

**Stoffliche Nutzung von Kohlenstoffdioxid als C1-Baustein
und Einsatz von Wasserstoff als umweltfreundliches
Reduktionsmittel für Carbonsäuren**



vom Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern
zur Verleihung des akademischen Grades

'Doktor der Naturwissenschaften'

genehmigte Dissertation

D 386

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Timo Wendling

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 25. Januar 2018

Betreuer: Prof. Dr. Lukas J. Goßen

Kaiserslautern, 2018

Meiner Familie und Hanna

„Die Welt, die wir geschaffen haben, ist das Resultat einer überholten Denkweise. Die Probleme, die sich daraus ergeben, können nicht mit der gleichen Denkweise gelöst werden.“

Albert Einstein

Promotionskommission

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Stefan Ernst

Berichterstatter: Prof. Dr. Lukas J. Goßen

Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Sitzmann

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2013 bis Dezember 2017 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Goßen am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern und an der Fakultät für Chemie und Biochemie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

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 31. Januar 2018

Timo Wendling

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Lukas Goßen für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessanten und herausfordernden Aufgabenstellungen und seine stetige Unterstützung. Frau Dr. Käthe Goßen danke ich für die Unterstützung beim Anfertigen der Manuskripte.

Herrn Prof. Dr. Helmut Sitzmann gebührt mein Dank für seine Tätigkeit als Zweitgutachter dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr.-Ing. Stefan Ernst danke ich für seine Bereitschaft zur Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Bedanken möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises für die tolle und produktive Arbeitsatmosphäre im Labor und die Freundschaften, die ich im Laufe meiner Doktorarbeit knüpfen konnte. Ganz besonders danken möchte ich Agostino, Benjamin, Benjamin, Bilguun, Christian, Dagmar, Eugen, Grégory, Jacqueline, Kévin, Matthias, Philip, Stefania, Thilo und Valentina, die mir immer hilfreich zur Seite standen und für die schöne Zeit über den Laboralltag hinaus.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Benjamin, Dagmar, Eugen, Hanna und Thilo vielmals.

Ein ganz besonderer Dank richtet sich auch an meinen Projektpartner Eugen. Die Zusammenarbeit hat mir stets große Freude bereitet und schlussendlich konnten wir unsere gemeinsamen Projekte trotz der vielen Hürden erfolgreich abschließen.

Darüber hinaus danke ich meinen weiteren Co-Autoren Benjamin, Thilo, Dmitry und Kai für die konstruktive Zusammenarbeit an den gemeinsamen Kooperationsprojekten.

Allen Mitarbeitern der Serviceabteilungen des Fachbereichs Chemie an der TU Kaiserslautern und auch der Ruhr-Universität Bochum bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet. Weiterhin danke ich unseren Sekretärinnen Susanne Zeigner, Stefanie Wittmann und Damla Icten.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich der Stipendienstiftung Rheinland-Pfalz, der *BASF SE* und ganz besonders dem Fonds der Chemischen Industrie.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Lebensgefährtin Hanna sowie meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Helga und Klaus, für die stete Unterstützung, ihre Rücksichtnahme und den Rückhalt während meiner Doktorarbeit.

Veröffentlichungen

Die meisten Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht:

1. D. Katayev, K. F. Pfister, T. Wendling, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9902-9905: *Copper-Mediated ortho-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates*. (Highlighted in *Synfacts* **2014**, *10*, 1198)
2. 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*.
3. T. Wendling, E. Risto, B. Erb, L. J. Gooßen, *Green Chem.* **2017**, *19*, 643-646: *Alkoxide-Catalyzed Addition of Alkyl Carbonates across Alkynes – Stereoselective Synthesis of (E)- β -Alkoxyacrylates*.
4. T. Wendling, E. Risto, T. Krause, L. J. Gooßen, **2017**, eingereicht zur Publikation: *Salt-Free Strategy for the Insertion of CO₂ into C–H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes*.

Patent

Die Ergebnisse der gemeinsamen Forschungs- und Entwicklungskooperation mit der *BASF SE* wurden zur Patentierung angemeldet:

1. E. Risto, T. Wendling, L. J. Gooßen **2016**, zur Patentmeldung eingereicht: *Verfahren zur Herstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und Kohlenstoffdioxid*.

Posterpräsentationen

1. *Sustainability in Chemistry* in Erlangen, **2014**: *Catalytic C-H-Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide*
2. *Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS18)* in Sitges, Spain, **2015**: *Copper-Mediated ortho-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates*
3. *10th CaRLa Winter School* in Heidelberg, **2017**: *Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen*

Abkürzungsverzeichnis

1,10-Phen	1,10-Phenanthrolin	GtCO ₂	Gigatonnen Kohlendioxid (1 GtC = 10 ⁹ t C = 3.67 GtCO ₂)
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonan	HOMO	Highest unoccupied molecular orbital
a	Jahr	HTP	Hochtemperaturpyrolyse
acac	Acetylacetonat	IEA	Internationale Energieagentur
Ad	Adamantyl	IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylide
AIBN	Azobis(isobutyronitril)	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Äquiv.	Äquivalent	LCA	life-cycle assessment
Ar	Aryl	MEA	Monoethanolamin
ATR	Attenuated total reflection	MeCN	Acetonitril
BDO	1,4-Butandiol	MOA	Methoxyacrylat
Bmim	1-Butyl-3-methylimidazolium	MSA	Methansulfonsäure
Bn	Benzyl	MTBD	7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-en
BPhen	4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin	Mtoe	Megatonne Öleinheiten = 11,63 TWh
bpy	2,2'-Bipyridin	n.a.	nicht verfügbar
Bz	Benzoylgruppe	NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
CAS	Chemical Abstracts Service	Nm ⁻³	Normkubikmeter
CCS	carbon capture and storage	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
CCU	carbon capture and utilization	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
COD	1,5-Cyclooctadien	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
coe	Cycloocten	OAc	Acetat
Cy	Cyclohexyl	PC	Propylencarbonat
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -dimethylamino)biphenyl	PgC	(1 PgC = 10 ¹⁵ gC)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Ph	Phenyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	PHMS	Polymethylhydrosiloxan
DCM	Dichlormethan	PPC	Polypropylencarbonat
DMA	Dimethylacetamid	ppm	parts per million (10 ⁻⁶)
DMC	Dimethylcarbonat	Q-NH ₂	8-Aminochinolin
DME	1,2-Dimethoxyethan	ROZ	Researched Oktanzahl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	rt	Raumtemperatur
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon	RWGS	Reverse Water-Gas Shift Reaction
DMS	Dimethylsuccinat	Sdp.	Siedepunkt
DMSO	Dimethylsulfoxid	TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en
EGME	2-Methoxyethanol	^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
EI	Elektronenstoßionisation	tC	Tonnen Kohlenstoff
EPA	Environmental Protection Agency	tCH ₃ OH	Tonnen Methanol
<i>et al.</i>	und andere	TEA	Triethanolamin
GtC	Gigatonnen Kohlenstoff	Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl)
		TFA	Trifluoressigsäure

tH ₂	Tonnen Wasserstoff	TON	Turnover Number
THF	Tetrahydrofuran	Triphos	1,1,1-Tris(diphenylphosphino- methyl)ethan
TJ	Terajoule ≈ 278 MWh	VOC	volatile organic compound
TMDS	1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan	μW	Mikrowelle
TMEDA	Polypropylencarbonat	δ	Chemische Verschiebung
tmm	Trimethylenmethan		
TMS	Trimethylsilyl		

Nummerierung der Verbindungen

Die vorliegende Doktorarbeit besteht zu einem 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 Veröffentlichung enthalten sind, dann werden diese im entsprechenden Kapitel neu nummeriert oder die Nummerierung knüpft an der letzten erwähnten Nummer einer vorhandenen Publikation an. Die Bezeichnung setzt sich jeweils aus der Nummer der zweiten Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer (u.U. mit Buchstabe) zusammen, sodass Doppelbenennungen vermieden werden. Trägt beispielsweise die 1. Verbindung aus der Publikation in Kapitel 5.1 die Nummer **1a**, dann trägt diese Verbindung in den zusätzlich verfassten Textpassagen und im experimentellen Teil die Nummer **5.1-1a**. In der Einleitung sowie bei stark verallgemeinerten Strukturen in generellen Schemata oder Abbildungen wurde auf eine Nummerierung verzichtet.



Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung	- 1 -
2	Struktur der Arbeit	- 2 -
3	Einleitung	- 3 -
3.1	Definition der Nachhaltigen Chemie	- 3 -
3.2	Kohlenstoffdioxid – Umweltaspekte und Eigenschaften	- 5 -
3.2.1	Der natürliche Kohlenstoffzyklus	- 5 -
3.2.2	Anthropogene Kohlenstoffdioxidemissionen	- 6 -
3.2.3	Physikalische und chemische Eigenschaften von Kohlenstoffdioxid.....	- 7 -
3.3	Bewertungskriterien zur industriellen Nutzung von Kohlenstoffdioxid	- 11 -
3.4	Industrielle Verfahren zur Nutzung von CO₂ als C1-Baustein	- 14 -
3.5	Reaktionskonzepte zur C-C-Bindungsknüpfung mit CO₂	- 15 -
3.5.1	Carboxylierungsreaktionen unter CO ₂ -Insertion in C-M-Bindungen	- 15 -
3.5.2	Reduktive Carboxylierungen von Alkinen und Alkenen mit CO ₂	- 17 -
3.5.3	Carbonylierungen mit CO ₂ als CO-Ersatz	- 20 -
3.5.4	Carboxylierung von C-H-Bindungen mit CO ₂	- 21 -
3.5.5	Übersicht zur Nachhaltigkeit der Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung mit CO ₂ .	- 29 -
3.6	Reaktionskonzepte zur C-N- und C-O-Bindungsknüpfung mit CO₂	- 30 -
3.6.1	Formylierung und Methylierung von Aminen mit CO ₂	- 30 -
3.6.2	Synthese cyclischer Carbonate und Carbamate	- 32 -
3.7	Die Chemie der Alkine	- 35 -
3.7.1	Vorkommen von Alkinen	- 35 -
3.7.2	Physikalische und chemische Eigenschaften der Alkine	- 36 -
3.7.3	Darstellung von Alkinen	- 37 -
3.7.4	Typische Reaktivität von Alkinen	- 38 -
3.8	Hydrierungen	- 42 -
3.8.1	Darstellung von Wasserstoff.....	- 42 -
3.8.2	Katalytische Hydrierung von C-C-Doppel- und C-C-Dreifachbindungen	- 44 -
3.8.3	Katalytische Hydrierung von Carbonsäuren zu Alkoholen	- 45 -
4	Aufgabenstellung	- 47 -
5	Ergebnisse und Diskussion	- 49 -
5.1	Katalytische C-H-Hydroxymethylierung von Alkinen	- 49 -
5.1.1	Hintergrund und geplante Synthesestrategie	- 49 -
5.1.2	Untersuchungen zur C-H-Carboxylierung terminaler Alkine mit Aminbasen	- 53 -
5.1.3	Untersuchungen zur Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten.....	- 62 -
5.1.4	Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung von Alkinoaten.....	- 68 -
5.1.5	Salzfreie Strategie zur Einschlebung von CO ₂ in C-H-Bindungen: Katalytische Hydroxymethylierung von Alkinen	- 70 -
5.2	Nachhaltige Synthese von 1,4-Butandiol aus CO₂ und Acetylen	- 77 -
5.2.1	Industrielle Bedeutung des Zwischenproduktes 1,4-Butandiol (5.2-1)	- 77 -
5.2.2	Bisherige Syntheseroute zur Darstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1).....	- 78 -

5.2.3	Carboxylierung von Acetylen (5.2-8) mit einer Aminbase und anschließender Hydrierung des Ammoniumsuccinats (5.2-9).....	- 81 -
5.2.4	Carboxylierung von Acetylen (5.2-8) mit anorganischen Basen und nachfolgender Veresterung des Succinats (5.2-9).....	- 88 -
5.3	Alkoxid-katalysierte Synthese von (<i>E</i>)-β-Alkoxyacrylaten.....	- 94 -
5.3.1	Hintergrund.....	- 94 -
5.3.2	Alkoxid-katalysierte Addition von Alkylcarbonaten an Alkine – Stereoselektive Synthese von (<i>E</i>)- β -Alkoxyacrylaten.....	- 97 -
5.4	Reduktive Veretherung von Fettsäuren/-estern zu Ethern.....	- 104 -
5.4.1	Hintergrund.....	- 104 -
5.4.2	Reduktive Veretherung von Fettsäuren und Fettsäureestern mit Alkoholen unter Verwendung von molekularem Wasserstoff.....	- 105 -
5.5	<i>Ortho</i>-Nitrierung aromatischer Carboxylate.....	- 115 -
5.5.1	Hintergrund.....	- 115 -
5.5.2	Cu-vermittelte <i>ortho</i> -Nitrierung von (Hetero-)Arylcarboxylaten.....	- 116 -
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	- 125 -
7	Experimenteller Teil.....	- 130 -
7.1	Anmerkungen.....	- 130 -
7.2	Allgemeine Arbeitstechniken.....	- 130 -
7.2.1	Chemikalien und Lösungsmittel.....	- 130 -
7.2.2	Durchführung von Parallelreaktionen.....	- 130 -
7.2.3	Autoklaven-Reaktionen.....	- 132 -
7.2.4	Mikrowellenreaktionen.....	- 134 -
7.3	Analytische Methoden.....	- 134 -
7.3.1	Dünnschichtchromatographie.....	- 134 -
7.3.2	Säulenchromatographische Methoden.....	- 135 -
7.3.3	Gaschromatographie.....	- 135 -
7.3.4	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.....	- 135 -
7.3.5	Massenspektroskopie.....	- 135 -
7.3.6	Infrarotspektroskopie.....	- 136 -
7.3.7	Kernresonanzspektroskopie.....	- 136 -
7.3.8	Elementaranalysen.....	- 136 -
7.3.9	Schmelzpunkte.....	- 136 -
7.4	Salt-Free Strategy for the Insertion of CO₂ into C–H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes.....	- 137 -
7.4.1	General Remarks.....	- 137 -
7.4.2	Additional Screenings.....	- 137 -
7.4.3	General procedures.....	- 137 -
7.4.4	Synthesis and characterization of methyl alkynoates.....	- 140 -
7.4.5	Synthesis and characterization of alcohols.....	- 150 -
7.5	Nachhaltige Synthese von 1,4-Butandiol aus CO₂ und Acetylen.....	- 157 -
7.6	Alkoxide-Catalyzed Addition of Alkyl Carbonates Across Alkynes – Stereoselective Synthesis of (<i>E</i>)-β-Alkoxyacrylates.....	- 160 -
7.6.1	General Remarks.....	- 160 -

7.6.2	Optimization of the reaction conditions.....	- 160 -
7.6.3	General procedures	- 161 -
7.6.4	Synthesis and characterization of aromatic β -methoxyacrylates	- 162 -
7.6.5	Synthesis and characterization of aliphatic β -methoxyacrylates	- 174 -
7.6.6	Control Experiments	- 177 -
7.7	Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen	- 179 -
7.7.1	Optimization of the reaction conditions.....	- 179 -
7.7.2	General procedure for the etherifications of fatty acids.....	- 180 -
7.7.3	Synthesis and characterization of aliphatic ethers	- 180 -
7.8	Copper-Mediated <i>ortho</i>-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates	- 184 -
7.8.1	General remarks	- 184 -
7.8.2	Optimization of the reaction conditions.....	- 184 -
7.8.3	Mechanistic studies.....	- 185 -
7.8.4	General procedures for the synthesis of starting amides	- 186 -
7.8.5	Synthesis and characterization of starting amides	- 187 -
7.8.6	General procedure for the copper-mediated <i>ortho</i> -nitration	- 200 -
7.8.7	Synthesis and characterization of <i>ortho</i> -nitrated compounds	- 200 -
7.8.8	Removal of the directing group	- 212 -
7.8.9	Exemplary couplings	- 214 -
8	Literaturverzeichnis	- 216 -
9	Curriculum Vitae.....	- 231 -

1 Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden neue katalytische Methoden zur Aktivierung von Kohlenstoffdioxid und dessen Derivate entwickelt, die eine abfallfreie Nutzung von CO₂ als C1-Baustein in C-C-Bindungsknüpfungen erlauben.

Die Entwicklung einer abfallfreien Hydroxymethylierung terminaler Alkine demonstriert ein innovatives Konzept zur nachhaltigen Nutzung von CO₂ als C1-Baustein, ohne die damit einhergehende Salzabfallbildung konventioneller Verfahren. Hierbei wurden terminale Alkine in einem ersten Schritt in Gegenwart der milden Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin katalytisch C-H-carboxyliert. Durch eine anschließende katalytische Hydrierung der Ammoniumpropionate zu den korrespondierenden Alkoholen unter Freisetzung der eingesetzten Aminbase stellt Wasser das einzige Abfallprodukt dieser Umsetzung dar. Die industrielle Anwendbarkeit dieses neuen Konzepts wurde in einem Kooperationsprojekt mit der *BASF SE* durch die Entwicklung eines neuen, nachhaltigen Verfahrens zur Darstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ gezeigt. Essentieller Schritt bei diesem Verfahren ist die Veresterung des Dikaliumsuccinats unter CO₂-Druck mit Methanol, wobei je zwei Äquivalente KHCO₃ und HK₂PO₄ anfallen. Durch thermische Behandlung lässt sich aus diesem Gemisch die ursprüngliche Base K₃PO₄ regenerieren, sodass wiederum kein Salzabfall anfällt.

Darüber hinaus wurde durch die Entwicklung einer hocheffizienten Methode zur stereoselektiven Darstellung biologisch aktiver (*E*)- β -Alkoxyacrylate ausgehend von terminalen Alkinen und Dialkylcarbonaten die nachhaltige Nutzung eines Kohlensäurederivats demonstriert. Diese Alkoxid-katalysierte Transformation zeichnet sich durch eine vollständige Atomeffizienz und einen hervorragenden *E*-Faktor von 5.2 aus.

Des Weiteren konnte ein Protokoll zur Darstellung langkettiger unsymmetrischer Alkylether mittels einer reduktiven Veretherung aus nachwachsenden Rohstoffen ausgearbeitet werden. Die entwickelte Methode erlaubt auch Umsetzungen von Fettsäure-/ester-Gemischen wie Rapsölmethylester (RME) oder Tallöl. Hierdurch lassen sich komplexe Stoffgemische aus nachwachsenden Rohstoffen in einheitliche Produkte überführen.

Im letzten Teilprojekt dieser Arbeit wurde eine effiziente und minutenschnelle Methode zur Spaltung von 8-Aminochinolinamiden (Daugulis-Amide) unter Mikrowellen-Bedingungen entwickelt. In Kombination mit der vorab von Herrn Katayev und Herrn Pfister entwickelten Methode zur *ortho*-C-H-Nitrierung aromatischer 8-Aminochinolinamide erlaubt diese den Einsatz von 8-Aminochinolin (Q-NH₂) als temporäre dirigierende Schutzgruppe.

2 Struktur der Arbeit

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde kumulativ verfasst und enthält daher drei englischsprachige Originaltexte sowie einen Manuskriptentwurf. Nicht veröffentlichte oder ergänzende Ergebnisse wurden in deutschsprachigen Passagen hinzugefügt. Die Arbeit gliedert sich in fünf Teilprojekte, die sich alle schwerpunktmäßig mit der Entwicklung nachhaltiger chemischer Transformationen befassen.

In der Einleitung wird zunächst eine Definition der nachhaltigen Chemie gegeben, danach wird auf die Umweltaspekte von Kohlenstoffdioxid und dessen Nutzung als C1-Baustein in chemischen Transformationen eingegangen und diese hinsichtlich der Kriterien zur nachhaltigen Chemie bewertet. Danach folgt je ein Unterkapitel zu Alkinen und zu Hydrierungsreaktionen.

Im Anschluss an die Aufgabenstellung folgt der Ergebnis- und Diskussionsteil. Im ersten Unterkapitel werden die Ergebnisse zur Hydroxymethylierung terminaler Alkine vorgestellt und der zur Veröffentlichung angefertigte Manuskriptentwurf abgebildet. Daran schließen sich die Resultate zur Entwicklung einer nachhaltigen Methode zur Darstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ an, die gemeinsam mit dem Kooperationspartner *BASF SE* zur Patentanmeldung eingereicht wurden. Die letzten drei Unterkapitel beinhalten, jeweils nach einer kurzen Einleitung, die entsprechenden Originalveröffentlichungen der Teilprojekte zur Alkoxid-katalysierten Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten, zur reduktive Veretherung von Fettsäuren/-estern und zur *ortho*-Nitrierung aromatischer Carboxylate.

Im Anschluss werden die erzielten Ergebnisse zusammengefasst und ein Ausblick für die einzelnen Projekte gegeben. Der experimentelle Teil dieser Arbeit beinhaltet, neben den Spezifikationen der eingesetzten Messinstrumente, alle Versuchsvorschriften sowie die Charakterisierung der hergestellten Verbindungen. Da sich dieses Kapitel größtenteils aus den jeweiligen „*Supporting Informations*“ der jeweiligen Veröffentlichungen zusammensetzt, ist dieses überwiegend in englischer Sprache verfasst.

Abschließend sind das Literaturverzeichnis sowie ein kurzer Lebenslauf angefügt.

3 Einleitung

3.1 Definition der Nachhaltigen Chemie

Der Begriff „Nachhaltigkeit“ geht auf den Freiburger Oberberghauptmann Hans Carl von Carlowitz zurück, der in seinem Werk *"Sylvicultura oeconomica"* aus dem Jahre 1713 eine nachhaltige Forstwirtschaft folgendermaßen beschreibt: *„wie eine sothane Conservation und Anbau des Holzes anzustellen / daß es eine continuirliche beständige und nachhaltende Nutzung gebe / weiln es eine unentbehrliche Sache ist / ohne welche das Land in seinem Esse nicht bleiben mag.“*^[1] Eine modernere Fassung des Nachhaltigkeitsbegriffs findet sich im Bruntland-Bericht der Vereinten Nationen von 1987, welcher diesen wie folgt beschreibt: *„Humanity has the ability to make development sustainable to ensure that it meets the needs of the present without compromising the ability of future generations to meet their own needs.“*^[2] Demnach ist eine nachhaltige Entwicklung dadurch gekennzeichnet, dass die Bedürfnisse der aktuellen Generation befriedigt werden können, ohne künftige Generationen in deren Bedürfnisbefriedigung einzuschränken.

