

Entwicklung effizienter Katalysatorsysteme

C-H-Carboxylierung von Acetylen mit CO₂ und anschließender Hydrierung der Propiolsäure: Ein klimafreundlicher Zugang zu C4-Grundchemikalien

vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern

zur Verleihung des akademischen Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

genehmigte Dissertation

D 386



vorgelegt von

Dipl.-Chem. Eugen Risto

angefertigt im Arbeitskreis von

Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Kaiserslautern, 26.08.2016

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. S. Ernst

Berichterstatter: Prof. Dr. L. J. Gooßen

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Sitzmann

Für meine Frau Elena und Tochter Aurelia

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

Hermann Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2013 bis August 2016 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Promotionskommission

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. S. Ernst

Berichterstatter: Prof. Dr. L. J. Gooßen

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Sitzmann

Termin der wissenschaftlichen Aussprache: 26.08.2016



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

Eugen Risto



Danksagung

Herrn Prof. Dr. Lukas J. Gooßen gebührt mein großer Dank für die interessanten Aufgabenstellungen, seine kompetente Betreuung und ambitionierte Förderung, die lehrreiche Zusammenarbeit und die großen Freiräume bei der Bearbeitung der Themen. Für das entgegengebrachte Vertrauen und die Unterstützung bin ich Herrn Gooßen sehr verbunden.

Dr. Käthe Gooßen danke ich für die unentbehrliche Hilfestellung beim Anfertigen wissenschaftlicher Texte und für das Korrekturlesen vieler Manuskripte und Anträge.

Herrn Prof. Dr. H. Sitzmann danke ich für das Erstellen des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr.-Ing. S. Ernst danke ich herzlich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Dem gesamten Arbeitskreis Gooßen mit den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern danke ich für die gute Zusammenarbeit. Besonders hervorheben möchte ich Thilo Krause und Agostino Biafora, die mit mir das Chemiestudium begonnen haben und zu sehr guten Freunden geworden sind. Auch meinem ehemaligen Arbeitskollegen und Freund Matthias Grünberg danke ich vielmals für die zahlreichen Tipps und die Hilfestellung in meinem Bewerbungsverfahren.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen Projektpartner Timo Wendling, mit dem die Teamarbeit dank der konstruktiven Zusammenarbeit eine große Freude war und es uns gelungen ist am Ende meiner Promotion das Acetylenprojekt doch noch erfolgreich abzuschließen.

Auch Benjamin Erb danke ich für die tolle Zusammenarbeit auf dem Fettsäurehydrierungsprojekt, die tollen Gespräche und morgendlichen Kaffeepausen, die immer ein guter Start in den Tag waren.

Timo Wendling, Thilo Krause und Matthias Grünberg danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Unserer Sekretärin Frau Zeigner danke ich für die tolle Zusammenarbeit und stetige Hilfestellung in allen nicht chemischen Bereichen.

Danksagung

Der Analytikabteilung danke ich für die Elementar- und HRMS-Analysen. Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe, Ludvik Napast, Jürgen Rahm und Frank Schröder danke ich für die Versorgung mit Chemikalien und für den stets hilfsbereiten und herzlichen Umgang.

Der Metallwerkstatt, vor allem Herrn Dick, danke ich für die Hilfestellung bei der Erstellung von Skizzepläne und der Fertigstellung neuer Druckreaktoren.

Meinem Forschungspraktikanten Daniel Eppel und Bachelorstudenten Nadine Wittmack und Alexander Konkel danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Bearbeitung der Forschungsprojekte und die tolle Atmosphäre im Labor.

Meinen Eltern und meiner Frau danke ich für die Unterstützung und für den Rückhalt. Ohne dieses Vertrauen, die aufmunternden und motivierenden Worte und kleinen entscheidenden Gesten hätte ich diese Arbeit wohl nicht zu einem erfolgreichen Ende gebracht.

Für die finanzielle Unterstützung bedanke ich mich vor allem bei der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (für das tolle Promotionsstipendium), der BASF SE und der Umicore AG & Co. KG.

Ein ganz großer Dank geht an die Deutschen Bundesstiftung Umwelt für die tollen Seminare, in denen der interdisziplinäre Austausch gefördert wurde und neue Bekanntschaften entstanden. Vielen Dank auch für die Tageszeitung, mit der ich unter anderem versuchte unseren internationalen Mitarbeitern etwas Deutsch beizubringen.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	ⁿ Bu	<i>n</i> -Butyl
AcOH	Essigsäure	MSA	Maleinsäureanhydrid
AgI	Silberiodid	NHC	<i>N</i> -heterocyclischer Carbenligand
AgBF ₄	Silbertetrafluoroborat	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
Ar	Arylrest	ⁿ Pr	<i>n</i> -Propyl
BASF	Badische Anilin- & Soda-Fabrik	Nu	Nukleophil
BDO	1,4-Butandiol	org.	organisch
COD/cod	1,5-Cyclooctadien	PCy ₃	Tricyclohexylphosphin
Cy	Cyclohexyl	Ph	Phenyl
CuCl	Kupfer(I)chlorid	P(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄)	Tris(4-Fluorophenyl)phosphin
CuCN	Kupfer(I)cyanid	PPh ₃	Triphenylphosphin
CuI	Kupfer(I)iodid	R	organischer Rest
δ	Chemische Verschiebung	RT	Raumtemperatur
DCM	Dichlormethan	(cod)Ru(met) ₂	Bis(2-methallyl)(cycloocta-1,5-dien) Ruthenium(II)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
DMAC	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	THF	Tetrahydrofuran
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
DMC	Dimethylcarbonat	TMS	Trimethylsilyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	TON	Turnover number
DMS	Dimethylsuccinat	Tol.	Toluol
DMSO	Dimethylsulfoxid	Tos	4-Tolylsulfonyl
Et	Ethyl	Triphos	Bis(diphenylphosphinethyl)phenylphosphin
GC	Gaschromatograph	X	Halogenid
GBL	γ-Butyrolacton		
ⁿ Hex	<i>n</i> -Hexyl		
ⁱ Pr	Isopropyl		
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)- imidazol-2-yliden		
<i>J</i>	Kopplungskonstante		
[Kat.]	Katalysator		
L	Ligand		
LM	Lösungsmittel		
MeCN	Acetonitril		
Me	Methyl		



Nummerierung der Verbindungen

Die vorliegende Doktorarbeit besteht zu einem großen Teil aus originalen Veröffentlichungstexten, in denen alle Verbindungen unabhängig voneinander nummeriert wurden. Zum besseren Verständnis wurde die Nummerierung der Publikationen beibehalten und die Verbindungen in den jeweiligen Unterkapiteln getrennt voneinander nummeriert. Werden Verbindungen in einem Unterkapitel hinzugefügt, die nicht in einer Publikation enthalten sind, dann werden diese im entsprechenden Kapitel entweder neu nummeriert oder die Nummerierung knüpft an der letzten erwähnten Nummer einer vorhandenen Publikation an. Die Bezeichnung setzt sich jeweils aus der Nummer der dritten Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer zusammen, sodass Doppelbenennungen, vor allem im experimentellen Teil, vermieden werden. Beispielsweise trägt die 2. Verbindung aus Unterkapitel 4.1.2 die Nummer **4.1.2–2**. Für stark verallgemeinerte Strukturen aus Schemata, die etwa Reaktionsprinzipien verdeutlichen, wurde auf eine Nummerierung verzichtet. Alle Zwischenstufen aus Katalysezyklen wurden mit römischen Zahlen bezeichnet.



Veröffentlichungen

Einige Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. B. Erb, E. Risto, T. Wendling, L. J. Gooßen, *ChemSusChem* **2016**, 9, 1442-1448: *Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen* (B. Erb and E. Risto contributed equally to this work)
2. T. Wendling, E. Risto, B. Erb, L. J. Gooßen, **2016**, Manuskript in Vorbereitung: *Synthesis of β -Substituted (E)- β -Alkoxyacrylates from Terminal Alkynes and Alkyl Carbonates Catalyzed by Alkoxides*
3. G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, C. Matheis, E. Risto, L. J. Gooßen, *Synthesis*, **2014**, 46, 2283-2286: *Sandmeyer Trifluoromethylation*
4. B. Bayarmagnai, C. Matheis, E. Risto, L. J. Gooßen, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2343-2348: *One-Pot Sandmeyer Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation*

Patent

Ergebnisse aus der Forschungs- und Entwicklungskooperation mit der BASF SE wurden im folgenden Patent veröffentlicht:

- I. Patentanmeldung mit der BASF SE in Bearbeitung.



Inhaltsverzeichnis

Promotionskommission	V
Eidesstattliche Erklärung	VII
Danksagung	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
Nummerierung der Verbindungen	XIII
Veröffentlichungen	XV
Inhaltsverzeichnis	XVII
1. Struktur der Doktorarbeit	XXI
2. Einleitung	1
2.1. Nachhaltige Synthese von Basis- und Feinchemikalien	1
2.1.1. Der Begriff der Nachhaltigkeit	1
2.1.2. Kennzahlen als Maß der Nachhaltigkeit chemischer Transformationen	3
2.1.3. Basischemikalien aus nachhaltigen Rohstoffen	4
2.2. Katalyse als Schlüsseltechnologie nachhaltiger Transformationen	5
2.2.1. Potential katalytischer Reaktionen	5
2.2.2. Effiziente Methodenentwicklung mittels Hochdurchsatzverfahren	7
2.3. Die C4-Basischemikalie 1,4-Butandiol	8
2.3.1. Bedeutung und Verwendung in der chemischen Industrie	8
2.3.2. Industrielle Syntheseverfahren für 1,4-Butandiol	10
2.3.2.1. Reppe-Prozess	11
2.3.2.2. Mitsubishi-Kasei-Prozess	12
2.3.2.3. Davy-Prozess	13
2.3.2.4. Hydrierung von Maleinsäureanhydrid	14
2.3.2.5. Weitere Verfahren	14
2.3.3. Geplante Synthesestrategie zur Darstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO ₂	15
2.4. Terminale Alkine und Acetylen	16
2.4.1. Vorkommen, Besonderheiten und Anwendung der Alkine	16
2.4.2. Physikalische und chemische Eigenschaften von Alkinen	18
2.4.3. Herstellung von Alkinen	19

2.4.4.	Klassische Reaktivität von Alkinen	21
2.5.	Direkte Carboxylierung terminaler Alkine mit CO ₂	22
2.5.1.	CO ₂ als C1-Baustein in der chemischen Synthese	22
2.5.2.	Katalytische Carboxylierung terminaler Alkine mit CO ₂ unter C,H-Aktivierung.....	25
2.6.	Hydrierung.....	30
2.6.1.	Klassische Hydrierung/Reduktion von Carbonsäuren	30
2.6.2.	Katalytische Hydrierung von Alkinen und Carbonsäuren mit elementarem Wasserstoff	30
2.6.2.1.	Eigenschaften und Darstellung von Wasserstoff.....	30
2.6.2.2.	Katalytische Hydrierung von Alkinen zu Alkanen.....	32
2.6.2.3.	Katalytische Hydrierung von Carbonsäuren.....	33
3.	Aufgabenstellung.....	37
4.	Ergebnisse und Diskussion	39
4.1.	Neue nachhaltige Syntheseroute von 1,4-Butandiol ausgehend von Acetylen und CO ₂	39
4.1.1.	Hintergrund	39
4.1.2.	Verfahrensentwicklung für die Carboxylierung von Acetylen an einem Modellsubstrat	41
4.1.3.	Katalytische Hydrierung der Dreifachbindung und des Ammoniumcarboxylats	50
4.1.3.1.	Abschätzung der thermodynamischen Verhältnisse am Beispiel der Essigsäure	51
4.1.3.2.	Untersuchungen zur Hydrierung von Ammoniumsalzen der Octansäure	51
4.1.3.3.	Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung zur gesättigten Verbindung	53
4.1.4.	Carboxylierung und Hydrierung in einer Reaktionssequenz	57
4.1.5.	Adaptierung der vorherigen Ergebnisse auf das Zielsubstrat Acetylen	61
4.1.5.1.	Hintergrund	61
4.1.5.2.	Untersuchungen zur Carboxylierung von Acetylen.....	62
4.1.5.3.	Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung und des Carboxylats	67
4.1.5.4.	Reaktionssequenz zur Synthese von BDO aus Carboxylierung Veresterung und Hydrierung	71
4.1.6.	Reaktionssequenz für die Synthese von BDO aus Acetylen und CO ₂ mit einer rezyklisierbaren anorganischen Base	73
4.2.	Carboxylierung mit anschließender Alkoxylierung terminaler Alkine.....	78
4.2.1.	Hintergrund	78
4.2.2.	Synthese von (<i>E</i>)-β-Alkoxyacrylaten aus terminalen Alkinen und Alkylcarbonaten katalysiert durch Alkoxide	80
4.3.	Hydrierung von Fettsäuren und Fettsäureestern zu Ethern	86

4.3.1.	Hintergrund	86
4.3.2.	Reduktive Ethersynthese ausgehend von Fettsäuren und Fettsäureestern mit Alkoholen unter Zuhilfenahme von molekularem Wasserstoff	87
4.4.	Sandmeyer-analoge Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung	96
4.4.1.	Hintergrund	96
4.4.2.	Einschritt Sandmeyer Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung	99
5.	Zusammenfassung und Ausblick	109
6.	Experimenteller Teil	115
6.1.	Allgemeine Anmerkungen	115
6.1.1.	Lösungsmittel und Chemikalien	115
6.1.2.	Analytische Methoden	115
6.1.3.	Durchführung der Reihenversuche	118
6.2.	Neue nachhaltige Syntheseroute von 1,4-Butandiol ausgehend von Acetylen und CO ₂	125
6.2.1.	Standardmethode für die Carboxylierung terminaler Alkine mit der Base TMP	125
6.2.2.	Standardmethode für die Carboxylierung von Acetylen	127
6.2.3.	Standardmethode für die Hydrierung der Dreifachbindung	127
6.2.4.	Standardmethode für die Hydrierung des Carboxylats	128
6.2.5.	Reaktionssequenz zur Synthese von 3-Phenyl-1-propanol aus Phenylacetylen und CO ₂	128
6.2.6.	Reaktionssequenz zur Synthese von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO ₂	129
6.3.	Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen	131
6.3.1.	General Methods	131
6.3.2.	Additional Screening Experiments	131
6.3.3.	Additional Control Experiments	132
6.3.4.	Experimental Procedures	132
6.4.	Synthesis of β -Substitued (<i>E</i>)- β -Alkoxyacrylates from Terminal Alkynes and Alkyl Carbonates Catalyzed by Alkoxides	139
6.4.1.	General Methods	139
6.4.2.	Additional Screening	139
6.4.3.	Experimental Procedure	140
6.5.	One-Pot Sandmeyer Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation	156
6.5.1.	General Methods	156
6.5.2.	Additional Screening	156
6.5.3.	Experimental Procedure	156

Inhaltsverzeichnis

7.	Curriculum vitae	171
8.	Literaturverzeichnis	173

1. Struktur der Doktorarbeit

Die vorliegende kumulative Doktorarbeit besteht aus vier eigenständigen Themengebieten. Dabei bildet die Carboxylierung terminaler Alkine mit anschließender Hydrierung zu den entsprechenden Alkoholen den Hauptteil der Arbeit. Die Alkoxylierung terminaler Alkine, die Hydrierung der Fettsäuren zu den entsprechenden Ethern und die Trifluormethyl(thiol)ierung sind jeweils kleinere Teilprojekte dieser Arbeit.

Aufgrund der kumulativen Promotionsform enthält diese Ausarbeitung zwei englische Originaltexte und ein Manuskriptentwurf eigener wissenschaftlicher Veröffentlichungen, sowie ergänzende deutschsprachige Passagen, die die Publikationen thematisch einleiten, im Gesamtkontext einordnen und wichtige, unveröffentlichte Ergebnisse darlegen.

Kapitel 2 besteht aus einer Einleitung, in der auf den Hauptteil der Arbeit eingegangen wird. Im Anschluss werden im Kapitel 3 die Zielsetzung und Aufgabenstellung der Doktorarbeit dargelegt. Alle Themengebiete werden in Kapitel 5 zusammengefasst.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit (Kapitel 6) enthält neben den Spezifikationen der eingesetzten Messinstrumente auch alle verwendeten Versuchsvorschriften und die Charakterisierung der Verbindungen. Das Kapitel wurde teilweise auf Englisch verfasst, da es zum größten Teil aus dem Material der englischsprachigen Supporting Informations besteht.

Im Anschluss folgen ein kurzer Lebenslauf und das Literaturverzeichnis.

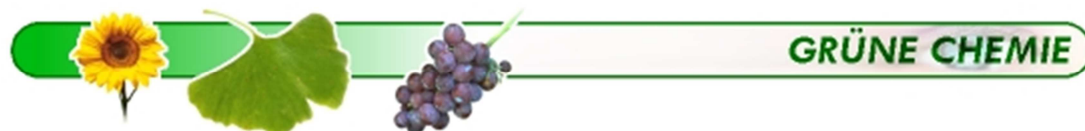
2. Einleitung

2.1. Nachhaltige Synthese von Basis- und Feinchemikalien

2.1.1. Der Begriff der Nachhaltigkeit

„Nachhaltigkeit im Allgemeinen heißt Entwicklung der Gesellschaft, die die Bedürfnisse der heute Lebenden deckt und gleichzeitig die Entwicklungsoptionen künftiger Generationen offen hält.“^[1] Die gleichrangige Betrachtung von ökonomischen, ökologischen und gesellschaftlich-sozialen Zielsetzungen ist dabei ein grundlegender und entscheidender Faktor, ebenso wie die ganzheitliche Betrachtungsweise von Produkten und Prozessen über die gesamte Wertschöpfungskette. Bezogen auf die nachhaltige Chemie entspricht dies der Nutzung stofflicher Ressourcen und deren Umwandlung ohne Schaden für die zukünftigen Generationen zu erforschen. Daher steigt die Nachfrage nach umweltfreundlichen Verfahren in der chemischen Industrie stetig. Dieser Trend, auch bekannt als „Green Chemistry“ oder „Nachhaltige Technologien“ zeigt einen deutlichen Wandel von traditionellen Konzepten der Prozesseffizienz, die ihren Fokus vor allem auf die chemische Ausbeute gerichtet hatten, auf ökonomische und ökologische Werte, die von Grund auf die Vermeidung von Abfallprodukten anstreben und von der Nutzung toxischer und gefährlicher Chemikalien absehen.^[2]

Der Begriff „Green Chemistry“ wurde vor allem vom P. T. Anastas und J. C. Warner (Mitglieder der „Environmental Protection Agency (EPA)“) geprägt und ist wie folgt definiert: „Green chemistry efficiently utilizes (preferably renewable) raw materials, eliminates waste and avoids the use of toxic and/or hazardous reagents and solvents in the manufacture and application of chemical products.“^[3] Um den Prinzipien der grünen Chemie gerecht zu werden, wurden zwölf Leitgedanken für die nachhaltige Synthese von Basis- und Feinchemikalien erarbeitet, die wie folgt lauten (Abbildung 1):^[4]



Die 12 Prinzipien Grüner Chemie

- I. **Vorbeugung**
Es ist immer besser erst gar keinen Abfall zu produzieren, als ihn später zu entsorgen.
- II. **Atom Ökonomie**
Synthetische Methoden sollten stets so angelegt sein, das sich möglichst alle verwendeten Substanzen im Produkt wieder finden.
- III. **Ungefährlichere Synthesen**
Wenn immer möglich, sollte in Synthesen auf die Verwendung aber auch die Entstehung von für Mensch und Natur toxischer Substanzen verzichtet werden.
- IV. **Entwicklung sicherer Chemikalien**
Chemikalien sollten möglichst effizient und möglichst wenig toxisch sein.
- V. **Sicherere Lösungsmittel**
Wann immer möglich, sollte auf Lösungsmittel verzichtet werden. Wenn ihre Verwendung jedoch unausweichlich ist, sollten sie so ungefährlich sein wie möglich.
- VI. **Effiziente Energienutzung**
Sowohl aus ökologischen als auch aus wirtschaftlichen Gründen, sollte man darauf achten, den Energieaufwand bei Reaktionen so gering wie möglich zu halten. Optimal sind Reaktionen, die bei Normaldruck und Zimmertemperatur ablaufen.
- VII. **Benutzung von nachwachsenden Rohstoffen**
Wenn technisch und wirtschaftlich möglich, sollten nachwachsende Rohstoffe anderen vorgezogen werden.
- VIII. **Minimierung von Derivaten**
Unnötige Derivatbildung, die zum Beispiel durch die Verwendung von Schutzgruppen entstehen, sollte - wenn möglich - vermieden werden.
- IX. **Katalyse**
Katalytische Reagentien, die so selektiv wie möglich reagieren, sind besser als stoechiometrisch einzusetzende.
- X. **Biologische Abbaubarkeit**
Chemikalien sollten möglichst nach der Reaktion in Komponenten zerfallen, die nicht giftig sind und sich biologisch abbauen lassen.
- XI. **Echtzeitanalysen zur Reduktion von Schadstoffemissionen**
Analytische Methoden müssen so verfeinert werden, daß man sie nutzen kann, um Reaktionen direkt zu überwachen, um gegebenenfalls einzugreifen.
- XII. **Von Natur aus sicherere Chemie zur Unfallvermeidung**
Alle verwendeten Substanzen sollten so gewählt werden, daß die Wahrscheinlichkeit für einen chemischen Unfall (Explosionen, Feuer, Freisetzung von Giftstoffen) von vorne herein so gering wie möglich ist.

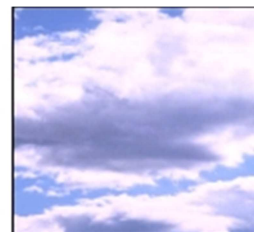
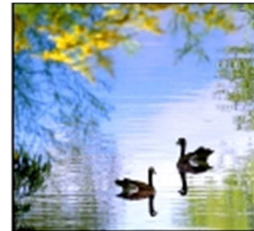


Abbildung 1: Die zwölf Prinzipien Grüner Chemie^[5]

Grüne Chemie adressiert nicht nur die Umweltauswirkungen der chemischen Produkte, sondern auch die Prozesse, mit denen diese hergestellt werden. Somit kann eine Reaktion nur umweltfreundlich sein, wenn alle Schritte, von der Eduktsynthese bis hin zur Produktaufreinigung umweltfreundlich sind.^[6]

2.1.2. Kennzahlen als Maß der Nachhaltigkeit chemischer Transformationen

Für die Beurteilung chemischer Transformationen bezüglich ihrer Umweltrelevanz wurden hierfür Kennzahlen entwickelt. Die wichtigsten und meist genutzten zwei Kennzahlen sind zum einen der *E-Faktor* (Summe Abfall (kg) / Produkt (kg)) und zum anderen die *Atomökonomie* (Molmasse Zielprodukt / Summe Molmasse Edukt). Die Betrachtung des *E-Faktors* in verschiedenen Sektoren der chemischen Industrie zeigt deutlich, welche Industriezweige mehr Abfall generieren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich der E-Faktoren in unterschiedlichen Industriezweigen.^[6]

Industrie-Sektor	Produkttonnagen [t/a]	E-Faktor
Erdölraffinerie	10^6 - 10^8	<0,1
Basischemikalien	10^4 - 10^6	<1-5
Feinchemikalien	10^2 - 10^4	5->50
Pharmazeutika	10 - 10^3	25->100

Ein größerer E-Faktor bedeutet mehr Abfallproduktion in einem chemischen Prozess, was wiederum einen größeren negativen Effekt auf die Umwelt auswirkt. Der ideale Wert würde somit 0 betragen. Der E-Faktor steigt dramatisch von den meist katalytischen Einzschrit-Transformationen in der Erdölindustrie hin zu den Feinchemikalien und pharmazeutisch aktiven Zielverbindungen, die in mehreren Syntheseschritten und meist mit stöchiometrischen Reagenzien hergestellt werden. Vor allem in diesem Bereich besteht weiterhin Entwicklungsbedarf zur Steigerung der Nachhaltigkeit.

Die Atomökonomie, von B. M. Trost eingeführt, ist eine extrem nutzvolle Kennzahl für eine schnelle Evaluation eines alternativen Prozesses bezüglich der Abfallproduktion.^[7] Ein einfaches Beispiel für eine 100 %ige Atomeffizienz ist eine Reaktion, bei der jedes Atom aller Edukte zu 100 % in dem gewünschten Produkt wiederzufinden ist.

2.1.3. Basischemikalien aus nachhaltigen Rohstoffen

Die zukünftige Versorgung der Menschheit mit Energie und Chemiegrundstoffen auf Basis nachwachsender Rohstoffe stellt eine der größten Herausforderungen unserer Gesellschaft dar. Eine dauerhafte und flexibel gestaltbare Verfügbarkeit von Energiestoffen bildet somit die Basis für eine hochentwickelte Industriegesellschaft der Zukunft. Aufgrund der absehbaren Verknappung von fossilen Energierohstoffen sowie dem zunehmendem Bewusstsein in Politik, Industrie und Gesellschaft, die zukünftige industrielle Entwicklung auf eine nachhaltige (biobasierte) Grundlage zu stellen, nimmt die Bedeutung alternativer Energiequellen immer weiter zu.

In der chemischen Industrie wurden in den letzten Jahren immer mehr Prozesse zur Herstellung von Chemikalien basierend auf nachwachsenden Rohstoffen etabliert. Nicht nur Nischenfirmen sondern auch große Chemiekonzerne stellen mittlerweile Teile ihrer Produktlinien und Verarbeitungstechnologien auf nachwachsende Rohstoffe um (Tabelle 2).^[8] So wird zum Beispiel Ethanol aus Glucose im 60 Millionen Tonnenmaßstab jährlich von den Firmen Cosan, Abengoa Bioenergy und ADM hergestellt.

Tabelle 2: Übersicht einiger Chemikalien, die bereits auf Basis nachwachsender Rohstoffe produziert werden.^[8]

Chemikalie	Rohstoff	Marktvolumen [Mio. t/a]	Hauptproduzenten
Essigsäure	Ethanol	9.0	–
Acrylsäure	Glycerin/Glucose	4.2	Arkema, Cargill / Novozymes
C ₄ -Disäuren	Glucose	0.1 - 0.5	BASF / Purac / CSM, Myriant
Ethanol	Glucose	60	Cosan, Abengoa Bioenergy, ADM
Ethen	Ethanol	110	Braskem, DOW / Crystalsev, Borealis
Ethylenglycol	Glucose / Xylitol	20	India Glycols, Dacheng Industrial
Glycerin	Pflanzenöl	1.5	ADM, P&G, Cargill
Oleochemikalien	Pflanzenöl / -fett	10 - 15	Emery, Croda, BASF, Vantage Oleochemicals

Trotz der vielversprechenden Aussichten für bio-basierte Zwischenprodukte bleiben die Anbauflächen für nachwachsende Rohstoffe begrenzt und werden nicht nur zur stofflichen

Nutzung von der chemischen Industrie beansprucht, sondern auch für Nahrungs- und Futtermittel, Kraftstoff- und Brennstoffproduktion sowie als Naturschutzgebiete für die freie Entwicklung der Natur. Daher müssen neue chemische Prozesse und bio-basierte Wertschöpfungsketten so ökonomisch und ökologisch wie möglich sein. Ideal ist dabei die Nutzung von nachhaltigen Starmaterialien, die nicht in Konkurrenz zur Nahrungs- und Futterindustrie stehen. Ein Beispiel hierfür ist die Nutzung von CO₂ als chemischer Grundbaustein (siehe Kap. 2.5.1).

2.2. Katalyse als Schlüsseltechnologie nachhaltiger Transformationen

2.2.1. *Potential katalytischer Reaktionen*

Der Begriff Katalyse wurde zum ersten Mal durch Berzelius im Jahre 1835 geprägt. Er erkannte, dass neben den Edukten und Produkten immer ein weiterer Stoff in der Reaktion notwendig war, der offenbar nicht verbraucht wurde. Eine große Anzahl an katalytischen Reaktionen wurden von Wilhelm Ostwald erschlossen. Er gab dem Begriff Katalyse folgende Definition: „Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern“.^[9]

Ein Katalysator erhöht die Geschwindigkeit einer gewünschten Reaktion, ohne dabei selbst verbraucht zu werden. Diese Aktivitätssteigerung wird dadurch erreicht, dass die Aktivierungsenergie E_A gegenüber dem unkatalysierten Fall abgesenkt wird. Dies wird dadurch ermöglicht, dass der Katalysator reversibel Bindungen mit den Edukten eingeht und so die Produktbildung mehrstufig mit jeweils niedrigen Aktivierungsenergien erfolgt. Selektivität wird dadurch erzielt, dass der Katalysator von den verschiedenen thermodynamisch möglichen Reaktionen nur die gewünschte beschleunigt. In der Praxis tritt allerdings doch ein merklicher Katalysatorverbrauch auf, der sich durch Aktivitätsverlust bemerkbar macht. Ein Katalysator wird daher nicht nur durch seine Aktivität und Selektivität gekennzeichnet, sondern auch durch seine Lebensdauer. In der heterogenen Katalyse wurde der Begriff der Standzeit geprägt, der den Zeitraum umfasst, in dem der Katalysator eine wirtschaftlich nutzbare Aktivität und Selektivität aufweist. Homogene Katalysatoren werden zusätzlich durch die TON, die turnover number charakterisiert, der Molzahl an gebildetem Produkt bezogen auf die Molzahl an Katalysator. Bezieht man diese Kennzahl auf eine

Zeiteinheit, so erhält man die TOF, die turnover frequency, beispielsweise mit der Dimension mol/(mol*h). Die TOF ist ein Maß für die katalytische Aktivität.^[10]

Das Potential der katalytischen Transformationen wurde schnell erkannt und bis heute werden Katalysatoren für die verschiedensten chemischen Prozesse eingesetzt und erforscht. Zu den wichtigsten katalytischen Prozessen gehören die Ammoniaksynthese aus den Elementen Stickstoff und Wasserstoff, die von Haber, Bosch und Mittasch, entwickelt wurde (1910)^[11] und das Ostwaldverfahren für die Ammoniak-Oxidation zu Salpetersäure (1902)^[12]. Diese Prozesse konnten nun gewährleisten, dass der zuvor knappe Nitratdünger in ausreichender Menge hergestellt werden konnte und somit die drastisch wachsende Population auf der Welt mit genug Nahrung versorgt werden konnte. Ein weiteres sehr bedeutendes Verfahren ist das Fischer-Tropsch-Verfahren, das 1925 entwickelt wurde.^[13] Dieses stellte eine neue Route zur Treibstoffherzeugung aus nahezu jeder Kohlenstoffquelle dar. In den 1950er Jahren entdeckten Ziegler und Natta die stereoselektive Niederdruckpolymerisation von Ethylen, welche die Grundlage für die Entwicklung des wichtigen Shell Higher Olefin Prozess (SHOP) bildete.^[14] Ein weiterer für die Umwelt sehr bedeutender katalytischer Prozess ist der Dreiwegekatalysator, der in Autos für die Entgiftung von Abgasen zuständig ist und in den 1990er Jahren entwickelt wurde.^[15] Erwähnenswert sind an dieser Stelle ebenfalls die modernen Arbeiten zu asymmetrischen Hydrierungen und Oxidationen von Knowles, Noyori und Sharpless (2001), die Erfolge der Olefinmetathese begründet durch Chauvin, Grubbs und Schrock (2005) sowie die neusten Entwicklungen in katalytischen Kreuzkupplungen durch Heck, Negishi und Suzuki (2010).^[16] Die Auszeichnung dieser Personen mit dem Nobelpreis zeigt die Relevanz dieser Forschungsgebiete.

Die heterogene Katalyse hat sich großtechnisch vor allem bei Oxidationen und Hydrierungen verankert, die homogene Katalyse zeigt ihre Stärke besonders bei C,C-knüpfenden Reaktionen wie Oligomerisierung von Olefinen, Hydroformolierungen und Carbonylierungen. Obwohl die meisten Reaktionen heterogen katalysiert sind, haben die homogenen Katalysatoren für bestimmte Anwendungen klare Vorteile. Ein wesentlicher Vorteil ist die Variationsbreite mit der Katalysatoren entwickelt werden können, was sich an der großen Anzahl katalytisch relevanter Metalle und Liganden widerspiegelt.^[17]

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Katalyse somit eine Schlüsseltechnologie für die ganze chemische Industrie und ihre angrenzenden Gebiete ist. Etwa 90 % aller chemischen Prozesse sind katalytische Verfahren, wobei davon der überwiegende Teil

heterogen katalysiert ist. Der Weltmarkt für Katalysatoren liegt bei etwa 10 Milliarden Euro, doch man schätzt, dass die mit Katalysatoren erzielte Wertschöpfung aufgrund des immensen Hebels etwa 100 Mal so groß ist.^[18]

2.2.2. Effiziente Methodenentwicklung mittels Hochdurchsatzverfahren

Hochdurchsatzverfahren sind in der Pharmaforschung eines der Standardverfahren bei der Suche nach potentiellen neuen Wirkstoffen.^[19] Seit Mitte der 1990er Jahre hat dieses Gebiet einen enormen Aufschwung genommen, sodass zahlreiche Gruppen aus dem akademischen Bereich aktiv wurden und auch eine Reihe von Unternehmen mit dem Ziel der Etablierung solcher Techniken am Markt gegründet wurden.^[20] Mit Hilfe dieser Methoden kann innerhalb kürzester Zeit eine Vielzahl an Reaktionen durchgeführt werden. Um eine neue homogenkatalysierte Synthesemethode schnell und effizient entwickeln zu können, werden hierfür spezielle Arbeitstechniken benötigt. Ausgehend von sinnvollen, vielversprechenden geplanten Testreaktionen bezüglich einer neuen Synthese, müssen die Reaktionsbedingungen optimiert werden, um die besten Bedingungen einer Reaktion zu erzielen. Dabei sollen folgende Parameter untersucht werden:

- Reaktionstemperatur und –dauer
- Katalysator (Art, Beladung)
- Additive und Promotoren (Wasser, Säuren, Basen, dehydratisierende Agentien, Oxidations- oder Reduktionsmittel)
- Lösemittel (Art, Gemische, Polarität, Volumen, Vorbehandlung)
- Reaktionsführung (Inertatmosphäre, Druck, Reihenfolge und Geschwindigkeit der Zugabe)
- Aufarbeitung (analytische und präparativ)
- Toleranz der Methode gegenüber funktioneller Gruppen

Mit Hilfe dieser Reihenexperimente lassen sich die optimalen Parameter bezüglich Ausbeute, Selektivität und Reaktionsgeschwindigkeit für die Synthese der neuen Produkte erzielen. Im Vergleich zu der sequenziellen Methode wird mit den parallelen Reaktionen ein bis zu zehnfach höherer Durchsatz erreicht und somit eine deutlich höhere Datenmenge erhalten. Weitere Vorteile der Reihenexperimente sind, dass durch die kleinen Ansätze die Menge an Einsatzstoffen minimiert und somit die Kosten pro Ansatz stark reduziert werden. Des Weiteren wird das Gefahrenpotential durch die kleinen Ansätze stark minimiert.^[21]

2.3. Die C4-Basischemikalie 1,4-Butandiol

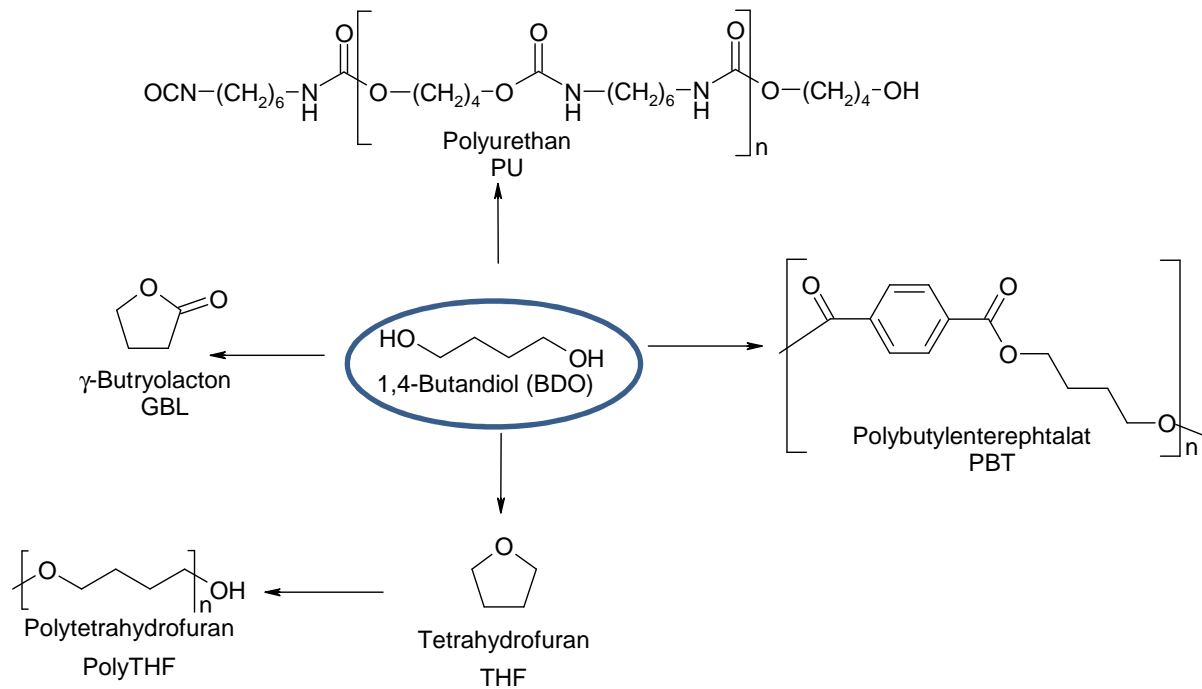
2.3.1. Bedeutung und Verwendung in der chemischen Industrie

Polymerverbindungen gehören zu den innovativsten Werkstoffgruppen des 21. Jahrhunderts und sind für viele Anwendungen unverzichtbar. Die größten Anwendungsgebiete liegen in der Verpackungsindustrie, im Bauwesen, im Fahrzeugbau und in der Elektroindustrie. Gründe für den Erfolg sind die vielseitig anpassbaren Materialeigenschaften und die günstigen Herstellpreise. Die steigende Nachfrage nach Kunststoffen führt gleichermaßen zu einer steigenden Nachfrage zu den für die Synthese benötigten Monomeren.^[22]

In diesem Zusammenhang stellt 1,4-Butandiol (BDO), eine farb- und geruchlose Flüssigkeit mit niedriger Viskosität und einem hohen Siedepunkt (Sdp. 230 °C), einen bedeutsamen monomeren Baustein dar.^[23] Im Jahr 2010 wurden schätzungsweise 1,6 Millionen Tonnen hergestellt und die Prognose für 2018 liegt bei einer Jahresproduktion von etwa 2,4 Millionen Tonnen.^[24] Somit stellt 1,4-Butandiol neben Maleinsäureanhydrid und der Bernsteinsäure eine der wichtigsten C4-Basischemikalien in der chemischen Wertschöpfungskette dar. Den größten Produzenten für 1,4-Butandiol stellt die BASF SE dar, mit einer Jahresproduktion von 535.000 Tonnen im Jahr 2013. Nach aktuellen Pressemitteilungen soll die Kapazität weiter erhöht werden, vor allem basierend auf nachhaltigen Ausgangsmaterialien.²⁵

1,4-Butandiol dient fast ausschließlich als Zwischenprodukt für weitere Chemikalien oder Kunststoffe. Der größte Teil des weltweiten BDO Bedarfs dient der Herstellung von Tetrahydrofuran (THF), welches über eine cyclisierende Dehydratisierung hergestellt werden kann. THF wird entweder direkt als Lösungsmittel verwendet oder weiter zu Polytetrahydrofuran (PolyTHF[®]) umgesetzt, das als Zwischenprodukt für die Produktion von Spandex- oder Elastanfasern dient. Ein weiteres direktes Folgeprodukt von BDO ist das γ -Butyrolacton (GBL), das sowohl als Lösungsmittel als auch als Zwischenprodukt für weitere technisch bedeutsame Lösungsmittel wie N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) oder 2-Pyrrolidon eingesetzt wird. Aufgrund der zwei endständigen Hydroxygruppen wird Butandiol als Monomer für die Synthese von Polymeren eingesetzt. Durch Polykondensation mit Terephthalsäure entsteht Polybutylenterephthalat (PBT), welches vor allem als technischer Kunststoff, aber auch für die Herstellung von Fasern, Klebstoff und Folien Verwendung findet. Durch die Polyaddition von BDO mit Diisocyanaten werden Polyurethane (PU)

erhalten, aus denen Schaumstoff hergestellt wird (Schema 1). Ein kleinerer Teil vom BDO wird auch für die Herstellung von Spezialchemikalien verwendet.



Schema 1: Übersicht der wichtigsten Industrieprodukte ausgehend von 1,4-Butandiol.

Tabelle 3 zeigt deutlich den steigenden Bedarf an BDO und gibt eine Übersicht zu der prozentualen Verteilung der Folgeprodukte.^[26] Hierbei ist deutlich zu erkennen, dass etwa die Hälfte des BDO mit steigender Tendenz für die Herstellung von THF verwendet wird. Des Weiteren wird ein großer Teil für die Produktion von Polymeren wie PBT und PU genutzt. In die Produktion von GBL gehen in etwa 15 % ein.

Tabelle 3: Entwicklung des globalen Bedarfs an 1,4-Butandiol und Verteilung des Bedarfs auf die Folgeprodukte von 2000 bis 2006^[26]

Jahr		2000	2003	2006
Produktanteil in Gew.-%	THF	35	38	45
	GBL	12	14	15
	PBT	34	30	26
	PU	12	12	9
	Sonstige	7	6	5
Gesamtbedarf an BDO in t/a		750.000	813.000	980.000

Aufgrund der vielfältigen Einsatzgebiete der BDO-Folgeprodukte sowie deren hohen Produktvolumina wird die Bedeutung des 1,4-Butandiols in der chemischen Wertschöpfungskette deutlich. Daher ist es vom großen Interesse hoch effektive und möglichst günstige Prozesse für die Herstellung dieser Basischemikalie zu entwickeln.

2.3.2. Industrielle Syntheseverfahren für 1,4-Butandiol

In diesem Unterkapitel werden die wichtigsten bestehenden Syntheserouten zur Herstellung von 1,4-Butandiol beschrieben. Zur Übersicht sind in Tabelle 4 die im Jahre 2003 weltweit betriebenen Produktionsstätten aufgeführt. Neben der geographischen Lage werden die Hersteller, die verwendeten Rohstoffbasis und die vorhandene Produktionskapazität angegeben.^[27]

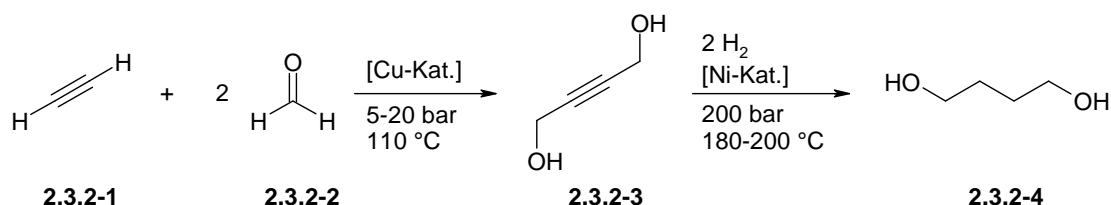
Tabelle 4: Im Jahr 2003 existierende Hersteller von 1,4-Butandiol mit Angaben über Lage, Rohstoffbasis, Syntheseroute und Anlagenkapazität.^[27]

Kontinent	Hersteller	Rohstoff	Kapazität (t/a)
Nordamerika	BASF, Geismar, Louisiana, USA,	Acetylen (Reppe)	135.000
	DuPont, La Porte, Texas, USA	Acetylen (Reppe)	110.00
	BP Chemicals, Lima, Ohio, USA	Butan (Geminox)	65.000
	Lyondell, Channelview, Texas, USA	Propylenoxid (Arco)	55.000
Europa	BASF, Ludwigshafen, Deutschland	Acetylen (Reppe)	190.000
	Lyondell, Rotterdam, Holland	Propylenoxid (Arco)	125.000
	ISP, Marl, Deutschland	Acetylen (Reppe)	90.000
	BASF, Feluy, Belgien	MSA (Davy)	70.000
Asien	BASF-Petronas, Kuantan, Malaysia	MSA (Davy)	100.000
	BASF, Ulsan, Südkorea	Butadien (Mitsubishi)	50.000
	Mitsubishi Chemical, Yokkaichi, Japan	Butadien (Mitsubishi)	50.000
	TCC, Cheng-Hue, Taiwan	MSA (Davy)	30.000
	BASF-Idemitsu, Ichihara, Japan	Acetylen (Reppe)	25.000
	Korea PTG, Ulsan, Südkorea	MSA (Davy)	30.000
	Tonen, Kawasaki, Japan	MSA (Davy)	20.000
	SSO Petrochemical, Dongying, China	MSA (Davy)	10.000

2.3.2.1. Reppe-Prozess

Der Reppe-Prozess ist das älteste und erste großtechnische Verfahren zur Herstellung von BDO und wurde in den 1930er Jahren von Walter Reppe bei der IG Farben entwickelt. Bis heute ist dieses Verfahren das Bedeutendste und über 40 % des weltweiten BDO-Bedarfs werden hiernach hergestellt. Die Produktion von BDO ist auf Grund der Gefahr des explosionsfähigen Acetylen und den daraus resultierenden Sicherheitsbestimmungen auf weniger Hersteller beschränkt.

Das Verfahren besteht aus zwei Schritten. Im ersten Verfahrensschritt wird Acetylen (**2.3.2-1**) mit einer wässrigen, ca 50%igen Formaldehydlösung bei 110 °C und 5-20 bar in Gegenwart von Bismut modifizierten Kupferacetylid-Kontakten zum Zwischenprodukt 2-Butin-1,4-diol (**2.3.2-3**) umgesetzt.^[28,29] Der Propargylalkohol wird hierbei vom Reaktionsgemisch abgetrennt und zusammen mit dem nicht umgesetztem Formaldehyd (**2.3.2-2**) wieder der Reaktionsstufe zugeführt. Die Selektivität zu 2-Butin-1,4-diol (**2.3.2-3**) wird zu 80 % bezüglich Acetylen (**2.3.2-1**) und zu größer 90 % bezüglich Formaldehyd (**2.3.2-2**) angegeben. Im zweiten Verfahrensschritt erfolgt die Hydrierung von 2-Butin-1,4-diol (**2.3.2-3**) in der Rieselphase mit Kupfer und Chrom modifizierten Ni-Kontakten bei 200 bar und Temperaturen zwischen 180-200 °C. Die auf 2-Butin-1,4-diol bezogene Selektivität wird auf über 95 % angegeben (Schema 2).

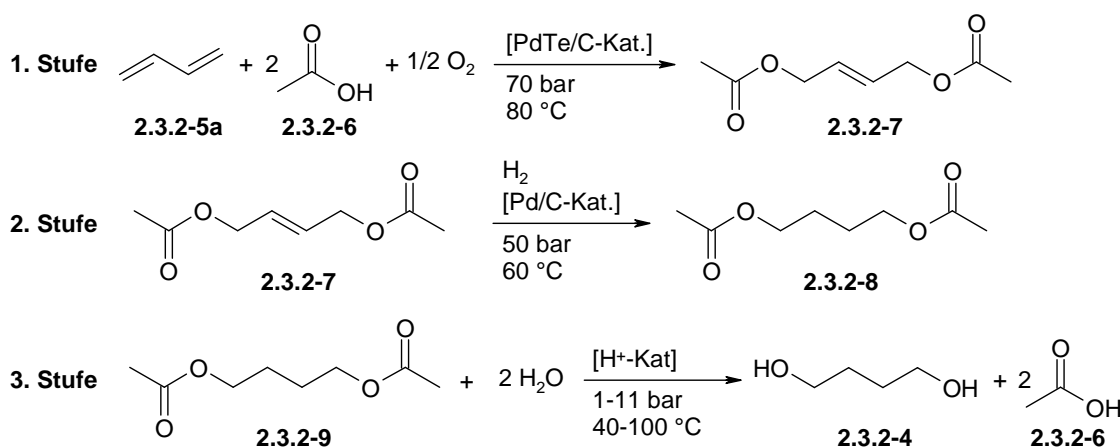


Schema 2: Reppe-Prozess zur Darstellung von 1,4-Butandiol (**2.3.2-4**) aus Acetylen (**2.3.2-1**) und Formaldehyd (**2.3.2-2**).^[28]

Trotz zahlreicher Weiterentwicklungen wird der Reppe-Prozess auch in Zukunft zu den wichtigsten Syntheserouten zu BDO gehören. Obwohl der Ausbau auf Acetylen basierenden Anlagen in den letzten Jahren rückläufig war, kann auch in Zukunft durch die bereits vorhandenen, steuerlich abgeschrieben und in den Stoffverbund integrierten Anlagen ein großer Teil des Bedarfs an BDO gedeckt werden. Neue und verbesserte Herstellungsverfahren von Acetylen aus Kohle oder Erdgas erhöhen zusätzlich die Wirtschaftlichkeit. Aufgrund der enorm schwankenden Ölpreise wird der Neubau auf Acetylen basierenden Produktionsanlagen in Ländern mit großen Kohle- oder Erdgasvorkommen wie China oder Südafrika sehr interessant.

2.3.2.2. Mitsubishi-Kasei-Prozess

Der Mitsubishi-Kasei-Prozess war aufgrund des Einsatzes der vergleichsweise billigeren Olefinen in den 1970er Jahren die erste Konkurrenz zum Reppe-Prozess. Der Ausgangsrohstoff 1,3-Butadien (**2.3.2-5**) wird hauptsächlich durch Steamcracken oder durch Dehydrierung von Butan und 1-Buten gewonnen. In der ersten Stufe wird 1,3-Butadien (**2.3.2-5a**) an einem PdTe/C-Katalysator bei 80 °C und 70 bar mit Essigsäure (**2.3-6**) in der Flüssigphase in einer oxidierenden Atmosphäre zu 1,4-Diacetoxy-2-buten (**2.3.2-7**) umgesetzt. Die anschließende Hydrierung zu 1,4-Diacetoxybutan (**2.3.2-8**) erfolgt bei 60 °C und 50 bar an einem Pd/C-Kontakt. Im dritten Schritt wird 1,4-Diacetoxybutan an einem sauren Ionenaustauscher zu einem Gemisch von 1,4-Butandiol (**2.3.2-4**) und Tetrahydrofuran umgesetzt. Über die Betriebstemperatur und die Verweilzeit kann die Zusammensetzung beeinflusst werden. Die Essigsäure wird zurückgewonnen und der ersten Reaktionsstufe zugeführt (Schema 3).^[29]



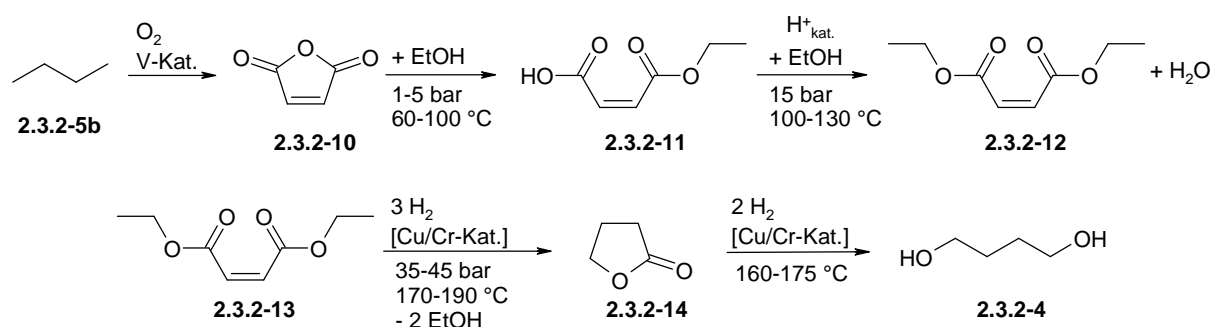
Schema 3: Mitsubishi-Kasei-Prozess zur Synthese von 1,4-Butandiol (**2.3.2-4**) aus 1,3-Butadien (**2.3.2-5**) und Essigsäure (**2.3.2-6**)

Mit diesem Verfahren werden hohe Ausbeuten erzielt und es besteht die Möglichkeit mit dem Katalysatorsystem im letzten Schritt das Verhältnis zwischen BDO und THF zu beeinflussen. Dennoch besitzt dieses Verfahren bis zum heutigen Tage nur einen geringen Prozessanteil. Vermutlich hemmt die technische Reife des Reppe-Verfahrens und die Entwicklung des auf billigem Maleinsäureanhydrid basierenden Davy-Prozesses die Verbreitung des Verfahrens.

2.3.2.3. Davy-Prozess

Der Davy-Prozess wurde in den 1980er Jahren von der Davy Process Technology Limited entwickelt und ist das erste großtechnische Verfahren für die Synthese von BDO ausgehend von Paraffinen. Das Verfahren ist neben dem Reppe-Prozess die wichtigste Syntheseroute aufgrund der kostengünstigen Startmaterialien. Der Prozess lässt sich in zwei Hauptschritte gliedern: Im ersten Schritt wird Maleinsäureanhydrid (MSA) mit Ethanol zu Diethylmaleat (DEM) verestert und im zweiten Schritt DEM zu den Zielprodukten hydriert.

In der ersten Stufe wird das aus Butan (**2.3.2-5b**) hergestellte MSA (**2.3.2-10**) mit Ethanol im Überschuss ohne Anwesenheit eines Katalysators zu Monoethylmaleat (**2.3.2-11**) umgesetzt. Die Bildung des Monoesters verläuft bei 60-100 °C und 1-5 bar mit einer Selektivität über 99%. In der zweiten Stufe erfolgt die Überführung des Monoesters in den Diester an einem starken sauren Ionentauscher bei 100-130 °C und 15 bar. Hierbei werden Umsätze bis 90% erzielt. Die Ausbeute an Diethylmaleat (**2.3.2-12**), welches destillativ von den anderen Stoffen getrennt wird, beträgt um die 99%. Zur Hydrierung wird DEM im Wasserstoffstrom verdampft und an Cu/Cr₂O₃-Katalysator partiell hydriert. Die Hydrierung erfolgt in mindestens 2 Reaktionsstufen. In der ersten Stufe entsteht Dimethylsuccinat, das weiter zu GBL (**2.3.2-14**) reagiert. In der zweiten Stufe wird GBL zu BDO (**2.3-4**) und THF umgesetzt (Schema 4).^[29]

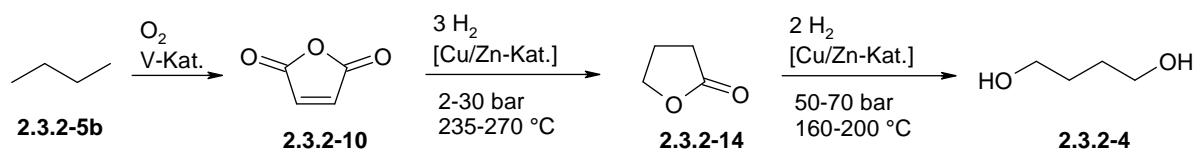


Schema 4: Davy-Prozess zur Synthese von 1,4-Butandiol (**2.3.2-4**) aus MSA (**2.3.2-10**).^[29]

Die Nachteile dieses Prozesses sind der Einsatz toxischer Chromkatalysatoren und die Notwendigkeit das Verfahren bei sehr hohen Wasserstoff/Edukt Verhältnissen von 200-500 zu betreiben.

2.3.2.4. Hydrierung von Maleinsäureanhydrid

Die direkte Hydrierung von MSA stellt eine Alternative zum Davy-Prozess dar. Hierbei kann auf die Veresterung verzichtet werden. Dabei kann durch Variation der Prozessparameter das Produktspektrum von BDO, THF und GBL eingestellt werden (Schema 5). Der Prozess ist in zwei Reihen geschaltet und in Rohr- bzw. Rohrbündelreaktoren durchgeführt. Der Katalysator ist in beiden Reaktionsstufen ein Kupfer-Trägerkatalysator aus 15-80 Gew.-% CuO und 20-85 Gew.-% Träger. Als Träger wird reines ZnO oder ZnO/Al₂O₃ Gemische verwendet. In der ersten Stufe wird MSA (**2.3.2-10**) bei 235-270 °C und 2-30 bar bei Wasserstoff/Edukt-Verhältnissen von 50-100 zu GBL (**2.3.2-14**) umgesetzt. In der zweiten Stufe wird GBL mit bis zu 50 Gew.-% Wasser verdünnt. Die Weiterhydrierung erfolgt bei 160-200 °C und 50-70 bar zu BDO. Es werden maximale Ausbeute von 86 Gew.-% BDO (**2.3.2-4**) erzielt.³⁰



Schema 5: Direkte Hydrierung von MSA zur Synthese von 1,4-Butandiol.^[30]

Ein Vorteil des Verfahrens ist BDO und THF in einem einzigen Verfahrensschritt aus günstig verfügbaren MSA herzustellen. Hierbei ist nur darauf zu achten, dass bei gleichzeitiger Anwesenheit von BDO und Maleinsäure es auch zu polymeren Veresterungsprodukten kommen kann.

2.3.2.5. Weitere Verfahren

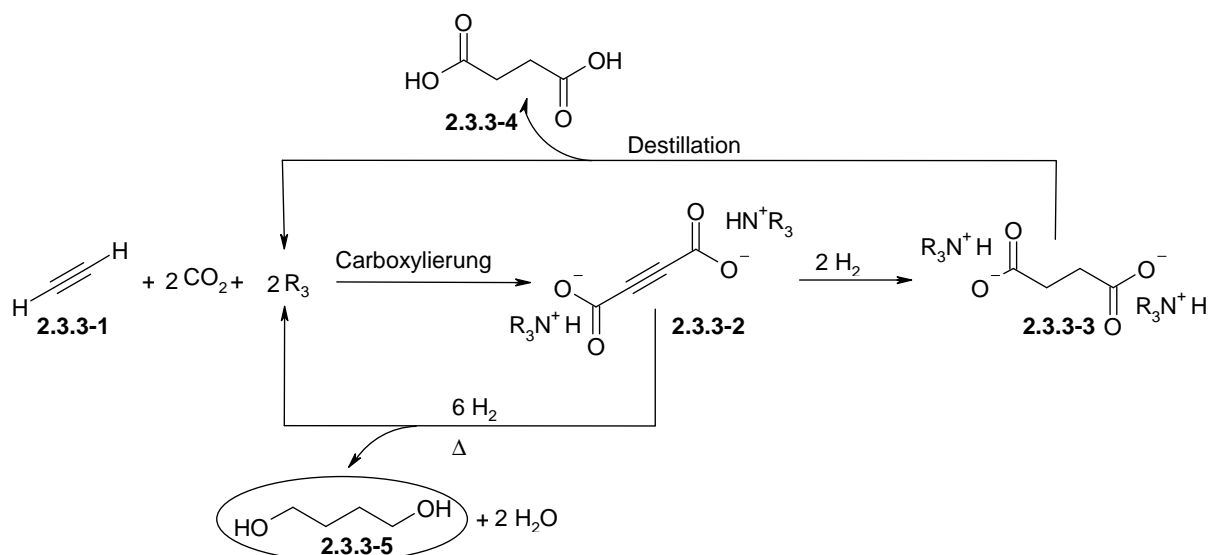
Zudem sind Verfahren ausgehend von Propylenoxid bekannt, welches zum Allylalkohol isomerisiert wird, anschließend zu 4-Hydroxybutanal hydroformuliert und im letzten Schritt zum BDO hydriert wird. Diese Alternative ist jedoch sehr kostenintensiv.^[31,32] Des Weiteren gibt es einen alternativen Prozess zum Mitsubishi-Kasei-Prozess ausgehend von 1,3-Butadien. Hierbei wird 1,3-Butadien partiell zum 3,4-Epoxy-1-buten oxidiert, im zweiten Schritt zum 2-Buten-1,4-diol hydratisiert und im Anschluss zum BDO hydriert. Jedoch werden hierbei bei der Epoxidierung nur geringe Umsätze erhalten und es werden komplexe Katalysatorsysteme für die Hydratisierung benötigt. Neben der Acetoxylierung von 1,3-Butadien lässt sich auch über eine Chlorierung 1,4-Butandiol synthetisieren.^[33]

Ein neuer nachhaltiger Ansatz zur Produktion von BDO ist ein biotechnologischer. Hierbei wird durch Fermentation von Zuckern mit gentechnisch veränderten *E. coli* BDO hergestellt. Hierfür wurde ein Verfahren von der Firma *Genomatica* entwickelt und erstmals im großtechnischen Maßstab von 2.000 Tonnen im Jahr 2012 produziert.^[34] Nach erfolgreicher Lizenzierung produziert seit 2015 die BASF SE als erste Firma biobasiertes PolyTHF^[35] Trotz des nachhaltigen Zugangs zu 1,4-Butandiol muss sich dieses Verfahren erst im großtechnischen Maßstab bewähren, insbesondere im Hinblick auf die Raum-Zeit-Ausbeuten.

2.3.3. Geplante Synthesestrategie zur Darstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂

Aufgrund der zuvor dargelegten großtechnischen Bedeutung der Basischemikalie 1,4-Butandiol und der Tatsache, dass die bisherigen kommerziellen Verfahren deutliche Nachteile aufweisen, wird die Entwicklung einer neuen nachhaltigen, abfallminimierten und umweltfreundlichen Methode angestrebt. Ein Fundament für diese Entwicklungen sollten die in früheren Arbeiten gesammelten Erfahrungen hinsichtlich der Carboxylierung terminaler Alkine mit Kohlenstoffdioxid legen.

