CO₂ discovered by Musco, and the codimerization of isoprene

with CO₂ originally disclosed by Hoberg.⁹ Examples of more recent advances are the hydrogenation of CO₂ to formic acid catalyzed e.g. by iridium(III) or ruthenium(II) complexes, the carboxylation of ethylene and methyl iodide with formation of acrylates, the addition of CO₂ to epoxides to afford cyclic carbonates, and the reaction of CO₂ with methanol to give dimethyl carbonate.¹⁰ These and related processes have been reviewed by Rieger, Shi, and Beller.^{2,11}

Only recently, a further reaction mode has emerged, namely the insertion of CO₂ into C–H bonds. In the presence of coinage metal catalysts and mild bases, arenes, heteroarenes and terminal alkynes have been found to react with CO₂ to the corresponding carboxylic acids.¹² Nolan and Ackermann have reviewed the opportunities of this strategy for the synthesis of aromatic and heteroaromatic carboxylates.¹³ This perspective article centers on a related, similarly important transformation, namely the C–H carboxylation of terminal alkynes with CO₂ to give propiolic acid.

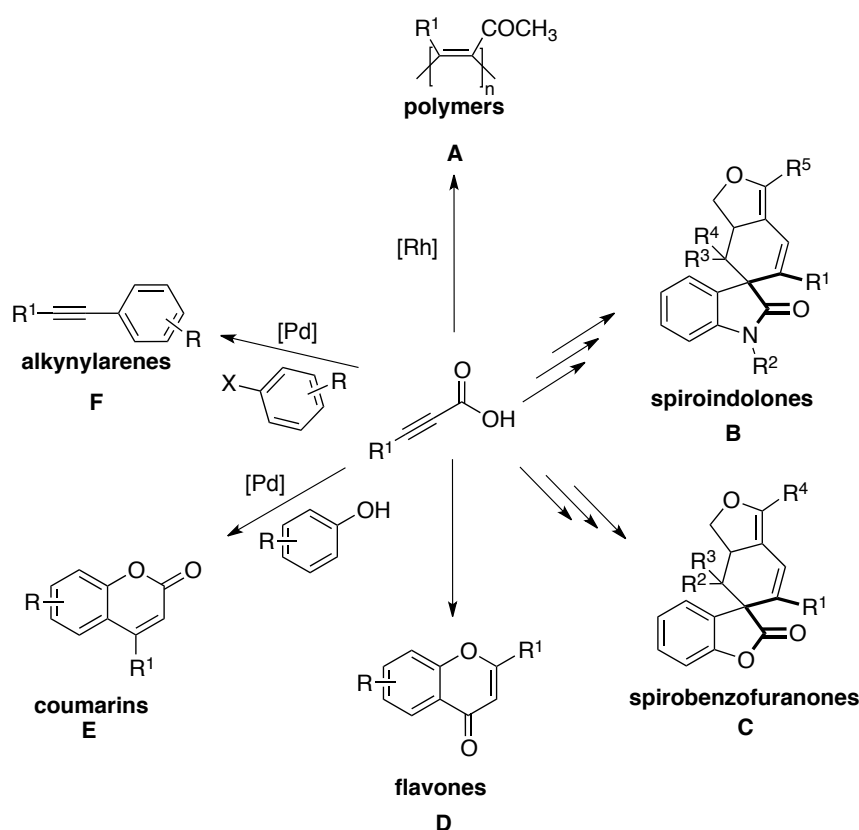
Propiolic acids as intermediates in organic synthesis

Propiolic acids are valuable intermediates for the chemical and pharmaceutical industry for which new synthetic entries are constantly sought. Synthetic end-products include advanced materials obtainable e.g. via stereospecific polymerization (Scheme 1, entry A).¹⁴ Various bioactive molecules contain propiolic acid derivatives as key synthons. Spiroindolones¹⁵ (Scheme 1, entry B) with antimalarial properties¹⁶ can be synthesized from propiolic acid amides via an insertion / coupling / isomerization / Diels–Alder sequence. Spirobenzofuranones (Scheme 1, entry C) with antifungal properties, antiproliferative effects in cancer cells, and activity against hepatitis C replication¹⁷ are obtained by a similar process from propiolic esters.¹⁵ Flavones¹⁸ (Scheme 1, entry D) with antiviral activity¹⁹ are accessible via the addition of propiolic acids to

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

arynes. Propiolic acids can also be converted into coumarins²⁰ (Scheme 1, entry E), which act as cholesterol-lowering agents and often possess antithrombotic activity, in a sequence that involves a C–H functionalization of phenols.²¹ Decarboxylative Sonogashira reactions of propiolic acid allow the selective synthesis of unsymmetrical diaryl alkynes, alkynyl arenes or propiolic acid esters in one step under mild reaction conditions (Scheme 1, entry F).²²

Scheme 1. Use of propiolic acids as synthons in organic synthesis



Traditional syntheses of propiolic acids include the oxidation of propargylic alcohols²³ or aldehyde derivatives,²⁴ the insertion of CO₂ into alkynyl–metal species²⁵ obtained by deprotonation of alkynes with strong bases such as alkali metal hydrides or organometallic reagents.²⁶

In comparison to these established routes, the metal-catalyzed insertion of CO₂ into the C–H bond of terminal alkynes would clearly be advantageous. Unfortunately, a comparison of calculated standard enthalpies of formation of starting materials and products revealed that this reaction should be thermodynamically unfavorable ($\Delta G^\ominus = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$). However, if the reaction is carried out in the presence of a mild base so that a carboxylate salt is formed, the overall reaction is predicted to be energetically feasible ($\Delta G^\ominus = -10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).²⁷

Since CO₂ capture is associated with a decrease in entropy, high reaction temperatures are undesirable as they would shift the equilibrium towards the starting materials. The reverse reaction, the decarboxylation of propiolic acids, is known to proceed rapidly already at 60 °C in the presence of a copper catalyst,²⁸ whereas substantially higher temperatures are required to extrude CO₂ from aromatic carboxylic acids.²⁹ These experimental findings also show that the energy barrier for the (de)insertion of the CO₂ in the presence of a copper catalyst is remarkably low for alkynyl substrates.

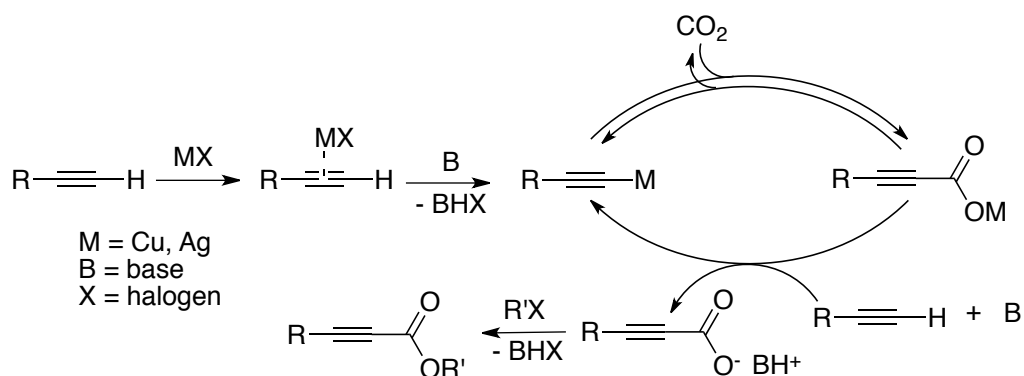
Based on these considerations, several strategies have been devised to reach high yields in carboxylation reactions. In all cases, the reactions are performed in the presence of mild bases so that propiolate salts rather than propiolic acids are obtained. A way to render the carboxylation irreversible is to convert the intermediate metal propiolates in situ into the corresponding esters by alkylation with alkyl halides. Conceivable strategies to shift the carboxylation/decarboxylation equilibrium towards the carboxylated products without esterification are to increase the CO₂ pressure, to perform the reaction at low temperature using highly active catalysts, and to remove the carboxylate salts from the reaction solution by precipitation.

Syntheses of propiolic acid esters via coinage metal-mediated carboxylation of terminal alkynes

In 1974, Saegusa et al. reported that phenylacetylene can be carboxylated with CO₂ gas at atmospheric pressure in the presence of stoichiometric amounts of Cu(I) or Ag(I) salts.³⁰ A shift of the carboxylation/decarboxylation equilibrium towards the desired products was achieved by converting the intermediately formed Cu(I)- or Ag(I)-propiolate complexes into the corresponding propiolic ester by alkylation with methyl iodide (Scheme 2).

In the absence of an alkylating agent, the Cu(I)-phenylpropiolate complexes extrude CO₂ already at 35 °C with formation of copper phenylacetylides. The addition of phosphine ligands was found to shift this equilibrium reaction back to the Cu(I)-phenylpropiolate complexes.³¹ This effect was shown to be proportional to the σ -donor strength of the phosphine ligands and their amount. This observation became the basis for the development of effective catalyst systems.

Scheme 2. Mechanism of the coinage metal-mediated carboxylation of terminal alkynes



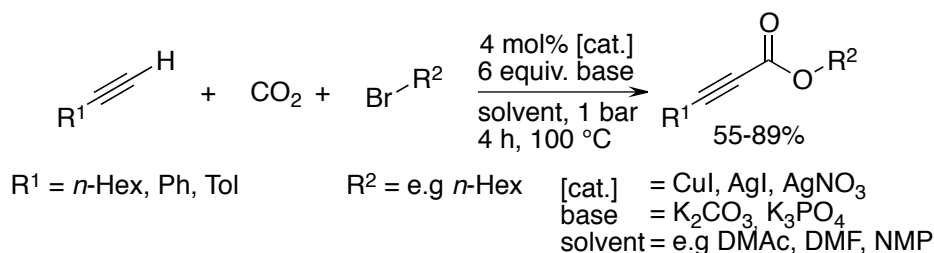
The first example of a catalytic carboxylation of terminal alkynes with C–H activation was reported 20 years later by Inoue et al.³² They found that in the presence of copper or silver salts, CO₂ inserts into the C(sp)–H bond already at ambient pressure and in the presence of bases with pK_a values substantially below that of the C–H bond. The Cu- or Ag-propiolates formed

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

intermediately were once again removed from the equilibrium by in situ alkylation with 1-bromohexane (Scheme 3). This way, various hexyl alkynyl esters with aliphatic and aromatic substituents were synthesized in moderate to good yields.

The proposed catalytic cycle, which is based on the stoichiometric investigations by Saegusa, is initiated by coordination of the coinage metal catalyst to the C–C triple bond of the alkyne. This acidifies the terminal C–H bond so that metal–acetylide formation occurs already in the presence of carbonate bases. Insertion of CO₂ into the metal–carbon bond leads to the reversible formation of a metal propiolate, which is continuously removed from the equilibrium by irreversible esterification with an alkyl halide, regenerating the metal halide catalyst (Scheme 2).

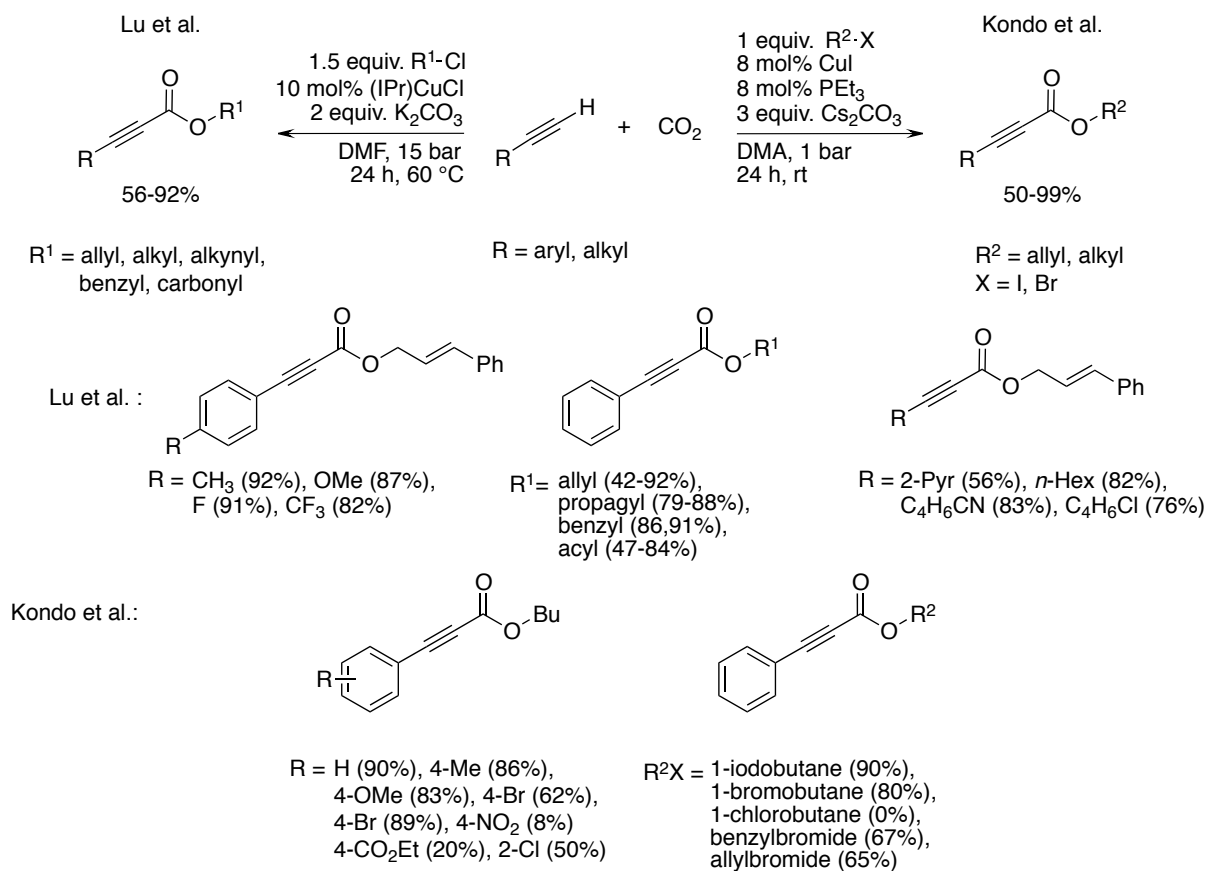
Scheme 3. Synthesis of hexyl alkynyl esters by carboxylation of terminal alkynes



Lu et al. recently disclosed a new version of this catalytic transformation, in which 10 mol% of the *N*-heterocyclic carbene complex 1,3-di-*iso*-propyl-4,5-dimethylimidazol-2-ylidene copper(I) chloride ((IPr)CuCl) are used as the catalyst. In the presence of allyl-, benzyl- or similarly reactive organochlorides as the alkylating agents and K₂CO₃ as the base, various propiolic esters were obtained in good to excellent yields, albeit at an elevated CO₂ pressure of 15 bar (Scheme 4).³³

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

Scheme 4. Improved protocols for the carboxylation of terminal alkynes.



In 2012, Kondo et al. reported that similar products can be accessed at ambient CO₂ pressure and room temperature using a catalyst system generated in situ from 8 mol% CuI and 8 mol% PEt₃ in the presence of 3 equiv. Cs₂CO₃ as the base and alkyl bromides or iodides as alkylating agents (Scheme 4).³⁴ For electron-deficient aryl-substituted alkynes, 2,2'-bipyridine was employed as ligand, and the reaction temperature was increased to 50 °C. The yields are somewhat lower than those reported by Lu but this may be a result of the lower CO₂ pressure rather than of a lower catalyst activity. The system was also shown to allow the synthesis of phenylpropionic acid without in situ esterification.

Syntheses of propiolic acids via copper-catalyzed carboxylation of terminal alkynes

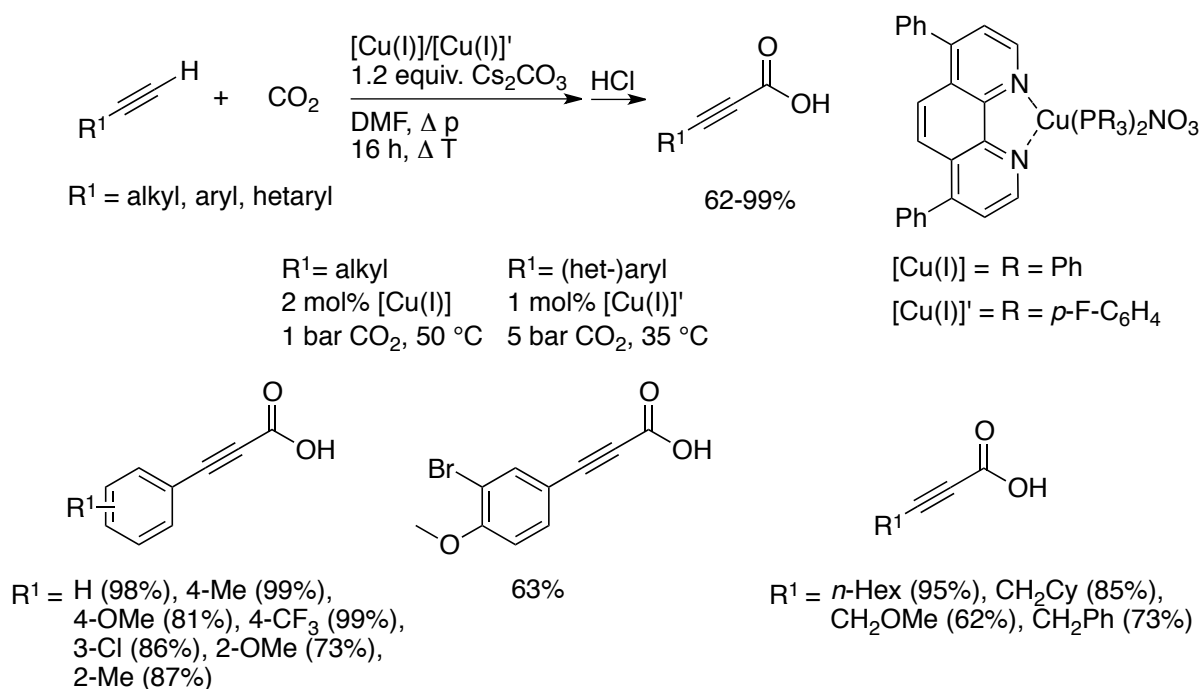
The rapid progress achieved in the field of decarboxylative couplings set the stage for the development of a new generation of carboxylation catalysts. Following the principle of microscopic reversibility, a metal complex that displays high activity in the protodecarboxylation of carboxylic acids should be effective also in the carboxylation of C–H bonds. It was thus reasonable to assume that with copper(I) phenanthroline systems, which are known for their high activity in catalytic decarboxylations,^{29d,e} the reaction temperatures of a carboxylation should be lowered to an extent that would allow shifting the equilibrium towards the carboxylated products.

In 2010, we indeed found that in the presence of 2 mol% of (1,10-phenanthroline)-bis-(triphenylphosphine)copper(I) nitrate ([Cu(I)]) and cesium carbonate in DMF at 50 °C 1-octyne can be carboxylated under atmospheric CO₂ pressure. These mild reaction conditions serve to shift the equilibrium towards the carboxylation product to an extent that 1- α -nonynoic acid was isolated in high yield following acidic work-up. This was the first example of an alkyne carboxylation that requires neither high CO₂ pressures nor strong bases or esterification to drive the equilibrium towards the carboxylated products (Scheme 5).

In order to achieve high yields also for the carboxylation of aryl alkynes, the CO₂ pressure had to be increased to 5 bar, and the temperature lowered to 35 °C. For these substrates, (1,10-phenanthroline)-bis-[tris(4-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate ([Cu(I)]') was found to have superior catalytic activity. Comparative studies revealed that Cs₂CO₃ is a more efficient base than potassium or sodium salts. The presence of polar solvents such as DMF strongly enhanced the yields.

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

Scheme 5. Synthesis of propiolic acids via carboxylation of terminal alkynes



Using the two complementary protocols, a broad range of aryl- and alkyl-substituted propiolic acids were synthesized in good yields. The mild reaction conditions are compatible with many functional groups including ethers, halogens, trifluoromethyl, and alkynyl groups. While alkynes with moderately electron-deficient aryl substituents, e.g. 4-(trifluoromethyl)phenylacetylene and 2-ethynylpyridine were smoothly converted, the scope did not extend to aryl alkynes with strongly electron-withdrawing groups such as (4-nitrophenyl)acetylene. The catalysts were found to also promote the carboxylation of heteroarenes with a similar efficiency as the gold- and copper-NHC catalysts described by Nolan et al.¹²

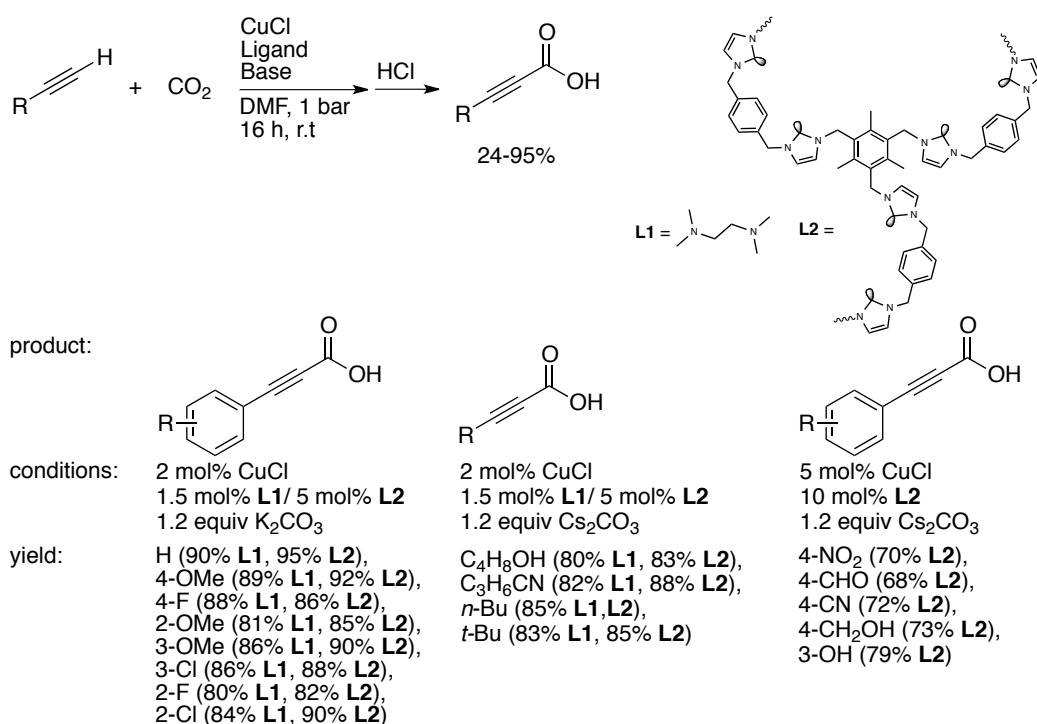
Only a few weeks later, Zhang et al. disclosed an alternative system for the carboxylation of terminal alkynes.³⁵ They found that a catalyst system formed in situ from 2 mol% CuCl and 1.5 mol% *N,N,N',N'*-tetramethylethylene-1,2-diamine (TMEDA, Scheme 6, **L1**) promotes the carboxylation of aryl alkynes at ambient conditions (room temperature, atmospheric CO₂

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

pressure) in DMF. While for some particularly active substrates, high yields were achieved with inexpensive K₂CO₃, the use of Cs₂CO₃ was required for alkyl-substituted alkynes. Electron-deficient aryl alkynes could not be converted using either system.

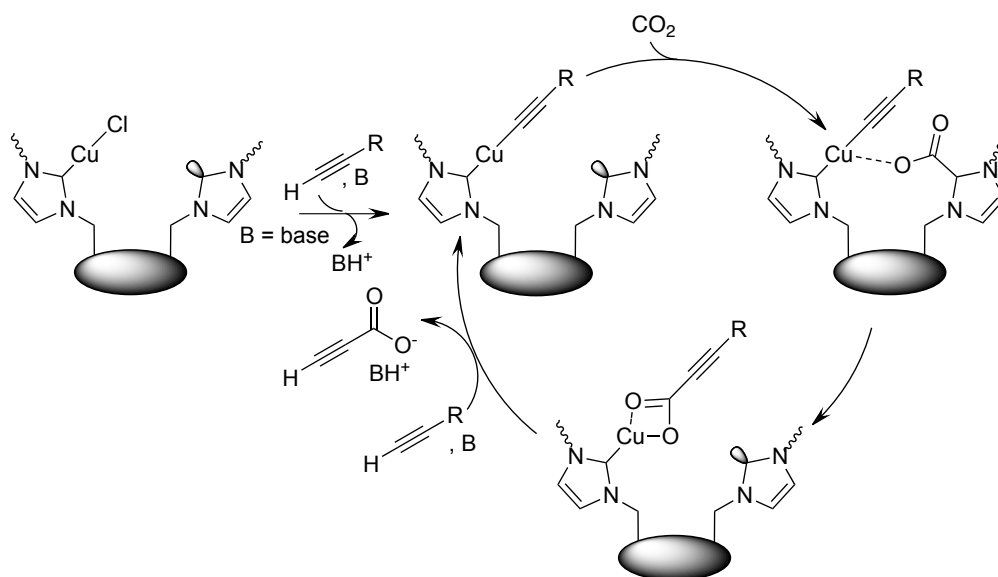
In order overcome this limitation, Zhang et al. tested various other ligands and found that the addition of poly-*N*-heterocyclic carbenes as ligands (Scheme 6, **L2**) substantially improved the activity of the copper catalyst. Thus, in the presence of 5 mol% CuCl, 10 mol% of the poly-NHC ligand **L2** and Cs₂CO₃, even (4-nitrophenyl)acetylene and similarly electron-deficient derivatives were carboxylated at room temperature and ambient CO₂ pressure. This is remarkable, as the corresponding propiolic acids are particularly unstable.

