



Nachhaltige katalytische Transformationen von Carbonsäuren und ihren Derivaten

vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern
zur Verleihung des akademischen Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

D 386

genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Patrizia Mamone

angefertigt im Arbeitskreis von

Prof. Dr. Lukas J. Goßen

Kaiserslautern, 2014

Für Christian und meine Eltern

„Man muss das Unmögliche versuchen, um das Mögliche zu erreichen.“

Hermann Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2009 bis November 2013 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Promotionskommission

Vorsitzender: Prof. Dr. Werner R. Thiel

Berichterstatter: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Berichterstatter: Prof. Dr-Ing. Jens Hartung

Termin der wissenschaftlichen Aussprache: Freitag, 14. Februar 2014

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet, sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe. Kooperationsprojekte sind ausdrücklich als solche gekennzeichnet und die Mitarbeiter genannt. Die Arbeit liegt weder in gleicher noch in ähnlicher Form in einem anderen Prüfungsverfahren vor.

Kaiserslautern, den _____

Patrizia Mamone

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Lukas J. Gooßen für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die abwechslungsreichen und interessanten Aufgabenstellungen, die stetige Unterstützung meiner Arbeit, die vielen hilfreichen Ratschläge und das entgegengebrachte Vertrauen.

Frau Dr. Käthe Gooßen danke ich für die Unterstützung sowie die Hilfestellung beim Anfertigen wissenschaftlicher Texte.

Auch möchte ich Linus und Clara Gooßen danken für eine schöne und erlebnisreiche Zeit bei außeruniversitären Aktivitäten.

Herrn Prof. Dr. Ing. Jens Hartung gebührt mein Dank für das Erstellen des Zweitgutachtens und die Unterstützung während meiner Studienzeit.

Herrn Prof. Dr. Werner Thiel danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes sowie für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Entwicklung des Verfahrens zur Nanopartikelsynthese.

Ferner gilt mein Dank allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Gooßen. Ich danke Dr. Matthias Arndt, Sabrina Baader, Dr. Sukalyan Bhadra, Dr. Mathieu Blanchot, Annette Buba, Roman Bauer, Bilguun Bayarmagnai, Dr. Florence Collet, Dr. Filipe Costa, Dr. Grégory Danoun, Dr. Wojciech Dzik, Benjamin Erb, Andreas Fromm, Matthias Grünberg, Dagmar Hackenberger, Dr. Dmitry Katayev, Christian Kerner, Dr. Bilal A. Khan, Dr. Thomas Knauber, Thilo Krause, Dr. Paul Lange, Dr. Christophe Linder, Christian Matheis, Dr. Dominik Ohlmann, Dr. Christoph Oppel, Kai Pfister, Dr. Nuria Rodríguez Garrido, Dr. Felix Rudolphi, Eugen Risto, Martin Rudzki, Dr. Kifah Salih, Dr. Bingrui Song, Jie Tang, Dr. Stefano Tartaglia, Timo Wendling und Dr. Bettina Zimmermann für die gute Arbeitsatmosphäre im Labor, viele anregende Diskussionen und die stete Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Matthias Arndt, Dr. Grégory Danoun, Andreas Fromm, Matthias Grünberg, Dr. Bilal A. Khan, Dr. Christoph Oppel und Dr. Kifah Salih für die nette Zusammenarbeit während der Bearbeitung gemeinsamer Projekte bedanken.

Herrn Jr. Prof. Dr. Frederic W. Patureau und seiner Arbeitsgruppe danke ich ebenfalls für anregende Diskussionen zu auftretenden Fragen und Problemen.

Meinen ehemaligen Forschungspraktikanten Daniel Halter, Jae-Yeon Chung, Britta French, Waldemar Eichmann und Kai Messmer danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Bearbeitung der Forschungsprojekte und die tolle Atmosphäre im Labor.

Den Mitarbeitern und Gruppenleitern der anderen Arbeitskreise aus der anorganischen, theoretischen, physikalischen und organischen Chemie danke ich für die Hilfsbereitschaft und den respektvollen und freundlichen Umgang.

Frau Heike Schramm, der ehemaligen Sekretärin Edith Müller und der jetzigen Sekretärin Frau Susanne Zeigner danke ich für die nette Zusammenarbeit und für die Unterstützung bei allen organisatorischen Angelegenheiten.

Auch den Serviceabteilungen der TU Kaiserslautern gilt mein Dank für die Bearbeitung einer Vielzahl von Analysen und dem stets hilfsbereiten und herzlichen Umgang. Darunter Frau Christiane Müller und Dr. Harald Kelm für das Messen der Magnetresonanzspektren und Röntgenstrukturen. Frau Elke Biehl, Frau Birgit Dusch, Frau Jana Ellmer, Frau Ruth Bergsträßer und Dr. Uwe Bergsträßer aus der Analytikabteilung für die Anfertigung von Elementaranalysen und HRMS-Analysen. Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe, Herrn Ludvik Napast, Herrn Jürgen Rahm und Herrn Frank Schröder sowie Herrn Tömör und Frau Eggert von der Glasbläserei für die Versorgung mit Chemikalien, Glasgeräten und die Unterstützung bei Reparaturen.

Besonderer Dank gebührt meinen Eltern, meinem Freund Christian Schwejda und meinen Freunden für ihre Unterstützung und ihren Rückhalt. Ohne ihren Rat und die aufmunternden Worte hätte ich diese Arbeit wohl nicht zu einem erfolgreichen Ende gebracht.

Für die finanzielle Unterstützung und die Bereitstellung von Kooperationsprojekten bedanke ich mich bei der Stipendienstiftung des Landes Rheinland-Pfalz, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem SFB 3Met, NanoKat, der Umicore AG & Co. KG, der Saltigo GmbH und der Cognis GmbH jetzige BASF Personal Care and Nutrition GmbH.

Abkürzungsverzeichnis

A		EtO	Ethoxygruppe
AAS	Atomabsorptionsspektrometrie	EWG	Elektronenziehende Gruppe
Ac	Acetylgruppe	F	
AcOH	Essigsäure	FeCp ₂	Ferrocen
Äquiv.	Äquivalente	G	
Alk	Alkylrest	$\Delta_R G^\ominus$	Freie Reaktionsenthalpie
Ar	Arylrest	GC	Gaschromatograph
B		H	
BASF	Badische Anilin- & Soda-Fabrik	h	Stunde
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	Hal	Halogenid
1-BrPr	1-Brompropan	Hex	<i>n</i> -Hexan
C		HIV	Humane Immundefizienz-Virus
CAS	Chemical Abstracts Service	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie
[cat.]	catalyst	HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
COD	1,5-Cyclooctadien	I	
COE	Cycloocten	ⁱ Pr	Isopropylgruppe
CsOPiv	Cäsiumpivalat	IR	Infrarotspektroskopie
Cp	Cyclopentadienyl	J	
δ	Chemische Verschiebung	<i>J</i>	Kopplungskonstante
D		K	
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	kat.	katalytisch
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en	KIE	Kinetischer Isotopeneffekt
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
DG	Dirigierende Gruppe	K _s	Säurekonstante
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	M	
DMSO	Dimethylsulfoxid	<i>m</i>	<i>meta</i>
Dow.	Dowtherm A	Me	Methylgruppe
E		MeO	Methoxygruppe
E^\ominus	Standardpotential	MeOH	Methanol
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie	Mes	Mesitylen
EI	Elektronenstoßionisation	m.p.	Schmelzpunkt
Et	Ethylgruppe	MS	Massenspektrometrie

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

N		THF	Tetrahydrofuran
NEt ₃	Triethylamin	TMS	Trimethylsilylgruppe
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	TOF	Massenspektrometrie mit Flugzeitanalysator
NMR	Magnetische Kernresonanz	Tol.	Toluol
ⁿ Pr	<i>n</i> -Propylgruppe	Tos	4-Tolylsulfonylgruppe
O		X	
<i>o</i>	<i>ortho</i>	XRD	Röntgendiffraktion
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -Tolylgruppe		
P			
<i>p</i>	<i>para</i>		
PET	Polyethylenterephthalat		
Ph	Phenylgruppe		
PMHS	Polymethylhydrosiloxan		
Phen	Phenantrolin		
Piv	Pivaloylgruppe		
Piv ₂ O	Pivalinsäureanhydrid		
ppm	parts per million		
Py	Pyridylgruppe		
PVP	Polyvinylpyrrolidon		
R			
RT	Raumtemperatur		
R	organischer Rest		
S			
Si(OEt) ₃	Tetraethoxysilan		
STEM	Rastertransmissionselektronenmikroskopie		
S			
stöch.	stöchiometrisch		
T			
^t Bu	<i>tert</i> -Butylgruppe		
T	Temperatur		
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie		
Tetraglyme	Tetraethylglycoldimethylether		
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl		
Tf	Trifluormethansulfonylgruppe		
TG	Thermogravimetrisch		

Nummerierung der Verbindungen

Die vorliegende Doktorarbeit besteht zum Teil aus originalen Veröffentlichungstexten, in denen die Verbindungen unabhängig voneinander nummeriert wurden. Zum besseren Verständnis wurde die Nummerierung der Publikationen beibehalten und die Verbindungen in den jeweiligen Unterkapiteln getrennt voneinander nummeriert. Dabei setzt sich die Nummer der einzelnen Verbindungen aus der zweiten Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer mit Buchstabe zusammen, die nach jedem Unterkapitel von neuem beginnt. Die Nummer mit Buchstabe ist an die Nummerierung der jeweiligen Publikation in dem entsprechenden Unterkapitel angelehnt. Wenn beispielsweise die 1. Verbindung aus der Publikation in Kapitel **4.2** die Nummer **1a** trägt, dann ist die entsprechende Nummer für diese Verbindung **4.2-1a**. Diese Nummer für diese Verbindung wird für alle zusätzlich verfassten Textpassagen in diesem Unterkapitel sowie für den experimentellen Teil verwendet. Werden weitere Verbindungen in dem Unterkapitel hinzugefügt, die nicht in der Publikation enthalten sind, dann knüpft die Nummerierung an der letzten erwähnten Nummer aus der Publikation an.

Eine Ausnahme stellt das Kapitel **4.1** dar, in dem zwei Publikationen enthalten sind. Die Nummerierung der Verbindungen dieses Kapitels lehnt sich an die Nummerierung der ersten Publikation an und wurde für alle zusätzlich verfassten Textpassagen, einschließlich der Diskussion zur zweiten Publikation, verwendet. Diese Nummer setzt sich ebenfalls aus der zweiten Überschriftsebene und einer Nummer mit Buchstabe zusammen. Da in der zweiten Publikation die Verbindungen anders nummeriert wurden, wurde im experimentellen Teil sowohl die Nummer aus dem Unterkapitel als auch die Nummer aus der Publikation für diese Verbindungen angegeben. Dabei setzt sich die Nummer aus der Publikation aus der dritten Überschriftsebene und der entsprechenden Nummer der Verbindung aus der Publikation zusammen. So trägt Verbindung **1a** aus dem Unterkapitel **4.1.4** die Nummer **4.1.4-1a**.

Bei stark verallgemeinerten Strukturen und generellen Schemata wurde wiederum auf die Nummerierung verzichtet.

Publikationen und Patente

Einige Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Kooperationsprojekten mit Cognis GmbH (seit 2011: BASF Personal Care and Nutrition GmbH), Umicore AG & Co. KG und Saltigo GmbH angefertigt und in den folgenden Publikationen und Patenten veröffentlicht:

Publikationen

1. L. J. Gooßen, P. Mamone, C. Oppel, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 57–63.
2. P. Mamone, M. F. Grünberg, A. Fromm, B. A. Khan, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3716–3719.
3. K. S. M. Salih, P. Mamone, G. Dörr, T. O. Bauer, A. Brodyanski, C. Wagner, M. Kopnarski, R. N. Klupp Taylor, S. Demeshko, F. Meyer, V. Schünemann, S. Ernst, L. J. Gooßen, W. R. Thiel, *Chem. Mater.* **2013**, 25, 1430–1435.
4. P. Mamone, G. Danoun, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6836–6840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6704–6708.
5. G. Danoun, P. Mamone, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17287–17290.

Buchkapitel

1. L. J. Gooßen, P. Mamone, in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook, 3rd ed.* (Eds.: Boy Cornils, Wolfgang A. Herrmann, Matthias Beller), **2014**, im Druck: *Decarbonylative and Decarboxylative Processes*.

Patente

1. L. J. Gooßen, P. Mamone, C. Oppel, EP2468708, **2012**: *Catalytic decarboxylative cross-ketonisation of aryl- and alkylcarboxylic acids using iron catalysts*.
2. L. J. Gooßen, M. Arndt, P. Mamone, M. F. Grünberg, WO2013/000874, **2013**: *Method for the preparation of a palladium catalyst dimer and process for its use in isomerization reactions*.
3. L. J. Gooßen, P. Mamone, G. Danoun, Patentanmeldung, **2013**: *Verfahren zur Herstellung von ortho-acylierten aromatischen oder heteroaromatischen Carbonsäuren*.

Inhaltsverzeichnis

1	Struktur der Doktorarbeit.....	1
2	Einleitung	3
2.1	Carbonsäuren als wichtige Ausgangsverbindungen in der Chemie.....	3
2.1.1	Gewinnung und Herstellung von Carbonsäuren	3
2.1.2	Nutzung von Carbonsäuren in industriellen Prozessen	8
2.1.3	Nutzung von Carbonsäuren in katalytischen Reaktionen.....	9
3	Aufgabenstellung.....	43
4	Ergebnisse und Diskussion	45
4.1	<i>ortho</i>-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren mit Anhydriden	45
4.1.1	Hintergründe.....	45
4.1.2	<i>Ortho</i> -Acylierung ausgehend von Carbonsäureanhydriden	47
4.1.3	<i>Ortho</i> -Acylierung ausgehend von aromatischen Carbonsäuren.....	54
4.1.4	Anwendung der <i>ortho</i> -Acylierung von Carbonsäuren: Synthese von 3-Alkylidenphthaliden	61
4.2	Katalytische decarboxylierende Ketonisierung von Carbonsäuren.....	72
4.2.1	Hintergründe.....	72
4.2.2	Kreuzketonisierung in Gegenwart katalytischer Mengen Eisensulfat.....	73
4.2.3	Kreuzketonisierung in Gegenwart katalytischer Mengen Magnetitnanopartikel	77
4.2.4	Ketonisierung in Gegenwart katalytischer Mengen elementaren Eisens	87
4.2.5	Synthese magnetischer Nanopartikel.....	89
4.3	Palladium-katalysierte Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern.....	102
4.3.1	Hintergründe.....	102
4.3.2	Optimierung der Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern.....	103
4.3.3	Vertiefende Diskussion der mechanistischen Untersuchungen.....	111
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	118
6	Experimenteller Teil	124
6.1	Allgemeine Anmerkungen.....	124
6.1.1	Chemikalien und Lösungsmittel.....	124
6.1.2	Analytische Methoden	125

6.1.3	Durchführung von Parallelreaktionen.....	128
6.2	Rhodium-Catalyzed <i>ortho</i>-Acylation of Aromatic Carboxylic Acids.....	132
6.2.1	Experimental data for the synthesis of 2-acylbenzoic acids and aryl ketones	132
6.2.2	Experimental data for the synthesis of 3-alkylidenephthalides.....	157
6.3	Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonization of Aryl- and Alkyl-carboxylic acids using Magnetite Nanoparticles	174
6.3.1	General methods.....	174
6.3.2	Chemicals	174
6.3.3	Experimental procedures and data	175
6.3.4	TEM and SEM measurements of the magnetite nanoparticles	194
6.4	Synthesis of Monodisperse Maghemite and Ferrite Nanocrystals.....	196
6.4.1	TEM measurements and EDX analyses	196
6.4.2	Thermogravimetric analyses.....	198
6.4.3	Mössbauer spectroscopy.....	199
6.4.4	Magnetic susceptibility measurements	201
6.5	[Pd(μ-Br)(PtBu₃)₂] as a Highly Active Isomerization Catalyst: Synthesis of Enol Esters from Allylic Esters	201
6.5.1	General Methods	201
6.5.2	Chemicals	202
6.5.3	Experimental procedures and data	202
6.5.4	General procedures for the mechanistic studies	237
7	Literaturverzeichnis	248

1 Struktur der Doktorarbeit

Die vorliegende Doktorarbeit umfasst drei große Themengebiete, und zwar der *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren, der decarboxylierende Ketonisierung von Carbonsäuren und der Pd(I)-Dimer katalysierten Doppelbindungsisomerisierung von ungesättigten Verbindungen.

Die Dissertation beinhaltet fünf englische Originaltexte und ein Manuskript über literaturbekannte decarbonylierende und decarboxylierende Prozesse, das als Buchkapitel veröffentlicht werden soll. Zur thematischen Verknüpfung der Publikationen miteinander sowie zur Darlegung unveröffentlichter Ergebnisse wurden deutschsprachige Abschnitte eingefügt.

In der Einleitung wird die Bedeutung von Carbonsäuren in der Chemie erläutert, wobei die traditionelle und industrielle Darstellung sowie ihre Nutzung in decarbonylierenden und decarboxylierenden Reaktionen beschrieben wird (Kap. 2). Aufbauend darauf, folgt die Aufgabenstellung, die alle drei Themengebiete beinhaltet (Kap. 3).

Der Ergebnis- und Diskussionsteil gliedert sich in die oben genannten drei Themengebiete, die auch getrennt voneinander diskutiert werden (Kap. 4). Dazu wird zu jedem Thema eine Einführung gegeben und die Motivation sowie der aktuelle Stand der Forschung aufgezeigt. Zuerst werden die Entwicklungen zur *ortho*-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren und die Nutzung des Verfahrens zur Synthese von Alkylidenphthaliden diskutiert (Kap. 4.1). Darauf folgen die Ergebnisse zur decarboxylierenden Ketonisierung von Carbonsäuren sowie ihre Anwendung in der Synthese magnetischer Nanopartikel (Kap. 4.2). Zuletzt wird die Pd(I)-Dimer katalysierte Doppelbindungsisomerisierung von ungesättigten Verbindungen mit Schwerpunkt auf der Darstellung von Enolestern aus Allylestern erläutert (Kap. 4.3). In Kap. 5 werden diese drei Themengebiete schließlich zusammengefasst und ein Ausblick über zukünftige Arbeiten gegeben.

Der experimentelle Teil (Kap. 6) besteht aus den verwendeten Versuchsvorschriften, den vollständigen Charakterisierungen der isolierten Verbindungen, den spektroskopischen Daten und Spezifikationen der verwendeten Messinstrumente. Dieses Kapitel wurde teilweise auf Englisch verfasst, da es zum größten Teil aus dem Material der englischsprachigen „Supporting Information“ der jeweiligen Publikationen besteht.

2 Einleitung

2.1 Carbonsäuren als wichtige Ausgangsverbindungen in der Chemie

Die Carboxylgruppe ist die charakteristische funktionelle Gruppe der Carbonsäuren. Ihre Reaktivität wird bestimmt durch die zwei vicinalen Sauerstoffatome, dem Carbonylsauerstoffatom und das der aciden Hydroxygruppe.¹ Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen kann sie mit nukleophilen oder elektrophilen Verbindungen reagieren.² In saurem Milieu wird bevorzugt die Carbonylgruppe durch Nukleophile angegriffen, die dann in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus zu den entsprechenden Carbonsäurederivaten reagiert. Unter basischen Bedingungen wird die Carboxylgruppe zum resonanzstabilisierten Carboxylat deprotoniert, das wiederum nukleophile Eigenschaften besitzt und mit elektrophilen Verbindungen eine Reaktion eingehen kann.

Dieses Reaktionsverhalten wird sich in Derivatisierungsreaktionen und in katalytischen Prozessen zur Knüpfung von neuen C–C- oder C–Heteroatombindungen zu Nutzen gemacht. Auf diese Weise ermöglicht eine einzige Funktionalität den Zugang zu einer Vielzahl verschiedenster Substanzklassen und den Aufbau von komplexen Kohlenstoffgerüsten.^{1a, 2}

2.1.1 Gewinnung und Herstellung von Carbonsäuren

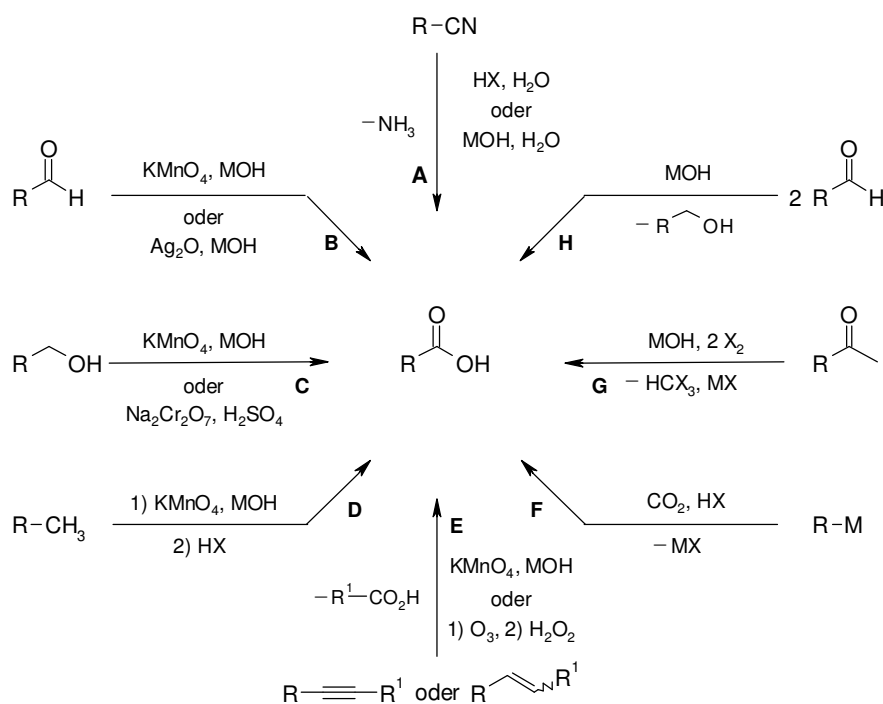
Carbonsäuren sind in einer breiten strukturellen Vielfalt aus natürlichen Quellen oder über präparative Wege zugänglich. Sie besitzen den Vorteil, dass sie lagerungsbeständig und einfach zu handhaben sind. Eine große Zahl an Synthesemethoden wurde entwickelt, die die Herstellung von Carbonsäuren im Labormaßstab und im großtechnischen Maßstab erlaubt.

2.1.1.1 Traditionelle Methoden

Die Darstellung von Carbonsäuren kann aus verschiedensten Substanzklassen erfolgen. Eine von vielen traditionellen Methoden ist die Hydrolyse von Nitrilen (**Schema 1, Weg A**).² Im sauren oder basischen Milieu wird zuerst das entsprechende Amid generiert, das anschließend unter Abspaltung von Ammoniak in die entsprechende Carbonsäure überführt wird. Eine weitere Variante der Nitrilhydrolyse ist die *von-Richter-Umlagerung*,³ bei der Nitrobenzolderivate in Gegenwart von Kaliumcyanid im wässrigen Medium zu den Benzoensäuren umgesetzt werden. Hierbei erfolgt zunächst eine Cyanierung in *ortho*-Position

zum Nitrosubstituenten, der in einem nachfolgenden Schritt unter Freisetzung von salpetriger Säure abgespalten wird. Das erzeugte Benzonnitril wird danach sofort zur Carbonsäure hydrolysiert.

Carbonsäuren können auch durch Oxidation von Aldehyden hergestellt werden (Weg **B**). Kaliumpermanganat oder Silberoxid kombiniert mit Alkalilauge,⁴ Chrom(VI)oxid oder Natriumdichromat in konzentrierte Schwefelsäure oder einfach nur Salpetersäure eignen sich als Oxidationsmittel.^{2,5} In Gegenwart dieser starken Oxidantien kann auch direkt der entsprechende primäre Alkohol als Ausgangsverbindung eingesetzt werden, wobei der *in situ* generierte Aldehyd weiter zur Carbonsäure oxidiert wird (Weg **C**). Auch die Oxidation einer Alkylverbindung zur Carbonsäure ist auf diese Weise möglich (Weg **D**).^{2,4} Ungesättigte Verbindungen, wie beispielsweise Olefine, sind unter diesen Bedingungen oft nicht beständig. Besonders in Gegenwart von Kaliumpermanganat im basischen Milieu erfolgt eine oxidative Spaltung der Doppel- oder Dreifachbindung des Alkens bzw. Alkyls, was wiederum auch zur Bildung von Carbonsäuren führt (Weg **E**).^{2,4}



Schema 1. Traditionelle Methoden zur Synthese von Carbonsäuren.

Ein anderes Verfahren zur Darstellung von Carbonsäuren beruht auf der Carboxylierung von Organometallverbindungen (Weg **F**).^{2,4} Meistens kommen Grignard- oder Lithiumverbindungen zum Einsatz. Durch einen nukleophilen Angriff dieser Verbindungen an Kohlenstoffdioxid entsteht ein Carboxylatsalz. Die entsprechende Carbonsäure wird durch

Ansäuern gewonnen. Nach einem ähnlichen Prinzip verläuft die *Kolbe-Schmitt-Synthese*.⁶ Hierbei wird ein Natriumphenolat in *ortho*-Position carboxyliert. Die Reaktion verläuft über eine elektrophile Substitution, bei der durch Koordination des Natriumions an das Sauerstoffatom des Kohlenstoffdioxids, dessen Symmetrie gestört und damit dessen Elektrophilie verstärkt wird. Durch Austausch des Kations durch ein Kaliumion können statt der *ortho*-carboxylierten Phenolate auch *para*-Produkte erhalten werden.

Bei der *Haloform-Reaktion* werden Carbonsäuren durch den Abbau von Methylketonen erhalten (Weg G).⁶ In Gegenwart einer Base und eines Halogens (X₂), wie Chlor, Brom oder Iod, wird die Methylgruppe zuerst dreifach halogeniert. Danach erfolgt ein Angriff des Hydroxidions an die Carbonylgruppe und ein Trihalogenmethan wird abgespalten. Das erzeugte Carboxylat wird durch Ansäuern in die korrespondierende Carbonsäure überführt.

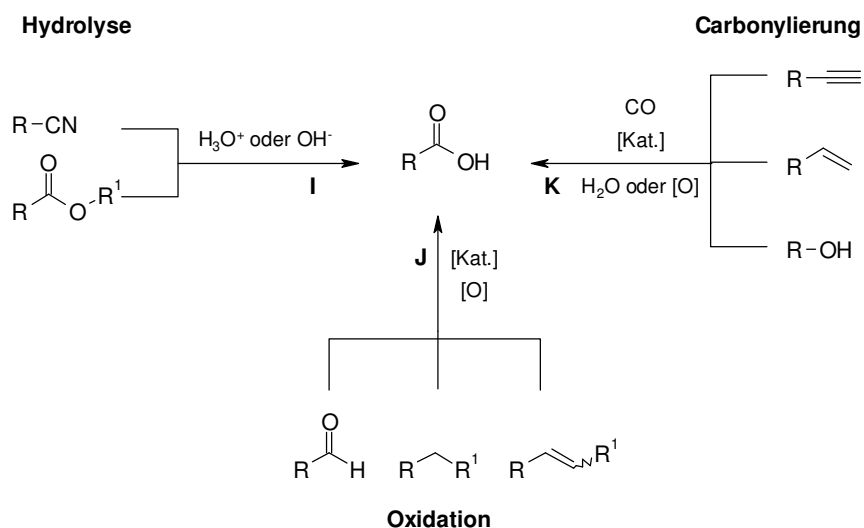
Fernerhin können Aldehyde bei Behandlung mit starken Basen eine *Cannizzaro-Reaktion* eingehen (Weg H).^{6,7} In dieser Disproportionierungsreaktion reagieren zwei Aldehydmoleküle miteinander, wobei das eine zum entsprechenden Alkohol reduziert und das andere zur Carbonsäure oxidiert wird. Aufgrund der konkurrierenden Aldolreaktion ist dieses Verfahren auf aliphatische und aromatische Aldehyde limitiert, die keine Wasserstoffatome in α -Position besitzen.

Speziellere Methoden umfassen beispielsweise die *Wolff-Umlagerung*.⁶ Bei dieser Umlagerungsreaktion werden α -Diazoketone in Gegenwart von Silberoxid in die entsprechenden Ketene überführt, die dann mit einem Nukleophil, wie z. B. Wasser, zu den jeweiligen Carbonsäuren reagieren. Eine weitere Umlagerungsreaktion zur Generierung einer Carboxylfunktionalität aus einem Keton ist die *Benzilsäure-Umlagerung*.⁶ Als Ausgangsverbindungen dienen 1,2-Diketone, die durch Behandlung mit einer Hydroxidbase in die entsprechenden α -Hydroxycarbonsäuren umlagern. Dieses Verfahren ist ebenfalls auf Verbindungen limitiert, die keine α -ständigen Wasserstoffatome besitzen.

2.1.1.2 Industrielle Methoden

Die am häufigsten angewendeten industriellen Carbonsäuresynthesen basieren auf der Hydrolyse von Nitrilen bzw. Carbonsäurederivaten, Oxidations- und Carbonylierungsreaktionen (**Schema 2**).⁸ Im Gegensatz zu den abfallintensiven traditionellen Methoden wurde im Zuge der Umweltentlastung und Kostenersparnis für diese großtechnischen Synthesen abfallminimierte Verfahren unter Verwendung von regenerierbaren Katalysatoren und leicht zugänglichen Reagenzien erschlossen.

Ein Beispiel für ein großtechnisches Verfahren zur Hydrolyse von Nitrilen ist die Herstellung von Acrylsäure ausgehend von Acrylnitril (Weg I).^{8a} Dieser Prozess ist zweistufig und beinhaltet die Amidbildung durch ein Schwefelsäure/Wassergemisch mit anschließender Umsetzung zur Carbonsäure in Gegenwart eines B_2O_3 -Katalysators und Wasser. Diese Synthesestrategie ist jedoch nicht so weit verbreitet wie oxidative Prozesse.⁸ Bei diesen Verfahren wird auf abfallfreie und kostengünstige Oxidationsmittel, wie Luftsauerstoff oder Ozon, zurückgegriffen (Weg J). Aldehyde als Ausgangsverbindungen werden nur vereinzelt eingesetzt, wie beispielsweise bei der Synthese von Essigsäure.^{8a} Gängigere Methoden basieren auf der Oxidation von Alkanen und Alkenen.^{8a-b} Dafür werden häufig C_4 - C_8 -Kohlenwasserstoffe als Einsatzstoffe für die Herstellung von Carbonsäuren verwendet. British Distillers gelang beispielsweise die Entwicklung eines katalysatorfreien Verfahrens zur Synthese von Essigsäure über einen oxidativen Abbau von Leichtbenzin im C_4 - C_8 -Kettenlängenbereich bei 160-200 °C und 40-50 bar in Anwesenheit von Luftsauerstoff.^{8a} Als Nebenprodukte fallen Ameisensäure, Propionsäure, Bernsteinsäure und Aceton an. Butan wird als Ausgangsstoff bei dem Celanese-LPO-Verfahren (liquid phase oxidation) eingesetzt, das unter Verwendung eines Cobaltacetat-Katalysators bei 175 °C und 54 bar mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel arbeitet.^{8a}



Schema 2. Beispiele für industrielle Synthesestrategien zur Darstellung von Carbonsäuren.

Auch die Synthese von aromatischen Carbonsäuren, wie z. B. Benzoesäure, Isophthalsäure oder Terephthalsäure, verlaufen nach dem gleichen Prinzip.⁸ Als Einsatzstoffe dienen Toluol, *m*- oder *p*-Xylol, deren aliphatische Substituenten mit Luftsauerstoff zur Carboxylgruppe oxidiert werden. Das am weitesten verbreitete Verfahren ist jedoch der Amoco-Prozess.^{8a} Auf

der Grundlage eines bimetallichen Co/Mn-Katalysatorsystems wird bei 190-205 °C und 15-30 bar in 95%iger Essigsäure als Lösungsmittel gearbeitet. Der Zusatz von Bromidsalzen, wie NH₄Br in Kombination mit Tetrabrommethan, CoBr₂, MnBr₂ oder HBr als Cokatalysatoren wird als regenerierbare Quelle für freie Bromidradikale benötigt.

Zur Synthese von Acrylsäure hat sich vor allem die Oxidation von Propen in der chemischen Industrie etabliert.^{8a} Bevorzugt wird hierbei auf zwei-Stufen-Prozesse unter Verwendung heterogener molybdänbasierter Multikomponenten-Katalysatoren zurückgegriffen. In der ersten Stufe erfolgt bei 330-370 °C und 1-2 bar die Oxidation von Propen zu Acrolein, das dann in der zweiten Stufe bei 260-300 °C weiter zur Acrylsäure umgesetzt wird. Dieser oxidative Prozess hat das bis Ende der 60iger Jahre gängige Reppe-Verfahren (BASF SE) zur Darstellung von Acrylsäure durch Carbonylierung von Acetylen in Anwesenheit von Wasser weitestgehend abgelöst (Weg **K**). Der Hoechst-Wacker Prozess vereint diese beiden Strategien in einer Oxycarbonylierung von Ethylen mit Kohlenstoffmonooxid und Luftsauerstoff in Gegenwart eines homogenen Katalysatorsystems bestehend aus PdCl₂ und CuCl₂.

Neben den oxidativen Verfahren bilden Carbonylierungsreaktionen nach wie vor eine wichtige Herstellungsmethode für Carbonsäuren in der chemischen Industrie.⁸ So basiert beispielsweise derzeit die Hauptproduktion von Essigsäure auf der Carbonylierung eines geeigneten C₁-Bausteins.⁹ Das dafür am häufigsten verwendete Ausgangsmaterial ist Methanol. Die BASF SE (frühere AG) entwickelte einen Prozess unter Verwendung von Cobaltiodid als Katalysator bei 250 °C und 680 bar.^{8a} Weitere Optimierungen zeigten, dass Rhodiumkatalysatoren unter milderen Bedingungen (150-200 °C, 30-60 bar) eine bessere Selektivität und Effizienz gegenüber Cobaltkatalysatoren besitzen, so dass mittlerweile der Monsanto-Prozess das meist genutzte Carbonylierungsverfahren ist. 1996 stellte BP schließlich den Cativa-Prozess mit einem Iridiumkatalysator vor, der im Vergleich zu Rhodiumkatalysatoren eine höhere Katalysatorstabilität, höhere Reaktionsraten, reduziertere Nebenproduktbildung und einen Betrieb bei geringeren Wasserkonzentrationen aufweist.¹⁰ In allen drei genannten Prozessen wird zunächst das Methanol in Gegenwart eines Iodid-Cokatalysatoren in Methyljodid überführt, das anschließend zu Essigsäure umgesetzt wird. Derzeit laufen Entwicklungen zur direkten Nutzung von Synthesegas als Einsatzstoff.^{8a} Damit könnte auf die Methanolsynthese verzichtet werden.

Im Vergleich zu den petrochemischen Verfahren können Carbonsäuren auch aus natürlichen Quellen gewonnen werden (Weg **I**). Fettsäuren erhält man beispielsweise aus

tierischen Fetten oder aus Pflanzenölen.¹¹ Diese Fette bzw. Öle bestehen aus Triglyceriden, die über basische Hydrolyse zu den freien Fettsäuren aufgespalten werden.¹² Durch dieses großtechnisch betriebene Verfahren gelangt man an verschiedene gesättigte und ungesättigte langkettige aliphatische Carbonsäuren (C₈-C₂₀) aus nachwachsenden Rohstoffen.^{12,13}

2.1.2 Nutzung von Carbonsäuren in industriellen Prozessen

Carbonsäuren dienen als Ausgangsmaterialien in industriellen Prozessen zur Herstellung von Kunststoffen, Pharmazeutika, Lösungsmitteln und Lebensmittelzusätzen. Einige Vertreter industriell relevanter Carbonsäuren sind Essigsäure,^{8a-b,14} Acrylsäure^{8a-b,15} und Terephthalsäure.^{8,16}

Die Essigsäure ist eines der wichtigsten aliphatischen Zwischenprodukte in der chemischen Industrie.¹⁴ Ihre Ethyl-, Butyl-, Isobutyl- und Methylester dienen als Lösemittel für Lacke und Harze, während Vinylacetat^{8a,14b-d} und Celluloseacetat^{8a,14e-f} als Monomere in der Herstellung von Dispersionen, Lacken, Textilfasern oder Folien genutzt werden. Die Chlorierung von Essigsäure führt zu Mono- und Perchloressigsäuren. Von ihnen hat die Monochloressigsäure die größte Bedeutung. Sie stellt einen wichtigen Ausgangsstoff in der Produktion des Lebensmittel- und Waschmittelzusatzstoffes Carboxymethylcellulose^{8a,14g-i} dar und dient auch als Zwischenprodukt für Pflanzenschutzmittel, Farbstoffe und pharmazeutische Präparate.^{8a} Zudem wird Essigsäure zu Acetanhydrid und Keten weiterverarbeitet, die ebenfalls technisch bedeutende Zwischenprodukte in industriellen Verfahren darstellen.

Ein Vertreter für eine großtechnisch bedeutsame ungesättigte Carbonsäure ist die Acrylsäure, die neben ihren Alkylestern ein wichtiges Monomer für die Herstellung von Homo- und Copolymerisaten ist.^{8a-b,15} Bevorzugt werden diese in der Farb- und Klebstoffindustrie, in der Papier- und Textilveredlung sowie zur Lederzurichtung eingesetzt.^{8a,15c-d} Ein weiterer Anwendungsbereich dieser Polymerisate ist die Verwendung als Superabsorber.^{8a,15e-g}

Terephthalsäure und Dimethylterephthalat dienen als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Polyestern, die hauptsächlich im Fasersektor Anwendung finden.^{8,16} Ein kleinerer Teil wird als Polyesterharz zur Produktion von Folien, Lacken und Klebern verwendet.^{8a,16a} Das bei weitem bekannteste und am häufigsten verwendete Produkt ist das Polyethylterephthalat (PET).^{8a,16b} Es konnte sich unter anderem im Getränkesektor zur Herstellung von Flaschen auf Polyester-Basis etablieren.

2.1.3 Nutzung von Carbonsäuren in katalytischen Reaktionen

Aufgrund ihrer synthetischen Vielseitigkeit und der guten Verfügbarkeit sind Carbonsäuren auch interessante Ausgangsverbindungen in der Entwicklung neuer Reaktionen. Die Nutzung von Carbonsäuren in katalytischen Transformationen zur regioselektiven C–C- und C–Heteroatombindungsknüpfung wurden in den letzten Jahren intensiv erforscht. Neben katalytischen Additionsreaktionen von Carbonsäuren an ungesättigte Verbindungen,^{1,17} oxidativen Acyloxylierungen von Alkenen^{1a} und *ortho*-Funktionalisierungen von Carbonsäuren¹⁸ gehören vor allem die decarbonylierenden und decarboxylierenden Kupplungen zu den Hauptthemengebieten.¹ Während bei den ersten drei Konzepten die Carboxylgruppe im Produkt vorzufinden ist, fungiert sie bei den decarbonylierenden und decarboxylierenden Kupplungen als Abgangsgruppe. Durch einen Übergangsmetallkatalysator wird die Carbonsäure, bzw. ihr Derivat, *in situ* in ein Metallorganyl überführt, das dann mit Kohlenstoffnucleophilen oder –elektrophilen gekuppelt werden kann. Als Koppelprodukte werden ausschließlich Kohlenstoffmonooxid oder Kohlenstoffdioxid freigesetzt. Diese Synthesestrategien stellen somit eine umweltfreundliche Methode für die regioselektive C–C- und C–Heteroatombindungsknüpfung dar, die bislang nur über die abfallintensiven und teuren traditionellen Kupplungsreaktionen gelang.¹⁹

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde ein Buchkapitel verfasst, das die vielseitige Anwendbarkeit der decarbonylierenden und decarboxylierenden Reaktionen von Carbonsäuren und ihren Derivaten beschreibt. Es wurde zur Veröffentlichung in dem Buch „*Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook, 3rd ed.*“ angenommen und erscheint voraussichtlich Ende Januar 2014 im Handel. Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der englische Originaltext ins Deutsche übersetzt sowie die Formatierung des Originals geändert. Es ist im nachfolgenden Kapitel aufgeführt.

L. J. Gooßen, P. Mamone / B. Cornils, W. A. Herrmann, M. Beller, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Three Volumes, 3rd ed.: Decarbonylative and Decarboxylative Processes*, zur Veröffentlichung eingereicht. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Sehr geehrte Frau Mamone,

wenn Sie das Kapitel 1:1 und nicht nur Textteile und Abbildungen verwenden möchten, können Sie bis zu 50 % des Kapitels nutzen.

Wenn Sie nur Abbildungen und Textteile nutzen möchten, ist dies kein Problem, und

wir erteilen Ihnen hiermit die Genehmigung für die beschriebene Nutzung unter der Voraussetzung, daß ein entsprechendes Quellenzitat erfolgt.

Wenn in unserem Werk Material mit einer Quellenangabe abgedruckt ist, müssen Sie eine Genehmigung von der angegebenen Quelle einholen.

Das Quellenzitat muß folgende Bestandteile haben:

- Bücher: Autor(en)/ Herausgeber Name(n): Titel des Buches. Seite(n). Publikationsjahr. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

- Journals: Autor(en) Name(n): Titel des Artikels. Name des Journals. Publikationsjahr. Volume. Seite(n). Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Mit freundlichen Grüßen,

Bettina Loycke
Senior Rights Manager
Rights & Licenses

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
Boschstraße 12
69469 Weinheim
Germany
www.wiley-vch.de

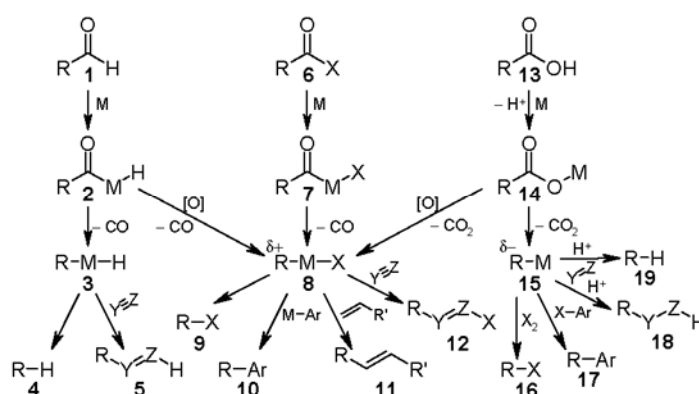
T +(49) 6201 606-280
F +(49) 6201 606-332
rightsDE@wiley.com

WILEY

Decarbonylierende und decarboxylierende katalytische Prozesse

1 Einleitung

In decarbonylierenden und decarboxylierenden Reaktionen werden Aldehyde und Carboxylate als leicht zugängliche Ausgangsverbindungen für regioselektive Funktionalisierungen eingesetzt. In solchen Transformationen wird eine C–COX-Bindung unter Freisetzung von CO oder CO₂ gespalten und ein Proton, ein heteroatom- oder kohlenstoffhaltiger Rest an deren Stelle eingeführt. Einen Überblick über bekannte Reaktionen dieser Art sind in **Schema 1** dargestellt.



Schema 1. Decarbonylierende und decarboxylierende Prozesse.

Aldehyde (**1**) reagieren mit geeigneten Metallkomplexen zu Acylmetallspezies **2**, dessen Decarbonylierung eine Organometallhydridspezies **3** erzeugt. Ein reduktiver Eliminierungsschritt führt schließlich zur Bildung der Kohlenwasserstoffverbindung **4**. Alternativ kann **3** auch durch eine ungesättigte Verbindung abgefangen werden, wodurch das Additionsprodukt **5** gebildet wird. Die Reaktion von Carbonsäuren **13** bzw. ihren Salzen mit Metallkatalysatoren führt zu Metallcarboxylaten **14**, die bei erhöhten Temperaturen Kohlenstoffdioxid abspalten. Die daraus resultierende nukleophile Organometallspezies **15** kann in einer Vielzahl von katalytischen Transformationen wie zum Beispiel in Kreuzkupplungsreaktionen mit Kohlenstoffelektrophilen, konjugierten Additionen

und Allylierungsreaktionen genutzt werden, bei denen für gewöhnlich präformierte Organometallreagenzien eingesetzt werden.

Aktiviert Carbonsäurederivate **6**, bei denen die OH-Gruppe durch eine bessere Abgangsgruppe ersetzt wurde, reagieren mit geeigneten Metallkatalysatoren unter Ausbildung einer Acylmetallspezies **7**. Deren Decarbonylierung führt zu elektrophilen organometallischen Intermediaten **8**, die traditionell über oxidative Additionen von Organohalogeniden an Übergangsmetallkatalysatoren gebildet werden. Diese Spezies sind ebenfalls über die Decarbonylierung von Aldehyden **1** oder Decarboxylierung von Carbonsäuren **13** bzw. ihren Salzen unter oxidativen Bedingungen zugänglich. Dadurch können Aldehyde und Carbonsäurederivate als Ersatz für Organohalogenide in einer Vielzahl von C–C- und C–Heteroatom-Bindungsknüpfungsreaktionen, wie zum Beispiel Kreuzkupplungsreaktionen, Heck-Reaktionen und C–H-Funktionalisierungen, dienen.

2 Decarbonylierende Reaktionen

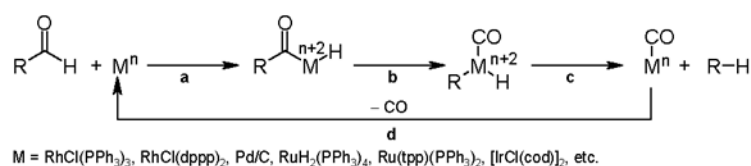
2.1 Decarbonylierung von Aldehyden

Die Decarbonylierung von Aldehyden führt zu einer restlosen Entfernung der Carbonylgruppe. [1] Diese Eigenschaft ist nützlich für synthetische Abfolgen, in denen die Carbonylgruppe als dirigierende Gruppe benötigt wird oder synthetische Schritte begünstigt, wie zum Beispiel in Diels-Alder Reaktionen, jedoch selbst keinen finalen Baustein des Zielmoleküls bildet. [2]

Seit den Pionierarbeiten von Tsuji und Ohno [3] wurden verschiedene Metalle verwendet, die die Extrusion von Kohlenstoffmonoxid aus Aldehyden vermitteln. Rhodium-, [4] Palladium- [5] und Iridiumkomplexe [6] sind die am häufigsten genutzten Katalysatormetalle, die in der Lage sind, aliphatische, vinylische und aromatische Aldehyde zu decarbonylieren. Für diese Komplexe wird vermutet, dass die Decarbonylierung über eine oxidative Addition des Aldehyds (**Schema 2, a**), migratorische Extrusion von Kohlenstoffmonoxid (**b**) und reduktive Eliminierung der Kohlenwasserstoffverbindung verläuft (**c**). [7]

Die Dekoordination von Kohlenstoffmonoxid vom Metall ist für den Wilkinson-Katalysator ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. [3] Deshalb verlaufen stöchiometrische Decarbonylierungen problemlos bei moderaten Temperaturen ($\leq 110\text{ }^\circ\text{C}$),

während katalytische Umsetzungen gewöhnlich bei Temperaturen oberhalb von 200 °C oder in Anwesenheit eines geeigneten CO-Fängers, wie zum Beispiel Diphenylphosphorylazid (DPPA), durchgeführt werden. [8] Vergleichbare Beobachtungen wurden auch mit anderen Metallkomplexen und in unterschiedlichen decarbonylierenden Transformationen gemacht. Für die Rh-katalysierte Decarbonylierung von Aldehyden wurde entdeckt, dass die Freisetzung von Kohlenstoffmonoxid durch chelatisierende Phosphinliganden, wie zum Beispiel 1,2-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) oder 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (dppe), stark begünstigt wird, so dass eine katalytische Umsetzung bereits bei 115 °C erreicht wurde. [9]



Schema 2. Postulierter Mechanismus für die Decarbonylierung von Aldehyden.

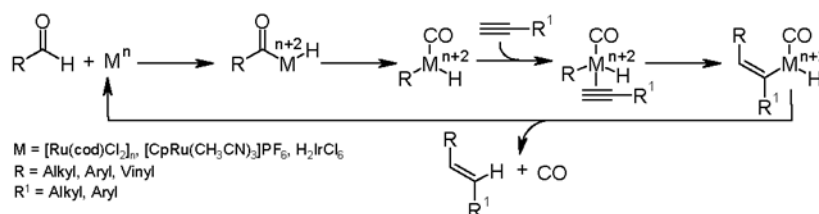
Die Decarbonylierungsreaktion verläuft stereospezifisch. Bei chiralen Aldehyden wurde eine Retention der Konfiguration beobachtet. [10] Bei Aldehyden, die ein β -Wasserstoffatom enthalten, konkurriert die β -Hydrid-Eliminierung mit der reduktiven Eliminierung der Kohlenwasserstoffverbindung, so dass Olefine häufig als Nebenprodukte beobachtet werden. [11]

Cobalt-, Ruthenium- und Eisenporphyrinkomplexe vermögen ebenfalls die Decarbonylierung von Aldehyden zu vermitteln. [12,13] Allerdings scheint die Decarbonylierung hierbei über einen radikalischen Mechanismus zu verlaufen.

Neben Aldehyden können auch primäre Alkohole als Substrate für katalytische Decarbonylierungsreaktionen dienen. In Anwesenheit von Rh-, [14] Ru-, [15] Fe-, [16] oder Ni-Katalysatoren [17] dehydrieren die Alkohole zunächst *in situ* und die resultierende Aldehyde werde nachfolgend unter Extrusion von Kohlenstoffmonoxid in die entsprechenden Alkane umgesetzt. Eine andere verwandte Reaktion ist die Decarbonylierung von Formiatestern zu Alkoholen in Gegenwart von Rh-, Ru-, Ir-, Ni- und Os-Katalysatoren (**Schema 2**, R = OAlk). [18]

2.1.1 Decarbonylierende Additionsreaktionen von Aldehyden

Li *et al.* beschrieben, dass Ir- [19] und Rh-Komplexe [20] die decarbonylierende Addition von Aldehyden an terminale aliphatische sowie aromatische Alkine bei 120-135 °C vermitteln und dabei vorwiegend (*E*)-konfigurierte Olefine erhalten werden (**Schema 3**). Die effizientesten Decarbonylierungskatalysatorsysteme für aromatische und vinyliche Aldehyde werden *in situ* aus $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ und einem Überschuss eines Alkalimetallchlorids gebildet. Für die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden wurde das Salzadditiv durch Tri(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin ersetzt. Beide Verbindungsklassen lassen sich auch durch $\text{H}_2\text{IrCl}_6 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ aktivieren, wobei jedoch etwas höhere Temperaturen (135 °C) benötigt werden. $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ katalysiert die intramolekulare decarbonylierende Addition von ω -Alkinalen unter Ausbildung von 5- und 6-gliedrigen Ringsystemen. [21] In der decarbonylierenden Addition von Alkenen konkurriert die β -Hydrid-Eliminierung mit der reduktiven Eliminierung, so dass häufig eine Mischung aus gesättigten und ungesättigten Produkten erhalten wird. Nur beim Einsatz von Norbonenderivaten wird das Additionsprodukt in einer hohen Selektivität gebildet. [22]

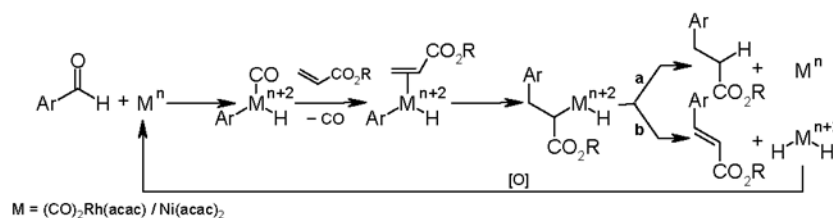


Schema 3. Postulierter Mechanismus der decarbonylierenden Addition von Aldehyden an Alkine.

2.1.2 Oxidative decarbonylierende Kupplung von Aldehyden

Unter oxidativen Bedingungen decarbonylieren Aldehyde unter Ausbildung von Kohlenstoffelektrophilen. Im Bezug darauf berichteten Li *et al.*, dass Arylhalogenide als Ausgangsverbindungen in Heck-ähnlichen Reaktionen [23] und C-H-Bindungsfunktionalisierungen durch aromatische Aldehyde ersetzt werden können. [24]

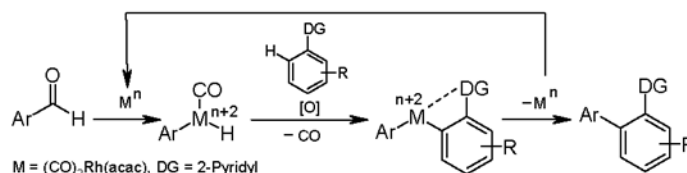
Ein bimetallisches Rh/Ni-System vermittelt die Kupplung von aromatischen Aldehyden mit Acrylaten unter einer Sauerstoffatmosphäre, wobei die entsprechenden Zimtsäurederivaten erhalten werden (**Schema 4**). [23]



Schema 4. Postulierter Mechanismus für die decarbonylierende Heck Reaktion von Aldehyden.

Unter diesen Bedingungen überwiegt die β -Hydrid-Eliminierung über der reduktiven Eliminierung, so dass hauptsächlich ungesättigte (**b**) statt gesättigter Verbindungen (**a**) gebildet werden.

In der Gegenwart von Rh(I)-Komplexen und *tert*-Butylperoxid als Oxidationsmittel reagieren aromatische Aldehyde mit aromatischen Verbindungen, die eine dirigierende Gruppe tragen, zu *ortho*-arylierten Produkten (**Schema 5**). [24] Der postulierte Reaktionsmechanismus verläuft über eine oxidative Addition des Aldehyds, eine Decarbonylierung, C–H-Aktivierung des Aromaten, oxidative Entfernung des Hydrids und reduktive Eliminierung des gebildeten Produkts. Eine Mischung aus mono- und diarylierten Produkten wird häufig erhalten.



Schema 5. Postulierter Mechanismus für die decarbonylierende C–H-Arylierung.

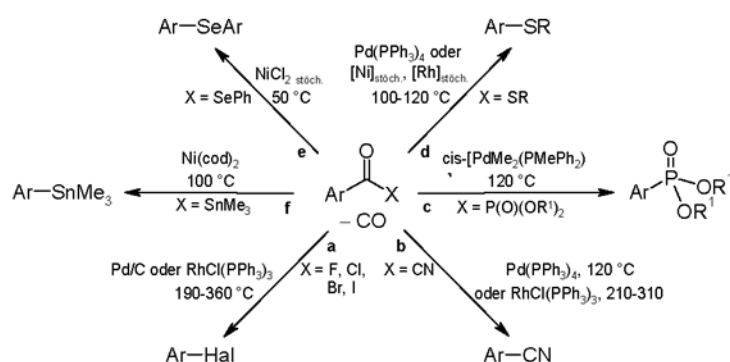
2.2 Decarbonylierende Reaktionen von Carbonsäurederivaten

2.2.1 Abspaltung von CO aus aromatischen Carbonsäurederivaten

Viele Carbonsäurederivate RCOX reagieren in vergleichbarer Weise wie die Aldehyde mit Metallkomplexen zu Acylmetallspezies. Der oxidative Additionsschritt in die RCO–X-Bindung wird mit ansteigender Azidität der protonierten Abgangsgruppe HX einfacher. Die Extrusion von Kohlenstoffmonoxid mit anschließender reduktiver Eliminierung führt zum decarbonylierten Produkt RX. Ein Überblick über

übergangsmetallkatalysierter Decarbonylierungen von aromatischen, heteroaromatischen und vinyllischen Carbonsäurederivaten ist in **Schema 6** gezeigt. [1]

Aufgrund der hohen Stabilität von Metallcarbonylkomplexen verlaufen stöchiometrische Reaktionen unter milden Bedingungen, während katalytische Reaktionen meist hohe Reaktionstemperaturen benötigen.



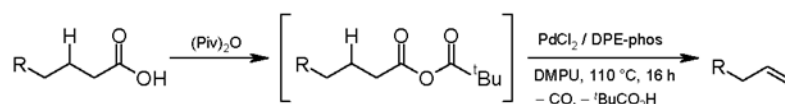
Schema 6. Abspaltung von CO aus aromatischen Carbonsäurederivaten.

Decarbonylierende Kupplungen dieses Reaktionstyps wurden für aromatische Carbonsäurehalogenide (**a**), [25] -nitrilen (**b**), [26] -phosphonate (**c**), [27] -thioester (**d**), [28, 29] -selenide (**e**), [28] und -stannane (**f**) [30] beschrieben. Die am häufigsten eingesetzten Mediatoren sind Rhodium-, Palladium- oder Nickelkomplexe.

2.2.2 Decarbonylierende Eliminierung von aliphatischen Carbonsäurederivaten

Übergangsmetallkatalysierte Decarbonylierungen aliphatischer Carbonsäurederivate, die Wasserstoffatome in β -Position zur Carbonylgruppe besitzen, verlaufen bevorzugt über eine β -Hydrid-Eliminierung statt einer reduktiven Eliminierung. Die erhöhten Temperaturen, die für die Dekoordination des Kohlenmonooxids vom Metallkatalysator benötigt werden, beschleunigen ebenfalls die β -Hydrid-Eliminierungsrate, so dass ausschließlich olefinische Produkte erhalten werden. Decarbonylierende Olefinsynthesen wurden für Carbonsäurehalogenide, [31] -cyanide, [26] -thioester [32] und Ketophosphonate [27] in Kombination mit Rh-, Pd-, Ir- oder Ni-Katalysatoren beschrieben.

Von besonderem präparativen Nutzen, zum Beispiel für die „Veredelung“ von Fettsäuren, ist die Reaktionsvariante bei der Carbonsäuren durch Zusatz von Essigsäure- oder Pivalinsäureanhydrid *in situ* zu gemischten Anhydriden umgesetzt werden. Ein anschließender Decarbonylungsschritt liefert schließlich die entsprechenden Alkene als Produkte zusammen mit Essig- oder Pivalinsäure (**Schema 7**). [33] Ungewollte Doppelbindungsisomerisierungen können durch kontinuierliches Abdestillieren des Alkens oder durch Zusatz von etherfunktionalisierten Phosphinliganden, wie zum Beispiel Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (DPE-phos), unterdrückt werden.



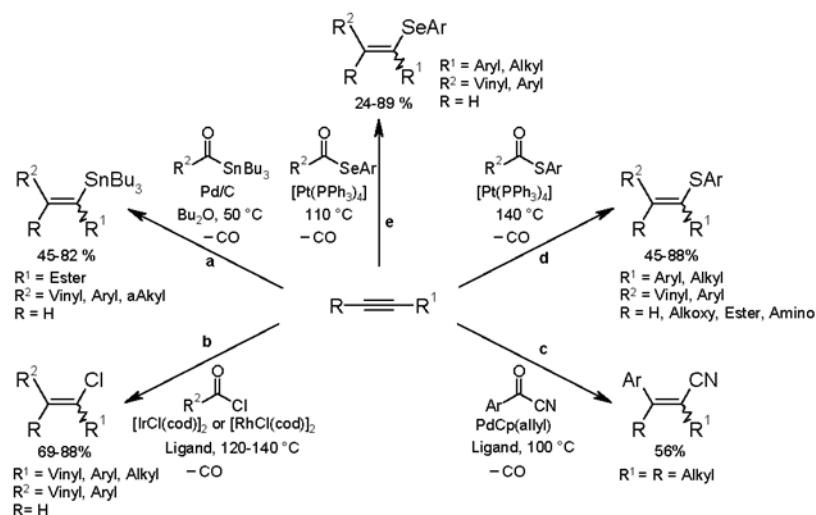
Schema 7. Decarbonylierende Eliminierung von Carbonsäurederivaten.

2.2.3 Decarbonylierende Additionsreaktionen von Carbonsäurederivaten

Decarbonylierende Additionsreaktionen von Carbonsäurederivaten wurden für Rh-, [34] Pd-, [35] Ir-, [36] Ni-, [37] und Pt-Katalysatoren beschrieben. [38] Bei diesen Reaktionen tritt die Addition der nicht decarbonylierten Acylgruppe an die ungesättigte Verbindung als konkurrierende Nebenreaktion auf. Um diesen Reaktionsweg zu unterdrücken, muss die Extrusion von Kohlenstoffmonoxid stark begünstigt werden. Dies kann durch die richtige Wahl des Katalysators und der Reaktionsbedingungen erreicht werden. Beispielsweise wird durch die Nutzung von $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ als Präkatalysator in einer Kombination mit elektronenreichen, sperrigen, monodentaten Phosphinliganden vorwiegend das decarbonylierte Additionsprodukt erhalten. [36b] Durch den Einsatz von *N*-heterozyklischen Carbenliganden bildet sich ausschließlich das nicht-decarbonylierte Additionsprodukt. Beispiele für die decarbonylierende Addition von Alkinen sind in **Schema 8** gezeigt.

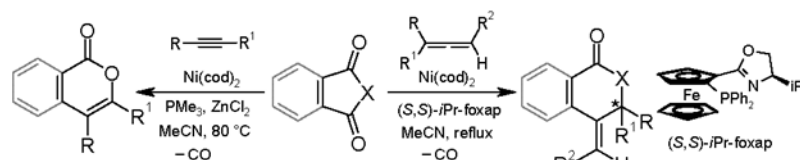
Die decarbonylierende Carbostannylierung (**a**) wird durch Palladium auf Aktivkohle vermittelt, [35a] die decarbonylierende Carbochlorierung (**b**) durch Chloro(1,5-cyclooctadien)iridium(I)-Dimer [36] oder Chloro(1,5-cyclooctadien)rhodium(I)-Dimer, [34] die decarbonylierende Phenylcyanierung (**c**) durch Allyl(cyclopentadienyl)palladium [35b] und die decarbonylierende Arylthiolierung (**d**) und die Carboselenierung (**e**) durch

Tetrakis(triphenylphosphin)platin. [38, 39] Die Regioselektivität der Addition an interne Alkine kann durch koordinierende Funktionalitäten, wie Ester-, Alkoxy- oder Aminogruppen, kontrolliert werden. In allen Verfahren wird das (*Z*)-Isomer bevorzugt gebildet.



Schema 8. Decarbonylierende Addition von Carbonylverbindungen an Alkine.

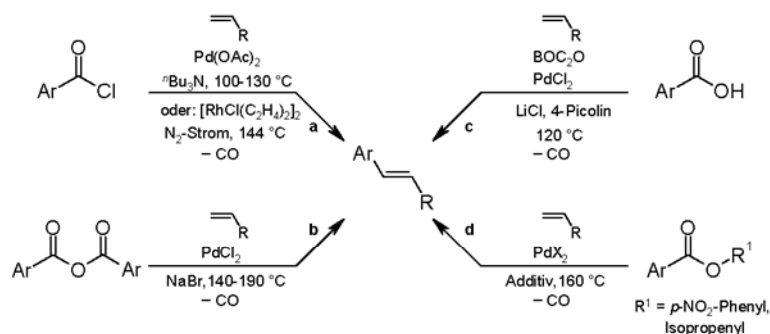
In der Gegenwart von Nickelphosphinkomplexen addieren zyklische Anhydride an elektronenreiche interne Alkine, wodurch Isocumarinderivate erhalten werden (**Schema 9, a**). [37a] Analog verläuft die decarbonylierende Addition von zyklischen Anhydriden, Imiden oder Thioanhydride an Allene (**b**). [37b] Die Addition erfolgt selektiv an der internen Doppelbindung. Durch Einsatz von chiralen Liganden ist auch eine enantioselektive decarbonylierende Addition möglich. Über dieses Verfahren können δ -Lactone, δ -Thiolactone und δ -Lactame in akzeptablen Enantioselektivitäten synthetisiert werden.



Schema 9. Decarbonylierende Addition von zyklischen Anhydriden.

2.2.4 Decarbonylierende Heck-Reaktion von Carbonsäurederivaten

In decarbonylierenden Heck-Reaktionen dienen Säurechloride, [40] Anhydride [41] oder auch Ester [42] als Substrate und werden mit Alkenen zu Vinylaromaten umgesetzt (**Schema 10**). Der postulierte Reaktionsmechanismus beginnt mit der oxidativen Addition des Carbonsäurederivats an den Metallkatalysator, wobei eine Acylmetallspezies gebildet wird. Nach der Extrusion von Kohlenstoffmonoxid koordiniert das Alken an den erhaltenen Aryl-Metall-Komplex, gefolgt von einer migratorischen Insertion des Alkens in die Aryl-Metall-Bindung. Das entsprechende Produkt wird nach interner Rotation und anschließender β -Hydrid-Eliminierung freigesetzt.



Schema 10. Decarbonylierende Heck-Reaktion von Carbonsäurederivaten.

Die erste decarbonylierende Heck-Reaktion wurde von der Gruppe um Blaser und Spencer beschrieben. Diese ersten Verfahren nutzten Säurechloride, die in Gegenwart von Pd(OAc)_2 mit terminalen Alkenen umgesetzt wurden (**a**). [40a]

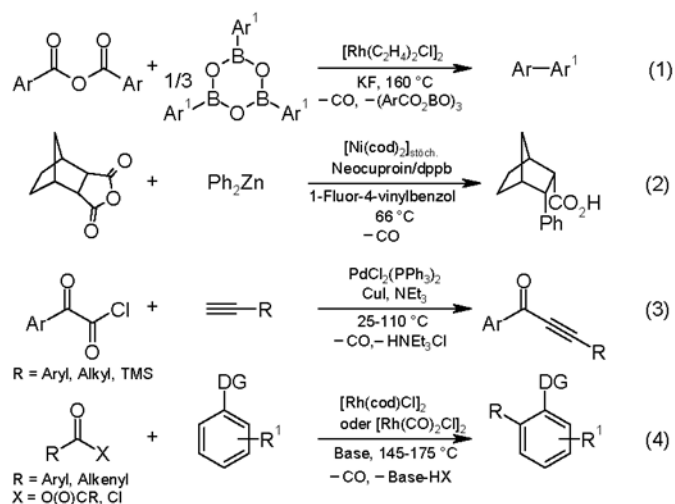
In diesen traditionellen Heck-Reaktionen wurden stöchiometrische Mengen an Aminbasen eingesetzt, um die, während des Prozesses freigesetzte, Chlorwasserstoffsäure abzufangen. Der Gruppe von Miura gelang es auf basische Additive in Rh- [40b] und Pd-katalysierten Verfahren [43] vollständig zu verzichten, indem die gasförmigen Nebenprodukte, CO und HCl, über einen kontinuierlichen Stickstoffstrom aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurden. De Vries *et al.* entwickelten eine weitere basenfreie Heck-Reaktion, in der aromatische Carbonsäureanhydride als Arylierungsreagenzien verwendet werden (**b**). [41a] Die als Nebenprodukt gebildete aromatische Carbonsäure könnte mit Hilfe eines wasserentziehenden Mittels wieder in das ursprüngliche Anhydrid überführt werden. Gooßen und Mitarbeiter

veröffentlichten ein alternatives Verfahren, in dem die Carbonsäuren durch Di-*tert*-butyldicarbonat *in situ* in die entsprechenden gemischten Anhydride überführt und danach mit den Alkenen gekuppelt werden. Bei dieser Methode fallen lediglich die leichtflüchtigen Substanzen CO, CO₂ und *tert*-Butylalkohol als Nebenprodukte an (c). [41b] Der gleichen Gruppe gelang die Entwicklung einer salzfreien decarbonylierenden Heck-Vinylierung in der Benzoessäurearyl- bzw. Vinylester als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden (d). [42] Die decarbonylierende Heck-Reaktion von Arylester wird durch ein PdCl₂/LiCl-Katalysatorsystems vermittelt. Als Nebenprodukte fallen CO und die entsprechenden Phenolen an, die theoretisch durch Veresterung mit einem zweiten Äquivalent einer Carbonsäure wiederverwendet werden können. Die decarbonylierende Heck-Reaktion von Benzoessäureisopropenylester wird durch ein Katalysatorsystem vermittelt, das *in situ* aus PdBr₂ / Tetraalkylammoniumbromid gebildet wird. Die einzigen Nebenprodukte dieses Verfahrens sind CO und Aceton. Die Ausgangsverbindungen sind über eine Ru-katalysierte Additionsreaktion der entsprechenden Benzoessäuren an Propin oder auch an Allene einfach zugänglich.

2.2.5 Decarbonylierende Kreuzkuppelungsreaktionen von Carbonsäurederivaten

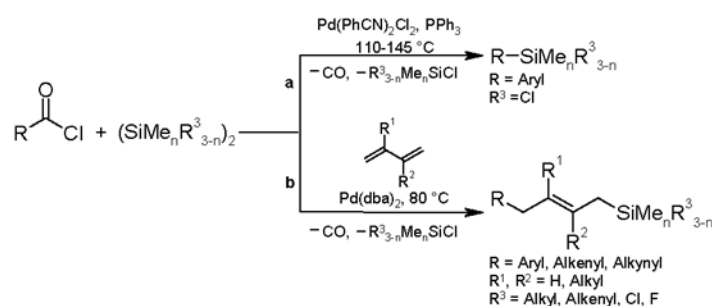
Carbonsäurederivate wurden ebenfalls erfolgreich in decarbonylierenden Kreuzkuppelungsreaktionen mit verschiedenen Kohlenstoffnukleophilen, wie zum Beispiel Arylboronate, Organozinkreagenzien, terminale Alkine oder C–H-aktivierte Aromaten, verwendet.

Die Suzuki-Kupplung von Carbonsäureanhydriden verläuft bevorzugt unter Decarbonylierung, wenn [Rh(ethylen)₂Cl]₂ als Katalysator in Kombination mit Boroxinen als Kohlenstoffnukleophile genutzt werden. [44] Diese Bedingungen begünstigen die Decarbonylierung und verlangsamen die anschließende Transmetallierung, wodurch die Bildung der Arylketone unterdrückt wird und die entsprechenden Biaryle als Hauptprodukte erhalten werden (Gl. (1)). Donorsubstituierte Proline und Piperidin-2-carbonsäuremethylester können mit Arylboronsäureester unter Verwendung von Ru₃(CO)₁₂ als Katalysator decarbonylierend aryliert werden. [45]



Eine stöchiometrische Menge an Bis(1,5-cyclooctadien)nickel vermittelt die decarbonylierende Negishi-Kupplung von zyklischen Carbonsäureanhydriden mit Arylzinkverbindungen (Gl. (2)). [46] Ein Beispiel für eine decarbonylierende Sonogashira-Reaktion stellt die Kupplung von Glyoxylylchloride mit terminalen Alkinen zu den entsprechenden Alkinonen mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ als Katalysator dar (Gl. (3)). [47] Aromatische Säurechloride [48] und Anhydride [49] werden als Edukte in decarbonylierenden *ortho*-Arylierungen von donorfunktionalisierten Aromaten eingesetzt, wobei Isomergemische aus mono- und diarylierten Produkten erhalten werden (Gl. (4)). Die Reaktion wird sowohl von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als auch $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ katalysiert. In Gegenwart von K_3PO_4 und $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{dcype}$ ($\text{dcype} = 1,2\text{-bis}(\text{dicyclohexylphosphino})\text{-ethan}$) können heteroaromatische Carbonsäurephenylester unter Extrusion von CO zur C–H-Bindungs-funktionalisierung von azolähnlichen Heterozyklen dienen. Bei diesem Verfahren fallen Kohlenstoffmonoxid und Phenol als einzige Nebenprodukte an. [50]

Ein Beispiel für eine C–Heteroatom-Bindungs-knüpfungsreaktion ist die palladiumkatalysierte decarbonylierende Kreuzkupplung von Alkylhalodisilanen mit Säurechloriden zu den entsprechenden Alkylhalosilanen (**Schema 11, a**). [51] Diese Reaktionsvariante kann durch Zusatz von Dienen erweitert werden. Dieses wird insertiert und es folgt die selektive Bildung von (*E*)-konfigurierten Allylsilanen (**b**). [52]

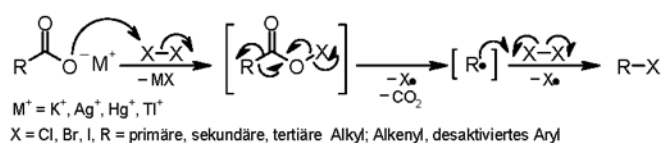


Schema 11. Decarbonylierende Carbosilylierungsreaktion.

3 Decarboxylierende Reaktionen

3.1 Traditionelle Methoden zur Decarboxylierung von Carbonsäuren

Borodin und Hunsdiecker entwickelten verschiedene Protokolle, die eine radikalische Decarboxylierung von Kalium-, Silber-, Quecksilber- oder Thalliumsalze von aliphatischen, vinylichen und bestimmter aromatischer Carbonsäuren in Anwesenheit von Halogenen zu den entsprechenden Aryl- bzw. Alkylhalogeniden erlauben (Schema 12). [53] Eine andere Methode für die Halodecarboxylierung von Carbonsäuren ist die Kochi-Reaktion. [54] Hierfür wird Blei(IV)acetat als Oxidant in Kombination mit Alkalihalogeniden verwendet. Die Barton-Decarboxylierungsreaktion erlaubt die radikalische Decarboxylierung von Carbonsäure-N-hydroxypyridin-2thionester zu Alkanen. [55]

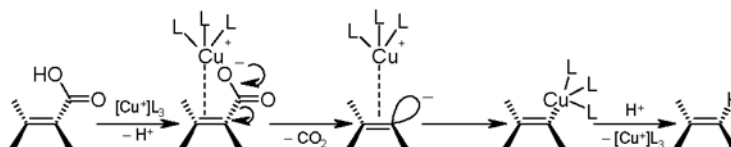


Schema 12. Die Hunsdiecker-Borodin-Reaktion.

3.2 Protodecarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren

Bereits seit dem frühen 20. Jahrhundert ist bekannt, dass die Decarboxylierung von Benzoesäuren von Kupfer- [56] bzw. Quecksilbersalzen [57] vermittelt werden kann. In mechanistischen Studien zeigten die Gruppen von Nilsson [58] und Cohen, [59] dass die kupfervermittelten Protodecarboxylierungsreaktionen (bei 250 °C) unter Bildung einer

Arylkupferspezies verlaufen. Dieses Intermediat wurde mit einem Überschuss an Iodbenzol in einer Ullmann-ähnlichen Reaktion abgefangen. Die Autoren postulierten einen Reaktionsmechanismus, in dem der Cu-Katalysator konzertiert in die Aryl-COO⁻-Bindung inseriert (**Schema 13**).

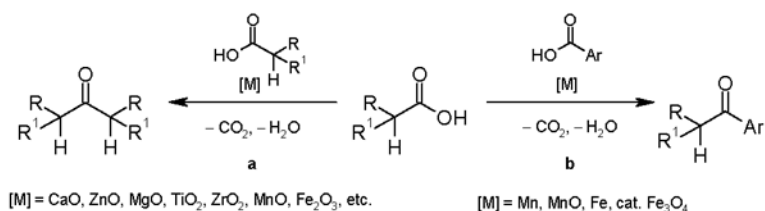


Schema 13. Postulierter Mechanismus der Protodecarboxylierung von sp²-hybridisierten Carbonsäuren.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene katalytische Verfahren entwickelt [60] in denen späte Übergangsmetallkatalysatoren, wie zum Beispiel Kupfer-, [61] Silber-, [62] Gold-, [63] Palladium- [64] und Rhodiumkatalysatoren, [65] die Protodecarboxylierung von Benzoesäuren vermitteln. Das breiteste Substratspektrum bieten 1,10-Phenanthrolin / Kupferkomplexe. Mit diesem Katalysatorsystem werden Vinyl-, Aryl- und heteroaromatische Carbonsäuren erfolgreich bei Temperaturen um 160-170 °C umgesetzt. Silberkatalysatoren katalysieren die Decarboxylierung von Carbonsäuren bereits bei Temperaturen unterhalb von 120 °C. Jedoch ist ihr Substratspektrum bislang auf heterozyklische Carbonsäuren und *ortho*-substituierte Benzoesäuren begrenzt. Palladium-, Rhodium- und Goldkatalysatoren sind ebenfalls bei niedrigen Temperaturen aktiv, besitzen aber eine strenge Limitierung in Bezug auf ihre Substrate.

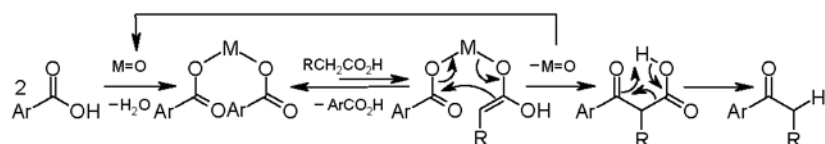
3.2.1 Decarboxylierende Ketonisierung

Libavius entdeckte im 16. Jahrhundert, dass Aceton durch Erhitzen von Bleiacetat gebildet wird. Seitdem wurde die decarboxylierende Homoketonisierung von aliphatischen Carbonsäuren zu einer vielseitig einsetzbaren Methode für die Synthese von symmetrischen Dialkylketonen und zyklischen Alkanonen entwickelt (**Schema 14, a**). [66] Der Stand der Technik umfasst hauptsächlich Gasphasenprozesse bei Temperaturen oberhalb von 350 °C, wobei heterogene Katalysatoren, wie zum Beispiel CaO, ZnO, MgO, TiO₂, ZrO₂, MnO, Fe₂O₃ oder auch Lanthanoxidide auf SiO₂-, Al₂O₃-, oder bimssteinbasierten Trägern verwendet werden. [66, 67]



Schema 14. Decarboxylierende Homo- und Kreuzketonisierung von Carbonsäuren.

Wenn eine äquimolare Mischung aus aromatischer und aliphatischer Carbonsäure den oben erwähnten Katalysatoren unterworfen wird, dann erhält man meist ein statistisches Produktgemisch aus Dialkyl- und Arylalkylketonen. Im Gegensatz dazu zeigen eisenbasierte Katalysatoren eine bemerkenswerte Selektivität zugunsten des Kreuzketonisierungsprodukts. [68] Mit nanoskaligem Magnetitpulver als Katalysator können Arylalkylketonen in einer Selektivität besser als 10:1 über den Dialkylketonen erhalten werden, wenn eine Mischung aus Aryl- und Alkylcarbonsäure in einem inerten Lösungsmittel auf 250-280 °C erhitzt wird. [67] Die einzigen Nebenprodukte sind Wasser und CO₂. Der vermutete Mechanismus ist in **Schema 15** gezeigt.



Schema 15. Postulierter Mechanismus zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung.

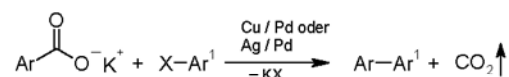
Im ersten Schritt reagiert das Eisen(II)oxid mit dem Gemisch aus aromatischer und aliphatischer Carbonsäure, wobei sich aufgrund ihrer höheren Acidität bevorzugt das Carboxylat der aromatischen Carbonsäure bildet. Da dieses jedoch keine β -Protonen besitzt, die für die Ausbildung einer Enolform notwendig sind, setzt sich der Katalysezyklus nur mit dem im Gleichgewicht vorliegenden gemischten Metallcarboxylat fort. Für die C–C-Bindungsknüpfung wandert schließlich der aromatische Acylrest in die β -Position des aliphatischen Carboxylates. Die resultierende β -Ketosäure decarboxyliert unter Bildung eines Arylalkylketons.

3.2.2 Decarboxylierende Kupplungsreaktionen

In decarboxylierenden Kupplungen spalten Carbonsäuren CO_2 ab und bilden eine Bindung mit einem elektrophilen Kohlenstoff- oder Heteroatom. Dies findet an derselben Position, an der die frühere Carboxylgruppe gebunden war, statt. [60] Kostengünstige Carbonsäuren dienen hier als Kohlenstoffnucleophile und ersetzen damit die präformierten Organometallverbindungen. Allerdings können Carbonsäuren in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Oxidationsmittel auch mit Nucleophilen gekuppelt werden.

3.2.2.1 Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen

Goossen *et al.* entwickelten decarboxylierende Kreuzkupplungen, die auf einem bimetalischen Katalysatorsystem, bestehend aus einem Decarboxylierungs- und einem Kreuzkupplungskatalysator, basieren (**Schema 16**). [60] Diese sind auf eine große Breite an Aryl-, Heteroaryl-, und Vinylcarboxylaten und verschiedene Elektrophile anwendbar.

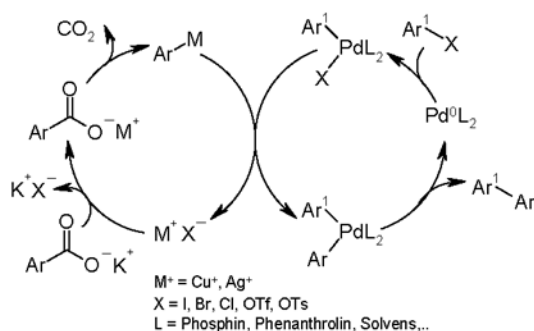


Schema 16. Bimetalliche decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion.

Schema 17 veranschaulicht den postulierten katalytischen Mechanismus. Die Reaktion beginnt mit der Freisetzung von CO_2 aus einem Metallcarboxylat, das sich zuvor durch einen Salzaustausch des Kaliumcarboxylats und dem Kupfer- bzw. Silbersalz bildet. Die resultierende Arylkupfer- bzw. Arylsilberspezies überträgt ihre Arylgruppe auf ein Arylpalladium(II)-Komplex, der aus einer oxidativen Addition eines Arylhalogenids oder -pseudohalogenids an einen Palladiumcokatalysator hervorging. Zuletzt wird aus der resultierenden Diarylpalladiumspezies über einen reduktiven Eliminierungsschritt das entsprechende Biaryl freigesetzt und der Kreuzkupplungskatalysator regeneriert. Für einen weiteren Turnover des Decarboxylierungskatalysators muss die im Transmetallierungsschritt gebildete Metallspezies eine weitere Salzmetathese mit dem nächsten Carboxylatmolekül eingehen.

Die ersten Katalysatorsysteme bestanden aus Kupfer(I)/1,10-Phenanthrolinkomplexe und Palladiumphosphinkomplexe mit denen die Kupplung von *ortho*-substituierten und heterozyklischen Carbonsäuren mit verschiedenen Arylbromiden in Gegenwart von

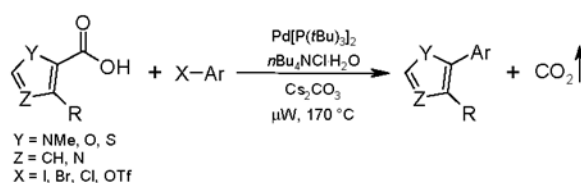
Kaliumcarbonat bei 160 °C in einem NMP / Chinolin-Gemisch gelingt. [69] Das dabei anfallende Wasser muss durch kontinuierliche azeotropische Destillation oder durch Molsiebe entfernt werden, um so ungewollte Protodecarboxylierung zu vermeiden.



Schema 17. Postulierter Mechanismus für die bimetallische decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion.

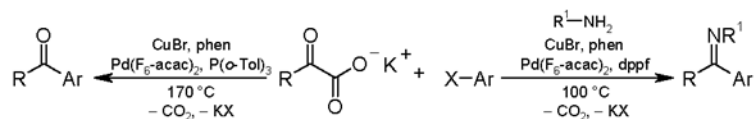
Dieses Verfahren ließ sich auf Arylchloride als elektrophile Kupplungspartner erweitern, indem der sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Ligand Bis(*tert*-butyl)biphenylphosphin zugesetzt wurde. [70] Neben Kupferkatalysatoren vermitteln auch Silbersalze die decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylhalogeniden. Während katalytische Mengen an den Kupferkatalysatoren für einen vollständigen Umsatz ausreichen, werden für dasselbe Resultat stöchiometrische Mengen an Silberkatalysatoren benötigt, da die sich bildenden Silberhalogenide eine sehr hohe Stabilität besitzen. [71] Dennoch gelang selbst mit kupferbasierten Katalysatorsystemen noch keine katalytische decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit *meta*- bzw. *para*-substituierten Benzoesäuren, denn die Kupferkatalysatoren besitzen eine höhere Affinität zu den, während des Kreuzkupplungsschritts freigesetzten, Halogenidanionen als zu den *meta*- bzw. *para*-substituierten Carboxylaten. Dadurch kommt es zur Inhibierung der Salzmetathese. Um diesen Reaktionsschritt zu begünstigen wurden Arylsulfonate als Kohlenstoffelektrophile eingesetzt. Diese können mit einer Vielzahl von Benzoesäuren, einschließlich *meta*- und *para*-substituierte Derivate, gekuppelt werden. [72] Eine Kombination aus PdI₂, Tol-BINAP, Cu₂O und 1,10-Phenanthrolin wird als Katalysatorsystem verwendet. Analoge Reaktionen mit silberbasierten Decarboxylierungscokatalysatoren verlaufen bereits bei 120 °C und haben eine ergänzende Anwendungsbreite zu den kupferbasierten Katalysatorsystemen. [73]

Einige besonders aktivierte Carboxylate können auch mit monometallischen Katalysatoren gekuppelt werden. Steglich *et al.*, Bilodeau und Forgione beschrieben Kupplungen von fünfgliedrigen Heteroaromaten, die eine Carboxylgruppe in 2-Position tragen, mit verschiedenen Arylhalogeniden zu den entsprechenden arylierten Heteroaromaten unter Freisetzung von CO₂ (**Schema 18**). [74] Unter Verwendung eines monometallischen Kupferkatalysators können auch perfluorierte Benzoate mit Aryliodiden und -bromiden decarboxylierend gekuppelt werden. [75]



Schema 18. Pd-katalysierte Kupplung von fünfgliedrigen heteroaromatischen Carbonsäuren.

Bimetallische Cu/Pd-Katalysatoren erlauben auch die decarboxylierende Kupplung von α -oxo- oder α -Iminocarbonsäuren mit Arylelektrophilen zu Arylketonen oder Azomethinen (**Schema 19**). [76] Diese Transformationen verlaufen über die Bildung von Acylanionen und repräsentieren durch diese Umpolung eine Alternative zu den traditionellen Ketonsynthesen über Acylelektrophile.

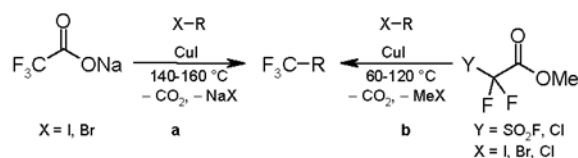


Schema 19. Decarboxylierende Synthese von Arylketonen und Azomethinen.

3.2.3 Decarboxylierende Trifluormethylierungen

Die decarboxylierende Trifluormethylierung von Arylhalogeniden ist von Vorteil, da Trifluoressigsalze eine besonders kostengünstige Quelle für Trifluormethylnukleophile sind. In Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Kupferiodid können Aryl-, Benzyl-, und Vinylhalogenide durch die Reaktion mit Natriumtrifluoressigsalat erfolgreich in die entsprechenden trifluormethylierten Produkte umgesetzt werden (**Schema 20, a**). [77, 78] Diese Reaktion wird genauso effektiv durch ein bimetallisches Ag₂O / Cu(I)-System vermittelt. [79]

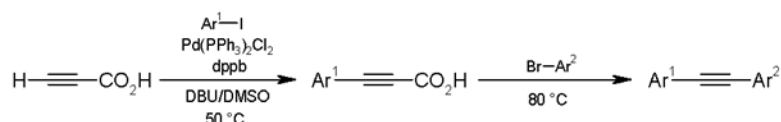
Der Mechanismus ist noch nicht richtig verstanden, aber es scheint, dass die Bildung einer anionischen $[\text{CF}_3\text{Cu}]^-$ -Spezies involviert ist. [80] Verwandte Reaktionen, die Methylhalodifluoracetat [81] und Methylfluorsulfonyldifluoracetat [82] als Trifluormethylierungsreagenz verwenden, sind ebenfalls bekannt (b).



Schema 20. Decarboxylierende Trifluormethylierungsreaktion.

3.2.4 Decarboxylierende Sonogashira-Reaktionen

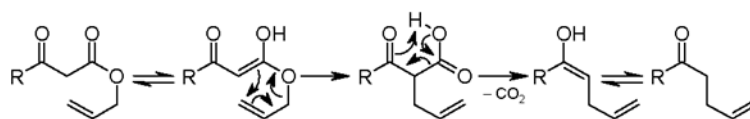
In Gegenwart von einem Palladiumkatalysator und einer Base können Propiolsäuren mit Aryl-, [83] Benzyl-, [84] und Vinylhalogeniden [85] zu den alkylierten Produkten decarboxylierend bei nur 90 °C gekuppelt werden. Cäsiumcarbonat, DBU, Silberoxid und Tetrabutylammoniumfluorid wurden als Basen in Kombination mit Palladiumkomplexen mit dppp- oder Xantphos-Liganden verwendet. Alternativ wurden Kupfer / 1,10-Phenanthrolin-Katalysatorsysteme eingesetzt. [86] Solche decarboxylierenden Kupplungen können mit klassischen Sonogashira-Kupplungen kombiniert werden, was eine stufenweise Synthese von Diarylalkinen in einem Topf erlaubt (Schema 21). [87]



Schema 21. Sequenzielle decarboxylierende und nicht-decarboxylierende Sonogashira-Reaktionen.

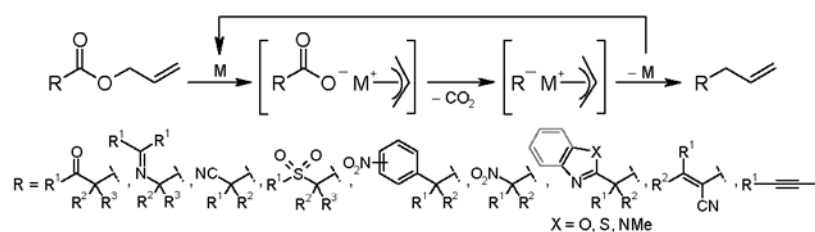
3.2.5 Decarboxylierende Allylierungsreaktionen

Die thermische [3,3]-sigmatropische Umlagerung von allylischen β -Ketoestern zu γ,δ -ungesättigten Ketonen unter basischen Bedingungen ist als *Carroll-Umlagerung* bekannt (130-220 °C) (Schema 22). [88] Saegusa und Tsuji *et al.* entdeckten, dass Palladiumkatalysatoren diese Reaktionen bei wesentlich geringeren Temperaturen (25-90 °C) und unter neutralen Bedingungen vermitteln. [89]



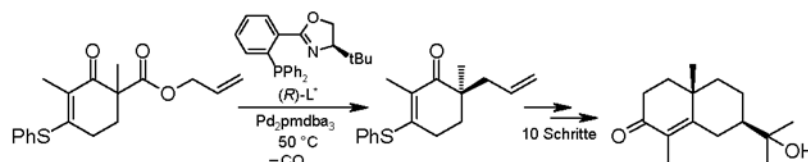
Schema 22. Die Carroll-Umlagerung.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden decarboxylierende Allylierungsreaktionen für die synthetische Methodik etabliert. [90] Neben Pd-Katalysatoren vermitteln auch Mo-, Ni-, Rh- [91], Fe- [92], Ir- [93] und Ru-Komplexe [94] solche Reaktionen für eine Vielzahl von Allylestern. In allen Fällen werden stabilisierte Kohlenstoffnucleophile, wie zum Beispiel Enolate, α -Ketimine-, α -Cyano-, α -Sulfonyl-, Nitrotoylanionen, Nitronate, heteroaromatische Alkane, Acrylonitrile, oder Acetylide im Decarboxylierungsschritt gebildet (**Schema 23**). [90]



Schema 23. Decarboxylierende Allylierungsreaktionen.

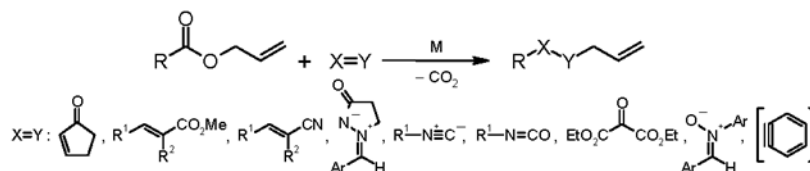
Asymmetrische Varianten dieser Reaktion sind ebenfalls bekannt. Tunge *et al.* nutzten chirale Pd-Katalysatoren für die asymmetrische decarboxylierende Allylierung von Ketonenolaten. [95] Stoltz *et al.* verwendeten die asymmetrische decarboxylierende Allylierung als Schlüsselschritt in der Synthese von komplexen Zielmolekülen wie zum Beispiel Cyanthiwigin F, (+)-Cassiol und (+)-Carisson (**Schema 24**). [96]



Schema 24. Asymmetrische decarboxylierende Allylierung in der Totalsynthese von (+)-Carisson.

Verbindungen mit reaktiven Doppelbindungen können die Allyl-Palladium-Intermediate, die im Decarboxylierungsschritt gebildet werden, abfangen und Insertionsprodukte bilden.

Solche Reaktionen sind für elektronenarme α,β -ungesättigte Ketone, Ester und Nitrile sowie für Azomethinimine, Isocyanide, Isocyanate, Nitronen und Arine bekannt (**Schema 25**). [90]

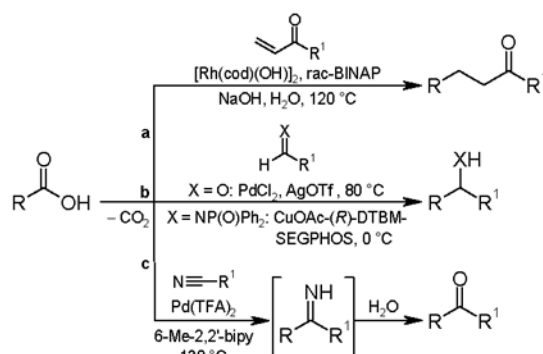


Schema 25. Abfangende decarboxylierende Allylierung.

3.2.6 Decarboxylierende Additionsreaktionen

In decarboxylierenden Additionsreaktionen wird über Decarboxylierung einer Carbonsäure ein Kohlenstoffnukleophil *in situ* generiert, das anschließend eine Additionsreaktion mit einem ungesättigten System eingehen kann.