Der Gedanke der Nachhaltigkeit hat in den 1990er Jahren auch in der Chemie Einzug erhalten und das Forschungsgebiet der „Nachhaltigen Chemie“ oder auch „Grünen Chemie“ begründet. Die Environmental Protection Agency (kurz: EPA) definiert die „Nachhaltige Chemie“ dabei folgendermaßen: *„Green chemistry is the design of chemical products and processes that reduce or eliminate the use or generation of hazardous substances. Green chemistry applies across the life cycle of a chemical product, including its design, manufacture, use, and ultimate disposal.“*^[3] Einer der Vorreiter auf diesem Gebiet war Paul Anastas, der zusammen mit John C. Warner die Leitgedanken einer nachhaltigen Synthesepaltung entwickelte und 1998 im Buch *„Green Chemistry: Theory and Practice“* die 12 Prinzipien der Grünen Chemie vorstellte.^[4,5]

1) **Vorbeugung**

Abfälle sollten vermieden werden anstatt sie nach ihrer Entstehung zu verwerten oder zu entsorgen.

2) **Atomökonomie**

Synthesemethoden sollten so designed werden, dass sich ein maximaler Anteil der Ausgangsmaterialien im Produkt wiederfindet.

3) **Weniger gefährliche Synthesen**

Synthesemethoden sollten nur Substanzen mit geringer oder gar keiner Toxizität oder Umweltgefahr einsetzen bzw. produzieren.

- 4) **Entwicklung sicherer Chemikalien**
Chemische Produkte sollten so konzipiert werden, dass die gewünschte Funktion bei minimaler Toxizität erzielt wird.
- 5) **Sicherere Lösungsmittel und Hilfsstoffe**
Der Gebrauch von Hilfsstoffen (Lösungsmittel, Trennmittel, etc.) sollte möglichst vermieden werden oder in harmloser Weise erfolgen.
- 6) **Energieeffizienz**
Energetische Anforderungen chemischer Prozesse sollten hinsichtlich ökologischer und ökonomischer Aspekte bewertet und minimiert werden.
- 7) **Einsatz nachwachsender Rohstoffe**
Sofern technisch und wirtschaftlich möglich, sollten nachwachsende Rohstoffe eingesetzt werden.
- 8) **Reduzierung von Derivatisierungen**
Unnötige Derivatisierungen sollten minimiert oder wenn möglich vermieden werden.
- 9) **Katalyse**
Katalytische Reagenzien (so selektiv wie möglich) sind stöchiometrischen Reagenzien vorzuziehen.
- 10) **Echtzeitanalysen zur Vorbeugung von Schadstoffemissionen**
Analytische Methoden müssen so weiterentwickelt werden, dass sie eine Prozessüberwachung in Echtzeit erlauben, um die Bildung gefährlicher Substanzen zu verhindern.
- 11) **Biologische Abbaubarkeit**
Chemische Produkte sollten so designed werden, dass diese nach ihrer Nutzung zu unschädlichen Produkten abgebaut werden können und nicht in der Umwelt verbleiben.
- 12) **Von Natur aus sicherere Chemie zur Unfallvermeidung**
Die Auswahl der Chemikalien und ihrer Anwendungsform sind so zu treffen, dass Unfallrisiken wie Freisetzung, Explosion oder Feuer minimiert werden.

Zur Quantifizierung der Nachhaltigkeit chemischer Transformationen wurden diverse Kennzahlen entwickelt. Barry Trost führte 1991 mit der Atomökonomie eine Kennzahl ein, die den Anteil an Atomen der Edukte, die sich im Produkt wiederfinden, beschreibt (Formel 1a).^[6,7] Hierdurch lässt sich eine Abschätzung der Nachhaltigkeit einer Reaktion alleine durch die Betrachtung der zugrundeliegenden Stöchiometrie vornehmen. Des Weiteren hat sich der von Roger Sheldon eingeführte Environmental Factor (E-Faktor) etabliert (Formel 1b).^[8-10] Dieser gibt das Verhältnis der Gesamtmasse anfallender Abfallstoffe zur Masse an gewünschtem Produkt an und beschreibt somit die Abfallintensität einer chemischen Transformation. Prozesse zur Gewinnung von Basischemikalien weisen typischerweise E-Faktoren zwischen 1 und 5 auf, wohingegen Synthesen in der pharmazeutischen Branche zwischen 25 und 100 liegen.^[9] Beiden Kennzahlen liegt die Kernforderung der Nachhaltigen Chemie zugrunde, die Abfallbildung chemischer Umwandlungen zu minimieren.

$$\text{a) Atomökonomie} = \frac{\text{Molmasse Produkt}}{\sum \text{Molmassen Edukte}} \times 100 \quad \text{b) E-Faktor} = \frac{\sum \text{Abfallmassen}}{\text{Produktmasse}}$$

Formel 1: Mathematische Beschreibung der Atomökonomie und des E-Faktors.

Ein zentraler Aspekt bei der Betrachtung der Nachhaltigkeit in der Chemie ist ein verantwortungsvolles Kohlenstoffmanagement basierend auf erneuerbaren Rohstoffen. Hierbei stellt Kohlenstoffdioxid eine interessante und vor allem vollständig erneuerbare Kohlenstoffquelle dar, die in den nächsten Kapiteln tiefergehend erläutert wird.

3.2 Kohlenstoffdioxid – Umweltaspekte und Eigenschaften

3.2.1 Der natürliche Kohlenstoffzyklus

Kohlenstoffdioxid ist die höchst oxidierte Form des Kohlenstoffs und stellt neben Wasser das Endprodukt jeglicher Oxidationsprozesse von Kohlenwasserstoffen dar. Hierzu zählen u.a. Prozesse wie die Atmung von Lebewesen und Pflanzen sowie natürliche Verbrennungsprozesse (zusammen ca. 435 GtCO₂/a), die allesamt zu einer Emission von CO₂ in die Erdatmosphäre führen (Abbildung 1).^[11,12]

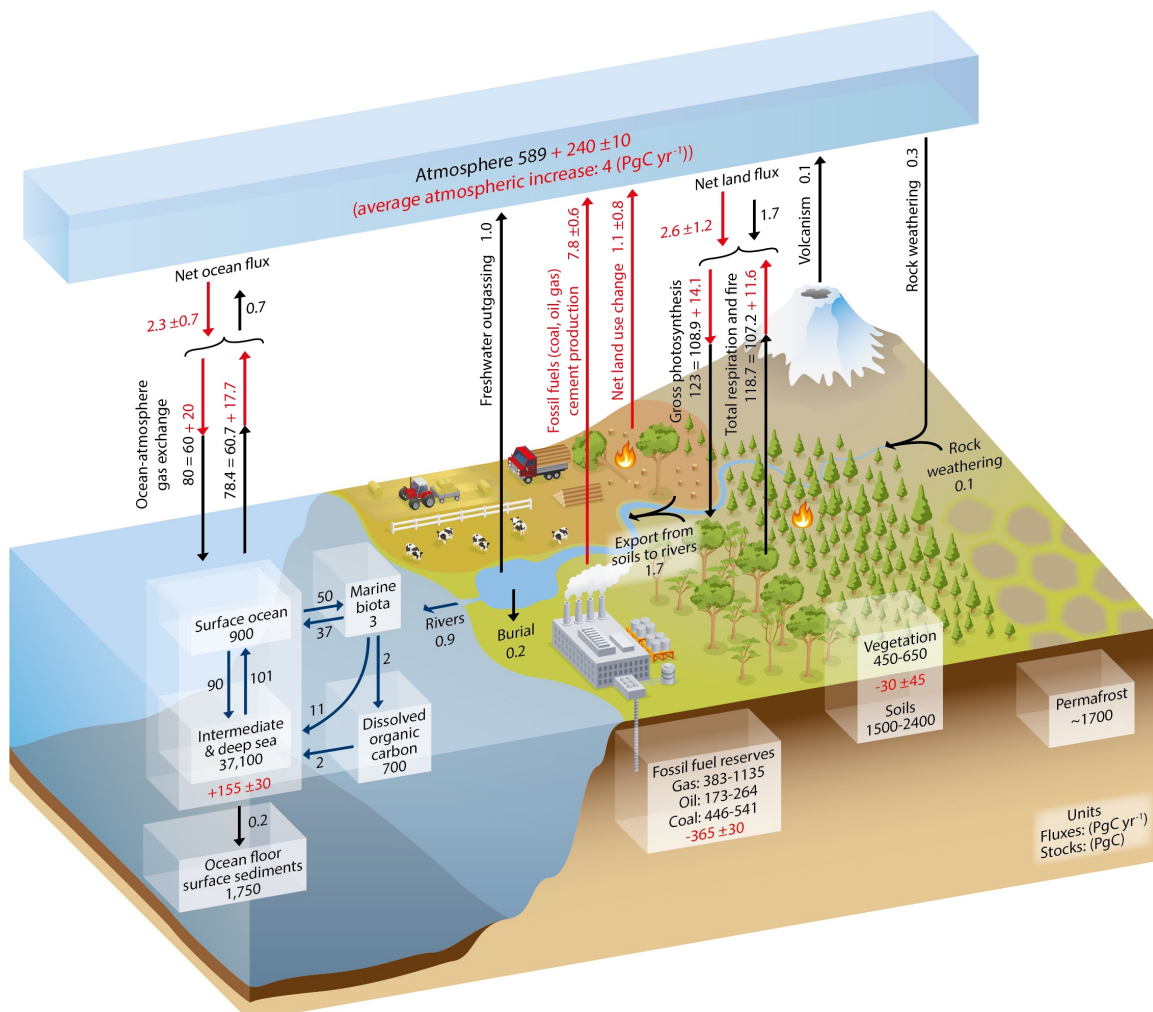


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung des globalen Kohlenstoffzyklus. Die Zahlen repräsentieren Kohlenstoffreservoirs in PgC (1 PgC = 10¹⁵ gC = 1 GtC) und Kohlenstoffflüsse in PgC pro Jahr (PgC yr⁻¹). Schwarze Zahlen und Pfeile stellen die geschätzten Kohlenstoffreservoirs und -flüsse vor der industriellen Revolution dar; rote Zahlen den geschätzten Beitrag aus anthropogenen Emissionen. (übernommen aus Abbildung 6.1, Seite 471; IPCC Climate Change 2013: The Physical Science Basis)^[11]

Diesen Kohlenstoffdioxidströmen in die Atmosphäre stehen natürliche Prozesse gegenüber, die einen Abfluss von CO₂ aus der Atmosphäre ermöglichen. Die größte Bedeutung haben hierbei zwei Prozesse: Zum einen die Netto-Aufnahme der Ozeane von ca. 6 GtCO₂/a, die aus einem leicht höheren Zufluss von 294 GtCO₂/a im Vergleich zu einer Ausgasung der Ozeane von 288 GtCO₂/a resultiert.^[11] Zum anderen werden der Atmosphäre durch pflanzliche Sequestrierung mittels Photosynthese jährlich ca. 450 GtCO₂ entzogen, was einer Netto-Aufnahme der Vegetation von ca. 15.8 GtCO₂/a entspricht.^[11] Die Photosynthese dient dabei der Energiegewinnung von Pflanzen, wobei unter Verwendung von Licht und dem grünen Pflanzenfarbstoff Chlorophyll Kohlenstoffdioxid in energiereiche Verbindungen wie Glucose überführt wird. Diese natürlichen Kohlenstoffdioxidflüsse befinden sich in einem Gleichgewichtszustand und bilden den natürlichen Kohlenstoffzyklus.

3.2.2 Anthropogene Kohlenstoffdioxidemissionen

Im Laufe der Erdgeschichte wurde fortwährend Kohlenstoff pflanzlichen und tierischen Ursprungs in Form von fossilen Brennstoffen (Erdöl/-gas, Kohle) gebunden und im Sediment eingelagert. Diese Menge an Kohlenstoff ist folglich kein Bestandteil des heutigen, natürlichen Kohlenstoffzyklus mehr. Als Folge der energetischen Nutzung dieser Vorkommen findet jedoch eine rasante Freisetzung enormer Mengen an CO₂ in die Atmosphäre statt. Alleine im Jahr 2014 betrug die Menge anthropogener Kohlenstoffdioxidemissionen 32 GtCO₂.^[13] Der Primärenergiesektor stellt hierbei einen der größten Emittenten dar. Dies resultiert aus der Tatsache, dass der Beitrag zu Primärenergiegewinnung global gesehen zu 82% aus der Verbrennung fossiler Energieträger stammt und dieser Sektor somit alleine für 68% der anthropogenen Treibhausgasemissionen verantwortlich ist.^[13] Insbesondere der Energieträger Kohle ist dabei kritisch zu bewerten, da dieser bei der Energiegewinnung im Vergleich zu Erdgas nahezu die doppelte Menge an CO₂-Emissionen freisetzt und für annähernd die Hälfte der CO₂-Emissionen im Bereich der Primärenergieerzeugung verantwortlich ist (Kohlenstoffemissionsfaktoren lt. IPCC 2006: 56.1 tCO₂/TJ für Erdgas im Vergleich zu 94.6 - 107 tCO₂/TJ für Kohle).^[13,14] Da der natürliche Kohlenstoffzyklus nicht in der Lage ist diese zusätzlichen CO₂-Mengen abzapuffern, folgt zwangsläufig ein Anstieg der atmosphärischen CO₂-Konzentration. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts, also vor Einsetzen der industriellen Revolution, lag die atmosphärische Konzentration auf einem Niveau von 280 ppm und ist bis heute auf über 400 ppm angestiegen.^[15] Dieser Trend ist äußerst kritisch zu bewerten, da Kohlenstoffdioxid zu den Treibhausgasen zählt und sich anhand der Korrelation zwischen dem Anstieg der atmosphärischen CO₂-Konzentration und einer globalen Erderwärmung von

0.85 °C im selben Zeitrahmen (1880 - 2012) schlussfolgern lässt, dass der Mensch für den Klimawandel mit all seinen negativen Folgen (mit-)verantwortlich ist.^[16]

Aktuellen Prognosen der Internationalen Energieagentur (IEA) zufolge wird der Primärenergiebedarf im Jahr 2040 je nach politischem Szenario zwischen 32% und 45% über dem Niveau von 2013 liegen.^[17] Da der prognostizierte Anteil fossiler Energieträger allerdings nur geringfügig auf 75% bis 79% sinkt, wird für die CO₂-Emissionen eine Zunahme von 16% bis 40% im Vergleich zu dem Niveau von 2013 erwartet.^[17] Diese Daten vergegenwärtigen die Notwendigkeit schnellstmöglich Maßnahmen zu ergreifen, um die anthropogenen Kohlenstoffdioxidemissionen zu reduzieren und ein Voranschreiten des Klimawandels zu verlangsamen. Ein vielversprechender Ansatz zur Emissionsreduktion ist der Einsatz erneuerbarer Energien wie Windkraft oder Photovoltaik. Hierbei nimmt Deutschland eine Vorreiterrolle ein und konnte knapp ein Drittel (31.7%) des erzeugten Stroms im Jahr 2016 aus regenerativen Quellen gewinnen.^[18]

Eine weitere vielversprechende Technologie ist die Kohlenstoffdioxidabscheidung aus Abgasströmen von Verbrennungsprozessen mit nachfolgender Speicherung (carbon capture and storage CCS) bzw. Nutzung (carbon capture and utilization CCU).^[19,20] Die gängigste Methode ist dabei die Abtrennung des CO₂ im Anschluss an die Verbrennung aus dem Abgasstrom mittels chemischer Absorption, wobei in der Regel Aminlösungen (z.B. Monoethanolamin (MEA) oder Triethanolamin (TEA)) eingesetzt werden.^[20] Im Gegensatz zu einer unterirdischen Speicherung des CO₂ (CCS) erscheint eine stoffliche Nutzung des CO₂ (CCU) und damit eine Integration in die Wertschöpfungskette deutlich sinnvoller.

3.2.3 *Physikalische und chemische Eigenschaften von Kohlenstoffdioxid*

Kohlenstoffdioxid liegt unter Standardbedingungen als farb- und geruchloses Gas vor, wobei es eine höhere Dichte als Luft aufweist.^[21] Es besitzt einen Schmelzpunkt von -56.7 °C und eine Sublimationstemperatur von -78.5 °C.^[21] Durch die sp-Hybridisierung des Kohlenstoffatoms wird je eine Doppelbindung zu den beiden Sauerstoffatomen ausgebildet und es ergibt sich eine lineare Molekülgeometrie (Abbildung 2). Die C-O-Bindung hat dabei eine Länge von 116.3 pm und weist eine Dissoziationsenergie von 531.4 kJ mol⁻¹ auf.^[21]

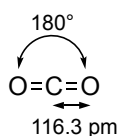


Abbildung 2: Bindungswinkel und -länge im Kohlenstoffdioxid.^[21]

Kohlenstoffdioxid besitzt viele Eigenschaften, die es als einen hervorragenden Rohstoff für chemische Transformationen qualifiziert. Es ist ungiftig, erneuerbar und durch Techniken wie CCU in großen Mengen günstig verfügbar, weshalb die chemische Umwandlung von CO_2 bereits seit langer Zeit Gegenstand der Forschung ist.^[22–26] Jedoch ist Kohlenstoffdioxid äußerst reaktionsträge, was auf zwei Ursachen zurückzuführen ist: Zum einen liegt CO_2 in einer thermodynamischen Senke und weist von allen binären, neutralen Verbindungen des Kohlenstoffs die höchste thermodynamische Stabilität ($\Delta G_f^\ominus = -394,4 \text{ kJ mol}^{-1}$) auf (Abbildung 3).^[26,27] Jede Umwandlung von CO_2 , die zu einer Verringerung des O/C-Verhältnisses oder zu einer Erhöhung des H/C-Verhältnisses führt, benötigt Energie.^[23] Der zweite Grund resultiert aus der linearen Molekülgeometrie des CO_2 , die zu einer gegenseitigen Aufhebung der beiden Dipolmomente führt, sodass es nach außen hin unpolar ist.^[26]

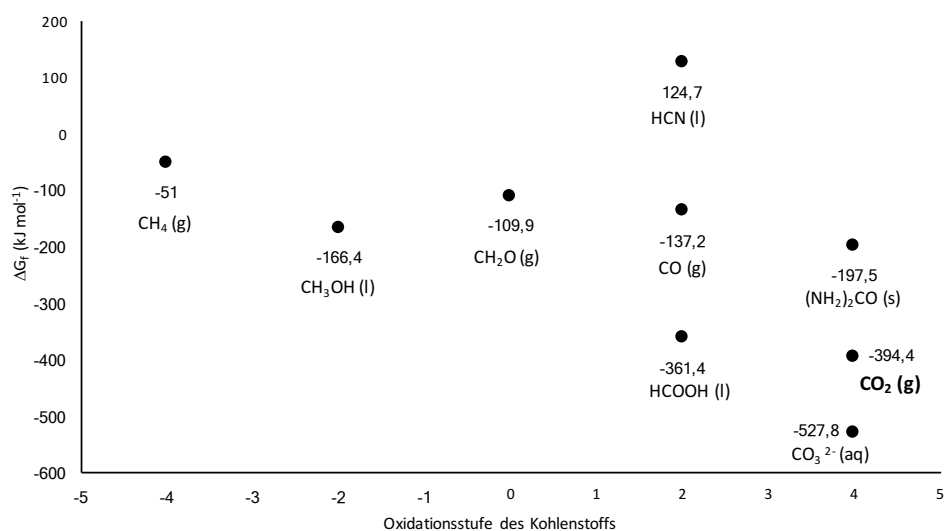


Abbildung 3: Freie Standardbildungsenthalpie von CI-Spezies versus der Oxidationsstufe des Kohlenstoffs.^[23]

Als Folge der Reaktionsträgheit des Kohlenstoffdioxids erfordern Umsetzungen von CO_2 zur Bereitstellung einer thermodynamischen Triebkraft entweder eine externe Energiezufuhr oder aber den Einsatz energiereicher Substrate (z.B. gespannter Heterozyklen oder Metallorganyle) bzw. energetisch tiefliegender Produkte (meist Carboxylate) (Abbildung 4).^[28–30]

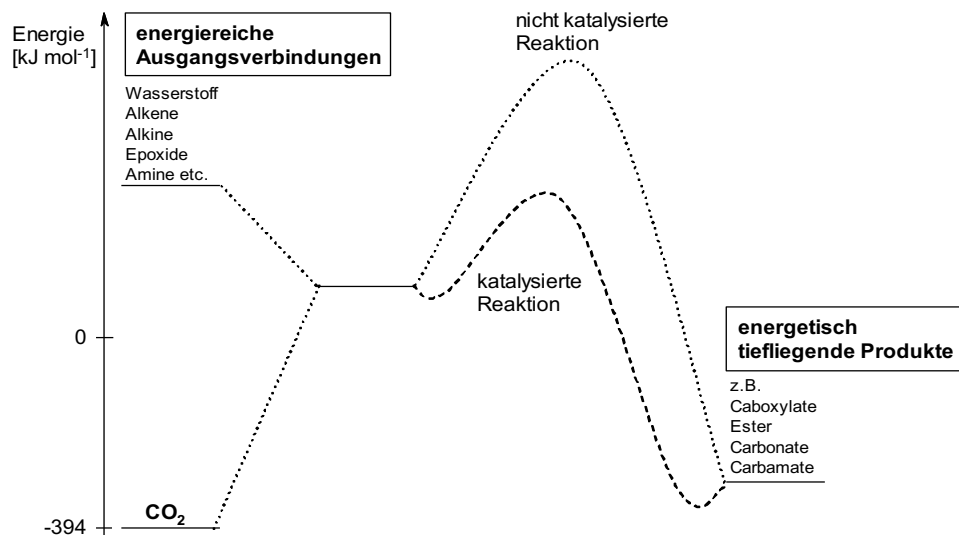


Abbildung 4: Schematische Darstellung des energetischen Verlaufs chemischer Reaktionen mit CO_2 .^[31]

Chemische Transformationen von Kohlenstoffdioxid lassen sich anhand ihrer Energetik in zwei Klassen einteilen.^[23,32]

- Reaktionen von CO_2 mit geringem energetischen Aufwand unter Einbau des kompletten CO_2 -Motivs (Carboxylierungsreaktionen). Charakteristisch ist hierbei das Beibehalten der Oxidationsstufe +4 für das Kohlenstoffatom. Zu dieser Reaktionsvariante zählen Synthesen von Carbamaten ($\text{RR}'\text{NCOOR}''$), Carbonaten ($(\text{RO})_2\text{CO}$), Harnstoff ($(\text{NH}_2)_2\text{CO}$) oder anorganischen Carbonaten (CO_3^{2-}). Zudem können Synthesen zur Darstellung von Carboxylaten (COO^-) mit einer Oxidationsstufe von +3 zu dieser Kategorie hinzugezählt werden. Die benötigte Energie für diese Reaktion wird durch elektronenreiche Substrate wie HO^- , $\text{RR}'\text{NH}$, $\text{RR}'\text{R}''\text{C}^-$, Olefine oder Alkine geliefert.
- Umsetzungen von CO_2 mit hohem energetischen Aufwand, die zu einer Verringerung der Oxidationsstufe des Kohlenstoffs auf +2 oder kleiner führen, beispielsweise Synthesen von Ameisensäure (HCOOH), Kohlenmonoxid (CO), Formaldehyd (H_2CO), Methanol (CH_3OH) oder Methan (CH_4). Die benötigte externe Energie kann dabei in Form von Elektronen (elektrochemische Reduktion), Wasserstoff (Hydrierung), Metallen der Hauptgruppe 1 oder 2 sowie Strahlung oder Wärme zugeführt werden.