Scheme 6. Cu-catalyzed carboxylation of terminal alkynes under ambient conditions



The authors propose a dual function for the NHC centers, i.e. as ligands for the copper and as organocatalysts that activate CO₂. The reason for the high activity of poly-NHC compounds in comparison to monodentate ligands is explained by the mechanism outlined in Scheme 7.

Scheme 7. Catalytic cycle for the poly-NHC-Cu-catalyzed carboxylation of terminal alkynes



In the first step, an NHC-copper catalyst activates the terminal alkyne so that an alkynyl copper complex forms already in the presence of a mild carbonate base. A free carbene in close proximity to the copper center then reacts with CO₂ to an NHC-carboxylate. The CO₂ is then transferred from the NHC to the copper center, where it inserts into the copper-carbon bond with formation of a copper propiolate. The propiolate salt product is finally liberated by salt metathesis with another alkyne molecule. Although not explicitly depicted in the original catalytic cycle, one must assume that this step also requires the presence of a mild base, such as a metal carbonate, to be thermodynamically feasible.

With the two complementary catalyst systems, Zhang et al. achieved high yields in the carboxylation of a broad range of aryl- and alkyl-substituted alkynes.

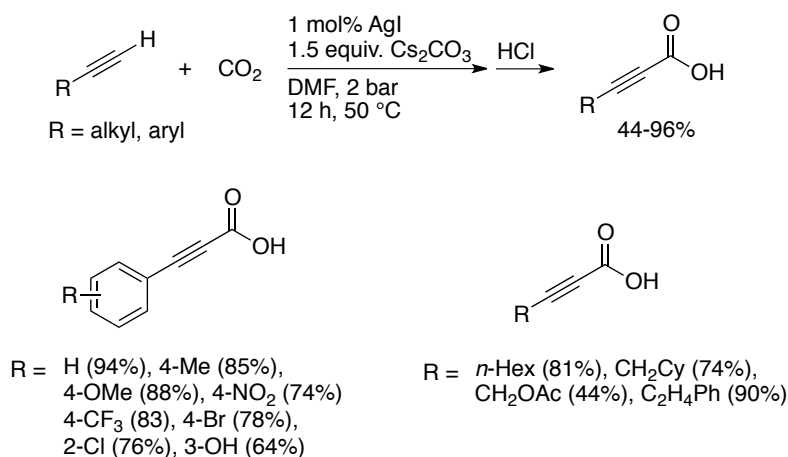
Silver-catalyzed carboxylation of terminal alkynes

In continuation of the pioneering studies by Saegusa and Inoue, Lu and coworkers investigated the use of silver catalysts in the carboxylation of terminal alkynes. In 2011, they reported that 1

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

mol% of AgI or similar Ag(I) salts effectively promote the carboxylation of terminal alkynes in the presence of Cs₂CO₃ at 50 °C with 2 bar of CO₂ in DMF (Scheme 8).³⁶ No ligand was required to stabilize the Ag(I), but Cs₂CO₃ was once again critical for reaching high yields with low catalyst loadings.

Scheme 8. Ligand-free Ag-catalyzed carboxylation of terminal alkynes



This catalytic system showed a substrate scope similar to the copper-based catalysts, although the yields were somewhat lower. Interestingly, an increase in the catalyst loading led to a reduction rather than the expected improvement of the yields.

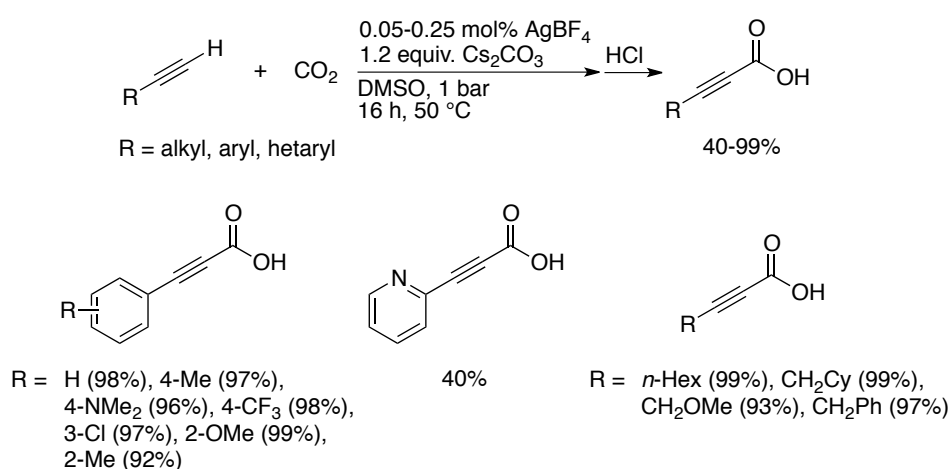
The key advantage of this reaction protocol is the simplicity of the catalyst, and its main drawback is its requirement of 2 bar CO₂ pressure. The authors postulate a mechanism analogous to that discussed for the copper systems with intermediate formation of a silver(I) acetylide and propiolate species.

Our own approach to silver-catalyzed carboxylation reactions is based on established protodecarboxylation catalysts.³⁷ In contrast to copper-based systems, silver complexes with monodentate ligands had been found to be the most effective as decarboxylation catalysts, and the presence of DMSO had been observed to strongly increase the catalytic activity of silver

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

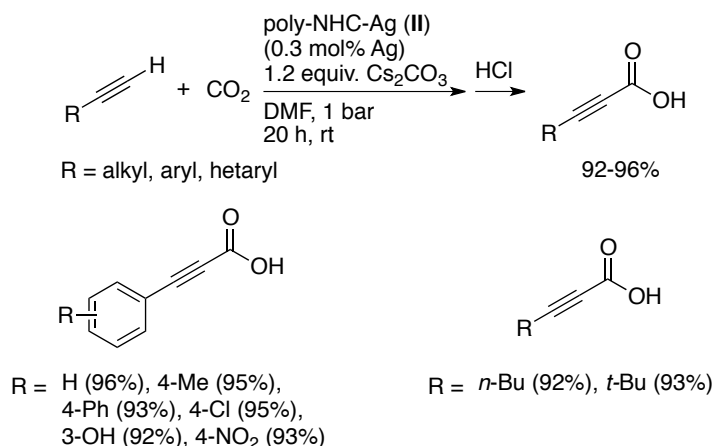
salts.³⁸ Similar observations were also made for silver-catalyzed carboxylation reactions. Thus, in DMSO as the solvent, the catalytic activity of simple silver salts was increased to an extent that 500 ppm of AgBF₄ sufficed to promote the carboxylation of most terminal alkynes at 50 °C and ambient CO₂ pressure. Again, Cs₂CO₃ was found to be the most efficient base.³⁹ Remarkably, even aryl and heteroaryl alkynes could be converted in high yields albeit at slightly increased catalyst loadings (Scheme 9).

Scheme 9. Carboxylation of alkynes by low loadings of Ag



The high efficiency of this catalyst system may be explained by a mechanism involving DMSO-ligated silver(I) carbonate as the actual catalytic species. Alternatively, the intermediacy of silver nanoparticles is in discussion, as these are known to form when silver salts are heated in DMSO solutions.⁴⁰ The excellent solubility of CO₂ and inorganic salts in this solvent may also contribute to the beneficial effect that DMSO has on the reaction outcome.⁴¹ As can be seen from the examples in Scheme 9, excellent yields are thus achieved for a broad variety of substrates.

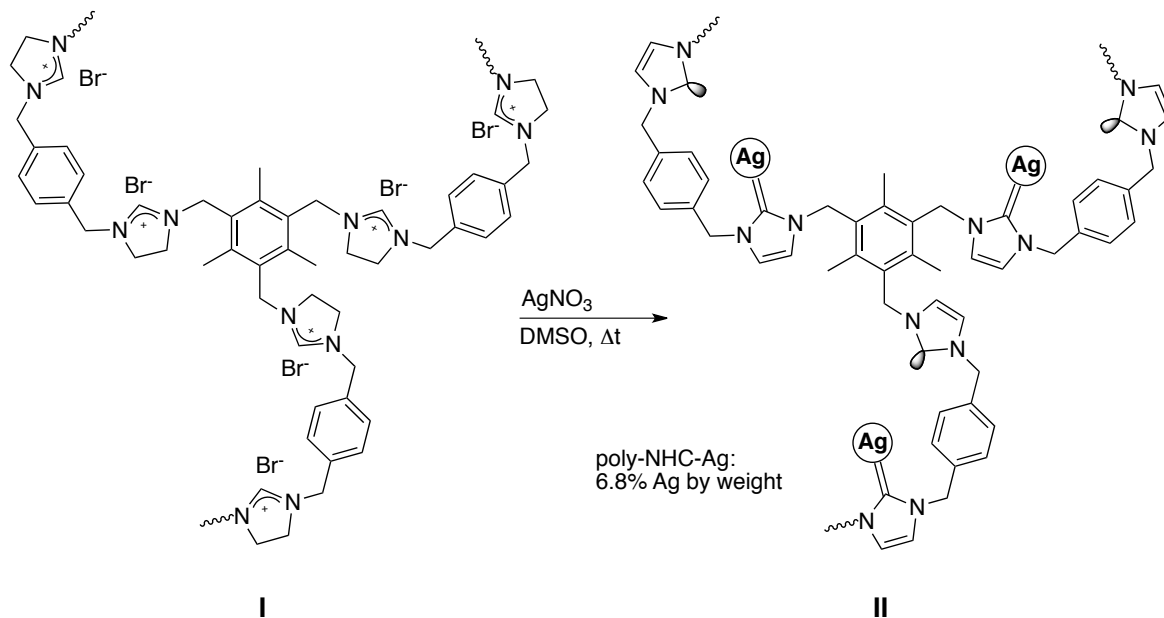
Scheme 10. Poly-NHC-Ag catalyzed synthesis of propiolic acids



Once again, Zhang et al. almost simultaneously reported an alternative catalyst system with similar activity (Scheme 10).⁴² They found that when heating silver nitrate in DMSO in the presence of a poly-NHC ligand similar to that previously employed in the copper-catalyzed reaction variant, silver nanoparticles deposited on the ligand material (Scheme 11). They proposed that some carbene centers coordinate to the silver particles, thus immobilizing them on this solid support. As before, the remaining free carbenes are believed to react with CO₂ gas with formation of NHC-carboxylates. Similarly to the corresponding copper system, the alkyne is activated by the silver nanoparticle with intermediate formation of a silver acetylide, CO₂ is transferred from NHC to silver, and salt metathesis in the presence of Cs₂CO₃ leads to formation of the propiolate salt. The catalyst has to be employed at a higher loading than the homogeneous silver propiolate DMSO system but can be recycled several times, so that overall, a similar catalyst productivity is achieved. Control experiments revealed that only in the presence of surplus NHC-centers, a high catalytic activity is reached that allows the conversion even of electron-deficient aryl-substituted alkynes. The key advantages of this approach are the

recyclability of the heterogeneous catalyst and the negligible silver leaching. Its main drawbacks are the laborious ligand synthesis, catalyst preformation.

Scheme 11. Synthesis of poly-NHC-Ag



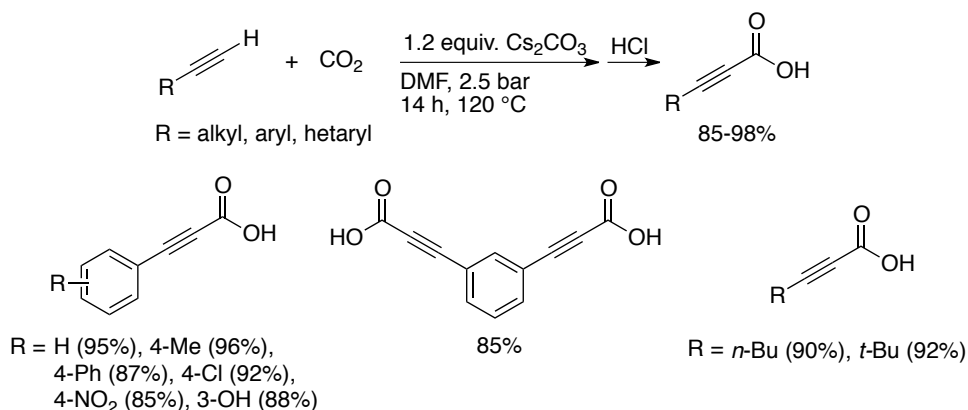
Metal-free carboxylation of terminal alkynes

Hu and coworkers recently discovered that carboxylations of particularly C–H acidic heterocycles, e.g., oxazoles, thiazoles, or oxadiazoles, are possible even in the absence of transition metal catalysts if Cs₂CO₃ is employed as the base.⁴³ Zhang et al. reported that this approach is effective also for the carboxylation of alkynes. Using relatively forcing conditions (120 °C and 2.5 bar of CO₂), various terminal alkynes are carboxylated in the presence of 1.2 equiv. of Cs₂CO₃ in DMF. Control experiments revealed that the carboxylate group originates from the CO₂ and not from the Cs₂CO₃. In view of the high catalytic activity of silver even at ppm levels, it might be worthwhile to also probe whether commercial cesium carbonate is free of trace metal impurities.

3.4 Synthese von Propiolsäuren mit CO₂ als C₁-Baustein

Kinetic studies showed that the reaction time strongly depends on the CO₂ pressure. It is remarkable that the equilibrium remains far to the side of the products at such high temperatures and moderate CO₂ pressures (Scheme 12).⁴⁴ One might speculate that the limited solubility of the propiolate salts in DMF may play a role in this.

Scheme 12. Non-catalytic carboxylation of terminal alkynes with carbon dioxide



Despite the harsh conditions, the resulting carboxylation process has a surprisingly good scope, which even extends to electron-deficient aryl-substituted alkynes. Its key advantage is that this non-catalytic reaction is robust and unaffected by the presence of moisture and oxygen. The drawbacks are the high reaction temperatures and the need for high-pressure equipment.

Outlook

Overall, remarkable progress has been achieved in the C–H carboxylation of alkynes within the last few years. This elegant and sustainable transformation, which combines C–H bond activation with the utilization of CO₂ as a C₁ building block, is on its best way towards reaching synthetic maturity. Copper and silver have been discovered to be highly active catalysts metals, the effects of ligands, solvents, additives and bases have been investigated, and strategies for catalyst immobilization have been devised. State-of-the-art catalysts allow using CO₂ at ambient

pressure, at loadings below 1 mol%. The presence of free NHC centers has been demonstrated to widen the substrate scope of such carboxylation reactions, presumably by intermediate CO₂ adduct formation.

These discoveries lay a solid foundation for the development of a new catalyst generation that should combine the key findings of the research discussed above. Protocols allowing the carboxylation of terminal alkynes regardless of their electronic properties, at ambient CO₂ pressures, and using inexpensive sodium, calcium or ammonium rather than cesium bases appear to be within close reach. It will be interesting to witness future advances in this topical field.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Department of Chemistry, University of Kaiserslautern

Erwin-Schrödinger-Strasse 54,

67663 Kaiserslautern (Germany)

Fax: (+49) 631-205 3921

Email: goossen@chemie.uni-kl.de

ACKNOWLEDGMENT

We thank Andreas Fromm (TU Kaiserslautern) for performing DFT calculations and BASF SE and the DFG (SFB-TRR 88 3Met) for financial support and the DAAD (fellowship to F. Manjolinho).

REFERENCES

- (1) (a) Behr, A. *In Catalysis in C₁ Chemistry*; Keim, W., Ed.; Reidel: Dordrecht, **1983**; p 169.
(b) Vol'pin, M. E.; Kolomnikov, I. S. *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 567.
- (2) Federsel, C.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6392–6395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6254–6257.
- (3) (a) Aida, T.; Inoue, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 39–48. (b) Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Tommasi, I. *Energy Fuels* **2001**, *15*, 269–273. (c) Tundo, P.; Selva, M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 706–716. (d) Olah, G. A. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2692–2696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2636–2639. (e) Zevenhoven, R.; Eloneva, S.; Teir, S. *Catal. Today* **2006**, *115*, 73–79. (f) Riduan, S. N.; Zhang, Y. *Dalton Trans* **2010**, *39*, 3347–3357.
- (4) (a) Asada, K. *In Organic and Bioinorganic Chemistry of Carbon Dioxide*; Eds.; Inoue, S., Yamazaki, N., Kodansha Ltd., M. Tokyo, **1982**; p 185. (b) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411–2502.
- (5) Aresta, M. *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock*; Ed.: Aresta, M.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.
- (6) (a) Quirk, R. P.; Yin, J.; Fetters, L. J.; Kastrup, R. V. *Macromolecules* **1992**, *25*, 2262–2267. (b) Chiba, K.; Tagaya, H.; Miura, S.; Karasu, M. *Chem. Lett.* **1992**, 923–926. (c) Chiba, K.; Tagaya, H.; Karasu, M.; Ishizuka, M.; Sugo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 452–454.

(7) Mägerlein, W.; Indolese, A. F.; Beller, M. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2940–2943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2856–2859.

(8) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826–7827.

(9) (a) Takeda, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1978**, *179*, 1377–1381. (b) Musco, A.; Perego, C.; Tartari, V. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *28*, L147–L148. (c) Walther, D.; Dinjus, E.; Sieler, J.; Andersen, L.; Lindqvist, O. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *276*, 99–107. (d) Hoberg, H.; Minato, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, C25–C28.

(10) (a) Ohnishi, Y.-Y.; Matsunaga, T.; Nakao, Y.; Sato, H.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4021–4032. (b) Ballivet-Tkatchenko, D.; Chambrey, S.; Keiski, R.; Ligabue, R.; Plasseraud, L.; Richard, P.; Turunen, H. *Catal. Today* **2006**, *115*, 80–87. (c) Ogo, S.; Kabe, R.; Hayashi, H.; Harada, R.; Fukuzumi, S. *Dalton Trans.* **2006**, 4657–4663. (d) Tanaka, R.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14168–14169. (e) Dengler, J. E.; Lehenmeier, M. W.; Klaus, S.; Anderson, C. E.; Herdtweck, E.; Rieger, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 336–343. (f) Dibenedetto, A.; Stufano, P.; Nocito, F.; Aresta, M. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 131–1315.

(11) (a) Cokoja, M.; Bruckmeier, C.; Rieger, B.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8662–8690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510–8537. (b) Huang, K.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2435–2452.

(12) (a) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859. (b) Zhang, L.; Cheng, J.; Ohishi, T.; Hou, Z. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8852–8855; *Angew. Chem. Int. Ed.*

2010, *49*, 8670–8673. (c) Boogaerts, I. I. F.; Fortman, G. C.; Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8856–8859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674–8677.

(13) (a) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3021–3024. (b) Ackermann, L. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3926–3928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842–3844.

(14) Maeda, K.; Goto, H.; Yashima, E. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1160–1164.

(15) D'Souza, D. M.; Kiel, A.; Herten, D.-P.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 529–547.

(16) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; Gonzalez-Paez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175–1180.

(17) (a) Gentles, J. C. *Nature* **1958**, *182*, 476–477. (b) Oakes, T. R.; Donovan, D. J. J. *Org. Chem.* **1973**, *38*, 1319–1325. (c) Ho, Y.-S.; Duh, J.-S.; Jeng, J.-H.; Wang, Y.-J.; Liang, Y.-C.; Lin, C.-H.; Tseng, C.-J.; Yu, C.-F.; Chen, R.-J.; Lin, J.-K. *Int. J. Cancer* **2001**, *91*, 393–401. (d) Panda, D.; Rathinasamy, K.; Santra, M. K.; Wilson, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9878–9883. (e) Jin, H.; Yamashita, A.; Maekawa, S.; Yang, P.; He, L.; Takayanagi, S.; Wakita, T.; Sakamoto, N.; Enomoto, N.; Ito, M. *Hepatol. Res.* **2008**, *38*, 909–918. (f) Gupta, A. K.; Williams, J. V.; Zaman, M.; Singh, J. *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 796–801.

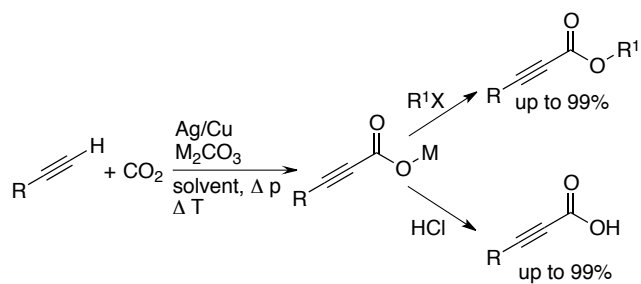
(18) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3117–3119.

- (19) Kotali, A.; Harris, P. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*, 159–192.
- (20) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518–4526
- (21) (a) Hoult, J. R.; Payá, M. *Gen. Pharmacol.* **1996**, *27*, 713–722. (b) Kalkhambkar, R. G.; Aridoss, G.; Kulkarni, G. M.; Bapset, R.; Mudaraddi, T.; Premkumar, N.; Jeong, Y. T. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 305–315.
- (22) Moon, J.; Jang, M.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1403–1406.
- (23) Mannam, S.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2457–2460.
- (24) (a) Curtin, D.; Flynn, E.; Nystrom, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4599–4601. (b) Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567–569.
- (25) (a) Braga, A.; Comassetto, J.; Petragani, N. *Synthesis* **1984**, 240–243. (b) Yokoo, K.; Kijima, Y.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1321–1322.
- (26) (a) Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.* **1977**, *25*, 255–476. (b) Oppolzer, W.; Siles, S.; Snowden, R.; Bakker, B.; Petrzilka, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3497–3509. (c) Köster, R.; Seidel, G.; Lutz, F.; Krüger, C.; Kehr, G.; Wrackmeyer, B. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 813–820. (d) Wang, Y.; Zhang, W.-X.; Wang, Z.; Xi, Z. *Angew. Chem.* **2011**, *35*, 8272–8276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8122–8126.
- (27) Calculated energies: B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d), Stuttgart RSC 1997 ECP for Cs.

- (28) (a) Kolarovic, A.; Fáberová, Z. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7199–7202. (b) Park, K.; Palani, T.; Pyo, A.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 733–737.
- (29) (a) Smith, M. B. March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 5th edn. , **2001**, pp 732–734. (b) Nilsson, M.; *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–426; (c) Nilsson, M.; Ullenius, C. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998–2002. (d) Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246. (e) Gooßen, L. J.; Manjolinho, F.; Khan, B. A.; Rodríguez, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
- (30) Tsuda, T.; Ueda, K.; Saegusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 380–381.
- (31) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Saegusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 963–964.
- (32) Fukue, Y.; Oi, S.; Inoue, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 18, 2091.
- (33) Zhang, W.-Z.; Li, W.-J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748–4751.
- (34) Inamoto, K.; Asano, N.; Kobayashi, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1514–1516.
- (35) Yu, D.; Zhang, Y. *P. Ntl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20184–20189.
- (36) Zhang, X.; Zhang, W.-Z.; Ren, X.; Zhang, L.-L.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402–2405.
- (37) Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Lange, P. P.; Fromm, A. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430–442

- (38) (a) Gooßen, L. J.; Linder, C.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7173–7175. (b) Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176–7178. (c) Gooßen, L. J.; Lange, P. P.; Rodríguez, N.; Linder, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906–3909.
- (39) Arndt, M.; Risto, E.; Krause, T.; Gooßen, L. J. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 484–487.
- (40) (a) Ahrland, S.; Björk, N.-O. *Acta. Chem. Scand. A* **1974**, *28*, 823–828. (b) Björk, N.-O.; Cassel, A. *Acta. Chem. Scand. A* **1976**, *30*, 235–240.
- (41) Gennaro, A.; Isse, A. A.; Vianello, E. *J. Electroanal. Chem.* **1990**, *289*, 203–215.
- (42) Yu, D.; Tan, M. X.; Zhang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969–974.
- (43) Vechorkin, O.; Hirt, N.; Hu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567–3569.
- (44) Yu, D.; Zhang, Y. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1275–1279.

GRAPHICAL ABSTRACT



3.4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Prinzip der Mikroskopischen Reversibilität konnte bei der Entwicklung der hier gezeigten Methode erfolgreich eingesetzt werden. In der hier publizierten Arbeit wurde eine neue und umweltfreundliche Methode zur Synthese von Propiolsäuren entwickelt. Es konnten hervorragende Ausbeuten und zahlreiche Propiolsäuren erhalten werden. Aufgrund des verwendeten Ligandensystems wurden weitere Verbesserungen an dieser Methode unternommen. Diese Arbeit stellt somit eine wichtige Grundlage für weitere Entwicklungen im Bereich der Synthese von synthetisch wichtigen Propiolsäuren.

Zukünftige Arbeiten werden sich mit der silberkatalysierten Carboxylierung von einfachen Alkinen wie z.B. Acetylen bei niedrigem Druck und Raumtemperatur beschäftigen. Um diese industriell nutzbar zu machen, darf allerdings das DMSO lediglich in katalytischen Mengen vorhanden sein, damit umweltbezogene Anforderungen erfüllt werden.

3.5 Stoffliche Nutzung von CO₂ für die Synthese aromatischer Carbonsäuren

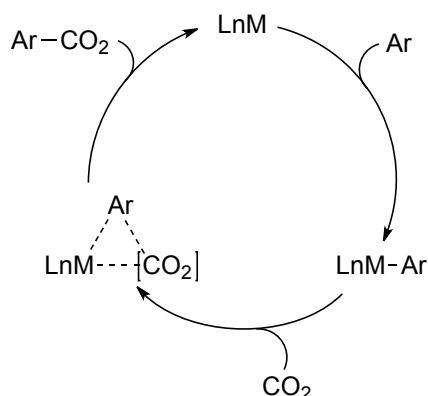
3.5.1 Zielsetzung

Aufgrund der synthetischen Bedeutung von aromatischen Carbonsäuren und der großen Verfügbarkeit von CO₂ besteht der Bedarf nach einer Methode, welche die Bildung von Carbonsäuren unter Verwendung von CO₂ ermöglicht. In diesem Zusammenhang wurde zuvor eine Methode zur Darstellung von Propiolsäuren über eine Cu-katalysierte Carboxylierung von aromatischen und heteroaromatischen Alkinen entwickelt. Ausgehend vom Prinzip der mikroskopischen Reversibilität wurden mehrere decarboxylierende Transformationen entwickelt und untersucht, um genaue Kenntnisse über den Reaktionsverlauf zu erhalten. So ließen sich Kupfer und Palladium als Metalle identifizieren, die sich besonders für den Einsatz in einer Carboxylierungsreaktion als Katalysatoren eignen. Ziel des letzten Projektes sollte sein, aus allen gewonnenen Erkenntnissen eine neue carboxylierende Transformation zu entwickeln. Diese sollte direkt über eine C–H Aktivierung erfolgen und durch den Einsatz von CO₂ als C₁-Baustein zu den gewünschten Carbonsäuren führen.