Rhodiumkomplexe vermitteln die decarboxylierende 1,4-Addition von Carbonsäuren an Acrylsäureester oder -amide, das zur Bildung einer sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffbindung führt (**Schema 26, a**). [97] Der Zusatz von Wasser oder Natriumhydroxid begünstigt den Additionsreaktionsweg, indem es die konkurrierende Synthese von Alkenen über einen Heck-ähnlichen Reaktionsmodus inhibiert. Die Reaktion ist limitiert auf gewisse *ortho,ortho*-disubstituierte Benzoesäuren.



Schema 26. Decarboxylierende Additionsreaktionen.

Die decarboxylierende 1,2-Addition von substituierten Benzoesäuren an aromatische Aldehyde unter Ausbildung eines Alkohols wird durch ein Palladiumchlorid / Silbertriflat-

basiertes Katalysatorsystem vermittelt **(b)**. [98] Die analoge Addition von Cyanocarbonsäuren an Imine wird durch einen chiralen Kupferphosphinkomplex katalysiert und erlaubt die asymmetrische Synthese von chiralen β -Aminosäurederivaten mit quarternären Stereozentren. [99]

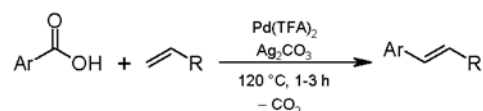
Palladiumtrifluoacetat vermittelt die decarboxylierende Addition von *ortho*-substituierten und heteroaromatischen Carbonsäuren an aliphatische Nitrile unter Bildung der entsprechenden Ketimine, die zu den korrespondierenden Ketonen hydrolysiert werden können **(c)**. [100]

3.2.7 Oxidative decarboxylierende Kupplungen

Die Anwesenheit eines Oxidationsmittels ermöglicht die decarboxylierende Kupplung von Carbonsäuren mit Nucleophilen. In diesen Verfahren findet die Decarboxylierung an einem Metallkatalysator statt, der sich in einer höheren Oxidationsstufe befindet. Das erhaltene Organometallintermediat reagiert anschließend mit dem Nucleophil und das entsprechende Kupplungsprodukt wird über eine reduktive Eliminierung gebildet. Der ursprüngliche Metallkatalysator wird durch das Oxidationsmittel regeneriert. Durch diese formale Umpolung können Carbonsäuren anstelle von Organohalogeniden eingesetzt werden. [60]

3.2.7.1 Decarboxylierende Heck-Reaktionen

Die erste oxidative palladiumkatalysierte decarboxylierende Heck-Reaktion wurde von Myers *et al.* entwickelt. Diese Reaktion erlaubt die Verknüpfung verschiedener Heteroaryl-2-carbonsäuren oder *ortho*-substituierter aromatischer Carbonsäuren mit olefinischen Substraten zu den entsprechenden Vinylaromaten (**Schema 27**). [101]

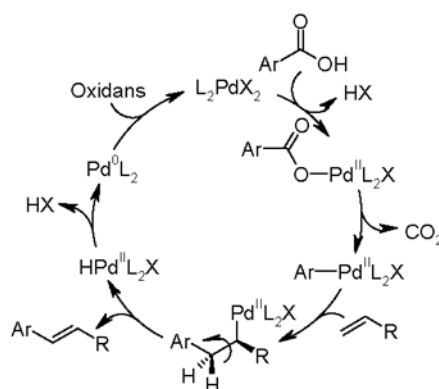


Schema 27. Pd-katalysierte decarboxylierende Heck-Reaktion.

Interessant ist, dass bei Einsatz von nicht *ortho*-substituierten Benzoesäuren die *ortho*-Vinylierung als Nebenreaktion beobachtet wird. In dem ursprünglichen Reaktionsprotokoll dient ein Überschuss an Silbercarbonat als Base und als Oxidationsmittel. In nachfolgenden

Reaktionsvarianten werden Kupfer(II)fluorid, [102] Benzochinon, [103] und sogar molekularer Sauerstoff [104] als Oxidationsmittel verwendet. Neben Palladium wurde auch Rhodium als Katalysatormetall eingesetzt. [105]

Der postulierte Mechanismus beginnt mit einem Salzaustausch zwischen der Carbonsäure und dem Palladium(II)katalysator wobei ein Palladium(II)carboxylat generiert wird (**Schema 28**). [106] Die anschließende Extrusion von CO_2 führt zur Bildung einer Arylpalladium(II)-Zwischenstufe an die das Alken koordiniert. Carbopalladierung, interne Rotation und β -Hydrid-Eliminierung verlaufen analog zur klassischen Heck-Reaktion. Der Katalysezyklus wird durch die Reoxidation der Pd(0)-Spezies geschlossen.

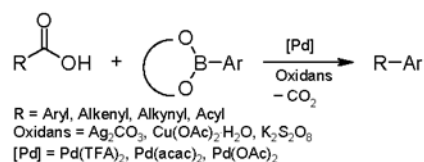


Schema 28. Mechanismus der Pd-katalysierten decarboxylierenden Heck-Reaktion.

3.2.7.2 Oxidative decarboxylierende Suzuki-Reaktionen

Unter oxidativen Bedingungen können Carbonsäuren mit Boronsäuren in einer decarboxylierenden Suzuki-Kupplung zu Biarylen umgesetzt werden (**Schema 29**). Diese Reaktionsvariante lässt sich auch auf Substrate mit Halogenidsubstituenten anwenden, die normalerweise inkompatibel mit klassischen Suzuki-Kupplungen von Arylhalogeniden sind.

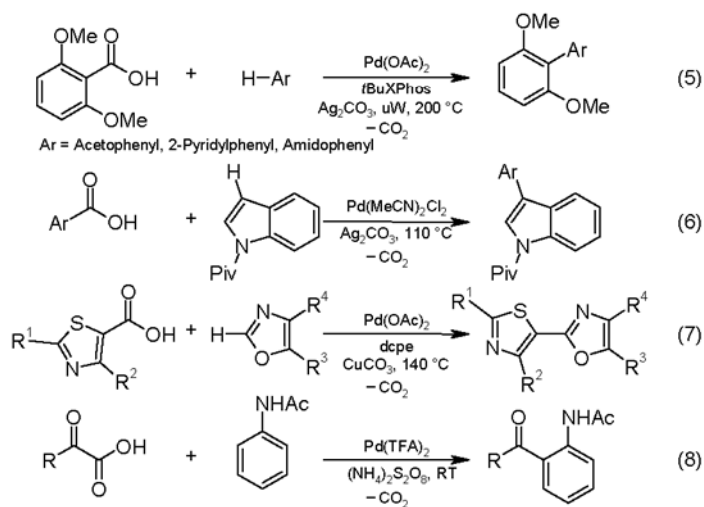
Dieser Reaktionstyp wird durch Palladiumkomplexe katalysiert und stöchiometrische Mengen an Silbercarbonat, Kupfer(II)acetat oder Kaliumthiosulfat werden als Oxidationsmittel verwendet. Sie kann auf die Kupplung von Aryl-, [107] Vinyl-, [108] Alkynyl-, [109] und α -Oxocarbonsäuren [110] mit Arylboronsäureester oder Kaliumaryltrifluoroborate angewendet werden.



Schema 29. Oxidative decarboxylierende Suzuki-Kupplungen.

3.2.7.3 Oxidative decarboxylierende Kupplungen mit C–H-Funktionalisierung

Die Generierung von organometallischen Spezies über decarboxylierende Metallierung kann ebenfalls mit oxidativen Arylierungsprozessen kombiniert werden. [60] Crabtree *et al.* entdeckten, dass aktivierte Benzoesäuren in Gegenwart eines Pd(OAc)₂ / *t*BuXPhos-Katalysatorsystem und stöchiometrischen Mengen an Silbercarbonat mit Aromaten zu einem Isomerengemisch an den entsprechenden Biarylen gekuppelt werden können (Gl. (5)). [111] Diese Strategie wurde ebenfalls für die Synthese von verschiedenen Benzofuranen aus 2-Phenoxybenzoesäuren verwendet. [111, 112]

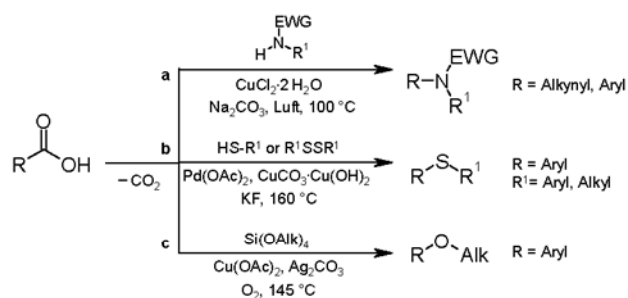


Katalysatoren dieser Art vermitteln auch die decarboxylierende C–H-Arylierung von Indolen (Gl. (6)), [113] Thiophenen [114] und die decarboxylierende Kreuzkupplung zwischen Thiazolcarbonsäuren und Oxazolen (Gl. (7)). [115] Neben aromatischen Carbonsäuren wurden auch α -Oxocarbonsäuren als Ausgangsverbindungen in oxidativen decarboxylierenden Kupplungen verwendet (Gl. (8)). So berichtete Ge *et al.* über eine selektive *ortho*-Acylierung von Acetaniliden, die bereits bei Raumtemperatur

stattfindet. [116] Als Katalysator wird Palladium(II)trifluoracetat in Kombination mit Ammoniumpersulfat als Oxidant genutzt.

3.2.7.4 Oxidative Decarboxylierende C–Heteroatomkupplung

Nicht nur C–C- sondern auch C–Heteroatombindungen können über decarboxylierende Kupplungsreaktionen gebildet werden. [60] Beispiele sind die kupferkatalysierte oxidative Amidierung von Propiolsäuren [117] oder aromatischen Carbonsäuren [118] unter Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel (**Schema 30, a**) und die decarboxylierende Kupplung von *ortho*-substituierten Carbonsäuren mit Thiolen oder Disulfiden zu Sulfiden (**b**). [119]



Schema 30. Oxidative decarboxylierende C–N-, C–S- und C–O-Kupplung.

Die decarboxylierende Veretherung von aromatischen Carbonsäuren wurde mit einem $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / \text{Ag}_2\text{CO}_3$ -System nach einem Chan-Evans-Lam-ähnlichen Prozess unter Verwendung von Orthosilikaten als O-Nukleophile erreicht (**c**). [120]

4 Literaturverzeichnis

- [1] Für Übersichtsartikel, siehe: (a) Tsuji, J., Ohno, K. (1969) *Synthesis*, **4**, 157–169; (b) Tsuji J. (2002) Palladium-catalyzed decarbonylation of acyl halides and aldehydes, in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 2 (eds. E.-I. Negishi and A. de Meijere), John Wiley & Sons, New York, pp. 2643–2653.
- [2] (a) Taarning, E., Madsen R. (2008) *Chem. Eur. J.*, **14** (18), 5638–5644; (b) Fessard, T. C., Andrews, S. P., Motoyoshi, H., Carreira, E. M. (2007) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46** (48), 9331–9334.
- [3] (a) Tsuji, J., Ohno, K. (1965) *Tetrahedron Lett.* **44**, 3969–3971; (b) Tsuji, J., Ohno, K. (1967) *Tetrahedron Lett.* **23**, 2173–2176; (c) Ohno, K., Tsuji, J., (1968) *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1), 99–107.
- [4] (a) Kampmeier, J. A., Harris, S. H., Mergelsberg, I. (1984) *J. Org. Chem.* **49** (4), 621–625; (b) Abu-Hasanayn, F., Goldman, M. E., Goldman, A. S. (1992) *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (7), 2520–2524.
- [5] (a) Tsuji, J., Ohno, K. (1968) *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1), 94–98; (b) Hoffinan, N. E., Puthenpurackal, T. (1965) *J. Org. Chem.* **30** (2), 420–422; (c) Maiti, A., Maiti, D. (2012) *Green Chem.*, **14** (8), 2314–2320.
- [6] (a) Iwai, T., Fujihara, T., Tsuji, Y. (2008) *Chem. Commun.* **46**, 6215–6217.
- [7] Fristrup, P. Kreis, M., Palmelund, A., Norrby, P.-O., Madsen, R. (2008) *J. Am. Chem. Soc.* **130** (15), 5206–5215.
- [8] O'Connor, J. M., Ma, J. (1992) *J. Org. Chem.*, **57** (19), 5075–5077.
- [9] (a) Doughty, D. H., Pignolet, L. H. (1978) *J. Am. Chem. Soc.*, **100** (22), 7083–7085; (b) Kreis, M., Palmelund, A., Bunch, L., Madsen, R. (2006) *Adv. Synth. Catal.* **348** (15), 2148–2154; (c) Beck, C. M., Rathmill, S. E., Park, Y. J., Chen, J., Crabtree, R. H., Liable-Sands, L. M., Rheingold, A. L. (1999) *Organometallics*, **18** (25), 5311–5317.
- [10] Walborsky, H. M., Allen, L. E. (1971) *J. Am. Chem. Soc.*, **93** (21), 5465–5468.
- [11] (a) Prince, R. H., Raspin, K. A. (1966) *Chem Commun.*, 156–157; (b) Prince, R. H., Raspin, K. A. (1969) *J. Chem. Soc. A: Inorg. Phys. Theor.*, 612–618.
- [12] (a) Domazetis, G., Tarpey, B., Dolphin, D., James, B. R., (1980) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **20**, 939–940; (b) Belani, R. M., James, B. R., Dolphin, D., Retiig, S. J. (1988) *Can. J. Chem.*, **66**, 2072–2078.

- [13] Dennis, M., Kolattukudy, P. E. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 5306–5310.
- [14] (a) Yamada, A., Fukuda, T., Yanagita, M. (1975) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48** (1), 353–354.
- [15] Van Der Sluys, L. S., Kubas, G. J., Caulton, K. G. (1991) *Organometallics*, **10** (4), 1033–1038.
- [16] Ho, H.-A., Manna, K., Sadow, A. D. (2012) *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (34), 8607–8610.
- [17] Krafft, M. E., Crooks, W. J., Zorc, B., Milczanowski, S. E. (1988) *J. Org. Chem.*, **53** (14), 3158–3163.
- [18] (a) Zahalka, H. A., Alper, H. (1987) *Tetrahedron Lett.*, **28** (20), 2215–2216; (b) Jenner, G., Nahmed, E.-M., Leismann, H. (1989) *Tetrahedron Lett.* **30** (47), 6501–6502; (c) Kondo, T., Kajiyama, S., Tantayanon, S., Watanabe, Y. (1995) *J. Organomet. Chem.* **489** (1–2), 83–91; (d) Zahalka, H. A., Alper, H., Sasson, Y. (1986) *Organometallics*, **5** (12), 2497–2499; (e) Sandner, M. R., Trecker, D. J. (1973) *J. Org. Chem.*, **38** (22), 3954–3956; (f) Legrand, C., Castanet, Y., Mortreux, A., Petit, F. (1992) *Tetrahedron Lett.*, **33** (26), 3753–3756.
- [19] Wang, J., Guo, X., Li, C.-J. (2011) *J. Organomet. Chem.*, **696** (1), 211–215.
- [20] (a) Guo, X., Wang, J., Li, C.-J. (2009) *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (42), 15092–15093; (b) Guo, X., Wang, J., Li, C.-J. (2010) *Org. Lett.*, **12** (14), 3176–3178.
- [21] Varela, J. A., González-Rodríguez, C., Rubín, S., G., Castedo, L., Saá, C. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (30), 9576–9577.
- [22] Yang, L., Guo, X., Li, C.-J. (2010) *Adv. Synth. Catal.*, **352** (17), 2899–2904.
- [23] Yang, L., Correia, C. A., Guo, X., Li, C.-J. (2010) *Tetrahedron Lett.*, **51** (41), 5486–5489.
- [24] Shuai, Q., Yang, L., Guo, X., Basle, O., Li, C.-J. (2010) *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (35), 12212–12213.
- [25] (a) Blum, J., Oppenheimer, E., Bergmann, E. D. (1967) *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (10), 2338–2341; (b) Verbicky, J. W., Jr., Dellacolella, B. A., Williams, L. (1982) *Tetrahedron Lett.*, **23** (4), 371–372; (c) Blum, J., Rosenman, H., Bergmann, E. D. (1968) *J. Org. Chem.*, **33** (5), 1928–1930; (d) Olah, G. A., Kreienbühl, P. (1967) *J. Org. Chem.*, **32** (5), 1614–1615.
- [26] Murahashi, S., Naota, T., Nakajima, N. (1986) *J. Org. Chem.*, **51** (6), 898–901.

- [27] Nakazawa, H., Matsuoka, Y., Nakagawa, I., Miyoshi, K. (1992) *Organometallics*, **11** (3), 1385–1392.
- [28] Wenkert, E., Chianelli, D. (1991) *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **9**, 627–628.
- [29] (a) Osakada, K., Yamamoto, T., Yamamoto, A. (1987) *Tetrahedron Lett.*, **28** (50), 6321–6324; (b) Kato, T., Kuniyasu, H., Kajiura, T., Minami, Y., Ohtaka, A., Kinomoto, M., Terao, J., Kurosawa, H., Kambe, N. (2006) *Chem. Commun.*, **6**, 868–870.
- [30] Shirakawa, E., Nakao, Y., Yoshida, H., Hiyama, T. (2000) *J. Am. Chem. Soc.*, **122** (30), 9030–9031.
- [31] (a) Tsuji, J., Ohno, K., Kajimoto, T. (1965) *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4565–4568; (b): Tsuji, J., Ohno, K. (1968) *J. Am. Chem. Soc.* **90**(1) 94–98; (c) Hori, K., Ando, M., Takaishi, N., Inamoto, Y. (1986) *Tetrahedron Lett.*, **27** (38), 4615–4618; (d) Blum, J., Kraus, S., Pickholtz, Y. (1971) *J Organomet Chem.*, **33** (2), 227–240.
- [32] (a) Goto, T., Onaka, M., Mukaiyama, T. (1980) *Chem. Lett.*, **6**, 709–712; (b) Min, G. K., Hernández, D., Lindhardt, A. T., Skrydstrup, T. (2010) *Org. Lett.*, **12** (21), 4716–4719.
- [33] (a) Miller, J. A., Nelson, J. A., Byrne, M. P. (1993) *J. Org. Chem.*, **58** (1), 18–20; (b) Foglia, T. A., Barr, P. A. (1976) *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **53** (12), 737–741; (c) Goossen, L. J., Rodríguez, N. (2004) *Chem. Commun.*, **6**, 724–725; (d) Maetani, S., Fukuyama, T., Suzuki, N., Ishihara, D., Ryu, I. (2011) *Organometallics*, **30** (6), 1389–1394; (e) Maetani, S., Fukuyama, T., Suzuki, N., Ishihara, D., Ryu, I. (2012) *Chem. Commun.*, **48** (19), 2552–2554.
- [34] (a) Kokubo, K., Matsumasa, K., Miura, M., Nomura, M. (1996) *J. Org. Chem.*, **61** (20), 6941–6946; (b) Kokubo, K., Matsumasa, K., Miura, M., Nomura, M. (1998) *J. Organomet. Chem.*, **560** (1-2), 217–222.
- [35] (a) Nakao, Y., Satoh, J., Shirakawa, E., Hiyama, T. (2006) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45** (14), 2271–2274; (b) Hirata, Y., Yada, A., Morita, E., Nakao, Y., Hiyama, T., Ohashi, M., Ogoshi, S. (2010) *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (29), 10070–10077.
- [36] (a) Yasukawa, T., Satoh, T., Miura, M., Nomura, M. (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (43), 12680–12681; (b) Iwai, T., Fujihara, T., Terao, J., Tsuji, Y. (2009) *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (19), 6668–6669.

- [37] (a) Kajita, Y., Kurahashi, T., Matsubara, S. (2008) *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (51), 17226–17227; (b) Ochi, Y., Kurahashi, T., Matsubara, S. (2011) *Org. Lett.*, **13** (6), 1374–1377.
- [38] (a) Yamashita, F., Kuniyasu, H., Terao, J., Kambe, N. (2008) *Org. Lett.*, **10** (1), 101–104.
- [39] Hirai, T., Kuniyasu, H., Kato, T., Kurata, Y., Kambe, N. (2003) *Org. Lett.*, **5** (21), 3871–3873.
- [40] (a) Blaser, H. U., Spencer, A. (1982) *J. Organomet. Chem.*, **233** (2), 267–274; (b) Sugihara, T., Satoh, T., Miura, M., Nomura, M. (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42** (38), 4672–4674.
- [41] (a) Stephan, M. S., Teunissen, A. J. J. M., Verzijl, G. K. M., de Vries, J. G. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37** (5), 662–664; (b) Goossen, L. J., Paetzold, J., Winkel, L. (2002) *Synlett*, **10**, 1721–1723.
- [42] (a) Goossen, L. J., Paetzold, J. (2002) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41** (7), 1237–1241; (b) Goossen, L. J., Paetzold, J. (2004) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43** (9), 1095–1096.
- [43] Miura, M., Satoh, T., Sugihara, T. (2005) *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8269–8271.
- [44] Goossen, L. J., Paetzold, J. (2004) *Adv. Synth. Catal.*, **346** (13-15), 1665–1668.
- [45] Gribkov, D. V., Pastine, S. J., Schnuerch, M., Sames, D. (2007) *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (38), 11750–11755.
- [46] O'Brien, E. M., Bercot, E. A., Rovis, T. (2003) *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (35), 10498–10499.
- [47] Merkul, E., Oeser, T., Müller, T. J. J. (2009) *Chem. Eur. J.*, **15** (20), 5006–5011.
- [48] (a) Zhao, X., Yu, Z. (2008) *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (26), 8136–8137; (b) Ye, W., Luo, N., Yu, Z. (2010) *Organometallics*, **29** (4), 1049–1052.
- [49] Jin, W., Yu, Z., He, W., Ye, W., Xiao, W.-J. (2009) *Org Lett.*, **11** (6), 1317–1320.
- [50] Amaike, K., Muto, K., Yamaguchi, J., Itami, K. (2012) *J. Am. Chem. Soc.*, **134** (33), 13573–13576.
- [51] (a) Rich, J. D. (1989) *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (15), 5886–5893; (b) Kashiwabara, T., Tanaka, M. (2006) *Organometallics*, **25** (19), 4648–4652.
- [52] Obora, Y., Tsuji, Y., Kawamura, T. (1995) *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (39), 9814–9821.
- [53] (a) Johnson, R. G., Ingham, R. K. (1956) *Chem. Rev.*, **56** (2), 219–269; (b) Borodin, A. (1861) *Liebig's Ann. Chem.*, **119** (1), 121–123.
- [54] Kochi, J. K. (1965) *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (11), 2500–2502.

- [55] Barton, D. H. R., Crich, D., Motherwell, W. B. (1983) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (17), 939–941.
- [56] Shepard, A. F., Winslow, N. R., Johnson, J. R. (1930) *J. Am. Chem. Soc.*, **52** (5), 2083–2090.
- [57] Gilman, H., Wright, G. F. (1933) *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3302–3314.
- [58] (a) Nilsson, M. (1966) *Acta Chem. Scand.*, **20** (2), 423–426; (b) Chodowska-Palicka, J., Nilsson, M. (1970) *Acta Chem. Scand.*, **24** (9), 3353–3361.
- [59] (a) Cohen, T., Schambach, R. A. (1970) *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (10), 3189–3190; (b) Cohen, T., Berninger, R. W., Wood, J. T. (1978) *J. Org. Chem.*, **43** (5), 837–848.
- [60] Für Übersichtsartikel, siehe:: (a) Goossen, L. J., Collet, F., Goossen, K. (2010) *Isr. J. Chem.*, **50**, 617–629; (b) Rodriguez, N., Goossen, L. J. (2011) *Chem. Soc. Rev.*, **40** (10), 5030–5048; (c) Cornella, J., Larrosa, I. (2012) *Synthesis*, **44** (5), 653–676; (d) Dzik, W. I., Lange, P. P., Goossen, L. J. (2012) *Chem. Sci.*, **3** (9), 2671–2678.
- [61] (a) Goossen, L. J., Thiel, W. R., Rodriguez, N., Linder, C., Melzer, B. (2007) *Adv. Synth. Catal.*, **349** (14-15), 2241–2246; (b) Goossen, L. J., Rodriguez, N., Linder, C., Lange, P. P., Fromm, A. (2010) *ChemCatChem*, **2** (4), 430–442; (c) Xue, L., Su, W., Lin, Z. (2011) *Dalton Trans.*, **40** (44), 11926–11936.
- [62] (a) Goossen, L. J., Linder, C., Rodriguez, N., Lange, P. P., Fromm, A. (2009) *Chem. Commun.*, **46**, 7173–7175; (b) Cornella, J., Sanchez, C., Banawa, D., Larrosa, I. (2009) *Chem. Commun.*, **46**, 7176–7178.
- [63] Dupuy, S., Lazreg, F., Slawin, A. M. Z., Cazin, C. S. J., Nolan, S. P. (2011) *Chem. Commun.*, **47** (19), 5455–5457.
- [64] (a) Dickstein, J. S., Mulrooney, C. A., O'Brien, E. M., Morgan, B. J., Kozlowski, M. C. (2007) *Org. Lett.*, **9** (13), 2441–2444; (b) Xue, L., Su, W., Lin, Z. (2010) *Dalton Trans.*, **39** (41), 9815–9822.
- [65] Sun, Z.-M., Zhang, J., Zhao, P. (2010) *Org. Lett.*, **12** (5), 992–995.
- [66] For a review, see: (a) Renz, M. (2005) *Eur. J. Org. Chem.*, (6), 979–988.
- [67] Goossen, L. J., Mamone, P., Oppel, C. (2011) *Adv. Synth. Catal.*, **353** (1), 57–63 and references.
- [68] Granito, C., Schultz, H. P. (1963) *J. Org. Chem.*, **28**, 879–881.

- [69] (a) Goossen, L. J., Deng, G., Levy, L. M. (2006) *Science*, **313** (5787), 662–664; (b) Goossen, L. J., Rodríguez, N., Melzer, B., Linder, C., Deng G., Levy, L. M. (2007) *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (15), 4824–4833.
- [70] Goossen, L. J., Zimmermann, B., Knauber, T. (2008) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47** (37), 7103–7106.
- [71] (a) Becht, J.-M., Catala, C., Le Drian, C., Wagner, A. (2007) *Org. Lett.*, **9** (9), 1781–1783; (b) Yamashita, M., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M., (2010) *Org. Lett.*, **12** (3), 592–595.
- [72] (a) Goossen, L. J., Rodríguez, N., Linder, C. (2008) *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (46), 15248–15249; (b) Goossen, L. J., Rodríguez, N., Lange, P. P., Linder, C. (2010) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** (6), 1111–1114.
- [73] Goossen, L. J., Lange, P. P., Rodríguez N., Linder, C. (2010) *Chem. Eur. J.*, **16** (13), 3906–3909.
- [74] (a) Forgione, P., Brochu, M. C., St-Onge, M., Thesen, K. H., Bailey M. D., Bilodeau, F. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (35), 11350–11351; (b) Bilodeau, F., Brochu, M. C., Guimond, N., Thesen K. H., Forgione, P., (2010) *J. Org. Chem.*, **75** (5), 1550–1560; (c) Peschko, C., Winklhofer, C., Steglich, W. (2000) *Chem. Eur. J.*, 2000, **6** (7), 1147–1152.
- [75] Shang, R., Fu, Y., Wang, Y., Xu, Q., Yu, H.-Z., Liu, L. (2009) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48** (49), 9350–9354.
- [76] (a) Goossen, L. J., Rudolphi, F., Oppel, C., Rodríguez, N., (2008) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47** (16), 3043–3045; (b) Rudolphi, F., Song, B., Goossen, L. J. (2011) *Adv. Synth. Catal.*, **353** (2-3), 337–342.
- [77] (a) Matsui, K., Tobita, E., Ando, M., Kondo, K. (1981) *Chem. Lett.*, **10** (12), 1719–1720; (b) Suzuki, H., Yoshida, Y., Osuka, A. (1982) *Chem Lett.*, **11** (1), 135–136.
- [78] For a review, see: Tomashenko, O. A., Grushin, V. V. (2011) *Chem. Rev.*, **111** (8), 4475–4521.
- [79] Li, Y., Chen, T., Wang, H., Zhang, R., Jin, K., Wang, X., Duan, C. (2011) *Synlett*, **12**, 1713–1716.
- [80] Carr, G. E., Chambers, R. D., Holmes, T. F. (1988) *J. Chem Soc., Perkin Trans I*, (4), 921–926.

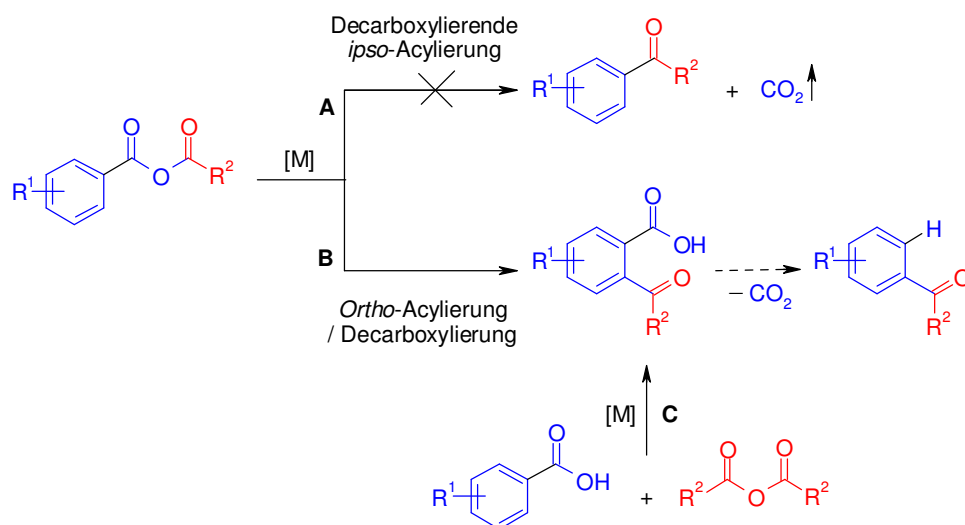
- [81] (9a) MacNeil, J. G., Jr., Burton, D. J. (1991) *J. Fluorine Chem.*, **55** (2), 225–227; (b) Duan, J.-X., Su, D.-B., Chen, Q.-Y. (1993) *J. Fluorine Chem.*, **61** (3), 279–284. (c) Duan, J.-X., Su, D.-B., Wu, J.-P., Chen, Q.-Y. (1994) *J. Fluorine Chem.*, **66** (2), 167–169.
- [82] Chen, Q.-Y., Wu, S.-W. (1989) *J. Chem Soc., Chem. Commun.*, (11), 705–706.
- [83] Moon, J., Jang, M., Lee, S. (2009) *J. Org. Chem.*, **74** (3), 1403–1406.
- [84] Zhang, W.-W., Zhang, X.-G., Li, J.-H. (2010) *J. Org. Chem.*, **75** (15), 5259–5264.
- [85] Kim, H., Lee, P. H. (2009) *Adv. Synth. Catal.*, **351** (17), 2827–2830.
- [86] D. Zhao, C. Gao, X. Su, Y. He, J. You and Y. Xue, (2010) *Chem. Commun.*, **46** (47), 9049–9051.
- [87] (a) Park, K., Bae, G., Moon, J., Choe, J., Song, K. H., Lee, S. (2010) *J. Org. Chem.*, **75** (18), 6244–6251; (b) Moon, J., Jeong, M., Nam, H., Ju, J., Moon, J. H., Jung, H. M., Lee, S. (2008) *Org. Lett.*, **10** (5), 945–948.
- [88] (a) Carroll, M. F. (1940) *J. Chem. Soc.*, 704–706.; (b) L. Kürti, B. Czako (2005), *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Oxford, 74–75.
- [89] (a) Tsuda, T., Chujo, Y., Nishi, S.-I., Tawara, K., Saegusa, T. (1980) *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (20), 6381–6384; (b) Tsuji, J., Yamada, T., Minami, I., Yuhara, M. Nisar, M., Shimizu, I. (1987) *J. Org. Chem.*, **52** (14), 2988–2995.
- [90] For a review, see: Weaver, J. D., Recio, A., III, Grenning, A. J., Tunge, J. A. (2011) *Chem. Rev.*, **111**, 1846–1913.
- [91] Tsuji, J., Minami, I., Shimizu, I. (1984) *Chem. Lett.*, **10**, 1721–1724.
- [92] Trivedi, R., Tunge, J. A. (2009) *Org. Lett.*, **11** (24), 5650–5652.
- [93] He, H., Zheng, X.-J., Li, Y., Dai, L.-X., You, S.-L. (2007) *Org. Lett.*, **9** (21), 4339–4341.
- [94] Koelle, U. (1998) *Chem. Rev.*, **98** (4), 1313–1334.
- [95] Burger, E. C., Tunge, J. A. (2004) *Org Lett.*, **6** (22), 4113–4115.
- [96] Levine, S. R., Krout, M. R., Stoltz, B. M. (2009) *Org. Lett.*, **11** (2), 289–292.
- [97] Sun Z. M., Zhao, P. J. (2009) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48** (36), 6726–6730.
- [98] Luo, Y., Wu, J. (2010) *Chem. Commun.*, **46** (21), 3785–3787.
- [99] Yin, L., Kanai, M., Shibasaki, M. (2009) *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (28), 9610–9611.

- [100] Lindh, J., Sjöberg, P. J. R., Larhed, M. (2010) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** (42), 7733–7737.
- [101] Myers, A. G., Tanaka D., Mannion, M. R. (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (38), 11250–11251.
- [102] Goossen, L. J., Zimmermann, B., Knauber, T. (2010) *Beilstein J. Org. Chem.*, **6** (43).
- [103] Hu, P., Kan, J., Su W. P., Hong, M. C. (2009) *Org. Lett.*, **11** (11), 2341–2344.
- [104] Fu, Z. J., Huang, S. J., Su, W., Hong, M. (2010) *Org. Lett.*, **12** (21), 4992–4995.
- [105] Sun, Z.-M., Zhang J., Zhao, P. (2010) *Org. Lett.*, **12** (5), 992–995.
- [106] (a) Tanaka, D., Romeril, S. P., Myers, A. G. (2005) *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (29), 10323–10333; (b) Zhang, S. L., Fu, Y., Shang, R., Guo Q. X., Liu, L. (2010) *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2), 638–646.
- [107] Dai, J.-J., Liu, J.-H., Luo D.-F., Liu, L. (2011) *Chem. Commun.*, **47** (2), 677–679.
- [108] Yamashita, M., Hirano, K., Satoh T., Miura, M. (2010) *Chem. Lett.*, **39** (1), 68–69.
- [109] Feng, C., Loh, T.-P. (2010) *Chem. Commun.*, **46** (26), 4779–4781.
- [110] Li, M., Wang C., Ge, H. (2011) *Org. Lett.*, **13** (8), 2062–2064.
- [111] Voutchkova, A., Coplin, A. Leadbeater, N. E., Crabtree, R. H. (2008) *Chem. Commun.*, (47), 6312–6314.
- [112] Wang, C. Y., Piel, I. Glorius, F. (2009) *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (12), 4194–6195.
- [113] Cornella, J., Lu, P., Larrosa, I. (2009) *Org. Lett.*, **11** (23), 5506–5509.
- [114] Hu, P., Zhang, M., Jie, X., Su, W. (2012) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51** (1), 227–231.
- [115] Zhang, F., Greaney, M. F. (2010) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** (15), 2768–2771.
- [116] (a) Fang, P., Li M., Ge, H. (2010) *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (34), 11898–11899; (b) Li, M., Ge, H. (2010) *Org. Lett.*, **12** (15), 3464–3467.
- [117] Wie, J., Jiao, N. (2010) *Org. Lett.*, **12** (9), 2000–2003.
- [118] Zhang, Y., Patel, S., Mainolfi, N. (2012) *Chem. Sci.*, DOI: 10.1039/C2SC20606D.
- [119] Duan, Z., Ranjit, S., Zhang, P., Xiaogang, L. (2009) *Chem. Eur. J.*, **15**, 3666–3669.
- [120] Bhadra, S., Dzik, W. I., Goossen, L. J. (2012) *J. Am. Chem. Soc.*, **134** (24), 9938–9941.

3 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung nachhaltiger katalytischer Verfahren zur Erschließung neuer Einsatzmöglichkeiten von Carbonsäuren und deren Derivaten. Dieses Ziel sollte in drei verschiedenen Teilprojekten verfolgt werden.

Im ersten Projekt sollte ein Verfahren zur *ortho*-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren entwickelt werden (**Schema 3**).



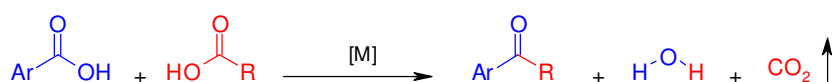
Schema 3. Konzept zur *ortho*-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren.

Ausgangspunkt dieser Arbeiten war ein, von Dr. Guojun Deng durchgeführtes, Einzelerperiment bei der Entwicklung einer Methode zur decarboxylierenden *ipso*-Acylierung von Carbonsäureanhydriden zu Arylketonen (Weg **A**), das zu einem überraschenden Ergebnis führte. Statt des gewünschten Ketons wurden geringe Mengen des entsprechenden Regioisomers erhalten (Weg **B**). Wir vermuteten, dass dieses Regioisomer durch eine Sequenz aus *ortho*-Acylierung mit anschließender Protodecarboxylierung gebildet wird. Meine Aufgabe bestand nun darin, zuerst den Ablauf der Reaktion über diesen Reaktionsweg zu verifizieren. Sollte sich diese Vermutung bestätigen, so ergäbe sich daraus die Möglichkeit ein Verfahren zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren zu entwickeln. Durch systematische Reihenexperimente sollte dann ein Verfahren zur Selbstacylierung von symmetrischen aromatischen Carbonsäureanhydriden entwickelt werden. Dafür sollte zunächst die Protodecarboxylierung unterdrückt werden, um so einen selektiven Zugang zu 2-Acylbenzoesäuren zu schaffen. Sobald der *ortho*-Acylierungsschritt zuverlässig gelingt,

3 AUFGABENSTELLUNG

sollte versucht werden, ob eine *in situ ortho*-Acylierung von Carbonsäuren mit Carbonsäureanhydriden erreicht werden kann (Weg C). Anschließend sollte das optimierte Verfahren mit einem erneuten nachfolgenden Protodecarboxylierungsschritt kombiniert werden. Auf diese Weise könnten substituierte Arylketone aus aromatischen Carbonsäuren synthetisiert werden, wobei sich das Substitutionsmuster auf definierte Weise verschiebt.

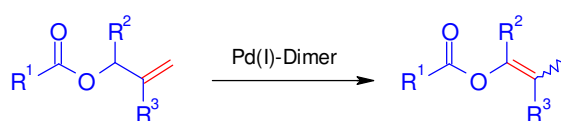
Im zweiten Projekt sollte eine katalytische Methode zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung von aromatischen mit aliphatischen Carbonsäuren zur Synthese von Arylalkylketonen entwickelt werden (**Schema 4**).



Schema 4. Konzept zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung.

Zuerst sollte ein effizienter Katalysator ermittelt werden, der die Kreuzketonisierung in kondensierter Phase und in einer hohen Selektivität zugunsten des Kreuzketonisierungsprodukts erlaubt. Nach Möglichkeit sollte anschließend durch die Synthese einer ausreichenden Zahl verschiedener Modellsubstrate die Anwendungsbreite des neuen Verfahrens demonstriert und das präparative Potential in einem Multigrammansatz unter Beweis gestellt werden.

Im letzten Projekt sollten die Eigenschaften des dimeren Palladium(I)komplexes $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]_2$ untersucht werden. In Vorexperimenten hatte dieser Komplex eine überraschend hohe Aktivität in der Isomerisierung von Doppelbindungen gezeigt. In systematischen Untersuchungen sollte nun erforscht werden, ob basierend auf diesem Katalysator effiziente Verfahren zur gezielten Isomerisierung von Doppelbindungen in verschiedenen funktionalisierten Molekülen entwickelt werden können. Das besondere Interesse galt dabei der Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern. Enolester stellen, genauso wie Carbonsäureanhydride, aktivierte Carbonsäurederivate dar und können dadurch als effiziente Ausgangsverbindungen in übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen dienen. (**Schema 5**).



Schema 5. Konzept zur Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern.

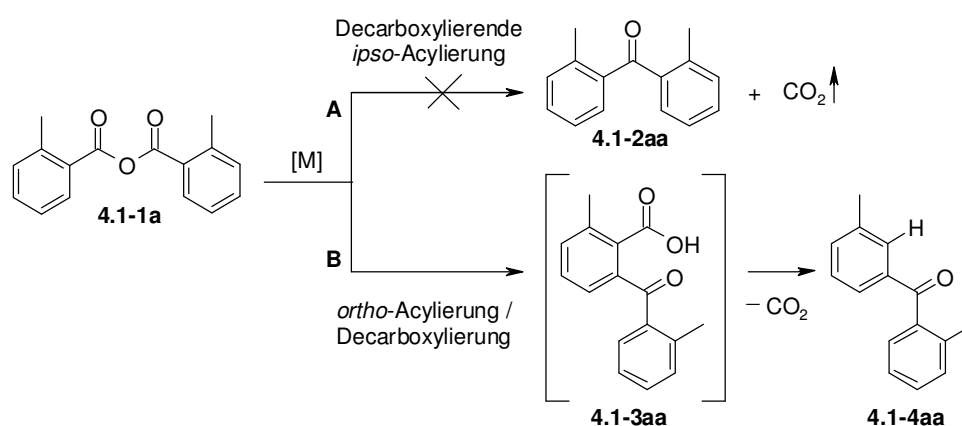
4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 *ortho*-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren mit Anhydriden

4.1.1 Hintergründe

Die übergangsmetallkatalysierte Synthese von Ketonen ausgehend von Carbonsäuren bzw. ihren Derivaten ist eines der Hauptforschungsgebiete im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Goßen. Erfolgreiche Entwicklungen in diesem Bereich sind die Kreuzkupplungsreaktionen von Boronsäuren mit Carbonsäureanhydriden²⁰ oder Aktivestern,²¹ die decarboxylierenden Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden mit α -Oxosäuren²² sowie die decarboxylierenden Allylierungen von α -Oxocarboxylaten.²³ Diese Kreuzkupplungsreaktionen zeichnen sich durch eine hohe Regioselektivität aus, die auf eine Präfunktionalisierung des aromatischen Kupplungspartners mit einer Abgangsgruppe zurückzuführen ist. Die Position der Verknüpfung mit der *in situ* generierten Acylspezies ist somit vorherbestimmt, wodurch eine gezielte Synthese einzelner Regioisomere ermöglicht wird. Durch den Einsatz von Arylhalogeniden als elektrophile Kupplungspartner sowie Boronsäuren als nukleophile Kupplungspartner werden jedoch stöchiometrische Mengen an Salzen bei diesen Kreuzkupplungsreaktionen freigesetzt.

Um einen nachhaltigen und abfallfreien Zugang zu Ketonen zu schaffen, wurde deshalb die Entwicklung einer Methode zur decarboxylierende *ipso*-Acylierung von Carbonsäureanhydriden angestrebt (**Schema 6**, Weg A).



Schema 6. Entdeckung der *ortho*-Acylierungs- / Decarboxylierungsreaktion.

Bei dieser Reaktion fungiert die Carboxylgruppe des Anhydrids als Abgangsgruppe, wodurch ausschließlich unbedenkliches Kohlenstoffdioxid als Abfallprodukt erzeugt werden würde.

Die Umsetzung dieses Konzepts gelang bislang noch nicht. Stattdessen wurde während diesen, von Dr. Guojun Deng durchgeführten, Untersuchungen, statt des gewünschten Ketons **4.1-2aa**, die Bildung geringer Mengen an dem entsprechenden Regioisomer **4.1-4aa** in einem der Experimente beobachtet. Die Entstehung von **4.1-4aa** lässt sich über eine Sequenz aus *ortho*-Acylierung mit anschließender Protodecarboxylierung erklären (Weg **B**).

Hierbei übernimmt die Carboxylgruppe bevorzugt die Funktion einer dirigierenden Gruppe, die erst nach der C–C-Bindungsknüpfung in *ortho*-Position abgespalten wird. Im Vergleich zu stickstoff-, schwefel- oder phosphorhaltigen dirigierenden Gruppen sind Carboxylgruppen schwach koordinierend, sodass die selektive *ortho*-Funktionalisierung von Carbonsäuren normalerweise eine große Herausforderung darstellt.²⁴

Aufbauend auf diesem Ergebnis wäre die Entwicklung eines neuen selektiven Zugangs zu 2-Acylbenzoesäuren ebenfalls denkbar. Hierzu müsste jedoch der Protodecarboxylierungsschritt unterdrückt werden. Im Gegensatz zur klassischen Friedel-Crafts-Reaktion, bei der die Acylierung von aromatischen Carbonsäurederivaten hauptsächlich in *meta*-Position stattfindet,²⁵ werden bei dieser Reaktion gezielt *ortho*-acylierte Verbindungen erhalten. Bislang können solche 2-Acylbenzoesäuren nur über mehrstufige Synthesen²⁶ oder einer Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten mit Phthalsäureanhydriden²⁷ bzw. -chloriden²⁸ hergestellt werden. Diese Verfahren führen bei der Verwendung von substituierten Substraten jedoch häufig zu Gemischen an Regioisomeren. Eine weitere Darstellungsmethode ist die Umsetzung von Phthalsäureanhydriden mit Organometallverbindungen wie Grignardverbindungen,^{27b,29} Lithium-^{30,29b} oder Cadmiumorganylen,³¹ die aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Wasser und Sauerstoff sowie ihrer Toxizität (Cadmiumverbindungen) die Anwendbarkeit der Methode erheblich erschweren.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde ein neuartiges Verfahren zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren entwickelt, die die Synthese von 2-Acylbenzoesäuren aber auch die der korrespondierenden Ketone erlaubt. Diese Arbeiten wurden in Kooperation mit Dr. Grégory Danoun angefertigt und teilweise veröffentlicht sowie patentiert. Dr. Gregory Danoun trat diesem Projekt bei, als die Entwicklung und Optimierung des Verfahrens bereits weit

fortgeschritten war und unterstützte mich bei der finalen Katalysatoroptimierung und der Ermittlung der Anwendungsbreite.

4.1.2 *Ortho*-Acylierung ausgehend von Carbonsäureanhydriden

Die Experimente aus Kapitel 4.1.2 wurden von mir durchgeführt.

Als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Methode zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren zur Darstellung von 2-Acylbenzoesäuren wurde auf das gleiche Modellsystem zurückgegriffen, das zur ursprünglichen Entwicklung einer *ipso*-Acylierungsmethode diente und geringe Mengen an dem Keton **4.1-4aa** als Nebenprodukt lieferte. Bei diesen Optimierungsarbeiten stand nun anstelle des Ketons **4.1-4aa** die Bildung des Zwischenprodukts, der 2-Acylbenzoesäure **4.1-3aa**, im Fokus.

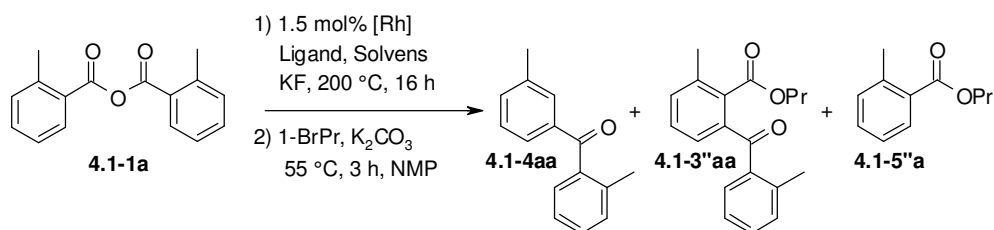
Um die Bildung der 2-Acylbenzoesäure **4.1-3aa** und die Umsetzung des reaktiven Carbonsäureanhydrids **4.1-1a** gaschromatographisch nachweisen zu können, musste zuerst eine Derivatisierungsmethode entwickelt werden. Durch Alkylierung mit 1-Brompropan nach Ablauf der Reaktionszeit wurden vorhandene Carboxylverbindungen in die entsprechenden Propylester **4.1-3''aa** und **4.1-5''a** überführt. Das 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**) wurde hierbei vollständig in 2-Tolylsäure gespalten und zu 2-Tolylsäurepropylester (**4.1-5''a**) umgesetzt.

Basierend auf dem Katalysatorsystem von Dr. Guojun Deng, das 13% des entsprechenden Ketons **4.1-4aa** lieferte, wurde mit den Optimierungsarbeiten begonnen (Tabelle 1, Eintrag 1).

Ir-, Ru- und Pd-basierte Katalysatoren, die häufig in C–H-Funktionalisierungsreaktionen Anwendung finden,³² zeigten bei der Selbstacylierung von 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**) keinerlei Aktivität. Ausschließlich Rhodiumkomplexe konnten diese Reaktion vermitteln. Durch Variationen der Liganden und der Ligandmenge wurde eine Ausbeutesteigerung auf 38 % an dem entsprechenden Keton **4.1-4aa** und erstmals 17 % an undecarboxyliertem Zwischenprodukt **4.1-3''aa** erreicht (Eintrag 2). Da häufig schwankende Resultate mit zunehmenden Alterungsprozess des [Rh(ethylen)Cl]₂ auftraten, wurde dieses durch eine lagerungsbeständigere alternative Rhodium(I)quelle ersetzt (Eintrag 3). Auch zeigte der Wechsel von einem polaren zu einem unpolarem Lösungsmittel keine Veränderung der Katalysatoraktivität. Aufgrund der hohen Temperatur von 200 °C wurde Dowtherm A als hochsiedendes Lösungsmittel genutzt. Dowtherm A ist eine eutektische Mischung aus Biphenyl und Diphenylether mit einem flüssigen Aggregatzustand bei Raumtemperatur.

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle 1. Erste Optimierung der Selbstacylierung von 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**).



Eintrag	Katalysator	Ligand	Solvens	Ausbeute (%)		
				4.1-4aa	4.1-3''aa	4.1-5''a
1 ^[a]	[Rh(ethylen)Cl] ₂	PPh ₂ Py	NMP	13	–	–
2	"	P(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅) ₃	"	38	18	24
3	[Rh(hexadien)Cl] ₂	"	Dow.	40	11	16
4	–	"	"	0	0	88
5	[Rh(hexadien)Cl] ₂	–	"	0	50	30

Reaktionsbedingungen: 1) 0.50 mmol 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**), 1.50 mol% Katalysator, 6.00 mol% Ligand, 2.00 mmol KF, 1.50 mL Solvens, 200 °C, 16 h. 2) GC-Aufarbeitung: 1.10 mmol 1-Brompropan, 0.50 mmol K₂CO₃, 55 °C, 3 h, 2.00 mL NMP. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Dodecan als internen Standard bestimmt. [a] 3.00 mol% Ligand, 1.00 mmol KF, ohne Derivatisierungsmethode.

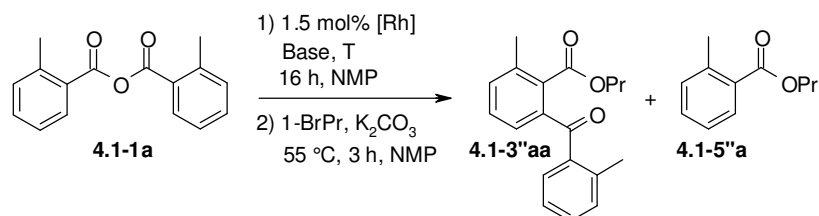
Kontrollexperimente bestätigten, dass die Reaktion nur in Anwesenheit eines Katalysators ablaufen kann (Eintrag 4). Der Verzicht auf den Zusatz von P(*p*-MeOC₆H₅)₃ führte ebenfalls zu keiner Umsetzung zum Keton **4.1-4aa**, jedoch konnte zum ersten Mal eine Verschiebung der Selektivität zugunsten des Zwischenprodukts **4.1-3''aa** beobachtet werden (Eintrag 5). Das lässt darauf schließen, dass die Anwesenheit eines Phosphinliganden nur für den Protodecarboxylierungs- aber nicht für den C–H-Aktivierungsschritt entscheidend ist.

In Anlehnung an dieses Ergebnis wurde zuerst versucht, die hohe Reaktionstemperatur von 200 °C zu reduzieren (**Tabelle 2**, Einträge 6-9). Dies führte zu einer Ausbeutesteigerung von 50 % auf 63 % an 2-Toluoyltolylsäurepropylester (**4.1-3''aa**) bei einer Temperatur von 120 °C (Eintrag 8). Basierend darauf wurde der Einfluss der Basenmenge (Einträge 10-11) und der Einfluss anderer Basen auf die Reaktion überprüft (Einträge 12-23).

Ein Äquivalent an Kaliumfluorid stellte sich als die optimale Basenmenge heraus (Einträge 10-11). Andere Fluoridquellen sowie Carboxylate, Phosphate, Carbonate und Aminbasen hemmten die Reaktion oder zeigten die gleiche Aktivität wie Kaliumfluorid (Einträge 12-20). Zu erkennen ist, dass das Gegenion eine entscheidende Rolle spielt. Die Aktivität nimmt hierbei innerhalb der Alkaligruppe von Natrium bis Cäsium zu, wobei Cäsium- und Kaliumsalze vergleichbare Ausbeuten lieferten (Einträge 10, 12-13). Vermutlich ist die Löslichkeit der entsprechenden Salze entscheidend, die sich mit steigendem Ionenradius des

Alkalimetalls erhöht.³³ Die Basizität scheint einen geringen Einfluss zu besitzen, da schwache Basen, wie z.B. Cäsiumfluorid (Eintrag 13), nur geringfügig höhere Ausbeuten lieferten als stärkere Basen, wie beispielsweise K_3PO_4 (Eintrag 15).³⁴

Tabelle 2. Einfluss von Temperatur und Basen auf die Selbstacylierung von *o*-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**).



Eintrag	T (°C)	Base (Äquiv.)	Ausbeute (%)	
			4.1-3''aa	4.1-5''a
6	200	KF (4)	50	30
7	140	"	59	21
8	120	"	63	19
9	100	"	31	28
10	120	KF (1)	60	19
11	"	KF (0.5)	51	26
12	"	NaF (1)	1	44
13	"	CsF (1)	62	22
14	"	CsOPiv (1)	62	21
15	"	K_3PO_4 (1)	55	27
16	"	K_2CO_3 (0.5)	44	54
17	"	Cs_2CO_3 (0.5)	47	50
18	"	KHMDS (1)	27	70
19	"	DBU (1)	10	50
20	"	NEt_3 (1)	5	44

Reaktionsbedingungen: 1) 0.50 mmol *o*-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**), 1.50 mol% $[Rh(\text{hexadien})Cl]_2$, 1.50 mL NMP, Temperatur, Base, 16 h. 2) GC-Aufarbeitung: 1.10 mmol 1-Brompropan, 0.50 mmol K_2CO_3 , 55 °C, 3 h, 2.00 mL NMP. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Dodecan als internen Standard bestimmt.

Durch diese Untersuchungen konnten somit die Reaktionsbedingungen verbessert und 2-Toluoyltolylsäurepropylester (**4.1-3''aa**) erstmals in einer Ausbeute von 62-63 % erhalten werden (Einträge 8 und 13-14). Auffällig ist jedoch, dass bei den meisten Experimenten die Massenbilanz im Durchschnitt nur 80 % betrug. Um eine mögliche Nebenreaktionen des Startmaterials oder des Produktes zu überprüfen, wurde die Reaktionslösung von mehreren zusammengeführten Reaktionsansätzen auf Nebenprodukte untersucht. Dabei konnte das disubstituierte Phthalid **4.1-7aaa** isoliert werden (**Abbildung 1**).

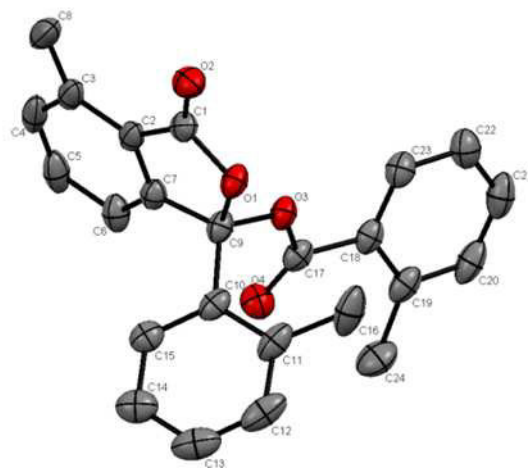
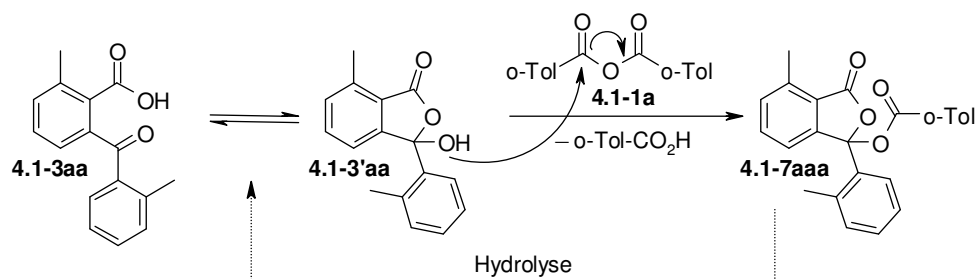


Abbildung 1. Röntgenstrukturanalyse des disubstituierten Phthalids **4.1-7aaa** im Festkörper.

Die Bildung dieser Verbindung lässt sich dadurch erklären, dass die generierte 2-Acylbenzoesäure **4.1-3aa** in Lösung immer in einem Gleichgewicht mit ihrem korrespondierenden zyklischen Tautomer **4.1-3'aa** vorliegt (Schema 7).³⁵ Dieses zyklische Tautomer **4.1-3'aa** kann wiederum das eingesetzte 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**) nukleophil angreifen und es kommt zur Bildung des disubstituierten Phthalids **4.1-7aaa**.



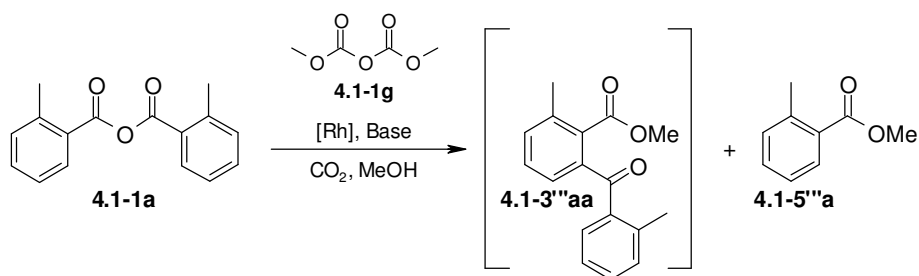
Schema 7. Möglicher Syntheseweg zum disubstituierten Phthalid **4.1-7aaa**.

Durch Hydrolyse des disubstituierten Phthalid **4.1-7aaa** ließe sich zwar die gewünschte 2-Acylbenzoesäure **4.1-3aa** wieder zurückgewinnen, jedoch wird bei dieser Nebenreaktion auch ein Teil des eingesetzten Startmaterials **4.1-1a** verbraucht und irreversibel in die unreaktive 2-Tolylsäure (**4.1-5a**) überführt. Dieser Anteil des Startmaterials **4.1-1a** steht dadurch der *ortho*-Acylierungsreaktion nicht mehr zur Verfügung, was einen Ausbeuteverlust zur Folge hat.

Da diese Nebenreaktion nicht vermieden werden kann, wurde eine neue Strategie verfolgt. Mit Hilfe von Additiven sollte die generierte 2-Tolylsäure (**4.1-5a**) *in situ* wieder in

2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**) überführt oder das Produkt **4.1-3aa** nach der Bildung direkt abgefangen werden.

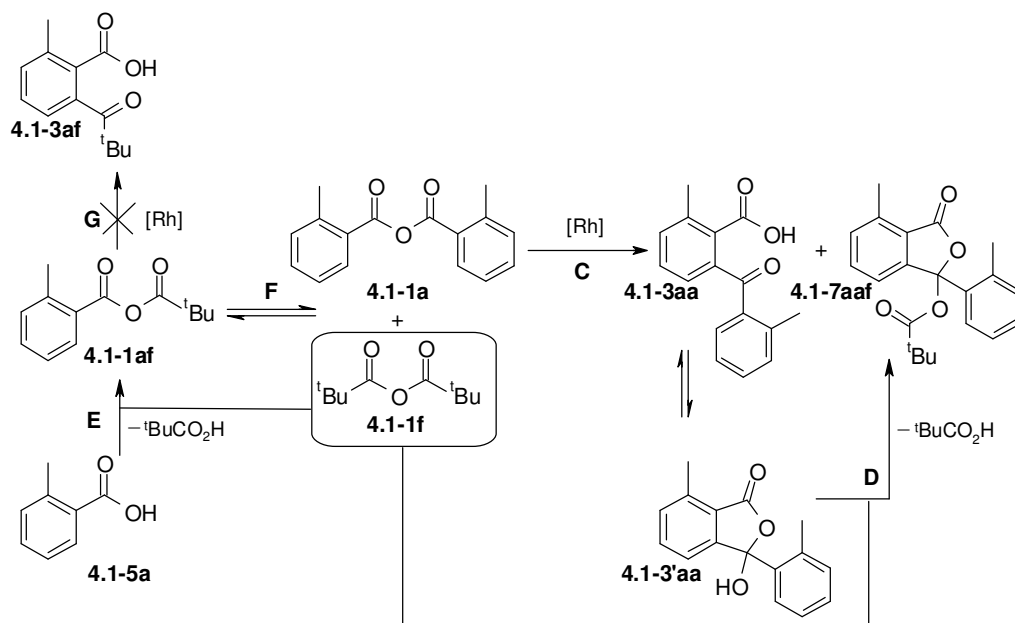
Der Zusatz von wasserentziehenden Reagenzien wie Phosphor(V)pentoxid, die zur Synthese von Anhydriden durch Dehydratisierung der entsprechenden Carbonsäure genutzt werden,³⁶ führten nur zur Minimierung der Ausbeute. Dimethyldicarbonat (**4.1-1g**) sowie Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**) dienten bereits in der Übergangsmetallkatalysierten Synthese von Arylketonen aus Boronsäuren und Carbonsäuren als Hilfsreagenzien, um die Carbonsäure *in situ* in ein Anhydrid zu überführen und sie somit für die Kreuzkupplung zu aktivieren.^{20a-d} Der Einsatz von Dimethyldicarbonat (**4.1-1g**) als Additiv führte bei der *ortho*-Acylierungsreaktion jedoch zu keinem Erfolg (**Schema 8**).



Schema 8. Einfluss von Dimethyldicarbonat auf die Selbstacylierung von 2-Tolylsäureanhydrid.

Statt des gewünschten 2-Toluoyltolylsäurepropylesters (**4.1-3''aa**), wurde nur 2-Tolylsäuremethylester (**4.1-5''a**) als Hauptprodukt und geringe Mengen an 2-Toluoyltolylsäuremethylester (**4.1-3''aa**) detektiert. Bei der Reaktion des Dimethyldicarbonats mit der Carbonsäure zum gemischten Anhydrid wird neben Kohlenstoffdioxid auch Methanol freigesetzt,^{20c} welches wiederum mit dem 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**) zum entsprechenden Methylester **4.1-5''a** reagieren kann. Die gleiche Annahme lässt sich auch für die Bildung des 2-Toluoyltolylsäuremethylester (**4.1-3''aa**) machen, bei der die generierte 2-Acylbenzoesäure **4.1-3aa** in ein gemischtes Anhydrid überführt wird und dieses ebenfalls mit dem Methanol reagiert.

Bei der Nutzung von Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**) als Additiv wurde, neben der gewünschten 2-Acylbenzoesäure **4.1-3aa**, das disubstituierte Phthalid **4.1-7aaf** als Hauptprodukt erhalten (**Schema 9**, Weg C).



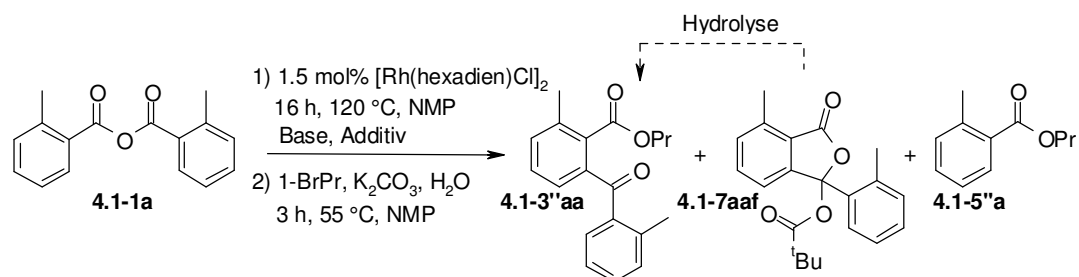
Schema 9. Einfluss von Pivalinsäureanhydrid auf die Selbstacylierung von 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**).

Das Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**) kann zwei mögliche Funktionen einnehmen. Zum einen kann es als Abfangreagenz für das zyklische Tautomer **4.1-3'aa** der 2-Toluoyltolylsäure dienen, was auch die Bildung des disubstituierten Phthalids **4.1-7aaf** erklären würde (Weg **D**). Zum anderen kann es während der Reaktion freigesetzte 2-Tolylsäure (**4.1-5a**) in ein gemischtes Anhydrid **4.1-1af** überführen (Weg **E**) und es dadurch für die *ortho*-Acylierungsreaktion wieder zugänglich machen (Weg **C**).

Gemischte Anhydride befinden sich in einem Gleichgewicht mit den jeweiligen zwei symmetrischen Anhydriden,²⁰ sodass in diesem Fall das 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**) aus dem 2-Tolylsäurepivalinsäureanhydrid (**4.1-1af**) nachgebildet wird (Weg **F**). Erstaunlich ist, dass ausschließlich die Bildung der 2-Toluoyltolylsäure (**4.1-3aa**) beobachtet wurde und die zu erwartende Konkurrenzreaktion zur 2-Pivaloyl-6-methylbenzoesäure (**4.1-3af**) ausblieb (Weg **G**). Vermutlich verläuft die *ortho*-Acylierungsreaktion des 2-Tolylsäurepivalinsäureanhydrids (**4.1-1af**) (Weg **G**) durch den hohen sterischen Aufwand des Pivaloylsubstituenten wesentlich langsamer als die Addition des zyklischen Tautomers **4.1-3'aa** an das Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**) (Weg **D**) sowie die Selbstacylierung des 2-Tolylsäureanhydrids (**4.1-1a**) (Weg **C**). Dadurch werden die beiden symmetrischen Anhydride **4.1-1a** und **4.1-1f** dem Gleichgewicht entzogen und das gemischte Anhydrid **4.1-1af** durch deren Nachbildung kontinuierlich aufgebraucht (Weg **F**).

Durch Einsatz eines Äquivalents an Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**) konnte somit ein nahezu vollständiger Umsatz des 2-Tolylsäureanhydrids (**4.1-1a**) zu einem Gemisch aus 2-Toluoyltolylsäure (**4.1-3aa**) und dem disubstituierten Phthalid **4.1-7aaf** erreicht werden (Tabelle 3, Eintrag 24). Basische Hydrolyse im Anschluss an die Reaktion ermöglichte schließlich die Überführung des disubstituierte Phthalid **4.1-7aaf** in die gewünschte 2-Toluoyltolylsäure (**4.1-3aa**), das dadurch als einziges Produkt erhalten wurde (Eintrag 25). Zuletzt ließ sich die Menge an Cäsium- bzw. Kaliumfluorid nochmals reduzieren, so dass bereits katalytische Mengen ausreichen, um eine Ausbeute von 87 % an der Verbindung **4.1-3''aa** zu erzielen (Einträge 26-27).

Tabelle 3. Einfluss von Pivalinsäureanhydrid auf die Selbstacylierung von 2-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**).



Eintrag	Base (Äquiv.)	Additiv (Äquiv.)	Ausbeute (%)		
			4.1-3''aa	4.1-7aaf	4.1-5''a
24	CsF (1)	Piv ₂ O (1)	32	49	5
25 ^[a]	"	"	87	0	7
26 ^[a]	CsF (0.2)	"	87	0	7
27 ^[a]	KF (0.2)	"	87	0	8

Reaktionsbedingungen: 1) 0.50 mmol o-Tolylsäureanhydrid (**4.1-1a**), 1.50 mol% [Rh(hexadien)Cl]₂, Base, 0.50 mmol Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**), 1.50 mL NMP, 120 °C, 16 h. 2) GC-Aufarbeitung: 6.00 mmol 1-Brompropan, 2.00 mmol K₂CO₃, 55 °C, 3 h, 1 mL NMP. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Dodecan als internen Standard bestimmt. [a] Hydrolyse: 2.50 mmol KOH, 0.10 mL H₂O, 1 h, 1.00 mL NMP, 100 °C.

Die erste rhodiumkatalysierte Methode zur Selbstacylierung von symmetrischen aromatischen Carbonsäureanhydriden zu den entsprechenden 2-Acylbenzoesäuren konnte hiermit erfolgreich entwickelt werden. Genaue Untersuchungen des Reaktionsgemischs zeigten die Bildung eines zyklischen Nebenprodukts, das durch den nukleophilen Angriff der gebildeten 2-Acylbenzoesäure an das eingesetzte Carbonsäureanhydrid zustande kommt. Durch Zusatz von Pivalinsäureanhydrid konnte die 2-Acylbenzoesäure abgefangen und schließlich ein vollständiger Umsatz des aromatischen Carbonsäureanhydrids erreicht werden.

4.1.3 *Ortho*-Acylierung ausgehend von aromatischen Carbonsäuren

Mit der erfolgreichen Entwicklung einer Methode zur Selbstacylierung von Carbonsäureanhydriden wurde der Grundstein für diese neuen Transformationen gelegt. Um nun die Präformierung der aromatischen Carbonsäureanhydride zu umgehen und die Methode auf gemischte Carbonsäureanhydride zu erweitern, wurde eine Weiterentwicklung dieser Methode angestrebt, bei der aromatische Carbonsäuren direkt als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden können. Mit Hilfe aliphatischer Carbonsäureanhydride sollten diese aromatischen Carbonsäuren dann *in situ* in die gemischten Carbonsäureanhydride überführt werden.

Basierend auf diesem neuen Ansatzpunkt wurde das erste nachhaltige Verfahren zur rhodiumkatalysierten *ortho*-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren mit aliphatischen Carbonsäureanhydriden entwickelt. Als einziges Koppelprodukt fällt hierbei die aliphatische Carbonsäure an, die theoretisch zurückgewonnen und mit Hilfe eines wasserentziehenden Mittels wieder in ihr Carbonsäureanhydrid überführt werden könnte.

Mit diesem Verfahren können eine große Zahl aromatischer Carbonsäuren (**4.1-5**) mit verschiedenen aliphatischen Anhydriden (**4.1-1**) zu den entsprechenden „gemischten“ 2-Acylbenzoesäuren (**4.1-3**) umgesetzt werden. Durch den Einsatz von Pivalinsäureanhydrid (**4.1-1f**) ist auch die Selbstacylierung der aromatischen Carbonsäuren (**4.1-5**) zu den entsprechenden 2-Aroylbenzoesäuren möglich.

Des Weiteren wurde eine Eintopfsynthese entwickelt, die die Schritte *ortho*-Acylierung, Hydrolyse und Protodecarboxylierung beinhaltet und dadurch die direkte Synthese der Ketone (**4.1-4**) ohne einen zusätzlichen Aufarbeitungsschritt erlaubt.

Zudem wurden erste mechanistische Untersuchungen angefertigt, bei denen der kinetische Isotopeneffekt bestimmt und der oxidative Insertionsschritt in die C–O-Bindung des Anhydrids mit Hilfe von Infrarotspektroskopie untersucht wurde (Kapitel 6.2.1.2).

Diese Ergebnisse sind in Zusammenarbeit mit Dr. Grégory Danoun entstanden. Dabei wurde die Entwicklung des Katalysatorsystems zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren, zur Selbstacylierung der aromatischen Carbonsäuren und die der Eintopfmethode zur Synthese von Arylketonen von mir durchgeführt. Dr. Grégory Danoun unterstützte mich bei der Ermittlung der Anwendungsbreite und isolierte 12 Verbindungen der hergestellten 2-Acylbenzoesäuren aus Table 2. Die restlichen 13 Verbindungen bestehend aus sechs

2-Acylbenzoesäuren (Publikation, Table 2), den vier Beispielen aus der Selbstacylierung der aromatischen Carbonsäuren (Publikation, Scheme 3) und den drei Arylketonen (Publikation, Scheme 4) wurden von mir isoliert. Bei den mechanistischen Untersuchungen ermittelte Dr. Grégory Danoun den kinetischen Isotopeneffekt, während ich die Kontrollexperimente mit TEMPO, die Experimente zur Umsetzung von 2-Tolylsäureanhydrid mit Propionsäureanhydrid sowie von 2-Toluoylchlorid mit 2-Tolylsäure und die IR-Experimente durchführte.

Alle Ergebnisse sind in der nachfolgenden Publikation im Detail aufgeführt.

“Reproduced with permission from: Patrizia Mamone, Grégory Danoun, Lukas J. Gooßen, *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 6836–6840; *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 6704–6708. *Rhodium-Catalyzed ortho Acylation of Aromatic Carboxylic Acids*. Copyright © 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim.”

This is a License Agreement between Patrizia Mamone ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3145530793377
License date	May 10, 2013
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Angewandte Chemie International Edition
Licensed content title	Rhodium-Catalyzed ortho Acylation of Aromatic Carboxylic Acids
Licensed copyright line	Copyright © 2012 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
Licensed content author	Patrizia Mamone, Grégory Danoun, Lukas J. Gooßen
Licensed content date	May 10, 2013
Start page	n/a
End page	n/a
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

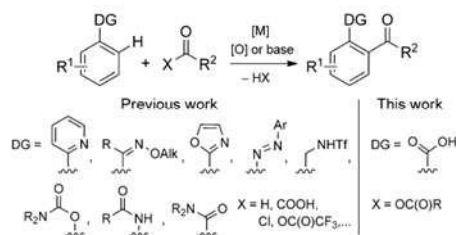
Synthetic Methods

Rhodium-Catalyzed *ortho* Acylation of Aromatic Carboxylic Acids**

Patrizia Mamone, Grégory Danoun, and Lukas J. Goossen*

Transition-metal-catalyzed directed *ortho* functionalizations of arenes constitute modern and sustainable tools for the regioselective formation of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds.^[1] In such reactions, coordinating groups direct metal catalysts into their *ortho* position, thus enabling site-selective C–H functionalizations. In most cases, strongly coordinating nitrogen-, sulfur-, or phosphorus-based directing groups are employed. Only recently, catalysts have been discovered that permit the use of more weakly coordinating carboxylate directing groups,^[2] for example, in *ortho* arylations,^[3] olefinations,^[4] carbonylations,^[5] allylations,^[6] hydroxylations,^[7] alkoxylation,^[8] amidations,^[9] halogenations,^[10] and lactone syntheses.^[11] Their key advantage is that the carboxylate group can subsequently be utilized as a leaving group in further functionalization steps, or tracelessly removed by protodecarboxylation.^[3c,8,12]

While for example, *ortho* arylations have already reached an impressive performance level,^[1] *ortho* acylations are less developed (Scheme 1).^[13] Effective ways of directing acyl



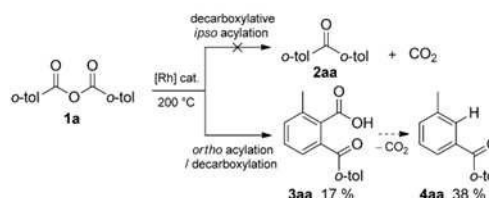
Scheme 1. Previous work on C–H bond acylation. DG = directing group, Tf = trifluoromethanesulfonyl.

substituents to the position *ortho* to a functional group are oxidative couplings of aldehydes^[14] or alcohols,^[15] decarboxylative couplings of α -oxoacids,^[16] or carbonylative processes.^[17]

We are aware of only two examples of catalytic *ortho* acylations in which broadly available carboxylic acid derivatives serve as acylating agents, namely the ruthenium-catalyzed reaction of phenyl pyridines with acid chlorides by Kakiuchi et al.^[18] and the analogous palladium-catalyzed reaction with mixed trifluoroacetic anhydrides by Fu et al.^[19] The *ortho* acylations of benzoic acids with carboxylic acid derivatives are without literature precedent. Such transformations would be of considerable interest because they would open up an expedient synthetic pathway to an important substrate class.^[20] For example, the 2-acylbenzoic acid balanol is a protein kinase C inhibitor.^[20a] Other examples are synthetic intermediates en route to 2-[2-(imidazolyl)alkyl]-1(2*H*)-phthalazinones, which have antiasthma activity,^[20b] or anxiolytic isoindolinone derivatives.^[20c]

A selective *ortho* acylation of benzoic acids would compare favorably with established acylation methods because their Friedel–Crafts acylation gives mostly the *meta*-acylated products,^[21] whereas ring openings of phthalic anhydrides are either unselective^[22] or require costly and sensitive organometallic reagents.^[23]

In the course of our work on decarboxylative couplings^[24] targeting aryl ketones,^[25] we heated 2-toluic anhydride (**1a**) with a rhodium catalyst with the intention of generating the symmetrical ketone **2aa** by extrusion of CO₂ (Scheme 2).



Scheme 2. Discovery of an *ortho* acylation/decarboxylation reaction.

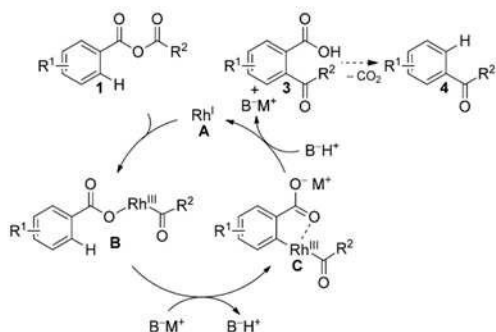
However, instead of the desired decarboxylative coupling product **2aa**, a mixture of the unsymmetrical ketone **4aa** and 6-(2-toluoyl)-2-toluic acid (**3aa**) was formed.

This seminal experiment pointed to the principal feasibility of an *ortho* acylation, which in this case proceeded with a subsequent partial protodecarboxylation. Our mechanistic rationale is outlined in Scheme 3. The anhydride **1** had presumably undergone oxidative insertion of the rhodium catalyst into its acyl–O bond leading to the benzoate **B**, which has structural precedent,^[26] and has been proposed as intermediate also in rhodium-catalyzed cross-couplings of anhydrides.^[27] Assisted by the added base, the rhodium would then have inserted intramolecularly into the *ortho*-C–H bond to give **C**. The formation of *ortho*-metalated Rh^{III} carbox-

[*] P. Mamone, Dr. G. Danoun, Prof. Dr. L. J. Goossen
FB Chemie—Organische Chemie, TU Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Strasse, Geb. 54
67663 Kaiserslautern (Germany)
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goossen>

[**] We thank Saltigo GmbH and NanoKat for funding, and Umicore for donating chemicals. We acknowledge T. Knauber and G. Deng for pioneering experiments, and thank J.-Y. Chung, W. Eichmann, B. Exner, B. Frensch, K. Messemer, and A. Marxen for technical assistance.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201301328>.



Scheme 3. Proposed mechanism of the *ortho* acylation.

ylates is well documented.^[28] Reductive elimination would have furnished the *ortho*-acylbenzoic acid **3** and regenerated the rhodium catalyst **A**. *ortho*-Acylbenzoates such as **3** are known to decarboxylate readily above 160 °C in the presence of various metal mediators, thus explaining the formation of **4**.^[29]

After the initial serendipitous discovery, we investigated whether this reaction concept could be transformed into a general method for the *ortho* acylation of benzoic acids with carboxylic anhydrides. We were particularly interested in selectively coupling two different carboxylic acid residues with each other, and thus chose the coupling of 2-toluic acid (**5a**) with propionic anhydride (**1b**) as a test reaction (Table 1). We screened various metal complexes and found rhodium to be a uniquely active catalyst metal. $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ provided the desired product **3ab** in 29% yield after basic hydrolysis (entries 1–4). In situ analysis of the reaction mixture provided an explanation for the incomplete turnover: The primary reaction product **3ab** exists in equilibrium with its cyclized tautomer **3'ab**,^[30] which uses up an anhydride equivalent in an esterification step. As a minor side product, the aromatic anhydride self-coupling product 6-(2-toluoyl)-2-toluic acid (**3aa**; 10–15%) is also observed. Use of **1b** in excess should make up for losses in the parasitic equilibrium reaction and ensure better conversion of **5a**. Indeed, when using 4 equivalents of **1b**, the product **3ab** was obtained in 68% yield, and the amount of **3aa** was reduced to below 5% (entry 5). Almost quantitative conversion was obtained when switching to Cs_2CO_3 as the base (entry 9), whereas a range of other inorganic and organic bases were less effective. Control experiments confirmed that no reaction takes place without rhodium or without base (entries 10 and 11).

We next investigated the generality of the optimized protocol using various benzoic acids (**5**) in combination with aliphatic anhydrides (**1**). As can be seen from the examples in Table 2, both electron-rich and electron-deficient aromatic and heteroaromatic carboxylic acids (**5**) were selectively *ortho*-acylated with **1b**. A variety of functionalities including alkoxy, trifluoromethyl, bromo, chloro, fluoro, hydroxy, amino, and keto groups were tolerated. The double acylation products were observed in trace amounts at most. The *meta*-substituted carboxylates were acylated selectively in the less hindered *ortho* position and *para*-substituted compounds

Table 1: Development of the catalyst system.

Entry	[Rh]	Equivalents 1b	Base	3ab Yield [%]
1	$[\{\text{Rh}(\text{Cp}^*)\text{Cl}_2\}_2]$	1	KF	18
2	$[\{\text{Rh}(\text{OAc})_2\}_2]$	1	KF	23
3	$[\{\text{Rh}(\text{coe})\text{Cl}\}_2]$	1	KF	27
4	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	1	KF	29
5	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	4	KF	68
6	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	4	CsF	82
7	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	4	K_3PO_4	69
8	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	4	K_2CO_3	71
9	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	4	Cs_2CO_3	93
10	–	4	Cs_2CO_3	0
11	$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$	4	–	0

Reaction conditions: 0.50 mmol of **5a**, 0.50–2.00 mmol of **1b**, 1.5 mol % of Rh catalyst, 0.50 mmol of base, 0.50 mL of mesitylene, 16 h, 145 °C. Work-up: 12.5 mmol of NaOH, 2 mL of H_2O , 1 h, 100 °C. Yields were determined by HPLC analysis using anisole as an internal standard. cod = cyclo-1,5-octadiene, coe = cyclooctene, Cp* = pentamethylcyclopentadiene.

were monoacylated with high selectivity. In the reaction of a range of linear and branched aliphatic anhydrides with **5a**, the corresponding *ortho*-acylbenzoic acids **3ac–3ae** were also formed with high selectivity (Table 2).

In contrast, use of the sterically crowded pivalic anhydride (**1f**) as the acylation agent led to the exclusive formation of the aromatic anhydride self-coupling product, while the *ortho*-pivaloylbenzoic acids were not observed. This result opened up an additional synthetic opportunity, namely a selective desymmetrizing self-condensation of benzoic acids. Upon treating benzoic acids (**5**) with **1f** in the presence of the rhodium catalyst, *ortho*-aroylbenzoic acids (**3**) are produced in high yields and selectivities. The products were isolated as *n*-propyl esters after in situ alkylation (Scheme 4).

The alternative in situ conversion of a mixture of the benzoic acid **5** and its acid chloride to the symmetrical anhydride and then on to the *ortho*-aroylbenzoic acid **3** was less effective under identical conditions (33% yield for **3aa**).

After *ortho* acylation, the carboxylate group can optionally be removed by in situ protodecarboxylation. However, it turned out that the rhodium complex mediates this step only at temperatures above 200 °C. Higher yields were obtained when the *ortho* acylation was combined with hydrolysis and subsequent copper-mediated protodecarboxylation^[29] in a sequential one-pot procedure (Scheme 5). The overall aryl ketone synthesis is a rare example of an aromatic substitution in which the substitution pattern is changed in a defined way.

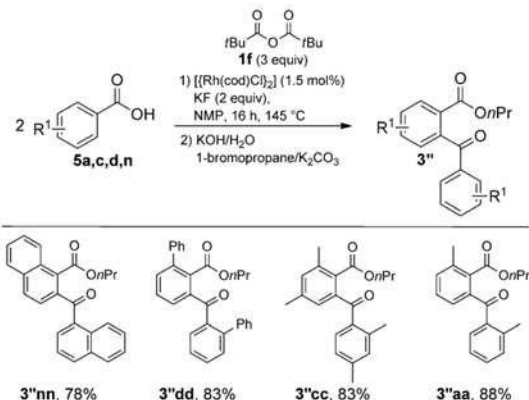
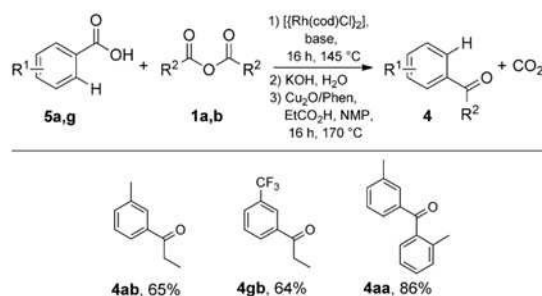
Table 2: Scope of the *ortho* acylation of carboxylic acids.

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	86		45 ^[b,c]
	69		46 ^[b]
	75		74 ^[b,d]
	87 ^[a]		88 ^[b]
	92 ^[a]		60
	92 ^[a]		20 ^[a]
	87		82
	70 ^[b]		68 ^[a]
	52 ^[b]		73 ^[a]

Reaction conditions: 0.5 mmol of **5**, 2 mmol of **1**, 1.5 mol% of $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$, 125 μmol of Cs_2CO_3 , 0.5 mL of mesitylene, 16 h, 145 °C. Work-up: 12.5 mmol of NaOH, 2 mL of H_2O , 1 h, 100 °C. Yields of isolated products are given. [a] 1 mmol of KF. [b] 1 mmol of CsF, 155 °C. [c] 2 mL of mesitylene. [d] Isolated as the propyl ester following in situ alkylation with 1-bromopropane.

As demonstrated by the examples **4aa** and **4ab**, it can be used to convert **5** into *meta*-alkyl aryl ketones, which are the disfavored regioisomers in Friedel–Crafts acylations of the corresponding alkyl arenes.

A series of mechanistic studies were performed to shed some light on the reaction mechanism. The addition of a stoichiometric amount of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl (TEMPO) as a radical scavenger had only a little


Scheme 4. Self-acylation of aromatic benzoic acids. NMP = *N*-methylpyrrolidone.

Scheme 5. One-pot synthesis of *meta*-substituted ketones. Phen = 1,10-phenanthroline.

influence on the reaction outcome, and thus excludes single-electron transfer processes. When mixed anhydrides were generated in the absence of free carboxylate groups, that is, by mixing 2-toluic anhydride (**1a**) with an excess of **1b**, **3ab** was also obtained in high yields. This result indicates that the anhydride group is capable of directing the acylation to its *ortho* position.

Although an alternative catalytic cycle with the C–H activation and oxidative addition steps in reverse order cannot be excluded at that stage, there is some evidence that the reaction starts with a slow oxidative insertion step and formation of an acyl rhodium(III) species. When heating $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ with a stoichiometric amount of 2-toluic anhydride (**1a**) to 145 °C in the absence of base, no conversion of the starting material was observed, thus indicating that oxidative addition is either base-assisted or not the initiating catalytic step. Upon addition of CsF, the formation of cesium toluate and toluyl fluoride was observed above 100 °C. At 145 °C, the product was formed without detection of any rhodium-containing intermediates. The initial reaction step must thus be slow. However, in the reaction of a 1:1 mixture of perdeuterated and undeuterated benzoic acid (**5p** and $[\text{D}_5]$ -**5p**) with **1b**, a kinetic isotope effect of only 1.5 was measured.

This value is rather low, and indicates that C–H bond cleavage is not rate determining and is unlikely to be the initial reaction step.

In conclusion, $[[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2]$ was found to direct the acylation of benzoic acids with anhydrides into the *ortho* position, a selectivity that is complementary to the *meta* selectivity of Friedel–Crafts catalysts. In combination with an optional protodecarboxylation, this strategy opens up new opportunities for selective arene functionalization.

Experimental Section

Synthesis of 3ab: Under a nitrogen atmosphere, a vessel was charged with 2-toluic acid (1.36 g, 10.0 mmol), cesium carbonate (815 mg, 2.50 mmol), and chloro(1,5-cyclooctadiene)rhodium(I) dimer (74.0 mg, 0.15 mmol). Degassed mesitylene (10 mL) and propionic anhydride (5.13 mL, 5.21 g, 40.0 mmol) were then injected, and the mixture was stirred at 145 °C for 16 h. After cooling, 6.25 M NaOH solution (40 mL) was added and the solution was heated to 100 °C for 1 h. The reaction mixture was then acidified with conc. HCl (pH < 4) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified by column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/*n*-hexane gradient) to give **3ab** (1.37 g, 7.12 mmol, 71 %) as a colorless solid.

Received: February 14, 2013

Published online: ■■■ ■■■ ■■■ ■■■ ■■■ ■■■

Keywords: acylation · anhydrides · C–H functionalization · ketones · rhodium

- [1] For reviews, see: a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; b) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; c) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345; d) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; e) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; f) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; g) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; i) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41.
- [2] a) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; b) T. Satoh, M. Miura, *Synthesis* **2010**, 3395–3409.
- [3] a) R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; b) H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884; c) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9601–9604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429–9432; d) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677.
- [4] a) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315–319; b) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409; c) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3024–3033; d) L. Ackermann, J. Pospech, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4153–4155.
- [5] R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083.
- [6] Y. Kuninobu, K. Ohta, K. Takai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10791–10793.
- [7] a) D. A. Alonso, C. Nájera, I. M. Pastor, M. Yus, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5274–5284; b) Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654–14655; c) O. V. Makhlynets, P. Das, S. Taktak, M. Flook, R. Mas-Ballesté, E. V. Rybak-Akimova, L. Que, Jr., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13171–13180.
- [8] S. Bhadra, W. I. Dzik, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3031–3035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2959–2962.
- [9] K.-H. Ng, F.-N. Ng, W.-Y. Yu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11680–11682.
- [10] T.-S. Mei, R. Giri, N. Mangel, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5293–5297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215–5219.
- [11] a) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6213–6216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097–6100; b) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362–5367; c) L. Ackermann, J. Pospech, K. Graczyk, K. Rauch, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 930–933; d) X. Shi, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2933–2938; e) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, DOI: 10.1021/ar3002798.
- [12] a) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159–1162; b) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5776–5779; c) G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2498–2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450–2494.
- [13] For a review, see: C. Pan, X. Jia, J. Cheng, *Synthesis* **2012**, 677–685.
- [14] Examples with pyridines: a) X. Jia, S. Zhang, W. Wang, F. Luo, J. Cheng, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3120–3123; b) O. Baslé, J. Bidange, Q. Shuai, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1145–1149; O-alkyl oximes: c) C.-W. Chan, Z. Zhou, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3926–3929; d) Y. Yang, B. Zhou, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2916–2920; oxazoles and thiazoles: e) Q. Zhang, C. Li, F. Yang, J. Li, Y. Wu, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 320–326; f) A. Banerjee, S. Kumar Santra, S. Guin, S. Kumar Rout, B. K. Patel, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1367–1376; azobenzenes: g) H. Li, P. Li, L. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 620–623; triflamides: h) S. Sharma, J. Park, E. Park, A. Kim, M. Kim, J. H. Kwak, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 332–336; anilides: i) C.-W. Chan, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2999–3006; j) C. Li, L. Wang, P. Li, W. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10208–10212; k) Y. Wu, B. Li, F. Mao, X. Li, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3258–3261; l) F. Szabó, J. Daru, D. Simkó, T. Zs. Nagy, A. Stirling, Z. Novák, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 685–691 amides: m) J. Park, E. Park, A. Kim, Y. Lee, K.-W. Chi, J. H. Kwak, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4390–4393.
- [15] a) Y. Yuan, D. Chen, X. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3373–3379; b) F. Xiao, Q. Shuai, F. Zhao, O. Baslé, G. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1614–1617.
- [16] Examples with pyridines: a) M. Li, H. Ge, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3464–3467; O-alkyl oximes: b) M. Kim, J. Park, S. Sharma, A. Kim, E. Park, J. H. Kwak, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 925–927; c) Z. Yang, X. Chen, J. Liu, Q. Gui, K. Xie, M. Li, Z. Tan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1560–1562; anilides: d) P. Fang, M. Li, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11898–11899; e) S. Sharma, I. A. Khan, A. K. Saxena, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 673–678; amides: f) J. Park, M. Kim, S. Sharma, E. Park, A. Kim, S. H. Lee, J. H. Kwak, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1654–1656; carbamates: g) S. Sharma, A. Kim, E. Park, J. Park, M. Kim, J. H. Kwak, S. H. Lee, Y. H. Jung, I. S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 667–672.
- [17] For examples, see: a) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077–1101; b) S. Imoto, T. Uemura, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Synlett* **2007**, 170–172; c) Y. Ie, N. Chatani, T. Ogo, D. R. Marshall, T. Fukuyama, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1475–1488.
- [18] T. Kochi, A. Tazawa, K. Honda, F. Kakiuchi, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1018–1020.