Ein vielversprechender Ansatz zur Beschleunigung bekannter CO₂-Transformationen oder zur Entwicklung neuer Umsetzungen bietet der Einsatz von Katalysatoren. Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten:^[26,33]

- Der eingesetzte Katalysator aktiviert das Substrat und erhöht so dessen Nukleophilie
- Der eingesetzte Katalysator aktiviert das CO₂ durch einen Elektronentransfer in das LUMO und schwächt so die C-O-Bindung

Für die Bindung von Metallen an CO₂ sind in Abhängigkeit des eingesetzten Metalls zahlreiche Bindungsmodi vorhanden, wobei eine Koordination sowohl über das Sauerstoff- als auch über das Kohlenstoffatom erfolgen kann.^[26,34] Die beiden häufigsten und aus Sicht der Katalyse hilfreichsten Modi sind die σ -Bindung des Metalls an das Kohlenstoffatom (η^1 -C) sowie die π -Koordination einer C=O Bindung an das Metallzentrum (η^2 -C,O) (Abbildung 5).^[35] Durch geeignete Ligandenwahl kann zudem eine lineare σ -O-Koordination des Metalls erfolgen (η^1 -O).^[36]

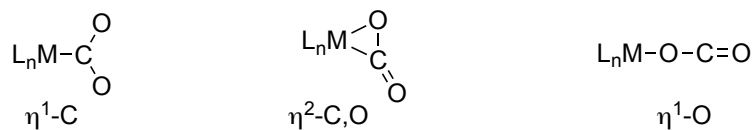


Abbildung 5: Mögliche Koordinationsmodi von CO₂ an Übergangsmetalle.

3.3 Bewertungskriterien zur industriellen Nutzung von Kohlenstoffdioxid

Die Nutzung von Kohlenstoffdioxid als Ausgangsmaterial für chemische Transformationen eröffnet den direktesten Weg zur Nutzung natürlicher Kohlenstoffquellen ohne einen Umweg über Biomasse oder fossile Rohstoffe zu nehmen.^[31] Dieser Ansatz präsentiert damit die effizienteste Route zur Schließung des Kohlenstoffkreislaufs, ist aber keinesfalls *per se* als nachhaltig und sinnvoll zu bewerten.^[155] Zur detaillierteren Betrachtung von Prozessen zur CO₂-Nutzung bietet sich das Instrument der Lebenszyklusanalyse (engl. life-cycle assessment LCA) an.^[37] Dabei werden alle Energie- und Materialflüsse über den gesamten Lebenszyklus des Produktes hinweg betrachtet, insbesondere wird hierbei auch der energetische Aufwand zur Erzeugung energiereicher Substrate mit einbezogen. Eine derartige Analyse kann zur Identifizierung von Prozessen dienen, die trotz eines Einsatzes von CO₂ selbst „netto-CO₂-Emitter“ darstellen. Für eine erste, grundlegende Abschätzung des ökonomischen und ökologischen Nutzens einer CO₂-Transformation können folgende drei Fragestellungen herangezogen werden (Abbildung 6):^[31]

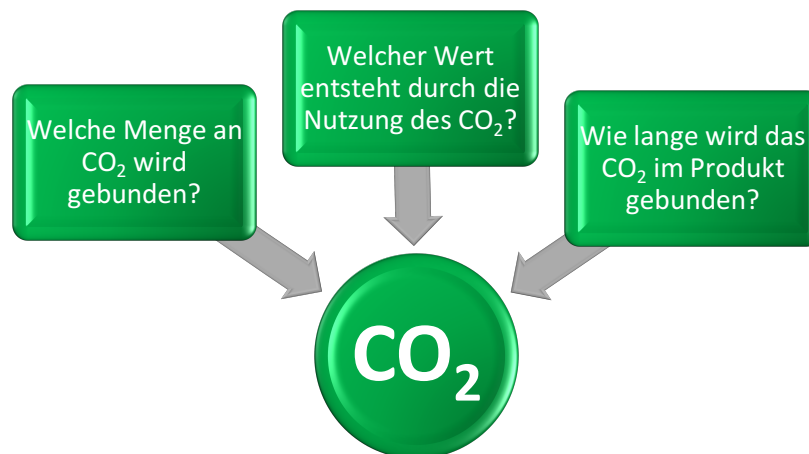
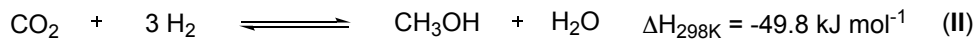
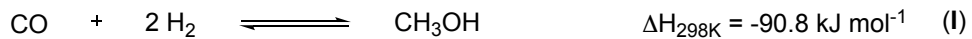


Abbildung 6: Kriterien zur Evaluierung für die Nutzung von CO₂ als Rohstoff.^[31]

Die gebundene Menge an CO₂ ergibt sich aus dem Produktvolumen sowie der Stöchiometrie der betrachteten Reaktion unter Subtraktion der emittierten Mengen über die gesamte Prozesskette hinweg. Die Wertschöpfung durch die Nutzung von preiswertem CO₂ wird letztendlich über den am Markt erzielbaren Preis für das Endprodukt bestimmt. Die Zeitspanne der Fixierung des Kohlenstoffdioxids im betrachteten Produkt ergibt sich aus dessen Einsatzgebiet. So wird in Harnstoff gebundenes CO₂, das überwiegend als Düngemittel eingesetzt wird, durch eine Zersetzung im Boden bereits sehr schnell wieder freigesetzt. Dahingegen verbleibt in Polymeren fixiertes CO₂ über Jahre oder gar Jahrzehnte im Produkt.^[31]

3.3.1.1 Energiebilanzen am Beispiel der Methanolsynthese

Um die Bedeutung einer solch ganzheitlichen Betrachtung zu demonstrieren, wurde von Leitner und Müller *et al.* eine energetische Analyse der Methanolsynthese unter Annahme von vier verschiedenen Szenarien durchgeführt.^[31] Die Darstellung von Methanol lässt sich durch die beiden in Schema 1 gezeigten Gleichgewichtsreaktionen beschreiben.



Schema 1: Gleichgewichtsreaktionen zur Synthese von Methanol aus Synthesegas und aus CO₂.

Die im Folgenden dargestellten Berechnungen erfolgen analog zu denen von Leitner und Müller *et al.*, jedoch wurde ein aktuellerer CO₂-Emissionsfaktor für den deutschen Strommix verwendet (Jahr 2014, CO₂-Emissionsfaktor: 560 gCO₂ kWh⁻¹ statt Jahr 2007, CO₂-Emissionsfaktor: 625 gCO₂ kWh⁻¹).^[38] Die verwendeten vier Szenarien sehen dabei wie folgt aus:

- (a) Methanolsynthese *via* Dampfreformierung von Erdgas
- (b) Methanolsynthese aus CO₂ und aus Erdgas erzeugtem H₂
- (c) Methanolsynthese aus CO₂ und durch Elektrolyse erzeugtes H₂, wobei der Strom aus dem aktuellen Kraftwerksmix in Deutschland stammt (Jahr 2014)
- (d) Methanolsynthese aus CO₂ und durch Elektrolyse erzeugtes H₂, wobei der Strom CO₂-frei durch Wasserkraftwerke gewonnen wird

Szenario (a)

Dieses Szenario beschreibt die derzeit genutzte Route zur Darstellung von Methanol durch Dampfreformierung von Erdgas, wobei die Produktion einer Tonne Methanol Erdgas mit einem Energieäquivalent von 30.8 GJ benötigt. In diesem autothermen Prozess stammt die benötigte Prozessenergie aus der teilweisen Verbrennung (ca. 14%) des eingesetzten Erdgases, was damit einer Energieproduktion aus Erdgas von 4.3 GJ tCH₃OH⁻¹ entspricht. Mit dem mittleren Emissionsfaktor für industrielle Feuerungsanlagen von 56 gCO₂ MJ_{Erdgas}⁻¹ ergibt sich eine CO₂-Emission von 0.24 tCO₂ pro hergestellter Tonne Methanol (Tabelle 1 (a)).

Szenario (b)

Aus der Stöchiometrie von (II) in Schema 1 ergibt sich, dass für die Herstellung einer Tonne Methanol 1.38 tCO₂ und 0.19 tH₂ benötigt werden. Mit einem Heizwert von 120 GJ tH₂⁻¹ ergibt

sich pro Tonne Methanol ein Wasserstoffbedarf von $22.8 \text{ GJ}_{\text{H}_2}$. Die Produktion von Wasserstoff aus Erdgas geht mit in einer spezifischen CO_2 -Emission von $0.083 \text{ tCO}_2 \text{ GJ}_{\text{H}_2}^{-1}$ einher, was einer direkten Emission von $1.89 \text{ tCO}_2 \text{ tCH}_3\text{OH}^{-1}$ entspricht (Tabelle 1 (b)). Zusätzlich wird eine elektrische Energie von $0.015 \text{ kWh Nm}^{-3}_{\text{H}_2}$ benötigt, was unter Zugrundelegung des deutschen Strommixes (Jahr 2014, CO_2 -Emissionsfaktor: 560 g kWh^{-1}) zu einem zusätzlichen CO_2 -Ausstoß von 0.02 tCO_2 führt. Aus der Differenz der kumulierten Emissionen ($\Sigma = 1.91 \text{ tCO}_2$) und der Menge an fixiertem CO_2 (1.38 tCO_2) ergibt sich eine „netto CO_2 -Emission“ von $0.53 \text{ tCO}_2 \text{ tCH}_3\text{OH}^{-1}$ und damit trotz der Nutzung von CO_2 als Rohstoff eine mehr als doppelt so hohe Emission im Vergleich zu Szenario (a).

Szenarien (c) und (d)

Der Gesamtbedarf an elektrischer Energie für die Szenarien (c) und (d) zur elektrolytischen Wasserstoffherzeugung plus der benötigten Prozessenergie zur Methanolherstellung beträgt $9075.7 \text{ kWh tCH}_3\text{OH}^{-1}$. Dies entspricht bei Nutzung des deutschen Strommixes (Jahr 2014) einem CO_2 -Ausstoß von $5.08 \text{ tCO}_2 \text{ tCH}_3\text{OH}^{-1}$ bzw. unter Abzug der fixierten Menge an CO_2 einer „netto CO_2 -Emission“ von $3.70 \text{ tCO}_2 \text{ tCH}_3\text{OH}^{-1}$ (Tabelle 1 (c)). Erst durch die Verwendung von CO_2 -frei erzeugtem Strom (Szenario (d)) ergibt sich mit einer „netto CO_2 -Emission“ von $-1.38 \text{ tCO}_2 \text{ tCH}_3\text{OH}^{-1}$ ein Vorteil aus der Nutzung von CO_2 im Vergleich zu Szenario (a) (Tabelle 1 (d)).

Tabelle 1: CO_2 -Emissionen bei der Produktion von Methanol in verschiedenen Szenarien nach Leitner und Müller et al.^[31]

Szenario	Spezifische CO_2 -Emissionen [$\text{tCO}_2 \text{ tCH}_3\text{OH}^{-1}$] aus H_2 Produktion				Fixiertes CO_2 [t] (5)	Netto CO_2 - Emission [t] (6) = (4)-(5)
	direkt (1)	direkt (2)	Stromerzeugung (3)	Summe (4) = (1)+(2)+(3)		
(a)	0.24	-	-	0.24	-	+0.24
(b)	-	1.89	0.02	1.91	1.38	+0.53
(c)	-	-	5.08	5.08	1.38	+3.70
(d)	-	-	-	-	1.38	-1.38

Anhand des oben gezeigten Beispiels wird ersichtlich, dass eine Nutzung von CO_2 als Rohstoffbasis nicht zwangsläufig zu einer Reduzierung der CO_2 -Emissionen im Vergleich zu Verfahren basierend auf fossilen Rohstoffen führt. Das häufig formulierte Ziel „Nutzung von CO_2 “ ist also irreführend und muss vielmehr „Vermeidung von CO_2 “ lauten.^[23]

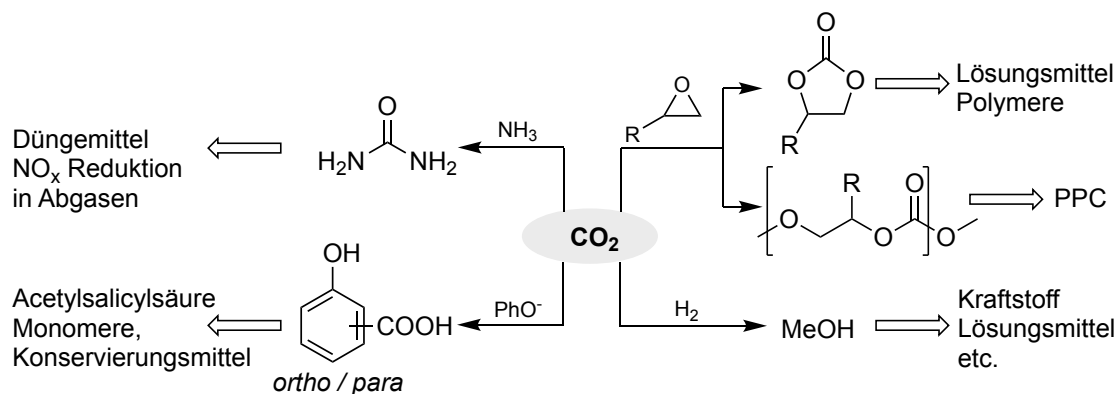
3.4 Industrielle Verfahren zur Nutzung von CO₂ als C1-Baustein

Trotz der Herausforderungen, die mit einer Transformation von CO₂ einhergehen, sind bereits einige industrielle Prozesse basierend auf dessen Nutzung etabliert. Der mit Abstand wichtigste und mengenmäßig größte Prozess ist die Harnstoffsynthese durch thermische Umsetzung von Ammoniak mit CO₂ (Schema 2 und Schema 3).^[39] Harnstoff stellt den bedeutendsten Stickstoffdünger dar und ist somit essentiell für die Nahrungsmittelversorgung der Menschheit. Im Jahr 2011 wurden durch den Einsatz von ca. 112 MtCO₂ insgesamt 153 Mt Harnstoff hergestellt.^[31] Schätzungen zufolge wird die Harnstoffproduktion in den kommenden 20 Jahren um jährlich 5-7% anwachsen.^[23]



Schema 2: Harnstoffsynthese aus Kohlenstoffdioxid.

Eine weitere wichtige industrielle Anwendung ist die Umsetzung von CO₂ mit Epoxiden (vgl. 3.6.2.1). Für die industrielle Darstellung cyclischer Carbonate, die als Synthesebausteine oder Lösungsmittel Einsatz finden, werden Halogensalze wie Et₄NBr oder KI als Katalysator eingesetzt.^[40] Für die Darstellung alternierender Polyalkylencarbonate (150 kt/a) eignen sich Cobalt-, Chrom- oder Aluminium-Salen-Komplexe sowie Zink-Salze.^[31,41] Dahingegen können Polyethercarbonate, die zusätzliche Ether-Untereinheiten in sich tragen, durch den Einsatz von Doppelmetallcyaniden M¹_x[M²(CN)₆]_y hergestellt werden (Schema 3).^[31]



Schema 3: Industrielle Nutzung von CO₂ als C1-Baustein.

Weitere industrielle Verfahren zur Nutzung von CO₂ sind die Kolbe-Schmitt Reaktion zur Darstellung von Salicylsäure aus Phenolaten (70 kt/a) oder die Produktion von Methanol (20 Mt/a) aus Synthesegas, wobei CO₂ in geringen Mengen zugesetzt wird.^[41]

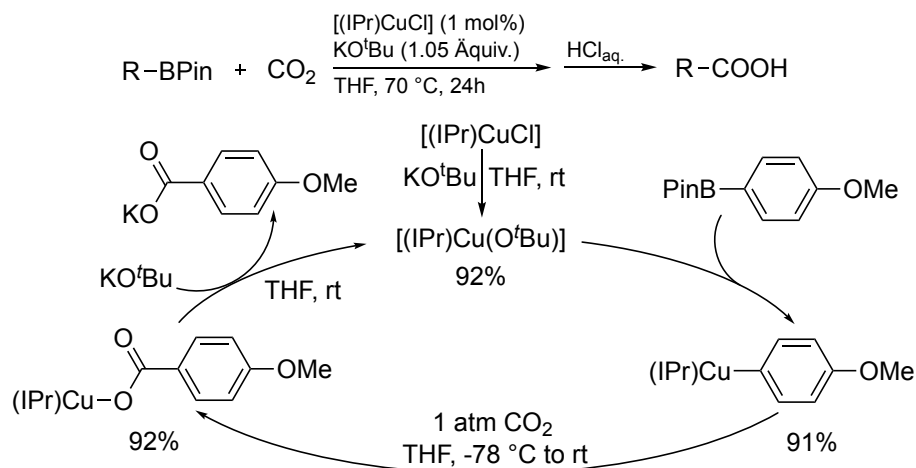
3.5 Reaktionskonzepte zur C-C-Bindungsknüpfung mit CO₂

Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten Konzepte zur Nutzung von CO₂ als C1-Baustein zur C-C-Bindungsknüpfung vorgestellt und jeweils in Hinblick auf ihre Nachhaltigkeit bewertet.

3.5.1 Carboxylierungsreaktionen unter CO₂-Insertion in C-M-Bindungen

3.5.1.1 Umsetzungen mit Organoboraten C-B(OR)₂

Aufgrund der thermodynamischen Restriktionen bei der Umsetzung von CO₂, wurden traditionell sehr reaktive Nucleophile wie Organolithium- oder Grignard-Reagenzien zur C-C-Bindungsknüpfung herangezogen. Der Einsatz von Übergangsmetallkatalysatoren ermöglicht jedoch eine Absenkung der Aktivierungsenergie und erlaubt somit Umsetzungen mit weniger nucleophilen Organometallspezies wie Organoboranen. Aufbauend auf den Pionierarbeiten von Iwasawa *et al.* wurden inzwischen Rh^[42], Cu^[43–46] und Ag^[47]-katalysierte Methoden zur Umsetzung von Aryl-, Alkenyl- und Alkylborverbindungen mit CO₂ entwickelt, wobei stöchiometrische Mengen nucleophiler Alkoxid- oder Fluoridbasen zur Aktivierung des Bors benötigt werden. Ein plausibler Mechanismus für die Cu-katalysierte Umsetzung von Organoboraten wurde von Hou und Mitarbeitern basierend auf stöchiometrischen Experimenten skizziert (Schema 4).^[44]

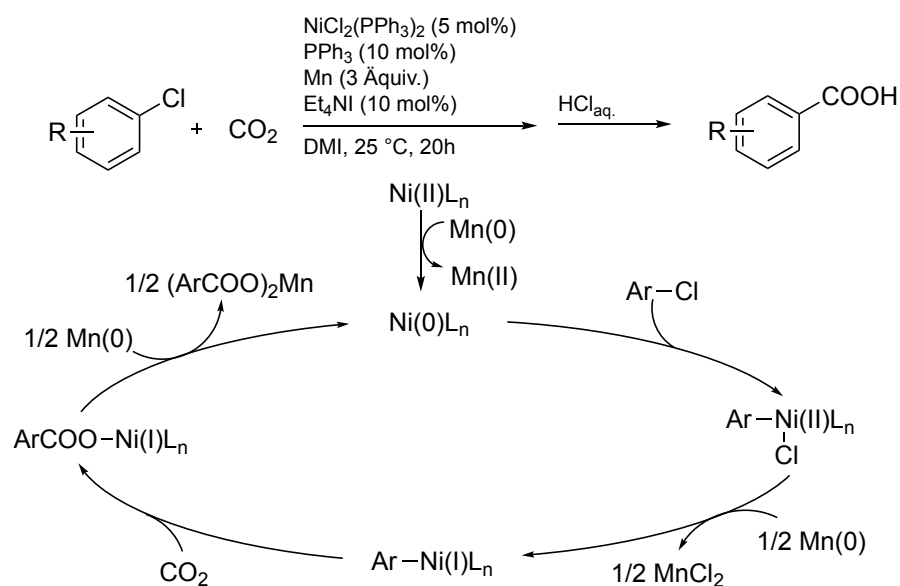


Schema 4: Reaktionsmechanismus für die Cu-katalysierte Carboxylierung von Organoboraten.^[44]

Zunächst bildet sich durch eine Salzmetathese die aktive Cu-*tert*-Butoxid-Spezies, welche durch Wechselwirkung des Alkoxids mit dem Boratom an die Organoborverbindung koordiniert. Eine Transmetallierung führt zur Bildung der Organokupfer-Spezies, die nach CO₂-Insertion in die Cu-C-Bindung und anschließender Metathese des Cu-Carboxylats mit KO^tBu das Produkt als Kaliumsalz liefert.

3.5.1.2 Umsetzungen mit Organo(pseudo)halogeniden C-X

Eine komplementäre Strategie zur Umsetzung von CO₂ bietet der Einsatz von Organo(pseudo)halogeniden, also von Kohlenstoffelektrophilen statt der ansonsten eingesetzten Kohlenstoffnucleophile.^[48] Pionierarbeiten auf diesem Gebiet wurden von Osakada und Yamamoto geleistet, die Benzoesäuren durch stöchiometrische Umsetzung von (Ph)Ni(bpy)Br mit CO₂ darstellen konnten.^[49] Die Arbeitsgruppe um Ruben Martin stellte darauf aufbauend im Jahr 2009 eine katalytische Methode unter Verwendung eines Palladium-Phosphin-Komplexes zur Carboxylierung von Arylbromiden vor.^[50] Später konnten Tsuji und Mitarbeiter diese Carboxylierung durch den Einsatz günstiger Ni-Katalysatoren auf Aryl- und Alkenylchloride erweitern (Schema 5).^[51] Der postulierte Mechanismus verläuft über eine oxidative Addition des Arylchlorids an eine Ni(0)-Spezies, wodurch eine Aryl-Ni(II)-Spezies erhalten wird. Die Reduktion mit Mangan führt im Anschluss zur Bildung einer nukelophilen Aryl-Ni(I)-Spezies, welche unter CO₂-Insertion zum Nickelcarboxylat weiterreagiert. Im letzten Schritt wird die aktive Ni(0)-Spezies durch Reduktion mit Mn regeneriert und das Mangancarboxylat als Produkt erhalten.