Die geplante Syntheseroute verläuft über zwei Stufen. Im ersten Schritt wird Acetylen (**2.3.3-1**) unter Verwendung von Kohlenstoffdioxid und einer Aminbase zweifach zum Intermediat Acetylendicarboxylat (**2.3.1-2**) umgesetzt. Anschließend soll dieses ohne vorheriges neutralisieren zum 1,4-Butandiol (**2.3.3-5**) überführt werden. Hierfür bieten sich zwei Wegen an. Vorteilhaft wäre eine direkte katalytische Hydrierung der Dreifachbindung und des Ammoniumcarboxylats mit elementarem Wasserstoff mit einer anschließenden Rezyklierung der Aminbase. Das einzige Nebenprodukt in dieser Reaktion wäre somit Wasser. Alternativ könnte der zweite Schritt in drei Unterschritte gesplittet werden. Hierbei müsste im ersten Schritt die Dreifachbindung hydriert werden, um ein stabiles Ammoniumcarboxylat zu erhalten. Dieses wird in einer anschließenden Pyrolyse in die freie Bernsteinsäure (**2.3.3-4**) und Aminbase überführt, die ebenfalls rezykliert werden kann. Im Anschluss wird die Bernsteinsäure (**2.3.3-4**) zum gewünschten 1,4-Butandiol (**2.3.3-5**) umgesetzt (Schema 6).



Schema 6: Geplante Syntheseroute für 1,4-Butandiol (2.3.3-5) aus Acetylen (2.3.3-1) und CO_2

Die Verwendung einer rezyklierbaren Base, insbesondere einer Aminbase, ist in der geplanten Syntheseroute ausschlaggebend. Die Vorteile hierbei sind zum einen, dass keine Salzfracht als Abfall im letzten Schritt entsteht. Des Weiteren weisen Ammoniumsalze in organischen Lösungsmitteln höhere Löslichkeiten im direkten Vergleich zu den analogen Alkalimetallsalzen auf und verhindern somit eine Salzbildung, was hinsichtlich des Stofftransportes in industriellen Prozessführungen von großem Vorteil ist. Demzufolge wäre das angestrebte Verfahren den Prinzipien der grünen Chemie gerecht.

Die geplante neue Syntheseroute erfordert den Einsatz von Acetylen, Kohlenstoffdioxid und Wasserstoff als Edukte bzw. Reagenzien. Auf die Eigenschaften und Darstellung der einzelnen Komponenten wird im Folgenden eingegangen.

2.4. Terminale Alkine und Acetylen

2.4.1. Vorkommen, Besonderheiten und Anwendung der Alkine

Alkine gehören den chemischen Verbindungen der Kohlenwasserstoffe an, die mindestens eine C-C-Dreifachbindung als charakteristische funktionelle Gruppe im Molekül tragen. Die Monoalkine bilden eine homologe Reihe der allgemeinen Summenformel $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$. Die Bezeichnung schließt mit der Endsilbe „in“.³⁶ Alkine werden häufig auch mit dem Trivialnamen benannt, z.B. Acetylen für Ethin, das einfachste Alkin der homologen Reihe mit der Summenformel C_2H_2 , oder als Derivate von Acetylen wie z.B. Phenylacetylen.

Die Zahl natürlich Vorkommender Alkine liegt bei etwa 1000 Verbindungen. Hauptsächlich kommen diese als Polyine vor und können aus Pflanzen, Pilzen und Viren isoliert werden.^[37] Beispiele hierfür sind das Capillin (**2.4.1-1**), das eine fungizide (pilztötende) Wirkung besitzt und das Ichthyothereol (**2.4.1-2**) (gr. *ichthyo*, Fisch), das von den eingeborenen Indianervölkern des Amazonasgebietes für Giftpfeile verwendet wird. Eine weitere Klasse natürlich vorkommender Alkine sind die Endiine (**2.4.1-3**). Diese zeigen antibiotische und antikanzerogene Wirkungen. Sie bestehen aus neun- oder zehngliedrigen Ringen, die zwei Dreifachbindungen enthalten („di-in“), und durch eine Doppelbindung voneinander getrennt sind. Einige Endiine befinden sich zurzeit in einer klinischen Erprobung (Abbildung 2).^[38]

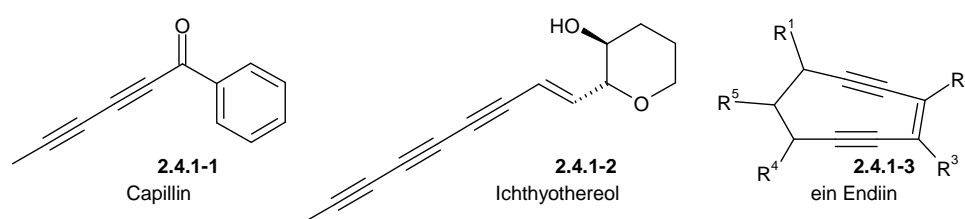


Abbildung 2: Beispiele für natürlich vorkommende Alkine.^[38]

Auch in der Medizin spielen Alkine eine wichtige Rolle und kommen als funktionelle Gruppen in Wirkstoffmolekülen vor. Bekannte Beispiele dafür sind das Schmerzmittel Parsal® (**2.4.1-4**), der Blutdrucksenker Eudatin (**2.4.1-5**)® und das Verhütungsmittel Ovastol® (**2.4.1-6**) (Abbildung 3).^[38]

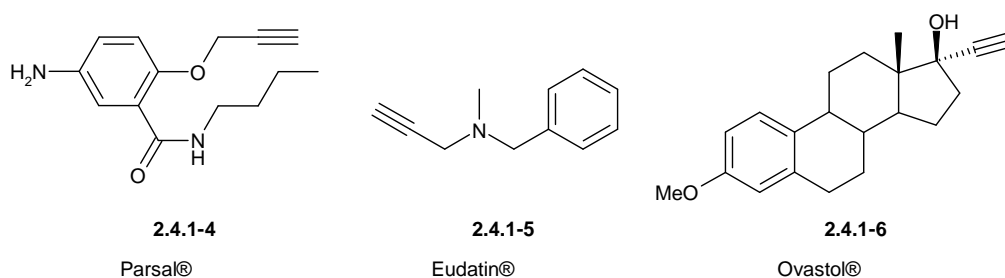


Abbildung 3: Wirkstoffmoleküle mit Alkinen als funktionelle Gruppe.^[38]

Auf der Erde ist Ethin ein reines Syntheseprodukt und konnte bislang nur in der Atmosphäre des Jupiters und im intergalaktischen Raum nachgewiesen werden.^[39]

Ethin und Propin sind die einzigen Alkine, die eine direkte Verwendung in der Industrie finden. Aufgrund ihrer hohen Verbrennungstemperaturen bis zu 3100 °C werden sie unter anderem in Kombination mit Sauerstoff zum Schneiden und Schweißen von Stahlteilen benutzt.

Acetylen zählte lange Zeit zu den wichtigsten Grundstoffen der industriellen organischen Chemie, bis die Petrochemie eine preiswertere Alternative und somit günstigere Ausgangsstoffe zur Verfügung stellte. Hierauf wurden innerhalb weniger Jahre zahlreiche industrielle Basischemikalien von dem Startmaterial Acetylen auf Olefine wie Ethen umgestellt.^[40]

Aufgrund der Prognosen der Erschöpfung der Erdölreserven im Laufe des 21. Jahrhunderts und der besseren Verfahren zur Darstellung von Acetylen aus Kohle und Biogas und den großen Kohlevorräten in China, könnte Acetylen wieder zu den wichtigsten Rohstoffen der chemischen Industrie werden.

Für viele Prozesse ist Acetylen auch heute noch ein bedeutender Rohstoff. So wird dieser zum Beispiel zur Herstellung von 1,4-Butandiol (siehe Kap. 1.3.2.1, Reppe-Prozess), Vinylester und -ether höherer Alkohole und zum Härten von Stahl und in Batterien verwendet.

2.4.2. Physikalische und chemische Eigenschaften von Alkinen

Die kurzkettigen Alkine Ethin, Propin und 1-Butin sind gasförmig, ab 2-Butin bis C₁₄ sind die Alkine flüssig und die höheren Homologen sind fest. Ethin hat die Besonderheit, dass es keinen Siedepunkt besitzt und bei -84 °C sublimiert. Des Weiteren hat Acetylen meist einen etwas unangenehmen Geruch, was auf Verunreinigungen mit Schwefel zurückzuführen ist.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Alkine werden durch ihre Dreifachbindung und deren sp-Hybridisierung bestimmt.

Die lineare Geometrie der C,C-Dreifachbindung in Alkinen wird durch ein sp-hybridisiertes Kohlenstoff erklärt. Die C,C- σ -Bindung kommt durch Endüberlappung zweier sp-Hybridorbitale der bindenden C-Atome zustande; die Überlappung der kompakten sp-Orbitale erklärt den kleinen Atomabstände zwischen den Kohlenstoffatomen (121 pm) und den C,H-Atomen (109 pm). Zwei zusätzliche π -Bindungen entstehen durch seitliche Überlappung der beiden nicht hybridisierten p-Orbitalpaare der Bindungspartner. Insgesamt resultiert eine nahezu zylindrische π -Elektronenverteilung um die C,C-Bindungsachse (Abbildung 4).^[40]

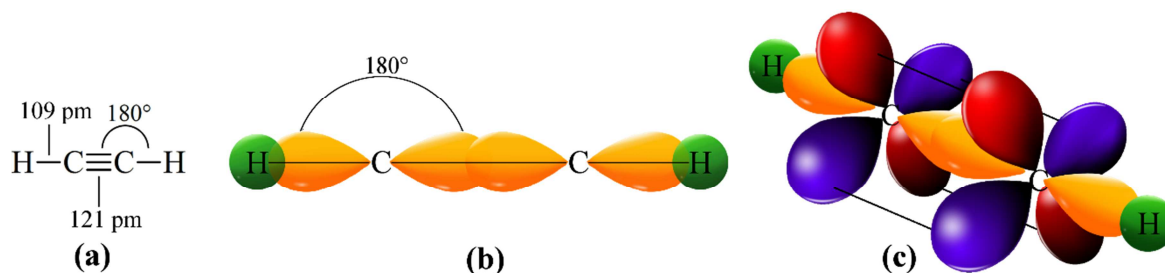


Abbildung 4: Physikalische Eigenschaften von Ethin.^[41]

Aus den beiden π -Bindungen resultiert eine sehr starke C,C-Dreifachbindung (Dissociationsenergie von 962 kJ mol^{-1}), die auch sehr elektronenreich ist und somit leicht mit Elektrophilen reagieren kann.

Eine weitere Besonderheit des Ethins und aller terminaler Alkine ($\text{R-C}\equiv\text{C-H}$) ist ihre C,H-Acidität. Terminale Alkine sind Brønsted-Säuren und können Metallsalze bilden. Diese Acidität versteht sich als eine Folge der kompakten sp-Hybridorbitale: Innerhalb der C,H-Bindung des Alkins befindet sich das bindende Elektronenpaar näher am C-Atom, sodass diese Bindung schwach ionisiert wird. Daher ist der pK_s -Wert von Ethin mit 25 um ein vielfaches kleiner als der von Ethen (44) bzw. Ethan (50) (Abbildung 5).

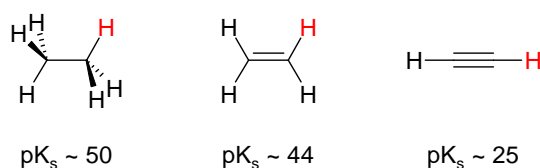


Abbildung 5: Vergleich der C,H-Acidität von Ethan, Ethen und Ethin.^[40]

Unverdünntes Acetylen kann unter Normaldruck schon ab 160 °C zerfallen und detonieren.^[39] Der von Reppe bestimmte Stabilitätsgrenzdruck für reines Acetylen liegt bei 1,4 bar. Daher wird Acetylen als Dissousgas in Stahlflaschen verkauft und darf nicht mit mehr als 1,4 bar entnommen werden.

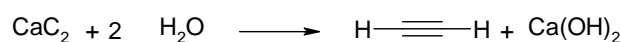
2.4.3. Herstellung von Alkinen

Herstellung von Acetylen

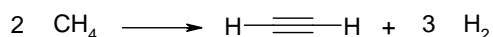
Die erste bekannte Synthese von Ethin, die auch großtechnisch realisiert wurde, wurde 1862 von Friedrich Wöhler beschrieben. Hierbei wird Calciumcarbid mit Wasser hydrolysiert, wobei Acetylen und Calciumoxid entsteht (Schema 7).^[39] Aufgrund des Wandels von Kohle zu Erdöl als primäre Kohlenstoffquelle wurden neue technisch bedeutsame Verfahren zur Darstellung von Acetylen entwickelt. Hierbei spielt die Hochtemperaturpyrolyse (HTP-

Verfahren) von Methan oder leichten bis mittleren Erdölfraktionen im elektrischen Lichtbogen bei Temperaturen über 1400 °C eine bedeutende Rolle.^[29] Nach der Pyrolyse wird das entstandene Gasgemisch schnell auf unter 200 °C abgeschreckt, um die weitere Zersetzung zum elementaren Kohlenstoff und Wasserstoff zu vermeiden. Acetylen fällt dabei relativ verdünnt, d. h. zu etwa 5–20 Vol.-% im Spaltgas an. Es wird durch selektive Lösemittel, wie N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylformamid (DMF), Kerosin, Methanol oder Aceton, aus dem Gasgemisch herausgelöst und in weiteren Stufen gereinigt.^[39] Eine weitere bedeutende Methode ist die Synthese von Acetylen nach dem Sachsse-Bartholomé-Verfahren durch eine partielle Oxidation von Methan. Hierbei werden Sauerstoff und Methan separat auf 500–600 °C vorgeheizt und dann in einem Mischungsverhältnis von 1:2 in einem Brenner zur Reaktion gebracht. Wie im HTP-Verfahren wird das Reaktionsgas mit Wasser oder Quenchöl abgeschreckt und das Acetylen selektiv aus dem Gasgemisch herausgelöst (Schema 7).^[29]

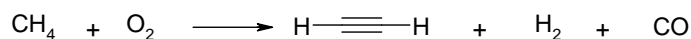
Hydrolyse von Calciumcarbid



Hochtemperaturpyrolyse



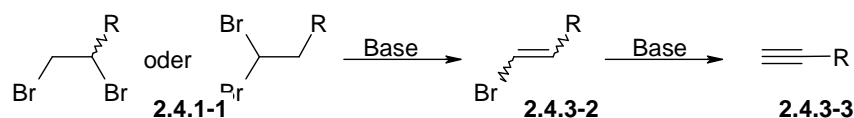
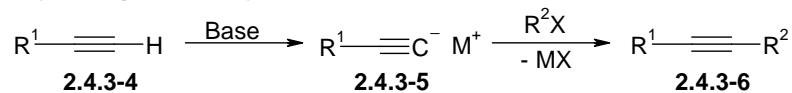
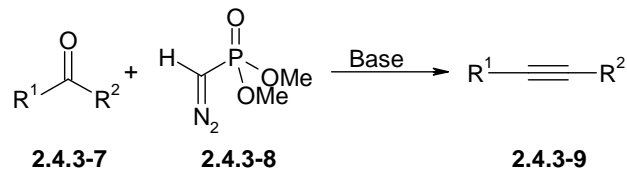
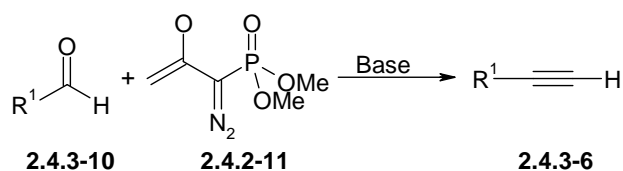
Partielle Oxidation



Schema 7: Darstellung von Acetylen nach verschiedenen Methoden.

Herstellung höherer Alkine

Die höheren homologen Alkine können über eine Reaktionsfolge dargestellt werden. Und zwar zum einen über eine doppelte Dehalogenierung von Dihalogenalkanen (**2.4.3-1**), zum anderen durch Alkylierung von Alkynylanionen (**2.4.3-5**). Ein weiterer Zugang zu den Alkinen wird durch die Seyferth-Gilbert-Homologisierung erhalten. Für basenlabile Aldehyde besteht eine Modifikation dieser Reaktion, indem das Bestmann-Ohiro-Reagens (**2.4.3-11**) eingesetzt wird (Schema 8).

Doppelte Dehalogenierung**Alkylierung von Alkinylanion****Seyferth-Gilbert-Homologisierung****Bestmann-Ohira-Reagenz****Schema 8:** Darstellung von Alkinen nach verschiedenen Methoden.**2.4.4. Klassische Reaktivität von Alkinen**

Alkine können zu einer Vielzahl von Produkten umgesetzt werden, daher sind diese in der organischen Synthesechemie sehr wertvolle Substrate. Sie können zu Alkanen oder Alkenen reduziert werden, elektrophile Additionsreaktionen eingehen (Markovnikov und Antimarkovnikov-Produkt) oder nach der Deprotonierung mit starke Basen wie Alkylolithium- oder Grignardverbindungen deprotoniert und als Alkynyl-Anionen nukleophile Substitutionsreaktionen eingesetzt werden.

Aufgrund der hohen Acidität terminaler Protonen (vlt. Kap. 2.4.2) eignet sich terminale Alkine hervorragend für katalytische Umsetzungen unter Aktivierung der C,H-Bindung. Die starke Affinität der Dreifachbindung an Schwermetalle zu koordinieren, insbesondere mit Kupfer, Silber, Gold und Quecksilber, ermöglicht es die terminalen Protonen zu aktivieren, wodurch die Deprotonierung auch mit schwachen Basen möglich wird. Basierend auf dem Konzept der C,H-Aktivierung wurden diverse katalytische Umsetzungen von Acetylen bzw. von terminalen Alkinen entwickelt. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Cu/Pd-katalysierte Sonogashira-Kupplung terminaler Alkine mit Aryl- oder Vinyl-halogeniden.^[42]

Für großtechnische Prozesse hat sich Ethin als besonders wertvolle Ausgangsverbindung bewährt. In den dreißiger und vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden von Reppe für

die BASF zahlreiche Ethin-basierte Prozesse entwickelt und im großtechnischen Maßstab verwirklicht. Die Explosionsgefahr durch Metallacetylid-Bildung bei erhöhtem Reaktionsdruck und hohen Reaktionstemperaturen konnte dabei erfolgreich minimiert werden. Die Hauptreaktionen dieser Reppe-Chemie sind die Carbonylierung, Ethinylierung, Vinylierung sowie die Cyclisierung.^[39, 43]

Aufgrund der enormen Anzahl moderner Methoden zur Umsetzung von Alkinen werden im Rahmen dieser Doktorarbeit ausschließlich Carboxylierung, Hydrierung und Alkoxylierung terminaler Alkine betrachtet. Neuere Methoden zur Umsetzung von Alkinen haben oft die Zielsetzung, bekannte Reaktivitäten unter deutlich mildereren Reaktionsbedingungen zu verwirklichen und dabei umweltfreundlichere und atomökonomischere Reaktionsführungen zu ermöglichen, um so möglichst viele der zwölf idealen Prinzipien der "Green Chemistry" zu erreichen.

In den nächsten beiden Kapiteln werden Methoden zur Carboxylierung terminaler Alkine und der anschließenden Hydrierung der hierbei entstehenden Propioläsuren zum entsprechenden Alkohol vorgestellt und hinsichtlich der erforderlichen Reaktionsbedingungen, ihrer katalytischen Aktivität und Anwendungsbreite diskutiert.

2.5. Direkte Carboxylierung terminaler Alkine mit CO₂

2.5.1. CO₂ als C1-Baustein in der chemischen Synthese

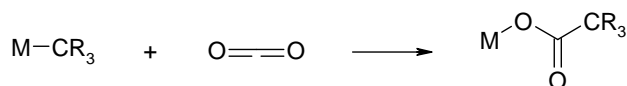
Kohlenstoffdioxid ist ein farbloses, geruchloses und unbrennbares Gas. Es besitzt einen Schmelzpunkt von -57 °C und eine Sublimationstemperatur von -78,5 °C.^[44] Das Kohlenstoff liegt sp-hybridisiert vor und bildet jeweils eine Doppelbindung zu dem entsprechenden Sauerstoffatom aus, was zu einer linearen Molekülgeometrie führt mit einer C,O-Bindungslänge von 116,3 pm. Die C,O-Dissoziationsenergie beträgt 531 kJ mol⁻¹. Aufgrund dessen, dass der Kohlenstoff im CO₂ bereits in seiner höchsten Oxidationsstufe vorliegt und eine hohe Symmetrie aufweist, ist dieses sehr reaktionsträge und nur schwer zu aktivieren.^[45]

Kohlendioxid gehört in freier oder gebundener Form zu den größten Kohlenstoffquellen unseres Planeten. Hierbei wird geschätzt, dass die Gesamtmenge an CO₂ in der Atmosphäre und den Ozeanen 10¹⁴ Tonnen Kohlenstoff entsprechen.^[46] Bei der Photosynthese wird energiearmes CO₂ mit Hilfe des Sonnenlichts in den Pflanzen, genauer den Chloroplasten, mit Wasser zu Kohlenhydraten und Sauerstoff umgesetzt. Auf diese Weise werden jährlich geschätzte 200 Milliarden Tonnen Biomasse produziert. Diese Mengen stellen die

Photosynthese bezüglich der umgesetzten Stoffmenge an die Spitze aller chemischen Syntheseprozesse. Menschen und Tiere geben über die Atmung und den Abbau organischer Substanzen aber im vergleichbaren Umfang CO_2 wieder in die Atmosphäre ab. Dies führt zur Einstellung eines wichtigen ökologischen Gleichgewichts.^[47] Jedoch wird dieses Gleichgewicht seit der industriellen Revolution verlagert, da die atmosphärische Konzentration von CO_2 durch die Verbrennung fossiler Kohlenstoffquellen kontinuierlich steigt. Lag die CO_2 Konzentration vor der Revolution bei 280 ppm, so ist sie bis heute auf über 406 ppm gestiegen.^[48, 49, 50] Um dem Voranschreiten der Klimaerwärmung entgegenzuwirken, werden hierfür viele Lösungsansätze diskutiert bzw. befinden sich bereits in der Umsetzung. Ein Ansatz ist auf erneuerbare Energiequellen wie Wind- oder Sonnenenergie zu wechseln. Jedoch sind diese nicht immer verfügbar und zu Spitzenzeiten sind die Speicherkapazitäten noch nicht effektiv genug, um fossile Brennstoffe komplett zu ersetzen. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Kohlenstoffdioxidabscheidung und -speicherung (CCS: carbon capture and storage) bzw. der Kohlenstoffdioxidabscheidung und -wiederverwendung (CCR: carbon capture and reuse). Hierbei soll aus den Abgasen der Industrie Kohlenstoffdioxid mit Hilfe von Aminwäschen entfernt werden. Anschließend kann dieses entweder dauerhaft unterirdisch (CCS) oder später für industrielle Verwendung in Zwischenlagern (CCR) gespeichert werden.^[51]

Die Verwendung von Kohlenstoffdioxid als C1-Baustein in der chemischen Synthese könnte hierbei ebenfalls einen nachhaltigen Beitrag zur Reduktion der Emissionen liefern. CO_2 gehört zu den preiswertesten und ökologisch wertvollsten Kohlenstoffquellen. Die Verwendung von CO_2 in der chemischen Industrie verursacht durch den EU-Emissionshandel in Form von Umweltzertifikaten einen weiteren Vorteil. Mit diesem Instrument können Kosten nicht nur reduziert werden, sondern es lassen sich sogar Gewinne durch den Verkauf von überschüssigen Umweltzertifikaten erzielen. Diese Aspekte machen die Nutzung des bisherigen Abfallprodukts CO_2 für die chemische Industrie besonders attraktiv. Die Herausforderung hierbei ist nun die Nachteile der thermodynamischen Eigenschaften von CO_2 zu überwinden. Eine nachhaltige Methode ist dabei, übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zu entwickeln, die die erforderliche Aktivierungsenergie einer CO_2 -Umsetzung deutlich herabsetzen und gleichzeitig die Reaktionsgeschwindigkeit steigern können.^[52]

Eine Möglichkeit das CO_2 zu aktivieren ist durch Bindungswinkeländerung die Elektrophilie des Kohlenstoffs zu erhöhen. Dies ist Notwendig, um die Insertion von CO_2 in eine bestehende Metall-Kohlenstoffbindung zu ermöglichen (Schema 9).^[53]



Schema 9: CO₂-Insertion in M-C-Bindung.

CO₂ ist ein schwaches Elektrophil und benötigt ein Lewis-basisches Metallzentrum für die Koordination. Von allen möglichen Koordinationsmodi sind die häufigsten und aus Sicht der Katalyse bevorzugte die σ - Bindung des Metall- und des Kohlenstoffatoms und die π -Koordination einer C=O-Bindung an das Metallzentrum (Abbildung 6).^[54] Ein σ -koordiniertes CO₂ ist zwar literaturbekannt, jedoch schwierig, da die Koordination des CO₂ am Metall durch die Gestalt der Liganden erzwungen wird (Abbildung 6).^[55]

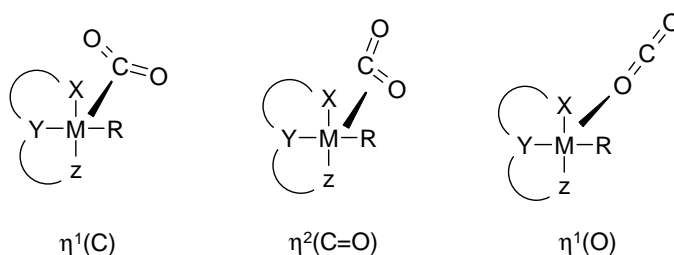
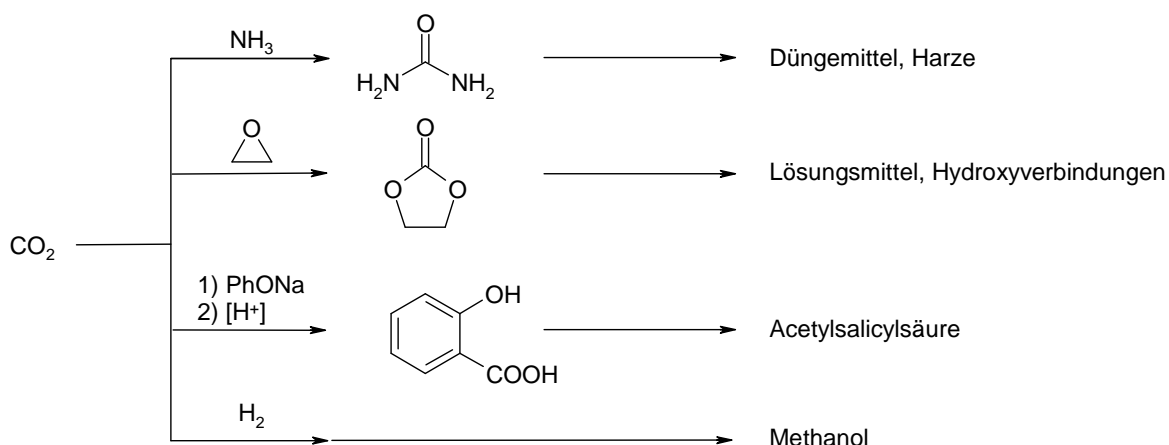


Abbildung 6: Verschieden Möglichkeiten der CO₂ Koordination an Metallkomplexe.

Aufgrund der großen Herausforderungen für Nutzung von CO₂ konnten bisher erst wenige großtechnische Prozesse entwickelt werden, in denen CO₂ als C1-Baustein für die organische Synthese genutzt wird (Schema 10). Jedoch gibt es erfolgreiche Beispiele wie die Synthese von Harnstoff mit einem CO₂-Einsatz von etwa 105 Millionen Tonnen pro Jahr. Des Weiteren wird dieses für die Herstellung von Salicylsäure (90.000 t/a), cyclischer Carbonate (80.000 t/a), Polypropylencarbonat (70.000 t/a) und Methanolsynthese verwendet.^[56] Auch wenn gegenwärtig nur etwas mehr als 110 Millionen Tonnen CO₂ zur Herstellung von Chemikalien verwendet werden – das etwa 1% der jährlichen, rein anthropogenen Abgabe von Kohlenstoffdioxid an die Atmosphäre entspricht – ist dies der richtige Ansatz um Richtung nachhaltiger Nutzung unserer Ressourcen zu gehen.



Schema 10: Verwendung von Kohlenstoffdioxid als C1-Baustein in großtechnischen Prozessen.

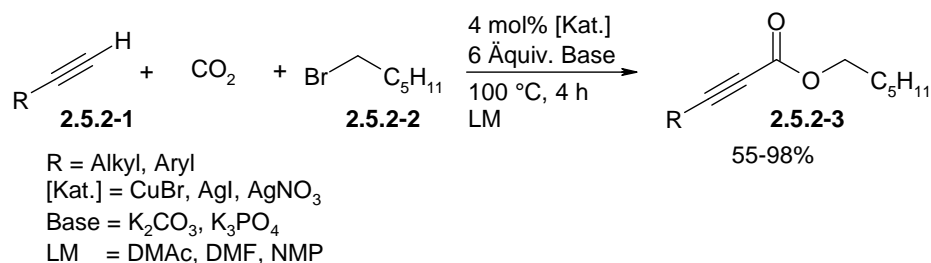
Viele Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Nutzung von CO_2 in der organischen Synthese und es wurden in den letzten Jahren zahlreiche Methoden zur direkten CO_2 -Fixierung entwickelt. Hierfür wurden katalytische Verfahren für die Carboxylierung von organometallischen Verbindungen sowie Epoxiden, die carboxylierende Zyklisierung von Propargylaminen und -alkoholen, die reduktive Carboxylierung von Alkinen und Alkenen, und die Hydrosilylierung von CO_2 entwickelt.^[57, 58] Besonders große Fortschritte konnten bei der Münzmetall-katalysierten direkten C,H Carboxylierung mit CO_2 erzielt werden.^[59] Diese sind die Grundlage für die geplante Synthese von 1,4-Butandiol ausgehend von Acetylen und CO_2 .

2.5.2. Katalytische Carboxylierung terminaler Alkine mit CO_2 unter C,H-Aktivierung

Im Jahre 1974 berichteten Saegusa *et al.*, dass Phenylacetylen in Anwesenheit stöchiometrischer Mengen Cu(I)- und Ag(I)-Salze bereits bei Normaldruck carboxyliert werden kann.^[60] Eine Verschiebung des carboxylierungs/decarboxylierungs-Gleichgewichts zugunsten des gewünschten Produktes konnte erreicht werden, indem der Intermediär gebildete Cu(I)- bzw. Ag(I)-Propiolat-Komplex mit Methyljodid zum korrespondierenden Ester alkyliert wurde. Mit dieser Methode konnten Ausbeuten von 50 - 70% erzielt werden.

In Abwesenheit eines Alkylierungsreagenz kann CO_2 schon bei 35 °C aus dem Cu(I)-Phenylpropiolat-Komplex freigesetzt werden. Der Zusatz von Phosphinliganden begünstigt hingegen die Rückreaktion zum Cu(I)-Phenylpropiolat-Komplex. Es wurde gezeigt, dass dieser Effekt proportional zur σ -Donorstärke und Menge der Phosphinliganden ist. Diese Beobachtungen bildeten den Ausgangspunkt für die Entwicklung effizienterer Katalysatorsysteme.^[61]

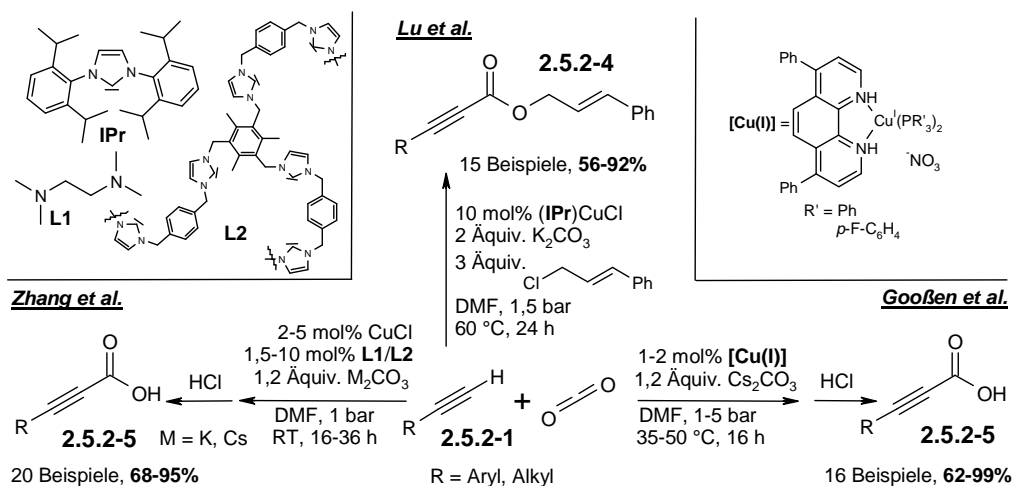
Inoue *et al.* entwickelten 1994 das erste Protokoll für die katalytische C,H-Aktivierung terminaler Alkine (**2.5.2-1**) mit anschließender Carboxylierung zur Propiolsäure.^[62] Der Einsatz einer schwachen Base, deren pK_s-Wert leicht unterhalb der des Alkins liegt, erwies sich dabei als besonders effektiv, da CO₂ so durch Kupfer- oder Silbersalze bereits bei Normaldruck insertiert werden kann (Schema 11).



Schema 11: Erste katalytische Carboxylierung terminalen (**2.5.2-1**) Alkine nach Inoue.^[62]

Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die gebildeten Propiolate ebenfalls als Carbonsäureester aus dem Reaktionsgemisch entzogen werden müssen. Zudem konnten nur wenige Alkine in lediglich moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt werden.

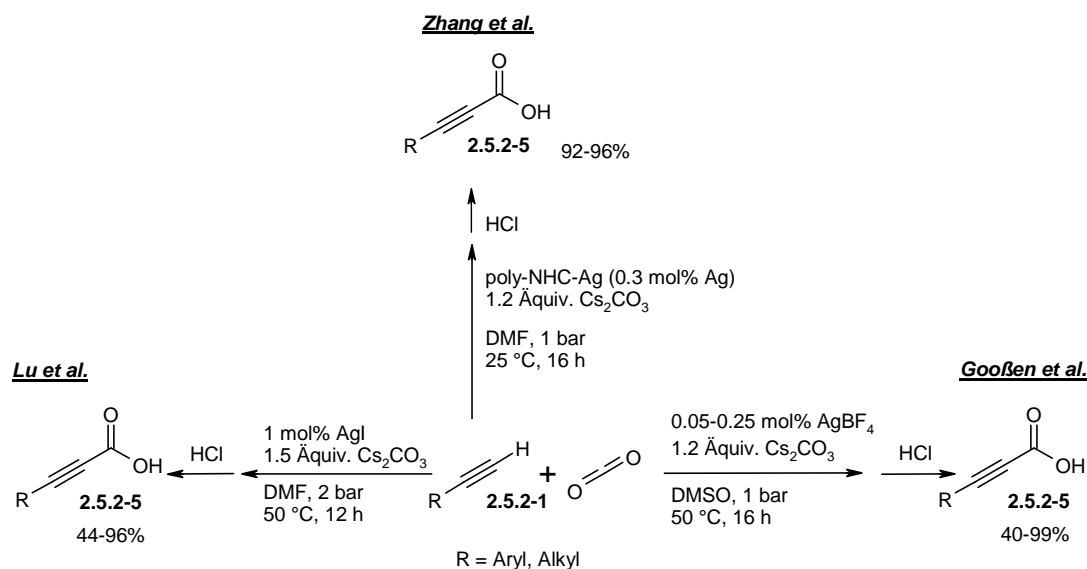
Im Jahr 2010 wurden innerhalb weniger Monate drei verschiedene kupferkatalysierte Protokolle zur direkten Carboxylierung terminaler Alkine (**2.5.2-1**) beschrieben (Schema 12).^[63, 64, 65]



Schema 12: 3 fast zeitlich entwickelte Protokolle zur kupferkatalysierten Carboxylierung terminaler Alkine (**2.5.2-1**) nach Gooßen, Zhang und Lu *et al.*

Alle drei Verfahren nutzen Kupfersalze in Gegenwart von Liganden in katalytischen Mengen. Bei Temperaturen zwischen 25 – 60 °C und CO₂-Drücken von 1 – 5 bar können mit anorganischen Basen aromatische und aliphatische Substrate in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Propiolsäuren umgesetzt werden.

Auf den zuvor von Saegusa^[60] und Inoue^[62] erwähnten Arbeiten aufbauend, wurden wieder innerhalb kürzester Zeit drei Protokolle entwickelt, in denen gezeigt wird, dass auch einfache Silbersalze ohne Liganden in der Lage sind, terminale Alkine (**2.5.2-1**) in Gegenwart milder anorganischer Basen zu den gewünschten Propiolsäuren (**2.5.2-5**) umzusetzen (Schema 13). [66, 67, 68]

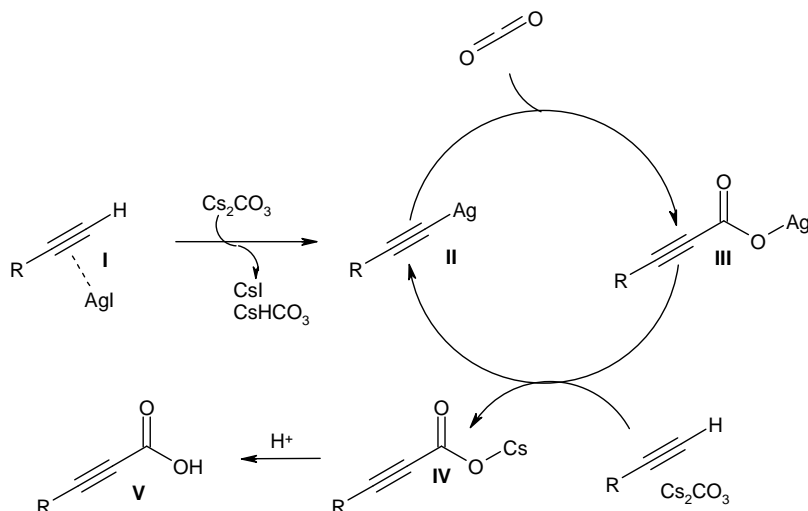


Schema 13: Silberkatalysierte Protokolle zur Carboxylierung terminaler Alkine (**2.5.2-1**) nach Gooßen, Zhang und Lu *et al.*

Erwähnenswert zu dem Protokoll von Gooßen *et al.* ist, dass durch den Einsatz von DMSO als aprotisch-polares Lösungsmittel die katalytische Aktivität von Silbersalzen stark erhöht werden konnte. Es zeigte sich, dass lediglich 500 ppm AgBF_4 für die Carboxylierung der meisten aliphatischen terminalen Alkine bei 50 °C und 1 bar CO_2 ausreichen sind. Die hohe Aktivität dieses Katalysatorsystems könnte mit einem Mechanismus erklärt werden, in dem ein DMSO-umgegebenes Silber(I)-Carbonat die aktive katalytische Spezies darstellt. Eine andere Erklärung wäre die intermediäre Ausbildung von Silber-Nanopartikeln, die sich beim Erhitzen des Silbersalzes in DMSO bilden.^[69]

Im Rahmen der silberkatalysierten Methode von Lu *et al.* wurden um den Reaktionsmechanismus aufzuklären erste mechanistische Studien durchgeführt.^[66] So wurden präformierte Silber(I)phenylacetyliden und Silber(I)phenylpropiolate dargestellt, die als Intermediate des Katalysezyklus vorgeschlagen wurden, und direkt in einer Carboxylierungsreaktion eingesetzt. Ausgehend von diesen Schlüsselintermediaten konnten unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen 80% beziehungsweise 86% Ausbeute an Phenylpropiolsäure erzielt werden. Ferner wurden Markierungsexperimente mit ^{13}C -angereichertem CO_2 durchgeführt. Die auf diese Weise in Gegenwart nichtmarkierter Base

dargestellte Phenylpropionsäure zeigte eine vollständige Anreicherung des ^{13}C -Isotops in der Carboxyl-Gruppe. Somit kann die Carbonatbase als Quelle für die Carboxyl-Gruppe der Phenylpropionsäure ausgeschlossen werden. Mit diesen Untersuchungen in Hand postulierten sie folgenden Reaktionsmechanismus (Schema 14):

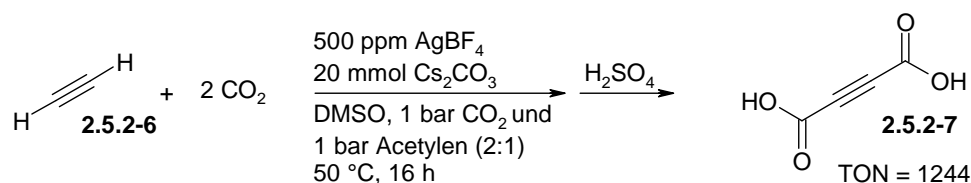


Schema 14: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Carboxylierung terminaler Alkine nach Lu *et al.*

Im ersten Schritt koordiniert das Silberiodid an die elektronenreiche π -Bindung des Alkins. Dadurch wird die C,H-Bindung des Alkins so stark geschwächt, dass das Proton schon mit der schwachen Base Cs_2CO_3 unter Bildung einer Silberacetylid-Spezies (**II**) deprotoniert werden kann. Diese gilt als Schlüsselintermediat der Ag(I)-katalysierten Carboxylierung. Die anschließende Insertion des CO_2 in die Alkin-Silber-Bindung führt zur Ausbildung eines Silber-Carboxylats (**III**). Dieses reagiert sofort mit einem weiteren terminalen Alkin und Cs_2CO_3 zu Cäsiumpropiolat (**IV**) wobei das Silberacetylid (**I**) regeneriert wird. Durch Ansäuern des Cäsiumpropiolats wird die gewünschte Propionsäure (**V**) erhalten.

Acetylen bildet einen Sonderfall als Startmaterial für die katalytische Carboxylierung. Da es als Gas vorliegt, ist es viel schwerer in der Handhabung als die zuvor vorgestellten langkettigen Alkine. Des Weiteren besitzt es zwei terminale C,H-Bindungen und kann somit zwei Mal die Carboxylierung eingehen. Unter den bisher vorgestellten Protokollen war es nicht möglich, Acetylen zur Acetylendicarbonsäure umzusetzen. Eine direkte Carboxylierung von Acetylen mit CO_2 wurde erstmals 2011 durch Gooßen *et al.* beschrieben.^[70] Hierbei konnte gezeigt werden, dass in Gegenwart eines Kupfer-Phenanthrolin-Komplexes bei 5 bar CO_2 -Druck und einer Temperatur von $60\text{ }^\circ\text{C}$ mit nachfolgender Veresterung ein Gemisch aus Acetylendicarbonsäure und Acetylenmonocarbonsäure in Form der *n*-Hexylester erhalten

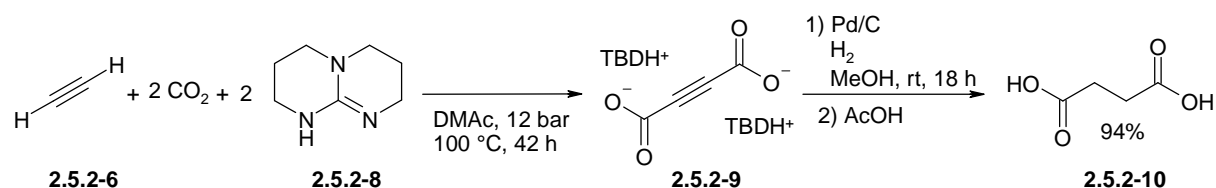
werden konnte. In weiterführenden Arbeiten von Dr. Matthias Arndt konnte das Verfahren soweit optimiert werden, dass bereits mit 500 ppm eines Ag(I)-Salzes in DMSO eine TON von über 1200 für die freie Acetylendicarbonsäure (**2.5.2-7**) erzielt werden können (Schema 15).^[71]



Schema 15: Erste katalytische Carboxylierung von Acetylen (**2.5.2-6**) zur freien Acetylendicarbonsäure (**2.5.2-7**) nach Gooßen.^[71]

Essentiell für dieses Protokoll ist die Verwendung der anorganischen Base Cäsiumcarbonat. Die entstehenden Cäsiumpropiolate sind schwer löslich, sodass diese im Reaktionsmedium ausfallen und somit dem Gleichgewicht zwischen Carboxylierung und Decarboxylierung entzogen werden. Aufgrund dessen wird die Reaktion entsprechend dem Prinzip von Le Chatelier auf die Produktseite verschoben.

Im Jahr 2013 präsentierte Lee *et al.* eine katalysatorfreie Carboxylierung von Acetylen (**2.5.2-6**) mit dem stark basischen Guanidinderivat 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) (**2.5.2-8**).^[72] Das in der Reaktion entstehende Acetylendicarboxylat (**2.5.2-9**) wird im Anschluss mit Pd/C und Wasserstoff direkt zum Succinat hydriert, um einer Zersetzung des Produktes entgegenzuwirken. Die Bernsteinsäure (**2.5.2-10**) kann dabei in einer Gesamtausbeute auf die Base bezogen von 94 % erzielt werden (Schema 16).



Schema 16: Doppelte Carboxylierung von Acetylen (**2.5.2-6**) mit der Base TBD (**2.5.2-8**) und anschließende Hydrierung zur Bernsteinsäure (**2.5.2-10**) nach Lee *et al.*^[72]

Jedoch bringt dieses Protokoll ein großes Gefahrenpotential mit sich. Denn dieses benötigt einen Acetylen-Initialpartialdruck von 3 bar. Aufgrund der großen Explosionsgefahr ist es mit den aktuellen Sicherheitsstandards im Universitätslabor nicht vereinbar. Auch wenn sich TBD auf Grund seines hohen Preises nicht für einen industriellen Einsatz eignet, konnte

hier erstmals gezeigt werden, dass eine Carboxylierung von Acetylen mit einer organischen Aminbase möglich ist.

2.6. Hydrierung

2.6.1. *Klassische Hydrierung/Reduktion von Carbonsäuren*

Es ist meistens von essentiellem Interesse bei Hydrierungen nur eine bestimmte Gruppe in einem Molekül zu hydrieren ohne dabei die anderen Gruppen anzutasten. Genau hierfür wurde eine Vielzahl an Metallen entwickelt, die chemoselektiv die Hydrierungen spezieller Gruppen durchführen. Für die nicht katalytische Reduktion von Carbonsäuren zu Alkoholen hat sich der Einsatz von verschiedenen Hydrid-Reagenzien bewährt. Beispiele hierfür sind verschiedene Lithiumaluminiumhydrid-Verbindungen, Natriumborhydrid in Ethanol, Natriumborhydrid in Kombination mit Lithiumchlorid, Aluminiumhydrid, die Kombination aus Natriumborhydrid und Aluminiumchlorid, oder auch Natriumdiethyldihydroaluminat.^[73] Klare Nachteile der Hydrierung mit Metallhydrieren sind, dass diese sehr teuer sind, deren Einsatz in stöchiometrischen Mengen erfolgen muss und bei der Umsetzung sehr viel Abfall als Salzfracht anfällt. Daher ist sowohl aus ökologischer als auch ökonomischer Sicht eine katalytische Hydrierung mit elementarem Wasserstoff wünschenswert.

2.6.2. *Katalytische Hydrierung von Alkinen und Carbonsäuren mit elementarem Wasserstoff*

2.6.2.1. *Eigenschaften und Darstellung von Wasserstoff*

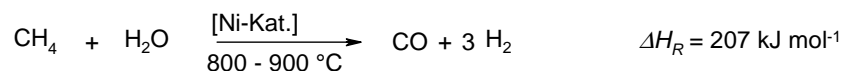
Wasserstoff ist das kleinste aller Atome und nimmt unter den Elementen eine Ausnahmestellung ein, da es zu keiner Gruppe des Periodensystems gehört. Es ist ein farbloses und geruchloses Gas. Die Elektronenhülle besteht aus einem einzigen Elektron, die Elektronenkonfiguration ist $1s^1$. Verglichen mit den Alkalimetallen, den anderen s^1 -Elementen, hat Wasserstoff eine doppelt so hohe Ionisierungsenergie und eine wesentlich größere Elektronegativität. Es ist ein typisches Nichtmetall. Da Wasserstoffatome nur ein Valenzelektron besitzen, können sie auch nur eine kovalente Bindung ausbilden. Im elementaren Zustand tritt Wasserstoff als zweiatomige H_2 -Moleküle auf, in denen die H-Atome durch Überlappung der $1s$ -Orbitale und eine daraus resultierende σ -Bindung aneinander gebunden sind.^[74] Die Dissoziationsenergie beträgt 436 kJ mol^{-1} . Der Bindungsabstand der beiden Wasserstoffatome im Molekül beträgt 74.2 pm .

Wasserstoff wird aus fossilen Rohstoffen (Erdgas, Erdöl und Kohle) oder durch Elektrolyse von Wasser gewonnen, dabei überwiegen Erdöl mit 48 % und Erdgas mit 30 % als Rohstoffquelle. Aus Kohle werden 18 % Wasserstoff erzeugt und 4 % stammen aus der Elektrolyse.^[75]

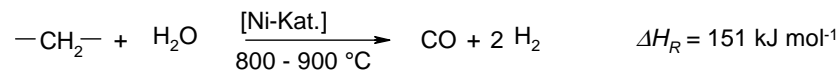
Die Herstellung von Wasserstoff aus fossilen Rohstoffen unterscheidet sich in ihren ersten Stufen nicht von der Synthesegasherstellung. Eine Möglichkeit zur Wasserstofferzeugung ist Edgas oder leichte Erdöldestillate bei Temperaturen oberhalb von 800 °C mit Wasserdampf umzusetzen. Hierbei entsteht ein Gemisch aus Wasserstoff und Kohlenmonoxid, das als Synthesegas bezeichnet wird. Dieser zugrundeliegende Prozess nennt sich Wasserdampfspaltung (steam reforming) und verläuft allotherm. Außerdem gibt es auch noch die Möglichkeit durch partielle Verbrennung mit Luftsauerstoff in einem autothermen Spaltprozess den gewünschten Wasserstoff zu erzeugen (Abbildung 7).

Steamreforming

- von Methan:



- von Kohlenwasserstoffen



Partielle Oxidation

- von Kohlenwasserstoffen

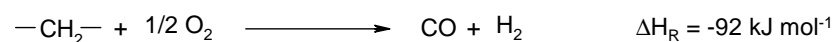


Abbildung 7: Herstellung von Wasserstoff aus fossilen Rohstoffen.^[75]

Des Weiteren kann Synthesegas durch die Kohlevergasung mit Wasserdampf und Sauerstoff hergestellt werden. Durch eine partielle Verbrennung der Kohle wird die benötigte Energie zur endothermen Reaktion der Wasserstoffbildung geliefert (Abbildung 8).^[75]

Kohlevergasung

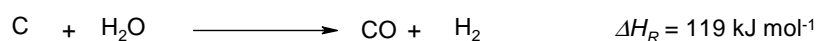
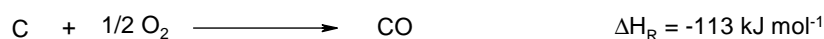


Abbildung 8: Synthesegasherstellung aus Kohle.^[75]

Um das Kohlenmonoxid aus dem Synthesegas zu entfernen und eine weiteres Äquivalent Wasserstoff zu erhalten, wird entsprechend der Wassergas-Shift-Reaktion eine CO-Konvertierung mit Wasserdampf zu CO₂ und Wasserstoff durchgeführt (Abbildung 9).

CO-Konvertierung

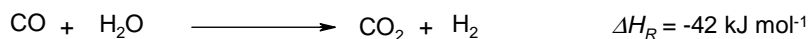
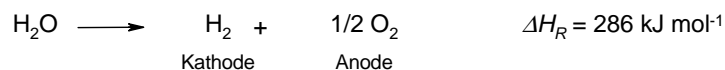


Abbildung 9: CO-Konvertierung zur Gewinnung einer weiteren Äquivalente Wasserstoff.

Das entstandene Kohlenstoffdioxid kann anschließend durch eine Druckwäsche entfernt und der Wasserstoff durch fraktionierte Kondensation isoliert werden.

Ein nachhaltiger Weg, um Wasserstoff zu erzeugen und hierfür keine fossilen Rohstoffe zu verbrauchen, ist die Wasserstofferzeugung durch Wasserelektrolyse (Schema 17). Hierbei entsteht Wasserstoff und Sauerstoff in sehr reiner Qualität. Jedoch ist diese Reaktion stark endotherm und benötigt eine hohe Energiezufuhr ($\Delta H_R = 286 \text{ kJ mol}^{-1}$).

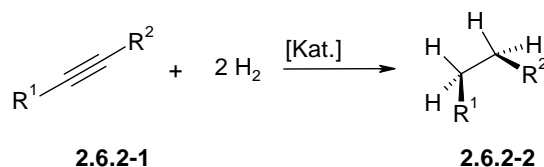


Schema 17: Wasserstofferzeugung durch Elektrolyse.^[75]

Für die elektrolytische Wasserstoffherstellung ist es sinnvoll diese mit erneuerbaren Stromerzeugern zu koppeln. Zum Beispiel könnte bei einer hohen Produktion von Strom von Wind- oder Solaranlagen und gleichzeitiger geringer Nachfrage die überschüssige Energie für die Wasserelektrolyse genutzt werden und somit in Wasserstoff gespeichert werden. Dieses könnte dann entweder direkt in das Erdgasnetz eingespeist werden oder nach einer Transformation in Form von Methan gespeichert werden.^[76]

2.6.2.2. Katalytische Hydrierung von Alkinen zu Alkanen

In der Literatur ist eine ganze Reihe von katalytischen Beispielen für die Hydrierung von Alkinen zu Alkanen bekannt. Schon unter milden Bedingungen wie Raumtemperatur und geringe Wasserstoffdrücke werden sehr gute Ausbeuten erzielt. Des Weiteren besitzen die Katalysatorsysteme eine große funktionelle Gruppentoleranz. Die Addition des Wasserstoffs an die ungesättigte Verbindung (**2.6.2-1**) erfolgt dabei in cis-Stellung (Schema 18).^[77]



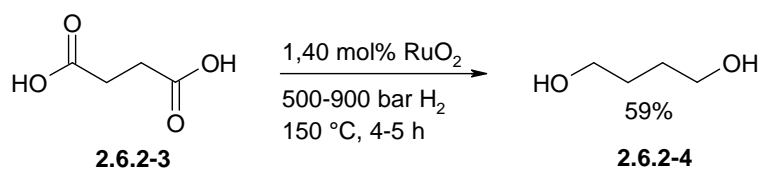
Schema 18: Katalytische Hydrierung von Alkinen zu den gesättigten Alkanen.

Für die Hydrierung der ungesättigten Verbindungen haben sich insbesondere heterogene Katalysatoren bewährt. Vertreter hierfür sind zum Beispiel Palladium auf Aktivkohle, Raney-Nickel, Platin, Rhodium, Ruthenium und Zinkoxid und Kombinationen dieser auf verschiedenen Trägermaterialien.^[77]

2.6.2.3. Katalytische Hydrierung von Carbonsäuren

Erste katalytische Hydrierungen freier Carbonsäuren zu den entsprechenden Alkoholen wurden in den 1930igern im Rahmen der Fettsäurechemie entwickelt. So ist es den Gruppen von Schrauth und Normann gelungen, Verfahren für die Hydrierung langkettiger Fettsäuren zu den korrespondierenden Alkoholen mit Kupfer- oder Nickelkatalysatoren bei über 300 °C und Wasserstoffdrücken von 200 - 250 bar erfolgreich umzusetzen.^[78] Basierend auf diesen Kenntnissen wurden in den nächsten Jahren zahlreiche Verfahren ebenfalls zur Hydrierung von Fettsäuren zu den Alkoholen entwickelt. Hierbei kamen vor allem Kupfer-Chrom, Kupfer-Cadmium, Kupfer-Kobalt-Nickel-Legierungen oder Legierungen mit einem Metall aus der Eisengruppe zum Einsatz.^[79]

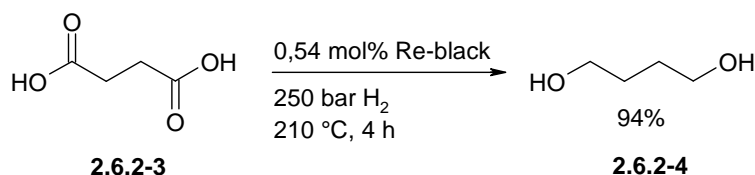
Carnahan veröffentlichte 1955 das erste Beispiel für die Hydrierung kurzkettiger Carbonsäure und Disäuren zum entsprechenden Alkohol.^[80] Hierbei wurden Ruthenium(IV)oxid oder Ruthenium auf Aktivkohle als Katalysator bei Wasserstoffdrücken von 500 - 900 bar und Temperaturen bei 150 °C eingesetzt. Somit konnte beispielsweise die Succinsäure (**2.6.2-3**) zum 1,4-Butandiol (**2.6.2-4**) in 59% umgesetzt werden (Schema 19).



Schema 19: Katalytische Hydrierung von Succinsäure (**2.6.2-3**) zum BDO (**2.6.2-4**) nach Carnahan.^[80]

Broadbent veröffentlichte Ende der 1950iger Jahre neue Erkenntnisse zur Hydrierung von freien Säuren zu den entsprechenden Alkoholen.^[81] Mit einem Rhenium-Black-Katalysator

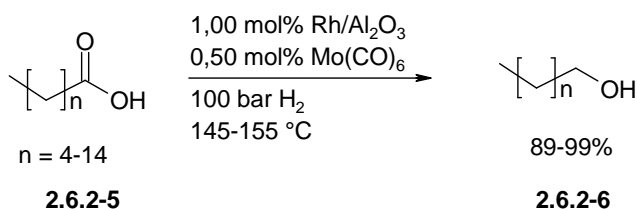
konnten mehrerer Beispiele bei einer Temperatur von 150 °C und Wasserstoffdrücken von 250 bar in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden (Schema 20).



Schema 20: Katalytische Hydrierung von Succinsäure (**2.6.2-3**) zum BDO (**2.6.2-4**) nach Broadbent^[81]

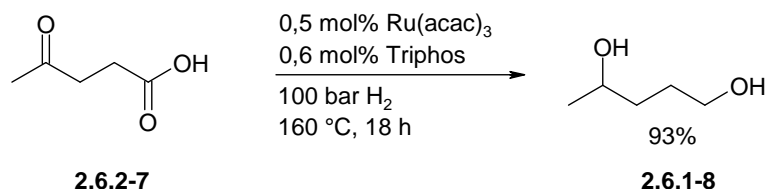
Es ist deutlich zu erkennen, dass die bisher vorgestellten Methoden für die Hydrierung sehr harsche Bedingungen benötigen. Damit eingehende wird ein hoch komplizierter apparativer Aufwand notwendig sein und somit entstehen sehr hohe Produktionskosten.

Fuchikami *et al.* entwickelte ein Verfahren, wonach sich effektive Katalysatorsysteme durch Kombination eines Übergangsmetalls aus Gruppe 8 bis 10 (insbesondere Rhodium, Ruthenium, Palladium und Platin) sowie eines aus Gruppe 6 oder 7 (insbesondere Rhenium, Molybdän, Wolfram) ergaben und somit die Hydrierung der Carbonsäuren zu den entsprechenden Alkoholen unter milderen Bedingungen ermöglichten.^[82b] Unter Bedingungen von 150 - 170 °C und 100 bar Wasserstoffdruck lassen sich aliphatische Carbonsäuren (**2.6.2-5**) in sehr guten Ausbeuten zu den korrespondierenden Alkoholen (**2.6.2-6**) umsetzen (Schema 21). Aromatische Verbindungen werden unter diesen Bedingungen komplett zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen hydriert.



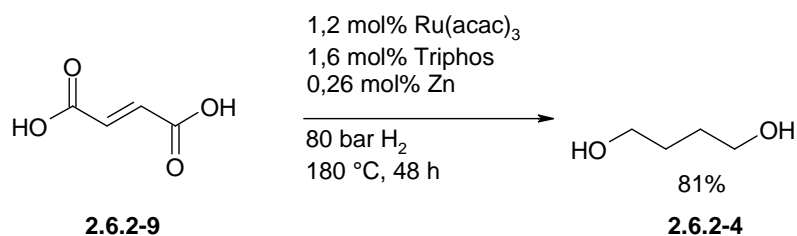
Schema 21: Katalytische Hydrierung aliphatischer Carbonsäuren (**2.6.2-5**) nach Fuchikami.^[82b]

Die Arbeitsgruppe von Leitner berichtete 2010, dass Lävulinsäure (**2.6-7**), die der Acetylendicarbonsäure strukturell verwandt ist, mit einem Katalysatorsystem aus Ru(acac)₃ und dem Liganden Triphos bei einem Wasserstoffdruck von 100 bar und 160 °C Reaktionstemperatur zum Diol (**2.6-8**) reduziert werden kann (Schema 22).^[83] Genauer betrachtet wird aber in diesem System das intermediär gebildete γ -Valerolacton hydriert, wodurch die Hydrierung erleichtert wird.



Schema 22: Reduktion der Lävulinsäure (2.6.2-7) zu 1,4-Pentandiol(2.6.2-8) nach Leitner.^[83]

Fast zeitgleich wurde in der Arbeitsgruppe von Frediani ein zum Katalysatorsystem von Leitner analoges System entwickelt, das in der Lage ist Fumarsäure zum Butan-1,4-diol zu reduzieren.^[84] Durch den Zusatz von Zink und Methanol als Lösungsmittel, konnte die Fumarsäure bei 80 bar Wasserstoffdruck und 180 °C Reaktionstemperatur nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden in eine Ausbeute von 81% erreicht werden (Schema 23).



Schema 23: Reduktion der Fumarsäure (2.6.2-9) zu Butan-1,4-diol (2.6.2-4).^[84]

Auch in dieser Reaktionssequenz wird mit Methanol intermediär der Ester gebildet, was die Hydrierung wieder erleichtert.