- [19] J. Lu, H. Zhang, X. Chen, H. Liu, Y. Jiang, H. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 529–536.
- [20] a) A. K. Srivastava, G. Panda, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4675–4688; b) M. Yamaguchi, K. Kamei, T. Koga, M. Akima, T. Kuroki, N. Ohi, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4052–4060; c) S. M. Allin, C. J. Northfield, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 1715–1721.
- [21] O. Döbner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, *210*, 246–284.
- [22] a) J. Scheiber, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *389*, 121–168; b) C. R. Rubidge, N. C. Qua, *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, *36*, 732–737; c) M. S. Newman, P. G. Scheurer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5004–5007; d) H. Yu, Y. Xiao, H. Guo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2014–2017.
- [23] a) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1268–1269; b) W. E. Parham, C. K. Bradsher, K. J. Edgar, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1057–1061; c) M. T. Rahman, S. K. Nahar, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 201–208; d) P. L. de Benneville, *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 462–466.
- [24] a) N. Rodríguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; b) L. J. Gooßen, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629.
- [25] a) L. J. Gooßen, P. Mamone, C. Oppel, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 57–63; b) L. J. Goossen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240.
- [26] C. Bird, B. L. Booth, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 517–521.
- [27] a) C. G. Frost, K. J. Wadsworth, *Chem. Commun.* **2001**, 2316–2317; b) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665–1668.
- [28] J. M. Kisenyi, G. J. Sunley, J. A. Cabeza, A. J. Smith, H. Adams, N. J. Salt, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 2459–2466.
- [29] a) G. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 571–573; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *430*–442; c) L. J. Goossen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
- [30] a) K. W. F. Kohlrausch, R. Seka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 469–477; b) L. Santos, A. Vargas, M. Moreno, B. R. Manzano, J. M. Lluch, A. Douhal, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9331–9341.

4.1.4 Anwendung der *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren: Synthese von 3-Alkylidenphthaliden

4.1.4.1 Bedeutung und klassische Wege zu 3-Alkylidenphthaliden

Durch die Entwicklung der rhodiumkatalysierten *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren wurde ein neuer effizienter Zugang zu 2-Acylbenzoesäuren (**4.1-3**) geschaffen, die wertvolle Ausgangsverbindungen für die Synthese einer Vielzahl von pharmakologisch interessanten Stoffen sind.³⁷ Eine der Substanzklassen, die aus diesen Verbindungen erhalten werden kann, sind die 3-Alkylidenphthalide (**4.1-8**).³⁸ Diese kommen als Naturstoffe in diversen Pflanzenarten, wie Sellerie³⁹ oder Doldenblütlern⁴⁰ (Apiaceae oder Umbelliferae), vor. Einige Unterarten der Doldenblütler, wie beispielsweise die *Angelica sinensis*⁴¹ oder *Ligusticum wallichii*,⁴² werden als Arzneimittel in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung von Kopfschmerzen, Anämie oder Menstruationsstörungen eingesetzt.⁴³

Einer der Hauptvertreter ist das 3-Butylidenphthalid, das neben antidiabetischer,⁴⁴ spasmolytischer,⁴⁵ gerinnungs-⁴⁶ und entzündungshemmender Wirkung⁴⁷ auch zytotoxische Eigenschaften gegenüber Hirntumoren besitzt (**Abbildung 2**).⁴⁸ Beispiele für weitere biologisch aktive Verbindungen sind das Thunberginol F und dessen Derivate,⁴⁹ die antiallergisch und antimikrobiell wirken. Chlorierte 3-Benzalphthalide weisen dagegen eine antivirale Aktivität gegenüber HIV auf.⁵⁰

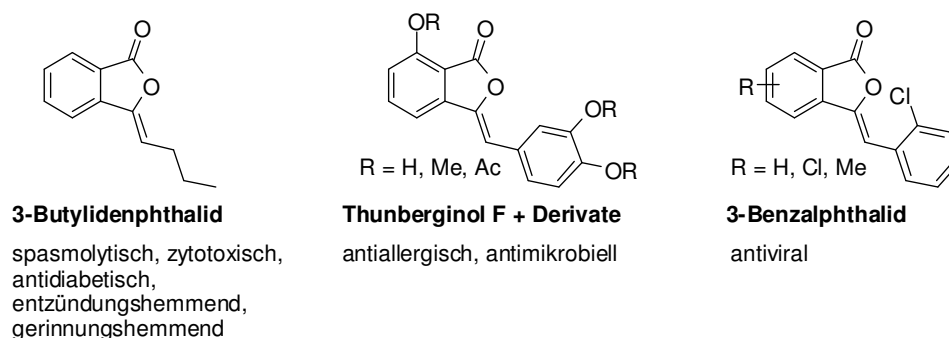
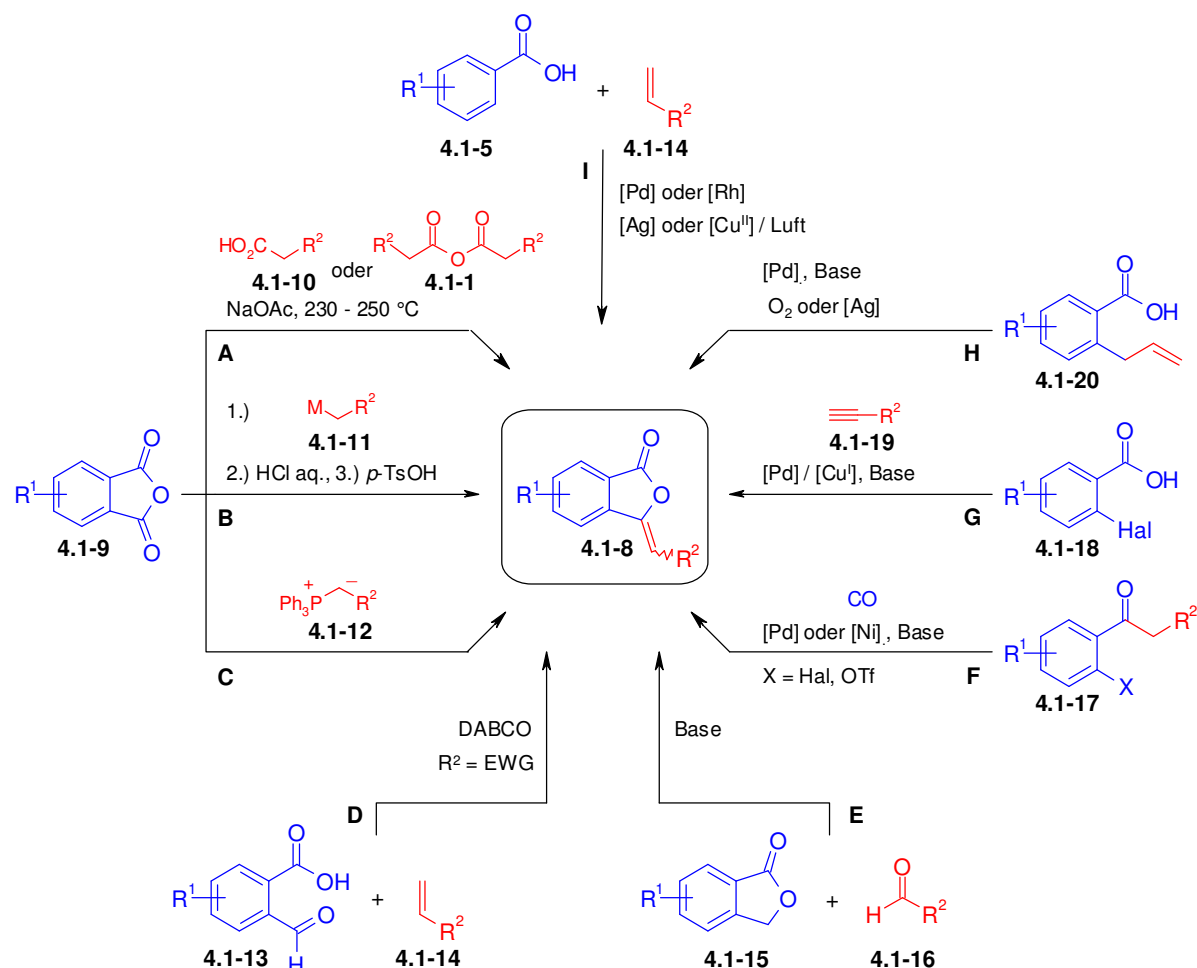


Abbildung 2. Beispiele für biologisch aktive 3-Alkylidenphthalide.

3-Alkylidenphthalide werden auch als Ausgangsstoffe für die Synthese diverser Pharmazeutika und Naturstoffe verwendet.⁵¹ Darunter fallen Isoindol-,⁵⁰ Isoindolinon-⁵² oder Phthalazinonderivate,^{50,53} die beispielsweise als Vasodilanzien zur Senkung des Blutdrucks⁵⁴ oder als antiparasitäre Mittel zur Behandlung von, durch Trypanosomen verursachte, Krankheiten, wie z.B. die Chagas-Krankheit, genutzt werden können.⁵⁵

Traditionelle und moderne Methoden zur Synthese von 3-Alkylidenphthaliden

Die große Zahl an biologisch aktiven Klassen der 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**) schafft auch einen Bedarf an effizienten und selektiven Zugängen zu diesen Zielmolekülen (**Schema 10**).



Schema 10. Methoden zur Darstellung von 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**).

Schon im 19. Jahrhundert entdeckten Gabriel und Michael einen Zugang zu 3-Alkylidenenphthaliden, indem sie Phthalsäureanhydride (**4.1-9**) mit der entsprechenden aliphatischen Carbonsäure (**4.1-10**) oder dessen Anhydrid (**4.1-1**) in Anwesenheit von Natriumacetat auf 230-250 °C erhitzen (Weg A).⁵⁶ Diese Methode wurde mehrfach aufgegriffen und optimiert. Durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung wurden mildere Reaktionsbedingungen möglich.⁵⁷ Ähnlich wie die Synthese von 2-Acylbenzoesäuren (**4.1-3**)²⁹⁻³¹ können auch die 3-Alkylidenphthalide (**4.1-8**) über die Addition von Organometallverbindungen (**4.1-11**) an Phthalsäureanhydride (**4.1-9**) synthetisiert werden

(Weg **B**).⁵⁸ Jedoch erfordert diese Route eine dreistufige Synthese mit aufeinanderfolgenden Aufarbeitungsschritten. Eine weitere Möglichkeit ist die Umsetzung von Phthalsäureanhydriden (**4.1-9**) mit Phosphoryliden (**4.1-12**) in einer Wittig-Reaktion⁵⁹ (Weg **C**) oder von Ketonen bzw. Aldehyden mit Phthalid-3-phosphonaten in einer Wittig-Horner-Reaktion.⁶⁰ Die (*E/Z*)-Selektivität ist bei beiden Methoden substratabhängig, wodurch häufig ein Gemisch an (*E*)- und (*Z*)-Isomeren erhalten wird. Zusätzlich kommt es beim Einsatz von substituierten Phthalsäureanhydriden (**4.1-9**) häufig zu einer unselektiven Reaktionsführung, da zwischen den beiden chemisch äquivalenten Carbonylgruppen nicht unterschieden werden kann. Deshalb werden bei diesen traditionellen Verfahren meist Gemische an Regioisomeren erhalten.

Eine regioselektivere Synthesemethode stellt die Baylis-Hillman-Reaktion von 2-Carboxybenzaldehyden (**4.1-13**) mit terminalen Alkenen (**4.1-14**) dar, die unter anderem eine hohe Selektivität zugunsten des (*E*)-Isomers aufweist (Weg **D**).⁶¹

Weiterhin können auch unsubstituierte Phthalide (**4.1-15**) als Ausgangsverbindungen dienen, deren Funktionalisierung in 3-Position über eine basenkatalysierte Kondensation mit einem Aldehyd (**4.1-16**) erreicht wird. Diese Methode liefert die korrespondierenden 3-Alkylidenphthalide (**4.1-8**) in Ausbeuten von 18-65 % (Weg **E**).⁶² Übergangsmetallkatalysierte Verfahren wurden entwickelt, um eine Cyclocarbonylierung von 2-Haloacetophenone (**4.1-17**) mit Kohlenstoffmonoxid zu den entsprechenden 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**) zu ermöglichen (Weg **F**).^{63 64} Wasserstoffatome in α -Position zur Carbonylfunktionalität sind hierfür erforderlich, um die Bildung eines zyklischen Enolatkomplexes mit der durch oxidative Addition eingeführten *ortho*-ständigen Pd- bzw. Ni-Spezies zu ermöglichen. Anschließende CO-Insertion und reduktive Eliminierung liefern schließlich das gewünschte Produkt in hoher Selektivität zugunsten des (*Z*)-Isomers.

Mittels Heteroannullierung von 2-Alkynylbenzoesäure lassen sich ebenfalls 3-Alkylidenphthalide (**4.1-8**) synthetisieren (Weg **G**).⁶⁵ Die Schwierigkeit dieses Reaktionstyps liegt in der regioselektiven Aktivierung der Dreifachbindung. Dies kann durch Variation des pH-Werts kontrolliert werden. Die Nutzung von starken Säuren wie Trifluoressigsäure oder Schwefelsäure als Solvens führt bevorzugt zur Bildung von 6-gliedrigen Lactonen, während basische Lösungsmittel wie Pyridin oder Triethylamin bevorzugt zu 5-gliedrigen Lactonen führen.^{65c} Mit Hilfe eines Palladium-/Kupfer-Katalysatorsystems kann diese Synthesestrategie auch auf den direkten Einsatz von 2-Carbonsäurehalogeniden (**4.1-18**) und terminalen Alkinen (**4.1-19**) erweitert werden.⁶⁶

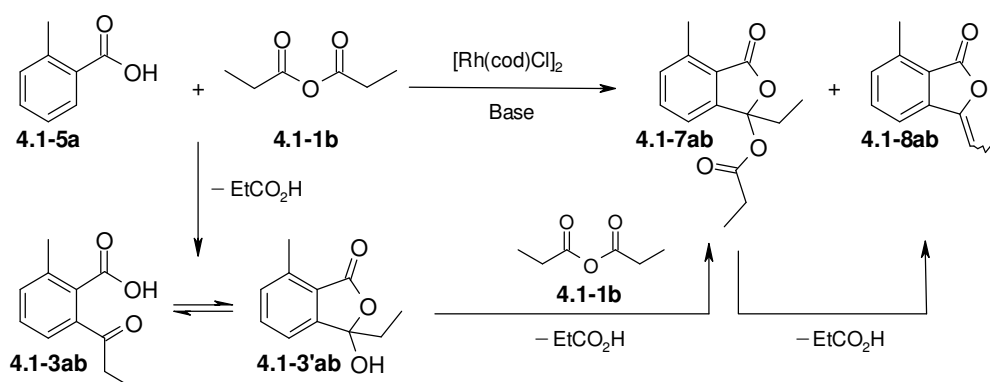
2-Allylbenzoesäurederivate (**4.1-20**) können in Gegenwart eines Palladiumkatalysators eine Zyklisierung zum 3-Alkylidenphthalid (**4.1-8**) eingehen (Weg **H**).⁶⁷ Vermutet wird, dass diese Reaktion über eine π -Allyl-Palladium-Zwischenstufe verläuft.^{67,68} Die Entwicklung von Rh- und Pd-katalysierten C–H-Funktionalisierungsreaktionen ermöglichen die Synthese von 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**) aus einfach zugänglichen aromatischen Carbonsäuren (**4.1-5**) und terminalen Alkenen (**4.1-14**) (Weg **I**).⁶⁹ Als Konkurrenzreaktion tritt hier die Bildung von 6-gliedrigen Isocumarinderivaten und von gesättigten 5-gliedrigen Lactonen, den 3-Alkylphthaliden, auf. Die Produktselektivität kann über die Wahl der Substrate gesteuert werden. Einfach *ortho*-substituierte Benzoesäuren (**4.1-5**) tendieren zur 5-gliedrigen Lactonbildung, während *meta*- und *para*-substituierte bevorzugt zu 6-gliedrigen Lactonen führen. Die Wahl des Alkens (**4.1-14**) ist entscheidend für die Ausbildung der Doppelbindung im 3-Alkylidenphthalid (**4.1-8**). Elektronenreiche Vinylarene scheinen den β -Hydrid-Eliminierungsschritt zu begünstigen, während mit den elektronenarmen Acrylaten hauptsächlich 3-Alkylphthalide erhalten werden.

4.1.4.2 Darstellung von 3-Alkylidenphthaliden ausgehend von Carbonsäuren

Die beschriebenen Reaktionen liefern diverse 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**), weisen jedoch gerade in ökonomischer und ökologischer Hinsicht noch Nachteile auf. Neben harschen Reaktionsbedingungen, wie bei der Gabriel-Synthese, fallen bei der Nutzung von Organometallverbindungen (**4.1-11**) und Phosphoryliden (**4.1-12**) als Kupplungsreagenzien oder den Arylhalogeniden (**4.1-17** und **4.1-18**) als Ausgangsverbindungen häufig stöchiometrische Mengen an Salzen an. Außerdem ist die Generierung dieser Verbindungen häufig kostenintensiv. Die Umsetzung von 2-Carboxybenzaldehyden (**4.1-13**), Phthaliden (**4.1-15**) und Allylbenzoesäuren (**4.1-20**) verläuft dagegen wesentlich abfallärmer, jedoch sind diese Verbindungen nur beschränkt zugänglich und müssen meist aufwendig synthetisiert werden, was die Anwendungsbreite dieser Methoden wiederum stark limitiert. Des Weiteren sind viele der Methoden unselektiv im Hinblick auf Stereo- und mitunter auch Regiochemie. Ein selektiver und einfacher Zugang zu 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**) ist demnach wünschenswert.

Im Rahmen der Untersuchungen zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren mit aliphatischen Anhydriden wurde die Reaktion zwischen 2-Tolylsäure (**4.1-5a**) und Propionsäureanhydrid (**4.1-1b**) auch ohne hydrolytische Aufarbeitung untersucht (**Schema 11**). Es zeigte sich, dass durch den Überschuss an aliphatischem Anhydrid **4.1-1b** die 2-Acylbenzoesäure **4.1-3ab**

vollständig zu einem Gemisch aus ihren korrespondierenden zyklischen Produkten **4.1-7ab** und **4.1-8ab** umgesetzt wurde. Die Bildung von disubstituierten Phthaliden wurde bereits bei der Selbstacylierung des 2-Tolylsäureanhydrids (**4.1-1a**) beobachtet (Kapitel 4.1.2). Durch die vorhandenen α -Protonen in der Acylgruppe der 2-Acylbenzoesäure **4.1-3ab** kann das korrespondierende disubstituierte Phthalid **4.1-7ab** erstmals weiterreagieren und in einem Eliminierungsschritt Propionsäure abspalten, was zur Bildung des 3-Alkylidenphthalids **4.1-8ab** führt.



Schema 11. 3-Alkylidenphthalidbildung bei der *ortho*-Acylierung von 2-Tolylsäure mit Propionsäureanhydrid.

Anhand dieser Beobachtung wurde die Methode zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren weiterentwickelt, um eine selektive Darstellung des 3-Alkylidenphthalids **4.1-8ab** zu erlangen. Der effizienteste Rhodiumkatalysator und ein 1:4-Mischungsverhältnis an 2-Tolylsäure (**4.1-5a**) und Propionsäureanhydrid (**4.1-1b**) wurden hierfür als Ausgangspunkt verwendet (**Tabelle 4**).

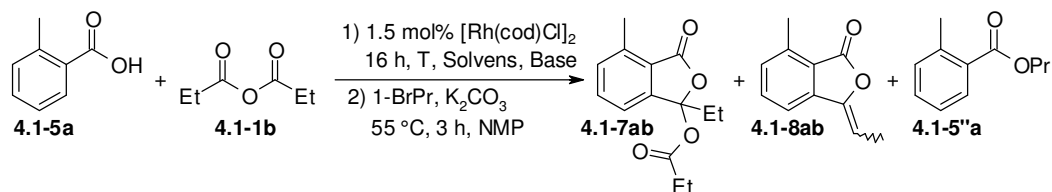
Die Überprüfung verschiedener Basen ergab, dass bei dem Zusatz von Kaliumsalzen das disubstituierte Phthalid **4.1-7ab** in höherer Ausbeute vorlag (Einträge 1 und 5-6). Durch den Einsatz von Cäsiumbasen verschob sich die Selektivität zugunsten des 3-Alkylidenphthalids **4.1-8ab** (Einträge 2-4). Die Base scheint die Bildung des 3-Alkylidenphthalids **4.1-8ab** zu begünstigen, denn eine Reduzierung der Basenmenge führte auch zu einer Verringerung der Selektivität zum 3-Alkylidenphthalids **4.1-8ab** (Einträge 3-4).

Der direkte Vergleich zu einer höheren Kaliumfluoridmenge zeigte, dass nun ein vollständiger Umsatz der 2-Tolylsäure (**4.1-5a**) erreicht werden konnte, aber das disubstituierte Phthalid **4.1-7ab** nach wie vor als Hauptprodukt erhalten wurde (Eintrag 7). Erst durch Austausch des unpolaren Mesitylen durch das aprotisch polare NMP als Lösungsmittel konnte eine Veränderung in der Produktverteilung beobachtet werden

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(Eintrag 8). Die Erhöhung der Temperatur auf 155 °C begünstigte die Bildung des 3-Alkylidenphthalids **4.1-8ab** nochmals (Eintrag 9).

Tabelle 4. Optimierung der *o*-Acylierung von Carbonsäuren zur Darstellung von 3-Alkylidenphthalid **4.1-8ab**.



Eintrag	Base (Äquiv.)	Solvens	T (°C)	Ausbeute (%)		
				4.1-7ab	4.1-8ab	4.1-5''a
1	KF (0.5)	Mes	145	42	32	10
2	CsF (0.5)	"	"	36	50	0
3	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	"	"	31	58	0
4	Cs ₂ CO ₃ (0.25)	"	"	40	50	0
5	K ₂ CO ₃ (0.25)	"	"	38	28	17
6	K ₃ PO ₄ (0.25)	"	"	43	27	17
7	KF (1)	"	"	57	29	2
8	"	NMP	"	17	47	19
9	"	"	155	11	60	3
10	CsF (1)	"	"	0	85	0
11	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	"	"	0	86	0

Reaktionsbedingungen: 1) 0.50 mmol 2-Tolylsäure (**4.1-5a**), 2.00 mmol Propionsäureanhydrid (**4.1-1b**), 1.50 mol% [Rh(cod)Cl]₂, Base, 0.50 mL Solvens, 16 h. 2) GC-Aufarbeitung: 16.4 mmol 1-Brompropan, 8.50 mmol K₂CO₃, 55 °C, 2 h, 2.00 mL NMP. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Dodecan als internen Standard bestimmt.

Die Kombination dieser Reaktionsbedingungen mit der effizientesten Base (Cäsiumfluorid bzw. Cäsiumcarbonat) führte schließlich zum 3-Alkylidenphthalid **4.1-8ab** als einziges Produkt (Einträge 10-11) Dieses konnte in einer Ausbeute von 79 % isoliert werden (Eintrag 10). Die nähere Untersuchung des erhaltenen 3-Alkylidenphthalid **4.1-8ab** zeigte, dass diese Methode eine hohe Selektivität zugunsten des (*Z*)-Isomers aufweist (*E*:*Z* = 1:10).

Im Rahmen dieser Optimierungsarbeiten wurde ein neues nachhaltiges Verfahren zur selektiven Darstellung von 3-Alkylidenphthaliden (**4.1-8**) aus einfach zugänglichen aromatischen Carbonsäuren und aliphatischen Carbonsäureanhydriden über eine *ortho*-Acylierungsreaktion beschrieben. Unter Verwendung eines aprotisch polaren Lösungsmittels (NMP), die Erhöhung der Temperatur auf 155 °C und der Einsatz einer Cäsiumbase ermöglicht die Synthese des 3-Alkylidenphthalids in einer hohen Regioselektivität sowie hohen Selektivität zugunsten des (*Z*)-Isomers.

Kurz nach Fertigstellung dieser Arbeit wurde auch die Publikation zur Synthese von 3-Alkylidenphthaliden über einen rhodiumkatalysierten *ortho*-Acylierungsprozess fertiggestellt und bei Chemistry-A European Journal eingereicht. Diese Ergebnisse sind in Zusammenarbeit mit Dr. Grégory Danoun entstanden, wobei ich die Optimierung dieses Verfahrens durchgeführt habe und Dr. Grégory Danoun die Anwendungsbreite überprüft und die Verbindungen isoliert hat.

Alle Ergebnisse sind in dem nachfolgenden Publikationsentwurf im Detail aufgeführt.

Die Publikation wurde zwischenzeitlich akzeptiert und am 13. November 2013 veröffentlicht.

“Reproduced with permission from: G. Danoun, P. Mamone, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17287–17290: *One Pot-Synthesis of 3-Alkylidenephthalides from Benzoic Acids by a Rhodium-Catalyzed ortho-C-H Acylation Process*. Copyright © 2013 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim.”

This is a License Agreement between Patrizia Mamone ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3267580863408
License date	Nov 14, 2013
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Chemistry - A European Journal
Licensed content title	One-Pot Synthesis of 3-Alkylidenephthalides from Benzoic Acids by a Rhodium-Catalyzed ortho-C-H Acylation Process
Licensed copyright line	Copyright © 2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
Licensed content author	Grégory Danoun, Patrizia Mamone, Lukas J. Gooßen
Licensed content date	Nov 13, 2013
Start page	n/a
End page	n/a
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

One Pot-Synthesis of 3-Alkylidenephthalides from Benzoic Acids via a Rhodium-Catalyzed *ortho*-C–H Acylation Process

Grégory Danoun,^[a] Patrizia Mamone,^[a] and Lukas J. Goossen*^[a]

Dedication ((optional))

The alkylidenephthalide moiety is an important structural motif commonly encountered in biologically active molecules (Figure 1). For example, the natural product thunberginol F and its derivatives possess antiallergic and antimicrobial effects.^[1] Chlorinated 3-benzalphenthalides exhibit anti-HIV activity,^[2] and the Chinese angelica ingredient 3-butylidenephthalide^[3] possesses e.g. antidiabetic,^[4] antispasmodic,^[5] anticoagulant^[6] and antiproliferative effects.^[7]

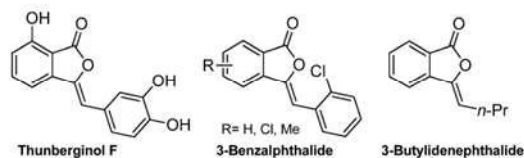
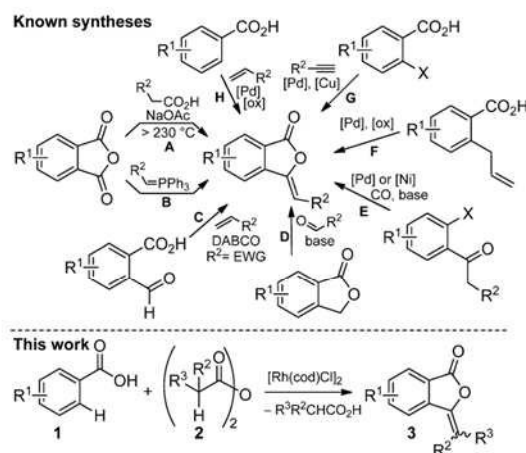


Figure 1. Examples of biologically active alkylidenephthalides.

Traditional synthetic entries to this substrate class (Scheme 1) include the Gabriel synthesis starting from phthalic anhydride and alkylcarboxylic acids (**A**)^[8] and Wittig olefinations^[9] or alkylations^[10] of phthalic anhydrides (**B**). These reactions usually result in mixtures of regioisomers, whereas Baylis-Hillman-type reactions of 2-formylbenzoic acids (**C**)^[11] or the condensation of aldehydes with isobenzofuranones (**D**)^[12] require the regioselective synthesis of complex starting materials. This drawback also applies to alkylidenephthalide syntheses via catalytic carbonylation of halogenated arylketones (**E**),^[13] Sonogashira coupling / cyclisation sequences starting from *ortho*-halocarboxylic acids (**G**),^[14] and intermolecular allylic oxidations (**F**).^[15] Moreover, in reactions **F** and **G**, 6-endo-cyclization byproducts are hard to avoid.



Scheme 1. Synthetic entries to alkylidenephthalides.

A strategy involving *ortho*-C–H activation of benzoic acids^[16,17] compares favorably to these traditional approaches due to the broad availability of simple arencarboxylic acids.^[18] Miura and Lee successfully implemented this concept in rhodium- or palladium-catalyzed oxidative *ortho*-vinylation of benzoic acids with alkenes.^[19] However, subsequent 6-endo cyclization was usually favored over 5-exo. The selective formation of 3-alkylidenephthalides was observed only for the combination of *ortho*-substituted benzoic acids and styrenes as starting materials.^[19a,c]

In the context of our research on catalytic reactions starting from benzoic acid substrates,^[20] we have developed a Rh-catalyzed *ortho*-acylation of benzoic acids.^[16b] While optimizing the reaction conditions, we had occasionally detected trace quantities of 3-alkylidenephthalides (**3**), and reasoned that they must have formed *via* acylation and consecutive elimination of the cyclized isomer (**4'**) of the 2-acylbenzoic acid products, as illustrated in the Scheme in Table 1. Intrigued by this observation, we set out to investigate whether it would be possible to alter the

[a] Dr. G. Danoun, P. Mamone, Prof. Dr. L. J. Goossen
Department of Chemistry, Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, D-67663 Kaiserslautern (Germany)
Fax: (+49) 631-205-3921
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Homepage: www.chemie.uni-kl.de/goossen

Supporting information for this article is available on the WWW under
http://www.chemeurj.org/ or from the author.

reaction conditions in a way that this desirable product would form selectively. Such a one-step catalytic alkylidenephthalide synthesis involving a regioselective C–H activation step would be highly advantageous over stepwise procedures via the cyclization of preformed acylbenzoic acids, e.g. using thionyl chloride.^[21]

Table 1. Development of the catalyst system.

Entry	Catalyst	Sol.	Base (equiv.)	T [°C]	5aa:3aa [%]
1	[Rh(cod)Cl] ₂	Mes.	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	155	16:72
2	[Rh(Cp*)Cl] ₂	"	"	"	16:35
3	[Rh(cod)Cl] ₂	DMF	"	"	0:42
4	"	DMPU	"	"	0:78
5	"	DMA	"	"	0:70
6	"	NMP	"	"	5:80
7	"	"	Na ₂ CO ₃ (0.5)	"	15:60
9	"	"	K ₃ PO ₄ (0.5)	"	9:64
10	"	"	KF (0.5)	"	11:60
11	"	"	CsF (0.5)	"	13:74
12	"	"	CsF (1)	"	0:85
13	"	"	CsF (2)	"	0:84
14	"	"	CsF (0.5)	145	25:37
15	"	"	"	165	0:83

Reaction conditions: **1a** (0.50 mmol), **2a** (2.00 mmol), catalyst (1.5 mol%), base (0.50–2.00 mmol), solvent (0.50 mL), 16 h, 145 °C or 155 °C. Yields were determined by GC analysis using *n*-dodecane as internal standard. Sol. = solvent, Mes. = mesitylene, NMP = *N*-methylpyrrolidinone.

The reaction of 2-toluic acid (**1a**) with propionic anhydride (**2a**) was selected as the model system for catalyst development. In the presence of [Rh(cod)Cl]₂ and CsCO₃, the optimal catalyst system for the *ortho*-acylation of benzoic acids, the 3-alkylidenephthalide **3aa** was formed in 72% yield when increasing the reaction temperature to 155 °C (Table 1, entry 1). The yield of **3aa** could not be improved by variation of the Rh-catalyst (entry 2). However, when changing the solvent from mesitylene to more polar solvents, a further increase in selectivity for the eliminated product **3aa** was observed (entries 1, 3–6). In NMP as the solvent, the highest product yield was obtained (entry 6). While potassium or sodium salts gave inferior results, CsF proved to be similarly effective as Cs₂CO₃ when added in equimolar quantity (entries 7–13). We continued with CsF since we anticipated a higher functional group tolerance for a fluoride base.^[16h, 22] Further control experiments confirmed that a reaction temperature of 155 °C is sufficient to fully shift the reaction towards the eliminated product **3aa**.

We went on to investigate the scope of the optimized protocol and heated various combinations of benzoic acids (**1**) and aliphatic anhydrides (**2**) in the presence of 1.5 mol% of [Rh(cod)Cl]₂ and 1 mmol of CsF in NMP to 155 °C for 16 h. As can be seen from the examples in Table 2, both electron-rich and electron-deficient aromatic carboxylic acids were smoothly converted to the corresponding 3-alkylidenephthalides (**3aa–3la**). In all cases, the *Z*-configured products were formed with high selectivities. A wide range of functionalities including alkoxy,

trifluoromethyl, bromo, fluoro and amino groups were tolerated. For *meta*-substituted carboxylic acids, the C–H functionalization took place selectively in the less hindered *ortho*-position. For benzoic acid itself, the desired product **3ja** was obtained only in low yield along with large quantities of the double substitution product. *para*-Substituted benzoic acids gave similarly low selectivities. A range of aliphatic anhydrides (**2**) were coupled with 2-toluic acid (**1a**) in good yields and with high *Z*-selectivity (**3ab–3ag**).

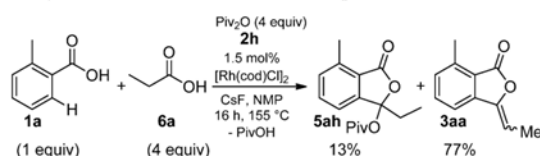
Table 2. Scope of the *ortho*-acylation of carboxylic acids.

Product	Yield [%] Z:E ratio	Product	Yield [%] Z:E ratio
3aa	79 10:1	3ja	21 ^[a] –
3ba	54 10:1	3ka	64 >20:1
3ca	77 11:1	3la	71 >20:1
3da	91 10:1	3ab	98 >20:1
3ea	51 10:1	3ac	93 >20:1
3fa	86 15:1	3ad	81 ^[b] –
3ga	75 >20:1	3ae	42 –
3ha	64 >20:1	3af	32 –
3ia	20 >20:1	3ag	20 ^[c] >20:1

Reaction conditions: carboxylic acid **1** (1 mmol), anhydride **2** (4 mmol), [Rh(cod)Cl]₂ (1.5 mol%), CsF (1 mmol), NMP (1 mL), 16 h, 155 °C. Isolated yields. [a] Yield was determined by GC analysis using *n*-dodecane as internal standard. [b] A mixture of (*Z*/*E*)-1,3-diene and (*Z*/*E*)-1,4-diene (**3ad**) was obtained. [c] Starting from glutaric anhydride (**2g**).

The reaction also extends to the coupling of unsaturated anhydrides such as 4-pentenoic anhydride, but leads to a mixture of double-bond isomers with a preference for the conjugated system (**3ad**). For branched aliphatic anhydrides, the elimination step was more troublesome, and **3ae** and **3af** were obtained as mixtures with the non-eliminated products. Remarkably, ring opening of less reactive, cyclic anhydrides such as glutaric anhydride was also successful, albeit in lower yields (**3ag**).

We also probed whether the transformation can be achieved starting from an aliphatic and an aromatic carboxylic acid using pivalic anhydride (**2h**) as an activating agent (Scheme 2). 3-Alkylidene-phthalide **3aa** was indeed obtainable in 77 % yield along with only 13 % of non-eliminated pivalic ester **5ah**.



Scheme 2. 3-Alkylidene-phthalides synthesis from the two carboxylic acids.

In conclusion, a $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2 / \text{CsF}$ catalyst system was found to promote the straightforward synthesis of 3-alkylidene-phthalides from benzoic acids and aliphatic acids or anhydrides via a one-pot C-H acylation / acylalation / elimination cascade.

Experimental Section

Synthesis of 3-ethylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (3aa): Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic acid (**1a**) (138 mg, 1.00 mmol), CsF (152 mg, 1.00 mmol) and $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (7.40 mg, 15.0 μmol). Degassed NMP (1 mL) and propanoic anhydride (**2a**) (518 μL , 4.00 mmol, 99 % purity) were injected via syringe, and the reaction mixture was heated to 155 °C for 16 hours. Then, a saturated solution of NaHCO_3 was added, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a saturated sodium bicarbonate solution (2 x 30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and the volatiles were removed *in vacuo*. After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**3aa**) was isolated as a colorless solid (138 mg, 79 %, *E*:*Z* = 1:10). m.p.: 75.2 °C. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2855, 1756, 1687, 1602, 1485, 1338, 1258, 1208, 994, 787, 692 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-isomer): δ = 1.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 5.57 (q, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H) ppm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , (*E*)-isomer): δ = 2.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 5.79 (q, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-isomer): δ = 11.1, 17.2, 103.1, 116.7, 122.0, 130.7, 134.0, 139.0, 139.7, 146.0, 167.1 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-isomer): δ = 11.4, 17.4, 103.3, 107.1, 120.4, 123.4, 131.2, 138.5, 139.3, 146.0, 167.0 ppm. Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.84%; H, 5.79%. Found: C, 75.81%; H, 5.85%. MS (ion trap, EI, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 174 (100, $[\text{M}]^+$), 145 (14), 118 (33), 89 (15), 63 (11). MS (ion trap, EI, (*E*)-isomer): m/z (%) = 174 (100, $[\text{M}]^+$), 145 (15), 131 (18), 118 (37), 89 (14), 63 (11).

Acknowledgements (optional)

We thank Saltigo GmbH, the DFG and NanoKat for funding and Umicore for donating chemicals.

Keywords: alkylidene-phthalides • C–H functionalization • rhodium • benzoic acids • anhydrides

Received: ((will be filled in by the editorial staff))

Revised: ((will be filled in by the editorial staff))

Published online: ((will be filled in by the editorial staff))

- [1] M. Yoshikawa, E. Uchida, N. Chatani, N. Murakami, J. Yamahara, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3121–3123.
- [2] L. M. Bedoya, E. del Olmo, R. Sancho, B. Barboza, M. Beltrán, A. E. García-Cadenas, S. Sánchez-Palomino, J. L. López-Pérez, E. Muñoz, A. S. Feliciano, J. Alcami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4075–4079.
- [3] P.-M. Hon, C.-M. Lee, T. F. Choang, K.-Y. Chui, H. N. C. Wong, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1189–1191.
- [4] F. Brindis, R. Rodriguez, R. Bye, M. González-Andrade, R. Mata, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 314–320.
- [5] W.-C. Ko, *Japan. J. Pharmacol.* **1980**, *30*, 85–91.
- [6] a) C.-M. Teng, W.-Y. Chen, W.-C. Ko, C. Ouyang, *Biochim. Biophys. Acta*, **1987**, *924*, 375–382; b) M. Shimazu, T. Matsuzawa, S. Suzuki, M. Yoshizaki, N. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2046–2048.
- [7] N.-M. Tsai, Y.-L. Chen, C.-C. Lee, P.-C. Lin, Y.-L. Cheng, W.-L. Chang, S.-Z. Lin, H.-J. Harn, *J. Neurochem.* **2006**, *99*, 1251–1262.
- [8] a) S. Gabriel, A. Michael, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1551–1562; for contemporary versions, see: b) M. Lácová, J. Chovancová, E. Veverková, S. Toma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14995–15006; c) J. Safari, H. Naeimi, A. A. Khakpour, R. S. Jondani, S. D. Khalili, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 236–240.
- [9] a) P. A. Chopard, R. P. Hudson, R. J. G. Searle, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2337–2360; b) M. M. Kayser, K. L. Hatt, D. L. Hooper, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1985–1996; c) J. Zhu, M. M. Kayser, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1179–1186;
- [10] a) S. Li, Z. Wang, X. Fang, Y. Yang, Y. Li, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1783–1791; b) H. Yang, G.-Y. Hu, J. Chen, Y. Wang, Z.-H. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5210–5213.
- [11] K. Lee, J. M. Kim, J. N. Kim, *Synlett* **2003**, *3*, 357–360.
- [12] a) R. L. Shapiro, K. Geiger, L. Freedman, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1860–1865; b) H. Zimmer, R. D. Barry, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3710–3711.
- [13] a) P. G. Ciattini, G. Mastropietro, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3763–3166; b) E. Negishi, C. Copéret, T. Sugihara, I. Shimoyama, Y. Zhang, G. Wu, J. M. Tour, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 425–436; c) J. Cámpora, C. M. Maya, P. Palma, E. Carmona, E. Gutiérrez-Puebla, C. Ruiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1482–1483.
- [14] a) F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2533–2545; b) M. Uchiyama, H. Ozawa, K. Takuma, Y. Matsumoto, M. Yonehara, K. Hiroya, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517–5520.
- [15] a) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298–5300; b) P. Novák, A. Correa, J. Gallardo-Donaire, R. Martín, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12444–12447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12236–12239.
- [16] For *ortho*-arylations of benzoic acids see: a) R. Giri, N. Mauge, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; b) H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884; c) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9601–9604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429–9432; *ortho*-olefinations: d) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315–319; e) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3024–3033; *ortho*-carbonylations: f) R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083; *ortho*-allylations: g) Y. Kuninobu, K. Ohta, K. Takai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10791–10793; *ortho*-acylations: h) P. Mamone, G. Danoun, L. J. Gooben, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6836–6840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6704–6708; i) J. Miao, H. Ge, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2930–2933.
- [17] For review on C-H functionalizations of carboxylic acids see: a) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; general reviews on C-H functionalization: b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345; c) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; d) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; e) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; f) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41.
- [18] For related C-H functionalization / cyclization reactions see e.g.: a) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6213–6216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097–6100; b) L. Ackermann, J. Pospech, K.

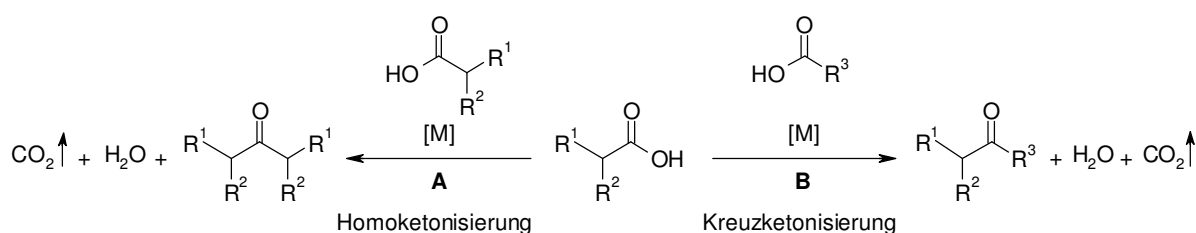
- Graczyk, K. Rauch, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 930–933; c) X. Shi, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2933–2938; d) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, DOI: 10.1021/ar3002798; e) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677.
- [19] a) R. C. Larock, S. Varaprath, H. H. Lau, C. A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5274–5284; b) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211–5215; c) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409; d) D. Nandi, D. Ghosh, S.-J. Chen, B.-C. Kuo, N. M. Wang, H. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3445–3451.
- [20] a) L. J. Gooßen, N. Rodriguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; b) L. J. Gooßen, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; c) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678.
- [21] a) K. V. Auwers, A. Heinze, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1919**, *52*, 584–601; b) Y. Ogawa, K. Hosaka, M. Chin, C. Zhengxiong, H. Mitsubishi, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 315–321; c) D. V. Sevenard, V. Y. Sosnovskikh, G. Schroeder, G.-V. Rösenthaler, *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 335–341; d) G. Blasko, V. Elango, B. Sener, A. J. Freyer, M. Shamma, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 880–885; e) E. Napolitano, G. Spinelli, R. Fiaschi, A. Marsili, *Synthesis* **1985**, 38–40; f) W. Roser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2619–2622; g) K. Hori, N. Takaishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 1791–1792.
- [22] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665–1668.

4.2 Katalytische decarboxylierende Ketonisierung von Carbonsäuren

4.2.1 Hintergründe

Durch die erfolgreiche Entwicklung einer *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren mit Carbonsäureanhydriden konnte nicht nur ein neuer Zugang zu 2-Acylbenzoesäuren sondern auch zu Arylketonen geschaffen werden.

Ein alternativer Weg zu solchen Arylketonen, bei dem die entsprechenden Carbonsäuren ohne eine vorausgehende Aktivierung eingesetzt werden können, stellt die decarboxylierende Ketonisierung dar (**Schema 12**). Im Gegensatz zur *ortho*-Acylierung erfolgt bei dieser Reaktion die C–C-Bindungsknüpfung an der Position der Carboxylgruppe. Dies ermöglicht ebenfalls eine regioselektive Synthese von Arylketonen. Die Bildung von Salzabfällen wird hierbei vollständig vermieden, da als Koppelprodukte nur Kohlenstoffdioxid und Wasser anfallen.



Schema 12. Decarboxylierende Ketonisierung von Carbonsäuren.

Die decarboxylierende Homoketonisierung von aliphatischen Carbonsäuren zur Synthese von Alkylalkylketonen ist schon seit dem 16. Jahrhundert bekannt und wurde durch den Alchemist Libavius entdeckt, als er beim Erhitzen von Bleiacetat Aceton als Produkt erhielt (Weg **A**).⁷⁰ Dieses Verfahren war der Ursprung für die darauffolgende Entwicklung der trockenen Destillation von Calciumacetat („Kalksalzdestillation“), die bis zum 1. Weltkrieg ein etabliertes Verfahren zur großtechnischen Herstellung von Aceton war.^{70,71} Weiterentwicklungen in diesem Bereich beinhalteten hauptsächlich Gasphasenmethoden bei Temperaturen oberhalb von 350 °C unter Verwendung von heterogenen Katalysatoren.⁷² Die Erweiterung auf die Kreuzketonisierung von aromatischen (**4.2-1**) und aliphatischen Carbonsäuren (**4.2-2**) gelang Friedel im Jahre 1858, durch die Anwendung der „Kalksalzdestillation“ auf ein Gemisch aus Calciumacetat und –benzoat (Weg **B**).⁷³ Diverse Gasphasenmethoden folgten, bei denen Temperaturen oberhalb von 400 °C benötigt

wurden.⁷⁴ Die Durchführung der decarboxylierenden Kreuzketonisierung in kondensierter Phase konnte nur durch den Einsatz großer Überschüsse des aliphatischen Kupplungspartners⁷⁵ und überstöchiometrischer Mengen metallischer Mediatoren erreicht werden.⁷⁶ Trotz der intensiven Erschließung dieses Gebiets wurde bislang noch kein effizientes katalytisches Verfahren zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung in kondensierter Phase entwickelt.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde eine neue Methode zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung von aromatischen (**4.2-1**) und aliphatischen Carbonsäuren (**4.2-2**) in Gegenwart katalytischer Mengen eines Mediators entwickelt. Die gesamte Verfahrensentwicklung wurde in Kooperation mit Herrn Christoph Oppel durchgeführt und bildet auch einen Teil seiner Dissertation. Der Schwerpunkt dieser vorliegenden Arbeit lag auf der Entwicklung eines katalytischen Verfahrens. Die Dissertation von Herrn Christoph Oppel behandelt hauptsächlich die Optimierung der zugrundeliegenden stöchiometrischen Methoden für Homoketonisierung und Kreuzketonisierung von Carbonsäuren sowie erste Ansatzpunkte zur Entwicklung eines katalytischen Verfahrens zur Kreuzketonisierung. Ergebnisse, die von Herrn Christoph Oppel durchgeführt und in dieser Dissertation zur Diskussion des Themas verwendet wurden, wurden grau unterlegt. Dies bezieht sich nur auf Kapitel 4.2.

4.2.2 Kreuzketonisierung in Gegenwart katalytischer Mengen Eisensulfat

In den ersten Voruntersuchungen zur Homoketonisierung von Laurinsäure (**4.2-2e**) konnte von Herrn Christoph Oppel gezeigt werden, dass stöchiometrische Mengen an Magnesiumoxid, Zirkoniumdioxid, elementarem Mangan und Eisen diese Reaktion bei 340 °C effizient vermitteln können.⁷⁷

Diese Mediatoren dienten als Ausgangspunkt zur Entwicklung einer katalytischen Kreuzketonisierungsreaktion. Phenyllessigsäure (**4.2-2a**) und *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) wurden als Modellsubstrate gewählt. Erste Versuchsreihen mit stöchiometrischen Mengen an diesen Metallverbindungen ergaben, dass eine decarboxylierende Kreuzketonisierungsreaktion in der Tat durchführbar ist.⁷⁷ Das gewünschte Arylalkylketon **4.2-3aa** konnte in Ausbeuten von 19-92 % in den Reaktionsgemischen nachgewiesen werden. Unter den untersuchten Mediatoren wurde nur mit elementarem Eisen die höchste Ausbeute von 92 % und die beste Selektivität von > 20:1 für das Kreuzketonisierungsprodukt **4.2-3aa** gegenüber dem

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Homoketonisierungsprodukt **4.2-9aa** erhalten. Bei dieser Reaktion reagiert das Eisenmetall zuerst mit der acideren aromatischen Carbonsäuren **4.2-1a** zum Eisen(II)toluat **4.2-5** und naszierenden Wasserstoff. Das Reduktionsvermögen des Wasserstoffs kann jedoch die Toleranz gegenüber funktioneller Gruppen minimieren. Um diese mögliche Nebenreaktion zu vermeiden, wurden in den nachfolgenden Reaktionsreihen ein Eisen(II)salz verwendet, das *in situ* über eine Salzmetathese mit Natriumtoluat (**4.2-10**) direkt in das entsprechende Eisen(II)toluat **4.2-5** überführt werden kann (Tabelle 5, Eintrag 1). Die Verwendung eines hochsiedenden Lösungsmittels bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionsdauer auf 21 Stunden erlaubte es, die Reaktionstemperatur von 340 °C auf 250 °C abzusenken.

Tabelle 5. Optimierung der Kreuzketonisierung von Phenylelessigsäure (**4.2-2a**) und *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) in Gegenwart von Eisensulfat.

Eintrag	FeSO ₄ (mol%)	4.2-10 (Äquiv.)	4.2-1a (Äquiv.)	Solvens	Additiv	Ausbeute (%)	
						4.2-3aa	4.2-9aa
1	100	2	0	Biphenyl	–	85	5
2	50	1	0.2	"	–	81	10
3	25	0.5	0.7	"	–	26	6
4	15	0.3	0.9	"	–	9	3
5	25	0.5	0.7	"	Na ₂ S ₂ O ₄	0	0
6	"	"	"	"	LiAlH ₄	5	2
7	"	"	"	"	CaH ₂	3	0
8	"	"	"	"	(TMS)SiH	40	2
9	"	"	"	"	Ph ₂ SiH ₂	73	8
10	"	"	"	"	Ph ₃ SiH	74	8
11	"	"	"	"	PhSiMe ₃	28	7
12	"	"	"	"	Si(OEt) ₄	0	0
13	–	"	"	"	Ph ₃ SiH	0	0
14	25	0.5	0.7	Dowtherm A	"	78	9
15	20	0.4	0.8	"	"	78	10
16	15	0.3	0.9	"	"	36	7
17 ^[a]	"	"	"	"	"	43	7

Reaktionsbedingungen: 1.00 mmol Phenylelessigsäure (**4.2-2a**), 1.20-2.00 mmol *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**)/ Natrium-3-toluat (**4.2-10**), FeSO₄·7H₂O, 1.00 mmol Additiv, 2.00 mL Solvens, 250 °C, 21 h. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Undecan als internen Standard bestimmt. [a] 2.00 mmol Triphenylsilan.

Da für die Aktivierung geringerer Eisensulfatmengen auch weniger Natrium-3-toluat (**4.2-10**) benötigt werden, wurde für die Experimente mit katalytischen Eisensulfatmengen jeweils ein Gemisch unterschiedlicher Zusammensetzung aus freier *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) und dem korrespondierenden Natriumsalz **4.2-10** eingesetzt. Die Verringerung der Eisensulfatmenge auf substöchiometrische Mengen führte noch zu hohen Ausbeuten an dem Kreuzketonisierungsprodukt **4.2-3aa** (Eintrag 2), die bei Reduzierung auf katalytische Mengen jedoch stark einbrach (Einträge 3-4). Parallel dazu konnte die Gesamtmenge an *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) auf 1.20 Äquivalente verringert werden. Ein geringer Überschuss an der aromatischen Carbonsäure **4.2-1a** ist notwendig, um die hohe Selektivität zugunsten des Kreuzketonisierungsprodukts **4.2-3aa** zu erhalten.

Der Einbruch der Ausbeute bei katalytischen Mengen an Eisensulfat kann an der Instabilität des Eisen(II)oxids (**4.2-4**) liegen, das am Ende eines Katalysezyklus gebildet wird und vermutlich die eigentliche aktive Spezies darstellt. Das Wüstit (FeO) (**4.2-4**) disproportioniert normalerweise bei Temperaturen unterhalb von 560 °C zu einem Gemisch aus Magnetit (Fe₃O₄) und elementarem Eisen (α -Fe),⁷⁸ dessen Zusammensetzung durch die Anwesenheit von Wasser zusätzlich beeinflusst wird.⁷⁹ Das Magnetit könnte durch die vorhandenen Eisen(II)zentren, genauso wie elementares Eisen, katalytisch aktiv sein, aber dennoch geht ein Teil der Katalysatoraktivität durch die Erzeugung der inaktiven Eisen(III)zentren verloren. Eisen(III)verbindungen zeigten schon in Voruntersuchungen eine geringere bis gar keine Aktivität in der Kreuzketonisierungsreaktion.⁷⁷

Deshalb wurde zur Überführung dieser Eisen(III)verbindungen in Eisen(II)verbindungen Reduktionsmittel zugesetzt, um so einen katalytischen Reaktionsverlauf zu ermöglichen (Einträge 5-10). Während Natriumdithionit, Lithiumaluminiumhydrid und Calciumhydrid die Kreuzketonisierungsreaktion eher inhibierten, konnte in Gegenwart von Silanhydridverbindungen erstmals ein katalytischer Umsatz erreicht werden (Einträge 8-10). Dabei wurde mit Triphenylsilan die höchste Ausbeute erhalten (Eintrag 10). Kontrollexperimente ergaben, dass Silane ohne Hydridbindung keinen Einfluss auf die Reaktion ausüben oder diese sogar komplett inhibieren (Einträge 11-12). Ebenso wurde in Abwesenheit des Eisenkatalysators keine Bildung des Kreuzketonisierungsprodukts **4.2-3aa** beobachtet (Eintrag 13).

Diese Untersuchungen zeigen, dass Triphenylsilan die Kreuzketonisierungsreaktion nicht vermittelt sondern nur zur Stabilisierung des Eisenkatalysators dient. Die Anwesenheit eines Hydrids in der Silanverbindungen scheint dafür entscheidend zu sein. Deshalb wurde die Reaktionsmischung aus Eintrag 10 genauer untersucht. Hierbei konnte die Bildung von

Triphenylsilanol massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Diese Verbindung kann entstehen, wenn Triphenylsilan mit dem in der Reaktion gebildeten Wasser, dem restlichen Kristallwasser aus dem Eisen(II)sulfat oder aber direkt mit den Eisenoxiden reagiert. Dabei wird Wasserstoff freigesetzt, der die gewünschten reduktiven Eigenschaften besitzt.⁸⁰ Somit kann die Stabilisierung des Eisenkatalysators durch das Triphenylsilan durchaus auf dessen reduktiven Eigenschaften beruhen, wobei die Inhibierung einer Agglomeration des Katalysators durch die gebildeten Silanole ebenfalls einen positiven Einfluss haben könnte.

Nachdem nun ein Katalysatorsystem für eine katalytische Reaktionsführung der Kreuzketonisierung gefunden wurde, wurden in einer weiteren Versuchsreihe die Reaktionsbedingungen optimiert (Einträge 14-17). Zuerst wurde die Eisen(II)sulfatmenge weiter reduziert (Einträge 14-16). Eine Ausbeute von 78 % an dem gewünschten Kreuzketonisierungsprodukt **4.2-3aa** konnte bereits mit einer Katalysatorbeladung von 20 mol% erreicht werden (Eintrag 15), wohingegen bei geringeren Mengen an Eisen(II)sulfat nur noch eine Ausbeute von 36 % an dem Kreuzketonisierungsprodukt **4.2-3aa** erhalten wurde (Eintrag 16). Selbst bei Zusatz einer doppelten Menge an Triphenylsilan erhöhte sich die Ausbeute nur noch geringfügig (Eintrag 17). Zusätzlich wurde das Lösungsmittelsystem optimiert. Das ursprünglich verwendete Biphenyl schmilzt erst bei 69°C, wodurch die Reaktionsführung und Aufarbeitung erschwert wurde. Das Lösungsmittel musste zu Beginn der Reaktionen in das Reaktionsgefäß eingewogen werden. Am Ende der Reaktionen erstarrte die Reaktionsmischung beim Abkühlen auf Umgebungstemperatur, die nur durch längeres Erhitzen in Ethylacetat oder Chloroform wieder in Lösung gebracht werden konnte. Das Problem konnte durch den Einsatz von Dowtherm A, einer eutektischen Mischung aus Diphenylether und Biphenyl (3:1) mit einem Gefrierpunkt von 12 °C, behoben und damit die Aufarbeitung erleichtert werden.

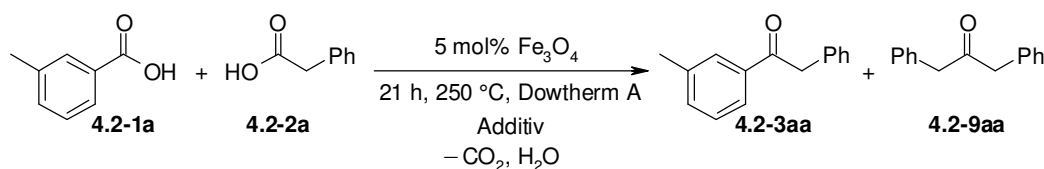
Durch diese Optimierungsarbeiten konnte ein erstes katalytisches Verfahren zur selektiven Kreuzketonisierung einer aromatischen **4.2-1** mit einer aliphatischen Carbonsäure **4.2-2** in Gegenwart von 20 mol% Eisen(II)sulfat entwickelt werden. Der Zusatz von einem Äquivalent an Silanhydridverbindungen ermöglichte die Stabilisierung der katalytisch aktiven Eisen(II)spezies, wobei mit Triphenylsilan die höchste Ausbeute und Selektivität zugunsten des Kreuzketonisierungsprodukts **4.2-3aa** erhalten wurde.

4.2.3 Kreuzketonisierung in Gegenwart katalytischer Mengen Magnetitnanopartikel

Die Verwendung von Triphenylsilan ermöglichte erstmals eine katalytische Reaktionsführung der Kreuzketonisierung einer aromatischen **4.2-1a** mit einer aliphatischen Carbonsäuren **4.2-2a**. Um jedoch die Bildung von Abfallprodukten durch den stöchiometrischen Einsatz dieses Additivs sowie den Zusatz eines Natriumcarboxylats **4.2-10** zur Aktivierung des Katalysators zu minimieren, wurde eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens angestrebt.

Es wurde nach einem alternativen Katalysatorsystem gesucht, das zwar genauso effizient die Kreuzketonisierungsreaktion vermittelt, aber keine Präaktivierung des Katalysators noch einen Stabilisator benötigt. Dafür wurden verschiedene Eisenquellen, wie z.B. Eisen(II)acetylacetonat, Ferrocen oder Magnetit, überprüft, die nicht über eine Salzmetathese aktiviert werden müssen. Magnetit wies bei diesen Untersuchungen auch in Abwesenheit von Triphenylsilan die höchste katalytische Aktivität auf (**Tabelle 6**, Einträge 1-2).

Tabelle 6. Einfluss der durchschnittlichen Partikelgröße des Magnetits auf die Kreuzketonisierung.



Eintrag	Partikelgröße von Fe ₃ O ₄	Additiv	Ausbeute (%)	
			4.2-3aa	4.2-9aa
1	≤ 50 nm	Ph ₃ SiH	78	4
2	≤ 50 nm	–	78	9
3	≤ 500 nm	–	64	8
4	Nach Recycling	–	80	9

Reaktionsbedingungen: 1.00 mmol Phenylelessigsäure (**4.2-2a**), 1.20 mmol *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**), 5.00 mol% Fe₃O₄, 1.00 mmol Additiv, 2.00 mL Dowtherm A, 250 °C, 21 h. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Undecan als internen Standard bestimmt.

Die Größe der Magnetitnanopartikel zeigte einen deutlichen Einfluss auf die Katalysatoraktivität (Einträge 2-3). So lieferte der Einsatz von Magnetitnanopartikel mit einem Partikeldurchmesser von ≤ 500 nm geringere Ausbeuten an dem Kreuzketonisierungsprodukt **4.2-3aa** (Eintrag 3) als Magnetitnanopartikel mit einem Partikeldurchmesser von ≤ 50 nm (Eintrag 2). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die

erhaltenen Nanopartikel wiederverwendbar sind. In Gegenwart von 5 mol% dieser zurückgewonnenen Nanopartikel wurde eine vergleichbare Ausbeute an dem Kreuzketonisierungsprodukt **4.2-3aa** erhalten (Eintrag 4), wie mit den ursprünglich eingesetzten Magnetitnanopartikeln (Eintrag 2).

Eine mögliche Erklärung für die höhere Aktivität der kleineren gegenüber den größeren Magnetitnanopartikel könnte die Zunahme der verfügbaren katalytisch aktiven Eisen(II)zentren an der Oberfläche der Nanopartikel sein, die durch die Vergrößerung der Oberfläche bei abnehmender Partikelgröße zustande kommt. Bei der visuellen Verfolgung der Reaktion wurde beobachtet, dass sich die Magnetitnanopartikel teilweise auflösten und eine klare gelbe Lösung mit kleinen fein verteilten schwarzen Partikeln entstand. Am Ende der Reaktion schied sich erneut schwarzer Niederschlag ab, der auf die Rückbildung der Magnetitnanopartikel schließen ließ (**Abbildung 3, a**). Die Partikel konnten mit Hilfe eines Magneten aus dem Reaktionsgemisch isoliert (**b**) und mittels TEM- und STEM-Aufnahmen näher untersucht werden (siehe Publikation, **Figure 1**). Diese Messungen zeigten, dass sich die Form der Nanopartikel nach der Reaktion veränderte und sich die mittlere Partikelgrößenverteilung der Magnetitnanopartikel nach der Reaktion auf 17-28 nm verkleinerte. Die Reaktion könnte somit durch Eisen(II)zentren an der Oberfläche von solvatisierten Magnetitnanopartikeln oder doch durch einen homogenen Eisen(II)katalysator vermittelt werden. In diesem Fall könnten die kleinen Magnetitnanopartikel als Kern zur Abscheidung des intermediär gebildeten Eisen(II)oxids fungieren und dadurch dessen Disproportionierung und Agglomeration verhindern.

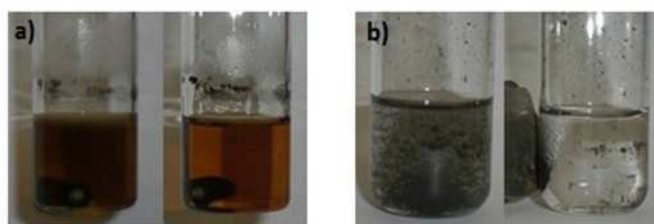


Abbildung 3. Reaktionslösung nach der Reaktion (a) und Isolierung der Nanopartikel (b).

Basierend auf diesen Ergebnissen, konnte ein umweltfreundliches Verfahren zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung von aromatischen **4.2-1** mit aliphatischen Carbonsäuren **4.2-2** in Gegenwart katalytischer Mengen an Magnetitnanopartikel entwickelt werden, bei dem als Koppelprodukte ausschließlich Wasser und Kohlenstoffdioxid freigesetzt werden. Die Optimierungsarbeiten, die Untersuchungen des Katalysators sowie die

Anwendungsbreite des Verfahrens sind in der nachfolgenden Publikation im Detail beschrieben. Alle experimentellen Arbeiten im Rahmen dieser Veröffentlichung wurden in Kooperation mit Herrn Christoph Opiel durchgeführt. Hierbei wurde die Optimierung des Katalysatorsystems der katalytischen Verfahrensvariante sowie die Isolierung und genaue Untersuchung des Magnetitkatalysators von mir durchgeführt. Die Anwendungsbreite wurde gemeinsam ermittelt. Dabei isolierte Herr Christoph Opiel zehn Arylalkylketone und ich die anderen 14 Verbindungen sowie die ^{13}C -Isotopen-markierte Verbindung **4.2-3ba**.

Die Versuchsreihen, auf die in der Publikation mit Tabelle S1 und S2 in der Supporting Information verwiesen wird, sind in Kapitel 4.2.5.1 aufgeführt und näher erläutert.

“Reproduced with permission from: Lukas J. Gooßen, Patrizia Mamone, Christoph Opiel, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353, 57–63: *Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonization of Aryl- and Alkylcarboxylic Acids using Magnetite Nanoparticles*. Copyright © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim.”

This is a License Agreement between Patrizia Mamone ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3121910540970
License date	Apr 04, 2013
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Advanced Synthesis & Catalysis
Licensed content title	Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonisation of Aryl- and Alkylcarboxylic Acids using Magnetite Nanoparticles
Licensed copyright line	Copyright © 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
Licensed content author	Lukas J. Gooßen, Patrizia Mamone, Christoph Opiel
Licensed content date	Dec 15, 2010
Start page	57
End page	63
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

DOI: 10.1002/adsc.201000429

Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonisation of Aryl- and Alkyl-carboxylic Acids using Magnetite Nanoparticles

Lukas J. Goossen,^{a,*} Patrizia Mamone,^a and Christoph Oppel^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: June 1, 2010; Published online: December 15, 2010

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201000429>.

Abstract: In the presence of catalytic amounts of magnetite nanopowder, mixtures of aromatic and aliphatic carboxylic acids are converted selectively into the corresponding aryl alkyl ketones. As by-products, only carbon dioxide and water are released. This catalytic cross-ketonisation allows the regioselective acylation of aromatic systems and, thus, represents a sustainable alternative to Friedel-Crafts acylations.

Keywords: aryl alkyl ketones; catalysis; cross-ketonisation; decarboxylation; iron

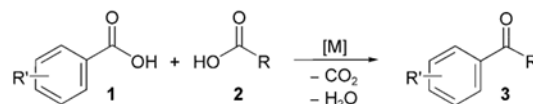
Aryl alkyl ketones are among the most important synthons in the industrial manufacture of commodities,^[1] fine chemicals, and pharmaceuticals.^[2] Simple derivatives, at early stages of the chemical value creation chain, are synthesised almost exclusively *via* Friedel-Crafts acylation of arenes, because the low cost of this reaction is unrivalled to date.^[3] However, two main issues are associated with this approach. Its low regioselectivity leads to the co-manufacture of large amounts of isomeric by-products, and the use of acyl chlorides as starting materials activated with superstoichiometric amounts of salt mediators (e.g., AlCl₃) is responsible for the formation of enormous quantities of salt waste.

Regioselective and less waste-intensive acylations, e.g., cross-couplings^[4] of sensitive arylmetal reagents with either preformed^[5] or *in situ*-generated^[6] carboxylic acid derivatives are widely used to access higher-value synthetic intermediates. However, their high cost precludes their application in the manufacture of base chemicals. This is also the case for alternative approaches, such as Heck-type reactions,^[7] or the Pd-catalysed decarboxylative cross-coupling of α -oxocarboxylate salts with aryl halides.^[8] Thus, a clear need

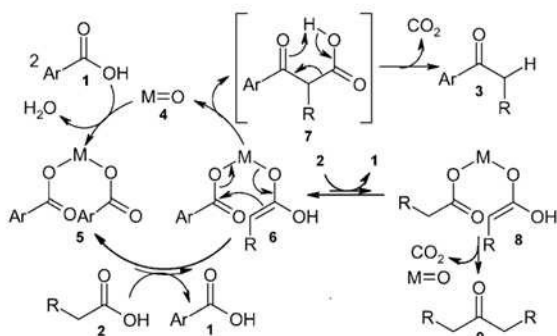
remained for a broadly applicable, regioselective and waste-minimised aryl alkyl ketone synthesis starting from simple, inexpensive, and widely available chemicals.

As a solution to this long-standing problem, we envisioned a catalytic process in which an aromatic and an aliphatic carboxylic acid are cross-coupled under release of CO₂ and water, to selectively give the aryl alkyl ketone (Scheme 1). In such a decarboxylative cross-ketonisation, the carboxylate groups would predefine the position of bond formation, potentially allowing a selective synthesis of any desired regioisomer. If mediated by catalytic amounts of an inexpensive metal with high selectivity for hetero- over homocoupling, the overall process would be advantageous both from economical and ecological standpoints.

The decarboxylative homoketonisation of aliphatic carboxylic acids is an established strategy for the preparation of symmetrical dialkyl ketones or cyclic alkanones.^[9] State-of-the-art protocols involve gas-phase transformations at temperatures above 350 °C at solid catalysts, for example, CaO, ZnO, MgO,^[10] TiO₂,^[11] ZrO₂,^[12] MnO,^[13] Fe₂O₃,^[14] or rare earth metal oxides^[15] on SiO₂-, Al₂O₃-, or pumice-based supports. However, if equimolar mixtures of aromatic and aliphatic carboxylic acids are subjected to the above catalysts, dialkyl and aryl alkyl ketones are obtained at best in a 1:1 ratio, using elaborate reaction technology such as gas-phase reactions above 400 °C,^[16] or continuous-flow reactors.^[17] Even when a metallic mediator is employed in overstoichiometric amounts and, thus, the ecological advantage of this synthetic strategy is



Scheme 1. Decarboxylative cross-ketonisation of carboxylic acids.



Scheme 2. Postulated mechanism for the cross-ketonisation.

sacrificed, aryl alkyl ketones are obtained only in unsatisfactory yields.^[18]

To guide our search for a selective catalyst that would efficiently mediate the desired decarboxylative cross-ketonisation of aromatic and aliphatic carboxylic acids, we used a modified literature mechanism for homoketonisations as the working hypothesis (Scheme 2).^[19] A metal oxide **4** should initially react with a mixture of aromatic **1** and aliphatic carboxylic acid **2**. Due to the higher acidity of **1**, the carboxylate **5** derived from the aromatic carboxylic acid should form preferentially. This carboxylate is not enolisable because it possesses no α -protons. Therefore, the catalytic cycle should proceed only with the mixed carboxylate **6** or the dialkyl carboxylate **8** present in equilibrium. The aromatic acyl residue in **6** can then shift to the β -position of the aliphatic carboxylate, forming a β -keto acid **7**. This species should decarboxylate *via* a retro-oxo-ene reaction with formation of the aryl ketone **3**. The potential dialkyl ketone side product **9** may form analogously from the dialkyl carboxylate **8**.

Based on this mechanism, we reasoned that the best strategy to achieve a selective synthesis of aryl alkyl ketones would be to identify a metal oxide that binds with strong preference to the more acidic, aromatic carboxylic acid **1** even at high reaction temperatures. As a result, the equilibrium between species **5**, **6** and **8** (see Scheme 2) would be shifted as far as possible away from **8**. We began our investigations by heating 2:1 mixtures of 3-toluic acid (**1a**) and phenylacetic acid (**2a**) in the presence of stoichiometric amounts of numerous metals and metal oxides at 340 °C. As can be seen by the examples in Table 1, several metals mediated the formation of the desired cross-ketonisation product **3aa** along with the symmetrical dialkyl ketone **9aa**. 3,3'-Dimethylbenzophenone was never detected even in traces. With Zr, Mn, and Co mediators, encouraging selectivities for the cross-ketonisation product **3aa** were observed, albeit at low conversions (entries 3–6). Solely iron displayed

both a high activity and a strong selectivity for the cross-ketonisation product **3aa** (full conversion, 23:1 selectivity, see entry 7).

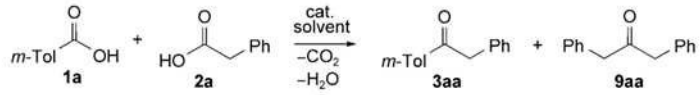
At a much reduced reaction temperature of 250 °C, only iron continued to mediate the reaction, although only in moderate yields (entry 8).^[18] The iron powder dissolved with formation of iron(II) carboxylates and liberation of hydrogen gas, resulting in a barely stirrable suspension. In order to improve the mixing of the reagents, various high-boiling solvents were investigated (entries 9–12). The addition of Dowtherm A (a eutectic mixture of diphenyl ether and biphenyl) proved to be particularly beneficial, leading to full conversion of **2a** (entry 12). Under these conditions, the iron(II) carboxylates can also be generated from basic iron(II) precursors and the arenecarboxylic acids, or from sodium carboxylates and iron salts (entries 13–15). With iron(III) precursors, lower yields were obtained (entry 16).

For example, the cross-ketonisation product **3aa** is obtained in high yields starting from iron(II) sulfate heptahydrate, two equivalents of sodium 3-methylbenzoate (**10**) and phenylacetic acid (**2a**) in Dowtherm A (entry 13). For this experiment, high purity iron sulfate (>99.999%) was used to make sure that it is indeed the iron, rather than trace quantities of another metal, that mediates this process. Control experiments with ¹³C-labelled benzoic acid (**1b**) confirmed that the carbonyl group in the product **3ba** is derived from the aromatic carboxylic acid **1**, whereas the CO₂ released originates from the aliphatic carboxylic acid **2** (see Scheme 2).

The decisive next step was to make the transformation catalytic in iron. However, whenever starting from only catalytic quantities of iron benzoates, little more than a single turnover was achieved. No matter which iron salt was used as precursor, strongly varying, usually low yields were obtained (entries 17–19). The reaction solution darkened, and in some cases, a black precipitate formed. We reasoned that intermediately formed iron(II) oxide disproportionates with formation of catalytically less active iron(III) oxide modifications (entry 20).

The breakthrough was finally achieved by employing a finely divided, mixed Fe(II)/Fe(III) oxide as the iron source. When heating a mixture of the carboxylic acids with a catalytic amount [15 mol% \approx 5 mol% Fe(II)] of commercially available PVP-stabilised magnetite nanopowder [average 25–40 nm, see Figure 1, (a)], a clear yellow solution with tiny suspended particles quickly formed, and full conversion of the aliphatic carboxylic acid was achieved within 21 h (entry 21).^[20] With this catalyst, the desired aryl alkyl ketone was isolated in almost 80% yield and 9:1 selectivity in favour of the cross-ketonisation product over the dialkyl ketone. We assume that the reaction takes place either at iron(II) centres of solvated nano-

Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonisation of Aryl- and Alkylcarboxylic Acids

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


Entry	Catalyst	mol%	T [°C]	t [h]	Solvent	Yield [%] 3aa	9aa
1	–	100	340	1	–	2	4
2	MgO	100	340	1	–	19	6
3	ZrO ₂	100	340	1	–	63	8
4	Co	100	340	1	–	44	7
5	Mn	100	340	1	–	76	9
6	MnO ₂	100	340	1	–	28	2
7	Fe	100	340	1	–	92	4
8	Fe	100	250	16	–	37	2
9	Fe	100	250	16	NMP	12	5
10	Fe	100	250	16	sulfolane	68	4
11	Fe	100	250	16	tetraglyme	77	5
12	Fe	100	250	16	Dowtherm A	90	5
13 ^[b]	FeSO ₄	100	250	21	Dowtherm A	84	5
14	FeCp ₂	100	250	21	Dowtherm A	70	6
15	1/3 Fe ₃ O ₄ ^[c]	100	250	21	Dowtherm A	69	5
16 ^[d]	FeCl ₃	100	250	21	Dowtherm A	66	4
17 ^[e]	FeSO ₄	15	250	21	Dowtherm A	14	2
18 ^[e]	FeCl ₂	15	250	21	Dowtherm A	30	6
19 ^[f]	FeCl ₃	15	250	21	Dowtherm A	20	4
20 ^[g]	1/2 Fe ₂ O ₃	15	250	21	Dowtherm A	4	1
21 ^[g]	1/3 Fe ₃ O ₄ ^[h]	15	250	21	Dowtherm A	80	9
22 ^[g]	1/3 Fe ₃ O ₄ ^[c]	15	250	21	Dowtherm A	64	8
23 ^[g]	1/3 Fe ₃ O ₄ ^[i]	15	250	21	Dowtherm A	57	7

^[a] Conditions: 2.00 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**, 2 mL solvent. Yields were determined by GC using *n*-undecane as standard.

^[b] 2.00 mmol sodium 3-methylbenzoate (**10**), 1.00 mmol **2a**.

^[c] < 500 nm.

^[d] 3.00 mmol **10**, 1.00 mmol **2a**.

^[e] 0.30 mmol **10**, 0.90 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**.

^[f] 0.45 mmol **10**, 0.75 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**.

^[g] 1.20 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**.

^[h] < 50 nm.

^[i] < 10 nm.

particles or *via* homogeneous iron(II) carboxylates, and that the role of the remaining nanoscale magnetite particles is to act as seeds for the reversible deposition of intermediate iron(II) oxides, suppressing their disproportionation and agglomeration. A large fraction of the magnetite particles could be recovered after the reaction by fixing them at the bottom of the reaction flask with a strong magnet, while decanting the reaction mixture. After rinsing with ethyl acetate and drying under vacuum, the particles were reused and displayed similar catalytic activity.

Magnetite powders with larger particle sizes (< 500 nm) remained undissolved to a greater extent, and only incomplete turnovers were achieved. The use of even finer particles (< 10 nm) also led to reduced yields (entries 22 and 23). Analysis by transmission electron microscopy (TEM) and scanning elec-

tron microscopy (SEM) revealed that magnetite nanoparticles were present in the reaction mixtures even at a late stage of the reaction (16 h). At this point, they displayed a size of 17–28 nm and a rather narrow size distribution [see Figure 1, (b)].^[21] This might explain why the best results were achieved when starting from a magnetite nanopowder with a similar particle size. In order to fully exclude that the reaction is catalysed by other metals present as contaminants in the iron, we tested all trace metals detected by AAS in the magnetite samples. None of them displayed comparable catalytic activity alone, even at levels of 20 mol%, and when 2 mol% were added to the magnetite, they did not substantially affect its catalytic activity (Tables S1 and S2 in the Supporting Information).

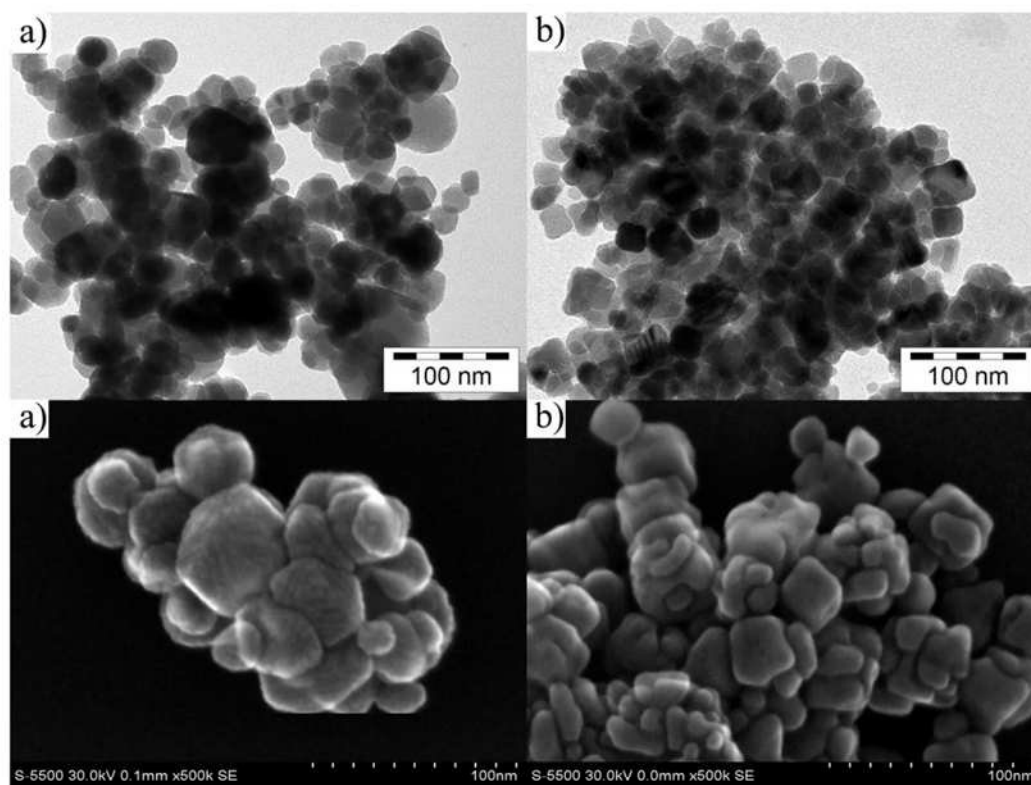


Figure 1. TEM (top) and SEM (bottom) images of the magnetite particles (a) before and (b) after the reaction.

After having identified an effective protocol for the decarboxylative cross-ketonisation, we investigated its scope by combining various aromatic carboxylic acids with phenylacetic acid in the presence of magnetite nanopowder [15 mol% $\hat{=}$ 5 mol% Fe(II)]. The focus was set on the synthesis of regioisomers that are inaccessible *via* Friedel–Crafts acylation.

As can be seen from Table 2, both electron-rich and electron-poor aromatic and heteroaromatic carboxylic acids react in high yields, and many functional groups including halogens, phenols, ethers, tertiary amines, and trifluoromethyl groups are tolerated. The scope with regard to the aliphatic carboxylic acids was also evaluated. As some of them displayed a slightly lower reactivity than phenylacetic acid, we increased the iron loading to 20 mol% [$\hat{=}$ 7 mol% Fe(II)] and the reaction temperature to 270–280 °C.

Under these conditions, many linear aliphatic acids were successfully coupled with 3-toluic acid (**1a**), including fatty acids (Table 3). Slightly higher reaction times were required for the coupling of α -branched carboxylic acids. The successful coupling of 50 mmol phenylacetic acid (**2a**) and 3-toluic acid (**1a**) yielding **3aa** in a 10:1 mixture with 1,3-diphenylacetone (**9aa**)

in 80% yield demonstrates that decarboxylative cross-ketonisation can easily be performed also on multi-gram scales, with isolation of the product by filtration over silica gel or distillation.

In conclusion, an effective catalyst for the decarboxylative cross-ketonisation was identified that allows the regioselective, salt-free, and waste-minimised synthesis of aryl alkyl ketones directly from widely available carboxylic acids. This synthetic strategy is an advantageous alternative to Friedel–Crafts acylations both from ecological and economical standpoints, as the substrates are available in a sustainable way from renewable sources or *via* air oxidation from alcohols or alkylarenes, a non-toxic and inexpensive catalyst is used, and only CO₂ and water are released in the process.

Experimental Section

Synthesis of 2-Phenyl-1-(3-tolyl)-ethanone (**3aa**)

An oven-dried Schlenk flask was charged with magnetite nanopowder (< 50 nm, 590 mg, 98% purity, 2.50 mmol), 3-

Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonisation of Aryl- and Alkylcarboxylic Acids

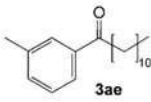
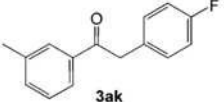
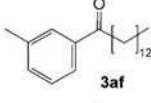
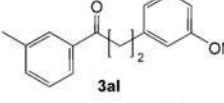
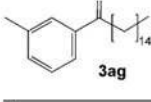
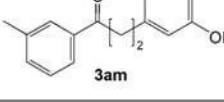
Table 2. Scope with regard to the aromatic carboxylic acid substrate.^[a]

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	80		43
	65		83
	69		27
	69		80
	83		32
	78		64 ^[b]

^[a] Conditions: 1.20 mmol **1**, 1.00 mmol **2a**, 0.05 mmol Fe₃O₄, 21 h, 250 °C, 2 mL Dowtherm A, isolated yields.^[b] 0.07 mmol Fe₃O₄.**Table 3.** Scope with regard to the aliphatic carboxylic acid substrate.^[a]

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	78		53 ^[b]
	80		51 ^[c]
	86		70

Table 3. (Continued)

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	85		76 ^[d]
	76		59
	74		41

^[a] Conditions: 1.20 mmol **1a**, 1.00 mmol **2**, 0.07 mmol Fe₃O₄, 280 °C, 21 h, 2 mL Dowtherm A, isolated yields.

^[b] 72 h.

^[c] Mixture of isomers.

^[d] 270 °C.

toluic acid (**1a**) (8.17 g, 60.0 mmol), phenylacetic acid (**2a**) (6.88 g, 99% purity, 50.0 mmol), and degassed Dowtherm A (100 mL). The apparatus was evacuated and flushed with nitrogen three times. The reaction mixture was heated to reflux (250 °C) overnight in a metal bath, while continuously removing CO₂ and water in a slow stream of nitrogen. The mixture was then distilled trap-to-trap (60–110 °C, 10⁻³ mbar) to give a clear, yellow distillate and dark brown residue. Compound **3aa** was separated from Dowtherm A by fractional distillation over a Vigreux column (Dowtherm: 55–60 °C, 10⁻³ mbar) and obtained as a pale yellow oil that solidified to an off-white solid upon cooling (100–105 °C, 10⁻³ mbar); yield: 8.43 g (80%), as a 10:1 mixture with 1,3-diphenylacetone (**9aa**). For spectroscopic characterisation, the product was further purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane gradient). The spectroscopic data matched those reported in the literature for 2-phenyl-1-(3-tolyl)ethanone (**3aa**) (CAS 95606-81-8).

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Dr. C. Lehmann, H.-J. Bongard and A. Dreier (MPI for Coal Research, Muelheim) for characterising the nanoparticles by SEM and TEM. We thank NanoKat, Novartis (Young Investigator Award for L.J.G.) and the Landesgraduiertenförderung Rheinland-Pfalz (fellowship for P.M.) for financial support.

References

- [1] F. A. Tomás-Barberán, M. N. Clifford, *J. Sci. Food Agric.* **2000**, *80*, 1073–1080.
- [2] a) K. Sukumaran, R. Kuttan, *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *34*, 93–96; b) J. Orjala, A. D. Wright, H. Behrends, G. Folkers, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 18–26; c) K.

Ichikawa, M. Kitaoka, M. Taki, S. Takaishi, Y. Iijima, M. Boriboon, T. Akiyama, *Planta Med.* **1997**, *63*, 540–543.

- [3] a) N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327–392; b) C. W. Schellhammer, in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. VII/2a (Ed.: E. Müller), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1973**, pp 15–379.
- [4] a) E. Negishi, F. Liu, in: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp 18–19; b) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390–2392.
- [5] a) S. Nahm, S. W. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818; b) F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4303–4306; c) D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645–4648; d) J. I. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 863–866.
- [6] a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, *20*, 2084–2085; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhning, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, *8*, 1237–1240.
- [7] T. Jeffrey, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121–2124.
- [8] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Ooppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [9] a) M. Renz, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *6*, 979–988; b) M. Renz, A. Corma, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 2036–2039.
- [10] S. Sugiyama, K. Sato, S. Yamasaki, K. Kawashiro, H. Hayashi, *Catal. Lett.* **1992**, *14*, 127–133.
- [11] R. Pestman, R. M. Koster, A. van Duijine, J. A. Z. Pieterse, V. Ponc, *J. Catal.* **1997**, *168*, 265–272.
- [12] W. A. Beavers, U.S. Patent 20070100166, **2007**.
- [13] a) D. M. Cowan, G. H. Jeffery, A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **1940**, 171–176; b) G. P. Hussmann, U.S. Patent

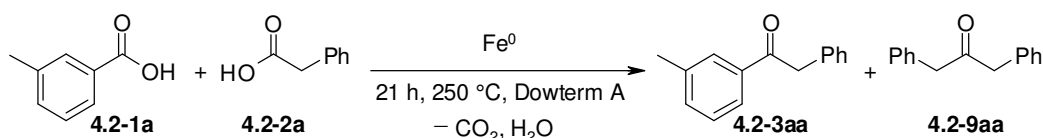
- 4,754,074, 1988; c) E. Müller-Erlwein, B. Rosenberger, *Chem. Ing. Tech.* **1990**, *62*, 512–513.
- [14] a) J. Cressely, D. Farkhhani, A. Deluzarche, A. Kienemann, *Mater. Chem. Phys.* **1984**, *11*, 413–431; b) J. C. Kuriacose, S. S. Jewur, *J. Catal.* **1977**, *50*, 330–341; c) V. Lorenzelli, G. Busca, N. Sheppard, *J. Catal.* **1980**, *66*, 28–35; d) E. Müller-Erlwein, *Chem. Ing. Tech.* **1990**, *62*, 416–417.
- [15] F. Wattimena, European Patent EP 85996, **1983**.
- [16] a) C. Schommer, K. Ebel, T. Dockner, M. Irgang, W. Hoelderich, H. Rust, European Patent EP 352674, **1990**; b) H. Froehlich, M. Schneider, W. Himmele, M. Strohmeyer, G. Sandrock, K. Baer, German Patent DE 2758113, **1989**.
- [17] a) U. de Melle, British Patent GB 615543, **1949**; b) H. H. Thigpen, J. C. Trebellas, U.S. Patent 3,660,491, **1972**. In this context, Co(OAc)₂ has been claimed to react already at 90°C. In our hands, it was thermally stable to >200°C.
- [18] C. Granito, H. P. Schultz, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 879–881.
- [19] a) O. Neunhoeffer, P. Paschke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72 B*, 919–929; b) R. Davis, H. P. Schultz, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 854–857; c) S. Rajadurai, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1994**, *36*, 385–403.
- [20] For analytical data including additional experiments and TEM and SEM images, see the Supporting Information.
- [21] A known way to synthesise magnetite nanoparticles is to heat mixtures of iron(II) and iron(III) salts with sodium carboxylates: T. Taniguchi, K. Nakagawa, T. Watanabe, N. Matsushita, M. Yoshimura, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 839–843.

4.2.4 Ketonisierung in Gegenwart katalytischer Mengen elementaren Eisens

Nachdem Magnetit, als eines der zwei Zerfallsprodukte der katalytisch aktiven Spezies Wüstit (FeO), eine hohe katalytische Aktivität in der decarboxylierenden Kreuzketonisierung von aromatischen **4.2-1** und aliphatischen Carbonsäuren **4.2-2** gezeigt hatte, wurde nun auch elementares Eisen als Präkatalysator für diese Reaktion erschlossen. Dies hat den Vorteil, dass in präparativen Synthesen von reduktionsunempfindlichen Arylalkylketonen **4.2-3** das kostengünstigere Eisenpulver als Katalysator genutzt werden kann.

Die im vorangegangenen Teilprojekt optimierten Reaktionsbedingungen dienten als Ausgangspunkt für die Überprüfung des Eisenmengeneinflusses auf die Kreuzketonisierung von *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) und Phenyllessigsäure (**4.2-2a**) (**Tabelle 7**).

Tabelle 7. Einfluss der Eisenmenge auf die Kreuzketonisierungsreaktion.



Eintrag	Eisenmenge (mol%)	Ausbeute (%)	
		4.2-3aa	4.2-9aa
1	100	88	10
2	20	85	10
3	15	83	10
4	10	28	5

Reaktionsbedingungen: 1.00 mmol Phenyllessigsäure (**4.2-2a**), 1.20 mmol *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**), Eisenpulver, 2.00 mL Dowtherm A, 250 °C, 21 h. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Undecan als internen Standard bestimmt.

Diese Versuchsreihe zeigt, dass unter diesen Reaktionsbedingungen das Eisenpulver die Kreuzketonisierungsreaktion ebenfalls katalysieren kann (Einträge 1-4). Die Eisenmenge konnte hierbei bis auf 15 mol% abgesenkt werden ohne einen Ausbeuteverlust zu beobachten (Einträge 3). Geringere Katalysatorbeladungen führen jedoch zu einem starken Einbruch des Umsatzes. Mit 10 mol% an Eisenpulver wurde beispielsweise nur noch eine Ausbeute von 28% an dem Arylalkylketon **4.3-3aa** erhalten (Eintrag 4).

Da 15 mol% Eisenpulver den gleichen Anteil an Eisenzentren wie 5 mol% Magnetit besitzt, wird mit Eisenpulver somit ein vergleichbar gutes Ergebnis wie mit Magnetitnanopartikel (≤ 50 nm) als Katalysator erzielt.

4.2.4.1 Großansatz

Im Anschluss an die Untersuchungen zur katalytischen Aktivität von elementarem Eisen in der Kreuzketonisierungsreaktion wurde die Anwendbarkeit des neuen Verfahrens im Multigrammmaßstab überprüft. Als Modellsubstrate dienten Oktansäure (**4.2-2n**) und *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**), die zum entsprechenden 1-(3-Methylphenyl)octan-1-on (**4.2-3an**) umgesetzt wurden (**Schema 13**).

Dieser Großansatz wurde in Kooperation mit Herrn Christoph Oppel durchgeführt. Dabei optimierte ich die Reaktionsbedingungen für diese große Ansatzmenge und Herr Christoph Oppel startete den finalen Großansatz. Die Isolierung des Produkts wurde wiederum von mir durchgeführt.



Schema 13. Großansatz der decarboxylierenden Kreuzketonisierung von *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) und Oktansäure (**4.2-2n**).

Bei der Maßstabsvergrößerung zeigte sich die Reaktion ausgesprochen empfindlich gegenüber einer Reduzierung der Lösungsmittelmenge, so dass eine Konzentration von 0.50 mol/L an der aliphatischen Carbonsäure **4.2-2n** in Dowtherm A beibehalten werden musste. Für diese große Ansatzmenge wurde ein spezieller Versuchsaufbau verwendet, der die Abtrennung des gebildeten Reaktionswasser ermöglichte. Zwar hat die Anwesenheit von Wasser keinen negativen Einfluss auf die Katalysatoraktivität, aber die große Menge an gebildetem Reaktionswasser führt zu heftigen Siedeverzügen, wenn das Kondensat auf die 250-270 °C heiße Reaktionslösung trifft.

Aus diesem Grund wurde die in **Abbildung 4** gezeigte Apparatur verwendet, bei der die verdampften Flüssigkeiten in einem Schlangenkühler kondensieren und direkt in einen Wasserabscheider geleitet wurden. Dieser war mit einer gesättigten Natriumchloridlösung

gefüllt, wodurch die Wassertropfen an Dichte zunehmen und in der wässrigen Phase im unteren Teil des Wasserabscheiders verblieben. Alle organischen Verbindungen, wie Oktansäure und Dowtherm A, separierten sich als obere Phase und wurden nach Entfernen des Wassers durch das Ausgleichsrohr wieder in das Reaktionsgefäß zurückgeführt. Ein Blasenähler diente als Auslass für das, während der Reaktion gebildete, Kohlenstoffdioxid.