Die gewünschten Zielmoleküle waren *ortho*-, *para*-Methoxybenzoesäure und *ortho*-Nitrobenzoesäure. Sie wurden ausgewählt, da sie sich schon bei der Entwicklung der neuen mikrowellenunterstützten Protodecarboxylierung bewährt hatten.¹⁴⁷

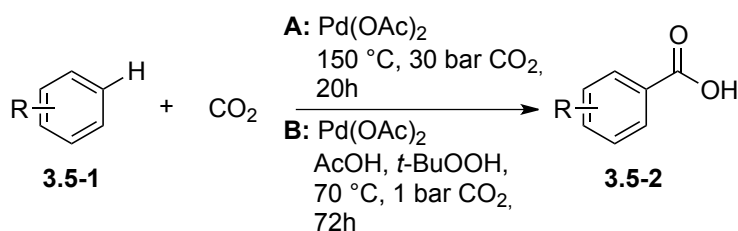
3.5.2 Vorüberlegungen

Um eine direkte Carboxylierung von nicht aktivierten Aromaten erfolgreich durchzuführen, müssen zwei wichtige Faktoren beachtet werden. Als erstes muss die C-H Bindung am aromatischen Ring durch einen Übergangsmetall-Katalysator aktiviert werden.¹⁴⁸ Als nächstes muss das CO₂ Molekül in die zuvor gebildete M-C Bindung eingefügt werden.¹⁴⁹ Ein möglicher Mechanismus wird in Abbildung 47 dargestellt.¹⁵⁰ Im ersten Schritt koordiniert das Metall an den Aromaten und überführt diesen in einen reaktionsfähigen Zustand gefolgt von der Insertion von CO₂. Das gewünschte Produkt wird anschließend durch Eliminierung bei der Rückbildung des Katalysators zum Ausgangskomplex erhalten. Für all diese Schritte gibt es zahlreiche experimentelle Beispiele.¹⁵¹ Eine erfolgreiche Synthese in hohen Ausbeuten konnte aber bisher nicht erfolgreich entwickelt werden. Bisher gelang eine solche Transformation nur mit hoch aktivierten Aromaten und komplexen Ligandensystemen (siehe Abschnitt 3.4.4).



Schema 47. Möglicher Mechanismus für die direkte Carboxylierung von nicht aktivierten Aromaten.

Erste Arbeiten auf diesem Gebiet wurden von Fujiwara *et al.* 1984 erstmals publiziert.¹⁵² Ausgehend von seiner zuvor publizierten Methode zur Pd-katalysierten Carbonylierung von Aromaten¹⁵³ (3.5-1) konnte er zwei Methoden publizieren, welche die direkte Carboxylierung von Aromaten (3.5-1) mit CO₂ erlaubten (Schema 48).



Schema 48. Carboxylierung nach Fujiwara.

Zum einen entwickelte er eine Pd-vermittelte und zum anderen eine Pd-katalysierte Methode. Beide erforderten erstmals die Aktivierung der C–H Bindung durch ein Pd(II) Salz und anschließender Insertion von CO₂ in die C–Pd Bindung. Beide Methoden konnten sich jedoch nicht durchsetzen. Die Stöchiometrische Methode A litt unter ihren sehr harschen Reaktionsbedingungen, denn sie benötigte 150 °C und einen CO₂ Druck von 30 bar über eine Zeit von 20 h. Die katalytische Methode konnte zwar mildere Reaktionsbedingungen von 70 °C und 1bar CO₂ aufweisen, benötigte aber eine Reaktionszeit von 72h. Der größte Nachteil beider Methoden war jedoch, dass mit ihnen nur sehr geringe Ausbeuten erzielt wurden. Das Palladium verlor seine Aktivität bereits nach einem Umsatz und konnte so für eine weitere Produktbildung nicht mehr zur Verfügung stehen.

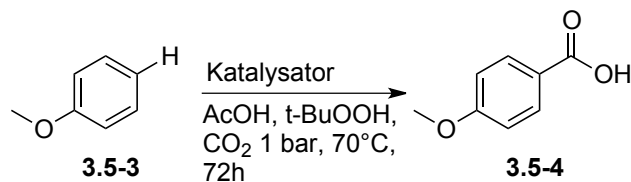
Der Prozess für die Carboxylierung von aromatischen und aliphatischen Propiolsäuren und die von Fujiwara publizierten Methoden zur direkten Carboxylierung von Aromaten sollten

als Startpunkt für die Entwicklung einer neuen carboxylierenden Transformation verwendet werden.

3.5.3 Methodenentwicklung

Am Anfang der Methodenentwicklung stand in diesem Fall die Entwicklung eines geeigneten Katalysatorsystems. Aufgrund der geringen Ausbeuten wurde entschieden, den Erfolg der durchgeführten Reaktionen anhand der erreichten Umsatzzahlen zu messen. Die hierfür in Betracht kommenden Metalle waren Silber, Ruthenium, Palladium und Kupfer. Als Anfangspunkt wurden die von Fujiwara in der publizierten Methode B verwendeten Reaktionsbedingungen gewählt. In ersten Vorversuchen wurden verschiedene Metalle auf ihre katalytische Aktivität hin überprüft (Tabelle 2). Dabei ließen sich direkt Rutheniumsalze für die weitere Verwendung ausschließen (Einträge 7-9). Die Salze von Kupfer und Palladium konnten bei diesen Versuchen eine geringe Aktivität zeigen (Eintrag 1-6), sodass sie für weitere Optimierungsschritte gewählt wurden.

Tabelle 2. *Variation des Katalysatormetalls*



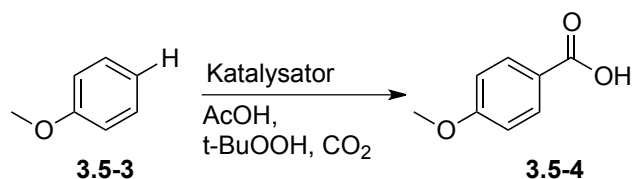
Eintrag	Katalysator	Umsatzzahl
1	Cu(OAc) ₂	0,2
2	CuCl ₂	0,1
3	Cu ₂ O	0
4	Pd(OAc) ₂	0,6
5	PdCl ₂	0,1
6	Pd(PPh ₃) ₃	0,1
7	RuCl ₃	0,0
8	Ru(acac) ₃	0,0
9	RuO ₂	0,0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Anisol, 0,01 mmol Katalysator, 0,01 mmol t-BuOOH, 2 mL AcOH, 70 °C, 1 bar CO₂, 72.

Umsatzzahlen durch HPLC-Analyse mit Acetophenon als internem Standard bestimmt.

Als nächstes wurden die besten Metallsalze verschiedenen Drücke und Temperaturen ausgesetzt (Tabelle 3). Hierbei zeigte sich, dass zu hohe Drücke sich negativ auf den Reaktionsverlauf auswirken. Bei 1 bar CO₂ Druck wurden nur niedrige Umsätze erhalten. Der optimale Druck wurde bei 60 bar erreicht (Einträge 11, 15). Die optimale Temperatur betrug für diese Umsetzung 80 °C (Einträge 6, 2). Um die weitere Methodenentwicklung zu beschleunigen, wurde zudem die Reaktionszeit variiert. Dabei wurde ersichtlich, dass nach 18 h keine weiteren Umsätze erfolgten und sich die Ergebnisse nicht mehr änderten (Einträge 17, 19).

Tabelle 3. Variation des Drucks und Temperatur



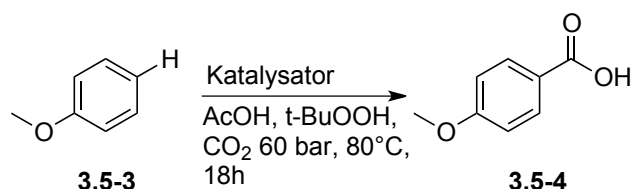
Eintrag	Katalysator	Temperatur [°C]	Druck [bar]	Reaktionszeit	Umsatzzahl
1	Cu(OAc) ₂	70	1	72	0,2
2	Cu(OAc) ₂	80	1	72	0,4
3	Cu(OAc) ₂	100	1	72	0,3
4	Cu(OAc) ₂	120	1	72	0,3
5	Pd(OAc) ₂	70	1	72	0,6
6	Pd(OAc) ₂	80	1	72	1,0
7	Pd(OAc) ₂	100	1	72	0,8
8	Pd(OAc) ₂	120	1	72	0,7
9	Cu(OAc) ₂	80	20	72	0,5
10	Cu(OAc) ₂	80	40	72	1,5
11	Cu(OAc) ₂	80	60	72	3,8
12	Cu(OAc) ₂	80	80	72	1,3
13	Pd(OAc) ₂	80	20	72	1,1
14	Pd(OAc) ₂	80	40	72	1,3
15	Pd(OAc) ₂	80	60	72	8,6
16	Pd(OAc) ₂	80	80	72	5,7
17	Cu(OAc) ₂	80	60	18	3,8
18	Cu(OAc) ₂	80	60	12	0,5
19	Pd(OAc) ₂	80	60	18	8,7
20	Pd(OAc) ₂	80	60	12	5,0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Anisol, 0,01 mmol Pd(OAc)₂, 0,01 mmol P(*p*-Tol)₃, 0,01 mmol t-BuOOH, 2 mL AcOH. Umsatzzahlen durch HPLC-Analyse mit Acetophenon als internem Standard bestimmt.

Im nächsten Schritt wurden verschiedenste Palladium- und Kupfersalze auf ihre Aktivität hin untersucht (Tabelle 4). Hierbei zeigte sich, dass Palladiumsalze eine höhere Aktivität aufwiesen als die getesteten Kupfersalze (Einträge 5-9). Besonders Pd(II)-salze konnten hier die höchsten Umsatzzahlen aufweisen. Um diese Optimierungsschritte abzuschließen, wurde

noch der Einfluss des von uns für die Carboxylierung von Propiolsäuren entwickelten Katalysatorsystems (ASC-X) auf den Reaktionsausgang untersucht. Dabei zeigte sich, dass dieses System für diese Reaktion keine katalytische Aktivität zeigen konnte (Eintrag 4).

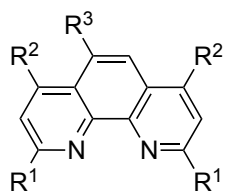
Tabelle 4. *Variation der Katalysatormetalle*



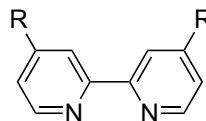
Eintrag	Katalysator	Menge [%]	Umsatzzahl
1	Cu(OAc) ₂	1%	0,8
2	CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	1%	0,3
3	CuF ₂	1%	0
4	ASC-X	1%	0,1
5	Pd(OAc) ₂	1%	8,7
6	Pd(acac) ₂	1%	9,3
7	Pd(TFA) ₂	1%	0,2
8	Pd(dba) ₂	1%	0,0
9	Pd(Pt-Bu) ₃	1%	0,0
10	Pd(OAc) ₂	5%	0,3
11	Pd(OAc) ₂	10%	0,8
12	Pd(OAc) ₂	15%	0,8
13	Pd(OAc) ₂	20%	0,3

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Anisol, 0,01 mmol Oxidationsmittel, 2 mL AcOH, 80 °C, 60 bar, 18h. Umsatzzahlen durch HPLC-Analyse mit Acetophenon als internem Standard bestimmt.

Als nächstes wurden die besten Pd-Salze zusammen mit verschiedensten Ligandensystemen (Schema 49) getestet (Tabelle 5). Bei diesen Reihenversuchen zeigte sich, dass Stickstoffliganden keinen positiven Einfluss auf den Reaktionsverlauf hatten, selbst Phosphinliganden konnten die maximale Umsatzzahl nicht steigern.



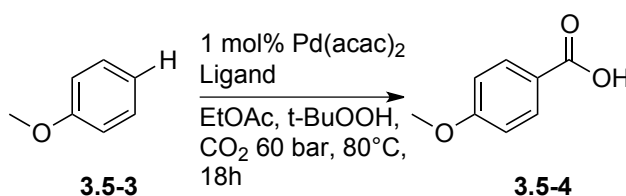
- 3.5-5:** R¹, R² = H
3.5-6: R² = Ph; R¹ = H
3.5-7: R¹, R² = H; R³ = NO₂
3.5-8: R¹ = Me; R² = Ph; R³ = H



- 3.5-9:** R = H
3.5-10: R = Me

Schema 49. Phenanthrolin Liganden

Tabelle 5. Variation der Ligandensysteme



Eintrag	Ligand	Menge	Umsatzzahl
1	3.5-5	10%	0,1
2	3.5-6	10%	0,5
3	3.5-7	10%	0
4	3.5-8	10%	0
5	3.5-9	10%	0,1
6	3.5-10	10%	0
7	PPh ₃	10%	1,5
8	P(<i>p</i> Tol) ₃	10%	2,1
9	BINAP	10%	0,1
10	PCy ₃	10%	0,2
11	P(<i>p</i> Tol) ₃	5%	0,3
12	P(<i>p</i> Tol) ₃	15%	0,1
13	P(<i>p</i> Tol) ₃	25%	0,3

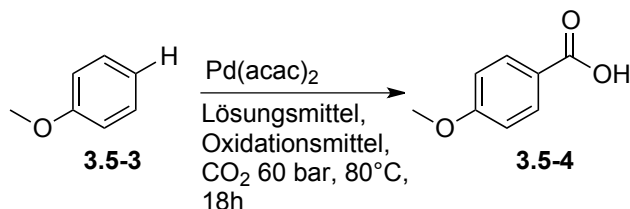
Reaktionsbedingungen: 1 mmol Anisol, 0,01 mmol Pd(acac)₂, 0,01 mmol Oxidationsmittel, 2 mL Lösungsmittel, 80 °C, 60 bar, 18h. Umsatzzahlen durch HPLC-Analyse mit Acetophenon als internem Standard bestimmt.

Anschließend wurden verschiedene Lösungsmittel variiert, um auch sie auf ihren Einfluss hin zu testen (Tabelle 6). Hier war zu sehen, dass polare Lösungsmittel sich besser für diese Transformation eignen. Die Umsatzzahl konnte bei diesen Variationen geringfügig gesteigert werden, womit eine kleine Verbesserung der Carboxylierungsmethode erreicht wurde. Aufgrund der von Fujiwara publizierten Beobachtungen nahmen wir an, dass die niedrigen Ausbeuten mit dem von uns gewählten Oxidationsmittel zusammenhängen.

So wurden anschließend weitere Reihenversuche durchgeführt, um die Wirksamkeit verschiedenster Oxidationsmittel auf unser Modellsystem zu testen. Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass die Verwendung von *t*-BuOOH noch immer die besten Ergebnisse erzielte.

Das hier entwickelte System wurde anschließend auf seine Anwendungsbreite hin untersucht. Es wurde jedoch aufgrund der niedrigen Umsätze nicht mit einer großen Anwendungsbreite gerechnet.

Tabelle 6. Variation des Lösungsmittels und des Oxidationsmittels



Eintrag	Lösungsmittel	Oxidationsmittel	Umsatzzahl
1	TFA	t-BuOOH	5,4
2	Toluol	t-BuOOH	0,5
3	Dioxan	t-BuOOH	0
4	NMP	t-BuOOH	0,3
5	Chinolin	t-BuOOH	0,2
6	DMF	t-BuOOH	0,6
7	EtOH	t-BuOOH	0,8
8	AcOH	t-BuOOH	9,6
9	EtOAc	t-BuOOH	10,7
10	EtOAc	MnO ₂	1,1
11	EtOAc	K ₂ S ₂ O ₈	0,8
12	EtOAc	H ₂ O ₂	0
13	EtOAc	Mn(OH) ₂	0,3

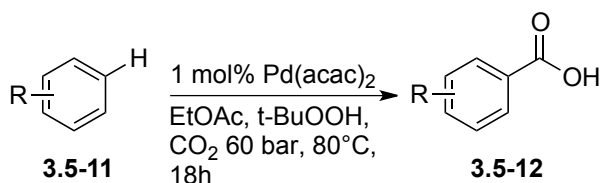
Reaktionsbedingungen: 1 mmol Anisol, 0,01 mmol Pd(acac)₂, 0,01 mmol Oxidationsmittel, 2 mL Lösungsmittel, 80 °C, 60 bar, 18h. Umsatzzahlen durch HPLC-Analyse mit Acetophenon als internem Standard bestimmt.

3.5.4 Anwendungsbreite

Nach der Methodenentwicklung und dem Nachweisen der prinzipiellen Durchführbarkeit der entwickelten Methode, wurde deren Anwendungsbreite getestet. Aufgrund der bereits sehr niedrigen Ausbeuten bei den Testsubstraten und den damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Isolierung, wurden lediglich einige Testexperimente durchgeführt, um herauszufinden ob sich diese Methode eventuell erfolgreicher auf andere Substrate anwenden ließe. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Aus den Ergebnissen wird

ersichtlich, dass es lediglich möglich ist, 5 bis 11 Umsätze zu erreichen und das Katalysatorsystem anschließend seine Leistungsfähigkeit verliert.

Tabelle 7. Anwendungsbreite der entwickelten Methode



Eintrag	Produkt	Ausbeute [%]
1		11
2		5
3		8
4		0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Anisol, 0,01 mmol Pd(OAc)₂, 0,01 mmol Oxidationsmittel, 2 mL Lösungsmittel, 80 °C, 60 bar, 18h. Ausbeuten durch HPLC-Analyse mit Acetophenon als internem Standard bestimmt.

Die Gründe hierfür können vielfältig sein:

Die Reoxidierung des Pd(0) zu Pd(II) erfolgt vielleicht nicht mit den getesteten Oxidationsmitteln, die Addition von Pd an die C-H Bindung findet nicht im benötigten Umfang statt und die Insertion von CO₂ in die Ar-Pd Bindung kann gehindert sein. Weitere Studien sollten versuchen diese nicht abschließend geklärten Fragen zu beantworten.

3.5.5 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Die Entwicklung einer neuen Methode zur Carboxylierung von nicht aktivierten Aromaten ist nicht vollständig gelungen. In der hier präsentierten Arbeit konnte die zuvor durch Fujiwara publizierte Methode deutlich verbessert werden. Die Umsatzzahlen der Methode wurden

erfolgreich vervielfacht. Die erhaltenen Ausbeuten lassen aber eine weitere Nutzung dieser Methode für synthetische Zwecke nicht zu.

Die Erkenntnisse, die hierbei gesammelt wurden, lassen sich in Zukunft aufgreifen. So erscheint die Kombination von neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der C-H Aktivierung und der Insertion von CO₂ in M-C Bindungen als eine erfolgversprechende Methode für zukünftige Forschungsarbeiten.

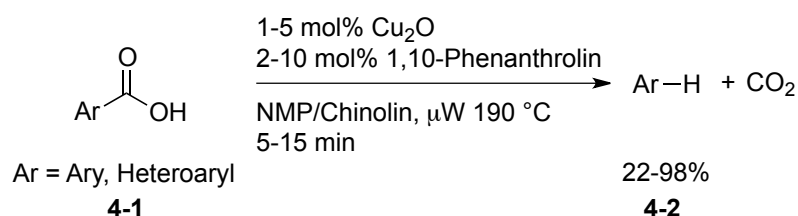
Die hier gezeigte Methode enthält neben der geringen Ausbeute noch zahlreiche weitere Nachteile. Zum einen benötigt sie noch die Verwendung von mindestens 60 bar CO₂ Druck und kann nur in einem Autoklaven durchgeführt werden. Des Weiteren benötigt diese Methode eine noch recht lange Reaktionszeit und weist zudem eine sehr eingeschränkte Anwendungsbreite auf.

Nichtsdestotrotz kann diese Arbeit als richtunggebend angesehen werden. Die Machbarkeit der postulierten Transformation konnte nachgewiesen werden. Die zuvor vorgestellten Methoden wurden erheblich verbessert und die Ergebnisse können als Grundsteine für weitere Arbeiten genutzt werden.

4 Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen der Doktorarbeit wurden neue decarboxylierende und carboxylierende Transformationen entwickelt. Die Entwicklung decarboxylierender Umsetzungen diente der näheren Untersuchung des Decarboxylierungsprozesses, um anschließend mit den entwickelten Katalysatorsystemen, gestützt durch das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität, neue carboxylierende Reaktionen zu entwickeln. In diesen carboxylierenden Transformationen sollte direkt gasförmiges CO₂ genutzt werden, um sich so seiner großen Verfügbarkeit zu profitieren. Dies ist in allen Projekten erfolgreich gelungen.

Im ersten Projekt wurde in Zusammenarbeit mit M.Sc. Bilal Khan und unter Aufsicht von Dr. Nuria Rodríguez Garrido der bestehende Prozess zur Protodecarboxylierung von Carbonsäuren deutlich verbessert. Hierfür wurde eine neue mikrowellenunterstützte Methode entwickelt, welche den gesamten Vorgang enorm beschleunigt. Mit einem einfachen und kostengünstigen Katalysatorsystem, bestehend aus 1-5 mol% CuI/1,10-Phenanthrolin, welches *in situ* generiert wird, konnten zahlreiche aromatische und heteroaromatische Carbonsäuren bei 190 °C in hohen Ausbeuten und lediglich 5-15 min Reaktionszeit erhalten werden (Schema 50).

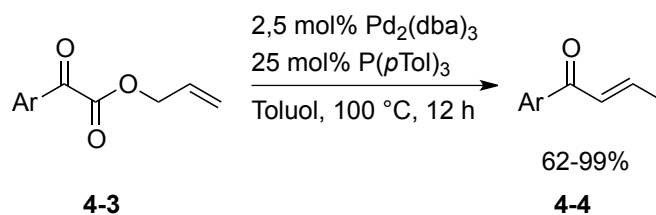


Schema 50. *Mikrowellenunterstützte Protodecarboxylierung von Aromaten und Heteroaromaten*

Aufbauend auf dieser Methode konnten auf anderen Metallen basierende, mikrowellenunterstützte Protodecarboxylierungsreaktionen entwickelt werden. Zudem wurde eine neue und kostengünstige decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion, welche mikrowellenunterstützt verläuft, entwickelt.

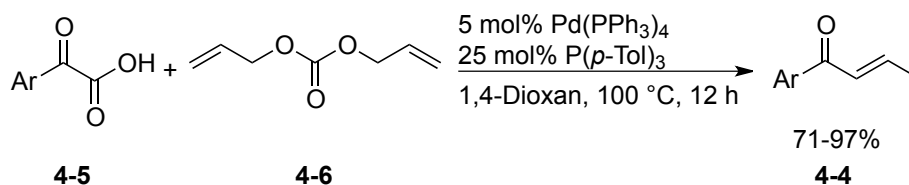
Im zweiten Projekt dieser Doktorarbeit, welches in Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. Matthias Grünberg und unter Aufsicht von Dr. Nuria Rodríguez Garrido erfolgte, wurde eine neue Methode zur intramolekularen decarboxylierenden Allylierung entwickelt. Mit der decarboxylierenden Allylierung von α -Oxocarboxylaten gelang uns ein wesentlicher Fortschritt in diesem Forschungsgebiet. Das Besondere dieser Methode besteht darin, dass

sich intermediär notorisch instabile Acyl-anionen bilden, die anschließend unter Bildung der entsprechenden Allylketone gekuppelt werden. Bisher gab es nur solche decarboxylierenden Allylierungen bei denen die Decarboxylierung zu stabilisierten Anionen wie z.B. Enolaten führt. Die von uns entwickelte Reaktion erlaubt erstmals die Darstellung von α,β -ungesättigten Ketonen (**4-4**) aus α -Oxocarboxylaten (**4-3**) durch die Verwendung von 2,5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_3$ und 25 mol% $\text{P}(\text{pTol})_3$ als Katalysatorsystem in Toluol bei lediglich 100 °C und einer Reaktionsdauer von 12h in hohen Ausbeuten (Schema 51).



Schema 51. *Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen*

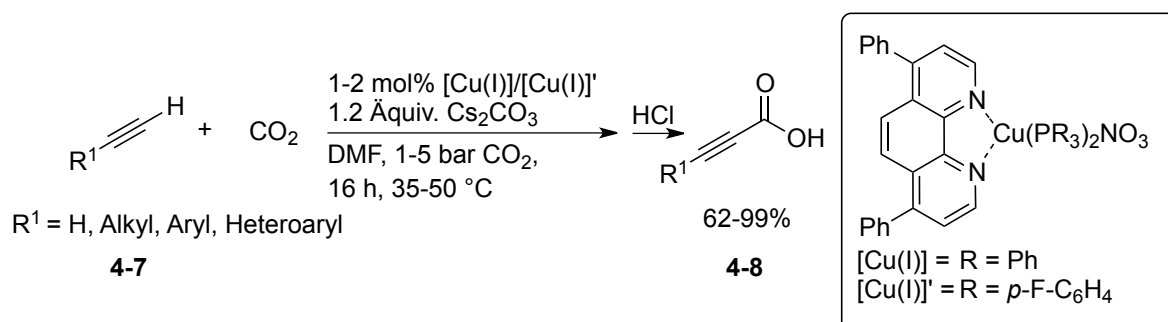
Im nachfolgenden Projekt, welches in Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. Matthias Grünberg und Dr. Nuria Rodríguez Garrido angefertigt wurde, konnte eine verbesserte Variante der oben beschriebenen Methode entwickelt werden mit der einige verbliebene Nachteile behoben werden konnten. Bei diesem Prozess dienen α -Oxocarbonsäuren (**4-5**) direkt als Startmaterialien, die aufwendige Substratsynthese erübrigt sich damit. Ein System bestehend aus 5 mol% Pd und 25 mol% $\text{P}(\text{p-Tol})_3$ in Dioxan erlaubt die direkte Kupplung von α -Oxocarbonsäuren (**4-5**) mit Diallylcarbonat (**4-6**) bei einer Temperatur von nur 80-100 °C, dabei werden die entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen (**4-4**) in hohen Ausbeuten erhalten (Schema 52).