Letztes Jahr konnte Elsevier und de Bruin ein homogen katalysiertes Kobalt-System für die Hydrierung freier Carbonsäuren zu den entsprechenden Alkoholen entwickeln. Mit $\text{Co}(\text{BF}_4) \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ als Katalysator, dem Liganden Triphos und dem Lösungsmittel THF konnten bei 80 bar Wasserstoffdruck und 100 °C aromatische, lang- und kurzkettige aliphatische freie Carbonsäuren zu den korrespondierenden Alkoholen in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden.^[85] In einem Beispiel wurde gezeigt, dass sich mit diesem System auch die freie Succinsäure zum 1,4-Butandiol hydrieren lässt. Nachteil dieser Methode ist jedoch die Selektivität. Im Beispiel der Succinsäure wird das GBL in einem 1:3 Gemisch zum BDO erhalten.

3. Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war es, neue katalytische Methoden für nachhaltige organische Synthesen zu entwickeln. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Synthese von C4-Basischemikalien ausgehend von Acetylen und Kohlenstoffdioxid, um somit eine nachhaltige Nutzung für das Treibhausgas zu schaffen.

Im ersten Teilprojekt sollte im Rahmen eines Forschungs- und Entwicklungsprojekts mit der BASF SE eine neue katalytische Methode zur Synthese von 1,4-Butandiol ausgehend von Acetylen und CO₂ entwickelt werden. Hierbei galt es zunächst an dem Modellsubstrat Phenylacetylen die Durchführbarkeit der geplanten Reaktionssequenz zu zeigen und im Anschluss auf das Zielsubstrat Acetylen zu übertragen. Die Herausforderung hierbei ist es, Reaktionsbedingungen für die beide Teilschritte – die Carboxylierung und die Hydrierung – zu finden, die miteinander kompatibel sind und kein Aufarbeitungsschritt benötigen. Des Weiteren ist für eine nachhaltige Synthese essentiell, dass die für die Carboxylierung notwendige Base nach der Hydrierung rezykliert und in den Prozess wieder eingespeist werden kann, um keinen Abfall zu erzeugen.

In einem weiteren Projekt sollte eine basenkatalysierte, kostengünstige und metallfreie Carboxylierung mit anschließender Alkoxylierung terminaler Alkine entwickelt werden, die Zugang zu biologisch aktiven (*E*)- β -Methoxyacrylaten ermöglicht. Dabei sollte die als Nebenreaktion stattfindende Ketalbildung komplett unterdrückt werden. Abschließend sollte die Anwendungsbreite der Reaktion anhand repräsentativer Verbindungen bestimmt werden.

Des Weiteren sollte eine katalytische Methode für die selektive Hydrierung von Fettsäuren, Fettsäureestern und Triglyceriden zu den entsprechenden Ethern entwickelt werden. Damit sollte ein nachhaltiger Zugang zu den industriell bedeutenden langkettigen unsymmetrischen Alkylethern aus nachwachsenden Rohstoffen geschaffen werden, wobei durch Ruthenium-Katalyse molekularer Wasserstoff als abfallarmes und kostengünstiges Reduktionsmittel genutzt werden sollte.

Im letzten Teilprojekt sollte basierend auf den Arbeiten in unserer Gruppe zu Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung eine effiziente Methode für die Sandmeyer-analoge Einführung von CF₃-Gruppen mit Anilinen als Startmaterial entwickelt werden. Hierbei sollte im ersten Schritt eine *in situ* Diazotierung erfolgen und im Anschluss

die CF₃-Gruppe eingeführt werden. Anschließend sollte die Anwendungsbreite der Reaktion anhand repräsentativer Verbindungen bestimmt werden.

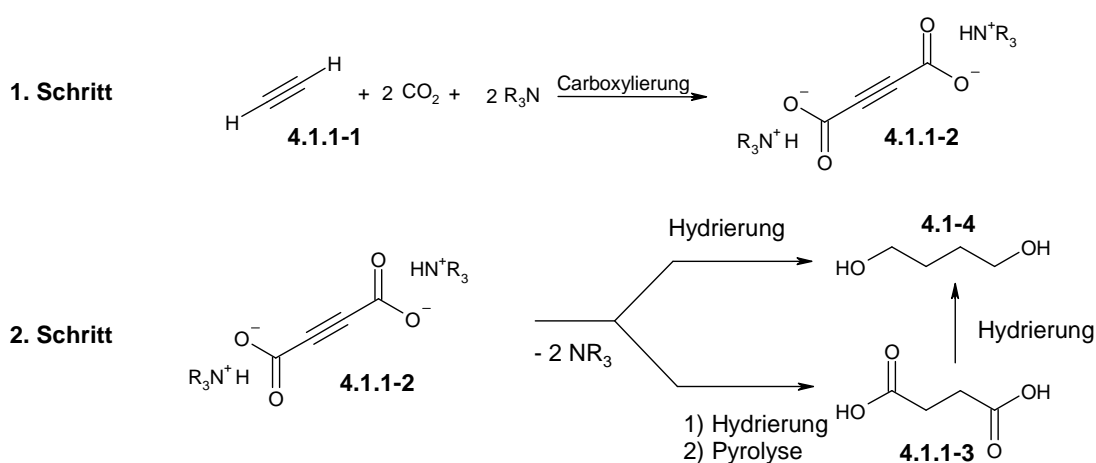
4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Neue nachhaltige Syntheseroute von 1,4-Butandiol ausgehend von Acetylen und CO₂

Die hier beschriebenen Arbeiten entstammen einem Forschungs- und Entwicklungsprojekt mit der BASF SE und sind Grundlage für eine Patentmeldung.

4.1.1. Hintergrund

Um eine neue katalytischen Methode zur Synthese von Butan-1,4-diol ausgehend aus Acetylen (**4.1.1-1**) und Kohlenstoffdioxid entwickeln zu können, wurde dieses große Projekt in Teilschritte aufspalten. Hierfür sollte im ersten Schritt ein Katalysatorsystem für die Carboxylierung von Acetylen erarbeitet werden, das in Gegenwart schwacher Aminbasen TON von mindestens 50 erzielt. Anschließend sollten zwei verschiedene Katalysatorsysteme für die Reduktion der Acetylendicarbonsäure entwickelt werden. Zum einen sollte die Dreifachbindung zum thermisch stabilen Dicarboxylat der Bernsteinsäure reduziert werden. Anschließend sollte untersucht werden, ob die Base bei der destillativen Abtrennung der Bernsteinsäure (**4.1.1-3**) rückgewonnen werden kann. Zum anderen sollte ein Katalysatorsystem für die komplette Reduktion des Acetylendicarboxylats (**4.1.1-2**) zur Grundchemikalie Butan-1,4-diol (**4.1.1-4**) entwickelt werden um somit einen direkten und umweltfreundlichen Zugang zu schaffen (Schema 24).



Schema 24: Neuer Syntheseweg zu Butan-1,4-diol ausgehend von Acetylen und CO₂.

Die große Herausforderung dieser geplanten Synthesestrategie besteht in den gegenläufigen Effekten für die Carboxylierung und Hydrierung in Bezug auf die Basenstärke der eingesetzten Base. Wird im ersten Schritt die Carboxylierung des Acetylens betrachtet, ist hierfür die Deprotonierung der terminalen Protonen und somit die Bildung des Acetylid-Anions essentiell. Das eingesetzte Amin muss daher eine ausreichend hohe Basizität aufweisen, um die Deprotonierung einzuleiten. Der Schritt der Carboxylierung favorisiert daher eine möglichst starke Base. Wird der zweite Schritt, die Hydrierung des gebildeten Ammoniumcarboxylats betrachtet, hängt dessen Durchführbarkeit stark von der thermodynamischen Stabilität des Ammoniumcarboxylats ab. Diese nimmt mit steigender Basizität zu, sodass die thermodynamischen Verhältnisse dieser Reaktion zunehmend ungünstiger werden. Der Schritt der Hydrierung bevorzugt demzufolge möglichst schwache Basen.

Zu Beginn meiner Promotion war es bekannt, dass die Carboxylierung von Acetylen unter Verwendung der starken organischen Aminbase DBU ($pK_s^{\text{MeCN}} = 24.3$) durchgeführt werden kann.^[86] Die katalytische Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten war bis dato noch nicht bekannt, jedoch die Hydrierung der freien Carbonsäuren ($pK_s^{\text{MeCN}} = \sim 4.5$). Somit liegt eine große Differenz zwischen den geeigneten pK_s -Werten beider Teilreaktionen vor. Das Ziel für die Umsetzung der geplanten Synthesestrategie besteht darin, eine Überlappung der pK_s -Werte in beiden Schritten in einem pK_s -Bereich von ca. 20 zu erzielen (Abbildung 10).

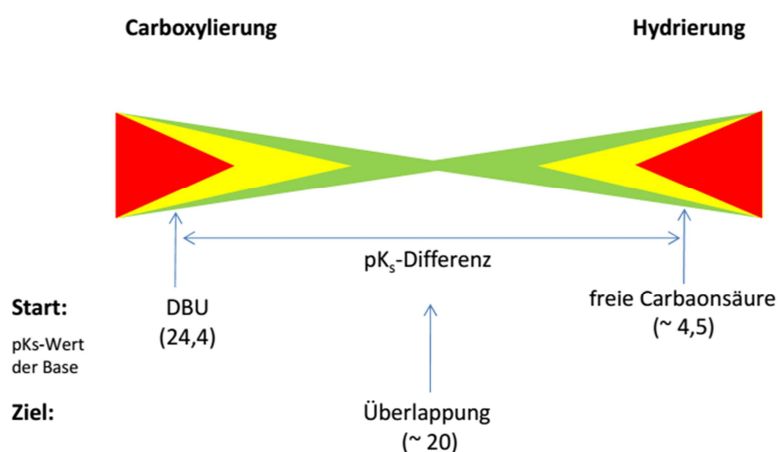


Abbildung 10: Herausforderung der geplanten Synthesestrategie bezüglich des pK_s -Wertes.

Die Arbeiten wurden in gleichen Teilen zusammen mit Dipl. Chem. Timo Wendling durchgeführt. Mein erstes Promotionsjahr und die Diplomarbeit vom Herrn Wendling haben

sich teilweise überschneiden.^[86] Passagen, die bereits in der Diplomarbeit festgehalten wurden, sind auch als solche gekennzeichnet.

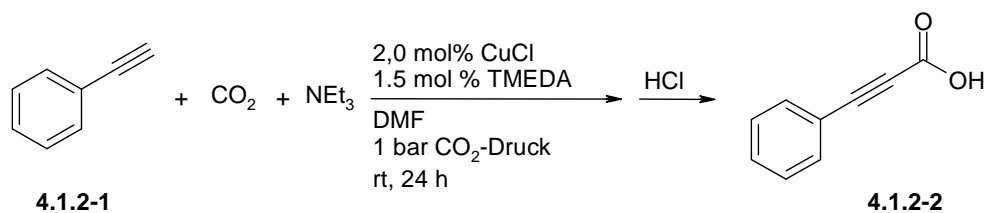
4.1.2. Verfahrensentwicklung für die Carboxylierung von Acetylen an einem Modellsubstrat

Die katalytische Carboxylierung von Acetylen mit CO₂ sollte in Gegenwart einer schwachen organischen Aminbase zuerst an einem Modellsubstrat erarbeitet werden. Die Überlegungen hierfür waren folgende: Ein langkettiges terminales Alkin liegt in der flüssigen Phase vor und ist somit leichter handzuhaben als das gasförmige Acetylen. Des Weiteren ist das bei der Carboxylierung entstehende Propiolat langkettiger Alkine stabiler als das von Acetylen. Da die Reaktion reversibel ist, besteht die Gefahr der Decarboxylierung des Zwischenproduktes. Des Weiteren ist nach der Veresterung des Propiolats bei langkettigen Alkinen (für das Acetylendicarboxylat konnte in Testreaktionen keine quantitative Veresterung erzielt werden) die Analytik mittels GC für eine Methodenentwicklung effektiver. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse sollten im Anschluss auf das Zielsubstrat Acetylen adaptiert werden.

Bei der Verwendung von Aminbasen für die Carboxylierung muss mit zwei Effekten gerechnet werden. Zum einen bilden Amine mit CO₂ Carbamate, die eine geringere Basizität aufweisen als die freien Amine. Zum anderen wird aber hierdurch die CO₂-Konzentration in der Lösung erhöht und das CO₂ liegt in einer aktivierten Form vor und ist für einen nukleophilen Angriff verfügbar.^[87] In den Arbeiten von Endo *et al.* konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Tetrahydropyrimidine unter CO₂-Zufuhr bei Raumtemperatur dieses binden und bei Erhöhung der Temperatur und unter Stickstoff-Zufuhr vollständig wieder freisetzen können.^[87c]

Die Durchführbarkeit der Carboxylierung terminaler Alkine mit CO₂ in Gegenwart organischer Basen wurde bereits mit den starken Aminbasen DBU und TBD gezeigt.^[71, 72, 86] Das Hauptaugenmerk des Forschungsprojekts galt nun der Findung einer günstigen, thermisch stabilen Aminbase mit einem pK_s-Wert um die 20.

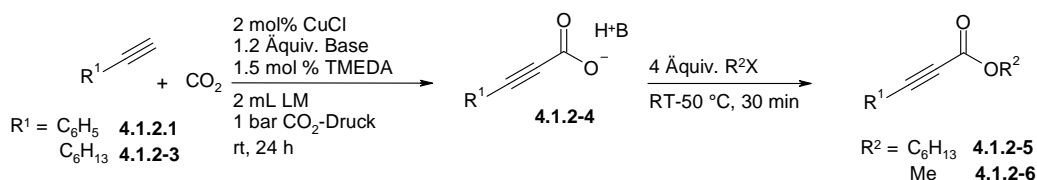
Nach einer aufwendigen Literaturrecherche bezüglich Carboxylierung terminaler Alkine in Gegenwart von Aminbasen sind wir auf ein Protokoll von Zhang *et al.* gestoßen, in dem in der Supporting Information gezeigt wurde, dass die Carboxylierung von Phenylacetylen (**4.1.2-1**) mit Triethylamin eingeleitet werden kann (Schema 25).^[88]



Schema 25: Katalytische Carboxylierung von Phenylacetylen (**4.1.2-2**) mit der Base Triethylamin.^[88]

Dieses Protokoll war genau die Zielreaktion, die wir an unserem Modellsubstrat Phenylacetylen erreichen wollten. Bei der Nachstellung dieser Methode konnten wir jedoch keine Produktbildung beobachten (Tabelle 5, Eintrag 1). Basierend auf dem in der Arbeitsgruppe Goosen bestehenden Wissen bezüglich Carboxylierung terminaler Alkine wurden weitere Parameter untersucht um dieses Protokoll reproduzieren zu können.

Tabelle 5: Reproduktion des Protokolls von Zhang et al.^[88]



Eintrag	Substrat	Base	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	Phenylacetylen	Triethylamin	DMF	0
2	“	“	PC	0
3	“	“	DMSO	0
4	“	Cs ₂ CO ₃	DMF	0
5	“	K ₂ CO ₃	“	0
6	Oktin	Triethylamin	“	0

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,00 mmol Alkin, 2,00 mol% CuCl, 1,20 mmol Base, 2,00 mL LM, 25 °C, 24 h. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analyse des Methyl- bzw. *n*-Hexylpropiolsäureesters hergestellt durch Zugabe von 4,00 mmol 1-Bromhexan bzw. 4,00 Äquivalente Methyljodid zur Reaktionsmischung und mit *n*-Tetradecan als internen Standard.

Außer DMF wurden ebenfalls weitere Lösungsmittel untersucht, die für die Carboxylierung terminaler Alkine mit CO₂ geeignet sind. Aber auch in DMSO und PC konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Einträge 2 und 3). In dem Protokoll von Zhang *et al.* wurden außerdem mit den anorganischen Basen Cs₂CO₃ und K₂CO₃ quantitative Ausbeuten erzielt. Diese Systeme zeigten ebenso keine Produktbildung (Einträge 4 und 5). Des Weiteren wurde auch das aliphatische Alkin 1-Oktin (**4.1.2-3**) als geeignetes Substrat zur

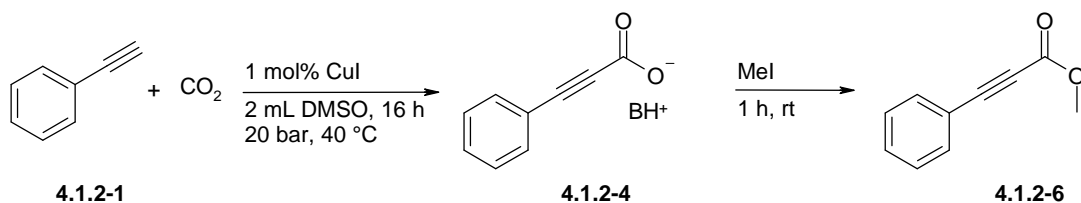
Carboxylierung untersucht, jedoch ohne Erfolg (Eintrag 6). Um Fehlerquellen bei der Veresterung auszuschließen, wurden des Weiteren zwei sonst sehr effektive Veresterungsmethoden für Carboxylate untersucht. Doch sowohl die Veresterung mit 1-Bromhexan als auch mit Methyljodid führte nicht zum gewünschten Propiolsäureester. Außerdem scheiterte jeder Versuch das Produkt als freie Säure zu isolieren. Um auszuschließen, dass die Rückreaktion vom bei der Carboxylierung entstandenen Propiolat zum terminalen Alkin stattfindet, wurde eine direkte Hydrierung der Dreifachbindung nach der Carboxylierung zur stabileren Säure durchgeführt. Aber auch hier war das gewünschte Produkt nicht zu detektieren. Ebenso zeigte eine Verfolgung des Reaktionsverlaufs im NMR-Röhrchen keine erfolgreiche Umsetzung der Carboxylierung. Um gänzlich alle Fehlerquellen auszuschließen wurden noch folgende Untersuchungen durchgeführt. Es wurde der Effekt von Wasser und Luft im ppm-Bereich bezüglich der Reaktion und die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien untersucht. Des Weiteren wurde überprüft, ob katalytischen Mengen Cs_2CO_3 oder DBU die Reaktion initiieren können. Auch wurde getestet ob der Ligand TMEDA durch DBU ersetzt werden kann. Jedoch führte keine Änderung der getesteten Parameter zur erfolgreichen Produktbildung.

Aufgrund der Tatsache, dass das publizierte Protokoll nicht reproduziert werden konnte und sogar nach einer Emailkorrespondenz keine entscheidenden Hinweise gegeben werden konnten, wurde systematisch nach organischen Basen gesucht, die in der Lage sind die Carboxylierung von Phenylacetylen (**4.1-6**) mit CO_2 einzuleiten.

Als Ausgangspunkt für die durchgeführten Untersuchungen dienten die Arbeiten von Goßen *et al.* mit dem Katalysator Kupferiodid, dem Lösungsmittel DMSO, einem CO_2 -Druck von 20 bar und $40\text{ }^\circ\text{C}$.^[89] In den folgenden Optimierungsexperimenten wurden im ersten Schritt unterschiedlichste Aminbasen auf ihre Fähigkeit die Carboxylierung einzuleiten untersucht (Tabelle 6). Hierfür wurde sukzessiv der pK_s -Wert der Aminbasen erhöht bis zur stärksten Base in dieser Reihe TBD (Eintrag 23). Diese Untersuchungen ergaben, dass nur 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in der Lage war das terminale Proton zu deprotonieren und die Carboxylierung einzuleiten (Eintrag 11). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Base sterisch überfrachtet ist und somit nicht als Carbamat der Reaktion entzogen werden kann und genau den richtigen pK_s -Wert für die Deprotonierung besitzt. Des Weiteren wurde festgestellt, dass das analoge tertiäre Amin, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin, welches einen stärkeren pK_s -Wert aufweist, nicht für die Carboxylierung geeignet ist (Eintrag 19).

Schwächere und stärkere Aminbasen als TMP zeigten keinen Umsatz (Einträge 1-10 und 12-21). Nur die ganz starken Aminbasen DBU und TBD konnten die gewünschte Umsetzung in sehr guten Ausbeuten erzielen. Da diese aber sehr stabile Carboxylate ausbilden, sind diese für den nächsten Schritt, der Hydrierung, inkompatibel (Einträge 22 und 23).

Tabelle 6: Untersuchungen zur Carboxylierung von Phenylacetylen (4.1.2-1) mit verschiedenen Aminbasen.



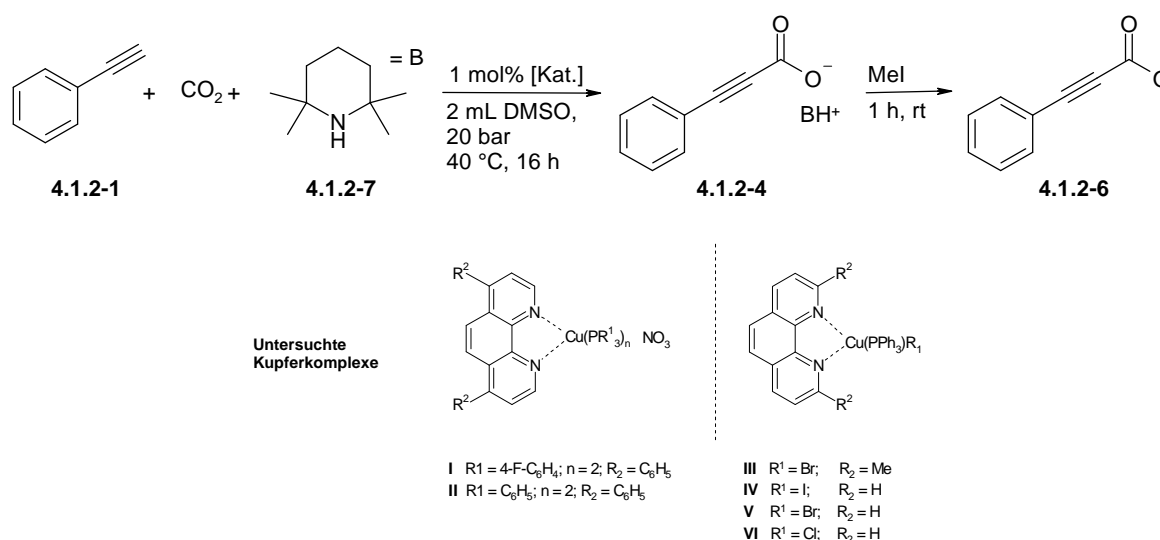
Eintrag	Base	$\text{p}K_s^{(\text{MeCN})[90]}$	$\text{p}K_s^{(\text{Wasser})[90]}$	Ausbeute [%]
1	Pyridin	12.5	5.3	0
2	Lutidin	13.9	-	0
3	4-Me-Morpholin	15.7	-	0
4	Triethanolamin	-	7.8	0
5	Morpholin	16.6	8.4	0
6	4-(Dimethylamino)pyridin	17.7	-	0
7	<i>N</i> -Ethylpiperidin	-	10.4	0
8	<i>tert</i> -Butylamin	18.1	10.5	0
9	<i>n</i> -Butylamin	18.3	10.4	0
10	Cyclohexylamin	-	10.6	0
11	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin	18.6	11.1	6
12	Triethylamin	18.8	10.8	0
13	Dicyclohexylamin	-	10.8	0
14	Tri- <i>n</i> -butylamin	-	10.9	0
15	Chinuclidin	-	11.0	0
16	Diisopropylamin	18.8	11.1	0

Eintrag	Base	$pK_s^{(\text{MeCN})[90]}$	$pK_s^{(\text{Wasser})[90]}$	Ausbeute [%]
17	Piperidin	19.3	11.2	0
18	Pyrrolidin	19.6	11.3	0
19	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin	-	11.3	0
20	4-Methylpiperidin	-	11.3	0
21	Ethyldiisopropylamin (Hünig-Base)	-	11.4	0
22	DBU	24.3	12.4	98
23	TBD	26.0	-	90

[a] *Reaktionsbedingungen:* Phenylacetylen (0.50 mmol), Base (0.60 mmol), 20 bar CO_2 , 40°C, 16 h, 5 Äquiv. Methyljodid wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt; Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Mit der hinsichtlich der geplanten Reaktionssequenz erfolgsversprechenden Aminbase TMP (**4.1.2-7**) in Hand galt es nun das Katalysatorsystem bezüglich der Azidifizierung des terminalen Protons zu optimieren. Hierzu wurden unterschiedliche Kupfer- und Silbersalze bzw. deren Komplexe bezüglich ihrer Aktivität getestet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Untersuchungen verschiedener Katalysatoren für die Carboxylierung von Phenylacetylen (**4.1.2-1**) in Gegenwart der organischen Base 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**4.1.2-7**)



Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%]
1	CuI	6
2	AgNO ₃	7
3	AgBF ₄	8
4	CuCl	-
5	IPr-AuOH	9
6	DavePhos-AuCl	-
7	Kat. I	21
8	Kat. II	15
9	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	8
10	Kat. III	13
11	CuBr ₂ (phen) ₂	16
12	Kat. IV	16
13	Kat. V	10
14	Kat. VI	13
15	CuI(bipy)(PPh ₃)	10
16	CuBr(bipy)(PPh ₃)	15
17	-	-

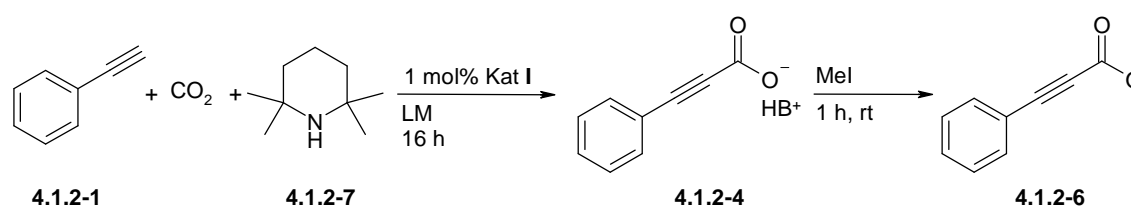
[a] *Reaktionsbedingungen:* 0.50 mmol Phenylacetylen, 0.60 mmol 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, 20 bar CO₂, 40°C, 16 h, 5 Äquiv. Methyliodid wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt; Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor; IPr = 2,6-Diisopropylphenyllimidazol, DavePhos = 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, phen = Phenanthrolin, bipy = 2,2'-Bipyridin.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit den einfachen Kupfer- und Silbersalzen, die für DBU und TBD die höchste Aktivität aufweisen, das gewünschte Produkt nur mit einer Ausbeute von 6 bis 8% gebildet wird (Einträge 1 und 2). Bei dem Kontrollexperiment ohne Katalysator stellte sich heraus, dass die Produktbildung gänzlich ausbleibt (Eintrag 17). Um die Aktivität des Katalysators zu steigern, wurden Katalysatorkomplexe mit unterschiedlichen Liganden für diese Reaktion untersucht. Die höchste Ausbeute wurde mit dem Katalysatorkomplex I erzielt

(Eintrag 6). Auch der von Nolan *et al.* beschriebene Gold-NHC-Hydroxid-Komplex ^[91] konnte die gewünschte Reaktion katalysieren, jedoch in niedrigerer Ausbeute (Eintrag 5). Alle anderen getesteten Systeme lieferten Ausbeuten zwischen 8 und 16 % (Einträge 8-15).

In weiteren Studien wurden die Reaktionsbedingungen systematisch variiert. Hierfür wurden unterschiedliche, Lösungsmittel, CO₂-Drücke und Temperaturen untersucht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Untersuchungen verschiedener Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen für die Carboxylierung von Phenylacetylen (4.2.2-1).



Eintrag	Base [Äquiv.]	Lösungsmittel [mL]	CO ₂ [bar]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	1.2 TMP	2 DMSO	20	40	21
2	“	2 DMF	“	“	5
3	“	2DMAc	“	“	5
4	“	2 NMP	“	“	5
5	“	3 DMSO	“	“	16
6	“	1 DMSO	“	“	25
7	“	0,5 DMSO	“	“	26
8	“	0,1 DMSO	“	“	35
9	“	“	“	60	33
10	“	“	“	30	48
11	“	“	10	40	32
12	“	“	15	40	48
13	“	“	30	40	68

Eintrag	Base [Äquiv.]	Lösungsmittel [mL]	CO ₂ [bar]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
14	“	“	50	“	70
15	“	“	30	30	74
16 ^[b]	“	“	“	25	75 (74)
17 ^[c]	“	DMSO	30	“	75
18	0,1 TMP	“	“	“	4
19	0,5 TMP	“	“	“	38
20	1 TMP	“	“	“	77
21	2 TMP	“	“	“	80
22	1,2 TMP	-	30	25	90
23^[d]	1,2 TMP	0,05	30	25	96

DMSO

[a] *Reaktionsbedingungen*: 0.50 mmol Phenylacetylen, Base, 1 mol% Katalysatorkomplex **I**, 16 h, 5 Äquiv. Methylidid wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt; Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [b] In Klammern: Ansatzgröße 2 mmol, isolierte Ausbeute. [c] 0.5 mol% Kat. **I**, [d] 20 h.

Zu Beginn wurden für diese Reaktion die im Vergleich zu DMSO ähnlich polaren Lösungsmittel DMF, NMP und DMAc getestet. Jedoch zeigten diese mit jeweils nur 5% schlechtere Ausbeuten (Einträge 1-4). Anschließend wurde die eingesetzte Lösungsmittelmenge variiert (Einträge 5-8). Hierbei ergab sich eine Minimierung der Menge als vorteilhaft. So konnte eine Ausbeute von 35% des Phenylpropionsäuremethylester (**4.1.2-6**) mit lediglich 0.1 mL DMSO erzielt werden (Eintrag 8). Um den Einfluss der Temperatur und des Drucks auf die Reaktion und das Gleichgewicht zu untersuchen, wurden verschiedene Reaktionstemperaturen und CO₂-Drücke evaluiert (Einträge 9-16). Hierbei erwies sich ein Druck von 30 bar bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 75% als optimal (Eintrag 16). Es konnte ebenso gezeigt werden, dass bei Halbierung der Katalysatormenge auf 0.5 mol% keine Reduzierung der Ausbeute stattfindet (Eintrag 17). Jedoch waren die Ergebnisse mit dieser Katalysatorbeladung nicht reproduzierbar. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass bei der geringen Lösungsmittelmenge eine nicht

optimale Durchmischung vorliegt und somit ein Teil des Katalysators für die Umsetzung nicht zur Verfügung steht. Aus der Variation der Basenmenge an 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**4.1.2-7**) ergibt sich, dass unterstöchiometrische Mengen nicht ausreichend sind (Einträge 18-19). Gleichfalls ist aber auch ein Überschuss an Base nicht notwendig (Einträge 20-21). Eine weitere Steigerung der Ausbeute auf 90% konnte durch gänzlichen Verzicht auf ein Lösungsmittel erzielt werden (Eintrag 22). Die optimale Ausbeute von 96% konnte letztendlich durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 h erzielt werden (Eintrag 23).

Im Folgenden wurden erste Versuche zur Ermittlung der Anwendungsbreite unternommen (Tabelle 9). Phenylacetylen (**4.1.2-1a**) und aromatische Alkine mit einem elektronenziehenden Rest (**4.1.2-1c,d**) liefern aufgrund des verstärkt negativen induktiven Effekts gute Ausbeuten des entsprechenden Propiolsäuremethylesters.

Tabelle 9: Anwendungsbreite der zuvor optimierten Methode für die Carboxylierung terminaler Alkine.

Produkt	Ausbeute [%]	Produkt	Ausbeute [%]
 4.1.2-6a	86 ^[a]	 4.1.2-6b	80 ^[c]
 4.1.2-6c	75 ^[a]	 4.1.2-6d	84 ^[a]
 4.1.2-6e	21 ^[b, c]	 4.1.2-6f	6 ^[b, c]
 4.1.2-6g	86 ^[a, c]		

[a] *Reaktionsbedingungen*: 1.00 mmol Alkin, 1 mol% Kat **I**, 0.05 mL DMSO, 20 bar CO₂, 1.20 mmol TMP, 40°C, 16 h, 5 Äquiv. Methyljodid wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt; [b] 15 bar CO₂, 0,1 mL DMSO; [c] 5 Äquiv. Methyljodid wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt; Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Die weniger stark aciden aliphatischen Alkine 5-Chlor-1-pentin (**4.1.2-1e**) und 1-Octin (**4.2.1-1f**) konnten bisher lediglich in geringen Ausbeuten von 21 bzw. 6 % Ausbeute umgesetzt werden (Einträge 2-3). Für die Umsetzung von 3-Butinylbenzol (**4.2.1-1g**) zeigte der aromatische Ring noch über einen Kohlenstoff seinen Einfluss und das entsprechende Methylpropiolat konnte in 86% gebildet werden.

4.1.3. Katalytische Hydrierung der Dreifachbindung und des Ammoniumcarboxylats

Das Ziel des Projektes besteht letztendlich in der Darstellung von 1,4-Butandiol über die Zwischenstufe der Acetylendicarbonsäure. Reaktionsbedingt fällt diese allerdings in Form eines Ammoniumsalzes an, da die Carboxylierung in Gegenwart einer Aminbase durchgeführt wird. Ein zusätzlicher Reaktionsschritt zur Neutralisation ist aufgrund des anfallenden Abfallsalzes nicht akzeptabel. Es ist somit notwendig ein Katalysatorsystem zur Reduktion des Ammoniumsalzes zum 1,4-Butandiol zu entwickeln. Da bei der Entwicklung des Verfahrens ein Hauptaugenmerk auf der industriellen Anwendbarkeit liegt, soll die Reduktion durch eine katalytische Hydrierung bewerkstelligt werden, um somit den Einsatz von teuren Hydrid-Reagenzien und der damit einhergehenden Salzfracht zu vermeiden.

Zu Beginn dieser Arbeiten waren keine Methoden für Hydrierung von Carbonsäuren in Gegenwart von Aminen bekannt. Lediglich die Arbeiten zur Hydrierung freier Carbonsäuren lieferten hier einen Ausgangspunkt für die nachfolgenden Untersuchungen (vgl. 2.6.2.3). Diese wurden mit Octansäure als Modellsubstrat durchgeführt, da diese nur eine Carboxylgruppe im Gegensatz zur Acetylendicarbonsäure besitzt. Des Weiteren ist eine einfache Analytik erlaubt, weil im Gegensatz zum 1,4-Butandiol für 1-Octanol eine wässrige Aufarbeitung möglich ist.

4.1.3.1. Abschätzung der thermodynamischen Verhältnisse am Beispiel der Essigsäure

Um eine Abschätzung der thermodynamischen Verhältnisse für die angestrebte Carboxylat-Hydrierung treffen zu können, wurden die freien Reaktionsenthalpien für die Hydrierung von Essigsäure, dessen Acetaten oder des Ammoniumsalzes zum Ethanol betrachtet (Abbildung 11). Es zeigt sich, dass die Hydrierung der Essigsäure mit einer freien Reaktionsenthalpie von $\Delta G^{\ominus}_R = -22.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ exergon und damit thermodynamisch vorteilhaft ist. Die Hydrierung des Natriumacetats hingegen ist mit $\Delta G^{\ominus}_R = 52.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ stark endergon und somit aus thermodynamischer Sicht unvorteilhaft. Für den Fall des Ammoniumacetats ergibt sich mit einer freien Reaktionsenthalpie von $\Delta G^{\ominus}_R = 19.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ zwar ein deutlich geringerer Wert im Vergleich zum Natriumacetat, jedoch ist auch diese Reaktion endergon. Zu beachten ist aber, dass diese Werte für Standardbedingungen angegeben sind und durch eine Reaktion bei hohen Temperaturen und hohen Drücken sowie unter Betrachtung von Lösungsmittelleffekten eine Umkehr der thermodynamischen Verhältnisse zumindest möglich erscheint.

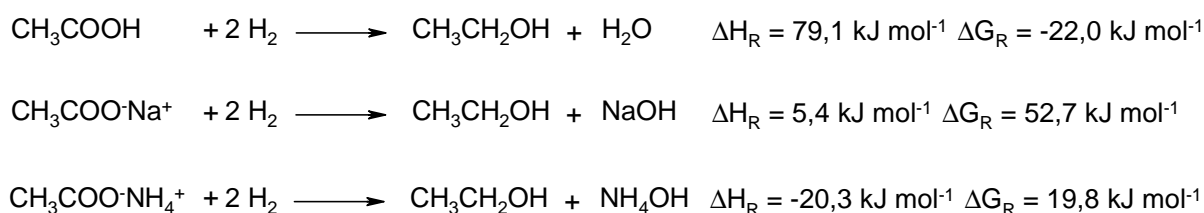


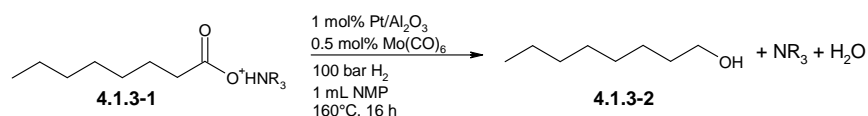
Abbildung 11: Thermodynamische Betrachtung der Essigsäure- bzw. Acetathydrierung.

4.1.3.2. Untersuchungen zur Hydrierung von Ammoniumsalzen der Octansäure

Basierend auf den Ergebnissen zur Hydrierung der freien Octansäure von Dipl. Chem. Timo Wendling wurden die Untersuchungen zur Hydrierung der Ammoniumsalze der Octansäure (**4.1.3-1**) mit Platin als Katalysator auf dem Trägermaterial Aluminiumoxid, dem Cokatalysator Molybdänhexacarbonyl in dem Lösungsmittel NMP bei einem Wasserstoffdruck von 100 bar und bei 160 °C vorgenommen (Tabelle 10).^[86] Die Untersuchungen wurden mit Triphenylamin als äußerst schwacher Base begonnen und die Basizität der eingesetzten Amine sukzessive bis hin zur sehr starken Base TBD erhöht, um einen generellen Trend beobachten sowie einen Grenzbereich, ab welchem die Ausbeuten einbrechen, festlegen zu können. Die Ergebnisse zeigen, dass primäre Amine für die Hydrierung nicht toleriert werden (Einträge 9-11). Hierbei wird vor allem eine Amidbildung

beobachtet. In Gegenwart der Basen Lutidin, 4-Me-Morpholin, N-Ethylpiperidin, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, Triethylamin, Tri-*n*-butylamin, Chinuclidin und Hünig-Base können sehr gute Ausbeuten an 1-Octanol erzielt werden (Einträge 3, 4, 8, 12, 13, 15, 16 21). Ab einem pK_s -Wert > 20 (in Acetonitril) ist ein Einbruch der Hydrierung zu beobachten (Einträge 18-24). Besonders zu verzeichnen ist, dass die für die Carboxylierung von Phenylacetylen geeignete Aminbase TMP auch bei der Hydrierung toleriert wird und gute Ausbeuten des korrespondierenden Alkohols erzielt werden können (Eintrag 13).

Tabelle 10: Untersuchungen zur Hydrierung der Ammoniumsalze der Octansäure (4.1.3-1) zu 1-Octanol (4.1.3-2)



Eintrag	Base	$pK_s^{(\text{MeCN})[90]}$	$pK_s^{(\text{H}_2\text{O})[90]}$	Ausbeute [%]
1	Triphenylamin	1,3	-	82
2	Pyridin	12,5	5,3	17
3	Lutidin	13,9	-	80
4	4-Me-Morpholin	15,7	-	85
5	Triethanolamin	-	7,8	16
6	Morpholin	16,6	8,4	11
7	4-(Dimethylamino)pyridin	17,7	-	25
8	<i>N</i> -Ethylpiperidin	-	10,4	80
9	<i>tert</i> -Butylamin	18,1	10,5	36
10	<i>n</i> -Butylamin	18,3	10,4	Spuren
11	Cyclohexylamin	-	10,6	Spuren
12	TMP	18,6	11,1	82
13	Triethylamin	18,8	10,8	89
14	Dicyclohexylamin	-	10,8	61
15	Tri- <i>n</i> -butylamin	-	10,9	84

Eintrag	Base	pK _s ^{(MeCN)[90]}	pK _s ^{(H₂O)[90]}	Ausbeute [%]
16	Chinuclidin	-	11,0	80
17	Diisopropylamin	18,8	11,1	55
18	Piperidin	19,3	11,2	15
19	Pyrrolidin	19,6	11,3	Spuren
20	4-Methylpiperidin	-	11,3	25
21	Ethyldiisopropylamin	-	11,4	90
22	DBU	24,3	-	Spuren
23	TBD	26,0	-	-
24	Phosphazan Base	28,4	-	14

P₁-*t*-Bu-tris(tetramethylen)

[a] *Reaktionsbedingungen*: 1,00 mmol Octansäure, 1,00 mol% Pt/Al₂O₃, 0,50 mol% Mo(CO), 1,00 mL NMP, 100 bar H₂, 160 °C, 16 h. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Tetradecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

4.1.3.3. Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung zur gesättigten Verbindung

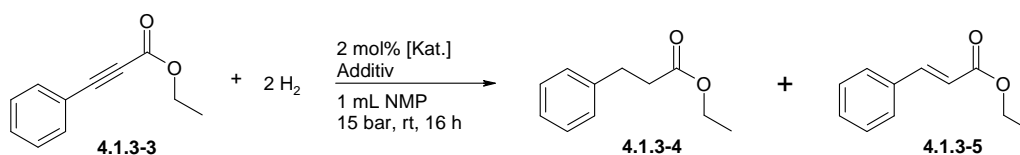
Parallel zu den Carboxylierungsreaktionen terminaler Alkine wurde auch die anschließend geplante Hydrierung der bei der Carboxylierung entstandenen Ammoniumcarboxylate untersucht. Nachdem bereits Untersuchungen zur Hydrierung des Ammoniumcarboxylats zum entsprechenden Alkohol durchgeführt wurden, sollte im nächsten Schritt eine effektive Methode für die Hydrierung der Dreifachbindung erarbeitet werden, welche im Anschluss auf die Hydrierung des Ammoniumcarboxylats der Acetylendicarbonsäure übertragen werden sollte.

Für die Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung wurde zunächst der Ethylester der Phenylpropionsäure als Modellsubstrat gewählt, da mit dieser keine Decarboxylierung als Nebenreaktion stattfinden kann. Im geplanten Zielverfahren sollte die Hydrierung der Dreifachbindung direkt an die Carboxylierung angeschlossen werden, ohne vorher ein Aufarbeitungsschritt zwischenschalten zu müssen. Hierfür müssen Reaktionsbedingungen geschaffen werden, die das Katalysatorsystem der Carboxylierung tolerieren. Durch systematische Variation der Reaktionsbedingungen wurde versucht für die

Hydrierung ein Katalysatorsystem zu etablieren. Zuerst wurden verschiedene Katalysatoren auf ihre Fähigkeit die Dreifachbindung komplett zum gesättigten Produkt zu hydrieren untersucht (t im Anschluss erfolgen sollte).

Tabelle 11). Als Additiv wurde der für die Carboxylierung erarbeitete Katalysator untersucht, da die Hydrierung ohne eine Aufarbeitung direkt im Anschluss erfolgen sollte.

Tabelle 11: Untersuchungen verschiedener Katalysatoren in Gegenwart von Additiven zur Hydrierung der Dreifachbindung zum gesättigten Produkt.



Eintrag	Katalysator	Additiv [mol%]	Ausbeute [%]		
			4.1.3-4	4.1.3-5	Edukt
1	Pt/C	0,5 Kat I	45	20	12
2	“	0,5 Bathophenanthrolin	68	-	-
3	“	1,0 P(<i>p</i> -F-Ph) ₃	63	7	8
4	“	1,0 CuCl	67	-	-
5	Pd/C	0,5 Kat I	42	38	4
6	Rh/C	“	68	1	4
7	Ru/C	“	-	-	78
8	Ru-Mohr	“	Spuren	Spuren	70
9	Rh/Al ₂ O ₃	“	59	10	4

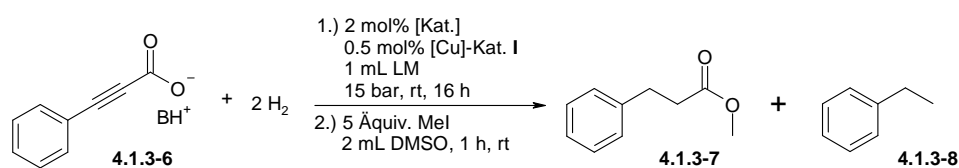
[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,00 mmol Ethylphenylpropiolat, 2 mol% Katalysator, 1 mL NMP, 15 bar Wasserstoff, rt, 16 h. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Tetradecan als internem Standard, jedoch nicht mit einem Response-Faktor korrigiert.

Diese Untersuchungen zeigten, dass das beste und toleranteste System gegenüber dem Carboxylierungskatalysator I Rhodium auf Aktivkohle ist (Eintrag 6). Hiermit konnte die Dreifachbindung selektiv zum gewünschten Produkt hydriert werden. Mit Platin auf Aktivkohle konnte gezeigt werden, dass bei der Hydrierung der Dreifachbindung alle Komponenten, aus dem der Katalysatorkomplex I besteht, toleriert werden (Einträge 1-4).

Jedoch wurden in Gegenwart von Tris(4-fluorophenyl)phosphin auch 7% des Alkens gebildet (Eintrag 3). Ruthenium zeigte sowohl auf Aktivkohle als auch als Ruthenium-Mohr keinerlei Aktivität (Einträge 7 und 8). Mit Rhodium auf Aluminiumoxid wurde wie mit Platin auf Aktivkohle auch etwas von dem nur einfach hydrierten Produkt gebildet (Eintrag 9).

Das aktivste Katalysatorsystem mit Rhodium auf Aktivkohle wurde für die Hydrierung der Dreifachbindung des Ammoniumsalzes der Phenylpropioisäure (**4.1.3-6**) ausgewählt und weiterhin optimiert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung von Ammoniumphenylpropiolat (**4.1.3-6**) in Gegenwart des Carboxylierungskatalysators.



Eintrag	[Kat.]	LM	Ausbeute [%]		
			4.1.3-7	4.1.3-8	Edukt
1	Rh/C	NMP	-	87	-
2	“	DMF	-	84	11
3	“	Dioxan	-	-	80
4	“	THF	3	6	81
5	“	Wasser	46	-	-
6	“	Methanol	27	-	20
7	“	Ethanol	16	-	52
8	“	Methoxyethanol	15	7	60
9	“	Hexan	4	-	85

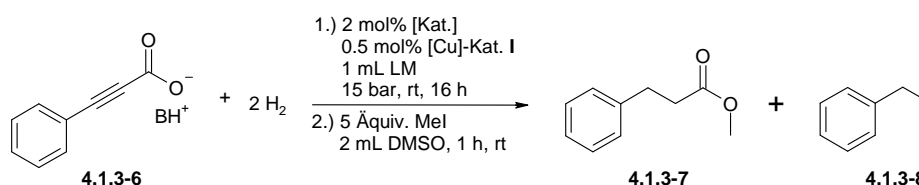
[a] *Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Ammoniumphenylpropiolat (Ammoniumquelle: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin), 2 mol% Katalysator, 0,5 mol% Carboxylierungskatalysator **I**, 1 mL LM, 15 bar Wasserstoff, rt, 16 h; 5 Äquiv. Methyljodid und DMSO (2 mL) wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Tetradecan als internem Standard, jedoch nicht mit einem Response-Faktor korrigiert.

Mit diesem System wurde jedoch in den für die Carboxylierung geeigneten polaren aprotischen Lösungsmitteln wie NMP und DMF nur das decarboxylierte hydrierte Produkt

Ethylbenzol beobachtet (Einträge 1 und 2). In dem für Hydrierungen häufig verwendeten Lösungsmittel Dioxan wurde kein Umsatz beobachtet und nur das Startmaterial detektiert (Eintrag 3). In Wasser, Methanol und Ethanol konnte selektiv die Dreifachbindung zum gewünschten Produkt hydriert werden ohne dass das Edukt decarboxyliert (Einträge 5-7), wobei mit Wasser die beste Ausbeute von 46% erzielt werden konnte. Mit unpolaren Lösungsmitteln wie Hexan wurde ebenfalls hauptsächlich das Startmaterial detektiert (Eintrag 9). Eine Erklärung hierfür wäre, dass sich zum einen das Edukt nicht solvatisieren lässt und zum anderen der Wasserstoff nicht in das Lösungsmittel diffundiert und somit nicht für die Hydrierung bereitsteht.

Basierend auf den Ergebnissen aus Tabelle 12, dass in Wasser die Hydrierung der Dreifachbindung am effektivsten stattfindet und die Decarboxylierung unterdrückt wird, wurden verschiedene Lösungsmittelgemische mit Wasser untersucht, da dieses nach der Carboxylierung problemlos zum Reaktionsgemisch hinzugefügt werden kann (Tabelle 13).

Tabelle 13: Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung von Ammoniumphenylpropiolat (**4.1.3-6**) in Gegenwart des Carboxylierungskatalysators.



Eintrag	Katalysator	LM	Ausbeute [%]		
			4.1.3-7	4.1.3-8	Edukt
1	Rh/C	NMP + 100µL H ₂ O	3	39	43
2	“	MeOH + 100µL H ₂ O	21	-	29
3	Rh/Al ₂ O ₃	“	50	-	17
4	“	MeOH + 250µL H ₂ O	76	-	-

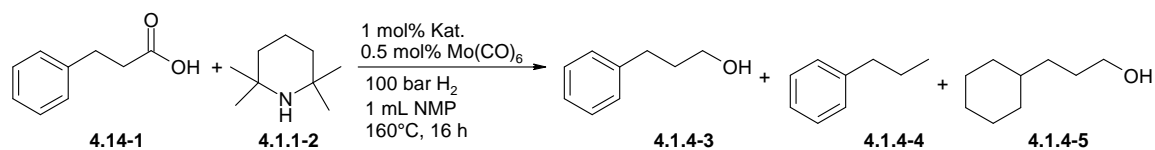
Eintrag	Katalysator	LM	Ausbeute [%]		
			4.1.3-7	4.1.3-8	Edukt
5	“	EtOH + 250µL H ₂ O	79	-	-
6	“	THF + 250µL H ₂ O	77	-	-

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,00 mmol Ammoniumphenylpriopiolat (Ammoniumquelle: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin), 2 mol% Katalysator, 0,5 mol% Carboxylierungskatalysator **I**, 1,00 mL LM, 15 bar Wasserstoff, rt, 16 h; 5 Äquiv. Methyljodid und DMSO (2 mL) wird nach der Reaktionszeit zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Tetradecan als internem Standard, jedoch nicht mit einem Response-Faktor korrigiert.

Die Ergebnisse aus Tabelle 13 zeigen, dass mit einer Mischung aus dem polaren aprotischen Lösungsmittel NMP und Wasser die Decarboxylierung etwas unterdrückt aber nicht ganz verhindert werden kann (Eintrag 1). Werden 100 µL Wasser zu Methanol hinzugegeben wird keine Verbesserung des Systems erreicht (vgl. Tabelle 12, Eintrag 6 und Tabelle 13, Eintrag 2). Mit Rhodium auf dem Trägermaterial Aluminiumoxid kann die Ausbeute in Methanol mit Wasser als Additiv deutlich gesteigert werden, wobei ebenfalls keine Decarboxylierung beobachtet wird (Eintrag 3). Wird die Wassermenge auf 250 µL erhöht, wird in Methanol, Ethanol und Tetrahydrofuran selektiv nur die Dreifachbindung zum gesättigten Produkt in guten Ausbeuten hydriert ohne das Edukt zu decarboxylieren (Einträge 4-6).

4.1.4. Carboxylierung und Hydrierung in einer Reaktionssequenz

Um eine komplette Reaktionssequenz, startend mit dem Modellsupstrat Phenylacetylen, unter kompatiblen Bedingungen für die Carboxylierung und Hydrierung durchführen zu können, musste noch die Toleranz des Carboxylierungskatalysators für die Hydrierung des Carboxylats zum entsprechenden Alkohol untersucht werden (Tabelle 14). Hierfür wurde eine Reaktionsmischung nachgestellt, die nach der Carboxylierung und Hydrierung der Dreifachbindung vorliegt.

Tabelle 14: Untersuchungen zur Hydrierung des Ammoniumsalzes der Phenylpropansäure (**4.1.4-1**) zum entsprechenden Alkohol (**4.1.4-3**).

Eintrag	Katalysator	Additiv [mol%]	Ausbeute [%]		
			4.1.4-3	4.1.4-4	4.1.4-5
1	Pt/Al ₂ O ₃	-	75	17	-
2	Rh/Al ₂ O ₃	-	-	-	73
3	Pt/Al ₂ O ₃	0.5 Cu-Kat. I	-	-	-
4	“	0.5 Bathophenanthrolin	56	9	-
5	“	0.5 CuI	60	4	6
6	“	0.5 P(<i>p</i> -F-Ph) ₃	-	-	-

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,00 mmol Phenylpropansäure, 1,00 mmol TMP, 1 mol% Pt/Al₂O₃ bzw. Rh/Al₂O₃, 0,50 mol% Mo(CO)₆, 1 mL NMP, 100 bar H₂, 160 °C, 16 h. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Tetradecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

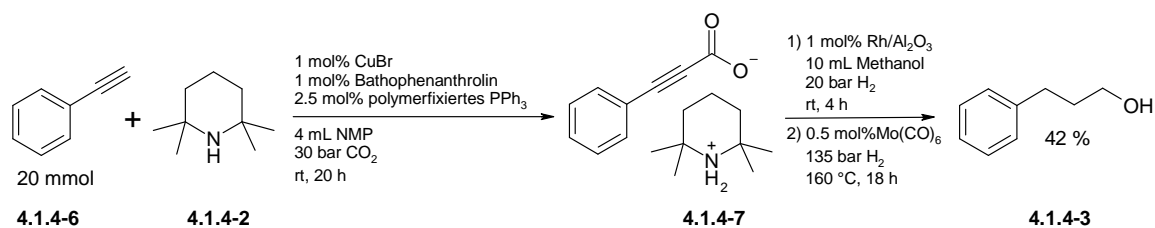
Das zuvor entwickelte System für die Hydrierung der Octansäure zum Alkohol erzielt auch bei der Hydrierung von Phenylpropansäure (**4.1.4-1**) in Gegenwart von TMP (**4.1.4-2**) gute Ausbeuten von 75%. Es werden nur 17% der Säure komplett zum Phenylpropan (**4.1.4-3**) durchhydriert und der aromatische Ring bleibt unverändert bestehen (Eintrag 1). Wird der Hydrierkatalysator Platin durch Rhodium ersetzt, wird die Selektivität der Hydrierung verändert. Hierbei wird nicht nur das Carboxylat zum Alkohol in guten Ausbeuten hydriert, sondern auch der aromatische Ring komplett zum Cycloalkan (Eintrag 2). Somit kann durch den Katalysator eingestellt werden, welches Produkt gebildet werden soll. Um die Toleranz dieser Methode gegenüber dem Carboxylierungskatalysator zu untersuchen, wurde dieser zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Hydrierkatalysator durch den Kupferkatalysator vergiftet wird und somit inaktiv ist (Eintrag 3). Um genau zu identifizieren, welche Verbindung aus dem Komplex **I** die Reaktion unterbindet, wurden alle einzelnen Additive untersucht. In Gegenwart von Bathophenanthrolin und Kupferidoid findet die Hydrierung in guten Ausbeuten statt und wird nicht verschlechtert (Einträge 4 und 5). Sobald der Phosphinligand hinzugegeben wurde, blieb der Umsatz ganz aus (Eintrag 6).

Somit wird deutlich, dass vor der Hydrierung des Carboxylats zum entsprechenden Alkohol der Phosphinligand abgetrennt werden müsste. Dies wäre zum Beispiel realisierbar, wenn bei der Carboxylierung ein Phosphin-fixiertes Polymer eingesetzt werden würde, das anschließend über eine einfache Filtration abgetrennt werden könnte. Ein weiterer Ansatz, aber mit einem zusätzlichen Schritt verbunden, wäre nach der Hydrierung der Dreifachbindung eine einfache und günstige Veresterung des Ammoniumcarboxylats zum entsprechenden Ester umzusetzen, dessen Hydrierung zum entsprechenden Alkohol literaturbekannt ist.

Im ersten Schritt wurde der Ansatz mit einem polymerfixierten Phosphin untersucht. Um zu testen, ob eine Hydrierung nach Abfiltrieren des Carboxylierungskatalysators möglich ist, wurde ein Reaktionsgemisch, wie es nach der Carboxylierung vorliegt, nachgestellt. Hierzu wurde die Modellverbindung Oktansäure zusammen mit TMP, polymer-fixiertem Triphenylphosphin, Kupferbromid und Bathophenanthrolin in NMP für 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über einen Spritzenfilter (PTFE, 0,45 μm) filtriert und die Hydrierung mit Rhodium auf Aluminiumoxid, Molybdänhexacarbonyl als Co-Katalysator, NMP als Lösungsmittel bei einem Wasserstoffdruck von 100 bar und 160 °C durchgeführt. Hierbei wurde das gewünschte Produkt 1-Octanol in 90% erzielt.

Anschließend wurde die Carboxylierung von Phenylacetylen mit einem in situ hergestellten Carboxylierungskatalysator bestehend aus Bathophenanthrolin, Kupferbromid und einem polymerfixierten Triphenylphosphin erfolgreich durchgeführt und die Phenylpropionsäure in 68% isoliert.

Das nächste Ziel war die Durchführung der kompletten Reaktionssequenz ausgehend von der Modellverbindung Phenylacetylen (**4.4.4-6**) und CO_2 . Dazu wurde die Carboxylierung von Phenylacetylen im 20 mmol Maßstab in Gegenwart des polymerfixierten Katalysators durchgeführt, anschließend das feste Reaktionsgemisch in Methanol gelöst und über einen Spritzenfilter filtriert. Zu dieser Reaktionslösung wurde Rhodium auf Aluminiumoxid hinzugegeben, und bei 20 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wurde das Methanol unter reduziertem Druck entfernt, NMP sowie Molybdänhexacarbonyl hinzugegeben, und bei 135 bar hydriert. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und in 42 % Gesamtausbeute über alle Schritte isoliert (Schema 26).

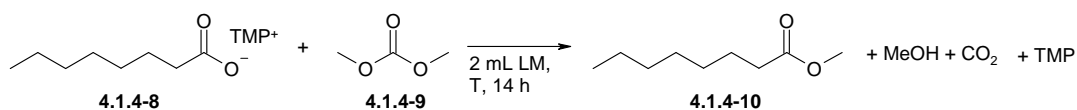


Schema 26. Komplette Reaktionssequenz für die Synthese von 3-Phenyl-1-propanol (**4.1.4-3**) aus Phenylacetylen (**4.1.4-6**) und CO₂.

Erstmals konnte somit die komplette Synthese eines Alkohols ausgehend von einem terminalen Alkin und CO₂ in Gegenwart einer schwachen organischen Base in einer Sequenz realisiert werden und somit die Durchführbarkeit des geplanten Projekts erbracht werden.

Der zweite erwähnte Ansatz, über eine zusätzliche Stufe, der Veresterung des Ammoniumcarboxylats zum gewünschten Produkt zu gelangen, wurde ebenfalls untersucht. Hierbei ist es essentiell, dass der Schritt der Veresterung nachhaltig und kostengünstig gestaltet werden muss. Da unsere Reaktionsbedingungen im basischen vorliegen, besteht nicht die Möglichkeit mit Methanol zu verestern, da hierfür saure Bedingungen notwendig sind. Nach einer intensiven Literaturrecherche nach nachhaltigen Veresterungsreagenzien sind wir auf Dimethylcarbonat (DMC) gestoßen. Eine Veresterung von Carbonsäuren mit Dimethylcarbonat (DMC) in Gegenwart organischer Basen wie DABCO oder DBU ist literaturbekannt.^[92] Um einen direkten Zugang zu Carbonsäureestern ohne den Einsatz von Methyljodid oder ähnlichen gesundheitsschädlichen oder abfallproduzierenden Methylierungsreagenzien zu ermöglichen, wurden daher einführende Versuche zur Carboxylierung in Gegenwart von DMC unternommen. Denn die hierbei anfallenden Nebenprodukte sind Methanol und CO₂. Des Weiteren gilt DMC selbst als ungiftiges grünes Reagenz.^[93] In einem Screening bezüglich Temperatur, Lösungsmittel und Reaktionsdauer konnten schnell Bedingungen gefunden werden, in denen der gewünschte Methylester (**4.1.4-10**) am Modellsupstrat des Octanoats (**4.1.4-8**) in quantitativen Ausbeuten gebildet wurde (Tabelle 15). Ausgangslage für die Veresterung waren die von Repič *et al.* beschriebenen Bedingungen, die auf unser Modellsupstrat übertragen wurden.^[92] In DMC (**4.1.4-9**) als Lösungsmittel konnte bei 90 °C eine Ausbeute von 5% des gewünschten Methylesters beobachtet werden (Eintrag 1). Der Zusatz der polaren aprotischen Lösungsmittel, die für die Carboxylierung geeignet sind, hatte für NMP keinen Einfluss, mit DMSO konnte die Ausbeute jedoch auf 13% erhöht werden (Einträge 2 und 3).

Tabelle 15: Untersuchungen zur Veresterung des Ammoniumsalzes der Octansäure (4.1.4-8) mit DMC (4.1.4-9) zum entsprechenden Methylester (4.1.4-10).



Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	-	90	5
2	NMP	90	4
3	DMSO	90	13
4	NMP	120	57
5	DMSO	120	99
6	NMP	140	80
7	DMSO	140	99

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,00 mmol Octansäure, 1,00 mmol TMP, 10 mmol DMC, 2 mL LM, 14 h. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Durch sukzessive Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 konnte in dem Lösungsmittel NMP die Produktbildung auf 90% erhöht werden (Einträge 4 und 6), für DMSO waren schon 120 °C ausreichend um quantitative Ausbeuten zu erzielen (Eintrag 5). Die Hydrierung des Esters zum entsprechenden Alkohol ist literaturbekannt und stellt keine Herausforderung dar.^[94]

4.1.5. Adaptierung der vorherigen Ergebnisse auf das Zielsubstrat Acetylen

4.1.5.1. Hintergrund

Nachdem am Modellsubstrat Phenylacetylen der „proof of concept“ für die geplante Reaktionssequenz mit der Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin erbracht wurde, mussten die neu erworbenen Kenntnisse auf das Zielsubstrat Acetylen übertragen werden.