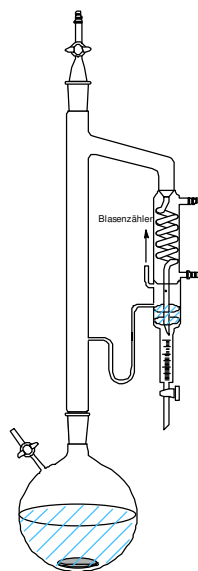


Abbildung 4. Versuchsaufbau.

Der Reaktionsfortschritt konnte an der Volumenzunahme der wässrigen Phase abgelesen werden. Nach 48 stündiger Reaktionszeit war die Kreuzketonisierungsreaktion vollständig. Die Aufarbeitung erfolgte durch zweifache Destillation, wodurch 93.3 g (427 mmol, 71%) an dem Arylalkylketon **4.3-3an** erhalten und das eingesetzte Dowtherm A zurückgewonnen wurde.

4.2.5 Synthese magnetischer Nanopartikel

4.2.5.1 Synthese von Eisennanopartikeln ausgehend von Magnetit

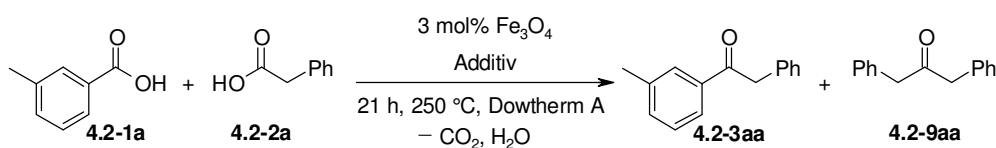
Während der Katalysatorsystementwicklung zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung von aromatischen **4.2-1** mit aliphatischen Carbonsäuren **4.2-2** in Gegenwart katalytischer Mengen Magnetit-Nanopartikel wurde auch der Einfluss von, im Magnetit enthaltenen, metallischen Komponenten auf diese Reaktion überprüft.

Die eingesetzten Magnetit-Nanopartikel wurden vom Hersteller mit Hilfe von AAS-Analyse auf Spurenmetalle untersucht. Bei den Messungen konnten folgende Metalle in ppm-Mengen nachgewiesen werden: Mn, Zn, Cu, Co, Ni, Mg, Cr, Ti, Sn, Ba, Ca, Al, V

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(Kap. 6.3.3.6). Diese Metalle bzw. ihre Oxide wurden in der Kreuzketonisierungsreaktion einmal in katalytischen Mengen von 20 mol% ohne Zusatz von Magnetit überprüft (**Tabelle 8**, Spalte 1), dann in Spuren dem Magnetit zugesetzt (Spalte 2), und zum Schluss die höhere Menge von 20 mol% an Additiv mit dem Magnetitkatalysator kombiniert (Spalte 3). Dabei wurde die Menge an Magnetit soweit reduziert bis kein vollständiger Umsatz von **4.2-2a** mehr erreicht wurde (Eintrag 1), um so den Einfluss der Additive besser erkennen zu können.

Tabelle 8. Einfluss von Additiven auf die decarboxylierende Kreuzketonisierung.



Eintrag	Additiv	Ausbeute 4.2-3aa:4.2-9aa (%)		
		Ohne Fe ₃ O ₄ / 20 mol% Additiv	Fe ₃ O ₄ / 2 Gew% Additiv	Fe ₃ O ₄ / 20 mol% Additiv
1	½ Cu ₂ O	0:0	23:4	36:6
2	CuO	0:0	30:5	41:5
3	½ Cr ₂ O ₃	0:0	26:4	32:6
4	TiO ₂	0:0	33:6	27:5
5	Sn	–	30:5	10:6
6	SnO ₂	0:0	31:5	–
7	BaO	0:0	28:5	5:0
8	CaO	0:0	21:4	6:0
9	½ Al ₂ O ₃	0:0	31:5	16:4
10	Ni	0:0	25:4	72:12
11	½ V ₂ O ₃	7:3	33:6	14:6
12	Zn	6:0	25:4	74:9
13	ZnO	6:0	25:4	70:9
14	MgO	7:2	27:5	28:8
15	Mn	24:5	25:4	75:10
16	MnO	29:6	30:5	69:8
17	½ Co ₂ O ₃	36:6	32:5	75:8
18	–	79:10 ^[a]	39:6	39:7

Reaktionsbedingungen: 1.00 mmol Phenyllessigsäure (**4.2-2a**), 1.20 mmol *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**), 3.00 mol% Fe₃O₄ (< 50 nm), Additiv, 2 mL Dowtherm A, 250 °C, 21 h. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Undecan als internen Standard bestimmt. [a] 20 mol% Fe₃O₄ (< 50 nm).

Aus **Tabelle 8** ist ersichtlich, dass die meisten Additive ohne Magnetitzusatz kaum bis gar keine Aktivität in der Kreuzketonisierungsreaktion vorweisen (Spalte 1, Einträge 1-14). Lediglich mit den Metallen Mangan und Cobalt wurde ein geringer Umsatz zu den Ketonen

4.2-3aa und **4.2-9aa** detektiert (Spalte 1, Einträge 15-17). Dennoch lag die katalytische Aktivität dieser Metallverbindungen weit unter der des Magnetits (Spalte 1, Eintrag 18). Bei einem Zusatz von 2 Gew% an diesen Additiven zu 3 mol% Magnetit konnte schließlich gar kein Einfluss mehr festgestellt werden (Spalte 2, Eintrag 1-17). Alle Ausbeuten lagen unterhalb der in der Referenzreaktion erhaltenen Ausbeute an dem Arylalkylketon **4.2-3aa** (Spalte 2, Eintrag 18).

Im Gegensatz dazu führte die Erhöhung der Additivmenge auf 20 mol% in Kombination mit 3 mol% Magnetit zu überraschenden Ergebnissen (Spalte 3). Während Additive, wie Kupfer-, Chrom-, Titan-, Zinn-, Barium-, Calcium-, Aluminium-, Vanadium- oder Magnesiumverbindungen, nach wie vor zu keiner Steigerung der Ausbeute an **4.2-3aa** (Spalte 3, Einträge 1-9, 11 und 14) führten, konnte mit Mangan-, Cobalt-, Zink- und Nickelverbindungen ein nahezu vollständiger Umsatz der Carbonsäuren **4.2-1a** und **4.2-2a** zu den Ketonen **4.2-3aa** und **4.2-9aa** erreicht werden (Spalte 3, Einträge 10, 12-13 und 15-17). Für Mangan- und Cobaltverbindungen war dieses Ergebnis zu erwarten, da diese Verbindungen ebenfalls Mediatoren für die Ketonisierung von Carbonsäuren darstellen (Spalte 1 und 3, Einträge 15-17). Nickel- und Zinkverbindungen dagegen zeigten ohne die Anwesenheit eines Eisenkatalysators keine katalytische Aktivität (Spalte 1 und 3, Einträge 10 und 12-13). Sie scheinen somit den Eisenkatalysator zu stabilisieren und dessen Aktivität zu erhöhen. Da Zink ein niedrigeres Standardpotential als Eisen besitzt ($E^\circ(\text{Fe}) = -0.41 \text{ V}$ und $E^\circ(\text{Zn}) = -0.76 \text{ V}$),⁸¹ könnte der positive Effekt von elementarem Zink auf der Reduktion der Eisen(III)zentren des Magnetits zu katalytisch aktiven Eisen(II)zentren beruhen (Spalte 3, Eintrag 12). Interessant ist jedoch, dass auch Zinkoxid eine Ausbeutesteigerung hervorrief (Spalte 3, Eintrag 13). Dieses Metalloxid hat keine reduktiven Eigenschaften und muss somit den Eisenkatalysator auf eine andere Weise unterstützen. Aus diesem Grund wurde der Eisenkatalysator nach der Reaktion mit Hilfe eines Magnets isoliert und mittels TEM- und STEM-Aufnahmen näher untersucht (**Abbildung 5, a**).

Vergleicht man die Magnetitnanopartikel nach der Reaktion (**b**) mit denen vor der Reaktion (**c**) kann man bereits eine Änderung der Größenverteilung und Form der Partikel feststellen. Während die kommerziell erhältlichen Magnetitnanopartikel eine sphärische Form mit einer Partikelgrößenverteilung von 25-50 nm besitzen (**c**), findet man nach der Reaktion kubische Magnetitnanopartikel mit einer engeren Partikelgrößenverteilung von 17-28 nm vor (**b**). Durch den Zusatz von 20 mol% Zinkoxid veränderten sich die Magnetitnanopartikel nochmals (**a**). Die Messungen dieser Partikel nach der Reaktion zeigten die Bildung von

kugelförmigen, größeren Magnetitnanopartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 70-100 nm und einer unebenen Oberfläche. Mittels TEM-EDX (EDX = Energiedispersive Röntgenanalyse) konnte auch eine chemische Analyse dieser Partikel vorgenommen werden (**Abbildung 6**). Hierbei wird deutlich, dass sowohl Eisen als auch Zink in den Nanopartikeln vorhanden sind. Die anderen detektierten Elemente Kupfer und Aluminium stammen aus dem Trägermaterial und der Probenhalterung.

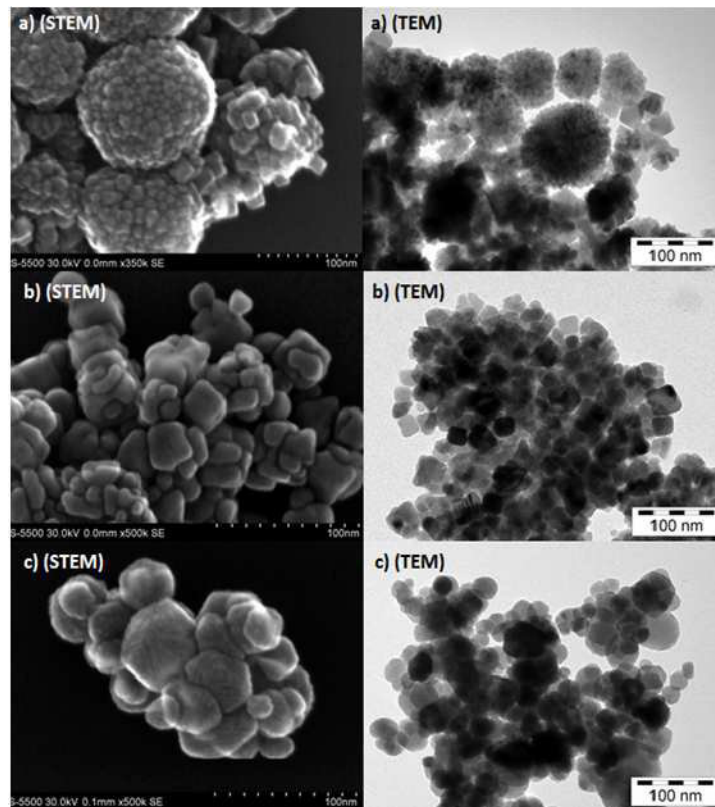
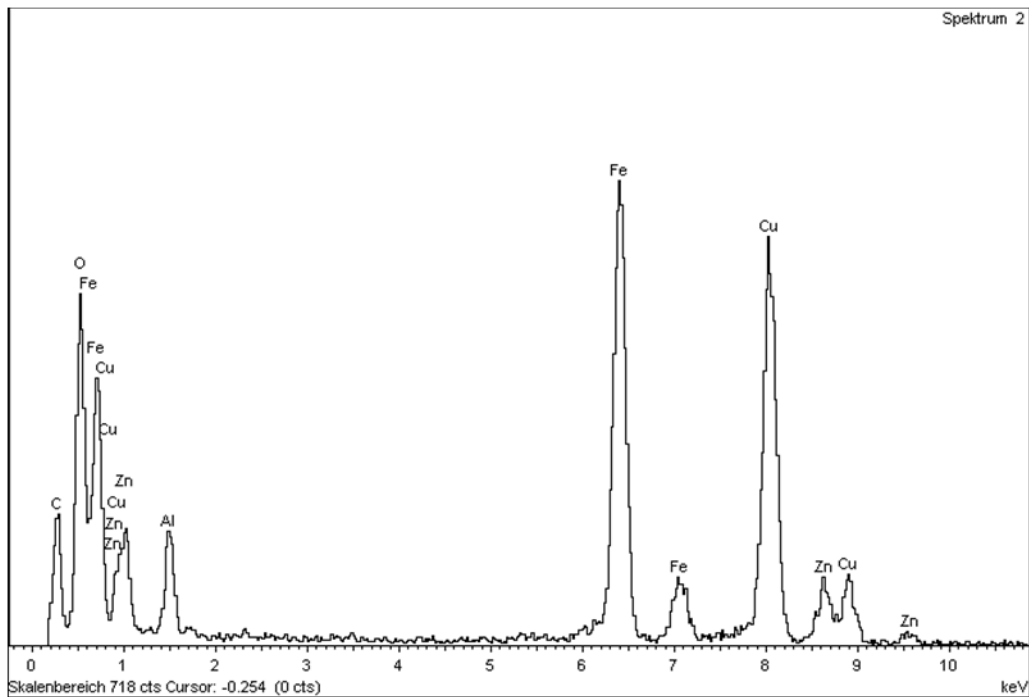


Abbildung 5. STEM- und TEM- Aufnahmen der Fe_3O_4 -Nanopartikel nach der Reaktion mit ZnO (a) ohne ZnO (b) und vor der Reaktion (c).

Das Zinkoxid unterstützt somit die Ausbildung einer anderen Nanopartikelstruktur, die durch ihre stark ausgeprägten Unebenheiten eine große Oberfläche besitzt und dadurch aktiver zu sein scheint. Eine weitere Erklärung wäre, dass diese blumenkohlförmigen Nanopartikel eine Agglomeration kleinerer sphärischer Eisen/Zink-Nanopartikel darstellen. Betrachtet man jede Wölbung als einen einzelnen Nanopartikel, dann läge der mittlere Durchmesser dieser Partikel bei ungefähr 10-13 nm. Verglichen mit der Größe der reinen Magnetitnanopartikel nach der Reaktion (b) würde der Zusatz von Zinkoxid somit nochmals zu einer Reduzierung der Partikelgröße führen. Durch Abnahme der Nanopartikelgröße

kommt es gleichzeitig zur Vergrößerung der Oberfläche, wodurch auch mehr aktive Eisenzentren für die Kreuzketonierungsreaktion zur Verfügung stünden.



Elemente	C	O	Al	Fe	Cu	Zn	Summe
Massen%	3.24	7.61	2.04	33.97	45.54	7.60	100.00

Abbildung 6. Energiedispersives Röntgenspektrum der ZnO /Fe₃O₄-Nanopartikel.

Die Agglomeration der Eisen/Zink-Nanopartikel zu dieser blumenkohlförmigen Struktur, kann ebenfalls auf der Oberflächenvergrößerung beruhen. Das größere Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis führt zu einer höheren Oberflächenenergie, wodurch die Partikel ein höheres Bestreben haben zu agglomerieren, um diese Energie zu minimieren.⁸² Zudem wirkt bei paramagnetische und ferromagnetische Verbindungen eine magnetische Dipol-Dipol Anziehungskraft zwischen den Partikeln, die die Agglomeration nochmals unterstützt. Deshalb werden für kleine Nanopartikel Stabilisatoren benötigt, um diesen Effekt zu verhindern. Demnach könnte eine Agglomeration dieser Eisen/Zink-Nanopartikel bei der Isolierung aufgetreten sein, als die Reaktionslösung entfernt und die Nanopartikel danach ohne zusätzlichen Stabilisator gelagert wurden.

Diese Methode bietet somit nicht nur die Möglichkeit selektiv substituierte Arylalkylketone **4.2-3** darzustellen, sondern gestattet auch eine einfache Synthese von magnetischen

Nanopartikeln, deren Korngröße und Form durch Änderung der Reaktionsbedingungen oder durch Zusatz von Additiven variiert werden können.

4.2.5.2 Synthese monodisperser Maghemit- und Ferrit-Nanokristallen ausgehend von elementaren Metallen

Die Ergebnisse aus der Methodenentwicklung zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung und die ersten Untersuchungen zur Entstehung von magnetischen Nanopartikeln in dieser Reaktion legten die Grundlage für die Entwicklung eines Verfahrens zur Synthese von monodispersen und superparamagnetischen Nanopartikeln. Durch Austausch der Reaktanten *m*-Tolylsäure (**4.2-1a**) und Phenyllessigsäure (**4.2-2a**) durch Oktansäure (**4.2-2n**) sowie die Variation einzelner Reaktionsparameter gelang es sphärische Nanopartikel mit einer Korngröße unterhalb von 5 nm und einer engen Partikelgrößenverteilung zu synthetisieren. Elementares Eisen konnte nun anstelle von Magnetit eingesetzt werden, das durch Kombination mit anderen Metallen auch zur Synthese von Mangan-, Zink- oder Cobaltferrit-Nanopartikeln verwendet werden konnte.


Für die Synthese von Nanopartikeln aus elementaren Metallen sind bislang nur wenig Verfahren bekannt, die oftmals auf sehr aufwendigen Techniken, wie z. B. die Synthese mittels Elektronenstrahlithografie oder über elektrochemische Methoden, basieren.⁸³

Dieses neue Verfahren eröffnet somit erstmals einen simplen und abfallminimierten Zugang zu monodispersen superparamagnetischen Nanopartikeln, bei dem kostengünstige elementare Metalle als Ausgangsstoffe dienen und die Reaktion ohne hohen präparativen Aufwand durchgeführt werden kann. Die Ergebnisse zu diesen Untersuchungen sind in der nachfolgenden Publikation im Detail aufgeführt.

Diese Publikation ist in Kooperation mit Dr. Kifah Salih entstanden. Nachdem ich herausgefunden habe, dass die von uns entwickelte Methode zur decarboxylierenden Ketonisierung auch zur Synthese von Nanopartikeln genutzt werden kann, hat Dr. Kifah Salih im Rahmen seines Postdoktorates im Arbeitskreis von Prof. Dr. Werner R. Thiel, diese Methode zu einer präparativen Synthese von monodispersen Maghemit- und Ferrit-Nanokristallen weiterentwickelt. Meine Aufgabe bestand darin, ihn während den experimentellen Untersuchungen zu unterstützen und zu beraten.

“Reproduced with permission from: Kifah S. M. Salih, Patrizia Mamone, Gunder Dörr, Thomas O. Bauer, Alexander Brodyanski, Christine Wagner, Michael Kopnarski, Robin N.

Klupp Taylor, Serhiy Demeshko, Franc Meyer, Volker Schünemann, Stefan Ernst, Lukas J. Gooßen, Werner R. Thiel, *Chemistry of Materials* **2013**, 25, 1430–1435: *Facile Synthesis of Monodisperse Maghemite and Ferrite Nanocrystals from Metal Powder and Octanoic Acid*. Copyright © 2013, American Chemical Society.

 <p>ACS Publications Title: High quality. High impact.</p>	<p>Title: Facile Synthesis of Monodisperse Maghemite and Ferrite Nanocrystals from Metal Powder and Octanoic Acid</p> <p>Author: Kifah S. M. Salih, Patrizia Mamone, Gunder Dörr, Thomas O. Bauer, Alexander Brodyanski, Christine Wagner, Michael Kopnarski, Robin N. Klupp Taylor, Serhiy Demeshko, Franc Meyer, Volker Schünemann, Stefan Ernst, Lukas J. Gooßen, and Werner R. Thiel</p> <p>Publication: Chemistry of Materials</p> <p>Publisher: American Chemical Society</p> <p>Date: Mar 1, 2013</p> <p>Copyright © 2013, American Chemical Society</p>	<p>User ID</p> <hr/> <p>Password</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> Enable Auto Login</p> <p>LOGIN</p> <p>Forgot Password/User ID?</p> <p>If you're a copyright.com user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a RightsLink user or want to learn more?</p>
--	--	--

Quick Price Estimate

Permission for this particular request is granted for print and electronic formats, and translations, at no charge. Figures and tables may be modified. Appropriate credit should be given. Please print this page for your records and provide a copy to your publisher. Requests for up to 4 figures require only this record. Five or more figures will generate a printout of additional terms and conditions. Appropriate credit should read: "Reprinted with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.

<p>I would like to... ?</p> <p>Requestor Type ?</p> <p>Portion ?</p> <p>Format ?</p> <p>Will you be translating? ?</p> <p>Select your currency</p> <p>Quick Price</p>	<p>reuse in a Thesis/Dissertation</p> <hr/> <p>Author (original work)</p> <hr/> <p>Full article</p> <hr/> <p>Print and Electronic</p> <hr/> <p>No</p> <hr/> <p>USD - \$</p> <hr/> <p>Click Quick Price</p>	<p>This service provides permission for reuse only. If you do not have a copy of the article you are using, you may copy and paste the content and reuse according to the terms of your agreement. Please be advised that obtaining the content you license is a separate transaction not involving Rightslink.</p>
--	--	---

Facile Synthesis of Monodisperse Maghemite and Ferrite Nanocrystals from Metal Powder and Octanoic Acid

Kifah S. M. Salih,[†] Patrizia Mamone,[†] Gunder Dörr,[†] Thomas O. Bauer,[‡] Alexander Brodyanski,[§] Christine Wagner,[§] Michael Kopnarski,[§] Robin N. Klupp Taylor,[⊥] Serhiy Demeshko,[#] Franc Meyer,[#] Volker Schünemann,[‡] Stefan Ernst,[†] Lukas J. Gooßen,^{*,†} and Werner R. Thiel^{*,†}

[†] Fachbereich Chemie, Technische Universität Kaiserslautern, Erwin Schrödinger Straße 54, 67663 Kaiserslautern, Germany

[‡] Fachbereich Physik, Technische Universität Kaiserslautern, Erwin Schrödinger Straße 56, 67663 Kaiserslautern, Germany

[§] Institut für Oberflächen- und Schichtanalytik GmbH, Trippstadter Straße 120, 67663 Kaiserslautern, Germany

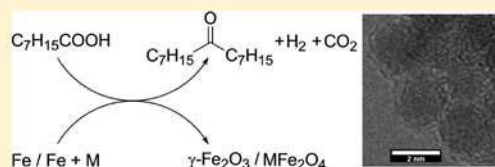
[⊥] Institut für Partikel Technologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Cauer Straße 4, 91058 Erlangen, Germany

[#] Institut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität Göttingen, Tammann Straße 4, 37077 Göttingen, Germany

S Supporting Information

ABSTRACT: Extremely small, monodisperse, and spheric maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, 2–3 nm) and manganese (4–7 nm), cobalt (3–5 nm), and zinc ferrite (5–7 nm) nanocrystals are directly accessible on a large scale starting from inexpensive metal powders and octanoic acid by thermolysis in a high-boiling solvent. Bigger particle size is obtainable by prolonged reaction time according to the Ostwald ripening principle. The superparamagnetic nanocrystals and their assembly have been characterized by transmission electron microscopy, powder X-ray diffraction, Mössbauer spectroscopy, magnetic measurements, and energy-dispersive X-ray spectroscopy.

KEYWORDS: maghemite, nanoparticles, ferrites, octanoic acid, TEM, Mössbauer spectroscopy



INTRODUCTION

Magnetic iron oxide nanoparticles are of substantial interest for diverse applications such as high density magnetic storage systems,¹ magnetic resonance imaging (MRI), bioseparation, controlled drug delivery, hyperthermia, biosensors,^{2,3} and catalyst heterogenization.⁴ In contrast to bulk iron oxide, crystalline nanoparticles possess only a single magnetic domain. Thus, below a certain size, they become superparamagnetic.⁵ Because the magnetic properties are strongly size-dependent, methods for the selective synthesis of magnetic nanoparticles with a specific size and a narrow size distribution are of constantly high interest.⁶

Traditionally, iron oxide nanoparticles are synthesized by coprecipitation processes from aqueous solutions in the presence of organic surfactants, in microemulsions, by laser pyrolysis,^{5–7} or via chemical vapor deposition.^{8,9} However, these processes often lead to relatively large particles or broad size distributions, or are difficult to scale up.

In recent years, the thermal decomposition of iron carboxylates has evolved to a widely applicable method for producing nanocrystalline iron oxide. The carboxylate solubilizes the iron precursor and stabilizes the iron oxide nanoparticles formed during thermal decarboxylation. Iron carboxylates have been generated *in-situ* from iron pentacarbonyl,^{10,11} goethite ($\text{FeO}(\text{OH})$),^{12,13} or iron(III) acetylacetonate^{14,15} and carboxylic acids. Arguably the most versatile synthetic approach was developed by Hyeon et al. They

reported that monodisperse iron oxide nanocrystals with narrow size distributions can be generated selectively via the thermolysis of iron oleate obtained in an extra synthetic step from FeCl_3 and sodium oleate.¹⁶

Depending on the solvent and reaction temperature employed, particles with average diameters ranging from 5 to 22 nm are accessible. X-ray spectroscopic studies indicated that the ratio of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Fe}_2\text{O}_3$ decreases with the particle size. The synthesis of particles with average sizes below 5 nm requires even more elaborate procedures. Hyeon et al. reported that such particles are formed when heating preformed iron oleate in a mixture of oleyl alcohol, oleic acid, and diphenyl ether to 250 °C with a well-defined temperature gradient followed by rapid cooling to room temperature.¹⁷

There are only a few examples for the synthesis of nanosized particles directly from metals, and they require rather elaborate techniques. These examples include the synthesis of iron oxide nanoparticles from iron particles via electron beam lithography or from iron anodes via electrochemical methods.¹⁸

In view of the manifold applications of these particularly small superparamagnetic particles, e.g. as imaging contrast

Special Issue: Synthetic and Mechanistic Advances in Nanocrystal Growth

Received: October 16, 2012

Revised: January 16, 2013

Published: February 13, 2013

agents, for the production of core–shell nanoparticles with a functionalized shell of highest possible surface area, or for their embedding in porous supports with small pore sizes, a simpler and easier to perform synthetic protocol is of profound interest.^{19–21}

We herein describe a straightforward and easily scalable process for the production of particularly small (2–3 nm) monodisperse superparamagnetic maghemite nanoparticles in one step from iron metal and octanoic acid. The synthetic concept also allows the preparation of highly magnetic manganese, cobalt, and zinc ferrite nanocrystals.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials. Octanoic acid, oleic acid, benzoic acids, phenylacetic acid, diphenyl ether, and biphenyl were purchased from Acros Organics. Iron fine powder was obtained from Riedel-de Haën. Manganese powder, APS <10 μm was purchased from Alfa Aesar. Cobalt and zinc powders were purchased from ABCR. All chemicals were used as received without further purification.

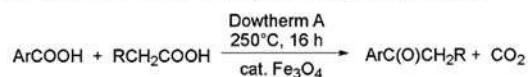
Synthesis of 2–3 nm Iron Oxide (γ - Fe_2O_3) Nanocrystals. In a typical synthesis, a 1 L round-bottom flask equipped with an air-cooled condenser, a bubbler, a magnetic stirrer, and a heating mantle was charged with 100 mmol (5.6 g) of iron powder, 400 mmol (63.4 mL) of octanoic acid, and 400 mL of Dowtherm A, prepared by mixing 1 eq. of biphenyl and 2.5 eq. of diphenyl ether. The mixture was heated to reflux for 18 h. During heating, the flask was covered with aluminum foil. At the end of the reaction, the iron oxide nanoparticles appearing as a foam were washed from the condenser and flask with ethanol and recovered from the organic solution by magnetic separation using a disc magnet (diameter: 35 mm, height: 20 mm). The particles were resuspended in ethanol and magnetically separated three times and then dried at room temperature, giving quantitative yield.

Synthesis of Manganese, Cobalt, and/or Zinc Ferrites Nanocrystals. A 100 mL round-bottom flask equipped with an air-cooled condenser, a bubbler, a magnetic stirrer, and a heating mantle was charged with 5 mmol (279 mg) of iron powder, 40 mmol (6.34 mL) of octanoic acid, and 30 mL of Dowtherm A. The mixture was heated to reflux for 90 min, until the iron powder dissolved completely. The reaction mixture was then cooled down to about 150 °C, the second powdered metal (137 mg of manganese (2.50 mmol), 162 mg of cobalt (2.75 mmol), or 180 mg of zinc (2.75 mmol)) was added and the flask was heated to reflux for 24 h. During this heating period, the flask was covered with aluminum foil. At the end of the reaction, the ferrite nanocrystals appeared as a foam, which was washed from the condenser and the flask with ethanol. The particles were recovered from the organic solution by magnetic separation using a disc magnet (diameter, 35 mm; height, 20 mm). The particles were resuspended in ethanol and magnetically separated for five times and then dried at room temperature, giving quantitative yield.

RESULTS AND DISCUSSION

Two of us have recently developed a catalytic cross-ketonization of alkyl and aryl carboxylic acids using

Scheme 1. Iron Oxide Catalyzed Cross-Ketonization



commercially available nanoscale magnetite as the catalyst (Scheme 1).²²

In this process, mixed iron carboxylates are intermediately formed, which extrude carbon dioxide to give aryl alkyl ketones along with iron oxide. Under these reaction conditions, the magnetite catalyst continuously dissolves and reprecipitates,

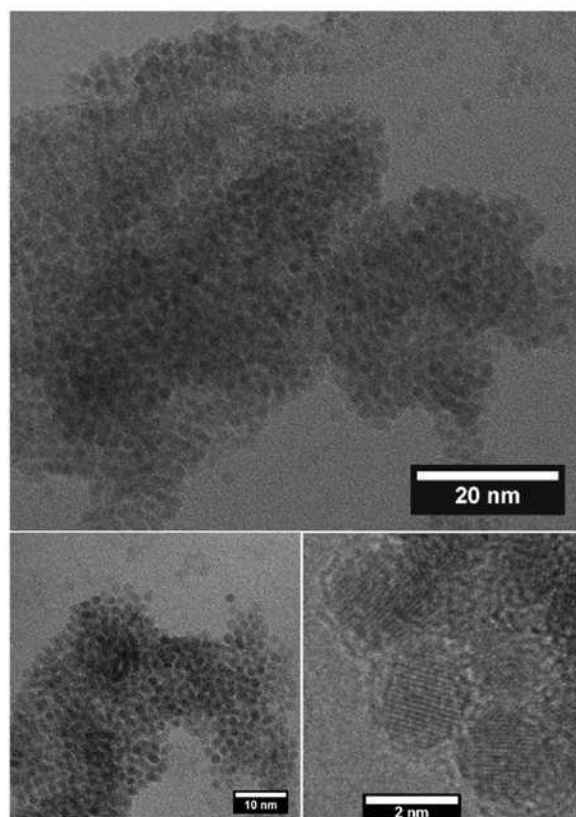


Figure 1. TEM images of monodisperse 2–3 nm iron oxide nanocrystals.

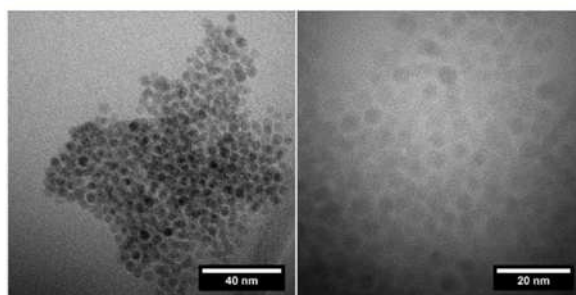


Figure 2. TEM images of monodisperse 5 nm iron oxide nanocrystals.

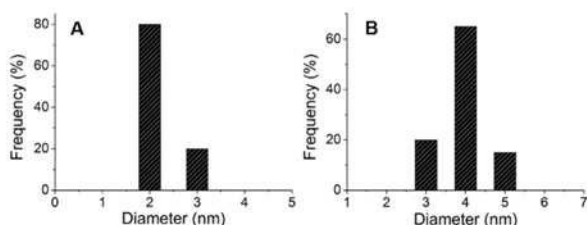


Figure 3. Particle size distribution of the synthesized (A) 2–3 nm and (B) 4–6 nm iron oxide nanocrystals.

and the size of the magnetite particles converges toward 20 nm. In the context of this work, we found that under carefully optimized conditions, the catalyst can be generated *in-situ* by

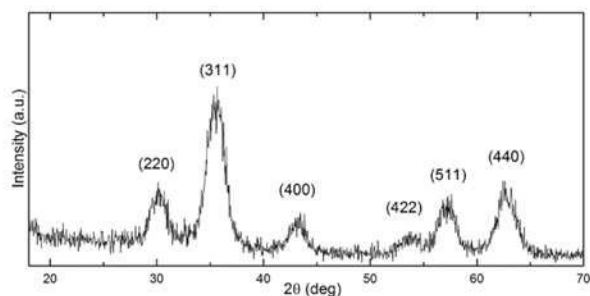


Figure 4. XRD pattern revealing the crystalline nature of 2–3 nm iron oxide nanocrystals.

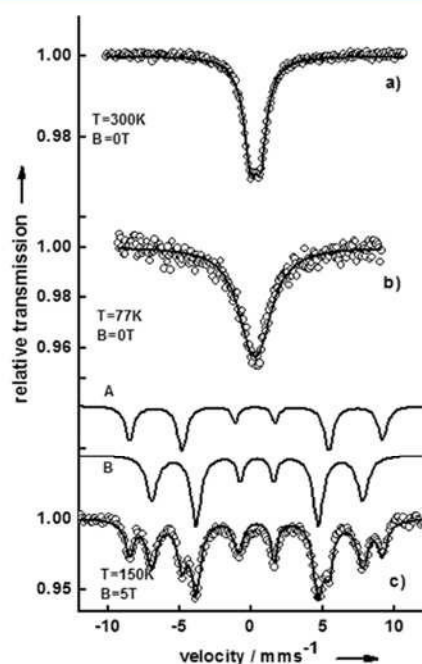


Figure 5. Mössbauer spectra of iron oxide nanocrystals obtained at (a) 300 K, (b) 77 K and (c) 150 K in a field of $B = 5$ T applied perpendicular to the γ -ray. The solid lines represent the result of an analysis with the parameters given in Table 1.

Table 1. Experimentally Determined Mössbauer Parameters for the Iron Oxide Nanocrystals As Obtained from the Analysis of the Spectra Displayed in Figure 5

T (K)	B (T)	δ (mms ⁻¹)	ΔE_{Q} (mms ⁻¹)	Γ (mms ⁻¹)	B_{hf} (T)	rel. area (%)
300		0.33	0.75	1.09		100
77		0.31	0.75	2.32		100
150	5					
A-site		0.34	0.00	0.73/0.75/0.50	+54.7	37.5
B-site		0.45	0.00	0.92/0.78/0.55	-45.6	62.5

simply adding iron powder to the reaction mixture of 3-toluic acid and hexanoic acid in Dowtherm A. This discovery did not only open up opportunities for catalytic cross-ketonization processes, but also for the synthesis of magnetic nanoparticles in one step from metallic iron.

Starting with the conditions of the decarboxylative cross-ketonization, we systematically investigated which carboxylic

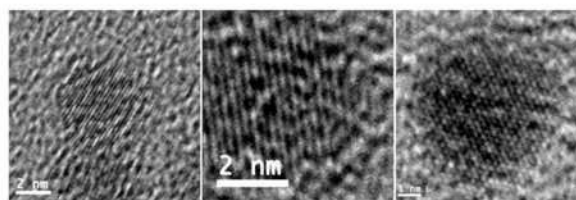


Figure 6. HR-TEM images revealing the crystalline nature of single particles of MnFe_2O_4 (left), CoFe_2O_4 (middle), and ZnFe_2O_4 (right). The scale bars refer to 2, 2, and 1 nm, respectively.

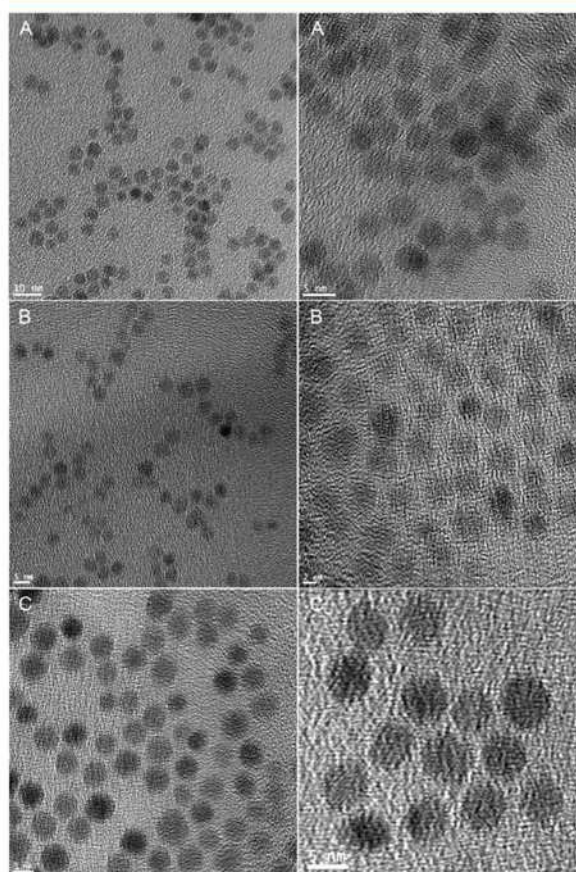


Figure 7. TEM images of (A) MnFe_2O_4 , (B) CoFe_2O_4 , and (C) ZnFe_2O_4 nanocrystals. The scale bars refer to (A) 10 and 5 nm, (B) 5 and 2 nm, and (C) 5 and 5 nm.

acids are able to dissolve metallic iron with formation of iron carboxylates, the sizes and distributions of iron oxide particles formed in their thermolysis, and the way in which the reaction conditions influence both steps. We soon found that the solvent Dowtherm A, an eutectic mixture of diphenyl ether and biphenyl, had a strongly beneficial influence on both steps. Solutions of benzoic acids in this solvent rapidly dissolved the iron upon heating, but the resulting iron benzoates did not decarboxylate, so that no nanoparticles were formed. Carboxylic acids without long aliphatic chains, e.g. phenylacetic acid also dissolved the iron, but in the decarboxylation step, the magnetite particles rapidly agglomerated. Long-chain fatty acids such as oleic acid dissolved the iron powder so slowly that the thermolysis started before all iron was dissolved. Only

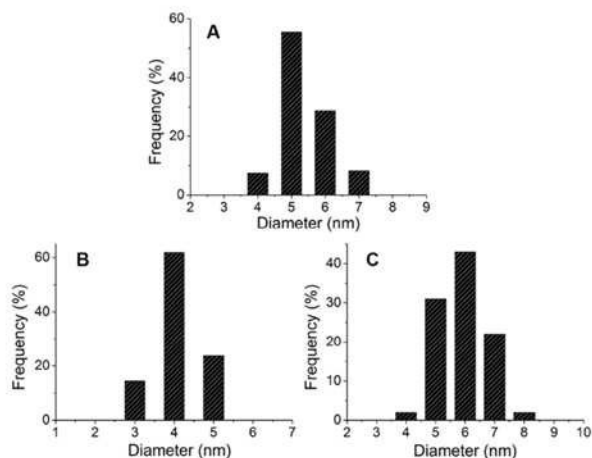


Figure 8. Particle size distribution of the synthesized (A) MnFe_2O_4 , (B) CoFe_2O_4 , and (C) ZnFe_2O_4 nanocrystals.

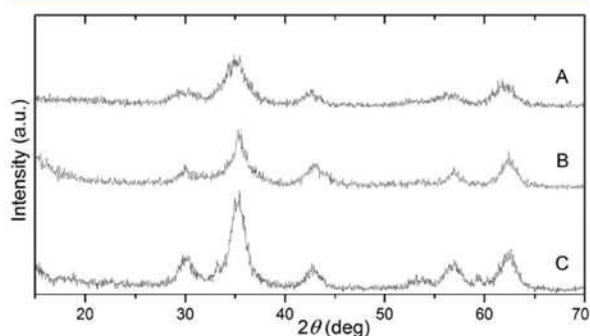


Figure 9. XRD pattern illustrating the crystalline nature of (A) the MnFe_2O_4 , (B) CoFe_2O_4 , and (C) ZnFe_2O_4 nanocrystals.

carboxylic acids with medium-length alkyl chains were found to fully dissolve the iron powder to give iron carboxylate solutions that cleanly thermolyze to spherical and highly monodisperse 2–3 nm superparamagnetic maghemite nanoparticles (Figure 1). Such carboxylic acids in combination with their corresponding dialkyl ketones seem to effectively prevent particle agglomeration. The reaction is performed in a high-boiling solvent (Dowtherm A) and no protection against moisture or oxygen is required.

In the optimized preparative-scale process for the production of iron oxide nanoparticles, a suspension of 5.6 g of iron powder in 63.4 mL of octanoic acid and 400 mL of Dowtherm A is refluxed for 18 h. The resulting iron oxide nanoparticles are collected using a strong magnet, washed with ethanol, and then dried.

Prolonged heating of the mixtures results in a distinct increase of the particle size to ca. 5 nm (Figure 2), which is probably due to an Ostwald ripening process.^{23–25}

The histograms pertaining to the aforementioned TEM images are presented in Figure 3. They clearly show the extremely narrow particle size distributions, particularly for the 2–3 nm system.

The X-ray powder diffraction (XRD) data (Figure 4) reveals the crystalline nature of the iron oxide particles. The position and the relative intensities of all diffraction peaks match well

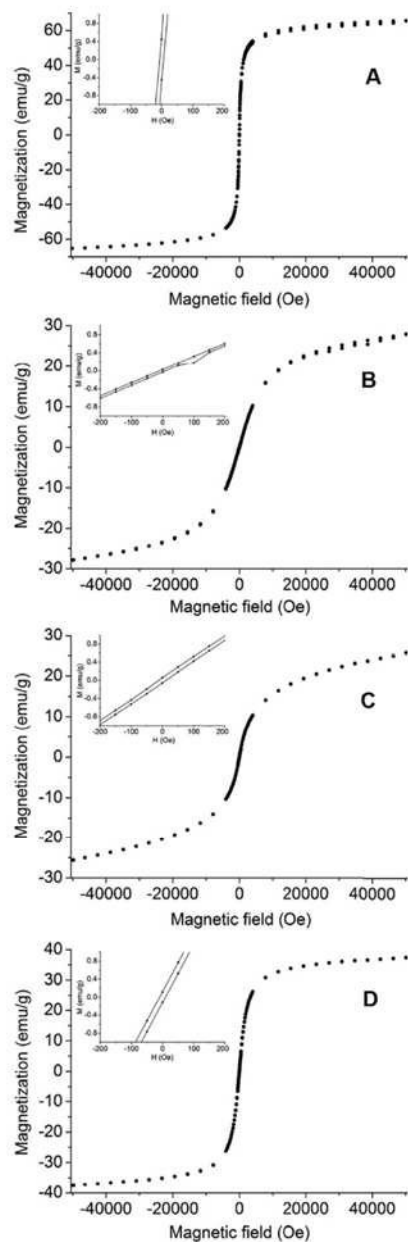


Figure 10. Field-dependent magnetization curves for (A) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, (B) MnFe_2O_4 , (C) CoFe_2O_4 , and (D) ZnFe_2O_4 nanocrystals measured at 300 K (overlay of both scan directions). Inset shows the lower field region of the magnetization curves.

with the literature data for magnetite (Fe_3O_4) and maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) nanocrystals.^{14,26,27}

Distinguishing between these two phases by means of XRD is difficult especially for small particles giving broad diffraction peaks since the diffraction patterns are akin to each other. Calculation of the particle size using the Debye–Scherrer equation reveals a particle diameter of 3.3 ± 0.2 nm (averaged over all XRD peaks), which matches well with the TEM data.²⁸

Mössbauer spectroscopy was applied to clarify the nature of the iron oxide phase of the nanoparticles. At 300 K, the Mössbauer spectrum displays a doublet with an isomer shift of

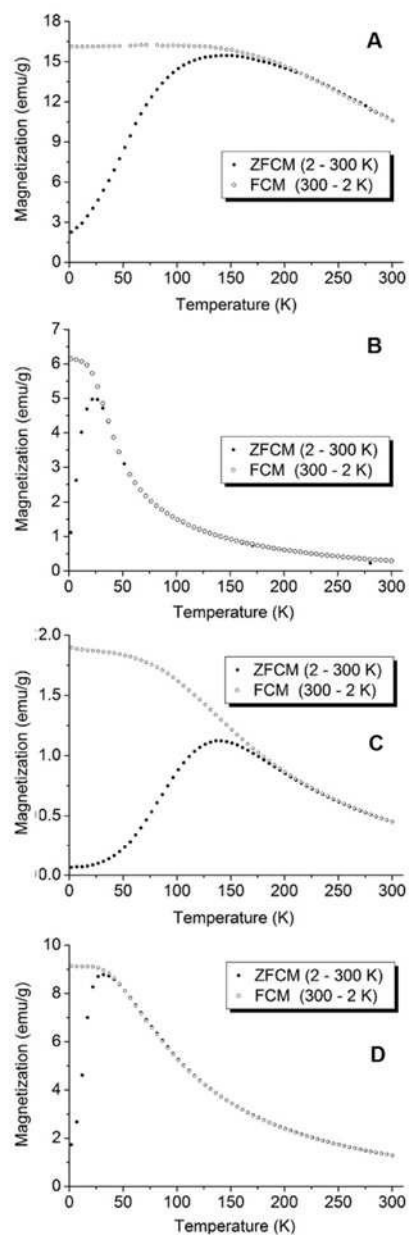


Figure 11. Temperature-dependent magnetization curves for (A) γ - Fe_2O_3 , (B) MnFe_2O_4 , (C) CoFe_2O_4 , (D) and ZnFe_2O_4 nanocrystals measured under zero-field cooling (ZFC) and field cooling (FC) magnetization at 100 Oe field.

$\delta = 0.33 \text{ mms}^{-1}$ and a quadrupole splitting of $\Delta E_Q = 0.75 \text{ mms}^{-1}$ (Figure 5a). These parameters are characteristic for high spin iron(III).²⁹ Cooling the sample down to 77 K leads to a Mössbauer spectrum which is magnetically broadened (Figure 5b). Such behavior is typical for superparamagnetic single-domain particles: the magnetic moments of such systems fluctuate fast with respect to the time window of Mössbauer spectroscopy ($\sim 1 \times 10^{-9} \text{ s}$) at 300 K, but with a frequency in the range of $1 \times 10^9 \text{ Hz}$ at 77 K.^{30,31}

To gain a deeper understanding of the iron oxide phase, Mössbauer spectroscopy was carried out in the presence of an

external field of 5 T at a temperature of 150 K (Figure 5, c). The application of such a strong magnetic field slows down the relaxation rate of the superparamagnetic particles and a magnetically split pattern is observed. The spectrum can be analyzed by means of two overlaid sextets with opposite hyperfine fields (37.5% for component A and 62.5% for component B, Table 1). The ratio of both spectral areas A/B equals 0.6, which is the ratio expected for the ferrimagnetic γ - Fe_2O_3 spinel with (AB_2O_4) structure, if one assumes that all Fe^{3+} vacancies are located on the octahedral B-lattice.³² Moreover, the values of the isomer shift for A ($\delta_A = 0.34 \text{ mms}^{-1}$) and B ($\delta_B = 0.45 \text{ mms}^{-1}$) are characteristic for the Fe^{3+} ions in γ - Fe_2O_3 . For comparison, the Mössbauer spectrum of magnetite powder measured at a field of 5 T and $T = 150 \text{ K}$ is provided in the Supporting Information. The main difference between the spectra displayed in Figure 5c and Figure S3 in the Supporting Information is the significantly higher isomer shift of the octahedral B-sites $\delta_B = 0.75 \text{ mms}^{-1}$ for Fe_3O_4 (see Table S4 in the Supporting Information) compared to $\delta_B = 0.45 \text{ mms}^{-1}$ for γ - Fe_2O_3 . An isomer shift of 0.75 mms^{-1} is characteristic for $\text{Fe}^{2.5+}$ - $\text{Fe}^{2.5+}$ ions in the octahedral B lattice sites of Fe_3O_4 at temperatures above the Verwey transition ($T_v \cong 110 \text{ K}$) where electron hopping and spin pairing occurs.^{30–33} Thus, we conclude that for the iron oxide nanocrystals investigated in this study component A represents Fe^{3+} ions in the tetrahedral sublattice and component B represents Fe^{3+} ions in the octahedral B lattice sites of ferrimagnetic γ - Fe_2O_3 particles.

The procedure used for the synthesis of the maghemite nanoparticles is transferable to the production of a series of monodisperse superparamagnetic transition metal ferrites (MFe_2O_4). For instance, 4–7 nm manganese, 3–5 nm cobalt, and 5–7 nm zinc ferrite nanocrystals could be obtained by dissolving other metal powders along with iron. For the formation of the manganese ferrite MnFe_2O_4 , the metal powders have to be employed in the desired 2:1 stoichiometry, for the cobalt and zinc ferrite, a slight excess of the noniron metal was used to obtain the correct composition. Figure 6 shows the high crystallinity of the synthesized ferrite particles and indicates their almost spherical shape. An extensive overview on the nanosized crystals, demonstrating the monodisperse particle size distributions is given in Figure 7.

The histograms corresponding to the TEM images for each type of ferrite nanocrystals are presented in Figure 8. In all cases, the particle-size distributions are very narrow.

The XRD pattern of those samples also revealed the typical pattern of spinel structures and the line widths of the peaks are reflecting the size of the particles (Figure 9). The elemental composition of the particles was determined by EDX analyses confirming the expected metal ratios (see the Supporting Information).

The octanoic acid stabilizing the synthesized maghemite and ferrite nanocrystals leads to a high dispersibility in almost all organic solvents, including ethanol, acetone, ethyl acetate, ether, chloroform, toluene, and hexane. In contrast, water is not a suitable medium for their dispersion. This could, however, be overcome by washing the particles with aqueous ethanol containing NaHCO_3 to remove the coordinated acid.

The textural properties based on the BET method with nitrogen physisorption at 77 K as a carrier gas were determined as 59, 30, 109, and 25 m^2/g for γ - Fe_2O_3 , MnFe_2O_4 , CoFe_2O_4 , and ZnFe_2O_4 nanocrystals, respectively. The low values reveal

that some particle aggregation took place after removing the dispersion medium.

The magnetic properties of the octanoic acid-stabilized nanocrystals were measured using a superconducting quantum interface device (SQUID) magnetometer.

Figure 10 presents the field dependent magnetization curves (lower field regions are shown in left top insets) of the prepared nanocrystals measured at a temperature of 300 K in a magnetic field up to ± 5 T. It can be seen that all of the samples exhibit superparamagnetic behavior at room temperature. From inspection, the maximum magnetization values at 5 T of the four nanoparticles were found to be 65.6 emu/g (γ - Fe_2O_3), 27.9 emu/g (MnFe_2O_4), 25.7 emu/g (CoFe_2O_4), and 37.6 emu/g (ZnFe_2O_4).

The zero-field-cooled magnetization (ZFCM) curves were obtained by cooling the samples from 300 to 2 K in the absence of an external magnetic field and then measuring the magnetization under a magnetic field of 100 Oe as the temperature was increased to room temperatures (Figure 11). On the other hand, field-cooled magnetization (FCM) curves were obtained simply by measuring the magnetization of the samples under the same magnetic field at temperature ranging from 300 to 2 K. Based on the maximum values of the ZFCM curves, the blocking temperatures (T_B) were determined to be 146 K (γ - Fe_2O_3), 22 K (MnFe_2O_4), 136 K (CoFe_2O_4), and 32 K (ZnFe_2O_4). These results are consistent with the Stoner–Wohlfarth theory,³⁴ which states that the blocking temperature increases as the volume of the nanoparticles increases in accordance with the formulation $T_B = KV/25k_B$, where K is the effective magnetic anisotropy constant, V is the mean volume of particles, and k_B is the Boltzmann constant.³⁵

CONCLUSION

A new and very simple procedure for the synthesis of monodisperse 2–3 nm maghemite (γ - Fe_2O_3) and 4–5, 3–4, and 5–7 nm manganese, cobalt and zinc ferrite nanoparticles, could be established starting from readily available and inexpensive precursors. The reaction is performed in a high-boiling solvent and no protection against moisture or oxygen is required. Because of its simplicity, the new process can be used on large scale with optional recycling of the solvent by vacuum distillation.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

HR-TEM, EDX, TGA, Mössbauer spectroscopy, and magnetic susceptibility measurements are included. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: thiel@chemie.uni-kl.de.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the State Research Unit NanoKat and the FH-Uni research college MAGNENZ for financial support.

REFERENCES

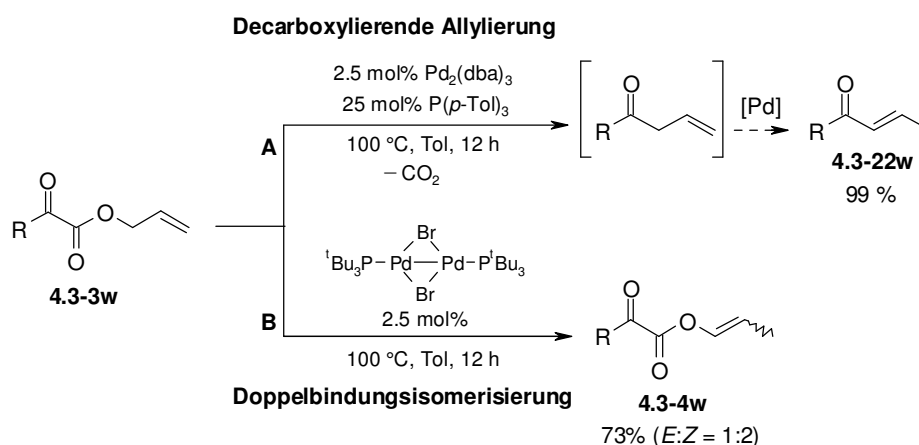
(1) Teja, A. S.; Koh, P.-Y. *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.* **2009**, *55*, 22.

- (2) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Elst, L. V.; Muller, R. N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064.
- (3) Zhou, L.; Yuan, J.; Wei, Y. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 2823.
- (4) Polshettiwar, V.; Luque, R.; Fihri, A.; Zhu, H.; Bouhrara, M.; Basset, J.-M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3036.
- (5) Shylesh, S.; Schünemann, V.; Thiel, W. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428.
- (6) Lu, A.-H.; Salabas, E. L.; Schüth, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222.
- (7) Jeong, U.; Teng, X.; Wang, Y.; Yang, H.; Xia, Y. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 33.
- (8) Mathur, S.; Sivakov, V.; Shen, H.; Barth, S.; Cavelius, C.; Nilsson, A.; Kuhn, P. *Thin Solid Films* **2006**, *502*, 88.
- (9) Park, S.; Lim, S.; Choi, H. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 5150.
- (10) Hyeon, T.; Lee, S. S.; Park, J.; Chung, Y.; Na, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12798.
- (11) Park, J.; Lee, E.; Hwang, N.-M.; Kang, M.; Kim, S. C.; Hwang, Y.; Park, J.-G.; Noh, H.-J.; Kim, J.-Y.; Park, J.-H.; Hyeon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2872.
- (12) Yu, W. W.; Falkner, J. C.; Yavuz, C. T.; Colvin, V. L. *Chem. Commun.* **2004**, 2306.
- (13) Chen, C.-J.; Lai, H.-Y.; Lin, C.-C.; Wang, J.-S.; Chiang, R.-K. *Nanoscale Res. Lett.* **2009**, *4*, 1343.
- (14) Sun, S.; Zeng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8204.
- (15) Sun, S.; Zeng, H.; Robinson, D. B.; Raoux, S.; Rice, P. M.; Wang, S. X.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 273.
- (16) Park, J.; An, K.; Hwang, Y.; Park, J.-G.; Noh, H.-J.; Kim, J.-Y.; Park, J.-H.; Hwang, N.-M.; Hyeon, T. *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 891.
- (17) Kim, B. H.; Lee, N.; Kim, H.; An, K.; Park, Y. L.; Choi, Y.; Shin, K.; Lee, Y.; Kwon, S. G.; Na, H. B.; Park, J.-G.; Ahn, T.-Y.; Kim, Y.-W.; Moon, W. K.; Choi, S. H.; Hyeon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12624.
- (18) Reddy, L. H.; Arias, J. L.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5818.
- (19) Shylesh, S.; Schweitzer, J.; Demeshko, S.; Schünemann, V.; Ernst, S.; Thiel, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1789.
- (20) Shylesh, S.; Wang, L.; Thiel, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 425.
- (21) Shylesh, S.; Wang, L.; Demeshko, S.; Thiel, W. R. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1543.
- (22) Gooßen, L. J.; Mamone, P.; Opper, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 57.
- (23) Teng, X.; Yang, H. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 774.
- (24) Jiang, F. Y.; Wang, C. M.; Fu, Y.; Liu, R. C. *J. Alloys Compd.* **2010**, *503*, L31.
- (25) Gentry, S. T.; Kendra, S. F.; Bezpalko, M. W. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 12736.
- (26) Wang, Y.; Li, B.; Zhou, Y.; Jia, D. *Nanoscale Res. Lett.* **2009**, *4*, 1041.
- (27) Jia, B.; Gao, L.; Sun, J. *Carbon* **2007**, *45*, 1476.
- (28) Han, Y. C.; Cha, H. G.; Kim, C. W.; Kim, Y. H.; Kang, Y. S. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 6275.
- (29) Greenwood, N. N.; Gibb, T. C. *Mössbauer Spectroscopy*; Chapman and Hall Ltd: London, 1971.
- (30) Tronic, E.; Prene, P.; Jolivet, J. P.; d'Orazio, F.; Lucari, F.; Fiorani, D.; Godinho, M.; Cherkaoui, R.; Nogue, M.; Dormann, J. L. *Hyperfine Interact.* **1995**, *95*, 129.
- (31) Fønnum, G.; Johansson, C.; Molteberg, A.; Mørup, S.; Aksnes, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2005**, *293*, 41.
- (32) Vandenberghe, R. E.; De Grave, E. In *Mössbauer Spectroscopy Applied to Inorganic Chemistry*; Grandjean, F., Long, G. J., Eds.; Plenum Press: New York, 1984; Vol. III, p 59.
- (33) Huang, H.; Christmann, R.; Ulber, R.; Schünemann, V. *Hyperfine Interact.* **2012**, *205*, 121.
- (34) Stoner, E. C.; Wohlfarth, E. P. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* **1948**, *240*, 599.
- (35) Couto, G. G.; Klein, J. J.; Schreiner, W. H.; Mosca, D. H.; de Oliveira, A. J. A.; Zarbin, A. J. G. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *311*, 461.

4.3 Palladium-katalysierte Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern

4.3.1 Hintergründe

In Bezug auf die Entwicklung neuer decarboxylierender Transformationen von Carbonsäuren zur Darstellung von Ketonen wurde auch die decarboxylierende Allylierung von α -Oxoallylestern zur Synthese von ungesättigten Ketonen (**4.3-22w**) im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen erforscht.²³ Mit einem Katalysatorsystem basierend auf $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und $\text{P}(p\text{-Tol})_3$ in Toluol bei 100 °C gelang auch die erfolgreiche Umsetzung dieser Reaktion (**Schema 14**, Weg A). Während diesen Untersuchungen wurde die katalytische Aktivität des Pd(I)-Dimer $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2$ getestet, das sich bereits in C–C- und C–Heteroatom-Kreuzkupplungsreaktionen als ein effizienter Katalysator bewährte.⁸⁴ Statt der erwarteten decarboxylierenden Allylierung wurde eine Migration der terminalen Doppelbindung beobachtet und der korrespondierende Enolester **4.3-4w** erhalten (Weg B).



Schema 14. Entdeckung der Isomerisierung von Allylester zu Enolester.

Dieser Reaktionsverlauf war unerwartet, da die meisten Katalysatoren bevorzugt oxidativ in die Carboxylallylbindung des Allylesters **4.3-3** insertieren und stabile Allyl- oder Carboxylatkomplexe ausbilden.⁸⁵ Letzteres führt bei vielen Metallverbindungen, wie z. B. Molybdän-⁸⁶ oder Rutheniumverbindungen,⁸⁷ zu einer permanenten Koordination des Carboxylats, was häufig eine Desaktivierung des Katalysators zur Folge hat. Aus diesem Grund sind nur wenig erfolgreiche Verfahren zur Isomerisierung von Allylestern **4.3-3** zu Enolestern **4.3-4** bekannt, die entweder stöchiometrische Mengen an $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ und UV-Strahlung⁸⁸ oder katalytische Mengen eines Rutheniumkomplexes benötigen.^{87,89} Die Nutzung von Rutheniumhydridverbindungen führte, aufgrund der oxidativen Insertion in die

Carboxyl-Allylbindung als Nebenreaktion, häufig zu moderaten Ausbeuten an dem entsprechenden Enolester **4.3-4**.⁸⁷ Mit kationischen Rutheniumspezies konnten höhere Ausbeuten erhalten werden, jedoch benötigen diese Methoden Reaktionszeiten von bis zu vier Tagen.⁸⁹

In den vorhergehenden Projekten habe ich mich intensiv mit der Entwicklung von Verfahren zur Umsetzung von aktivierten Carbonsäurederivaten beschäftigt. Neben Carbonsäureanhydriden stellen auch Enolester aktivierte Carbonsäurederivate dar, die sich als effiziente Ausgangsverbindungen in diversen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen, wie z.B. der decarbonylierenden Heck-Reaktion von Enolestern, bewährten.⁹⁰ Da die Darstellungsmöglichkeiten dieser Verbindungsklasse limitiert sind,⁹¹ gehört die Entwicklung von atomökonomischen Methoden zur selektiven Synthese von Enolestern ebenfalls zu einem der Forschungsgebiete im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Goßen. Ein Beispiel stellt die rutheniumkatalysierte Addition von Carbonsäuren an Alkine dar.^{17c,92}

Nachdem Matthias Grünberg im Rahmen seiner Arbeiten zur decarboxylierenden Allylierung von α -Oxoallylestern die Beobachtung machte, dass das Pd(I)-Dimer die Isomerisierung von Doppelbindungen vermitteln kann, entstand daraus die Idee, ob Enolester auch aus leicht zugänglichen Allylestern synthetisiert werden können. Deshalb übernahm ich die Aufgabe, diese Reaktion weiter zu untersuchen und in eine präparativ anwendbare Synthese von Enolestern zu überführen.

4.3.2 Optimierung der Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern

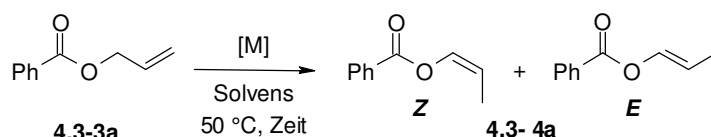
Zur Optimierung des Katalysatorsystems wurde Allylbenzoat (**4.3-3a**) als Modells substrat gewählt. Ausgehend von den in **Schema 14** gezeigten Reaktionsbedingungen konnte in ersten Experimenten die Temperatur von 100 °C auf 50 °C und die Katalysatorbeladung von 2.50 mol% auf 0.50 mol% gesenkt werden (**Tabelle 9**, Eintrag 1). Innerhalb von 16 Stunden wurde bereits eine vollständige Umsetzung des Allylesters erreicht, wobei das korrespondierende 1-Propenylbenzoat (**4.3-4a**) in einem Gemisch an (*E*)- und (*Z*)-Isomeren in einem Verhältnis von 1:2 erhalten wurde. Der Vergleich mit anderen Palladium(II)- und Palladium(0)katalysatoren zeigte nur eine geringe (Einträge 2-3) bis gar keine Umsetzung des Allylesters **4.3-3a** zum Enolester **4.3-4a** (Einträge 4-6).

Durch ein Kontrollexperiment wurde nochmals verifiziert, dass die Anwesenheit eines Palladiumkatalysators für die Isomerisierung notwendig ist und der Phosphinligand keinerlei

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

katalytische Aktivität aufweist (Eintrag 7). Basierend auf den Reaktionsbedingungen aus Eintrag 1 konnte die Katalysatorbeladung nochmals auf 0.25 mol% reduziert werden (Eintrag 8). Selbst bei einer Beladung von 0.10 mol% wurde noch eine hohe Ausbeute an 1-Propenylbenzoat (**4.3-4a**) erhalten, allerdings verringerte sich dabei das (*Z*:*E*)-Verhältnis auf 1:1 (Eintrag 9).

Tabelle 9. Entwicklung des Katalysatorsystems für die Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern.



	Katalysator	mol %	Zeit (h)	Solvens	Ausbeute (%)	Z:E
1	[Pd(μ -Br)(P ^t Bu ₃) ₂]	0.50	16	Tol	97	2:1
2 ^[a]	PdCl ₂ (PhCN) ₂	1.00	"	"	8	1:1
3 ^[a]	PdCl ₂	"	"	"	6	1:1
4 ^[a]	Pd(OAc) ₂	"	"	"	0	–
5 ^[a]	Pd(dba) ₂	"	"	"	0	–
6	Pd(P ^t Bu ₃) ₂	"	"	"	0	–
7	P ^t Bu ₃	5.00	"	"	0	–
8	[Pd(μ -Br)(P ^t Bu ₃) ₂]	0.25	16	"	96	2:1
9	"	0.10	"	"	90	1:1
10	"	0.25	2	"	95	2:1
11 ^[b]	"	"	8	"	96	2:1
12	"	"	2	Hex	96	2:1
13	"	"	"	THF	94	2:1
14	"	"	"	Et ₂ O	97	2:1
15	"	"	"	CH ₂ Cl ₂	76	1:1
16	"	"	"	NMP	7	1:1
17	"	"	"	DMSO	0	–
18	"	"	"	EtOH	0	–

Reaktionsbedingungen: 1.00 mmol Allylbenzoat (**4.3-3a**), 50 °C, 2.00 mL Solvens. GC-Ausbeuten wurden unter Verwendung von *n*-Dodecan als internen Standard bestimmt. [a] 1.00 mol% P^tBu₃. [b] 25 °C.

In Anwesenheit von 0.25 mol% an Pd(I)-Dimer war die Reaktion bereits nach zwei Stunden vollständig (Eintrag 10). Selbst eine Absenkung der Temperatur auf 25 °C war möglich, jedoch musste die Reaktionszeit wieder erhöht werden, um einen vollständigen Umsatz zum gewünschten Enolester **4.3-4a** zu erreichen (Eintrag 11).

Die Überprüfung verschiedener Lösungsmittel zeigte, dass aprotische Lösemittel mit geringer Polarität, wie Toluol, *n*-Hexan, Diethylether oder Tetrahydrofuran (THF), ebenfalls in der Isomerisierungsreaktion eingesetzt werden können (Einträge 10, 12-14). Bei der Nutzung von chlorierten Lösungsmitteln konnte jedoch eine Verringerung der Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 15). Aprotisch polare sowie protische Lösungsmittel, wie *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Alkohole, inhibierten die Reaktion sogar fast vollständig (Einträge 16-18).

Die weiteren Untersuchungen, wie die Überprüfung der Anwendungsbreite, die Isomerisierung weiterer Allylverbindungen, die mechanistischen Untersuchungen sowie die asymmetrische Hydrierung diverser verzweigter Enolester, sind in der nachfolgenden Publikation aufgeführt. Diese Arbeiten sind in Kooperation mit Herrn Matthias F. Grünberg, Herrn Andreas Fromm und Dr. Bilal A. Khan entstanden. Dabei wurden die Experimente der nachfolgenden Publikation zum Großteil von mir durchgeführt. Dazu gehören die Optimierungsarbeiten zur Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern sowie zu den anderen ungesättigten Verbindungsklassen, die Überprüfung der Anwendungsbreite der Enolester, die experimentellen mechanistischen Untersuchungen und die asymmetrische Hydrierung der erhaltenen Enolester. Der Beitrag von Herrn Matthias F. Grünberg bestand in der Entdeckung der ursprünglichen Reaktivität des Katalysators. Außerdem unterstützte er mich bei der Synthese von drei Ausgangsverbindungen und der Isolierung von drei hergestellten Enolestern. Herr Bilal A. Khan synthetisierte zwei chirale Ester über asymmetrische Hydrierung der entsprechenden verzweigten Enolester und Herr Andreas Fromm fertigte die DFT-Rechnungen zur Aufklärung der katalytisch aktiven Spezies an. Deshalb wird dieses Thema auch ein Teil seiner Dissertation bilden.

“Reproduced with permission from: Patrizia Mamone, Matthias F. Grünberg, Andreas Fromm, Bilal A. Khan, Lukas J. Gooßen, *[Pd(μ-Br)(P^tBu₃)]₂ as a Highly Active Isomerization Catalyst: Synthesis of Enol Esters from Allylic Esters*. Copyright © 2012, American Chemical Society.



RightsLink®

Home

Account Info

Help



ACS Publications Title: High quality. High impact.

[Pd(μ -Br)(PtBu₃)₂] as a Highly Active Isomerization Catalyst: Synthesis of Enol Esters from Allylic Esters

Logged in as:
Patrizia Mamone

LOGOUT

Author: Patrizia Mamone, Matthias F. Grünberg, Andreas Fromm, Bilal A. Khan, and Lukas J. Gooßen

Publication: Organic Letters

Publisher: American Chemical Society

Date: Jul 1, 2012

Copyright © 2012, American Chemical Society

Quick Price Estimate

Permission for this particular request is granted for print and electronic formats, and translations, at no charge. Figures and tables may be modified. Appropriate credit should be given. Please print this page for your records and provide a copy to your publisher. Requests for up to 4 figures require only this record. Five or more figures will generate a printout of additional terms and conditions. Appropriate credit should read: "Reprinted with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.

I would like to... reuse in a Thesis/Dissertation

Requestor Type Author's Employer

Portion Full article

Format Print and Electronic

Will you be translating? No

Select your currency EUR - €

Quick Price Click Quick Price

This service provides permission for reuse only. If you do not have a copy of the article you are using, you may copy and paste the content and reuse according to the terms of your agreement. Please be advised that obtaining the content you license is a separate transaction not involving Rightslink.

[Pd(μ -Br)(P^tBu₃)₂] as a Highly Active Isomerization Catalyst: Synthesis of Enol Esters from Allylic Esters

Patrizia Mamone, Matthias F. Grünberg, Andreas Fromm, Bilal A. Khan, and Lukas J. Gooßen*

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

goossen@chemie.uni-kl.de

Received June 6, 2012

ABSTRACT



The dimeric Pd(I)-complex [Pd(μ -Br)(P^tBu₃)₂] was found to be highly active for catalyzing double-bond migration in various substrates such as unsaturated ethers, alcohols, amides, and arenes, under mild conditions. It efficiently mediates the conversion of allylic esters into enol esters, rather than inserting into the allylic C–O bond. The broad applicability of this reaction was demonstrated with the synthesis of 22 functionalized enol esters.

Enol esters are important precursors in a variety of organic transformations such as aldol- and Mannich type reactions,¹ asymmetric hydrogenations,² cycloadditions,³ or other cyclization reactions to afford, e.g., heterocycles or chromones.⁴ They are employed as auxiliary reagents in the desymmetrization of alcohols,⁵ as well as in the synthesis of vinylic amino alcohols and diols.⁶

Classical approaches to their synthesis involve transesterification between alkyl esters and enol acetates, or

O-acylation of enolates.⁷ However, these require stoichiometric amounts of bases, acids, or toxic mercury salts. Modern, catalytic syntheses of enol esters include the Zr-catalyzed methylalumination of alkynes,⁸ the Cu-catalyzed oxidative esterification of aldehydes with β -dicarbonyl compounds,⁹ the Au-catalyzed intramolecular rearrangements of propargylic esters and alcohols,¹⁰ the Fe-catalyzed asymmetric coupling of ketenes with aldehydes,¹¹ and the addition of carboxylic acids to alkynes catalyzed by Ru,¹² Ru–Re,¹³ or Rh complexes.¹⁴

(1) (a) Yanagisawa, A.; Matsumoto, Y.; Asakawa, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 892. (b) Isambert, N.; Cruz, M.; Arévalo, M. J.; Gómez, E.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4199.

(2) (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. (b) Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; De Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267. (c) Erre, G.; Enthaler, S.; Junge, K.; Gladiali, S.; Beller, M. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 471.

(3) Urabe, H.; Suzuki, D.; Sasaki, M.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4036.

(4) (a) Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068. (b) Széll, T. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2041.

(5) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Mino, T.; Rajapaksa, N. S. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 7648.

(6) (a) Keinicke, L.; Fristrup, P.; Norrby, P.-O.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15756. (b) Lombardo, M.; Morganti, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 997. (c) Liu, M.; Sun, X.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 10217.

(7) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley & Sons, New York, 2001; p 486.

(8) DeBergh, J. R.; Spivey, K. M.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7828.

(9) Yoo, W.-J.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6266.

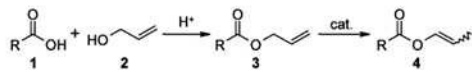
(10) (a) Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585. (b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750. (d) *Angew. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062.

(11) Schaefer, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4606.

(12) Schaefer, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.

(13) (a) Gooßen, L. J.; Gooßen, K.; Rodríguez, N.; Blanchot, M.; Linder, C.; Zimmermann, B. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725. (b) Dragutan, V.; Dragutan, I.; Delaude, L.; Demonceau, A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 765. (c) Dixneuf, P. H.; Bruneau, C.; Dérien, S. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1065.

Scheme 1. Synthesis of Enol Esters via Catalytic Isomerization



The catalytic isomerization of allylic esters to enol esters would be an attractive alternative to the above approaches, because the starting materials are easily accessible by esterification of carboxylic acids (Scheme 1). However, because of the weak thermodynamic driving force for the double-bond migration and the tendency of many metal catalysts to insert into the C(allyl)–O bond with formation of stable carboxylate complexes,¹⁵ this reaction is beyond the performance limit of most isomerization catalysts. Even for unsubstituted allyl esters, only two reports of double-bond migrations exist. Iranpoor et al. found that stoichiometric amounts of $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ promote this reaction when irradiated with UV light.¹⁶ Krompiec et al. achieved up to eight catalytic turnovers for the double-bond migration, along with C(allyl)–O bond cleavage, using the ruthenium hydride complex $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$.¹⁷ Mechanistic studies by Tokunaga et al. confirmed the low catalytic activity of Ru complexes for this type of substrate.¹⁸

In the context of our research on isomerizing functionalizations of fatty acids,¹⁹ we had thoroughly investigated the activity of various isomerization methods involving acid²⁰ or base mediators,²¹ as well as metal catalysts reported for the isomerization of alkenes,²² allylic benzenes,²³ allylic ethers,^{15,24} allylic silyl ethers,²⁵

alkenyl alcohols,²⁶ allylic amines and amides.²⁷ However, none of these systems permitted to convert our test substrate, oleic acid, into an equilibrium mixture of isomers within a few hours at catalyst loadings below 1%.¹⁹

In our search for new lead structures for highly active isomerization catalysts, reports by Mingos/Vilar and Hartwig on the dimeric palladium complex $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]$ caught our attention.²⁸ They discovered that this unusual, dimeric Pd^{I} species, which has found applications in catalytic cross-coupling reactions,²⁹ can be converted into hydridopalladium(II) complexes under remarkably mild conditions. We reasoned that a metal complex with such strong tendency to form Pd–H species, which are known to add across C=C double-bonds,^{22,30} should also be an excellent catalyst for alkene isomerization. Indeed, oleic acid was converted to an equilibrium mixture of double-bond isomers with only 0.5 mol % of $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]$ within less than an hour.³¹

The high activity of this one-component system led us to evaluate the catalytic activity of the Pd^{I} dimer as the catalyst for double-bond migrations in a range of standard test substrates. As a reference system, we used a mixture of $\text{Pd}(\text{dba})_2$, isobutyl chloride, and tri(*tert*-butyl)-phosphine. This catalyst has been shown by Lindhardt and Skrydstrup to set new standards with regard to catalytic activity and functional group tolerance for single-carbon migrations of various double bonds.³² The examples in Scheme 2 demonstrate that the Pd^{I} dimer is an effective catalyst for double-bond migrations in allylic arenes (**5**), amides (**7**), ethers (**9**), and alcohols (**11** and **13**). In each case, the catalyst loading was reduced to the minimum effective level, in order to differentiate between the systems. For all substrate classes, the Pd^{I} dimer compared favorably even to the state-of-the-art Pd-catalyst for single-carbon migration of the double-bond. It is also able to move the bond over longer alkyl chains. Thus, hexanal (**14**) was obtained from 5-hexen-1-ol (**13**) in high yield and selectivity.

The most striking result obtained in this series of test reactions was that allyl benzoate (**3a**) was cleanly converted to the corresponding enol ester **4a**. Using only 0.25 mol % of Pd^{I} in toluene, near-quantitative conversion to 1-propenyl benzoate (**4a**) was achieved within 2 h at 50 °C, with a product (*E/Z*)-ratio of 1:2. The only other component detected in the reaction mixture was 2% of the

- (13) Ye, S.; Leong, W. K. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1216.
 (14) Lumbroso, A.; Koschker, P.; Vautravers, N. R.; Breit, B. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2386.
 (15) Kužnik, N.; Krompiec, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 222.
 (16) (a) Iranpoor, N.; Imanieh, H.; Iran, S.; Forbes, E. J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2955. (b) Iranpoor, N.; Mottaghinejad, E. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 399.
 (17) Krompiec, S.; Kuznik, N.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Mrzigod, J.; Torz, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *253*, 132.
 (18) Four days at 80 °C were required to achieve 92% conversion of allyl benzoate: Nakamura, A.; Hamasaki, A.; Goto, S.; Utsunomiya, M.; Tokunaga, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 973.
 (19) Ohlmann, D. M.; Gooßen, L. J.; Dierker, M. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 9508.
 (20) Lee, P. H.; Kang, D.; Choi, S.; Kim, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3470.
 (21) For examples, see: (a) Sagoet, O.; Monteux, D.; Langlois, Y.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7019. (b) Su, C.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5378.
 (22) For examples, see: (a) Harrod, J. F.; Chalk, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3491. (b) Casey, C. P.; Cyr, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2248. (c) Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592.
 (23) For examples, see: (a) Lastra-Barreira, B.; Francos, J.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Green Chem.* **2011**, *13*, 307. (b) Golborn, P.; Scheinmann, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2870. (c) Mayer, M.; Welther, A.; von Wangelin, A. J. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1567.
 (24) For examples, see: (a) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Miyaura, N. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2383. (b) Carless, H. A.; Haywood, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 980. (c) Crivello, J. V.; Kong, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6745.
 (25) Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4906.
 (26) (a) Van der Drift, R. C.; Bouwman, E.; Drent, E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 1. (b) Uma, R.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 27.

- (27) (a) Krompiec, S.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Ignasiak, H. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1819. (b) Escoubet, S.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *18*, 3855.
 (28) (a) Durà-Vilà, V.; Mingos, D. M. P.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 198. (b) Durà-Vilà, V.; Mingos, D. M. P.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. *Chem. Commun.* **2000**, 1525. (c) Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5842.
 (29) (a) Colacot, T. J. *Platinum Met. Rev.* **2009**, *53*, 183. (b) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 676. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686. (c) Proutiere, F.; Aufiero, M.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 606.
 (30) Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 799.
 (31) This reactivity has also been exploited in isomerizing olefin metatheses: Ohlmann, D. M.; Tschauer, N.; Stockis, J.-P.; Gooßen, K.; Dierker, M.; Gooßen, L. J. submitted for publication (2012).
 (32) Gauthier, D.; Lindhardt, A. T.; Olsen, E. P. K.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998.

Scheme 2. Double-Bond Migration with the Pd^I Catalyst³³

Starting material	Reaction conditions	Pd(I)-dimer catalyst yield, (E:Z)	reference system yield, (E:Z)
	0.05 mol % [Pd], Tol, 50 °C, 2 h	96% (>20:1)	49% (>20:1)
	0.3 mol % [Pd], Tol, 50 °C, 4 h	91% (>20:1)	77% (7:1)
	1 mol % [Pd], Et ₂ O, 50 °C, 2 h	94% (1:2)	38% (1:2)
	0.05 mol % [Pd], Et ₂ O, 50 °C, 0.5 h	80%	2%
	3 mol % [Pd], THF, 50 °C, 16 h	94%	7%
	0.5 mol % [Pd], Tol, 50 °C, 2 h	96% (1:2)	4% (1:1)

starting material **3a**, which did not disappear even after a prolonged reaction time, indicating that the equilibrium had been reached. In view of the rich chemistry of allylic acetate activation by palladium catalysts, it was surprising that no trace of benzoic acid arising from C(allyl)–O bond cleavage was observed.^{34,15}

Encouraged by the observation that equilibration occurs so rapidly and that its position lies so far on the side of the enol esters, we optimized the catalyst loading and reaction conditions³³ and then explored the scope of the reaction protocol. As can be seen from the examples in Table 1, the reaction is broadly applicable with regard both to the carboxylate and allyl alcohol side of the esters.³⁵

Allylic esters of electron-rich and electron-deficient aromatic (**4a–i**), heteroaromatic (**4j,k**), aliphatic (**4l–o**), and cinnamic (**4p**) carboxylates were successfully converted.

A variety of functionalities including alkoxy (**4c,d**), hydroxy (**4g**), amino (**4h**), nitro (**4i**), and keto groups (**4o**) were tolerated. Even halogen-containing substrates reacted smoothly without any indication of competing Heck-type reactions (**4e,f**). In all cases, (E:Z)-ratios between 1:2 and 1:5 were obtained.

The allyl residue can be linear or branched in the 1- and/or 2-positions (**4q–v**). Enol esters branched in the 1-position are of considerable interest as substrates for

Table 1. Isomerization of Allylic Esters to Enol Esters^f

product	yield [%]/(E:Z)	product	yield [%]/(E:Z)
	90 (1:2)		97 ^{a,c} (1:2)
	98 (1:2)		89 (1:2)
	90 (1:2)		80 (1:2)
	91 (1:2)		88 (1:2)
	73 (1:2)		96 (1:2)
	91 ^a (1:2)		83 ^a (1:3)
	98 ^b (1:2)		93 ^a (1:3)
	91 ^b (1:2)		95 ^a (1:3)
	87 ^b (1:1)		87 ^{a,d} (1:5)
	56 ^b (1:2)		88 ^{a,d} (1:5)
	76 (1:2)		77 ^a

^a [Pd(μ -Br)(P^tBu₃)₂] (0.50 mol %). ^b [Pd(μ -Br)(P^tBu₃)₂] (2.50 mol %). ^c Yield and (E/Z)-selectivity was determined by NMR with anisole as internal standard. ^d 25 °C, 10% of other isomers. ^e [Pd(μ -Br)(P^tBu₃)₂] (1.00 mol %). ^f Reaction conditions: Allylic esters **1a–v** (1.00 mmol), [Pd(μ -Br)(P^tBu₃)₂] (0.25 mol %), 2 mL of toluene, 50 °C, 16 h, isolated yields. (E/Z)-selectivity was determined by GC.

enantioselective hydrogenations, but because of their limited availability, there are only few reports on such reactions.^{2,36} We were thus pleased to find that compounds **4q–u** can be hydrogenated in high yields and enantiomeric excess (Scheme 3).³⁷ This demonstrates the viability of

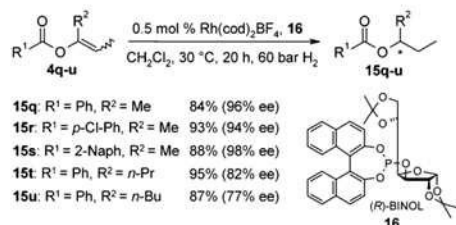
(37) Reetz, M. T.; Goossen, L. J.; Meiswinkel, A.; Paetzold, J.; Jensen, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3099.

(33) For details, see the Supporting Information.

(34) Weaver, J. D.; Recio, A., III; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846.

(35) Synthesis of 1-propenyl benzoate (**4a**): Under a nitrogen atmosphere, a 50 mL vessel was charged with di- μ -bromobis(tri-*tert*-butylphosphine)dipalladium(I) (27.2 mg, 35.0 μ mol), allyl benzoate (**3a**) (1.76 g, 10.0 mmol), and toluene (20 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 16 h, diluted with diethyl ether (40 mL), and filtered through a pad of celite (5 g), and the solvent was removed in vacuo (50 mbar, 40 °C). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, diethyl ether/*n*-pentane gradient) to give prop-1-enyl benzoate (**4a**) (1.65 g, 94% yield, E:Z 1:2) as colorless liquid.

(36) (a) Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, Z.; Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 516. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 578. (b) Jung, H. M.; Koh, J. H.; Kim, M.-J.; Park, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2487. (c) Wu, S.; Wang, W.; Tang, W.; Lin, M.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4495.

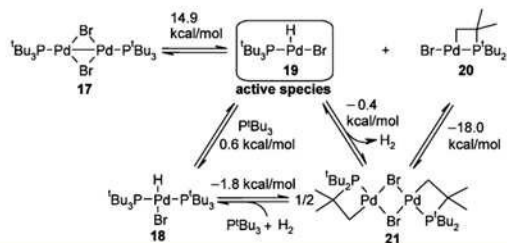
Scheme 3. Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Enol Esters

enantioselective syntheses via a double-bond isomerization/asymmetric hydrogenation sequence.

In order to evaluate how the catalytically active species may form from the Pd^I dimer, we calculated the standard Gibbs free energy ($\Delta_R G^\ominus$) for the formation of various Pd-hydride species using the B3LYP density functional.³³ The lowest energy expenditure was calculated for the formation of Pd hydride **19** along with the monomeric palladacycle **20** ($\Delta_R G^\ominus = 14.9$ kcal/mol) (see Table S3 (Supporting Information) and Scheme 4). Since this reaction proceeds via an endergonic pathway, the driving force for the formation of **19** is the concomitant dimerization of **20** to the stable palladacycle **21** ($\Delta_R G^\ominus = -18$ kcal/mol).

The Pd–H complex **19** likely acts as the catalytically active species, but because of its high reactivity, we were not surprised to detect the oxidized dimeric palladacycle **21** as major signal when monitoring the catalytic reaction by ¹H and ³¹P NMR (³¹P NMR: –8.6 ppm). A minor signal at –9.0 ppm also appeared, which might originate from an isomer of **21**. It is known that **21** can also form from Pd–H species **18**, with concomitant release of a phosphine and hydrogen gas.³⁸ Moreover, **21** may result from the decomposition of **19** after it has achieved the double bond migration. Another experimental result that supports **19** as the catalytically active species is that upon trapping with tri-*tert*-butylphosphine, the more stable bis(*tert*-butylphosphino)palladium hydride complex **18** was detected (¹H NMR: triplet at –15.6 ppm).^{28a}

(38) Clark, H. C.; Goel, A. B.; Goel, S. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, C29.

Scheme 4. Proposed Activation of the Pd^I Dimer

Starting from **19**, a possible mechanism for the isomerization reaction would involve an insertion of the alkene into the Pd–hydride **19** followed by β -hydride elimination with formation of the isomerized olefin and regeneration of the initial Pd–hydride **19**. Further mechanistic investigations to elucidate the origin of the high isomerization activity of $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2$ are underway.

In conclusion, the Pd^I dimer $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2$ possesses a new level of reactivity for catalyzing double bond migrations in a wide range of unsaturated substrate classes. It even catalyzes the isomerization of allylic esters to the corresponding enol esters, which are valuable starting materials, e.g., for asymmetric hydrogenation.

Acknowledgment. We thank D. Halter and Dr. W. Dzik (TU Kaiserslautern) for technical assistance, NanoKat, the DFG (SFB-TRR 88 “3MET”), the Landesgraduiertenstiftung Rheinland-Pfalz (fellowships to P.M., M.F.G., and A.F.) and the HEC Pakistan (fellowship to B.A.K.) for financial support, and Umicore for the donation of catalyst metals.

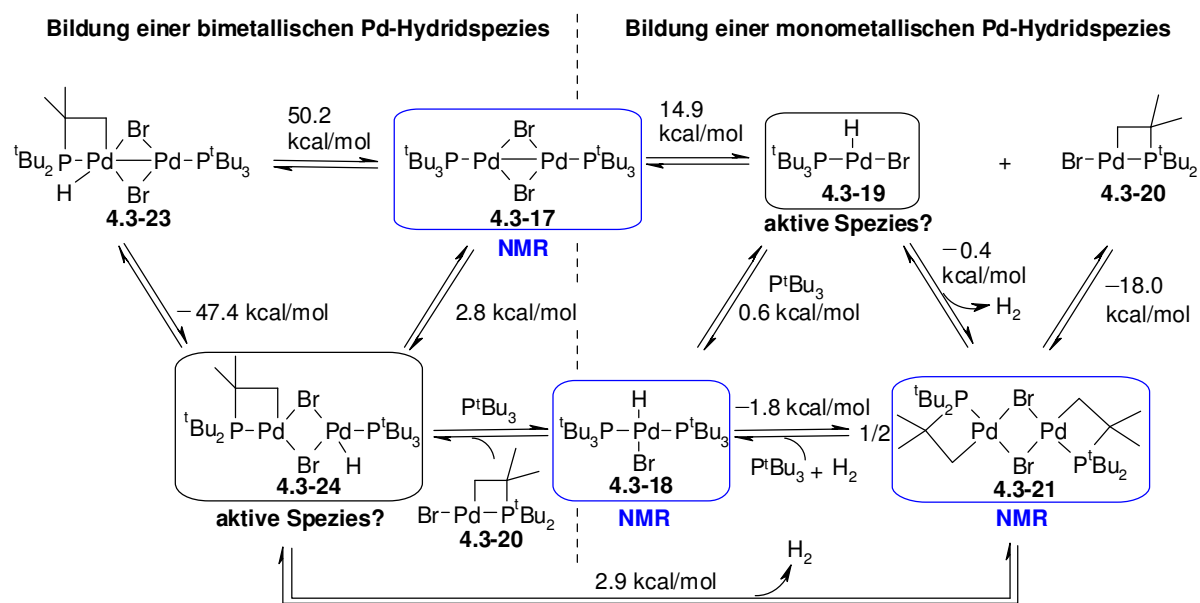
Supporting Information Available. Screening table, experimental procedures, characterization of all new compounds, and data of DFT calculations. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

The authors declare no competing financial interest.

4.3.3 Vertiefende Diskussion der mechanistischen Untersuchungen

Durch den erstmaligen Einsatz des Pd(I)-Dimers in Isomerisierungsreaktionen ist sein außergewöhnliches Reaktionsverhalten in diesen Transformationen bislang ungeklärt. Daher wurden erste mechanistische Studien angefertigt, um einen näheren Einblick in den Reaktionsverlauf sowie in die Bildung der katalytisch aktiven Spezies aus dem Pd(I)-Dimer zu erhalten.

Zuerst wurde die Reaktion mittels *in situ* ^1H - und ^{31}P -NMR spektroskopischen Untersuchungen des Reaktionsgemisches aus Allylbenzoat (**4.3-3a**) und katalytischen Mengen an Pd(I)-Dimer in Toluol- d_8 bei 25 °C verfolgt. Diese Untersuchungen zeigten eine schnelle Umsetzung des Allylesters **4.3-3a** zu einem (*E/Z*)-Gemisch an Enolester **4.3-4a** in weniger als acht Stunden (Kap. 6.5.4). Während dieser Zeitspanne konnte nur das Pd(I)-Dimer **4.3-17** und die Bildung des bimetallichen Palladazyklus **4.3-21** über ^{31}P -NMR Spektroskopie beobachtet werden (Schema 15).

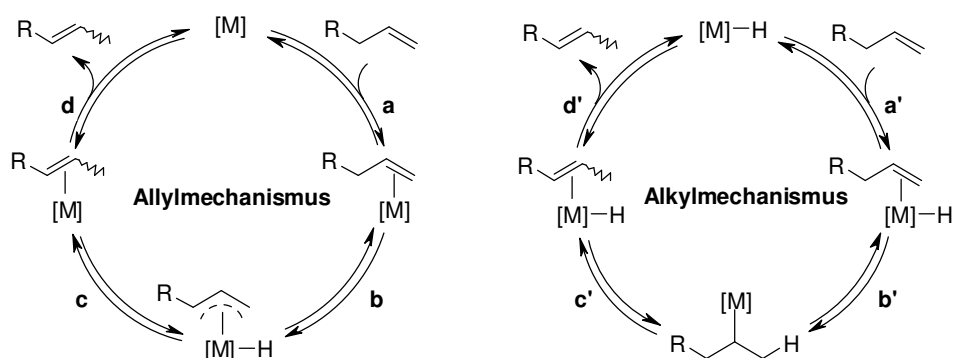


Die Entstehung dieses bimetallichen Palladazyklus **4.3-21** lässt sich durch eine oxidative Addition der Palladiumzentren des Pd(I)-Dimers **4.3-17** in die C–H-Bindung seines Tris(*tert*-butyl)phosphinliganden erklären, was zunächst zu einer Palladiumhydridspezies führen müsste. Diese könnte wiederum die katalytisch aktive Spezies für die Doppelbindungsisomerisierung sein.

Des Weiteren zeigte die spektroskopische Verfolgung einer Toluollösung des Pd(I)-Dimers ohne Zusatz des Allylestere **4.3-3a** über mehrere Tage, dass sich der Palladazyklus **4.3-21** auch unabhängig von einem zugesetzten Substrat bilden kann. Da hierbei ebenfalls keine Palladiumhydridspezies nachgewiesen werden konnte, wurde dasselbe Experiment wiederholt und diesmal Tris(*tert*-butyl)phosphin als Abfangreagenz zugegeben. Damit konnte erstmals die Palladiumhydridspezies **4.3-18** im $^1\text{H-NMR}$ detektiert werden. Diese beobachtete Palladiumhydridspezies **4.3-18** ist wahrscheinlich nicht die katalytisch aktive Spezies, da durch die zwei Tris(*tert*-butyl)phosphinliganden am gleichen Palladiumatom keine Koordinationsmöglichkeit für das Alken mehr besteht. Die Bildung dieser Spezies **4.3-18** lässt jedoch darauf schließen, dass eine weitere Palladiumhydridspezies während des Reaktionsprozesses generiert wird, die möglicherweise die katalytisch aktive Spezies ist.