Schema 52. *Decarboxylierende Allylierung von α -Oxocarbonsäuren*

Im vierten Projekt dieser Doktorarbeit sollten die gesammelten Erkenntnisse der decarboxylierenden Transformationen genutzt werden, um eine neue carboxylierende Transformation zu entwickeln, nämlich die Darstellung von Propiolsäuren aus terminalen Alkinen durch eine Carboxylierung mit CO_2 bei niedrigen Temperaturen. Es wurde eine neue Darstellungsmethode von Propiolsäuren entwickelt, bei der die besten zuvor entwickelten

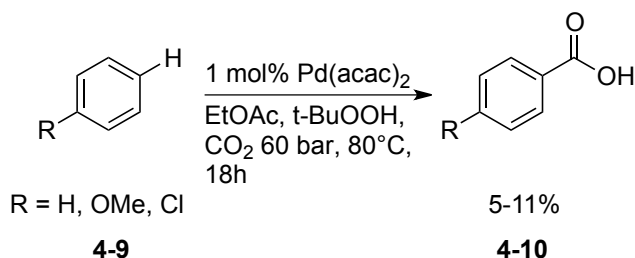
Decarboxylierungskatalysatoren als Carboxylierungskatalysatoren verwendet wurden. Die Methode erlaubt die Darstellung von Propiolsäuren (**4-8**) aus terminalen Alkinen (**4-7**) in Gegenwart von [(4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphin]-Kupfer(I) (**ASC-X**) nitrat oder (4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin)-bis-(triphenylphosphin)-Kupfer(I) nitrat in DMF bei Temperaturen von 35-50 °C und CO₂ Drücken von 1-5 bar in 12h. Im Zuge der Methodenentwicklung wurde zudem erstmals ein Protokoll zur direkten Carboxylierung von Acetylen vorgestellt. (Schema 53).



Schema 53. Carboxylierung von Alkinen

Diese Arbeit stellte die Grundlage für weitere Projekte in- und außerhalb unseres Arbeitskreises, welche sich mit der Carboxylierung von Alkinen beschäftigten. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurden bereits, auf andere Metalle basierende Reaktionen entwickelt, welche die direkte Carboxylierung von terminalen Alkinen ermöglichen.

Im fünften und letzten Projekt dieser Doktorarbeit sollte eine Carboxylierung von nicht-aktivierten Aromaten entwickelt werden. Ein solcher Prozess war zuvor von Fujiwara entwickelt worden, es litt aber an sehr geringen Umsatzzahlen, harschen Bedingungen und war nur auf ein Substrat anwendbar. Mit dem hierbei entwickelten Prozess wurde die bestehende Methode von Fujiwara um mehrere Umsätze verbessert.



Schema 54. Carboxylierung nicht aktivierter Aromaten

Durch Verwendung von 1 mol% Pd(acac)₂ in EtOAc und t-BuOOH wurden aromatische Carbonsäuren (**4-10**) erfolgreich dargestellt. Mit dieser Methode konnte die prinzipielle

Machbarkeit des Konzeptes der direkten Carboxylierung von nicht aktivierten Aromaten (4-9) gezeigt werden (Schema 54). Dennoch blieben die Turnovernumbers bei diesem basenfreien Verfahren bisher noch unbefriedigend.

5 Experimenteller Teil

5.1 General Information

5.1.1 Solvents and chemicals

All commercially available chemicals were used without any further purification. Air and moisture sensitive chemical were stored under nitrogen or argon. Reaction vessels were usually charged with solid starting materials and reagents, evacuated (oil pump $\leq 10^{-3}$ mbar) to remove oxygen and moisture and backfilled with nitrogen. Solvents and liquid reagents were added under an atmosphere of nitrogen. Solvents were purified with standard literature techniques and stored over 3 Å molecular sieves. Inorganic salts such as KF, K₂CO₃, or K₃PO₄ were dried under vacuum at 120°C for 3 hours and stored under nitrogen. Copper salts were dried under vacuum at 60°C for 1 hour.

5.2 Analytical Methods

5.2.1 Thin Layer Chromatography

TLC was performed using analytical silica gel plates 60 F₂₅₄ and analytical neutral alumina plates by Polygram Alox N/UV₂₅₄ by Merck and Macherey-Nagel. The silica gel (230-400 mesh, 60 Å) used for column chromatography was purchased from Aldrich.

5.2.2 Gas Chromatography

For GC-analysis a Hewlett Packard 6980 chromatograph was used. The gas carrier was nitrogen with a flow rate of 149 mL/min (0.5 bar pressure). The temperature of the injector was 220 °C. The split-ratio was 1:100. For separation an Agilent HP-5-column with 5% phenyl-methyl-siloxane (30 x 320 µm x 1.0 µm, 100/ 2.3-30-300/ 3) was used. The following temperature program was implemented: starting temperature 60 °C (2min), linear temperature increase (30 °C min⁻¹) to 300 °C, end temperature 300 °C (13min).

5.2.3 Mass Spectroscopy

Mass spectrometry was performed with a GC-MS Varian Saturn 2100 T. The ionization was done by EI AGC. The intensities of the signals are relative to the highest peak. For fragments with isotopes only the more intensive peak of the isotope is given.

High Resolution Mass Spectrum was taken on a GCT premier (Waters).

5.2.4 High-Performance Liquid Chromatography

HPLC analysis was carried out using a Shimadzu HPLC equipped with a Merck KGaA reversed phase column LiChroCart[®] PAH C 18 with a particle diameter of 5 μm , was operated at a constant temperature of 60°C and a pressure of 200 bars. Acetonitrile and water were used as eluents with a flow rate of 2 mL/min. Gradient: 15% acetonitrile for 3 min linear increase to 85% within 7 min, hold for 1 min, decrease to 15% within 1 min. and hold for 50 seconds. 5 μL of probe were injected as standard amount into the Rheodyne. This amount can be varied manually through the Shimadzu sequence program Class-VP.

5.2.5 Column chromatography

Column chromatography was performed using a *Combi Flash Companion-Chromatography-System (Isco-Systems)* with DAD and *RediSep[®]* packed column (12 g). The instrument was controlled by the *PeakTrak* software

5.2.6 Infrared Spectroscopy

Infrared spectra were recorded with a Perkin-Elmer Fourier Transform Infrared Spectrometer FT/IR. Solids were thoroughly ground and mixed with potassium bromide and pressed into a pellet. Liquids were measured as a thin film in between sodium chloride plates. Absorbance bands are shown in wave numbers (cm^{-1}). Intensities are abbreviated: s (strong), m (medium) and b (broad).

5.2.7 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

Proton- and decoupled carbon-NMR spectra were measured on a Bruker FT-NMR DPX 200, DPX 400 and a Bruker Avance 600. The frequency and solvent used are described separately for each substance. Chemical shifts are given in units of the δ -scale in ppm. Shifts for ¹H-spectra are given respectively to the proton signal of the solvent used (chloroform: 7.25 ppm,

dimethyl sulfoxide: 2.50 ppm, methanol: 3.35 ppm), for ^{13}C -spectra respectively to the deuterated solvent (chloroform: 77.0 ppm, dimethyl sulfoxide: 37.7 ppm, methanol: 49.3 ppm). *The atom numbering within products is not according to the IUPAC rules.* The multiplicity of the signals is abbreviated by the following letters: Coupling constants are given in Hertz (Hz). Processing and interpretation were performed with ACD- labs 7.0 and ACD- labs 12.0 (Advanced Chemistry Development Inc.)

Signals are abbreviated as s (singlet), d (doublet), dd (doublet of doublet), ddd (doublet of doublet of doublet), td (triplet of doublet), q (quartet), quin: (quintet), m: (multiplet), br: (broad).

5.2.8 Elemental Analysis

CHN-elemental analysis was performed with a Perkin-Elmer Elemental Analyzer EA 2400 CHN.

5.2.9 High Resolution Mass Analysis

GC/HRMS analysis was performed with a *Waters GCT Premier*. Melting Point

Melting points were measured in a glass capillary tube with an automatic measuring apparatus Mettler FP61.

5.3 High-throughput Experiments

In order to perform a vast number of experiments a specially manufactured setup was used. All reactions were carried out in 20 mL headspace vials that were closed and clamped shut with aluminum caps fitted with a Teflon-coated butyl rubber septum (both commercially available at Macherey & Nagel).

In 8 cm high round aluminum block, which fit the hot plate of a regular laboratory heater in diameter, 10 of the thus equipped 20 mL headspace vials can be tempered between 25°C and 180 °C. An 11th smaller hole drilled in the middle of the case creates room to hold the thermometer of the heater. A similar setup was used for reactions in autoclave except a 4 cm aluminum block containing 8 holes for head space vials and a small hole for holding the thermometer. This aluminum block is designed to fit inside the autoclave. 10 mL head space vials were used for reactions in autoclave. Figure 12 shows a magnetic stirrer, aluminum block and vacuum distributor (spider) (Figure 11).

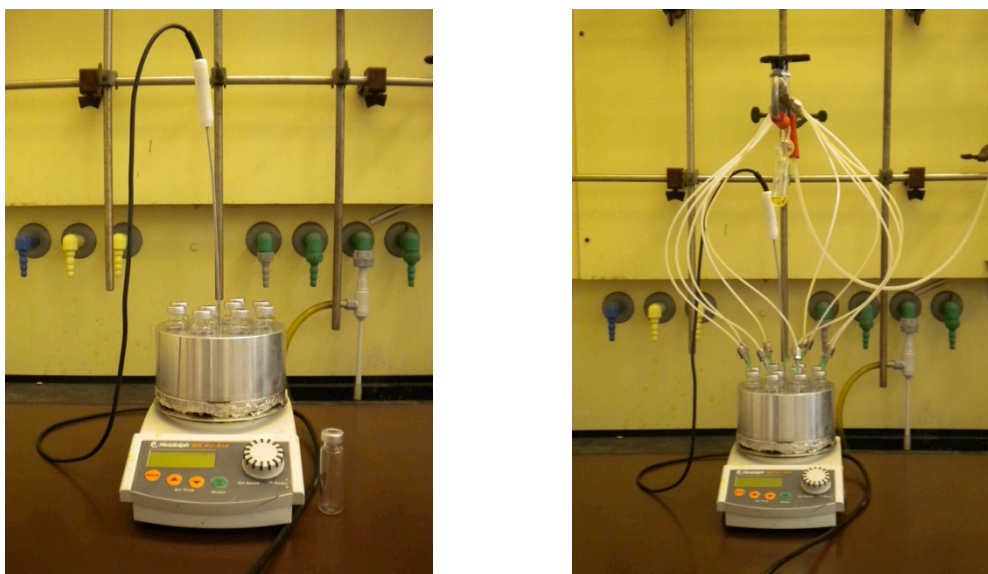


Figure 11. *Aluminum block, magnetic stirrer and vacuum distributor*

To correctly evacuate and refill 10 reaction vessels with inert gas at the same time, special vacuum distributors were manufactured to be connected to the Schlenk-line.

A steel tubing is linked to ten 3 mm Teflon tubes, which are equipped on the opposite end with adaptors for Luer-Lock syringe needles. The steel tubing can be connected to the Schlenk-line just like any other laboratory equipment by a steel olive and vacuum tubing. To perform 10 or more reactions in parallel the following protocol was used. All solid substances were weighed in the reaction vessels, an oven-dried, hot 20 mm stir bar added and each vessel closed with a separate cap using flanging pliers. All 10 vessels were transferred to one of the aforementioned aluminum cases and evacuated using syringe needles connected to the vacuum steel tubing.

The reaction vessels were evacuated and refilled with nitrogen. Using standard sterile and Hamilton syringes all liquid reagents, stock solutions of reagents and solvents were added and the vessels were evacuated and refilled with nitrogen 3 times. After removal of the needles, the aluminum case was tempered to the desired temperature. Every temperature description is the case temperature, which only differs by maximum 2°C from the actual reaction media temperature.

For carboxylation reactions at normal pressure the same procedure was performed but the needles of the vacuum distributors remained connected to the vials for the entire reaction time. This way a 1200 mL glass container filled with CO₂ was connected to the reaction vials *via* the Schlenk-line and the vacuum distributors. The atmosphere of the reaction mixture was

exchanged another three times with CO₂ to enrich the solvent with the gaseous reactant, and then the aluminum block was heated to the desired temperature.

At the end of the reaction time and after cooling to room temperature, pressure was released with a needle and the standard (*n*-tetradecane) was added with a Hamilton syringe. The reaction vials were opened carefully. 2 mL of ethyl acetate were added to dilute the reaction mixture and with a disposable pipette mixed thoroughly to ensure a homogenous mixture. A 0.25 mL sample was withdrawn and extracted with 2 mL of ethyl acetate and 2 mL of aqueous HCl solution (acidic work up) or saturated potassium bicarbonate solution (basic work up). The organic layer was filtered through a pipette filled with a cotton plug and NaHCO₃/magnesium sulfate (in case of acidic work up) or only MgSO₄ into a GC-vial.

After evaluating the contents on the GC and if necessary GC-MS, the contents of all work-up and analysis vials were recombined and the product isolated using standard procedures, deposited on silica-gel and purified by flash chromatography using a Combi Flash Companion-Chromatography apparatus from Ico-Systems.

The described reaction setups were supported by the highly efficient electronic laboratory journal and inventory system *open inventory* allowed to perform a substantial amount of reactions during the course of this work. More than 3000 reactions would have consumed a much longer period of time using standard laboratory techniques

Preparative reactions were performed mostly in standard laboratory oven-dried glass ware. The following experimental section describes all reactions performed, that are mentioned in the theoretical section above. Yields are isolated yields if nothing else is mentioned. All known compounds were analysed by at least ¹H-NMR, ¹³C-NMR and GC-MS whereas unknown compounds were analyzed by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR spectroscopy, GC-MS and HR-MS or elemental analysis.

5.4 Reactions under Pressure

For carboxylation reactions at elevated pressure the vessels were transferred into an autoclave-reactor. Long twisted needles were pierced into the septa of the reaction vials, the reactor was closed and the atmosphere was exchanged 3 times by alternating vacuum-CO₂ cycles. Then the autoclave-reactor was pressurized with the corresponding Pressure of CO₂ CO₂, and the reaction mixtures were stirred for 16 h at 50 °C.



Figure 12. Autoclave for high-pressure reactions.

5.5 Reactions with Microwave Irradiation

All microwave radiation experiments were carried out in a CEM-Discover® LabMate mono-mode microwave apparatus equipped with an IntelliVent™ pressure control system and a vertically-focused IR temperature sensor. The reaction was monitored with CEM's ChemDriver™ software. After the irradiation period, the reaction vessel was cooled rapidly (60-120 sec) to ambient temperature by air jet cooling.

5.6 Microwave-Assisted Cu-Catalyzed Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids

Microwave-assisted Cu-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids

Lukas J. Gooßen,* Filipe Manjolinho, Bilal A. Khan, Nuria Rodríguez

FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern,
Erwin-Schrödinger-Strasse, Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany

Supporting Information

General Methods	S2
NMR spectra	
2a ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S3
2b ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S4
2c ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S5
2d ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S6
2e ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S7
2k ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S8
2l ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S9
2m ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S10
2p ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S11
2q ¹ H, ¹³ C NMR spectra	S12

General procedure for the Cu-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids. Method A (Table 2): An oven-dried 10 mL microwave vial was charged with the carboxylic acid (**JOC-1a-k**) (1.00 mmol), Cu_2O (7.2 mg, 0.05 mmol) and 1,10-phenanthroline (18 mg, 0.10 mmol). After flushing the vessel with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of NMP (1.5 mL) and quinoline (0.5 mL) was added *via* syringe. The resulting mixture was in the microwave at 190 °C for 5 min at a maximum power of 150 W and cooled afterwards with air jet cooling. The pressure noted at this temperature was 5.5 bar. The mixture was then diluted with aqueous HCl (5N, 10 mL) and extracted repeatedly with diethyl ether (2 mL portions). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 and filtered. The corresponding arene (**2**) was obtained in pure form after removal of the solvent by distillation over a vigreux column.

Method B (Table 2): Method B is analogous to Method A but with a lower loading of the copper/phenanthroline catalyst and in the microwave at 190 °C for 15 min at a maximum power of 150 W. The following amounts were used: carboxylic acid (**JOC-1l-t**) (1.00 mmol), Cu_2O (1.5 mg, 0.01 mmol) and 1,10-phenanthroline (3.6 mg, 0.02 mmol).

Synthesis of anisole (JOC-2a). Compound **JOC-2a** was prepared following method A from 4-methoxybenzoic acid (**JOC-1a**) (152 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2a** as a colorless liquid (84 mg, 77 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 (m, 2 H), 6.90-9.97 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.0, 129.7 (2 C), 121.0, 114.3 (2 C), 55.5. MS (EI) m/z (%) = 108 (100) [M^+], 78 (7), 65 (10), 63 (5). IR (NaCl) = 3031 (w), 3003 (w), 2945 (w), 1599 (m), 1587 (m), 1496 (s), 1243 (s), 1038 (s), 751 (s). Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$: C, 77.75; H, 7.46 found: C, 77.83; H, 7.31. The spectroscopic data matched those reported in the literature for anisole [100-66-3].

Synthesis of nitrobenzene (JOC-2b). Compound **JOC-2b** was prepared following method A from 4-nitrobenzoic acid (**JOC-1b**) (167 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2b** as a yellow liquid (105 mg, 86 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.64 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J=7.9$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 148.3, 134.7, 129.4 (2 C), 123.4 (2 C) ppm. MS (EI): m/z (%) = 123 (88) [M^+], 107 (100), 93 (59),

91 (15), 77 (27), 65 (44), 51 (12). IR (NaCl) = 3076 (w), 3027 (w), 2970 (w), 2861 (w), 1518 (s), 1343 (s), 851 (s), 792 (s). Anal. Calcd. for $C_6H_5NO_2$: C, 58.54; H, 4.09; N, 11.38 found: C, 58.73; H, 4.10; N, 11.27 The spectroscopic data matched those reported in the literature for nitrobenzene [98-95-3].

Compound **JOC-2b** was also prepared from 3-nitrobenzoic acid (**JOC-1j**) (167 mg, 1.00 mmol) following method A to give compound **JOC-2b** in 87 % yield (107 mg). 2-Nitrobenzoic acid (**11**) (167 mg, 1.00 mmol) was also decarboxylated using method B to give compound **JOC-2b** in 85 % yield (105 mg).

Synthesis of benzonitrile (JOC-2c). Compound **JOC-2c** was prepared following method A from 4-cyanobenzoic acid (**JOC-1c**) (147 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2c** as a colorless liquid (84 mg, 81 %). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.62-7.65 (m, 2H), 7.69 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.9$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 132.6, 132.1 (2C), 129.1 (2 C), 118.7, 112.6 ppm. MS (EI): m/z (%) = 103 (100) [M^+], 76 (41), 63 (3), 50 (21); IR (NaCl) = 3066 (w), 2228 (m), 1490 (m), 1447 (m), 755 (s), 686 (s). Anal. Calcd. for C_7H_5N : C, 81.53; H, 4.89; N, 13.58 found: C, 81.50; H, 4.95; N, 11.72. The spectroscopic data matched those reported in the literature for benzonitrile [100-47-0].

Synthesis of benzaldehyde (JOC-2d). Compound **JOC-2d** was prepared following method A from 4-formylbenzoic acid (**JOC-1d**) (150 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2d** as a yellow liquid (68 mg, 64 %). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 192.1, 134.3, 132.1(2 C), 129.6 (2 C), 128.9 ppm. MS (EI): m/z (%) = 106 (17) [M^+], 105 (100), 77 (18), 51 (10). Anal. Calcd. for C_7H_6O : C, 79.22; H, 5.70 found: C, 79.18; H, 5.52. The spectroscopic data matched those reported in the literature for benzaldehyde [100-52-7].

Synthesis of acetophenone (JOC-2e). Compound **JOC-2e** was prepared following method A from 4-acetylbenzoic acid (**JOC-1e**) (164 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2e** as a yellow liquid (95 mg, 79 %). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.94 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.44(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 198.2, 137.6, 133.2, 128.8 (2 C), 128.2 (2 C), 26.7. MS (EI): m/z (%) = 120 (7) [M^+], 105 (100), 77 (78), 51 (35); IR = 3031 (w), 3003 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1365 (m), 1217 (m), 1243 (s), 760

(s) cm^{-1} . Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$: C, 79.97; H, 6.71 found: C, 79.82, H, 6.89. The spectroscopic data matched those reported in the literature for acetophenone [98-86-2]. Compound **JOC-2e** was also prepared from 2-acetylbenzoic acid (**JOC-1n**) (164 mg, 1.00 mmol) following method B to give compound **JOC-2e** in 84 % yield (101 mg).

Synthesis of ethylbenzene (JOC-2f). Compound **JOC-2f** was prepared following method B the general procedure from 4-ethylbenzoic acid (**JOC-1f**) (150 mg, 1.00 mmol) and using *n*-tetradecane (50 μl) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound **JOC-2f** was determined by quantitative GC to be 80 %, based on a response factor obtained using commercial ethylbenzene [100-41-4]. MS (EI): m/z (%) = 107 (3), 106 (35) [M^+], 91 (100), 77 (9), 65 (14), 50(9).

Synthesis of trifluoromethylbenzene (JOC-2g). Compound **JOC-2g** was prepared following method A from 4-(trifluoromethyl)benzoic acid (**JOC-1g**) (190 mg, 1.00 mmol) and using *n*-tetradecane (50 μl) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound **2g** was determined by quantitative GC to be 22 %, based on a response factor obtained using commercial trifluoromethylbenzene [98-08-8]. MS (EI): m/z (%) = 146 (100) [M^+], 145 (58), 127 (57), 96 (52), 77 (13), 51(21).

Synthesis of chlorobenzene (JOC-2h). Compound **JOC-2h** was prepared following method A from 4-chlorobenzoic acid (**JOC-1h**) (156 mg, 1.00 mmol) and using *n*-tetradecane (50 μl) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound **JOC-2h** was determined by quantitative GC to be 90 %, based on a response factor obtained using commercial chlorobenzene [108-90-7]. MS (EI): m/z (%) = 112 (100) [M^+], 77 (57), 51 (23), 50 (22).

Synthesis of phenol (JOC-2i). Compound **JOC-2i** was prepared following method A from 4-hydroxybenzoic acid (**JOC-1i**) (138 mg, 1.00 mmol) and using *n*-tetradecane (50 μl) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound **JOC-2i** was determined by quantitative GC to be 64 %, based on a response factor obtained using commercial phenol [108-95-2]. MS (EI): m/z (%) = 94 (100) [M^+], 66 (56), 65 (40).

Synthesis of toluene (JOC-2j). Compound **JOC-2j** was prepared following following method A from 3-methylbenzoic acid (**JOC-1k**) (136 mg, 1.00 mmol) and using *n*-tetradecane (50 μl) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound

JOC-2j was determined by quantitative GC to be 99 %, based on a response factor obtained using commercial toluene [108-88-3]. MS (EI): m/z (%) = 92 (42) [M^+], 91 (100), 77 (1), 65 (15), 63 (8), 50 (6).

Synthesis of diphenylamine (JOC-2k). Compound **JOC-2k** was prepared following method B from 2-(phenylamino)benzoic acid (**JOC-1m**) (213 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2k** as a white solid (107 mg, 63 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 143.3, 129.3, 121.0, 117.9 ppm; MS: (EI): m/z (%) = 169 (100) [M^+], 168 (64), 141 (8), 84 (9), 77 (11), 65 (10), 51 (21); GC/HRMS-EI m/z [M^+] calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$: 169.0890; found: 169.0891. The spectroscopic data matched those reported in the literature for diphenylamine [122-39-4].

Synthesis of methyl phenyl sulfone (JOC-2l). Compound **JOC-2l** was prepared following method B from 2-(methylsulfonyl)benzoic acid (**JOC-1o**) (200 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2l** as a white solid (109 mg, 70 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87-7.92 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 3.01 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ = 140.5, 133.5, 129.2, (2 C) 127.1 (2 C), 44.3 ppm. MS (EI): m/z (%) = 156 (6) [M^+], 141 (33), 94 (72), 77 (100), 65 (14), 51, (43); IR (KBr) = 3010 (w), 3024 (w), 2928 (w), 1584 (w), 1447 (s), 1327 (s), 1293 (s), 1282 (s), 1143 (m), 1084 (m), 745 (s) cm^{-1} ; Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$: C 53.82; H 5.16, S 20.53; Found: C 53.70; H 5.13, S 20.31. The spectroscopic data matched those reported in the literature for methyl phenyl sulfone [3112-85-4].

Synthesis of isopropyl benzoate (JOC-2m). Compound **JOC-2m** was prepared following method B from 2-(isopropoxy carbonyl)benzoic acid (**JOC-1p**) (208 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2m** as a yellow liquid (139 mg, 85 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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; $^{13}\text{C-NMR}$: (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 132.5, 130.9, 129.4 (2 C), 128.1 (2 C), 68.2, 21.8 (2 C) ppm; MS (EI): m/z (%) = 164 (17) [M^+], 123 (26), 105 (100), 77 (21), 51 (12). The spectroscopic data matched those reported in the literature for isopropyl benzoate [939-48-0].