Schema 5: Reaktionsmechanismus für die Ni-katalysierte Carboxylierung von Arylchloriden nach Tsuji et al.^[51]

Die Substratbreite dieser Reaktion umfasst mittlerweile auch Benzyl-^[52,53] und Alkylhalogenide,^[54,55] Sulfonate,^[51,54,56,57] Arylester,^[58] Propargyl-^[59] und Allylacetate^[60] sowie benzyliche Ammoniumsalze.^[61] Allerdings bergen die Umsetzungen von Kohlenstoffelektrophilen mit CO₂ den intrinsischen Nachteil, dass der Katalysator nach der oxidativen Addition des Organohalogenids bzw. das entstehende Metallcarboxylat mit stöchiometrischen Mengen an Reduktionsmittel (meistens Zn oder Mn) reduziert werden muss.

3.5.1.3 Bewertung der Nachhaltigkeit

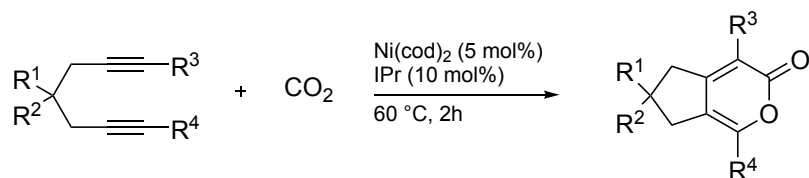
Carboxylierungen von Organoboraten oder Organo(pseudo)halogeniden besitzen den intrinsischen Nachteil, dass zunächst einmal eine Präfunktionalisierung der Substrate durch einen zusätzlichen Syntheseschritt erforderlich ist. Bei der Umsetzung dieser präfunktionalisierten Substrate fallen nach der Reaktion zwangsläufig stöchiometrische Mengen an Borat- bzw. Halogenidsalzen als Abfall an. Des Weiteren benötigen diese Umsetzungen entweder eine Fluorid- oder Alkoxidbase zur Aktivierung der Borate oder aber ein Reduktionsmittel für die Umsetzung der Organohalogenide. Dies hat zur Folge, dass Carboxylate als Reaktionsprodukte erhalten werden, die einen zusätzlichen Hydrolyseschritt erfordern. Diese Faktoren resultieren in einer sehr geringen Atomökonomie, somit sind diese Transformationen als nicht nachhaltig zu bewerten.

3.5.2 Reduktive Carboxylierungen von Alkinen und Alkenen mit CO₂

Das Konzept zur Fixierung von CO₂ mittels reduktiver Carboxylierung ungesättigter Verbindungen geht zurück auf die Entdeckung von Aresta's Komplex [Ni(CO₂)(PCy₃)] im Jahre 1975.^[62] Anhand der Struktur dieses Komplexes konnte erstmals gezeigt werden, dass elektronenreiche Metalle in der Lage sind die Doppelbindung des CO₂ zu brechen sowie die lineare Geometrie aufzuheben und somit eine Aktivierung des CO₂ zu bewirken. Darauf aufbauend konnten eine Vielzahl Ni(0)-vermittelter (stöchiometrischer) Carboxylierungen von Alkinen und Diinen entwickelt werden.^[63-67]

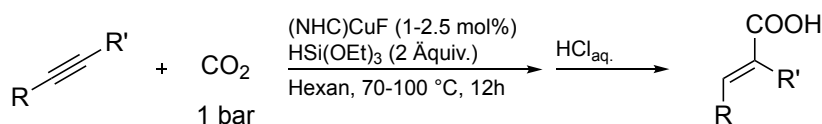
3.5.2.1 Katalytische reduktive Carboxylierung von Alkinen

Die Herausforderung bei der Entwicklung katalytischer Methoden zur Carboxylierung von Alkinen (und Alkenen) liegt in der hohen Stabilität der gebildeten cyclometallierten Oxonickel-Spezies sowie der Nickelcarboxylate.^[24] Eine Strategie das Carboxylat aus der Koordinationssphäre des Nickels herauszulösen ist die Treibkraft, die sich aus der Bildung stabiler Lactone ergibt. Pionierarbeiten hierzu wurden von Inoue *et al.* durch die Ni-katalysierte Lactonisierung zweier Alkine unter CO₂-Druck sowie von Saegusa *et al.* durch die Ni-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von CO₂ an Diene erbracht.^[68-70] Ein optimiertes Protokoll für die von Saegusa *et al.* entworfene Cycloaddition wurde 2002 von Louie *et al.* vorgestellt (Schema 6).^[71] Die Strategie der Lactonisierung zur Regenerierung des Katalysators ist jedoch in der Regel auf Substrate mit einem ausgedehnten π -System beschränkt.



Schema 6: Ni-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von CO₂ und Dienen nach Louie et al.^[71]

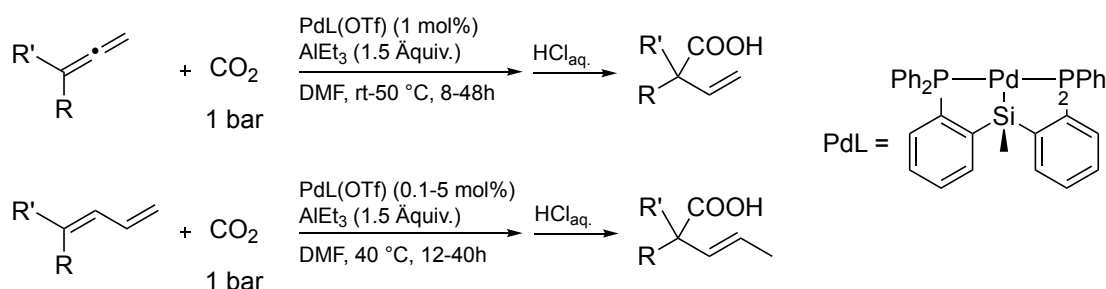
Eine allgemeinere Methode ist die Hydrocarboxylierung von Alkinen durch den Einsatz von stöchiometrischen Reduktionsmitteln. So konnten Ma und Mitarbeiter eine Methode zur Darstellung von (*E*)-Acrylsäuren durch Umsetzung interner Alkine mit [Ni(COD)₂] und drei Äquivalenten ZnEt₂ entwickeln.^[72] Neben Nickel konnten auch NHC-Cu-Komplexe erfolgreich für die Hydrocarboxylierung von Alkinen eingesetzt werden (Schema 7).^[73]



Schema 7: Cu-katalysierte Hydrocarboxylierung von Alkinen nach Tsuji et al.^[73]

3.5.2.2 Katalytische reduktive Carboxylierung von Alkenen

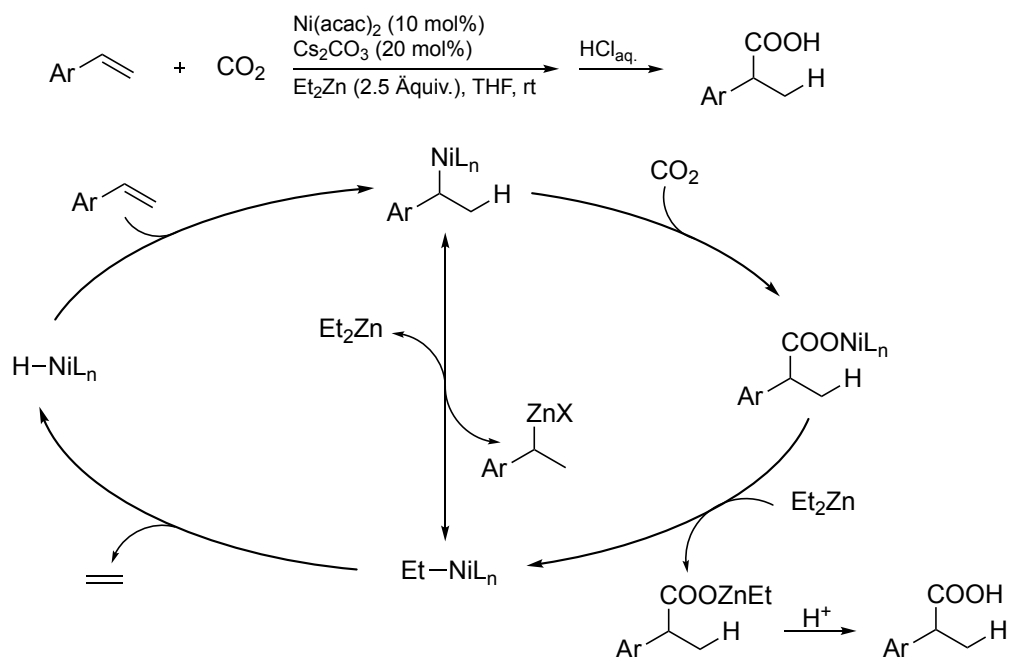
Grundlegende Arbeiten für die Carboxylierung von Alkenen wurden in den Arbeitsgruppen von Inoue, Behr und Dinjus geleistet, welche die Pd-katalysierte Lactonisierung von 1,3-Butadien bzw. Methylcyclopropan untersuchten.^[74–77] Aufbauend auf diesen Grundlagen konnten Iwasawa und Mitarbeiter synthetisch wertvolle Methoden zur Carboxylierung von Allenen und 1,3-Dienen mit einem Palladium-Pincer-Komplex zu den entsprechenden β,γ -ungesättigten Carbonsäuren entwickeln (Schema 8).^[78,79] Mori und Mitarbeiter konnten zudem zeigen, dass sich auch Ni-Katalysatoren für die Hydrocarboxylierung von Dienen eignen.^[80]



Schema 8: Hydrocarboxylierung von Allenen und 1,3-Dienen mit einem Palladium-Pincer-Komplex.^[78,79]

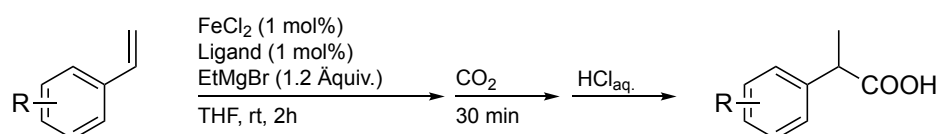
Der Arbeitsgruppe um Rovis gelang es, dieses Reaktionskonzept auch auf einfache Alkene zu übertragen und Ni-katalysiert Styrolerivate zu hydrocarboxylieren (Schema 9).^[81] Die Autoren postulieren für diese Transformation zwei getrennte Katalysezyklen. Im ersten Zyklus wird durch die Insertion des Styrols in die Ni-Hydrid-Bindung eine Benzylnickel-Spezies

gebildet. Diese wird durch Transmetallierung in eine Benzylzink-Spezies überführt, wobei ein Ethyl-Ni-Komplex entsteht. Dieser kann durch β -Hydrid Eliminierung Ethen freisetzen und somit den aktiven Ni-Hydrid Katalysator regenerieren. Im zweiten Katalysezyklus wird die Benzylzink-Spezies durch Transmetallierung zurück auf das Nickel übertragen, gefolgt von einer CO_2 -Insertion in die C-Ni-Bindung. Das Ni-Carboxylat wiederum wird durch Transmetallierung in ein Zn-Carboxylat überführt, welches nach saurer Hydrolyse das Hydrocarboxylierungsprodukt freisetzt.



Schema 9: Mechanismus für die Ni-katalysierte Hydrocarboxylierung von Styrolen nach Rovis et al.^[81]

Aufgrund des geringen Preises sowie der umweltfreundlichen Eigenschaften wären Fe-Katalysatoren wünschenswerte Alternativen für eine C-C-Bindungsknüpfung mit CO_2 , jedoch konnten bislang keine entsprechenden Umsetzungen realisiert werden. Den Arbeitsgruppen von Hayashi und Thomas gelang es jedoch Alkene Fe-katalysiert durch eine Hydromagnesierung in die korrespondierenden Grignard-Verbindungen zu überführen und dieses dann im Anschluss zu carboxylieren (Schema 10).^[82,83]



Schema 10: Fe-katalysierte Hydrocarboxylierung von Styrolen nach Thomas et al.^[82,83]

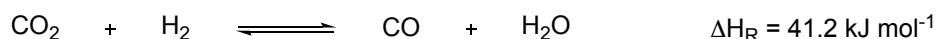
Die Carboxylierung ungesättigter Verbindungen *via* Hydrocarboxylierung weist allerdings den großen intrinsischen Nachteil auf, dass stöchiometrische Mengen an Reduktionsmitteln zur Hydrid-Übertragung (AlEt_3 , Et_2Zn etc.) benötigt werden.

3.5.2.3 *Bewertung der Nachhaltigkeit*

Reduktive Carboxylierungen von Alkenen und Alkinen erfordern den Einsatz von stöchiometrischen Mengen an abfallintensiven und meist luftempfindlichen Reduktionsmitteln zur Katalysatorregenerierung. Dies hat zur Folge, dass die Carboxylierungsprodukte stets als Salze anfallen und eine nachfolgende Hydrolyse erfordern. Dies wiederum resultiert in einer geringen Atomökonomie und einer geringen Nachhaltigkeit dieser Umsetzung. Einzige Ausnahme stellen Reaktionen unter Lactonisierung dar, bei denen auf den Einsatz von Reduktionsmitteln verzichtet werden kann.

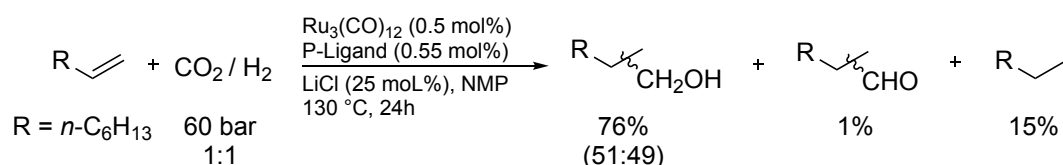
3.5.3 *Carbonylierungen mit CO₂ als CO-Ersatz*

Carbonylierung stellen eine der wichtigsten Reaktionen in der chemischen Industrie zur Valorisierung einfacher Kohlenwasserstoffe dar. So gehen alleine aus der Hydroformylierung von Alkenen jährlich 10 Mt an Oxo-Produkten hervor.^[84] Die hohe Toxizität von Kohlenmonoxid macht dessen Handhabung und Transport allerdings im industriellen wie auch im akademischen Bereich äußerst problematisch, sodass alternative Carbonylquellen sehr erstrebenswert sind. Hierfür bietet sich die Nutzung eines CO₂/H₂-Gemisches an, welches durch die umgekehrte Wassergas-Shift Reaktion (RWGS) bei hohen Temperaturen (>300 °C) in einem Gleichgewicht mit Kohlenmonoxid und Wasser liegt (Schema 11).^[22]



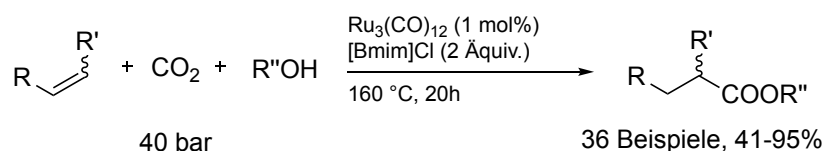
Schema 11: Umgekehrte Wasser-Gas-Shift Reaktion (RWGS) zur CO-Erzeugung aus CO₂.

Tominaga und Sasaki *et al.* berichteten 1993 erstmals die Hydrierung von CO₂ zu CO mit Hilfe des Katalysators Ru₃(CO)₁₂.^[85] Fast zwei Jahrzehnte später gelang es derselben Arbeitsgruppe das auf diese Weise *in situ* erzeugte CO zur Hydroformylierung / Reduktion von Alkenen zu Alkoholen zu nutzen.^[86] Durch den Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Phosphit-Liganden konnte die Arbeitsgruppe von Beller dieses Verfahren hinsichtlich Ausbeute, Chemoselektivität und TON nochmals deutlich verbessern (Schema 12).^[87] Des Weiteren konnten Leitner und Mitarbeiter zeigen, dass das in der RWGS entstehende Wasser auch direkt als Nukleophil zur Darstellung von Carbonsäuren aus Alkenen genutzt werden kann.^[88]



Schema 12: Carbonylierung durch *in-situ* Erzeugung von CO aus CO₂ und H₂ nach Beller *et al.*^[87]

Der Einsatz von Wasserstoff als Reduktionsmittel für CO₂ ist zwar ökonomisch und ökologisch erstrebenswert, jedoch erweist sich die Konkurrenzreaktion der Alkenreduktion mit Wasserstoff häufig problematisch. Eine Alternative hierfür stellt der Einsatz von Alkoholen zur katalytischen Alkoxy-carboxylierung dar, wobei die Dehydrierung des Alkohols zur Reduktion von CO₂ genutzt wird (Schema 13).^[89]



Schema 13: Katalytische Alkoxy-carboxylierung mit Alkoholen als Reduktionsmittel nach Beller et al.^[89]

Die hier gezeigten Reaktionen von Alkenen mit CO₂ als CO-Ersatz f\u00fchren zu vergleichbaren Produkten wie die unter 3.5 vorgestellten Hydrocarboxylierungen, bieten jedoch den gro\u00dfen Vorteil, dass keine st\u00f6chiometrischen Mengen teurer Reduktionsmittel wie Et₂Zn oder Silane notwendig sind, sondern Wasserstoff oder einfache Alkohole als Reduktionsmittel eingesetzt werden k\u00f6nnen.

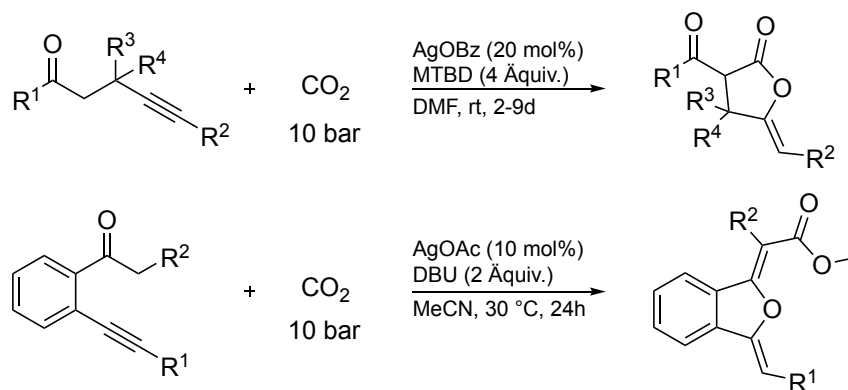
3.5.3.1 Bewertung der Nachhaltigkeit

Carboxylierungen unter Einsatz von CO₂ bieten eine sehr attraktive Alternative zu reduktiven Carboxylierungen, da hierdurch vergleichbare Produkte erhalten werden. Zwar wird auch hier ein Reduktionsmittel ben\u00f6tigt, allerdings kommt dabei Wasserstoff (oder einfache Alkohole) zum Einsatz, welcher als das „gr\u00fcnste“ aller Reduktionsmittel betrachtet werden kann. L\u00e4sst man den hohen \u00dcberschuss an Wasserstoff/CO₂ au\u00dfer Betracht, da sich dieser einfach wiederverwenden l\u00e4sst, so ergibt sich f\u00fcr diese Transformation eine sehr hohe Atom\u00f6konomie. Einziger Nachteil der Carboxylierungsreaktionen ist, dass diese eine Pr\u00e4funktionalisierung der Substrate in Form einer Doppelbindung erfordern, die w\u00e4hrend der Umsetzung verloren geht.

3.5.4 Carboxylierung von C-H-Bindungen mit CO₂

3.5.4.1 Carboxylierung von sp³-C-H-Bindungen

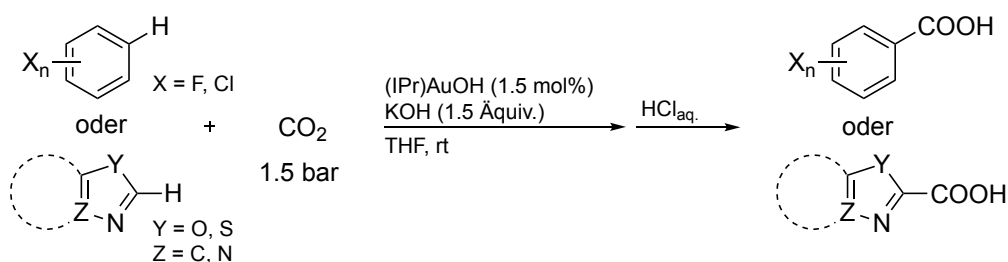
F\u00fcr die Carboxylierung von sp³-C-H-Bindungen konnte die Arbeitsgruppe von Tohru Yamada zwei Ag-katalysierte Methoden entwickeln (Schema 14). W\u00e4hrend die eine Methode in der Lage ist γ -Keto-Alkine unter einem CO₂-Druck von 10 bar in die korrespondierenden Lactone zu \u00fcberf\u00fchren, bietet die zweite Methode Zugang zu Dihydroisobenzofuranen durch die Umsetzung von *ortho*-Alkynylacetophenonen.^[90,91]



Schema 14: Ag-katalysierte Carboxylierungen von sp^3 -C-H-Bindungen nach Yamada et al.^[90,91]

3.5.4.2 Carboxylierung von sp^2 -C-H-Bindungen mit Cu- und Au-Katalysatoren

Die beiden Münzmetalle Kupfer und Gold sind hervorragend zur Carboxylierung von elektronenarmen (Hetero-)Aromaten mit aciden C-H-Bindungen ($pK_s < 32.5$) geeignet. Die Gruppen von Nolan und Hou entwickelten jeweils Protokolle unter Verwendung von NHC-Cu-Katalysatoren und Hydroxid- oder Alkoxidbasen.^[92,93] Darüber hinaus zeigten Nolan und Mitarbeiter, dass der Gold-NHC-Komplex (IPr)AuOH in Gegenwart von KOH unter sehr milden Bedingungen in der Lage ist (Hetero-)Aromaten zu carboxylieren (Schema 15).^[94]



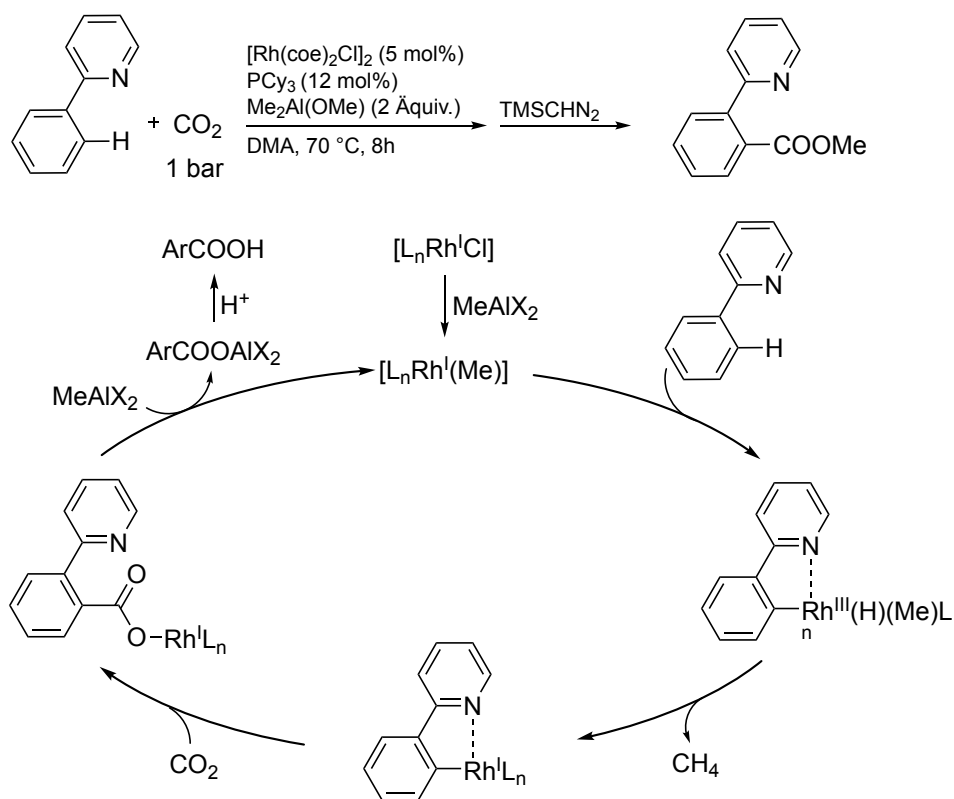
Schema 15: NHC-Au-katalysierte Carboxylierung (hetero-)aromatischer C-H-Bindungen nach Nolan et al.