Im Allgemeinen kann die Isomerisierung von Doppelbindungen über zwei mögliche Reaktionsmechanismen verlaufen, und zwar über den Allyl- oder Alkylmechanismus.⁹³

Beim Allylmechanismus kommt es direkt zur Assoziation des Alkens an den Metallkatalysator (**Schema 16**, linker Mechanismus, **a**). Danach wandert ein Wasserstoffatom aus der Allylposition des Alkens unter Ausbildung einer Metall- η^3 -allylhydridspezies zum Metall (**b**). Das Hydrid wird dann auf das andere Kohlenstoffatom übertragen und ein neuer Metallalkenkomplex entsteht (**c**). Zuletzt kommt es zur Dissoziation des isomerisierten Alkens und der ursprüngliche Katalysator wird regeneriert (**d**).



Schema 16. Zwei mögliche Mechanismen zur Doppelbindungsisomerisierung in Alkenen.

Im Gegensatz dazu ist beim Alkylmechanismus eine Metallhydridspezies die katalytisch aktive Ausgangsstufe, die im ersten Schritt an die Doppelbindung koordiniert (rechter Mechanismus, **a'**). Anschließend erfolgt eine migratorische Insertion des Alkens in die Metallhydridbindung und es kommt zur Bildung einer Metallalkylspezies (**b'**). Nach einem

β -Hydrid-Eliminierungsschritt (**c'**) erhält man das isomerisierte Alken und das Metallhydrid wird zurückgebildet (**d'**).

Das Auftreten einer intermediären Palladiumhydridspezies lässt daher vermuten, dass die Isomerisierungsreaktion über den Alkylmechanismus verläuft.

Ob die katalytisch aktive Palladiumhydridspezies jedoch monometallischer (**4.3-19**) oder bimetallischer Natur (**4.3-24**) ist, ist bislang noch unbekannt (**Schema 15**). Um diese Frage zu klären, wurden von Herrn Andreas Fromm DFT-Berechnungen angefertigt. Bei diesen Untersuchungen konnte bisher nur ein plausibler Reaktionspfad für die Bildung der monometallischen Palladiumhydridspezies **4.3-19** gefunden werden. Von allen berechneten Möglichkeiten wies dieser Weg die niedrigste Reaktionsenthalpie von $\Delta_{\text{R}}G^{\ominus} = 14.9$ kcal/mol auf. Für eine bei Umgebungstemperatur verlaufende Reaktion ist dieser Wert immer noch hoch und würde einen endergonischen Reaktionspfad beschreiben. Somit ließe sich die Bildung der monometallischen Palladiumhydridspezies **4.3-19** nur durch die Dimerisierung des monometallischen Palladazyklus **4.3-20** zum bimetallischen Palladazyklus **4.3-21** als Triebkraft erklären ($\Delta_{\text{R}}G^{\ominus} = -18.0$ kcal/mol).

Diese bisherigen Ergebnisse überzeugen deshalb nicht vom monometallischen Charakter der aktiven Palladiumhydridspezies. Stattdessen sprechen mehrere Indizien für die Bildung einer bimetallischen Palladiumhydridverbindung. So weist das Pd(I)-Dimer **4.3-17** ein anderes Reaktionsverhalten als die meisten monometallischen Katalysatoren auf. Im Gegensatz zu letzterem kann das Pd(I)-Dimer **4.3-17** selbst bei geringen Katalysatorbeladungen von bis zu 0.05 mol% und sehr milden Temperaturen von bis zu 10 °C die Doppelbindungs-isomerisierung von diversen ungesättigten Verbindungen vermitteln. Darüber hinaus besitzt es eine größere Anwendungsbreite als die meisten monometallischen Katalysatoren und kann sogar Allylester isomerisieren, die normalerweise in Anwesenheit der meisten monometallischen Katalysatoren gespalten werden.⁸⁵⁻⁸⁷ Des Weiteren benötigen die meisten monometallischen Katalysatoren zur Ausbildung einer Metallhydridspezies Aktivierungsreagenzien, wie beispielsweise anorganische Hydridendonoren (NaH, NaBH₄ oder LiAlH₄), Alkylmetallverbindungen (Alkylolithium, -aluminium oder -grignardreagenzien), Brønsted-Säuren (HCl oder HBF₄), Wasserstoff, Silanhydridverbindungen, Säurechloride mit α -ständigen Wasserstoffatomen oder primäre Alkohole in Gegenwart einer Alkalibase.⁹⁴ Im Gegensatz dazu, generiert das Pd(I)-Dimer diese *in situ* auch ohne Zusatz von Additiven und das bereits bei sehr milden Bedingungen. Diese hohe Aktivität des Pd(I)-Dimers **4.3-17** lässt darauf schließen, dass das zweite Palladiumzentrum einen entscheidenden Einfluss auf den

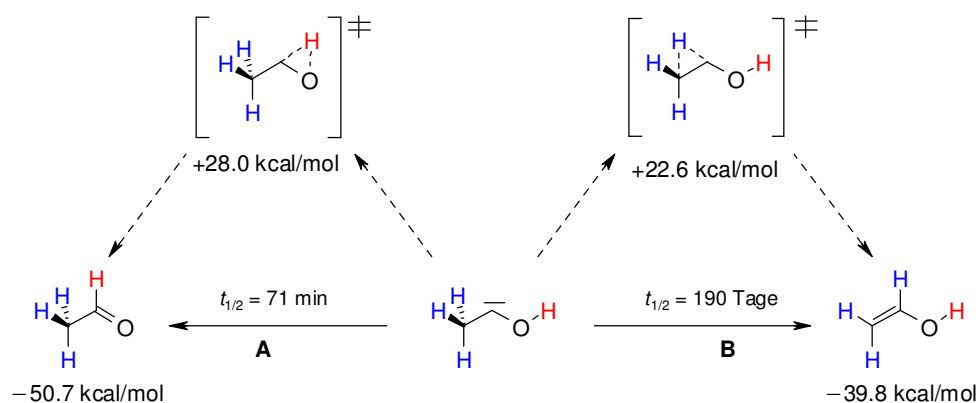
Reaktionsverlauf ausüben muss. Hinzu kommt, dass bisher ohne Zusatz von überschüssigem Phosphin nur bimetallische Komplexe spektroskopisch nachgewiesen werden konnten. Weiterhin zeigte die visuelle Verfolgung der Isomerisierungsreaktion, dass die Reaktionslösung ihre, durch das Pd(I)-Dimer resultierende, dunkelgrüne Farbe langsam nach gelb verändert, was wiederum die typische Farbe des bimetallischen Palladazyklus **4.3-21** ist. Das weist darauf hin, dass der Pd(I)-Dimer nur ein Präkatalysator ist, der im Gleichgewicht mit seiner katalytisch aktiven Palladiumhydridspezies steht, die sich langsam unter Abspaltung von Wasserstoff zum bimetallischen Palladazyklus **4.3-21** umsetzt.

Daher wurden auch erste Berechnungen zur Bildung einer bimetallischen Palladiumhydridspezies durchgeführt. Die direkte Bildung der wahrscheinlichsten bimetallischen Palladiumhydridverbindung **4.3-24** aus dem Pd(I)-Dimer **4.3-17** würde sogar eine geringere freie Reaktionsenthalpie besitzen ($\Delta_{\text{R}}G^{\ominus} = 2.8 \text{ kcal/mol}$), als die Generierung der monometallischen Palladiumhydridspezies **4.3-19** ($\Delta_{\text{R}}G^{\ominus} = 14.9 \text{ kcal/mol}$). Jedoch müsste der erste Schritt zur Bildung von Spezies **4.3-24** über eine oxidative Addition führen, die die Verbindung **4.3-23** liefern würde. Dafür erhält man rechnerisch eine so hohe freie Reaktionsenthalpie ($\Delta_{\text{R}}G^{\ominus} = 50.2 \text{ kcal/mol}$), dass dieser Reaktionspfad nicht mit einem Reaktionsverlauf bei milden Temperaturen korrelieren würde. An dieser Stelle müssten nun weitere Reaktionspfade zur Bildung der Palladiumhydridspezies **4.3-24** berechnet werden, um einen energetisch günstigeren Weg zu ermitteln. Falls durch diese Untersuchungen kein plausibler Reaktionspfad erhalten werden kann, müsste die Bildung der Palladiumhydridspezies **4.3-24** über einen Tunneleffekt oder sogar die Bildung einer anderen Palladiumhydridspezies in Betracht gezogen werden. Deshalb müssten weitere Berechnungen zur Bildung anderer möglicher Palladiumhydridspezies angefertigt und zeitgleich nähere Untersuchungen zu einem Reaktionsverlauf über einen Tunneleffekt durchgeführt werden.

Bei diesen sogenannten quantenmechanischen Tunneln können Elektronen sowie leichte Atome eine Energiebarriere durchdringen, obwohl sie nicht die notwendige Energie zur Überwindung dieser Aktivierungsbarriere besitzen.⁹⁵ Dies ist dann möglich, wenn der Reaktionsweg eine hohe aber dafür schmale Energiebarriere beinhaltet. Solch ein Tunneleffekt erkennt man meistens daran, dass trotz fehlender thermischer Aktivierung die Reaktion dennoch eintritt.

Dieser Effekt konnte von den Arbeitsgruppen um Schreiner und Allen durch eine Kombination aus experimentellen Untersuchungen und theoretischen Berechnungen an der Verbindung Methylhydroxycarben nachgewiesen werden (**Schema 17**).⁹⁶ Trotz extrem tiefen

Temperaturen ($-263.15\text{ }^{\circ}\text{C}$) reagierte das Carben in einer [1,2]-Wasserstoffwanderung zum Acetaldehyd, indem es einfach die hohe energetische Barriere von 28 kcal/mol durchtunnelte (Weg **A**). Während die analoge Isomerisierung zum entsprechenden Vinylalkohol sogar eine geringere Energiebarriere von 22.6 kcal/mol besitzt und dessen Bildung kinetisch begünstigt gewesen wäre (Weg **B**), verlief die Reaktion dennoch bevorzugt über den Reaktionsweg mit der höheren Aktivierungsenergie (Weg **A**). Eine Erklärung dafür lieferten die Berechnungen der Tunnelhalbwegszeiten ($t_{1/2}$) der beiden Reaktionspfade. Diese zeigten, dass die Isomerisierung zum Vinylalkohol mit einer Tunnelhalbwegszeit von 190 Tagen ein wesentlich breiteres Energieprofil aufweist als die [1,2]-Wasserstoffwanderung zum Acetaldehyd ($t_{1/2} = 71\text{ min}$) und somit das Tunneln durch diese Energiebarriere weniger begünstigt ist. Dadurch konnten Schreiner und Allen zeigen, dass durch eine Tunnelkontrolle chemische Reaktionen in eine Richtung gelenkt werden können, die nicht durch das etablierte Prinzip „kinetische versus thermodynamische Kontrolle“ vorhergesagt werden können.⁹⁷



Schema 17. Umsetzung von Methylhydroxycarben; Angabe der berechneten relativen Energien ΔH_0 (in kcal/mol) für die Übergangszustände und die Produkte.

In Bezug auf die Bildung einer Palladiumhydridspezies aus dem Pd(I)-Dimer könnte zur Bestimmung eines möglichen Tunneleffekts auf ähnliche mechanistische Untersuchungen zurückgegriffen werden.

So ist beispielsweise ein stark erhöhter Wert für den kinetischen Isotopeneffekt ein Indiz für einen Reaktionsverlauf über quantenmechanisches Tunneln.⁹⁵ Während der klassische Wert für den kinetischen Isotopeneffekt die Obergrenze von 7 besitzt, ist der kinetische Isotopeneffekt von Reaktionen mit einem Tunneleffekt um ein vielfaches höher. Es gibt mehrere Vermutungen, woran dieser Effekt liegen könnte. Zum einen könnte durch die erhöhte Masse des Deuteriums das quantenmechanische Tunneln weniger begünstigt werden,

so dass die Reaktion nun bevorzugt den klassischen Weg über die Energiebarriere wählt. Zum anderen besitzt die isotope markierte Spezies eine niedrigere Nullpunktschwingungsenergie, wodurch die zu durchtunnelnde Energiebarriere breiter wird.

Für die Bestimmung des kinetischen Isotopeneffekts müsste somit die Umsetzung des Pd(I)-Dimers **4.3-17** zum bimetallicen Palladazyklus **4.3-21** spektroskopisch mit internem Standard verfolgt werden. Zusätzlich muss ein perdeuteriertes Analogon des Pd(I)-Dimers **4.3-17-d** synthetisiert werden und dessen Umsetzung zum perdeuterierten bimetallicen Palladazyklus **4.3-21-d** bei gleicher Reaktionstemperatur und -zeit ebenfalls verfolgt und daraus der Wert für den kinetischen Isotopeneffekt bestimmt werden. Wenn der erhaltene Wert höher als 7 ist, lässt dies auf einen Tunneleffekt schließen.

Um schließlich zu eruieren, ob der mögliche Reaktionspfad über einen Tunneleffekt zur Bildung des bimetallicen Palladazyklus **4.3-21** über eine monometallische **4.3-19** oder bimetalliche Palladiumhydridspezies **4.3-24** verläuft, müssten als nächstes mit Hilfe von computergestützten theoretischen Berechnungen die Übergangszustände zu den einzelnen Zwischenstufen der beiden möglichen Reaktionswege bestimmt werden, um so die theoretisch zu überwindenden Aktivierungsenergien dieser beiden Pfade zu erhalten. Gleichzeitig könnte man versuchen mit kinetischen Untersuchungen die Aktivierungsenergie experimentell zu bestimmen. Wenn diese Barriere niedriger als die theoretisch berechneten Barrieren liegt, könnte das durch einen Tunneleffekt verursacht worden sein.^{95, 96} Die theoretisch berechneten Aktivierungsenergien könnte man schließlich durch den Tunneleffekt korrigieren. Der Wert, der mit der experimentell bestimmten Energiebarriere übereinstimmt, gehört vermutlich zum bevorzugten Reaktionspfad. Zusätzlich könnten die möglichen Tunnelgeschwindigkeiten der jeweiligen Energiebarrieren der beiden Reaktionspfade über die monometallische sowie bimetalliche Palladiumhydridspezies **4.3-19** und **4.3-24** berechnet werden.⁹⁶ Über die daraus erhaltene Tunnelhalbwertszeit kann man schließlich eine Aussage über die Breite der Energiebarrieren treffen, die die Tunnelkontrolle bestimmt. Der Reaktionspfad mit der niedrigeren Tunnelhalbwertszeit wäre dann bevorzugt.

Weiterhin könnte man auf weitere Messmethoden zurückgreifen mit denen man die Entstehung des Palladazyklus verfolgen könnte und dadurch ein besseres Verständnis für den Reaktionsverlauf erhält. Beispielsweise könnten durch Vermessung der Reaktionslösung sowie der reinen Lösung des Pd(I)-Dimers **4.3-17** mittels ESI-MS mögliche *in situ* generierte monometallische oder bimetalliche Palladiumspezies identifizieren werden, die eine Aussage

über die Bildung einer monometallischen oder bimetallichen Palladiumhydridspezies zulassen.

Diese theoretischen und experimentellen Untersuchungen konnten im Rahmen dieser Doktorarbeit nur teilweise durchgeführt werden und sind im Moment noch in Bearbeitung.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden drei neue nachhaltige katalytische Verfahren ausgehend von Carbonsäuren und deren Derivaten entwickelt.

Ortho-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren mit Carbonsäureanhydriden

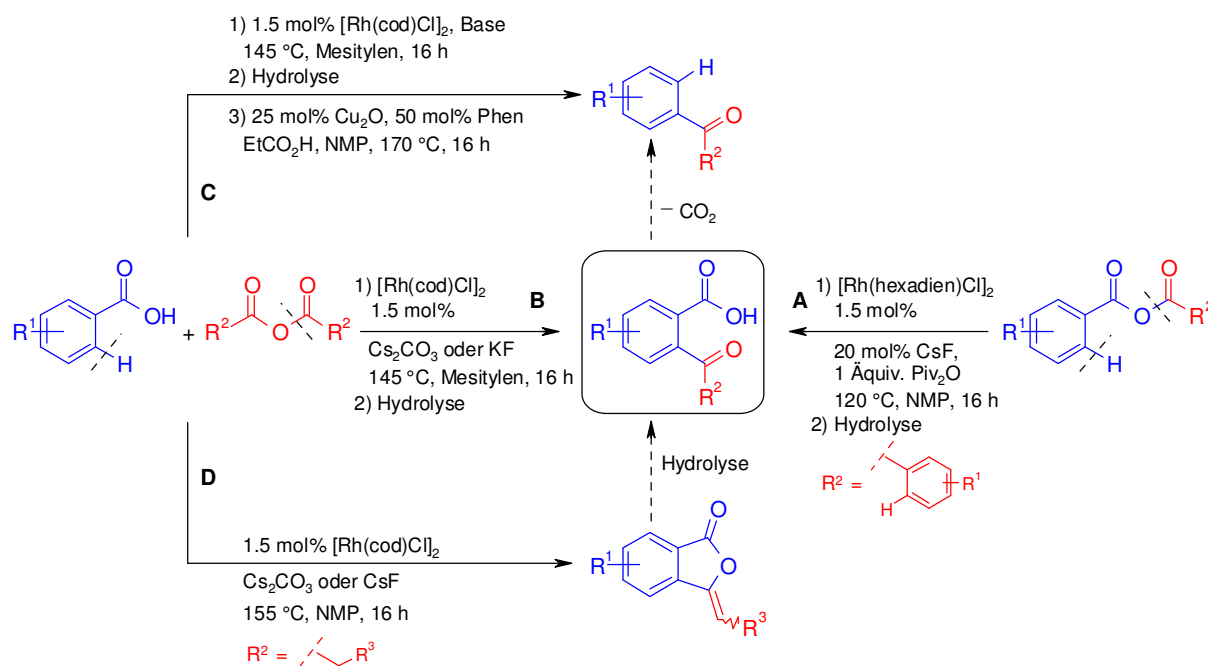
Im ersten Teil dieser Dissertation wurde eine umweltfreundliche Methode zur *ortho*-Acylierung von aromatischen Carbonsäuren mit aliphatischen Carbonsäureanhydriden erforscht. Bei dieser Reaktion fungiert die Carboxylgruppe als eine dirigierende Gruppe und ermöglicht so die katalytische Aktivierung der aromatischen C–H-Bindung in *ortho*-Position. Dadurch bleibt die Carboxylgruppe im Molekül erhalten und schwer zugängliche 2-Acylbenzoesäuren können über einen einfachen und selektiven Weg dargestellt werden. Bei diesem Verfahren wird die aliphatische Carbonsäure als einziges Koppelprodukt freigesetzt, die prinzipiell zurückgewonnen und mit Hilfe eines wasserentziehenden Mittels wieder in ihr Carbonsäureanhydrid überführt werden kann. Weitere Modifikationen dieser Methode erlauben auch die Synthese der Arylketone aus den erhaltenen 2-Acylbenzoesäuren sowie die Darstellung von 3-Alkylidenphthaliden.

Zur Identifizierung des effizientesten Katalysatorsystems wurde zunächst ein Verfahren zur Selbstacylierung von symmetrischen aromatischen Carbonsäureanhydriden entwickelt (**Schema 18**, Weg A).

Während diesen Untersuchungen zeigten ausschließlich Rhodiumverbindungen eine katalytische Aktivität, wobei Rhodium(I)komplexe die aktivsten Katalysatoren darstellten. Der Zusatz von Cäsiumfluorid als Base und Pivalinsäureanhydrid als Abfangreagenz für das Produkt führte schließlich zu einem vollständigen Umsatz. Dadurch konnte die Nebenreaktion des Produktes mit dem Startmaterial vermieden werden.

Um die Präformierung der aromatischen Carbonsäureanhydride zu umgehen und die Methode auf gemischte Carbonsäureanhydride zu erweitern, wurde das Verfahren weiterentwickelt, so dass die aromatische Carbonsäure direkt als Ausgangsverbindung eingesetzt werden konnte (Weg B). Durch den Einsatz eines aliphatischen Carbonsäureanhydrids als Acylierungsreagenz wurde die aromatische Carbonsäure *in situ* in das entsprechende gemischte Anhydrid überführt und zur 2-Acylbenzoesäure umgesetzt. Die Optimierung des Katalysatorsystems lieferte schließlich $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als Katalysator und

Cs_2CO_3 als Base bei einer Reaktionstemperatur von 145 °C in Mesitylen. Auf diese Weise ließ sich eine Vielzahl von aromatischen Carbonsäuren mit verschiedenen aliphatischen Anhydriden zu den entsprechenden „gemischten“ 2-Acylbenzoesäuren umsetzen. Mit dem Einsatz von Pivalinsäureanhydrid als aliphatisches Anhydrid konnte wiederum eine Selbstacylierung der aromatischen Carbonsäure erreicht werden.



Schema 18. Übersicht zu den Entwicklungen in der *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren.

Den Vorteil der Carboxylgruppe als eine entfernbare dirigierende Gruppe wurde in der Entwicklung einer Eintopfmethode zur Darstellung von Arylketonen genutzt (Weg C). Neben dem bereits bestehenden Verfahren zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren beinhaltet diese Methode einen nachfolgenden Protodecarboxylierungsschritt. Dadurch wird die direkte Synthese von substituierten Arylketonen ohne zusätzlichen Aufarbeitungsschritt ermöglicht.

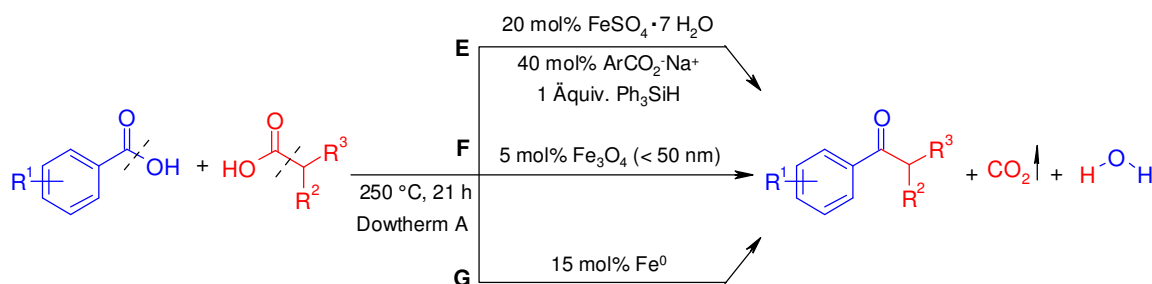
Durch den nukleophilen Charakter des Carboxylsauerstoffatoms kam es während der Reaktion auch zur Bildung von zyklischen Produkten, den 3,3-disubstituierte Isobenzofuranonen und 3-Alkylidenphthaliden. Die Carboxylgruppe der erzeugten 2-Acylbenzoesäure bildet mit der *ortho*-ständigen Acylgruppe ein zyklisches Tautomer aus, das mit dem eingesetzten Carbonsäureanhydrid zu den 3,3-disubstituierte Isobenzofuranone reagiert. Ein zusätzlicher Eliminierungsschritt führt schließlich zu den 3-Alkylidenphthaliden. Das Gemisch an diesen zyklischen Produkten wurde bei der Methodenentwicklung zur *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren meist direkt nach Ablauf der Reaktionszeit durch einen

Hydrolyseschritt wieder in die 2-Acylbenzoesäure überführt. Da 3-Alkylidenphthalide ebenfalls eine wertvolle Verbindungsklasse darstellen, wurde das Verfahren weiterentwickelt und diesmal den Fokus auf die Synthese von 3-Alkylidenphthaliden gelegt (Weg **D**). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen lagen die zwei zyklischen Produkte in einem 1:1-Verhältnis vor. Die Erhöhung der Basenmenge sowie der Reaktionstemperatur von 145 °C auf 155 °C und die Nutzung eines aprotisch polaren Lösungsmittels, wie NMP, begünstigten nochmals den Eliminierungsschritt, wodurch das 3-Alkylidenphthalid als einziges Produkt in einer hohen (*Z*)-Selektivität (*E*:*Z* = 1:10) erhalten werden konnte.

In zukünftigen Arbeiten könnten DFT-Berechnungen und experimentelle mechanistische Untersuchungen angefertigt werden, um einen besseren Aufschluss über den mechanistischen Verlauf der *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren geben. Vor allem die Bestimmung des geschwindigkeitslimitierenden Schritts wäre zu klären sowie die Frage, ob die C–H-Aktivierung oder die oxidative Addition den ersten Reaktionsschritt im Mechanismus darstellt. Ein besseres mechanistisches Verständnis könnte zu einem besseren Katalysatorsystem mit geringerer Katalysatorbeladung führen, was das Verfahren auch für eine industrielle Nutzung attraktiver machen würde.

Decarboxylierende Ketonisierung von aromatischen und aliphatischen Carbonsäuren

Im zweiten Projekt wurde eine eisenkatalysierte decarboxylierende Kreuzketonisierung von aromatischen und aliphatischen Carbonsäuren zur regioselektiven Synthese von Arylalkylketonen entwickelt (**Schema 19**). Diese Methode zeichnet sich durch einen salzfreien und abfallarmen Reaktionsverlauf aus, bei dem lediglich Wasser und Kohlenstoffdioxid als Koppelprodukte freigesetzt werden. Die Carboxylgruppe definiert hierbei die Position der Verknüpfung und erlaubt somit die gezielte Synthese einzelner Regioisomere. Dadurch lassen sich auch mit diesem Verfahren substituierte Arylketone darstellen, die nur schwer über Friedel-Crafts Acylierung zugänglich sind.



Schema 19. Entwicklungen in der decarboxylierenden Kreuzketonisierung von Carbonsäuren.

In Vorversuchen wurden Eisenverbindungen als die selektivsten Mediatoren für die Kreuzketonisierungsreaktion identifiziert. Basierend darauf, konnten verschiedene katalytische Verfahrensvarianten mit unterschiedlichen Eisenkatalysatoren entwickelt werden.

Zuerst wurde ein Verfahren mit Eisen(II)sulfat als Präkursor entwickelt, das *in situ* über eine Salzmetathese mit Natriumtoluat in das Eisentoluat überführt wurde (Weg E). Der Zusatz von stöchiometrischen Mengen an Triphenylsilan und die Nutzung von Dowtherm A als Lösungsmittel ermöglichten die Reduzierung der Katalysatorbeladung auf 20 mol%, wodurch erstmals ein katalytischer Reaktionsverlauf der decarboxylierende Kreuzketonisierung bei 250 °C erreicht wurde.

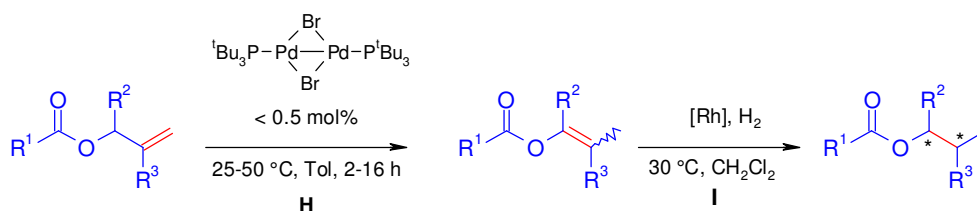
Um auf den Zusatz von Additiven und Carboxylatsalzen verzichten zu können, wurde auf Magnetit als eine alternative Eisenquelle zurückgegriffen (Weg F). Dieses Eisen(II/III)oxid entsteht, neben metallischem Eisen, als Zerfallsprodukt aus Eisen(II)oxid, das als katalytisch aktive Spezies in der Kreuzketonisierungsreaktion angenommen wurde. Bei einer optimalen Konzentration von 0.50 mol/L wurde schließlich eine katalytische Reaktionsführung mit 5 mol% Magnetit (≤ 50 nm) als Katalysator erreicht. Die Korngröße der Magnetitpartikel hatte dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion. Je größer die Partikel wurden, desto geringer wurde die Ausbeute an Kreuzketonisierungsprodukt.

Fernerhin konnten diese Bedingungen auch auf metallisches Eisen als Präkatalysator übertragen werden, was für die Synthese von reduktionsunempfindlichen Verbindungen eine kostengünstigere Alternative darstellt (Weg G). Die präparative Anwendbarkeit dieses Verfahrens wurde mit einem Ansatz im Multigrammaßstab unter Beweis gestellt.

Neben der selektiven Darstellung von Ketonen, gestattet dieses Verfahren auch eine einfache Synthese von magnetischen Nanopartikeln. Bei genaueren Untersuchungen des Eisenkatalysators nach der Kreuzketonisierungsreaktion wurde die Ausbildung von magnetischen Nanopartikel mit einem kleineren Partikeldurchmesser von 17-28 nm und einer engeren Partikelgrößenverteilung beobachtet, deren Form und Größe durch Variation der Reaktionsparameter bzw. durch Zugabe von Additiven verändert werden konnte. Diese Ergebnisse dienen als Grundlage für die Weiterentwicklung der decarboxylierenden Ketonisierung zu einem Verfahren mit dem monodisperse und superparamagnetische Nanopartikeln mit einer Partikelgröße unterhalb von 5 nm ausgehend von kostengünstigen elementaren Metallen und ohne hohen präparativen Aufwand synthetisiert werden konnten.

Palladiumkatalysierte Isomerisierung von Allylverbindungen

Im letzten Projekt wurde ein Verfahren zur Aktivierung von Carbonsäuren mittels Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern entwickelt. Grundlage für diese Entwicklung war die zufällige Entdeckung der Doppelbindungsisomerisierung von α -Oxoallylestern in Gegenwart des dimeren Palladium(I)komplexes $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2$ während den Optimierungsarbeiten zur decarboxylierenden Allylierung von α -Oxoallylestern.²³ Die Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern gelang bisher nur mit vereinzelt eisen- und rutheniumbasierten Katalysatoren,⁸⁷⁻⁸⁹ da die meisten Metallkatalysatoren bevorzugt oxidativ in die Carboxylallylbindung des Allylesters insertieren und stabile Allyl- bzw. Carboxylatkomplexe ausbilden.⁸⁵ Basierend auf der Entdeckung der Pd(I)-Dimer vermittelten Doppelbindungsisomerisierung konnte somit erstmals eine palladiumkatalysierte Methode zur Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern unter sehr milden Bedingungen und niedriger Katalysatorbeladung von bis zu 0.25 mol% entwickelt werden (**Schema 20**, Weg **H**).



Schema 20. Entwicklung einer Methode zur Isomerisierung von Allylestern zu Enolestern mit anschließender asymmetrischer Hydrierung.

Auf diese Weise ließen sich aromatische, heteroaromatische und aliphatische Enolester mit verzweigten und unverzweigten Allylgruppen in einer (*E/Z*)-Selektivität von $\geq 1:2$ synthetisieren. Um das synthetische Potential eines solchen Isomerengemischs zu demonstrieren, wurden verzweigte Enolester über eine rhodiumkatalysierte asymmetrische Hydrierung in gesättigte chirale Ester mit hohem Enantiomerenüberschuss überführt (Weg **I**).

Darüber hinaus wurde auch die vielseitige Einsetzbarkeit des Pd(I)-Dimer-basierten Katalysatorsystems anhand der erfolgreiche Doppelbindungsisomerisierung einer Vielzahl von weiteren ungesättigten Substratklassen gezeigt.

Um ein besseres Verständnis für die Pd(I)-Dimer-katalysierte Doppelbindungs-isomerisierung zu erhalten und die Bildung der katalytisch aktiven Spezies aus dem Pd(I)-Dimer aufzuklären, wurden NMR-spektroskopischen Untersuchungen und DFT-Berechnungen angefertigt. So konnten erste Hinweise auf die Bildung einer

Palladiumhydridspezies erhalten werden, die über eine oxidative Insertion des Palladiums in die C–H-Bindung seines Tris(*tert*-butyl)phosphinliganden generiert wird. Ob diese Palladiumhydridspezies monometallischer oder bimetallischer Natur ist, ist bislang noch ungeklärt. Die eigentliche aktive Palladiumhydridspezies konnte in *in situ* NMR-Studien nicht beobachtet werden, sondern ließ sich nur durch Abfangen mit zusätzliches Tris(*tert*-butyl)phosphin detektieren. Bei der Anfertigung von DFT-Berechnungen, durchgeführt von Herrn Andreas Fromm, konnte bislang nur ein Reaktionspfad zur Bildung einer monometallischen Palladiumhydridverbindung ermittelt werden, der eine freie Reaktionsenthalpie von 14.9 kcal/mol besitzt. Dieser Wert ist immer noch recht hoch für einen Reaktionsverlauf bei milden Temperaturen von bis zu 25 °C. Da einige Indizien für eine bimetallische Palladiumhydridverbindung als katalytisch aktive Spezies sprechen, wurden deshalb auch erste DFT-Berechnungen zur Bildung einer bimetallischen Palladiumhydridverbindung durchgeführt. Diese Untersuchungen führten jedoch bisher zu keinem aussagekräftigen Ergebnis.

Zukünftigen Arbeiten könnten sich mit dieser Problemstellung befassen. Weitere DFT-Berechnungen zur Bildung einer bimetallischen Palladiumhydridverbindung könnten angefertigt werden. Darüber hinaus könnte mit Hilfe von ESI-MS-Spektroskopie die Reaktionslösung untersucht werden, um so einen tieferen Einblick in den Reaktionsverlauf zu erhalten und die dabei gebildeten Palladiumspezies zu analysieren. Kinetische Untersuchungen zur Umwandlung des Pd(I)-Dimers in den bimetallischen Palladazyklus sowie zur Pd(I)-Dimer katalysierten Isomerisierungsreaktion könnten Aufschluss darüber geben, welchen Einfluss das zweite Palladiumzentrum auf die Bildung der katalytisch aktiven Spezies hat und ob es aktiv daran beteiligt ist.

Weiterhin könnten neue Tandem-Reaktionen, in denen Isomerisierung und C–C- oder C–Heteroatombindungsknüpfungen kombiniert sind, erforscht werden. Denn die hohe Kompatibilität des Pd(I)-Dimers mit anderen Katalysatoren konnte bereits in der Pd/Ru-katalysierten isomerisierenden Metathese von ungesättigten Fettsäuren,⁹⁸ entwickelt von Dr. Dominik Ohlmann, und der Pd/Ru-katalysierten isomerisierenden Ethenolyse von Allylbenzolen, entwickelt von Sabrina Baader, unter Beweis gestellt werden.⁹⁹

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Anmerkungen

6.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Standard-Schlenk-Techniken wurden für alle Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre verwendet. Dabei diente Stickstoff oder Argon als Inertgase. Sauerstoffunempfindliche Feststoffe wurden an Luft in ausgeheizte Glasgeräte eingewogen, dann im Ölpumpenvakuum (10^{-3} mbar) von Luft- und Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff begast. Sauerstoffsensible oder hygroskopische Feststoffe wurden in einer Glovebox mit Stickstoffatmosphäre in die entsprechenden, ausgeheizten Glasgeräte eingewogen. Flüssige Einsatzstoffe wurden mittels Durchleiten von Argon (20-30 min.) oder durch drei Freeze-Pump-Zyklen in einer Stickstoffatmosphäre deoxygeniert.

Kommerziell erhältliche Ausgangskemikalien mit einer Reinheit $\geq 95\%$ wurden, wenn nicht anders angegeben, direkt eingesetzt, ansonsten wurden sie destilliert oder umkristallisiert. Alle anorganischen Salze wurden vor der Nutzung im Ölpumpenvakuum (10^{-3} mbar) bei 80-160 °C für 3-5 Stunden getrocknet und unter Stickstoff gelagert.

Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders beschrieben, direkt verwendet. Getrocknete Lösungsmittel wurden nach den üblichen Aufreinigungsverfahren von Feuchtigkeit befreit und unter Inertgasatmosphäre über ausgeheizte Molsiebe mit der Porengröße 3 Å aufbewahrt.¹⁰⁰

Die Verfahren zur Beseitigung von Feuchtigkeit aus den am häufigsten benutzten Lösungsmitteln sind folgende:

Lösungsmittel	Aufreinigungsverfahren
Mesitylen / Toluol	Destillation über Natrium mit Benzophenon als Indikator
NMP	Lagerung über Molsiebe für mind. 24 Stunden, danach azeotrope Destillation mit trockenem Toluol
Diphenylether / Dowtherm A	Fraktionierende Destillation über Calciumhydrid

6.1.2 Analytische Methoden

6.1.2.1 Säulenchromatographie

Die Isolierung und Aufreinigung von Produkten wurde mit Hilfe des *Combi Flash Companion-Chromatographie-Systems* der Firma *Isco-Systems* vorgenommen.

Der Combi Flash Companion besteht aus einer Chromatographiesäule mit Probenaufgabeeinheit und einem Fraktionssammler mit DAD-Detektor (Abbildung 7).



Abbildung 7. Combi Flash Companion-Chromatographie-System.

Zur Probenvorbereitung wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und in eine Vorsäule gefüllt, die dann mit der Probenaufgabeeinheit verbunden wird. Je nach Menge des zu trennenden Rohproduktes werden als Hauptsäulen die käuflichen *RediSep*[®] Kartuschen der Größe 4, 12, 40, 120 oder 330 g verwendet. Die individuellen Parameter für die jeweilige Säulengröße werden über das Softwareprogramm *PeakTrak* eingestellt. Die Zusammensetzung des Eluenten und die Laufzeit können durch die Steuerungssoftware auch während der Trennung variiert werden. Ab einer bestimmten Signalintensität werden die unterschiedlichen Fraktionen gesammelt und im Auswertungsprogramm farblich getrennt dargestellt.

6.1.2.2 Gaschromatographie (GC)

Für GC-Analysen wurde ein *Hewlett Packard 5890 Series II* oder ein *Hewlett Packard 6890 Chromatograph* genutzt. Als Trägergas diente Stickstoff mit einer Flussrate von 1.5 mL / min (0.5 bar Druck). Die Injektortemperatur betrug 220 °C und das Split-Verhältnis

1:100. Zur Trennung wurde eine Agilent HP-5-Säule mit 5 % Phenyl-Methyl-Siloxan (30 m x 320 μm x 0.25 μm , 100/2.3-30-300/3) verwendet. Folgendes Temperaturprogramm wurde eingestellt: Anfangstemperatur 60 °C (2 min), linearer Temperaturanstieg (30 °C min^{-1}) auf 300 °C, Endtemperatur 300 °C (3 min).

Chirale GC-Analysen wurden am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an einem *Hewlett Packard 6890* Chromatograph gemessen. Zur Trennung wurde eine 25 m Lipodex-G Säule (Octakis-(2,3-di-O-pentyl-6-O-methyl)- γ -cyclodextrine, 25m x 0.25mm) mit einem Temperaturprogramm beginnend bei 60 °C, gefolgt von einem linearen Temperaturanstieg (1 °C min^{-1}) auf 120 °C, dann ein linearer Temperaturanstieg (18 °C min^{-1}) auf 220 °C und eine Endtemperatur von 220 °C (10 min.) oder eine vergleichbare IVADEX 1 (PS086) Säule (Dimethylpentyl β -cyclodextrine, 25m x 0.25mm x 0.25 μm) mit einem Temperaturprogramm beginnend bei 80 °C, gefolgt von einem linearen Temperaturanstieg (0.5 °C min^{-1}) auf 150 °C, dann ein linearer Temperaturanstieg (18 °C min^{-1}) auf 220 °C und eine Endtemperatur von 220 °C (10 min.) verwendet.

6.1.2.3 High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC)

Für HPLC-Messungen wurde ein *Shimadzu LC-2010A* High Performance Liquid Chromatograph mit einer *Merck Reversed Phase LiChroCart® PAH C 18* Säule (Partikeldurchmesser: 5 μm) genutzt. Dieser Chromatograph ist mit einem UV-Detektor ausgestattet, mit dem Produkte bei unterschiedlichen Wellenlängen (190–600 nm) detektiert werden können. Es wurde hauptsächlich eine Wellenlänge von 235 nm und 240 nm verwendet. Als Eluenten dienten Acetonitril und Wasser mit einer Flussrate von 1.5 ml/ min bei einer konstanten Ofentemperatur von 60 °C und einem Druck von 120 bar. Gradient: 10 % Acetonitril, linearer Anstieg auf 60 % innerhalb von 6 min, linearer Anstieg auf 85 % innerhalb von 3 min, linearer Anstieg auf 90 % innerhalb von 2 min, Abfall auf 15 % innerhalb von 1 min. Es wurden immer 5 μL der Probe injiziert. Diese Menge kann je nach Bedarf manuell im verwendeten Steuerungs- und Auswertungsprogramm *Shimadzu Class-VP* verändert werden (bis zu 10 μL).

6.1.2.4 Kernresonanzspektroskopie

^1H -Kernresonanzspektren und breitband-entkoppelte ^{13}C -NMR Spektren wurden mit einem *Bruker FT-NMR DPX 200*, *DPX 400* und *Bruker Avance 600* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der δ -Skala angegeben (ppm), als

interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei ^1H -Spektren (Chloroform-*d*: 7.26 ppm, Methanol-*d*₄: 3.31 ppm und 4.78 ppm, Wasser-*d*₂: 4.79 ppm, Dimethylsulfoxid-*d*₆: 2.50 ppm, Toluol-*d*₈: 2.30 ppm und 7.19 ppm) bzw. die entsprechenden Resonanzsignale bei ^{13}C -Spektren (Chloroform-*d*: 77.0 ppm, Dimethylsulfoxid-*d*₆: 39.5 ppm, Methanol-*d*₄: 49.0 ppm, Toluol-*d*₈: 20.4, 125.5, 128.3, 129.4, 137.9 ppm). Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, dt = Dublett eines Tripletts, t = Triplet, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett, m = Multipl. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben. Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit den Programmen: *topspin* (Bruker) und *ACD-Labs 12.0* (Advanced Chemistry Development Inc.).

6.1.2.5 Infrarotspektroskopie (IR)

Infrarot-Spektren wurden mit einem *Perkin Elmer Fourier-Transform-Infrarot-Spektrometer FT/IR* oder einem *Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR* Spektrometer, der mit einem *Universal ATR (UATR)* ausgestattet ist, gemessen. Feststoffe wurden dafür mit trockenem Kaliumbromid vermengt, gemörsert und zu einem Pressling verarbeitet oder direkt mit dem ATR vermessen. Flüssigkeiten wurden vor der Messung auf Natriumchlorid-Platten dünn verteilt.

Für flüssige *in situ* IR-Studien wurde eine Messzelle, die zwei Spritzenadapter mit Stopfen und zwei Calciumfluorid-Platten enthält, verwendet. Zur Vorbereitung der Proben wurden jeweils 0.3-0.5 mL der Reaktionslösung mit einer Spritze über eine der beiden Spritzenadapter zwischen die zwei Calciumfluorid-Platten gegeben. Danach wurden die beiden Spritzenadapter mit den Stopfen verschlossen und die IR-Spektren mit dem *Perkin Elmer Fourier-Transform-Infrarot-Spektrometer FT/IR* aufgenommen.

Die Lage der Schwingungsbanden wurde in Wellenzahlen angegeben und die Intensitäten mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak) und br (broad).

6.1.2.6 Massenspektrometrie (MS)

Massenspektren wurden an dem *GC-MS Saturn 2100 T* der Firma *Varian* vermessen. Die Ionisation erfolgte per EI AGC. Die angegebenen Intensitäten der Signale beziehen sich auf

das Verhältnis zum intensivsten Peak. Für Fragmente mit einer Isotopenverteilung ist jeweils nur der intensivste Peak eines Isotopomers aufgeführt.

6.1.2.7 Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS)

HRMS-Messungen (high-resolution mass spectrometry) von Verbindungen wurde an einem *Waters GTC Premier* Spektrometer aufgenommen. Die Ionisation erfolgte per EI mit einem time of flight (TOF) Analysator.

6.1.2.8 Elementaranalyse

Die Elementaranalyse (C,H,N,S-Analyse) wurde mit dem *Elementar Analyser 2400 CHNS* der Firma *Perkin Elmer* durchgeführt.

6.1.2.9 Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden an einem *Mettler FP 61* bestimmt, wobei ein Temperaturanstieg von 2 °C min^{-1} eingestellt wurde.

6.1.2.10 Transmissionselektronenmikroskopie

TEM (transmission electron microscopy) und STEM (scanning transmission electron microscopy)-Aufnahmen der Nanopartikel wurden am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim durchgeführt. Für die TEM-Aufnahmen wurde ein *Hitachi H-7500* und für die STEM-Aufnahmen ein *Hitachi S-5500* verwendet.

6.1.3 Durchführung von Parallelreaktionen

Für die Durchführung einer großen Anzahl an Versuchen innerhalb einer kurzen Zeitspanne wurden spezielle Versuchsaapparaturen und Parallelisierungstechniken verwendet. Reihenversuche wurden in 20 mL oder 50 mL Headspace-Vials, die mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden, durchgeführt.

8 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke, die in ihrem Durchmesser genau dem der Heizplatten von Labor-Magnetrührern entsprechen, wurden zur Temperierung von zehn Reaktionsgefäßen verwendet (Abbildung 8). Neben den 10 Bohrungen, die genau mit der Größe der Reaktionsgefäße übereinstimmen, ist der Aluminiumblock mit einer weiteren kleineren Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen.



Abbildung 8. Vakuumverteiler und Aufarbeitungsreack sowie 10-fach Heizblock mit Reaktionsgefäßen.

Zum Austausch der Atmosphäre in den Reaktionsgefäßen dient ein Vakuumverteiler, der an eine Schlenk-Linie angeschlossen ist. Bis zu 10 Gefäße können dabei gleichzeitig evakuiert und mit Inertgas rückbefüllt werden. Dazu wurden zehn vakuumfeste 3 mm Teflonschläuche jeweils an einem Ende mit Adaptern zur Aufnahme von Luer-Lock-Spritzennadeln verbunden und an dem anderen Ende an ein Stahlrohr angeschlossen, das über einen Vakuumschlauch mit der Schlenk-Linie verbunden werden kann.

Im Allgemeinen wurde zur Durchführung von Katalyse-Reihenversuchen sauerstoffstabile Feststoffe an der Luft und hygroskopische bzw. sauerstoffsensible Einsatzstoffe in einer Glovebox in die Reaktionsgefäße eingewogen, teflonbeschichtete Magnet-Rührkerne zugegeben und die Gefäße mittels einer Bördelzange mit Septumkappen luftdicht verschlossen. Bis zu 10 Reaktionsgefäße wurden in die Bohrungen eines Aluminiumblocks oder eines Recks gesteckt und über Kanülen, die durch die Septenkappen gebohrt wurden, mit dem Vakuumverteiler verbunden.

Die Reaktionsgefäße wurden danach gemeinsam 3-mal hintereinander evakuiert und mit Stickstoff oder Argon begast. Nachdem die Reaktionsgefäße auf diese Weise mit einer Inertgasatmosphäre versehen waren, wurde an der Vakuumlinie über ein Öl-Blasenzählerventil ein Druckausgleich mit der Außenatmosphäre hergestellt. Mit Hilfe von Spritzen wurden gegebenenfalls flüssige, entgaste Reagenzien, Stammlösungen sowie Lösungsmittel durch die Septenkappen hindurch injiziert. Danach wurde das Öl-Blasenzählerventil wieder geschlossen und die Nadeln des Vakuumverteilers entfernt. Anschließend wurde der Aluminiumblock auf Reaktionstemperatur gebracht. Alle

Temperaturangaben beziehen sich auf die Temperaturen der Heizblöcke, die erfahrungsgemäß ± 2 °C von den Temperaturen in den Reaktionsgefäßen abweichen.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Reaktionsgefäße der Reihenfolge nach in ein Aufarbeitungsreck gestellt, das mit 10 Bohrungen für die Reaktionsgefäße, 10 Bohrungen für die Rollrandgefäße und 10 Bohrungen für die GC- Probengläschen ausgestattet war. Der Überdruck wurde dann vorsichtig per Hohnadel abgelassen und *n*-Undecan, *n*-Dodecan oder *n*-Tetradecan als interner Standard für Gaschromatographie-Messungen oder Anisol als interner Standard für HPLC-Messungen zugegeben. Anschließend wurden die Gefäße geöffnet und die jeweiligen Aufarbeitungsmethoden für die Messungen per Gaschromatographie bzw. HPLC angewendet.

Für die GC-Messungen wurden 4-8 mL eines geeigneten Lösungsmittels, in der Regel Ethylacetat, in das Reaktionsgefäß gegeben und dieses mit Hilfe einer Einwegpipette durchmischt bis eine bestmögliche Homogenität des Reaktionsgemisches erreicht war. Anschließend wurden mit den Einwegpipetten 0.25 mL Proben entnommen und diese in 6 mL Rollrandgefäße, mit 3 mL Ethylacetat und 2 mL verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung, gegeben. Die beiden Phasen wurde mit Hilfe der Pipette zunächst gut durchmischt und dann die Phasentrennung abgewartet. Anschließend wurde jeweils 2 mL der organischen Phasen durch gläserne Einwegpipetten mit Wattepfropfen, die mit trockenem Magnesiumsulfat gefüllt waren, in 2 mL GC-Probengläschen hinein filtriert.

HPLC-Messungen wurden hauptsächlich bei der *ortho*-Acylierung von Carbonsäuren angewendet. Die dafür entwickelte HPLC-Aufarbeitungsmethode wurde in diesem Kapitel näher erläutert (Kapitel 6.2.1).

Nachdem die Umsätze und Selektivitäten der Reaktionen relativ zum internen Standard auf diese Weise ermittelt worden waren, wurden Reaktionen, für die die isolierten Ausbeuten bestimmt werden sollten, erneut angesetzt und mit Hilfe von Standardverfahren quantitativ aufgearbeitet.

6.1.3.1 Durchführung von Autoklavenreaktionen

Reaktionen unter Druck wurden in einem Edstahlautoklaven, der ein Innenvolumen von 380 mL besitzt und für einen Druck von bis zu 100 bar ausgelegt ist, vorgenommen (Abbildung 9).

Dafür wurden Reihenversuche in 8 mL Headspace-Vials, die ebenfalls mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden, durchgeführt. Zur Temperierung wurde ein zylindrischer Aluminiumblock, mit acht Bohrungen für die Reaktionsgefäße und einer weiteren Bohrung für den Temperaturfühler, verwendet.



Abbildung 9. Aluminiumblock mit Reaktionsgefäßen und Edelstahlautoklaven.

Sauerstoffstabile Feststoffe wurden in der Regel an Luft in die ausgeheizten Reaktionsgefäße eingewogen, teflonbeschichtete Magnet-Rührkerne zugegeben und die Gefäße mit Septumkappen luftdicht verschlossen. Mit Hilfe des Vakuumanzeigers wurden die Gefäße gemeinsam dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Anschließend wurden flüssige Reagenzien, Lösungsmittel oder Stammlösungen über Spritzen zugegeben und unter Argonstrom jedes Gefäß mit einer gedrehten langen Kanüle versehen. Der Aluminiumblock mit den Reaktionsgefäßen wurde im Autoklaven platziert und dieser verschlossen. Dafür wurden, mit einem Drehmomentschlüssel, die acht Schrauben mit Berstscheiben auf 12 Nm reguliert. Danach wurde der Autoklav dreimal mit dem Reaktivgas gespült und schließlich der gewünschte Druck eingestellt. Der Autoklav wurde auf einem Magnetrührer platziert und auf die entsprechende Temperatur für die angegebene Reaktionszeit erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Druck langsam abgelassen und die Reaktionen nach den zuvor beschriebenen Verfahren für analytische und präparative Zwecke aufgearbeitet.

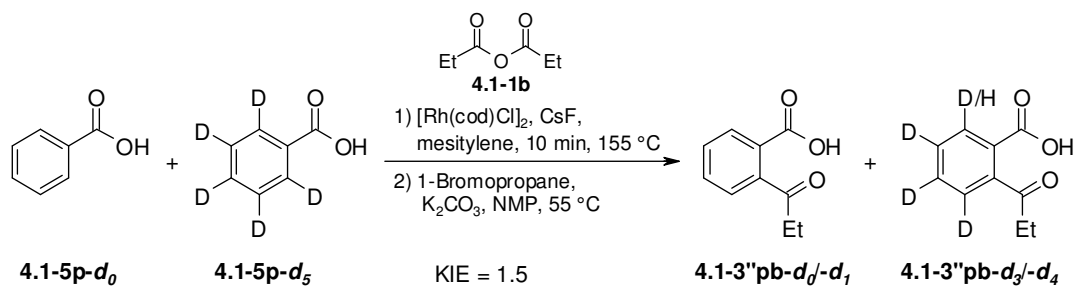
6.2 Rhodium-Catalyzed *ortho*-Acylation of Aromatic Carboxylic Acids

6.2.1 Experimental data for the synthesis of 2-acylbenzoic acids and aryl ketones

6.2.1.1 General methods

All reactions were performed in oven-dried glassware under a nitrogen atmosphere containing a teflon-coated stirring bar and dry septum. Hygroscopic and air-sensitive solids were weight in a glovebox with nitrogen atmosphere. For the exclusion of atmospheric oxygen from the reaction media, all liquids were degassed with argon for 20-30 min prior use. Solvents were purified and dried by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by high performance liquid chromatography using anisole as internal standard or by GC using *n*-dodecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to anisole or *n*-dodecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. HPLC analyses were carried out using a LC-2010A-machine of the company Shimadzu. The stationary phase was a reverse phase column LiChroCart PAH C 18 of the company Merck with a particle size of 5 μm . It was used at 120 bars with a flow rate of 1.5 mL/min and a constant oven temperature of 60 $^{\circ}\text{C}$. The products were detected at 235 nm and 240 nm. Acetonitrile and water were used eluents. The gradient starts with 10 vol% of acetonitrile to water followed by a linear rise to 60 vol% during 6 min. The amount of acetonitrile was increased to 85 vol% during 3 min and finally increased to 90 vol% during 2 min. After the eluent was decreased until 15 vol% during 1 min. 5 μL of samples was used for the HPLC analysis. GC analyses were carried out using a HP6890 with 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 $^{\circ}\text{C}$ followed by 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ramp to 300 $^{\circ}\text{C}$, 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 CDCl_3 as solvent, with proton and carbon resonances at 400/600 MHz and 101/151 MHz, respectively. Melting points were measured on a Mettler FP 61. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX, FT-IR System (He Ne 633 nm < 0.4 mW). The high resolution mass (HRMS) was determined on a Waters GTC Premier.

6.2.1.2 Mechanistic studies

Procedure and data of the kinetic isotope effect measurements

Under normal atmosphere, a 20 mL vessel was charged with benzoic acid (**4.1-5p**) (30.8 mg, 0.25 mmol) and D₅-benzoic acid (**4.1-5p-d₅**) (31.8 mg, 0.25 mmol). CsF (152 mg, 1 mmol) and [Rh(cod)Cl]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol) were added in the glovebox and the atmosphere was exchanged via three cycles of vacuum and nitrogen. Dry and degassed mesitylene (0.5 mL) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μL, 2.00 mmol) were injected via syringe and the reaction mixture was stirred at 155 °C for 10 min. After cooling to room temperature, 1-bromopropane (600 μL, 6.50 mmol), K₂CO₃ (415 mg, 3.00 mmol) and NMP (1.00 mL) were added and the resulting mixture was heated to 55 °C for 3 hours. Afterwards, 0.10 mL of the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (2.00 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution (2.00 mL). The organic layer was filtered through a plug of magnesium sulfate and the solution was measured by GC-MS. The signal was averaged over the whole peak corresponding to the desired product. The distribution of isotopomers was calculated by fitting the sum of theoretical signals of the fragment 2-propionylbenzoic acid (**4.1-3''pb**), 2-propionylbenzoic acid-D₁ (**4.1-3''pb-d₁**), 2-propionylbenzoic acid-D₃ (**4.1-3''pb-d₃**) and propionylbenzoic acid-D₄ (**4.1-3''pb-d₄**) with the experimental signal.

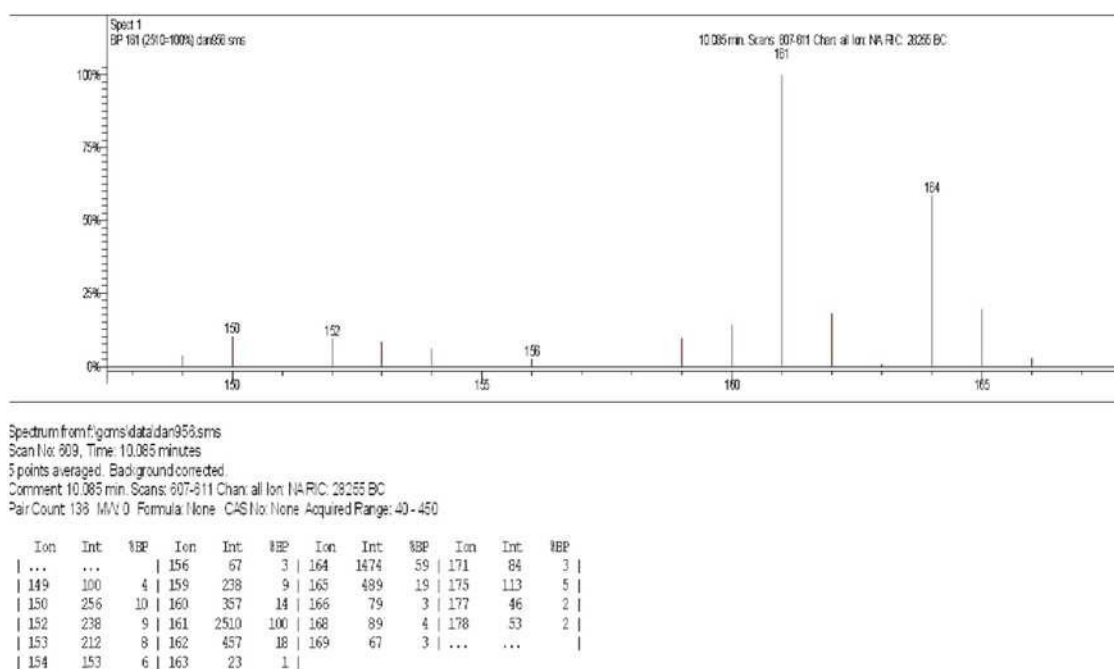
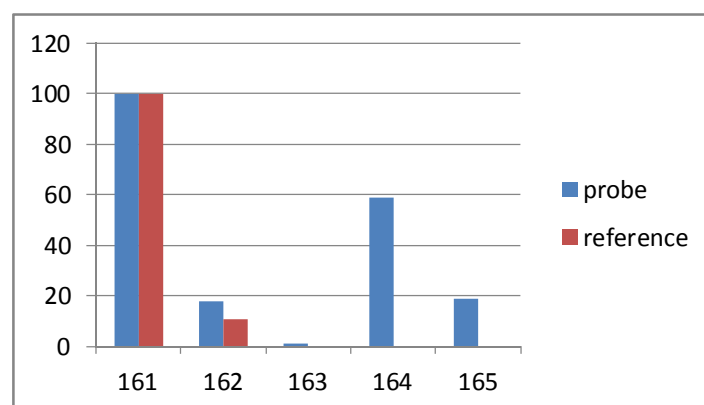


Figure S1. Mass spectrum of the mixture of the fragment 2-propionylbenzoyl ($m/z = 161$), 2-propionylbenzoyl- D_1 ($m/z = 162$), 2-propionylbenzoyl- D_3 ($m/z = 164$) and 2-propionylbenzoyl- D_4 ($m/z = 165$) obtained in the KIE experiment.



D_0 : 55.5%, D_1 : 3.9%, D_3 : 32.7%, D_4 : 0.9%
KIE = 1.5

Figure S2. Experimental distribution of molecular ions of the mixture of fragment 2-propionylbenzoyl ($m/z = 161$), 2-propionylbenzoyl- D_1 ($m/z = 162$), 2-propionylbenzoyl- D_3 ($m/z = 164$) and 2-propionylbenzoyl- D_4 ($m/z = 165$) (blue) and the natural abundance of the fragment 2-propionylbenzoyl ($m/z = 161$), 2-propionylbenzoyl- D_1 ($m/z = 162$) (red).

General procedures for the IR experiments

All experiments were performed in the glovebox. A 20 mL vessel was charged with 2-toluic anhydride (**4.1-1a**) (12.7 mg, 0.05 mmol) and/or $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (12.3 mg, 25.0 μmol) and/or CsF (15.2 mg, 0.10 mmol). Dry and degassed mesitylene (0.50 mL) was added and the

reaction mixture was stirred at the corresponding temperature for 25 min. After cooling, 0.30 mL of the reaction solutions was injected into a flow cell and infrared spectra were measured. The mesitylene background was subtracted to achieve the different spectra display in figure S3.

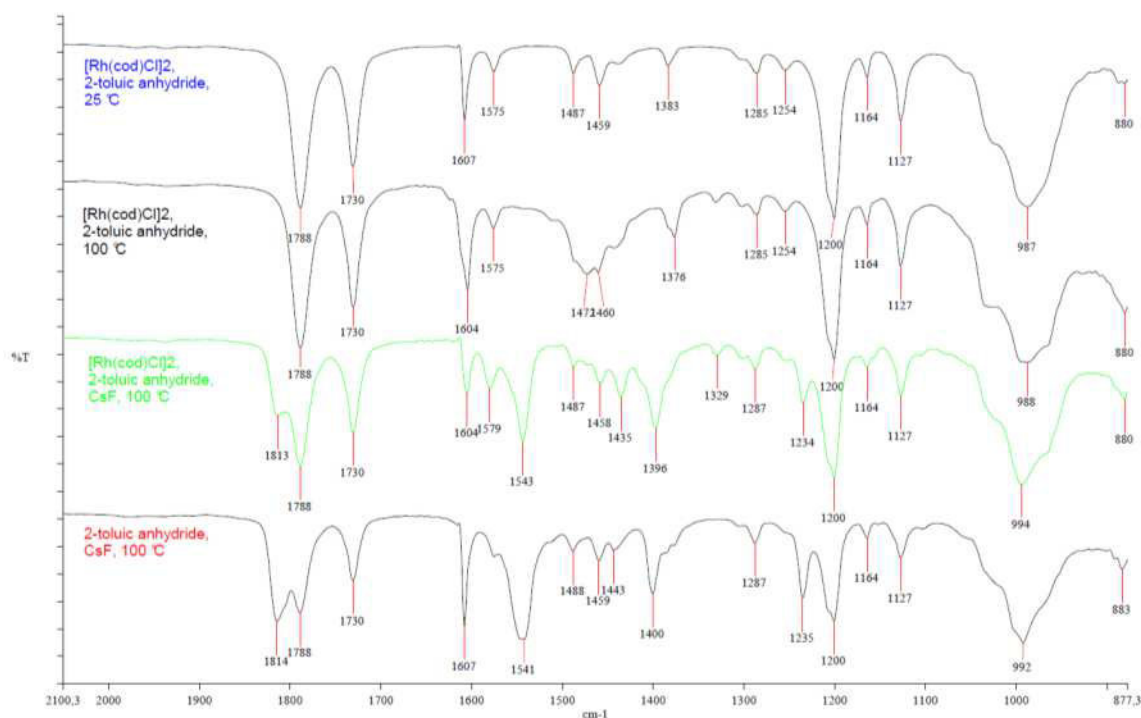


Figure S3. Mechanistic investigation for insertion step followed by IR spectra.

Procedures for the ortho-acylation with TEMPO as radical scavenger

Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol), TEMPO, Cs₂CO₃ (40.8 mg, 0.13 mmol) and [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol). Degassed mesitylene (0.50 mL) and propionic anhydride (262 μL, 266 mg, 2.00 mmol) were injected via syringe and the mixture was stirred at 145 °C for 16 hours. After cooling, 1-bromopropane (505 μL, 683 mg, 5.50 mmol, 99%), K₂CO₃ (484 mg, 3.50 mmol) and NMP (2.00 mL) were added and the resulting mixture was heated to 55 °C for 2-3 hours. After cooling and work-up, the mixture of the corresponding two cyclic products, 1-ethyl-4-methyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl propanoate (**4.1-7ab**) and 3-methylmethylene-7-methyl-1(3H)-isobenzofuranone (**4.1-8ab**) was determined by GC analysis using *n*-dodecane (50.0 mL, 37.7 mg, 0.22 mmol) as internal standard.

TEMPO (79.7 mg, 0.50 mmol): **4.1-7ab** / **4.1-8ab** = 20 % / 22 %

TEMPO (15.8 mg, 0.10 mmol): **4.1-7ab** / **4.1-8ab** = 29 % / 39 %

Procedure for the ortho-acylation starting from aromatic and aliphatic anhydrides

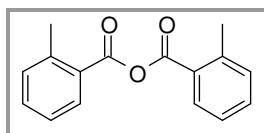
Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic anhydride (**4.1-1a**) (64.2 mg, 0.25 mmol), Cs₂CO₃ (40.7 mg, 125 μmol) and [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol). Degassed mesitylene (0.5 mL) and propionic anhydride (**4.1-1b**) (262 μL, 266 mg, 2.00 mmol) were injected via syringe and the mixture was heated to 145 °C for 16 hours. Then, 2.00 mL of an aqueous NaOH solution (6.25 M) was added. The resulting solution was stirred at 100 °C for one hour. After the reaction mixture was acidified (pH < 4) with conc. HCl (37%), it was extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and the volatiles were removed *in vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane / ethyl acetate) yielding 2-methyl-6-propionylbenzoic acid (**4.1-3ab**) as a colorless solid (69.2 mg, 0.36 mmol, 72%).

Procedure for the ortho-acylation with acid chlorides as acylating reagent

Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol), KF (58.1 mg, 1.00 mmol) and [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol). Degassed NMP (1.5 mL) and 2-toluoyl chloride (65.8 μL, 78.1 mg, 0.50 mmol) were injected via syringe and the mixture was stirred at 145°C for 16 hours. After cooling, 1-bromopropane (100 μL, 135 mg, 1.1 mmol, 99%), K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) and NMP (2 mL) were added and the resulting mixture was heated to 55 °C for 2-3 hours. Yield of propyl 2-methyl-6-(2-methylbenzoyl)benzoate (**4.1-3aa**, 33%) was determined by GC analysis using *n*-dodecane (50.0 mL, 37.7 mg, 0.22 mmol) as internal standard.

6.2.1.3 General procedure for the synthesis of carboxylic anhydrides***Synthesis of 2-toluic anhydride (4.1-1a)***

[CAS 607-86-3]



2-toluic acid (**4.1-5a**) (11.0 g, 80.0 mmol), pyridine (8.40 mL, 104 mmol) and 2-toluic chloride (12.4 g, 80.0 mmol) were dissolved in toluene (330 mL). The resulting mixture was refluxed for 12 h. After cooling to room temperature, the volatiles were removed under

vacuum and the residue was dissolved in chloroform (100 mL) and washed with a solution of HCl (2x100 mL, 1N). The aqueous layer was extracted with chloroform (2x40 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the resulting crude product was recrystallized in diethyl ether to give 2-toluic anhydride (**4.1-1a**) as a colorless solid (16 g, 62.9 mmol, 79 %).

m.p.: 38 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (s, 6 H), 7.30 - 7.37 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 8.07 (dd, J = 7.82, 1.47 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.91 (2 C), 126.03 (2 C), 127.66 (2 C), 131.34 (2 C), 132.16 (2 C), 133.53 (2 C), 142.47 (2 C), 162.84 (2 C) ppm. **MS** (Ion trap, EI): m/z (%) = 254 (1, [M⁺]), 119 (100), 118 (9), 91 (25) 65 (16), 50 (2), 44 (5). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 2966 (w), 2928 (w), 1769 (vs), 1716 (vs), 1601 (m), 1574 (m), 1457 (m), 1384 (m), 1197 (vs), 1169 (m), 1127 (s), 952 (s, br.), 723 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₆H₁₄O₃: C, 75.57%; H, 5.55%. Found: C, 75.74%; H, 5.74%.

6.2.1.4 General procedures and data for the synthesis of 2-acylbenzoic acids

Work up for HPLC analysis

After the reaction mixture was cooled down to room temperature, 2.00 mL of an aqueous NaOH solution (6.25 M) was added. The resulting solution was heated to 100 °C for 1 hour. The reaction mixture was then acidified with HCl (1.50 mL, 37%) and water (2.00 mL), ethyl acetate (7.00 mL) and anisole (0.2 ml) were added and the mixture was stirred for 20 min at room temperature. Two layers were formed and 0.5 ml of the organic phase was transferred into GC vial after filtering over celite. The GC vessel was then filled up with acetonitrile and measured on HPLC.

Procedure for the ortho-acylation/decarboxylation reaction

Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic anhydride (**4.1-1a**) (127 mg, 0.50 mmol), tris(*p*-methoxyphenyl) phosphine (10.6 mg, 0.03 mmol, 95%), KF (116 mg, 2.00 mmol) and [RhCl(ethylene)]₂ (2.91 mg, 7.50 μ mol). Degassed NMP (1.50 mL) was injected *via* syringe and the mixture was stirred at 200 °C for 16 hours. After cooling, 1-bromopropane (100 μ L, 135 mg, 1.10 mmol, 99%), K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) and NMP (2.00 mL) were added and the resulting mixture was heated to 55 °C for 2-3 hours. Yields of *m*-tolyl-(*o*-tolyl)methanone (**4.1-4aa**, 38%) and propyl 2-methyl-6-

(2-methylbenzoyl)benzoate (**4.1-3aa**, 17%) were determined by GC analysis using *n*-dodecane (50.0 mL, 37.7 mg, 0.22 mmol) as internal standard.

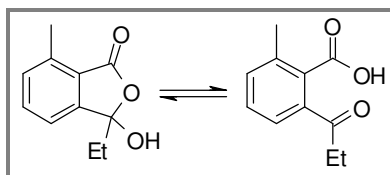
General procedures for the synthesis of 2-acylbenzoic acids and their esters

Method A. When not otherwise stated, a 20 mL vessel was charged with carboxylic acid (**4.1-5**) (0.50 mmol), base and [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol) under an inert atmosphere. Degassed mesitylene (0.50 mL) and anhydride (**4.1-1**) (2.00 mmol) were injected *via* syringe and the mixture was heated to 145 °C for 16 hours. After cooling, a 6.25 M aqueous NaOH solution (2.00 mL) was added. The resulting solution was stirred at 100 °C for one hour. The reaction mixture was acidified (pH < 4) with conc. HCl (37%) and extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed in *vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate).

Method B. When not otherwise stated, a 20 mL vessel was charged with carboxylic acid (**4.1-5**) (1.00 mmol), base and [RhCl(cod)]₂ (7.40 mg, 15.0 μmol) under an inert atmosphere. Degassed mesitylene (1 mL) and anhydride (**4.1-1**) (4.00 mmol) were injected *via* syringe and the mixture was heated to 145 °C for 16 hours. After cooling, KOH (0.73 g, 11.0 mmol, 85 %), distilled water (396 μL, 396 mg, 22.0 mmol) and NMP (2 mL) were added and the solution was stirred at 100 °C for one hour. For the alkylation step, 1-bromopropane (3.00 mL, 4.06 g, 32.7 mmol, 99 %), K₂CO₃ (2.35 g, 17.0 mmol) and NMP (2 mL) were added and the resulting mixture was stirred at 55 °C for 3 hours. The reaction mixture was then diluted with distilled water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed in *vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate).

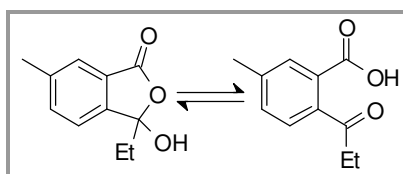
Synthesis of 2-methyl-6-propionylbenzoic acid (4.1-3ab)

[CAS: 92945-56-7]



Compound **4.1-3ab** was synthesized following method A starting from 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μL , 2.00 mmol) and using Cs_2CO_3 (40.7 mg, 125 μmol) as base at 145 $^\circ\text{C}$. After column chromatography (SiO_2 , 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3ab** was isolated as a colorless solid (82.4 mg, 0.43 mmol, 86 %).

m.p.: 102.6 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 2.02 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 4.49 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 169.1, 149.2, 139.4, 134.3, 132.1, 124.1, 119.6, 107.0, 31.9, 17.3, 7.7 ppm. **MS** (TOF, EI): m/z (%) = 192 (1, $[\text{M}^+]$), 174 (21), 163 (100), 135 (9), 118 (14), 89 (11), 77 (8). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3278 (s, br), 2972 (m), 2939 (w), 2879 (w), 1728 (vs), 1454 (m), 1261 (m), 1234 (s), 1145 (s), 1049 (s), 898 (s), 794 (s) cm^{-1} . **CHNS:** Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 68.74%; H, 6.29%. Found: C, 68.64%; H, 6.39%.

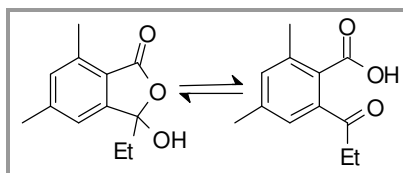
Synthesis of 5-methyl-2-propionylbenzoic acid (4.1-3bb)

Compound **4.1-3bb** was synthesized following method A starting from 3-methylbenzoic acid (**4.1-5b**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μL , 2.00 mmol) and using Cs_2CO_3 (40.7 mg, 125 μmol) as base at 145 $^\circ\text{C}$. After column chromatography (SiO_2 , 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3bb** was isolated as a pale yellow oil (66.0 mg, 0.34 mmol, 69 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , -50 $^\circ\text{C}$): δ = 0.56 - 0.75 (m, 3 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 3 H), 6.74 (br. s., 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , -50 $^\circ\text{C}$): δ = 170.3, 145.1, 140.5, 135.8, 126.1, 125.0,

121.7, 109.1, 31.2, 21.3, 7.7 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3362 (s, br), 2977 (w), 2939 (w), 1733 (vs), 1430 (w), 1285 (m), 1246 (m), 1164 (w), 1130 (w), 1057 (s), 1012 (w), 953 (m), 909 (s), 881 (s), 829 (s), 794 (s), 703 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 68.74%; H, 6.29%. Found: C, 68.54%; H, 6.44%.

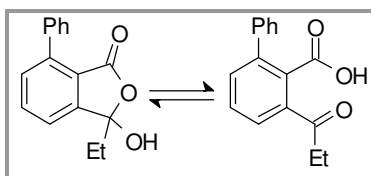
Synthesis of 2,4-dimethyl-6-propionylbenzoic acid (**4.1-3cb**)



Compound **4.1-3cb** was synthesized following method A starting from 2,4-dimethylbenzoic acid (**4.1-5c**) (75.1 mg, 0.5 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μL , 2.00 mmol) and using Cs_2CO_3 (40.7 mg, 125 μmol) as base at 145 $^\circ\text{C}$. After column chromatography (SiO_2 , 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3cb** was isolated as a colorless solid (77.6 mg, 0.38 mmol, 75 %).

m.p.: 96.9 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.05 (dq, J = 14.4, 7.5 Hz, 1 H), 2.18 (dq, J = 14.4, 7.5 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 4.40 (br. s., 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 169.1, 149.7, 145.6, 139.1, 133.1, 121.7, 133.1, 121.7, 120.1, 106.7, 31.9, 21.8, 17.2, 7.7 ppm. **MS** (TOF, EI): m/z (%) = 206 (2, $[\text{M}^+]$), 188 (16), 177 (100), 149 (7), 132 (12), 104 (7), 77 (10). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3319 (s), 2980 (m), 2943 (w), 1718 (vs), 1605 (m), 1447 (m), 1383 (w), 1330 (w), 1295 (w), 1259 (m), 1230 (s), 1142 (s), 1052 (s), 902 (s), 859 (s), 804 (m), 702 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 69.89%; H, 6.84%. Found: C, 69.73%; H, 6.92%.

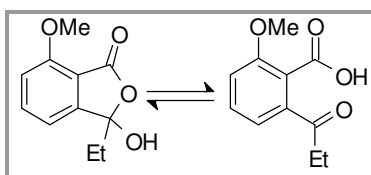
Synthesis of 3-propionylbiphenyl-2-carboxylic acid (**4.1-3db**)



Compound **4.1-3db** was synthesized following method A starting from biphenyl-2-carboxylic acid (**4.1-5d**) (99.1 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μL , 2.00 mmol) and using KF (58.0 mg, 1.00 mmol) as base at 145 $^\circ\text{C}$. After column chromatography (SiO_2 , 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3db** was isolated as a colorless solid (111 mg, 0.44 mmol, 87 %).

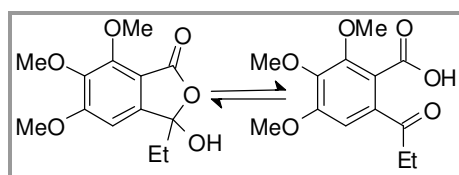
m.p.: 101.7 °C. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.15 (dq, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1 H), 2.25 (dq, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1 H), 3.43 (br. s., 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 167.8, 150.0, 142.3, 136.1, 134.4, 132.1, 129.4, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 122.6, 121.1, 106.2, 31.9, 7.7 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 254 (12, [M⁺]), 236 (3), 225 (100), 207 (6), 179 (9), 152 (17), 115 (4). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395 (m, br), 3321 (m), 2972 (w), 2929 (m), 2855 (w), 1725 (vs), 1595 (m), 1451 (m), 1426 (w), 1383 (w), 1346 (m), 1290 (w), 1260 (w), 1232 (s), 1152 (m), 1063 (m), 1046 (s), 901 (s), 759 (s), 697 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₆H₁₄O₃, 254.0943; found, 268.0953.

Synthesis of 2-methoxy-6-propionylbenzoic acid (4.1-3eb)



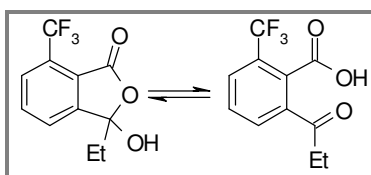
Compound **4.1-3eb** was synthesized following method A starting from 2-methoxybenzoic acid (**4.1-5e**) (76.8 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-51b**) (262 μL, 2.00 mmol) and using KF (58.0 mg, 1.00 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 6:4 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3eb** was isolated as a colorless solid (95.8 mg, 0.46 mmol, 92 %).

m.p.: 150.8 °C. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 2.07 (dq, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1 H), 2.20 (dq, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.21 (br. s., 1 H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 158.0, 151.2, 136.9, 113.9, 112.2 (2C), 106.5, 56.0, 31.9, 7.6 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 208 (10, [M⁺]), 190 (12), 179 (100), 161 (11), 135 (6), 107 (4), 76 (7). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3316 (s, br), 2984 (m), 2943 (m), 2850 (w), 1716 (vs), 1604 (s), 1491 (m), 1441 (m), 1304 (m), 1283 (w), 1267 (w), 1235 (s), 1195 (m), 1057 (s), 1018 (s), 890 (s), 810 (s), 782 (m), 704 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₁H₁₂O₄: C, 63.45%; H, 5.81%. Found: C, 63.28%; H, 5.93%.

Synthesis of 2,3,4-trimethoxy-6-propionylbenzoic acid (4.1-3fb)

Compound **4.1-3fb** was synthesized following method A starting from 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (**4.1-5f**) (108 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μ L, 2.00 mmol) and using KF (58.0 mg, 1.00 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3fb** was isolated as a colorless solid (123 mg, 0.46 mmol, 92 %).

m.p.: 107.5 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 4.70 (br. s., 1 H), 6.67 (s, 1 H), ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 159.6, 151.6, 146.8, 141.8, 110.7, 106.1, 99.9, 62.3, 61.41, 56.5, 31.9, 7.7 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 268 (17, [M⁺]), 250 (24), 239 (100), 221 (22), 195 (48), 178 (11), 66 (15). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325 (m), 2963 (m), 2855 (w), 1753 (vs), 1606 (s), 1473 (m), 1441 (m), 1419 (m), 1347 (s), 1254 (vs), 1200 (m), 1120 (w), 1080 (w), 1004 (s), 925 (m), 798 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₃H₁₆O₆, 268.0947; found, 268.0938.

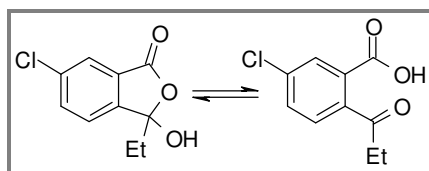
Synthesis of 2-propionyl-6-(trifluoromethyl)benzoic acid (4.1-3gb)

Compound **4.1-3gb** was synthesized following method A starting from 2-(trifluoromethyl)benzoic acid (**4.1-5g**) (97.0 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μ L, 2.00 mmol) and using Cs₂CO₃ (81.5 mg, 0.25 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 6:4 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3gb** was isolated as a pale yellow oil (107 mg, 0.43 mmol, 87 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.17 (br. m., 1 H), 2.25 (br. m., 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.1, 151.0, 134.8, 128.2 (q, ²*J*_{C-F} = 35.4 Hz), 128.0 (q, ³*J*_{C-F} = 5.5 Hz), 126.2, 123.9, 122.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 274.3 Hz), 107.32 (br. s.), 31.90, 7.61 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 246 (< 1, [M⁺]),

228 (100), 217 (42), 197 (59), 172 (91), 151 (18), 144 (47), 125 (31). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3379 (s), 2981 (w), 2887 (w), 1752 (vs), 1319 (m), 1254 (w), 1236 (m), 1173 (m), 1138 (s), 1070 (m), 1050 (m), 910 (s), 821 (m), 699 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$: C, 53.67%; H, 3.68%. Found: C, 53.82%; H, 4.03%.

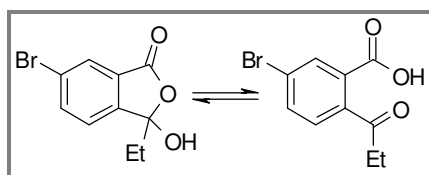
Synthesis of 5-chloro-2-propionylbenzoic acid (4.1-3hb)



Compound **4.1-3hb** was synthesized following method A starting from 3-chlorobenzoic acid (**4.1-5h**) (158 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μL , 4.00 mmol) and using CsF (304 mg, 2.00 mmol) as base at 155 $^{\circ}\text{C}$. After column chromatography (SiO_2 , 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **3hb** was isolated as a pale yellow oil (150 mg, 0.70 mmol, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , -50 $^{\circ}\text{C}$): δ = 0.70 (t, J = 7.9 Hz, 3 H), 2.04 - 2.21 (m, 2 H), 6.74 (br. s, 1 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 - 7.71 (m, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3 , -50 $^{\circ}\text{C}$): δ = 168.6, 146.0, 136.2, 135.0, 127.8, 125.0, 123.5, 109.3, 31.2, 7.7 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3352 (s), 2978 (w), 2941 (w), 1744 (vs), 1695 (m), 1560 (s), 1510 (m), 1459 (m), 1425 (m), 1389 (s), 1324 (m), 1235 (m), 1053 (w), 902 (s), 843 (s), 787 (s), 731 (s) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_3$: C, 56.49%; H, 4.27%. Found: C, 56.76%; H, 4.65%.

Synthesis of 5-bromo-2-propionylbenzoic acid (4.1-3ib)

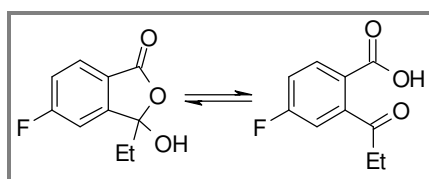


Compound **4.1-3ib** was synthesized following method A starting from 3-bromobenzoic acid (**4.1-5i**) (205 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μL , 4.00 mmol) and using CsF (304 mg, 2.00 mmol) as base at 155 $^{\circ}\text{C}$. After column chromatography (SiO_2 , 6:4 hexane/ethyl acetate with AcOH 1%), **3ib** was isolated as pale yellow oil (132 mg, 0.52 mmol, 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , -50 $^{\circ}\text{C}$): δ = 0.71 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.09 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1 H), 2.18 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1 H), 6.66 (br. s., 1 H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.79

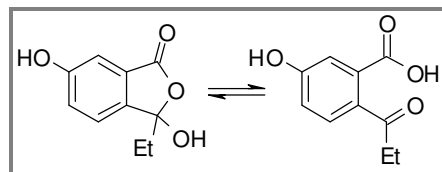
(d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , -50 °C): $\delta = 168.6$, 146.5, 137.8, 128.0 (2C), 124.3, 123.8, 109.3, 31.1, 7.72 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3282$ (s), 2986 (w), 2948 (w), 2883 (w), 1735 (vs), 1422 (s), 1258 (s), 1170 (s), 1086 (m), 1053 (w), 1017 (m), 895 (s), 882 (s), 833 (s), 785(m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_3$: C, 46.72%; H, 3.53%. Found: C, 46.40%; H, 3.86%.

Synthesis of 4-Fluoro-2-propanoylbenzoic acid (4.1-3jb)



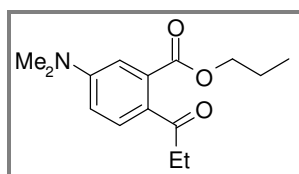
Compound **4.1-3jb** was synthesized following method A starting from 4-fluorobenzoic acid (**4.1-5j**) (143 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μL , 4.00 mmol), using CsF (307 mg, 2.00 mmol) as base and mesitylene (4 mL) as solvent at 155 °C. After column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate with AcOH 1 %), **4.1-3jb** was isolated as a colorless solid (89.0 mg, 0.45 mmol, 45%).

m.p. 98.2 °C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 ; -50 °C): $\delta = 0.75$ (t, $J = 7.8$ Hz, 3 H), 2.11 (dq, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 1 H), 2.20 (dq, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 6.56 (br. s., 1 H), 7.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.25 (td, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , -50 °C): $\delta = 169.1$, 166.5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 258$ Hz), 150.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.9$ Hz), 127.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.9$ Hz), 122.0, 118.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 109.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz), 108.4, 31.2, 7.7 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3329$ (br., s), 3066 (m), 2976 (m), 1738 (vs), 1606 (s), 1485 (m), 1457 (m), 1346 (m), 1304 (m), 1253 (m), 1196 (m), 1123 (m), 1062 (s), 889 (vs), 848 (m), 788 (m), 697 (s) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_3$: C, 61.22%; H, 4.62 %. Found: C, 61.12%; H, 4.72%.

Synthesis of 5-Hydroxy-2-propanoylbenzoic acid (4.1-3kb)

Compound **4.1-3kb** was synthesized following procedure A starting from 3-hydroxybenzoic acid (**4.1-5k**) (138 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μL , 4.00 mmol) and CsF (307 mg, 2.00 mmol) as base at 155 °C. After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane/ethyl acetate with AcOH 1 %), **4.1-3kb** was isolated as a colorless solid (89.6 mg, 0.46 mmol, 46 %).

m.p. 157.2 °C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, methanol- d_4 , -50 °C): δ = 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.08 (dq, J = 14.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.15 (dq, J = 14.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, methanol- d_4 , -50 °C): δ = 171.2, 161.2, 141.2, 129.7, 125.0, 123.8, 110.6, 110.4, 32.9, 8.6 ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3335 (br., s), 2973 (m), 1738 (vs), 1605 (m), 1512 (m), 1460 (m), 1370 (m), 1311 (s), 1248 (w), 1128 (s), 1062 (s), 881 (s), 842 (m), 708 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 61.85%; H, 5.19 %. Found: C, 61.50%; H, 5.50%.

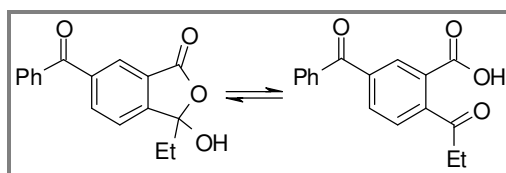
Synthesis of propyl 5-(dimethylamino)-2-propionylbenzoate (4.1-3''jb)

Compound **4.1-3''jb** was synthesized following method B starting from 3-(dimethylamino)benzoic acid (**4.1-5j**) (169 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μL , 4.00 mmol) and using CsF (304 mg, 2.00 mmol) as base at 155 °C. After column chromatography (SiO_2 , 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3''jb** was isolated as a yellow solid (195 mg, 0.74 mmol, 74 %).

m.p.: 74.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.72 (sxt, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.80 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.98 (s, 6 H), 4.24 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.60 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 199.7, 170.2, 151.8, 135.0, 130.0, 124.1, 111.2, 110.8, 66.9, 39.7 (2C), 32.2, 21.5, 10.2, 8.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI): m/z (%) =

263 (24, [M⁺]), 234 (29), 204 (8), 192 (100), 164 (5), 119 (4), 44 (12). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972 (m), 2934 (m), 2874 (w), 2812 (m), 1721 (vs), 1658 (m), 1598 (vs), 1552 (s), 1368 (s), 1245 (vs), 1171 (s), 1102 (m), 1070 (m), 989 (w), 951 (w), 868 (m), 800 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₅H₂₁NO₃: C, 68.42%; H, 8.04%; N, 5.32%. Found: C, 68.48%; H, 8.33%; N, 5.38%.

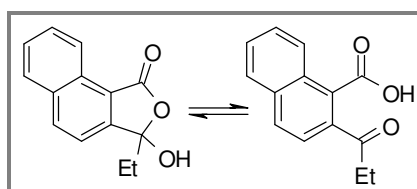
Synthesis of 5-benzoyl-2-propionylbenzoic acid (4.1-3mb)



Compound **4.1-3mb** was synthesized following method A starting from 3-benzoylbenzoic acid (**4.1-5m**) (229 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μ L, 4.00 mmol) and using CsF (304 mg, 2.00 mmol) as base at 155 °C. After column chromatography (SiO₂, 3:7 hexane/ethyl acetate with AcOH 1 %), **4.1-3mb** was isolated as a colorless solid (250 mg, 0.88 mmol, 88 %).

m.p.: 117.9 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (t, J = 7.46 Hz, 3 H), 2.20 - 2.40 (m, 2 H), 5.63 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.70 - 7.76 (m, 2 H), 8.05 - 8.12 (m, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 195.3, 167.9, 151.3, 139.6, 136.2, 135.7, 133.4, 130.1 (3C), 128.6 (2C), 127.5, 127.1, 123.2, 32.5, 7.7 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3337 (m, br.), 30645 (w), 2986 (w), 2931 (w), 1770 (vs), 1644 (s), 1620 (m), 1595 (w), 1450 (w), 1426 (m), 1268 (w), 1240 (vs), 1148 (m), 1127 (m), 1080 (m), 900 (vs), 845 (m), 735 (s), 702 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₇H₁₄O₄: C, 72.33%; H, 5.00%. Found: C, 72.48%; H, 5.32%.

Synthesis of 2-propionyl-1-naphthoic acid (4.1-3nb)

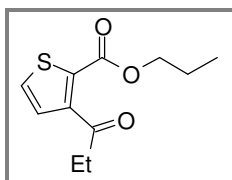


Compound **4.1-3nb** was synthesized following method A starting from 1-naphthoic acid (**4.1-5n**) (176 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μ L, 4.00 mmol) and using Cs₂CO₃ (81.5 mg, 0.25 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂,

7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3nb** was isolated as a colorless solid (136 mg, 0.60 mmol, 60 %).

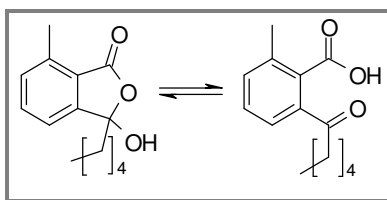
m.p.: 128.5 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.15 (dq, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1 H), 2.29 (dq, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 3 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.67 - 8.75 (m, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.2, 149.8, 136.1, 134.0, 129.1, 128.6, 128.4, 127.5, 123.7, 120.9, 118.5, 107.1, 31.5, 7.7 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 228 (17, [M⁺]), 210 (48), 199 (100), 182 (13), 155 (28), 126 (48), 115 (21). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3300 (s), 2972 (m), 2948 (w), 1717 (vs), 1580 (w), 1474 (w), 1460 (m), 1440 (m), 1424 (w), 1264 (w), 1220 (w), 1202 (m), 1133 (s), 1084 (m), 1053 (m), 902 (s), 825 (vs), 746 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₄H₁₂O₃: C, 73.67%; H, 5.30%. Found: C, 73.79%; H, 5.58%.

Synthesis of propyl 3-propionylthiophene-2-carboxylate (4.1-3''ob)



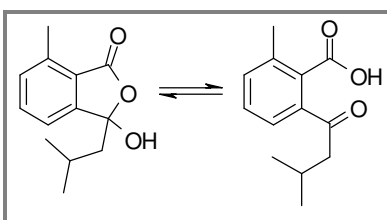
Compound **4.1-3''ob** was synthesized following method B starting from thiophene-2-carboxylic acid (**4.1-5o**) (129 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μL, 4.00 mmol) and using Cs₂CO₃ (81.5 mg, 0.25 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 9:1 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3''ob** was isolated as a pale yellow oil (44.6 mg, 0.20 mmol, 20 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H), 1.20 (t, *J* = 7.21 Hz, 3 H), 1.75 (sxt, *J* = 7.14 Hz, 2 H), 2.89 (q, *J* = 7.34 Hz, 2 H), 4.24 (t, *J* = 6.60 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J* = 5.14 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 5.14 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 203.0, 161.5, 147.8, 131.2, 130.8, 127.4, 67.3, 36.9, 21.9, 10.4, 7.9 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 226 (17, [M⁺]), 197 (14), 167 (10), 155 (100), 139 (6), 111 (13), 82 (8). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2971 (m), 2939 (w), 2880 (w), 1703 (vs), 1525 (m), 1459 (w), 1412 (s), 1377 (w), 1258 (vs), 1225 (s), 1077 (s), 880 (m), 772 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₁H₁₄O₃S, 226.0666; found, 226.0664.

Synthesis of 2-methyl-6-hexanoylbenzoic acid (4.1-3ac)

Compound **4.1-3ac** was synthesized following method A starting from 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and hexanoic anhydride (**4.1-1c**) (468 μL , 2.00 mmol) and using Cs_2CO_3 (40.7 mg, 0.13 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO_2 , 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3ac** was isolated as a pale yellow oil (96.0 mg, 0.41 mmol, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (s, 3 H), 1.02 - 1.15 (m, 1 H), 1.17 - 1.30 (m, 4 H), 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.87 - 2.07 (m, 1 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 4.62 (br. s., 1 H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 169.2, 149.4, 139.2, 134.1, 132.0, 124.3, 119.7, 106.7, 38.8, 31.4, 22.9, 22.3, 17.3, 13.9 ppm. **MS** (TOF, EI): m/z (%) = 234 (2, $[\text{M}^+]$), 216 (3), 173 (8), 163 (100), 135 (6), 91 (4), 77 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3372 (s), 2955 (s), 2929 (s), 2862 (m), 1737 (vs), 1602 (m), 1481 (w), 1462 (w), 1433 (w), 1380 (w), 1343 (w), 1261 (m), 1230 (s), 1170 (w), 1140 (w), 1088 (m), 1058 (m), 908 (vs), 788 (s), 702 (s) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.1256; found, 234.1259.