Synthesis of thiophene (JOC-2n). Compound **JOC-2n** was prepared following method B but at 160 °C from thiophene-2-carboxylic acid (**JOC-1q**) (128 mg, 1.00 mmol) and using *n*-

tetradecane (50 μ l) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound **JOC-2n** was determined by quantitative GC to be 62 %, based on a response factor obtained using commercial thiophene [110-02-1]. MS (EI): m/z (%) = 84 (100) [M^+], 83 (6), 69 (4), 58 (9), 45 (14).

Synthesis of furan (JOC-2o). Compound **JOC-2o** was prepared following method B but at 160 °C from furan-2-carboxylic acid (**JOC-1r**) (112 mg, 1.00 mmol) and using *n*-tetradecane (50 μ l) as an internal gas chromatographic standard. The yield of compound **JOC-2o** was determined by quantitative GC to be 99 %, based on a response factor obtained using commercial furan [110-00-9]. MS (EI): m/z (%) = 68 (100) [M^+], 67 (2), 45 (4), 40 (5).

Synthesis of naphthalene (JOC-2p). Compound **JOC-2p** was prepared following method B from 1-naphthoic acid (**JOC-1s**) (172 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2p** as a white solid (49 mg, 38 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (td, J = 6.2, 2.9 Hz, 4H), 7.48 (td, J = 6.3, 3.1 Hz, 4H) ppm; ^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3): δ = 133.4 (2 C), 127.9 (4 C), 125.8 (4 C) ppm; MS (EI): m/z (%) = 128 (100) [M^+], 126 (8), 102 (14), 87 (2), 75 (6), 63 (7), 50 (7); IR (KBr) = 3085 (w), 3029 (w), 3049 (m), 1592 (w), 1503 (w), 1388 (s), 1210 (m), 1122 (m), 774 (s); Anal. Calcd. for C_{10}H_8 : C, 93.71; H, 6.29; Found: C, 93.42; H, 6.13. The spectroscopic data matched those reported in the literature for naphthalene [91-20-3].

Synthesis of 4-nitrotoluene (JOC-2q). Compound **JOC-2q** was prepared following method B from 5-methoxy-2-nitrobenzoic acid (**JOC-1t**) (197 mg, 1.00 mmol) yielding **JOC-2q** as a colorless liquid (109 mg, 80 %). ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H) 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 2.46 (s, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 145.9, 129.8, 123.5, 21.6 ppm; MS (EI): m/z (%) = 137 (100) [M^+], 136 (99), 107 (87), 91 (99), 77 (47), 65 (99), 63 (26); IR (KBr) = 3107 (w), 3082 (w), 2937 (w), 2842 (w), 1596 (m), 1509 (s), 1339 (s), 1106 (m), 835 (s), 735 (s) cm^{-1} ; Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$: C, 61.31; H, 5.14 N, 10.21; Found: C, 60.87; H, 5.46; N, 10.03. The spectroscopic data matched those reported in the literature for 4-nitrotoluene [99-99-0].

5.7 **Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones by Pd-Catalyzed Decarboxylative Allylation of α -Oxocarboxylates**

CHEMISTRY
A EUROPEAN JOURNAL

Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2011

Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones by Pd-Catalyzed Decarboxylative Allylation of α -Oxocarboxylates

Nuria Rodríguez, Filipe Manjolinho, Matthias F. Grünberg, and Lukas J. Goöben*^[a]

chem_201102584_sm_miscellaneous_information.pdf

Experimental procedures and data

General Methods. Reactions were performed in oven-dried glassware under a nitrogen atmosphere containing a teflon-coated stirrer bar and dry septum. For the exclusion of atmospheric oxygen from the reaction media, four freeze-pump thaw cycles were performed before the reagents were mixed. Solvents were purified by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by GC using *n*-dodecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-dodecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. GC analyses were carried out using an HP-5 capillary column (Phenyl Methyl Siloxane 30 m x 320 x 0.25, 100/2.3-30- 300/3) and a time program beginning with 2 min at 60 °C followed by 30 °C/min ramp to 300 °C, then 3 min at this temp. Column chromatography was performed using a Combi Flash Companion-Chromatography-System (Isco-Systems) and RediSep packed columns (12 g). NMR spectra were obtained on Bruker AMX 400 or on Bruker Avance 600 systems using CDCl₃, methanol-d₄ and D₂O as solvents, with proton and carbon resonances at 400/600 MHz and 101/151 MHz, respectively. Mass spectral data were acquired on a GC-MS Saturn 2100 T (Varian).

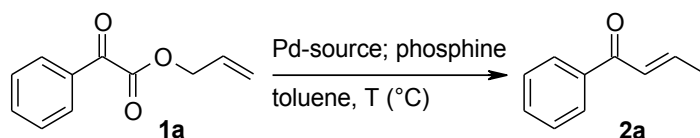
Pyridine was dried using KOH followed by fractioned distillation prior to use.

Toluene and mesitylene were dried by fractioned distillation from sodium prior to use.

All other compounds are commercially available and were used without further purification.

Development of the catalytic system

Reaction conditions: 0.50 mmol allyl-2-oxophenylacetate (**CEJ-1aa**), 5 mol% palladium, 15 mol% phosphine (7.5 mol% for bidentate phosphines), 4.0 mL toluene, 4 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-dodecane as internal standard; a) 20 mol% P(*p*-Tol)₃; b) 25 mol% P(*p*-Tol)₃



Entry	Pd-source	phosphine	T (°C)	Yield/%
1	Pd(PPh ₃) ₄	-	25	0
2	“	-	60	0
3	“	-	80	5
4	“	-	100	15
5	Pd ₂ (dba) ₃	-	100	0
6	”	”	100	29
7	”	P(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄) ₃	”	21
8	”	P(<i>p</i> -Tol) ₃	”	37
9	”	P(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₃	”	24
10	”	P(<i>i</i> Pr)(Ph) ₂	”	18
11	”	PCy ₃	”	0
12	”	CyJohnPhos	”	9
13	”	BINAP	”	0
14 ^a	”	P(<i>p</i> -Tol) ₃	”	59
15 ^b	”	”	”	79

Mechanistic Studies

Decarboxylative allylation cross-over experiment. A 20 mL vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (22.9 mg, 0.025 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (77.6 mg, 0.25 mmol). After the vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of **CEJ-1ab** (205 mg, 1 mmol) and **CEJ-1ba** (204 mg, 1 mmol) in mesitylene (4 mL) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 150 °C for 12 h and cooled to room temperature, *n*-dodecane (50 ml) was then added *via* syringe and the sample was analyzed *via* GC and GC-MS. The GC chromatogram showed 4 signals that based on their mass patterns were assigned as **CEJ-3aa** (20%), **CEJ-3ab** (14%), **CEJ-3ba** (18%), **CEJ-3bb** (9%).

Transesterification experiment: A 20 mL vessel was charged with **CEJ-1ab** (205 mg, 1 mmol), **CEJ-1ba** (204 mg, 1 mmol) and mesitylene (4 mL). The reaction mixture was stirred at 150 °C for 12 h and was then allowed to cool to room temperature, *n*-dodecane (50 µl) was added *via* syringe and the sample was analyzed *via* GC and GC-MS. The GC chromatogram showed 2 signals that based on their mass patterns were assigned as **CEJ-1ab** and **CEJ-1ba**.

Time Dependent Study: A 20 mL crimp cap vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (11.4 mg, 0.012 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (38.8 mg, 0.125 mmol). The vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of **CEJ-1** (1mmol) in toluene (4 mL) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C, stopped after 30min and then cooled to room temperature. To the reaction mixture *n*-dodecane (50 µl) was added *via* syringe. The Sample was analyzed *via* GC, the chromatogram showed the formation of **CEJ-1aa** (88%) and **CEJ-3aa** (4%).

Decarboxylative allylation in the presence of a carbonate base: A 20 mL crimp cap vessel was charged with with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (11.4 mg, 0.012 mmol), tri-*p*-tolylphosphine (38.8 mg, 0.125 mmol) and potassium carbonate (69.1 mg, 0.5 mmol). After the vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of **CEJ-1** (0.5 mmol) in toluene (4 mL) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h, cooled to room temperature and *n*-dodecane (50 µl) was added *via* syringe.

The sample was analyzed *via* GC and the chromatogram showed the formation of **CEJ-3aa** (17 %).

General Procedures

Synthesis of the α -oxocarboxylic acids. Compounds **CEJ-4a**, **CEJ-4k** and **CEJ-4l** are commercially available. The other derivatives, **CEJ-4b** [CAS: 7163-50-0],^[1] **CEJ-4c** [CAS: 26153-26-4],^[1] **CEJ-4d** [CAS: 79477-86-4],^[1] **CEJ-4e** [CAS: 76590-50-6],^[2] **CEJ-4f** [CAS: 577744-48-0],^[2] **CEJ-4g** [CAS: 5449-21-8],^[1] **CEJ-4h** [CAS: 577744-34-4],^[2] **CEJ-4i** [CAS: 79477-86-4],^[2] **CEJ-4j** [CAS: 467435-08-1]^[2] and **CEJ-4m** [CAS: 7099-91-4]^[2] were synthesized following known synthetic procedures in 61-98% yields.

Standard procedure for the synthesis of the allyl α -oxocarboxylates. A 50 mL vessel was charged with a solution of the α -oxocarboxylic acid **CEJ-4** (10 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). To this, a solution of DMAP (122 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) and the allylic alcohol (1.17 g, 20 mmol) were added *via syringe*. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and stirred for 15 min before adding a solution of DCC (3.09 g, 15 mmol) in CH_2Cl_2 dropwise. After 6 h, the reaction mixture was filtered, diluted with 20 mL of saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with Et_2O (3x30 mL). The organic layers were combined and washed with saturated NaCl aqueous solution (2x20 mL). After drying (MgSO_4), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/hexane (1:10)) yielding the corresponding allyl α -oxocarboxylates **CEJ-1aa- CEJ-1a** (62-99%).

Synthesis of allyl-2-oxo-2-phenylacetate (CEJ-1aa). Compound **CEJ-1aa** was prepared following the standard procedure, starting from phenylglyoxylic acid (**CEJ-4a**) (1.50 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1aa** was isolated as a colorless liquid (3.14 g, 80%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 8.02 (dd, J =8.2, 1.2 Hz, 2 H) 7.67 (t, J =7.5 Hz, 1 H) 7.52 (t, J =7.8 Hz, 2 H) 6.03 (m, 1 H) 5.46 (dd, J =17.2, 1.3 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J =10.3, 0.9 Hz, 1 H) 4.88 (d, J =6.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 186.0, 163.4, 134.9, 132.4, 130.7, 130.0, 128.9, 120.0, 66.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 69.46; H, 5.30 found: C, 69.51; H, 5.25. The spectroscopic data matched those reported in the literature for allyl-2-oxo-2-phenylacetate (**CEJ-1aa**) [CAS: 62936-34-9].

Synthesis of allyl 2-(1-naphthyl)-2-oxoacetate (CEJ-1ca). Compound **CEJ-1ca** was prepared following the standard procedure, starting from 1-naphthylglyoxylic acid (**CEJ-4c**) (2.00 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ca** was isolated as a brown oil (2.36 g, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.05 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.55 (s, 2 H), 6.04 (s, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 188.4, 164.2, 135.9, 134.0, 133.8, 130.9, 130.8, 129.2, 128.7, 128.0, 127.0, 125.5, 124.2, 119.9, 66.6 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 75.0; H, 5.0. Found: C, 75.1; H, 5.2. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 240 (60, $[\text{M}^+]$), 155 (100), 127 (64), 101 (40), 77 (5).

Synthesis of allyl 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetate (CEJ-1da). Compound **CEJ-1da** was prepared following the standard procedure, starting from 4-chlorophenylglyoxylic acid (**CEJ-4d**) (1.85 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1da** was isolated as a brown oil (1.80 g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (m, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.47 (m, $J=8.5$ Hz, 2 H), 6.00 (ddt, $J=16.9, 10.7, 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 5.44 (dd, $J=17.2, 1.2$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 4.86 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 184.4, 162.7, 141.6, 131.3, 130.8, 130.5, 129.2, 120.1, 66.7 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_3$: C, 58.8; H, 4.0. Found: C, 58.6; H, 4.2. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 224 (40, $[\text{M}^+]$), 111 (100), 127 (44), 85 (40), 51 (4).

Synthesis of allyl 2-(4-cyanophenyl)-2-oxoacetate (CEJ-1ea). Compound **CEJ-1ea** was prepared following the standard procedure, starting from 4-cyanophenylglyoxylic acid (**CEJ-4e**) (1.75 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ea** was isolated as a yellow oil (2.15 g, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.92 - 6.03 (m, 1 H), 5.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 4.85 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 184.0, 161.8, 135.3 (2C), 132.4, 130.2 (2C), 125.0, 120.2, 117.7, 117.4, 66.9 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3$: C, 66.9; H, 4.2; N, 6.5. Found: C, 70.3; H, 4.3; N, 6.5. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 215 (1, $[\text{M}^+]$), 130 (100), 102 (36), 75 (8), 51 (4).

Synthesis of allyl-2-oxo-2-(4-tolyl)acetate (CEJ-1ba). Compound **CEJ-1ba** was prepared following the standard procedure, starting from 4-methylphenylglyoxylic acid (**CEJ-4b**)

(1.64 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ba** was isolated as a brown oil (1.50 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.91 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.97 - 6.08 (m, 1 H), 5.45 (d, J =16.4 Hz, 1 H), 5.35 (d, J =10.6 Hz, 1 H), 4.87 (d, J =5.9 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 185.6, 163.5, 146.2, 130.7 (2C), 130.0 (2C), 129.9, 129.5, 119.7, 66.3, 21.8 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 70.5; H, 5.9. Found: C, 70.1; H, 5.6. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 204 (2, [M⁺]), 119 (100), 91 (46), 65 (22), 51 (12).

Synthesis of allyl-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (CEJ-1fa). Compound **CEJ-1fa** was prepared following the standard procedure, starting from 4-trifluoromethylphenylglyoxylic acid (**CEJ-4f**) (2.18 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1fa** was isolated as a beige oil (1.8 g, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.16 (t, J =7.2 Hz, 2 H) 7.78 (t, J =8.2 Hz, 2 H) 5.96 - 6.07 (m, 1 H) 5.45 (d, J =17.2 Hz, 1 H) 5.29 - 5.40 (m, 1 H) 4.88 (d, J =5.9 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 184.6 162.4 135 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272 Hz) 130.4, 130.0, 125.9, 125.9, 125.8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 27.2 Hz), 121.9, 118.7, 67.0 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_3$: C, 63.4; H, 4.3. Found: C, 63.0; H, 4.6. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 258 (13, [M⁺]), 239 (22), 173 (100), 145 60), 125 (32).

Synthesis of allyl 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoacetate (CEJ-1ga). Compound **CEJ-1ga** was prepared following the standard procedure, starting from 4-biphenylglyoxylic acid (**CEJ-4g**) (2.26 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ga** was isolated as a colorless solid (2.14 g, 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.09 (d, J =8.6 Hz, 2 H), 7.71 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.61 (d, J =7.0 Hz, 2 H), 7.38 - 7.49 (m, 3 H), 5.35 (m, 1 H), 5.47 (d, J =18.4 Hz, 1 H), 5.35 (d, J =9.4 Hz, 1 H), 4.89 (d, J =5.9 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 185.4, 163.3, 147.4, 139.2, 130.9, 130.7, 130.5(2 C), 128.9 (2 C), 128.5, 127.3(2 C), 127.2 (2 C), 119.8, 66.4 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 76.68; H, 5.30 found: C, 76.49; H, 5.26. The spectroscopic data matched those reported in the literature for allyl 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ga**) [CAS: 25789-67-7].

Synthesis of allyl-2-oxo-2-(3-tolyl)acetate (CEJ-1ha). Compound **CEJ-1ha** was prepared following the standard procedure, starting from 3-methylphenylglyoxylic acid (**CEJ-4h**) (1.64 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ha** was isolated as a brown oil (1.93 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.35 (t, J =8.0 Hz, 1 H), 5.93 - 6.03 (m, 1 H), 5.41 (d, J =17.2 Hz, 1 H), 5.30 (d, J =10.6 Hz, 1 H), 4.84 (d, J =5.9

Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 186.2, 163.5, 138.7, 135.7, 132.2, 130.7, 130.1, 128.6, 127.2, 119.7, 66.3, 21.1 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 70.5; H, 5.9. Found: C, 70.8; H, 5.8. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 204 (6, [M⁺]), 176 (2), 119 (100), 91 (30), 65(10).

Synthesis of allyl-2-(2-fluorophenyl)-2-oxoacetate (CEJ-1ia). Compound **CEJ-1ia** was prepared following the standard procedure, starting from 2-fluorophenylglyoxylic acid (**CEJ-4i**) (1.68 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ia** was isolated as a yellow oil (1.73 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.89 (t, J =7.4 Hz, 1 H), 7.61 (q, J =6.9 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 1 H), 5.91 - 6.02 (m, 1 H), 5.40 (d, J =17.2 Hz, 1 H), 5.30 (d, J =10.6 Hz, 1 H) 4.82 (d, J =5.9 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 183.7, 164.0 (d, J_{CF} = 252.1 Hz), 136.8 (d, J_{CF} = 2.68 Hz), 130.8 (2C) (d, J_{CF} = 9.1 Hz), 124.9, 124.8 (2C), 116.7 (d, J_{CF} = 22.3 Hz), 116.5, 66.8 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_3$: C, 63.4; H, 4.3. Found: C, 63.2; H, 4.4. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 208 (10, [M⁺]), 180 (5), 123 (99), 95 (70).

Synthesis of allyl-2-oxo-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (CEJ-1ja). Compound **CEJ-1ja** was prepared following the standard procedure, starting from 2-trifluoromethylphenylglyoxylic acid (**CEJ-4j**) (2.18 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ja** was isolated as a beige oil (1.60 g, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 3 H), 5.89 - 6.00 (m, J =16.9, 11.0, 5.8, 5.5 Hz, 1 H), 5.27 - 5.37 (m, 2 H), 4.80 (d, J =6.0 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 186.4, 160.7, 134.2, 132.0, 131.8, 130.4, 128.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 30 Hz), 126.9 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3 Hz), 123.5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273 Hz), 67.3 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 258 (3, [M⁺]), 174 (90), 146 (32), 125 (41), 75 (33).

Synthesis of allyl 2-(furan-2-yl)-2-oxoacetate (CEJ-1ka). Compound **CEJ-1ka** was prepared following the standard procedure, starting from 2-furylglyoxylic acid (**CEJ-4k**) (1.40 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-1ka** was isolated as a beige oil (1.31 g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.68 (s, 1 H), 7.60 (d, J =3.8 Hz, 1 H), 6.51 - 6.55 (m, 1 H), 5.88 (ddd, J =16.9, 11.3, 5.3 Hz, 1 H), 5.32 (d, J =17.4 Hz, 1 H), 5.21 (d, J =10.3 Hz, 1 H), 4.72 (d, J =5.8 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.5, 160.4, 149.5, 149.4, 130.4, 124.6, 119.7, 112.8, 66.7 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$: C, 60.0; H, 4.5. Found: C, 59.8; H, 4.3. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 180 (8, [M⁺]), 124 (13), 95 (100), 67 (33).

Synthesis of allyl 2-(thionyl-2-yl)-2-oxoacetate (CEJ-11a). Compound **CEJ-11a** was prepared following the standard procedure, starting from 2-thionylglyoxylic acid (**CEJ-11a**) (1.59 g, 10.00 mmol). After purification **CEJ-11a** was isolated as a brown oil (1.60 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 7.78 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 5.90 - 6.01 (m, *J*=16.9, 10.7, 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J*=17.2, 1.1 Hz, 1 H), 5.28 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 175.9, 161.1, 138.8, 137.4, 137.1, 130.5, 128.6, 119.9, 66.8 ppm. Anal. Calcd. for C₉H₈O₃S: C, 55.1; H, 4.1. Found: C, 55.5; H, 4.0. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 196 (11, [M⁺]), 111 (100), 83 (65), 57 (32).

Synthesis of 2-methylallyl 2-oxo-2-phenylacetate (CEJ-11b). Compound **CEJ-11b** was prepared following the standard procedure, starting from phenylglyoxylic acid (**CEJ-4a**) (1.50 g, 10.00 mmol) and 2-methyl-2-propen-2-ol (0.736 mg, 10 mmol). After purification **CEJ-11b** was isolated as a yellow oil (1.76 g, 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.98 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.63 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 5.08 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 1.80 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 186.0, 163.5, 138.5, 134.9, 132.3, 129.9, 128.8, 114.5, 69.0, 19.4 ppm. Anal. Calcd. for C₁₂H₁₂O₃: C, 70.5; H, 5.9. Found: C, 70.2; H, 6.1. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 205 (1, [M⁺]), 159 (2), 105 (100), 77 (12), 51 (6).

Standard procedure for the synthesis of α,β-unsaturated ketones (Method A). A 20 mL crimp cap vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (22.8 mg, 0.024 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (77.6 mg, 0.25 mmol). After the vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of **1** in toluene (4 mL) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h and then cooled to room temperature.

The solvent was removed by Kugelrohr distillation (6x10⁻² mbar) at 30-35 °C. The residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane (1:10)), yielding the corresponding products **CEJ-3** in 62-99%.

Standard procedure for the synthesis of α,β-unsaturated ketones from α-oxo-carboxylic acids (Method B). A 20 mL crimp cap vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (11.4 mg, 0.012 mmol), tri-*p*-tolylphosphine

(38.8 mg, 0.125 mmol), potassium carbonate (69.1 mg, 0.50 mmol) and molecular sieves 4 A (250 mg). After the vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a solution of the α -oxo-carboxylic acid (**CEJ-4**) (0.50 mmol) in mesitylene (4 mL) and the allyl chloride (**CEJ-6a**) (57.4 mg, 0.75 mmol) were added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 150 °C for 12 h and then cooled to room temperature.

The reaction mixture was filtered over celite and washed with 1N NaOH aqueous solution. After drying (MgSO₄), the solvent was removed by Kugelrohr distillation (6×10^{-2} mbar) at 30-35 °C. The residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane (1:10)) yielding the corresponding products **CEJ-3** (60-98%).

Preparative-scale procedure for the synthesis (E)-1-phenylbut-2-en-1-one (CEJ-3aa). An oven-dried, nitrogen-flushed, 100 mL vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (458 mg, 0.5 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (776 mg, 2.5 mmol). After the vessel was flushed with alternating vacuum and nitrogen purge cycles, a degassed solution of **CEJ-1aa** (1.92 g, 10 mmol) in toluene (60 mL) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h and then cooled to room temperature.

The mixture was distilled trap-to-trap ($4-6 \times 10^{-2}$ mbar, 26 °C) and the residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane (1:10)) yielding the (E)-1-phenylbut-2-en-1-one (**3aa**) 76% (1.12 g).

Synthesis of (E)-1-phenylbut-2-en-1-one (CEJ-3aa). Compound **CEJ-3aa** was prepared following Method A, starting from allyl-2-oxo-2-phenylacetate (**CEJ-1aa**) (190 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3aa** was isolated as a beige oil (145 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 (dq, $J=1.6$ Hz, 1 H), 2.01 (dd, $J=6.8, 1.6$ Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 190.4, 144.9, 137.4, 132.2, 128.4 (4 C), 126.9, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₁₀O: C, 82.16; H, 6.19. Found: C, 82.29; H, 6.32. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (E)-1-phenylbut-2-en-1-one (**CEJ-3aa**) [CAS: 495-41-0]. Alternatively **CEJ-3aa** was also prepared from (**CEJ-4a**) (75 mg, 0.5 mmol) following Method B in 60% yield (50 mg).

Synthesis of (*E*)-1-(naphthalen-1-yl)but-2-en-1-one (CEJ-3ca). Compound **CEJ-3ca** was prepared following Method A, starting from allyl 2-(1-naphthyl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ca**) (240 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ca** was isolated as a brown oil (191 mg, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.92 (m, 2 H), 7.53 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 3 H), 6.76 (dd, *J*=15.5, 6.8 Hz, 1 H), 6.49 - 6.56 (m, 1 H), 1.91 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 196.7, 147.9, 136.8, 132.9, 132.7, 131.1, 130.3, 128.9, 128.4, 128.3, 127.2, 125.6, 124.3, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₄H₁₂O: C, 85.6; H, 6.1. Found: C, 85.8; H, 6.0. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 196 (63, [M⁺]), 181 (100), 153 (23), 127 (96), 101 (11).

Synthesis of (*E*)-1-(4-chlorophenyl)but-2-en-1-one (CEJ-3da). Compound **CEJ-3da** was prepared following Method A, starting from 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ea**) (225 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3da** was isolated as a yellow oil (132 mg, 73%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.44 (d, 8.5 Hz, 2 H), 7.09 (dd, *J*=15.3, 7.0 Hz, 1 H), 6.88 (dq, *J*=15.3, 1.8 Hz, 1 H), 2.01 (dd, *J*=6.9 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 189.3, 144.6, 139.3, 136.5, 129.7 (2 C), 128.3 (2 C), 127.1, 18.4 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₉ClO: C, 66.49; H, 5.02. Found: C, 66.62; H, 5.35. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (*E*)-1-(4-chlorophenyl)but-2-en-1-one (**CEJ-3da**) [CAS: 95826-96-3]. Alternatively **CEJ-3da** was also prepared from (**CEJ-4d**) (92 mg, 0.5 mmol) following Method B in 98% yield (89 mg).