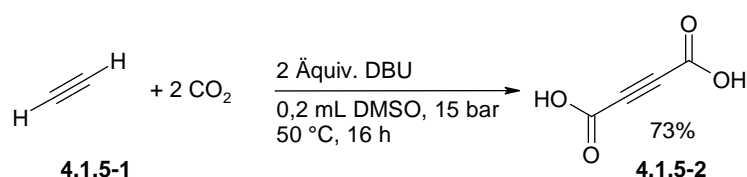
Jedoch ist die Übertragung einer Carboxylierungsmethode langkettiger terminaler Alkine auf Ethin keineswegs trivial, da Ethin nur schwach in organischen Solventien löslich ist und CO₂ als zweiter Reaktant aufgrund der deutlich höheren Löslichkeit eine Anreicherung von Ethin im Reaktionsmedium zusätzlich erschwert. Auch die zunächst entstehenden Salze der Acetylenmonocarbonsäure sind nur wenig löslich, so dass eine zweite Carboxylierung unter Bildung von Acetylendicarbonsäure deutlich erschwert wird und oftmals Produktgemische

der Mono- und Di-Säure entstehen. Diese Carboxylate, vor allem das Acetylendicarboxylat, sind in Lösung thermisch instabil und zerfallen unter CO_2 -Abspaltung zu den Edukten. Solche Decarboxylierungsreaktionen werden zudem durch zahlreiche Silber- und Kupfer-Komplexe katalysiert. Die Entwicklung einer Carboxylierungsmethode für Ethin wird zusätzlich durch die Gefahr der Metallacetylid-Bildung erschwert. Metallacetylide sind hochexplosive Verbindungen, die bevorzugt bei einem hohen Ethin-Druck entstehen. Daher müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen und möglichst geringe Katalysatorbeladungen verwendet werden. Die großtechnische Handhabung von Kupferacetyliden konnte in einigen industriellen Prozessen realisiert werden, wohingegen der Umgang mit Silberacetyliden aufgrund der höheren Detonationsgeschwindigkeiten noch nicht großtechnisch verwirklicht wurde.

Erste Ergebnisse zur katalytischen Carboxylierung von Acetylen mit CO_2 wurden in der Arbeitsgruppe von Gooßen *et al.* erarbeitet und veröffentlicht. Hierbei wurde gezeigt, dass die katalytische Carboxylierung mit einfachen Silbersalzen wie AgBF_4 in Gegenwart anorganischer Basen, insbesondere Cäsiumcarbonat, hohe Umsätze erzielt.^[71] Um jedoch die hierbei anfallende Salzfracht zu vermeiden und eine nachhaltige Methode zu generieren, konnte ebenfalls gezeigt werden, dass mit den starken organischen Basen DBU und TBD die zweifache Carboxylierung zur Acetylendicarbonsäure in moderaten bis guten Ausbeuten möglich ist.^[89, 86] Nun sollte untersucht werden, ob auch schwächere Aminbasen in der Lage sind die Carboxylierung einzuleiten und ob die Base nach der Reaktionssequenz rezykliert werden kann. Des Weiteren sollten Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung und des Carboxylats zum Zielprodukt 1,4-Butandiol durchgeführt werden.

4.1.5.2. Untersuchungen zur Carboxylierung von Acetylen

Ausgangspunkt für die Untersuchungen waren die vom Herrn Dipl. Chem. Timo Wendling erarbeiteten besten Bedingungen mit der bisher für die Carboxylierung schwächsten Aminbase DBU, einem Acetylen-Partialdruck von 1,8 bar und einem CO_2 -Partialdruck von 13,2 bar bei 50 °C (Schema 27).

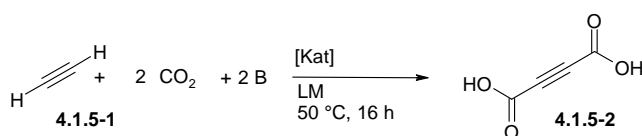


Schema 27: Methode vom Dipl. Chem. Timo Wendling für die Carboxylierung von Acetylen mit DBU.^[86]

In den Untersuchungen zur Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten zu dem entsprechenden Alkohol wurde bereits gezeigt, dass das DBU-Carboxylat thermodynamisch so stabil ist, dass es nicht hydriert werden kann (siehe 4.1.3.2). Daher ist es essentiell für die Carboxylierung von Acetylen ein Katalysatorsystem zu entwickeln, das in der Lage ist mit einer schwächeren Aminbase die Deprotonierung des terminalen Protons durchzuführen. Aufgrund der deutlich niedrigeren Basizitäten der hier getesteten Aminbasen ist anzunehmen, dass in diesem Falle ein Katalysator zur Steigerung der C,H-Acidität des Acetylens notwendig ist. Aus diesem Grund wurde den Reaktionen Kupferiodid zugesetzt.

Ausgangspunkt für diese Versuchsreihe war das von uns bisher effektivste Katalysatorsystem für die Carboxylierung von Acetylen (**4.1.5-1**) mit Kupferiodid in Gegenwart von DBU mit einem CO₂-Partialdruck von 5 bar und einem Acetylen-Partialdruck von 1.8 bar bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C (Tabelle 16).

Tabelle 16: Untersuchungen verschiedener Aminbasen, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen für die Carboxylierung von Acetylen (**4.1.5-1**).



Eintrag	Kat. [mol%]	Base (B) [Äquiv.]	Lösungsmittel [mL]	CO ₂ [bar]	Ausbeute [%]	TON
1	1 CuI	2 DBU	0.2 DMSO	5	46	92
2	“	2 TBD	“	“	58	116
3	“	TMP	“	“	25	50
4	1 Kat I	“	“	“	3	6
5	1 CuI	“	0.2 NMP	“	16	32
6	“	“	0.1 DMSO	“	42	84
7	“	“	-	“	19	38
8	“	“	0.1 DMSO	15	29	58

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1.8 bar Acetylen, 5 bar CO₂, 2 mmol Base, 1 mol% Katalysator, 16 h, Ausbeuten bzw. TONs wurden anhand der korrigierten HPLC-Ausbeute berechnet mit 100 µL Mesitylen als internem Standard. Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Basenmenge.

Unter den getesteten Katalysatoren erwies sich einfaches Kupferiodid als optimal. Der für die terminalen Alkine aktivste Katalysatorkomplex **I** erzielte das gewünschte Produkt nur in Spuren (Eintrag 4). Die Ergebnisse zeigen, dass auch die doppelte Carboxylierung von Acetylen in Gegenwart der schwachen Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin möglich ist (Eintrag 3). Die Lösungsmittelmenge spielt wie erwartet eine bedeutende Rolle bezüglich des Umsatzes (Einträge 3, 6 und 7). Das beste Ergebnis mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin als Base konnte mit Kupferiodid als Katalysator, 0.1 mL DMSO als Lösungsmittel bei einem CO₂-Partialdruck von 5 bar und 50 °C erzielt werden (Eintrag 6). Durch weitere Variation des CO₂-Partialdrucks, der Temperatur, der Reaktionszeit oder der Katalysatorbeladung konnte jedoch mit der Aminbase TMP der Umsatz zum gewünschten Produkt nicht gesteigert werden. Bei dem Versuch die Acetyldicarbonsäure nach der Umsetzung mit TMP zu isolieren sind jedoch alle Versuche gescheitert. Auch mittels *in situ* NMR-Studien konnte die Acetyldicarbonsäure nicht nachgewiesen werden. Jedoch suggerierte das HPLC-Spektrum die Produktbildung (Abbildung 12).

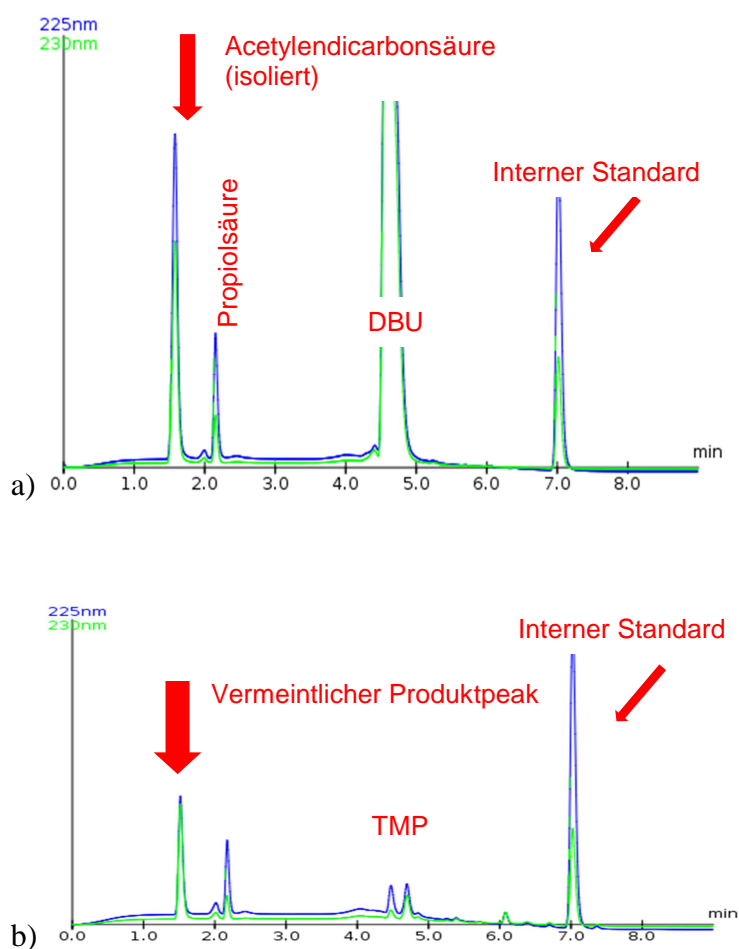


Abbildung 12: a) HPLC-Spektrum nach der Carboxylierung von Acetylen mit DBU; b) HPLC-Spektrum nach der Carboxylierung von Acetylen mit TMP.

Daher wurden Kontrollexperimente durchgeführt um Aufschluss über den suggerierten Produktpeak in der HPLC geben zu könnte. Mit Hilfe eines Kontrollexperiments, bei dem lediglich Tetramethylpiperidin, Kupferiodid und CO₂, aber kein Acetylen, eingesetzt wurde, konnte weiterhin im HPLC-Monitoring bei der für die Acetylendicarbonsäure in unserer Methode charakteristischen Retentionszeit derselbe Peak beobachtet werden. Wurde die identische Reaktion ohne Anwesenheit von Kupferiodid durchgeführt, war der vermeintliche Produktpeak nicht zu beobachten (Abbildung 13).

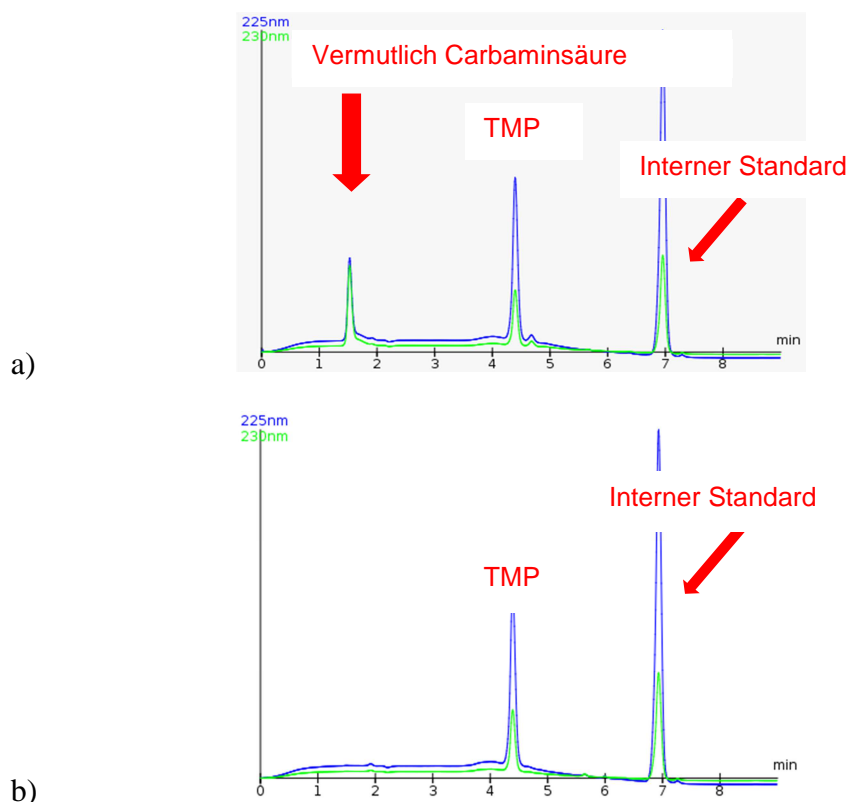
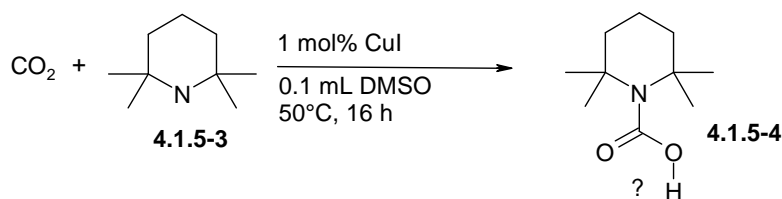


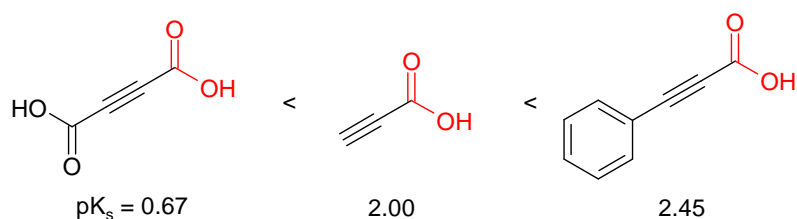
Abbildung 13: a) HPLC-Spektrum des Kontrollexperiments mit CO₂, TMP und CuI ohne Acetylen; b) HPLC-Spektrum des Kontrollexperiments mit CO₂ und TMP.

Bei diesem Peak könnte es sich um ein Carbamat-Addukt (**4.1.5-4**) zwischen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**4.1.5-3**) und CO₂ handeln (Schema 28).



Schema 28: Kontrollexperiment mit vermutlicher Carbamatbildung.

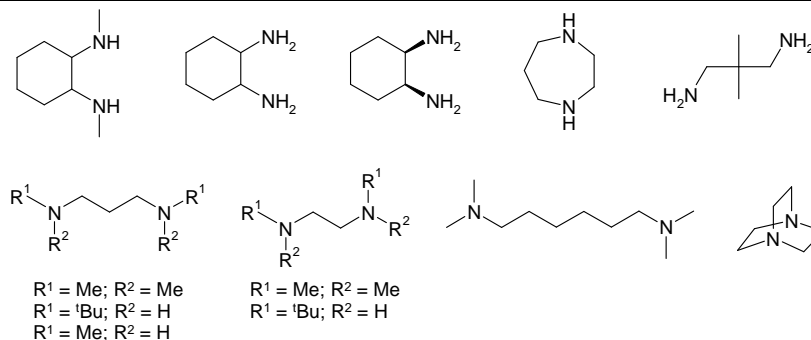
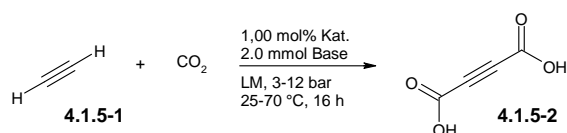
Mit einer für die HPLC neu entwickelten Methode kann zwar das Carbamat und die Acetylendicarbonsäure voneinander unterschieden werden. Jedoch ist es bisher noch nicht möglich, mit der Base 2,2,6,6-Tetramethylpiperdin, die für Phenylacetylen die Carboxylierung in quantitativen Ausbeuten ermöglicht, Acetylen zu carboxylieren. Hierzu wurden weitere Überlegungen durchgeführt. Wird der pK_s -Wert der zu carboxylierenden C,H-Verbindung in Schema 29 betrachtet, der auch dem Trend der entsprechenden Propiolsäure folgt, müsste in dieser Reihe Phenylacetylen schwerer zu deprotonieren und zu carboxylieren sein als Acetylen.



Schema 29: Vergleich der pK_s -Werte der entsprechenden Propiolsäuren.^[95]

Dies zeigt deutlich, dass neben dem pK_s -Wert weitere Parameter, die Einfluss auf die Reaktivität nehmen, identifiziert werden müssen. Des Weiteren wurden Nebenreaktionen wie die Michael-Addition von primären und sekundären Aminen bei der Carboxylierung von Methylpropiolat spektroskopisch identifiziert.

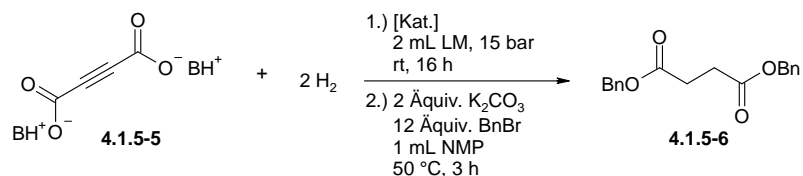
Aufgrund dessen, dass mit TMP nicht die gewünschte Umsetzung des Acetylens zur Acetylendicarbonsäure erzielt wurde, musste der Fokus nun auf der Optimierung des Katalysatorsystems liegen oder aber eine neue Aminbase gefunden werden, die diese Transformation umsetzen kann. Hierfür wurde eine weitere Reihe an Aminbasen in dem pK_s -Bereich von 18-22 (in MeCN) untersucht. Jedoch erzielten die Basen, die bereits in Tabelle 6 für die Carboxylierung längerkettiger terminaler Alkine untersucht wurden, für die Carboxylierung von Acetylen keinen Umsatz. Auch die Variation der Reaktionsbedingungen wie CO_2 -Partialdrücke von 3 bis 12 bar, Temperaturen von 25 °C bis 70 °C, Lösungsmittel wie DMSO, NMP, PC, NMP und Katalysatoren wie CuI, $AgBF_4$ oder der für die Carboxylierung terminaler Alkine geeignete Kupferkomplex **I** brachte mit diesen Basen nicht den gewünschten Umsatz zur Acetylendicarbonsäure. Des Weiteren wurden auch zahlreiche Diaminbasen, die aufgrund ihres starren Rückgrades stärker basisch sind und keine Nebenreaktionen wie die Micheal-Addition eingehen können, auf ihre Fähigkeit die Carboxylierung einzuleiten untersucht (Tabelle 17). Doch auch diese waren unter den getesteten Bedingungen für die Carboxylierung nicht aktiv und zeigten keine Produktbildung.

Tabelle 17: Untersuchungen unterschiedlicher Diaminbasen zur Carboxylierung von Acetylen (**4.1.5-1**).

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1.8 bar Partialdruck Acetylen, 2 mmol Base, 1 mol% Katalysator, 16 h, Ausbeuten bzw. TONs wurden anhand der korrigierten HPLC-Ausbeute berechnet mit 100 μL Mesitylen als internem Standard.

4.1.5.3. Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung und des Carboxylats

Parallel zur Carboxylierung wurde versucht die erworbenen Kenntnisse aus der Hydrierung des Modellsubstrats auf die Hydrierung der Acetylendicarbonsäure zu übertragen um die gewünschte Zielverbindung 1,4-Butandiol zu synthetisieren. Wie auch bei der Hydrierung der Dreifachbindung der Phenylpropionsäure wurde zu Beginn die Hydrierung der Dreifachbindung der Acetylendicarbonsäure in Gegenwart von DBU und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin untersucht. Hierbei wurden die Hydrierkatalysatoren und Lösungsmittel variiert und die Toleranz gegenüber einfacher Kupfersalze geprüft (Tabelle 18). Um eine zuverlässige GC-Analytik betreiben zu können, wurde das Carboxylat direkt nach der Hydrierung mit Benzylbromid zum entsprechenden Ester umgesetzt.

Tabelle 18: Untersuchungen verschiedener Katalysatoren und Lösungsmittel für die Hydrierung der Dreifachbindung von Ammoniumsalzen der Acetylendicarbonsäure (4.1.5-5).

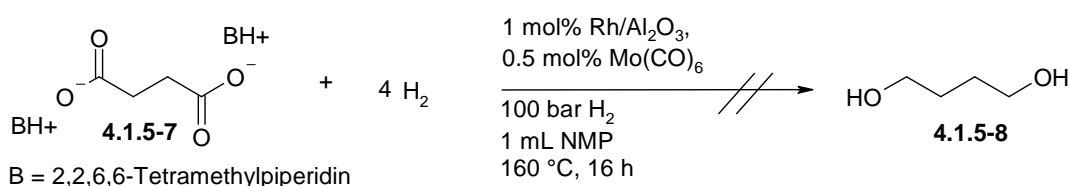
Eintrag	Base (B)	Katalysator [mol%]	Additiv [mol%]	L\u00f6sungsmittel	Ausbeute [%]
1	TMP	2.0 Pt/C	-	NMP	10
2	“	2.0 Pt/Al ₂ O ₃	-	“	3
3	“	2.0 Rh/Al ₂ O ₃	-	“	24
4	“	2.0 Rh/C	-	“	25
5	“	2.0 Pd/C	-	“	91
6	“	“	1.0 CuI	“	38
7	“	“	“	THF	11
8	“	“	“	Dioxan	18
9 ^[b]	“	“	“	Methanol	87 (90)
10	DBU	1.0 Pd/C	-	NMP	87

[a] *Reaktionsbedingungen:* 0.50 mmol Acetylendicarbons\u00e4ure, 1.00 mmol Aminbase, 1-2 mol% Hydrierkatalysator, 15 bar H₂, rt, 16 h, nach der Reaktionszeit wurden 2 \u00c4quiv. Kaliumcarbonat, 1 mL NMP und 12 \u00c4quiv. Benzylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 3 h. bei 50 °C ger\u00fchrt. [b] In Klammern: Ansatzgr\u00f6\u00dfe 2 mmol, isolierte Ausbeute.

Die Untersuchungen zeigen, dass Platin sowohl auf Aktivkohle als auch auf Aluminiumoxid f\u00fcr die Hydrierung der Dreifachbindung unter diesen Bedingungen ungeeignet ist (Eintr\u00e4ge 1 und 2). Mit Rhodium werden sowohl auf Aktivkohle als auch auf Aluminiumoxid Ausbeuten von 24 bzw. 25% erzielt (Eintr\u00e4ge 3 und 4). Wird Palladium auf Aktivkohle eingesetzt, kann die Ausbeute auf 91% des gew\u00fcnschten Produktes erh\u00f6ht werden (Eintrag 5). Sobald jedoch diesem System der Carboxylieungskatalysator Kupferiodid zugesetzt wird, f\u00e4llt die Ausbeute auf 38% (Eintrag 6). Wird NMP durch die f\u00fcr die Hydrierung geeigneten L\u00f6sungsmittel THF und Dioxan ersetzt, kann die Ausbeute des gew\u00fcnschten Produkts nicht gesteigert werden (Eintr\u00e4ge 7 und 8). Wird das L\u00f6sungsmittel

NMP durch Methanol ersetzt, kann mit dieser neu entwickelten Methode auch in Gegenwart von Kupfer das gewünschte Produkt in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Eintrag 9). Auch in Gegenwart der starken Aminbase DBU kann die Dreifachbindung in sehr guten Ausbeuten zum gesättigten DBU-Succinat hydriert werden.

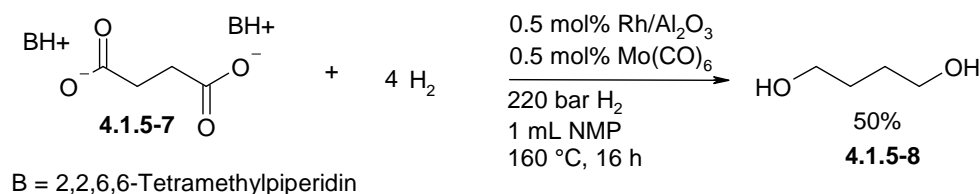
Im nächsten Schritt sollte das nach der Hydrierung der Dreifachbindung entstandene Ammoniumsuccinat (**4.1.5-7**) zur Zielverbindung 1,4-Butandiol (**4.1.5-8**) umgesetzt werden. Die zuvor entwickelte Methode für die Hydrierung des Ammoniumphenylpropanats wurde versucht auf das Ammoniumsuccinat (**4.1.5-7**) zu übertragen. Jedoch konnte hierbei keine Produktbildung beobachtet werden (Schema 30).



Schema 30: Versuch der Hydrierung von Ammoniumsuccinat (**4.1.5-7**) zu 1,4-Butandiol (**4.1.5-8**).

Die Hydrierung der Bernsteinsäure zum 1,4-Butandiol ist literaturbekannt. Bei einer Literaturrecherche wird deutlich, dass für die freie Säure Wasserstoffdrücke um die 200 bar und Temperaturen von über 160 °C notwendig sind.^[96]

Als Schlussfolgerung hieraus wird deutlich, dass für das Ammoniumsalz, welches energetisch stabiler ist als die Säure, noch harschere Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Um dies zu ermöglichen, musste ein neuer Druckreaktor beschaffen werden, der unter diesen extremen Reaktionsbedingungen betrieben werden konnte. Die Firma Parr konstruierte für uns einen solchen Autoklaven mit den notwendigen Spezifikationen. Hiermit wurden dann die ersten Testreaktionen für die Hydrierung des Ammoniumsuccinats durchgeführt. Es ist uns gelungen mit dem Hydrierkatalysator Rhodium auf Aluminiumoxid, Molybdänhexacarbonyl als Cokatalysator, NMP als Lösungsmittel bei einem Partial-Wasserstoffdruck von 220 bar und einer Temperatur von 160 °C Bernsteinsäure in Gegenwart von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin zum gewünschten Produkt 1,4-Butandiol in 50% Ausbeute zu hydrieren (Schema 31).



Schema 31: Katalytische Hydrierung von Ammoniumsuccinat (4.1.5-7) zum 1,4-Butandiol (4.1.5-8).

In Abbildung 14 ist das NMR der Reaktionsmischung der Hydrierung von Ammoniumsuccinat zu 1,4-Butandiol nach der Reaktion dargestellt. Bei den Verschiebungen von 29,8 und 61,5 ppm im ^{13}C -NMR kann eindeutig das gewünschte Produkt 1,4-Butandiol identifiziert werden. Als Nebenprodukte wurden ein kleiner Teil 1-Butanol, γ -Butyrolacton und 1-Methylpyrrolidin (Hydrierung von NMP) gebildet. Die spektroskopischen Ausbeuten bei 100% Umsatz der Bernsteinsäure belaufen sich auf ca. 50% 1,4-Butandiol, 10% Butanol und 7% Butyrolacton.

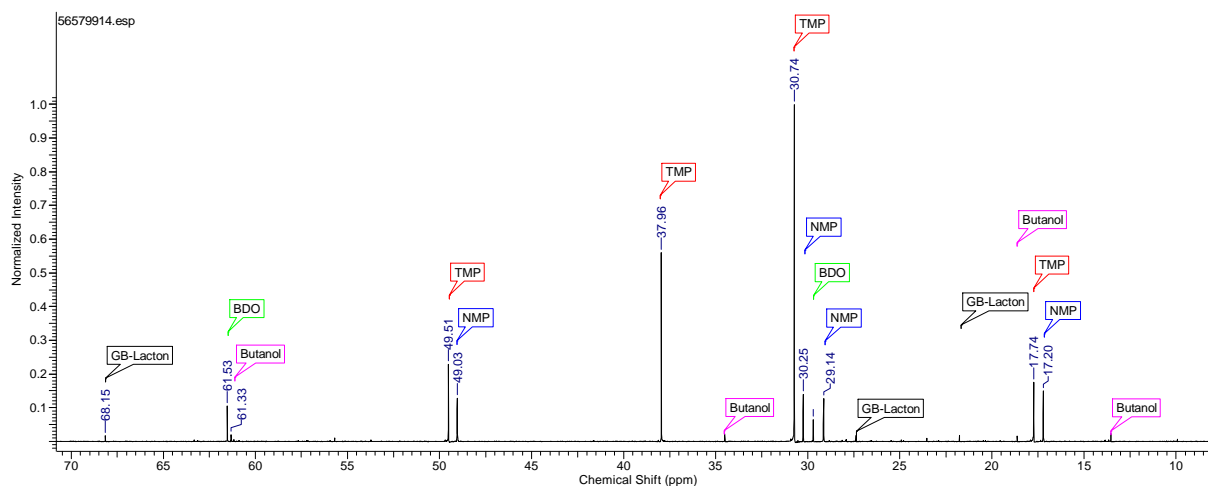


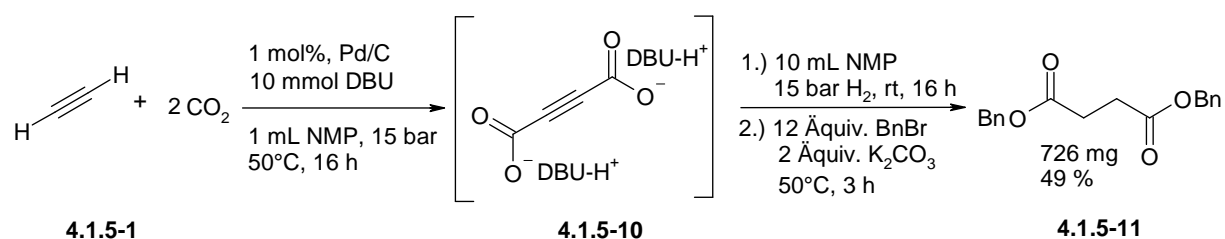
Abbildung 14: NMR Spektrum der Reaktionsmischung nach der Hydrierung von Ammoniumsuccinat zu 1,4-Butandiol; GBL = γ -Butyrolacton; TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin; BDO = 1,4-Butandiol; NMP = Lösungsmittel.

Es wurden noch viele weitere Lösungsmittelgemische und Reaktionsbedingungen untersucht, ohne die vorherige Ausbeuten an BDO zu übertreffen. Die Selektivität lässt sich durch die Reaktionsbedingungen insbesondere Druck und Temperatur stark beeinflussen, eine Optimierung ist hierbei aussichtsreich.

Unter den gleichen Bedingungen konnte jedoch wie erwartet für die Hydrierung des DBU-Succinats keine Produktbildung erzielt werden. Denn wie auch schon für die terminalen Alkine bildet das DBU-Carboxylat thermodynamisch zu stabile Salze aus.

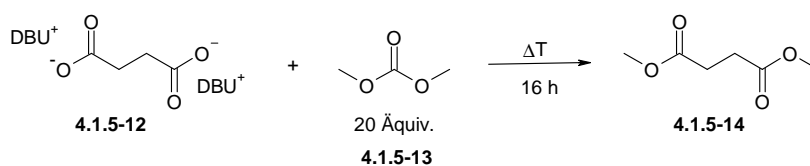
4.1.5.4. Reaktionssequenz zur Synthese von BDO aus Carboxylierung Veresterung und Hydrierung

Da bisher DBU im Verhältnis die schwächste Aminbase war, mit der wir in der Lage sind Acetylen zu Carboxylieren und eine Methode für die Hydrierung der Dreifachbindung des DBU-Carboxylats erarbeitet haben, versuchten wir beide Schritte in einer Sequenz zu kombinieren. In Kontrollexperimenten erwies sich, dass die katalysatorfreie Carboxylierung von Acetylen mit DBU auch in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle dieselben Ausbeuten erzielt. Mit Hilfe aller zuvor erarbeiteten Parameter konnte zum ersten Mal Succinat (**4.1.5-9**) in einer Sequenz aus Acetylen (**4.1.5-1**) und CO₂ in Gegenwart der Base DBU synthetisiert werden. Aufgrund der einfacheren Aufarbeitung wurde das DBU-Succinat mit Benzylbromid verestert, wobei über alle Stufen das gewünschte Produkt in 49% isoliert werden konnte (Schema 32).



Schema 32: Erstmalige Reaktionssequenz zur Synthese von Succinat aus Acetylen und CO₂

Aufgrund dessen, dass die direkte Hydrierung des DBU-Succinats zum BDO bisher nicht möglich ist, wurde hierfür ein alternativer Weg eruiert. Und zwar sollte nach der Hydrierung der Dreifachbindung eine Veresterung zwischengeschaltet werden. Denn die Hydrierung des Esters ist literaturbekannt und kann unter milden Bedingungen quantitativ durchgeführt werden. Die große Herausforderung hierbei ist jedoch, dass die Veresterungen großtechnisch sauer katalysiert durchgeführt werden, sich die Reaktion in unserem Fall aber im basischen Milieu befinden. Wie schon für die Veresterung langkettiger Propiolate mit DMC (vgl. 4.1.4) wurden auch für die Veresterung des DBU-Succinats (**4.1.5-12**) Untersuchungen mit DMC (**4.1.5-13**) durchgeführt. Ausgangspunkt hierfür waren wieder die Arbeiten von Repič *et al.*^[92] (Tabelle 19).

Tabelle 19: Untersuchungen zur Veresterung des DBU-Succinats (**4.1.5-12**) mit DMC (**4.1.5-13**) zum DMS (**4.1.5-14**).

Eintrag	Temperatur [°C]	Lösungsmittel [mL]	Additiv [mol%]	Ausbeute [%]
1	120	-	-	90
2	120	0,2 NMP	-	93
3	“	1 NMP	-	90
4	140	-	-	5
5	100	-	-	87
6	80	-	-	91
7 ^[b]	120	-	-	<5
8	“	0,2 NMP	1 Pd/C	87

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,00 mmol Bernsteinsäure, 1,00 mmol DBU, 20 mmol DMC, LM, 16 h. Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor; [b] 3 h Reaktionszeit.

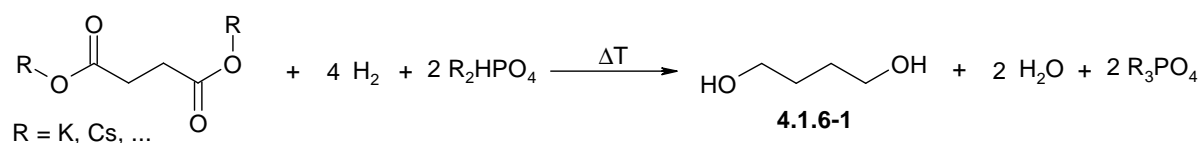
Die Untersuchungen zeigen, dass nur in Dimethylcarbonat (**4.1.5-13**) ohne weiteren Lösungsmittelzusatz bei 80 °C und 16 h Reaktionszeit das gewünschte Dimethylsuccinat (**4.1-28**) in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten wird (Eintrag 6). Wird die Temperatur auf 100 oder 120 °C erhöht, bleibt die Ausbeute in etwa die gleiche (Einträge 1 und 5). Ab 140 °C bricht dann die Ausbeute auf 5% ein. In Gegenwart von NMP, in dem die Carboxylierung durchgeführt wird, wird das Dimethylsuccinat (**4.1.5-14**) ebenfalls in sehr guten Ausbeuten erzielt (Einträge 2 und 3). Ebenso wird auch Palladium auf Aktivkohle, das für die Hydrierung der Dreifachbindung benötigt wird, toleriert (Eintrag 8). Somit könnte in einer Sequenz ausgehend von Acetylen und CO₂ mit DBU als Base und DMC als Veresterungsreagenz das Dimethylsuccinat erhalten werden.

Da im großtechnischen Maßstab für die Synthese einer Basischemikalie wie BDO jedoch nur die günstigsten Reagenzien ökonomisch tragbar sind, musste eine Methode für die Veresterung mit Methanol erarbeitet werden. Hierbei war es essentiell, eine bestimmte

Acidität in der Reaktionslösung zu generieren, um das DBU-Succinat mit Methanol verestern zu können. Jedoch sind alle Versuche hierzu gescheitert. Ein Grund hierfür ist, dass für die Veresterung mit Methanol Temperaturen von über 160 °C benötigt werden. Hierbei wurden die Zersetzungsprodukte von DBU beobachtet. Dies würde wiederum mit sich bringen, dass die Aminbase nicht recycelt werden könnte und der Prozess somit nicht mehr nachhaltig und kostengünstig wäre.

4.1.6. Reaktionssequenz für die Synthese von BDO aus Acetylen und CO₂ mit einer recycelbaren anorganischen Base

In unserer Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass die Carboxylierung von Acetylen zur Acetylendicarbonsäure mit anorganischen Basen realisierbar ist.^[70, 71] Der große Nachteil hierbei ist, dass für jede Umsetzung einer Carboxylgruppe ein Äquivalent Salzabfall entsteht. Unsere Überlegung war, dass in einer Reaktionssequenz nach der Carboxylierung von Acetylen mit CO₂ in Gegenwart einer anorganischen Phosphatbase, der Hydrierung der Dreifachbindung, bei der Hydrierung des Carboxylats zum entsprechenden Alkohol unter hohen Temperaturen und Wasserstoffdrücken die Base recycelt werden müsste (Schema 33).

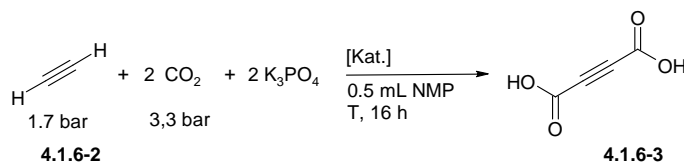


Schema 33: Geplante Hydrierung anorganischer Succinate in Gegenwart einer anorganischen Base zum gewünschten Zielprodukt 1,4-Butandiol mit anschließender Recyclierung der eingesetzten Base.

Im ersten Schritt wurden einige Untersuchungen zur Carboxylierung von Acetylen mit Kaliumphosphat als Base durchgeführt (Tabelle 20). Als Startpunkt wurde ein Acetylen-Partialdruck von 1,7 bar, ein CO₂-Partialdruck von 3,3 bar, eine Reaktionstemperatur von 50 °C und 0,5 mL NMP als Lösungsmittel gewählt. Mit CuCN konnte eine TON von 7 erzielt werden (Eintrag 1). Hiermit wurde gezeigt, dass die Carboxylierung von Acetylen auch mit Kaliumphosphat als Base durchgeführt werden kann. Mit dem einfachen Silbersalz AgBF₄ konnte die TON auf 12 und mit CuI auf 14 erhöht werden (Einträge 2 und 3). Da die anorganische Carboxylate im Vergleich zu den Ammoniumcarboxylaten stabilere Salze bilden die sich nicht sofort zersetzen, konnte durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C die Acetylendicarbonsäure in einer TON von 26 erhalten werden (Eintrag 4). Bei 90 °C war die Produktbildung etwas geringer (Eintrag 5). Durch die Verringerung der

Katalysatorbeladung von 5 mol% auf 1 mol% konnte die TON auf 90 gesteigert werden (Eintrag 6).

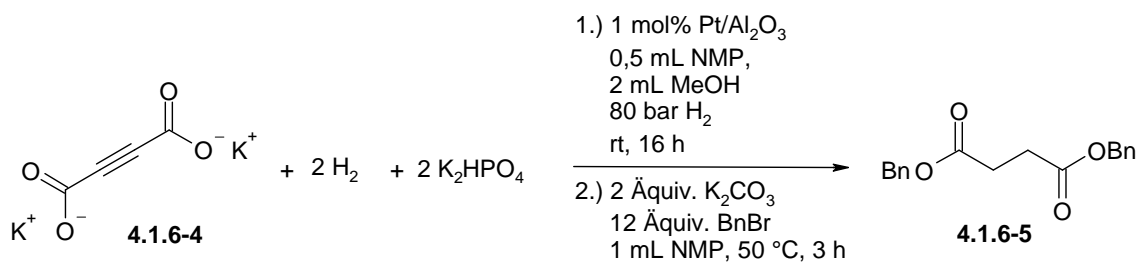
Tabelle 20: Erweitertes Screening für die Carboxylierung von Acetylen (**4.1-1**) mit der Base Kaliumphosphat.



Eintrag	Kat [mol%]	Temp. [°C]	Ausbeute [%]	TON
1	5 CuCN	50	17	7
2	5 AgBF ₄	“	30	12
3	5 CuI	“	34	14
4	5 CuI	70	66	26
5	“	90	61	24
6	1 CuI	70	49	98

[a] *Reaktionsbedingungen:* 1,7 bar Acetylen, 3,3 bar CO₂, Katalysator, 2,0 mmol K₃PO₄, 0,50 mL DMSO, 16 h. TONs wurden anhand der korrigierten HPLC-Ausbeute berechnet mit 50 µL Mesitylen als interner Standard, Ausbeute bezieht sich auf die eingesetzte Base als limitierendes Reagenz.

Als nächste wurde die Hydrierung der Dreifachbindung unter den Bedingungen untersucht, wie sie nach der Carboxylierung von Acetylen mit dem Katalysator CuI, der Base Kaliumphosphat im Lösungsmittel NMP vorliegen. Hierbei hat sich herausgestellt, dass der für die Hydrierung der Dreifachbindung längerkettiger Propiolate aktive Katalysator Palladium auf Aktivkohle in diesem Fall nur einen sehr geringen Umsatz zeigt. Nahezu quantitative Ausbeuten konnten mit Platin auf Aluminiumoxid mit dem Zusatz von Methanol erreicht werden (Schema 34).



Schema 34: Hydrierung der Dreifachbindung von Dikaliumacetylendicarboxylat (**4.1.6-4**) zur gesättigten Verbindung.

Der dritte Schritt, der untersucht wurde, war die Hydrierung des Kaliumsuccinats zum gewünschten Zielprodukt 1,4-Butandiol. Jedoch konnten, wie durch unsere Abschätzungen zur Hydrierung von Natriumacetat zum Ethanol schon gezeigt (vgl. 4.1.3.1), auch unter drastischen Bedingungen wie einem Wasserstoffdruck von 200 bar und einer Reaktionstemperatur von 230 °C nur Spuren des gewünschten Produktes beobachtet werden.

Deswegen wurde auch in dieser Reaktionssequenz die direkte Veresterung mit Methanol untersucht. Der große Vorteil hierbei ist, dass die anorganischen Succinate bei thermischer Behandlung nicht zerfallen und deswegen keine Zersetzungsprodukte zu erwarten sind. Um einen schnellen Überblick über die Durchführbarkeit dieser Reaktion zu erhalten, wurde die Veresterung in der Mikrowelle durchgeführt. Bei einer Temperatur von 155 °C konnte Kaliumsuccinat (**4.1.6-6**) mit einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure mit Methanol und einer Reaktionszeit von 20 min in 37% zum Dimethylsuccinat (**4.1.6-7**) verestert werden (Schema 35).

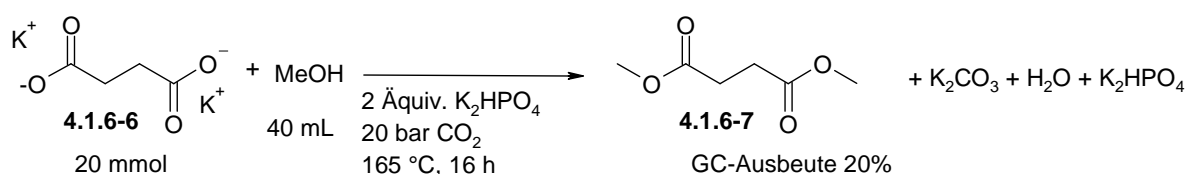


Schema 35: Direkte Veresterung von Kaliumsuccinat (**4.1.6-6**) mit Methanol zum DMS (**4.1.6-7**).

Dies war das erste erfolgreiche Beispiel für die direkte Veresterung eines anorganischen Succinats mit Methanol im basischen Milieu. Die Übertragung dieser Reaktion gelang uns jedoch nicht im Druckreaktor. Nur mit Hilfe der Mikrowelle konnte die gewünschte Umsetzung beobachtet werden. Parameter wie höhere Temperaturen, Variation der Reaktionszeit, der Methanol- oder NMP Mengen zeigten ebenfalls nicht die gewünschte Produktbildung. Eine intensive Literaturrecherche zur direkten Veresterung mit Methanol im basischen Milieu führte zu drei Patenten, in denen dies erreicht wurde. In zwei Patenten wird beschrieben, wie Ammoniumlactat in Gegenwart von CO₂ und einem Alkohol, meistens langkettige C₂-C₁₀ Alkohole, direkt verestert werden.^[97] In einem weiteren Patent wurden die Ammoniumlactaten mit Alkali- und Erdalkalimetallen umgesetzt und anschließend in Gegenwart von CO₂ mit Methanol oder Ethanol verestert.^[98] Hierbei werden bei Temperaturen von 150-200 °C, CO₂-Drücken von 20-30 bar und Reaktionszeiten bis zu einer Stunde Umsätze zum Methylester von 5 - 30% erzielt. Als Nebenprodukt fallen die

entsprechenden Carbonate an. Die nicht umgesetzte Reaktionslösung wird rezykliert bis diese komplett umgesetzt wird.

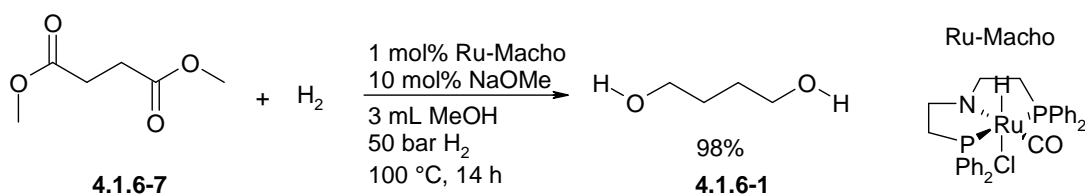
Basierend auf diesen Ergebnissen versuchten wir die Veresterung des Kaliumsuccinats mit Methanol in Gegenwart von CO₂-Drücken zu erzielen. Es wurde die Reaktionsmischung nachgestellt, wie sie nach der Carboxylierung von Acetylen und Hydrierung der Dreifachbindung vorliegt. Mit den Startbedingungen von 20 bar CO₂ und 150 °C konnte die Produktbildung von Dimethylsuccinat (**4.1.6-7**) in 10% beobachtet werden. Nach Variation aller Reaktionsbedingungen wie CO₂-Druck, Temperatur und Lösungsmittelmenge konnte die Ausbeute auf 20% gesteigert werden (Schema 36).



Schema 36: Direkte Veresterung von Kaliumsuccinat mit Methanol unter CO₂-Druck.

Mit dem Kohlenstoffdioxid konnte die notwendige Acidität in die Reaktionslösung gebracht werden. Der große Vorteil ist, dass das nach der Reaktion unverbrauchte CO₂ im Kreislauf rezykliert werden kann. Das bei der Reaktion anfallende Nebenprodukt Kaliumcarbonat kann unter thermischer Behandlung in CO₂ und KOH zersetzt werden, welches wiederum mit Kaliumhydrogenphosphat unter Hitze die Initialbase Kaliumphosphat bildet und als einziges Nebenprodukt Wasser frei wird.

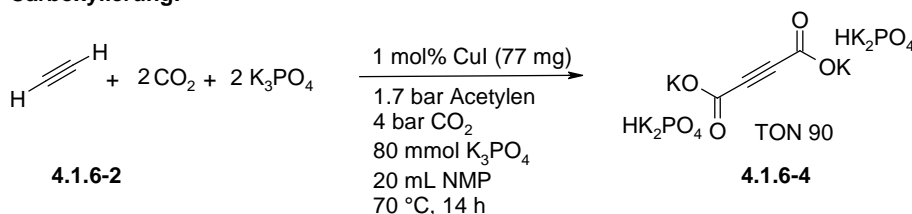
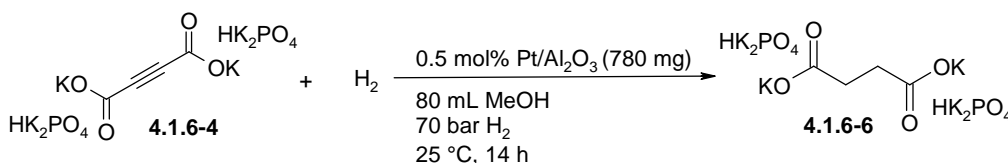
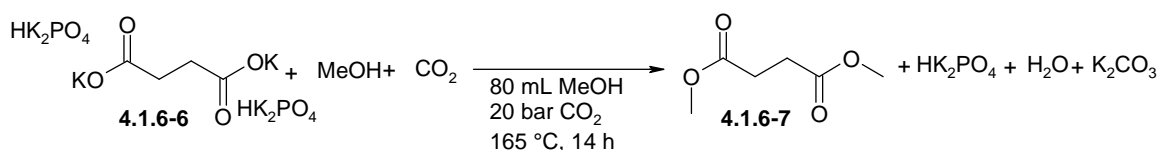
Die Hydrierung des Dimethylsuccinats ist literaturbekannt und wurde nach dem Protokoll von Kuriyama *et al.* durchgeführt.^[99] Hierbei konnte das zuvor hergestellte Dimethylsuccinat (**4.1.6-7**) in quantitativen Ausbeuten zum gewünschten Zielprodukt 1,4-Butandiol (**4.1.6-1**) umgesetzt werden (Schema 37).



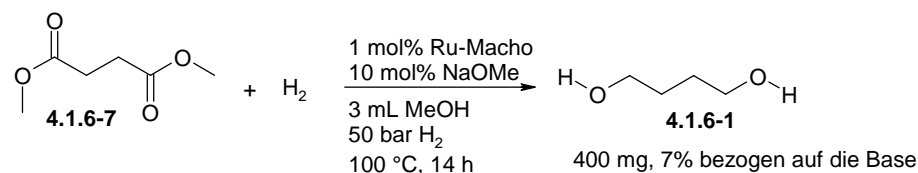
Schema 37: Hydrierung von Dimethylsuccinat (**4.1.6-7**) zum BDO (**4.1.6-1**) nach der Methode von Kuriyama *et al.*^[99]

Hiermit wurde zum ersten Mal ein „proof of concep“ für die generelle Durchführbarkeit der geplanten Synthese von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ erbracht. Nun galt es die Teilschritte in einer Reaktionssequenz zu kombinieren. Dies ist uns ein einem 40 mmol Ansatz bezogen auf die eingesetzt Base Kaliumphosphat gelungen (

Schema 38). Über alle Schritte konnte am Ende das 1,4-Butandiol (**4.1.6-1**) in einer Ausbeute von 400 mg, das 7% bezogen auf die eingesetzte Base entspricht, isoliert werden. Somit wurde eine neue, nachhaltige Route zur Synthese der Basischemikalie 1,4-Butandiol geschaffen. Mit dem zusätzlichen Schritt zur Synthese von Dimethylsuccinat (**4.1.6-7**) wird ebenfalls eine Basischemikalie hergestellt, die bereits eine große Anwendungsbreite besitzt und auch für andere Zwecke verwendet werden könnte als nur zur Synthese von BDO.

Carboxylierung:**Hydrierung:****Veresterung:**

600 mg, 10% bezogen auf die Base

Hydrierung:

Schema 38: Reaktionssequenz zur Synthese von BDO (**4.1.6-1**) aus Acetylen (**4.1.6-2**) und CO₂.

4.2. Carboxylierung mit anschließender Alkoxylierung terminaler Alkine

4.2.1. Hintergrund

Bei den Arbeiten zur Carboxylierung terminaler Alkine wurde eine Methode mit Dimethylcarbonat als nachhaltiges Veresterungsreagenz entwickelt (vgl. 4.1.4). In diesem Zuge wurde auch untersucht, ob Dimethylcarbonat als Carboxylierungsreagenz für terminale Alkine eingesetzt werden könnte. Die gewünschte Produktbildung blieb hierbei aus, jedoch konnte Dipl. Chem. Timo Wendling eine Nebenproduktbildung beobachten. Nähere Untersuchungen ergaben, dass es sich bei diesem um (E)- β -Methoxyacrylate handelt.

Die Leitstruktur von (E)- β -Methoxyacrylaten ist in einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe wie Dihydrocavain (**4.2.1-1**), Tetronsäure (**4.2.1-2**) und ähnlichen fünf- oder sechsgliedrigen cyclischen Lactonen, sowie in darauf basierenden Antibiotika, wie zum Beispiel Melithiazol (Abbildung 15).^[100]

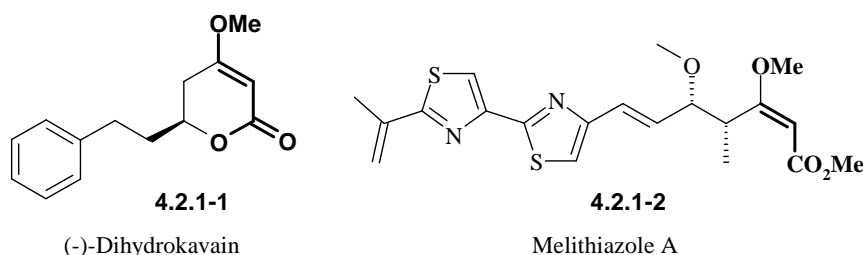


Abbildung 15: In der Natur vorkommende aktive β -Methoxyacrylate.

Besonders Strobilurine, die β -Methoxyacrylate als terminales Segment enthalten, haben in den letzten Jahren als Fungizide immer mehr an Bedeutung gewonnen. Erstmals wurden Strobilurine (α -substituierte β -Methoxyacrylate) aus Pilzen der Gattung *Strobilurus* (Zapfenrüblinge) isoliert.^[101] Sie weisen eine vergleichbare Wirkungsweise wie die Melithiazole auf. Obgleich die aus der Natur isolierten Substanzen wie Strobilurin A (**4.2.1-3**) wegen ihrer Instabilität an Sonnenlicht zur landwirtschaftlichen Nutzung ungeeignet sind, dienen sie aufgrund ihrer hohen Spezifität und Wirksamkeit gegen phytopathogene Pilze als besonders wichtige Leitstruktur für synthetische Analoga.^[102] Mittlerweile gibt es eine Vielzahl synthetisch entwickelter Verbindungen wie das Azoxystrobin (**4.2.1-4**) und Kresoxim-methyl (**4.2.1-5**), die sich als wichtige Fungizide in der Landwirtschaft etabliert haben und mit rund 600 Millionen Dollar Umsatz im Jahr 1999 (10 % des damaligen

weltweiten Umsatzes mit Fungiziden) kommerziell erfolgreich vertrieben werden (Abbildung 16).^[103]

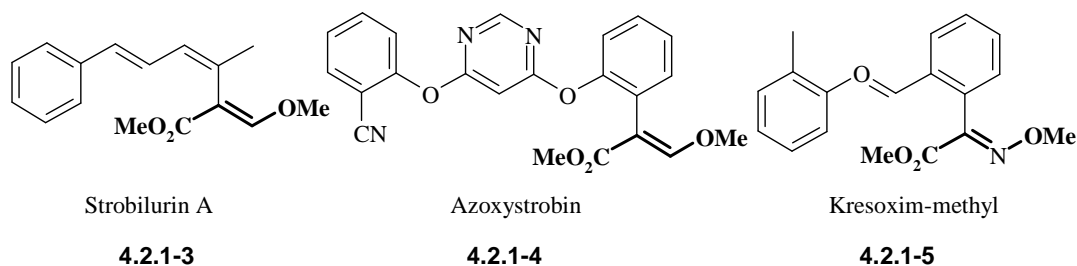
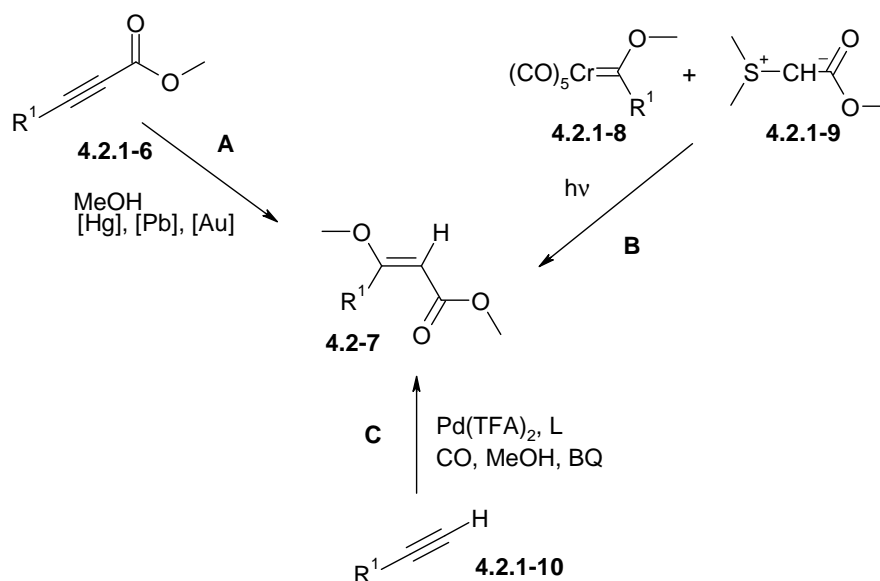


Abbildung 16: Natürliche und synthetische Strobilurine.

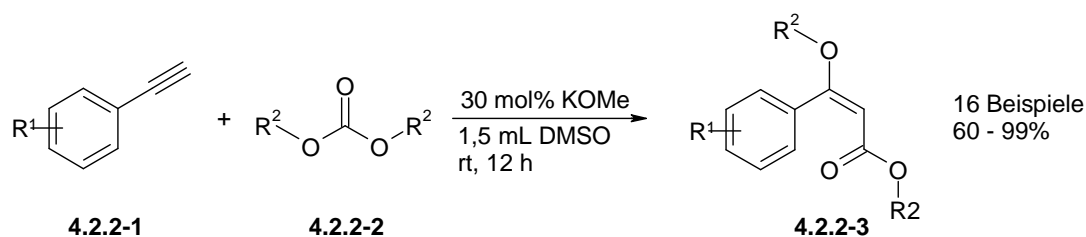
Trotz der immensen Bedeutung von β -Methoxyacrylaten sind nur wenige Synthesemöglichkeiten zu dieser Substanzklasse bekannt (Schema 39). Eine davon ist die Addition von Methanol an Propargylester (4.2.1-6), welche durch stöchiometrische Mengen Quecksilber^[104] oder Blei^[105] oder in katalytischen Mengen Gold^[106] katalysiert wird (A). Diese Methode leidet jedoch an den stöchiometrisch verwendeten toxischen oder teuren Metallkatalysatoren, der vorherigen Synthese der Startmaterialien und einer schlechten Chemoselektivität. Eine weitere Möglichkeit stellt die Wittig-ähnliche Reaktion von Schwefel-Yliden (4.2.1-9) mit Chrom-Fischer-Cabenkomplexen (4.2.1-8) dar (B). Hierbei entstehen jedoch unselektive *E/Z*-Mischungen und stöchiometrischen Mengen an giftigen Chromabfällen.^[107] Eine direkte Methoxycarbonylierung an terminale Alkine (4.2.1-10) wurde durch Motodate und Kato beschrieben (C). Nachteile hierbei sind jedoch die Verwendung des toxischen Gases CO und stöchiometrische Mengen des Oxidationsmittels Benzochinon.



Schema 39: Bekannte Syntheserouten zu β -Methoxyacrylaten.

4.2.2. Synthese von (E)- β -Alkoxyacrylaten aus terminalen Alkinen und Alkylcarbonaten katalysiert durch Alkoxide

Dip. Chem. Timo Wendling ist es im Rahmen dieser Arbeiten gelungen eine basenkatalysierte Carboxylierung mit anschließender Methoxylierung terminaler Alkine mit Dimethylcarbonat zu entwickeln (Schema 40). Diese stellt eine neue und nachhaltige Methode zur Darstellung von (E)- β -Methoxyacrylaten (**4.2.2-3**) mit einer Atomeffizienz von 100% dar.



Schema 40: Basenkatalysierte Synthese von (E)- β -Methoxyacrylaten (**4.2.2-3**) aus terminalen Alkinen (**4.2.2-1**).

Die Optimierungsarbeiten zum Reaktionsprotokoll, die Untersuchungen zur Anwendungsbreite, sowie Reaktionen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus sind im nachfolgenden Manuskriptentwurf aufgeführt. Die Katalysatoroptimierung erfolgte dabei größtenteils durch Dipl. Chemiker Timo Wendling, wobei ich einen kleinen Teil dazu beigetragen habe. Mein Beitrag bestand ebenfalls in der Entwicklung einer Isolierungsmethode der Produkte. Die Isolierung der Produkte erfolgte zu gleichen Teilen durch Herrn Wendling, Herrn Erb und mich. Experimente zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus wurden durch Herrn Wendling und mich überlegt und durchgeführt. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte durch Herrn Wendling, während ich die Supporting Information schrieb.

Please do not adjust margins



Green Chemistry

COMMUNICATION

Synthesis of β -Substitued (*E*)- β -Alkoxyacrylates from Terminal Alkynes and Alkyl Carbonates Catalyzed by Alkoxides

Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

Timo Wendling, Eugen Risto, Benjamin Erb, and Lukas J. Gooßen*^a

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

In the presence of catalytic amounts of potassium alkoxides aromatic as well as heteroaromatic terminal alkynes were efficiently reacted together with alkyl carbonates to yield (*E*)- β -methoxyacrylates. This synthesis of biologically active methoxyacrylates is highly sustainable with a remarkably high E-factor of 4.1.