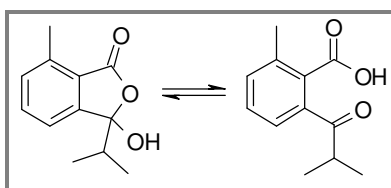
Synthesis of 2-methyl-6-(3-methylbutanoyl)benzoic acid (4.1-3ad)

Compound **4.1-3ad** was synthesized following method A starting from 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and isovaleric anhydride (**4.1-1d**) (384 μL , 2.00 mmol) and using KF (58 mg, 1.00 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO_2 , 7:3 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3ad** was isolated as a colorless solid (75.2 mg, 0.34 mmol, 68 %).

m.p.: 102.3 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.80 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.72 (br. m., 1 H), 1.90 (br. s., 1 H), 2.12 (br. s., 1 H), 2.55 (s, 3 H), 4.50 (br. s., 1 H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz,

CDCl₃): δ = 169.2, 150.0, 139.4, 134.2, 132.0, 123.9, 119.8, 106.6, 47.0, 24.0, 23.8, 23.6, 17.3 ppm. **MS** (TOF, EI): m/z (%) = 220 (1, [M⁺]), 202 (5), 187 (17), 163 (100), 118 (5), 89 (5), 77 (7). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3318 (s), 2961 (m), 2921 (m), 2875 (w), 1731 (vs), 1602 (w), 1468 (m), 1445 (w), 1359 (w), 1260 (m), 1226 (s), 1142 (s), 1080 (m), 1061 (m), 907 (s), 810 (m), 797 (w), 784 (m), 709 (m) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₃H₁₆O₃: C, 70.89%; H, 7.32%. Found: C, 70.82%; H, 7.53%.

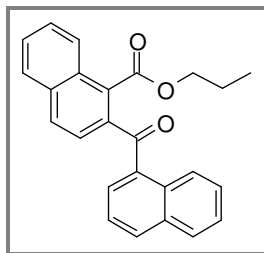
Synthesis of 2-isobutyryl-6-methylbenzoic acid (4.1-3ae)



Compound **4.1-3ae** was synthesized following method A starting from 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and isobutyric anhydride (**4.1-1e**) (340 μ L, 2.00 mmol) and using KF (58 mg, 1.00 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3ae** was isolated as a colorless solid (75.7 mg, 0.37 mmol, 73 %).

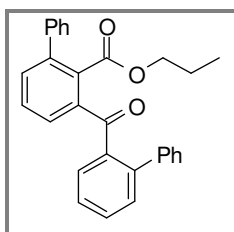
m.p.: 94.6 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.35 (spt, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 4.43 (br. s., 1 H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.2, 148.8, 139.4, 134.1, 132.0, 124.4, 120.0, 108.5, 36.1, 17.3, 16.8, 16.1 ppm. **MS** (TOF, EI): m/z (%) = 206 (1, [M⁺]), 173 (2), 163 (100), 135 (7), 118 (2), 89 (4), 77 (5). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320 (s), 2961 (m), 2920 (m), 2876 (w), 1729 (vs), 1602 (w), 1469 (m), 1445 (m), 1359 (w), 1260 (m), 1227 (s), 1143 (s), 1092 (m), 1080 (m), 1062 (m), 906 (s), 810 (m), 797 (m), 785 (m), 710 (m) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₂H₁₄O₃: C, 69.89%; H, 6.84%. Found: C, 69.77%; H, 6.78%.

6.2.1.5 General procedures and data for the synthesis of 2-arylbenzoic acids

Synthesis of propyl 2-(1-naphthoyl)-1-naphthoate (4.1-3''nn)

Compound **4.1-3''nn** was synthesized following method B starting from 1-naphthoic acid (**4.1-5n**) (351 mg, 2.00 mmol) and pivalic anhydride (**4.1-1f**) (620 μ L, 3.00 mmol) and using KF (117 mg, 2.00 mmol) as base and NMP (2 mL) as solvent at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3''nn** was isolated as a pale yellow oil (286 mg, 0.78 mmol, 78 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (t, J = 7.46 Hz, 3 H), 1.57 (sxt, J = 7.10 Hz, 2 H), 4.00 (t, J = 6.85 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J = 8.31, 7.09 Hz, 1 H), 7.56 - 7.68 (m, 6 H), 7.87 - 7.97 (m, 3 H), 8.04 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.20 - 8.25 (m, 1 H), 8.58 - 8.63 (m, 1 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.0, 168.3, 136.7, 135.1, 134.7, 133.7, 132.8, 132.4, 130.9, 130.5, 130.0, 129.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 126.6, 126.2, 125.9, 125.7, 124.2, 67.5, 21.5, 10.3 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = xxx. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 2964 (m), 2939 (w), 2877 (w), 1721 (vs), 1655 (vs), 1507 (m), 1463 (m), 1377 (w), 1284 (w), 1232 (vs), 1135 (s), 1096 (s), 1027 (m), 945 (w), 832 (m), 772 (vs) cm⁻¹. CHNS: Anal. calcd. for C₂₅H₂₀O₃: C, 81.50%; H, 5.47%. Found: C, 81.27%; H, 5.62%.

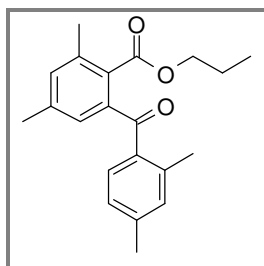
Synthesis of propyl 3-(biphenylcarbonyl)biphenyl-2-carboxylate (4.1-3''dd)

Compound **4.1-3''dd** was synthesized following method B starting from 2-biphenylcarboxylic acid (**4.1-5d**) (405 mg, 2.00 mmol) and pivalic anhydride (**4.1-1f**) (620 μ L, 3.00 mmol) and using KF (117 mg, 2.00 mmol) as base and NMP (2 mL) as solvent

at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3''dd** was isolated as a colorless solid (351 mg, 0.83 mmol, 83 %).

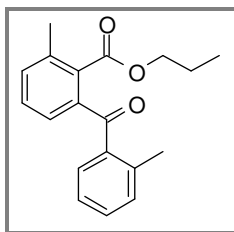
m.p.: 141.6 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (sxt, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.99 - 7.29 (m, 13 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 197.8, 168.9, 142.1, 140.3, 139.8, 139.6, 137.8, 136.8, 133.3, 133.2, 131.2, 130.3, 130.1, 129.4 (3C), 129.2, 128.3 (3C), 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.2, 127.1, 66.9, 21.3, 10.2 ppm. **MS** (TOF, ED): *m/z* (%) = 420 (31, [M⁺]), 377 (33), 360 (100), 316 (30), 225 (27), 181 (38), 152 (61). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3278 (w), 2970 (m), 1722 (vs), 1655 (s), 1451 (m), 1282 (s), 1247 (s), 1116 (m), 1065 (m), 959 (m), 848 (w), 742 (vs), 697 (vs) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₂₉H₂₄O₃: C, 82.83%; H, 5.75%. Found: C, 82.67%; H, 6.00%.

Synthesis of propyl 2-(2,4-dimethylbenzoyl)-4,6-dimethylbenzoate (4.1-3''cc)



Compound **4.1-3''cc** was synthesized following method B starting from 1-naphthoic acid (**4.1-5c**) (306 mg, 2.00 mmol) and pivalic anhydride (**4.1-1f**) (620 μL, 3.00 mmol) and using KF (117 mg, 2.00 mmol) as base and NMP (2 mL) as solvent at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3''cc** was isolated as a pale yellow oil (270 mg, 0.83 mmol, 83 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.61 (sxt, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H), 7.05 - 7.08 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 168.9, 141.7, 140.0, 139.3, 138.8, 136.8, 134.7, 134.1, 132.1, 131.1, 130.4, 127.9, 125.8, 66.9, 21.6, 21.4, 21.1, 20.7, 19.7, 10.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 324 (15, [M⁺]), 265 (56), 249 (100), 237 (13), 221 (10), 105 (7), 77 (12). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2968 (m), 2926 (m), 2879 (w), 1726 (vs), 1664 (vs), 1608 (m), 1441 (m), 1380 (w), 1310 (m), 1264 (vs), 1217 (w), 1168 (w), 1083 (vs), 1036 (w), 804 (s), 769 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₂₁H₂₄O₃: C, 77.75%; H, 7.46%. Found: C, 77.50%; H, 7.40%.

Synthesis of propyl 2-methyl-6-(2-methylbenzoyl)benzoate (4.1-3''aa)

Compound **4.1-3''aa** was synthesized following method B starting from 2-methylbenzoic acid (**4.1-5a**) (275 mg, 2.00 mmol) and pivalic anhydride (**4.1-1f**) (620 μL , 3.00 mmol) and using KF (117 mg, 2.00 mmol) as base and NMP (2 mL) as solvent at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-3''aa** was isolated as a pale yellow oil (261 mg, 0.88 mmol, 88 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.55 - 1.75 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 4.14 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 7.16 - 7.45 (m, 7 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 168.9, 138.4, 138.1, 137.6, 136.6, 133.8, 133.6, 131.1, 131.0, 130.0, 128.9, 127.8, 125.2, 67.0, 21.6, 20.4, 19.4, 10.3 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 296 (2, [M⁺]), 237 (100), 221 (74), 208 (19), 165 (12), 91 (16), 65 (14). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3069 (w), 2970 (m), 2932 (m), 2890 (w), 1722 (vs), 1656 (vs), 1599 (m), 1459 (m), 1293 (m), 1266 (vs), 1244 (s), 1123 (s), 1075 (s), 940 (m), 851 (w), 743 (s) cm⁻¹. CHNS: Anal. calcd. for C₁₉H₂₀O₃: C, 77.00%; H, 6.80%. Found: C, 76.99%; H, 6.71%.

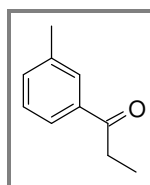
6.2.1.6 General procedure and data for the synthesis of aryl ketones

When not otherwise stated, a 20 mL vessel was charged with carboxylic acid (**4.1-5**) (1.00 mmol), base and [RhCl(cod)]₂ (7.40 mg, 15.0 μmol). Degassed mesitylene (1.00 mL) and anhydride (**4.1-1**) (4.00 mmol) were injected via syringe and the mixture was heated to 145 °C for 16 hours. Once the reaction time was completed, KOH (0.73 g, 11.0 mmol, 85 %) was added and the atmosphere was replaced by three vacuum and nitrogen purge cycles. Then degassed water (396 μL , 396 mg, 22.0 mmol) and degassed NMP (2 mL) were injected *via* syringe. The resulting solution was stirred at 100 °C for one hour. After cooling, Cu₂O (35.8 mg, 0.25 mmol) and phenantroline (90.1 mg, 0.50 mmol) were weight in and the atmosphere was again replaced by a nitrogen atmosphere. Degassed NMP (1.00 mL) and degassed propionic acid (1.50 mL, 1.49 g, 20.1 mmol) were injected and the mixture was stirred for 10 min at 70 °C and afterwards it was heated to 170 °C for 16 hours. The reaction mixture was diluted with distilled water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL).

The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed in *vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / ethyl acetate).

Synthesis of 1-m-tolylpropan-1-one (4.1-4ab)

[CAS: 51772-30-6]

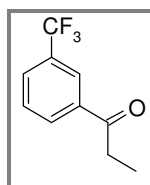


Compound **4.1-4ab** was synthesized from 2-methylbenzoic acid (**4.1-5a**) (138 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (523 μ L, 4.00 mmol) and using Cs₂CO₃ (81.5 mg, 0.25 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-4ab** was isolated as a colorless oil (95.6 mg, 0.65 mmol, 65 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 201.0, 138.2, 136.9, 133.6, 128.4, 128.4, 125.1, 31.8, 21.3, 8.2 ppm. MS (Ion trap, ED): *m/z* (%) = 148 (3, [M⁺]), 131 (2), 119 (100), 91 (26), 65 (13), 57 (5), 50 (2). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2982, 2946, 1702, 1626, 1475, 1439, 1420, 1327, 1188, 1101, 1070, 694 cm⁻¹. CHNS: Anal. calcd. for C₁₀H₁₂O: C, 81.04%; H, 8.16%. Found: C, 81.34%; H, 7.95%.

Synthesis of 1-(3-trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (4.1-4gb)

[CAS: 1533-03-5]

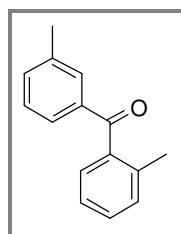


Compound **4.1-4gb** was synthesized from 2-(trifluoromethyl)benzoic acid (**4.1-5g**) (97.0 mg, 0.50 mmol) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (262 μ L, 2.00 mmol) and using Cs₂CO₃ (40.7 mg, 0.13 mmol) as base at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane /ethyl acetate), **4.1-4gb** was isolated as a colorless oil (64.3 mg, 0.32 mmol, 64 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 199.3, 137.4, 131.0 - 131.2 (m), 131.2 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.2, 129.2 (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz), 124.8 (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz), 123.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.5 Hz), 31.9, 7.9 ppm. **MS** (TOF, EI): *m/z* (%) = 202 (8, [M⁺]), 183 (8), 173 (100), 145 (82), 125 (20), 95 (11), 75 (8). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 2944 (w), 1694 (vs), 1613 (m), 1461 (w), 1438 (w), 1414 (w), 1326 (vs), 1204 (s), 1166 (s), 1123 (vs), 1071 (s), 790 (s), 694 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₀H₉F₃O: C, 59.41%; H, 4.49%. Found: C, 59.31%; H, 4.74%.

Synthesis of m-tolyl-(o-tolyl)methanone (4.1-4aa)

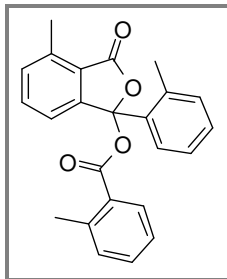
[CAS: 22682-29-7]



Compound **4.1-4aa** was synthesized from 2-methylbenzoic acid (**4.1-5a**) (138 mg, 1.00 mmol) and pivalic anhydride (**4.1-1f**) (307 μL, 1.50 mmol) and using KF (117 mg, 2.00 mmol) as base and NMP (2 mL) as solvent at 145 °C. After column chromatography (SiO₂, 8:2 *n*-hexane/ethyl acetate), **4.1-4aa** was isolated as a pale yellow oil (90.2 mg, 0.43 mmol, 86 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 7.14 - 7.28 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 7.58 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.8, 138.8, 138.3, 137.7, 136.6, 133.9, 130.9, 130.4, 130.1, 128.4, 128.3, 127.5, 125.1, 21.3, 19.9 ppm. **MS** (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 210 (41, [M⁺]), 196 (100), 165 (6), 119 (43), 91 (77), 65 (61). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3022 (w), 2924 (w), 1661 (vs), 1601 (m), 1585 (w), 1454 (w), 1381 (w), 1293 (s), 1271 (vs), 1211 (m), 1140 (m), 958 (m), 945 (w), 768 (m), 737 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₅H₁₄O: C, 85.68%; H, 6.71%. Found: C, 85.52%; H, 6.79%.

6.2.1.7 Procedures for the synthesis of 3-substituted-1-(3H)-isobenzofuranone

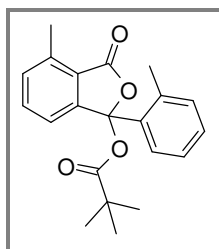
Synthesis of 4-methyl-1-(2-methylphenyl)-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 2-methylbenzoate (4.1-7aaa)

For the isolation of side product **4.1-7aaa**, several reaction mixtures were combined after the reaction time was over. They were all set up under similar conditions, using following procedure: A 20 mL vessel was charged with 2-toluic anhydride (**4.1-1a**) (127 mg, 0.50 mmol), [RhCl(hexadiene)]₂ (3.31mg, 7.50 μmol) and base (0.50 mmol) under nitrogen atmosphere. Afterwards, degassed NMP (1.5 mL) was injected *via* syringe and the mixture was stirred at 120 °C for 16 hours. After cooling, 1-bromopropane (100 μL, 135 mg, 1.10 mmol, 99%), K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) and NMP (2 mL) were added and the resulting mixture was heated to 55 °C for 3 hours. The reaction mixture was then diluted with distilled water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed in *vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate), yielding the cyclic product **4.1-7aaa** (60 mg) as colorless solid.

m.p.: 129.4 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.41 - 7.55 (m, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 3 H), 7.06 - 7.26 (m, 5 H), 2.63 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 164.0, 147.2, 141.2, 139.8, 137.2, 134.5, 134.0, 132.8, 132.6, 132.5, 131.9, 130.8, 129.6, 128.6, 126.8, 125.8, 125.6, 125.0, 121.8, 106.8, 21.7, 21.3, 17.5 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 2960 (w), 2924 (w), 1777 (vs), 1721 (vs), 1599 (w), 1576 (w), 1483 (m), 1456 (m), 1250 (s), 1220 (s), 1076 (m), 1042 (w), 992 (s), 933 (s), 801 (m), 742 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₂₄H₂₀O₄: C, 77.40%; H, 5.41%. Found: C, 77.47%; H, 5.71%. **Crystal structure data:** C₂₄H₂₀O₄, *Formula weight:* 372.40 g/mol; *Crystal size:* 0.52 x 0.11 x 0.04 mm³; *Crystal system:* Orthorhombic, *Space group:* Aba2; *Unit cell dimensions:* a = 32.6456(6) Å, b = 13.6643(3) Å, c = 8.3655(2) Å, α, β, γ = 90°; *Z* = 8; *Density (calculated):* 1.326 Mg/m³; *Absorption coefficient:* 0.726 mm⁻¹;

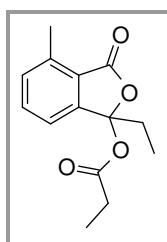
Wavelength: 1.54184 Å; Temperature: 150(2) K; $2\theta_{\max} = 62.55^\circ$ (99.3%); Reflections collected: 5475; Independent reflections: 2224 [R(int) = 0.0213]; Final R-indices [I>2 $\sigma(I)$]: R1 = 0.0275, wR2 = 0.0634; R-indices (all data): R1 = 0.0293, wR2 = 0.0641; Absolute structure parameter: -0.08(16); Largest diff. peak and hole: .107 and -0.169 e. Å⁻³.

Synthesis of 4-methyl-1-(2-methylphenyl)-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 2,2-dimethylpropanoate (4.1-7aaf)



A 20 mL vessel was charged with 2-toluic anhydride (**4.1-1a**) (127 mg, 0.50 mmol), cesium fluoride (76.1 mg, 0.50 mmol) and [RhCl(hexadiene)]₂ (3.31 mg, 7.50 μ mol) under nitrogen atmosphere. Afterwards, degassed NMP (1.5 mL) and pivalic anhydride (**4.1-1f**) (102 μ L, 93.1 mg, 0.50 mmol) was injected *via* syringe and the mixture was stirred at 120 °C for 16 hours. After cooling, 1-bromopropane (100 μ L, 135 mg, 1.10 mmol, 99%), K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) and NMP (2 mL) were added and the resulting mixture was heated to 55 °C for 3 hours. The reaction mixture was then diluted with distilled water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed in *vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate). Beside propyl 2-methyl-6-(2-methylbenzoyl)benzoate (**3aa**, 32.0 mg, 0.11 mmol, 22 %), the cyclic product **4.1-7aaf** (60.0 mg, 0.18 mmol, 36 %) was isolated as colorless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 5 H), 7.12 - 7.23 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 175.5, 168.1, 147.0, 139.6, 137.4, 134.6, 133.9, 132.8, 132.4, 129.6, 126.8, 125.5, 125.4, 120.9, 106.2, 39.6, 26.8 (3C), 21.2, 17.5 ppm. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 338 (7, [M⁺]), 254 (10), 237 (100), 165 (5), 91 (6), 57 (12), 44 (25). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (m), 2933 (w), 1754 (s), 1698 (vs), 1600 (w), 1481 (m), 1458 (m), 1297 (m), 1271 (s), 1225 (s), 1198 (m), 1059 (w), 929 (s), 760 (vs) cm⁻¹. CHNS: Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₄: C, 74.54%; H, 6.55%. Found: C, 74.01%; H, 6.32%.

Synthesis of 1-ethyl-4-methyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl propanoate (4.1-7ab)

For the isolation of the cyclic product **4.1-7ab**, several reaction mixtures were combined after the reaction time was complete. They were all set up under similar conditions, using following procedure: Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic acid (**4.1-5a**) (68.8 mg, 0.50 mmol), the base and $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (3.70 mg, 7.50 μmol). Degassed mesitylene (0.50 mL) and propanoic anhydride (**4.1-1b**) (2.00-3.00 mmol) were injected *via* syringe and the mixture was heated to 145 °C for 16 hours. The reaction mixture was then diluted with distilled water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 solution (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO_4 and the volatiles were removed in *vacuo*. Finally, the crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane/ethyl acetate), yielding **4.1-7ab** (80 mg) as colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.25 - 2.37 (m, 3 H), 2.08 (dd, J =14.4, 7.3 Hz, 1 H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 171.7, 168.0, 147.3, 139.3, 134.0, 132.1, 124.9, 118.8, 106.0, 31.2, 27.9, 17.2, 8.4, 6.8 ppm. **MS** (Ion trap, EI): m/z (%) = 248 (1, $[\text{M}^+]$), 192 (2), 175 (100), 147 (12), 118 (7), 89 (6), 57 (7). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981 (w), 2943 (w), 2885 (w), 1772 (vs), 1604 (w), 1481 (w), 1462 (w), 1347 (m), 1224 (m), 1154 (m), 1122 (m), 1082 (m), 1039 (m), 937 (vs), 790 (s) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 67.73%; H, 6.50%. Found: C, 68.08%; H, 6.33%.

6.2.2 Experimental data for the synthesis of 3-alkylideneephthalides

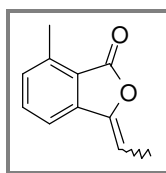
6.2.2.1 General Methods

All reactions were performed in oven-dried glassware under a nitrogen atmosphere containing a teflon-coated stirring bar and dry septum. Hygroscopic and air-sensitive solids were weight in a glovebox with nitrogen atmosphere. For the exclusion of atmospheric oxygen from the reaction media, all liquids were degassed with argon for 20-30 min prior use.

Solvents were purified and dried by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by gas chromatography using *n*-dodecane as 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 a HP6890 with 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 DPX 200, AMX 400 or on Bruker Avance 600 systems using CDCl₃ and methanol-*d*₄ as solvent, with proton and carbon resonances at 200/400/600 MHz and 51/101/151 MHz, respectively. Mass spectrometric data were acquired on a GC-MS Saturn 2100 T (Varian). Melting points were measured on a Mettler FP 61. CHN elemental analyses were performed with a Hanau Elemental Analyzer vario Micro cube. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX, FT-IR System (He Ne 633 nm < 0.4 mW). The high resolution mass (HRMS) was determined on a Waters GTC Premier. All Compounds that are commercially available were used without further purification.

6.2.2.2 General procedure and data for the synthesis of 3-alkylidene-phthalides

Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with carboxylic acid (**4.1-5** or **4.1.4-1**) (1.00 mmol), CsF (152 mg, 1.00 mmol) and [RhCl(cod)]₂ (7.40 mg, 15.0 μmol). Degassed NMP (1 mL) and anhydride (**4.1-1** or **4.1.4-2**) (4.00 mmol) were injected via syringe, and the reaction mixture was heated up to 155 °C for 16 hours. After cooling, a saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) was added, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄, and the volatiles were removed *in vacuo*. Finally, the crude product (**4.1-8** or **4.1.4-3**) was purified via silica chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate).

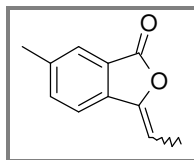
Synthesis of 3-Ethylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1-8ab or 4.1.3-3aa)

Compound **4.1.3-3aa** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.3-3aa**) was isolated as a colorless solid (138 mg, 79 %, *E/Z* = 1:10).

m.p.: 75.2 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 1.95 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 5.57 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H) ppm. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 2.06 (d, $J=8.0$ Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 5.79 (q, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 11.1, 17.2, 103.1, 116.7, 122.0, 130.7, 134.0, 139.0, 139.7, 146.0, 167.1 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 11.4, 17.4, 103.3, 107.1, 120.4, 123.4, 131.2, 138.5, 139.3, 146.0, 167.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 174 (100, $[\text{M}^+]$), 145 (14), 131 (18), 118 (33), 89 (15), 63 (11). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 174 (100, $[\text{M}^+]$), 145 (15), 131 (18), 118 (37), 89 (14), 63 (11). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2855, 1756, 1687, 1602, 1485, 1338, 1258, 1208, 994, 787, 692 cm^{-1} . **CHNS:** Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.84%; H, 5.79%. Found: C, 75.81%; H, 5.85%.

Synthesis of 3-Ethylidene-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ba)

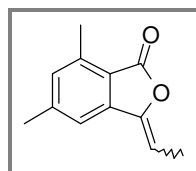
[CAS: (*Z*)-Isomer = 1357310-28-1]



Compound **4.1.4-3ba** was synthesized following the general procedure starting from 3-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ba**) was isolated as a colorless solid (94.6 mg, 54 %, *E/Z* = 1:10).

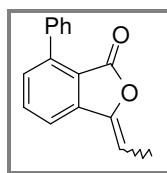
m.p.: 58.1 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 1.90 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 5.50 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 2 H), 7.54 (br. s, 1 H) ppm. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 2.02 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 5.73 (q, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 11.1, 21.3, 103.1, 119.2, 124.5, 124.9, 135.4, 137.1, 139.7, 146.3, 167.2 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 11.4, 19.8, 106.8, 119.9, 122.7, 125.3, 135.4, 135.8, 140.0, 146.3, 167.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 174 (100, $[\text{M}^+]$), 131 (12), 119 (24), 118 (63), 117 (15), 90 (13), 89 (19). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 174 (100, $[\text{M}^+]$), 131 (13), 118 (27), 117 (16), 90 (13), 89 (19), 63 (14). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2850, 1760, 1691, 1605, 1340, 1259, 1212, 994 cm^{-1} .

Synthesis of 3-Ethylidene-5,7-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ca)



Compound **4.1.4-3ca** was synthesized following the general procedure starting from 2,4-dimethylbenzoic acid (153 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μL , 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-5,7-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ca**) was isolated as a colorless solid (145 mg, 77 %, *E/Z* = 1:11).

m.p.: 79.5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 1.93 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 5.50 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H) ppm. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 2.05 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 5.73 (q, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 11.0, 17.1, 21.7, 102.5, 116.9, 119.5, 131.9, 138.5, 140.1, 144.9, 146.0, 167.1 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 11.4, 17.2, 21.9, 106.6, 120.8, 121.0, 132.2, 138.8, 138.9, 144.9, 146.0, 166.9 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 189 (12), 188 (100, $[\text{M}^+]$), 160 (10), 159 (11), 145 (14), 133 (19), 132 (27). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 189 (20), 188 (100, $[\text{M}^+]$), 160 (24), 159 (33), 145 (17), 133 (30), 132 (40). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2915, 2373, 1773, 1685, 1601, 1459, 1236, 1024, 960 cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 188.0837; found, 188.0835.

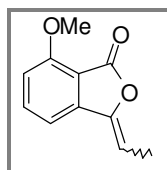
Synthesis of 3-Ethylidene-7-phenylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3da)

Compound **4.1.4-3da** was synthesized following the general procedure starting from 2-biphenylcarboxylic acid (202 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-7-phenylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3da**) was isolated as a colorless solid (214 mg, 91 %, *E/Z* = 1:10).

m.p.: 104.2 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 2.04 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 5.71 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 4 H), 7.57 - 7.61 (m, 3 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H) ppm. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 2.16 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H), 5.92 (q, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 4 H), 7.55 - 7.57 (m, 2 H), 7.73 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.81 - 7.86 (m, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 11.1, 103.4, 118.2, 120.1, 121.8, 127.9, 128.3, 129.3 (2 C), 130.8, 133.9, 136.1, 140.5, 142.1, 145.7, 165.8 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 11.4, 107.4, 118.5, 120.1, 121.7, 127.8, 128.1, 129.3 (2C), 131.2, 133.6, 135.8, 139.3, 142.4, 145.6, 165.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 236 (30, $[\text{M}^+]$), 235 (100), 221 (33), 178 (8), 177 (11), 63 (7), 49 (8). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 236 (100, $[\text{M}^+]$), 235 (17), 221 (48), 177 (20), 63 (9), 49 (7). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2935, 1763, 1695, 1475, 1222, 1046, 1002, 976 cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 236.0837; found, 236.0838.

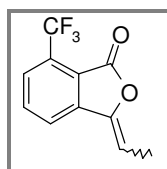
Synthesis of 3-Ethylidene-7-methoxyisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ea)

[CAS: (Z)-Isomer = 135217-57-1, (E)-Isomer = 135217-62-8]



Compound **4.1.4-3ea** was synthesized following the general procedure starting from 2-methoxybenzoic acid (154 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-7-methoxyisobenzofuran -1(3H)-one (**4.1.4-3ea**) was isolated as a pale yellow oil (96.0 mg, 51 %, *E/Z* = 1:10).

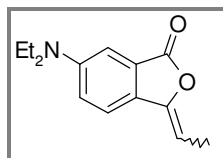
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 1.95 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 5.60 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.67 (m, 1 H) ppm. **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 2.06 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H) 3.96 (s, 3 H), 5.82 (q, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (51 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 11.2, 55.9, 104.2, 110.6, 111.2, 111.7, 136.3, 141.8, 145.9, 158.1, 165.2 ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (51 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 11.4, 55.9, 104.2, 108.0, 111.7, 114.9, 136.5, 140.5, 145.8, 158.2, 165.2 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 190 (40, $[\text{M}^+]$), 189 (100), 161 (17), 133 (26), 105 (18), 104 (18), 76 (21). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 190 (40, $[\text{M}^+]$), 189 (79), 160 (20), 132 (32), 104 (25), 103 (22), 75 (24). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3316, 2984, 2850, 1705, 1679, 1604, 1304, 1235, 1057, 890 cm^{-1} .

Synthesis of 3-Ethylidene-7-(trifluoromethyl)isobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3fa)

Compound **4.1.4-3fa** was synthesized following the general procedure starting from 2-(trifluoromethyl)benzoic acid (194 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-ethylidene-7-(trifluoromethyl)isobenzofuran -1(3H)-one (**4.1.4-3fa**) was isolated as a pale yellow oil (195 mg, 86 %, *E/Z* = 1:15)

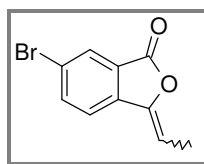
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 2.05 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 5.79 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.90 (m, 3 H) ppm. **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 2.18 (d, $J=8.1$ Hz, 3 H), 6.01 (q, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.92 (m, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (51 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 11.3, 105.9, 122.2 (q, $J_{C-F}=273.5$ Hz) 121.0, 123.1, 126.6 (q, $J_{C-F}=5.2$ Hz), 128.2 (q, $J=35.5$ Hz), 134.0, 141.5, 145.3, 163.1 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 228 (100, [M⁺]), 199 (8), 180 (11), 173 (17), 172 (47), 171 (11), 144 (13). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 228 (100, [M⁺]), 180 (12), 173 (17), 172 (67), 144 (16), 75 (11), 44 (17). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3379, 2981, 2887, 1752, 1615, 1319, 1254, 1236, 1070, 1050, 910 cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺] calcd for C₁₁H₇F₃O₂, 228.0398; found, 228.0394.

Synthesis of 3-Ethylidene-6-(dimethylamino)isobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ga)



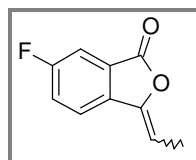
Compound **4.1.4-3ga** was synthesized following the general procedure starting from 2-(dimethylamino)benzoic acid (169 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / ethyl acetate), 3-ethylidene-6-(dimethylamino)isobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ga**) was isolated as colorless oil (152 mg, 75 %, *E/Z* = 1:>20).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 1.92 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.98 (s, 6 H), 5.31 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H) ppm. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 2.00 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H), 2.99 (s, 6 H), 5.56 (q, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 10.9, 40.3 (2 C), 99.6, 105.3, 118.7, 120.1, 125.5, 127.5, 146.5, 151.0, 168.0 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 11.4, 44.8 (2 C), 92.5, 102.9, 118.3, 118.5, 123.5, 124.7, 150.9, 151.5, 170.2 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 203 (14, [M⁺]), 202 (100), 173 (19), 147 (10), 146 (20), 118 (19), 44 (27). **MS** (Ion trap, EI, (*E*)-Isomer): m/z (%) = 203 (34, [M⁺]), 202 (100), 173 (41), 147 (22), 146 (43), 118 (40), 44 (53). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972, 2934, 1721, 1658, 1598, 1552, 1368, 1171, 1102, 989 cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺] calcd for C₁₂H₁₃NO₂, 203.0946; found, 203.0945.

Synthesis of 3-Ethylidene-6-bromoisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ha)

Compound **4.1.4-3ha** was synthesized following the general procedure starting from 3-bromobenzoic acid (205 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), 3-ethylidene-6-bromoisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ha**) was isolated as colorless oil (153 mg, 64 %, *E/Z* = 1:>20).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 2.02 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 5.70 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 11.4, 105.4, 121.0, 123.2, 126.2, 128.2, 137.4, 138.1, 145.7, 165.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 242 (13), 241 (100), 240 (45), 239 (96, $[\text{M}^+]$), 238 (35), 183 (14), 103 (23). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3282, 2986, 2883, 1735, 1422, 1258, 1170, 1086, 1017, 895 cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_2$, 237.9629; found, 237.9634.

Synthesis of 3-Ethylidene-6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ia)

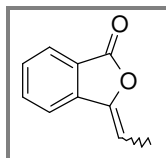
Compound **4.1.4-3ia** was synthesized following the general procedure starting from 3-fluorobenzoic acid (140 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), 3-ethylidene-6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ia**) was isolated as colorless solid (35.6 mg, 20 %, *E/Z* = 1:>20).

m.p.: 77 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 7.61 (dd, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 1 H), 7.39 (td, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 5.64 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 2.02 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 165.9 (d, $J_{\text{C-F}}=4.4$ Hz), 163.1 (d, $J_{\text{C-F}}=250.9$ Hz), 145.6, 135.5 (d, $J_{\text{C-F}}=2.2$ Hz), 126.2 (d, $J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 122.6 (d, $J_{\text{C-F}}=24.2$ Hz), 121.4 (d, $J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 111.3 (d, $J_{\text{C-F}}=23.5$ Hz), 104.3 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 11.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): m/z (%) = 179 (31), 178 (100, $[\text{M}^+]$), 149 (21),

123 (23), 122 (65), 94 (19), 50 (7). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954, 1786, 1491, 1342, 1289, 1266, 1122, 1057, 998, 807, 776 cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FO}_2$: C, 67.42%; H, 3.96%. Found: C, 67.18%; H, 4.17%.

Synthesis of 3-Ethylidene-isobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ja)

[CAS: (Z)-Isomer: 4767-62-8; (E)-Isomer: 4767-63-9]

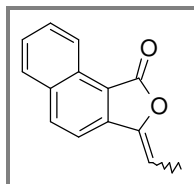


Compound **4.1.4-3ja** was synthesized following the general procedure starting from benzoic acid (123 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μL , 4.00 mmol, 99 % purity). After the reaction time was completed, the standard *n*-dodecane was added and the sample was analyzed *via* GC and GC-MS. The GC chromatogram showed 2 signals that based on their mass patterns were assigned to 3-ethylidene-isobenzofuran-1(3H)-one¹⁰¹ (**4.1.4-3ja**) (21 %) and the corresponding double-acylated product 3-ethylidene-7-propanoyl-2-benzofuran-1(3H)-one (49%).

MS (Ion trap, EI, 3-ethylidene-isobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ja**)): m/z (%) = 161 (43), 160 (100, $[\text{M}^+]$), 131 (27), 105 (29), 104 (88), 76 (28), 50 (24).

MS (Ion trap, EI, 3-ethylidene-7-propanoyl-2-benzofuran-1(3H)-one): m/z (%) = 217 (64, $[\text{M}^+]$), 216 (58), 187 (100), 159 (24), 143 (49), 115 (24), 103 (30).

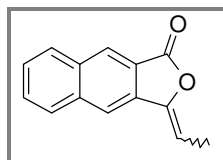
Synthesis of 3-Ethylidenenaphto[1,2-*c*]furan-1(3H)-one (4.1.4-3ka)



Compound **4.1.4-3ka** was synthesized following the general procedure starting from 1-naphthoic acid (173 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μL , 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane/ethyl acetate), 3-ethylidenenaphto[1,2-*c*]furan-1(3H)-one (**4.1.4-3ka**) was isolated as a pale yellow oil (134 mg, 64 %, *E/Z* = 1:>20).

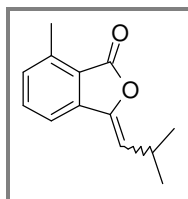
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): δ = 2.02 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 5.67 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.3, 7.7$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 8.79 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): δ = 11.4, 105.6, 116.1, 118.2, 123.6, 127.1, 128.4, 128.5, 129.0, 133.2, 135.3, 139.9, 146.4, 167.1 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (Z)-Isomer): m/z (%) = 212 (16), 211 (100, [M⁺]), 210 (43), 209 (8), 182 (7), 155 (11), 154 (11). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3304, 2971, 2931, 1718, 1580, 1460, 1372, 1264, 1133, 1053, 902 cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺] calcd for C₁₄H₁₀O₂, 210.0681; found, 210.0677.

Synthesis of 3-Ethylidenenaphto[2,3-*c*]furan-1(3H)-one (4.1.4-3la)



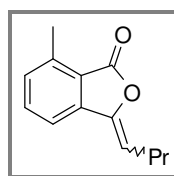
Compound **4.1.4-3la** was synthesized following the general procedure starting from 2-naphthoic acid (173 mg, 1.00 mmol) and propanoic anhydride (518 μ L, 4.00 mmol, 99 % purity). After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / ethyl acetate), 3-ethylidenenaphto[1,2-*c*]furan-1(3H)-one (**4.1.4-3la**) was isolated as a colorless solid (149 mg, 71 %, *E/Z* = 1:>20).

m.p.: 116.8 °C. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310, 2983, 2936, 1725, 1578, 1480, 1377, 1257, 1130, 1059, 900 cm⁻¹. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): δ = 2.02 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 5.70 (q, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J=8.3, 6.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.60 (ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): δ = 11.1, 102.6, 118.2, 122.2, 126.4, 127.0, 128.4, 129.0, 129.8, 133.0, 133.7, 136.2, 146.2, 167.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (Z)-Isomer): m/z (%) = 210 (100, [M⁺]), 209 (15), 180 (14), 155 (32), 154 (41), 126 (22), 44 (41). **HRMS-EI** (TOF): m/z calcd for C₁₄H₁₀O₂, 210.0681; found, 210.0678.

Synthesis of 3-(2-Methylpropylidene)-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (3ab)

Compound **4.1.4-3ab** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol, 99 % purity) and isovaleric anhydride (768 mg, 4.00 mmol, 97 % purity). After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate), 3-(2-methylpropylidene)-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ab**) was isolated as a colorless solid (198 mg, 98 %, *E/Z* = 1:>20).

m.p.: 122.1°C. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2961, 2875, 1731, 1602, 1468, 1359, 1260, 1142, 1061, 907 cm⁻¹. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 2.66 (s, 3 H), 3.10 (dq, *J*=9.6, 6.8 Hz, 1 H), 5.43 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 17.3, 22.8 (2C), 25.8, 115.4, 116.9, 122.1, 130.8, 133.8, 139.1, 140.1, 143.7, 167.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, (*Z*)-Isomer): *m/z* (%) = 202 (18, [M⁺]), 188 (13), 187 (100), 169 (9), 159 (10), 131 (11), 118 (10). **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₃H₁₄O₂, 202.0994; found, 202.0995.

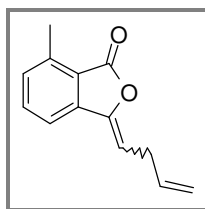
Synthesis of 3-Butylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ac)

Compound **4.1.4-3ac** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol, 99 % purity) and valeric anhydride (835 μ L, 4.00 mmol). After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate), 3-butylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ac**) was isolated as a colorless solid (187 mg, 93 %, *E/Z* = 1:>20) but contained traces of 1-butyl-4-methyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl pentanoate, which was not easy to separate by column chromatography.

m.p.: 60.8 °C. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3372, 2955, 2862, 1737, 1602, 1481, 1343, 1261, 1170, 908 cm⁻¹. **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 0.94 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.50 (sxt, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.39 (q, *J*=7.5 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 5.54 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.18 (d,

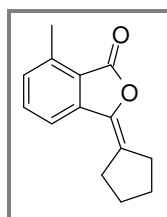
$J=7.1$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.57 (m, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (Z)-Isomer): $\delta = 13.7, 17.3, 22.4, 27.6, 108.4, 116.9, 122.0, 130.7, 133.8, 139.0, 139.8, 145.4, 167.2$ ppm. **MS** (Ion trap, EI, (Z)-Isomer): m/z (%) = 203 (57), 202 (45, $[\text{M}^+]$), 174 (14), 173 (100), 145 (33), 117 (15), 115 (15). **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 202.0994; found, 202.0993.

Synthesis of 3-(But-2-en-1-ylidene)-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ad)



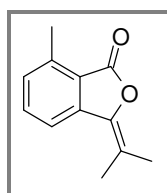
Compound **4.1.4-3ad** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol, 99 % purity) and pent-4-enoic anhydride (744 mg, 4.00 mmol, 98 % purity). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), a mixture of (Z)- and (E)-3-((2Z)- and (2E)-But-2-en-1-ylidene)-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ad**) was isolated as a pale yellow oil (162 mg, 81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mixture of (Z/E)-1,2-diene and (Z/E)-1,4-diene): $\delta = 1.87$ (dd, $J=6.9, 1.6$ Hz, 3 H), 2.63 - 2.68 (m, 4 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 5.75 - 5.88 (m, 1 H), 5.98 (ddd, $J=15.2, 7.0, 0.9$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 6.39 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 6.56 - 6.70 (m, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 mixture of (Z/E)-1,2-diene and (Z/E)-1,4-diene): $\delta = 13.7, 17.3, 18.8, 28.0, 34.4, 102.2, 107.3, 116.1, 117.0, 117.2, 121.8, 121.9, 122.0, 124.5, 130.3, 130.8, 131.1, 133.6, 133.8, 133.9, 135.6, 139.3, 139.4, 139.9, 143.0, 144.7, 166.7, 166.8, 168.6$ ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2985, 2917, 1779, 1675, 1600, 1444, 1238, 1022, 990$ cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 200.0837; found, 200.0833.

Synthesis of 3-Cyclopentylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3ae)

Compound **4.1.4-3ae** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol, 99 % purity) and cyclopentane carboxylic anhydride (841 mg, 4.00 mmol). After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate), 3-cyclopentylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ae**) was isolated as a colorless solid (90.9 mg, 42 %) but contained traces of 1-cyclopentyl-4-methyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl cyclopentanecarboxylate, which was not easy to separate by column chromatography on silica.

m.p.: 117.1 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (quin, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.87 (quin, *J*=6.8 Hz, 2 H), 2.59 - 2.72 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 7.15 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.47 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.4, 25.8, 27.0, 29.7, 31.2, 119.2, 122.1, 128.3, 129.7, 133.7, 138.3, 139.2, 139.3, 167.4 ppm. **MS** (Ion trap, ED): *m/z* (%) = 214 (15, [M⁺]), 213 (82), 174 (13), 173 (100), 118 (12), 89 (15), 44 (21). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2996, 2954, 1743, 1604, 1432, 1396, 1133, 1054, 982 cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₄H₁₄O₂, 214.0994; found, 214.0990.

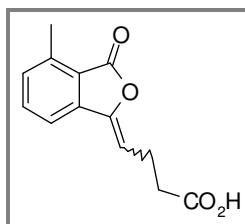
Synthesis of 7-Methyl-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (4.1.4-3af)

Compound **4.1.4-3af** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol, 99 % purity) and cyclohexane carboxylic anhydride (953 mg, 4.00 mmol). After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate), 7-methyl-3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3af**) was isolated as an oil (61.0 mg, 32 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 7.23 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz,

CDCl_3): $\delta = 17.7, 18.8, 20.3, 118.5, 120.1, 123.1, 130.0, 133.8, 139.3, 139.6, 141.1, 167.2$ ppm. **MS** (Ion trap, EI): m/z (%) = 189 (37), 188 (100, $[\text{M}^+]$), 173 (90), 160 (20), 145 (38), 118 (27), 89 (21). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2990, 2946, 1730, 1584, 1465, 1380, 1132, 1045, 954 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 188.0832; found, 188.0834.

Synthesis of 4-(7-Methylisobenzofuran-1(3H)-one-3-ylidene)butanoic acid (4.1.4-3ag)



Compound **4.1.4-3ag** was synthesized following the general procedure starting from 2-toluic acid (138 mg, 1.00 mmol, 99 % purity) and glutaric anhydride (456 mg, 4.00 mmol). After column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane / ethyl acetate), 4-(7-methylisobenzofuran-1(3H)-one-3-ylidene)butanoic acid (**4.1.4-3ag**) was isolated as a colorless solid (45.8 mg, 20 %, *E/Z* = 1:>20).

m.p.: 182.5 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, Methanol- d_4 , (*Z*)-Isomer): $\delta = 2.39 - 2.78$ (m, 4 H), 2.62 (s, 3 H), 5.77 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.45 (m, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (51 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): $\delta = 17.4, 20.8, 33.3, 105.5, 110.0, 117.2, 122.2, 131.3, 134.1, 139.4, 146.3, 167.0, 178.4$ ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3360, 2990, 2913, 1765, 1680, 1456, 1238, 1018, 950 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$, (*Z*)-Isomer] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$, 232.0730; found, 232.0728.

6.2.2.3 Procedure for the synthesis of 3-alkylidenephthalides starting from two carboxylic acids

Under an inert atmosphere, a 20 mL vessel was charged with 2-toluic acid (**4.1-5a** or **4.1.4-1a**) (138 mg, 1.00 mmol), CsF (152 mg, 1.00 mmol) and $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (7.40 mg, 15.0 μmol). Degassed NMP (1.00 mL), propanoic acid (**4.1-1b** or **4.1.4-2a**) (299 μL , 296 mg, 4.00 mmol) and pivalic anhydride (**4.1-1f** or **4.1.4-2h**) (827 μL , 753 mg, 4.00 mmol, 99% purity) were injected *via* syringe, and the reaction mixture was heated up to 155 °C for 16 hours. After the reaction time was completed, the standard *n*-dodecane was added and the sample was analyzed *via* GC and GC-MS. The GC chromatogram showed 2 signals that based on their mass patterns were assigned to 3-ethylidene-7-methylisobenzofuran-1(3H)-one

(**4.1-8ab** or **4.1.4-3aa**) (77 %) and 1-ethyl-4-methyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl 2,2-dimethylpropanoate (**4.1.4-5ah**) (13%).

MS (Ion trap, EI, **4.1.4-3aa**): m/z (%) = 174 (100, $[M^+]$), 145 (14), 131 (16), 118 (30), 89 (17), 63 (11).

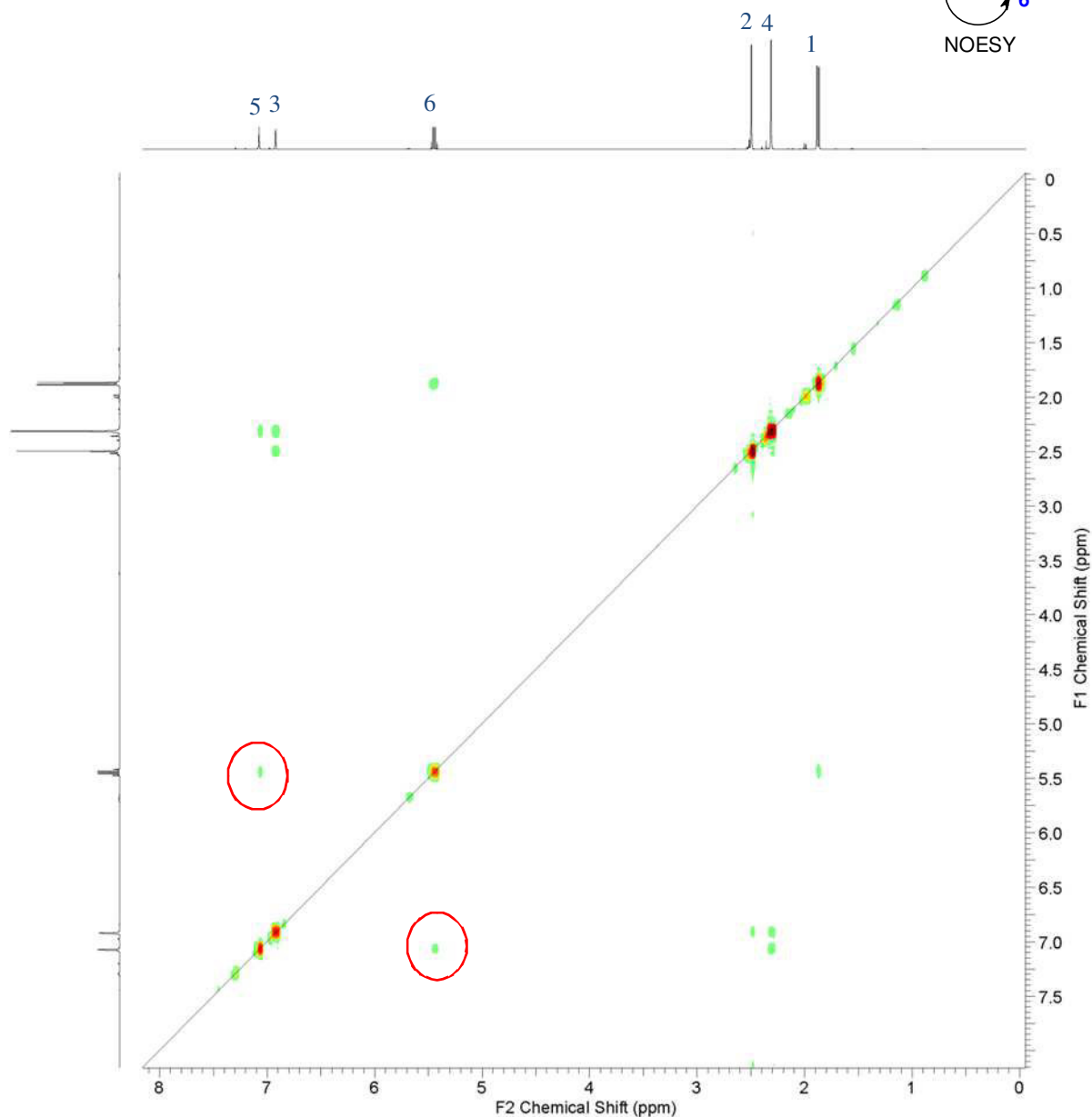
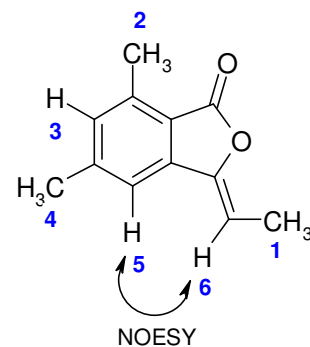
MS (Ion trap, EI, **4.1.4-5ah**): m/z (%) = 277 (1), 175 (100), 147 (89), 118 (22), 91 (22), 57 (45), 44 (11).

6.2.2.4 NOESY spectrum of a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-Ethylidene-5,7-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (**3ca**) (*E/Z* = 1:11)

(*Z*)-3-Ethylidene-5,7-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (**4.1.4-3ca**):

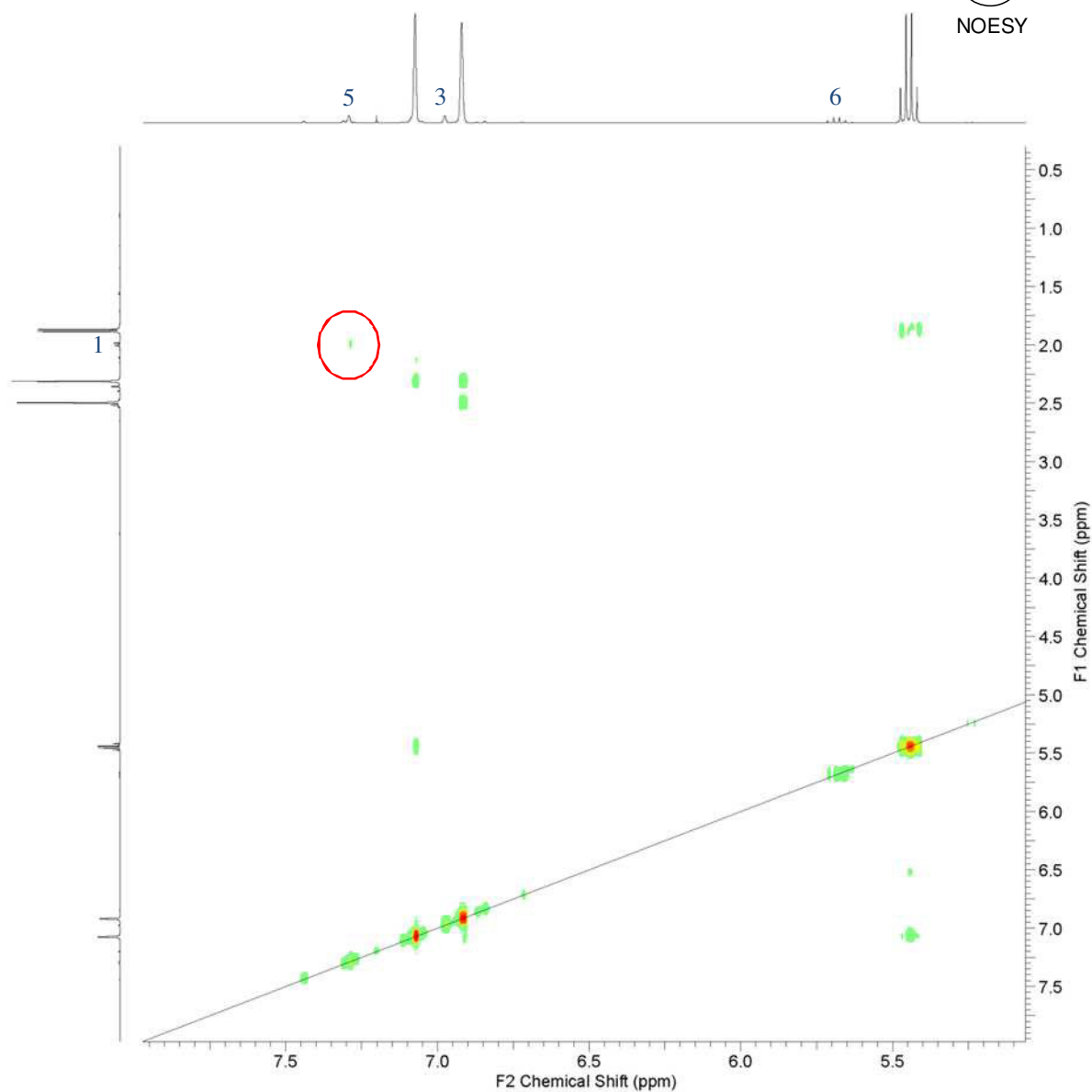
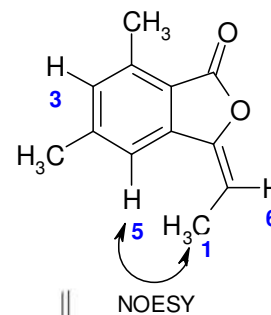
Smaller signal set corresponds to the (*E*)-Isomer

NOESY (400 MHz, CDCl₃)



(E)-3-Ethylidene-5,7-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (3ca):

A part of the complete NOESY spectrum is pictured below.



6.3 Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonization of Aryl- and Alkyl-carboxylic acids using Magnetite Nanoparticles

6.3.1 General methods

All reactions, if not stated otherwise, were performed in oven-dried glassware under a nitrogen atmosphere containing a Teflon-coated stirrer bar and dry septum. Dissolved oxygen was removed from the reaction media by purging them with argon for 20-30 minutes. Solvents were purified by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by GC using *n*-undecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-undecane 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, 2 min at 60 °C, heating rate 30 °C/min, 3 min at 300 °C). 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 DPX 200 (200 Hz), Bruker AMX 400 (400 MHz) or Bruker Avance 600 (600 MHz) using CDCl₃ as solvent, with proton and carbon resonances at 200/400/600 MHz and 50/101/151 MHz, respectively. Mass spectral data were acquired on a Varian GC-MS Saturn 2100 T. Melting points were measured on a Mettler FP 61. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX, FT-IR System (He Ne 633 nm<0.4 mW).

TEM and STEM measurements were performed at the Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim by Dr. C. Lehmann, A. Dreier and H. Bongard. The magnetite nanoparticles before and after the reaction were imaged by TEM (transmission electron microscopy) using a Hitachi H-7500 and by STEM (scanning transmission electron microscopy) using a Hitachi S-5500.

6.3.2 Chemicals

Sodium 3-methyl benzoate (**4.2-10**) was obtained by reaction of the commercially available 3-methyl benzoic acid with sodium hydroxide in ethanol and was dried for one hour *in vacuo* at room temperature prior to use. Methanol was distilled over magnesium and was kept over 4Å molecular sieves under nitrogen prior to use. 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) was dried by removing water as a toluene azeotrope. Dowtherm A was mixed from commercially available diphenyl ether (432 mmol, 73.5 g) and biphenyl (172 mmol, 26.5 g). All other compounds are commercially available and were used without further purification.

Fe₃O₄ (< 50 nm particle size (TEM), ≥ 98 %) were purchased from Sigma Aldrich. The corresponding certificate of analysis is enclosed.

6.3.3 Experimental procedures and data

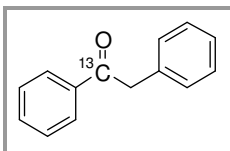
6.3.3.1 General procedure for the decarboxylative cross-ketonization using iron sulfate(II) heptahydrate as catalyst

Under an inert atmosphere, a stock solution of iron(II) sulfate heptahydrate in degassed and dry methanol was prepared ($c = 0.20$ mol/L). The appropriate amount of the solution was injected into a closed oven-dried 20 mL vessel, which was evacuated and flushed with nitrogen before. Afterwards the methanol was completely removed *in vacuo* (1×10^{-2} mbar) until a colorless solid was obtained. Then the vessel was opened for a short period of time and the appropriate amount of 3-methyl benzoate (**4.2-1a**), sodium 3-methyl benzoate (**4.2-10**), phenyl acetic acid (**4.2-2a**) (138 mg, 99% purity, 1.00 mmol) and triphenyl silane (260 mg, 1.00 mmol) were added. The vessel was again evacuated and flushed with nitrogen three times. Then degassed dowtherm A (2 mL) was injected. The reaction mixture was stirred at 200 °C for 15-30 min and then for 21 h at 250 °C. After cooling to room temperature, *n*-undecane (50.0 μL, 37.0 mg, 0.24 mmol) was added as internal standard and the reaction mixture was worked-up with ethyl acetate and NaHCO₃-solution and was measured on GC.

6.3.3.2 Synthesis of ¹³C-labeled ketones

Synthesis of 1,2-Diphenyl-1-¹³C-ethanone (4.2-3ba)

[CAS: 104917-39-7]



An oven-dried 20 mL vial was charged with iron powder (55.9 mg, 1.00 mmol), 1-¹³C-benzoic acid (**4.2-1b**) (246 mg, 2.00 mmol) and phenyl acetic acid (**4.2-2a**) (138 mg, 99% purity, 1.00 mmol), evacuated and flushed with nitrogen three times. A degassed solution of dowtherm A (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 200 °C for 15-30 min and then for 21 h at 250 °C. After cooling to room temperature, a mixture of *n*-hexane/diethyl ether (2:1, 8 mL) and concentrated HCl (1 mL) were added and stirred until a homogeneous solution was obtained. Water (20 mL) was added and the mixture was

extracted three times with a mixture of hexane/diethyl ether (2:1, 20 mL). The combined organic layers were washed three times with aqueous NaHCO₃-solution (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO₄. 1,2-Diphenyl-1-¹³C-ethanone (**4.2-3ba**) was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ ethyl acetate 9:1) and isolated as a colorless solid (135 mg, 68 %).

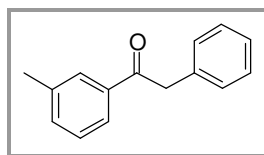
m.p.: 53-54 °C. **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (ddd, *J* = 8.2, 3.7, 1.5 Hz, 2H), 7.43-7.63 (m, 3H), 7.25-7.42 (m, 5H), 4.32 ppm (d, *J* = 6.3 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 197.4, 135.1 (d, *J* = 2.93 Hz), 133.6, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 129.0 (2C), 127.1, 46.0 (d, *J* = 41.0 Hz) ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 106 (100), 91 (10), 77 (46), 65 (12), 51 (21), 50 (11). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924 (vs), 2852 (m), 1915 (w), 1891 (w), 1681 (m), 1643 (vs), 1595 (m), 1448 (m), 1409 (w), 1332 (w), 1322 (m), 1292 (w), 1260 (w), 1214 (w), 1196 (m), 1164 (w), 1076 (w), 1026 (w), 980 (w), 938 (w), 922 (w), 900 (w), 752 (m), 728 (m), 700 (s), 688 (m), 662 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd. for C₁₄H₁₂O, 197.0922; found, 197.0909.

6.3.3.3 Synthesis of aryl alkyl ketones with regard to the aromatic acid

Method A. An oven-dried 20 mL vial was charged with magnetite nanopowder (< 50 nm) (11.8 mg, 98% purity, 0.05 mmol), aromatic carboxylic acid (**4.2-1**) (1.20 mmol) and phenyl acetic acid (**4.2-2a**) (138 mg, 99% purity, 1.00 mmol), evacuated and flushed with nitrogen for three times. A degassed solution of dowtherm A (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 200 °C for 15-30 min and then for 21 h at 250 °C. After cooling to room temperature, a mixture of hexane/diethyl ether (2:1, 8 mL) and concentrated HCl (1 mL) were added and stirred until a homogeneous solution was obtained. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted three times with a mixture of hexane/diethyl ether (2:1, 20 mL). The combined organic layers were washed three times with aqueous NaHCO₃ solution (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO₄, and the volatiles removed in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate), yielding the corresponding arylalkyl ketone **4.2-3**.

Synthesis of 2-Phenyl-1-(3-tolyl)-ethanone (4.2-3aa)

[CAS: 95606-81-8]

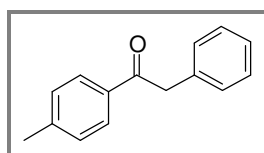


Compound **4.2-3aa** was synthesized following method A, starting from 3-toluic acid (**4.2-1a**) (163 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3aa** as an off-white solid (168 mg, 80 %).

m.p.: 62-65 °C. **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.81-7.92 (m, 2H), 7.25-7.43 (m, 7H), 4.29 (s, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 197.6, 138.3, 136.6, 134.6, 133.7, 129.3 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 128.3, 126.7, 125.7, 45.3, 21.2 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (1) [M⁺], 120 (9), 119 (100), 91 (34), 65 (17), 63 (5), 50 (2). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3077 (m), 1717 (m), 1685 (vs), 1603 (m), 1585 (m), 1451 (m), 1437 (w), 1419 (m), 1278 (s), 1214 (w), 1198 (m), 1180 (w), 1160 (w), 1082 (w), 928 (w), 896 (w), 746 (m), 700 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺] calcd for C₁₅H₁₄O, 210.1045; found, 210.1044.

Synthesis of 2-Phenyl-1-(4-tolyl)-ethanone (4.2-3ca)

[CAS: 191346-48-2]



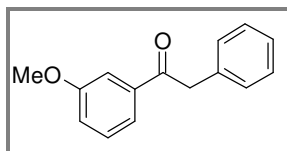
Compound **4.2-3ca** was synthesized following method A from 4-toluic acid (**4.2-1c**) (163 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 8:2), yielding **4.2-3ca** as a colorless solid (137 mg, 65 %).

m.p.: 99-102 °C. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.3 Hz, 5H), 4.28 (s, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 197.3, 144.0, 134.7, 134.1, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 126.8, 45.4, 21.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (2) [M⁺], 119 (100), 91 (33), 89 (8), 65 (21), 63 (7), 51 (2). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3027 (w), 2925 (w), 2903 (w), 2853 (w), 2667 (w), 1945 (w), 1683 (vs), 1603 (m), 1583 (w), 1451 (w), 1437 (w), 1419 (w), 1405 (w), 1334 (s), 1324 (m), 1292 (w), 1222 (m), 1198 (m), 1172 (s), 1072 (w), 1006 (w),

984 (w), 964 (w), 816 (s), 730 (vs), 696 (m), 616 (w), 570 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 85.68 %; H, 6.71 %. Found: C, 85.63 %; H, 6.76 %.

Synthesis of 1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylethanone (4.2-3da)

[CAS: 62381-24-2]

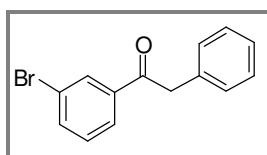


Compound **4.2-3da** was synthesized following method A from 3-methoxy benzoic acid (**4.2-1d**) (183 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 8:2), yielding **4.2-3da** as a colorless oil (165 mg, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.58-7.74 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 6 H), 7.12-7.24 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.88 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 197.3, 159.8, 137.9, 134.5, 129.5, 129.3 (2C), 128.6 (2C), 126.8, 121.2, 119.5, 112.8, 55.3, 45.5 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 135 (100), 107 (22), 92 (10), 91 (10), 77 (17), 65 (6), 63 (8). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2960 (br), 2672 (br), 1695 (vs), 1603 (s), 1583 (s), 1489 (m), 1465 (s), 1457 (s), 1429 (s), 1419 (m), 1310 (s), 1290 (vs), 1230 (s), 1178 (m), 1044 (m), 936 (m), 908 (m), 890 (w), 870 (w), 756 (s), 714 (m) cm^{-1} . The analytical data matched those reported in the literature for 1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylethanone (**ASC-3da**).¹⁰²

Synthesis of 1-(3-Bromophenyl)-2-phenylethanone (4.2-3ea)

[CAS: 40396-53-0]



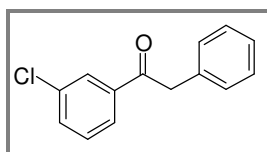
Compound **4.2-3ea** was synthesized following method A from 3-bromo benzoic acid (**4.2-1e**) (241 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ea** as a yellow solid (190 mg, 69 %).

m.p.: 80-83 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 12.7, 7.6 Hz, 3H), 7.28-7.33 (m, 3H), 4.30 (s, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 196.1, 138.2, 135.9, 133.8, 131.5, 130.1, 129.3 (2C),

128.7 (2C), 127.0, 126.9, 122.9, 45.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 185 (100), 183 (97), 157 (19), 155 (19), 91 (20), 76 (14), 65 (15). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923 (vs), 2852 (s), 1723 (vs), 1697 (vs), 1451 (m), 1437 (m), 1419 (m), 1288 (s), 1280 (s), 1258 (vs), 1122 (m), 1080 (w), 1068 (m), 1026 (w), 944 (w), 902 (w), 810 (w), 748 (m), 712 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+] calcd for $C_{14}H_{11}BrO$, 273.9993; found, 273.9997.

Synthesis of 1-(3-Chlorophenyl)-2-phenylethanone (4.2-3fa)

[CAS: 62482-45-5]

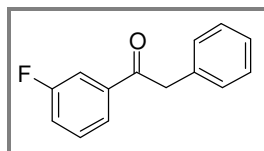


Compound **4.2-3fa** was synthesized following method A from 3-chloro benzoic acid (**4.2-1f**) (188 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3fa** as a colorless solid (191 mg, 83 %).

m.p.: 57-59 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 4.27 (s, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 196.2, 138.2, 135.0, 134.0, 133.0, 129.9, 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 127.1, 126.7, 45.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (1) [M^+], 141 (32), 139 (100), 113 (10), 111 (32), 91 (20), 75 (10), 65 (17). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924 (m), 2853 (w), 1953 (w), 1685 (vs), 1571 (w), 1451 (w), 1413 (m), 1322 (m), 1298 (w), 1278 (w), 1262 (w), 1214 (m), 1196 (m), 1074 (w), 1006 (w), 996 (w), 924 (w), 912 (w), 898 (w), 878 (w), 846 (w), 822 (w), 810 (w), 788 (m), 754 (m), 710 (s), 696 (m), 680 (m) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+] calcd for $C_{14}H_{11}ClO$, 230.0498; found, 230.0505.

Synthesis of 1-(3-Fluorophenyl)-2-phenylethanone (4.2-3ga)

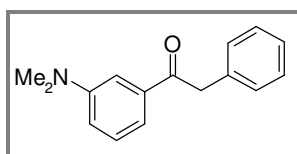
[CAS: 40281-50-3]



Compound **4.2-3ga** was synthesized following method A from 3-fluoro benzoic acid (**4.2-1g**) (168 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 7:3), yielding **4.2-3ga** as a colorless solid (168 mg, 78 %).

m.p.: 58-60 °C. **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.89 (m, 2H), 7.29-7.53 (m, 7H), 4.32 (s, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 196.1, 162.8 (d, *J* = 248 Hz), 138.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 134.0, 130.2 (d, *J* = 7.7 Hz), 129.3 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 124.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 120.0 (d, *J* = 21.6 Hz), 115.1 (d, *J* = 22.3 Hz), 45.5 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 215 (3) [M⁺], 124 (8), 123 (100), 95 (17), 91 (15), 75 (9), 65 (11). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3033 (m), 1953 (w), 1689 (vs), 1651 (m), 1589 (s), 1483 (m), 1443 (s), 1433 (s), 1411 (m), 1326 (s), 1270 (m), 1246 (vs), 1204 (m), 1166 (m), 1150 (m), 1076 (m), 1030 (w), 998 (w), 898 (m), 874 (m), 786 (s), 776 (m), 726 (s), 700 (s), 682 (m), 660 (m) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₄H₁₁FO, 214.0794; found, 214.0793.

Synthesis of 1-[3-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylethanone (4.2-3ha)

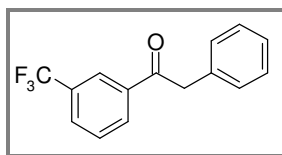


Compound **4.2-3ha** was synthesized following method A from 3-dimethylamino benzoic acid (**4.2-1h**) (198 mg, 1.20 mmol). After the addition of HCl the mixture was preset to pH = 8 with aqueous NaHCO₃- and NaOH-solution and then extracted. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 7:3) and compound **4.2-3ga** was isolated as a yellow solid (102 mg, 43 %).

m.p.: 76-78°C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.40 (m, 7H), 6.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.00 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 150.6, 137.3, 135.0, 129.4 (2C), 129.1, 128.6 (2C), 126.7, 117.1, 117.0, 111.8, 45.7, 40.5 (2C) ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 239 (50) [M⁺], 148 (100), 120 (45), 104 (11), 91 (20), 77 (13), 42 (13). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924 (m), 1717 (m), 1677 (vs), 1597 (s), 1495 (m), 1449 (m), 1437 (m), 1351 (m), 1210 (m), 1176 (w), 1074 (w), 990 (w), 936 (w), 900 (w), 864 (w), 720 (w), 698 (w), 686 (w), 662 (w), 644 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₆H₁₇NO, 239.1310; found, 239.1303.

Synthesis of 2-Phenyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone (4.2-3ia)

[CAS: 1533-04-6]

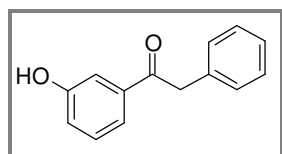


Compound **4.2-3ia** was synthesized following method A from 3-trifluoromethyl benzoic acid (**4.2-1i**) (228 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 8:2), yielding **4.2-3ia** as a pale yellow solid (219 mg, 83 %).

m.p.: 67-69 °C. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz), 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 4.31 (s, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 195.9, 136.7, 133.5, 131.5, 131.0 (q, *J* = 31.9, 33.3 Hz), 129.3 (q, *J* = 2.77, 4.16 Hz), 129.2 (2C), 129.1, 128.6 (2C), 126.9, 125.1 (q, *J* = 2.78, 4.16 Hz), 123.4 (q, *J* = 271.9, 273.3 Hz), 45.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (4), 174 (9), 173 (100), 145 (23), 91 (10), 65 (8), 50 (3). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2932 (m), 2557 (m), 1697 (vs), 1691 (vs), 1611 (s), 1421 (s), 1334 (vs), 1072 (vs), 922 (m), 730 (m), 712 (s), 694 (s), 654 (m) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd. for C₁₅H₁₁F₃O, 264.0762; found, 264.0756.

Synthesis of 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanone (4.2-3ja)

[CAS: 332072-68-1]



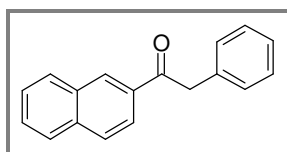
Compound **4.2-3ja** was synthesized following method A from 3-hydroxy benzoic acid (**4.2-1j**) (166 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 8:2), yielding **4.2-3ja** as a colorless solid (57.2 mg, 27 %).

m.p.: 109-110 °C. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.57-7.61 (m, 2H), 7.32 (td, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 3H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.27 (s, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 199.0, 156.4, 137.6, 134.1, 129.9, 129.4 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 121.1, 121.0, 115.1, 45.5 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 213 (1) [M⁺], 121 (100),

93 (31), 91 (14), 65 (37), 63 (11), 50 (5). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3399$ (s), 3083 (w), 2895 (w), 2706 (w), 2539 (w), 2429 (w), 1952 (w), 1903 (w), 1885 (w), 1875 (w), 1809 (w), 1677 (vs), 1593 (s), 1445 (vs), 1401 (m), 1332 (s), 1270 (s), 1218 (s), 1206 (s), 1172 (s), 1074 (m), 1046 (m), 1030 (w), 884 (s), 792 (m), 726 (s), 688 (s), 646 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 79.23 %; H, 5.70 %. Found: C, 78.92 %; H, 5.55 %.

Synthesis of 1-(2-Naphthyl)-2-phenylethanone (4.2-3ka)

[CAS: 1762-15-8]

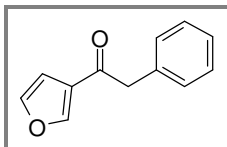


Compound **4.2-3ka** was synthesized following Method A from 2-naphthoic acid (**4.2-1k**) (207 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ka** as a colorless solid (197 mg, 80 %).

m.p.: 94-96 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.48 (s, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.6, 135.6, 134.8, 134.0, 132.5, 130.4, 129.7, 129.6$ (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.5, 127.8, 127.0, 126.9, 124.3, 45.5 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 247 (1) [M^+], 156 (13), 155 (100), 127 (36), 91 (9), 77 (5), 65 (5). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3025$ (m), 2927 (m), 2853 (w), 2279 (w), 1955 (w), 1677 (vs), 1653 (m), 1647 (w), 1639 (w), 1625 (w), 1595 (w), 1467 (w), 1451 (w), 1435 (w), 1405 (w), 1349 (w), 1324 (m), 1184 (m), 1152 (w), 1122 (m), 1072 (w), 994 (w), 860 (w), 824 (m), 742 (m), 728 (s), 696 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$: C 87.78 %; H 5.73 %. Found: C 87.50 %; H 5.82 %.

Synthesis of 1-(3-Furyl)-2-phenylethanone (4.2-3la)

[CAS: 160560-18-9]

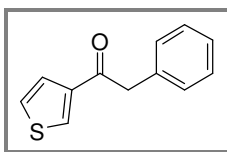


Compound **4.2-3la** was synthesized following method A from 3-furyl carboxylic acid (**4.2-11**) (135 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 8:2), yielding **4.2-3la** as a colorless solid (60 mg, 32 %).

m.p.: 50-51 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 192.2, 147.6, 144.1, 134.3, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 127.4, 127.0, 109.0, 47.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 186 (9) [M⁺], 157 (8), 95 (100), 91 (13), 67 (9), 65 (13), 50 (4). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3130 (m), 3060 (m), 3029(m), 2928 (m), 1717 (s), 1675 (vs), 1601 (m), 1509 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1387 (m), 1328 (m), 1314 (m), 1154 (vs), 1088 (m), 1076 (m), 1042 (m), 1030 (m), 996 (m), 942 (w), 932 (w), 872 (w), 816 (w), 748 (w), 724 (s), 698 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₂H₁₀O₂: C 77.40 %; H 5.41 %. Found: C 77.46 %; H 5.54 %.

Synthesis of 2-Phenyl-1-(3-thienyl)-ethanone (4.2-3ma)

[CAS: 146767-38-6]



Compound **4.2-3ma** was synthesized following method A from 3-thienyl carboxylic acid (**4.2-1m**) (154 mg, 1.20 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ma** as a colorless solid (129 mg, 64 %).

m.p.: 91-92 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (dd, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 4H), 4.26 (s, 2H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 142.0, 134.6, 132.8, 129.5 (2C), 128.8 (2C), 127.4, 127.1, 126.5, 47.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 202 (3) [M⁺], 112 (7), 111 (100), 91 (18), 83 (9), 65 (11), 50 (4). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3105 (w), 2927 (w), 2901 (w), 1675 (vs), 1647 (w), 1637 (w), 1507 (w), 1495 (w), 1451 (w), 1409 (w), 1389 (w), 1371 (w), 1334 (w), 1316 (w),

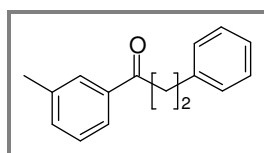
1234 (w), 1172 (m), 1084 (w), 1072 (w), 1030 (w), 1012 (w), 1000 (w), 900 (w), 880 (w), 866 (w), 822 (w), 798 (m), 764 (w), 722 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OS}$: C, 71.25 %; H, 4.98 %; S, 15.85 % Found: C, 70.73%; H, 5.11 %; S, 15.70 %.

6.3.3.4 Synthesis of aryl alkyl ketones with regard to the aliphatic acid

Method B. An oven-dried 20 mL vial was charged with magnetite nanopowder (< 50 nm) (16.5 mg, 98% purity, 0.07 mmol), 3-toluic acid (**4.2-1a**) (163 mg, 1.20 mmol) and aliphatic carboxylic acid (**A4.2-2b-m**) (1.00 mmol), evacuated and flushed with nitrogen for three times. A degassed solution of dowtherm A (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 200 °C for 15-30 min and then for 21 h at 280 °C. After cooling to room temperature, a mixture of hexane/diethyl ether (2:1, 8 mL) and concentrated HCl (1 mL) were added and stirred until a homogeneous solution was obtained. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted three times with a mixture of hexane/diethyl ether (2:1, 20 mL). The combined organic layers were washed three times with aqueous NaHCO_3 solution (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO_4 , and the volatiles were removed in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate), yielding the corresponding arylalkyl ketones **4.2-3**.

Synthesis of 3-Phenyl-1-(3-tolyl)-propan-1-one (**4.2-3ab**)

[CAS: 54095-43-1]



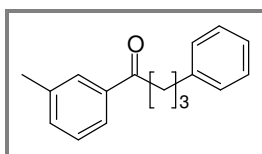
Compound **4.2-3ab** was synthesized following method B from 4-phenylpropionic acid (**4.2-2b**) (152 mg, 99% purity; 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ab** as a colorless oil (174 mg, 78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 199.2, 141.3, 138.2, 136.8, 133.6, 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 126.0, 125.1, 40.3, 30.1, 21.2 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (54) [M^+], 120 (10), 119 (100), 105 (8), 91 (28), 65 (12), 51 (4). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3349 (w), 3062 (w), 3026 (m), 2921 (m), 2866 (m), 1949 (w), 1803 (w), 1685 (vs), 1603 (s),

1585 (s), 1453 (s), 1290 (vs), 1180 (vs), 1158 (vs), 980 (s), 834 (m), 768 (vs), 750 (vs), 742 (vs), 700 (vs), 660 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 85.68 %; H, 7.19 %. Found: C, 85.63 %; H, 7.21 %.

Synthesis of 3-Phenyl-1-(3-tolyl)-butan-1-one (4.2-3ac)

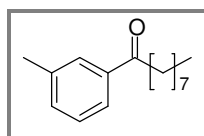
[CAS: 1089328-60-8]



Compound **4.2-3ac** was synthesized following method B from 4-phenylbutyric acid (**4.2-2c**) (166 mg, 99 % purity, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ac** as a pale yellow oil (190 mg, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 3H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.21 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 200.0, 141.6, 138.1, 137.0, 133.5, 128.4 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 125.8 (2C), 125.1, 37.6, 35.1, 25.7, 21.2 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (100) [M^+], 161 (1), 134 (14), 119 (59), 91 (17), 65 (8). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3025 (m), 2923 (m), 2861 (m), 1683 (vs), 1653 (m), 1603 (m), 1585 (m), 1453 (m), 1268 (m), 1252 (m), 1178 (m), 1158 (m), 1030 (w), 1000 (w), 784 (m), 746 (m), 700 (m), 690 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 85.67 %; H, 7.61 %. Found: C, 85.28 %; H, 7.78 %.

Synthesis of 1-(3-Tolyl)-nonan-1-one (4.2-3ad)



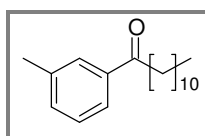
Compound **4.2-3ad** was synthesized following method B from nonanoic acid (**4.2-2d**) (158 mg, 176 μL , 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ad** as a colorless oil (200 mg, 86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72-7.81 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 10H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz,

3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 200.8, 138.3, 137.2, 133.5, 128.6, 128.4, 125.3, 38.7, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 24.5, 22.6, 21.3, 14.1 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (100) [M^+], 141 (1), 134 (13), 119 (79), 91 (14), 65 (17). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3357 (w), 3028 (w), 2953 (s), 2925 (vs), 2854 (s), 1685 (vs), 1653 (w), 1603 (m), 1585 (m), 1487 (m), 1458 (m), 1258 (m), 1240 (m), 1160 (m), 1000 (w), 784 (w), 738 (w), 690 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 82.70%; H, 10.41%; N, 0%. Found: C, 82.61%; H, 10.40%; N, 0%.

Synthesis of 1-(3-Tolyl)-dodecan-1-one (4.2-3ae)

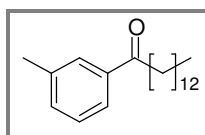
[CAS: 113809-03-3]



Compound **4.2-3ae** was synthesized following method B from lauric acid (**4.2-2e**) (200 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ae** as a colorless waxy oil (233 mg, 85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.23-1.30 (m, 14H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 200.6, 138.1, 137.0, 133.5, 128.4, 128.3, 125.2, 38.6, 31.8, 29.6, 29.5, 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 24.3, 22.6, 21.3, 14.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (19) [M^+], 147 (8), 135 (11), 134 (100), 119 (95), 91 (31), 65 (10). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (vs), 2853 (s), 1687 (s), 1655 (w), 1603 (w), 1457 (m), 1262 (m), 1178 (m), 1160 (m), 1042 (w), 922 (w), 784 (w), 690 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+] calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$, 274.2297; found, 274.2281.

Synthesis of 1-(3-Tolyl)-tetradecan-1-one (4.2-3af)

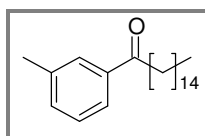


Compound **4.2-3af** was synthesized following method B from myristic acid (**4.2-2f**) (228 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3af** as a colorless waxy oil (230 mg, 76 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.15-1.45 (m, 20H), 0.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 200.4, 138.1, 137.1, 133.4, 128.4, 128.3, 125.2, 38.5, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5 (2C), 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 24.3, 22.6, 21.2, 14.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (60) [M⁺], 134 (20), 120 (20), 119 (100), 105 (4), 91 (12), 65 (6). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2914 (vs), 2849 (s), 1684 (s), 1602 (w), 1472 (s), 1252 (w), 1159 (m), 771 (s), 717 (s), 688 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₂₁H₃₄O: C, 83.38%; H, 11.33%. Found: C, 83.31%; H, 11.57%.

Synthesis of 1-(3-Tolyl)-hexadecan-1-one (4.2-3ag)

[CAS: 5775-30-4]

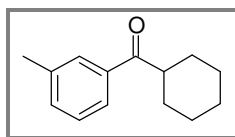


Compound **4.2-3ag** was synthesized following Method B from palmitic acid (**4.2-2g**) (256 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ag** as a colorless solid (245 mg, 74 %).

m.p.: 32-33 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.80 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 24H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 200.8, 138.3, 137.2, 133.6, 128.5, 128.4, 125.3, 38.7, 31.9, 29.8 (2C), 29.7 (2C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.2, 24.4, 22.7, 21.4, 14.1 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 331 (16) [M⁺], 134 (100), 119 (62), 91 (32), 65 (10), 55 (9), 41 (11). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923 (vs), 2851 (vs), 2639 (w), 1685 (s), 1653 (w), 1647 (w), 1639 (w), 1603 (w), 1585 (w), 1465 (w), 1437 (w), 1423 (w), 1411 (w), 1373 (w), 1286 (w), 1268 (w), 1252 (w), 1176 (w), 1160 (w), 1038 (w), 1000 (w), 986 (w), 974 (w), 916 (w), 860 (w), 786 (w), 772 (w), 754 (w), 718 (w) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₂₃H₃₈O: C, 83.57%; H, 11.59%. Found: C, 83.43%; H, 11.74%.

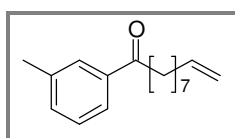
Synthesis of Cyclohexyl (3-tolyl)-methanone (4.2-3ah)

[CAS: 3277-78-9]



Compound **4.2-3ah** was synthesized following method B with a reaction time of 72 h from cyclohexane carboxylic acid (**4.2-2h**) (128 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ah** as a colorless oil (107 mg, 53 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.74 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 3.23 (tt, *J* = 11.2 Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.35-1.44 m, 2H), 1.20-1.30 (m, 1H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 203.8, 138.2, 136.6, 133.3, 128.6, 128.3, 125.3, 45.6, 29.4 (2C), 25.9, 25.8 (2C), 21.2 ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 202 (26) [M⁺], 147 (4), 119 (100), 91 (34), 83 (6), 65 (17), 55 (9). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (s), 2665 (w), 1679 (vs), 1601 (w), 1585 (w), 1449 (m), 1260 (s), 1160 (m), 1094 (m), 1028 (m), 802 (m), 764 (w) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): *m/z* [M⁺] calcd. for C₁₄H₁₈O, 202.1358; found, 202.1347.

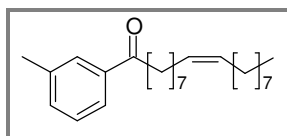
Synthesis of 1-(3-Tolyl)-undec-10-en-1-one (4.2-3ai)

Compound **4.2-3ai** was synthesized following method B from undec-10-enoic acid (**4.2-2i**) (188 mg, 98 % purity, 206 μL, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ai** with isomers as a colorless oil (132 mg, 51 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.76 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 5.38-4.86 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.34 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 6.65 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.54-1.76 (m, 3H), 1.29 (s, 10H) ppm. ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 200.5, 139.0, 138.2, 137.1, 133.4, 131.5, 130.7, 128.4, 128.3, 125.2, 124.5, 123.5, 114.0, 42.7, 38.5, 33.7, 32.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 26.7, 24.3, 23.8, 21.2, 17.8, 12.6 ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 258 (8) [M⁺], 160 (9), 134 (69), 120 (10), 119 (100), 91

(32), 65 (11). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2926 (vs), 2921 (vs), 2854 (vs), 1686 (vs), 1639 (s), 1604 (m), 1586 (m), 1458 (s), 1437 (m), 1275 (m), 1180 (s), 1160 (s), 909 (s), 784 (m), 690 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$: C, 83.67%; H, 10.14%; N, 0%. Found: C, 83.21%; H, 10.10%; N, 0%.

Synthesis of 1-(3-Tolyl)-(9Z)-octadecen-1-one (4.2-3aj)

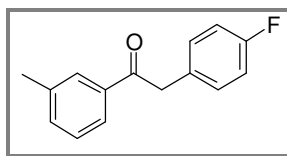


Compound **4.2-3aj** was synthesized following Method B from oleic acid (**4.2-2j**) (311 mg, 90% purity, 351 μL , 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3aj** as a colorless oil (248 mg, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 5.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 4H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 7H), 1.27-1.31 (m, 11H), 0.87-0.92 (m, 4H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 200.2, 138.0, 136.9, 133.3, 129.7, 129.5, 128.3, 128.2, 125.1, 38.4, 32.5, 31.8, 29.7 (2C), 29.4, 29.3 (3C), 29.1, 27.2, 27.1, 24.2, 22.6, 21.1, 14.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 365 (23) [M^+], 158 (13), 147 (24), 134 (86), 119 (100), 91 (44), 55 (14). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2924 (vs), 2853 (vs), 1687 (vs), 1586 (m), 1464 (s), 1449 (s), 1252 (s), 1159 (s), 690 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}$: C, 84.21%; H, 11.31%. Found: C, 84.12%; H, 11.33%.

Synthesis of 2-(4-Fluorophenyl)-1-(3-tolyl)-ethanone (4.2-3ak)

[CAS: 912339-56-1]

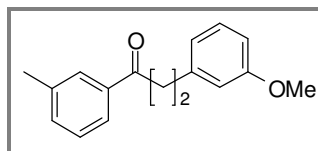


Compound **4.2-3ak** was synthesized following method B at 270 $^{\circ}\text{C}$ from (4-fluorophenyl) acetic acid (**4.2-2k**) (154 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3ak** as a colorless solid (173 mg, 76 %).

m.p.: 95-96 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77-7.86 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 197.5, 161.8 (d, *J* = 245 Hz), 138.5, 136.5, 134.0, 131.0, 130.9, 130.2 (d, *J* = 2.78 Hz), 129.0 (2C), 128.5, 125.7, 115.4 (d, *J* = 22.2 Hz), 44.5, 21.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 229 (5) [M⁺], 120 (9), 119 (100), 109 (13), 91 (21), 65 (17), 51(1). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2931 (w), 2901 (w), 1923 (w), 1907 (w), 1895 (w), 1677 (vs), 1647 (w), 1599 (w), 1583 (w), 1509 (s), 1489 (w), 1326 (m), 1248 (w), 1216 (m), 1182 (m), 1168 (w), 1156 (w), 1092 (w), 1012 (w), 1000 (w), 862 (w), 840 (w), 826 (m), 790 (s), 690 (m) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₅H₁₃FO: C 78.93 %; H 5.74 %. Found: C 79.02 %; H 5.91 %.

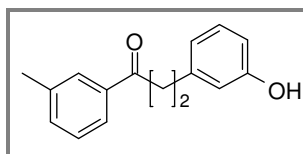
Synthesis of 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(3-tolyl)-propan-1-one (4.2-3al)

[CAS: 898775-49-0]



Compound **4.2-3al** was synthesized following method B from 3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid (**4.2-2l**) (180 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 9:1), yielding **4.2-3al** as a colorless oil (150 mg, 59 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74-7.82 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 199.4, 157.9, 138.3, 136.8, 133.7, 133.3, 129.3 (2C), 128.5, 128.4, 125.2, 113.8 (2C), 55.1, 40.7, 29.2, 21.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 254 (72) [M⁺], 135 (17), 121 (100), 119 (68), 108 (15), 91 (37), 65 (16). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2951 (s), 2929 (s), 2834 (s), 1683 (vs), 1609 (vs), 1583 (s), 1511 (vs), 1248 (vs), 1178 (vs), 1158 (vs), 1036 (vs), 826 (vs), 812 (s), 782 (s), 766 (s), 690 (s) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₇H₁₈O₂: C 80.28 %; H 7.13 %. Found: C 79.91 %; H 7.30 %.

3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(3-tolyl)-propan-1-one (4.2-3am)

Compound **4.2-3am** was synthesized following method B from 3-(4-hydroxyphenyl) propanoic acid (**4.2-2m**) (166 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 80:20), yielding **4.2-3am** as pale yellow oil (98.6 mg, 41 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74-7.80 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 200.7, 154.2, 138.4, 136.7, 133.9, 132.8, 129.4 (2C), 128.6, 128.4, 125.3, 115.4 (2C), 40.7, 29.4, 21.2 ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 (55) [M⁺], 120 (20), 119 (100), 107 (37), 91 (59), 77 (19), 65 (23). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3381 (vs), 3024 (w), 2924 (w), 1670 (vs), 1613 (m), 1515 (s), 1446 (m), 1361 (m), 1233 (s), 830 (m) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₆H₁₆O₂, 240.1150; found, 240.1154.

6.3.3.5 Multigram scale synthesis

An apparatus consisting of a 2 L round bottom flask with stopcock, bubbler, condenser, equalizing tube and dean-stark was charged with iron powder (7.04 g, 126 mmol) and 3-methyl benzoic acid (98.0 g, 720 mmol). Then the apparatus was evacuated and refilled with nitrogen three times. After that, degassed octanoic acid (≥98% purity, 86.5 g, *d* = 0.91 g/cm³, 95.1 mL, 600 mmol) and Dowtherm A (1.20 L) were added. The dean-stark was filled with saturated NaCl-solution (10-15 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 48 hours. After cooling, the solvent was removed under reduced pressure (4x10⁻³ mbar, Sdp.: 60-65 °C). Then the residue was fractionally distilled under reduced pressure using a 10 cm Vigreux column (1-(3-methylphenyl)octan-1-one: 4x10⁻³ mbar, Sdp.: 85-95 °C).