Synthesis of (*E*)-4-but-2-enoylbenzotrile (CEJ-3ea). Compound **CEJ-3ea** was prepared following Method A, starting from allyl 2-(4-cyanophenyl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ea**) (215 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ea** was isolated as a yellow solid (165 mg, 96%, m.p. 60-61 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 6.98 - 7.07 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 1.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 189.1, 147.0, 141.0, 132.2, 128.7 (2C), 126.8 (2C), 117.8, 115.5, 18.6 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₉NO: C, 77.1; H, 5.3. Found: C, 77.5; H, 5.7. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 171 (85, [M⁺]), 156 (44), 130 (100), 102 (79), 69 (99).

Synthesis of (*E*)-1-*p*-tolylbut-2-en-1-one (CEJ-3ba). Compound **CEJ-3ba** was prepared following Method A, starting from allyl-2-oxo-2-(*p*-tolyl)acetate (**CEJ-1ba**) (204 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ba** was isolated as a beige oil (100 mg, 62%). ¹H NMR

(600 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (m, J =8.2 Hz, 2 H), 7.25 (m, J =7.9 Hz, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.88 (dq, J =15.3, 1.6 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.99 (dd, J =6.7, 1.5 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 190.5, 144.2, 143.1, 135.6, 129.1 (2 C), 128.8 (2 C), 127.3, 21.7, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O: C, 82.46; H, 7.55. Found: C, 82.28; H, 7.83. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (*E*)-1-*p*-tolylbut-2-en-1-one (**CEJ-3ba**) [CAS: 3837-95-4].

Synthesis of (*E*)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-one (CEJ-3fa). Compound **CEJ-3fa** was prepared following Method A, starting from allyl-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (**CEJ-1fa**) (258 mg, 1.00 mmol). After purification **3fa** was isolated as a beige oil (167 mg, 78%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.76 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.87 (dq, J =15.3, 1.8 Hz, 1 H), 2.03 (dd, J =6.9, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 189.9, 146.6, 140.5, 133.3 (q, J_{CF} =33.3 Hz), 128.7 (2 C), 127.6 (2 C), 126.3 (q, J_{CF} =270.5 Hz), 125.7 (q, J_{CF} =4.2 Hz), 18.7 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₉F₃O: C, 61.68; H, 4.24. Found: C, 61.34; H, 4.41. The spectroscopic data (NMR, IR) matched those reported in the literature for (*E*)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-one (**CEJ-3fa**) [CAS: 201164-24-1].

Synthesis of (*E*)-1-(biphenyl-4-yl)but-2-en-1-one (CEJ-3ga). Compound **CEJ-3ga** was prepared following Method A, starting from 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ga**) (266 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ga** was isolated as a beige oil (222 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 7.61 - 7.73 (m, 4 H), 7.37 - 7.53 (m, 3 H), 7.13 (dd, J =15.4, 6.8 Hz, 1 H), 6.91-7.04 (dq, J =15.3, 1.6 Hz, 1 H), 2.04 (dd, J =6.8, 1.5 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 190.4, 144.1, 139.0, 136.6, 132.3, 132.0, 129.1 (2 C), 128.9 (2 C), 128.3, 127.5 (2 C), 127.3 (2 C), 18.6 ppm. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₄O: C, 86.45; H, 6.35. Found: C, 86.53; H, 6.29. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (*E*)-1-(biphenyl-4-yl)but-2-en-1-one (**CEJ-3ga**) [CAS: 71823-67-1].

Synthesis of (*E*)-1-*m*-tolylbut-2-en-1-one (CEJ-3ha). Compound **CEJ-3ha** was prepared following Method A, starting from allyl-2-oxo-2-(*p*-tolyl)acetate (**CEJ-1ha**) (148 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ha** was isolated as a brown oil (111 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (s, 1 H), 7.75 (d, J =6.7 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.00 - 7.19

(m, 1 H), 6.75 - 6.83 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.98 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H), 1.97 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 190.9, 144.8, 138.3, 137.9, 133.3, 129.0, 128.3, 127.6, 125.7, 21.3, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 82.4; H, 7.5. Found: C, 82.6; H, 7.8. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 160 (4, $[\text{M}^+]$), 119 (100), 91 (43), 65 (26).

Synthesis of (*E*)-1-(2-fluorophenyl)but-2-en-1-one (CEJ-3ia). Compound **CEJ-3ia** was prepared following Method A, starting from allyl-2-(2-fluorophenyl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ia**) (208 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ia** was isolated as a brown oil (135 mg, 82%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 7.65 (td, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1 H), 7.43 (ddd, $J=15.6$, 5.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J=10.6$, 9.1 Hz, 1 H), 6.95 (ddd, $J=15.4$, 6.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.67 - 6.73 (m, 1 H), 1.93 (dd, $J=6.9$, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 189.4, 161.6, (d, $J_{\text{CF}} = 254.1$ Hz), 145.5, 133.5, (d, $J_{\text{CF}} = 2.73$ Hz), 131.0 (2C) (d, $J_{\text{CF}} = 10.1$ Hz), 126.9, 124.2, 116.3, (d, $J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz), 18.4 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}$: C, 73.1; H, 5.5. Found: C, 73.3; H, 5.2. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 164 (54, $[\text{M}^+]$), 123 (100), 95 (40), 69 (59).

Synthesis of (*E*)-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-one (CEJ-3ja). Compound **CEJ-3ja** was prepared following Method A, starting from allyl-2-oxo-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (**CEJ-1ja**) (258 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ja** was isolated as a yellow oil (218 mg, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 7.35 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.51 - 6.61 (m, 1 H), 6.37 - 6.45 (m, 1 H), 1.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 195.2, 149.2, 143.2, 138.6, 132.6, 130.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz), 128.9, 128.3, 127.9, 127.8, 127.5, 126 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 123.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273$ Hz) 122.2 18.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$: C, 61.6; H, 4.2. Found: C, 61.8; H, 4.3. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 214 (20, $[\text{M}^+]$), 194 (8), 173 (43), 145 (47), 126 (8), 69 (100).

Synthesis of (*E*)-1-(furan-2-yl)but-2-en-1-one (CEJ-3ka). Compound **CEJ-3ka** was prepared following Method A, starting from 2-(furan-2-yl)-2-oxoacetate (**CEJ-1ka**) (180 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ka** was isolated as a beige oil (120 mg, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 7.53 (m, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 2 H), 6.89 (dq, $J=15.4$, 1.7 Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J=3.7$, 1.7 Hz, 1 H), 2.01 (dd, $J=7.0$, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 170.3, 154.0, 145.6, 144.9, 126.3, 118.1, 111.9, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for

C₈H₈O₂: C, 70.57; H, 5.92. Found: C, 70.48; H, 5.73. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (*E*)-1-(furan-2-yl)but-2-en-1-one (**CEJ-3ka**) [CAS: 64677-61-8].

Synthesis of (*E*)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (CEJ-3la). Compound **CEJ-3la** was prepared following Method A, starting from allyl 2-(thionyl-2-yl)-2-oxoacetate (**CEJ-1la**) (196 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3la** was isolated as a beige oil (117 mg, 77%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (dd, *J*=3.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=5.0, 0.9 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.10 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 6.86 (dq, *J*=15.3, 1.8 Hz, 1 H), 1.98 (dd, *J*=7.0, 1.8 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 182.9, 145.6, 144.7, 132.6, 130.8, 128.1, 125.7, 18.6 ppm. Anal. Calcd. for C₈H₈OS: C, 63.13; H, 5.30. Found: C, 63.21; H, 5.46. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (*E*)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (**CEJ-3la**) [CAS: 13196-29-7].

Synthesis of 1-phenyl-3-methylbut-2-en-1-one (CEJ-3ab). Compound **CEJ-3ab** was prepared following Method A, starting from (**CEJ-1ab**) (205 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ab** was isolated as a brown oil (166 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 - 7.80 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.01 (d, *J*=1.2 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 190.1, 145.5, 137.6, 137.0, 133.2, 128.7, 128.1, 127.2, 124.7, 22.6, 18.6 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O: C, 82.46; H, 7.55. Found: C, 82.29; H, 7.41.

The spectroscopic data matched those reported in the literature for (1-phenyl-3-methylbut-2-en-1-one (**CEJ-3ab**) [CAS: 5650-07-7].

Synthesis of (*E*)-1-(3-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (CEJ-3ma). Compound **CEJ-3ma** was prepared following Method B, starting from 2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoacetic acid (**CEJ-4m**) (180 mg, 1.00 mmol). After purification **CEJ-3ma** was isolated as a brown oil (120 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 - 7.52 (m, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 6.97 - 7.12 (m, 2 H), 6.78 (dq, *J*=15.3 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 1.97 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 191.0, 159.2, 145.4, 139.7, 128.1, 127.3, 121.0, 118.6, 112.7, 56.2, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.83; H, 6.80. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (*E*)-1-(3-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (**CEJ-3ma**) [CAS: 40872-81-9].

References

- [1] L. J. Goßben, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [2] K. Wadhwa, C. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar, R. E. Reddy, *Synthetic Communications* **2008**, *38*, 4434-4444.

5.8 Decarboxylative Allylation of Glyoxylic Acids with Diallyl Carbonate

Experimental procedures and data

General Methods. Reactions were performed in oven-dried glassware containing a teflon-coated stirrer bar and dry septum under a nitrogen atmosphere. Four freeze-pump-thaw cycles were performed before the reagents were mixed. Solvents were purified by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by GC using *n*-dodecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-dodecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. GC analyses were carried out using an HP-5 capillary column (Phenyl Methyl Siloxane 30 m x 320 x 0.25, 100/2.3-30-300/3) and a time program beginning with 2 min at 60 °C followed by 30 °C/min ramp to 300 °C, then 3 min at this temp. Column chromatography was performed using a Combi Flash Companion-Chromatography-System (Isco-Systems) and RediSep packed columns (12 g). NMR spectra were obtained on Bruker AMX 400 or on Bruker Avance 600 systems using CDCl₃ as solvent, with proton and carbon resonances at 400/600 MHz and 101/151 MHz, respectively. Mass spectral data were acquired on a GC-MS Saturn 2100 T (Varian).

Dioxane was dried by fractional distillation from sodium prior to use.

All other compounds were commercially available and used without further purification.

General Procedures

Synthesis of the α -oxocarboxylic acids. Compounds **EJOC-1a**, **EJOC-1f**, **EJOC-1i**, **EJOC-1k**, **EJOC-1n**, **EJOC-1o**, **EJOC-1p**, **EJOC-1q**, and **EJOC-1r** are commercially available. The other derivatives, **EJOC-1b** [CAS: 7163-50-0],^[1] **EJOC-1c** [CAS: 26153-26-4],^[1] **EJOC-1d** [CAS: 5449-21-8],^[1] **EJOC-1e** [CAS: 577744-48-0],^[2] **EJOC-1g** [CAS: 79477-86-4],^[1] **EJOC-1h** [CAS: 76590-50-6],^[2] **EJOC-1j** [CAS: 577744-34-4],^[2] **EJOC-1l** [CAS: 467435-08-1],^[2] **EJOC-1m** [CAS: 79477-86-4],^[2] were synthesized following known synthetic procedures in 61-98% yields.

Standard procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones from α -oxocarboxylic acids. A 20 mL crimp cap vessel was charged with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (57.6 mg, 0.05 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (77.6 mg, 0.25 mmol). A solution of the α -oxocarboxylic acid (1.00 mmol) in 1,4-dioxane (8 mL) and diallyl carbonate (**2**) (144 μ L, 1.00 mmol) were added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h and then cooled to room temperature.

The solvent was removed in vacuo (40 °C, 107 mbar) and the remaining residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane (1:10)) yielding the corresponding products **EJOC-3a-p** (52-99%).

Synthesis of (*E*)-1-phenylbut-2-en-1-one (EJOC-3a**)** [CAS: 495-41-0]. Compound **EJOC-3a** was prepared following the standard procedure, starting from phenylglyoxylic acid (**EJOC-1a**) (150 mg, 1.00 mmol). After purification, **EJOC-3a** was isolated as a yellow oil (145 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 (dq, *J*=1.6 Hz, 1 H), 1.99 (dd, *J*=6.8, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 190.7, 144.9, 137.8, 132.5, 128.4 (4 C), 127.5, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₁₀O: C, 82.16; H, 6.19. Found: C, 82.19; H, 6.22.

Synthesis of (*E*)-1-(4-tolyl)but-2-en-1-one (EJOC-3b**)** [CAS: 3837-95-4]. Compound **EJOC-3b** was prepared starting from 4-tolylglyoxylic acid (**EJOC-1b**) (164 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3b** was isolated as a yellow oil (127 mg, 79%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (m, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.23 (m, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 6.88 (dq, *J*=15.3,

1.6 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.96 (dd, $J=6.7, 1.5$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.1, 144.4, 143.3, 135.2, 129.6$ (2 C), 128.6 (2 C), 127.3, 21.5, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 82.46; H, 7.55. Found: C, 82.48; H, 7.53.

Synthesis of (*E*)-1-(naphthalen-1-yl)but-2-en-1-one (EJOC-3c) [CAS: 128113-46-2]. Compound **EJOC-3c** was prepared starting from 1-naphthylglyoxylic acid (**EJOC-1c**) (200 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3c** was isolated as a light yellow oil (185 mg, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.24$ (m, 1 H), 7.84 - 8.03 (m, 2 H), 7.66 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.62 (m, 3 H), 6.87 (m, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 1.90 - 2.03 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.1, 146.9, 136.9, 133.7, 132.7, 131.2, 130.5, 128.3, 127.2, 126.9, 126.3, 125.6, 124.3, 18.5$ ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 85.68; H, 6.16. Found: C, 85.65; H, 6.17.

Synthesis of (*E*)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)but-2-en-1-one (EJOC-3d) [CAS: 71823-67-1]. Compound **EJOC-3d** was prepared starting from 4-biphenylglyoxylic acid (**EJOC-1d**) (226 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3d** was isolated as a yellow solid (215,2 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.99 - 8.06$ (m, 2 H), 7.61 - 7.73 (m, 4 H), 7.37 - 7.53 (m, 3 H), 7.13 (dd, $J=15.4, 6.8$ Hz, 1 H), 6.91-7.04 (dq, $J=15.3, 1.6$ Hz, 1 H), 2.04 (dd, $J=6.8, 1.5$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.2, 144.9, 139.9, 136.6, 132.1, 132.0, 129.1$ (2 C), 128.9 (2 C), 128.1, 127.3 (2 C), 127.20 (2 C), 18.6 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 86.45; H, 6.35. Found: C, 86.44; H, 6.32.

Synthesis of (*E*)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3e) [CAS: 201164-24-1]. Compound **EJOC-3e** was prepared starting from 4-(trifluoromethyl)phenylglyoxylic acid (**1e**) (218 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3e** was isolated as a dark yellow oil (155 mg, 73%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.03$ (d, $J= 8.2$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 6.91 (dq, $J=15.3, 1.8$ Hz, 1 H), 2.05 (dd, $J=6.9, 1.6$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.8, 146.6, 140.8, 133.8$ (q, $J_{\text{CF}}=33.3$ Hz), 128.7 (2 C), 127.3 (2 C), 126.3 (q, $J_{\text{CF}}=270.5$ Hz), 125.5 (q, $J_{\text{CF}}=4.2$ Hz), 18.7 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$: C, 61.68; H, 4.24. Found: C, 61.44; H, 4.21.

Synthesis of (*E*)-1-(4-fluorophenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3f) [CAS: 28122-15-8]. Compound **EJOC-3f** was prepared starting from 4-fluorophenylglyoxylic acid (**EJOC-1f**)

(168 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3f** was isolated as a brown oil (120 mg, 73%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.98 - 7.95 (m, 2 H), 7.12 - 7.15 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.91 (dq, $J=15.3$, 1.8 Hz, 1 H), 2.02 (dd, $J=6.9$, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 189.0, 165.5 (d, $J_{\text{CF}}=253.8$ Hz), 145.2, 134.1 (d, $J_{\text{CF}}=2.77$ Hz), 131.1 (2C) (d, $J_{\text{CF}}=9.7$ Hz), 127.0 (2 C), 115.5 (d, $J_{\text{CF}}=22.2$ Hz), 18.6 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}$: C, 73.16; H, 5.53. Found: C, 73.18; H, 5.56.

Synthesis of (*E*)-1-(4-chlorophenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3g) [CAS: 67864-02-2]. Compound **EJOC-3g** was prepared starting from 4-chlorophenylglyoxylic acid (**EJOC-1g**) (185 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3g** was isolated as a light yellow oil (144 mg, 80%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.44 (d, 8.5 Hz, 2 H), 7.09 (dd, $J=15.3$, 7.0 Hz, 1 H), 6.88 (dq, $J=15.3$, 1.8 Hz, 1 H), 2.01 (dd, $J=6.9$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 189.3, 145.6, 139.0, 136.2, 129.9 (2 C), 128.8 (2 C), 127.0, 18.6 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}$: C, 66.49; H, 5.02. Found: C, 66.62; H, 5.03.

Synthesis of (*E*)-4-(but-2-enoyl)benzotrile (EJOC-3h) [CAS: 959311-24-1]. Compound **EJOC-3h** was prepared starting from 4-cyanophenylglyoxylic acid (**EJOC-1h**) (175 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3h** was isolated as a yellow solid (97 mg, 57%, m.p.: 61 ± 1 °C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 2.00 (dd, $J=6.9$, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 189.1, 147.0, 141.0, 132.2 (2 C), 128.7 (2 C), 126.8, 117.8, 115.5, 18.6 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$: C, 77.17; H, 5.30; N, 8.18. Found: C, 77.19; H, 5.32; N, 8.07.

Synthesis of (*E*)-1-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3i) [CAS: 97060-29-2]. Compound **EJOC-3i** was prepared starting from 4-methoxyphenylglyoxylic acid (**EJOC-1i**) (180 mg, 1.00 mmol). After purification **3i** was isolated as a brown oil (132 mg, 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.94 - 7.97 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 - 6.96 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 1.99 (dd, $J=6.7$, 1.6 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 189.0, 163.3, 143.9, 130.8, 128.5 (2 C), 127.1 (2 C), 113.7, 55.4, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.86; H, 6.90.

Synthesis of (*E*)-1-(3-tolyl)but-2-en-1-one (EJOC-3j) [CAS: 944344-73-4]. Compound **EJOC-3j** was prepared starting from 3-methylphenylglyoxylic acid (**EJOC-1j**) (164 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3j** was isolated as a yellow oil (133 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 - 7.80 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.01 (d, *J*=1.2 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 190.8, 144.7, 138.2, 137.8, 133.3, 128.9, 128.3, 127.6, 125.6, 21.3, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O: C, 82.46; H, 7.55. Found: C, 82.69; H, 7.31.

Synthesis of (*E*)-1-(3-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3k) [CAS: 1087399-25-4]. Compound **EJOC-3k** was prepared starting from 3-methoxyphenylglyoxylic acid (**EJOC-1k**) (180 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3k** was isolated as a brown oil (148 mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 - 7.46 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 6.80 (dq, *J*=15.3 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.90 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 190.3, 159.7, 145.0, 139.2, 129.4, 127.4, 121.0, 119.0, 112.7, 55.3, 18.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.69; H, 6.78.

Synthesis of (*E*)-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3l). Compound **EJOC-3l** was prepared starting from 2-trifluoromethylphenylglyoxylic acid (**EJOC-1l**) (218 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3l** was isolated as a yellow oil (178 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 6.50 (dq, *J*=15.8, 6.7 Hz, 1 H), 6.36 (dd, *J*=15.7, 1.5 Hz, 1 H), 1.87 (dd, *J*=6.8, 1.5 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 195.3, 149.1, 132.7, 131.4, 129.6, 128.0, 127.8 (q, *J*_{C-F}= 31.8 Hz), 126.5 (q, *J*_{C-F}= 4.5 Hz), 122.2, 117.5 (q, *J*_{C-F}= 393.3 Hz), 18.5 ppm. IR (NaCl) ν = 2917, 1685, 1661, 1639, 1579, 1443, 1375, 1316, 768, 758, 734 cm⁻¹. Anal. Calcd. for C₁₁H₉F₃O: C, 61.68; H, 4.24. Found: C, 61.88; H, 4.21. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 214 (20, [M⁺]), 194 (8), 173 (43), 145 (47), 126 (8), 69 (100).

Synthesis of (*E*)-1-(2-fluorophenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3m) [CAS: 79477-86-4]. Compound **EJOC-3m** was prepared starting from 2-fluorophenylglyoxylic acid (**EJOC-1m**) (168 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3m** was isolated as a brown oil (117 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 1.97 (dd, *J*=6.8, 1.5 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl_3) $\delta = 189.5, 160.9$ (d, $J_{\text{CF}}=254.3$ Hz), 145.6 (d, $J_{\text{CF}}=0.9$ Hz), 133.5 (d, $J_{\text{CF}}=9.1$ Hz), 131.1 (d, $J_{\text{CF}}=5.5$ Hz), 130.7 (d, $J_{\text{CF}}=2.7$ Hz), 127.0 (d, $J_{\text{CF}}=13.6$ Hz), 124.3 (d, $J_{\text{CF}}=0.9$ Hz), 116.4 (d, $J_{\text{CF}}=22.7$ Hz), 18.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}$: C, 73.16; H, 5.53. Found: C, 73.15; H, 5.57.

Synthesis of (*E*)-1-(2-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (EJOC-3n) [CAS: 40872-81-9]. Compound **EJOC-3n** was prepared starting from 2-methoxyphenylglyoxylic acid (**EJOC-1n**) (180 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3n** was isolated as a dark brown oil (92.4 mg, 52%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.93 - 8.02$ (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 6.90 - 7.02 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.01 (dd, $J=6.7, 1.6$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.3, 159.7, 145.0, 139.2, 129.4, 127.4, 121.0, 119.0, 112.7, 55.3, 18.5$ ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.99; H, 6.83.

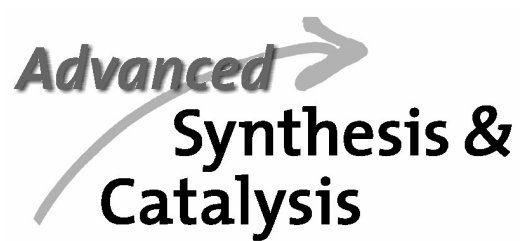
Synthesis of (*E*)-1-(furan-2-yl)but-2-en-1-one (EJOC-3o) [CAS: 64677-61-8]. Compound **EJOC-3o** was prepared starting from furan-2-glyoxylic acid (**EJOC-1o**) (140 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3o** was isolated as dark yellow oil (107 mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.47$ (m, 1 H), 7.05 - 7.29 (m, 2 H), 6.85 (dq, $J=15.4, 1.7$ Hz, 1 H), 6.58 (dd, $J=3.7, 1.7$ Hz, 1 H), 2.01 (dd, $J=7.0, 1.6$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.0, 153.2, 146.4, 144.3, 126.4, 117.4, 112.2, 18.4$ ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$: C, 70.57; H, 5.92. Found: C, 70.59; H, 5.90.

Synthesis of (*E*)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (EJOC-3p) [CAS: 13196-29-7]. Compound **EJOC-3p** was prepared starting from thiophen-2-glyoxylic acid (**EJOC-1p**) (159 mg, 1.00 mmol). After purification **EJOC-3p** was isolated as a brown oil (126 mg, 83%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.76$ (dd, $J=3.8, 0.9$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=5.0, 0.9$ Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.13 (d, $J=6.7$ Hz, 1 H), 6.84 (dq, $J=15.3, 1.8$ Hz, 1 H), 2.00 (dd, $J=7.0, 1.8$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 182.2, 145.1, 144.2, 133.6, 131.7, 128.1, 126.9, 18.4$ ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{OS}$: C, 63.13; H, 5.30. Found: C, 63.15; H, 5.31.

References

- [1] L. J. Goßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [2] K. Wadhwa, C. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar, R. E. Reddy, *Synthetic Communications* **2008**, *38*, 4434-4444.

5.9 Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the C-H Bond of Terminal Alkynes.



Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2010

Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the C–H Bond of Terminal Alkynes

Lukas J. Goossen,* Nuria Rodríguez, Filipe Manjolinho and Paul P. Lange

FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663

Kaiserslautern, Germany, Fax: (+49) 631-205-3921, e-mail: goossen@chemie.uni-kl.de.

Supporting Information

General Procedures	S2-S12
Spectroscopic data	S13-S42

Experimental procedures and data

General Methods. Reactions were performed in oven-dried glassware under a CO₂ atmosphere containing a teflon-coated stirrer bar and dry septum. All the experiments performed in a pressurized steel autoclave were carried out in oven-dried appropriate glassware (5 mL) containing a teflon-coated stirrer bar and a dry septum, pierced with a metal needle. All reactions performed at ambient CO₂ pressure were carried out in oven-dried appropriate glassware (10 mL) containing Teflon coated stirrer bar and dry septum. For the exclusion of atmospheric oxygen from the reaction media, four freeze-pump thaw cycles were performed before the reagents were mixed. All reactions were monitored by GC using *n*-tetradecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-tetradecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. GC analyses were carried out using an HP-5 capillary column (Phenyl Methyl Siloxane 30 m x 320 x 0.25, 100/2.3-30-300/3) and a time program beginning with 2 min at 60 °C followed by 30 °C/min ramp to 300 °C, then 2 min at this temp. Column chromatography was performed using a Combi Flash Companion-Chromatography-System (Isco-Systems) and RediSep packed columns (12.0 g). NMR spectra were obtained on Bruker AMX 400 or on Bruker Avance 600 systems using CDCl₃, Mehanol-*d*₄ and DMSO-*d*₆ as solvents, with proton, carbon and phosphor resonances at 400/600 MHz, 101/151 MHz and 162 MHz respectively. Mass spectral data were acquired on a GC-MS Saturn 2100 T (Varian).

N,N-Dimethyl formamide (DMF) was pretreated with activated molecular sieves (3Å). After decanting them, it was purified by distillation from barium oxide through a 30 cm Vigreux column under reduced pressure.