Mechanistisch verlaufen diese Carboxylierungen über eine basen-vermittelte Metallierung der entsprechenden sp^2 -C-H-Bindung, gefolgt von einer CO₂-Insertion in die C-M-Bindung. Durch Salzmetathese der Übergangsmetall-Carboxylate mit einer (Erd-)Alkalibase wird der Katalysator regeneriert und das Produkt als (Erd-)Alkalicarboxylat erhalten.

3.5.4.3 Carboxylierung von sp^2 -C-H-Bindungen unter Pd- oder Rh-Katalyse

Grundlegende Arbeiten zur Carboxylierung aromatischer C-H-Bindungen wurden von Fujiwara und Mitarbeitern bereits in den 1980er Jahren durchgeführt.^[95] Die Umsetzung von stöchiometrischen Mengen Pd(OAc)₂ in den aromatischen Lösungsmitteln Benzol oder Anisol unter CO₂-Druck und einem Überschuss an ^tBuOOH lieferte Ausbeuten von 125% bzw. 127% bezogen auf Pd für die korrespondierenden Benzoesäuren. Somit konnte das katalytische Potential dieser Umsetzung erstmalig demonstriert werden. Aufbauend auf diesen

grundlegenden Ergebnissen entwickelten Iwasawa und Mitarbeiter eine Pd-katalysierte Methode zur Carboxylierung von 2-Hydroxystyrolen zu den entsprechenden Cumarinen.^[96] Darüber hinaus gelang es, eine Rh(I)-katalysierte *ortho*-C-H-Carboxylierung von Phenylpyridinen zu entwickeln (Schema 16).^[97]



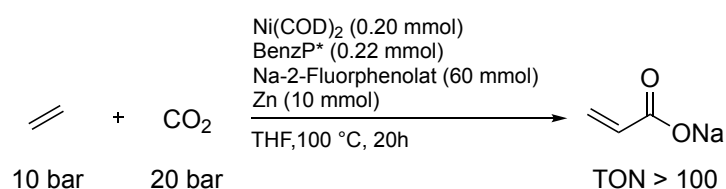
Schema 16: Rh-katalysierte *ortho*-C-H-Carboxylierung von Phenylpyridinen.^[97]

Diese Transformation verläuft mechanistisch über die oxidative Addition des Phenylpyridins an eine Methylrhodium(I)-Spezies, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung von Methan, was zur Bildung einer nukleophilen Arylrhodium(I)-Spezies führt. Nach nukleophiler Carboxylierung und anschließender Transmetallierung des Rhodiumcarboxylats mit Methylaluminium wird der aktive Katalysator [L_nRh^I(Me)] regeneriert und das Produkt freigesetzt.

3.5.4.4 Synthese von Acrylsäure aus Ethen und CO₂

Die katalytische Darstellung von Acrylsäure bzw. Acrylaten aus Ethen und CO₂ ist aus industrieller Sicht äußerst attraktiv, da das Marktvolumen von Natriumacrylat, das vor allem als Superabsorber Verwendung findet, annähernd vier Millionen Tonnen pro Jahr beträgt.^[98] Daher zählt diese Transformation auch zu den sogenannten „Dream Reactions“. Nach den Pionierarbeiten von Hoberg Anfang der 1980er Jahre zur Bildung von Oxanickelacyclopenten dauerte es jedoch drei Jahrzehnte bis ein erstes katalytisches Protokoll entwickelt werden

konnte.^[63] Die Gruppe um Limbach konnte durch Verwendung von Natrium-*tert*-butylat und einem Bisphosphin-Liganden erstmalig Ni-katalysiert Natriumacrylat darstellen.^[98] Die thermodynamischen Verhältnisse der endergonischen Reaktion zur Bildung der Acrylsäure ($\Delta G = 42.7 \text{ kJ mol}^{-1}$) werden durch den Zusatz der Alkoxidbase umgekehrt und die Bildung von Natriumacrylat wird somit exergonisch ($\Delta G = -59 \text{ kJ mol}^{-1}$).^[98] Aufgrund der Inkompatibilität von Alkoxid-Basen mit CO₂ (Bildung von Carbonaten) ist aber eine sequentielle Reaktionsführung notwendig, wobei die oxidative Kupplung in einem CO₂-reichen Milieu und die Spaltung des Nickelalactons und Freisetzung des Natriumacrylats in einem CO₂-armen Milieu ablaufen. Diese Limitierung konnte später durch den Einsatz von Phenolaten als Base überwunden werden, da diese nicht zur Carbonat-Bildung neigen (Schema 17).^[99]



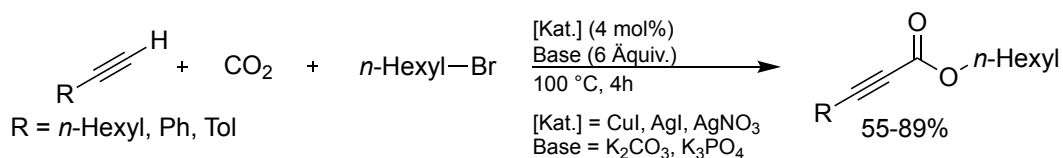
Schema 17: Ni-katalysierte Darstellung von Natriumacrylat aus Ethylen und CO₂.^[99]

Neben Nickel konnten auch Pd-Katalysatoren zur Darstellung von Natriumacrylat aus CO₂ erfolgreich eingesetzt werden.^[100–102]

3.5.4.5 Carboxylierung von *sp*-C-H-Bindungen mit Münzmetallen

Ausgangspunkt für die Entwicklungen auf dem Gebiet der Münzmetall-katalysierten C-H-Carboxylierungen terminaler Alkine sind die Beobachtungen von Saegusa *et al.* im Jahre 1974. Ihnen gelang durch die stöchiometrische Umsetzung von Kupfer- und Silberacetyliden in Gegenwart von Phosphin- oder Nitrilliganden erstmalig eine Insertion von CO₂ in die Metall-Kohlenstoffbindung terminaler Alkine.^[103] Des Weiteren konnte durch Untersuchung des Carboxylierungs- / Decarboxylierungsgleichgewichts von Cu(I)-Phenylpropiolat gezeigt werden, dass mit steigender σ -Donorstärke der Phosphanliganden das Gleichgewicht auf die Seite der carboxylierten Spezies verschoben wird.^[104]

Aufbauend auf diesen Beobachtungen konnten Inoue und Mitarbeiter Mitte der 1990er Jahre zum ersten Mal demonstrieren, dass terminale Alkine in Gegenwart von katalytischen Mengen Cu(I)- oder Ag(I)-Salzen mit einfachen anorganischen Basen deprotoniert und in der Folge carboxyliert werden können (Schema 18).^[105] Hierbei war jedoch eine *in situ* Veresterung der Propiolate mit Hexylbromid notwendig, um diese dem Carboxylierungs- / Decarboxylierungsgleichgewicht zu entziehen.

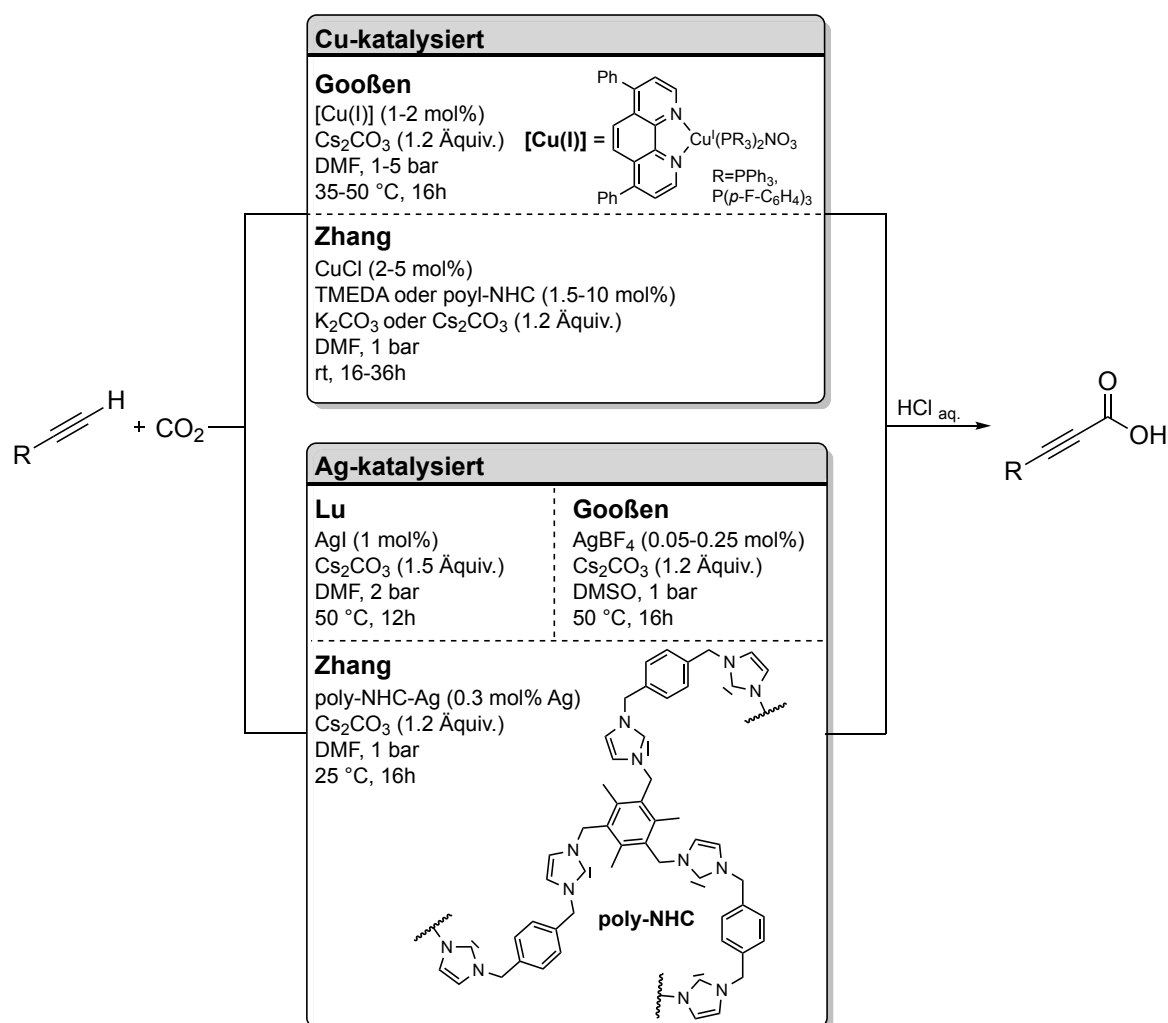


Schema 18: Erste katalytische C-H-Carboxylierung terminaler Alkine nach Inoue *et al.*^[105]

Diese Ergebnisse wurden im Jahr 2010 wieder aufgegriffen und es erschienen nahezu zeitgleich drei Protokolle für die Cu-katalysierte Carboxylierung terminaler Alkine.^[106–108] Hierbei sind die Methoden von Gooßen *et al.* und Zhang *et al.* hervorzuheben, da diese die Isolierung der freien Propiolsäuren ermöglichen und keine *in situ* Veresterung erfordern (Schema 19).^[106,107] Das von Gooßen und Mitarbeitern entwickelte Verfahren setzt dabei luftstabile Kupfer(I)phenanthrolin-Phosphin Komplexe sowie Cäsiumcarbonat als Base ein.^[106] Für die Umsetzung von aliphatischen Alkinen zeigten sich Reaktionsbedingungen von 50 °C und 1 bar CO₂-Druck als optimal, wobei der PPh₃-substituierte Kupferkomplex zum Einsatz kam. Bei aromatischen Alkinen konnte die Reaktionstemperatur auf 35 °C abgesenkt werden, jedoch war ein Druck von 5 bar notwendig. Hierfür zeigte sich der P(4-F-C₆H₄)₃-substituierte Kupferkomplexe am aktivsten.

Zhang und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Kombination von einfachem Kupfer(I)chlorid mit Stickstoffliganden (z.B. TMEDA) eine hohe Aktivität bei der Carboxylierung terminaler Alkine unter CO₂-Normaldruck und Raumtemperatur aufweist.^[107] Des Weiteren konnte sie einen polymeren *N*-heterozyklischen Carbenliganden (poly-NHC) in Gegenwart von Cu(I)-Salzen einsetzen, für den die Autoren einen kooperativen Effekt aus organometallischer Aktivierung des Alkins sowie einer organokatalytischen Aktivierung des CO₂ durch freie Carbenuntereinheiten postulieren. Für die Carboxylierung aromatischer Alkine konnte kostengünstiges Kaliumcarbonat eingesetzt werden, wohingegen die Umsetzung aliphatischer Alkine den Einsatz des kostspieligeren Cäsiumcarbonats erfordert.

Neben diesen beiden Protokollen wurde eine weitere Methode von Lu *et al.* vorgestellt, die auf dem Einsatz eines Kupfer-NHC-Komplexes beruht.^[108] Diese weist jedoch den entscheidenden Nachteil auf, dass drei Äquivalente Cinnamylchlorid zur *in situ* Veresterung benötigt werden und zudem mit 10 mol% eine sehr hohe Katalysatorbeladung verwendet wird.

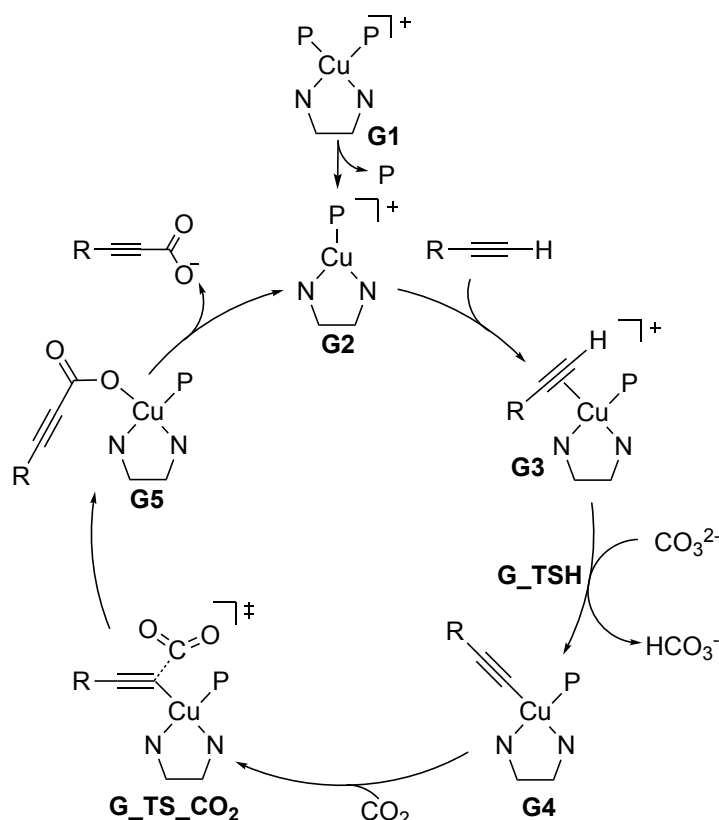


Schema 19: Cu- und Ag-katalysierte Protokolle zur Carboxylierung terminaler Alkine.^[106,107,109-111]

Im Anschluss an die vorgestellten Cu-katalysierten Carboxylierungs-Protokolle konzentrierte sich die Entwicklung auf Ag-katalysierte Verfahren. Dabei wurden wiederum sehr zeitnah drei Protokolle vorgestellt, die allesamt Cäsiumcarbonat als Base einsetzen und bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C agieren (Schema 19).^[109-111] Die erste Publikation aus dieser Reihe stammt von Lu und Mitarbeitern, welche zeigen konnten, dass bereits 1 mol% an einfachem Silber(I)iodid in der Lage ist, die gewünschte Reaktion zu katalysieren.^[109] Allerdings ist hierfür ein Druck von 2 bar CO₂ erforderlich, was den apparativen Aufwand deutlich erhöht. Kurze Zeit später konnten Gooßen und Mitarbeiter ein höchst effektives System vorstellen, bei dem sich bereits 500 ppm an AgBF₄ für eine quantitative Carboxylierung von 1-Oktin als ausreichend zeigten.^[110] Diese außerordentliche Aktivität wird auf die Bildung einer DMSO-gebundenen Silber(I)carbonat-Spezies zurückgeführt, die den aktiven Katalysator darstellen könnte. Darüber hinaus wird auch eine Anwesenheit von Silbernanopartikeln in Betracht gezogen, deren Bildung beim Erhitzen einer silberhaltigen DMSO-Lösung bekannt ist. Nahezu zeitgleich erschien eine weitere Methode

von Zhang *et al.*, bei der wiederum der zuvor vorgestellte poly-NHC-Ligand, dieses Mal jedoch mit Ag-Nanopartikeln beladen, als heterogener, wiederverwendbarer Carboxylierungskatalysator eingesetzt wurde.^[111]

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Münzmetall-katalysierten C-H-Carboxylierung wurden computergestützte Berechnungen durchgeführt.^[112,113] Im Folgenden soll der von Maseras *et al.* berechnete Mechanismus für die Carboxylierung nach Gooben *et al.* mit dem Kupfer(I)phenanthrolin-Phosphan Komplex näher erläutert werden (Schema 20).^[106,112]



Schema 20: Katalysezyklus für die Cu-katalysierte Carboxylierung basierend auf den Berechnungen von Maseras *et al.*^[112]

Den initialen Schritt stellt die Bildung der katalytisch aktiven Cu(I)-Spezies **G2** durch Dissoziation eines der Phosphanliganden dar. Dadurch wird eine der Koordinationsstellen des Kupfers geöffnet und eine π -Koordinierung an die Dreifachbindung des Alkins ermöglicht. Diese Koordination erhöht die Acidität des terminalen Alkinprotons so weit, dass eine Deprotonierung mit einer Carbonatbase unter Bildung des σ -Acetylid-Kupfer Komplexes **G4** erfolgen kann. Dieser Schritt wird darüber hinaus durch eine elektrostatische Wechselwirkung des positiv geladenen Kupferkomplexes mit dem zweifach negativen Carbonat begünstigt. Die Propiolatbildung erfolgt im Anschluss durch einen elektrophilen Angriff des

Kohlenstoffdioxids am Acetylid unter Ausbildung des Übergangszustands **G_TS-CO₂**. Die Energiebarriere für diesen Schritt beträgt 15.6 kcal mol⁻¹ (für R = Phenyl) und stellt damit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Katalysezyklus dar (Tabelle 2). Die Berechnungen für den Übergangszustand des elektrophilen Angriffs zeigen dabei keinerlei Wechselwirkungen zwischen dem Kupferkomplex und dem CO₂, sodass keine Aktivierung des Kohlenstoffdioxids für die Carboxylierungsreaktion notwendig ist. Durch Freisetzung des Propiolats wird der aktive Katalysator zurückerhalten und der Katalysezyklus geschlossen.

Tabelle 2: Berechnete freie Energien (in kcal mol⁻¹) für die Cu-katalysierte Carboxylierung von Gooßen.^[106,112]

<i>Schritt</i>	<i>Substrat</i>	
	<i>1-Propin</i>	<i>Phenylacetylen</i>
G1	0.0	0.0
G2	10.2	11.3
G3	11.9	0.0
G_TS_H	11.0	8.8
G4	-19.6	-23.4
G_TS_CO₂	-4.1	-7.8
G5	-12.1	-11.8
Gesamt	-24.8	-25.4

3.5.4.6 Bewertung der Nachhaltigkeit

Münzmetall-katalysierte C-H-Carboxylierung von Alkinen und aciden (Hetero-)Aromaten bietet eine sehr attraktive Möglichkeit CO₂ unter sehr milden Bedingungen in organische Substrate einzubauen. Meist ist schon ein CO₂-Druck von einer Atmosphäre und Raumtemperatur ausreichend. Der große Vorteil dieser Reaktionen ist, dass C-H-Bindungen direkt carboxyliert werden können und dadurch keine Präfunktionalisierung der Substrate notwendig ist. Zur Einleitung der CO₂-Insertion erfordern diese Umsetzungen jedoch eine Deprotonierung des aciden Protons durch den Einsatz einer Base. Zudem wird für die Bereitstellung einer thermodynamischen Triebkraft eine Stabilisierung des Carboxylierungsprodukts als Carboxylat benötigt. Dies macht jedoch eine Hydrolyse des Carboxylats nach der Reaktion erforderlich, was zur Bildung eines Abfallsalzes führt und die Atomökonomie dieser Transformation schmälert. Jedoch ist dieser Nachteil nicht intrinsisch und könnte durch eine geeignete, abfallfreie Derivatisierung des Carboxylats unter Freisetzung der Base überkommen werden.

3.5.5 Übersicht zur Nachhaltigkeit der Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung mit CO₂

Die Evaluierung zur Nachhaltigkeit der voran vorgestellten Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung mit CO₂ wird in Tabelle 3 nochmals zur Übersicht zusammengefasst. Es wird ersichtlich, dass alle Methoden, abgesehen von Carbonylierungen mit CO₂, eine geringe Atomökonomie aufweisen. Dies resultiert jeweils aus der Verwendung stöchiometrischer Reduktionsmittel oder aber Base, wodurch die Produkte als Carboxylate erhalten werden und eine nachfolgende Hydrolyse erfordern. Zudem fällt bei den Carboxylierungen von C-M-Bindungen ein weiteres Äquivalent an Salzabfall durch die Abspaltung des Borats bzw. des (Pseudo-)halogenids an.