1. Fraction: Sdp./ 4x10⁻³ mbar: 60-65 °C, oilbathtemp.: 100-105 °C, colourless liquid: Dowtherm A (1.15 L, containing ca 0.3-0.5% an 1-(3-Methylphenyl)octan-1-on).

2. Fraction: Sdp./ 4x10⁻³ mbar: 80-85 °C, oilbathtemp.: 130-135 °C, colourless liquid: Dowtherm A and 1-(3-methylphenyl)octan-1-one (21.8 g, including 2.18 g product).

3. Fraktion: Sdp./ 4×10^{-3} mbar: 85-90 °C, oilbath temp.: 150-160 °C, pale yellow liquid: 1-(3-methylphenyl)octan-1-one and pentadecan-8-one (76.7 g, ratio: 13:1).

4. Fraktion: Sdp./ 4×10^{-3} mbar: 90-93 °C, oilbath temp.: 180 °C-190 °C, yellow liquid: 1-(3-methylphenyl)octan-1-one (20.4 g, 87% ige purity).

After fraction 2 and 4 were distilled again, an overall yield of 71% (93.3 g, 427 mmol) of 1-(3-methylphenyl)octan-1-one as a pale yellow liquid was obtained.

Sdp.: 4×10^{-3} mbar: 85-93 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75\text{-}7.78$ (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 2.95 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.73 (quin, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.26-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.9, 138.3, 137.1, 133.6, 128.6, 128.4, 125.3, 38.7, 31.7, 29.3, 29.1, 24.4, 22.6, 21.4, 14.1$ ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 219 (46) [M^+], 134 (42), 119 (100), 91 (37), 65 (16), 55(5), 41 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3027$ (w), 2953(s), 2925(s), 2855(s), 1684(s), 1604(m), 1586(m), 1463(m), 1160(m) cm^{-1} . **CHNS:** Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$: C 82.52 %; H 10.16 %. Found: C 82.54 %; H 10.06 %.

6.3.3.6 Certificate of Analysis for the magnetite nanoparticles

The elemental analysis of the nanoparticles revealed that they contain ppm quantities of Mn, Zn, Cu, Co, Ni, Mg, Cr, Ti, Sn, Ba, Ca, Al, V.

Certificate of Analysis

SIGMA-ALDRICH

Product Name	Iron(II,III) oxide, nanopowder, <50 nm particle size (TEM), ≥98% trace metals basis
Product Number	637106
Product Brand	ALDRICH
CAS Number	1317-61-9
Molecular Formula	Fe ₃ O ₄
Molecular Weight	231.53

TEST	SPECIFICATION	LOT MKBB6011 RESULTS
Appearance (Color)		Black
Appearance (Form)		Powder
Titration by Na₂S₂O₃ (% Fe)		68.0 %
Average Particle Size (TEM)		< 50 nm
ICP: Confirms Iron Component		Conforms
Trace Metal Analysis		2021.9 ppm
Aluminum (Al)		230.2 ppm
Antimony (Sb)		25.4 ppm
Barium (Ba)		3.6 ppm
Calcium (Ca)		482.8 ppm
Chromium (Cr)		45.3 ppm
Cobalt (Co)		8.1 ppm
Lead (Pb)		68.0 ppm
Magnesium (Mg)		36.8 ppm
Manganese (Mn)		1025.8 ppm
Nickel (Ni)		1.7 ppm
Sodium (Na)		77.1 ppm
Titanium (Ti)		1.4 ppm
Vanadium (V)		4.2 ppm
Zinc (Zn)		11.4 ppm
Purity	98.0% Purity Based On Trace Metals Analysis	Conforms
Specification Date:		JUL 2009
Date of QC Release:		JUL 2009
Print Date:		JUL 23 2009

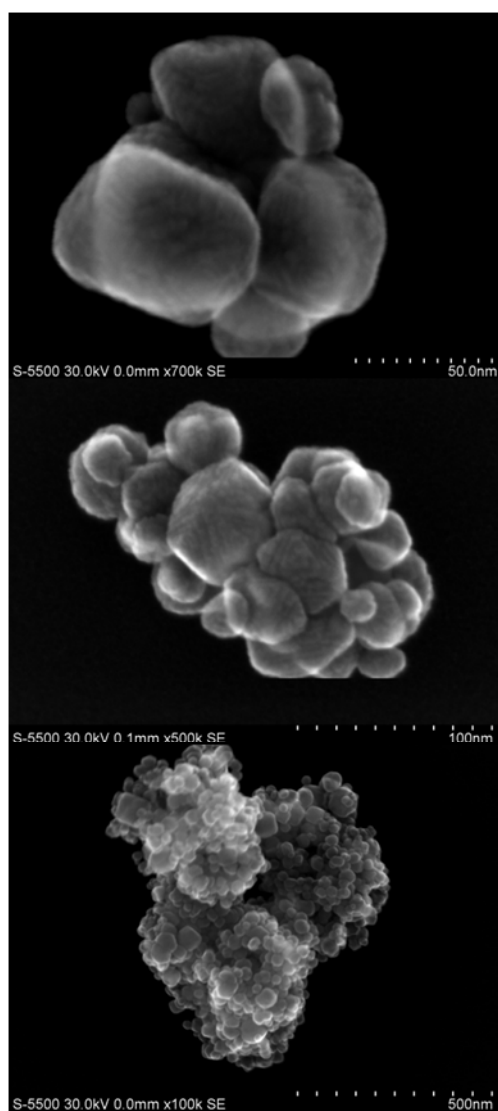


Barbara Rajzer, Supervisor
Quality Control
Milwaukee, Wisconsin USA

6.3.4 TEM and SEM measurements of the magnetite nanoparticles

The images prior to the reaction were obtained from commercially supplied Fe_3O_4 nanoparticles applied to a carbon film.

The images after one reaction cycle were obtained from nanoparticles isolated from the reaction mixture as follows: A mixture of ethyl acetate and toluene (3:1, 10 mL) was added to the warm reaction mixture. The undissolved nanoparticles were fixed at the bottom of the reaction flask with a strong magnet while decanting the reaction mixture followed by rinsing with ethyl acetate (3 x 2 mL). The particles thus obtained were suspended in ethyl acetate and spread on a carbon film.

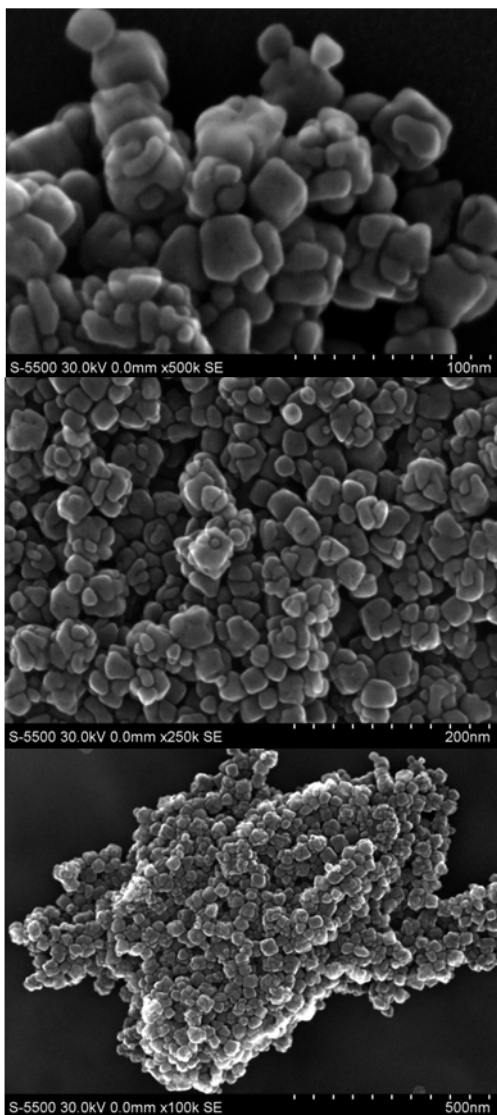


InstructName=S-5500
 SerialNumber=HI-5113-0005
 AcceleratingVoltage=30000 Volt
 DecelerationVoltage=0 Volt
 Magnification=700000
 WorkingDistance=0 um
 EmissionCurrent=9800 nA
 LensMode=Normal
 MicronMarker=50
 Keyword= C-Film
 Condition=Vacc=30kV Mag=x700k

InstructName=S-5500
 SerialNumber=HI-5113-0005
 AcceleratingVoltage=30000 Volt
 DecelerationVoltage=0 Volt
 Magnification=500000
 WorkingDistance=100 um
 EmissionCurrent=9800 nA
 LensMode=Normal
 MicronMarker=100
 Keyword=C-Film
 Condition=Vacc=30kV Mag=x500k

InstructName=S-5500
 SerialNumber=HI-5113-0005
 AcceleratingVoltage=30000 Volt
 DecelerationVoltage=0 Volt
 Magnification=100000
 WorkingDistance=0 um
 EmissionCurrent=9400 nA
 LensMode=Normal
 MicronMarker=500
 Keyword= C-Film
 Condition=Vacc=30kV Mag=x100k SH=0mm

Figure S1. SEM images of the Fe_3O_4 nanoparticles prior to the reaction at different magnifications.



InstructName=S-5500
SerialNumber=HI-5113-0005
AcceleratingVoltage=30000 Volt
DecelerationVoltage=0 Volt
Magnification=500000
WorkingDistance=0 um
EmissionCurrent=9000 nA
LensMode=Normal
MicronMarker=100
KeyWord= C-Film
Condition=Vacc=30kV Mag=x500k SH=0mm

InstructName=S-5500
SerialNumber=HI-5113-0005
AcceleratingVoltage=30000 Volt
DecelerationVoltage=0 Volt
Magnification=250000
WorkingDistance=0 um
EmissionCurrent=9400 nA
LensMode=Normal
MicronMarker=200
KeyWord=C-Film
Condition=Vacc=30kV Mag=x250k SH=0mm

InstructName=S-5500
SerialNumber=HI-5113-0005
DataNumber=S-5500
AcceleratingVoltage=30000 Volt
DecelerationVoltage=0 Volt
Magnification=100000
WorkingDistance=0 um
EmissionCurrent=9000 nA
LensMode=Normal
MicronMarker=500
KeyWord=C-Film
Condition=Vacc=30kV Mag=x100k SH=0mm

Figure S2. SEM images of the Fe₃O₄ nanoparticles after the reaction at different magnifications.

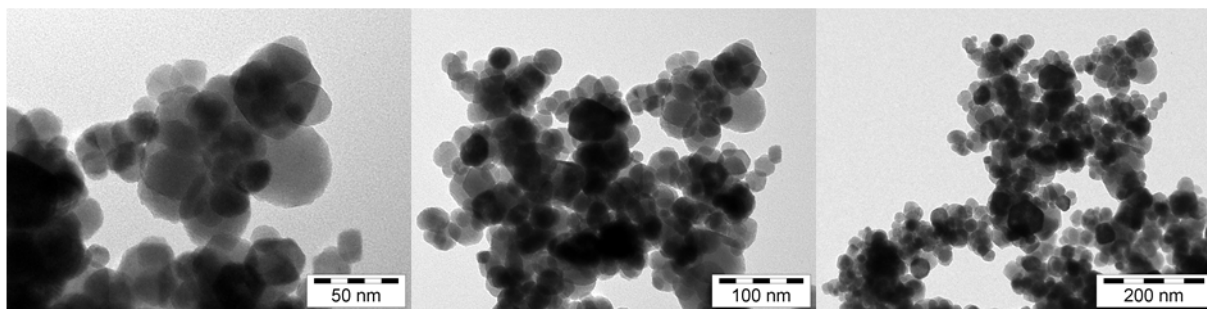


Figure S3. TEM images of the Fe₃O₄ nanoparticles prior to the reaction at different magnifications.

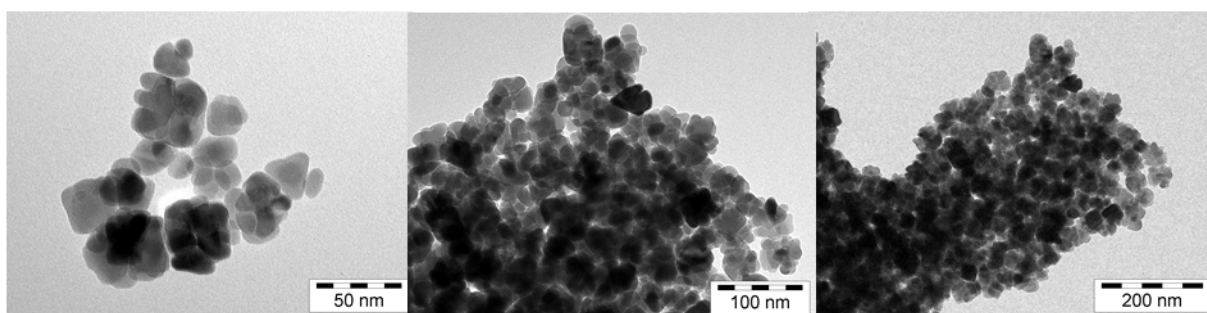


Figure S4. TEM images of the Fe₃O₄ nanoparticles after the reaction at different magnifications.

6.4 Synthesis of Monodisperse Maghemite and Ferrite Nanocrystals

6.4.1 TEM measurements and EDX analyses

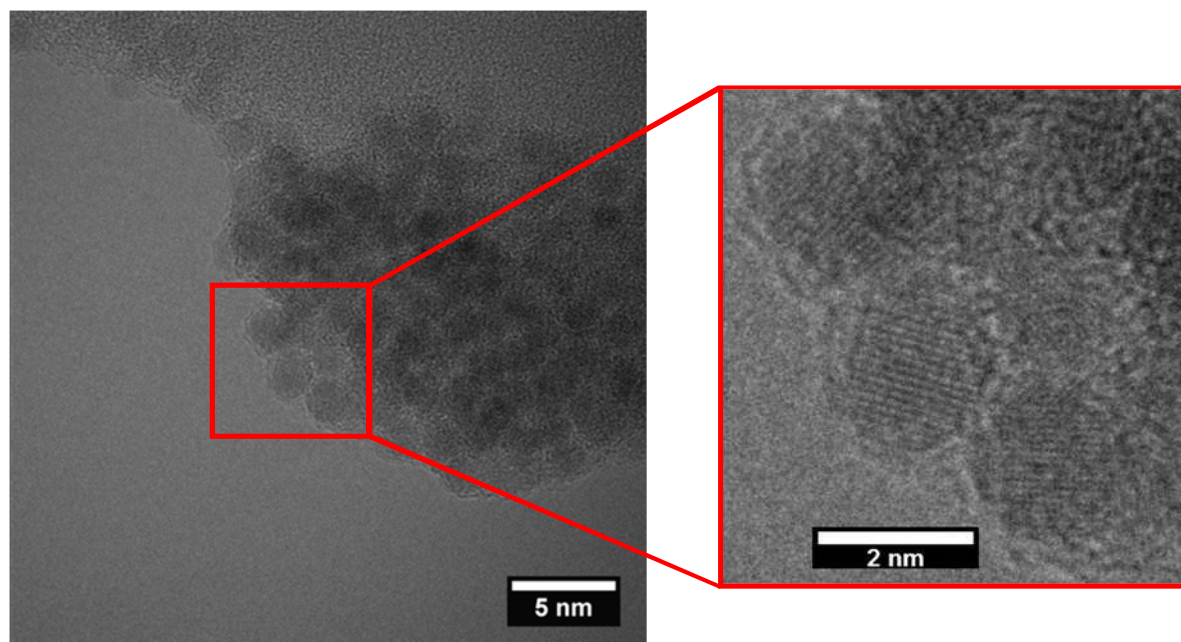


Figure S1. High resolution TEM images of γ -Fe₂O₃ nanocrystals obtained after heating for 18 h.

Table S1. EDX analysis of the MnFe₂O₄ nanocrystals.

D:\Daten-EDAX\ksalih\ksal_165.spc

Acquisition Time:13:13:11 Date:20-Feb-2012

kV:20.00 Tilt: 0.00 Take-off:41.61 AmpT:25.6
 Detector Type :SUTW-Sapphire Resolution :138.99 Lsec :300

EDAX ZAF Quantification Standardless
 Element Normalized
 SEC Table : User

Element	Wt %	At %	K-Ratio	A	F
O K	37,8	67,85	0,2396	0,577	1,0017
MnK	20,26	10,59	0,1867	1,006	1
FeK	41,94	21,57	0,3945	1,0078	1
Total	100	100			

Element	Net Inte.	Bkgd Inte.	Inte. Error
O K	674,72	23,18	0,23
MnK	520,08	45,13	0,27
FeK	942,35	41,63	0,2

Table S2. EDX analysis of the CoFe₂O₄ nanocrystals.

D:\Daten-EDAX\salih\KSa160.spc

Acquisition Time:10:15:13, Date:14-Mar-2011

kV:20.00, Tilt: 0.30, Take-off:40.39, AmpT:25.6
 Detector Type :SUTW-Sapphire, Resolution :136.36, Lsec :300

EDAX ZAF Quantification, Standardless,
 Element Normalized
 SEC Table : User

Element,	Wt %,	At %,	K-Ratio,	Z,	A,	F
O K,	26.61,	56.31,	0.1490,	1.1172,	0.5001,	1.0023
FeK,	48.09,	29.15 ,	0.4604,	0.9533,	1.0044,	1.0000
CoK,	25.30,	14.53 ,	0.2379,	0.9346,	1.0061,	1.0000
Total,	100.000,	100.000				

Element,	Net Inte.,	Bkgd Inte.,	Inte. Error,	P/B
O K,	146.96,	4.23,	0.49,	34.74
FeK,	385.88,	12.80,	0.30,	30.14
CoK,	168.91,	11.83,	0.47,	14.28

Table S3. EDX analysis of the ZnFe₂O₄ nanocrystals.

D:\Daten-EDAX\salih\KSa190.spc

Acquisition Time:09:49:08, Date:20-Jun-2011

KV:20.00, Tilt: 0.00, Take-off:40.98, AmpT:25.6
 Detector Type :SUTW-Sapphire, Resolution :136.24, Lsec :301

EDAX ZAF Quantification, Standardless,
 Element Normalized
 SEC Table : User

Element,	Wt %,	At %,	K-Ratio,	Z,	A,	F
O K,	23.55,	53.22,	0.1149,	1.1247,	0.4328,	1.0022
FeK,	47.74,	30.91,	0.4749,	0.9610,	1.0003,	1.0347
ZnK,	28.71,	15.88,	0.2598,	0.9326,	0.9705,	1.0000
Total,	100.000,	100.000				

Element,	Net Inte.,	Bkgd Inte.,	Inte. Error,	P/B
O K,	146.07,	6.52,	0.50,	22.39
FeK,	510.14,	15.62,	0.26,	32.67
ZnK,	133.84,	11.37,	0.54,	11.77

6.4.2 Thermogravimetric analyses

Thermogravimetric (TG) analyses of neat iron(II)octanoate¹⁰³ and of the ironoxide nanocrystals were carried out under an inert atmosphere of nitrogen. The results are depicted in Figure S2. Iron(II)octanoate shows three distinct endothermic peaks. The first sharp peak at 67°C refers to the melting of the solid material, the second, broad peak at around 180°C leads to a mass loss of about 35% and the third sharp peak at 300°C leaves about 16% of the initial mass corresponding to the iron content of the starting material.

The TG curve of the iron oxide nanoparticles indicates that a minor loss of volatile components (e.g. residual solvent) takes place below 150 °C. After reaching a small plateau at 150-200°C, an ongoing loss of mass occurs up to 650°C, whereby the particle mass is reduced by ca. 4%. At 650°C a sharp endothermic peak in the heat flow is accompanied by a further loss of 4% of the mass.

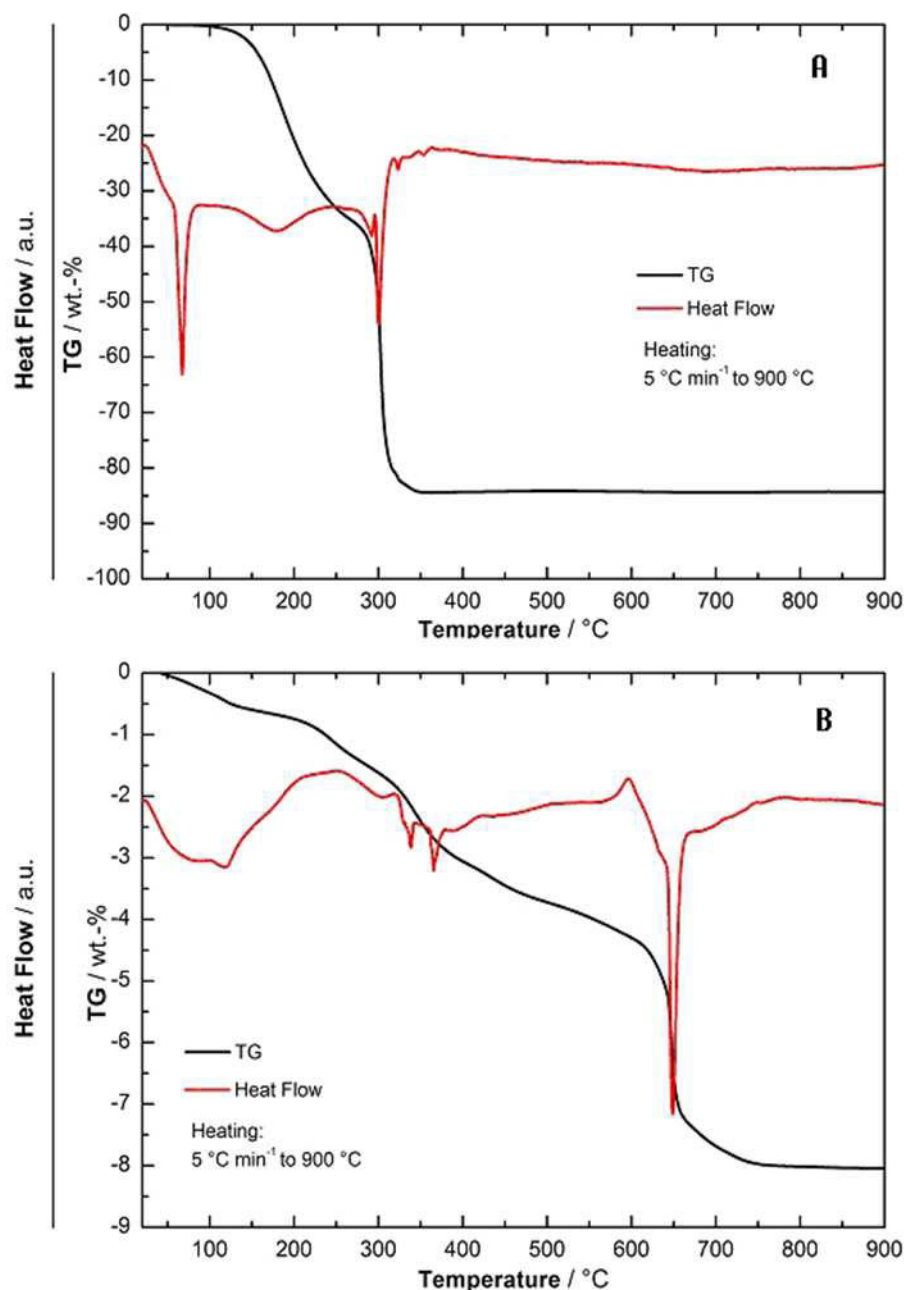


Figure S2. TG curves of neat iron(II)octanoate (A) and of the iron oxide nanoparticles (B).

6.4.3 Mössbauer spectroscopy

Mössbauer spectra were measured in a closed cycle cryostat equipped with a superconducting magnet (Cryo Industries of America Inc.) and recorded using a conventional spectrometer in the constant-acceleration mode. Isomer shifts are given relative to α -Fe at room temperature. The spectra were analyzed by least-square fits using Lorentzian line shapes.

For comparison a Mössbauer spectrum of magnetite (Fe_3O_4 from Aldrich, 518158-10G LOT 05410JJ) has been taken at 5 T and 150 K (see Figure S3, Table S4). The spectrum has been analyzed by means of two sextets with a line intensity ratio of 3:4:1. Like in the case of our $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles component A (33,3 %) represents the tetrahedral Fe(III)-A-sites and component B (66,6 %) represents the octahedral B-sites. The isomer shift of the octahedral B-sites is $\delta_{\text{BMagnetite}} = 0.75 \text{ mms}^{-1}$. This isomer shift is typical for valence delocalized $\text{Fe}^{2.5}\text{-Fe}^{2.5}$ pairs within the B-sites of Fe_3O_4 above the Verwey temperature ($T_v \sim 110 \text{ K}$) and it is significantly higher than $\delta_{\text{BMaghemite}} = 0.45 \text{ mms}^{-1}$. Below T_v the Mössbauer spectra of Fe_3O_4 shows a complicated behavior, therefore it is essential for a straightforward identification (or exclusion) of Fe_3O_4 to measure Mössbauer spectra above the Verwey temperature.

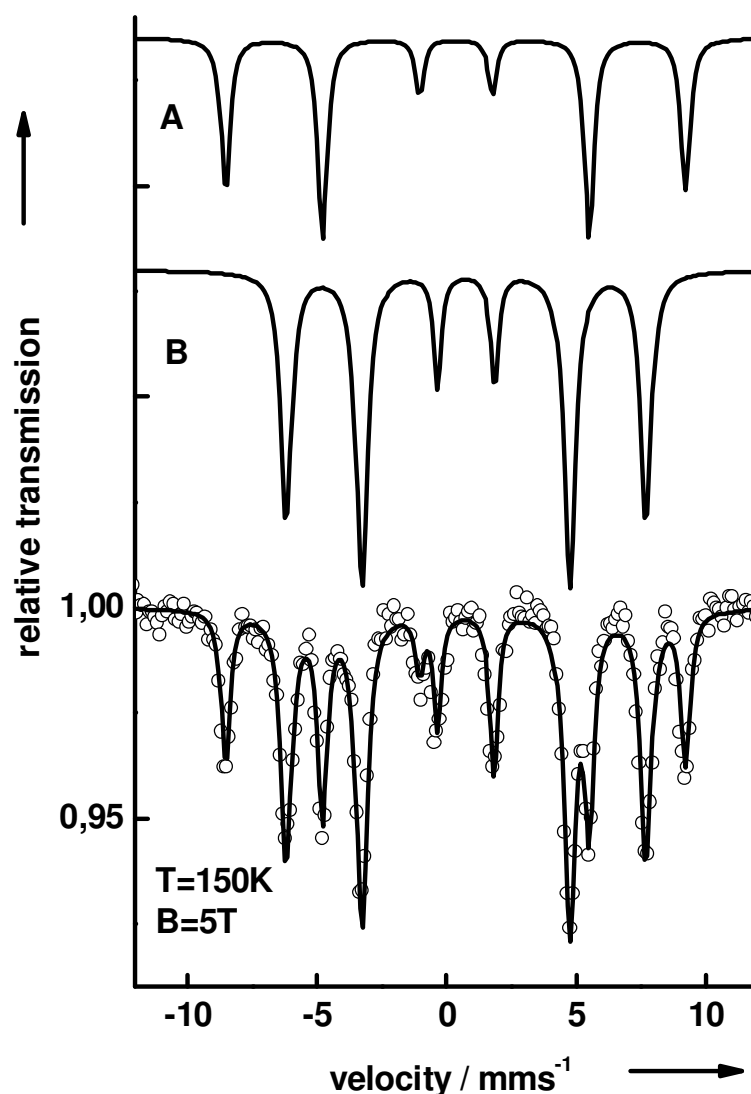


Figure S3. Mössbauer spectrum of Fe_3O_4 powder measured at $T = 150 \text{ K}$ and a field of $B = 5 \text{ T}$ oriented perpendicular to the direction of the γ -ray. The solid lines represent the results of a least-square fit assuming a relative line intensity ratio of 3:4:1 (parameters see Table S4).

Table S4. Experimentally determined Mössbauer parameters of Fe₃O₄ as obtained from the analysis of the spectra displayed in Figure S3.

T (K)	B (T)	δ (mms ⁻¹)	ΔE_Q (mms ⁻¹)	Γ (mms ⁻¹)	B_{hf} (T)	Rel. area (%)
150	5					
		0.35	-0.02	A-site	+55	33.3
		0.75	0.01	B-site	-43	66.6

6.4.4 Magnetic susceptibility measurements

Magnetic susceptibility measurements were carried out with a *Quantum-Design* MPMS-XL-5 SQUID magnetometer equipped with a 5 Tesla magnet. The samples were contained in a gel bucket and fixed in a non-magnetic sample holder. Each raw data file for the measured magnetic moment was corrected for the diamagnetic contribution of the sample holder and the gel bucket.

6.5 [Pd(μ -Br)(PtBu₃)]₂ as a Highly Active Isomerization Catalyst: Synthesis of Enol Esters from Allylic Esters

6.5.1 General Methods

All reactions were performed in oven-dried glassware under a nitrogen atmosphere containing a teflon-coated stirring bar and dry septum. For the exclusion of atmospheric oxygen from the reaction media, three freeze-pump thaw cycles were performed before the reagents were mixed. Solvents were purified and dried 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 a HP6890 with 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. Chiral GC analyses were measured on a HP6890 with a 25 m Lipodex-G column (Octakis-(2,3-di-O-pentyl-6-O-methyl)- γ -cyclodextrine, 25m x 0.25mm) and a time program beginning with a temperature of 60 °C followed by 1 °C/min ramp to 120 °C, then a 18 °C/min ramp to 220°C and then 10 min at this temp or a comparable IVADEX 1 (PS086) column (Dimethylpentyl β -cyclodextrine, 25m x 0.25mm x 0.25 μ m) with a time program

beginning at 80 °C followed by 0.5 °C/min ramp to 150 °C, then a 18 °C/min ramp to 220°C and then 10 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 spectrometric data were acquired on a GC-MS Saturn 2100 T (Varian). Melting points were measured on a Mettler FP 61. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX, FT-IR System (He Ne 633 nm < 0.4 mW). The high resolution mass was determined on a Waters GTC Premier.

6.5.2 Chemicals

Pyrrrolidinone was distilled prior to use. All commercially available compounds were used without further purification. The catalyst di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) was dissolved in degassed toluene and used as stock solution (0.005 mol/L). Amounts over 1 mol % of catalyst were directly weighed in.

6.5.3 Experimental procedures and data

6.5.3.1 General procedure for the synthesis of allylic esters

Method A. The corresponding carboxylic acid **4.3-1** (10.0 mmol) was suspended in allyl alcohol (**4.3-2a**) (2.35 g, 40.0 mmol, 2.76 mL). After the dropwise addition of concentrated sulfuric acid (0.49 g, 5 mmol, 0.27 mL), the reaction mixture was stirred under reflux for 2–4 h. After full conversion of the carboxylic acid, distilled water (20 mL) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (2 × 30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed *in vacuo* (100 mbar, 40 °C) to afford the corresponding allyl ester, which was further purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ ethyl acetate).

Method B. Carbonyldiimidazole (1.95 g, 12.0 mmol) was suspended in THF (15 mL), followed by the addition of the corresponding carboxylic acid **4.3-1** (11.0 mmol). The mixture was stirred for 2 h at room temperature until the gas evolution ended and a clear solution was

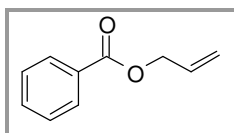
formed. The reaction solution was then concentrated *in vacuo* (100 mbar, 40 °C) to a volume of 5 mL.

In another round bottom flask, sodium (0.35 g, 1.50 mmol) was dissolved completely in a solution of imidazole (0.34 g, 5.00 mmol) in THF (4 mL) under reflux. After cooling to room temperature, the corresponding allylic alcohol **4.3-2** (10.0 mmol) in THF (3 mL) was added and stirred for additional 15 min. The initially prepared benzoyl imidazole solution was added and the mixture stirred overnight. After removing the THF *in vacuo* (100 mbar, 40 °C), the residue was mixed with diethyl ether (40 mL) and washed with distilled water (40 mL). The aqueous layer was removed and extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with 1M hydrochloric acid (40 mL) and a saturated solution of sodium bicarbonate (40 mL), dried over MgSO₄ and the volatiles were removed *in vacuo* (100 mbar, 40 °C) to afford the corresponding allylic ester, which was further purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ ethyl acetate).

Method C. The corresponding aroyl chloride **4.3-1'** (10.0 mmol) was added to a solution of pyridine (12.5 mmol, 1.00 g, 1.01 mL) in THF (4 mL). After cooling to 0 °C, the corresponding allylic alcohol **4.3-2** (12.5 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was quenched with distilled water (20 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with 2M aqueous hydrochloric acid (30 mL), 10% aqueous sodium hydroxide solution (30 mL), distilled water (2 × 20 mL) and dried over MgSO₄. The volatiles were removed *in vacuo* (100 mbar, 40 °C) to afford the corresponding allylic ester, which was further purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ ethyl acetate).

Synthesis of allyl benzoate (4.3-3a)

[CAS: 583-04-0]

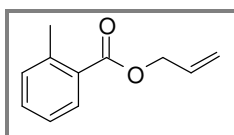


Using method A, compound **4.3-3a** was prepared from benzoic acid (**OL-1a**) (1.22 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3a** as a colorless liquid (1.39 g, 8.57 mmol, 86 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.55 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 6.03 (ddt, *J*=16.5 Hz, 10.3 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.28 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 4.82 (d, *J*=4.7 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 132.6, 131.9, 129.8 (2C), 129.3 (2C), 128.0, 117.8, 65.2 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 162 (3, [M⁺]), 147 (1), 105 (100), 77 (26), 51 (11), 50 (7), 41 (3). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2944 (w), 2881 (w), 1721 (vs), 1601 (w), 1451 (m), 1361 (w), 1272 (vs), 1176 (w), 1112 (m), 1070 (m), 1026 (w), 972 (w), 936 (w), 712 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd. for C₁₀H₁₀O₂; 162.0681; found, 162.0674.

Synthesis of allyl 2-methylbenzoate (4.3-3b)

[CAS: 3609-56-1]

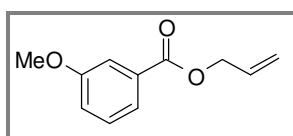


Using method A, compound **4.3-3b** was prepared from 2-methylbenzoic acid (**4.3-1b**) (1.38 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3b** as a colorless liquid (1.41 g, 8.00 mmol, 80 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.43 - 7.34 (m, 1 H), 7.26 - 7.19 (m, 2 H), 6.09 (ddt, *J*=16.2 Hz, 10.6 Hz, 5.4 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.2, 140.2, 132.3, 132.0, 131.7, 130.6, 129.5, 125.7, 118.2, 65.3, 21.7 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 176 (11, [M⁺]), 158 (25), 147 (40), 135 (64), 119 (100), 91 (54), 65 (34). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3077 (m), 2931 (m), 1719 (vs), 1457 (m), 1294 (m), 1254 (vs), 1142 (m), 1078 (m), 934 (w), 738 (m), 664 (w) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98%; H, 6.86%. Found: C, 74.69%; H, 6.92%.

Synthesis of allyl 3-methoxybenzoate (4.3-3c)

[CAS: 157398-92-0]

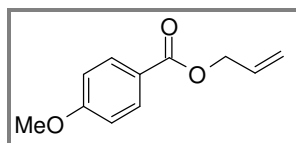


Using method A, compound **4.3-3c** was prepared from 3-methoxybenzoic acid (**4.3-1c**) (1.52 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3c** as a colorless liquid (1.51 g, 7.88 mmol, 79 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.07 (ddt, *J*=16.0 Hz, 10.3 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J*=17.4 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H), 3.82 (d, *J*=2.3 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 159.5, 132.1, 131.4, 129.3, 121.9, 119.4, 118.1, 114.0, 65.5, 55.3 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 192 (35, [M⁺]), 135 (100), 107 (9), 92 (5), 63 (12), 41 (6). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 2943 (m), 2837 (m), 1721 (vs), 1601 (m), 1587 (m), 1489 (m), 1455 (m), 1433 (m), 1278 (vs), 1228 (s), 1182 (m), 1108 (m), 1078 (m), 1046 (m), 980 (m), 934 (w), 788 (w), 756 (m), 684 (w) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₁H₁₂O₃: C, 68.74%; H, 6.29%. Found: C, 68.48%; H, 6.39%.

Synthesis of allyl 4-methoxybenzoate (4.3-3d)

[CAS: 6941-68-0]

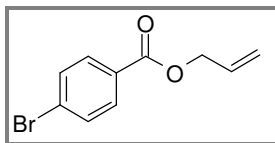


Using method C, compound **4.3-3d** was prepared from 4-methoxybenzoic acid (**4.3-1d**) (1.55 g, 10.0 mmol) and allyl alcohol (**OL-2a**) (0.59 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3d** as a colorless liquid (1.59 g, 8.27 mmol, 83 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 – 8.00 (m, 2 H), 6.97 – 6.91 (m, 2 H), 6.12 (ddt, *J*=16.2 Hz, 10.3 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 5.41 (dq, *J*=17.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.28 (dq, *J*=10.4 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.81 (dt, *J*=5.6 Hz, 1.4 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 163.4, 132.4, 131.6 (2C), 122.5, 117.9, 113.6 (2C), 65.2, 55.4 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 192 (5, [M⁺]), 136 (9), 135 (100), 107 (6), 92 (6), 77 (4), 63 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2937 (m), 1713 (vs), 1605 (vs), 1512 (vs), 1462 (m), 1456 (m), 1444 (m), 1316 (s), 1272 (vs), 1256 (vs), 1168 (vs), 1102 (vs), 1030 (s), 848 (s), 770 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₁H₁₂O₃: C, 68.74%; H, 6.29%. Found: C, 68.73%; H, 6.40%.

Synthesis of allyl 4-bromobenzoate (4.3-3e)

[CAS: 6420-77-5]

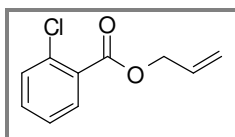


Using method A, compound **4.3-3e** was prepared from 4-bromobenzoic acid (**4.3-1e**) (2.01 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3e** as a colorless liquid (1.43 g, 5.93 mmol, 59 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.01 (ddt, $J=16.9$ Hz, 11.1 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 5.39 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.4, 131.9, 131.7 (2C), 131.1 (2C), 129.0, 128.1, 118.5, 65.7 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (4, [M⁺]), 240 (4, [M⁺]), 185 (100), 183 (26), 157 (3), 155 (2), 76 (7), 50 (5), 41 (10). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3087 (m), 2945 (w), 2880 (w), 1723 (vs), 1649 (w), 1591 (s), 1483 (w), 1453 (w), 1397 (m), 1270 (vs), 1174 (w), 1116 (m), 1102 (m), 1012 (m), 972 (w), 934 (w), 848 (w), 756 (m), 684 (w) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₀H₉BrO₂: C, 49.82%; H, 3.76%. Found: C, 49.82%; H, 3.86%.

Synthesis of allyl 2-chlorobenzoate (4.3-3f)

[CAS: 7506-76-5]

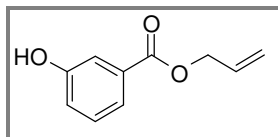


Using method A, compound **4.3-3f** was prepared from 2-chlorobenzoic acid (**4.3-1f**) (1.57 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3f** as a colorless liquid (1.69 g, 8.59 mmol, 86 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (dd, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.28 (m, 1 H), 6.03 (ddt, $J=17.2$ Hz, 10.4 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 5.43 (dq, $J=17.2$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 5.30 (dq, $J=10.5$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.83 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.3, 133.8, 132.5, 131.8, 131.4, 131.1, 130.0, 126.5, 118.7, 66.1 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (10, [M⁺]), 141 (67), 140 (100), 139 (60), 111 (3), 41 (6). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3079 (m), 2946 (m), 2880 (w), 1731 (vs), 1593 (m), 1437 (m), 1296 (s), 1250 (vs), 1120 (m), 1050 (s), 936 (w), 748 (m), 649 (w) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₀H₉ClO₂: C, 61.08%; H, 4.61%. Found: C, 61.07%; H, 4.74%.

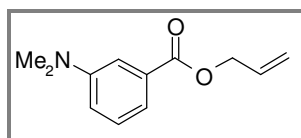
Synthesis of allyl 3-hydroxybenzoate (4.3-3g)

[CAS: 83281-53-2]



Using method A, compound **4.3-3g** was prepared from 3-hydroxy benzoic acid (**4.3-1g**) (1.38 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3g** as a colorless solid (0.89 g, 4.99 mmol, 50 %).

m.p.: 49 - 50 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 - 7.59 (m, 2 H), 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=8.2 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.10 (ddt, *J*=17.1 Hz, 10.6 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 5.42 (dd, *J*=17.1 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 5.34 - 5.27 (m, 1 H), 4.84 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 156.0, 131.8, 131.2, 129.7, 121.8, 120.5, 118.5, 116.4, 65.9 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 178 (8, [M⁺]), 121 (100), 93 (22), 65 (23), 63 (10), 53 (3), 41 (6). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (m), 3081 (w), 2945 (w), 1694 (vs), 1601 (m), 14563 (s), 1374 (m), 1284 (m), 1218 (m), 1111 (m), 975 (m), 917 (w), 887 (m), 802 (w). **CHNS:** Anal. calcd. for C₁₀H₁₀O₃: C, 67.41 %; H, 5.66 %. Found: C, 67.07 %; H, 5.88 %.

Synthesis of allyl 3-(dimethylamino)benzoate (4.3-3h)

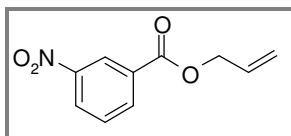
Using method B, compound **4.3-3h** was prepared from 3-(dimethylamino)benzoic acid (**4.3-1h**) (1.82 g, 11.0 mmol) and allyl alcohol (0.59 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3h** as a colorless liquid (1.41 g, 6.85 mmol, 69 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 - 7.62 (m, 3 H), 7.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.21 (ddt, *J*=16.1 Hz, 10.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 5.58 (dd, *J*=17.1 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 5.45 (dd, *J*=10.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 4.99 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H), 3.11 (s, 6 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.8, 150.3, 132.3, 130.6, 128.9, 117.8, 117.4, 116.7, 113.1, 65.3, 40.4 (2C) ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 205 (100, [M⁺]), 164 (26), 148 (22), 120 (67), 104 (11), 77 (8), 42 (7). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3421 (w), 3079 (w), 2939 (w), 2881 (w), 1717 (vs), 1603 (m), 1577 (m), 1497 (m), 1437 (m), 1361 (m), 1258 (vs), 1232 (m), 1112 (m), 1082 (w), 998 (m), 934

(w), 864 (w), 752 (m), 684 (w) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 70.22%; H, 7.37%; N, 6.82%. Found: C, 70.24%; H, 7.15%; N, 6.62%.

Synthesis of allyl 3-nitrobenzoate (4.3-3i)

[CAS: 779-80-6]

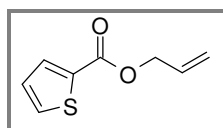


Using method A, compound **4.3-3i** was prepared from 3-nitro benzoic acid (**4.3-1i**) (1.67 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3i** as colorless oil (1.71 g, 8.23 mmol, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.89 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.47 – 8.36 (m, 2 H), 7.67 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.04 (ddt, $J=16.0$ Hz, 11.2 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 5.45 (dq, $J=17.2$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.35 (dq, $J=10.4$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 4.89 (dt, $J=5.9$ Hz, 1.3 Hz, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 164.1, 148.2, 135.3, 131.9, 131.5, 129.6, 127.4, 124.6, 119.2, 66.4 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 207 (1, $[\text{M}^+]$), 150 (100), 134 (3), 104 (20), 92 (6), 76 (12), 50 (9). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3091 (m), 2875 (m), 1731 (vs), 1617 (m), 1533 (vs), 1479 (m), 1441 (m), 1351 (vs), 1296 (vs), 1284 (s), 1262 (vs), 1134 (s), 1084 (w), 1070 (m), 976 (m), 924 (m), 820 (w), 774 (w), 718 (s) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$: C, 57.97%; H, 4.38%; N, 6.76%. Found: C, 57.95%; H, 4.35%; N, 6.66%.

Synthesis of allyl thiophene-2-carboxylate (4.3-3j)

[CAS: 431948-67-3]

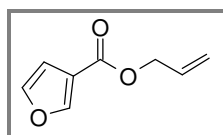


Using method B, compound **4.3-3j** was prepared from thiophene-2-carboxylic acid (**4.3-1j**) (1.41 g, 11.0 mmol) and allyl alcohol (0.59 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3j** as a colorless liquid (1.28 g, 7.62 mmol, 76 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 7.11 (t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 6.09 (ddt, $J=17.2$ Hz, 10.8 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 5.29 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 161.8, 133.6, 133.5, 132.4, 132.0, 127.7, 118.3, 65.6 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 168 (6, $[\text{M}^+]$), 123 (3), 111 (100), 83 (2), 57 (2), 41 (4). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3404 (w), 3095 (m),

2945 (w), 1713 (vs), 1649 (w), 1525 (m), 1417 (s), 1365 (m), 1276 (s), 1258 (s), 1226 (m), 1092 (s), 1076 (m), 1038 (w), 996 (w), 936 (w), 860 (w), 750 (m), 720 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$: C, 57.12%; H, 4.79%; S, 19.06%. Found: C, 57.24%; H, 4.90%; S, 19.14%.

Synthesis of allyl furan-3-carboxylate (**4.3-3k**)

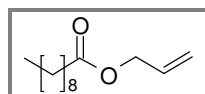


Using method A, compound **4.3-3k** was prepared from furan-3-carboxylic acid (**4.3-1k**) (1.12 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3k** as a colorless oil (1.07 g, 7.03 mmol, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.98 (ddt, $J=16.8$ Hz, 11.0 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 5.38 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 162.6, 147.7, 143.7, 132.1, 119.2, 118.2, 109.7, 65.0 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (6, $[\text{M}^+]$), 124 (3), 106 (3), 95 (100), 67 (5), 41 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3152 (m), 3134 (m), 2949 (w), 2883 (w), 1725 (vs), 1649 (w), 1577 (m), 1507 (m), 1399 (w), 1308 (vs), 1164 (vs), 1078 (m), 1010 (w), 986 (m), 936 (w), 874 (m), 830 (w), 762 (m), 742 (w), 604 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$, 152.0473; found, 152.0464.

Synthesis of allyl decanoate (**4.3-3m**)

[CAS: 57856-81-2]



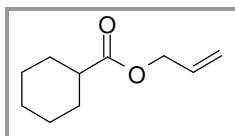
Using method A, compound **4.3-3m** was prepared from decanoic acid (**4.3-1m**) (1.76 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3m** as a colorless oil (1.94 g, 9.14 mmol, 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.95 (ddt, $J=16.6$ Hz, 10.8 Hz, 5.8 Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 4.55 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.31 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.66 - 1.56 (m, 2 H), 1.32 - 1.21 (m, 12 H), 0.85 (t, $J=6.7$ Hz, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 173.5, 132.3, 118.0, 64.9, 34.2, 31.8, 29.4, 29.2 (2C), 29.1, 24.9, 22.6, 14.1 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 213 (89, $[\text{M}^+]$), 171 (46), 155 (100), 153 (95), 113 (45), 95 (70), 81 (77). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2955 (s), 2927 (vs), 2855 (s), 1741 (s), 1649 (w), 1459 (w), 1419 (w), 1377 (w), 1274 (w), 1244 (w), 1166 (m), 1113 (w),

990 (w), 930 (w), 722 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$, 212.1776; found, 212.1767.

Synthesis of allyl cyclohexanecarboxylate (4.3-3n)

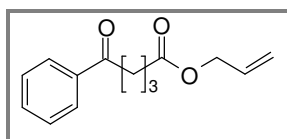
[CAS: 16491-63-7]



Using method B, compound **4.3-3n** was prepared from cyclohexanecarboxylic acid (**4.3-1n**) (1.41 g, 11.0 mmol) and allyl alcohol (**4.3-2a**) (0.59 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3n** as a colorless liquid (1.59 g, 7.42 mmol, 94 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 5.90 (dt, $J=22.6$ Hz, 10.6 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 5.31 (ddt, $J=16.0$ Hz, 10.6 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 5.20 (dd, $J=10.5$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.55 (t, $J=1.4$ Hz, 2 H), 2.31 (tt, $J=11.4$ Hz, 3.6 Hz, 1 H), 1.93 - 1.88 (m, 2 H), 1.76 - 1.71 (m, 2 H), 1.65 - 1.60 (m, 1 H), 1.47 - 1.40 (m, 2 H), 1.28 - 1.21 (m, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ = 175.7, 132.4, 117.8, 64.7, 43.2, 29.0 (3C), 25.7, 25.4 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 168 (4, [M^+]), 111 (10), 83 (100), 81 (43), 67 (10), 55 (75), 41 (17). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3087 (w), 2933 (s), 2857 (m), 1735 (vs), 1649 (w), 1451 (w), 1377 (w), 1312 (w), 1274 (w), 1246 (m), 1170 (m), 1132 (m), 1040 (w), 984 (w), 930 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 168.1150; found, 168.1149.

Synthesis of allyl 5-oxo-5-phenylpentanoate (4.3-3o)



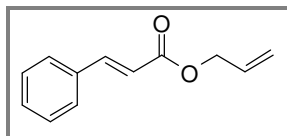
Using method B, compound **4.3-3o** was prepared from 5-oxo-5-phenylpentanoic acid (**4.3-1o**) (2.11 g, 11.0 mmol) and allyl alcohol (**4.3-2a**) (0.59 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3o** as a colorless liquid (2.26 g, 9.74 mmol, 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 - 7.91 (m, 2 H), 7.61 - 7.52 (m, 1 H), 7.51 - 7.41 (m, 2 H), 5.92 (ddt, $J=17.2$ Hz, 10.4 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 5.32 (dq, $J=17.2$ Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.24 (dq, $J=10.4$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 4.60 (dt, $J=5.7$ Hz, 1.4 Hz, 2 H), 3.07 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.55 - 2.44 (m, 2 H), 2.10 (quin, $J=7.2$ Hz, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 199.2, 172.8, 136.7, 133.0, 132.1, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 118.2, 65.0, 37.3, 33.2, 19.3 ppm.

MS (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (1, [M⁺]), 175 (7), 147 (13), 120 (12), 105 (100), 77 (40), 51 (12). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3083 (m), 2943 (s), 1735 (vs), 1685 (vs), 1597 (m), 1447 (m), 1375 (m), 1276 (m), 1204 (m), 1180 (m), 1150 (m), 992 (m), 932 (w), 748 (w) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 72.39%; H, 6.94%. Found: C, 72.17%; H, 6.96%.

Synthesis of allyl cinnamate (4.3-3p)

[CAS: 1866-31-5]

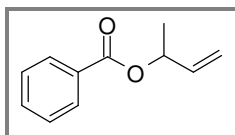


Using method B, compound **4.3-3p** was prepared from cinnamic acid (**4.3-1p**) (1.63 g, 11.0 mmol) and allyl alcohol (**OL-2a**) (0.59 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3p** as a colorless liquid (0.81 g, 4.32 mmol, 43 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J =16.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J =6.5 Hz, 2 H), 7.41 - 7.35 (m, 3 H), 6.46 (d, J =16.0 Hz, 1 H), 6.04 (ddt, J =16.0 Hz, 10.6 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 5.37 (d, J =17.2 Hz, 1 H), 5.27 (d, J =10.6 Hz, 1 H), 4.71 (d, J =5.9 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.5, 145.0, 134.3, 132.2, 130.3, 128.8 (2C), 128.0 (2C), 118.2, 117.8, 65.1 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 188 (3, [M⁺]), 143 (9), 131 (100), 104 (34), 103 (73), 77 (39), 51 (17). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061 (m), 2942 (m), 2882 (w), 1713 (vs), 1635 (s), 1577 (w), 1495 (w), 1449 (m), 1310 (s), 1280 (m), 1254 (m), 1202 (m), 1168 (s), 990 (m), 934 (w), 864 (w), 768 (m), 712 (w) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 76.57%; H, 6.43%. Found: C, 76.37%; H, 6.34%.

Synthesis of but-3-en-2-yl benzoate (4.3-3q)

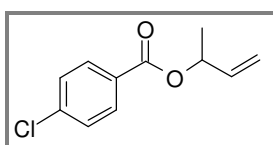
[CAS: 65001-62-9]



Using method B, compound **4.3-3q** was prepared from benzoic acid (**4.3-1a**) (1.34 g, 11.0 mmol) and but-3-en-2-ol (**OL-2b**) (0.72 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3q** as a colorless liquid (1.33 g, 75.2 mmol, 75 %).

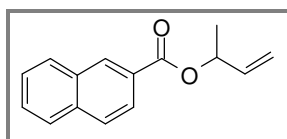
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.03 (m, 2 H), 7.61 – 7.52 (m, 1 H), 7.48 – 7.39 (m, 2 H), 5.98 (ddd, *J*=17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.8 Hz, 1 H), 5.67 – 5.57 (m, 1 H), 5.35 (dt, *J*=17.3 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 5.20 (dt, *J*=10.5 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 1.46 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.8, 137.7, 132.8, 130.6, 129.6 (2 C), 128.3 (2 C), 115.8, 71.5, 20.1 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 176 (1, [M⁺]), 147 (3), 123 (11), 105 (100), 104 (3), 77 (8), 55 (8), 51 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3068 (w), 2981 (m), 2931 (m), 1717 (vs), 1601 (w), 1451 (m), 1314 (m), 1272 (vs), 1176 (w), 1114 (m), 1070 (w), 1048 (w), 1026 (w), 932 (w), 712 (m) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd. for C₁₁H₁₂O₂, 176.0837; found, 176.0833.

Synthesis of but-3-en-2-yl 4-chlorobenzoate (4.3-3r)



Using method C, compound **4.3-3r** was prepared from 4-chlorobenzoyl chloride (**4.3-1'q**) (1.75 g, 10.0 mmol) and but-3-en-2-ol (**OL-2b**) (0.90 g, 12.5 mmol) yielding **4.3-3r** as a colorless liquid (1.33 g, 6.30 mmol, 63 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 – 7.95 (m, 2 H), 7.46 – 7.37 (m, 2 H), 5.96 (ddd, *J*=17.2 Hz, 10.5 Hz, 5.9 Hz, 1 H), 5.65 – 5.54 (m, 1 H), 5.34 (dt, *J*=17.3 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 5.20 (dt, *J*=10.5 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.9, 139.3, 137.5, 131.0 (2 C), 129.0, 128.6 (2 C), 116.1, 71.9, 20.0 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 (1, [M⁺]), 157 (6), 141 (34), 139 (100), 111 (11), 75 (5), 55 (9). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3090 (w), 2981 (m), 2933 (m), 1719 (vs), 1593 (vs), 1488 (s), 1402 (s), 1334 (s), 1270 (vs), 1172 (s), 1116 (vs), 1104 (vs), 1092 (vs), 1016 (s), 930 (m), 850 (s), 760 (vs) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₁H₁₁ClO₂: C, 62.72 %; H, 5.26 %. Found: C, 62.62 %; H, 5.34 %.

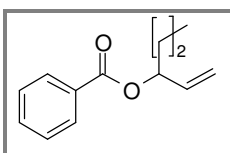
Synthesis of but-3-en-2-yl 2-naphthoate (4.3-3s)

Using method C, compound **4.3-3s** was prepared from 2-naphthoyl chloride (**4.3-1'I**) (1.91 g, 10.0 mmol) and but-3-en-2-ol (**OL-2b**) (0.90 g, 12.5 mmol) yielding **4.3-3s** as a colorless liquid (1.62 g, 7.16 mmol, 72 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.64 (s, 1 H), 8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 6.02 (ddd, $J=17.0, 10.8, 5.9$ Hz, 1 H), 5.67 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H), 5.37 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 1.51 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 137.8, 135.5, 132.5, 131.0, 129.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 126.6, 125.3, 115.9, 71.7, 20.1 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 226 (8, [M⁺]), 181 (5), 173 (5), 156 (100), 155 (27), 126 (4), 55 (2). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 2979 (m), 2931 (m), 1715 (vs), 1466 (m), 1354 (m), 1280 (vs), 1228 (vs), 1196 (vs), 1130 (s), 1092 (s), 956 (s), 916 (m), 778 (s), 762 (s) cm⁻¹. **CHNS**: Anal. calcd. for C₁₅H₁₄O₂: C, 79.62%; H, 6.24%. Found: C, 79.62%; H, 6.44%.

Synthesis of hex-1-en-3-yl benzoate (4.3-3t)

[CAS: 52513-08-3]

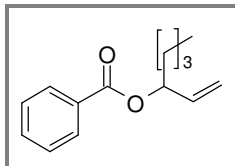


Using method B, compound **4.3-3t** was prepared from benzoic acid (**4.3-1a**) (1.34 g, 11.0 mmol) and hex-1-en-3-ol (**OL-2c**) (1.00 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3t** as a colorless liquid (1.96 g, 9.60 mmol, 96 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 5.89 (ddd, $J=17.1$ Hz, 10.7 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 5.51 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.19 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.68 (m, 2 H), 1.49 - 1.38 (m, 2 H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.8, 136.6, 132.8, 130.6, 129.5 (2 C), 128.3 (2 C), 116.5, 75.1, 36.4, 18.4, 13.9 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 204 (1, [M⁺]), 105 (100), 83 (17), 77 (16), 67 (7), 55 (5), 51 (7). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3069 (w), 2959 (s), 2935 (s), 2873 (m), 1719 (vs), 1647 (w), 1601 (w), 1451 (m), 1314 (m),

1272 (vs), 1176 (w), 1110 (m), 1070 (m), 1026 (w), 932 (w), 712 (m) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 76.44%; H, 7.90%. Found: C, 76.29%; H, 7.76%.

Synthesis of hept-1-en-3-yl benzoate (**4.3-3u**)

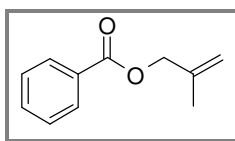


Using method C, compound **4.3-3u** was prepared from benzoyl chloride (**4.3-1'a**) (1.41 g, 10.0 mmol) and hept-1-en-3-ol (**4.3-2d**) (1.43 g, 12.5 mmol) yielding **4.3-3u** as a colorless liquid (1.70 g, 7.75 mmol, 78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.09 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 7.56 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 5.92 (ddd, $J=17.0, 10.4, 6.3$ Hz, 1 H), 5.52 (q, $J=6.3$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 1.68 - 1.89 (m, 2 H), 1.31 - 1.48 (m, 4 H), 0.93 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.7, 136.6, 132.7, 130.5, 129.5$ (2 C), 128.2 (2 C), 116.4, 75.2, 34.0, 27.2, 22.4, 13.9 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 218 (1, $[\text{M}^+]$), 175 (1), 105 (100), 97 (33), 96 (6), 77 (6), 55 (4), 41 (1). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3087$ (w), 3069 (w), 2955 (s), 2933 (s), 2861 (m), 1719 (vs), 1452 (s), 1314 (s), 1270 (vs), 1112 (vs), 1070 (s), 968 (s), 934 (s), 712 (vs), 688 (s) cm^{-1} . **CHNS**: Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 77.03%; H, 8.31%. Found: C, 77.35%; H, 8.50%.

Synthesis of 2-methylallyl benzoate (**4.3-3v**)

[CAS: 829-53-8]



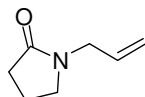
Using method B, compound **4.3-3v** was prepared from benzoic acid (**4.3-1a**) (1.34 g, 11.0 mmol) and 2-methylprop-2-en-1-ol (**4.3-2e**) (0.74 g, 10.0 mmol) yielding **4.3-3v** as a colorless liquid (1.65 g, 9.35 mmol, 94 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13$ (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.58 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 5.09 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 1.85 (s, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2, 140.0, 132.9, 130.2, 129.6$ (2 C), 128.4 (2 C), 112.9, 68.1, 19.6 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 177 (1, $[\text{M}^+]$) 161 (1), 105 (100),

77 (26), 55 (3), 51 (12), 41 (1). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3318 (w), 2975 (w), 2943 (w), 2879 (w), 1723 (vs), 1601 (w), 1451 (m), 1316 (m), 1270 (vs), 1176 (w), 1114 (s), 1070 (m), 1028 (m), 906 (w), 710 (s) cm^{-1} . The analytical data matched those reported in the literature for 2-methylallyl benzoate (**OL-3v**).¹⁰⁴

Synthesis of 1-allylpyrrolidin-2-one (4.3-7)

[CAS: 2687-97-0]



Allyl bromide (1.81 g, 15.0 mmol, 1.39 mL) was added dropwise to a stirred suspension of 2-pyrrolidinone (0.85 g, 10.0 mmol, 0.77 mL) and KOH powder (0.99 g, 15.0 mmol) in DMF (9 mL). The mixture was stirred at 45 °C for additional 72 h, diluted with water (40 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). The combined organic extracts were washed with water (40 mL), a saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL), dried over MgSO_4 and the volatile compounds were removed *in vacuo* (100 mbar, 40 °C) to afford a slightly yellow crude product, that was further purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ ethyl acetate) to yield **4.3-7** as a colorless oil (0.62 g, 4.95 mmol, 50%).

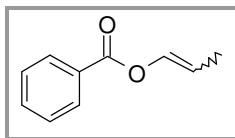
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.72 (ddt, $J=17.4$ Hz, 9.9 Hz, 6.1 Hz, 1 H), 5.22 - 5.12 (m, 2 H), 3.88 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.40 (t, $J=8.2$ Hz, 2 H), 2.01 (qu, $J=7.6$ Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.6, 132.4, 117.7, 46.7, 45.1, 30.9, 17.7 ppm. **MS** (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 125 (91, $[\text{M}^+]$), 110 (40), 82 (42), 70 (100), 69 (28), 68 (42), 41 (48). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3520 (w), 2979 (m), 2949 (m), 2915 (m), 2895 (m), 1681 (vs), 1495 (m), 1463 (m), 1441 (s), 1417 (s), 1268 (s), 1202 (w), 994 (w), 926 (m), 764 (w), 692 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF) (m/z): $[\text{M}^+]$ calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$, 168.1150; found, 168.1149.

6.5.3.2 General procedure for the synthesis of enol esters

Toluene (1.50 mL), the allylic ester **4.3-3** (1.00 mmol) and the stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (**4.3-17**) (0.5 mL, 2.50 μmol) were added via syringe to a 20 mL vessel. When not otherwise stated, the resulting mixture was stirred at 50 °C for 16 h. Once the reaction time was completed, the crude mixture was diluted with H_2O (10 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The combined organic layers were

washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 and the volatiles were removed *in vacuo* (50 mbar, 40 °C) to afford the corresponding enol ester **4.3-4**, which was further purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane/diethyl ether).

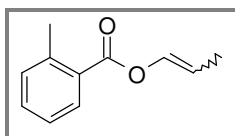
Synthesis of prop-1-enyl benzoate (4.3-4a)



Compound **4.3-4a** was prepared from allyl benzoate (**4.3-3a**) (162 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl benzoate (**4.3-4a**) as colorless liquid (146 mg, 90 % yield, *E/Z* = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , *Z/E* = 2:1): δ = 8.12 - 8.00 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.59 - 7.51 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.48 - 7.37 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.26 - 7.18 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.60 - 5.52 (m, 1 H^E), 5.05 - 4.98 (m, 1 H^Z), 1.76 (dd, $J=6.8$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.67 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.6 Hz, 3 H^E) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): δ = 163.6, 135.0, 133.4, 129.9 (2C), 129.4, 128.5 (2C), 109.2, 10.0 ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): δ = 163.8, 136.1, 133.3, 129.8 (2C), 129.3, 128.4 (2C), 110.4, 12.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 162 (1, $[\text{M}^+]$), 106 (8), 105 (100), 77 (15), 51 (7), 41 (1). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 162 (1, $[\text{M}^+]$), 106 (8), 105 (100), 77 (28), 51 (11), 41 (1). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2921 (m), 1731 (vs), 1674 (w), 1601 (w), 1452 (m), 1389 (w), 1266 (vs), 1118 (s), 1070 (w), 1026 (w), 928 (w), 706 (m) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*Z*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 162.0681; found, 162.0686. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*E*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 162.0681; found, 162.0682.

Synthesis of prop-1-enyl 2-methylbenzoate (4.3-4b)

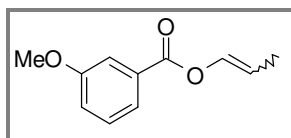


Compound **4.3-4b** was prepared from allyl 2-methylbenzoate (**4.3-3b**) (176 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-1-enyl 2-methylbenzoate (**4.3-4b**) as colorless liquid (173 mg, 98 % yield, *E/Z* = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , *Z/E* = 2:1): δ = 9.97 - 7.91 (m, 1 H^Z), 7.88 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.4 Hz, 1 H^E), 7.37 - 7.29 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.23 - 7.12 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 5.48 (dq,

$J=13.3$ Hz, 7.4 Hz, 1 H^E), 4.95 (dq, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), 2.56 (s, 3 H^Z), 2.53 (s, 3 H^E), 1.69 (dd, $J=7.0$ Hz, 2.0 Hz, 3 H^Z), 1.62 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.6 Hz, 3 H^E) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): $\delta = 163.9, 140.6, 134.7, 132.1, 131.5, 130.6, 128.2, 125.5, 108.5, 21.6, 9.8$ ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (E)-Isomer): $\delta = 164.2, 140.5, 135.8, 132.0, 131.4, 130.4, 128.2, 125.4, 109.8, 21.4, 12.1$ ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV, (Z)-isomer): m/z (%) = 175 (1), 120 (9), 119 (100), 91 (41), 77 (1), 65 (14), 50 (2), 41 (1). MS (Ion trap, EI, 70 eV, (E)-isomer): m/z (%) = 175 (1), 120 (10), 119 (100), 91 (34), 77 (1), 65 (13), 41 (1). IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3067$ (w), 3029 (w), 2969 (m), 2925 (m), 2861 (w), 1730 (vs), 1674 (m), 1601 (w), 1457 (m), 1384 (w), 1289 (m), 1243 (vs), 1141 (m), 1081 (s), 929 (m), 732 (s), 693 (w), 667 (w) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): m/z [M+, (Z)-isomer] calcd. for C₁₁H₁₂O₂, 176.0837 ; found, 176.0833 . HRMS-EI (TOF): m/z [M+, (E)-isomer] calcd. for C₁₁H₁₂O₂, 176.0837 ; found, 176.0856 .

Synthesis of prop-1-enyl 3-methoxybenzoate (4.3-4c)

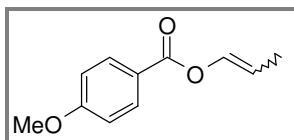


Compound **4.3-4c** was prepared from allyl 3-methoxybenzoate (**4.3-3c**) (192 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 3-methoxybenzoate (**4.3-3c**) as colorless liquid (172 mg, 90 % yield, *E/Z* = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): $\delta = 7.65 - 7.56$ (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.53 (dd, $J=2.4$ Hz, 1.4 Hz, 1 H^Z), 7.50 (dd, $J=2.5$ Hz, 1.5 Hz, 1 H^E), $7.32 - 7.24$ (m, 1 H^E + 1 H^Z), $7.19 - 7.14$ (m, 1 H^Z + 1 H^E), $7.07 - 7.00$ (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.52 (dq, $J=13.6$ Hz, 7.3 Hz, 1 H^E), 4.97 (dq, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), $3.80 - 3.72$ (m, 3 H^Z + 3 H^E), 1.71 (dd, $J=6.8$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.62 (dd, $J=7.1$ Hz, 1.5 Hz, 3 H^E) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): $\delta = 163.4, 159.6, 135.0, 130.7, 129.48, 122.2, 119.7, 114.4, 109.2, 55.4, 10.0$ ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (E)-Isomer): $\delta = 163.7, 159.6, 136.1, 130.5, 129.4, 122.2, 119.9, 114.2, 110.4, 55.4, 12.4$ ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV, (Z)-isomer): m/z (%) = 192 (1, [M+]), 135 (100), 107 (20), 92 (8), 77 (13), 63 (7), 51 (2). MS (Ion trap, EI, 70 eV, (E)-isomer): m/z (%) = 192 (1, [M+]), 135 (100), 107 (22), 92 (9), 77 (16), 63 (7), 51 (2). IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3080$ (w), 2943 (s), 2921 (m), 1731 (vs), 1675 (m), 1601 (m), 1585 (m), 1487 (s), 1453 (m), 1431 (m), 1276 (vs), 1224 (s), 1182 (m), 1116 (s), 1046 (m), 994 (w), 929 (w), 908 (w), 876 (w), 802 (w), 750 (m), 736 (w), 682 (w) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): m/z [M+, (Z)-isomer]

calcd. for $C_{11}H_{12}O_3$, 192.0786; found, 192.0785. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*E*)-isomer] calcd. for $C_{11}H_{12}O_3$, 192.0786; found:192.0791.

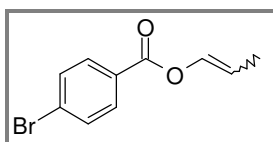
Synthesis of prop-1-enyl 4-methoxybenzoate (4.3-4d)



Compound **4.3-4d** was prepared from allyl 4-methoxybenzoate (**4.3-3d**) (192 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 4-methoxybenzoate (**4.3-4d**) as colorless liquid (175 mg, 91 % yield, *E/Z* = 1:2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *Z/E* = 2:1): δ = 8.11 – 8.02 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.32 – 7.23 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 6.98 – 6.92 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.58 (dd, $J=12.3$ Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 5.08 – 4.99 (m, 1 H^Z), 3.88 (s, 3 H^Z), 3.87 (s, 3 H^E), 1.82 – 1.78 (m, 3 H^Z), 1.71 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, (*Z*)-Isomer): δ = 163.7, 163.2, 135.0, 131.9 (2C), 121.7, 113.7 (2C), 108.6, 55.3, 9.9 ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, (*E*)-Isomer): δ = 163.6, 163.5, 136.2, 131.9 (2C), 121.5, 113.7 (2C), 109.7, 55.3, 12.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 192 (1, [M^+]), 135 (100), 107 (10), 92 (8), 77 (14), 63 (6), 50 (3). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 192 (1, [M^+]), 135 (100), 107 (11), 92 (9), 77 (18), 63 (6), 50 (3). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2937 (m), 1717 (vs), 1605 (s), 1510 (s), 1461 (w), 1442 (w), 1316 (m), 1256 (vs), 1165 (vs), 1098 (vs), 1026 (s), 928 (m), 844 (s), 764 (m) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*Z*)-isomer] calcd. for $C_{11}H_{12}O_3$, 192.0786; found, 192.0782. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*E*)-isomer] calcd. for $C_{11}H_{12}O_3$, 192.0786; found:192.0790.

Synthesis of prop-1-enyl 4-bromobenzoate (4.3-4e)

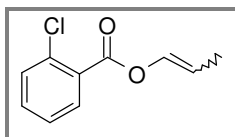


Compound **4.3-4e** was prepared from allyl 4-bromobenzoate (**4.3-3e**) (241 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 4-bromobenzoate (**4.3-4e**) as colorless liquid (175 mg, 73 % yield, *E/Z* = 1:2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *Z/E* = 2:1): δ = 8.01 - 7.88 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.65 - 7.53 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.26 - 7.19 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.60 (dq, $J=14.1$ Hz, 7.6 Hz, 1 H^E), 5.07 (dq, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), 1.78 (dd, $J=6.9$ Hz, 1.6 Hz, 3 H^Z), 1.70 (dd, $J=7.1$ Hz, 1.5 Hz, 3 H^E) ppm.

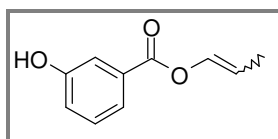
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): $\delta = 162.8, 134.9, 131.9$ (2C), 131.3 (2C), $128.6, 128.3, 109.6, 10.1$ ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): $\delta = 163.1, 136.0, 131.8$ (2C), 131.3 (2C), $128.5, 128.2, 110.8, 12.4$ ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 243 (1, [M+]), 241 (1, [M+]), 185 (100), 183 (91), 157 (7), 155 (7), 76 (8) 50 (7). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 243 (1, [M+]), 241 (1, [M+]), 185 (100), 183 (94), 157 (20), 155 (20), 76 (13) 50 (14). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3080$ (w), 2920 (m), 2860 (w), 1731 (vs), 1674 (m), 1591 (s), 1482 (m), 1397 (m), 1266 (vs), 1173 (m), 1118 (s), 1103 (m), 1012 (m), 928 (w), 845 (w), 751 (m), 737 (w), 680 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*Z*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$, 239.9786; found, 239.9765. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*E*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$, 239.9786; found, 239.9785.

Synthesis of prop-1-enyl 2-chlorobenzoate (**4.3-4f**)



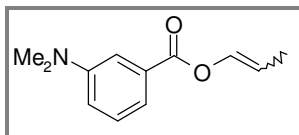
Compound **4.3-4f** was prepared from allyl 2-chlorobenzoate (**4.3-3f**) (197 mg, 1.00 mmol), and the stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (1.00 mL, 5.00 μmol) in toluene (1 mL), yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 2-chlorobenzoate (**4.3-4f**) as colorless liquid (178 mg, 91 % yield, $E/Z = 1:2$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $Z/E = 2:1$): $\delta = 8.00 - 7.94$ (m, 1 H^Z), $7.93 - 7.87$ (m, 1 H^E), $7.54 - 7.42$ (m, 2 $\text{H}^Z + 2 \text{H}^E$), $7.40 - 7.25$ (m, 2 $\text{H}^Z + 2 \text{H}^E$), 5.62 (dq, $J=12.3$ Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 5.15 – 5.06 (m, 1 H^Z), 1.79 (dd, $J=6.8$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.72 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): $\delta = 162.4, 134.9, 134.3, 133.0, 131.9, 131.3, 129.0, 126.6, 109.8, 10.1$ ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): $\delta = 162.6, 136.0, 134.2, 132.9, 131.6, 131.2, 129.0, 126.5, 111.0, 12.3$ ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 197 (1, [M+]), 141 (34), 139 (100), 113 (8), 111 (25), 75 (12), 50 (7). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 197 (1, [M+]), 141 (34), 139 (100), 113 (8), 111 (27), 75 (13), 50 (7). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3079$ (m), 2922 (m), 2862 (w), 1742 (vs), 1675 (m), 1592 (m), 1437 (m), 1388 (w), 1286 (m), 1247 (vs), 1123 (s), 1052 (m), 928 (m), 745 (s), 651 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*Z*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2$, 196.0291; found, 196.0284. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*E*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2$, 196.0291; found, 196.0309.

Synthesis of prop-1-enyl 3-hydroxybenzoate (4.3-4g)

Compound **4.3-4g** was prepared from allyl 3-hydroxybenzoate (**4.3-4g**) (184 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (19.4 mg, 25.0 μ mol) in toluene (2 mL), yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 3-hydroxybenzoate (**4.3-2g**) as colorless liquid (175 mg, 98 % yield, *E/Z* = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 7.73 – 7.62 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.35 (q, *J*=7.7 Hz, 1 H^Z + 1 H^E), 7.29 – 7.22 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.15 – 7.09 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 6.29 (br. s, 1 H^Z + 1 H^E), 5.61 (dq, *J*=12.5 Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 5.14 – 5.04 (m, 1 H^Z), 1.79 (dd, *J*=6.9 Hz, 1.9 Hz, 3 H^Z), 1.71 (dd, *J*=7.0 Hz, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 164.1, 156.0, 134.8, 130.4, 129.8, 122.1, 121.0, 116.6, 109.9, 10.0 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 164.4, 156.0, 135.9, 130.3, 129.8, 122.1, 120.9, 116.6, 111.1, 12.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): *m/z* (%) = 178 (1, [M+]), 122 (8), 121 (100), 93 (31), 65 (22), 53 (2), 40 (2). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): *m/z* (%) = 178 (1, [M+]), 122 (8), 121 (100), 93 (32), 65 (20), 53 (2), 40 (1). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3389 (m), 2976 (m), 2921 (w), 1731 (vs), 1710 (vs), 1601 (s), 1590 (s), 1453 (s), 1290 (vs), 1236 (vs), 1218 (vs), 1116 (s), 999 (m), 927 (m), 751 (s), 733 (m) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M+, (*Z*)-isomer] calcd. for C₁₀H₁₀O₃, 178.0630; found, 178.0627. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M+, (*E*)-isomer] calcd. for C₁₀H₁₀O₃, 178.0630; found, 178.0624.

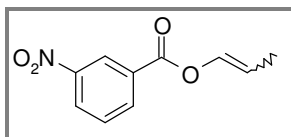
Synthesis of prop-1-enyl 3-(dimethylamino)benzoate (4.3-4h)

Compound **4.3-4h** was prepared from allyl 3-(dimethylamino)benzoate (**4.3-3h**) (205 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (19.4 mg, 25.0 μ mol) in toluene (2 mL) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 3-(dimethylamino)benzoate (**4.3-4h**) as pale yellow liquid (187 mg, 91 % yield, *E/Z* = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 7.49 - 7.39 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.34 - 7.23 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 6.97 - 6.88 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.59 (dq, *J*=13.8 Hz, 6.8 Hz, 1 H^E), 5.04 (dq, *J*=6.7 Hz, 1 H^Z), 3.00 - 2.98 (m, 6 H^Z + 6 H^E), 1.79 (dd, *J*=6.9 Hz, 1.6 Hz, 3 H^Z), 1.71 (dd,

$J=6.9$ Hz, 1.6 Hz, 3 H^E) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (Z)-Isomer): $\delta = 164.2, 150.4, 135.1, 130.0, 129.1, 117.7, 117.2, 113.4, 108.9, 40.5$ (2C), 10.0 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (E)-Isomer): $\delta = 164.5, 150.5, 136.3, 129.9, 129.0, 117.7, 117.2, 113.3, 110.1, 40.5$ (2C), 12.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (Z)-isomer): m/z (%) = 205 (25, [M+]), 149 (11), 148 (100), 120 (36), 104 (9), 77 (8), 42 (13). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (E)-isomer): m/z (%) = 205 (24, [M+]), 149 (10), 148 (100), 120 (40), 104 (11), 77 (11), 42 (14). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3077$ (w), 2919 (m), 2884 (w), 2807 (w), 1727 (vs), 1603 (s), 1498 (m), 1437 (m), 1359 (s), 1252 (vs), 1118 (s), 1008 (m), 994 (m), 930 (m), 862 (w), 748 (s) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (Z)-isomer] calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 205.1103; found, 205.1102. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (E)-isomer] calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 205.1103; found, 205.1101.

Synthesis of prop-1-enyl 3-nitrobenzoate (4.3-4i)

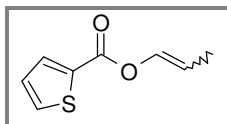


Compound **4.3-4i** was prepared from allyl 3-nitrobenzoate (**4.3-3i**) (207 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (19.4 mg, 25.0 μmol) in toluene (2 mL) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 3-nitrobenzoate (**4.3-4i**) as colorless solid (181 mg, 87 % yield, *E/Z* = 1:1).

m.p.: 36 - 37 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , *Z/E* = 1:1): $\delta = 8.92$ (dt, $J=8.8$ Hz, 1.8 Hz, 1 H^Z + 1 H^E), 8.52 – 8.36 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.75 – 7.65 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.34 – 7.23 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.70 (dq, $J=12.3$ Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 1.84 (dd, $J=6.9$ Hz, 1.9 Hz, 1 H^Z), 1.84 (dd, $J=6.9$ Hz, 1.9 Hz, 3 H^Z), 1.74 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (Z)-Isomer): $\delta = 161.5, 148.3, 135.5, 134.7, 131.2, 129.7, 127.8, 124.8, 110.4, 10.1$ ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (E)-Isomer): $\delta = 161.7, 148.3, 135.8, 135.4, 131.1, 129.8, 127.7, 124.8, 111.7, 12.4$ ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (Z)-isomer): m/z (%) = 207 (1, [M+]), 151 (9), 150 (100), 104 (31), 92 (5), 76 (23), 50 (13). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (E)-isomer): m/z (%) = 207 (1, [M+]), 151 (9), 150 (100), 104 (32), 92 (6), 76 (25), 50 (13). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3087$ (w), 2927 (w), 2865 (w), 2164 (w), 1732 (s), 1677 (w), 1616 (w), 1531 (s), 1439 (w), 1387 (w), 1346 (s), 1302 (m), 1283 (s), 1258 (vs), 1236 (s), 1140 (vs), 1118 (s), 1096 (m), 1049 (m), 987 (m), 919 (s), 843 (w), 835 (w), 816 (w), 768 (w), 710 (vs) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (Z)-isomer] calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$, 207.0532; found,

207.0509. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*E*)-isomer] calcd. for $C_{10}H_9NO_4$, 207.0532; found, 207.0542.

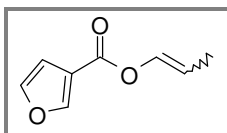
Synthesis of prop-1-enyl thiophene-2-carboxylate (4.3-4j)



Compound **4.3-4j** was prepared from allyl thiophene-2-carboxylate (**4.3-3j**) (168 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (19.4 mg, 25.0 μ mol) in toluene (2 mL) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl thiophene-2-carboxylate (**4.3-4j**) as colorless liquid (94.0 mg, 56 % yield, *E/Z* = 1:2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *Z/E* = 2:1): δ = 7.90 (dd, $J=3.9$ Hz, 1.2 Hz, 1 H^Z + 1 H^E), 7.64 - 7.59 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.26 - 7.09 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.59 (dq, $J=14.1$ Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 5.05 (dq, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), 1.78 (dd, $J=6.8$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.71 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.6 Hz, 3 H^E) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, (*Z*)-Isomer): δ = 159.2, 134.7, 134.1, 133.2, 132.8, 127.9, 109.3, 10.0 ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, (*E*)-Isomer): δ = 159.4, 135.8, 134.1, 133.1, 132.7, 127.9, 110.5, 12.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 168 (1, [M^+]), 111 (100), 83 (5), 57 (3), 45 (3). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 168 (1, [M^+]), 111 (100), 83 (5), 57 (3), 45 (3). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3103 (w), 2922 (w), 2862 (w), 1723 (vs), 1523 (m), 1417 (s), 1361 (m), 1270 (vs), 1256 (vs), 1116 (s), 1098 (s), 928 (w), 862 (w), 730 (m) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*Z*)-isomer] calcd. for $C_8H_8O_2S$, 168.0245; found, 168.0235. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M^+ , (*E*)-isomer] calcd. for $C_8H_8O_2S$, 168.0245; found, 168.0232.

Synthesis of prop-1-enyl furan-3-carboxylate (4.3-4k)



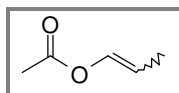
Compound **4.3-4k** was prepared from allyl furan-3-carboxylate (**4.3-3k**) (152 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl furan-3-carboxylate (**4.3-4k**) as colorless liquid (115 mg, 76 % yield, *E/Z* = 1:2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *Z/E* = 2:1): δ = 8.12 (s, 1 H^Z), 8.09 (s, 1 H^E), 7.47 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H^Z), 7.45 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H^E), 7.23 - 7.17 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 6.83 - 6.78 (m,

1 H^Z + 1 H^E), 5.54 (dq, $J=14.1$ Hz, 1 H^E), 5.03 (dq, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), 1.75 (dd, $J=6.7$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.70 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): δ = 160.0, 148.3, 144.0, 135.6, 134.5, 118.7, 109.8, 9.9 ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (E)-Isomer): δ = 160.3, 148.3, 143.9, 135.6, 134.5, 118.6, 110.2, 12.4 ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV, (Z)-isomer): m/z (%) = 152 (4, [M⁺]), 124 (1), 95 (100), 67 (6), 53 (1), 41 (1). MS (Ion trap, EI, 70 eV, (E)-isomer): m/z (%) = 152 (4, [M⁺]), 124 (1), 95 (100), 67 (6), 53 (1), 41 (1). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2957 (w), 2923 (m), 2858 (w), 1735 (s), 1575 (m), 1507 (m), 1304 (s), 1266 (s), 1162 (vs), 1080 (m), 1012 (w), 930 (m), 828 (m), 804 (m), 758 (m), 736 (m), 710 (m), 604 (w) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): m/z [M⁺, (Z)-isomer] calcd. for C₈H₈O₃, 152.0473; found 152.0460. HRMS-EI (TOF): m/z [M⁺, (E)-isomer] calcd. for C₈H₈O₃, 152.0473; found 152.0463.

Synthesis of prop-1-enyl acetate (4.3-4l)

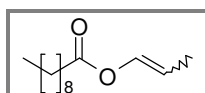
[CAS: (E)-Isomer = 1528-10-5; (Z)-Isomer = 3102-47-4]



Allyl acetate (**4.3-3l**) (101 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (3.9 mg, 0.50 μ mol) were stirred in toluene-d₈ (2 mL) for 16 h at 50 °C yielding prop-1-enyl acetate (**4.3-4l**) as a mixture (97 % yield, E/Z = 1:2). The yield and selectivity were determined via NMR with anisole (52.1 mg, 0.48 mmol) as internal standard.

¹H-NMR (400 MHz, toluene-d₈, Z/E = 2:1): δ = 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H^Z + 1 H^E), 5.24 (dq, $J=14.0$, 7.0 Hz, 1 H^E), 4.61 (dq, $J=6.8$ Hz, 1 H^Z), 1.58 - 1.70 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 1.52 (dd, $J=6.8$, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.33 (dd, $J=7.0$, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. The analytical data matched those reported in the literature for prop-1-enyl acetate (**4.3-4l**).¹⁰⁵

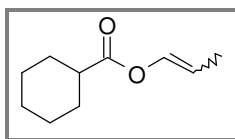
Synthesis of prop-1-enyl decanoate (4.3-4m)



Compound **4.3-4m** was prepared from allyl decanoate (**4.3-3m**) (212 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl decanoate (**4.3-4m**) as colorless liquid (189 mg, 89 % yield, E/Z = 1:2).

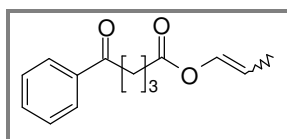
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 7.11 - 6.98 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.41 (dq, *J*=12.3 Hz, 6.8 Hz, 1 H^E), 4.92 (dq, *J*=6.8 Hz, 1 H^Z), 2.41 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H^Z), 2.35 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H^E), 1.73 - 1.58 (m, 5 H^Z + 5 H^E), 1.40 - 1.20 (m, 12 H^Z + 12 H^E), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3 H^Z + 3 H^E) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 171.0, 134.9, 108.4, 34.1, 31.9, 29.4, 29.2 (2C), 29.1, 24.8, 22.7, 14.1, 9.8 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 171.1, 136.0, 109.6, 34.0, 31.9, 29.4, 29.2 (2C), 29.1, 24.7, 22.7, 14.1, 12.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): *m/z* (%) = 212 (2, [M⁺]), 155 (100), 95 (94), 81 (81), 71 (45), 57 (46), 43 (65). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): *m/z* (%) = 212 (1, [M⁺]), 155 (100), 95 (95), 81 (82), 71 (43), 57 (44), 43 (62). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2855 (m), 1754 (vs), 1675 (w), 1458 (w), 1237 (w), 1154 (s), 1123 (m), 1026 (w), 930 (w), 738 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺, (*Z*)-isomer] calcd. for C₁₃H₂₄O₂, 212.1776; found, 212.1759. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺, (*E*)-isomer] calcd. for C₁₃H₂₄O₂, 212.1776; found, 212.1773.

Synthesis of prop-1-enyl cyclohexanecarboxylate (4.3-4n)



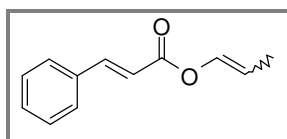
Compound **4.3-4n** was prepared from allyl cyclohexanecarboxylate (**4.3-3n**) (168 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl cyclohexane-carboxylate (**4.3-4n**) as colorless liquid (135 mg, 80 % yield, *E/Z* = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 7.09 - 7.04 (m, 1 H^E), 7.04 - 6.99 (m, 1 H^Z), 5.41 (dq, *J*=13.7 Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 4.92 (dq, *J*=6.7 Hz, 1 H^Z), 2.46 - 2.29 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 2.01 - 1.89 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 1.83 - 1.72 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 1.70 - 1.61 (m, 4 H^Z + 4 H^E), 1.56 - 1.40 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 1.35 - 1.22 (m, 3 H^Z + 3 H^E) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 173.1, 135.0, 108.4, 43.0, 28.9 (2C), 25.7, 25.4 (2C), 9.8 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 173.3, 136.1, 109.4, 42.9, 28.8 (2C), 25.7, 25.3 (2C), 12.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): *m/z* (%) = 168 (1, [M⁺]), 111 (18), 110 (9), 83 (100), 67 (7), 55 (62), 41 (7). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): *m/z* (%) = 168 (1, [M⁺]), 111 (9), 110 (13), 83 (100), 67 (9), 55 (64), 41 (7). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2935 (vs), 2857 (s), 1747 (vs), 1673 (m), 1451 (m), 1375 (w), 1314 (m), 1244 (s), 1162 (vs), 1134 (s), 1042 (m), 930 (w), 734 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF) (*m/z*): [M⁺, (*Z*)-isomer] calcd. for C₁₀H₁₆O₂, 168.1150; found 168.1152. **HRMS-EI** (TOF) (*m/z*): [M⁺, (*E*)-isomer] calcd. for C₁₀H₁₆O₂, 168.1150; found 168.1158.

Synthesis of prop-1-enyl 5-oxo-5-phenylpentanoate (4.3-4o)

Compound **4.3-4o** was prepared from allyl 5-oxo-5-phenylpentanoate (**4.3-3o**) (232 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl 5-oxo-5-phenylpentanoate (**4.3-4o**) as colorless solid (204 mg, 88 % yield, *E/Z* = 1:2).

m.p.: 33 - 34 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 8.02 - 7.91 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.61 - 7.51 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.51 - 7.41 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.11 - 7.00 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 5.42 (dq, *J*=14.1 Hz, 7.0 Hz, 1 H^E), 4.94 (dq, *J*=6.8 Hz, 1 H^Z), 3.13 - 3.04 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 2.61 - 2.54 (m, 2 H^Z), 2.54 - 2.47 (m, 2 H^E), 2.18 - 2.06 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 1.67 - 1.62 (m, 3 H^Z + 3 H^E) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 199.2, 170.4, 136.7, 134.7, 133.1, 128.6 (2C), 128.0 (2C), 108.7, 37.3, 33.0, 19.1, 9.8 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 199.2, 170.5, 136.7, 135.8, 133.1, 128.6 (2C), 128.0 (2C), 109.9, 37.2, 33.0, 19.2, 12.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): *m/z* (%) = 232 (1, [M⁺]), 175 (69), 147 (87), 105 (100), 77 (38), 51 (14), 42 (4). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): *m/z* (%) = 232 (1, [M⁺]), 175 (65), 147 (81), 105 (100), 77 (42), 51 (15), 42 (5). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3067 (m), 2943 (m), 2921 (w), 1747 (vs), 1675 (vs), 1597 (m), 1579 (m), 1448 (m), 1417 (w), 1381 (m), 1281 (m), 1172 (s), 1152 (s), 1000 (m), 932 (m), 734 (s), 690 (s), 660 (w), 608 (w), 576 (w) cm⁻¹. **CHNS:** Anal. Calcd. for C₁₄H₁₆O₃: C, 72.39%; H, 6.94%. Found: C, 72.11%; H, 6.84%.

Synthesis of prop-1-enyl cinnamate (4.3-4p)

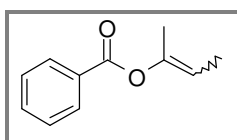
Compound **4.3-4p** was prepared from allyl cinnamate (**4.3-3p**) (188 mg, 1.00 mmol) yielding (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl cinnamate (**4.3-4p**) as colorless liquid (180 mg, 96 % yield, *E/Z* = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 7.85 - 7.74 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.61 - 7.54 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.45 - 7.38 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 7.26 - 7.16 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 6.52 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H^Z), 6.46 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H^E), 5.54 (dq, *J*=13.7 Hz, 6.7 Hz, 1 H^E), 5.01 (dq, *J*=6.7 Hz, 1 H^Z), 1.77 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H^Z), 1.70 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H^E) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃,

(*Z*)-Isomer): $\delta = 164.0, 146.1, 134.9, 134.2, 130.6, 128.9$ (2C), 128.2 (2C), 117.1, 108.8, 10.0 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): $\delta = 164.1, 146.0, 136.0, 134.2, 130.6, 128.9$ (2C), 128.2 (2C), 117.0, 110.0, 12.4 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 188 (1, [M+]), 131 (100), 103 (35), 102 (6), 77 (11), 63 (1), 51 (5). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 188 (1, [M+]), 131 (100), 103 (38), 102 (7), 77 (14), 63 (1), 51 (6). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3064$ (m), 3029 (w), 2919 (m), 1722 (vs), 1635 (vs), 1449 (m), 1389 (w), 1328 (w), 1310 (m), 1240 (s), 1202 (m), 1159 (vs), 1022 (w), 980 (m), 928 (w), 861 (w), 765 (m), 708 (w), 682 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*Z*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 188.0837; found, 188.0834. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*E*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 188.0837; found, 188.0844.