Copper salts were dried *in vacuo* at 60 °C prior to use. All cesium salts were dried for 1 hour *in vacuo* at 125 °C prior to use.

Alkynes were purified by distillation prior to use. CO₂ was supplied by Air Liquide with a purity of 4.5. All other compounds are commercially available and were used without further purification.

General procedure for the synthesis of copper phosphine complexes. An oven-dried, nitrogen-flushed 50 mL Schlenk tube was charged with 2.00 mL of EtOH and heated to reflux. Under N₂ atmosphere, the phosphine (3.00 mmol) was then slowly added until it completely dissolved. To this, copper(II) nitrate trihydrate (242 mg, 1.00 mmol) was added, portion wise, over 20 min. After complete addition, the reaction mixture was stirred under reflux for 30 min. During this time a gradual formation of a precipitate was observed. The resulting solid was collected by filtration, washed sequentially with EtOH (2 x 10.0 mL) and cold (0 °C) Et₂O (2 x 10.0 mL), transferred to a flask, and dried at 2 x 10⁻³ mmHg to provide the corresponding phosphine copper complexes (**ASC-XI-XVII**) in 39-99% yield.

Synthesis of bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XI). Complex **ASC-XI** was prepared from triphenylphosphine (787 mg, 3.00 mmol) yielding **ASC-XI** as a light green solid (480 mg, 74%). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆): δ= -3.56 (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for C₃₆H₃₀CuNO₃P₂: C, 66.5; H, 4.6; N, 2.1. Found: C, 66.1; H, 4.5; N, 2.1.

Synthesis of bis(tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine)copper(I) nitrate (ASC-XII). Complex **ASC-XII** was prepared from tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine (1.05 g, 3.00 mmol) yielding **ASC-XII** as a light green solid (712 mg, 86%). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ= 28.69 (s, 1 P), 19.36 (s, 1 P) ppm. Anal. Calcd. for C₆₆H₅₈CuN₃O₉P₂: C, 68.2; H, 5.0; N, 3.6. Found: C, 67.4; H, 5.3; N, 3.5.

Synthesis of bis(tri-*p*-tolylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XIII). Complex **ASC-XIII** was prepared from tri-*p*-tolylphosphine (913 mg, 3.00 mmol) yielding **ASC-XIII** as a light green solid (390 mg, 54%). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ= 27.06 (s, 1 P) -36.45 (s, 1 P) ppm. Anal. Calcd. for C₄₂H₄₂CuNO₃P₂: C, 68.7; H, 5.7; N, 1.9. Found: C, 68.4; H, 5.3; N, 1.9.

Synthesis of bis(tricyclohexylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XIV). Complex **ASC-XIV** was prepared from tricyclohexylphosphine (841 mg, 3.00 mmol) yielding **ASC-XIV** as a yellow solid (389 mg, 57%). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ= 13.22 (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for C₃₆H₆₆CuNO₃P₂: C, 63.0; H, 9.7; N, 2.0. Found: C, 62.8; H, 9.5; N, 2.1.

Synthesis of [(*o*-biphenyl)di-*tert*-butylphosphine]copper(I) nitrate (ASC-XV). Complex **ASC-XV** was prepared from (*o*-biphenyl)di-*tert*-butylphosphine (1.34 g, 3.00 mmol)

yielding **ASC-XV** as a colorless solid (630 mg, 99%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.54$ (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{CuNO}_3\text{P}$: C, 56.7; H, 6.4; N, 3.3. Found: C, 57.0; H, 6.3; N, 3.4.

Synthesis of bis[tris(*p*-chlorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (ASC-XVI). Complex **ASC-XVI** was prepared from tris(*p*-chlorophenyl)phosphine (1.10 g, 3.00 mmol) yielding **ASC-XVI** as a colorless solid (247 mg, 39%). Anal. Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{Cl}_6\text{CuNO}_3\text{P}_2$: C, 50.47; H, 2.8; N, 1.6. Found: C, 50.19; H, 3.0; N, 2.0.

Synthesis of bis[tris(*p*-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (ASC-XVII). Complex **ASC-XVII** was prepared from tris(*p*-fluorophenyl)phosphine (949 mg, 3.00 mmol) yielding **ASC-XVII** as a colorless solid (560 mg, 74%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.86$ (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{CuF}_6\text{NO}_3\text{P}_2$: C, 57.0; H, 3.2; N, 1.8. Found: C, 57.3; H, 3.2; N, 2.2.

General procedure for the synthesis of copper (I) mixed-ligand nitrate complexes (Figure I). An oven-dried, nitrogen flushed 50 mL Schlenk tube was charged with the copper phosphine complex (1.00 mmol) and dissolved in 10.0 mL of CHCl_3 . To this, the phosphine (1.00 mmol) was added and stirred until it was completely dissolved. Then, a solution of the N-ligand (1.00 mmol) in 2 mL of CHCl_3 was gradually added over 30 min. After stirring the reaction mixture for 30 min at room temperature, the CHCl_3 was removed *in vacuo* to afford a yellow solid which was further purified by recrystallization from CH_2Cl_2 and Et_2O , yielding the corresponding copper(I) complexes **ASC-I-X**.

Synthesis of (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine) copper (I) nitrate (ASC-I). Complex **ASC-I** was prepared from bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (**ASC-XI**) (650 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and triphenylphosphine (262 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-I** as a yellow solid (980 mg, 99%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.32$ (s, 1 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 59.8, H, 3.9, N, 4.3. Found: C, 59.0, H, 3.8, N, 4.6.

Synthesis of (4,7-dichloro-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-III). Complex ASC-III was prepared from bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XI) (650 mg, 1.00 mmol), 4,7-dichloro-1,10-phenanthroline (249 mg, 1.00 mmol) and triphenylphosphine (262 mg, 1.00 mmol) yielding ASC-III as a light brown solid (980 mg, 99%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.62$ (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 59.8; H, 3.89; N, 4.3. Found: C, 58.9; H, 3.8; N, 4.6.

Synthesis of (5-nitro-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-IV). Complex ASC-IV was prepared from bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XI) (650 mg, 1.00 mmol), 5-nitro-1,10-phenanthroline (232 mg, 1.00 mmol) and triphenylphosphine (262 mg, 1.00 mmol) yielding ASC-IV as a orange solid (723 mg, 83%). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): $\delta = -3.56$ (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{CuN}_4\text{O}_5\text{P}_2$: C, 65.8; H, 4.2; N, 6.4. Found: C, 64.6; H, 4.2; N, 6.3.

Synthesis of (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine]-copper(I) nitrate (ASC-V). Complex ASC-V was prepared from bis(tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine)copper(I) nitrate (ASC-XII) (830 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine (352 mg, 1.00 mmol) yielding V as a light brown solid (1.03 g, 89%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.69$ (s, 1 P), 19.36 (s, 1 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{66}\text{H}_{58}\text{CuN}_3\text{O}_9\text{P}_2$: C, 68.1; H, 5.0; N, 3.4. Found: C, 67.4; H, 5.3; N, 3.4.

Synthesis of (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(tri-*p*-tolylphosphine)copper(I) nitrate (VI). Complex ASC-VI was prepared from bis(tri-*p*-tolylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XIII) (734 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and tri-*p*-tolylphosphine (304 mg, 1.00 mmol) yielding ASC-VI as a light brown solid (891 mg, 76%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.61$ (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{66}\text{H}_{58}\text{CuN}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 69.9; H, 5.25; N, 3.6. Found: C, 71.1; H, 5.4; N, 3.9.

Synthesis of (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(tricyclohexylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-VII). Compound ASC-VII was prepared from bis(tricyclohexylphosphine)copper(I) nitrate (ASC-XIV) (686 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and tricyclohexylphosphine (280 mg, 1.00 mmol)

yielding **ASC-VII** as a yellow solid (867 mg, 85%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 50.11 (s, 1 P), 33.76 (s, 1 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{CuN}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 70.7; H, 8.1; N, 4.1. Found: C, 69.8; H, 8.1; N, 3.9.

Synthesis of [(4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)-(o-biphenyl)di-tert-butylphosphine]-copper (I) nitrate (ASC-VIII). Complex **ASC-VIII** was prepared from *o*-biphenyl)di-tert-butylphosphine]copper(I) nitrate (**ASC-XV**) (423 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and (*o*-biphenyl)di-tert-butylphosphine (298 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-VIII** as a yellow solid (748 mg, 99%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 33.23 (s, 1 P), 18.14 (s, 1 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{64}\text{H}_{70}\text{CuN}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 69.8; H, 5.7; N, 5.5. Found: C, 68.4; H, 5.8; N, 5.2.

Synthesis of (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(*p*-chlorophenyl)phosphine]-copper(I) nitrate (ASC-IX). Complex **ASC-IX** was prepared from bis[tris(*p*-chlorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (**ASC-XVI**) (856 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and tris(*p*-chlorophenyl)phosphine (366 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-IX** as a yellow solid (852 mg, 72%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = -5.90 (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{60}\text{H}_{40}\text{Cl}_6\text{CuN}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 60.6; H, 3.4; N, 3.5. Found: C, 60.3; H, 3.5; N, 3.9.

Synthesis of (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(*p*-fluorophenyl)phosphine]-copper(I) nitrate (ASC-X). Complex **ASC-X** was prepared from bis[tris(*p*-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (**ASC-XVII**) (758 mg, 1.00 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (339 mg, 1.00 mmol) and tris(*p*-fluorophenyl)phosphine (316 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-X** as a yellow solid (1.4 g, 97%). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 19.84 (s, 2 P) ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{60}\text{H}_{40}\text{CuF}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{P}_2$: C, 66.1; H, 3.7; N, 3.8. Found: C, 65.4; H, 3.8; N, 4.0.

General procedure for the carboxylation of terminal aliphatic alkynes (Table 2). An oven-dried, nitrogen-flushed 10 mL vessel was charged with (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (**I**) (19.7 mg, 0.02 mmol) and cesium carbonate (782 mg, 2.00 mmol). Under an atmosphere of nitrogen, the degassed DMF (3.00 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After

purging the reaction vessel with CO₂, the alkyne (**ASC-1a**, **ASC-1c-g**) (1.00 mmol) was added *via* syringe. The resulting mixture was stirred for 12 h at 50 °C at ambient CO₂ pressure. Once the reaction time was completed, the reaction mixture was cooled down to room temperature, diluted with H₂O and extracted with *n*-hexane (3 x 20.0 mL). Then the aqueous layer was acidified with aqueous HCl (1N, 10.0 mL) to afford a colorless solid which was further purified by recrystallization from H₂O and EtOH. In those cases where we didn't observe the formation of a solid, we further extracted the aqueous layer with ethyl acetate (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with a diluted aqueous solution of LiCl and brine, dried over MgSO₄, filtered and the volatiles were removed *in vacuo* to afford the corresponding acids **ASC-3a**, **ASC-3c-g** which were further purified by recrystallization from H₂O and EtOH.

Synthesis of 1- α -nonyoic acid (ASC-3a). Compound **ASC-3a** was prepared from 1-octyne (**ASC-1a**) (149 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-3a** as a colorless oil (146 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.81 (s, 1 H), 2.54 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.40 (quin, *J*=7.3 Hz, 2 H), 1.20 – 1.39 (m, 6 H), 0.81 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 158.4, 92.7, 72.6, 31.1, 28.4, 27.3, 22.4, 18.6, 13.9 ppm. IR (NaCl) ν = 2930, 2256, 1672, 1269, 1241 cm⁻¹. GC/HRMS-EI *m/z* [M⁺] calcd. for C₉H₁₄O₂: 154.0994; found: 154.1024. The spectroscopic data (NMR, IR) matched those reported in the literature for 1- α -nonyoic acid (**ASC-3a**) [CAS: 1846-70-4].

Synthesis of 4-cyclohexylbut-2-ynoic acid (ASC-3c). Compound **ASC-3c** was prepared from 3-cyclohexyl-1-propyne (**ASC-1c**) (122 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-3c** as a colorless solid (141 mg, 85%, m.p. 85 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.66 (s, 1 H), 2.17 (d, *J*=6.7 Hz, 2 H), 1.93 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 1.70 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 1.59 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 1.50 (ddd, *J*=10.7, 7.1, 4.1 Hz, 1 H), 1.17 - 1.26 (m, 2 H), 0.95 - 1.06 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.4, 91.8, 80.6, 77.4, 77.1, 76.8, 36.6, 32.7, 26.5, 26.0, 26.0, 21.1, 14.2 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₁₄O₂: C, 72.2; H, 8.5. Found: C, 71.9; H, 8.1.

Synthesis of 4-methoxy-2-butynoic acid (ASC-3d). Compound **ASC-3d** was prepared from 3-methoxy-1-propyne (**ASC-1d**) (84 μ L, 1.00 mmol,) yielding **ASC-3d** as a colorless oil (66 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.31 (s, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.22 (s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 156.2, 85.1, 77.9, 59.3, 58.0 ppm. IR (NaCl) ν = 2945, 2222,

1692, 1229, 1080 cm^{-1} . The spectroscopic data matched those reported in the literature for 4-methoxy-2-butynoic acid (**ASC-3d**) [CAS: 24303-64-8].

Synthesis of 4-methyl-pent-4-en-2-yonic acid (ASC-3e) Compound **ASC-3e** was prepared from 2-methyl-1-buten-3-yne (**1e**) (98 μL , 1.00 mmol) yielding **ASC-3e** as a colorless oil (106 mg, 97%). The spectroscopic data (NMR, IR) matched those reported in the literature for 4-methyl-pent-4-en-2-yonic acid (**ASC-3e**) [CAS: 5963-81-5].

Synthesis of 5-phenyl-pent-2-yonic acid (ASC-3g). Compound **ASC-3g** was prepared from 4-phenyl-1-butyne (**1g**) (141 μL , 1.00 mmol) yielding **ASC-3g** as a colorless solid (170 mg, 97%, m.p. 61 $^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.25 (s, 1 H), 7.31 – 7.43 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 2.84 – 2.93 (m, 2 H), 2.70 – 2.81 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.7, 141.4, 129.3, 128.0, 125.3, 92.9, 72.8, 32.4, 21.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.8; H, 5.8 found: C, 75.3; H, 5.6. The spectroscopic data matched those reported in the literature for 5-phenyl-pent-2-yonic acid (**ASC-3g**) [CAS: 3350-93-4].

General procedure for the carboxylation of terminal aromatic alkynes (Table 2). An oven-dried, nitrogen-flushed 5 mL vessel was charged with the (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(*p*-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate **ASC-X** (10.9 mg, 0.01 mmol) and cesium carbonate (391 mg, 1.20 mmol). Under an atmosphere of nitrogen, the degassed DMF (3.00 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After flushing the reaction vessel with CO_2 , the alkyne (**ASC-1b**, **ASC-1h-p**) (1.00 mmol) was added *via* syringe. The reaction vessel was then placed in a steel autoclave, and pressurized with CO_2 (5 bar). The reaction mixture was stirred at 35 $^{\circ}\text{C}$ for 12 h. Once the reaction time was completed, the autoclave pressure was released. The reaction mixture was diluted with H_2O (2.00 mL) and extracted with *n*-hexane (3 x 20.0 mL). The aqueous layer was acidified with aqueous HCl (1N, 10.0 mL) to afford a colorless solid which was further purified by recrystallization from H_2O and EtOH. In those cases where we didn't observe the formation of a solid, we further extracted the aqueous layer with ethyl acetate (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with a diluted aqueous solution of LiCl and brine, dried over MgSO_4 , filtered and the volatiles were removed *in vacuo* to afford the corresponding acids **ASC-3b**, **ASC-3h-p** which were further purified by recrystallization from H_2O and EtOH.

Synthesis of phenylpropionic acid (ASC-3b). Compound **ASC-3b** was prepared from phenylacetylene (**ASC-1b**) (110 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-3b** as a colorless solid (143 mg, 98%, m.p. 133-134 $^{\circ}$ C). ^1H NMR (600 MHz, methanol- d_4) δ = 7.38 - 7.43 (m, 2 H) 7.22 - 7.30 (m, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, methanol- d_4) δ = 161.7, 133.3, 130.3 (2 C), 129.7 (2 C), 123.5, 87.6, 80.0 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$: C, 74.0; H, 4.1. Found: C, 74.2; H, 4.1. The spectroscopic data matched those reported in the literature for phenylpropionic acid (**ASC-3b**) [CAS: 637-44-5].

Synthesis of (4-methylphenyl)propionic acid (ASC-3h). Compound **ASC-3h** was prepared from *p*-tolylacetylene (**ASC-1h**) (127 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-3h** as a colorless solid (160 mg, 99%, m.p. 147-148 $^{\circ}$ C). ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.24 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, methanol- d_4) δ = 155.2, 140.8, 130.9, 129.0, 115.2, 87.0, 81.2, 21.2 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$: C, 75.0; H, 5.0. Found: C, 74.9; H, 5.3. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (4-methylphenyl)propionic acid (**ASC-3h**) [CAS: 2227-58-9].

Synthesis of (4-methoxyphenyl)propionic acid (ASC-3i). Compound **ASC-3i** was prepared from 1-eth-1-ynyl-4-methoxybenzene (**ASC-1i**) (134 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-3i** as a colorless solid (143 mg, 81%, m.p. 140-141 $^{\circ}$ C). ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 7.29 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.74 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, methanol- d_4) δ = 163.4, 156.3, 132.4, 115.1, 108.3, 83.4, 80.9, 57.0 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$: C, 68.2; H, 4.6. Found: C, 68.0; H, 4.4. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (4-methoxyphenyl)propionic acid (**ASC-3i**) [CAS: 2227-57-8].

Synthesis of (4-trifluoromethylphenyl)propionic acid (ASC-3j). Compound (**ASC-3j**) was prepared from 4-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene (**ASC-1j**) (168 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-3j** as a colorless solid (214 mg, 99% m.p. 141 $^{\circ}$ C). ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 7.52 (q, $J=8.5$ Hz, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, methanol- d_4) δ = 152.1, 133.2, 131.9 (q, $J=33.1$ Hz), 126.0, 121.5, 122.8 (q, $J=274.7$ Hz), 101.4, 83.9, 80.9 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2$: C, 56.1; H, 2.4. Found: C, 56.4; H, 2.1. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (4-trifluoromethylphenyl)propionic acid (**ASC-3j**) [CAS: 3792-88-9].

Synthesis of (3-bromo-4-methoxyphenyl)propionic acid (ASC-3k). Compound **ASC-3k** was prepared from 2-bromo-4-ethynyl-anisol (**ASC-1k**) (218 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-3k** as a colorless solid (159 mg, 62%, m.p. 50 °C). ¹H NMR (600 MHz, Ethanol-d₆): δ = 6.60 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 2.81 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, Ethanol-d₆): δ = 158.1, 137.1, 136.1, 133.9, 132.4, 112.0, 111.7, 111.3, 81.4, 77.4 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₇BrO₃: C, 47.1; H, 2.7. Found: C, 4.4; H, 2.9.

Synthesis of (3-chlorophenyl)propionic acid (ASC-3l). Compound **ASC-3l** was prepared from 3-chloro-1-ethynylbenzene (**ASC-1l**) (127 μL, 1.00 mmol) yielding **ASC-3l** as a colorless solid (155 mg, 86%, m.p. 142-143 °C). ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ = 7.45 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, methanol-d₄) δ = 155.2, 132.9, 132.0, 130.8, 131.2, 129.7, 120.6, 81.3, 82.0 ppm. Anal. Calcd. for C₉H₅ClO₂: C, 59.9; H, 2.8. Found: C, 59.5; H, 2.7. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (3-chlorophenyl)propionic acid (**ASC-3l**) [CAS: 7396-28-3].

Synthesis of (2-methylphenyl)propionic acid (ASC-3n). Compound **ASC-3n** was prepared from *o*-tolylacetylene (**ASC-1n**) (127 μL, 1.00 mmol) yielding **ASC-3n** as a colorless solid (139 mg, 87%, m.p. 89-90 °C). ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ = 7.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 1.97 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, methanol-d₄) δ = 154.2, 143.0, 134.1, 131.7, 130.8, 127.0, 120.7, 84.8, 81.8, 20.5 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₈O₂: C, 75.0; H, 5.0. Found: C, 75.3; H, 4.9. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (2-methylphenyl)propionic acid (**ASC-3n**) [CAS: 7515-27-7].

Synthesis of (2-methoxyphenyl)propionic acid (ASC-3o). Compound **ASC-3o** was prepared from 1-eth-1-ynyl-2-methoxybenzene (**ASC-1o**) (129 μL, 1.00 mmol) yielding **ASC-3o** as a colorless solid (130 mg, 74%, m.p. 122-123 °C). ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ = 7.49 (m, 2 H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, methanol-d₄) δ = 163.2, 158.3, 135.2, 133.0, 122.4, 111.4, 109.1, 85.3, 82.8, 55.3 (s) ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₈O₃: C, 68.2; H, 4.6. Found: C, 68.4; H, 4.3. The spectroscopic data matched those reported in the literature for (2-methoxy-phenyl)propionic acid (**ASC-3o**) [CAS: 7342-00-9].

Synthesis of (4-propylphenyl)propionic acid (ASC-3p). Compound **ASC-3p** was prepared from 1-eth-1-ynyl-4-propylbenzene (**ASC-1p**) (158 μL , 1.00 mmol) yielding **ASC-3p** as a colorless solid (140 mg, 74%, m.p. 155-156 $^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 7.38 (d, J =7.8 Hz, 2 H), 7.14, (d, J =7.8 Hz, 2 H), 2.52 (t, J =7.6 Hz, 2 H), 1.49 - 1.59 (m, 2 H), 0.83 (t, J =7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, Methanol- d_4): δ = 156.6, 147.2, 133.7, 129.8, 117.9, 86.8, 81.3, 38.8, 25.2, 13.8 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 76.5; H, 6.4. Found: C, 76.3; H, 6.7.

General procedure for the transformation of aliphatic alkynes into the corresponding esters (Table 2) An oven-dried, nitrogen-flushed 10 mL vessel was charged with (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate (**ASC-I**) (19.7 mg, 0.02 mmol) and cesium carbonate (782 mg, 2.00 mmol). Under an atmosphere of nitrogen the degassed DMF (3.00 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After purging the reaction vessel with CO_2 , the alkyne (**ASC-1a**, **ASC-1c-g**) (1.00 mmol), 1-bromohexane (**2**) (282 μL , 2.00 mmol) and the internal standard *n*-tetradecane (50 μL) were added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 50 $^{\circ}\text{C}$ at ambient CO_2 pressure for 12 h. Once the reaction time was completed, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with ethyl acetate (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with aqueous LiCl and brine, dried over MgSO_4 , filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/*n*-hexane gradient), yielding the corresponding esters **ASC-4c**, **ASC-4d** and **ASC-4g**.

Synthesis of 4-cyclohexylbut-2-ynoic acid hexyl ester (ASC-4c). Compound **ASC-4c** was prepared from 3-cyclohexyl-1-propyne (**ASC-1c**) (145 μL , 1.00 mmol) yielding **ASC-4c** as a colorless oil (264 mg, 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.11 (t, J =6.8 Hz, 2 H), 2.19 (d, J =6.7 Hz, 2 H), 1.79 (d, J =2.0 Hz, 1 H), 1.76 (s, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 5 H), 1.48 - 1.57 (m, 1 H), 1.22 - 1.35 (m, 8 H), 0.99 (m, J =12.0, 2.9 Hz, 2 H), 0.85 (t, J =6.7 Hz, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 153.9, 88.4, 74.0, 65.8, 36.6, 32.6, 31.3, 28.6, 28.3, 26.3, 26.0, 25.9, 25.4, 25.3, 22.4, 13.9 ppm. HRMS: (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 250.1933. Found: 250.1942.

Synthesis of 4-methoxybut-2-ynoic acid hexyl ester (ASC-4d). Compound **ASC-4d** was prepared from methyl propargyl ether (**ASC-1d**) (87 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-4d** as a colorless oil (172 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.16 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.60 (s, 2 H), 1.27 (s, 6 H), 0.83 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 152.7, 82.5, 77.8, 65.7, 58.9, 57.6, 30.9, 27.9, 25.0, 22.0, 13.5 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 65.6; H, 9.1. Found: C, 65.8; H, 9.1.

Synthesis of 4-hydroxybut-2-ynoic acid hexyl ester (ASC-4f). Compound **ASC-4f** was prepared from (2-propynyloxy)trimethylsilane (**ASC-1f**) (149 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-4f** as a colorless oil (123 mg, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.37 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H), 4.14 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 1.24 - 1.35 (m, 7 H), 0.86 (t, $J=6.8$ Hz, 4 H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 153.5, 85.4, 77.1, 66.3, 50.5, 31.3, 28.2, 25.4, 22.4, 13.9 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 65.2; H, 8.7. Found: C, 65.1; H, 8.6.

Synthesis of 5-phenyl-pent-2-ynic acid hexyl ester (ASC-4g). Compound **ASC-4g** was prepared from 4-phenyl-1-butyne (**ASC-1g**) (141 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-4g** as a brown oil (239 mg, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.04 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H), 6.92 - 7.01 (m, 3 H), 3.89 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.35 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.35 - 1.44 (m, 2 H), 1.06 (s, 5 H), 1.01 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 0.65 (t, $J=6.3$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 153.6, 139.4, 128.4, 128.2, 126.4, 88.0, 73.6, 65.8, 60.2, 33.7, 31.2, 28.2, 25.3, 22.4, 20.7, 13.8 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 79.0; H, 8.5. Found: C, 79.4; H, 8.1.