Introduction

The structural motif of (*E*)- β -methoxyacrylates is found in a variety of biologically active natural products such as dihydrokawain,¹ tetronic acids² (and related five- and six-membered lactones)^{3–10} as well as β -methoxyacrylate antibiotics,^{11–13} like melithiazols (Figure 1).¹² In particular, strobilurins, consisting of an α -substituted (*E*)- β -methoxyacrylate as the terminal segment, have gained great attention in the past decades.^{14–16} After their antifungal properties were discovered in the late 1970s,¹⁴ they are meanwhile established as one of the most important classes of fungicides on the market.^{17–19}

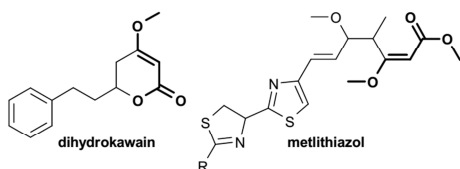
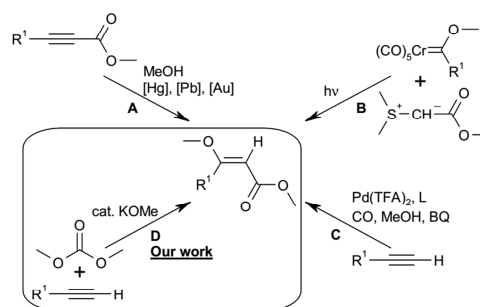


Figure 1 Bioactive natural compounds bearing a β -methoxyacrylate moiety.

Despite the benefits of β -methoxyacrylate bearing molecules, direct synthetic routes are limited (Scheme 1). Addition of methanol to propargylic esters (A), which have to be synthesized primarily, catalysed by mercury,²⁰ lead,²¹ or gold

complexes,^{22–23} are known, but suffer from toxic or expensive catalysts and low chemoselectivity. The Wittig-type reaction of sulfur ylides with chromium Fischer carbene complexes (B) yields, upon irradiation, an *E/Z*-mixture, along with stoichiometric amounts of sulfoxide and toxic chromium waste.^{24–26} Furthermore, a multistep synthesis *via* Claisen condensation of a lactone with methyl formate, methylation with dimethyl carbonate (DMC) and subsequent ring opening also leads to the desired products.²⁷ A direct methoxycarbonylation of terminal alkynes under palladium catalysis was reported by Kato and Akita (C).^{28–30} The major drawback for this approach is the use of toxic carbon monoxide and stoichiometric amounts of benzoquinone as the oxidant.



Scheme 1 Synthetic routes to β -methoxyacrylates.

We were focused to find a new, environmentally friendly synthetic access to β -methoxyacrylates. To determine the sustainability of such a reaction, several metrics have been developed in the last decades.³¹ The most common ones are the atom economy (a.e.; ratio of molecular weights of desired product to reactants), introduced by Barry Trost,^{32–33} and the E-factor (mass ratio of waste to product) proposed by Roger Sheldon (Figure 2).^{34–35}

^a Department of Organic Chemistry, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany.
Electronic Supplementary Information (ESI) available: [details of any supplementary information available should be included here]. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

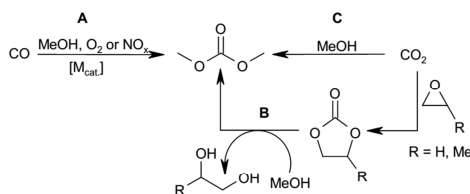
Please do not adjust margins

$$a. e. = \frac{m.w. \text{ desired product}}{\sum m.w. \text{ reactants}} \times 100 \quad E - \text{factor} = \frac{\text{total waste (kg)}}{\text{products (kg)}}$$

Figure 2 Mathematical expression of atom economy (a.e.) and E-factor.

We hypothesized, that dimethyl carbonate should be an ideal building block to construct β -methoxyacrylates from terminal alkynes, as it can be splitted into a methyl carboxylate and a methoxide moiety (D). This would be a reaction with a maximum atom economy of 100 %, as it incorporates both reactants completely into the desired product.

Notably, dimethyl carbonate is a very "green reagent" as it is a non-toxic liquid (bp 90.3 °C) without any irritating or mutagenic effects and is excluded from the list of volatile organic compounds (VOCs), as it has negligible contribution to tropospheric ozone formation.^{36, 37} Therefore, it has gained great attention in chemical industry as a sustainable replacement of harmful and undesirable reagents, for example methylating agents (e.g. methyl halides, dimethyl sulfate) or phosgene. Furthermore, it is used as a solvent or a fuel additive.³⁸ Industrially, DMC is largely produced *via* copper-catalyzed oxidative carbonylation of methanol (Scheme 2, A) with oxygen,^{39, 40} or with a bimetallic catalyst and nitrogen oxides (NO_x) as the oxidant to circumvent the risk of explosions.⁴¹ Alternatively, a transesterification reaction of methanol and cyclic carbonates (B), produced from carbon dioxide and ethylene or propylene oxide, yields DMC along with ethylene or propylene glycol as a valuable by-product. Thus, this route represents a direct sequestration of carbon dioxide in chemical industry.⁴² From an environmental point of view the direct synthesis of DMC from carbon dioxide and methanol (C) is certainly the most attractive one and therefore intensively investigated, but till now it is restricted by kinetic and thermodynamic limitations.³⁸



Scheme 2 DMC syntheses starting from carbon monoxide or carbon dioxide.

Indeed, we were able to react terminal alkynes with DMC in the presence of catalytic amounts of alkoxide base stereoselectively to the desired β -substituted (*E*)- β -methoxyacrylates. There is only one early example from 1949 in literature, where an inseparable mixture of a β -alkoxyacrylate (with unidentified stereochemistry) and the corresponding ketal was observed by the reaction of phenylacetylene with an alkyl carbonate.⁴³

Results and Discussion

Using the reaction of phenylacetylene (**1a**) with dimethyl carbonate (**2a**) as a model reaction, we systematically

investigated various reaction conditions. In the presence of stoichiometric amounts of potassium methoxide only 21% of the desired (*E*)-methyl 3-methoxy-3-phenylprop-2-enoate (**3a**) was detected (Table 1, entry 1). By reducing the amount to 30 mol% KOMe, the yield increased to 83% along with trace amounts of ketal by-product (**4a**) (Table 1, entry 2). Lower concentrations of base were ineffective as the conversion dropped to 35% (Table 1, entry 3). Neither increasing the amount of DMC nor higher temperatures raised the yield of product **3a** (see supporting information S1, entries 1-2)

No conversion at all was observed, when sodium methoxide was used instead of the potassium salt (Table 1, entry 4). All other tested bases, besides potassium *tert*-butoxide with a yield of 75% (Table 1, entry 5), were ineffective and showed only moderate or no conversion (Table 1, entry 6-10).

Other solvents, apart from the environmental non benign DMF and NMP, showed no conversion at all (S1, entries 3-8). Reducing the solvent amount to 0.5 mL did not affect the yield (S1, entries 9). The use of DMC (**2a**) itself as the solvent showed comparable yields of **3a**, but resulted in the formation of 15% of undesired ketal (**4a**), which is almost inseparable from **4a** (Table 1, entry 11). Nearly quantitative product formation was achieved by dropwise addition of the alkyne to a stirred solution of potassium methoxide in DMSO (Table 1, entry 12).

Table 1 Optimization of base and the reaction conditions.

Entry	Base (mol%)	Conversion ^b (%)	Yield ^b (%)	
			3a	4a
1	KOMe (100)	100	21	-
2	KOMe (30)	100	83	traces
3	KOMe(10)	35	25	-
4	NaOMe (30)	-	-	-
5	KO ^t Bu (30)	100	75	traces
6	LDA (30)	53	35	-
7	Me ₄ NF (30)	41	13	traces
8	K ₃ PO ₄ (30)	8	-	-
9	Cs ₂ CO ₃ (30)	-	-	-
10	DBU (30)	-	-	-
11 ^c	KOMe (30)	100	84	15
12 ^d	KOMe (30)	100	97 (75) ^e	traces

^a Reaction conditions: 0.50 mmol of **1a**, 0.60 mmol of **2a**, 30-100 mol% base, 2 mL DMSO, 12 h, rt. ^b Conversions and yields were determined by GC using *n*-

Please do not adjust margins

Journal Name

COMMUNICATION

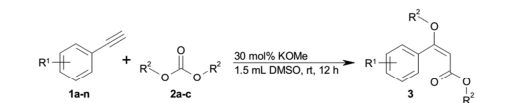
dodecane as internal standard. ^c 2.00 mL of DMC instead of DMSO. ^d Dropwise addition of 1.00 mmol of **1a** in 0.50 mL DMSO to 1.20 mmol of **2a** and 0.30 mmol of KOMe in 1.00 mL DMSO over 45 min, 12 h, rt. ^e Isolated yield.

The reaction is sensitive to water, as no conversion was observed in the presence of 50 μ l of water due to deactivation of the methoxide base (S1, entry 10). The yield is also slightly decreased when the reaction is performed under air instead of a nitrogen atmosphere (S1, entry 11).

Having the optimized reaction protocol in hand, we next investigated the scope of this reaction using various alkynes (**1**) and organic carbonates (**2**). As shown in Table 2, both electron-rich as well as electron-deficient aromatic alkynes were selectively converted to the (*E*)- β -methoxyacrylates (**3**) in good to excellent yields. The reaction tolerates a variety of common functionalities including methoxy, fluoro, bromo, chloro, and trifluoromethyl groups. Also heteroaromatic alkynes, such as pyridine or thiophene derivatives, were successfully converted to the desired products in good yields (Table 2, **3ja–3ma**).

The reaction of 2-ethynyltoluene (**1b**) with diethyl- and diallyl carbonate (**2b** and **2c**) yielded 60 % of the desired *E*-isomer **2bb** and 63 % **2bc**, respectively. As expected, no product formation was observed, when diphenyl carbonate was applied to the reaction, because the *in situ* generated phenolate is not basic enough to deprotonate another terminal alkyne.

Table 2 Scope of aromatic alkynes and carbonates for the synthesis of β -methoxyacrylates.

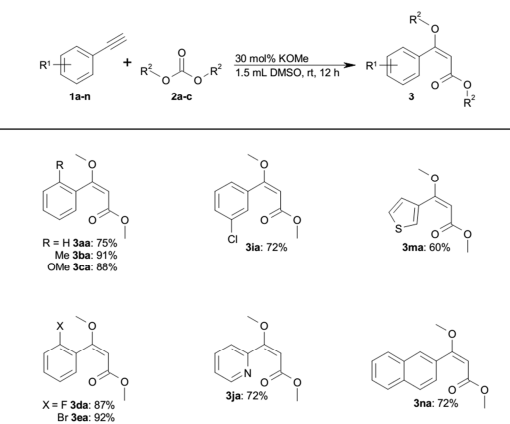


Product	Yield ^b (%)	Product	Yield ^b (%)
	75		72
	91		72
	88		68

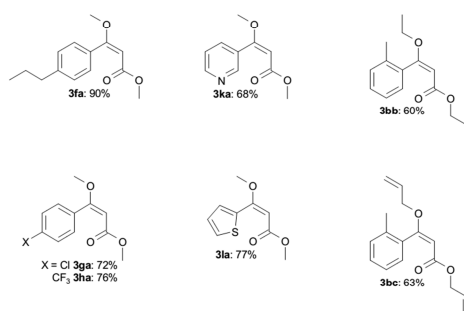
	87		77
	92		60
	90		72
	72		60
	76		63

^a Reaction conditions: Dropwise addition of 1.00 mmol of **1** in 0.5 mL DMSO to 1.20 mmol of **2** and 0.30 mmol of KOMe in 1 mL DMSO over 45 min, 12 h, rt. ^b Isolated yield.

Alternative, etwas kompaktere Scope-Tabelle



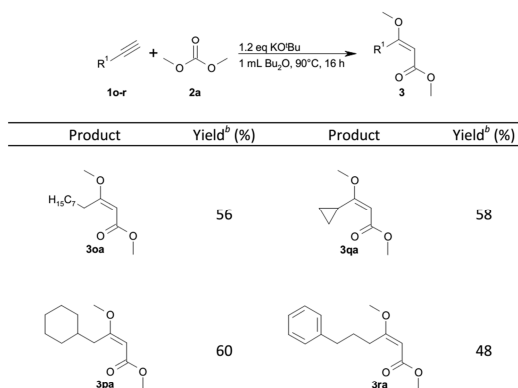
Please do not adjust margins



^a Reaction conditions: Dropwise addition of 1.00 mmol of **1** in 0.5 mL DMSO to 1.20 mmol of **2** and 0.30 mmol of KOMe in 1 mL DMSO over 45 min, 12 h, rt. ^b Isolated yield.

The less acidic aliphatic alkynes could not be converted under these exceptional mild conditions. After some additional screening (see supporting information S2), we found, that using stoichiometric amounts of *tert*-butoxide in dibutyl ether at 90 °C allowed to convert aliphatic alkynes in moderate yields to the desired aliphatic (*E*)- β -methoxyacrylates (**3**) (Table 3).

Table 3 Scope of aliphatic alkynes for the synthesis of β -methoxyacrylates.

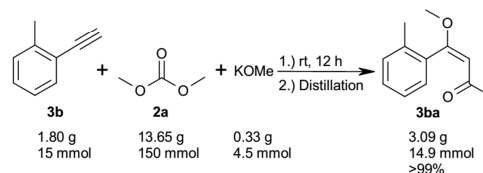


^a Reaction conditions: 1.00 mmol of **1**, 3.00 mmol of **2a**, 1.20 mmol of KO^tBu, 1 mL Bu₂O, 16 h, 90°C. ^b Isolated yield.

We were able to proof the scalability of the reaction by performing the synthesis of **3ba** on a large 15 mmol scale, in which the use of DMSO as solvent was avoided by taking an excess of DMC (10 eq) (Scheme 3). Subsequent filtration and distillation yielded the pure product **3ba** quantitatively.

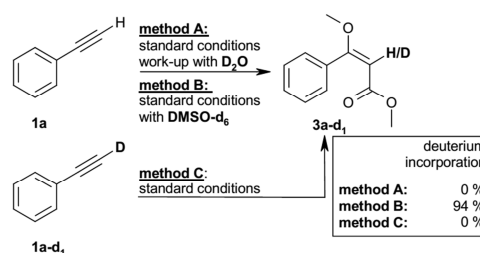
As mentioned before in the introductory part, the E-factor is another important metric for the determination of the sustainability. Taking the example in Scheme 3, the E-factor for our reaction is about 4.1. This is an excellent value in

comparison to E-factors in chemical industry for the production of fine chemicals or pharmaceuticals, which are in the range of 5-50 or 25-100, respectively.⁴⁴



Scheme 3: Large scale synthesis of **3ba** with subsequent distillation.

Deuterium labelling experiments were performed to get an insight into the reaction mechanism and to clarify the origin of the olefinic proton (Scheme 4). Obviously, it does not arise from the aqueous work up, as no deuterium incorporation was observed, when deuterium oxide was used in the work up (method A). In contrast, the use of deuterated DMSO as the solvent showed almost quantitative deuterium labeling, thus showing the olefinic proton originates from the solvent (method B). When d₃-phenylacetylene was used as the starting material, no deuterium incorporation in the product was observed (method C).



Scheme 4 Deuterium labeling experiments.

Conclusions

The protocol reported herein opens up a new synthetic route, which *E*-selectively transforms terminal alkynes to synthetically valuable β -methoxyacrylates. It proceeds under very mild conditions in the presence of catalytic amounts of alkoxide base, thus allowing various functionalized aromatics as well as heteroaromatics to be converted in good to excellent yields. This approach is highly sustainable as it is completely waste-free, has a 100 % atom economy and a remarkably good E-factor of 4.1, making it interesting for industrial applications.

Acknowledgments

We thank A. Konkel for technical assistance and the Fonds der Chemischen Industrie (fellowship to T.W.) and the Deutsche

Please do not adjust margins

Journal Name

COMMUNICATION

Bundesstiftung Umwelt (fellowship to E.R.) for financial support.

Notes and references

‡ Footnotes relating to the main text should appear here. These might include comments relevant to but not central to the matter under discussion, limited experimental and spectral data, and crystallographic data.

§

§§

etc.

- 1 Citations should appear here in the format A. Name, B. Name and C. Name, *Journal Title*, 2000, **35**, 3523; A. Name, B. Name and C. Name, *Journal Title*, 2000, **35**, 3523.
- 2 ...
- 1 A. G. van Veen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1939, **58**, 521–527.
- 2 A. Zografos and D. Georgiadis, *Synthesis*, 2006, **19**, 3157–3188.
- 3 C. Li, M. V. Nitka, J. B. Gloer, J. Campbell and C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.*, 2003, **66**, 1302–1306.
- 4 N. G. Clemo and G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 585–588.
- 5 K. Umezawa, M. Tachibana, C. Matsui, Y. Takeuchi and E. Suzuki, *HETEROCYCLES*, 2008, **76**, 1561.
- 6 K. Kobayashi and T. Ui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 774a–774a.
- 7 M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams, M. I. Toekes and G. E. Cronheim, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, **1**, 95–103.
- 8 K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Irschik and H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, **49**, 71–75.
- 9 H. Achenbach and G. Wittmann, *Tetrahedron Lett.*, 1970, **11**, 3259–3262.
- 10 T. Hashimoto, M. Suganuma, H. Fujiki, M. Yamada, T. Kohno and X. Asakawa, *Phytomedicine*, 2003, **10**, 309–317.
- 11 Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou and S. Yamanaka, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 11399–11404.
- 12 F. Sasse, B. Böhlendorf, M. Herrmann, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach and M. Hermann, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1999, **52**, 721–729.
- 13 K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach and W. Trowitzsch, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1980, **33**, 1474–1479.
- 14 T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich and G. Schramm, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1977, **30**, 806–810.
- 15 G. Schramm, W. Steglich, T. Anke and F. Oberwinkler, *Chem. Ber.*, 1978, **111**, 2779–2784.
- 16 T. Anke, H. Besl, U. Mocek and W. Steglich, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1983, **36**, 661–666.
- 17 H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem.*, 1999, **111**, 1416–1438.
- 18 H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1328–1349.
- 19 RÖMPP Online, <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-06-02102>, (accessed April 2016).
- 20 M. Bassetti and B. Floris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1988, 227–233.
- 21 A. G. Davies and R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. C Org.*, 1968, 1479–1483.
- 22 J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem.*, 1998, **110**, 1475–1478.
- 23 J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1415–1418.

- 24 B. Alcaide, G. Dominguez, J. Rodriguez-Lopez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1992, **11**, 1979–1981.
- 25 B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Domínguez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1996, **15**, 4612–4617.
- 26 R. Chaudhuri and U. Kazmaier, *Synlett*, 2014, **25**, 693–695.
- 27 W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke and M. Witschel, *Modern Crop Protection Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- 28 K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi and H. Akita, *Angew. Chem.*, 2009, **121**, 3376–3378.
- 29 K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi and H. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3326–3328.
- 30 S. Motodate, T. Kobayashi, M. Fujii, T. Mochida, T. Kusakabe, S. Katoh, H. Akita and K. Kato, *Chem. – Asian J.*, 2010, **5**, 2221–2230.
- 31 D. J. C. Constable, A. D. Curzons and V. L. Cunningham, *Green Chem.*, 2002, **4**, 521–527.
- 32 B. M. Trost, *Science*, 1991, **254**, 1471–1477.
- 33 B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 259–281.
- 34 R. A. Sheldon, *Chem. Ind. Lond.*, 1992, 903–906.
- 35 R. A. Sheldon, *Chem. Ind. Lond.*, 1997, 12–15.
- 36 P. Tundo and M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 706–716.

Formatting – please delete this box prior to submission

- Graphics, including tables, will be located at the top or bottom of the column following their first citation in the text during production (unless they are equations, which appear in the flow of the text). They can be single column or double column as appropriate and require appropriate captions.
 - Text is not wrapped around any of the graphics.
 - During production, sufficient space will be inserted around graphics for clarity of reading; a horizontal bar will also be used to separate all inserted graphics, tables and their captions from the text:
-
-
- As a result please be aware that graphics may take up additional space following production and that articles accepted for publication in *Chemical Communications* may therefore require shortening following editing in order to meet the four page limit.
 - Please consult the Styles menu for recommended formatting for all text, including footnotes, references, tables, images and captions.

- 37 Environmental Protection Agency, 2009, (EPA-HQ-OAR-2006-0948), Research Triangle Park, NC 27711.
- 38 B. A. V. Santos, V. M. T. M. Silva, J. M. Loureiro and A. E. Rodrigues, *ChemBioEng Rev.*, 2014, **1**, 214–229.
- 39 US Pat., US4218391, 1980.
- 40 U. Romano, R. Tesel, M. M. Mauri and P. Rebora, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1980, **19**, 396–403.
- 41 Eur. Pat., EP0425197 A2, 1991.
- 42 US Pat., US4691041, 1987.
- 43 W. J. Croxall and H. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1257–1260.
- 44 R. A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273–1283.

Please do not adjust margins

4.3. Hydrierung von Fettsäuren und Fettsäureestern zu Ethern

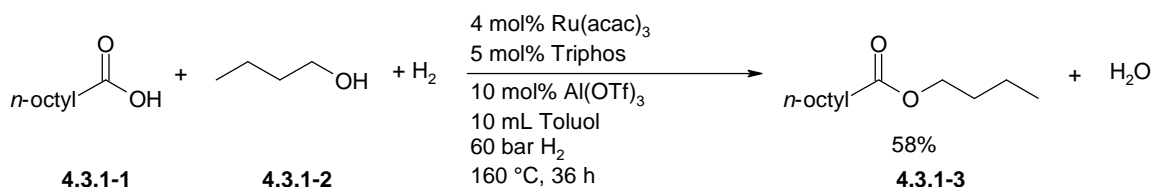
4.3.1. Hintergrund

Fettsäuren und Fettsäureester rücken aufgrund ihrer großen Verfügbarkeit als nachhaltige Rohstoffquelle immer mehr in den Fokus der chemischen Industrie. Eine der vielzähligen Derivatisierungsmöglichkeiten ist die Synthese langkettiger Alkylether. Diese haben aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften eine hohe Anwendungsbreite in der industriellen Verwendung.^[108]

Einen Zugang zu den entsprechenden Ethern wäre mittels Reduktion der Fettsäureester, bestenfalls direkt aus den Triglyceriden, wünschenswert. Hierfür wurde bereits 1975 durch Go und Baren eine Methode beschrieben.^[109] Mittels einer Kombination aus Lithiumaluminiumhydrid und Bortrifluoriddiethyläther konnten Triglyceride zu den entsprechenden Alkylglycerylthern umgesetzt werden. Die hierbei anfallenden Produkte sind Glyceryltriether (2-3%) Glycerylmonoether (9-19%) und aliphatische Alkohole (43-75). Die Nachteile des Protokolls sind die unselektive Produktbildung und die dabei entstehenden großen Salzabfälle.

Eine katalytische Methode für die Reduktion von Fettsäureestern zu Ethern ist die Hydrosilylierung und wurde bereits von Sakai, Beller und Metzger beschrieben.^[110] Eine besonders milde und effiziente Methode hierbei ist die von Metzger und Biermann.^[110c] Hierbei werden Ölsäuremethylester mit katalytischen Mengen Gallium(III)bromid und 1,1 Äquivalenten 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan (TMDS) bei Raumtemperatur innerhalb von einer Stunde unter Erhalt der Doppelbindung zum Methylether reduziert. Nachteilig ist jedoch, dass überstöchiometrische Mengen des Reduktionsmittels benötigt werden und hierbei die entsprechenden Menge an Siloxanabfällen anfallen.

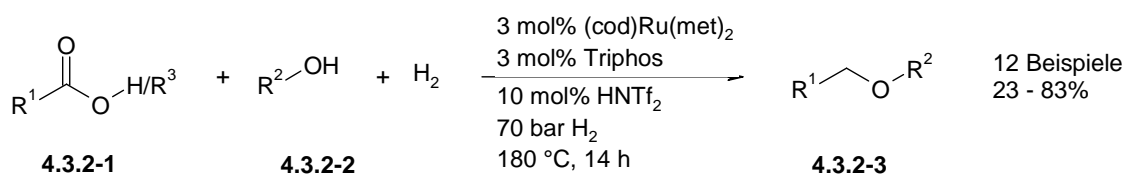
Eine nachhaltigere, kostengünstigere und abfallärmere Transformation für die Hydrierung von Fettsäureestern zu den entsprechenden Ethern wäre mit molekularem Wasserstoff. Grundlegende Arbeiten hierzu haben Beller *et al.* 2015 publiziert.^[111] Sie entwickelten eine Ruthenium-katalysierte selektive Hydrierung einfacher Carbonsäure, Carbonsäureestern und Lactonen zu den entsprechenden Ethern. In der Anwendungsbreite konnten jedoch die langkettigen aliphatischen Carbonsäuren (**4.3.1-1**) nur in moderaten Ausbeuten nach 36 h Reaktionszeit in Gegenwart von Alkoholen (**4.3.1-2**) zur den entsprechenden Ethern (**4.3.1-3**) reduziert werden (Schema 41).



Schema 41: Reduktive Ethersynthese von Nonansäure (4.3.1-1) mit Butanol (4.3.1-2) nach Beller *et al.*^[111]

4.3.2. Reduktive Ethersynthese ausgehend von Fettsäuren und Fettsäureestern mit Alkoholen unter Zuhilfenahme von molekularem Wasserstoff

In Anlehnung an das von Beller entwickelte Protokoll wurden weiterführende Studien bezüglich der Optimierung des Katalysatorsystems auf langkettige Fettsäuren durchgeführt. Hierbei ist es uns gelungen mit dem Katalysator (cod)Ru(met)₂, dem Liganden Triphos, der Säure HNTf₂ in katalytischen Mengen bei 70 bar Wasserstoffdruck und 180 °C Fettsäuren, deren Ester und sogar Triglyceride mit Alkoholen zu den entsprechenden Ethern in moderaten bis sehr guten Ausbeuten zu hydrieren (Schema 42).



Schema 42: Neu entwickelte Methode für die reduktive Ethersynthese

Alle Optimierungsarbeiten, sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Reaktionsmechanismus sind in der nachfolgenden Publikation aufgeführt. Die Übertragung von Bellers System auf Fettsäuren wurde von mir gefunden. Die Katalysatoroptimierung erfolgte im Anschluss zu gleichen Teilen durch Herrn Erb und mich. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte zum Großteil durch Herrn Erb, während ich eine Passage zum Stand der Technik und zu den mechanistischen Studien und Herr Wendling eine Passage zu rutheniumkatalysierten Hydrierungen geschrieben hat. Timo Wendling und ich entwickelten eine Methode zur Isolierung der Produkte. Die anschließende Isolierung der Produkte erfolgte durch Herrn Erb, Herrn Wendling und mich in gleichen Teilen.

Die hier aufgeführten Resultate wurden **2016** in *ChemSusChem*, 9, 1442-1448 publiziert, für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt.

This Agreement between Eugen Risto ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3905931169705
License date	Jul 11, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ChemSusChem
Licensed Content Title	Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen
Licensed Content Author	Benjamin Erb, Eugen Risto, Timo Wendling, Lukas J. Gooßen
Licensed Content Date	May 23, 2016
Licensed Content Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen

Benjamin Erb⁺, Eugen Risto⁺, Timo Wendling, and Lukas J. Gooßen^{*[a]}

In the presence of a catalyst system consisting of a ruthenium/triphos complex and the Brønsted acid trifluoromethanesulfonimide, mixtures of fatty acids and aliphatic alcohols are converted into the corresponding ethers at 70 bar H₂. The protocol allows the sustainable one-step synthesis of valuable long-

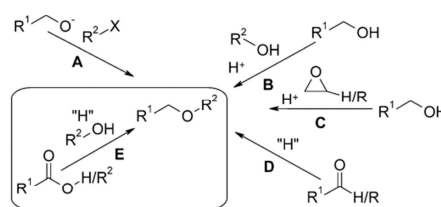
chain ether fragrances, lubricants, and surfactants from renewable sources. The reaction protocol is extended to various fatty acids and esters both in pure form and as mixtures, for example, tall oil acids or rapeseed methyl ester (RME). Even the mixed triglyceride rapeseed oil was converted in one step.

Introduction

Long-chain alkyl ethers derived from fatty acids are of great interest for industrial applications, for example, in fragrances, lubricants, surfactants, and cosmetics,^[1] owing to their relatively low melting points and viscosities.^[2] The surfactant market has an annual global production volume of 13 million metric tons, and the polyglycol ether market encompasses 850 000 tons per annum.^[3] Fatty alcohol ethoxylates are employed as emulsifiers in cosmetics, pesticides, coatings, and textile processing under trade names including Brij, Cremophor, Genapol, and Lutensol.^[3b]

Fatty acids, especially stearic, oleic, linoleic, and linolenic acids, are produced in vast amounts by saponification of their triglycerides, which constitute natural oils and fats. They are highly desirable renewable feedstocks for the chemical industry.^[4] Tall oil, a byproduct of the Kraft process to make wood pulp, is an inexpensive, nonfood source of fatty acids.^[5]

As shown in Scheme 1, unsymmetrical alkyl ethers and, by extension, fatty alcohol ethers can be prepared by several routes. The classical Williamson ether synthesis (A)^[6] is expedient but ecologically questionable, because it is based on organohalides, requires the use of strong bases, and leads to stoichiometric amounts of salt waste.^[7] Sustainable alkylations of alcohols, for example, with dialkyl carbonates, are certainly not as broadly applicable as the Williamson ether synthesis but offer a sustainable alternative, at least for phenols and anilines, whereas methods based on dialkyl dicarbonates are relatively costly.^[8] The condensation of alcohols in the presence of Brønsted acid catalysts,^[9] zinc chloride,^[10] or organotin compounds^[11] (B) is particularly advantageous for symmetrical or



Scheme 1. Ester hydrogenation and other ether syntheses.

aryl alkyl ethers.^[12] Fatty alcohols can also be converted into polyethers by reaction with defined amounts of ethylene or propylene oxide (C).^[13] However, the fatty alcohol substrates need to be prepared from fatty acid derivatives in an additional step. Heterogeneous palladium or platinum catalysts, often in combination with Lewis acids,^[14] allow the reductive etherification of aldehydes or ketones with alcohols (D). However, fatty aldehydes would also have to be prepared in an extra step.

The direct reduction of esters, ideally triglycerides, appears to be the most desirable approach for the synthesis of ethers of fatty alcohols (E) but usually requires the use of waste-intensive reagents, such as BF₃/LiAlH₄.^[15] The catalytic hydrosilylation of esters to ethers is an important example of such a process.^[16] It is commonly performed at room temperature under mild conditions but still suffers intrinsically from the formation of siloxane waste (Scheme 2 a). Therefore, the use of molecular hydrogen, the least expensive and most sustainable reducing agent, would be advantageous (Scheme 2 c), even though the *E* factor (mass ration of waste to product) for a reduction with metal hydrides may be better at face value than that for excess molecular hydrogen. The catalytic hydrogenation of carboxylic acid esters to the corresponding alcohols is a reaction of substantial interest and, therefore, has been studied intensively. Pioneering work by the groups of Elsevier and Nomura discounted the combination of ruthenium(II) centers and phos-

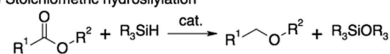
[a] B. Erb,⁺ E. Risto,⁺ T. Wendling, Prof. Dr. L. J. Gooßen
Department of Organic Chemistry
TU Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

[*] These authors contributed equally to this work.

Supporting Information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <http://dx.doi.org/10.1002/cssc.201600336>.

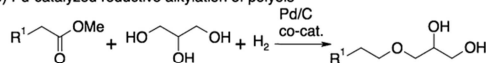
Previous work:

a) Stoichiometric hydrosilylation



- requires complex reducing agent, produces siloxane waste

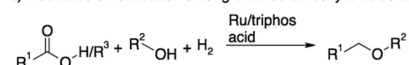
b) Pd-catalyzed reductive alkylation of polyols



- intrinsically limited to vicinal di- or polyols as substrates

This work:

c) Reductive etherification of long chained carboxylic acids and esters



- H₂ reducing agent, alcohol solvent, carboxylates from renewables

Scheme 2. State-of-the-art hydrogenations for ether syntheses.

phine ligands as catalysts for this reaction type.^[17] Milstein, Saudan, and Kuriyama have discovered efficient catalyst systems, composed of ruthenium(II) centers with bidentate P,N or tridentate pincer ligands, which operate under mild conditions.^[18]

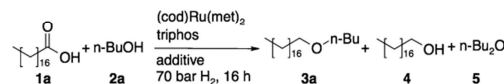
A particularly effective catalyst system for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives to alcohols is the combination of a ruthenium(II) center with the tridentate triphos ligand.^[19] It is versatile and highly active and has, in recent years, been applied to the hydrogenations of esters, amides, carboxylic acids, and carbon dioxide by the groups of Cole-Hamilton, Leitner/Klankermayer, Beller, and Cantat.^[20] An acid additive is usually required to achieve high activity for this catalyst system.^[21] Upon the protonation of the neutral ruthenium triphos dihydride complex, which is postulated to be a resting state in the catalytic cycle, a cationic [(triphos)RuH]⁺ complex is produced as the active species.^[20e,22]

Recently, Beller et al. reported that simple esters and lactones are hydrogenated to the corresponding ethers rather than the expected alcohols in the presence of ruthenium/triphos and Al(OTf)₃ (OTf = triflate).^[23] Their attempts to couple aliphatic acids directly with alcohols at 60 bar H₂ pressure (Scheme 1E) gave only moderate yields (46%) of methyl nonyl ether after 36 h at 160 °C. Nevertheless, this appeared to be a promising catalyst lead structure for the desired hydrogenative coupling of long-chain fatty acids with alcohols with water as the only byproduct.

Lemaire et al. developed a synthesis of 1-O-alkyl (di)glycerol ethers by the selective Pd/C-catalyzed reduction of monoglycerides, either preformed or formed in situ from glycerol and esters by transesterification. The mechanism involves palladium chelation by at least two hydroxy groups, which limits the substrate scope to polyols (Scheme 2b).^[16e,24]

Results and Discussion

With the reaction between stearic acid (**1a**) and 1-butanol (**2a**) as a model, we investigated various catalysts and conditions systematically (Scheme 3). The Beller protocol (20 equiv. butanol, 4 mol% [Ru(acac)₃] (acac = acetylacetonate), 5 mol% triphos, 10 mol% aluminium triflate as an additive, 5 mL toluene at 60 bar H₂ and 160 °C)^[23] afforded the desired butyl octadecyl ether (**3a**) in only 10% yield, along with unreacted carboxylic acid, 27% octadecanol (**4**), and 3.5 equiv. of dibutyl ether (**5**).



Scheme 3. Model reaction for catalyst development.

To increase the sustainability of the process, we left out the aromatic solvent, decreased the excess of the alcohol coupling partner to 10 equiv., and evaluated various ruthenium precursors systematically. With bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadiene)-ruthenium(II) [(cod)Ru(met)₂], an encouraging yield of 36% was achieved (Table 1, entry 1; for details of the catalyst optimization, see Table S1 in the Supporting Information).

Table 1. Optimization of catalyst and reaction conditions.^[a]

Entry	Additive	Yield ^[b] [%]	
		3a	4
1	Al(OTf) ₃	36	55
2	Zn(OTf) ₂	traces	94
3	Sc(OTf) ₃	17	71
4	LiOTf	–	77
5	Cu(OTf) ₂	41	22
6	Mg(OTf) ₂	–	85
7	H ₂ SO ₄	traces	–
8	MSA	traces	traces
9	HNTf ₂	56	39
10 ^[c]	HNTf ₂	60	36
11 ^[d]	HNTf ₂	80 (83) ^e	12

[a] Reaction conditions: **1a** (1.0 mmol), **2a** (10 equiv.), (cod)Ru(met)₂ (4 mol%), triphos (5 mol%), additive (10 mol%), 70 bar H₂, 160 °C, 16 h. [b] The yields were determined by GC with *n*-hexadecane as an internal standard. [c] (cod)Ru(met)₂ (3 mol%), triphos (3 mol%). [d] 180 °C. [e] Isolated yield. MSA = methanesulfonic acid.

A systematic survey of acidic additives revealed that copper triflate is the most active Lewis acid. However, the best results were achieved with the Brønsted acid trifluoromethanesulfonamide (HNTf₂; Table 1, entry 9). After the ruthenium/triphos ratio was adjusted to 1:1, full conversion was achieved with 3 mol% catalyst (Table 1, entry 10). The selectivity for the unsymmetrical ether versus the undesired alcohol was increased by increasing the temperature to 180 °C (Table 1, entry 11). Under optimal conditions, that is, 10 equiv. butanol, 3 mol% (cod)Ru(met)₂, 3 mol% triphos, 10 mol% HNTf₂ at 70 bar initial hydrogen pressure, and 180 °C, the desired product **3a** was

obtained in 83% isolated yield along with only 12% of the fatty alcohol and 2.4 equiv. of dibutyl ether (Table 1, entry 11). The di-*n*-butyl ether can be removed readily by distillation. Possible outlets for this side product are, for example, its use as a solvent in the manufacture of recordable compact discs (CD-R) or in surface coatings.^[25]

Control experiments performed in the absence of the ruthenium precursor, triphos, or the Brønsted acid confirmed that each of these components is indispensable (Table S1, entries 14–16). Simple phosphine ligands are ineffective. At lower hydrogen pressure, the reaction does not reach completion. The alcohol is used in excess to solubilize solid acids and ensure good selectivities for the unsymmetrical ethers. For the synthesis of symmetrical ethers of liquid acids, the reagents can, in principle, be employed in a 1:1 ratio, but insufficient solubilization of the catalyst results in low yields. Thus, the reaction of butyric acid and 1-butanol gave only 30% yield of di-*n*-butyl ether. The addition of small quantities of water does not inhibit the reaction. The addition of molecular sieves stopped the reaction, maybe because of the scavenging of the acid additive trifluoromethanesulfonimide (Table S1, entries 18–20).

The scope of the optimized protocol with regard to the fatty acid was investigated with 1-butanol (**2 a**) as the test substrate (Table 2). Saturated fatty acids with various side chains were all converted in good yields. The diacid **1 d** was also transformed smoothly. Under the reaction conditions, C–C double bonds are hydrogenated. As a result, the saturated octadecyl butyl ether (**3 a**) was obtained in good-to-moderate yields from unsaturated C₁₈ fatty acids such as oleic and linoleic acid (**1 e** and **1 f**). Ricinoleic acid (**1 g**) was dehydroxylated through elimination/hydrogenation. The successful synthesis of **3 a** in 76% yield on an 8 mmol scale demonstrates the scalability of the process. Only a single distillation was needed to obtain the product in 96% purity.

This appeared to provide welcome opportunities for the conversion of naturally occurring carboxylic acid mixtures (Figure 1) into single products. Indeed, the tall oil acid mixture Resinoline BD 2, a waste product from the paper industry, could be used without purification in a reductive etherification with **2 a** to give *n*-octadecyl *n*-butyl ether (**3 a**) selectively.

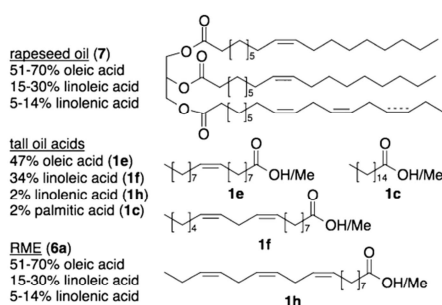


Figure 1. Various sources for fatty acids, esters, and triglycerides.

Table 2. Scope for the etherification.^[a]

Acid/Ester	Ether	Yield ^[b] [%]
		83
		68
		67
		53
		83
		74
		50
acid mixture 1 a + 1 c (1:1)	3 a + 3 c (1.08:1)	55
tall oil acids 1 b, c, h, g		65
RME 6 a		75 ^[c]
rapeseed oil 7 ^[d]		58 ^[c]
		70
		50
		23 (4: 52%)

[a] Reaction conditions: acid/ester **1/6a/7** (1.0 mmol), alcohol **2** (10 mmol), (cod)Ru(met)₂ (3 mol%), triphos (3 mol%), HNTf₂ (10 mol%), 70 bar H₂, 180 °C, 14 h. [b] Isolated yields. [c] Yields were determined by GC with *n*-hexadecane as an internal standard. [d] 1-Butanol (**2 a**, 30 equiv.), (cod)Ru(met)₂ (9 mol%), triphos (9 mol%), HNTf₂ (30 mol%).

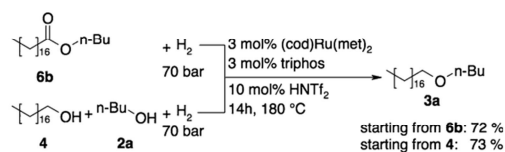
To our delight, the reaction can also be performed with fatty esters. Rapeseed oil methyl ester (RME), a mixture consisting mostly of saturated, monounsaturated, and diunsaturated C₁₈ methyl esters, was converted into **3 a** in as much as 75% yield. Even triglycerides are converted cleanly. High yields of **3 a** were obtained directly from rape seed oil purchased in a grocery store.

We believe that these reaction variants are of substantial ecological and economical interest, because naturally occurring substrates or industrial-waste product mixtures are converted into single products without any preceding purification steps.

Next, we investigated the reaction scope with regard to the alcohols with stearic acid (**1 a**) as the model substrate. Primary alcohols gave moderate-to-good yields, whereas the secondary alcohol 2-propanol (**2 d**) furnished **3 g** in only 23% yield along

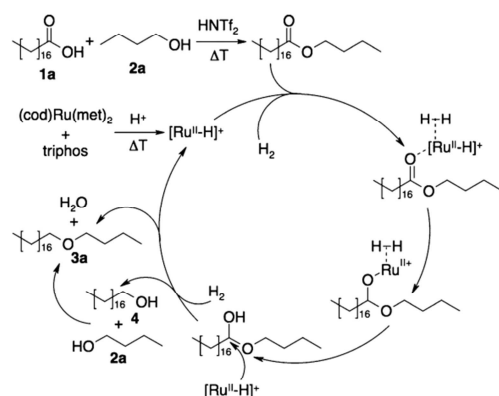
with 52% of 1-octadecanol (**4**). With ethylene glycol and glycerol, only small quantities of the ethers were detected. The low reactivity of these vicinal polyols explains why the direct etherification of triglyceride **7** with 1-butanol to form **3a** proceeded in such high selectivity.

Several experiments were conducted to shed light on the reaction mechanism. Comparable yields were obtained from stearic acid and 1-butanol, *n*-butyl stearate, or stearyl alcohol and 1-butanol (Scheme 4). Moreover, HNTf₂ catalyzed the esterification of stearic acid with 1-butanol (98% ester formation after 15 min at 180 °C, see Table S3); therefore, butyl stearate should be available in large quantities under the conditions of the reductive etherification.



Scheme 4. Control reactions.

These results support the mechanism proposed by Beller (Scheme 5).^[23] The acid-catalyzed condensation of the fatty acid with the short-chain alcohol **2a** leads to the formation of the fatty ester. This coordinates to a protonated ruthenium(II) phosphine complex formed from the (cod)Ru(met)₂ precursor and triphos through protonolysis. Hydride transfer affords the hemiacetal. The formation of the ether **3a** can be achieved through the hydrogenation of the hemiacetal intermediate. Alternatively, the fatty alcohol can form and then react with excess butanol to give the unsymmetrical ether. If 1-octadecanol and excess 1-butanol were heated to 180 °C in the presence of the catalyst system without hydrogen, as much as 22% of butyl stearate was formed along with symmetrical



Scheme 5. Proposed reaction mechanism.

(45%) and unsymmetrical ethers (21%). Therefore, the Ru catalyst is capable of dehydrogenating primary alcohols to aldehydes and, ultimately, to acids. Acid-catalyzed etherification also gives rise to the di-*n*-butyl ether side product.

The synthesis of symmetrical ethers is rather simple with this and other catalyst systems. The key to achieving higher selectivities for the unsymmetrical ethers over alcohols or symmetrical ethers will be to facilitate the outlined hemiacetal hydrogenation pathway. The control experiments in Scheme 4 indicate that this pathway is not favored under the present, prototype conditions. However, we hope to override the inherent selectivity of the transformation by using optimized catalysts with customized ligands.

Conclusions

The newly developed solvent-free hydrogenative coupling of long-chain fatty acids and esters with alcohols represents a simple and efficient protocol for the sustainable synthesis of fatty alcohol alkyl ethers from renewable sources. The ready availability of fatty acid substrates, the good substrate scope, the robustness of the process, and the utility of the products render this protocol practical and attractive. A key advantage of the approach is that even complex starting material mixtures, such as tall oil fatty acids or rapeseed oil, can be converted directly into single products in reasonable yields without preceding separation or purification.

Experimental Section

General methods

All reactions were performed in oven-dried glassware containing a Teflon-coated stirring bar and a dry septum. Solvents were purified and dried by standard procedures before use. All reactions were monitored by GC with *n*-hexadecane as an internal standard. The response factors of the products with regard to *n*-hexadecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. The GC analyses were performed with an HP6890 instrument with an HP-5 capillary column (phenyl methyl siloxane, 30 m × 320 μm × 0.25 μm, 100/2.3-30-300/3) and a time program beginning with 2 min at 60 °C, followed by a ramp to 300 °C at 30 °C min⁻¹, and then 3 min at this temperature. The NMR spectra were obtained with Bruker AMX 400 or Bruker Avance 600 spectrometers with CDCl₃ as the solvent and ¹H and ¹³C resonances at 400/600 and 101/151 MHz, respectively. The MS data were acquired with a Saturn 2100 T (Varian) GC-MS instrument. The IR spectra were recorded with a PerkinElmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer with a Universal attenuated total reflectance (ATR) sampling accessory. The melting points were measured with a Mettler FP 61 instrument. The CHN elemental analyses were performed with a Hanau Elemental Analyzer vario Micro cube, and HRMS was performed with a Waters GCT Premier spectrometer. Commercial substrates were used as received unless otherwise stated.

General procedure for the etherification of fatty acids

An oven-dried 10 mL headspace vial with a Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding carboxylic acid (1 mmol), bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadiene)ruthenium(II) (9.56 mg,

0.03 mmol), and 1,1,1-tris(diphenylphosphinomethyl)ethane (18.7 mg, 0.03 mmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with nitrogen, and then a stock solution of bis(trifluoromethane)sulfonamide (28.4 mg, 0.10 mmol) in the corresponding alcohol (1.0 mL) was added with a syringe. The liquid carboxylic acids were added with a syringe after the addition of the alcohol. The vial was placed into an autoclave and penetrated with a syringe needle, the atmosphere was changed three times with nitrogen, and the system was pressurized with hydrogen (70 bar). The resulting mixture was stirred (500 rpm) at 180 °C for 14 h. After the reaction mixture cooled to RT, the pressure was released slowly. The mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with water (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 × 15 mL), the combined organic layers were dried with MgSO₄, and the solvent was removed in vacuo. The ether was filtered through silica with cyclohexane/ethyl acetate (100:5) to remove the alcohol. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by Kugelrohr distillation.

n-Butyl *n*-octadecyl ether (3a)

From stearic acid: Compound **3a** was prepared from **1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (272 mg, 83%). From oleic acid: Compound **3a** was prepared from **1e** (314 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (270 mg, 83%). From linoleic acid: Compound **3a** was prepared from **1f** (312 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (240 mg, 74%). From ricinoleic acid: Compound **3a** was prepared from **1g** (373 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (170 mg, 52%). M.p. 31 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.40 (td, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 4H, CH₂), 1.56 (m, 4H, CH₂), 1.21–1.44 (m, 32H, CH₂), 0.83–0.98 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2917, 2849, 2800, 1740, 1467, 1375, 1302, 1230, 1130, 896, 842, 722 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI): *m/z* (%): 110.8 (32), 96.9 (44), 82.9 (36), 69.0 (28), 56.9 (100), 55.0 (32), 41.0 (50); HRMS-EI (TOF): *m/z*: calcd for C₂₂H₄₆O: 325.3470 [*M*-H]⁺; found: 325.3495; elemental analysis calcd (%) for C₂₂H₄₆O (326.60): C 80.91, H 14.20; found: C 80.91, H 14.10.

Scale-up of *n*-butyl *n*-octadecyl ether (3a) synthesis

A polytetrafluoroethylene-lined (PTFE-lined) steel autoclave with a Teflon-coated stirring bar was charged with bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadiene)ruthenium(II) (76.7 mg, 0.24 mmol) and 1,1,1-tris(diphenylphosphinomethyl)ethane (150 mg, 0.24 mmol). A stock solution of bis(trifluoromethane)sulfonamide (227 mg, 0.80 mmol) in **2a** (7.40 mL) and **1e** (2.51 g, 8.00 mmol) were added. The atmosphere was changed three times with nitrogen, and the system was pressurized with hydrogen (70 bar). The resulting mixture was stirred (500 rpm) at 180 °C for 14 h. After the mixture cooled to RT, the pressure was released slowly. The remaining butanol and dibutyl ether were removed under reduced pressure, and the residue

was purified by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) to yield **3a** as a colorless solid (1.98 g, 76%).

n-Butyl *n*-tetradecyl ether (3b)

Compound **3b** was prepared by the general procedure for etherification from **1b** (233 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (180 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3b** as a colorless oil (183 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.33–3.47 (m, 4H, OCH₂), 1.49–1.64 (m, 4H, CH₂), 1.22–1.42 (m, 24H, CH₂), 0.84–0.97 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2922, 2853, 2796, 1739, 1464, 1374, 1301, 1232, 1115, 841, 721 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI): *m/z* (%): 110.8 (26), 97.0 (34), 83.0 (34), 69.0 (32), 56.9 (100), 55.0 (36), 41.0 (54); HRMS-EI (TOF): *m/z*: calcd for C₁₈H₃₈O: 269.2844 [*M*-H]⁺; found: 269.2858; elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₃₈O (270.49): C 79.93, H 14.16; found: C 79.72, H 14.02.

n-Butyl *n*-hexadecyl ether (3c)

Compound **3c** was prepared by the general procedure for etherification from **1c** (256 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (210 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3c** as a colorless oil (200 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.33–3.48 (m, 4H, OCH₂), 1.56 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 4H, CH₂), 1.21–1.44 (m, 28H, CH₂), 0.82–1.00 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2922, 2852, 2795, 1740, 1465, 1373, 1302, 1231, 1116, 896, 842, 721 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI): *m/z* (%): 299.1 (*M*⁺, 100), 297.3 (49), 295.8 (24), 110.9 (23), 57.0 (31), 41.0 (21); HRMS-EI (TOF): *m/z*: calcd for C₂₀H₄₁O: 297.3157 [*M*-H]⁺; found: 297.3155; elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₄₂O (298.55): C 80.46, H 14.18; found: C 80.44, H 14.17.

1,10-Dibutoxy-*n*-decane (3d)

Compound **3d** was prepared by the general procedure for etherification from **1d** (202 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (200 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3d** as a colorless oil (152 mg, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.23–3.51 (m, 8H, OCH₂), 1.48–1.64 (m, 8H, CH₂), 1.26–1.42 (m, 16H, CH₂), 0.92 ppm (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 70.9, 70.6, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.2, 19.4, 13.9 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2927, 2853, 2795, 1740, 1464, 1434, 1370, 1301, 1230, 1113, 896, 842, 737, 722 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI): *m/z* (%): 287.1 (*M*⁺, 52), 95.0 (48), 83.0 (51), 81.0 (67), 56.9 (100), 55.0 (61), 41.0 (67); HRMS-EI (TOF): *m/z*: calcd for C₁₈H₃₇O₂: 285.2794 [*M*-H]⁺; found: 285.2784; elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₃₈O₂ (286.49): C 75.46, H 13.37; found: C 75.28, H 13.38.

n-Octyl *n*-octadecyl ether (3e)

Compound **3e** was prepared by the general procedure for etherification from **1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2b** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (230 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3e** as a colorless solid (267 mg, 70%). M.p. 37 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, OCH₂), 1.57 (s, 4H, CH₂), 1.23–1.34 (m, 40H, CH₂), 0.85–0.92 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 71.0, 31.9, 31.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.2, 22.7, 22.7, 14.1 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2917, 2849, 2800, 1740, 1467, 1375, 1302, 1230, 1130, 896, 842, 722 cm⁻¹;

HRMS-El (TOF): m/z : calcd for $C_{26}H_{53}O$: 381.4096 [$M-H$]⁺; found: 381.4065; elemental analysis calcd (%) for $C_{26}H_{54}O$ (382.70): C 81.60, H 14.22; found: C 81.43, H 14.30.

Methyl *n*-octadecyl ether (3 f)

Compound **3 f** was prepared by the general procedure for etherification from **1 a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2 c** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (200 °C, 1×10^{-3} mbar) yielded **3 f** as a colorless solid (141 mg, 50%). M.p. 33 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.27–3.44 (m, 5H, OCH₂, OCH₃), 1.51–1.66 (m, 2H, CH₂), 1.18–1.43 (m, 30H, CH₂), 0.85–0.94 ppm (m, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 73.0, 58.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.1, 22.7, 14.0 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2916, 2849, 2808, 1740, 1467, 1386, 1229, 1213, 1197, 1185, 1163, 1120, 1077, 945, 890, 721 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI): m/z (%): 110.9 (67), 97.0 (100), 83.0 (79), 69.0 (66), 55.0 (68), 45.0 (51), 41.0 (52); HRMS-El (TOF): m/z : calcd for $C_{19}H_{37}$: 253.2895 [$M-OMe$]⁺; found: 253.2869; elemental analysis calcd (%) for $C_{19}H_{40}O$ (284.52): C 80.21, H 14.17; found: C 79.99, H 14.29.

Isopropyl *n*-octadecyl ether (3 g)

Compound **3 g** was prepared by the general procedure for etherification from **1 a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2 d** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) yielded **3 g** as a colorless solid (73 mg, 23%). M.p. 30 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.54 (m, J = 6.1 Hz, 1H, OCH), 3.33–3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H, OCH₂), 1.22–1.36 (m, 30H, CH₂), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H, CH₃), 0.85–0.92 ppm (m, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 71.2, 68.3, 31.9, 30.2, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 22.1, 14.1 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2852, 1740, 1465, 1378, 1366, 1334, 1217, 1147, 1128, 1084, 918, 826, 7221 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI): m/z (%): 96.9 (49), 85.0 (98), 71.0 (100), 57.0 (95), 55.0 (47), 43.1 (85), 41.0 (65); elemental analysis calcd (%) for $C_{21}H_{44}O$ (312.57): C 80.69, H 14.19; found: C 80.87, H 14.36.

Acknowledgements

We thank NanoKat, the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to E.R.), and the Fonds der Chemischen Industrie (fellowship to T.W.) for financial support and Umicore AG for the donation of chemicals.

Keywords: alcohols · fatty acids · hydrogenation · phosphane ligands · ruthenium

- [1] a) D. Hoorne, D. Chasin, L. Rogiers in *Pesticide Formulations and Application Systems*, Vol. 12 (Eds.: B. Devisetty, D. Chasin, P. Berger), ASTM International, West Conshohocken, PA, 1993, pp. 3–19; b) D. H. Hutson, *Metabolic Pathways of Agrochemicals: Herbicides and Plant Growth Regulators*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998; c) M. Rieger, L. D. Rhein, *Surfactants in Cosmetics*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, 1997; d) R. S. Lanigan, F. A. Andersen, *Int. J. Toxicol.* 2001, 20, 53–59.
- [2] a) W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 3055–3057; b) W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 498–500.
- [3] a) G. O. Reznik, P. Vishwanath, M. A. Pynn, J. M. Sitnik, J. J. Todd, J. Wu, Y. Jiang, B. G. Keenan, A. B. Castle, R. F. Haskell, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 86, 1387–1397; b) B. Fabry, *Chem. Unserer Zeit* 1991, 25, 214–222.

- [4] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3854–3871; *Angew. Chem.* 2011, 123, 3938–3956.
- [5] G. Eisenbrand, P. Schreier, *RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie*, 2. Auflage, 2006, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014.
- [6] a) A. Williamson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1851, 77, 37–49; b) H. Feuer, J. Hooz in *The Chemistry of the Ether Linkage* (Ed.: S. Patai), Interscience, London, 1967; c) J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th ed., Wiley, New York, 1992; d) L. Karas, W. J. Piel, "Ethers" in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley, New York, 2000; e) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.
- [7] B. M. Trost, *Science* 1991, 254, 1471–1477.
- [8] a) P. Tundo, *Ind. Eng. Chem. Res.* 1989, 28, 881–890; b) A. J. Parrott, R. A. Bourne, P. N. Gooden, H. S. Bevinakatti, M. Poliakoff, D. J. Irvine, *Org. Process Res. Dev.* 2010, 14, 1420–1426.
- [9] a) D. Kotkar, P. K. Ghosh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 650–651; b) W. K. Gray, F. R. Smail, M. G. Hitzler, S. K. Ross, M. Poliakoff, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10711–10718.
- [10] S. Kim, K. N. Chung, S. Yang, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3917–3919.
- [11] G. Tagliavini, D. Marton, D. Furlani, *Tetrahedron* 1989, 45, 1187–1196.
- [12] a) A. Corma, M. Renz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 298–300; *Angew. Chem.* 2007, 119, 302–304; b) A. B. Cuenca, G. Mancha, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 1518–1523.
- [13] a) M. F. Cox, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1990, 67, 599–604; b) C. Schöller, M. Wittwer, *Assistants for the Textile and Related Industries*, US1970578A, 1934.
- [14] a) M. Verzele, M. Acke, M. Anteunis, *J. Chem. Soc.* 1963, 5598–5600; b) M. J. Verhoef, E. J. Creighton, J. A. Peters, *Chem. Commun.* 1997, 1989–1990; c) L. Gooßen, C. Linder, *Synlett* 2006, 2006, 3489–3491; d) N. Komatsu, J. Ishida, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7219–7222; e) V. Bethmont, C. Montassier, P. Marecot, *J. Mol. Catal. A* 2000, 152, 133–140; f) K. Iwanami, H. Seo, Y. Tobita, T. Oriyama, *Synthesis* 2005, 2005, 183–186.
- [15] H. C. Go, A. L. Branan, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1975, 52, 427–429.
- [16] a) N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5920–5922; b) N. Sakai, T. Moriya, K. Fujii, T. Konakahara, *Synthesis* 2008, 21, 3533–3536; c) S. Das, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* 2012, 48, 10742–10744; d) U. Biermann, J. O. Metzger, *ChemSusChem* 2014, 7, 644–649; e) M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *ChemSusChem* 2012, 5, 2397–2409.
- [17] a) H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chem. Commun.* 1997, 667–668; b) K. Nomura, H. Ogura, Y. Imanishi, *J. Mol. Catal. A* 2002, 178, 105–114.
- [18] a) J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1113–1115; *Angew. Chem.* 2006, 118, 1131–1133; b) L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debieux, P. Wyss, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7473–7476; *Angew. Chem.* 2007, 119, 7617–7620; c) W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Org. Process Res. Dev.* 2012, 16, 166–171.
- [19] H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chem. Commun.* 1998, 1367–1368.
- [20] a) A. A. Núñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* 2007, 3154–3156; b) K. Beydoun, T. vom Stein, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9554–9557; *Angew. Chem.* 2013, 125, 9733–9736; c) M. Meuresch, S. Westhues, W. Leitner, J. Klankermayer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 1392–1395; *Angew. Chem.* 2016, 128, 1414–1417; d) F. M. A. Geilen, B. Engendahl, A. Harwardt, W. Marquardt, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 5510–5514; *Angew. Chem.* 2010, 122, 5642–5646; e) F. M. A. Geilen, B. Engendahl, M. Hölscher, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 14349–14358; f) X. Cui, Y. Li, C. Topf, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10596–10599; *Angew. Chem.* 2015, 127, 10742–10745; g) S. Wesselbaum, T. vom Stein, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 7499–7502; *Angew. Chem.* 2012, 124, 7617–7620; h) S. Savourey, G. Lefèvre, J.-C. Berthet, P. Thuéry, C. Genre, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10466–10470; *Angew. Chem.* 2014, 126, 10634–10638.
- [21] Y. Hara, H. Kusaka, H. Inagaki, K. Takahashi, K. Wada, *J. Catal.* 2000, 194, 188–197.
- [22] C. Bianchini, A. Meli, S. Moneti, W. Oberhauser, F. Vizza, V. Herrera, A. Fuentes, R. A. Sánchez-Delgado, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7071–7080.

- [23] Y. Li, C. Topf, X. Cui, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5196–5200; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5285–5289.
[24] M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, *15*, 786–797.

- [25] Chemoxy International Ltd (<http://www.chemoxy.co.uk/wp-content/uploads/2014/04/Tech-Article-DnBE.pdf>).