Tabelle 3: Evaluierung der vorgestellten Reaktionskonzepte zur Nutzung von CO₂ als C1-Baustein.

Reaktionskonzept	hohe Atomökonomie	kein Reduktionsmittel	keine Prä- funktionalisierung	keine Base	Produkt als freie Säure
C-C-Bindungsknüpfung mit CO₂					
Carboxylierung von C-M-Bindungen					
C-B(OR) ₂	✗	✓	✗	✗	✗
C-X	✗	✗	✗	✓	✗
Red. Carboxyl. von Alkinen/Alkenen	✗ ^[a]	✗ ^[a]	✗	✓	✗ ^[a]
Carbonylierung mit CO₂	✓ ^[b]	✗ ^[c]	✗	✓	- / ✓
Carboxylierung von C-H-Bindungen mit Münzmetallen	✗	✓	✓	✗	✗

[a] Ausnahmen bei der Lactonisierung. [b] Wasserstoff wird bei der Betrachtung der Atomökonomie nicht mit einbezogen, da es einfach recycelbar ist. [c] Verwendung von Wasserstoff als Reduktionsmittel wird positiv bewertet, da es ein „grünes“ Reduktionsmittel ist und zu keiner Abfallbildung führt.

3.6 Reaktionskonzepte zur C-N- und C-O-Bindungsknüpfung mit CO₂

Neben den unter Abschnitt 3.5 vorgestellten Methoden zur Nutzung von CO₂ in C-C-Bindungsknüpfungen, kann dieses auch zur Konstruktion neuer C-N- und C-O-Bindungen genutzt werden. Die wichtigsten Konzepte hierzu werden nachfolgend vorgestellt und hinsichtlich ihrer Nachhaltigkeit evaluiert.

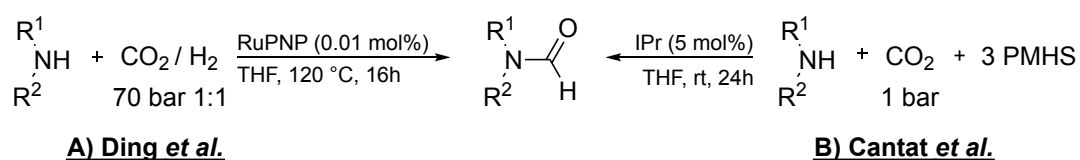
3.6.1 Formylierung und Methylierung von Aminen mit CO₂

Katalytische, reduktive Formylierungen und Methylierungen von Aminen mit CO₂ sind Beispiele für kooperative Effekte bei der Aktivierung von Kohlenstoffdioxid.^[22] Durch die Koordination des Amins an das CO₂ *via* Carbamatbildung wird die Aktivierungsenergie für die reduktive Deoxygenierung abgesenkt und damit die Reduktion des CO₂ durch den eigentlichen Katalysator erleichtert. Diese Transformation präsentiert dabei einen diagonalen Ansatz zur CO₂-Nutzung, d.h. es wird gleichzeitig eine neue C-N-Bindung geknüpft und durch eine Reduktion des CO₂ wird Energie im Molekül gespeichert.^[22,114,115]

3.6.1.1 Formylierung von Aminen mit CO₂

Die erste homogen-katalytische *N*-Formylierung von Dimethylamin unter Verwendung von CO₂ und H₂ wurde im Jahre 1970 von Haynes *et al.* vorgestellt.^[116] In den folgenden Jahrzehnten wurden eine Reihe, meist Ru-katalysierter, Protokolle zur *N*-Formylierung vorgestellt. Diese beschränkten sich jedoch in der Regel auf die Synthese von DMF.^[117–123] Die erste breit anwendbare Methode unter Verwendung eines Ru-Pincer-Komplexes wurde von Ding *et al.* publiziert (Schema 21 A).^[124] Die Arbeitsgruppen von Beller und Milstein konnten zudem zeigen, dass kostengünstige Fe- und Co-Katalysatoren ebenfalls eine hohe Aktivität für die *N*-Formylierung zeigen.^[116,125–128]

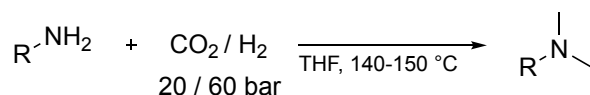
Eine organokatalytische Variante dieser Reaktion unter Einsatz von 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) als Katalysator und von Phenylsilan als Reduktionsmittel konnte von Cantat und Mitarbeitern im Jahr 2012 vorgestellt werden.^[114] Ein verbessertes Protokoll mit 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylid (IPr) als Katalysator erlaubt eine Umsetzung bereits bei Raumtemperatur und die Verwendung von PHMS (Polymethylhydrosiloxan), einem Nebenprodukt der Siliconindustrie (Schema 21 B).^[129]



Schema 21: Katalytische Formylierungen von Aminen mit CO₂.^[124,129]

3.6.1.2 Methylierung von Aminen mit CO₂

Statt die Reaktion auf Stufe des Formamids zu stoppen, kann auch eine weiterführende Reduktion zur Methylierung von Aminen genutzt werden. Pionierarbeiten auf diesem Gebiet wurden durch die Arbeitsgruppe von Alfons Baiker durchgeführt.^[130] Sie beschrieben die Überführung eines Gasgemisches aus NH₃, CO₂ und H₂ mittels eines heterogenen Cu/Al₂O₃-Katalysators bei sehr hohen Temperaturen (240-280 °C) in eine Mischung aus Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin. Durch den Einsatz von Silanen als Reduktionsmittel konnten die Arbeitsgruppen von Cantat und Beller im Jahr 2013 jeweils breit anwendbare Methoden vorstellen, die die Methylierung einer Vielzahl an aliphatischen und aromatischen Aminen erlaubt.^[131,132] Cantat und Mitarbeiter setzten dabei einen NHC-Zn-Katalysator ein, die Gruppe von Beller einen Ru-Katalysator in Gegenwart von BuP(Ad)₄. Wenig später entwickelte die Gruppe von Thibault Cantat zudem eine metallfreie Variante unter Einsatz von Verkades Base als Organokatalysator und 9-Borabicyclo(3.3.1)nonan (9-BBN) als Reduktionsmittel.^[133] Noch im selben Jahr konnten die Gruppen von Beller und Klankermayer nahezu zeitgleich jeweils eine Methode zur Methylierung von Aminen mit CO₂ und molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel vorstellen (Schema 22).^[134,135] Beide Systeme basieren dabei auf einem Ru-Katalysator in Gegenwart des Phosphanliganden Triphos.



Klankermayer et al.

R=Aryl
[Ru(triphos)(tmm)] (2.5 mol%)
HNTf₂ (5 mol%)

Beller et al.

R=Alkyl, Aryl
Ru(acac)₃/triphos (1 mol%)
MSA oder LiCl (1.5 mol%)

Schema 22: Ru/Triphos-katalysierte Methylierung von Aminen mit CO₂.^[134,135]

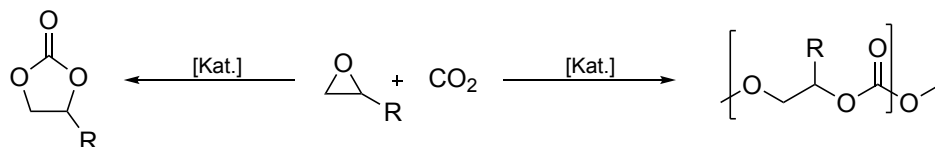
3.6.1.3 Bewertung der Nachhaltigkeit

Formylierungen und Methylierungen von Aminen mit CO₂ unter C-N-Bindungsknüpfung können durch die Aktivierung des CO₂ *via* einer Carbamatbildung bereits bei sehr milden Bedingungen ablaufen. Jedoch muss in diesen Fällen auf Silane oder Borane als Reduktionsmittel zurückgegriffen werden, was zu der Bildung stöchiometrischer Mengen an Abfall und somit zu einer geringen Atomökonomie führt. Eine deutliche größere Nachhaltigkeit weisen demgegenüber Reaktionen unter Einsatz von Wasserstoff als Reduktionsmittel auf, auch wenn hierbei deutlich höhere Reaktionstemperaturen notwendig sind.

3.6.2 Synthese cyclischer Carbonate und Carbamate

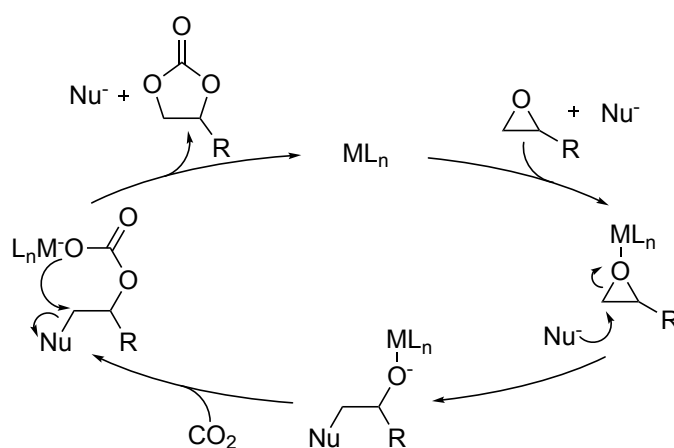
3.6.2.1 Umsetzungen von Epoxiden und Aziridinen

In den 1970er und 80er Jahren gelang es Inoue und Mitarbeitern Epoxide in Gegenwart geeigneter Katalysatoren mit CO₂ umzusetzen, wobei in Abhängigkeit vom eingesetzten Katalysator und den Reaktionsbedingungen entweder cyclische Carbonate oder Polyalkylencarbonate entstehen (Schema 23).^[136–139]



Schema 23: Umsetzung von Epoxiden mit CO₂ zu cyclischen Carbonaten oder Polyalkylencarbonaten.

Es wurden mittlerweile eine Vielzahl an Lewis-aciden Metallen als Katalysator für diese Transformation getestet, wobei insbesondere Al, Cr, Mn, Co, Mg und Fe in Kombination mit Salen-, Phenolat- oder Porphyrinliganden untersucht wurden.^[140–142] Zudem kann häufig eine Steigerung der Aktivität durch den Zusatz von Lewis-basischen Verbindungen wie Onium-Salzen als Cokatalysator erzielt werden.^[141,143] Mechanistisch verläuft diese Reaktion über die Koordination des Lewis-Säure-Katalysators an das Sauerstoffatom des Epoxids, gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Cokatalysators, der zur Ringöffnung des Epoxids führt (Schema 24). Nach CO₂-Insertion und Cyclisierung wird das Nukleophil wieder freigesetzt.



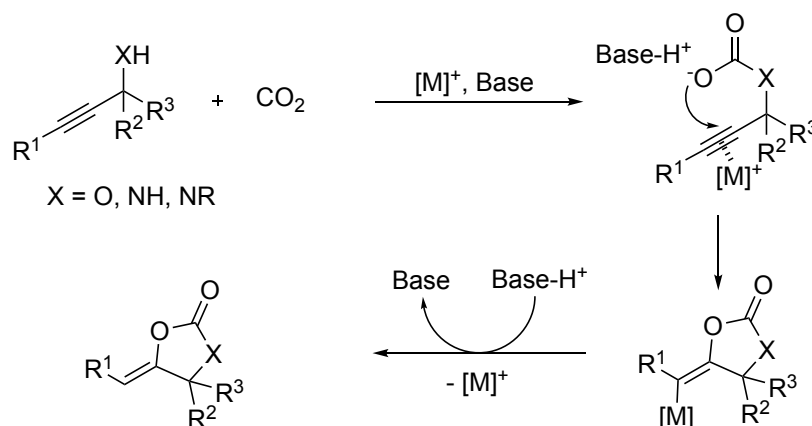
Schema 24: Genereller Mechanismus für die Cycloaddition von CO₂ mit Epoxiden.

Analog zur Umsetzung von Epoxiden lassen sich auch Aziridine mit CO₂ umsetzen und somit zur Darstellung von Oxazolidinonen nutzen.^[144–146]

3.6.2.2 Umsetzungen von Propargylalkoholen und -aminen sowie Alkinylanilinen mit CO₂

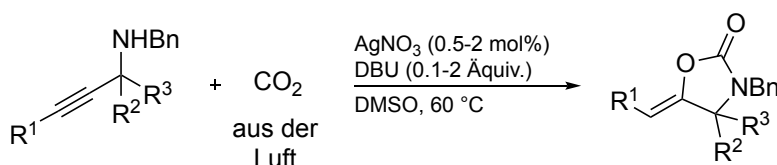
Cyclische Carbonate und Carbamate lassen sich durch Umsetzung von Propargylalkoholen bzw. -aminen mit CO₂ darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Metallen

(u.a. Cu, Au, Pd etc.) in der Lage sind diese Reaktion nach dem in Schema 25 gezeigten Mechanismus zu katalysieren.^[147] Als besonders geeigneter Katalysator für diese Transformation hat sich Silber erwiesen. So konnten Yamada und Mitarbeiter im Jahr 2007 eine Ag-katalysierte Cyclisierungen von Propargylalkoholen in Gegenwart von DBU unter milden Bedingungen entwickeln und kurz darauf auch eine Ag-katalysierte Cyclisierungen von Propargylaminen.^[148,149]



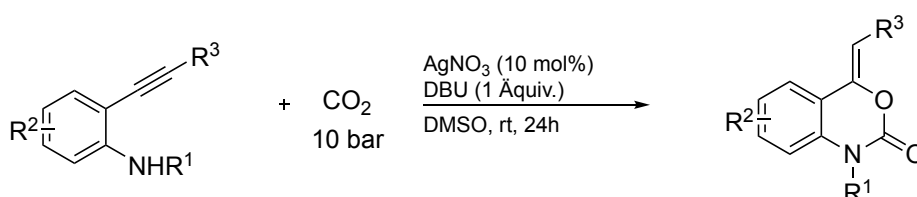
Schema 25: Genereller Mechanismus für die Übergangsmetall-katalysierte Cyclisierung von Propargylalkoholen und -aminen mit CO₂.

Die Umsetzung mit Propargylaminen weist dabei eine erstaunlich hohe Effizienz bei der Fixierung von CO₂ auf. So konnten Yoshida und Mitarbeiter im Jahr 2012 demonstrieren, dass eine entsprechende Carbamatsynthese unter Verwendung von atmosphärischem CO₂ möglich ist. Dies ist angesichts eines Atmosphärenanteils von lediglich 0.04% CO₂ erstaunlich effektiv (Schema 26).^[150]



Schema 26: Cyclisierung von Propargylaminen mit atmosphärischem CO₂.^[150]

Analog zu der Cyclisierung von Propargylaminen lassen sich auch *ortho*-Alkinylaniline in Gegenwart von Ag-Katalysatoren zu den korrespondierenden Benzoxazin-2-onen umsetzen (Schema 27).^[151]



Schema 27: Ag-katalysierte Cyclisierung von *ortho*-Alkinylanilinen zu Benzoxazin-2-onen.^[151]

3.6.2.3 *Bewertung der Nachhaltigkeit*

Umsetzungen von Epoxiden und Propargylalkoholen bzw. der jeweiligen Stickstoffanaloga unter C-O- bzw. C-N-Bindungsknüpfung laufen sehr bereitwillige und meist bei milden Temperaturen ab, da die eingesetzten Substrate elektronenreich bzw. energetisch hochliegend sind, sodass diese sehr einfach CO₂ in Form von Carbamaten oder Carbonaten binden und dadurch für die weitere Reaktion aktivieren können. Diese Reaktionen weisen in der Regel eine sehr hohe Atomökonomie auf, da sie weder ein Reduktionsmittel noch stöchiometrische Mengen an Base (bis auf einige Umsetzungen von Propargylaminen) benötigen. Letztlich stammt die benötigte Energie dieser Transformationen aus den Substraten, die entsprechend energieintensiv in ihrer Herstellung sind.

3.7 Die Chemie der Alkine

3.7.1 Vorkommen von Alkinen

Die Anzahl natürlich vorkommender Alkine ist mit etwas mehr als 1 000 identifizierten Verbindungen recht gering.^[152,153] Diese liegen dabei häufig als Polyine vor und sind zum Teil auch physiologisch aktiv. Die erstmalige Isolierung eines Alkins aus der Natur wird auf das Jahr 1826 datiert und stellt die Gewinnung des Dehydromatricariaesters aus einer *Artemisia*-Spezies dar (Abbildung 7).^[154]

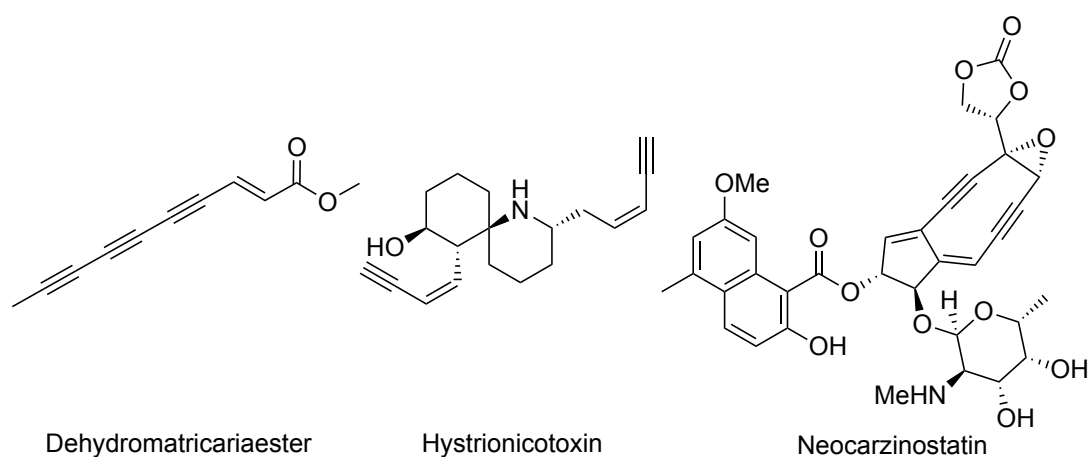


Abbildung 7: Beispiele für in der Natur vorkommende Alkine.

Weitere Vertreter natürlich vorkommender Alkine sind das Hystrionicotoxin, welches aus der Haut des Pfeilgiftfrosches isoliert werden kann und diesem als Verteidigungsgift dient, sowie das Neocarzinostatin, welches durch *Streptomyces carzinostaticus* produziert wird und zur Klasse der Endiin-Antibiotika zählt (Abbildung 7).^[152,155] Dieses hat eine antineoplastische Wirkung (wirksam gegen maligne Tumore) und wird u.a. seit 1996 in Japan als Krebstherapeutikum eingesetzt.^[155]

Das Stukturmotiv der Dreifachbindung ist daneben auch in synthetischen Wirkstoffen zu finden, da sich hierdurch eine höhere Bioverfügbarkeit, eine gesteigerte Aktivität oder eine geringere Toxizität erzielen lässt (Abbildung 8).^[152]

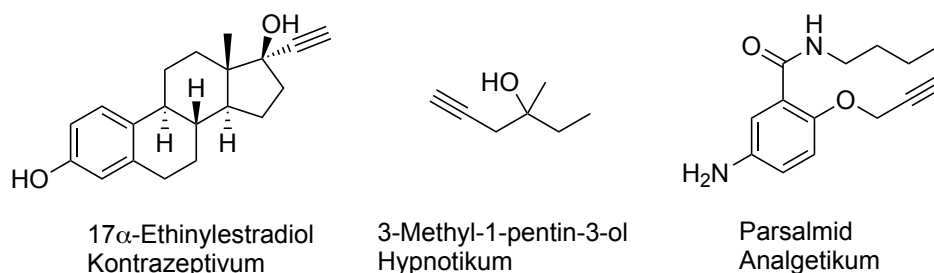


Abbildung 8: Beispiele für das Vorkommen von Dreifachbindungen in Wirkstoffen.

So wird beispielsweise Ethinylestradiol in der Antibabypille zur Empfängnisverhütung eingesetzt, da es im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Hormonen eine deutlich gesteigerte Wirksamkeit aufweist.^[152] Weitere Beispiele sind das 3-Methyl-1-pentin-3-ol, welches ein in den USA gebräuchliches, rezeptfreies Schlafmittel ist, oder das Parsalimid, welches eine Propargylether-Einheit in sich trägt und als Analgetikum Anwendung findet.^[152,156]

3.7.2 Physikalische und chemische Eigenschaften der Alkine

Alkine besitzen das charakteristische Strukturmerkmal der Dreifachbindung und bilden eine homologe Reihe nach der allgemeinen Summenformel C_nH_{2n-2} , wobei Ethin (Acetylen) mit $n = 2$ den einfachsten Vertreter darstellt.^[152] Dieses weist die ungewöhnliche Eigenschaft auf, unter atmosphärischem Druck keinen Siedepunkt zu besitzen, sondern lediglich bei -84 °C zu sublimieren.^[152] Die höheren Homologe Propin (Sdp. -23.2 °C) und 1-Butin (Sdp. -8.1 °C) liegen unter Standardbedingungen ebenfalls noch als Gase vor, das 2-Butin (Sdp. 27 °C) und die weiteren Vertreter liegen dann in flüssiger Form vor.^[152]

Die chemischen Eigenschaften der Alkine werden maßgeblich durch die Dreifachbindung beeinflusst.^[152] Diese besteht neben der σ -Bindung, die sich aus der Überlappung zweier sp -Hybridorbitale an jeweils einem der Kohlenstoffe ergibt, noch aus zwei zueinander orthogonalen π -Bindungen, die eine zylindrische Elektronenverteilung um die C-C-Bindung zur Folge hat. Diese beiden π -Bindungen entstehen durch die Überlappung von jeweils zwei, zueinander orthogonalen p -Orbitalen eines Kohlenstoffatoms mit den p -Orbitalen des gegenüberliegenden Kohlenstoffs (Abbildung 9). Durch die sp -Hybridisierung der beiden Kohlenstoffe ergibt sich eine lineare Geometrie der Dreifachbindung mit einer C-C-Bindungslänge von 120.3 pm und einer C-H-Bindungslänge von 106.1 pm .^[152]

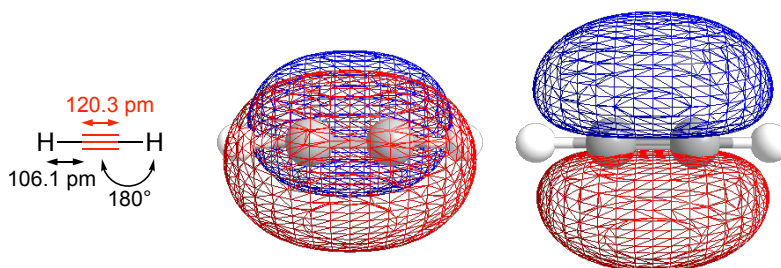


Abbildung 9: Geometrie der Dreifachbindung und Elektronenverteilung der HOMO-Orbitale im Acetylen.