General procedure for the transformation of aromatic alkynes into the corresponding esters (Table 2). An oven-dried, nitrogen-flushed 5 mL vessel was charged with the (4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline)bis[tris(*p*-fluorophenyl)phosphine]copper(I) nitrate (**ASC-X**) (10.9 mg, 0.01 mmol) and cesium carbonate (391 mg, 1.20 mmol). Under an atmosphere of nitrogen, the degassed DMF (3.00 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After flushing the reaction vessel with CO_2 , the alkyne (**ASC-1b**, **ASC-1h-p**) (1.00 mmol), 1-bromohexane (**ASC-2**) (282 μ L, 2.00 mmol) and the internal standard *n*-tetradecane (50 μ L) were added *via* syringe. The reaction vessel was then placed in a steel autoclave, which was pressurized with CO_2 (5 bar). The reaction mixture was stirred at

35 °C for 12 h. Once the reaction time was completed, the autoclave pressure was released. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with ethyl acetate (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with aqueous LiCl and brine, dried over MgSO₄, filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient), yielding the corresponding esters **ASC-4k**, **ASC-4m** and **ASC-4o**.

Synthesis of (3-bromo-4-methoxyphenyl)propionic acid hexyl ester (ASC-4k). Compound **ASC-4k** was prepared from 2-brom-4-ethynyl-anisol (**ASC-1k**) (218 mg, 1.00 mmol) yielding **ASC-4k** as a colorless solid (159 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.74 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 4.19 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.68 (qd, *J*=7.1, 6.8 Hz, 2 H), 1.25 - 1.41 (m, 6 H), 0.88 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 157.7, 153.9, 137.4, 133.7, 112.7, 111.5, 84.6, 80.6, 66.0, 56.2, 31.2, 28.3, 25.3, 22.4, 13.8 ppm. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₉BrO₃: C, 56.6; H, 5.6. Found: C, 56.7; H, 5.8.

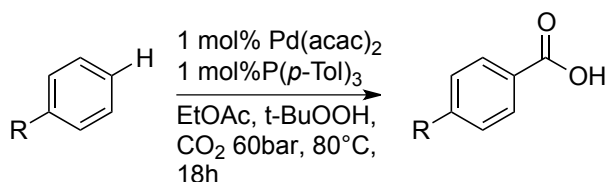
Synthesis of 3-(pyridine-2-yl)propionic acid hexyl ester (ASC-4m). Compound **ASC-4m** was prepared from 2-ethynylpyridine (**ASC-1m**) (101 μL, 1.00 mmol) yielding **ASC-4m** as a brown oil (174 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.65 (m, *J*=5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.68 (m, *J*=7.4, 7.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.50 (m, *J*=7.2, 1.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.20 (m, *J*=7.4, 5.0, 1.1 Hz, 1 H), 4.11 (s, *J*=6.4, 0.2 Hz, 2 H), 1.73 (m, *J*=6.8, 6.4, 0.3 Hz, 2 H), 1.23 (m, *J*=7.4, 7.2, 0.3, -0.2 Hz, 2 H), 1.23 (m, *J*=7.2, 6.8, 0.3, 0.2 Hz, 2 H), 1.23 (s, *J*=7.4, 6.6, 0.3 Hz, 2 H), 0.88 (m, *J*=6.6, -0.2 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 153.3, 150.2, 140.2, 136.1, 128.3, 124.4, 83.5, 78.9, 66.2, 31.1, 28.1, 25.2, 22.3, 13.7 ppm. Anal. Calcd. for C₁₄H₁₇NO₂: C, 72.7; H, 7.4; N, 6.0. Found: C, 72.3; H, 7.2; N, 5.7.

Synthesis of (2-methoxyphenyl)propionic acid hexyl ester (ASC-4o). Compound **ASC-4o** was prepared from 1-eth-1-ynyl-2-methoxybenzene (**ASC-1o**) (129 μL, 1.00 mmol) yielding **ASC-4o** as a colorless oil (229 mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.45 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 4.16 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.60 - 1.68 (m, 2 H), 1.23 - 1.35 (m, 6 H), 0.84 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 161.3, 154.0, 134.6, 132.1, 120.2, 110.6, 108.5, 84.4, 82.9, 65.8, 55.5, 31.2, 28.2, 25.3, 22.3, 13.8 ppm. Anal. Calcd. for C₁₆H₂₀O₃: C, 73.8; H, 7.7. Found: C, 73.5; H, 7.9.

Synthesis of (4-propylphenyl)propionic acid hexyl ester (ASC-4p). Compound **ASC-4p** was prepared from 1-eth-1-ynyl-4-propylbenzene (**ASC-1p**) (158 μ L, 1.00 mmol) yielding **ASC-4p** as a colorless oil (256 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (d, J =8.1 Hz, 2 H), 7.15 (d, J =8.1 Hz, 2 H), 4.20 (t, J =6.7 Hz, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 2 H), 1.65 - 1.72 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 2 H), 1.28 - 1.39 (m, 6 H), 0.85 - 0.94 (m, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 145.8, 132.9, 128.6, 116.7, 86.5, 80.3, 66.0, 38.0, 31.3, 28.4, 25.4, 24.1, 22.4, 13.9, 13.6 ppm. Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 79.3; H, 8.8. Found: C, 79.2; H, 8.8.

5.10 Direct Carboxylation on Aromatic compounds

General Method for the carboxylation of aromatic compounds



Method: An oven-dried, nitrogen-flushed 10 mL vessel was charged with Pd(acac)₂ (0,01 mmol) and the starting material (1.00 mmol). Under an atmosphere of CO₂ t-BuOOH and the solvent were added (2 mL). After purging the reaction vessel with CO₂, the reaction was stirred at 80 °C at 60 bar CO₂ pressure for 18 h. Once the reaction time was completed, the reaction mixture was diluted with 10 mL diethylether and 50 µl Acetophenone (internal standard) were added, afterwards a sample was taken and measured by HPLC.

Synthesis of Benzoic acid (3.5-13)

Compound **3.5-13** was prepared, from benzene (78 mg, 1.00 mmol). The yield of compound **3.5-13** was determined by quantitative HPLC to be 11 %, based on a response factor obtained using commercial acetophenone [98-86-2].

Synthesis of methoxybenzoic acid (3.5-4)

Compound **3.5-4** was prepared, from anisole (108 mg, 1.00 mmol). The yield of compound **3.5-4** was determined by quantitative HPLC to be 5 %, based on a response factor obtained using commercial acetophenone [98-86-2].

Synthesis of chlorobenzoic acid (3.5-14)

Compound **3.5-14** was prepared, from chlorobenzene (112mg, 1.00 mmol). The yield of compound **3.5-14** was determined by quantitative HPLC to be 8 %, based on a response factor obtained using commercial acetophenone [98-86-2].

6 Curriculum Vitae

Grundschule:	1988-1992	Escola Selecta D. Joao I, Lissabon
Gymnasium:	1992-1993 1993-2001	Escola Selecta D. Joao I, Lissabon Geschwister-Scholl-Gymnasium Ludwigshafen-Abitur
Studium:	09.2001-03.2004 04.2004-01.2009 seit 03.2009 seit 01.2011	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg-Chemie Technische Universität Kaiserslautern Chemie-Diplom Promotionsstudium bei Prof. Dr. Lukas J. Gooßen, TU Kaiserslautern MBA (modular) University of Stellenbosch Business School
Stipendien	2012	DAAD Doktorandenabschlussstipendium

7 Literaturverzeichnis

- 1 L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chemistry* **2009**, *15*, 9336.
- 2 *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Eds.: de A. Meijere, F. Diederich,) Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- 3 G. W. V. Cave, C. L. Raston, J. L. Scott, *Chem. Commun.* **2001**, 2159.
- 4 D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- 5 J. C. Hierso, M. Beaupérin, P. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3767.
- 6 A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972.
- 7 Adam, D. *Nature* **2003**, *421*, 571.
- 8 a) P. Watts, S. J. Haswell, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 235; b) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5972.
- 9 Y. Wang, X. Wang, M. Antonietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 68.
- 10 T. G. Ostapowicz, M. Hölscher, W. Leitner, *Chemistry* **2011**, *17*, 10329.
- 11 K. P. C. Vollhardt and N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 893. Synthese von Carbonsäuren: (a) E. Breitmaier and G. Jung, *Organische Chemie II*, 1st edn, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1982**, pp. 194; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edn, Wiley, New York, **1992**, pp. 1183; (c) M. Hudlick, *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**, pp. 105, 127; d) K. P. C. Vollhardt and N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 1081; (e) H. Beyer and W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Aufl., Hirzel Verlag, Stuttgart, **2004**.
- 12 a) L. J. Goossen, *Chem. Commun.*, **2001**, *7*, 669; b) L. J. Goossen and K. Ghosh, *Chem. Commun.*, **2001**, *20*, 2084; c) L. J. Goossen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett*, **2002**, 1721; d) L. J. Goossen and A. Döhring, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *34*, 943; e) L. J. Goossen and K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *19*, 3254.
- 13 a) L. J. Goossen, N. Rodríguez, K. Goossen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3100; b) L. J. Goossen, K. Goossen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder and B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.*, **2008**, *80*, 1725; c) O. Baudoin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1373.
- 14 M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423.
- 15 a) Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2320; b) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154; c) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 429; d) M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845; e) J. C. Anderson, S. Winstein, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 605; f) W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2054.
- 16 a) A. Heumann, B. Qkermark, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 453; b) A. Heumann, B. Qkermark, S. Hansson, S. Rein, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 109; c) J. E. McMurry, P. Kočovský, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4187.

- 17 a) H. A. Chiong, Q.-N. Pham and O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9879; b) M. Sonoda, F. Kakiuchi, A. Kamatani, N. Chatani and S. Murai, *Chem. Lett.*, **1996**, 109; c) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh and M. Miura, *Org. Lett.*, **2010**, *10*, 1159.
- 18 G. W. Kosickii, F. H. Westheimer, *Biochemistry* **1968**, *7*, 4303.
- 19 a) H. Iding, P. Siegert, K. Mesch, M. Pohl *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *307*, 1385; b) T. P. Begley, S. E. Ealick, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 508; c) R. J. Heath, C. O. Rock *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581; d) O. P. Ward, A. Singh *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 520.
- 20 J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers in: *Organic Chemistry*, 1. Aufl., Oxford University Press, USA, **2001**.
- 21 K. Chuhev, J. J. BelBruno *THEOCHEM*, **2007**, *1*, 807.
- 22 A. Sharma, R. Kumar, N. Sharma, V. Kumar A. K. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2910.
- 23 S. O. C. Mundle, R. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11674.
- 24 T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry* (Wiley, New York, ed. 4, **1985**), pp. 627. c) S. Lou, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11440.
- 25 H. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3302.
- 26 a) A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083; b) J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *44*, 3353; c) A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. F. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187; d) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189.
- 27 a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423; b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998; c) J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3353.
- 28 O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Synthesis* **1986**, 1029.
- 29 a) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3229; b) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 539-545.
- 30 T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837.
- 31 a) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *49*, 4447; b) U. Biermann, W. Friedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292.
- 32 E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 2.
- 33 M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704.
- 34 T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.
- 35 I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199.
- 36 a) E. Burger, J. Tunge, *Organic Letters* **2004**, *6*, 4113. b) D. Rayabarapu, J. Tunge, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 13510. c) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1715.

- 37 a) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. W. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924; b) J. A. Enquist Jr., B. M. Stoltz, *Nature* **2008**, *453*, 1228; c) S. R. Levine, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 289; d) K. V. Petrova, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 293.
- 38 J. D. Weaver, A. Recio, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1846.
- 39 J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1715.
- 40 a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250; b) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323.
- 41 a) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- 42 L. J. Goossen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662.
- 43 L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng and L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4824.
- 44 L. J. Goossen, B. Zimmermann and T. Knauber, *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 7211; L. J. Goossen, B. Zimmermann and T. Knauber, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7103.
- 45 L. J. Goossen, N. Rodríguez, P. P. Lange and C. Linder, *Angew. Chem.*, **2010**, *122*, 1129; L. J. Goossen, N. Rodríguez, P. P. Lange and C. Linder, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1111.
- 46 Lukas J. Goossen, Felix Rudolphi, Christoph Oppel, Nuria Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3043.
- 47 J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers in: *Organic Chemistry*, 1. Aufl., Oxford University Press, USA, **2001**.
- 48 D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2648.
- 49 S. Chandrasekhar, *Research on chemical intermediates* **1992**, *17*, 173.
- 50 a) W. L. Noorduin, T. Izumi, A. Millemaggi, M. Leeman, H. Meekes, W. J. P. Van Enckevort, R. M. Kellogg, B. Kap- tein, E. Vlieg, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158; b) C. Viedma, J. E. Ortiz, T. de Torres, T. Izumi, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15274.
- 51 R. C. Tolman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1925**, *11*, 436.
- 52 a) V. Gold, K. L. Loening, A. D. McNaught, P. Shemi, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Blackwell Science, Oxford, 2nd ed. , **1997** (**1996**, *68*, 173); b) V. Gold, K. L. Loening, A. D. McNaught, P. Shemi, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Blackwell Science, Oxford, 2nd ed. , **1997** (**1994**, *66*, 1105).
- 53 L. Onsager, *Phys. Rev.* **1931**, *37*, 405.
- 54 S. Dushman in H.S. Taylor and S. Glasstone (Eds.), *A Treatise on Physical Chemistry*, Vol. I, Van Nostrand, New York, **1942**, p. 373.
- 55 J. Hine, *Physical Organic Chemistry*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, **1962**, p. 69.
- 56 T.C. Bruice, J.J. Bruno, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2128.
- 57 G.W. Klumpp, *Reactivity in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1982**, p. 310.

- 58 A. A. Frost, R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism*, 2nd Ed., Wiley, New York, **1961**, pp. 335.
- 59 L. Onsager, *Phys. Rev.* **1931**, *37*, 405.
- 60 D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2648.
- 61 J. R. Knowles, W. J. Albery, *Acc. Chem. Res.* 1977, *10*, 105.
- 62 L. J. Goossen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241.
- 63 L. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.
- 64 C. Federsel, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6254.
- 65 a) *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock* (Ed.: M. Aresta), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) M. Maroto-Valer, *Carbon Dioxide Capture and Storage*, Woodhead Publishing Limited, Abington Hall, Granta Park, Cambridge, **2009** ; c) G. Centi, S. Perathoner, *Catal. Today* **2009**, *148*, 191; d) D. H. Gibson, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2063.
- 66 D. I. Arnon, M. B. Allen, F. Whatley, *Nature* **1954**, *174*, 394.
- 67 D. A. Tyssee, J. H. Wagenknecht, M. M. Baizer, J. L. Chroma, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *47*, 4809.
- 68 D. Canfield, K. W. Jr. Frese, *J. Electrochem. Soc.* **1983**, *130*, 1772
- 69 C. Amatore, J. M. Savtant, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5021.
- 70 T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2365.
- 71 H. Arakawa, M. Aresta, J. N. Armor, M. A. Barteau, E. J. Beckman, A. T. Bell, J. E. Bercaw, O. Carol Creutz, E. Dinjus, D. A. Dixon, *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 953.
- 72 J. Schneider, H. Jia, J. T. Muckerman, E. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2036.
- 73 A. Behr, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 681.
- 74 T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2365.
- 75 E. Fujita, D. J. Szalda, C. Creutz, N. Sutin, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4870.
- 76 a) R. O. Jones, *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 1885; b) N. W. Alcock, *Bonding and Structure: Structural Principles in Inorganic and Organic Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester, **1990**.
- 77 T. G. Ostapowicz, M. Hölscher, W. Leitner, *Chemistry* **2011**, *17*, 10329.
- 78 W. Leitner, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 257.
- 79 I. Castro-Rodriguez, H. Nakai, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, K. Meyer, *Science* 2004, *305*, 1757.
- 80 A. Behr. *Chem. Ing. Tech.* **1985**, *57*, 893.
- 81 a) S. Fukuoka, M. Kawamura, K. Komiya, Tojo, M. Hachiya, K. Hasegawa, M. Aminaka, H. Okamoto, I. Fukawa, S. Konno, *Green Chem.* **2003**, *5*, 497; b) Pacheco, M. A.; Marshall, C. L. *Energy Fuels* **1997**, *11*, 2.
- 82 *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed.; Kirk & Othmer: New York, **1996**; Vol. 4, pp 766.

- 83 S. Fukuoka, M. Tojo, H. Hachiya, M. Aminaka, K. Hasegawa, *Polymer journal* **2007**, 39, 91.
- 84 a) Y. Tian, Y. Qin, L. Chen, J. Fang, L. Wang, *Prepr. Symp. Am. Chem. Soc., Div. Fuel Chem.* **2002**, 47, 267; b) P. Cesti, A. Bosetti, F. Mizia, M. Notari, M. Ricci, F. Rivetti, U. Romano, (ENICHEM). WO-A1 01/56977; c) *Eur. Chem. News*, **1999**, p. 44; d) S. Fukuoka, *Chem. Ind.* **1997**, 6, 757.
- 85 Z. Bu, Z. Wang, L. Yang, S. Cao, *Applied Organometallic Chemistry* **2010**, 24, 813.
- 86 a) N. P. Mankad, T. G. Gray, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, 23, 1191; b) K. Chiba, H. Tagaya, M. Karasu, M. Ishizuka, T. Sugo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 452; c) H. Abe, S. H. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1197; d) R. P. Quirk, J. Yin, L. J. Fetters, R. V. Kastrup, *Macromolecules* **1992**, 25, 2262.
- 87 (a) Y. Kosugi, Y. Imaoka, F. Gotoh, M. A. Rahim, Y. Matsui and K. Sakanishi, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 817; (b) M. A. Rahim, Y. Matsui, T. Matsuyama and Y. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2191; (c) A. Sclafani, L. Palmisano and G. Farneti, *Chem. Commun.* **1997**, 529.
- 88 M. Aresta, A. Dibenedetto, *Catal. Today* **2004**, 98, 455.
- 89 a) I. Papai, G. Schubert, I. Mayer, G. Beseney, M. Aresta *Organometallics* **2004**, 23, 5252; b) G. Schubert, I. Papai *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14847; c) A. Alindo, A. Pastor, P. J. Perez, E. Carmona, *Organometallics* **1993**, 12, 4443.
- 90 M. Aoki, M. Kaneko, S. Izumi, K. Ukai, N. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 2568; b) Y. Six *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1157; c) M. Takimoto, M. Kawamura, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2599; d) M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2895; e) S. Saito, S. Nakagawa, T. Koizumi, K. Hirayama, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3975.
- 91 J.-C. Tsai, K. M. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5117
- 92 E. Graf, W. Leitner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 623.
- 93 R. Tanaka, M. Yamashita, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14168.
- 94 C. Federsel, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6392; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6254
- 95 L. J. Gooßen, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 617.
- 96 N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5030.
- 97 L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3144.
- 98 J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2441.
- 99 a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, 313, 662; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4824.
- 100 L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2241.

- 101 a) P. Ruelle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 12, 1953; b) P. Ruelle, *J. Comput. Chem.* **1987**, 8, 158; c) P. I. Nagy, D. A. Smith, G. Alagona, C. Ghio, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 486; d) P. I. Nagy, W. J. Dunn III, G. Alagona, C. Ghio, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 4628; e) J. Li, T. B. Brill, *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 2667.
- 102 K. Chuhev, J. J. BelBruno, *Theochem.* **2007**, 807, 1.
- 103 C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.
- 104 R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 279.
- 105 C. O. Kappe, D. Dallinger, *Mol. Divers.* **2009**, 13, 71.
- 106 J. Alcázar, G. Diels, B. Schoentjes, *Mini Rev Med Chem* **2007**, 7, 345.
- 107 a) A. Mishra, R. Dubey *Green Chemistry for Environmental Remediation* **2012**, 37; b) S. Komarneni, D. Li, B. Newalkar, H. Katsuki, A. S. Bhalla *Langmuir* **2002**, 18, 5959; c) B. L. Hayes *Aldrichimica Acta* 2004, 37, 66.
- 108 a) K. C. Westaway, R. Gedye, *J. Microwave Power* **1995**, 30, 219; b) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4,; c) L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199; d) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1863; e) C. R. Strauss, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3589.
- 109 a) D. Stuerge, M. Delmotte in *Microwaves in Organic Synthesis* (Ed. : A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 1; b) M. D. P. Mingos in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Eds.: P. Lidström, J.P. Tierney), Blackwell, Oxford, 2004, Chap. 1.
- 110 a) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1; b) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.
- 111 a) D. V. Stass, J. R. Woodward, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 329, 15; b) C. R. Timmel, P. J. Hore, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 257, 401; c) J. R. Woodward, R. J. Jackson, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 376.
- 112 C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.
- 113 L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange A. Fromm, *Chem. Commun.* **2009**, 7173.
- 114 F. Jafarpour, N. Jalalimanesh, M. Barzegar A. Olia, A. O. Kashani, *Tetrahedron* **2010**, 49, 9508.
- 115 J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176.
- 116 Z. M. Sun, J. Zhang, P. Zhao, *Org. Lett.* **2010**, 12, 992.
- 117 S. Dupuy, F. L. Alexandra, M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5455.
- 118 a) M. Li, H. Ge, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3464. b) P. Fang, M. Li, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898.
- 119 a) H. Iding, P. Siegert, K. Mesch, M. Pohl *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, 307, 1385. b) T. P. Begley, S. E. Ealick, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 508. c) R. J. Heath, C. O. Rock *Nat. Prod. Rep.* 2002, 19, 581. d) O. P. Ward, A. Singh *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, 11, 520.

- 120 D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, (Hrsg.: A. G. Beck-Sickinger, U. Hahn), Wiley VCH Weinheim **2002**, 426.
- 121 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2667.
- 122 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7103.
- 123 a) E. Burger, J. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4113; b) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 1715.
- 124 N. Rodríguez, F. Manjolinho, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13688.
- 125 A. J. Grenning, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14785.
- 126 a) C. Han, E. H. Kim, D. A. Colby, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5802. b) A. Kawata, K. Takata, Y. Kuninobu, K. Takai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7793; c) B. H. Brodsky, J. Du Bois *Org. Lett.* **2004**, 6, 2619.
- 127 a) Kolarovic, A.; Fáberová, Z. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7199. b) Park, K.; Palani, T.; Pyo, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 53, 733.
- 128 A. Correa, R. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6201.
- 129 F. Lehmann *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 276.
- 130 K. Maeda, H. Goto, E. Yashima, *Macromolecules* **2001**, 34, 1160.
- 131 D. M. D'Souza, A. Kiel, D.-P. Herten, F. Rominger, T. J. Müller, *J. Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 529.
- 132 Diagana, T. T. *et al.* *Science* **2010**, 329, 1175.
- 133 a) J. C. Gentles, *Nature* **1958**, 182, 476. b) T. R. Oakes, D. J. Donovan, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1319. (c) Y.-S. Ho, J.-S. Duh, J.-H. Jeng, Y.-J. Wang, Y.-C. Liang, C.-H. Lin, C.-J. Tseng, C.-F. Yu, R.-J. Chen, J.-K. Lin, *Int. J. Cancer* **2001**, 91, 393. d) D. Panda, K. Rathinasamy, M. K. Santra, L. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102, 9878. e) H. Jin, A. Yamashita, S. Maekawa, P. Yang, L. He, S. Takayanagi, T. Wakita, N. Sakamoto, N. Enomoto, M. Ito, *Hepatology Res.* **2008**, 38, 909. f) A. K. Gupta, Williams, J. V.; Zaman, M.; Singh, *J. Med. Mycol.* **2009**, 47, 796.
- 134 A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3117.
- 135 A. Kotali, P. A. Harris, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, 26, 159.
- 136 B. M. Trost, F. D. Toste, K. Greenman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4518.
- 137 a) J. R. Hoult, M. Payá, *Gen. Pharmacol.* **1996**, 27, 713. b) R. G. Kalkhambkar, G. Aridoss, G. M. Kulkarni, R. Bapset, T. Mudaraddi, N. Premkumar, Y. T. Jeong, *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 305.
- 138 J. Moon, M. Jang, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1403.
- 139 S. Mannam, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2457.
- 140 a) D. Curtin, E. Flynn, R. Nystrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4599. b) E. Dalcanale, F. Montanari, *F. J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567.
- 141 a) A. Braga, J. Comassetto, N. Petragnani, *Synthesis* **1984**, 240. b) K. Yokoo, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1321.

- 142 a) W. Nagata, M. Yoshioka, *Org. React.* **1977**, *25*, 255. b) W. Oppolzer, S. Siles, R. Snowden, B. Bakker, M. Petrzilka, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3497. c) R. Köster, G. Seidel, F. Lutz, C. Krüger, G. Kehr, B. Wrackmeyer, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 813–820. d) Y. Wang, W.-X. Zhang, Z. Wang, Z. Xi, *Angew. Chem.* **2011**, *35*, 8272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8122.
- 143 T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 380.
- 144 T. Tsuda, Y. Chujo, T. Saegusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 963.
- 145 Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2091.
- 146 Berechnete Energien: B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d), Stuttgart RSC 1997 ECP for Cs.
- 147 L. J. Goossen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620.
- 148 V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731.
- 149 a) A. Galindo, A. Pastor, P. J. Pérez, E. Carmona, *Organometallics* **1993**, *12*, 4443; b) S. D. Ittel, C. A. Tolman, A. D. English, J. P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7577; c) K. Osakada, R. Sato, T. Yamamoto, *Organometallics* **1994**, *13*, 4645; d) P. Braunstein, D. Matt, D. J. Nobel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3207; e) M. Aresta, E. Quaranta, I. Tommasi, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 133.
- 150 A. Behr, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 681.
- 151 a) J. F. Hartwig, R. G. Bergman, R. A. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6499; b) O. R. Allen, S. J. Dalgarno, L. D. Field, P. Jensen, A. C. Willis, *Organometallics* **2009**, *28*, 2385; c) D. J. Darensbourg, G. Grutsch, P. Wiegref, A. L. Rheingold, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3827; d) H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251; e) N. P. Mankad, T. G. Gray, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, *23*, 1191; f) L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670; g) I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674.
- 152 H. Sugimoto, I. Kawata, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 266, C44.
- 153 Y. Fujiwara, T. Kawauchi, I. Taniguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 220.