Received: March 11, 2016
Revised: April 8, 2016
Published online on May 23, 2016

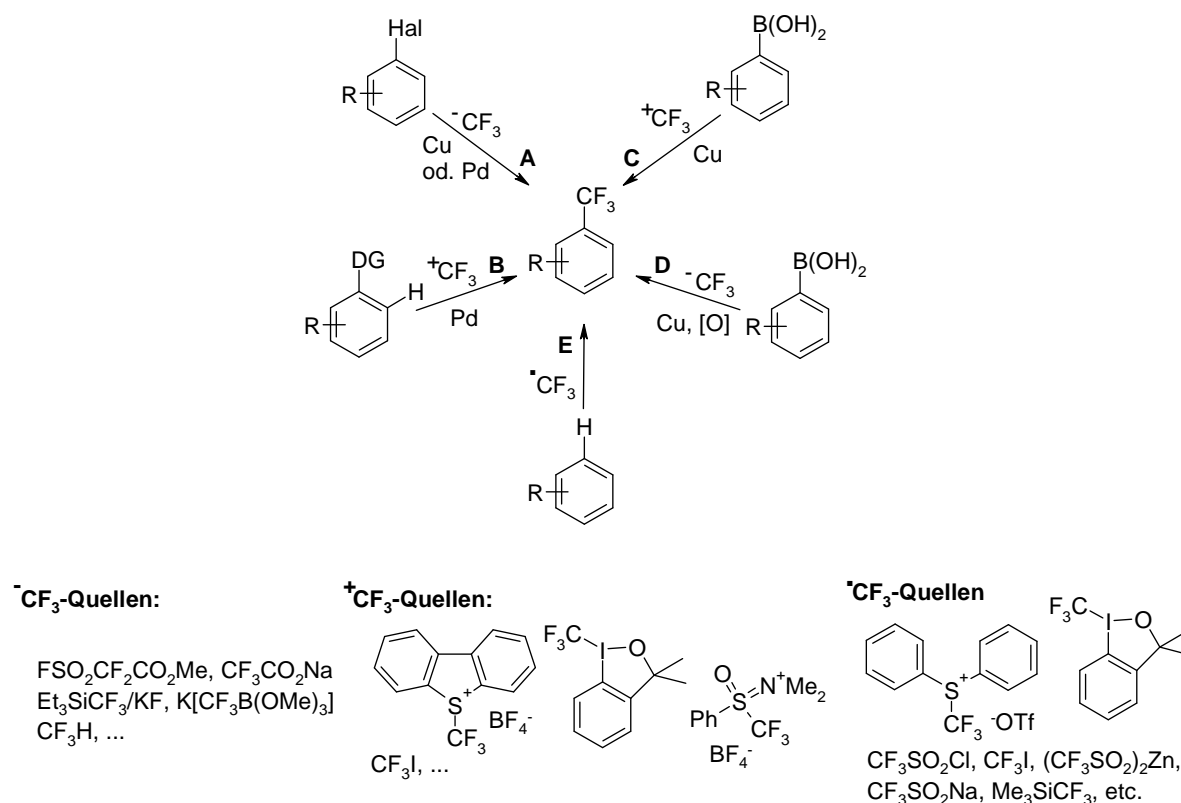
4.4. Sandmeyer-analoge Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung

4.4.1. Hintergrund

Fluorsubstituenten führen aufgrund ihrer hohen Elektronegativität zur starken Bindungspolarisierung in organischen Molekülen und bringen somit Veränderungen der chemischen und physikalischen Eigenschaften mit sich.^[112] C–F Bindungen kommen in Naturstoffen selten vor und sind gegenüber enzymatischen Spaltungen meist inert.^[113] Genau diese Eigenschaft wird in vielen Medikamenten^[114] und Pflanzenschutzmitteln^[115] genutzt, um metabolisch labile Positionen eines Wirkstoffs zu schützen und den frühzeitigen Abbau zu verhindern. Des Weiteren führt der Einbau von Fluorsubstituenten zu einer höheren Lipophilie und steigert damit den Transport durch Lipidmembranen und bringt somit eine erhöhte Bioverfügbarkeit mit sich.^[112, 116] Auf diesem Feld haben neben Monofluorierungsreaktionen^[117] auch die Einführung von Trifluormethyl- und Trifluormethylthiogruppen stark an Bedeutung gewonnen. Aufgrund der hohen Elektronegativität der drei Fluorsubstituenten sind diese Gruppen stark elektronenziehend und erhöhen die Lipophilie aufgrund ihrer geringen Polarisierbarkeit noch weiter (Hansch Konstanten: $\pi_F = 0,14$; $\pi_{CF_3} = 0,88$; $\pi_{SCF_3} = 1,44$).^[118]

Die Synthese solcher Verbindungen erfolgt klassisch über die Swarts–Reaktion, bei der Alkylhalogenide mit Metallfluoriden unter harschen Reaktionsbedingungen in die entsprechenden Alkylfluoride überführt werden.^[119] Auf den grundlegenden Arbeiten von McLoughlin, Yagupolskii, Burton, Chambers, Grushin und anderen zur Reaktivität von Kupfer- und Palladium–CF₃–Komplexen wurde eine Vielzahl selektiver Reaktionen entwickelt, mit denen Trifluormethylgruppen in hochkomplexe Moleküle in späten Stufen unter milden Bedingungen ingerührt werden können (

Schema 43).^[120]



Schema 43: Strategien zur Einführung von Trifluormethylgruppen.

Die Einführung der Trifluormethylgruppen lässt sich in fünf Kategorien einteilen: Die erste Kategorie stellt die Kupplungen von Arylhalogeniden mit nukleophilen Trifluormethylierungsreagenzien dar (**A**). Hierzu zählen Kupfer- CF_3 Komplexe, die entweder in stöchiometrischen Mengen direkt eingesetzt^[121] oder *in situ* aus Kupfersalzen und Rupperts Reagenz,^[122] Fluoroform,^[123] Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat,^[124] Trifluoracetaten^[125] oder Fluorsulfonyldifluoressigsäure^[126] gebildet werden können. Grushin,^[127] Sanford^[128] und Buchwald^[129] beschrieben zudem Trifluormethylierungsreaktionen mit Palladium- CF_3 -Komplexen.

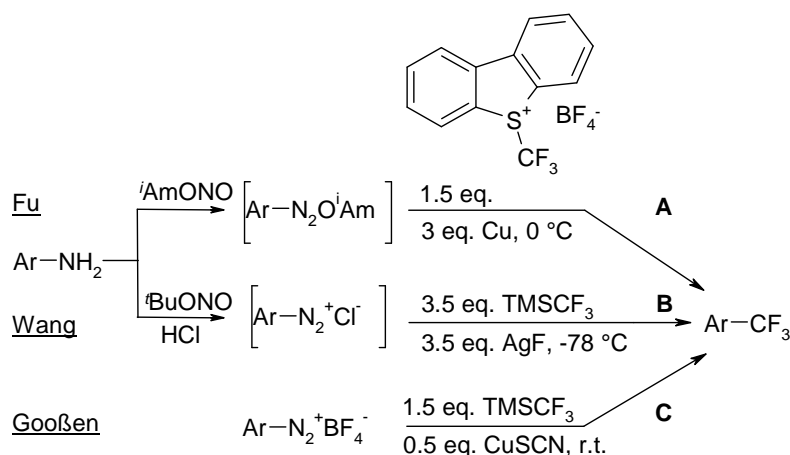
Palladium-Komplexe ermöglichen weiterhin auch C(Aryl)-H funktionalisierende Trifluormethylierungen mit Umemotos Reagenz oder Perfluoralkyliodiden (**B**).^[130] Unter oxidativen Bedingungen können heteroaromatische Verbindungen auch mit nukleophilen Trifluormethylierungsreagenzien C-H-funktionalisiert werden.^[131]

Shen und Liu erarbeiteten eine Methode zur Kupplung von Arylnukleophilen mit elektrophilen Trifluormethylierungsreagenzien mit Tognis und Umemotos Reagenzien (**C**).^[132] Die Kohlenstoffnukleophile können auch unter oxidativen Bedingungen mit nukleophilen Trifluormethylierungsreagenzien gekuppelt werden (**D**).^[133]

Baran^[134] und MacMillan^[135] entwickelten aufbauend auf den frühen Arbeiten von Langlois^[136] zur radikalischen Trifluormethylierung moderne Radikalreaktionen unter Verwendung von Peroxid- oder Rutheniuminitiatoren (**E**).

Von allen zuvor genannten Reagenzien sind besonders die nukleophilen Trifluormethylierungsreagenzien CF_3SiMe_3 und $\text{K}^+[\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3]^-$ in großen Mengen und günstig verfügbar, da diese aus Fluoroform, einem Nebenprodukt der Teflonproduktion, zugänglich sind.^[137]

2014 wurde die Bandbreite möglicher Ausgangsmaterialien drastisch erweitert. Die Arbeitsgruppen von Gooßen, Wang und Fu berichteten fast zeitgleich über eine Umwandlung von C-N- in C-CF₃-Bindungen mithilfe einer Sandmeyer-analogen Trifluormethylierung (Schema 44).^[138]



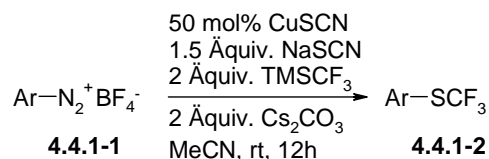
Schema 44: Sandmeyer-analoge Trifluormethylierung nach Gooßen, Wang und Fu.

In der Methode von Fu (Schema 44, **A**) wurde das Diazoniumsalz *in situ* gebildet und anschließend mit dem Umemotos Reagens und überstöchiometrischen Mengen Kupfer zu dem gewünschten Produkt umgesetzt.^[138c] Auch in der Methode von Wang wurde das Diazoniumsalz *in situ* gebildet und die Trifluormethylgruppe mit dem Ruppert-Prakash-Reagens umgesetzt (**B**).^[138b] Nachteile hierbei sind ebenfalls der überstöchiometrische Einsatz des CF₃-Reagens und von Silberfluorid. In der Methode von Gooßen musste zwar das Diazoniumsalz in einem zusätzlichen Schritt synthetisiert werden, jedoch wird die CF₃-Quelle nur in 1,5 Äquivalenten eingesetzt und es werden nur substöchiometrische Kupfermengen benötigt (**C**).^[138a]

Neben der Trifluormethylierung wurde in den vergangenen Jahren einige Verfahren zur Einführung von Trifluormethylthiolgruppen in organische Moleküle entwickelt.^[139]

Zu den redox-neutralen, nukleophilen Trifluormethylthiolierungen gehören Buchwalds Palladium-katalysierte Trifluormethylthiolierung von Arylhalogeniden mit präformiertem AgSCF_3 ,^[140] eine Nickel-katalysierte Variante mit dem vergleichbar empfindlichen $\text{Me}_4\text{N}^+\text{SCF}_3^-$ nach Zhang und Vacic^[141] und die Umsetzung mit präformiertem CuSCF_3 nach Huang.^[142]

Ausgehend von unseren eigenen Arbeiten zur Sandmeyer Trifluormethylierung von Aryldiazoniumsalzen konnte eine Methode für die Trifluormethylthiolierung entwickelt werden.^[143] Dabei erfolgt zunächst eine Sandmeyer-Thiocyanierung von Diazoniumsalzen zum Arylthiocyanat, welches in Gegenwart von Ruppert-Prakash Reagens direkt in das trifluormethylthiolierte Produkt überführt wird. Dieses Verfahren ermöglicht die Umsetzung (hetero)aromatischer Diazoniumsalze unter sehr milden Reaktionsbedingungen und ermöglicht die Funktionalisierung selbst hochkomplexer Verbindungen (Schema 45).

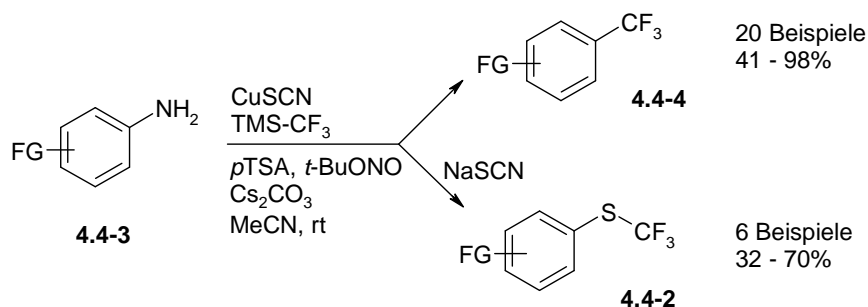


Schema 45: Sandmeyer-analoge Trifluormethylthiolierung von Aryldiazoniumsalzen nach Gooßen *et al.*

4.4.2. Einschritt Sandmeyer Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung

In einem Highlight Artikel von Brown wurden die Methoden für die Sandmeyer-analoge Trifluormethylierung von Wang, Fu und Gooßen *et al.* verglichen.^[144] Der hierin beschriebene Vorteil der Protokolle von Wang und Fu ist, dass sehr gute Ausbeuten auch mit dem *in situ* generierten Diazoniumsalz erhalten werden. Jedoch werden in beiden Protokollen überstöchiometrische Mengen an Metallen benötigt, und im Fall von Fu's Methode des Weiteren das teure Umemoto-Reagens.

In nachfolgenden Arbeiten unserer Gruppe konnten wir eine Methode entwickeln, bei der die Aryldiazoniumsalze nicht präformiert werden müssen, sondern *in situ* aus den Anilinderivaten gebildet werden. (Schema 46).



Schema 46: Einschritt Sandmeyer Trifluormethyl(thiol)ierung.

Hiermit konnte eine Vielzahl an Benzotrifluoriden in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden. Wurde zusätzlich Natriumthiocyanat als Schwefelquelle hinzugegeben, konnten sogar die Aryltrifluomethylthioether exklusiv erhalten werden.

Alle Optimierungsarbeiten, sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Reaktionsmechanismus sind in der nachfolgenden Publikation aufgeführt. Die Katalysatoroptimierung erfolgte dabei durch Herrn Bayarmagnai und Herrn Matheis. Die Isolierung der Produkte erfolgte zu gleichen Teilen durch Herrn Bayarmagnai, Herrn Matheis und mich. Weiterhin übernahm ich das Auswerten der analytischen Daten. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte dabei durch Herrn Bayarmagnai und das Schreiben der Supporting Information übernahm Herr Matheis.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2014 in *Advanced Synthesis & Catalysis*, Vol. 356, 2343–2348 publiziert, für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt.

This Agreement between Eugen Risto ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3914250364458
License date	Jul 22, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Advanced Synthesis & Catalysis
Licensed Content Title	One-Pot Sandmeyer Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation
Licensed Content Author	Bilguun Bayarmagnai,Christian Matheis,Eugen Risto,Lukas J. Goossen
Licensed Content Date	Jun 20, 2014
Licensed Content Pages	6
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

One-Pot Sandmeyer Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation

Bilguun Bayarmagnai,^a Christian Matheis,^a Eugen Risto,^a and Lukas J. Goossen^{a,*}

^a Department of Chemistry, Technische Universität Kaiserslautern, 67663 Kaiserslautern, Germany
Fax: (+49)-631-205-3921; e-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

Received: April 4, 2014; Revised: May 6, 2014; Published online: June 20, 2014

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201400340>.

Abstract: Practical one-pot procedures were developed for both Sandmeyer-type trifluoromethylations and trifluoromethylthiolations. Starting from broadly available (hetero)aromatic amines, various benzotrifluorides were synthesized in high yields *via in situ* diazotization and copper-mediated trifluoromethylation using the inexpensive Ruppert–Prakash trifluoromethylating reagent. In the presence of sodium thiocyanate as a sulfur source, aryl trifluoromethyl thioethers are exclusively formed.

Keywords: anilines; copper; Sandmeyer reaction; trifluoromethylation; trifluoromethylthiolation

fluoroacetate salts^[5e,10] methyl trifluoroacetate,^[11] or fluorosulfonyldifluoroacetic acid.^[12] (ii) Pd catalyzes the C–H trifluoromethylation of arenes, e.g., with Umemoto's reagent^[13] or perfluoroalkyl iodides.^[14] Under oxidative conditions, heteroarenes undergo C–H trifluoromethylations with nucleophilic trifluoromethylation reagents.^[15] (iii) Aryl nucleophiles such as arylboronic acids can be coupled with electrophilic CF₃ sources, for example, Togni's or Umemoto's reagent,^[16] or radical reagents, such as trifluoriodomethane or Langlois' reagent.^[17] (iv) Oxidative couplings of aryl nucleophiles, e.g., boronic acids, with nucleophilic CF₃ reagents {CF₃SiMe₃ or K⁺[CF₃B(OMe)₃]⁻} proceed with Cu catalysis.^[18] (v) Radical trifluoromethylations of arenes can be performed, for example, with peroxide or Ru initiators.^[19]

Fluorinated residues impart unique chemical and physical properties to organic molecules, including improved metabolic stability, better receptor binding selectivity, higher lipophilicity, and stronger dipole moments compared to their non-fluorinated analogs.^[1] In research labs and chemical industry, trifluoromethyl^[2] and trifluoromethylthio^[3] groups are widely employed and can be found, for example, in the pharmaceuticals celecoxib, dutasteride, fluoxetine, sitagliptin, and tifflorex, the veterinary product toltrazuril and the agrochemicals beflubutamid, diflufenican, norflurazon and vaniliprole (Figure 1).

Traditional approaches to the synthesis of benzotrifluorides^[4] and aryl trifluoromethyl thioethers,^[5] such as the Swarts reaction, require harsh conditions and display limited substrate scope. McLoughlin, Yagupolskii, Burton, Chambers, Grushin and others have pioneered selective late-stage Cu- and Pd-mediated trifluoromethylation methods.^[6] Numerous new protocols have followed that may be subdivided into five types. (i) Cu or Pd complexes mediate the coupling of aryl halides with nucleophilic CF₃-reagents such as Ruppert–Prakash reagent (CF₃SiMe₃),^[7] fluoroform,^[8] potassium (trifluoromethyl)trimethoxyborate,^[9] tri-

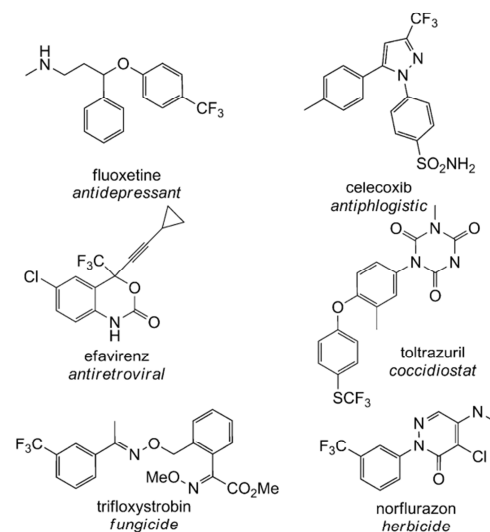
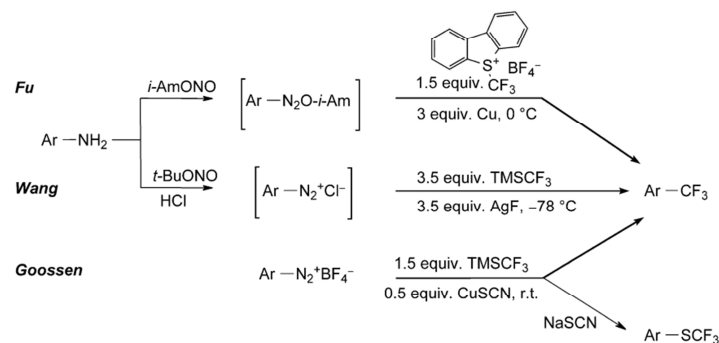


Figure 1. Trifluoromethyl(thiol)ated bioactive substances.



Scheme 1. Sandmeyer-type trifluoromethylations and trifluoromethylthiolations.

Similarly, trifluoromethylthiolations^[20] can be divided into (i) electrophilic (e.g., reactions of CF_3 -sulfonamides with aryl-Mg or aryl-Li species, Cu-mediated coupling of arylboronic acids with hypervalent iodine- SCF_3 reagents),^[21] (ii) nucleophilic (e.g., the Pd-catalyzed trifluoromethylthiolation of aryl halides with AgSCF_3 , Ni-catalyzed couplings of aryl halides or some electron-poor diazonium salts with Me_4NSCF_3 or CuSCF_3),^[22] and (iii) radical cross-couplings (e.g., the Cu-mediated *ortho*-trifluoromethylthiolation of benzamides with $\text{CF}_3\text{S-SCF}_3$),^[23] as well as (iv) oxidative cross-couplings (e.g., of boronic acids with TMSCF_3 and S_8).^[24]

As an alternative to these methods, Sandmeyer-type trifluoromethylations were almost simultaneously disclosed by Fu,^[25] Wang^[26] and ourselves^[27] (Scheme 1). Their key advantage is that they draw on aromatic amines, widely available in great structural diversity, as the aryl source.^[28] In Fu's protocol, the diazonium salts are generated *in situ* by diazotization of the corresponding anilines, and reductively coupled with Umemoto's reagent in the presence of 3 equiv. elemental copper. In Wang's method, diazonium salts are generated from *tert*-butyl nitrite and HCl, and are coupled with excess AgCF_3 , prepared from AgF at -78°C . In our method, preformed diazonium tetrafluoroborates are coupled with TMSCF_3 in the presence of 0.5 equiv. of copper thiocyanate and 1.5 equiv. cesium carbonate at room temperature to give the corresponding benzotrifluorides. When adding the sulfur source sodium thiocyanate to the reaction mixture, aryl trifluoromethyl thioethers are obtained, which further amplifies the synthetic potential of this reaction concept.^[29]

The advantage of the Wang and Fu protocols is that they give high yields even if the diazotization is performed *in situ*. D. L. Browne, who compared the three protocols in a highlight article, views Fu's method as the most straightforward for this reason.^[30] However, it is based on the exceedingly expensive

Umemoto reagent (47 €/mmol)^[31] and calls for over-stoichiometric amounts of copper. The advantage of Wang's and our protocols is the use of inexpensive TMSCF_3 (0.25 €/mmol).^[32] This reagent is also more environmentally benign, since it has been shown to be accessible directly from fluoroform, a by-product in the Teflon production.^[33] On the downside, Wang's protocol calls for a large excess of sensitive and costly AgCF_3 , while our method suffers from the necessity to generate the diazonium salt in an extra step.

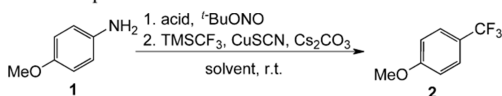
In order to unleash the full synthetic potential of this innovative approach, the above drawbacks needed to be overcome and an operationally simple, economically and ecologically advantageous protocol was clearly required. It would be ideal if an *in situ* generation of the diazonium salts from the corresponding anilines could be added to the advantageous features of our initial method (substoichiometric copper, inexpensive trifluoromethylating reagent, room temperature).

Unfortunately, we had been plagued with unsatisfactorily low yields when attempting to generate the diazonium salts *in situ* from various reagents. The acid-free diazotization with *iso*-amyl nitrite, as was successfully employed by Fu et al. in their reductive coupling, was ineffective in our redox-neutral coupling. This can be explained by the formation of the nitrosonium cation requiring acidic conditions,^[28] whereas a mild base is essential to generate CuCF_3 species from the Ruppert-Prakash reagent.^[34]

In search for conditions that would efficiently promote the diazotization step without impeding the formation of CuCF_3 intermediates, we chose the reaction of 4-methoxyaniline with the easily available diazotization reagent *tert*-butyl nitrite to systematically investigate the *in situ* diazotization-trifluoromethylation sequence (Table 1). We were delighted to find that a promising yield was obtained in the presence of *p*TSA (entry 1) and trifluoroacetic acid (TFA) (entry 2).

UPDATES

One-Pot Sandmeyer Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation

Table 1. Optimization of the reaction conditions.^[a]

Entry	Acid ^[b]	Equiv. Acid	Solvent	Yield of 2 [%]
1	<i>p</i> TSA·H ₂ O	2.0	MeCN	72
2	TFA	2.0	MeCN	70
3	ethereal·HCl	2.0	MeCN	39
4	acetic acid	2.0	MeCN	27
5	MSA	2.0	MeCN	49
6	TCA	2.0	MeCN	58
7	BSA	2.0	MeCN	67
8	<i>p</i> TSA	2.0	MeCN	80
9	<i>p</i> TSA	1.5	MeCN	98
10	<i>p</i> TSA	1.1	MeCN	70
11	TFA	1.5	MeCN	71
12	<i>p</i> TSA	1.5	acetone	76
13	<i>p</i> TSA	1.5	DMF	56
14	<i>p</i> TSA	1.5	DMSO	53

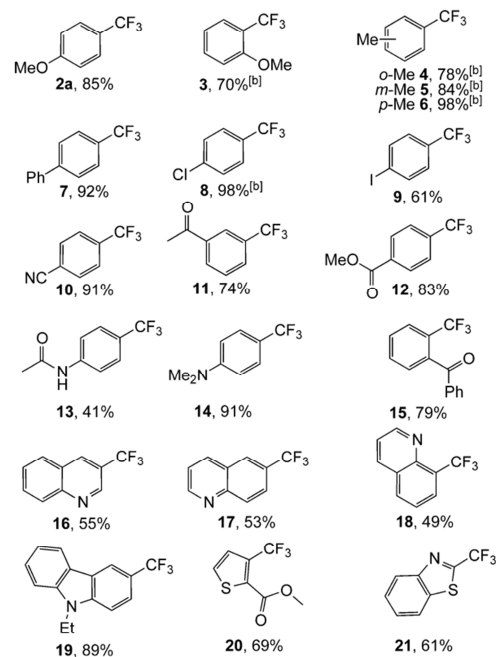
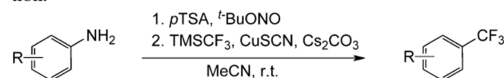
^[a] Conditions: TMSCF₃ (0.75 mmol), CuSCN (0.25 mmol), Cs₂CO₃ (0.75 mmol), acetonitrile (1 mL), 10 min, room temperature, followed by dropwise addition of aromatic amine (0.50 mmol), *tert*-butyl nitrite (0.50 mmol), and acid (1.00 mmol) in acetonitrile (1 mL), 12 h, room temperature. Yields were determined by ¹⁹F NMR using trifluoroethanol as an internal standard.

^[b] *p*TSA = *para*-toluenesulfonic acid, TFA = trifluoroacetic acid, MSA = methanesulfonic acid, TCA = trichloroacetic acid, BSA = benzenesulfonic acid, TMS = trimethylsilyl.

Other acids were less effective (entries 3–7). A step-up in the yields was obtained when anhydrous *p*TSA was used instead of the commonly used monohydrate (entry 8). The amount of acid also strongly influences the reaction outcome. The best results were obtained with 1.5 equivalents, whereas with 1 or 2 equivalents, the yields dropped significantly (entries 8–10). Among the solvents screened, acetonitrile was found to be the most effective (entries 12–14).

In the optimal protocol, 1 equiv. *tert*-butyl nitrite is added to a slurry of aniline **1** and 1.5 equiv. anhydrous *p*TSA in acetonitrile. After the diazotization is complete, the resulting solution is slowly added to a mixture of copper thiocyanate, cesium carbonate and TMSCF₃. In this way, the corresponding benzotrifluoride is formed in near quantitative yields within a few hours.

The scope of this convenient one-pot procedure was investigated using diversely substituted aromatic amine substrates (Table 2). A broad range of benzotrifluorides was thus synthesized in good to excellent yields. Both electron-rich and electron-deficient substrates gave similarly high yields, and various functionalities were tolerated, including ester, ether, amino, amido, keto, cyano, and even iodo groups.

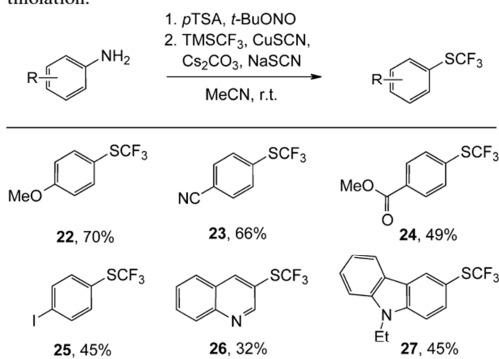
Table 2. Substrate scope of the Sandmeyer trifluoromethylation.^[a]

^[a] Conditions: TMSCF₃ (1.50 mmol), CuSCN (0.50 mmol), Cs₂CO₃ (1.50 mmol), acetonitrile (2 mL), 10 min, room temperature, followed by dropwise addition of aromatic amine (1.00 mmol), *tert*-butyl nitrite (1.00 mmol), and *p*TSA (1.50 mmol) in acetonitrile (2 mL), 12 h, room temperature, isolated yields.

^[b] Determined by ¹⁹F NMR using trifluoroethanol as an internal standard.

Heterocyclic amines were also converted in high yields. Most products were obtained in sufficiently pure form to permit simple isolation. The successful synthesis of **2a** in 81% yield on an 8 mmol scale demonstrates the scalability of the process.

Encouraged by these results, we next investigated whether the *in situ* diazotization could also be combined with our Sandmeyer trifluoromethylthiolation reaction according to the Scheme in Table 3.^[29] We thus subsequently added the diazonium salt solution generated from 4-methoxyaniline (**1**) and TMSCF₃ to a mixture of copper thiocyanate, cesium carbonate

Table 3. Substrate scope of the Sandmeyer trifluoromethylthiolation.^[a]

^[a] Conditions: NaSCN (1.50 mmol), CuSCN (1.00 mmol), acetonitrile (2 mL), 10 min, room temperature, followed by dropwise addition of aromatic amine (1.00 mmol), *tert*-butyl nitrite (1.00 mmol), and *p*TSA (1.50 mmol) in acetonitrile (2 mL), 15 min. Then addition of Cs₂CO₃ (4.00 mmol) and TMSCF₃ (1.50 mmol), 12 h, room temperature, isolated yields.

and sodium thiocyanate. To our delight, the trifluoromethylthiolated product **22** was formed in significant amounts. After careful optimization of the reaction conditions (see the Supporting Information), the yield of this one-pot diazotative trifluoromethylthiolation could be increased to a satisfactory 74% based on the aniline starting material.

In the optimal protocol, 1 equiv. *tert*-butyl nitrite is added to a slurry of aniline **1** and 1.5 equiv. anhydrous *p*TSA in acetonitrile. After the diazotization is complete, the resulting solution is slowly added to a mixture of copper thiocyanate and sodium thiocyanate. Subsequently, cesium carbonate and TMSCF₃ are added and the reaction is stirred for 12 h at room temperature. The examples in Table 3 confirm that this straightforward protocol is broadly applicable to the synthesis of (hetero)aryl trifluoromethyl thioethers from aromatic and heteroaromatic amines. It extends even to nitrogen heterocycles and tolerates sensitive iodo and ester groups. The yields were somewhat lower than when starting from diazonium salts, which is due to competing protodiazotation in the thiocyanation step.

In conclusion, straightforward, economically and ecologically advantageous one-pot protocols were developed for both Sandmeyer-type trifluoromethylations and trifluoromethylthiolations. They open up versatile synthetic entries to important substrate classes starting directly from widely available (hetero)aromatic amines and using reagents and solvents straight from commercial suppliers. Future work will

be directed at lowering the copper loading by employing stabilizing ligands.

Experimental Section

Synthesis of Benzotrifluorides

An oven-dried 20-mL crimp-cap vessel with Teflon-coated stirrer bar was charged with the amine (1.00 mmol), *para*-toluenesulfonic acid (258 mg, 1.50 mmol) and acetonitrile (2 mL) under nitrogen. *tert*-Butyl nitrite (133 μ L, 1.00 mmol) was added dropwise *via* syringe. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min and afterwards added dropwise to a suspension of copper thiocyanate (61.0 mg, 0.50 mmol), cesium carbonate (489 mg, 1.50 mmol) and trifluoromethyltrimethylsilane (240 μ L, 1.50 mmol) in acetonitrile (2 mL) that had been stirred at room temperature for 10 min. The resulting suspension was stirred at room temperature for a further 12 h. The resulting mixture was filtered through a short pad of celite (5 g) and rinsed with diethyl ether (20 mL). The resulting organic solution was washed with water (2 \times 10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated (700 mbar, 40 $^{\circ}$ C). The residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, pentane/diethyl ether gradient), yielding the corresponding benzotrifluorides.

Synthesis of Aryl Trifluoromethyl Thioethers

An oven-dried 20-mL crimp-cap vessel with Teflon-coated stirrer bar was charged with the amine (1.00 mmol), *para*-toluenesulfonic acid (258 mg, 1.50 mmol) and acetonitrile (2 mL) under nitrogen. *tert*-Butyl nitrite (133 μ L, 1.00 mmol) was added dropwise *via* syringe. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min and afterwards added dropwise to a suspension of copper thiocyanate (123 mg, 1.00 mmol) and sodium thiocyanate (122 mg, 1.50 mmol) in acetonitrile (1 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 30 min and added to a suspension of cesium carbonate (652 mg, 4.00 mmol) in acetonitrile (1 mL). Finally, trifluoromethyltrimethylsilane (240 μ L, 1.50 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was filtered through a short pad of celite (5 g) and rinsed with diethyl ether (20 mL). The resulting organic solution was washed with water (2 \times 10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated (700 mbar, 40 $^{\circ}$ C). The residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, pentane/diethyl ether gradient), yielding the corresponding aryl trifluoromethyl thioethers.

Acknowledgements

We thank NanoKat and the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to E.R.) for financial support.

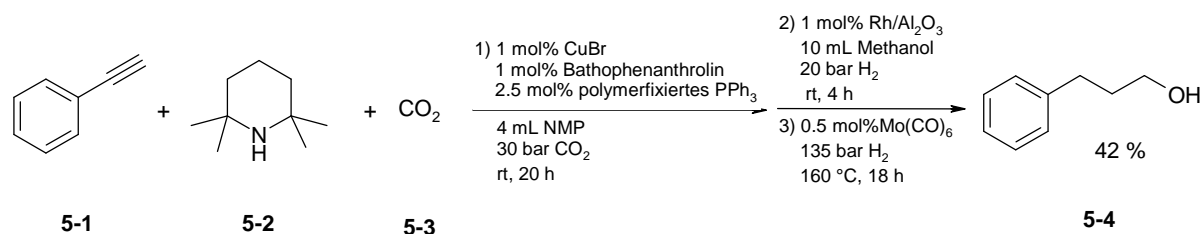
References

- [1] a) T. Yamazaki, T. Taguchi, I. Ojima, in: *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, (Ed.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Chichester, **2009**, pp 3–46; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; c) L. M. Yagupol'skii, A. Y. Il'chenko, N. V. Kondratenko, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 32–47.
- [2] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [3] a) A. Harder, A. Haberkorn, *Parasitol Res.* **1989**, *76*, 8–12; b) J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792–1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724–1744.
- [4] Selected examples for traditional trifluoromethylation methods: a) F. Swarts, *Bull. Acad. R. Belg.* **1892**, *24*, 309–314; b) J. H. Simons, C. J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 492–492; c) G. A. Boswell, W. C. Ripka, R. M. Scribner, C. W. Tullock, *Org. React.* **1974**, *21*, 30–44; d) H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 423–431.
- [5] Selected examples for traditional trifluoromethylthiolation methods: a) N. N. Yarovenko, A. S. Vasileva, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1958**, *28*, 2537–2539; b) E. A. Nodiff, S. Lipschutz, P. N. Craig, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 60–65; c) A. E. Feiring, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2907–2910; d) C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4047–4051; e) T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65–68; f) C. Wakselman, M. Tordeux, J.-L. Clavel, B. R. Langlois, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 993–994; g) B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057–9058; h) N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 311–314; i) G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473–2475.
- [6] Reviews on trifluoromethylations: a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521; b) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, 473, 470–477; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744–1754; d) Z. Jin, G. B. Hammond, B. Xu, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 67–83; e) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, DOI: 10.1021/cr400473a; copper-mediated trifluoromethylations: f) T. Liu, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6679–6687; g) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372–8423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264.
- [7] a) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94; b) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vivic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600–8601; c) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vivic, *Organometallics* **2008**, *27*, 6233–6235.
- [8] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- [9] T. Knauber, F. Arikani, G.-V. Rösenthaler, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697.
- [10] K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, D. A. Vivic, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1108–1112.
- [11] a) B. R. Langlois, N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318–1325; b) T. Schareina, X.-F. Wu, A. Zapf, A. Cotté, M. Gotta, M. Beller, *Top. Catal.* **2012**, *55*, 426–431.
- [12] Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- [13] X. Wang, L. Truesdale, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649.
- [14] R. N. Loy, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2548–2551.
- [15] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298–1304.
- [16] a) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342–2345; b) J. Xu, D. Luo, B. Xiao, Z. Liu, T. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4300–4302.
- [17] a) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034–9037; b) Y. Ye, S. A. Künzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979–4981.
- [18] a) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063; b) B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577–1581.
- [19] a) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *51*, 7525–7528; b) J.-B. Tommasino, A. Brondeux, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, 1697–1699; c) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95–99; d) D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- [20] F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415–2428.
- [21] a) F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10528–10531; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382–10385; b) X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3620–3620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457–3460.
- [22] a) G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7450–7452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312–7314; b) C.-P. Zhang, D. A. Vivic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183–185; c) Z. Weng, W. He, C. Chen, R. Lee, D. Tan, Z. Lai, D. Kong, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1588–1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548–1552; d) D. J. Adams, A. Goddard, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **2000**, 987–988.
- [23] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240.
- [24] a) C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2542–2545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492–2495; b) C. Chen, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454–12457; c) C.-P. Zhang, D. A. Vivic, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756–1758.
- [25] J.-J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.-J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436–8439.
- [26] X. Wang, Y. Xu, F. Mo, G. Ji, D. Qiu, J. Feng, Y. Ye, S. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10330–10333.
- [27] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Goossen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8130–8133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972–7975.
- [28] a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942–2948; b) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.

- [29] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Gruenberg, L. J. Goossen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312–1316.
- [30] D. L. Browne, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1506–1508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1482–1484.
- [31] Umemeoto's reagent is available from Sigma Aldrich.
- [32] TMSCF₃ is available from ABCR.
- [33] a) G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324–1327; b) S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848–8856.
- [34] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten, und gleichzeitig größten Projekt meiner Doktorarbeit, wurde in Kooperation mit der BASF SE ein neuer und nachhaltiger Weg zur Synthese von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ entwickelt. Diese Reaktion wurde zu Beginn an dem Modellsubstrat Phenylacetylen untersucht. Hierbei ist es uns gelungen die Einzelschritte - Carboxylierung von Phenylacetylen mit CO₂ in Gegenwart einer organischen Base, Hydrierung der Dreifachbindung zur gesättigten Verbindung und Hydrierung des Ammoniumcarboxylats zum entsprechenden Alkohol – getrennt voneinander zu entwickeln und erfolgreich in einer Eintopfsynthese zu kombinieren (Schema 47).

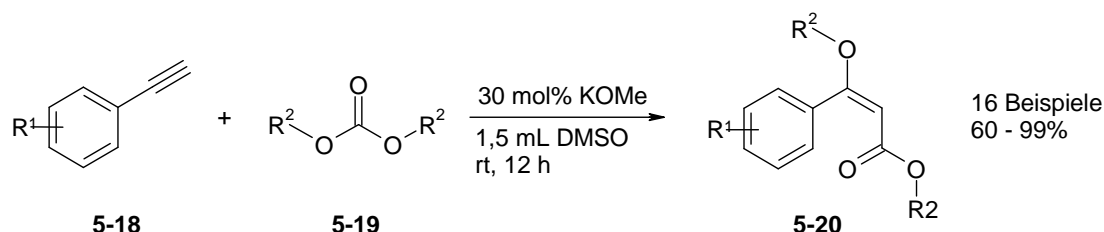


Schema 47: „Proof of concept“ für die geplante Reaktionssequenz am Modellsubstrat Phenylacetylen.

Die große Herausforderung hierbei war es eine recyclesierbare organische Base zu finden, die stark genug ist die Carboxylierung einzuleiten, aber bei der Hydrierung des Ammoniumcarboxylats toleriert wird. Nach einem intensiven Basenscreening konnte 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin als einzige Base identifiziert werden, die für beide Schritte geeignet ist.

Mit den aus dieser Reaktion gewonnen Erkenntnissen ist es uns gelungen eine Methode für die Synthese von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ zu entwickeln (Schema 48). Mit einer anorganischen Base und Kupferiodid als Katalysator konnte Acetylen mit einer TON von 90 zum Dikaliumacetylendicarboxylat umgesetzt werden. Die anschließende Hydrierung der Dreifachbindung gelang in quantitativen Ausbeuten. Der entscheidende Schritt war nun die direkte Veresterung des Kaliumsuccinats mit Methanol zum Dimethylsuccinat, da eine direkte Hydrierung des Kaliumsuccinats zum entsprechenden Alkohol thermodynamisch nicht möglich ist. Hierzu wurde die Reaktionslösung mit CO₂-Druck begast und somit die notwendige Acidität für die Veresterung mit Methanol erzielt. Eine anschließende Hydrierung des Esters zum 1,4-Butandiol wurde in sehr guten Ausbeuten erreicht. Somit wurde erstmals eine Methode für die Synthese der wichtigen Basischemikalie 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ ermöglicht. Die anorganische Base kann nach thermischer Behandlung der bei der

Im zweiten Teilprojekt dieser Arbeit, das aus den vorangegangenen Arbeiten hervorging, wurde ein neuer nachhaltiger Zugang zu biologisch aktiven (*E*)- β -Alkoxyacrylaten ermöglicht. Hierbei wurde eine metallfreie, basenkatalysierte Carboxylierung mit anschließender Alkoxylierung terminaler Alkine (**5-13**) mittels einfacher Dialkylcarbonate (**5.19**) entwickelt (Schema 49).



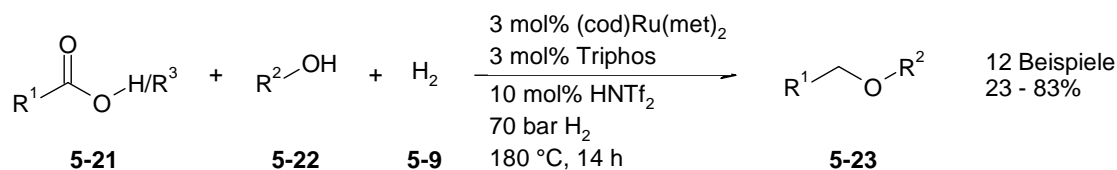
Schema 49: Basenkatalysierte Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten aus terminalen Alkinen und Alkylcarbonaten.

Für aromatische Substrate konnte mit Hilfe katalytischer Mengen Kaliummethoxid die entsprechenden Acrylate schon bei Raumtemperatur erzielt werden. Aliphatische Alkine wurde mit der stärkere Base Kalium-tert-butoxid in äquivalenten Mengen bei 90°C erfolgreich umgesetzt. Die Atomökonomie für diese Reaktion beträgt optimale 100 %. In einem 15 mmol-Ansatz wurde zudem die Skalierbarkeit der Reaktion gezeigt. Mittels einer einfachen Destillation des Reaktionsgemisches wurde das Produkt in 99% Ausbeute erzielt. Die Anwendungsbreite der Reaktion konnte anhand zahlreicher repräsentativer Verbindungen demonstriert werden.

Aromatische Alkine konnten sehr gut umgesetzt werden, lediglich die Umsetzung aliphatischer Alkine bietet noch Verbesserungspotenzial. Ebenso wäre eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wünschenswert.

Im dritten Teilprojekt dieser Doktorarbeit, welches in Zusammenarbeit mit Herrn Benjamin Erb und Herrn Timo Wendling erarbeitet wurde, konnte eine selektive Hydrierung von Fettsäuren, Fettsäureestern und Triglyceriden in Gegenwart von Alkoholen zu den entsprechenden unsymmetrischen Ethern entwickelt. Somit gelang es uns einen neuen, nachhaltigen Zugang zu langkettigen unsymmetrischen Alkylethern aus nachwachsenden Rohstoffen zu erzielen. Diese haben aufgrund ihres niedrigen Schmelzpunktes und der geringen Viskosität eine hohe Anwendungsbreite in Schmiermitteln, Tensiden und Kosmetika. Mit Hilfe eines Ruthenium/Triphos-Komplexes und der Brønsted-Säure Trifluormethansulfonsäureimid in katalytischen Mengen wurden Fettsäuren (**5-21**) mit

aliphatischen Alkoholen (**5-22**) zum entsprechenden Ether (**5-23**) unter einem Wasserstoffdruck von 70 bar und 180 °C umgesetzt (Schema 50).

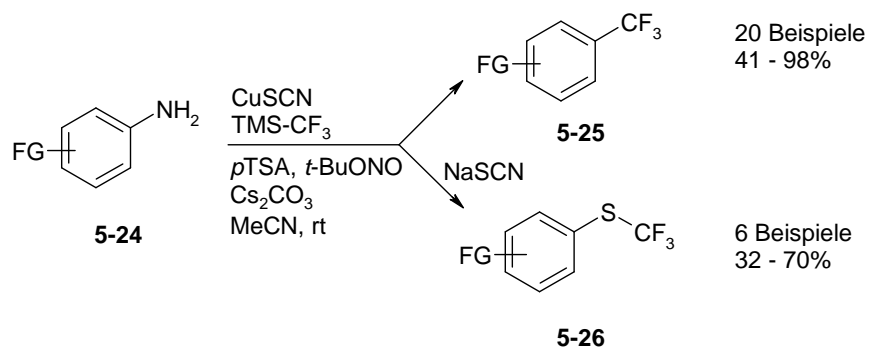


Schema 50: Reduktive Ethersynthese ausgehend von Fettsäuren und Fettsäureestern.

Mit diesem Protokoll konnten sowohl Fettsäuren als auch Ester in reiner Form oder auch in Mischungen umgesetzt werden. Auch Triglyceride aus Rapsöl wurden erfolgreich ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Die Skalierbarkeit dieser Reaktion wurde in einer 8 mmol Synthese gezeigt, bei der lediglich eine Destillation zur Aufreinigung durchgeführt wurde und das Produkt in 96 % Ausbeute erhalten werden konnte.

In weiteren Forschungsvorhaben müssten günstige Alternativen zum relativ teuren Katalysatorsystem wie zum Beispiel Eisen- oder Cobaltkatalysatoren entwickelt werden. In ersten Versuchen konnte gezeigt werden, dass auch Cobaltacetat unter den gleichen Bedingungen in der Lage ist den gewünschten Alkylether in 20% zu bilden. Weiterführende Arbeiten im Rahmen der Diplomarbeit von Herrn Daniel Eppel zeigten, dass mit einem System aus 3 mol% Cobalttetrafluorborat, 3 mol% Triphos und 10 mol% der Brønsted-Säure Trifluormethansulfonsäureimid bereits 45% des gewünschten Ethers synthetisiert werden können. Die Herausforderung besteht nun in der Erhöhung der Aktivität des Cobaltkatalysators. Auch die Selektivität stellt momentan noch ein Problem dar.

Im letzten Teilprojekt erfolgte die Entwicklung einer Einschnitt Sandmeyer-analogen Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung. In der Arbeitskreis Gooßen wurde 2014 ein komplett neuer Zugang zu Benzotrifluoriden starten von Diazoniumsalzen in einer Sandmeyer-analogen Reaktion entwickelt. Diese Methode wurde dahingehend optimiert, dass es nun möglich ist Diazoniumsalze *in situ* aus den Anilinen zu generieren und anschließend direkt mit dem *in situ* generierten Cu–CF₃ aus dem Ruppert-Prakash-Reagens und CuSCN umzusetzen. Hierbei werden die entsprechenden Benzotrifluoride gebildet und als einziges Nebenprodukt Stickstoff freigesetzt. Wird zu der Reaktionsmischung zusätzlich NaSCN als Schwefelquelle hinzugegeben werden hierbei die entsprechenden Trifluormethylthiolverbindungen erhalten (Schema 51).



Schema 51: Sandmeyer-analoge Eintopf Trifluormethylierung und Trifluormethylthiolierung.

Die Anwendungsbreite dieser milden Reaktion konnte an zahlreichen aromatischen und heteroaromatischen Aminen demonstriert werden und ermöglicht die Funktionalisierung selbst hochkomplexer Verbindungen.

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Anmerkungen

6.1.1. Lösungsmittel und Chemikalien

Kommerziell verfügbare Chemikalien wurden bei einem Reinheitsgrad von $\geq 95\%$ direkt eingesetzt oder andernfalls nach Standardverfahren aufgereinigt.¹⁴⁵ Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Substanzen wurden mit Standard-Schlenktechniken stets unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre gelagert und gehandhabt. NMP und DMF wurden durch die azeotrope Destillation mit Toluol von Feuchtigkeitsspuren befreit. Acetonitril und DMSO wurden zunächst über CaH_2 refluxiert und anschließend fraktionierend destilliert. Alle Lösungsmittel wurden über Molsieben (3 \AA) gelagert, die zuvor im Mikrowellenofen ($2 \times 2 \text{ min}$, 600 W) erhitzt und im Vakuum (10^{-3} mbar) abgekühlt wurden. Die anorganischen Salze wurden 3 Stunden im Vakuum (10^{-3} mbar) auf $120 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt.

6.1.2. Analytische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Zur Durchführung der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel 60 Dünnschichtplatten auf Alu- oder Kunststofffolie der Firmen Macherey & Nagel und Merck verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurde eine Fluoreszenzlösung bei 254 nm genutzt oder Anfärbereagentien wie KMnO_4 -Lösung (3 g KMnO_4 , $20 \text{ g K}_2\text{CO}_3$, 15 g NaOH , 300 mL Wasser).

Säulenchromatographische Methoden

Die Isolierung der meisten Verbindungen wurde mit Hilfe der Combi Flash Companion-Chromatographieanlage der Firma *Isco-Systems* vorgenommen. Als Säulen wurden kommerziell erhältliche *RediSep*[®]-Kieselgelkartuschen der Größen 4 , 12 , 40 , 120 und 330 g verwendet.

Gaschromatographie

Für GC-Analysen wurde ein *Hewlett Packard 5890 Series II* Chromatograph mit Autosampler und Flammenionisationsdetektor (FID) verwendet. Als Trägergas diente

Stickstoff mit einer Flussrate von 149 mL / min (0.5 bar Druck). Das Split-Verhältnis betrug 1:100, die Detektortemperatur 330 °C. Zur Trennung wurde eine HP-5-Säule mit 5 % Phenyl-Methyl-Siloxan (30 m × 320 µm × 1.0 µm, 100/ 2.3-30-300/ 3) der Fa. *Agilent* verwendet. Für Moleküle mit einer Kettenlänge < C₁₄ kam folgendes Temperaturprogramm zum Einsatz: Inlettemperatur 220 °C, Anfangstemperatur 60 °C (2 min halten), linearer Temperaturanstieg (30 °C min⁻¹) auf 300 °C, Endtemperatur 300 °C (3 min halten). Bei längerkettigen Molekülen wurde das Programm so abgeändert, dass die Inlettemperatur 260 °C betrug und die Endtemperatur von 300 °C für 10 min gehalten wurde.

Massenspektrometrie

Die Messung von Massenspektren erfolgte an einem GC-MS Saturn 2100 T Massenspektrometer der Firma *Varian*. Die Ionisierung 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. HRMS-Messungen erfolgten an einem *Wassers* GCT Premier mit orthogonal-beschleunigendem-Flugzeit-(oa-TOF)-Massendetektor

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektroskopische Messungen erfolgten mit einem Perkin Elmer Fourier Transform Spektrometer oder einem Perkin Elmer Spectrum BX, FT-IR System (He, Ne 633 nm < 0.4 mW). Die Signalintensitäten sind mit vs (very strong), s (strong), m (medium) und w (weak) angegeben.

Kernresonanzspektroskopie

Der Großteil der NMR Spektren wurde mit einem Bruker AMX 400 System gemessen. Dabei wurden Benzol-*d*₆, Chloroform-*d*, Deuteriumoxid, Dioxan-*d*₈, Methanol-*d*₄ und Toluol-*d*₈ als Lösungsmittel und Wasserstoff-, Kohlenstoff-, Fluor- und Phosphorresonanzen von 400 MHz, 101 MHz, 376 MHz bzw. 162 MHz verwendet. Einzelne Messungen erfolgten weiterhin an Bruker FT-NMR DPX 200 und Avance 600 Geräten und sind jeweils als solche gekennzeichnet. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit ACD-Labs 12. Die Multiplizität der Signale wird durch die Abkürzungen s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplet, usw. angegeben. Alle Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit einem Hanau Elemental Analyzer vario Micro cube durchgeführt. Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Mettler FP61 bestimmt

Schmelzpunktanalyse

Schmelzpunkte wurden mit einem *Mettler* FP61 bestimmt.

High Performance Liquid Chromatography

Für die HPLC-Analysen wurde ein *Shimadzu LC-2010A* Chromatograph verwendet. Zur Trennung wurde eine von der Fa. Merck hergestellte Reversed Phase LiChroCat® PAH C 18 Säule mit einem Partikeldurchmesser von 5 µm bei einer konstanten Ofentemperatur von 50 °C und einem Säulendruck von 125 bar genutzt. Als Eluent diente Wasser (mit 0,1% Trifluoroessigsäure) und ACN mit einer Flussrate von 1.5 ml/min, wobei folgendes Programm verwendet wurde: 5% ACN für 1 min, lineare Steigerung bis 90% ACN in einem Zeitfenster von 5 min, konstanter Gradient für 2 min, Reduktion bis auf 5% innerhalb von 0.2 min und anschließend konstanter Gradient für 1.8 min. Mit der Standardkonfiguration werden 5 µL von der Probe injiziert. Die Menge kann manuelle mit dem Kontroll- und Interpretationsprogramm *Shimadzu Class-VP* geändert werden (Abbildung 17).

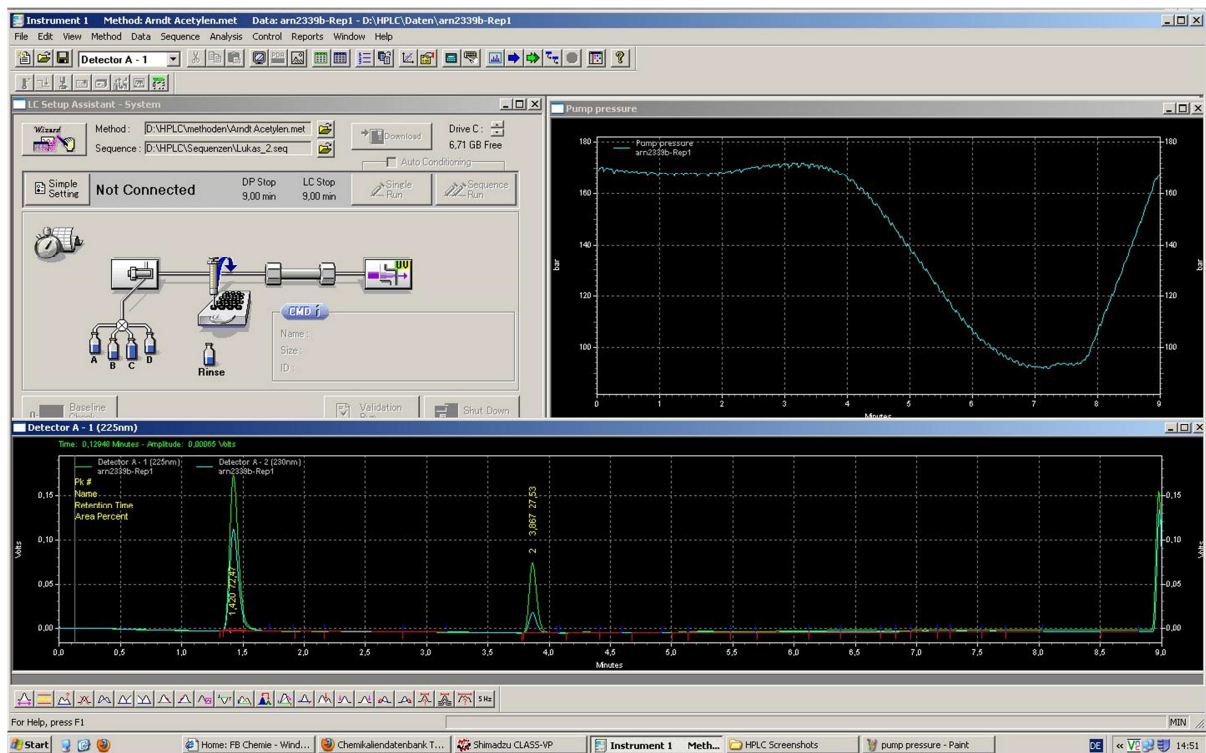


Abbildung 17: Screenshot von der Steuerungssoftware Shimadzu Class-VP.

6.1.3. Durchführung der Reihenversuche

Um in kürzester Zeit eine Vielzahl an Experimente durchzuführen, wurde hierfür eine speziell entwickelte Methode durchgeführt. Hierfür wurden alle Reihenversuche in 10, 20, 50 oder 100 mL Headspace-Vials durchgeführt, welche mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden (beides erhältlich z.B. bei der Fa. VWR). Die verwendeten Bördelkappen waren mit Perforationen versehen, damit diese bei einem Überdruck von mehr als 0,5 bar ausreißen und auf diese Weise das Platzen der Gefäße verhindern.

Die 20 mL Headspace-Vials wurden zur Temperierung in 8 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke verstaute, die genau dem Durchmesser der Heizplatten von Labor-Magnetrührern (z.B. *Heidolph Hei-Standard*) entsprachen und mit zehn 7 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße sowie eine Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen waren (Abbildung 18).

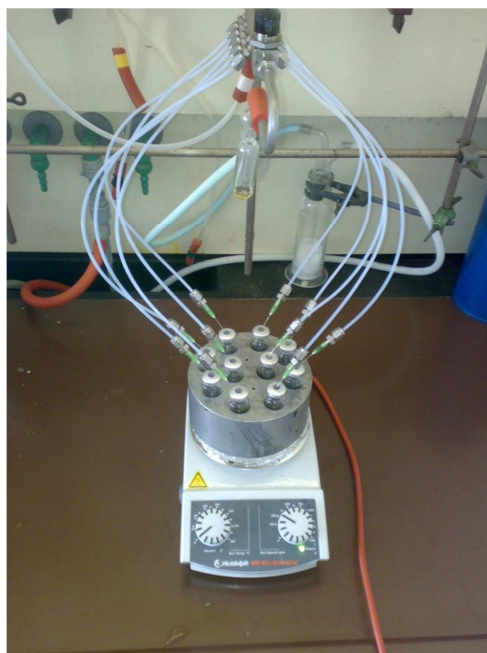


Abbildung 18: Reaktionsaufbau: Aluminiumblock mit 10 Reaktionsgefäßen mit einem Vakuumverteiler.

Zum gleichzeitigen Evakuieren und Rückfüllen von 10 Reaktionsgefäßen wurden Vakuumverteiler für den Anschluss an die Schlenk-Linie angefertigt (Abbildung 18). Dazu wurden 10 vakuumfeste 3 mm Teflonschläuche an ein mit Bohrungen versehenes Stahlrohr angebracht, die jeweils mit Adaptern zur Aufnahme von Luer-Lock-Spritzennadeln verbunden waren. Über einen Anschluss am Stahlrohr konnte der Verteiler mit der Schlenk-Linie verbunden werden.

Zur Durchführung von Katalyse-Reihenversuchen wurden die festen Reaktanden an der Luft in die ofengetrockneten Reaktionsgefäße eingewogen, ofengetrocknete 20 mm Magnetrührkerne hinzugegeben und die Gefäße mit Hilfe einer Bördelzange mit Septumkappen luftdicht verschlossen. Daraufhin hat man bis zu 10 Reaktionsgefäße in die Bohrungen eines Aluminium Blocks gesteckt und über Kanülen, welche durch die Septumkappen gesteckt wurden, mit der Vakuuminie verbunden.

Daraufhin wurden die Reaktionsgefäße dreimal gleichzeitig hintereinander evakuiert und mit Stickstoff befüllt, um eine Inertgasatmosphäre zu erzeugen. Um ein Druckausgleich mit der Außenatmosphäre zu gewähren, wurde ein mit Öl befüllter Blasenähler an die Vakuuminie angehängt. Mit Hilfe von Spritzen wurden flüssige Reagenzien, Lösungsmittel, Stammlösungen und der interne Standard durch die Septen eingespritzt. Danach wurden die Nadeln des Vakuumverteilers entfernt und der Aluminiumblock auf Reaktionstemperatur erhitzt, wobei sich alle angegebenen Temperaturen auf die Temperaturen des Heizblocks beziehen, welche erfahrungsgemäß ± 2 °C von den Temperaturen in den Reaktionsgefäßen abweicht.

Für die Carboxylierungsreaktionen bei Raumdruck wurde die gleiche Prozedur durchgeführt. Hierfür wurde aber zusätzlich ein 1200 mL großer Glasvoratsbehälter mit CO₂ befüllt und an die Reaktionsgefäße über die Schlenklinie und den Vakuumverteiler verbunden (Abbildung 19). Die Atmosphäre der Reaktionsmischung wurde erneut drei Mal mit CO₂ ausgetauscht um die Lösungsmittel mit dem Gas anzureichern. Anschließend wurde der Aluminiumblock zur gewünschten Temperatur aufgeheizt.

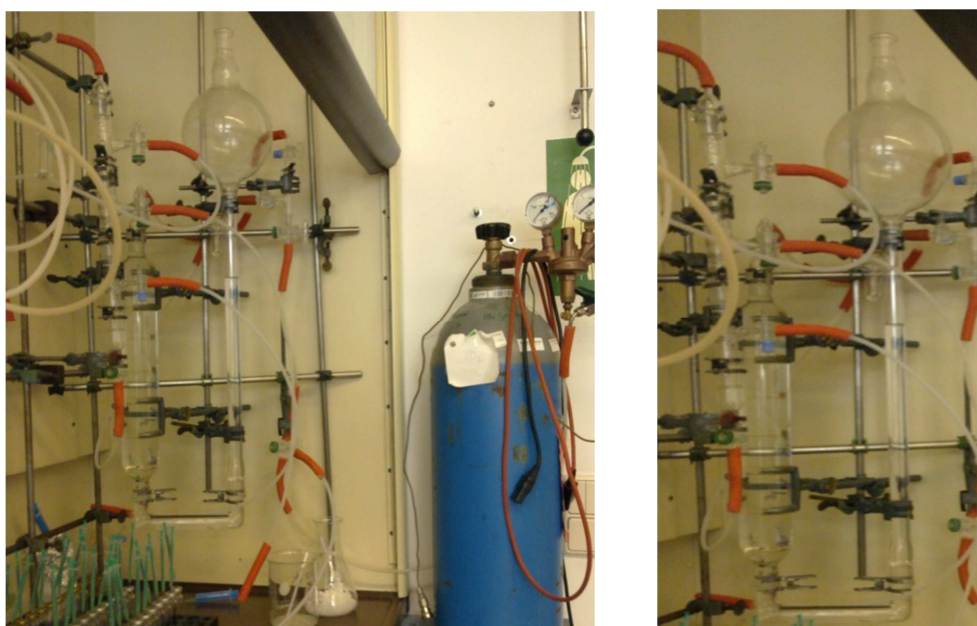


Abbildung 19: Modifizierter Reaktionsaufbau für die Carboxylierungsreaktionen: 1200 mL Glasbürette.