Durch den hohen s -Charakter der sp -Hybridorbitale sind die darin befindlichen Elektronen nahe am Atomkern lokalisiert und führen zu einer hohen Dissoziationsenergie von 962 kJ mol^{-1} für die Dreifachbindung (vgl. C-C-Doppelbindung 682 kJ mol^{-1}).^[152] Eine weitere Folge dieser Hybridisierung ist die vergleichsweise hohe Acidität terminaler Alkine. So beträgt der

pK_s -Wert für Acetylen 25, wohingegen er bei Ethen im Bereich von 44 und für Ethan bei ca. 50 liegt (Abbildung 10).

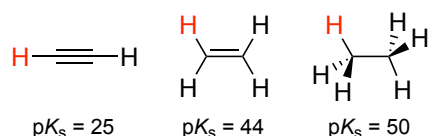
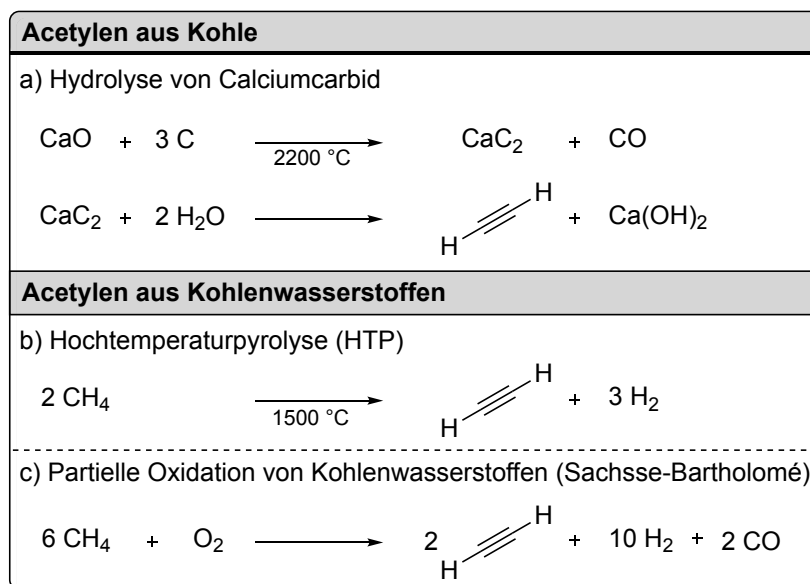


Abbildung 10: Vergleich der C-H-Aciditäten für Ethin, Ethen sowie Ethan.^[152]

3.7.3 Darstellung von Alkinen

3.7.3.1 Darstellung von Acetylen

Die Darstellung von Acetylen kann sowohl ausgehend von Kohle (bevorzugte Route in Osteuropa und Japan) als auch von Kohlenwasserstoffen (bevorzugt in den USA und Westeuropa) erfolgen.^[157] Die Syntheseroute basierend auf Kohle geht auf Friedrich Wöhler im Jahre 1862 zurück und stellt die erste großtechnische Synthese von Acetylen dar.^[158] Hierbei wird Calciumcarbid, das zunächst durch ein Lichtbogenverfahren im Carbidofen aus Calciumoxid und Koks gewonnen wird, mit Wasser hydrolysiert (Schema 28a).^[157] Als Nebenprodukt fällt Calciumhydroxid an, das thermisch regeneriert werden kann oder in der Baustoffindustrie Verwendung findet.

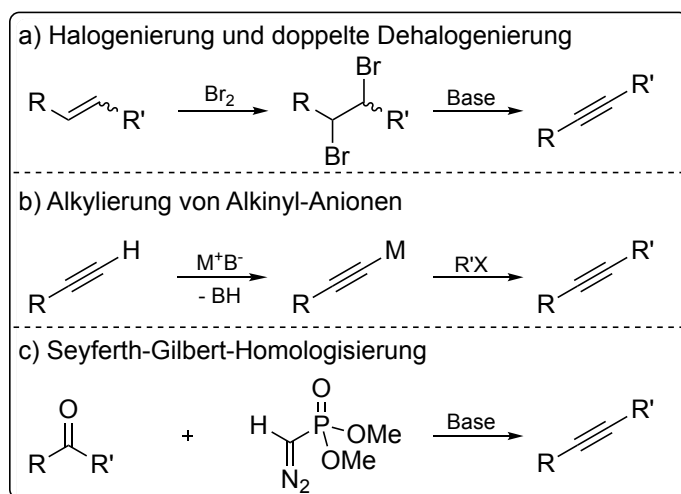


Schema 28: Industrielle Synthesen von Acetylen.

Die Darstellung von Acetylen aus Kohlenwasserstoffen kann einerseits durch eine Hochtemperaturpyrolyse (HTP) erfolgen, bei der beispielsweise Methan in einem elektrischen Lichtbogen mit Verweilzeiten von wenigen Millisekunden pyrolysiert wird (Schema 28b).^[157] Alternativ kann eine partielle Oxidation von Methan oder Leichtbenzin mit Sauerstoff erfolgen (Schema 28c).^[157] Durch Quenchen mit Wasser wird eine vollständige Verbrennung verhindert.

3.7.3.2 Darstellung höherer Alkine

Für die Synthese der höheren Homologe des Acetylens eignen sich insbesondere die nachfolgenden drei Syntheserouten (Schema 29). Die doppelte Dehalogenierung von vicinalen Dihalogenalkanen, die sich leicht durch Halogenierung der entsprechenden Alkene darstellen lassen, führt zu den gewünschten Alkinen (Schema 29a).^[152] Ebenso können Alkinyl-Anionen, die durch Deprotonierung terminaler Alkine mit einer starken Base (z.B. BuLi oder NaNH₂) erhalten werden, mit Alkylierungsreagenzien zu den entsprechenden internen Alkinen umgesetzt werden (Schema 29b).^[152] Eine weitere Möglichkeit bildet die Seyferth-Gilbert-Homologisierung, bei der Carbonylverbindungen basenvermittelt mit Dimethyl(diazomethyl)-phosphonat zu Alkinen umgesetzt werden (Schema 29c).^[159,160] Für basen-labile Substrate wie enolisierbare Aldehyde kann eine modifizierte Version, bekannt als Bestmann-Ohira Reaktion, eingesetzt werden.^[161,162]



Schema 29: Alkylsynthesen durch Dehalogenierung, Alkylierung oder Seyferth-Gilbert-Homologisierung.

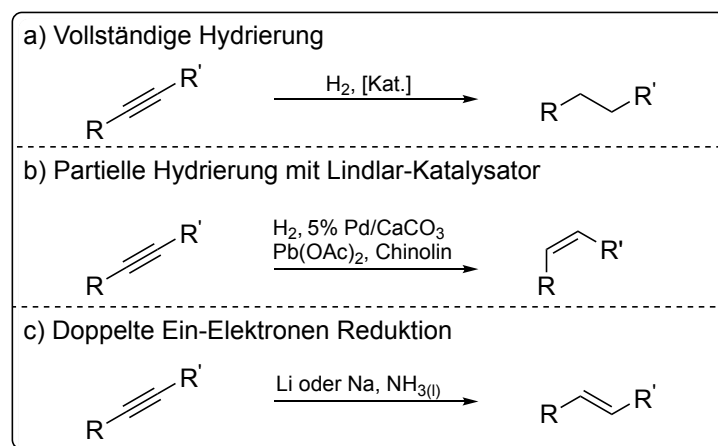
3.7.4 Typische Reaktivität von Alkinen

Alkine bieten die Möglichkeit diverser Funktionalisierungen und sind daher wertvolle Startmaterialien für die organische Synthesechemie. Im Folgenden sollen die klassischen Reaktivitäten von Alkinen vorgestellt werden.^[152,156,163]

3.7.4.1 Reduktion der Dreifachbindung

Alkine können in Gegenwart geeigneter Hydrierkatalysatoren, häufig Palladium oder Platin, unter einer Wasserstoffatmosphäre in die korrespondierenden Alkane überführt werden (Schema 30a). Durch Absenkung der Katalysatoraktivität mittels Inhibitoren lässt sich die Reaktion auf Stufe des Alkens anhalten, wobei durch die *syn*-Addition des Wasserstoffs selektiv das (*Z*)-Alken erhalten wird (Schema 30b). Ein typischer Katalysator für diese

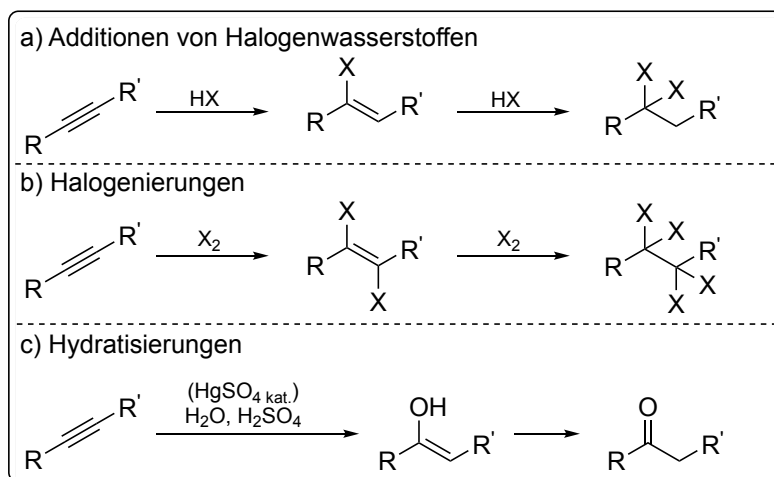
Umsetzung ist der Lindlar-Katalysator, bei dem Palladium auf CaCO_3 abgeschieden und dann mit Bleiacetat und Chinolin behandelt wird.^[164] Im Gegensatz dazu kann das (*E*)-Alken durch eine zweistufige Ein-Elektronen-Reduktion des Alkins mit Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak erhalten werden (Schema 30c).



Schema 30: Reduktionsreaktionen von Alkinen zu Alkenen und Alkanen.

3.7.4.2 Elektrophile Additionen

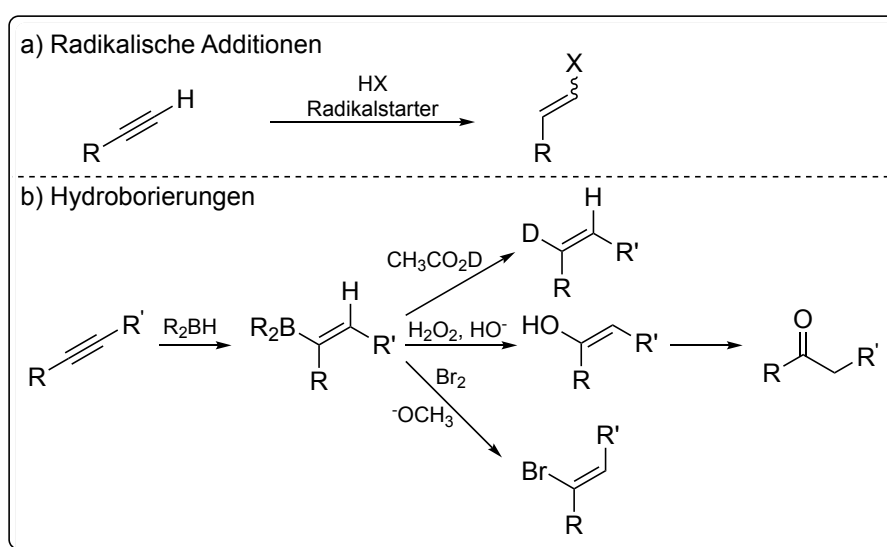
Durch die hohe Elektronendichte entlang der Dreifachbindung ist diese prädestiniert für Reaktionen unter elektrophile Angriff. Die Addition von Halogenwasserstoffen liefert Vinylhalogenide bzw. bei einem Überschuss an Halogenwasserstoff geminale Dihalogenide (Schema 31a). Ebenso können Halogene an eine Dreifachbindung addiert werden, wobei zunächst ein *trans*-Dihalogenid entsteht, das bei einem Überschuss an Halogen zum entsprechend vierfach-substituierten Alkan weiterreagieren kann (Schema 31b). Durch Hydratisierung der Dreifachbindung entsteht Markovnikov-selektiv das entsprechende Enol, das zum Keton tautomerisiert (Schema 31c). Die Hydratisierung kann bzw. muss im Fall von terminalen Alkinen durch Hg(II) -Ionen katalysiert werden.



Schema 31: Elektrophile Additionen an Dreifachbindungen.

3.7.4.3 *Anti-Markovnikov-Additionen*

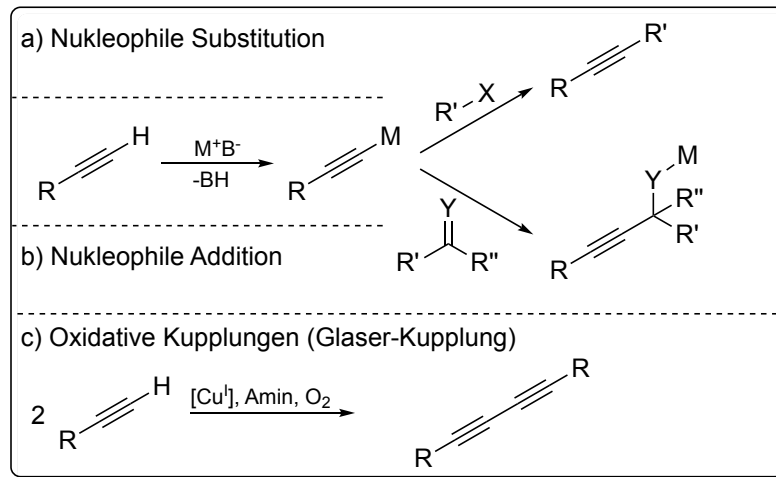
Die für gewöhnlich auftretende Markovnikov-Selektivität kann durch eine radikalische Addition von Halogenwasserstoffen an die Dreifachbindung umgekehrt werden (Schema 32a). Ebenfalls lassen sich durch eine Hydroborierung mit entsprechenden Nachfolgereaktionen selektiv die *anti*-Markovnikov Produkte herstellen (Schema 32b). Eine Protonierung des intermediären Borans resultiert in der Bildung des (*Z*)-Alkens, wohingegen die oxidative Aufarbeitung unter basischen Bedingungen die entsprechende Carbonylverbindung liefert. Im Fall von terminalen Alkinen wird hierbei der Aldehyd erhalten. Eine Zugabe von Brom führt zum entsprechenden bromierten Alken.



Schema 32: Additionen an die Dreifachbindung unter *anti*-Markovnikov Selektivität.

3.7.4.4 *Reaktionen von Alkynyl-Anionen*

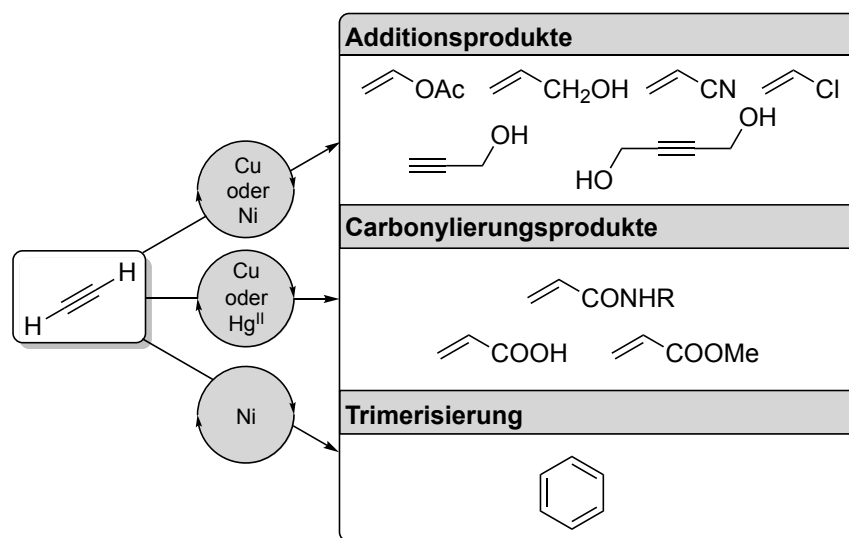
Terminale Alkine lassen sich durch starke Basen wie Organolithium- oder Grignardverbindungen deprotonieren und im Anschluss durch nukleophile Substitutions- oder Additionsreaktionen koppeln (Schema 33a und b). Unter oxidativen Bedingungen und in Gegenwart von Cu(I)-Salzen können terminale Alkine zu den entsprechenden symmetrischen Diinen dimerisiert werden (Schema 33c). Diese Umsetzung ist als Glaser-Kupplung bekannt.^[165]



Schema 33: Reaktionen terminaler Alkine via Alkynyl-Anionen.

3.7.4.5 Großtechnische Verwendung von Acetylen

Als Begründer der großtechnischen Acetylenchemie gilt Walter Reppe, der in den 30er und 40er Jahren des letzten Jahrhunderts als Angestellter der BASF eine Vielzahl industrieller Prozesse basierend auf Acetylen entwickelte (Schema 34).^[152,157,166–170] Beispiele hierfür sind zahlreiche Carbonylierungsreaktionen zur Herstellung von Acrylsäurederivaten sowie die Ni-katalysierte Trimerisierung zum Benzol. Bis in die 1960er Jahre hinein war Acetylen einer der bedeutendsten Ausgangsstoffe der chemischen Industrie. Obwohl die meisten dieser Verfahren aufgrund des Wandels der Rohstoffbasis in der chemischen Industrie von Kohle hin zu Erdöl und den damit billig verfügbaren Alkenen (Ethen, Propen, Butadien) mittlerweile abgelöst wurden, wird u.a. 1,4-Butindiol, eine Vorstufe des industriell wichtigen Zwischenprodukts 1,4-Butandiol, nach wie vor über die Reppe-Chemie durch eine Cu-katalysierte Addition von Formaldehyd an Acetylen dargestellt.



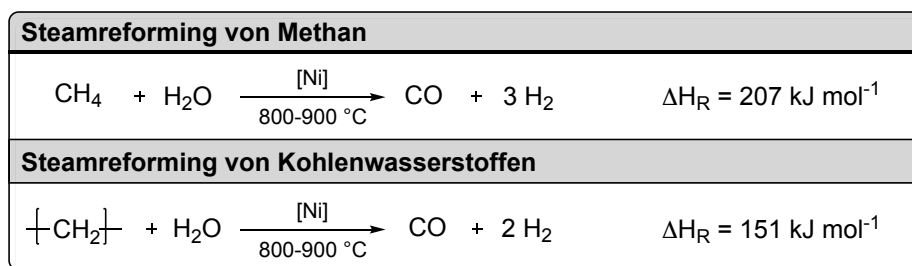
Schema 34: Beispiele für Reppe-Synthesen in der chemischen Industrie.

3.8 Hydrierungen

Hydrierungen zählen zu den fundamentalen Umsetzungen in der organischen Chemie und werden sowohl im Labor wie auch im industriellen Maßstab intensiv genutzt.^[171,172] Hierbei stellt Wasserstoff (H_2) das atomökonomischste Reduktionsmittel dar und ist sowohl aus ökonomischer wie auch ökologischer Sicht Reduktionen mit stöchiometrischen Mengen an Hydrid-Reagenzien wie $LiAlH_4$ oder $NaBH_4$ deutlich überlegen.^[173]

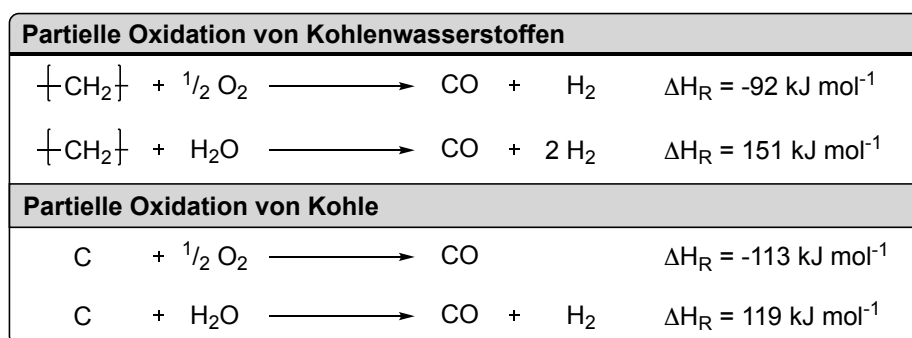
3.8.1 Darstellung von Wasserstoff

Die Gewinnung von Wasserstoff kann entweder aus fossilen Rohstoffen oder durch eine elektrolytische Spaltung von Wasser erfolgen, wobei Erdgas (48%) und Erdöl (30%) die mit Abstand größte Rohstoffbasis bilden.^[174] Die Darstellung von Wasserstoff aus fossilen Rohstoffen erfolgt analog der Synthesegasherstellung über das Steamreforming oder die partielle Oxidation. Ersteres ist ein in der Regel allotherm geführter Prozess, bei dem Methan oder Leichtbenzin an einem Ni-Katalysator mit Wasserdampf gespalten werden (Schema 35).^[157]



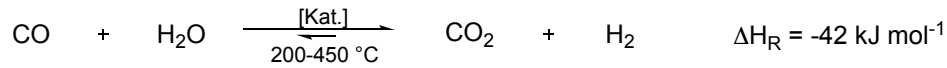
Schema 35: Herstellung von Wasserstoff durch Steamreforming von Methan oder Kohlenwasserstoffen.

Bei der partiellen Oxidation werden hauptsächlich Schweröle oder Destillationsrückstände in einer nicht-katalytischen Reaktion umgesetzt. Dieser Prozess wird autotherm durchgeführt, die benötigte Prozessenergie wird also durch teilweise Verbrennung des Feeds bereitgestellt. Für diesen Prozess kann auch Kohle als Rohstoff eingesetzt werden (Schema 36).^[157]



Schema 36: Herstellung von Wasserstoff durch partielle Oxidation von Kohlenwasserstoffen oder Kohle.

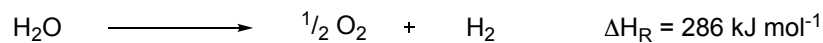
Zur Steigerung der Wasserstoffausbeute wird das Reaktionsgas im Anschluss an die beiden Prozesse entsprechend der Wassergas-Shift-Reaktion einer CO-Konvertierung unterworfen (Schema 37).



Schema 37: CO-Konvertierung entsprechend des Wassergas-Shift-Gleichgewichts.