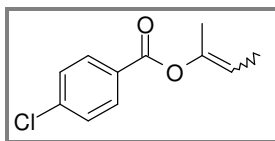
Synthesis of but-2-en-2-yl benzoate (4.3-4q)

[CAS: (*E*)-Isomer = 56544-12-8; (*Z*)-Isomer = 56544-13-9]



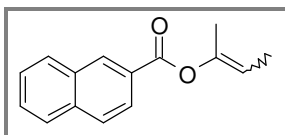
Compound **4.3-4q** was prepared from but-3-en-2-yl benzoate (**4.3-3q**) (176 mg, 1.00 mmol) and the stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (1 mL, 5.00 μmol) in toluene (1 mL) yielding (*E*)- and (*Z*)-but-2-en-2-yl benzoate (**4.3-4q**) as colorless liquid (146 mg, 83 % yield, *E/Z* = 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , *Z/E* = 3:1): $\delta = 8.14$ (d, $J=7.4$ Hz, 2 H^Z), 8.09 (d, $J=7.4$ Hz, 2 H^E), 7.64 – 7.56 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.52 – 7.44 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.32 (q, $J= 7.0$ Hz, 1 H^E), 5.18 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), 2.00 (s, 3 H^Z + 3 H^E), 1.71 (d, $J=7.4$ Hz, 3 H^E), 1.55 (dd, $J=6.8$ Hz, 1.0 Hz, 3 H^Z) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*Z*)-Isomer): $\delta = 164.3, 145.7, 133.2, 129.9$ (2C), 129.8, 128.4 (2C), 111.6, 19.6, 10.7 ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , (*E*)-Isomer): $\delta = 165.3, 146.0, 133.1, 129.9$ (2C), 129.8, 128.4 (2C), 112.1, 14.9, 11.8 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 176 (1, [M+]), 105 (100), 77 (45), 51 (15), 42 (1). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 176 (1, [M+]), 105 (100), 77 (42), 51 (14), 42 (2). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 2970$ (w), 2923 (m), 2864 (w), 1726 (vs), 1601 (m), 1451 (m), 1376 (m), 1259 (s), 1173 (s), 1160 (s), 1106 (s), 1083 (m), 1066 (m), 1025 (m), 940 (w), 880 (w), 792 (w) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*Z*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 176.0837; found, 176.0828. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M+, (*E*)-isomer] calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 176.0837; found, 176.0837.

Synthesis of but-2-en-2-yl 4-chlorobenzoate (4.3-4r)

Compound **4.3-4r** was prepared from but-3-en-2-yl 4-chlorobenzoate (**4.3-3r**) (211 mg, 1.00 mmol) and the stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (1 mL, 5.00 μ mol) in toluene (1 mL) yielding (*E*)- and (*Z*)- of but-2-en-2-yl 4-chlorobenzoate (**4.3-4r**) as colorless liquid (183 mg, 87 %, *E/Z* = 1:3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 3:1): δ = 8.08 – 8.04 (m, 2 H^Z), 8.02 (dd, *J*=9.0 Hz, 2.3 Hz, 2 H^E), 7.48 – 7.42 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.33 – 5.26 (m, 1 H^E), 5.21 – 5.14 (m, 1 H^Z), 2.01 – 1.95 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 1.70 (dq, *J*=7.0 Hz, 1.2 Hz, 3 H^E), 1.53 (dq, *J*=6.8 Hz, 1.5 Hz, 3 H^Z) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 163.5, 145.6, 139.8, 131.3 (2C), 128.8 (2C), 128.3, 111.8, 19.5, 10.7 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 164.5, 145.9, 139.6, 131.3 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 112.4, 15.0, 11.9 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): *m/z* (%) = 210 (1, [M⁺]), 141 (34), 139 (100), 113 (9), 111 (27), 75 (12), 50 (7). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): *m/z* (%) = 210 (1, [M⁺]), 141 (34), 139 (100), 113 (8), 111 (25), 75 (9), 50 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3051 (w), 2983 (w), 1922 (m), 2863 (w), 1731 (vs), 1593 (s), 1488 (m), 1262 (vs), 1182 (s), 1170 (s), 1114 (s), 1104 (vs), 1090 (vs), 1014 (s), 850 (m), 756 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺, (*Z*)-isomer] calcd. for C₁₁H₁₁ClO₂, 210.0448; found, 210.0444. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺, (*E*)-isomer] calcd. for C₁₁H₁₁ClO₂, 210.0448; found, 210.0449.

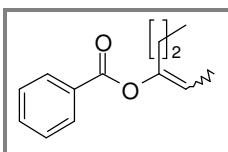
Synthesis of but-2-en-2-yl 2-naphthoate (4.3-4s)

Compound **4.3-4s** was prepared from but-3-en-2-yl 2-naphthoate (**4.3-3s**) (226 mg, 1.00 mmol) and the stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (1 mL, 5.00 μ mol) in toluene (1 mL) yielding (*E*)- and (*Z*)- but-2-en-2-yl 2-naphthoate (**4.3-4s**) as a mixture (215 mg, 95 %, *E/Z* = 1:3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 1:1): δ = 8.71 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H^Z), 8.66 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H^E), 8.13 (dd, *J*=16.2 Hz, 1.8 Hz, 1 H^E), 8.11 (dd, *J*=16.2 Hz, 1.8 Hz, 1 H^Z), 8.01 – 7.96 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.95 – 7.88 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.66 – 7.54 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.36 (dq, *J*=7.1 Hz,

1.1 Hz, 1 H^E), 5.26 – 5.19 (m, 1 H^Z), 2.06 – 2.02 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 1.74 (dq, $J=7.0$ Hz, 1.2 Hz, 3 H^E), 1.59 (dq, $J=6.8$ Hz, 1.5 Hz, 3 H^Z) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 164.5, 145.8, 135.7, 132.5, 131.5, 129.4, 128.4, 128.2, 127.8, 127.0, 126.7, 125.4, 111.7, 19.6, 10.8 ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 165.5, 146.1, 135.6, 132.5, 131.4, 129.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 126.7, 125.4, 112.2, 15.0, 11.9 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 226 (1, [M⁺]), 155 (100), 127 (35), 101 (3), 87 (1), 77 (5), 50 (2). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 226 (1, [M⁺]), 155 (100), 127 (33), 101 (3), 87 (1), 77 (4), 50 (3). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 2982 (w), 2919 (m), 1727 (vs), 1468 (m), 1446 (m), 1354 (m), 1276 (vs), 1194 (vs), 1178 (vs), 1128 (s), 1100 (s), 1076 (s), 958 (m), 776 (s), 762 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺, (*Z*)-isomer] calcd. for C₁₅H₁₄O₂, 226.0994; found, 226.0988. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺, (*E*)-isomer] calcd. for C₁₅H₁₄O₂, 226.0994; found, 226.0990.

Synthesis of hex-2-en-3-yl benzoate (**4.3-4t**)



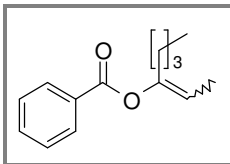
Compound **4.3-4t** was prepared from hex-1-en-3-yl benzoate (**4.3-3t**) (204 mg, 1.00 mmol) and the stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (1 mL, 5.00 μ mol) in toluene (1 mL) at 25 °C yielding (*E*)- and (*Z*)-hex-2-en-3-yl benzoate (**4.3-4t**) as colorless liquid (178 mg, 87 % yield, Z/E = 5:1 + other isomers).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Z/E = 5:1 + other isomer): δ = 8.18 – 8.06 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.64 – 7.56 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.53 – 7.44 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.33 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H^E), 5.19 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H^Z), 2.37 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H^E), 2.28 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H^Z), 1.59 – 1.49 (m, 4 H^Z + 4 H^E), 1.01 – 0.91 (m, 3 H^Z + 3 H^E) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 164.3, 149.2, 133.2, 130.2, 129.9 (2C), 128.4 (2C), 110.9, 35.6, 20.0, 13.6, 10.7 ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 165.4, 149.3, 133.1, 129.9, 129.8 (2C), 128.4 (2C), 112.6, 30.6, 20.1, 13.6, 11.8 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*Z*)-isomer): m/z (%) = 204 (1, [M⁺]), 147 (2), 105 (100), 77 (17), 55 (3), 51 (6), 41 (1). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 204 (1, [M⁺]), 147 (2), 105 (100), 77 (28), 55 (1), 51 (9), 41 (2). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2961 (s), 2933 (m), 2871 (m), 1733 (vs), 1601 (w), 1451 (m), 1262 (s), 1174 (m), 1114 (m), 1090 (m), 1068 (m), 1026 (w), 971 (w), 790 (w), 708 (m) cm⁻¹.

HRMS-EI (TOF) (m/z): [M⁺, (Z)-isomer] calcd. for C₁₃H₁₆O₂, 204.1150; found, 204.1154.

HRMS-EI (TOF) (m/z): [M⁺, (E)-isomer] calcd. for C₁₃H₁₆O₂, 204.1150; found, 204.1160.

Synthesis of hept-2-en-3-yl benzoate (4.3-4u)

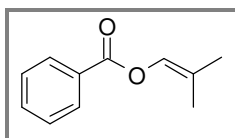


Compound **4.3-4u** was prepared from hept-1-en-3-yl benzoate (**4.3-3u**) (218 mg, 1.00 mmol) at 25 °C yielding (E)- and (Z)-hept-2-en-3-yl benzoate (**4.3-4u**) as colorless liquid (193 mg, 88 %, E/Z = 1:5 + other isomers).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Z/E = 5:1 + other isomers): δ = 8.18 – 8.11 (m, 2 H^Z), 8.11 - 8.08 (m, 2 H^E), 7.63 – 7.56 (m, 1 H^Z + 1 H^E), 7.52 – 7.44 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 5.34 - 5.27 (m, 1 H^E), 5.19 (qt, J=6.8 Hz, 1.0 Hz, 1 H^Z), 2.40 (t, J=7.4 Hz, 2 H^E), 2.34 – 2.26 (m, 2 H^Z), 1.59 – 1.52 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 1.52 – 1.43 (m, 4 H^Z + 4 H^E), 1.37 (dq), 1.11 (t, J=7.4 Hz, 3 H^E), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3 H^Z) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (Z)-Isomer): δ = 164.23, 149.40, 133.12, 129.87 (2C), 129.81, 128.39 (2C), 110.63, 33.22, 28.76, 22.12, 13.80, 10.67 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (E)-Isomer): δ = 164.40, 149.56, 133.10, 129.85 (2C), 129.79, 128.34 (2C), 112.26, 33.22, 28.86, 22.19, 13.70, 11.27 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (Z)-isomer): m/z (%) = 218 (1, [M⁺]), 161 (2), 105 (100), 77 (9), 55 (3), 51 (3), 41 (1). **MS** (Ion trap, EI, 70 eV, (E)-isomer): m/z (%) = 218 (1, [M⁺]), 161 (2), 105 (100), 77 (25), 55 (1), 51 (7), 41 (1). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2957 (s), 2931 (m), 2862 (m), 1731 (vs), 1452 (m), 1262 (vs), 1173 (s), 1092 (vs), 1068 (vs), 1025 (m), 708 (vs) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺, (Z)-isomer] calcd. for C₁₄H₁₈O₂, 218.1307; found, 218.1310. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺, (E)-isomer] calcd. for C₁₄H₁₈O₂, 218.1307; found 218.1305.

Synthesis of 2-methylprop-1-enyl benzoate (4.3-4v)

[CAS: 86123-18-4]



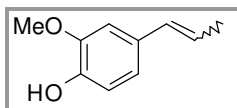
Compound **4.3-4v** was prepared from 2-methylallyl benzoate (**4.3-3v**) (176 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (7.77 mg, 0.01 mmol) in

toluene (2 mL) yielding 2-methylprop-1-enyl benzoate (**4.3-4v**) as a colorless liquid (136 mg, 77 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 – 8.09 (m, 2 H), 7.63 – 7.56 (m, 1 H), 7.51 – 7.44 (m, 2 H), 7.12 (spt, $J=1.4$ Hz, 1 H), 1.83 (d, $J=1.2$ Hz, 3 H), 1.74 (d, $J=1.2$ Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.7, 133.2, 129.9, 129.7 (2C), 129.6, 128.4 (2C), 118.9, 19.7, 15.8 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (1, [M⁺]), 106 (8), 105 (100), 77 (13), 51 (7), 41 (1). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3093 (w), 2969 (w), 2917 (w), 2859 (w), 1727 (vs), 1601 (w), 1451 (m), 1336 (w), 1270 (vs), 1130 (vs), 1068 (w), 1028 (w), 814 (w), 708 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺] calcd. for C₁₁H₁₂O₂, 176.0837; found, 176.0835.

Synthesis of 2-methoxy-4-(prop-1-enyl)phenol [(E)-Isoeugenol] (4.3-6)¹⁰⁶

[CAS: 97-54-1]

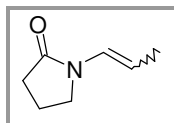


Eugenol (**4.3-5**) (164 mg, 1.00 mmol) and a stock solution of di- μ -bromobis(*tert*-butylphosphine)dipalladium(I) (0.05 mL, 0.25 μ mol) were stirred in toluene (1.95 mL) for 2 h at 50 °C yielding **4.3-6** as a colorless liquid (133 mg, 81 %, $E/Z >20:1$, GC yield: 96 %, $E/Z >20:1$).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 6.89 – 6.84 (m, 3 H), 6.34 (dd, $J=15.7$ Hz, 1.7 Hz, 1 H), 6.14 – 6.07 (m, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 3.92 – 3.89 (m, 3 H), 1.88 (dd, $J=6.7$ Hz, 1.8 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 146.5, 144.7, 130.7, 130.6, 123.4, 119.2, 114.3, 107.8, 55.8, 18.3 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (100, [M⁺]), 149 (42), 131 (27), 121 (25), 103 (39), 91 (30), 77 (33). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3503 (w), 3016 (w), 2937 (w), 2913 (w), 2849 (w), 1739 (w), 1596 (w), 1509 (vs), 1464 (w), 1450 (w), 1425 (m), 1366 (w), 1261 (s), 1230 (s), 1203 (s), 1153 (s), 1120 (m), 1031 (m), 960 (m), 855 (m), 784 (m) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): m/z [M⁺] calcd. for C₁₀H₁₂O₂, 164.0837; found, 164.0841.

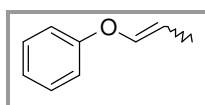
Synthesis of 1-(prop-1-enyl)pyrrolidin-2-one (4.3-8).¹⁰⁶

[CAS: 1122-35-6]



1-allylpyrrolidin-2-one (**4.3-7**) (125 mg, 1.00 mmol) and a stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (0.3 mL, 1.50 μ mol) were stirred in toluene (1.7 mL) for 4 h at 50 °C yielding **4.3-8** as a colorless liquid (118 mg, 94 %, *E/Z* >20:1, GC yield: 91 %, *E/Z* >20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 6.87 – 6.77 (m, 1 H), 4.90 (dq, *J*=14.1 Hz, 6.8 Hz, 1 H), 3.44 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.42 (t, *J*=8.0 Hz, 2 H), 2.04 (quin, *J*=7.6 Hz, 2 H), 1.68 (dd, *J*=6.7 Hz, 1.6 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 172.5, 124.2, 106.7, 45.1, 31.1, 17.3, 15.0 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 125 (97, [M⁺]), 110 (23), 96 (13), 82 (33), 70 (100), 54 (9), 41 (27). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3056 (w), 2969 (m), 2921 (m), 2885 (m), 1697 (vs), 1669 (vs), 1488 (s), 1462 (s), 1410 (vs), 1298 (vs), 1250 (vs), 1049 (s), 952 (vs), 787 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): *m/z* [M⁺] calcd for C₇H₁₁NO, 125.0841; found, 125.0838.

Synthesis of (prop-1-enyloxy)benzene (4.3-10).¹⁰⁶[CAS: (*E*)-Isomer = 4696-24-6; (*Z*)-Isomer = 4696-23-5]

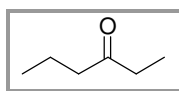
Allyloxybenzene (**4.3-9**) (134 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (3.89 mg, 5.00 μ mol) were stirred in diethyl ether (2 mL) for 2 h at 50 °C yielding (*E*)- and (*Z*)-(prop-1-enyloxy)benzene (**4.3-10**) as colorless liquid (125 mg, 93 % yield, *E/Z* 1:2, GC yield: 94 %, *E/Z* = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Z/E* = 2:1): δ = 7.40 – 7.35 (m, 2 H^Z + 2 H^E), 7.13 – 7.03 (m, 3 H^Z + 3 H^E), 6.49 (dq, *J*=12.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H^E), 6.45 (dq, *J*=6.1 Hz, 1.6 Hz, 1 H^Z), 5.46 (dq, *J*=12.0 Hz, 6.9 Hz, 1 H^E), 4.95 (dq, *J*=6.9 Hz, 1 H^Z), 1.81 (dd, *J*=6.9 Hz, 1.8 Hz, 3 H^Z), 1.74 (dd, *J*=6.9, 1.8 Hz, 3 H^E) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*Z*)-Isomer): δ = 157.5, 140.8, 129.5 (2C), 122.3, 116.1 (2C), 107.4, 9.3 ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, (*E*)-Isomer): δ = 157.4, 141.9, 129.5 (2C), 122.3, 116.2 (2C), 108.2, 12.2 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV,

(*Z*)-isomer): m/z (%) = 134 (100, [M⁺]), 119 (26), 105 (26), 91 (15), 77 (8), 66 (9), 51 (11).
MS (Ion trap, EI, 70 eV, (*E*)-isomer): m/z (%) = 134 (100, [M⁺]), 119 (20), 105 (26), 91 (9), 77 (5), 66 (6), 51 (6). . **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3041 (s), 2921 (s), 1671 (m), 1595 (vs), 1491 (vs), 1395 (w), 1254 (vs), 1228 (s), 1166 (w), 1122 (w), 1030 (m), 928 (w), 754 (m), 692 (w) cm⁻¹.
HRMS-EI (TOF): m/z [M⁺, (*Z*)-isomer] calcd. for C₉H₁₀O, 134.0732; found, 134.0731.
HRMS-EI (TOF): m/z [M⁺, (*E*)-isomer] calcd. for C₉H₁₀O, 134.0732; found 134.0731.

3-Hexanone (4.3-12)¹⁰⁶

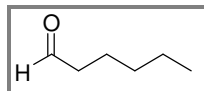
[CAS: 589-38-8]



1-Hexen-3-ol (**4.3-11**) (100 mg, 1.00 mmol) and a stock solution of di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) in diethyl ether (0.05 mL, 0.25 μ mol) were stirred in diethyl ether (1.95 mL) for 30 min at 50 °C. The solution was measured by GC using *n*-dodecane as internal standard (80 % of 3-hexanone (**4.3-12**)).

Hexanal (4.3-14)¹⁰⁶

[CAS: 66-25-1]



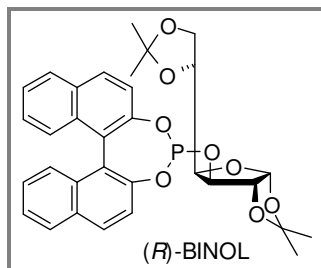
5-Hexen-1-ol (**4.3-13**) (100 mg, 1.00 mmol) and di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (11.7 mg, 15 μ mol) were stirred in THF (2 mL) for 16 h at 50 °C. The solution was measured by GC using *n*-dodecane as internal standard (94 % of hexanal (**4.3-14**)).

Preparative scale synthesis of prop-1-enyl benzoate (4.3-4a)

A 50 mL vessel was charged with di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (27.2 mg, 35.0 μ mol) and toluene (20 mL) as well as allyl benzoate (**4.3-3a**) (1.76 g, 10.0 mmol) were added via syringe. The mixture was stirred at 50 °C for 16 h, cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (40 mL), filtered through a pad of celite (5 g) and the solvent was removed *in vacuo* (50 mbar, 40 °C). The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, diethyl ether/*n*-pentane gradient) to give (*E*)- and (*Z*)-prop-1-enyl

benzoate (**4.3-4a**) as colorless liquid (1.65 g, 94 % yield, *E/Z* 1:2). The analytical data matched those reported above.

6.5.3.3 Synthesis of phosphite-ligand **4.3-16**



Under nitrogen atmosphere, a 50 mL round bottom flask was charged with (R)-(+)-1,1'-Bi-2-naphthol (2.00 g, 7.00 mmol), freshly distilled phosphorus trichloride (6.00 mL, 9.42 g 68.6 mmol) and 50 μ l DMF. The suspension was heated up to reflux (90 °C) for 24 h until the solid was dissolved completely. After cooling to room temperature, the phosphorus trichloride was removed by trap-to-trap distillation. The residue was diluted with dry and degassed diethyl ether (10 mL) and the solution was filtered. The solvent was removed *in vacuo*. Then again diethyl ether (5-10 mL) was added and removed *in vacuo*, yielding the crude chlorophosphite **4.3-16'** (2.4 g, 6.84 mmol, 98%) as a colorless foam. $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.2$ ppm.

The chlorophosphite **4.3-16'** was used without further purification in the next step. Under nitrogen atmosphere, chlorophosphite **4.3-16'** (929 mg, 2.65 mmol) was dissolved in dry and degassed toluene (20 mL) and the solution was cooled to -40 °C. Afterwards, a solution of diacetone-D-glucose (704 mg, 2.65 mmol) and triethylamine (553 μ L, 402 mg, 3.98 mmol) in dry and degassed toluene (20 mL) was added slowly within 15-30 min. After complete addition, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred another 16 h at that temperature. The solvent was removed over trap-to-trap distillation and the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , dichloromethane), yielding the corresponding phosphite ligand **4.3-16** (444 mg, 0.77 mmol, 29%) as colorless solid. The analytical data matched those reported in the literature.¹⁰⁷

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.91 - 8.01$ (m, 4 H), 7.42 - 7.51 (m, 4 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.17 - 7.32 (m, 2 H), 5.86 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 4.75 - 4.80 (m, 1 H), 4.70 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.07 - 4.14 (m, 2 H), 3.96 (dd, $J=8.6, 5.5$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.3$ ppm.

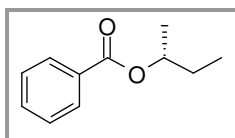
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3430 (w), 2986 (w), 2937 (w), 1619 (m), 1594 (m), 1510 (m), 1594 (m), 1510 (m), 1464 (m), 1375 (m), 1216 (s), 1071 (m), 1015 (m), 947 (m), 816 (s), 748 (s) cm^{-1}

6.5.3.4 General procedure for the enantioselective hydrogenation of enol esters

All hydrogenations were performed according to Reetz and Gooßen *et al.*¹⁰⁷ using stock solutions of the chiral ligand **4.3-16** (2.00 $\mu\text{mol/mL}$), the rhodium precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (2.00 $\mu\text{mol/mL}$) and the corresponding enol esters **4.3-4** (0.10 mmol/mL) in CH_2Cl_2 . The ligand **16** (0.50 mL, 1.00 μmol) was added to the solution of $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.25 mL, 0.50 μmol). The corresponding enol ester **4.3-4** (1.00 mL, 0.10 mmol) and additional CH_2Cl_2 (2 mL) were added to the bright yellow solution and the vial was placed in an autoclave. The autoclave was purged with argon, pressurized with hydrogen (60 bar) and the reaction mixture was stirred for 20 h at 30 °C. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through silica gel and concentrated to receive the corresponding hydrogenated ester as colorless liquid.

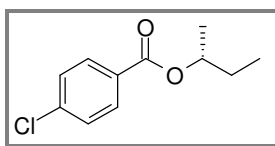
Synthesis of (*R*)-*sec*-butyl benzoate (**4.3-15q**)

[CAS: 5519-33-5]



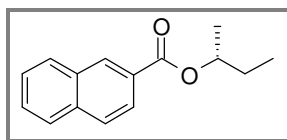
Compound **4.3-15q** was prepared from a mixture of (*E*)- and (*Z*)-but-2-en-2-yl benzoate (**4.3-4q**) (17.6 mg, 0.1 mmol , *E/Z* 1:3) yielding (*R*)-2-butyl benzoate (**4.3-15q**) (15.0 mg, 84 %, 96 %*ee*) as colorless liquid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.56 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 5.17 – 5.04 (m, 1 H), 1.86 – 1.59 (m, 2 H), 1.35 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.2, 132.6, 130.9, 129.5 (2 C), 128.2 (2 C), 72.8, 28.9, 19.5, 9.7 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (1, $[\text{M}^+]$), 123 (45), 105 (100), 77 (34), 56 (6), 51 (15), 41 (5). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2973 (m), 2935 (w), 2879 (w), 1715 (vs), 1641 (m), 1452 (m), 1392 (w), 1276 (vs), 1176 (w), 1108 (m), 1026 (m), 968 (w), 888 (w), 862 (w), 712 (s) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 178.0994; found, 178.0986. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.9$ ($c = 0.675$, CHCl_3) (Lit. [*S*-isomer], +39.7 ($c = 0.12$, CHCl_3 , *ee* 98%)).¹⁰⁸

Synthesis of (R)-sec-butyl 4-chlorobenzoate (4.3-15r)

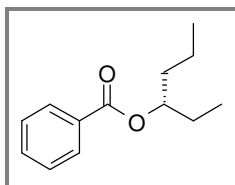
Compound **4.3-15r** was prepared from a mixture of (*E*)- and (*Z*)- of but-2-en-2-yl 4-chlorobenzoate (**4.3-4r**) (21.1 mg, 0.10 mmol, *E/Z* 1:3) yielding (*R*)-*sec*-butyl 4-chlorobenzoate (**4.3-15r**) (19.8 mg, 93 %, 94 %ee) as colorless liquid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 5.09 (qt, *J*=6.3 Hz, 1 H), 1.60 - 1.82 (m, 2 H), 1.34 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.3, 139.1, 130.9 (2 C), 129.3, 128.6 (2 C), 73.2, 28.9, 19.5, 9.7 ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 212 (1, [M⁺]), 159 (15), 157 (45), 141 (36), 139 (100), 111 (25), 75 (12). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2971 (m), 2931 (m), 1719 (vs), 1593 (s), 1488 (s), 1462 (m), 1456 (m), 1402 (s), 1306 (s), 1274 (vs), 1104 (vs), 1092 (vs), 1016 (s), 850 (s), 760 (vs) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF) (*m/z*): [M⁺] calcd. for C₁₁H₁₃ClO₂, 212.0604; found, 212.0605. [α]_D²⁵ = -37.1 (c = 1.155, CHCl₃).

Synthesis of (R)-sec-butyl 2-naphthoate (4.3-15s)

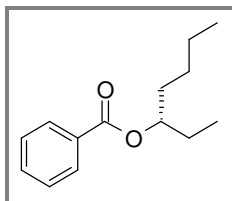
Compound **4.3-15s** was prepared from a mixture of (*E*)- and (*Z*)- but-2-en-2-yl 2-naphthoate (**4.3-4s**) (22.6 mg, 0.1 mmol, *E/Z* 1:3) yielding (*R*)-*sec*-butyl 2-naphthoate (**4.3-15s**) (20.1 mg, 88 %, 98 %ee) as colorless liquid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 – 8.60 (m, 1 H), 8.09 (dd, *J*=8.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.63 – 7.52 (m, 2 H), 5.23 – 5.14 (m, 1 H), 1.89 – 1.67 (m, 2 H), 1.40 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.03 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 135.4, 132.5, 130.8, 129.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 126.5, 125.3, 73.0, 29.0, 19.6, 9.8 ppm. MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 228 (55, [M⁺]), 172 (64), 155 (100), 127 (34), 77 (5), 41 (2). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 2971 (m), 2933 (m), 1713 (vs), 1464 (m), 1454 (m), 1354 (m), 1284 (vs), 1228 (vs), 1198 (vs), 1128 (s), 1092 (s), 967 (w), 955(w), 866 (m), 780 (s), 762 (s) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): *m/z* [M⁺] calcd. for C₁₅H₁₆O₂, 228.1150; found, 228.1154.

Synthesis of (R)-3-hexyl benzoate (4.3-15t)

Compound **4.3-15t** was prepared from a mixture of (*E*)- and (*Z*)- hex-2-en-3-yl benzoate (**4.3-4t**) (20.4 mg, 0.10 mmol, *E/Z* 1:5 + other isomers) yielding (*R*)-3-hexyl benzoate (**4.3-15t**) (19.6 mg, 95 %, 82 %ee) as colorless liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 – 8.04 (m, 2 H), 7.59 – 7.53 (m, 1 H), 7.48 – 7.41 (m, 2 H), 5.15 – 5.06 (m, 1 H), 1.76 – 1.60 (m, 4 H), 1.47 – 1.34 (m, 2 H), 0.99 – 0.91 (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.4, 132.7 (2 C), 130.8, 129.5, 128.3 (2 C), 75.9, 35.9, 27.1, 18.6, 14.0, 9.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 206 (1, $[\text{M}^+]$), 123 (35), 105 (100), 77 (27), 56 (5), 51 (7), 41 (4). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2963 (m), 2935 (m), 2875 (m), 1715 (vs), 1462 (w), 1452 (m), 1314 (m), 1276 (vs), 1108 (s), 1070 (m), 932 (m), 910 (s), 734 (s), 711 (vs) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 206.1307; found, 206.1303.

Synthesis of (R)-3-heptyl benzoate (4.3-15u)

Compound **4.3-15u** was prepared from a mixture of (*E*)- and (*Z*)- hept-2-en-3-yl benzoate (**4.3-4u**) (21.8 mg, 0.1 mmol, *E/Z* 1:5 + other isomers) yielding (*R*)-3-heptyl benzoate (**4.3-15u**) (19.2 mg, 87 %, 77 %ee) as colorless liquid.

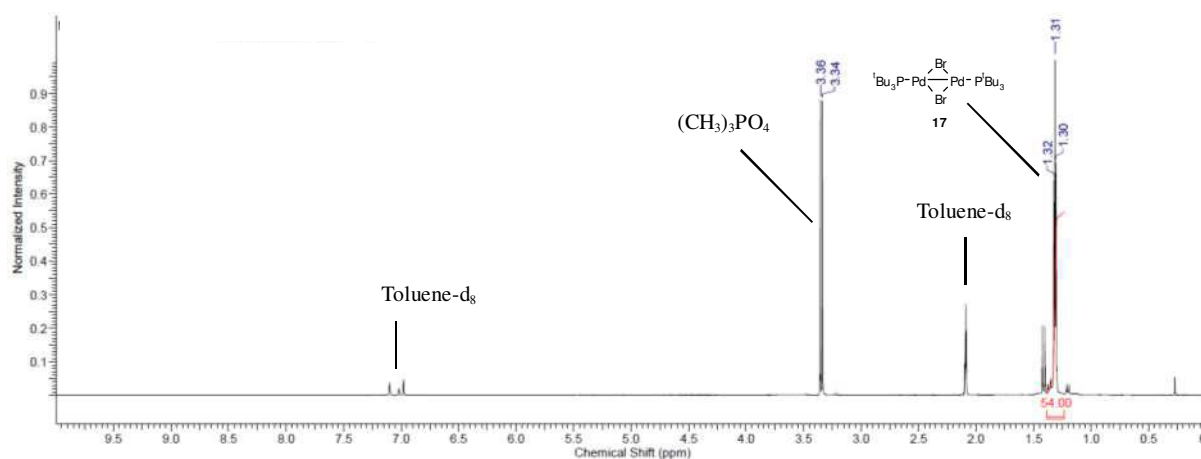
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 – 8.04 (m, 2 H), 7.56 (tt, $J=7.4$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.48 – 7.42 (m, 2 H), 5.09 (tt, $J=6.0$ Hz, 1 H), 1.75 – 1.63 (m, 4 H), 1.41 – 1.30 (m, 4 H), 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.4, 132.6, 130.8, 129.5 (2 C), 128.3 (2 C), 76.1, 33.4, 27.5, 27.1, 22.6, 14.0, 9.6 ppm. **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 163 (1), 123 (33), 105 (100), 77 (14), 70 (5), 56 (5), 51 (6), 41 (4). **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2959 (s), 2931 (s), 2872 (m), 2860 (m), 1717 (vs), 1452 (s), 1314 (s), 1274 (vs), 1175 (m), 1108 (vs), 1070 (m), 1026 (m), 946 (w), 710 (vs) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): m/z $[\text{M}^+]$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 220.1463; found, 220.1451.

6.5.4 General procedures for the mechanistic studies

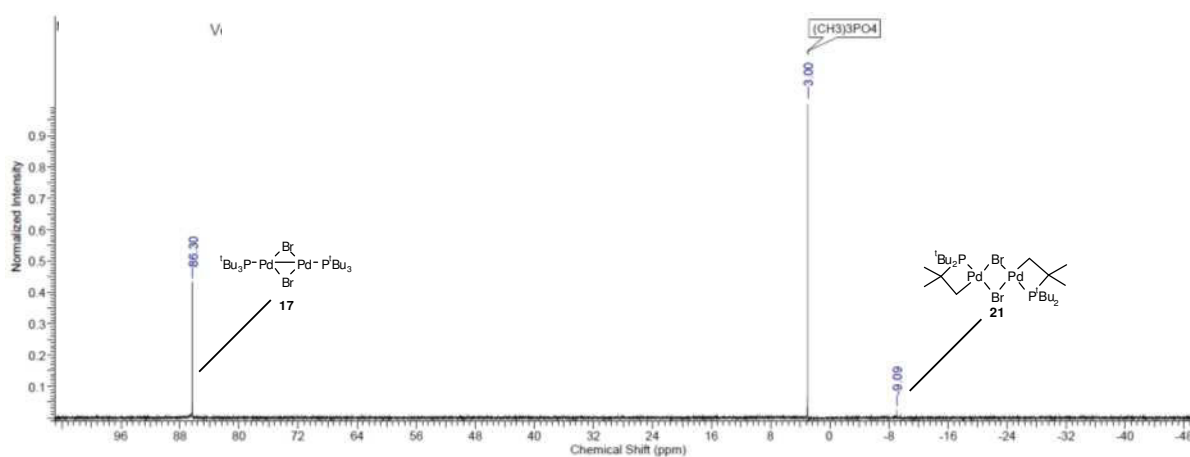
6.5.4.1 *In situ* NMR studies

Under an argon atmosphere, a NMR tube was charged with di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (**4.3-17**) (10.0 mg, 12.0 μ mol), allyl benzoate (**4.3-3a**) (162 mg, 1.00 mmol), toluene- d_8 (0.4 ml) and trimethylphosphate (1.5 μ l, 12.0 μ mol) as internal standard. The dark green solution was left in an ultrasonic bath for 1 min and the NMR spectra were measured at 25 °C.

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)

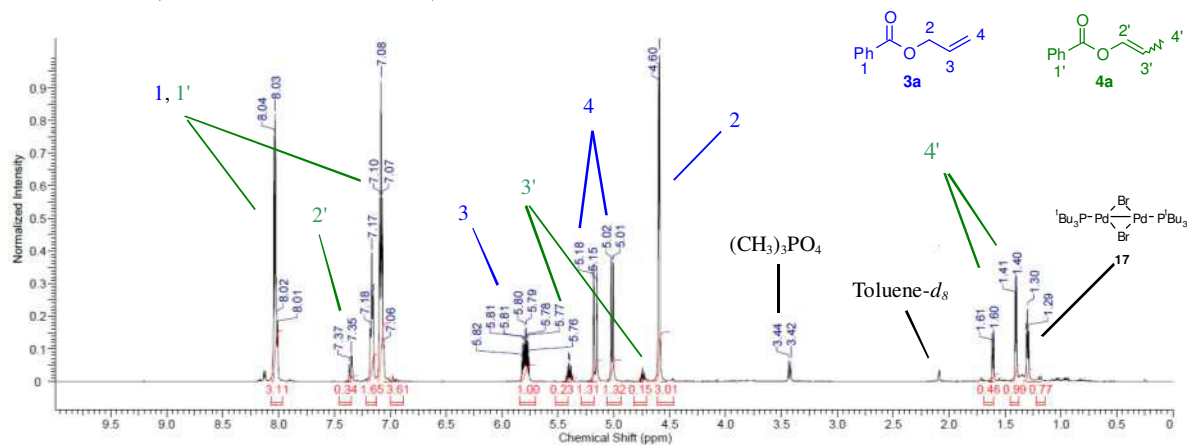


^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)

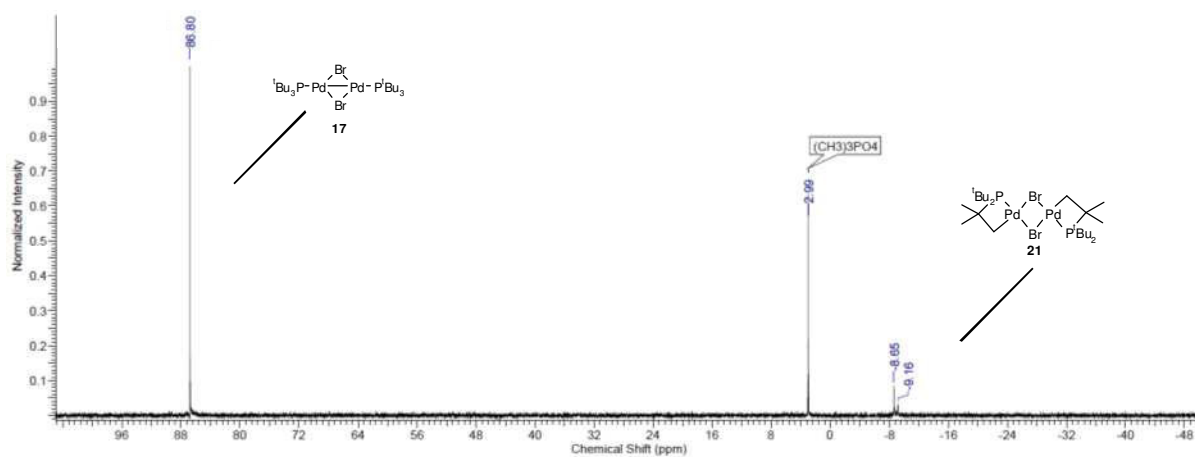


Reaction solution after 15 min:

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)

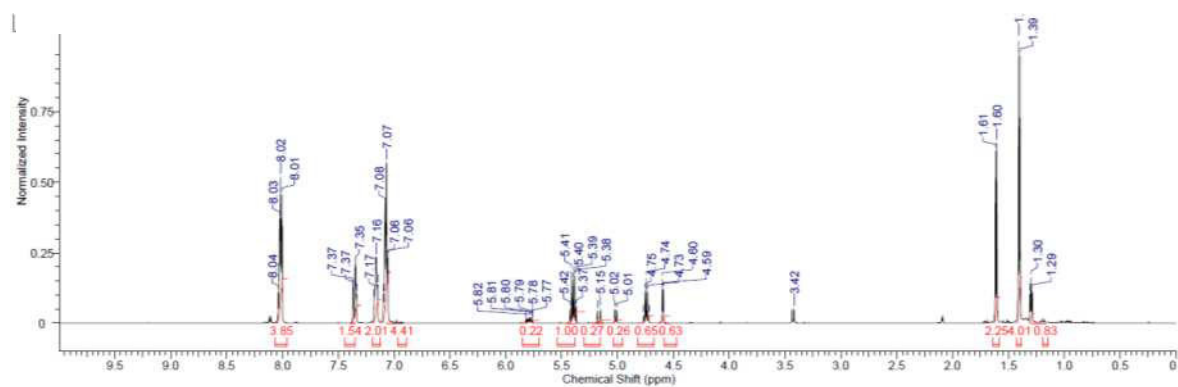


^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)

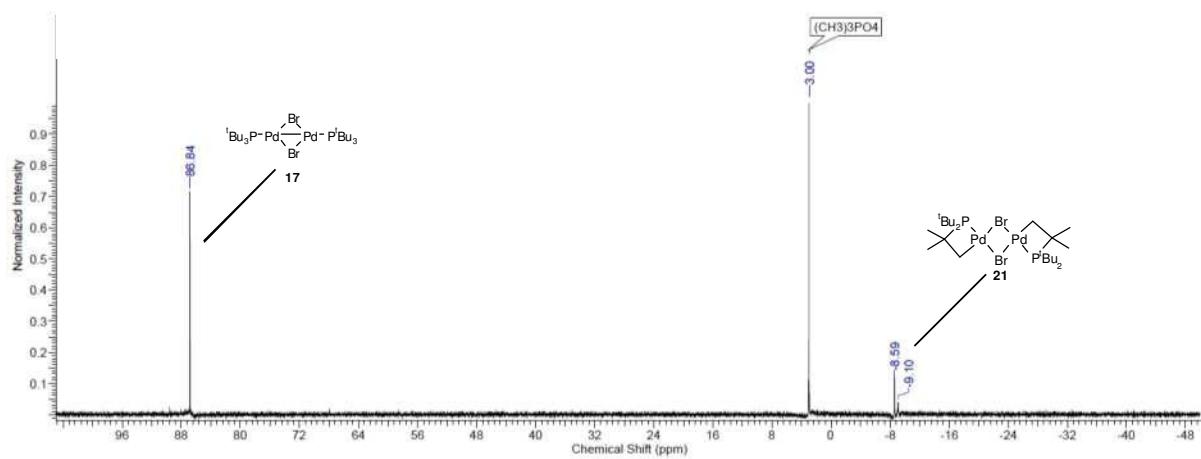


Reaction solution after 45 min:

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)



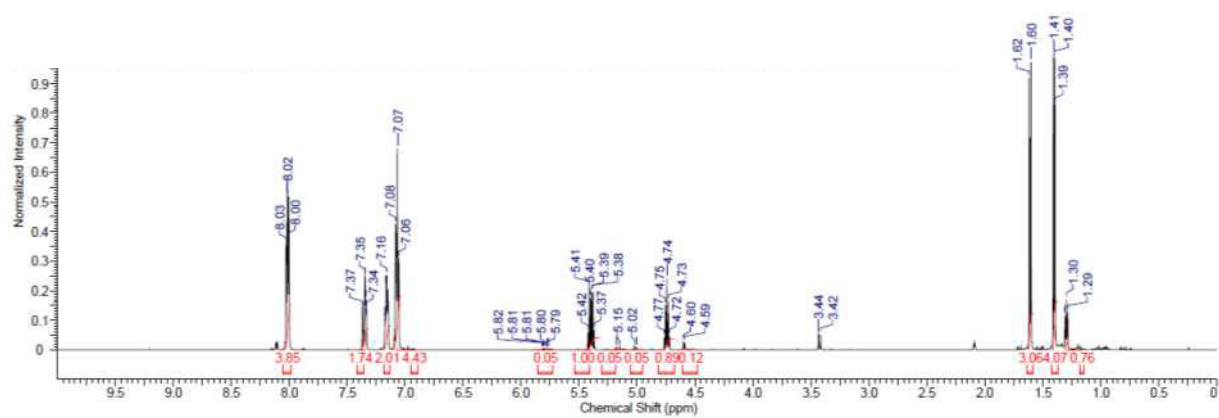
^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)



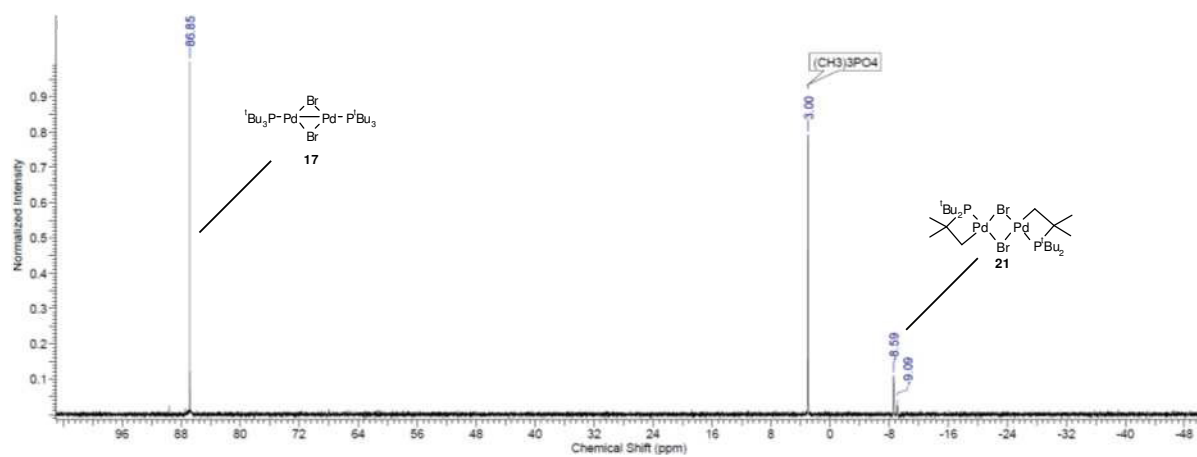
6 EXPERIMENTELLER TEIL

Reaction solution after 75 min:

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)

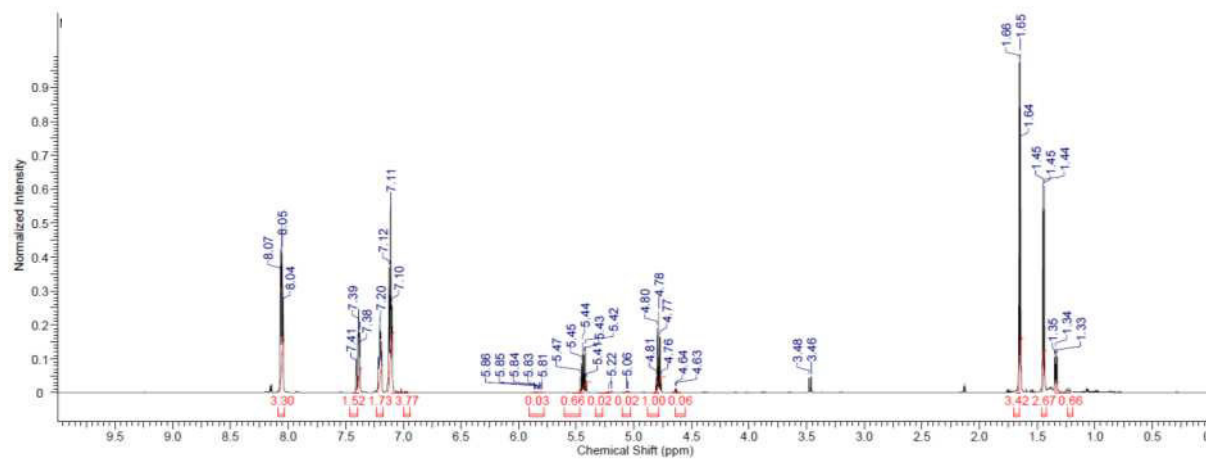


^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)

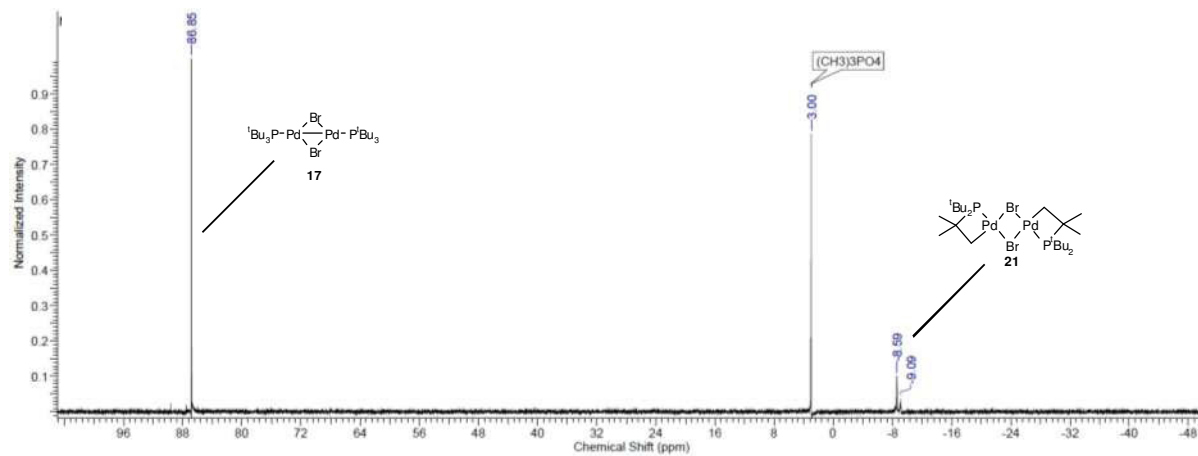


Reaction solution after 2.5 h:

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)



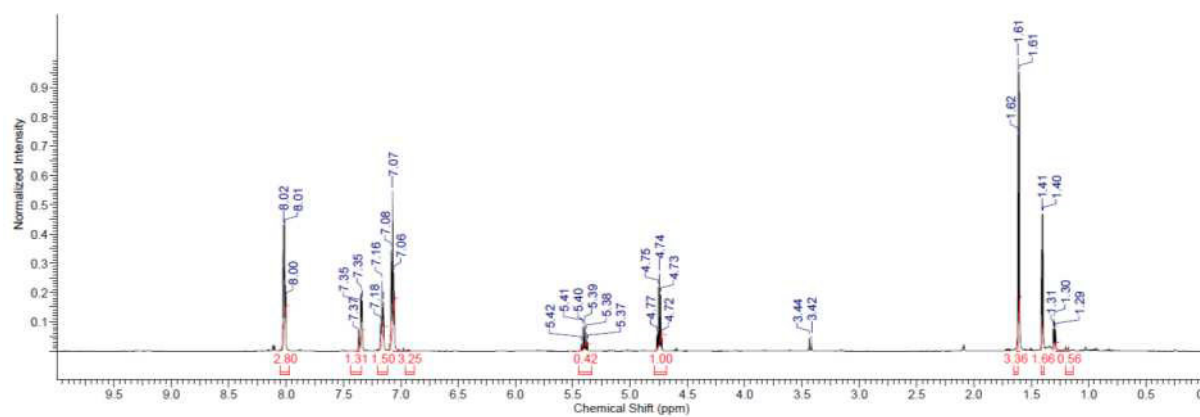
^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)



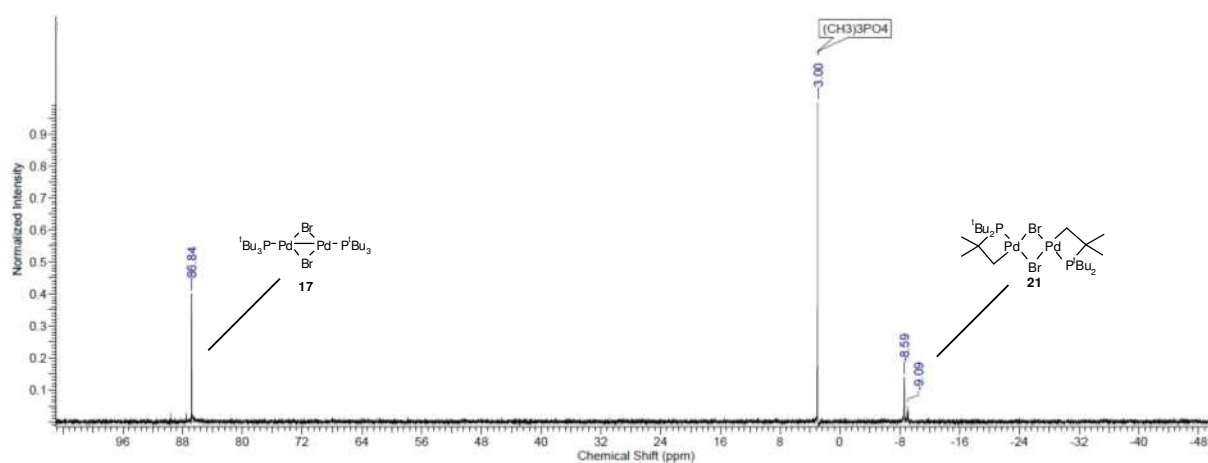
6 EXPERIMENTELLER TEIL

Reaction solution after 6 h:

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)

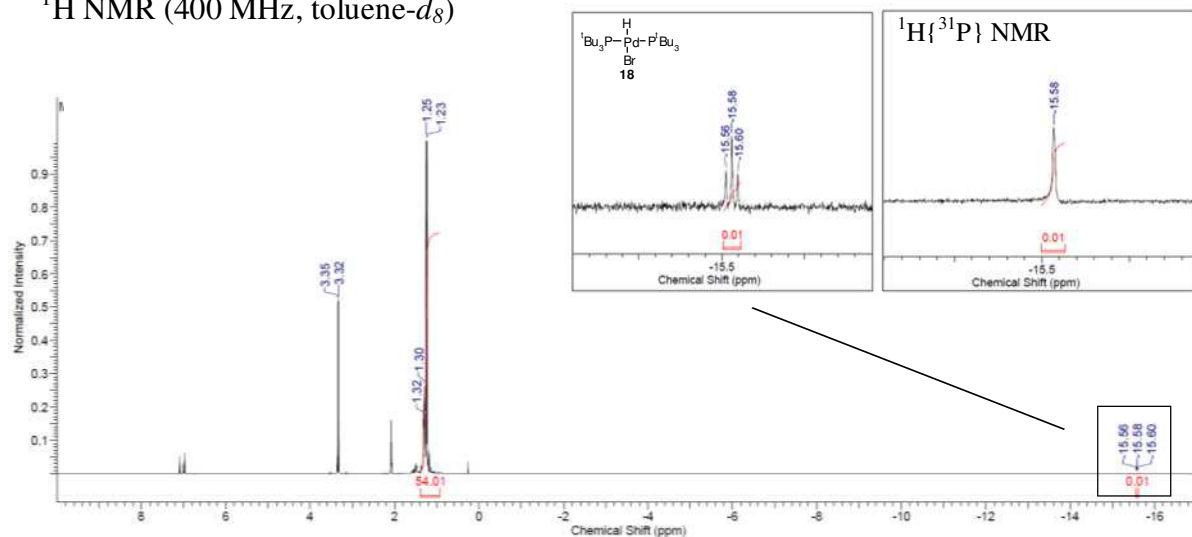
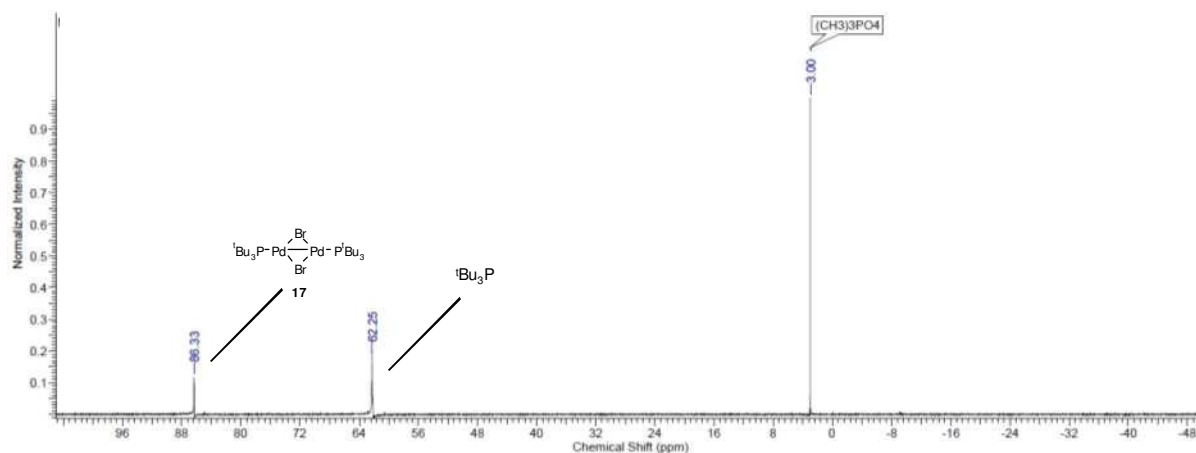


^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)



Formation of the Pd-hydride species 18 by addition of *t*Bu₃P to the Pd(I)-dimer 4.3-17:

Under an argon atmosphere, a NMR tube was charged with di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (**4.3-17**) (10.0 mg, 12.0 μ mol), tri-*t*-butylphosphine (12 μ l, 10.0 mg, 0.05 mmol), toluene-*d*₈ (0.4 ml) and trimethylphosphate (1.5 μ l, 12.0 μ mol) as internal standard. The dark green solution was left in an ultrasonic bath for 1 min and the NMR spectra were measured after 2 h at 25°C.

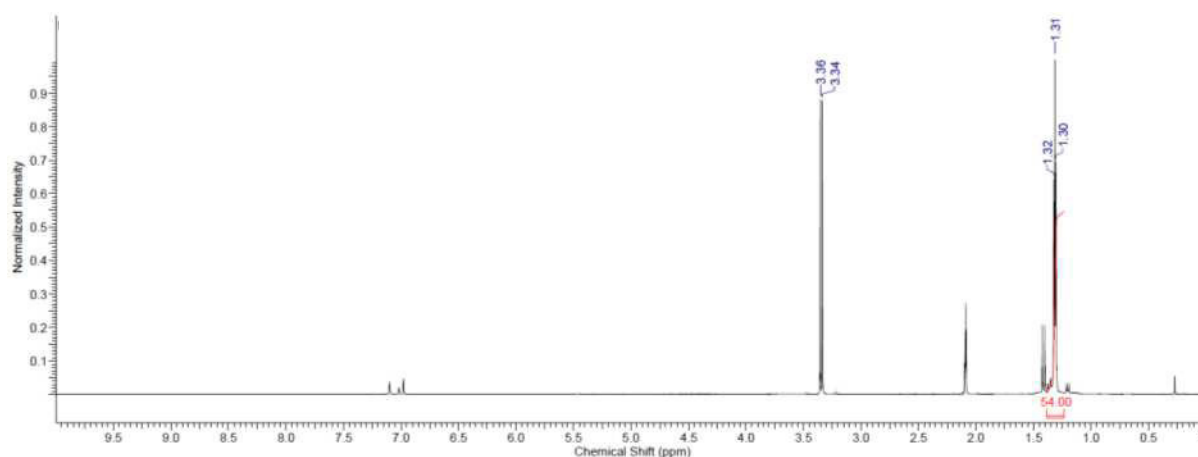
¹H NMR (400 MHz, toluene-*d*₈)**³¹P NMR (162 MHz, toluene-*d*₈)**

Formation of the Pd-cycle 21 from the Pd(I)-dimer 4.3-17:

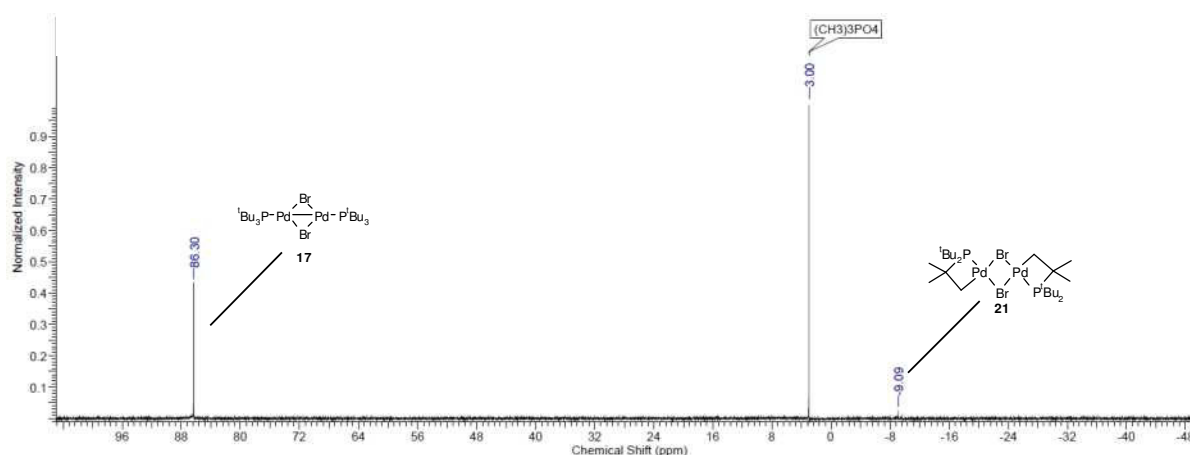
Under an argon atmosphere, a NMR tube was charged with di- μ -bromobis(tri-*tert*butylphosphine)dipalladium(I) (**4.3-17**) (10.0 mg, 12.0 μmol) in toluene- d_8 (0.5 ml) and trimethylphosphate (1.5 μl , 12.0 μmol) as internal standard. The dark green solution was left in an ultrasonic bath for 1 min and the NMR spectra were measured after 15 min at 25°C. During 7 days at room temperature, the solution changed slowly from dark green to yellow with a black precipitate. NMR spectra were measured again after 7 days.

After 15 min:

^1H NMR (600 MHz, toluene- d_8)

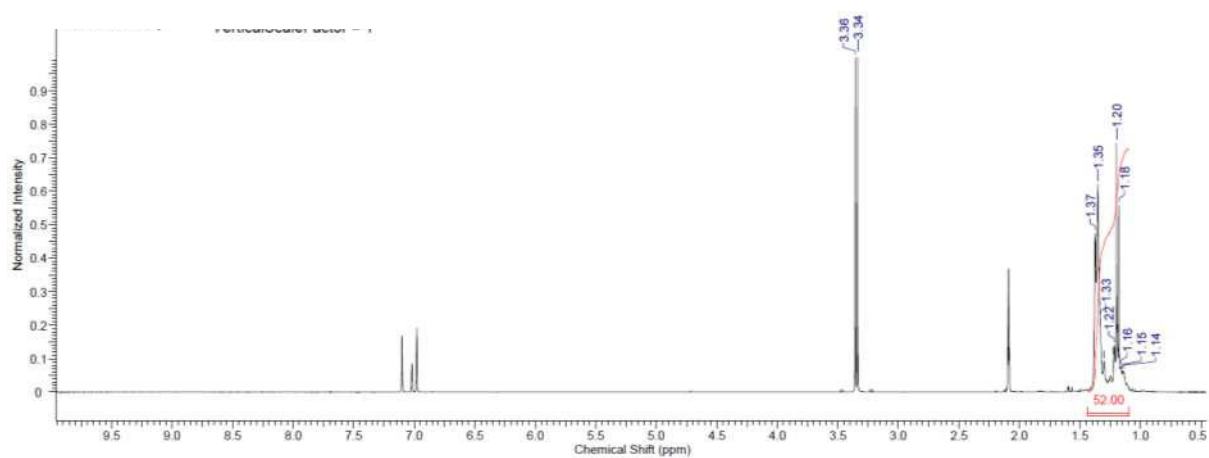


^{31}P NMR (243 MHz, toluene- d_8)

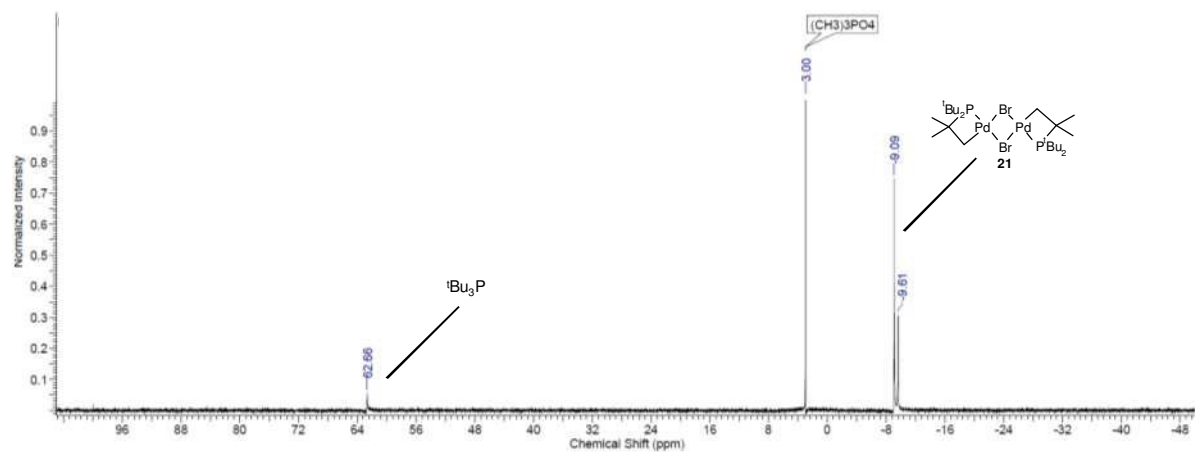


After 7 days:

^1H NMR (400 MHz, toluene- d_8)



^{31}P NMR (162 MHz, toluene- d_8)



6.5.4.2 Quantum chemical calculations

All calculations were performed with the Gaussian 09¹⁰⁹ program package and the B3LYP density functional.¹¹⁰ The atoms H, C, Br and P were described by the 6-31G(d) basis,¹¹¹ while the Stuttgart RSC 1997 ECP pseudopotential was used to represent Pd.¹¹² All geometries were fully optimized. Harmonic force constants were calculated for the optimized geometries to characterize the stationary points as minima. Thermal corrections from the frequency calculations were scaled with Wong's scaling factor ($f = 0.9804$) for B3LYP/6-31G(d).¹¹³ Additional single point energy calculation were performed on all structures employing the 6-311+G(2d,p) basis¹¹⁴ for the atoms H, C, Br and P. All ball and stick models were rendered with GaussView 5.¹¹⁵

Table S2. Total energies (hartree) from B3LYP/6-311+G(2d,p) single point energy calculations, unscaled thermal corrections (hartree) from B3LYP/6-31G(d) frequency calculations at 298.15 K and page numbers for the optimized coordinates.

Structure	Total energy	E_{298}	U_{298}	H_{298}	G_{298}
[Pd(μ -Br)(P ^t Bu ₃) ₂] (4.3-17)	-7034.43207729	0.749785	0.795301	0.796245	0.673294
Pd(H)(Br)(P ^t Bu ₃) ₂ (4.3-18)	-4332.86843616	0.757315	0.798411	0.799355	0.689714
Pd(H)(Br)(P ^t Bu ₃) (4.3-19)	-3517.79697051	0.381341	0.403782	0.404726	0.331892
Pd(Br)(P ^t Bu ₂ (C(CH ₃) ₂ CH ₂)) (4.3-20)	-3516.58376759	0.362050	0.383413	0.384357	0.313285
[Pd(μ -Br)(P ^t Bu ₂ (C(CH ₃) ₂ CH ₂))] ₂ (4.3-21)	-7033.21630315	0.724382	0.769125	0.770069	0.647018
Pd(H)(P ^t Bu ₂ (C(CH ₃) ₂ CH ₂)) (4.3-22)	-942.96134861200	0.367909	0.387469	0.388413	0.323293
Pd(Br) ₂ (P ^t Bu ₃) (4.3-23)	-6091.37078319000	0.376391	0.400067	0.401011	0.324586
Pd(H)(P ^t Bu ₂ (C(CH ₃) ₂ CH ₂))(P ^t Bu ₃) (4.3-24)	-1758.04083621000	0.741416	0.780156	0.781100	0.676987
PdBr ₂ (4.3-25)	-5276.22142443000	0.001224	0.005905	0.006849	-0.025140
Pd(H)(Br) (4.3-26)	-2702.63184157000	0.009088	0.012408	0.013352	-0.012302
Pd(Br)(P ^t Bu ₂ (C(CH ₃) ₂ CH ₂))(P ^t Bu ₃)(4.3-27)	-4331.64976879000	0.736801	0.777206	0.778150	0.669691
PdH ₂ (4.3-28)	-129.01178247200	0.010431	0.013308	0.014252	-0.005530
C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br (4.3-29)	-3388.58601023000	0.362534	0.381607	0.382551	0.317906
P ^t Bu ₃ (4.3-30)	-815.046504713	0.371565	0.389381	0.390325	0.331192
H ₂ (4.3-31)	-1.17956995577	0.010141	0.012501	0.013446	-0.001347
HBr (4.3-32)	-2574.74891680	0.005893	0.008254	0.009198	-0.013345
Pd (4.3-33)	-127.886371702	0.000000	0.001416	0.002360	-0.016592

E_{298} unscaled zero-point vibrational energy correction at 298.15 K

U_{298} unscaled thermal correction to energy at 298.15 K

H_{298} unscaled thermal correction to enthalpy at 298.15 K

G_{298} unscaled thermal correction to Gibbs free enthalpy at 298.15 K

Table S3. Standard Gibbs free energies of reaction ($\Delta_R G^\ominus / \text{kcal mol}^{-1}$) for the formation of various Pd-hydride species from the Pd^I dimer complex $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2$ (**17**).

Formation of Pd-hydride species	$\Delta_R G^\ominus$
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow [\text{Pd}(\text{H})(\text{P}^t\text{Bu}_3)] + [\text{Pd}(\text{Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)]$ <p style="text-align: center;">17 19 20</p>	14.9
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow [\text{Pd}(\text{H})(\text{P}^t\text{Bu}_3)] + 1/2 [\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)]_2$ <p style="text-align: center;">17 19 21</p>	5.9
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow [\text{Pd}(\text{H})(\text{P}^t\text{Bu}_2)] + [\text{Pd}(\text{Br})_2(\text{P}^t\text{Bu}_3)]$ <p style="text-align: center;">17 22 23</p>	47.1
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow [\text{Pd}(\text{H})(\text{P}^t\text{Bu}_2)] + \text{PdBr}_2$ <p style="text-align: center;">17 24 25</p>	93.4
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow [\text{Pd}(\text{H})(\text{Br})] + [\text{Pd}(\text{Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)]$ <p style="text-align: center;">17 26 27</p>	84.6
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow \text{PdH}_2 + [\text{Pd}(\text{Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)] + [\text{Pd}(\text{Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)]$ <p style="text-align: center;">17 28 20 29</p>	127.9
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow 1/2 [\text{Pd}(\text{H})(\text{P}^t\text{Bu}_3)] + 1/2 [\text{Pd}(\text{Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)] + 1/2 [\text{Pd}(\text{Br})_2(\text{P}^t\text{Bu}_3)] + 1/2 \text{Pd}$ <p style="text-align: center;">17 18 20 23 33</p>	37.6
$[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)]_2 \longrightarrow 1/2 [\text{Pd}(\text{H})(\text{P}^t\text{Bu}_3)] + 1/2 [\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_2)]_2 + 1/2 \text{HBr} + 1/2 \text{Pd}$ <p style="text-align: center;">17 18 21 32 33</p>	33.0

7 Literaturverzeichnis

- [1] Für Übersichtsartikel siehe: 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, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; c) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; d) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678; e) J. Cornella, I. Larrosa, *Synthesis* **2012**, *44*, 653–676.
- [2] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 893–952.
- [3] J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**, 672–673.
- [4] R. V. Hoffman, *Organic Chemistry: An Intermediate Text*, 2nd Edition, Wiley-Interscience, New Jersey, **2004**, 185–188.
- [5] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 792.
- [6] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwortreaktionen der Organischen Chemie*, 4. Auflage, B. G. Teubner, Wiesbaden, **2004**.
- [7] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Oxford, **2005**, 74–75.
- [8] a) K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie*, 5. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 189–441; b) W. A. Herrmann, B. Cornils, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Three Volumes*, 2nd Edition, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 31–467; c) R. A. F. Tomás, J. C. M. Bordado, J. F. P. Gomes, *Chem. Rev.* **2013**, DOI: 10.1021/cr300298j.
- [9] J. F. Hartwig, Coauthor: C. P. Casey, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Mill Valley, **2010**, 746–751.
- [10] G. J. Sunley, D. J. Watson, *Catal. Today* **2000**, *58*, 293–307.
- [11] M. A. R. Meier, J. O. Metzger, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1788–1802.
- [12] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3938–3956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854–3871.

- [13] a) A. Behr, J. Pérez Gomes, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, *112*, 31–50; b) U. Biermann, J. O. Metzger, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 805–811; c) J. O. Metzger, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2009**, *111*, 865–876; d) J. O. Metzger, A. Hüttermann, *Naturwissenschaften* **2009**, *96*, 279–288.
- [14] a) J.H. Sim, A.H. Kamaruddin, *Bioresour. Technol.* **2008**, *99*, 2724–2735; b) X. Chen, H. Zhong, L. Jia, R. Tang, J. Qiao, Z. Zhang, *Int. J. Adhes.* **2001**, *21*, 221–226; c) R. Tlili, V. Cecen, I. Krupa, A. Boudenne, L. Ibos, Y. Candau, I. Novák, *Polym. Compos.* **2011**, *32*, 727–736; d) S. K. Kusum, T. K. Chaki, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 10607–10612; e) D. G. Barkalow, R. M. Rowell, R.A. Young, *J. Appl. Polym. Sci.* **1989**, *37*, 1009–1018; f) E. P. Partridge, *Ind. Eng. Chem.* **1931**, *23*, 482–498; g) R. Kniewske, R. Kiesewetter, E. Reinhardt, K. Szablikowski (Wolff Walsrode AG), EP 0600287A1, **1994**; h) N. J. Lant (Procter & Gamble Co.), US 2011/0034365 A1, **2011**; i) G. Bache, R. Ungerer, US 2013/0064953 A1, **2013**.
- [15] a) A. J. J. Straathof, S. Sie, T. T. Franco, L. A. M. van der Wielen, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *67*, 727–734; b) X. Xu, J. Lin, P. Cen, *Chinese J. Chem. Eng.* **2006**, *14*, 419–427; c) K. Weigel, *Fette, Seifen, Anstrichm.* **1967**, *69*, 95–104; d) Y. Patil, B. Ameduri, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 703–739; e) D. Venkatachalam, V. Vediappan, S. Kaliappa gounder, *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, 1350–1361; f) M. Sadeghi, H. Hosseinzadeh, *Braz. J. Chem. Eng.* **2013**, *30*, 379–389; g) Z. Cheng, J. Li, J. Yan, L. Kang, X. Ru, M. Liu, *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, 1–8.
- [16] a) L. J. Karas, P. M. Puckett (Arco Chemical Technology L. P.), WO 02/42354A2, **2002**; b) K. Trojan (Hoechst Diafoil GmbH), EP 0864596A1, **1998**.
- [17] Für Beispiele an Übersichtsartikel siehe: a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3159; b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398; c) L. J. Gooßen, K. Gooßen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725–1733.
- [18] a) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; b) T. Satoh, M. Miura, *Synthesis* **2010**, *20*, 3395–3409; c) R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; d) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9601–9604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429–9432; e) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677; f) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science*

- 2010, 327, 315–319; g) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1407–1409; h) L. Ackermann, J. Pospech, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4153–4155; i) R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14082–14083; j) Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14654–14655; k) O. V. Makhlynets, P. Das, S. Taktak, M. Flook, R. Mas-Ballesté, E. V. Rybak-Akimova, L. Que, Jr., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 13171–13180; l) S. Bhadra, W. I. Dzik, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2013**, 125; 3031–3035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2959–2962; m) K.-H. Ng, F.-N. Ng, W.-Y. Yu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11680–11682; n) T.-S. Mei, R. Giri, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5293–5297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5215–5219.
- [19] Für Beispiele zu traditionellen Kreuzkupplungsreaktionen siehe: a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176–4211; b) W. Shi, C. Liu, A. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2761–2776.
- [20] a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 19, 3254–3267; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240; d) L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11102–11114.
- [21] a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 20, 2084–2085.
- [22] a) L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Ooppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3043–3045; b) L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2667–2674; c) F. Collet, B. Song, F. Rudolphi, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6486–6501.
- [23] a) N. Rodríguez, F. Manjolinho, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13688–13691; b) F. Manjolinho, M. F. Grünberg, N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4680–4683.
- [24] a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094–5115; b) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788–802.
- [25] O. Döbner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, 210, 246–284.
- [26] Für ein Beispiel siehe: J. Harmon, C. S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1716–1722.

- [27] a) C. R. Rubidge, N. C. Qua, *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, *36*, 732–737; b) M. S. Newman, P. G. Scheurer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5004–5007; c) H. Yu, Y. Xiao, H. Guo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2014–2017.
- [28] J. Scheiber, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *389*, 121–168.
- [29] Für Beispiele siehe: a) M. T. Rahman, S. K. Nahar, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 201–208; b) W. E. Parham, C. K. Bradsher, K. J. Edgar, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1057–1061.
- [30] Für ein Beispiel siehe: W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1268–1269.
- [31] Für ein Beispiel siehe: P. L. de Benneville, *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 462–466.
- [32] Für Übersichtsartikel siehe: a) T.W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; b) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222.
- [33] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, 5. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **2002**, 85–91 und 310–312.
- [34] pKs-Werte von HF und HPO_4^{2-} : E. Riedel, *Anorganische Chemie*, 5. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **2002**, 323.
- [35] a) K. W. F. Kohlrausch, R. Seka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 469–477; b) L. Santos, A. Vargas, M. Moreno, B. R. Manzano, J. M. Lluch, A. Douhal, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9331–9341; c) J. H. P. Tyman, A. A. Najam, *Spectrochim. Acta* **1977**, *33*, 479–485.
- [36] S. G. Burton, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3331–3335.
- [37] a) A. K. Srivastava, G. Panda, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4675–4688; b) M. Yamaguchi, K. Kamei, T. Koga, M. Akima, T. Kuroki, N. Ohi, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4052–4060; c) S. M. Allin, C. J. Northfield, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1715–1721.
- [38] a) M. Freund, K. Fleischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *399*, 182–241; b) W. Wislicenus, P. Neber, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1919**, *418*, 274–293; c) K. Hori, N. Takaishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1791–1792; d) Y. Ggawa, K. Hosaka, M. Chin (C. Zhengxiong), H. Mitsunashi, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 315–321.
- [39] a) H. Gold, C. W. Wilson, *J. Org. Chem.* **1963**, *2*, 985–987; b) J. Tang, Y. Zhang, T.G. Hartman, R. T. Rosen, C.-T. Ho, *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1937–1940; c) F.

- Van Wassenhove, P. Dirinck, G. Vulsteke, N. Schamp, *HortScience* **1990**, *25*, 556–559.
- [40] a) T. Naito, T. Katsuhara, K. Niitsu, Y. Ikeya, M. Okada, H. Mitsuhashi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 639–642; b) M. J. M. Gijbels, J. J. C. Scheffer, A. B. Svendsen, *Planta Med.* **1982**, *44*, 207–211; Review: c) J. J. Beck, S.-C. Chou, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 891–900.
- [41] P.-M. Hon, C.-M. Lee, T. F. Choang, K.-Y. Chui, H. N. C. Wong, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1189–1191.
- [42] a) W. Pushan, G. Xuanliang, W. Yixiong, Y. Fukuyama, I. Miura, M. Sugawara, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2033–2038; b) M. Kobayashi, M. Fujita, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1427–1433.
- [43] a) Y.-H. Wang, S. Liang, D.-S. Xu, X. Lin, C.-Y. He, Y. Feng, Y.-L. Hong, *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, *63*, 261–266; b) J. M. Prieto, M. C. Recio, R. M. Giner, S. Máñez, E. M. Giner-Larza, J. L. Ríos, *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *55*, 1275–1282.
- [44] F. Brindis, R. Rodríguez, R. Bye, M. González-Andrade, R. Mata, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 314–320.
- [45] W.-C. Ko, *Japan. J. Pharmacol.* **1980**, *30*, 85–91.
- [46] a) C.-M. Teng, W.-Y. Chen, W.-C. Ko, C. Ouyang, *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, *924*, 375–382; b) M. Shimazu, T. Matsuzawa, S. Suzuki, M. Yoshizaki, N. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2046–2048.
- [47] K. N. Nam, K.-P. Kim, K.-H. Cho, W.-S. Jung, J.-M. Park, S.-Y. Cho, S.-K. Park, T.-H. Park, Y.-S. Kim, E. H. Lee, *Cell Biochem. Funct.* **2013**, DOI: 10.1002/cbf.2959.
- [48] N.-M. Tsai, Y.-L. Chen, C.-C. Lee, P.-C. Lin, Y.-L. Cheng, W.-L. Chang, S.-Z. Lin, H.-J. Harn, *J. Neurochem.* **2006**, *99*, 1251–1262.
- [49] M. Yoshikawa, E. Uchida, N. Chatani, N. Murakami, J. Yamahara, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3121–3123.
- [50] L. M. Bedoya, E. del Olmo, R. Sancho, B. Barboza, M. Beltrán, A. E. García-Cadenas, S. Sánchez-Palomino, J. L. López-Pérez, E. Muñoz, A. San Feliciano, J. Alcamí, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4075–4079.
- [51] a) D. R. Buckle, B. C. C. Cantello, H. Smith, B. A. Spicer, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 265–265; b) N. E. Cundasawmy, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3028–3036; B. C. Nalliah, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 922–924.

- [52] a) Y. Zhou, Y. Zhai, J. Li, D. Ye, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1397–1404; b) V. Scartoni, R. Fiaschi, S. Catalano, I. Morelli, A. Marsili, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1547–1551.
- [53] P. A. Procopiou, C. Browning, J. M. Buckley, K. L. Clark, L. Fechner, P. M. Gore, A. P. Hancock, S. T. Hodgson, D. S. Holmes, M. Kranz, B. E. Looker, K. M. L. Morriss, D. L. Parton, L. J. Russell, R. J. Slack, S. L. Sollis, S. Vile, C. J. Watts, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2183–2195.
- [54] E. del Olmo, B. Barboza, I. Ybarra, J. L. López-Pérez, R. Carrón, A. Sevilla, C. Boselli, A San Feliciano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2786–2790.
- [55] E. del Olmo, M. García Armas, J J. L. López-Pérez, G. Ruiz, F. Vargas, A. Giménez, E. Deharo, A San Feliciano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2755–2757.
- [56] a) S. Gabriel, A. Michael, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1551–1562; b) S. Gabriel, A. Michael, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1878**, *11*, 1679–1683; c) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2521–2527; d) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *11*, 3470–3480; e) J. Gottlieb, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 958–967.
- [57] Für Beispiele siehe: a) M. Lácová, J. Chovancová, E. Veverková, S. Toma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14995–15006; b) J. Safari, H. Naeimi, A. A. Khakpour, R. S. Jondani, S. D. Khalili, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 236–240; c) D. T. Mowry, E. L. Ringwald, M. Renoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 120–122; d) C. E. Dent, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1–6.
- [58] Für Beispiele siehe: a) H. Yang, G.-Y. Hu, J. Chen, Y. Wang, Z.-H. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5210–5213; b) S. Li, X. Fang, Z. Wang, Y. Yang, Y. Li, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2051–2054; c) Z. Wang, S. Li, F. Yan, Y. Li, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3135–3139; d) S. Li, Z. Wang, X. Fang, Y. Yang, Y. Li, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1783–1791.
- [59] Für Beispiele siehe: a) P. A. Chopard, R. P. Hudson, R. J. G. Searle, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *28*, 2337–2360; b) P. A. Chopard, R. J. G. Searle, F. H. Devitt, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1015–1019; c) M. H. Kayser, D. L. Hooper, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 2123–2128; d) M. M. Kayser, K. L. Hatt, D. L. Hooper, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1985–1996; e) J. Zhu, M. M. Kayser, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1179–1186; f) Y.-S. Hon, T.-R. Sheu, C.-F. Lee, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 97–118.

- [60] Für Beispiele siehe: a) E. Napolitano, G. Spinelli, R. Fiaschi, A. Marsili, *Synthesis* **1985**, *1*, 38–40; b) M. Watanabe, H. Morimoto, M. Tomoda, U. Iwanaga, *Synthesis* **1994**, *10*, 1083–1086.
- [61] K. Lee, J. M. Kim, J. N. Kim, *Synlett* **2003**, *3*, 357–360.
- [62] a) W. Borsche, K. Diacont, H. Hanau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1934**, *67*, 676–686; b) R. L. Shriner, L. S. Keyser, *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 200–203; c) R. L. Shapiro, K. Geiger, L. Freedman, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1860–1865; d) H. Zimmer, R. D. Barry, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3710–3711.
- [63] a) P. G. Ciattini, G. Mastropietro, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3763–3166; b) E. Negishi, C. Copéret, T. Sugihara, I. Shimoyama, Y. Zhang, G. Wu, J. M. Tour, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 425–436; c) E. Negishi, H. Makabe, I. Shirnoyama, G. Wu, Y. Zhang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1095–1106; d) J. Cámpora, C. M. Maya, P. Palma, E. Carmona, E. Gutiérrez-Puebla, C. Ruiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1482–1483; e) J. Cámpora, C. M. Maya, P. Palma, E. Carmona, E. Gutiérrez, C. Ruiz, C. Graiff, A. Tiripicchio, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6889–6904.
- [64] X.-D. Fei, Z.-Y. Ge, T. Tang, Y.-M. Zhu, S.-J. Ji, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10321–10328.
- [65] a) Y. Ogawa, M. Maruno, T. Wakamatsu, *Heterocycles* **1995**, *41*, 2587–2599; b) F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2533–2545; c) M. Uchiyama, H. Ozawa, K. Takuma, Y. Matsumoto, M. Yonehara, K. Hiroya, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517–5520; d) J. H. Park, S. V. Bhilare, S. W. Youn, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228–2231.
- [66] a) N. G. Kundu, M. Pal, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1993**, 86–88; b) N. G. Kundu, M. Pal, B. Nandi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 561–568; c) R. Mukhopadhyay, N. G. Kundu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9475–9480; d) A. Duchêne, J. Thibonnet, J.-L. Parrain, E. Anselmi, M. Abarbri, *Synthesis* **2007**, *4*, 597–607; e) H.-Y. Liao, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3711–3716; f) S. Inack-Ngi, R. Rahmani, L. Commeiras, G. Chouraqui, J. Thibonnet, A. Duchêne, M. Abarbri, J.-L. Parrain, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 779–788; Kupferacetylid: g) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071–407; h) T. F. Mikhailovskaya, S. F. Vasilevsky, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 632–636.

- [67] a) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298–5300; b) P. Novák, A. Correa, J. Gallardo-Donaire, R. Martin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12444–12447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12236–12239.
- [68] K. J. Fraunhoffer, N. Prabakaran, L. E. Sirois, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032–9033.
- [69] a) D. E. Korte, L. S. Hegedus, R. K. Wirth, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1329–1336; b) R. C. Larock, S. Varaprath, H. H. Lau, C. A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5274–5284; c) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211–5215; d) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409; e) D. Nandi, D. Ghosh, S.-J. Chen, B.-C. Kuo, N. M. Wang, H. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3445–3451.
- [70] R. E. Kick, D. F. Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 1*, 4th Edition, Wiley-Interscience, New York, **1991**, 176–194.
- [71] a) M. Renz, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *6*, 979–988; b) M. Renz, A. Corma, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 2036–2039.
- [72] a) S. Sugiyama, K. Sato, S. Yamasaki, K. Kawashiro, H. Hayashi, *Catal. Lett.* **1992**, *14*, 127–133; b) R. Pestman, R. M. Koster, A. van Duijne, J. A.Z. Pieterse, V. Ponec, *J. Catal.* **1997**, *168*, 265–272; c) W. A. Beavers, U.S. 2007100166, **2007**; d) D. M. Cowan, G. H. Jeffery, A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **1940**, 171–176. e) E. Müller-Erlwein, B. Rosenberger, *Chem.-Ing.-Tech.* **1990**, *62*, 512–513; f) G. P. Hussmann, U.S. Patent 4.754.074, **1988**; g) E. Müller-Erlwein, *Chem.-Ing.-Tech.* **1990**, *62*, 416–417; h) V. Lorenzelli, G. Busca, N. Sheppard, *J. Catal.* **1980**, *66*, 28–35; i) J. C. Kuriacose, S. S. Jewur, *J. Catal.* **1977**, *50*, 330–341; j) J. Cressely, D. Farkhhan, A. Deluzarche, A. Kiennemann, *Mat. Chem. Phys.* **1984**, *11*, 413–431; k) F. Wattimena, EP 85996, **1983**.
- [73] C. Friedel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *108*, 122–125.
- [74] a) C. Schommer, K. Ebel, T. Dockner, M. Irgang, W. Hoelderich, H. Rust, EP 352674, **1989**; b) H. Froehlich, M. Schneider, W. Himmele, M. Strohmeyer, G. Sandrock, K. Baer, DE 2758113, **1989**.
- [75] a) U. de Melle, GB615543, **1949**; b) H. H. Thigpen, J. C. Trebellas, U.S. Patent 3.660.491, **1972**.
- [76] a) C. Granito, H. P. Schultz, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 879–881.
- [77] a) C. Ooppel, Dissertation: *Neue Methoden der Ketonsynthese*, Technische Universität Kaiserslautern (D), **2012**; b) P. Mamone, Diplomarbeit: *Entwicklung einer*

- übergangsmetallkatalysierten decarboxylierenden Kreuzketonisierung zur Darstellung von Arylalkylketonen*, Technische Universität Kaiserslautern (D), **2008**.
- [78] E. Riedel, *Anorganischen Chemie*, 5. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **2002**, 828–830.
- [79] a) L. S. Darken, R. W. Gurry, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 798–816; b) P. Thüne, P. Moodley, F. Scheien, H. Fredriksson, R. Lancee, J. Kropf, J. Miller, J. W. Niemantsverdriet, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 7367–7373.
- [80] S.-W. Hu, Y. Wang, X.-Y. Wang, T.-W. Chu, X.-Q. Liu, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1448–1459.
- [81] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, 5. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **2002**, 355–357.
- [82] a) L. Shen, P. E. Laibinis, T. A. Hatton, *Langmuir* **1999**, *15*, 447–453; b) P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 908–917.
- [83] L. H. Reddy, J. L. Arias, J. Nicolas, P. Couvreur, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5818–5878.
- [84] T. J. Colacot, *Platinum Metals Rev.* **2009**, *53*, 183–188.
- [85] N. Kuźnik, N., S. Krompiec, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 222–233.
- [86] T. Tatsumi, H. Tominaga, M. Hidai, Y. Uchida, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *218*, 177–184.
- [87] S. Krompiec, N. Kuźnik, M. Krompiec, R. Penczek, J. Mrzigod, A. Tórz, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *253*, 132–146.
- [88] a) N. Iranpoor, H. Imanieh, S. Iran, E. J. Forbes, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2955–2961; b) N. Iranpoor, E. Mottaghinejad, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 399–404.
- [89] A. Nakamura, A. Hamasaki, S. Goto, M. Utsunomiya, M. Tokunaga, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 973–984.
- [90] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1098.
- [91] a) M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, New York, **2001**, S. 486ff; b) J. R. DeBergh, K. M. Spivey, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7828–7829; c) W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6266–6268; d) S. Wang, L. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585–4587; e) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806–2809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752; f) Y. Peng, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062–5063; g) C. Schaefer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4682–4684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**,

- 44, 4606–4608; h) V. Dragutan, I. Dragutan, L. Delaude, A. Demonceau, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 765–794; i) P. H. Dixneuf, C. Bruneau, S. Dérien, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1065–1070.
- [92] L. J. Gooßen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, 706–707.
- [93] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 589–601.
- [94] a) H. D. Kaesz, R. B. Saillant, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 231–281; b) B. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672–7687; c) D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998–8009.
- [95] a) D. Ley, D. Gerbig, P. R. Schreiner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3781–3790; b) D. Gerbig, D. Ley, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3527–3529.
- [96] P. R. Schreiner, H. P. Reisenauer, D. Ley, D. Gerbig, C.-H. Wu, W. D. Allen, *Science* **2011**, *332*, 1300–1302.
- [97] R. Müller, *Organic Chemistry Portal* **2011**, Juni 14: „Tunneleffekt wandelt Methylhydroxycarben in Acetaldehyd um.“ Link besucht am 25. Juli 2013: <http://www.organische-chemie.ch/chemie/2011/jun/tunneln.shtm>
- [98] D. M. Ohlmann, N. Tschauer, J.-P. Stockis, K. Gooßen, M. Dierker, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13716–13729.
- [99] S. Baader, D. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2013**, DOI: 10.1002/chem.201301336.
- [100] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals 2nd Ed.* Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [101] R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, P. Stabile, L. Mannina, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067–2081.
- [102] K. Huang, G. Li, W.-P. Huang, D.-G. Yua, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7224–7226.
- [103] K. Müller, A. Schubert, J. Jozak, A. Ahrens-Botzong, V. Schünemann, W. R. Thiel, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 887–892.
- [104] a) K. Takeda, K. Tsuboyama, H. Takayanagi, H. Ogura, *Synthesis* **1987**, *6*, 560–562; b) Z.-S. Chen, X.-H. Duan, P.-X. Zhou, S. Ali, J.-Y. Luo, Y.-M. Liang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1399–1403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1370–1374.
- [105] M. Jean, J. Renault, P. Uriac, M. Capet, P. van de Weghe, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3623–3625.

- [106] For the isomerization reactions with the reference system (P^tBu_3 , $Pd(dba)_2$, isobutyryl chloride (ratio 1:1:1)), the optimized reaction conditions were used and followed the procedure published in: D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998–8009.
- [107] M. T. Reetz, L. Gooßen, A. Meiswinkel, J. Paetzold, J. Feldthusen Jensen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3099–3101.
- [108] M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, H. Shiraki, K. Obata, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1927–1936.
- [109] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, Jr. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT **2010**.
- [110] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789 ; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; c) P. J. Stephens, J. F. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [111] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [112] D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123–141.
- [113] M. W. Wong, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256*, 391–399.
- [114] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [115] GaussView 5.0.8, Gaussian, Inc., Wallingford CT **2008**.

Lebenslauf

Hochschulstudium und Schulbildung

- 03/2009 – 02/2014 **Promotion**, im Bereich Organische Chemie
Technische Universität Kaiserslautern
im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen
Titel: „*Nachhaltige katalytische Transformationen von Carbon-
säuren und ihren Derivaten*“
- 10/2003 – 09/2008 **Studium der Chemie, Dipl.-Chem.**
Technische Universität Kaiserslautern
Vertiefungsrichtung: Organische Chemie
Diplomarbeit bei Prof. Dr. Lukas J. Gooßen
Titel: „*Entwicklung einer übergangsmetallkatalysierten
decarboxylierenden Kreuzketonisierung zur Darstellung von
Arylalkylketonen*“
- 08/2000 – 03/2003 **Abitur**, Albert-Einstein-Gymnasium in Frankenthal
- 08/1994 – 06/2000 **Mittlere Reife**, Realschule in Eisenberg

Praktika und Auslandserfahrung

- 11/2008 – 01/2009 **Industriepraktikum bei BASF SE**, Ludwigshafen am Rhein
im Bereich Polymerchemie
*Projekt: „Modifizierung des Proteins Hydrophobin A über
Atomtransferpolymerisation“*
- 04/2007 – 07/2007 **Auslandspraktikum**, University of Edinburgh (UK)
im Arbeitskreis von Dr. Michael F. Greaney
*Projekt: „Palladium-Catalyzed Direct-Arylation of Oxazoles in
5-Position“*

Stipendien und Auszeichnung

- 04/2009 – 03/2011 **Promotionsstipendium des Landes Rheinland-Pfalz**
(Graduiertenförderung)
- 04/2007 – 07/2007 **Sokrates/Erasmus-Auslandsstipendium**
- 08/2009 **IUPAC Posterpreis**, GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2009,
Frankfurt am Main