Für Reaktionen bei höheren Drücken als einem bar wurden die Kanülen entfernt und die Reaktionsgefäße in einen speziellen Aluminiumblock mit acht Bohrungen gestellt und in einen 378 mL Autoklaven-Reaktor transferiert (Abbildung 20). Lange Kanülen wurden zu einer Spirale geformt und durch das Septum gestochen. Anschließend wurde der Druckreaktor mit 8 Dehnschrauben verschlossen. Zum Ausschluss von Feuchtigkeit, Sauerstoff und Fremdgasen wurde die Atmosphäre im Autoklaven dreimal mit Stickstoff gespült und schließlich der gewünschte Druck des Reaktivgases aufgepresst. Der Autoklav wurde in einem Aluminiummantel auf einem Magnetrührer platziert und die Reaktionstemperatur eingestellt, wobei der Temperaturfühler durch eine Bohrung in das Autoklaveninnere ragte. Nach Beenden der Reaktion wurde Autoklav auf Raumtemperatur mit Hilfe von Eis abgekühlt und der Druck langsam rausgelassen.



Abbildung 20: Druckreaktoren, gefertigt an der TU Kaiserslautern.

Reihenexperimente für die Hydrierungen bei Drücken über 100 °C wurden in einem „Micro Bench Top Reactors“ der Firma *Parr* durchgeführt (Abbildung 21).

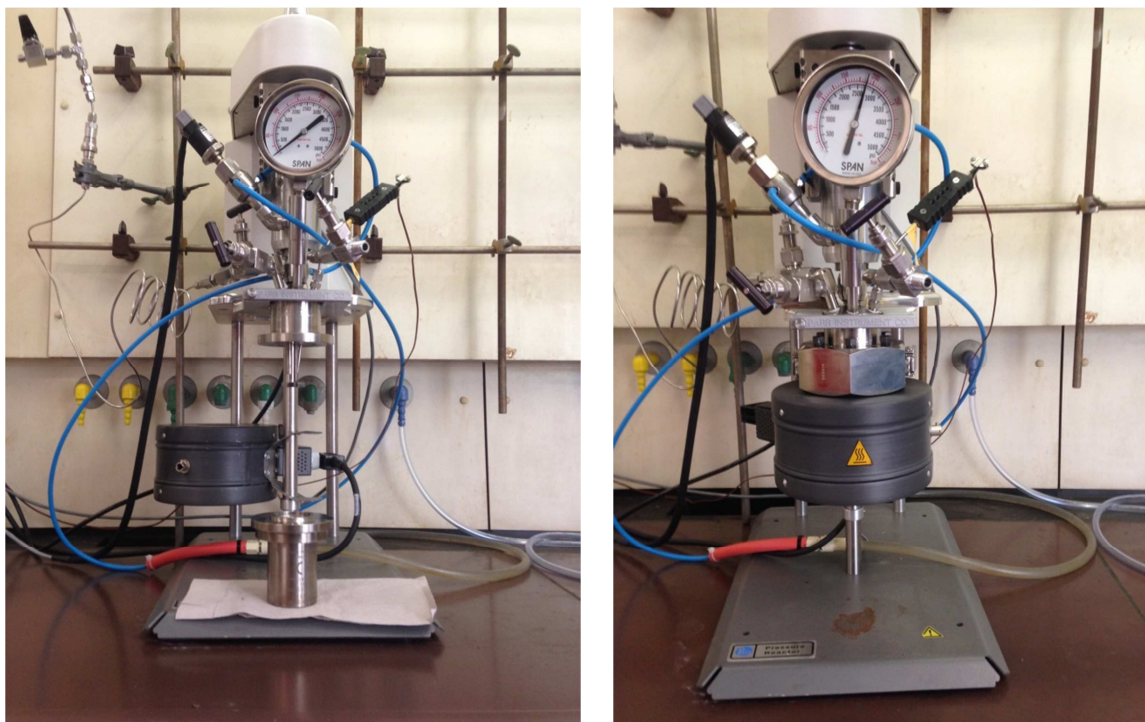


Abbildung 21: Micro Bench Top Reactors“ der Firma Parr geöffnet und verschlossen.

Die Feststoffe wurden hierfür in den Autoklavenboden eingewogen, das Lösungsmittel und flüssige Reagenzien anschließend zugegeben und dieser an der Station über einen Sicherheitsring mit Kupplung befestigt. Anschließend wurde der Druckreaktor mit 6 Schrauben verschlossen. Dann wurde der Rührer „Magnetic Drives“ angeschaltet, welcher in der Station inkludiert war. Zum Ausschluss von Feuchtigkeit, Sauerstoff und Fremdgasen wurde die Atmosphäre im Autoklaven dreimal mit Wasserstoff gespült und schließlich der gewünschte Wasserstoffdruck eingestellt. Die notwendige Temperatur wurde mit dem Reactor Controller eingestellt und über einen Heizring, der den Autoklavenboden umschloss, erreicht (Abbildung 21, Abbildung 22) Alle drei Parameter (Drehzahl, Druck, Temperatur) konnten über einen angeschlossenen „Reactor Controller“ mit der mitgelieferten Software online aufgezeichnet werden (Abbildung 22).

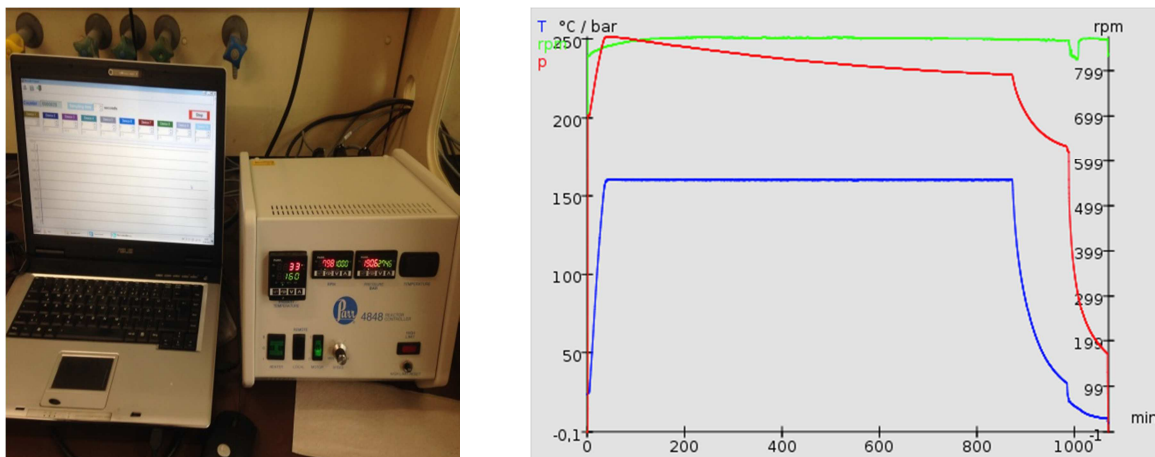


Abbildung 22: Steuergerät „Reactor Controller“ und Onlinemonitoring der Reaktion mit der mitgelieferten Software.

Es wurde in der Regel nach Ablauf der Reaktionszeit, Abkühlen der Gefäße und bei Druckreaktionen ablassen des Drucks *n*-Tetradecan als interner Standard und 2 bis 4 mL Essigester zur Verdünnung injiziert und die Reaktionsgefäße geschüttelt und geöffnet. Mit Einwegpipetten wurden 0,25 mL Proben der Reaktionsmischung in 10 mL Rollrandgefäße überführt, die 2 ml Essigester und 2 ml einer wässrigen Phase enthielten. Mit der Pipette wurden die Phasen gut durchmischt und eine Phasentrennung abgewartet. Jeweils 1 mL der organischen Phase wurde über 0,3 mL wasserfreiem Magnesiumsulfat in ein 2 mL GC-Probenglas filtriert und daraufhin mit 0,5 mL Lösungsmittel gewaschen. Als Filter wurden Einwegpipetten verwendet, welche man mit einem Wattepfropfen verstopft hatte.

Mittels GC wurden die Umsätze und Selektivitäten relativ zum internen Standard ermittelt. Um für Reaktionsgemische die isolierte Ausbeute zu bestimmen, wurden die zuvor entnommenen Proben und Aufarbeitungsrückstände wieder vereint und nach Standardverfahren quantitativ aufgearbeitet.

Für die HPLC-Analyse wurden die Reaktionsmischungen abgekühlt, 1 mL ACN und interner Standard (meist Mesitylen) hinzugegeben. Mit Einwegpipetten wurden 0,25 mL Proben der Reaktionsmischung in 10 mL Rollrandgefäße überführt, die 2 ml ACN und 0.5 ml HPLC-Wasser enthielten. Mit der Pipette wurden die Phasen gut durchmischt, 1 mL der entnommenen und über einen Filter in ein 2 mL GC-Probenglas filtriert und daraufhin mit 0,5 mL ACN gewaschen. Als Filter wurden Einwegpipetten verwendet, welche man mit einem Wattepfropfen verstopft hatte.

Mit Hilfe der neu entwickelten Versuchsaapparaturen lassen sich Reihenversuche in einem Bruchteil der Zeit durchführen, die bei der Verwendung von Standardtechniken erforderlich wäre. Nur durch die Anwendung dieser Parallelisierungstechniken und durch die Verwendung

eines elektronischen Laborjournals (Abbildung 23) war es möglich, die für die Entwicklung der neuen Methoden benötigte Zahl an Experimenten innerhalb von kurzer Zeit durchzuführen und rechnergestützt auszuwerten.

#	eq	Struktur	Molekülnamen / Gebinde	Summenformel / CAS-Nr.	MW	n [mmol]	c [%]	m [mg]
A	1		4'-Iodoacetophenone 25 g - Chemical storage, I	C8H7IO 13329-40-3	246,05	20	98	5021
B	0,02		Copper(I) iodide 250 g / 93,64 g - Chemical storage, K (Fan Jia)	CuI 7681-65-4	190,45	0,4	98	77,7
C	0,01		trans-Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), 99% (99,9+%-Pd) 25 g / 4,75 g - Chemical storage, P3	C36H30Cl2P2Pd 13965-03-2	701,91	0,2		140
D	1,35		Trimethylsilylacetylene 100 g / 45,8 g - Fridge, Alkyne Box	C5H10Si 1066-54-2	98,22	27	98	2706
E	1,96		Triethylamine 1 l / 0,95 l - Solvents, solvents	C6H15N 121-44-8	101,19	39,2	99	4004

Abbildung 23: Screenshot vom elektronischen Laborjournal *Sciformation*.

Reaktionen in der Mikrowelle wurden in einem *Initiator* Mikrowellenreaktor der Firma *Biotage* in ausgeheizten Reaktionsgefäßen der Größen 0.2–0.5 mL, 0.5–2.0 mL, 2.0–5.0 mL bzw. 10–20 mL mit einem teflonbeschichteten Rührkern unter Stickstoff durchgeführt. Die Steuerung erfolgte mit der Software-Version 2.5. Die Reaktionszeit beginnt mit Erreichen der Reaktionstemperatur. Die Messung der Reaktionstemperatur erfolgt über einen IR-Sensor, der die Temperatur an der Glaswand bestimmt. Eine Kühlung der Reaktionsgefäße durch einen Pressluftstrom erfolgte erst nach Ablauf der Reaktionszeit. In der Regel wurden feste Startmaterialien in der Reaktionsgefäß eingewogen, mit einem Rührkern versehen, verschlossen und 30 min im Ölpumpenvakuum ($< 10^{-3}$ mbar) von Luft- und Feuchtigkeitsspuren befreit. Das Gefäß wurde mit Inertgas rückbefüllt, Lösungsmittel, flüssige Reagenzien oder Stammlösungen über eine Kanüle zugespritzt und das Gefäß im Gegenstrom mit einer neuen Aluminium-Bördelkappe verschlossen. Nach Abschluss des

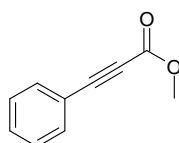
Experimente wurde die Probe analysiert und ggf. mit geeigneten Verfahren aufgearbeitet. Die verwendeten Parameter sind beim jeweiligen Experiment angegeben.

6.2. Neue nachhaltige Syntheseroute von 1,4-Butandiol ausgehend von Acetylen und CO₂

6.2.1. Standardmethode für die Carboxylierung terminaler Alkine mit der Base TMP

Ein Reaktionsgefäß wurde mit dem Katalysator Kat **I** (10,9 mg, 0,01 mmol) befüllt, verschlossen und dreimal hintereinander evakuiert und mit CO₂ rückbefüllt. Daraufhin wurde DMSO (0,05 mL), TMP (84,8 mg, 101 µl, 1,20 mmol) und das Alkin (1,00 mmol) mittels einer Spritze zugesetzt, das Reaktionsgefäß in einen Autoklaven transferiert und mit 30 bar CO₂ Druck befüllt. Die Reaktionsmischung wurde nun bei 25 °C für 16 h gerührt. Danach wurde der Autoklav in einem Eisbad abgekühlt und der Druck langsam über 1 h abgelassen. Nach dem Öffnen des Autoklaven wurden 5 Äquiv. Methyljodid zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Ethylacetat (20 mL) hinzugefügt und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (2 x 15 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO₂, Ethylacetat/Cyclohexan Gradient).

Synthese von 2-Propinsäure-3-phenyl-methylester (**4.1.2-6a**)[CAS: 4891-38-7]



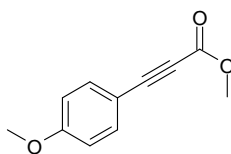
Nach der allgemeinen Vorschrift wurde Phenylacetylen (**4.1.2-1a**) (104 mg, 112 µL, 1,00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat/Cyclohexan Gradient) aufgereinigt, wobei **y** (138 mg, 86%) als gelbes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7.59 – 7.27 (m, 5 H), 3.85 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 154.5, 133.0, 130.7, 128.6, 119.5, 86.5, 80.4, 52.8 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für 2-Propinsäure-3-phenyl-methylester **4.1.2-6a** überein.^[146]

Synthese von Methyl 3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-ynoat (4.1.2-6c) [CAS: 7515-17-5]



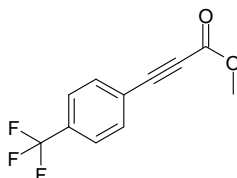
Nach der allgemeinen Vorschrift wurde 1-Eth-1-ynyl-4-methoxybenzol (**4.1.2-1c**) (136 mg, 134 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat/Cyclohexan Gradient) aufgereinigt, wobei **4.1.2-6c** (143 mg, 86%) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7.47 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6.83-6.61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 161.6, 154.8, 135.0, 114.3, 111.3, 87.4, 79.8, 55.4, 52.7 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **4.1.2-6c** überein.^[147]

Synthese von Methyl 3-[4-(trifluormethyl)phenyl]prop-2-ynoat (4.1.2-6d) [CAS: 220652-97-1]



Nach der allgemeinen Vorschrift wurde 4-Ethynyl-trifluortoluol (**4.1.2-1d**) (175 mg, 169 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat/Cyclohexan Gradient) aufgereinigt, wobei **4.1.2-6d** (211 mg, 92) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7.70 – 7.67 (m, 4 H), 3.87 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 154.0, 133.2, 125.6, 125.6, 124.9, 123.4, 84.2, 81.9, 53.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **4.1.2-6d** überein.^[148]

6.2.2. Standardmethode für die Carboxylierung von Acetylen

Nach Zugabe aller Substanzen wurden für die Carboxylierungs-Reaktionen drei weitere Zyklen aus Evakuieren und Rückbefüllen durchgeführt, wobei zweimal mit CO₂ und im letzten Durchgang mit einem 2:1 Gemisch aus CO₂ und Acetylen aus einem Gasvorratsbehälter befüllt wurde. Anschließend wurden die Reaktionsgefäße vom Vakuumverteiler entfernt und in einem Autoklaven platziert. Vor dem endgültigen Verschließen des Autoklavs wurden zwei Zyklen aus Evakuieren und Rückbefüllen mit CO₂ durchgeführt, dann wurden zum Druckausgleich spiralförmig gebogene Kanülen durch die Septen der Reaktionsgefäße gestochen. Der Autoklav wurde verschlossen, drei Zyklen aus Evakuieren und Rückbefüllen mit einem 2:1 Gemisch aus CO₂ und Acetylen wurden durchgeführt. Nach erneutem Evakuieren wurde 1.8 bar Acetylen und schließlich CO₂ bis zum gewünschten Gesamtdruck eingefüllt und für 16 Stunden auf die gewünschte Temperatur erhitzt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Autoklav im Eisbad heruntergekühlt und langsam der Druck abgelassen. Die Reaktionen wurden mit Acetonitril verdünnt und Mesitylen wurde als interner Standard hinzugegeben. Es wurden 100 µl der Reaktionsmischung entnommen, mit 2 mL Acetonitril verdünnt und 100 µL TFA zum Protonieren der Säure hinzugegeben. Nach Filtration wurde die Lösung mittels HPLC analysiert.

6.2.3. Standardmethode für die Hydrierung der Dreifachbindung

Nach Zugabe aller Substanzen wurden die Reaktionsgefäße in einen Autoklaven transferiert. Dieser wurde vor dem Verschließen zweimal Evakuiert und mit Stickstoff befüllt und anschließend spiralförmig gebogene Spritzenadeln zum Druckausgleich durch die Septen gestochen. Der Autoklav wurde verschlossen und drei weitere Zyklen aus Evakuieren und Befüllen mit Stickstoff durchgeführt und daraufhin mit dem erforderlichen Wasserstoffdruck befüllt und bei 25 °C gerührt.

Nach Abkühlen des Autoklavs im Eisbad und Ablassen des Druckes wurden 5 Äquiv. Methyljodid und 2 mL DMSO zugespritzt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *n*-Tetradecan als interner Standard zu den Reaktionsmischungen gegeben. Es wurden 200 µl entnommen und aus je 3 ml Wasser und Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und mittels Gaschromatographie analysiert.

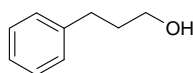
6.2.4. Standardmethode für die Hydrierung des Carboxylats

Nach Zugabe aller Substanzen wurden die Reaktionsgefäße in einen Autoklaven transferiert und vor dem Verschließen zweimal Evakuiert und mit Stickstoff befüllt. Es wurden spiralförmig gebogene Spritzennadeln zum Druckausgleich durch die Septen gestochen, der Autoklav verschlossen und drei weitere Zyklen aus Evakuieren und Befüllen mit Stickstoff wurden durchgeführt. Dann wurde der Autoklav mit 70 bar Wasserstoff befüllt und auf die gewünschte Reaktionstemperatur geheizt.

Nach Abkühlen des Autoklavs im Eisbad und Ablassen des Druckes wurde *n*-Tetradecan als interner Standard zu den Reaktionsmischungen gegeben. Es wurden 200 µl entnommen und aus je 3 ml 2 N NaOH und Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Celite filtriert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Gaschromatographie analysiert.

6.2.5. Reaktionssequenz zur Synthese von 3-Phenyl-1-propanol aus Phenylacetylen und CO₂

Synthese von 3-Phenyl-1-propanol (4.1.4-3) [CAS: 122-97-4]



Ausgeheiztes CuBr (29,3 mg, 0,20 mmol), Bathophenantrolin (67,2 mg, 0,20 mmol) und polymerfixierte Triphenylphosphin (167 mg, 0,50 mmol) wurden in der Glovebox in einen Autoklaven. Anschließend wurde NMP (4 mL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (3390 mg, 4050 µl, 24,0 mmol) und Phenylacetylen (2084 mg, 2241 µL, 20,0 mmol) hinzugegeben, der Druckreaktor verschlossen und unter Inertgas aus der Glovebox herausgenommen. Schließlich wurde die Reaktionsmischung mit 30 bar CO₂-Druck begast und bei 25 °C 16 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Autoklaven im Eisbad und Ablassen des Druckes wurde Methanol (10 mL) hinzugegeben, anschließend die Reaktionsmischung durch einen Spritzenfilter (45µm) filtriert und zum Filtrat Rh/Al₂O₃ (412 mg, 0,20 mmol, 5 wt%) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde in einen Druckreaktor überführt und bei 20 bar H₂-Druck, 25 °C 16 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Autoklaven im Eisbad und Ablassen des Druckes wurde Methanol unter reduziertem Druck entfernt, NMP (20 mL) sowie Molybdänhexacarbonyl (26,2 mg, 0,1 mmol) hinzugegeben, und bei 135 bar H₂-Druck und 160 °C 16 Stunden hydriert. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan-Gradient) aufgereinigt und in 42 % Gesamtausbeute über alle Schritte als farblose Flüssigkeit isoliert.

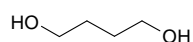
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7.18 – 7.22 (m, 3 H), 7.09 – 7.12 (m, 3 H) 3.57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1.77 – 1.84 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 142, 128, 126, 77.4, 77.1, 76.8, 62.2, 34.2, 32.1 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **4.1.4-3** überein.^[149]

6.2.6. Reaktionssequenz zur Synthese von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂

Synthese von 1,4-Butandiol (4.1.6-1) [CAS: 110-63-4]



Kupferiodid (77,0 mg, 0,40 mmol) und Kaliumphosphat (17,3 g, 80,0 mmol) wurden an der Luft in den Druckreaktor eingewogen, dieser verschlossen und mit dem Vakuumverteiler verbunden. Um eine Inergasatmosphäre im 50 mL Büchi-Druckreaktor zu generieren, wurde dieser dreimal hintereinander evakuiert und zweimal mit Stickstoff und anschließend mit CO₂ rückbefüllt. Daraufhin wurde NMP (20 mL) mittels einer Spritze durch ein Ventil zugegeben. Die Carboxylierung wurde bei einem Gesamtdruck von 5 bar durchgeführt (Acetylen-Partialdruck von 1,7 bar und CO₂-Partialdruck von 3,3 bar). Dazu wurde der Druckreaktor zuerst mit Acetylen und anschließend mit CO₂ über ein Gasventil bedruckt. Dieser wurde anschließend an einen 1000 mL Gasvorratsdruckreaktor, der ebenfalls mit einem Gesamtdruck von 5 bar (Acetylen-Partialdruck von 1,7 bar und CO₂-Partialdruck von 3,3 bar) befüllt war, angeschlossen. Es wurde 14 h bei 70 °C mit ca. 700 Umdrehungen pro Minute mit einem Überkopfrührer gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit und Abkühlen des Druckreaktors, wurde der Druck abgelassen, Methanol (80 mL) und der Hydrierkatalysator Pt/Al₂O₃ (780 mg, 0,20 mmol, 5 wt%) hinzugegeben, der Druckreaktor verschlossen und mit 70 bar Wasserstoff begast. Es wurde 14 h bei 25 °C und mit 400 Umdrehungen pro Minute gerührt. Anschließend wurde der Druck abgelassen, Methanol und NMP unter Vakuum destillativ entfernt, Methanol (80 mL) zum Rückstand hinzugegeben, dieser in einen Druckreaktor überführt und mit 20 bar CO₂ begast. Es wurde 14 h bei 165 °C mit ca. 400 Umdrehungen pro Minute gerührt. Im Anschluss wurde der Druck abgelassen und Dimethylsuccinat in einer fraktionierten Destillation in 10% Ausbeute bezogen auf die Base erhalten. Anschließend wurde der Ruthenium-Macho[®] Katalysator (20,5 mg, 0,035 mmol), Natriummethoxid (64,8 μ L, 0,35 mmol, 5,4 Molar) und das zuvor synthetisierte Dimethylsuccinat (511 mg, 3,5 mmol) mit Methanol (3,5 mL) in einen Autoklaven geben,

dieser verschlossen und mit 50 bar H₂-Druck bei 100 °C 16 h gerührt. Nach dem Abkühlen des Autoklaven wurde der Druck entfernt, Methanol destillativ entfernt und 1,4-Butandiol in einer fraktionierten Destillation in einer Ausbeute von 7% auf alle Schritte (Ausbeute bezogen auf die Eingesetzte Base Kaliumphosphat) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 3.66 – 3.69 (m, 4 H), 2.38 (s, 2H), 1.66 – 1.69 (m, 4 H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 62.7, 29.9 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **4.1.6-1** überein.^[150]

6.3. Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen

6.3.1. General Methods

All reactions were performed in oven-dried glassware containing a Teflon-coated stirring bar and dry septum. Solvents were purified and dried by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by GC using *n*-hexadecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-hexadecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. Commercial substrates were used as received unless otherwise stated.

6.3.2. Additional Screening Experiments

$$\text{1a} + \text{2a} \xrightarrow[\text{70 bar H}_2, 16 \text{ h}]{\text{(cod)Ru(met)}_2, \text{triphos, additive}} \text{3a} + \text{4} + \text{5}$$

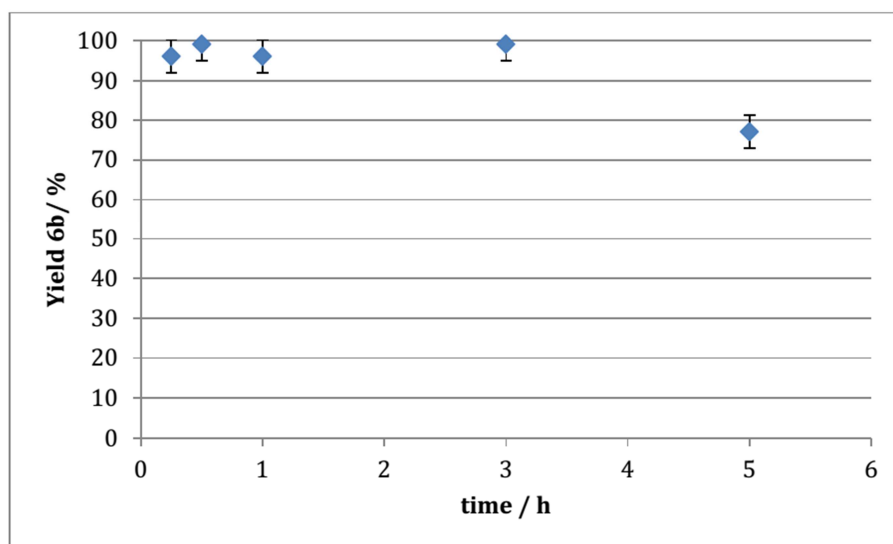
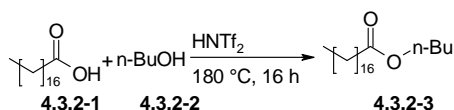
Entry	Equiv. 2a	Catalyst (mol%)	Triphos (mol%)	Additive (mol%)	Solvent (mL)	Temp. (°C)	Yield ^[b] (%)	
							3a	4
1 ^c	20	Ru(acac) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	Toluene (5)	160	10	27
2	20	Ru(acac) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	Toluene (5)	160	15	28
3	20	Ru(acac) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	Toluene (2)	160	21	72
4	20	Ru(acac) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	-	160	30	60
5	10	Ru(acac) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	-	160	31	56
6	10	Ru ₂ (<i>p</i> -cymene) ₂ Cl ₂ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	-	160	0	65
7	10	RuCl ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	-	160	0	54
8	10	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	-	160	0	59
9	10	RuH(CO)(PPh ₃) ₃ (4)	5	Al(OTf) ₃ (10)	-	160	0	56
10	5	(cod)Ru(met) ₂ (4)	5	HNTf ₂ (10)	-	160	43	34
11	10	(cod)Ru(met) ₂ (4)	4	HNTf ₂ (10)	-	160	55	32
12	10	(cod)Ru(met) ₂ (3)	3	HNTf ₂ (10)	-	160	60	36
13	10	(cod)Ru(met) ₂ (1)	1	HNTf ₂ (10)	-	160	35	27
14	10	-	3	HNTf ₂ (10)	-	160	0	0
15	10	(cod)Ru(met) ₂ (1)	-	HNTf ₂ (10)	-	160	0	0
16	10	(cod)Ru(met) ₂ (3)	3	-	-	160	0	16
17	10	(cod)Ru(met) ₂ (3)	3	HNTf ₂ (10)	-	140	15	82
18 ^[d]	10	(cod)Ru(met) ₂ (3)	3	HNTf ₂ (10)	-	180	74	15
19 ^[e]	10	(cod)Ru(met) ₂ (3)	3	HNTf ₂ (10)	-	180	55	35
20 ^[f]	10	(cod)Ru(met) ₂ (3)	3	HNTf ₂ (10)	-	180	traces	99

[a] Reaction conditions: **1a** (1.0 mmol), **2a**, 70 bar H₂, 16 h. [b] Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as internal standard. [c] 60 bar H₂. [d] 1 equiv. water was added. [e] 5 equiv. water was added. [f] 30 mg molecular sieves (3 Å) were added.

6.3.3. Additional Control Experiments

Experimental procedure for the esterifications of stearic acid with 1-butanol

An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with stearic acid (**4.3.2-1**) (1 mmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with nitrogen and then a stock solution of bis(trifluoromethane)sulfonamide (28.4 mg, 0.10 mmol) in 1-butanol (**4.3.2-2**) (1.0 mL) was added via syringe. The resulting mixture was stirred (500 rpm) at 180°C. After the given amount of hours, the reaction mixture was cooled down to r.t., 5 mL ethyl acetate and *n*-hexadecane as internal standard were added, 0.25 mL sample were taken, dissolved in 3.5 mL ethyl acetate and washed with water, dried over MgSO₄, filtered and analyzed by GC.



Reaction conditions: **4.3.2-1** (1.0 mmol), **4.3.2-2** (10.0 mmol), bis(trifluoromethane)sulfonamide (1.00 mmol), 180°C. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as internal standard.

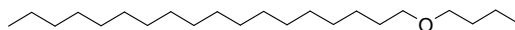
6.3.4. Experimental Procedures

General procedure for the etherifications of fatty acids

An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding carboxylic acid (**4.3.2-1/6/7**) (1 mmol), bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadiene)ruthenium(II) (9.56 mg, 0.03 mmol), 1,1,1-tris(diphenylphosphinomethyl)ethane (18.7 mg, 0.03 mmol), and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with nitrogen and then a stock solution of

bis(trifluoromethane)sulfonamide (28.4 mg, 0.10 mmol) in the corresponding alcohol (**4.3.2-2**) (1.0 mL) was added via syringe. In case of liquid carboxylic acids, those were added via syringe after the addition of alcohol. The vial was placed into an autoclave, penetrated with a syringe needle, the atmosphere was changed three times with nitrogen and the system was pressurized with hydrogen (70 bar). The resulting mixture was stirred (500 rpm) at 180°C for 14 h. After cooling down to r.t., the pressure was slowly released. The mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and washed with 20 mL of water. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The ether was filtered through silica with cyclohexane/ethyl acetate 100:5 to remove the alcohol. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by Kugelrohr distillation.

Synthesis of butyl octadecyl ether (**4.3.2-3a**) [CAS: 111082-35-0]



Starting from stearic acid:

Compound 3a was prepared following the general procedure for the etherification from **1a** (**4.3.2-1a**) (293 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2a** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (220 °C, 1x10⁻³ mbar) yielded 3a as colorless solid (272 mg, 83%).

Starting from oleic acid:

Compound 3a was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1e** (314 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2a** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (220°C, 1x10⁻³ mbar) yielded 3a as colorless solid (270 mg, 83 %).

Starting from linoleic acid:

Compound 3a was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1f** (312 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2a** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (220 °C, 1x10⁻³ mbar) yielded 3a as colorless solid (240 mg, 74%).

Starting from ricinolic acid:

Compound 3a was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1e** (373 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2a** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (220 °C, 1x10⁻³ mbar) yielded 3a as colorless solid (170 mg, 52%).

m.p. 31 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 3.40 (td, J=6.7, 3.9 Hz, 4H, OCH₂), 1.56 (m, 4H, CH₂), 1.21–1.44 (m, 32H, CH₂), 0.83–0.98 ppm (m, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2917, 2849, 2800, 1740, 1467, 1375, 1302, 1230, 1130, 896, 842, 722 cm⁻¹.

MS (Ion trap, EI): m/z (%): 110.8 (32), 96.9 (44), 82.9 (36), 69.0 (28), 56.9 (100), 55.0 (32), 41.0 (50).

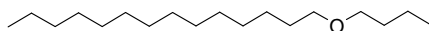
HRMS-EI (TOF) calcd for C₂₂H₄₆O: 325.3470; found: 325.3495 [M-H]⁺.

Elemental analysis calcd (%) for C₂₂H₄₆O: C 80.91, H 14.20; found: C 80.91, H 14.10.

Upscale of butyl octadecyl ether (4.3.2-3a) [CAS: 111082-35-0]

A PTFE-lined steel autoclave with Teflon-coated stirring bar was charged with bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadiene)ruthenium(II) (76.7 mg, 0.24 mmol) and 1,1,1-tris(diphenylphosphinomethyl)ethane (150 mg, 0.24 mmol). A stock solution of bis(trifluoromethane)sulfonamide (227 mg, 0.80 mmol) in 1-butanol (**4.3.2-2a**) (7.40 mL) and oleic acid (**4.3.2-1e**) (2.51 g, 8.00 mmol) were added. The atmosphere was changed three times with nitrogen and the system was pressurized with hydrogen (70 bar). The resulting mixture was stirred (500 rpm) at 180°C for 14 h. After cooling down to r.t., the pressure was slowly released. The remaining butanol and dibutyl ether was removed under reduced pressure and the residue purified by Kugelrohr distillation (220 °C, 1x10⁻³ mbar) yielding **4.3.2-3a** as colorless solid (1.98 g, 76%).

Synthesis of butyl tetradecyl ether (4.3.2-3b) [CAS: 111082-34-9]



Compound 3b was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1b** (233 mg, 1.00 mmol) and 2a (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (180 °C, 1x10⁻³ mbar) yielded 3b as colorless oil (183 mg, 68%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 3.33–3.47 (m, 4H, OCH₂), 1.49–1.64 (m, 4H, CH₂), 1.22–1.42 (m, 24H, CH₂), 0.84–0.97 ppm (m, 6H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9$ ppm.

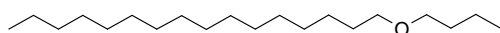
IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2957, 2922, 2853, 2796, 1739, 1464, 1374, 1301, 1232, 1115, 841, 721$ cm^{-1} .

MS (Ion trap, EI): m/z (%): 110.8 (26), 97.0 (34), 83.0 (34), 69.0 (32), 56.9 (100), 55.0 (36), 41.0 (54).

HRMS-EI (TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}$: 269.2844; found: 269.2858 $[\text{M-H}]^+$.

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}$: C 79.93, H 14.16; found: C 79.72, H 14.02.

Synthesis of butyl hexadecyl ether (**4.3.2-3c**) [CAS: 18302-77-7]



Compound **3c** was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1c** (256 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (210°C , 1×10^{-3} mbar) yielded **4.3.2-3c** as colorless oil (200 mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 3.33\text{--}3.48$ (m, 4H, OCH_2), 1.56 (dd, $J=6.5, 3.3$ Hz, 4H, CH_2), 1.21–1.44 (m, 28H, CH_2), 0.82–1.00 ppm (m, 6H, CH_3).

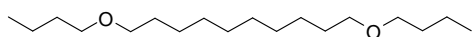
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9$ ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2957, 2922, 2852, 2795, 1740, 1465, 1373, 1302, 1231, 1116, 896, 842, 721$ cm^{-1} .

MS (Ion trap, EI): m/z (%): 299.1 (M^+ , 100), 297.3 (49), 295.8 (24), 110.9 (23), 57.0 (31), 41.0 (21).

HRMS-EI (TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}$: 297.3157; found: 297.3155 $[\text{M-H}]^+$.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}$: C 80.46, H 14.18; found: C 80.44, H 14.17.

Synthesis of 1,10-dibutoxy decane (4.3.23d) [CAS: 1621343-61-0]

Compound 3d was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1d** (202 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2a** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (200 °C, 1×10^{-3} mbar) yielded **4.3.2-3d** as colorless oil (152 mg, 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 3.23–3.51 (m, 8H, OCH_2), 1.48–1.64 (m, 8H, CH_2), 1.26–1.42 (m, 16H, CH_2), 0.92 ppm (t, $J=7.4$ Hz, 6H, CH_3).

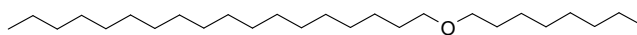
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 70.9, 70.6, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.2, 19.4, 13.9 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2927, 2853, 2795, 1740, 1464, 1434, 1370, 1301, 1230, 1113, 896, 842, 737, 722 cm^{-1} .

MS (Ion trap, EI): m/z (%): 287.1 (M^+ , 52), 95.0 (48), 83.0 (51), 81.0 (67), 56.9 (100), 55.0 (61), 41.0 (67).

HRMS-EI (TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2$: 285.2794; found: 285.2784 [M-H] $^+$.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2$: C 75.46, H 13.37; found: C 75.28, H 13.38.

Synthesis of octyl octadecyl ether (4.3.2-3e) [CAS: 858238-55-8]

Compound **4.3.2-3e** was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2b** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (230 °C, 1×10^{-3} mbar) yielded **4.3.2-3e** as colorless solid (267 mg, 70%).

m.p. 37°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 3.40 (t, $J=6.8$ Hz, 4H, OCH_2), 1.57 (s, 4H, CH_2), 1.23–1.34 (m, 40H, CH_2), 0.85–0.92 (m, 6H, CH_3).

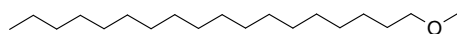
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 71.0, 31.9, 31.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.2, 22.7, 22.7, 14.1 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2917, 2849, 2800, 1740, 1467, 1375, 1302, 1230, 1130, 896, 842, 722 cm^{-1} .

HRMS-EI (TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}$: 381.4096; found: 381.4065 [M-H] $^+$.

Elemental analysis calcd (%) for C₂₆H₅₄O: C 81.60, H 14.22; found: C 81.43, H 14.30.

Synthesis of methyl octadecyl ether (4.3.2-3f) [CAS: 6838-81-9]



Compound **4.3.2-3f** was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2c** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (200 °C, 1x10⁻³ mbar) yielded **4.3.2-3f** as colorless solid (141 mg, 50%).

m.p. 33°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 3.27–3.44 (m, 5H, OCH₃, OCH₂), 1.51–1.66 (m, 2H, CH₂), 1.18–1.43 (m, 30H, CH₂), 0.85–0.94 ppm (m, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 73.0, 58.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.1, 22.7, 14.0 ppm.

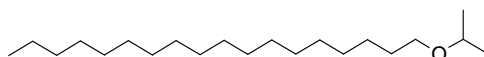
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2956, 2916, 2849, 2808, 1740, 1467, 1386, 1229, 1213, 1197, 1185, 1163, 1120, 1077, 945, 890, 721 cm⁻¹.

MS (Ion trap, EI) m/z (%): 110.9 (67), 97.0 (100), 83.0 (79), 69.0 (66), 55.0 (68), 45.0 (51), 41.0 (52).

HRMS-EI (TOF) calcd for C₁₉H₄₀O: 253.2895; found: 253.2869 [M-OMe]⁺.

Elemental analysis calcd (%) for C₁₉H₄₀O: C 80.21, H 14.17; found: C 79.99, H 14.29.

Synthesis of isopropyl octadecyl ether (4.3.2-3g) [CAS: 65018-62-4]



Compound **4.3.2-3g** was prepared following the general procedure for the etherification from **4.3.2-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **4.3.2-2d** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (220 °C, 1x10⁻³ mbar) yielded **4.3.2-3g** as colorless solid (73 mg, 23%).

m.p. 30°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 3.54 (m, J=6.1 Hz, 1H, OCH), 3.33–3.45 (t, J=6.8 Hz, 2H, OCH₂), 1.22–1.36 (m, 30H, CH₂), 1.15 (d, J=6.3 Hz, 6H, CH₃), 0.85–0.92 ppm (m, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 71.2, 68.3, 31.9, 30.2, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 22.1, 14.1 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2921, 2852, 1740, 1465, 1378, 1366, 1334, 1217, 1147, 1128, 1084, 918, 826, 7221 cm⁻¹.

MS (Ion trap, EI) m/z (%): 96.9 (49), 85.0 (98), 71.0 (100), 57.0 (95), 55.0 (47), 43.1 (85), 41.0 (65).

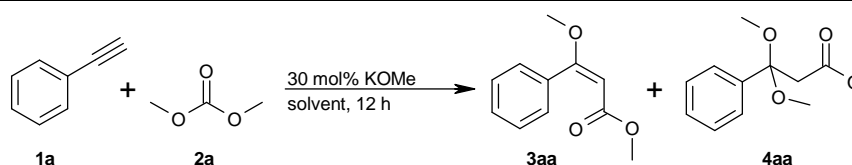
Elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₄₄O: C 80.69, H 14.19; found: C 80.87, H 14.36.

6.4. Synthesis of β -Substitued (*E*)- β -Alkoxyacrylates from Terminal Alkynes and Alkyl Carbonates Catalyzed by Alkoxides

6.4.1. General Methods

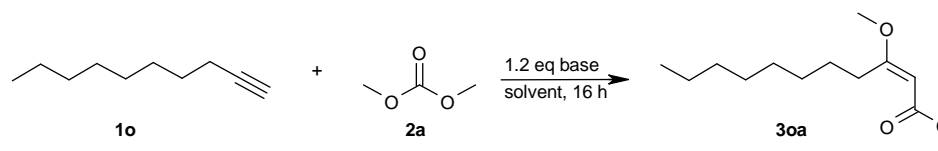
All reactions were performed in oven-dried glassware containing a Teflon-coated stirring bar and dry septum. Solvents were purified and dried by standard procedures prior to use. All reactions were monitored by GC using *n*-dodecane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-dodecane were obtained experimentally by analyzing known quantities of the substances. Commercial substrates were used as received unless otherwise stated

6.4.2. Additional Screening



Entry	DMC (eq)	Solvent (mL)	Temp. (°C)	Conversion ^b (%)	Yield ^b (%)	
					3aa	4aa
1	5	DMSO (2)	rt	100	77	traces
2	1.2	"	50	100	79	-
3	"	Anisol (2)	rt	-	-	-
4	"	DMF (2)	"	100	82	6
5	"	PC (2)	"	-	-	-
6	"	NMP (2)	"	100	79	traces
7	"	MeCN (2)	"	-	-	-
8	"	MeOH (2)	"	-	-	-
9	"	DMSO (0.5)	"	100	83	traces
10 ^c	"	DMSO (2)	"	-	-	-
11 ^d	"	"	"	87	70	traces

^a Reaction conditions: 0.50 mmol of **1a**, 0.60 mmol of **2a**, 0.15 mmol of KOMe, 12 h, rt. ^b Conversions and yields were determined by GC using *n*-dodecane as internal standard. ^c H₂O (50 μ l) was added. ^d Under air.



Entry	DMC (eq)	Solvent (mL)	Base	Temp. (°C)	Conversion ^b (%)	Yield ^b (%)
1	3	Bu ₂ O	KOMe	90	-	-
2	"	"	KO ^t Bu	"	97	49
3 ^c	"	"	Potassium <i>tert</i> -Amylate	"	100	20
4	"	"	Me ₄ NF	"	8	-
5	"	"	Cs ₂ CO ₃	"	-	-
6	"	"	K ₃ PO ₄	"	-	-
7 ^d	"	"	KO ^t Bu	"	100	18
8	10	"	"	"	85	40
9	1.2	"	"	"	100	20
10	3	"	"	110	100	41
11	"	"	"	70	96	44
12	"	DMSO	"	"	71	21
13	"	Anisole	"	"	100	34
14	"	DMC	"	"	90	36
15	"	1,4-Dioxane	"	"	100	35
16	"	DMF	"	"	97	28
17	"	Toluene	"	"	100	37
18 ^e	"	Bu ₂ O	"	"	70	38

^a Reaction conditions: 0.50 mmol of **1o**, 1.50 mmol of **2a**, 0.6 mmol of base, 0.5 mL solvent, 16 h. ^b Conversions and yields were determined by GC using *n*-dodecane as internal standard. ^c Potassium *tert*-Amylate (25% (w/v) in toluene). ^d 1.00 mmol of KO^tBu. ^e 1 mL Bu₂O.

6.4.3. Experimental Procedure

General procedure for the synthesis of aromatic β-methoxyacrylates

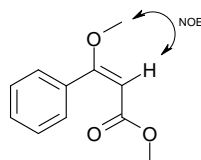
An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with potassium methoxide (21.0 mg, 0.30 mmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with nitrogen; afterwards DMSO (1 mL) and alkyl carbonate (**4.2.2-2**) (1.20 mmol) were added via syringe. A stock solution of the liquid alkyne (**4.2.2-1**) (1.00 mmol) dissolved in DMSO (0.5 mL) was added over 45 min via syringe pump. In case of solid alkynes, those were added directly together with the base. The resulting mixture was stirred (500 rpm) at room temperature for 12 h, diluted with 20 mL of ethyl acetate and washed with 20 mL of water. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash column

chromatography (SiO₂). The stereochemistry was confirmed by NOE experiments of selected examples.

General procedure for the synthesis of aliphatic β -methoxyacrylates

An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with potassium tert-butoxide (135 mg, 1.20 mmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with nitrogen; afterwards di-n-butyl ether (1 mL), dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (255 μ L, 3.00 mmol) and the liquid alkyne (**4.2.2-1**) (1.00 mmol) were added via syringe. The resulting mixture was stirred (500 rpm) at 90 °C for 16 h and then cooled to room temperature. Ethyl acetate (20 mL) was added and the mixture was washed with 20 mL water. The aqueous phase was separated and extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/cyclohexane gradient). The stereochemistry was confirmed by NOE experiments of selected examples.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-phenylprop-2-enoate (**4.2.2-3aa**) [CAS: 60456-20-4]



Compound **4.2.2-3aa** was prepared following the general procedure GP1 from phenylacetylene (**4.2.2-1a**) (102 mg, 110 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, toluene/dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3aa** as a colorless oil (144 mg, 75 %).

Elemental analysis found: C, 68.5; H, 6.3. C₁₁H₁₂O₃ requires C, 68.7; H, 6.3%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = max/cm⁻¹ 3062, 2988, 2948, 2840, 1717, 1696, 1619, 1597, 1577, 1495, 1434, 1380, 1262, 1219, 1194, 1154, 1112, 1025, 985, 919, 820, 765, 695.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35–7.49 (5 H, m), 5.29 (1 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.60 (3 H, s) ppm.

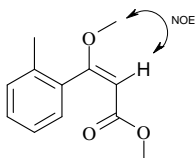
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.6, 167.1, 135.0, 129.7, 128.6, 128.6, 127.7, 127.7, 91.9, 56.3, 50.9 ppm.

MS (Ion trap, EI) m/z : 193.0 (24%), 192.0 (M^+ , 30), 191.0 (81), 161.0 (100), 131.0 (22), 115.1 (30), 105.0 (25).

HRMS-EI (TOF) found: 192.0783 [M] $^+$. $C_{11}H_{12}O_3$ requires 192.0786.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(2-methylphenyl)prop-2-enoate (4.2.2-3ba)

[CAS:147498-91-7]



Compound **4.2.2-3ba** was prepared following the general procedure GP1 from 2-(methyl)phenylacetylene (**4.2.2-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3ba** as a yellow oil (188 mg, 91 %).

Elemental analysis found: C, 69.8; H, 6.9. $C_{12}H_{14}O_3$ requires C, 69.9; H, 6.8%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$ = 3071, 3021, 2950, 1721, 1621, 1599, 1436, 1373, 1264, 1192, 1153, 1122, 1098, 1031, 921, 823, 758, 727.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32—7.28 (1 H, m), 7.24—7.16 (3 H, m), 5.37 (1 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.55 (3 H, s), 2.26 (3 H, s).

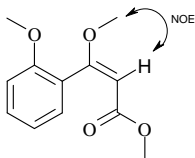
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.9, 166.7, 135.5, 135.4, 129.8, 129.1, 128.2, 125.3, 93.1, 56.2, 50.9, 19.0.

MS (Ion trap, EI) m/z : 190.9 (23), 174.9 (100), 149.0 (17), 130.8 (25), 115.0 (24), 102.8 (20), 90.9 (19).

HRMS-EI (TOF) found: 206.0948. [M] $^+$. $C_{12}H_{14}O_3$ requires 206.0943.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)prop-2-enoate (4.2.2-3ca)

[CAS:82700-88-7]



Compound **4.2.2-3ca** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylanisole (**4.2.2-1c**) (136 mg, 134 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3ca** as a yellow oil (196 mg, 88 %).

Elemental analysis found: C, 64.9; H, 6.4. C₁₂H₁₄O₄ requires C, 64.8; H, 6.4%.

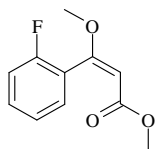
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3012, 2947, 2840, 1720, 1698, 1625, 1595, 1495, 1460, 1435, 1374, 1246, 1216, 1151, 1123, 1099, 1024, 920, 809, 751.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35—7.39 (1 H, m), 7.20 (1 H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 6.93—7.00 (2 H, m), 5.36 (1 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.55 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.7, 166.9, 156.5, 130.6, 129.6, 124.7, 120.2, 110.9, 93.7, 56.2, 55.7, 50.8.

MS (Ion trap, EI) m/z: 192.0 (13), 190.8 (100), 148.9 (17), 130.9 (23), 120.9 (20), 90.9 (15), 76.9 (14).

HRMS-EI (TOF) found: 222.0890. [M]⁺. C₁₂H₁₄O₄ requires 222.0892.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(2-fluorophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (4.2.2-3da)

Compound **4.2.2-3da** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-2-fluoro-benzene (**4.2.2-1d**) (124 mg, 117 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3da** as a yellow oil (182 mg, 87 %).

Elemental analysis found: C, 62.8; H, 5.4. C₁₁H₁₁FO₃ requires C, 62.9; H, 5.3%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}_{\text{max/cm}^{-1}}$ = 3015, 2950, 2840, 1719, 1633, 1607, 1490, 1452, 1437, 1374, 1267, 1225, 1194, 1149, 1121, 1095, 1028, 987, 922, 826, 758.

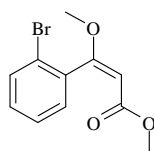
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37—7.43 (1 H, m), 7.32 (1 H, td, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.18 (1 H, td, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.08—7.13 (1 H, m), 5.41 (1 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.60 (3 H, s).

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = -114.7.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.6 (d, J = 111 Hz), 160.7, 158.2, 131.2 (d, J = 9.1 Hz), 129.9 (d, J = 2.7 Hz), 123.7 (d, J = 3.6 Hz), 123.5, 115.4 (d, J = 21.8 Hz), 94.5, 56.5, 51.0.

MS (Ion trap, EI) m/z: 211.0 (M⁺, 16%), 210.0 (35), 209.1 (46), 179.1 (100), 149.0 (17), 123.0 (16), 115.0 (22).

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(2-bromophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (4.2.2-3ea**) [CAS: 147498-95-1]**



Compound **4.2.2-3ea** was prepared following the general procedure GP1 from 1-bromo-2-ethynylbenzene (**4.2.2-1e**) (185 mg, 127 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3ea** as an orange oil (250 mg, 92 %).

Elemental analysis found: C, 48.7; H, 4.2. C₁₁H₁₁BrO₃ requires C, 48.8, H, 4.1%.

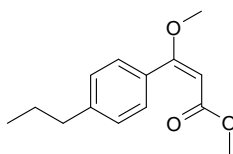
IR (ATR) $\tilde{\nu}_{\text{max/cm}^{-1}}$ = 3062, 2991, 2948, 2837, 1718, 1698, 1627, 1588, 1475, 1435, 1372, 1280, 1220, 1194, 1156, 1117, 1047, 1025, 984, 921, 825, 757, 721, 658.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58—7.64 (1 H, m), 7.32—7.38 (1 H, m), 7.23—7.30 (2 H, m), 5.39 (1 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.57 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.0, 166.4, 137.0, 132.5, 130.3, 129.8, 127.0, 121.7, 94.0, 56.6, 51.0.

MS (Ion trap, EI) m/z: 241.0 (9), 238.9 (10), 192.1 (12), 191.1 (100), 148.1 (9), 89.1 (9), 75.0 (7).

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(4-propylphenyl)prop-2-enoate (**4.2.2-3fa**)



Compound **4.2.2-3fa** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-4-propylbenzene (**4.2.2-1f**) (147 mg, 162 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , toluene/dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3fa** as a colorless oil (210 mg, 90 %).

Elemental analysis found: C, 71.9; H, 7.5. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requires C, 71.8; H, 7.7%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/ cm^{-1} = 3012, 2958, 2875, 1720, 1698, 1605, 1513, 1435, 1380, 1260, 1218, 1154, 1111, 1035, 921, 816.

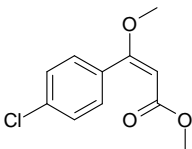
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 5.26 (1 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.61 (3 H, s), 2.60 (1 H, t, J = 7.5 Hz), 1.66 (2 H, sxt, J = 7.4 Hz), 0.96 (3 H, t, J = 7.3 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.7, 167.3, 144.6, 132.2, 128.6, 128.6, 127.8, 127.8, 91.5, 56.3, 50.9, 38.0, 24.3, 13.9.

MS (Ion trap, EI) m/z : 235.0 (100), 234.1 (M^+ , 47), 233.2 (70), 203.2 (71), 191.0 (96), 149.2 (45), 131.0 (38).

HRMS-EI (TOF) found: 234.1250 [M] $^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requires 234.1256.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(4-chlorophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (**4.2.2-3ga**)



Compound **4.2.2-3ga** was prepared following the general procedure GP1 from 1-chloro-4-ethynylbenzene (**4.2.2-1g**) (137 mg, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , toluene/dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3ga** as colorless needles (163 mg, 72 %).

mp 67.5-68.0 °C.

Elemental analysis found: C, 58.5; H, 5.0. C₁₁H₁₁ClO₃ requires C, 58.3; H, 4.9%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3012, 2991, 2954, 2839, 1718, 1616, 1591, 1568, 1494, 1459, 1431, 1401, 1385, 1259, 1196, 1156, 1116, 1107, 1085, 1016, 984, 922, 831, 819, 783, 739, 722, 665.

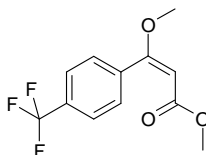
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.32—7.44 (4 H, m), 5.28 (1 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.61 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.2, 166.9, 135.7, 133.3, 130.2, 130.2, 127.9, 127.9, 92.2, 56.4, 51.0.

MS (Ion trap, EI) m/z: 227.0 (27%), 226.0 (M⁺, 32), 225.1 (76), 197.0 (37), 195.0 (100), 139.0 (27), 115.1 (27).

HRMS-EI (TOF) found: 226.0398 [M]⁺. C₁₁H₁₁ClO₃ requires 226.0397.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoate (4.2.2-3ha)



Compound **4.2.2-3ha** was prepared following the general procedure GP1 from 4-(trifluoromethyl)phenylacetylene **4.2.2-1h** (170 mg, 164 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3ha** as an orange solid (198 mg, 76 %).

mp 37.5-38.0 °C.

Elemental analysis found: C, 55.5; H, 4.5. C₁₂H₁₁F₃O₃ requires C, 55.4; H, 4.3%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3080, 3036, 3012, 2985, 2948, 2845, 1713, 1664, 1631, 1608, 1520, 1458, 1437, 1408, 1382, 1325, 1277, 1196, 1153, 1104, 1061, 1034, 1019, 983, 922, 841, 830, 748, 721.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 5.35 (1 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.61 (3 H, s).

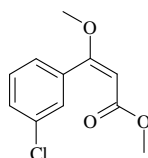
^{19}F -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = -62.8$.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.9, 166.8, 138.5, 131.4$ (q, $2J(\text{C},\text{F}) = 32.7$ Hz), 129.2, 129.2, 124.7 (q, $3J(\text{C},\text{F}) = 3.6$ Hz), 124.7 (q, $3J(\text{C},\text{F}) = 3.6$ Hz), 124.3 (q, $1J(\text{C},\text{F}) = 271.6$ Hz), 92.8, 56.5, 51.1.

MS (Ion trap, EI) m/z : 260.0 (M^+ , 26%), 259.0 (58), 240.9 (19), 229.0 (100), 145.0 (17), 68.8 (18), 58.8 (20).

HRMS-EI (TOF) found: 260.0654. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ requires 260.0660.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(3-chlorophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (**4.2.2-3ia**)



Compound **4.2.2-3ia** was prepared following the general procedure GP1 from 3-chloro-1-ethynylbenzene (**4.2.2-1i**) (141 mg, 127 μl , 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μl , 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , toluene/dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3ia** as a colourless oil (163 mg, 72 %).

Elemental analysis found: C, 58.3; H, 5.0. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ requires C, 58.3; H, 4.9%.

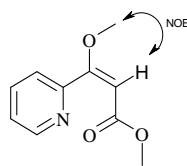
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/ $\text{cm}^{-1} = 3018, 2982, 2950, 2840, 1716, 1620, 1593, 1567, 1435, 1374, 1258, 1159, 1117, 1034, 990, 924, 816, 787, 698$.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.42\text{--}7.43$ (1 H, m), 7.38—7.41 (1 H, m), 7.32—7.33 (2 H, m), 5.29 (1 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.61 (3 H, s).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.8, 166.8, 136.6, 133.6, 129.7, 128.9, 128.7, 127.1, 92.5, 56.4, 51.0$.

MS (Ion trap, EI) m/z : 226.9 (M^+ , 33%), 225.9 (26), 225.0 (60), 197.0 (25), 195.0 (100), 44.0 (28), 40.0 (29).

HRMS-EI (TOF) found: 226.0385. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ requires 226.0397.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(pyridin-2-yl)prop-2-enoate (4.2.2-3ja)

Compound **4.2.2-3ja** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylpyridine (**4.2.2-1j**) (105 mg, 103 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate/trimethylamine (10%) gradient) yielded **4.2.2-3ja** as a yellow oil (139 mg, 72 %).

Elemental analysis found: N, 7.2, C, 62.0; H, 5.9. C₁₀H₁₁NO₃ requires N, 7.3, C, 62.2; H, 5.7%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3068; 3015; 2991; 2948; 2843; 1714; 1625; 1584; 1568; 1474; 1434; 1375; 1283; 1222; 1194; 1165; 1124; 1031; 986; 922; 825; 798; 777; 746.

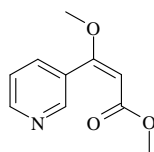
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.65 (1 H, d, 3J = 4.2 Hz), 7.73 (1 H, td, J = 7.8 Hz), 7.43 (1 H, td, J = 7.8 Hz), 7.32 (1 H, dd, J = 8.8 Hz), 5.36 (1 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.57 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.1, 166.9, 153.5, 149.2, 136.0, 124.0, 123.9, 93.4, 56.6, 51.1.

MS (Ion trap, EI) m/z: 193.8 (M⁺, 50%), 177.8 (43), 161.9 (60), 147.8 (56), 133.9 (46), 103.9 (100), 77.9 (50).

HRMS-EI (TOF) found: 193.0743. [M]⁺. C₁₀H₁₁NO₃ requires 193.0739.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enoate (**4.2.2-3ka**)



Compound **4.2.2-3ka** was prepared following the general procedure GP1 from 3-ethynylpyridine (**4.2.2-1k**) (105 mg, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient/trimethylamine (10%) gradient) yielded **4.2.2-3ka** as a white solid (131 mg, 68 %).

mp. 62.0-62.5 °C.

Elemental analysis found: N, 7.2, C, 62.2; H, 5.9. C₁₀H₁₁NO₃ requires N, 7.3, C, 62.2; H, 5.7%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3033, 2988, 2950, 2846, 1709, 1611, 1586, 1460, 1437, 1616, 1377, 1274, 1191, 1157, 1122, 1044, 1024, 983, 920, 818, 782, 710.

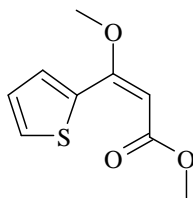
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.62—8.66 (2 H, m), 7.77 (1 H, d, J = 8.0), 7.31—7.33 (1 H, m), 5.35 (1 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.60 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.5, 166.8, 150.5, 149.5, 136.3, 130.9, 122.4, 93.2, 56.5, 51.1.

MS (Ion trap, EI) *m/z*: 192.9 (M⁺, 24%), 192.0 (70), 162.0 (100), 118.1 (19), 91.0 (20), 78.0 (21), 50.0 (23).

HRMS-EI (TOF) found: 193.0733. [M]⁺. C₁₀H₁₁NO₃ requires 193.0739.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(thiophen-2-yl)prop-2-enoate (**4.2.2-3la**)



Compound **4.2.2-3la** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylthiophene (**4.2.2-1l**) (114 mg, 99.9 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3la** as a brown oil (153 mg, 77 %).

Elemental analysis found: C, 54.8; H, 5.0, S, 16.3. C₉H₁₀O₃S requires C, 54.5; H, 5.1, S, 16.2%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3107, 2955, 1736, 1657, 1519, 1436, 1412, 1357, 1325, 1273, 1217, 1146, 1062, 1017, 926, 859, 723.

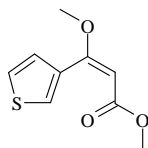
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (1 H, dd, J = 3.8, 1.4 Hz), 7.46 (1 H, dd, J = 5.0, 1.3 Hz), 7.08 (1 H, dd, J = 5.3, 3.8 Hz), 5.27 (1 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.70 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.9, 162.2, 135.4, 131.5, 128.8, 126.8, 91.2, 56.2, 51.0.

MS (Ion trap, EI) m/z: 198.0 (M⁺, 20%), 125.8 (49), 110.9 (100), 82.9 (22), 45.0 (28), 43.9 (34), 43.0 (41).

HRMS-EI (TOF) found: 198.0351. [M]⁺. C₉H₁₀O₃S requires 198.0351.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(thiophen-3-yl)prop-2-enoate (4.2.2-3ma) [CAS: 1161948-25-9]



Compound **4.2.2-3ma** was prepared following the general procedure GP1 from 3-ethynylthiophene (**4.2.2-1m**) (112 mg, 101 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, toluene/ dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3ma** as a colourless oil (119 mg, 60 %).

Elemental analysis found: C, 54.5; H, 5.1, S, 16.0. C₉H₁₀O₃S requires C, 54.5; H, 5.1, S, 16.2%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3110, 3009, 2947, 2843, 1712, 1605, 1435, 1345, 1253, 1191, 1143, 1107, 1034, 992, 924, 867, 793, 681.

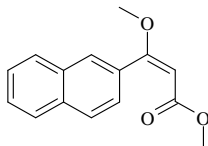
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (1 H, dd, J = 3.0, 1.3 Hz), 7.32 (1 H, dd, J = 5.1, 1.4 Hz), 7.22—7.28 (1 H, m), 5.24 (1 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.64 (3 H, s).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.1, 165.4, 134.9, 128.3, 128.2, 124.0, 91.5, 56.0, 50.9.

MS (Ion trap, EI) m/z: 197.8 (M⁺, 79%), 166.9 (100), 123.8 (43), 110.8 (33), 96.8 (25), 68.8 (23), 44.9 (32).

HRMS-EI (TOF) found: 198.0356. $[M]^+$. $C_9H_{10}O_3S$ requires 198.0351.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(naphthalen-2-yl)prop-2-enoate (**4.2.2-3na**)



Compound **4.2.2-3na** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyl-naphthalene (**4.2.2-1n**) (152 mg, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/dichloromethane gradient) yielded **4.2.2-3na** as a yellow oil (161 mg, 72 %).

Elemental analysis found: C, 74.2; H, 6.0. $C_{15}H_{14}O_3$ requires C, 74.4; H, 5.8%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/ cm^{-1} = 3059, 3024, 2947, 2831, 1715, 1696, 1613, 1594, 1575, 1502, 1472, 1434, 1383, 1358, 1264, 1215, 1190, 1148, 1129, 1102, 1033, 995, 946, 921, 857, 815, 748.

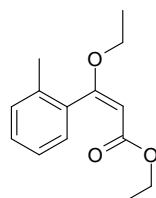
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (1 H, s), 7.85—7.89 (3 H, m), 7.48—7.55 (3 H, m), 5.37 (1 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.60 (3 H, s).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.4, 167.2, 133.8, 132.6, 132.4, 128.6, 128.5, 127.7, 127.1, 126.8, 126.2, 126.1, 92.2, 56.5, 51.0.

MS (Ion trap, EI) m/z : 241.9 (M^+ , 100%), 241.1 (52), 211.0 (51), 169.0 (19), 168.1 (19), 155.1 (26), 152.2 (18).

Synthesis of (*E*)-ethyl 3-ethoxy-3-(2-methylphenyl)prop-2-enoate (**4.2.2-3bb**)

[CAS:147499-01-2]



Compound **4.2.2-3bb** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyltoluene (**4.2.2-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol) and diethyl carbonate (**4.2.2-2b**) (143 mg, 147 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3bb** as a colourless oil (140 mg, 60 %).

Elemental analysis found: C, 71.6; H, 7.7. C₁₄H₁₈O₃ requires C, 71.8; H, 7.7%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3065, 2982, 1718, 1695, 1620, 1599, 1446, 1374, 1355, 1262, 1262, 1217, 1201, 1155, 1123, 1095, 1043, 1021, 896, 815, 761, 726.

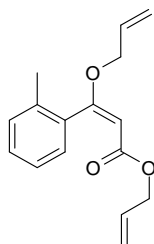
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27–7.33 (m, 1 H), 7.14–7.26 (m, 3 H), 5.34 (s, 1 H), 3.96–4.04 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 166.6, 136.0, 135.6, 129.8, 129.0, 128.3, 125.3, 93.9, 84.7, 59.4, 19.1, 14.3, 14.1.

MS (Ion trap, EI) m/z: 235.0 (M⁺, 55%), 219.1 (44), 189.1 (100), 161.2 (25), 119.0 (48), 118.1 (29), 91.1 (23).

HRMS-EI (TOF) found: 234.1267. [M]⁺. C₁₄H₁₈O₃ requires 234.1256.

Synthesis of prop-2-en-1-yl (2*E*)-3-(2-methylphenyl)-3-(prop-2-en-1-yloxy)prop-2-enoate (**4.2.2-3bc**)



Compound **4.2.2-3bc** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyltoluene (**4.2.2-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol) and diallyl carbonate (**4.2.2-2c**) (172 mg, 174 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3bc** as a yellow oil (162 mg, 63 %).

Elemental analysis found: C, 74.4; H, 7.0. C₁₆H₁₈O₃ requires C, 74.4; H, 7.0%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 3080, 3023, 2923, 2872, 1720, 1695, 1619, 1599, 1380, 1260, 1155, 1119, 1090, 1029, 987, 925, 822, 767, 728.

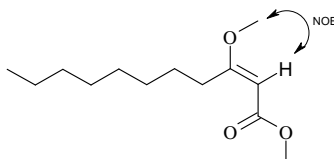
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.29–7.33 (1 H, m), 7.21–7.24 (3 H, m), 6.02 (1 H, ddt, J = 17.3, 10.7, 5.5), 5.80 (1 H, ddt, J = 17.3, 10.4, 5.7), 5.42 (1 H, dq, J = 17.3, 1.3), 5.41 (1 H, s), 5.32 (1 H, dq, J = 10.5, 1.2), 5.13–5.21 (2 H, m), 4.51 (2 H, dt, J = 5.6, 1.6), 4.46 (2 H, dt, J = 5.8, 1.5), 2.29 (3 H, s).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.8, 165.9, 135.6, 135.4, 132.5, 131.7, 129.9, 129.1, 128.4, 125.3, 118.8, 117.6, 94.2, 69.8, 64.3, 19.1.

MS (Ion trap, EI) m/z: 120.0 (9%), 119.0 (100), 91.0 (36), 65.0 (14).

HRMS-EI (TOF) found: 258.1267. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requires 258.1256.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxyundec-2-enoate (**4.2.2-3oa**) [CAS: 1161948-21-5]



Compound **4.2.2-3oa** was prepared following the general procedure GP2 from 1-decyne (**4.2.2-1o**) (146 mg, 190 μl , 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (273 mg, 255 μl , 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3oa** as a colourless oil (128 mg, 56 %).

Elemental analysis found: C, 68.6; H, 10.7. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ requires C, 68.4; H, 10.6%.

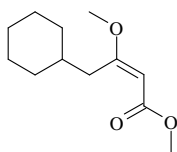
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/ cm^{-1} = 2927, 2856, 1714, 1620, 1435, 1378, 1136, 1113, 1053, 930, 819.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.98 (1 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.62 (3 H, s), 2.73 (2 H, t, J = 6.8), 1.53 (2 H, quin, J = 7.5), 1.26—1.33 (2 H, m), 0.87 (3 H, t, J = 7.5).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 177.2, 168.0, 89.9, 55.3, 50.7, 32.0, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 27.5, 22.7, 14.1.

MS (Ion trap, EI) m/z: 197.0 (40), 142.9 (90), 129.8 (68), 111.0 (60), 101.0 (100), 87.0 (57), 72.0 (45).

HRMS-EI (TOF) found: 197.1547. $[\text{M-OMe}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ requires 197.1542 (M^+ -Peak too small for appropriate detection).

Synthesis of (*E*)-methyl 4-cyclohexyl-3-methoxybut-2-enoate (4.2.2-3pa)

Compound **4.2.2-3pa** was prepared following the general procedure GP2 from 3-cyclohexyl-1-propyne (**4.2.2-1p**) (126 mg, 149 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (273 mg, 255 μ l, 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3pa** as a colourless oil (127 mg, 60 %).

Elemental analysis found: C, 67.7; H, 9.5. C₁₂H₂₀O₃ requires C, 67.9; H, 9.5%.

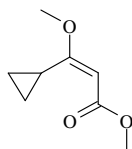
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ max/cm⁻¹ = 2923, 2851, 1713, 1618, 1435, 1376, 1288, 1249, 1191, 1172, 1140, 1120, 1052, 1012, 930, 894, 817, 747.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.02 (1 H, s), 3.66 (3 H, s), 3.61 (3 H, s), 2.65 (2 H, d, J = 6.8), 1.63—1.69 (6 H, m), 1.11—1.26 (3 H, m), 0.95—1.03 (2 H, m).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.0, 168.1, 90.8, 55.2, 50.7, 39.1, 36.6, 32.9, 26.3, 26.1.

MS (Ion trap, EI) m/z: 131.0 (79), 129.8 (100), 89.0 (50), 87.0 (63), 72.0 (61), 55.0 (51), 40.0 (64).

HRMS-EI (TOF) found: 181.1234 [M-OMe]⁺. C₁₁H₁₇O₂ requires 181.1229 (M⁺-Peak too small for appropriate detection).

Synthesis of (*E*)-methyl 3-cyclopropyl-3-methoxyprop-2-enoate (4.2.2-3qa) [CAS: 182617-98-7]

Compound **4.2.2-3qa** was prepared following the general procedure GP2 from ethynylcyclopropane (**4.2.2-1q**) (68.1 mg, 87.3 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (273 mg, 255 μ l, 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3qa** as a colourless oil (90 mg, 58 %).

Elemental analysis found: C, 61.5; H, 7.6. C₈H₁₂O₃ requires C, 61.5; H, 7.7%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}_{\text{max/cm}^{-1}}$ = 3097, 3014, 2950, 1706, 1602, 1435, 1405, 1282, 1235, 1189, 1145, 1104, 1044, 989, 915, 812, 768.

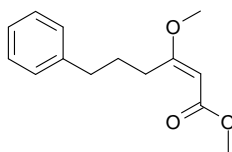
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.06 (1 H, s), 3.70 (3 H, s), 3.57 (3 H, s), 3.16—3.22 (1 H, m), 0.92—0.96 (2 H, m), 0.77—0.82 (2 H, m).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.6, 168.8, 89.7, 55.3, 50.7, 11.6, 7.19.

MS (Ion trap, EI) m/z : 127.9 (100%), 125.0 (15), 113.0 (39), 96.9 (20), 68.9 (13), 67.0 (16), 53.0 (12).

HRMS-EI (TOF) found: 156.0780. [M]⁺. C₈H₁₂O₃ requires 156.0786.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-6-phenylhex-2-enoate (4.2.2-3ra) [CAS: 1161948-18-0]



Compound **4.2.2-3ra** was prepared following the general procedure GP2 from 5-phenyl-1-pentyne (**4.2.2-1r**) (144 mg, 152 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**4.2.2-2a**) (273 mg, 255 μ l, 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **4.2.2-3ra** as a colourless oil (112 mg, 48 %).

Elemental analysis found: C, 71.6; H, 7.7. C₁₄H₁₈O₃ requires C, 71.8; H, 7.7%.

IR (ATR) $\tilde{\nu}_{\text{max/cm}^{-1}}$ = 3065, 3027, 2981, 2937, 2905, 1719, 1696, 1620, 1599, 1492, 1477, 1445, 1375, 1355, 1283, 1263, 1217, 1202, 1155, 1124, 1098, 1045, 1021, 1000, 981, 816, 763, 727.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.26—7.30 (2 H, m), 7.18—7.22 (3 H, m), 5.01 (1 H, s), 3.68 (3 H, s), 3.62 (3 H, s), 2.82 (2 H, t, J = 7.8), 2.67 (2 H, t, J = 7.8), 1.85—1.93 (2 H, m).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.5, 168.0, 142.2, 128.4, 128.2, 125.7, 90.3, 55.4, 50.7, 36.6, 31.8, 29.2.

MS (Ion trap, EI) m/z : 129.8 (67), 111.0 (69), 104.0 (100), 101.1 (65), 99.0 (78), 97.9 (66), 91.1 (68).

HRMS-EI (TOF) found: 203.1082 [M-OMe]⁺. C₁₃H₁₅O₂ requires 203.1072 (M⁺-Peak too small for appropriate detection).

6.5. One-Pot Sandmeyer Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation

6.5.1. General Methods

The reactions were performed in oven-dried glassware containing a Teflon-coated stirrer bar and septum under a nitrogen atmosphere. Acetonitrile was dried by refluxing over CaH_2 and subsequent fractionally distillation. Three freeze-pump-thaw cycles were performed before the reagents were mixed. All reactions were monitored by GC and the yields were determined by ^{19}F NMR using trifluoroethanol as internal standard.

All starting materials were commercially available. All anilines and solvents were purified by distillation or sublimation prior to use. *p*TSA was purified and dried by sublimation prior to use. The other chemicals were used without further purification.

6.5.2. Additional Screening

Optimization of trifluoromethylthiolation

Table 1. Optimization of the reaction conditions			
Entry	Cu source	Cs_2CO_3 [equiv.]	Yield of 22 [%] ^[a]
1 ^[b]	CuSCN	2	15
2	"	"	41
3	"	4	53
4 ^[c]	"	"	74
5 ^[c]	CuCN	"	52
6 ^[c]	CuOAc	"	56
7 ^[c]	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$	"	63

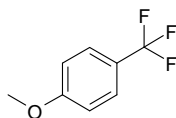
Reaction conditions: 0.75 mmol NaSCN, 0.50 mmol Cu source, Cs_2CO_3 , 1 mL MeCN, 10 min, r.t., followed by dropwise addition of 0.50 mmol **1**, 0.50 mmol *t*-BuONO and 0.75 mmol *p*TSA in 1 mL MeCN, 15 min. Then addition of 1.50 mmol TMSCF₃, 12 h, r.t. [a] Yields were determined by ^{19}F NMR using trifluoroethanol as internal standard. [b] 0.25 mmol Cu source. [c] Addition of Cs_2CO_3 just before adding TMSCF₃. *p*TSA = *p*-toluenesulfonic acid, TMS = trimethylsilyl.

6.5.3. Experimental Procedure

Standard procedure for the synthesis of benzotrifluorides from the corresponding aromatic amines. An oven-dried 20 mL crimp cap vessel with Teflon-coated stirrer bar was

charged with amine (1.00 mmol), p toluenesulfonic acid (258 mg, 1.50 mmol) and acetonitrile (2 mL) under nitrogen. tert-Butyl nitrite (133 μ L, 1.00 mmol) was added dropwise via syringe. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes and afterwards added dropwise to a suspension of copper thiocyanate (61.0 mg, 0.50 mmol), caesium carbonate (489 mg, 1.50 mmol) and trifluoromethyltrimethylsilane (240 μ L, 1.50 mmol) in acetonitrile (2 mL) that was stirred at room temperature for 10 min. The suspension was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was filtered through a short pad of celite (5 g) and rinsed with diethyl ether (20 mL). The resulting organic solution was washed with water (2×10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated (700 mbar, 40°C). The residue was further purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane/diethyl ether gradient), yielding the corresponding benzotrifluorides.

Synthesis of 1-methoxy-4-(trifluoromethyl)benzene (4.4.2-2) [CAS: 402-52-8]



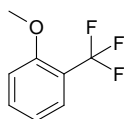
Compound **4.4.2-2** was prepared following the standard procedure, starting from 4-methoxyaniline (**4.4.2-1**) (123 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-2** was isolated as colorless liquid (150 mg, 0.85 mmol, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -61.5$ ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.1$, 126.8 (q, $^3J(\text{C,F}) = 3.7$ Hz, 2C), 124.4 (q, $^1J(\text{C,F}) = 271.4$ Hz, 1C), 122.9 (q, $^2J(\text{C,F}) = 33.0$ Hz, 1C), 113.9 (2C), 55.2 ppm.

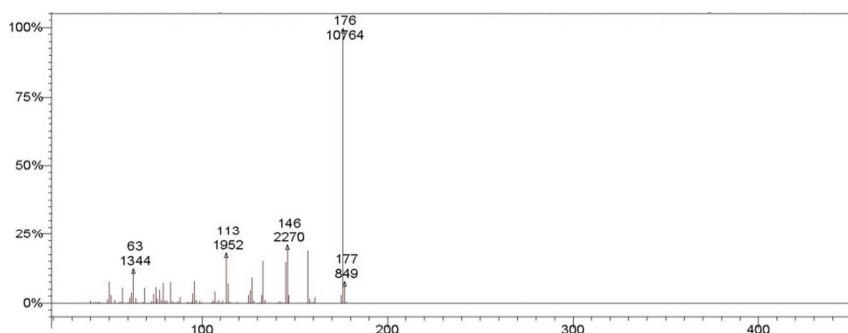
Synthesis of 1-methoxy-2-(trifluoromethyl)benzene (4.4.2-3) [CAS: 395-48-2]



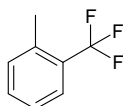
Compound **4.4.2-3** was prepared following the standard procedure, starting from 2-methoxyaniline (62.0 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal

standard (36.0 μL , 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylated product **4.4.2-3** was formed in 70% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics.

^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = -62.8$ ppm.

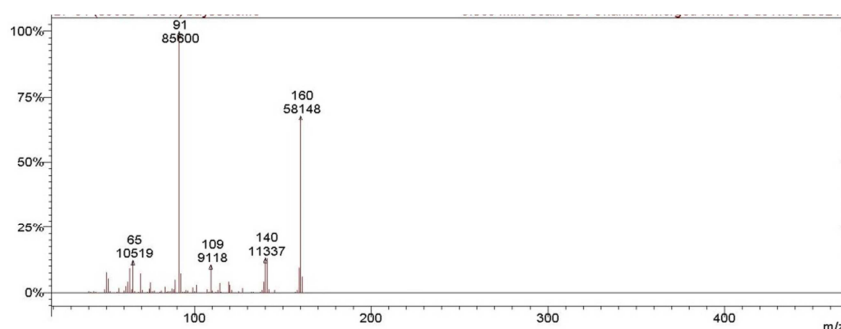


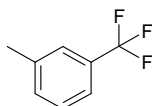
Synthesis of 1-methyl-2-(trifluoromethyl)benzene (**4.4.2-4**) [CAS: 401-79-6]



Compound **4.4.2-4** was prepared following the standard procedure, starting from 2-methylaniline (54.0 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μL , 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylated product **4.4.2-4** was formed in 78% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics.

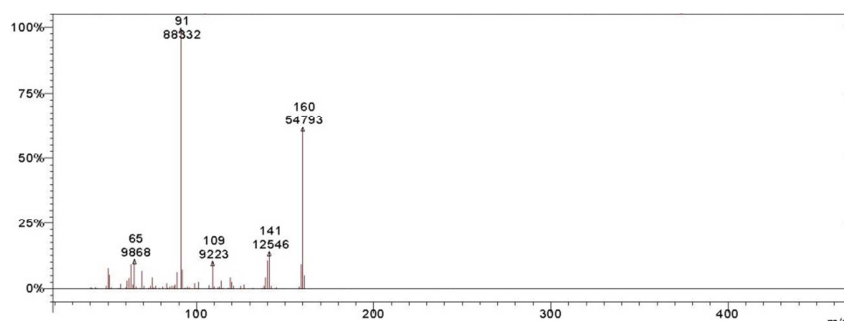
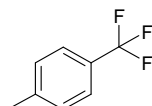
^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = -62.0$ ppm.



Synthesis of 1-methyl-3-(trifluoromethyl)benzene (4.4.2-5) [CAS: 5140-17-6]

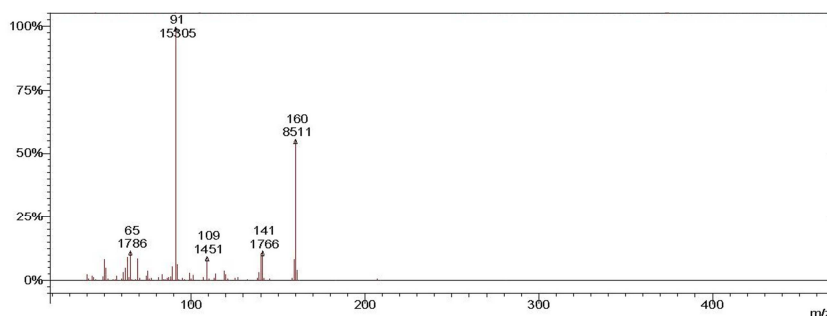
Compound **4.4.2-5** was prepared following the standard procedure, starting from 3-methylaniline (54.0 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μ L, 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylated product **4.4.2-5** was formed in 84% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics.

^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = -63.1$ ppm.

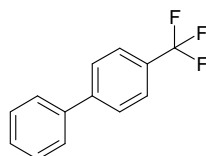
**Synthesis of 1-methyl-4-(trifluoromethyl)benzene (4.4.2-6) [CAS: 6140-17-6]**

Compound **4.4.2-5** was prepared following the standard procedure, starting from 4-methylaniline (54.0 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μ L, 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylated product **4.4.2-5** was formed in 98% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics.

^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = -62.8$ ppm.



Synthesis of 4-(trifluoromethyl)biphenyl (4.4.2-7) [CAS: 398-36-7]



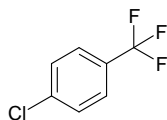
Compound **4.4.2-7** was prepared following the standard procedure, starting from [1,1'-biphenyl]-4-amine (169 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-7** was isolated as colorless solid (204 mg, 0.92 mmol, 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72$ (m, 4H), 7.61–7.64 (m, 2H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.48–7.43 ppm (m, 1H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.4$ ppm.

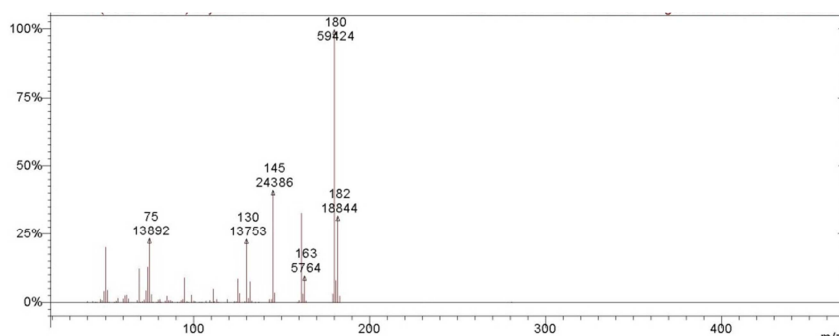
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8$, 139.8, 129.3 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.7$ Hz, 1C), 129.0 (2C), 128.2, 127.5 (2C), 127.3 (2C), 125.7 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$ Hz, 2C), 124.5 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 272.4$ Hz, 1C) ppm.

Synthesis of 1-chloro-4-(trifluoromethyl)benzene (4.4.2-8) [CAS: 98-56-6]

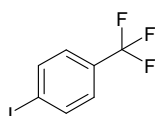


Compound **4.4.2-8** was prepared following the standard procedure, starting from 4-chloroaniline (65 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36 μL , 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylated product **4.4.2-8** was formed in 98 % yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = -63.1$ ppm.



Synthesis of 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (4.4.2-9) [CAS: 455-13-0]



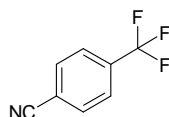
Compound **4.4.2-9** was prepared following the standard procedure, starting from 4-iodoaniline (221 mg, 1.00 mmol). After chromatography, **4.4.2-9** was obtained as colorless liquid (166 mg, 0.61 mmol, 61%) which contained traces of 1,4-diiodobenzene that can be removed by low temperature crystallization from pentane.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.03$ Hz, 2H), 7.36 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.03$ Hz, 2H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.0$ ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.0$ (2 C), 130.3 (q, $^2J(\text{C,F}) = 33.1$ Hz, 1 C), 126.9 (q, $^3J(\text{C,F}) = 3.8$ Hz, 2 C), 123.8 (q, $^1J(\text{C,F}) = 272.5$ Hz, 1 C), 98.6 (q, $J(\text{C,F}) = 2.2$ Hz, 1C) ppm.

Synthesis of 4-(trifluoromethyl)benzonitrile (4.4.2-10) [CAS: 455-18-5]



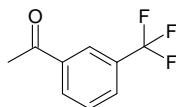
Compound **4.4.2-10** was prepared following the standard procedure, starting from 4-cyanoaniline (118 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-10** was isolated as colorless solid (156 mg, 0.91 mmol, 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H), 7.77 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = -63.6$ ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 134.5 (q, ²J(C,F) = 33.3 Hz, 1C), 132.7 (2C), 126.1 (q, ³J(C,F) = 3.6 Hz, 2C), 123.2 (q, ¹J(C,F) = 272.5 Hz, 1C), 117.4, 116.0 (q, J(C,F) = 1.8 Hz, 1C) ppm.

Synthesis of 3-(trifluoromethyl)acetophenone (4.4.2-11) [CAS: 349-76-8]



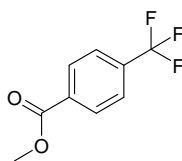
Compound **4.4.2-11** was prepared following the standard procedure, starting from 1-(3-aminophenyl)ethanone (139 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-11** was isolated as colorless liquid (139 mg, 0.74 mmol, 74%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, ³J(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, ³J(H,H) = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, ³J(H,H) = 7.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -62.8 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 196.6, 137.5, 131.4, 131.2 (q, ²J(C,F) = 34.5 Hz, 1C), 129.5 (q, ³J(C,F) = 3.3 Hz, 1C), 129.3, 125.1 (q, ³J(C,F) = 3.6 Hz, 1C), 123.8 (q, ¹J(C,F) = 272.5 Hz, 1C), 26.6 ppm.

Synthesis of methyl 4-(trifluoromethyl)benzoate (4.4.2-12) [CAS: 2967-66-0]

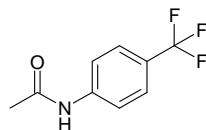


Compound **4.4.2-12** was prepared following the standard procedure, starting from methyl 4-aminobenzoate (154 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-12** was isolated as colorless liquid (169 mg, 0.83 mmol, 83%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, ³J(H,H) = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, ³J(H,H) = 8.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -63.1 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 134.4 (q, ²J(C,F) = 32.3 Hz, 1C), 133.3, 130.0 (2C), 125.4 (q, ³J(C,F) = 3.7 Hz, 2C), 123.6 (q, ¹J(C,F) = 272.9 Hz, 1C), 52.5 ppm.

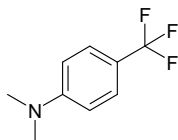
Synthesis of *N*-4-(trifluoromethyl)phenylacetamide (4.4.2-13) [CAS: 349-97-3]

Compound **4.4.2-13** was prepared following the standard procedure, starting from *N*-(4-aminophenyl)acetamide (158 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-13** was isolated as colorless solid (83 mg, 0.41 mmol, 41%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, ³*J*(H,H) = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, ³*J*(H,H) = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (br. s, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -62.1 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 140.9, 126.3 (q, ³*J*(C,F) = 3.7 Hz, 2C), 125.9, 124.1 (q, ¹*J*(C,F) = 271.4 Hz, 1C), 119.3 (2C), 24.6 ppm.

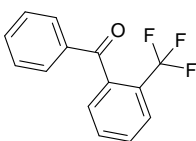
Synthesis of *N,N*-dimethyl-4-(trifluoromethyl)aniline (4.4.2-14) [CAS: 329-17-9]

Compound **4.4.2-14** was prepared following the standard procedure, starting from *N,N*-dimethylbenzene-1,4-diamine (140 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-14** was isolated as colorless solid (172 mg, 0.91 mmol, 91%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, ³*J*(H,H) = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, ³*J*(H,H) = 8.5 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -60.8 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 152.3, 126.3 (q, ³*J*(C,F) = 3.6 Hz, 2C), 125.1 (q, ¹*J*(C,F) = 270.3 Hz, 1C), 117.4 (q, ²*J*(C,F) = 32.7 Hz, 1C), 111.1 (2C), 40.1 (2C). ppm.

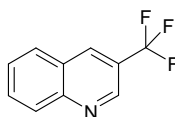
Synthesis of phenyl[2-(trifluoromethyl)phenyl]methanone (4.4.2-15) [CAS: 727-99-1]

Compound **4.4.2-15** was prepared following the standard procedure, starting from (2-aminophenyl)(phenyl)methanone (201 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-15** was isolated as colorless solid (198 mg, 0.79 mmol, 79%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80–7.79 (m, 3H), 7.65–7.60 (m, 3H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 1H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = –58.0 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 195.5, 138.3 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz, 1C), 136.3 (q, ⁴J(C,F) = 1.3 Hz, 1C), 133.8, 131.4, 130.2 (2 C), 130.1, 129.8, 128.5 (2 C), 128.4 (q, ²J(C,F) = 33.1 Hz, 1C), 126.7 (q, ³J(C,F) = 4.5 Hz, 1C), 123.7 (q, ¹J(C,F) = 273.4 Hz, 1C) ppm.

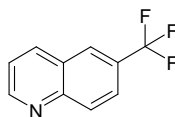
Synthesis of 3-(trifluoromethyl)quinoline (4.4.2-16) [CAS: 25199-76-2]

Compound **4.4.2-16** was prepared following the standard procedure, starting from quinolin-3-amine (146 mg, 1.00 mmol). Dry acetone (0.50 mL) was added additionally in the diazotization step to improve the solubility. After purification, **4.4.2-16** was isolated as colorless solid (108 mg, 0.55 mmol, 55%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (d, ⁴J(H,H) = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.21 (d, ³J(H,H) = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, ³J(H,H) = 8.5 Hz, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = –61.8 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 149.3, 146.1 (q, ³J(C,F) = 3.6 Hz, 1C), 134.0 (q, ³J(C,F) = 4.5 Hz, 1C), 131.8, 129.6, 128.6, 128.0, 126.2, 123.2 (q, ¹J(C,F) = 273.4 Hz, 1C), 123.6 (q, ²J(C,F) = 32.7 Hz, 1C) ppm.

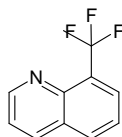
Synthesis of 6-(trifluoromethyl)quinoline (4.4.2-17) [CAS: 325-13-3]

Compound **4.4.2-17** was prepared following the standard procedure, starting from quinoline-6-amine (147 mg, 1.00 mmol). Dry acetone (0.50 mL) was added additionally in the diazotization step to improve the solubility. After purification, **4.4.2-17** was isolated as colorless solid (105 mg, 0.53 mmol, 53%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.04(d, ⁴*J*(H,H) = 3.0 Hz, 1H), 8.27–8.22 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (dd, ^{3,4}*J*(H,H) = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, ^{3,4}*J*(H,H) = 8.3, 4.3 Hz, 1H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = –62.4 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 152.5, 149.2, 136.9, 130.7, 128.4 (q, ²*J*(C,F) = 32.6 Hz, 1C), 127.2, 125.5 (q, ³*J*(C,F) = 3.9 Hz, 1C), 125.2 (q, ³*J*(C,F) = 2.2 Hz, 1C), 123.9 (q, ¹*J*(C,F) = 273.2 Hz, 1C), 122.2 ppm.

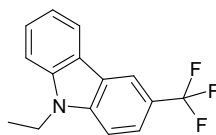
Synthesis of 8-(trifluoromethyl)quinoline (4.4.2-18) [CAS: 317-57-7]

Compound **4.4.2-18** was prepared following the standard procedure, starting from quinoline-8-amine (144 mg, 1.00 mmol). Dry acetone (0.50 mL) was added additionally in the diazotization step to improve the solubility. After purification, **4.4.2-18** was isolated as colorless solid (97 mg, 0.49 mmol, 49%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.08 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.08 (d, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, ³*J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, ³*J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = –60.2 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 151.2, 144.7, 136.3, 132.4, 128.7, 127.9 (q, ³*J*(C,F) = 5.4 Hz, 1C), 127.6 (q, ²*J*(C,F) = 29.4 Hz, 1C), 125.2, 124.4 (q, ¹*J*(C,F) = 272.9 Hz, 1C), 121.9 ppm.

Synthesis of 9-ethyl-3-(trifluoromethyl)-9H-carbazole (4.4.2-19)

Compound **4.4.2-19** was prepared following the standard procedure, starting from 9-ethyl-9H-carbazol-3-amine (221 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-19** was isolated as colorless solid (234 mg, 0.89 mmol, 89%).

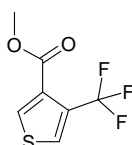
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.41 (q, ³J(H,H) = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, ³J(H,H) = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -59.9 ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 141.3, 140.5, 126.6, 126.1 (q, ¹J(C,F) = 270.7 Hz, 1C), 124.0, 122.5 (q, ³J(C,F) = 3.6 Hz, 1C), 122.4 (q, ³J(C,F) = 3.6 Hz, 1C), 120.9 (q, ²J(C,F) = 31.8 Hz, 1C), 120.7, 119.7, 117.9 (q, ³J(C,F) = 3.6 Hz, 1C), 108.9, 108.4, 37.7, 13.8 ppm.

IR (neat): ν = 3057, 2981, 1603, 1474, 1340, 1269, 1143, 1104, 1051, 904, 804, 748 cm⁻¹.

HRMS (EI-TOF) calcd for C₁₅H₁₂F₃N: 263.0916; found: 263.0915.

Synthesis of methyl 3-(trifluoromethyl)thiophene-2-carboxylate (4.4.2-20)

Compound **4.4.2-20** was prepared following the standard procedure, starting from methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate (157 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-20** was isolated as colorless solid (145 mg, 0.69 mmol, 69%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, ³J(H,H) = 5.3, 1H), 7.32 (d, ³J(H,H) = 5.3, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm.

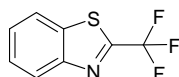
¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -58.2 ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.1, 134.2$ (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 36.3$ Hz, 1C), 133.2 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.7$ Hz, 1C), $130.7, 127.7$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$ Hz, 1C), 121.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 271.6$ Hz, 1C), 52.6 ppm.

IR (neat): $\nu = 3021, 2956, 1734, 1545, 1440, 1398, 1294, 1216, 1153, 1156, 902$ cm^{-1} .

HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: 209.9957; found: 209.9958.

Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-1,3-benzothiazole (**4.4.2-21**) [CAS: 14468-40-7]



Compound **4.4.2-21** was prepared following the standard procedure, starting from 2-amino-benzothiazole (155 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-21** was isolated as colorless solid (124 mg, 0.61 mmol, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.22\text{--}8.20$ (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.5$ Hz, 1H), $8.01\text{--}7.99$ (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.5$ Hz, 1H), $7.64\text{--}7.57$ (m, 2H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -61.7$ ppm.

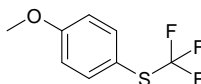
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.4$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 272.5$ Hz, 1C), $152.1, 135.0, 127.5, 127.4, 125.0, 122.0, 119.9$ (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 29.5$ Hz, 1C) ppm.

Synthesis of aryl trifluoromethyl thioethers

Standard procedure for the synthesis of aryl trifluoromethyl thioethers from the corresponding aromatic amines. An oven-dried 20 mL crimp cap vessel with Teflon-coated stirrer bar was charged with amine (1.00 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (258 mg, 1.50 mmol) and acetonitrile (2 mL) under nitrogen. *tert*-Butyl nitrite (133 μL , 1.00 mmol) was added dropwise *via* syringe. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes and afterwards added dropwise to a suspension of copper thiocyanate (123 mg, 1.00 mmol) and sodium thiocyanate (122 mg, 1.50 mmol) in acetonitrile (1 mL). The suspension was stirred at room temperature for 30 minutes and added to a suspension of caesium carbonate (652 mg, 4.00 mmol) in acetonitrile (1 mL). Finally trifluoromethyltrimethylsilane (240 μL , 1.50 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 12 h. The resulting mixture was filtered through a short pad of celite (5.00 g) and rinsed with

diethyl ether (20 mL). The resulting organic solution was washed with water (2×10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated (700 mbar, 40°C). The residue was further purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane/diethyl ether gradient), yielding the corresponding aryl trifluoromethyl thioethers.

Synthesis of 1-methoxy-4-[(trifluoromethyl)thio]benzene (4.4.2-22) [CAS: 78914-94-0]



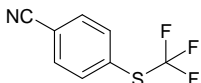
Compound **4.4.2-22** was prepared following the standard procedure, starting from 4-methoxyaniline (123 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-22** was isolated as colorless liquid (146 mg, 0.70 mmol, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $^3J(\text{H,H})=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $^3J(\text{H,H})=8.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.9$ ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.8$, 138.3 (2C), 129.7 (q, $^1J(\text{C,F})=308.5$ Hz, 1C), 115.0 (2C), 114.8 (q, $^3J(\text{C,F})=1.8$ Hz, 1C), 55.4 ppm.

Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)thio]benzonitrile (4.4.2-23) [CAS: 332-26-3]

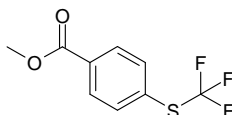


Compound **4.4.2-23** was prepared following the standard procedure, starting from 4-cyanoaniline (118 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-23** was isolated as colorless liquid (134 mg, 0.66 mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $^3J(\text{H,H})=8.6$ Hz, 2H), 7.73 (d, $^3J(\text{H,H})=8.6$ Hz, 2H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.5$ ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.0$ (2C), 132.9 (2C), 130.5 (q, $^3J(\text{C,F})=1.8$ Hz, 1C), 129.1 (q, $^1J(\text{C,F})=309.3$ Hz, 1C), 117.6, 114.7 ppm.

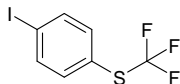
Synthesis of methyl 4-[(trifluoromethyl)thio]benzoate (4.4.2-24) [CAS: 88489-60-5]

Compound **4.4.2-24** was prepared following the standard procedure, starting from methyl 4-aminobenzoate (154 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-24** was isolated as colorless liquid (116 mg, 0.49 mmol, 49%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d, ³J(H,H)=8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, ³J(H,H)=8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H) ppm.

¹⁹F-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = -41.8 ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 135.5 (2C), 132.2, 130.4 (2C), 129.9 (q, ³J(C,F)=1.8 Hz, 1C), 129.3 (q, ¹J(C,F)=307.9 Hz, 1C), 52.5 ppm.

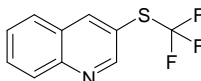
Synthesis of 1-iodo-4-[(trifluoromethyl)thio]benzene (4.4.2-25) [CAS: 372-15-6]

Compound **4.4.2-25** was prepared following the standard procedure, starting from 4-iodoaniline (221 mg, 1.00 mmol). After chromatography, **4.4.2-25** was obtained as colorless liquid (137 mg, 0.45 mmol, 45%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (m, 2H), 7.23 (m, 2H) ppm.

¹⁹F-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = -42.6 ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.7 (2C), 137.7 (2C), 129.2 (q, ¹J(C,F)=308.7 Hz, 1C), 124.1 (q, ³J(C,F)=1.8 Hz, 1C), 98.0 ppm.

Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)thio]quinoline (4.4.2-26) [CAS: 1333415-90-9]

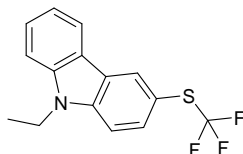
Compound **4.4.2-26** was prepared following the standard procedure, starting from quinolin-3-amine (146 mg, 1.00 mmol). Dry acetone (0.50 mL) was added additionally in the diazotization step to improve the solubility. After purification, **4.4.2-26** was isolated as colorless solid (73 mg, 0.32 mmol, 32%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (m, 1H), 8.54 (d, ⁴J(H,H)=1.8 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.65 (m, 1H) ppm.

¹⁹F-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = -42.3 ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 148.4, 144.7, 131.6, 129.6, 129.3 (q, ¹J(C,F)=308.8 Hz, 1C), 128.1, 127.8, 127.7, 118.3 (q, ³J(C,F)=1.8 Hz, 1C) ppm.

Synthesis of 9-ethyl-3-[(trifluoromethyl)thio]-9H-carbazole (4.4.2-27)



Compound **4.4.2-27** was prepared following the standard procedure, starting from 9-ethyl-9H-carbazol-3-amine (221 mg, 1.00 mmol). After purification, **4.4.2-27** was isolated as colorless solid (133 mg, 0.45 mmol, 45%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, ⁴J(H,H)=1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, ³J(H,H)=7.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, ^{3,4}J(H,H)=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (d, ³J(H,H)=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, ³J(H,H)=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, ^{3,4}J(H,H)=7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.40 (q, ³J(H,H)=7.1 Hz, 2H), 1.47 (t, ³J(H,H)=7.1 Hz, 3H) ppm.

¹⁹F-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = -44.1 ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.1, 140.3, 133.7, 130.0 (q, ¹J(C,F)=309.3 Hz, 1C), 129.6, 126.6, 123.9, 122.2, 120.7, 119.8, 112.5 (q, ³J(C,F)=1.8 Hz, 1C), 109.2, 108.9, 37.8, 13.8 ppm.

7. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name Eugen Risto
Nationalität deutsch

Universitäts- und Schulausbildung

seit 04/2013 Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen (TU Kaiserslautern)
06/2013 - 05/2016 Promotionsförderung durch die Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU)
04/20012 – 12/2012 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. L. J. Gooßen (TU Kaiserslautern): „Carboxylierung terminaler Alkine unter C,H-Aktivierung“ (Note 1,0)
04/2008 – 12/2012 Studium der Chemie an der TU Kaiserslautern, Schwerpunkt Organische Chemie
09/1996 – 03/2004 Abitur am Kurfürst-Ruprecht-Gymnasium, Neustadt an der Weinstraße

Berufserfahrung

01/2013 – 03/2013 Industriepraktikum bei BASF SE in Ludwigshafen, Abteilung Pflanzenschutzforschung
09–12/2012 Wissenschaftlicher Mitarbeiter (TU Kaiserslautern) im Arbeitskreis von Prof. Dr. L. J. Gooßen

Zivildienst

04/2008 - 02/2008 Zivildienst beim Rettungsdienst KV Ludwigshafen, Neustadt an der Weinstraße



8. Literaturverzeichnis

- [1] Homepage der GDCh, <https://www.gdch.de/netzwerkstrukturen/fachstrukturen/nachhaltige-chemie.html>, abgerufen am 21.06.2016.
- [2] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [3] R. A. Sheldon, C. R. Acad. Sci. Paris, IIC, Chimie/Chemistry, **2000**, *3*, 541.
- [4] a) P. Anastas, J. C. Warner (Eds.), *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; b) P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson (Eds.), *Green Chemical Syntheses and Processes*, American Chemical Society, Washington DC, 2000.
- [5] Homepage der Uni Köln, http://www.uni-koeln.de/math-nat-fak/orgchem/ci/de_1f011.htm, abgerufen am 28.06.2016.
- [6] R. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld in *Green Chemistry an Catalysis*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 2–5.
- [7] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) a) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259–281.
- [8] P. N. R. Vennestrøm, C. M. Osmundsen, C. H. Christensen, E. Taarning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10502–10509.
- [9] a) L. Lloyd, *Handbook of Industrial Catalysts*, Springer, **2011**. b) I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, **2007**. c) M. Sinnott (Hrsg.) *Comprehensive Biological Catalysis*, Bd. 1 bis 4, Academic Press, San Diego, **1998**. d) G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp (Hrsg.) *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Bd. 1 bis 5, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. e) B. Cornils, W. A. Herrmann, R. Schlögl, C.-H. Wong (Hrsg.): *Catalysis from A to Z – A Concise Encyclopedia*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [10] M. Röper, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 126–135.
- [11] R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 5760–5763.
- [12] F. Kuhlmann, *Ann. Pharm.* **1839**, *29*, 272–291.
- [13] H. Schulz, *Appl. Catal. A* **1999**, *186*, 3–12.
- [14] J. Weitkamp, R. Gläser in Winnacker/Küchler, *Chemische Technik: Prozesse und Produkte*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 3–5.

- [15] J. Weitkamp, R. Gläser in Winnacker/Küchler, *Chemische Technik: Prozesse und Produkte*, Band 1 (Hrsg.: R. Dittmeyer et al.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 3–5.
- [16] b) Nobel Prize Home Page (http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates, abgerufen am 08.07.2016).
- [17] B. M. Trost, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 11.
- [18] F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 92–103.
- [19] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünfeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2289.
- [20] F. Schüth, D. Demuth, *Chemie Ingenieur Technik*, **2006**, *78*, 851.
- [21] a) L. J. Gooßen, F. Rudolphi, *Chem. Unserer Zeit* **2011**, *45*, 56–57; b) F. Rudolphi, L. J. Gooßen, *Nachr. Chem.* **2010**, *5*, 548–550.
- [22] Presseartikel zum wachsenden Kunststoffbedarf vom 29.01.2008, <http://www.presseportal.de/pm/57333/1126289> (abgerufen am 02.07.2016)
- [23] Eintrag zu 1,4-Butandiol in der GESTIS-Stoffdatenbank des IFA (abgerufen am 02.07.2016)
- [24] 1,4-Butandiol, PR Newswire, <http://www.prnewswire.com/news-releases/global-1-4-butanediol-2-3-butanediol-and-1-3-butadiene-markets-are-expected-to-reach-23573-kilo-tons-744-kilo-tons-and-147993-kilo-tons-respectively-in-2018-transparency-market-research-174540991.html> (abgerufen am 02.07.2016)
- [25] Zeitung Process, Artikel vom 10.05.2013, <http://www.process.vogel.de/basf-plant-grossproduktion-von-14-butandiol-aus-zucker-a-404564/> (abgerufen am 02.07.2016)
- [26] a) Product Profile: Butanediol, Artikel vom 29.08.2003, <http://www.icis.com/resources/news/2003/08/29/514704/product-profile-butanediol/> (abgerufen am 03.07.2016); b) Butanediol (price and demand in market), Chemical Week, 12 April 2006, http://www.accessmylibrary.com/coms2/summary_0286-15012128_ITM, retrieved 2008-11-21 (abgerufen am 03.07.2016)
- [27] Ohlinger, Christoph: Untersuchungen der einstufigen Gasphasenhydrierung von Dimethylmaleat zur Herstellung von γ -Butyrolacton, 1,4-Butandiol und Tetrahydrofuran, Dissertation, Universität Karlsruhe, **2005**.
- [28] a) W. Reppe, *Experientia* **1949**, *5*, 93-132.
- [29] H.-J. Arpe, *Industrielle organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994**, 99-113.

- [30] Patent: Porous catalyst for the hydrogenation of maleic anhydride to tetrahydrofuran, WO 2002047818 A1
- [31] M. TAMURA, S. KUMANO, *Chem. Econ. & Eng. Rev.* **1980**, 9, 32.
- [32] Report Abstract 1,4-Butanediol,
http://thinking.nexant.com/sites/default/files/report/field_attachment_abstract/201304/2012_3_abs.pdf (abgerufen am 05.07.2016)
- [33] Y. TSUTSUMI, *Chemical Economy & Engineering Review.* **1976**, 8, 45.
- [34] Pressemitteilung von Genomatica vom 12.02.2013; <http://www.genomatica.com/news/press-releases/successful-commercial-production-of-5-million-pounds-of-bdo/> (abgerufen am 05.07.2016).
- [35] a) Pressemitteilung P-13-268 der BASF SE vom 10.05.2013; <http://www.basf.com/group/pressemitteilungen/P-13-268> (abgerufen am 05.07.2016);
b) <http://www.genomatica.com/partners/basf/> (abgerufen am 22.07.2016)
- [36] E. Breitmaier, G. Jung, in *Organische Chemie*, 7. Aufl. Thieme **2012**, pp. 89.
- [37] A. L. K. Shi Shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1050-1073.
- [38] P. Y. Bruice, in *Organische Chemie: Studieren kompakt*, 5. Aufl., Pearson, **2011**, pp. 238.
- [39] Eintrag zu Acetylen. In: *Thieme Römpp Online*. URL <http://www.roempp.com>. (abgerufen am 05.07.2016).
- [40] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, in *Organische Chemie*, 3. Aufl. (H. Butenschön), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 563–603.
- [41] P. Y. Bruice, T. Lazar, O. Reiser, *Organische Chemie*, Pearson Studium, München, **2007**, pp. 275-304.
- [42] C. Elschenbroich, *Organometallchemie*, 6. Aufl., Teubner, Wiesbaden, **2008**, 609.
- [43] a) W. Reppe et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582, 1–161; b) W. Reppe et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 596, 1–224; c) W. Reppe et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1956**, 601, 81–138; d) W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1–116; e) W. Reppe, N. v. Kutepow, A. Magin, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 717–723; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 727–733.
- [44] Eintrag zu Kohlenstoffdioxid. In: *Thieme Römpp Online*. URL <http://www.roempp.com>. (abgerufen am 06.07.2016).
- [45] T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2365-2387.
- [46] a) Carbon Dioxide as Chemical Feedstock (Ed.: M. Aresta), Wiley-VCH, Weinheim,

- 2010**; b) M. Maroto-Valer, Carbon Dioxide Capture and Storage, Woodhead Publishing Limited, Abington Hall, Granta Park, Cambridge, **2009**; c) G. Centi, S. Perathoner, *Catal. Today* **2009**, *148*, 191; d) D. H. Gibson, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2063.
- [47] D. I. Arnon, M. B. Allen, F. Whatley, *Nature* **1954**, *174*, 394.
- [48] S. Solomon, D. Qin, M. Manning, Z. Chen, M. Marquis, K. B. Averyt, M. Tignor, H. L. Miller, *Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, **2007**, 2.
- [49] CO₂-Konzentration in der Atmosphäre, Mauna Loa Observatory, URL <https://www.co2.earth/> (abgerufen am 06.07.2016).
- [50] P. Tans, NOAA/ESRL (www.esrl.noaa.gov/gmd/ccgg/trends).
- [51] Positionspapier des Umweltbundesamt (2006), <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3074.pdf> (abgerufen am 07.07.2016).
- [52] E. Fujita, D. J. Szalda, C. Creutz, N. Sutin, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4870.
- [53] T. G. Ostapowicz, M. Hölscher, W. Leitner, *Chemistry* **2011**, *17*, 10329.
- [54] W. Leitner, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 257.
- [55] I. Castro-Rodriguez, H. Nakai, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, K. Meyer, *Science* **2004**, *305*, 1757.
- [56] C. Federsel, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6392-6395.
- [57] T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365-2387.
- [58] a) H. Arakawa *et al.*, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953-996; b) D. J. Darensbourg, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2388-2410; c) N. Eghbali, C.-J. Li, *Green Chem.* **2007**, *9*, 213-215; d) S. N. Riduan, Y. Zhang, J. Y. Ying, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3372-3375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3322-3325; e) T. Sakakura, K. Kohno, *Chem. Commun.* **2009**, 1312-1330; f) L. Gu, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 914-915; g) A. Correa, R. Martín, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6317-6320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201-6204; h) I. Omae, *Catalysis Today* **2006**, *115*, 33-52; i) T. Kubota, I. Hayakawa, H. Mabuse, K. Mori, K. Ushikoshi, T. Watanabe, M. Saito, *Appl. Organometal. Chem.* **2001**, *15*, 121-126; j) M. Cokoja, C. Bruckmeier, B. Rieger, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8662-8690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510-8537.
- [59] F. Manjolinho, M. Arndt, K. Gooßen, L. J. Gooßen, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2014-2012.
- [60] T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 380-381.

- [61] T. Tsuda, Y. Chujo, T. Saegusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 963–964.
- [62] Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2091.
- [63] W. Z. Zhang, W.-J. Li, X. Zhang, H. Zhou, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748-4751.
- [64] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913–2917.
- [65] D. Yu, Y. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20184–20189.
- [66] X. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402-2405.
- [67] M. Arndt, E. Risto, T. Krause, G. J. Gooßen, *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 484-487.
- [68] D. Yu, M. X. Tan, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969-974.
- [69] a) G. Rodríguez-Gattome, D. Díaz, L. Rendón, G. O. Hernández-Segura, *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 2482-2487; b) C. Tan, F. Wang, J. Liu, Y. Zhao, J. Wang, L. Zhang, K. C. Park, M. Endo, *Mater. Lett.* **2009**, *63*, 969-971.
- [70] L. J. Gooßen, P. P. Lange, F. Manjolinho, G. N. Rodríguez, *WO 2012022801*, **2011**.
- [71] M. Arndt, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, **2012**.
- [72] X. Wang, Y. N. Lim, C. Lee, H.-Y. Jang, B. Y. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1867-1871.
- [73] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2007**, pp 1789-1806.
- [74] E. Riedel, C. Janiak, *Anorganische Chemie*, 7. Aufl., Walter de Gruyter: Berlin, 2007, pp 378-382.
- [75] M. Baerns, A. Behr, A. Brehm, J. Gmehling, K. O. Hinrichsen, H. Hofmann, R. Palkovits, U. Onken, A. Renken, *Technische Chemie*, 2. Aufl. Wiley-VCH Weinheim, **2013**, pp. 437–438.
- [76] Eintrag im RP-Lexikon, URL https://www.energie-lexikon.info/power_to_gas.html, abgerufen am 11.07.2016.
- [77] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2007**, pp. 1789-1806.
- [78] a) W. Schrauth, O. Schenck, K. Stickdorn, *Ber. dt. chem. Ges.* **1931**, *64*, 1314-1318, b) W. Normann, *Ztschr. angew. Chem.* **1931**, *44*, 714-717.
- [79] a) A. Guyer, A. Bieler, K. Jaberg, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 39-43; b) G. Schuckmann, *US 2332834*, **1944**; c) O. Schmidt, *US 2322095-9*, **1943**; d) G. Schiller, *US 2121367-8*, **1938**; e) H. R. Arnold, W. A. Lazier, *US 2116552*,

- 1938**; f) A. F. Hollemann, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, **2007**, 259
- [80] J. E. Carnahan, T. A. Ford, W. F. Gresham, W. E. Grigsby, G. F. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3766-3768.
- [81] H. S. Broadbent, G. C. Campbell, W. J. Bartley, J. H. Johnson, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1847-1854.
- [82] a) B. C. Trivedi, D. Grote, T. O. Mason, *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1981**, *58*, 17-20; b) D. H. He, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1059-1062.
- [83] F. M. A. Geilen, B. Engendahl, A. Harwardt, W. Marquardt, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5510-5514.
- [84] L. Rosi, M. Frediani, P. Frediani, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1314-1322.
- [85] T. J. Korstanje, J. I. van der Vlugt, C. J. Elsevier, B. de Bruin, *Science* **2015**, *350*, pp. 298-302.
- [86] T. Wendling, *Diplomarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, **2013**.
- [87] a) E. Haruki, M. Arakawa, N. Matsumura, Y. Otsuji, E. Imoto, *Chem. Lett.* **1974**, 427-428; b) H. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 435-439; c) T. Endo, D. Nagai, T. Monma, H. Yamaguchi, B. Ochiai, *Macromolecules* **2004**, *37*, 2007-2009; d) B. Ochiai, K. Yokota, A. Fujii, D. Nagai, T. Endo, *Macromolecules* **2008**, *41*, 1229-1236; e) M. Carafa, E. Mesto, E. Quaranta, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2458-2465; f) E. J. Beckman, P. Munshi, *Green Chem.* **2011**, *13*, 376-383.
- [88] D. Yu, Y. Zhang, *PNAS* **2010**, *107*, 20184-20189.
- [89] E. Risto, *Diplomarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, **2012**.
- [90] a) I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019-1028; b) K. Haav, J. Saame, A. Kütt, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2167-2172; c) K. T. Leffek, P. Pruszynski, K. Thanapaalasingham, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 590-595; d) E.-I. Rõõm, A. Kütt, I. Kaljurand, I. Koppel, I. Leito, I. A. Koppel, M. Mishima, K. Goto, Y. Miyahara, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7631-7643.
- [91] S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742-2744.
- [92] W.-C. Shieh, S. Dell, O. Repič, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2188-2191.
- [93] a) P. Tundo and M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 706-716; b) Environmental Protection Agency, 2009, (EPA-HQ-OAR-2006-0948), Research Triangle Park, NC 27711.
- [94] S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289-302.

- [95] Calculated using Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02.
- [96] a) US2006/0004212 A1; b) J. E. Carnahan, T. A. Ford, W. F. Gresham, W. E. Grigsby, G. F. Hager, *JACS* **1955**, *77*, 3766; c) Rosi, L., Frediani, M., Frediani, P., *J. Organomet. Chem*, **2010**, 1314.
- [97] a) US5453365 A; b) WO9111527.
- [98] US20120296110 A1
- [99] W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Org. Process Res. Dev.* 2012, *16*, 166–171.
- [100] a) A. G. van Veen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1939, **58**, 521–527; b) A. Zografos and D. Georgiadis, *Synthesis*, 2006, **19**, 3157–3188; c) C. Li, M. V. Nitka, J. B. Gloer, J. Campbell and C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.*, 2003, **66**, 1302–1306; d) N. G. Clemo and G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 585–588; e) K. Umezawa, M. Tachibana, C. Matsui, Y. Takeuchi and E. Suzuki, *HETEROCYCLES*, 2008, **76**, 1561; f) K. Kobayashi and T. Ui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 774a–774a; g) M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams, M. I. Toekes and G. E. Cronheim, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, **1**, 95–103; h) K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Irschik and H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, **49**, 71–75; i) H. Achenbach and G. Wittmann, *Tetrahedron Lett.*, 1970, **11**, 3259–3262; j) T. Hashimoto, M. Suganuma, H. Fujiki, M. Yamada, T. Kohno and X. Asakawa, *Phytomedicine*, 2003, **10**, 309–317; k) Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou and S. Yamanaka, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 11399–11404; l) F. Sasse, B. Böhlendorf, M. Herrmann, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach and M. Hermann, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1999, **52**, 721–729.
- [101] Eintrag zu Strobilurine. In: *Thieme Römpp Online*. URL <http://www.roempp.com>. (abgerufen am 22.07.2016)
- [102] D. W. Bartett, J. M. Clough, C. R. A. Godfrey, J. R. Godwin, A. A. Hall, S. P. Heaney, S. J. Maund, *Pestic. Outlook* **2001**, *12*, 143–148.
- [103] a) T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich and G. Schramm, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1977, **30**, 806–810; b) G. Schramm, W. Steglich, T. Anke and F. Oberwinkler, *Chem. Ber.*, 1978, **111**, 2779–2784; c) T. Anke, H. Besl, U. Mocek and W. Steglich, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1983, **36**, 661–666; d) H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem.*, 1999, **111**, 1416–1438; e) H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1328–1349.

- [104] M. Bassetti and B. Floris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1988, 227–233.
- [105] A. G. Davies and R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. C Org.*, 1968, 1479–1483.
- [106] a) J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem.*, 1998, **110**, 1475–1478; b) J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1415–1418
- [107] a) B. Alcaide, G. Dominguez, J. Rodriguez-Lopez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1992, **11**, 1979–1981; b) B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Domínguez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1996, **15**, 4612–4617; R. Chaudhuri and U. Kazmaier, *Synlett*, 2014, **25**, 693–695.
- [108] a) D. Hoorne, D. Chasin, L. Rogiers in *Pesticide Formulations and Application Systems*, Vol. 12 (Eds. :B.Devisetty, D. Chasin, P. Berger), ASTM International, West Conshohocken, PA, **1993**, pp. 3–19; b) D. H. Hutson, *Metabolic Pathways of Agrochemicals: Herbicides and Plant Growth Regulators*, Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **1998**; c) M. Rieger, L. D. Rhein, *Surfactants in Cosmetics*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, **1997**; d) R. S. Lanigan, F. A. Andersen, *Int. J. Toxicol.* **2001**, *20*, 53–59.
- [109] H. C. Go, A. L. Branen, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1975**, *52*, 427–429.
- [110] a) N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920–5922; b) S. Das, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10742–10744; c) U. Biermann, J. O. Metzger, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 644–649.
- [111] a) Y. Li, C. Topf, X. Cui, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5285–5289; b) Y. Li, C. Topf, X. Cui, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5196–5200.
- [112] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [113] D. B. Harper, D. O’Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.
- [114] a) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643; b) K. L. Kirk, *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1013–1029; c) K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305–321.
- [115] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- [116] B. E. Smart, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [117] a) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231; b) G. K. S. Prakash, P. Beier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172–2174; c) V. A. Brunet, D.

- O'Hagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1179–1182; d) R. Smits, C. D. Cadicamo, K. Burger, B. Koksich, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727–1739; e) A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 127–139; f) O. Serdyuk, A. Butin, V. Abaev, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 296–319; g) D. Cahard, X. Xu, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 558–568.
- [118] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207–1216.
- [119] F. Swarts, *Bull Acad R Belg* **1892**, *24*, 309–314.
- [120] a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521; b) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744–1754; c) Z. Jin, G. B. Hammond, B. Xu, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 67–83; d) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958; e) H. Liu, Z. Gu, X. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 617–626.
- [121] a) N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, *1980*, 932–933; b) D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832–834; c) O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659; d) H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798.
- [122] a) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94; b) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600–8601; c) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vicic, *Organometallics* **2008**, *27*, 6233–6235.
- [123] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- [124] T. Knauber, F. Arian, G.-V. Rösenthaller, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697.
- [125] a) K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, D. A. Vicic, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 1108–1112; b) B. R. Langlois, N. Roques, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 1318–1325; c) T. Schareina, X.-F. Wu, A. Zapf, A. Cotté, M. Gotta, M. Beller, *Top. Catal.* **2012**, *55*, 426–431.
- [126] Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- [127] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645.
- [128] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879.

- [129] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681; b)
- [130] a) X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649; b) R. N. Loy, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2548–2551.
- [131] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298–1304.
- [132] a) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342–2345; b) J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300–4302.
- [133] a) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063; b) B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577–1581.
- [134] a) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O’Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, et al., *Nature* **2012**, *492*, 95–99; b) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 14411–14415.
- [135] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- [136] a) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528; b) J.-B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, 1697–1699.
- [137] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324–1327.
- [138] a) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972–7975; b) X. Wang, Y. Xu, F. Mo, G. Ji, D. Qiu, J. Feng, Y. Ye, S. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10330–10333; c) J.-J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.-J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436–8439.
- [139] a) V. N. Boiko, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 880–921; b) B. Manteau, S. Pazenok, J.-P. Vors, F. R. Leroux, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 140–158; c) A. Tlili, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6818–6819; d) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856; e) C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492–2495.
- [140] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312–7314.
- [141] C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756–1758.

-
- [142] Z. Weng, W. He, C. Chen, R. Lee, D. Tan, Z. Lai, D. Kong, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548–1552.
- [143] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Gruenberg, L. J. Goossen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312-1316.
- [144] D. L. Browne, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1506–1508.
- [145] W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, Amsterdam : London, **2012**.
- [146] M. Shibuya, T. Sato, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, *13*, 1739-1741.
- [147] G. Cahiez, O. Gager, J. Buendia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1278–1281.
- [148] Š. Janková, M. Dračinský, I. Císařová, M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 47-51.
- [149] G.Chen, C.Fu, S. Ma,
- [150] S. K. Mehta, G. Ram, R. Chauhan, K. K. Bhasin, *The Journal of Chemical Thermodynamics* **2009**, *41*, 1329–1338.