Das gebildete Kohlenstoffdioxid wird im Anschluss durch Absorption in einer wässrigen Aminlösung abgetrennt und Reste an nicht umgesetztem Kohlenmonoxid werden durch eine Methanisierung entfernt. Dies geschieht über die Rückreaktion des Steamreforming-Prozesses (vgl. Schema 35) bei niedrigen Temperaturen, sodass das Gleichgewicht weit auf der linken Seite liegt. Durch diese Aufarbeitungsschritte kann Wasserstoff mit einer Summenkonzentration an CO₂ und CO von unter 10 ppm erhalten werden.^[157]

Eine Route zur Darstellung von Wasserstoff ohne den Einsatz fossiler Rohstoffe bietet die elektrolytische Spaltung von Wasser (Schema 38). Dessen Zersetzungsspannung liegt bei 1.23 V, zur Überwindung der Überspannung und des Ohmschen Widerstandes sind für einen technischen Betrieb allerdings Spannungen zwischen 1.7 und 2.1 V nötig.^[157] Von großem Vorteil bei diesem Verfahren ist die hohe Reinheit des gewonnenen Wasserstoffs von >99.8%.



Schema 38: Wasserstoffgewinnung durch elektrolytische Spaltung von Wasser.

Der Energiebedarf zur elektrolytischen Spaltung von Wasser beträgt zwischen 4.2 und 5.0 kWh Nm⁻³_{H₂}, sodass ein ökonomischer Betrieb nur bei Verfügbarkeit großer und günstiger Mengen an Strom möglich ist.^[157] Dies

ist z.B. bei starker Sonneneinstrahlung oder kräftigem Wind gegeben, wodurch sich viel Strom aus regenerativen Quellen gewinnen lässt. Die elektrolytische Wasserstoffgewinnung bietet daher großes Potential als

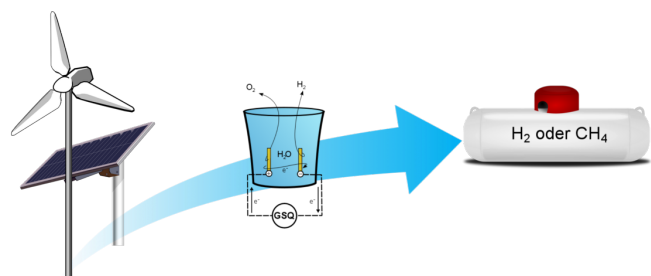


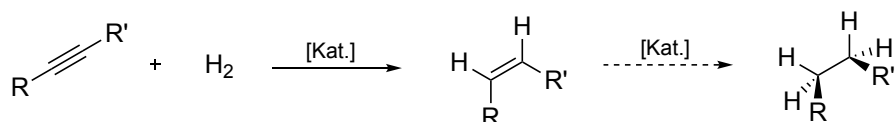
Abbildung 11: Schematische Darstellung von Power-to-Gas. (Windrad: XPosition, Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0)

Energiespeichertechnologie zu fungieren und die überschüssige Energie in Form von Wasserstoff bzw. bei nachgeschalteter Methanisierung als Methan zu speichern. Diese Technologie ist als *Power-to-Gas* bekannt und wird in diversen Demonstrationsanlagen für den kommerziellen Einsatz getestet (Abbildung 11).^[175] Durch die Einspeisung von Wasserstoff (max. 5%) bzw. bei Methanisierung von Methan in das deutsche Erdgasnetz lässt sich dieses

mit samt den vorhandenen Erdgasspeichern zur Speicherung des überschüssigen regenerativen Stroms nutzen. Verglichen mit den vorhandenen 0.04 TWh Speicherkapazität deutscher Pumpspeicherkraftwerke, die sich für eine kurzfristige Energiespeicherung eignen, bietet das Erdgasnetz mit einer Speicherkapazität von 217 TWh ein enormes Speicherpotential, insbesondere auch für eine längerfristige Speicherung.^[176]

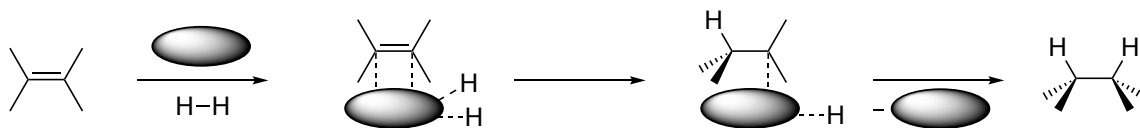
3.8.2 Katalytische Hydrierung von C-C-Doppel- und C-C-Dreifachbindungen

Nahezu alle Kohlenstoffdoppel- und Dreifachbindungen lassen sich durch eine katalytische Hydrierung in quantitativen oder nahezu quantitativen Ausbeuten in die korrespondierenden gesättigten Verbindungen überführen, wobei in der Regel eine *syn*-Addition des Wasserstoffs erfolgt (Schema 39).^[28] Häufig sind bereits milde Bedingungen, also Raumtemperatur und Drücke knapp über Raumdruck, ausreichend. Bei der Auswahl der Katalysatoren kann sowohl auf homogene (z.B. Wilkinson Katalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) als auch auf heterogene Katalysatoren (z.B. Raney-Nickel, Pd/C, Platinmetall-Oxide) zurückgegriffen werden. Erstere bieten eine höhere Selektivität sowie eine höhere Toleranz gegenüber Katalysatorgiften. Heterogene Katalysatoren ermöglichen demgegenüber eine einfache Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch, was sie für industrielle Einsatzzwecke prädestiniert. Alkine weisen aufgrund ihrer stärkeren Koordination an den Katalysator häufig eine höhere Reaktivität auf, wodurch eine selektive Reduktion von Alkinen zu Alkenen ermöglicht wird (vgl. 3.7.4.1).



Schema 39: Katalytische Hydrierung von C-C-Doppel- und Dreifachbindungen.

Der heute akzeptierte Mechanismus, wenn auch noch nicht in Gänze verstanden, für die heterogen katalysierte Hydrierung wurde bereits 1934 von Horiuti und Polanyi postuliert (Schema 40).^[177] Der Katalysatorpartikel adsorbiert sowohl die ungesättigte Verbindung als auch ein Molekül Wasserstoff, wobei eine Dissoziation des Wasserstoffmoleküls auftritt. Im Anschluss wird zunächst ein Wasserstoffatom auf die Doppelbindung unter Bildung eines Alkyl-Radikals übertragen. Durch Kombination des Alkyl-Radikals mit einem weiteren Wasserstoffatom wird das Produkt gebildet und von der Katalysatoroberfläche freigesetzt.

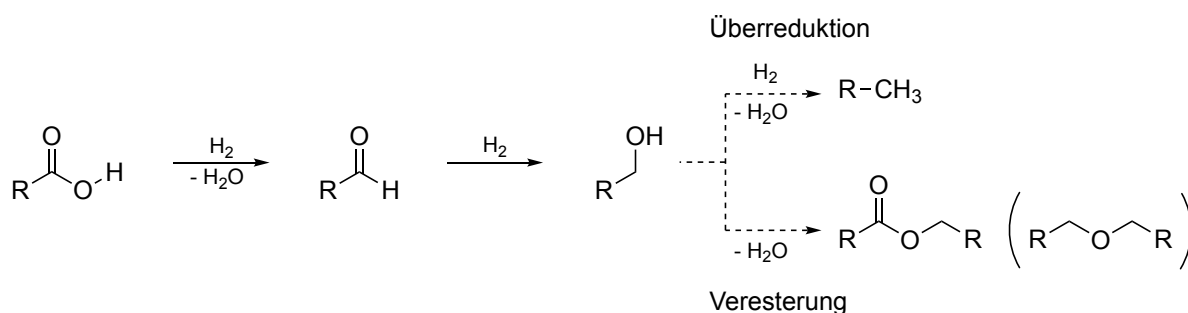


Schema 40: Genereller Mechanismus zur heterogenen Hydrierung nach Horiuti und Polanyi.^[28]

3.8.3 Katalytische Hydrierung von Carbonsäuren zu Alkoholen

Carbonsäuren sind kostengünstige und leicht verfügbare Ausgangsmaterialien für die chemische Synthese. Dies gilt insbesondere für Fettsäuren, die sich in großen Mengen aus nachwachsenden Rohstoffen gewinnen lassen.^[178] Daher wundert es nicht, dass die katalytische Hydrierung von Fettsäuren zu den entsprechenden Fettalkoholen einen industriell äußerst relevanten Prozess darstellt. Die Anfänge dieser Chemie gehen auf die Arbeiten von Schrauth und Normann zurück, die langkettige Carbonsäuren an Cu- oder Ni-Katalysatoren bei hohen Wasserstoffdrücken (>200 bar) und Temperaturen (>300 °C) reduzieren konnten.^[179,180]

Die katalytische Hydrierung von Carbonsäuren verläuft über die Zwischenstufe des Aldehyds, aus dem durch Addition eines weiteren Äquivalents Wasserstoff der Alkohol gebildet wird. Häufige Nebenprodukte dieser Umsetzung sind die korrespondierenden einfachen Kohlenwasserstoffe durch eine Überreduktion sowie Ester durch Reaktion des gebildeten Alkohols mit dem Startmaterial (Schema 41).^[173]

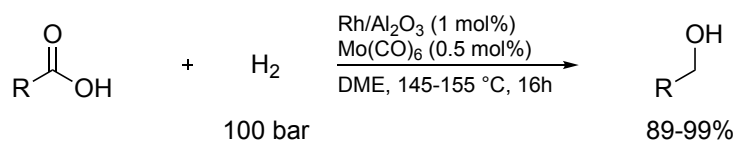


Schema 41: Chemoselektivität bei der Hydrierung von Carbonsäuren.^[173]

3.8.3.1 Bifunktionelle heterogene Katalysatoren zur Hydrierung von Carbonsäuren

Für eine katalytische Hydrierung von Carbonsäuren eignen sich, analog zur Ester- und Amidreduktion, insbesondere bifunktionelle Katalysatoren, welche durch eine Metall-Metall oder Metall-Support Wechselwirkung einen kooperativen Effekt erzielen.^[181] Eine erste intensive Untersuchung über synergistische Effekte aus der Kombination eines Metalls der Gruppe 8-10 sowie eines aus Gruppe 6 oder 7 wurde 1995 von Fuchikami und Mitarbeitern durchgeführt.^[182,183] Während für monometallische Systeme lediglich eine zu vernachlässigende Performance zu beobachten war, zeigte sich die Kombination eines Platinmetalls mit einem Metallcarbonyl aus Gruppe 6 oder 7 als äußerst aktiv. Die besten Ergebnisse wurde für die Kombination von Rh/Al₂O₃ mit Mo(CO)₆ bei 155 °C und einem Wasserstoffdruck von 100 bar erzielt (Schema 42). Analoge Beobachtungen über die Synergie von [Rh(acac)(CO)₂] mit Mo(CO)₆ konnte in der Arbeitsgruppe von Arno Behr gemacht

werden.^[184] Whyman und Mitarbeiter konnten später zeigen, dass die Katalyse auch für dieses System in heterogener Phase abläuft.^[185,186]



Schema 42: Bimetallische Hydrierung von Carbonsäuren nach Fuchikami et al.^[182]

Weitere häufig anzutreffende bimetalliche Systeme basieren auf Ru-Sn-Verbindungen oder aus Kombinationen von Ruthenium, Platin oder Palladium mit oxophilen Rhenium- oder Molybdän-Promotoren.^[187] So konnten Zhu und Mitarbeiter beispielsweise zeigen, dass ein Ru-Mo/ZrO₂ System gute Selektivität für die Hydrierung von Propansäure zu Propanol zeigt.^[188] Die Gruppen von Especel und Besson konnten zeigen, dass bimetalliche Systeme aus Pd/TiO₂, Pt/C oder Ru/C jeweils in Kombination mit Re-Promotoren hohe Aktivität und gute Selektivität für die Hydrierung von Bernsteinsäure zu 1,4-Butandiol aufweisen.^[189,190] Dagegen konnten Hardacre und Mitarbeiter demonstrieren, dass durch die Zugabe von Re zu einem Pt/TiO₂-Katalysator die Selektivität für die Alkoholbildung zwar abnimmt, jedoch eine deutliche Aktivitätssteigerung durch den Re-Promotor erzielt wird.^[191]

Für derartige Systeme wird postuliert, dass die oxophilen Promotoren an den Carbonylsauerstoff koordinieren und diesen somit aktivieren, während das jeweilige Platinmetall den Carbonylkohlenstoff koordiniert und für die Wasserstoffübertragung verantwortlich ist.^[187,188] Die Aktivierung der Carbonylgruppe kann allerdings auch durch eine Koordination an Lewis-acide Trägermaterialien wie TiO₂ erfolgen.^[192]

4 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war es, neue nachhaltige Konzepte für die Aktivierung von Kohlenstoffdioxid und dessen Derivate zu entwickeln. Insbesondere stand die Entwicklung neuer Reaktionen zur abfallfreien Nutzung von CO₂ als C1-Baustein in C-C-Bindungsknüpfern im Mittelpunkt, wobei durch den Einsatz von molekularem Wasserstoff als „grünem“ Reduktionsmittel eine abfallfreie Derivatisierung der dargestellten Carboxylate ermöglicht werden sollte.

Die erste Zielsetzung dieser Doktorarbeit war die Entwicklung einer Einschlebung von CO₂ in nicht-präfunktionalisierte Substrate durch eine katalytische C-H-Carboxylierung. Zur Bereitstellung einer thermodynamischen Triebkraft muss diese Einschlebung in Gegenwart einer Base ablaufen, die das Produkt als Carboxylat stabilisiert. Der Schlüssel zu einer nachhaltigen Nutzung von CO₂ als C1-Baustein besteht in einer nachfolgenden abfallfreien Derivatisierung der anfallenden Carboxylate. Hierzu sollte eine katalytische Hydrierung entwickelt werden, die eine Reduktion des Carboxylats zum Alkohol unter Freisetzung der Base ermöglicht, sodass diese recycelt werden kann. Die große Herausforderung bei der Realisierung dieser Strategie bestand in den gegenläufigen thermodynamischen Anforderungen der beiden Reaktionsschritte. Die Base muss einerseits eine ausreichende Basizität besitzen, um die Carboxylierung des Alkyls durch dessen Deprotonierung einzuleiten. Gleichzeitig muss sie aber möglichst schwach sein, damit das anfallende Carboxylat eine geringe thermodynamische Stabilität besitzt und eine Hydrierung erlaubt.

Im Anschluss sollte die industrielle Anwendbarkeit dieser Strategie zur abfallfreien Nutzung von CO₂ als C1-Baustein anhand der Entwicklung einer neuartigen Syntheseroute zur Darstellung der Grundchemikalie 1,4-Butandiol demonstriert werden. Im Rahmen einer Forschungs Kooperation mit der *BASF SE* sollte hierzu Acetylen in Gegenwart einer Base mit CO₂ zweifach katalytisch C-H-carboxyliert werden. Durch eine nachfolgende abfallfreie Reduktion des Acetylendicarboxylats sollte das Zielprodukt 1,4-Butandiol unter Freisetzung der Base erhalten werden.

Neben dieser direkten Nutzung von CO₂ galt es auch eine indirekte Aktivierung durch die Nutzung von Kohlen säurederivaten in nachhaltigen Transformationen zu untersuchen. Hierzu sollte eine basenkatalysierte Addition von Dialkylcarbonaten an terminale Alkine entwickelt werden, um somit einen neuen und stereoselektiven Zugang zu biologisch aktiven (*E*)- β -Alkoxyacrylaten mit maximaler Atomökonomie zu schaffen.

Aufbauend auf den Erfahrungen zur katalytischen Hydrierung von Carbonsäurederivaten aus den vorangegangenen Arbeiten sollte im Anschluss eine reduktive Veretherung von Fettsäuren bzw. Fettsäureestern in Gegenwart einfacher Alkohole mit molekularem Wasserstoff als abfallarmem und kostengünstigem Reduktionsmittel entwickelt werden. Die Zielsetzung bestand in der Schaffung eines neuen Zugangs zu industriell bedeutsamen, langkettigen unsymmetrischen Alkylethern, ausgehend von nachwachsenden Rohstoffen. Das Reaktionssystem sollte insbesondere auch in der Lage sein, Gemische aus Fettsäuren/-estern und auch Triglyceride selbst umzusetzen und somit in einheitliche Produkte zu überführen.

Zum Schluss sollten in einem unabhängigen Teilprojekt die gesammelten Erfahrungen zur Aktivierung von Carbonsäurederivaten zur Entwicklung einer milden und minutenschnellen Verseifung aromatischer Amide genutzt werden. In Kombination mit der in unserem Arbeitskreis zuvor entwickelten katalytischen Methode zur *ortho*-C-H-Nitrierung (hetero-)aromatischer 8-Aminochinolinderivate sollte dies eine einfache Abspaltung der dirigieren Amidgruppe und eine nachfolgende Funktionalisierung des Carboxylats ermöglichen.

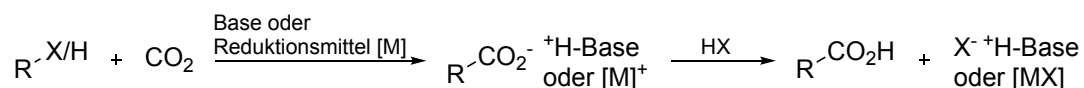
5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Katalytische C-H-Hydroxymethylierung von Alkinen

Die in den Kapiteln 5.1.2 und 5.1.3 vorgestellten Ergebnisse zur Reaktionsentwicklung der Carboxylierung wie auch der Ammoniumcarboxylathydrierung wurden zu gleichen Teilen und in enger Zusammenarbeit mit Herrn Eugen Risto erarbeitet. Teile der hier gezeigten Ergebnisse finden sich aus diesem Grund bereits in der Dissertationsschrift von Herrn Risto.^[193] Die Reaktionsoptimierung des finalen Carboxylierungssystems mit Cu/BPhen sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite der Carboxylierung erfolgten hingegen durch mich alleine. Bei der Isolierung der hydroxymethylierten Verbindungen sowie den Untersuchungen zur Anwendungsbreite der Ammoniumcarboxylathydrierung war mit Herr Krause behilflich.

5.1.1 Hintergrund und geplante Synthesestrategie

Nahezu alle bekannten Strategien zur C-C-Bindungsknüpfung mit CO₂ als C1-Baustein erfordern präfunktionalisierte Substrate wie Organometallverbindungen oder Arylhalogenide und/oder den Einsatz stöchiometrischer Mengen an Reduktionsmittel oder Base (vgl. 3.5). Dies führt nach Hydrolyse der Carboxylate zwangsläufig zu einer Bildung stöchiometrischer Mengen an Abfallsalz und somit zu einer sehr geringen Atomökonomie (Schema 43).



Schema 43: Klassische Carboxylierungen unter Verwendung einer Base oder eines Reduktionsmittels [M].

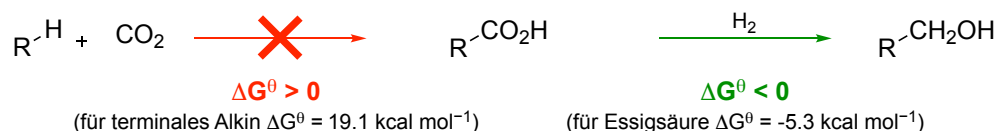
Eine nachhaltige Syntheseroute für die Nutzung von CO₂ als C1-Baustein muss demzufolge zwei grundlegende Bedingungen erfüllen:

- Eine direkte C-H-Carboxylierung
- Keine Bildung von Abfallsalzen

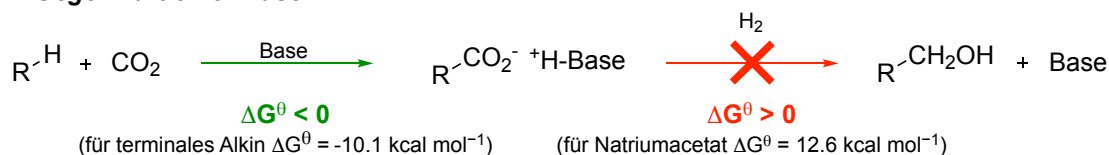
Thermodynamisch ist die Insertion von CO₂ in eine C-H-Bindung unter Bildung der freien Säure allerdings unvorteilhaft (für terminale Alkine: $\Delta G^0 = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) (Schema 44).^[194] Erst in Anwesenheit einer Base und der damit einhergehenden Bildung des stabileren Carboxylats ergibt sich eine thermodynamische Triebkraft für diese Reaktion (für terminale Alkine: $\Delta G^0 = -10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[194] Nachfolgende Aufarbeitungsschritte des resultierenden Carboxylats, wie eine Hydrolyse oder eine Veresterung *via* nukleophiler Substitution, führen allerdings unweigerlich zur Bildung eines Abfallsalzes. Wünschenswert wäre demgegenüber

ein nachfolgender Hydrierungsschritt des Carboxylats. Hierbei würde die entsprechende hydroxymethylierte Verbindung (R-CH₂OH) sowie die freie Base erhalten werden. Jedoch ist im Gegensatz zur Hydrierung einer freien Carbonsäure (für Essigsäure: $\Delta G^\ominus = -5.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) die Hydrierung eines Carboxylats (für Natriumacetat: $\Delta G^\ominus = 12.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) thermodynamisch unvorteilhaft und scheint damit nicht realisierbar.*

In Abwesenheit einer Base



In Gegenwart einer Base

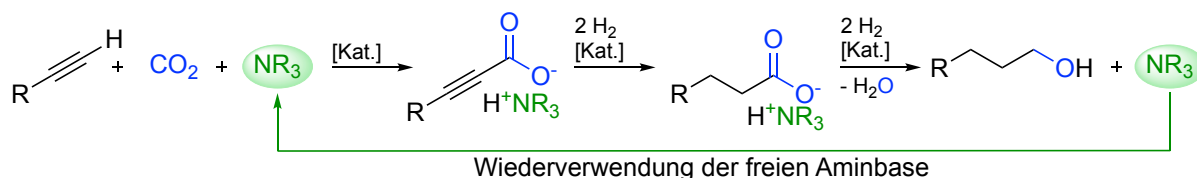


Schema 44: Thermodynamische Verhältnisse der CO₂-Insertion in C-H-Bindungen.^[27,194]

Trotz dieser scheinbar unüberwindbaren thermodynamischen Hürde hatten wir das ambitionierte Ziel vor Augen, eine nachhaltige und atomökonomische Synthesestrategie zur Nutzung von CO₂ als C1-Baustein zu entwickeln. Aufgrund der vergleichsweise hohen Acidität des terminalen Protons (vgl. 3.7.2) stellen terminale Alkine ein geeignetes Modellsubstrat zur Identifizierung einer milden Aminbase für die C-H-Carboxylierung dar. Zudem kann im Anschluss an die Carboxylierung eine Decarboxylierung des Produkts durch eine Hydrierung der Dreifachbindung des Propiolats verhindert werden. Nach unserer Vision sollte die Koordination eines hochaktiven Münzmetallkatalysators an ein terminales Alkin dieses derart stark acidifizieren können, dass eine Deprotonierung des terminalen Protons bereits mit einer schwachen Aminbase wie etwa Triethylamin ermöglicht wird. Dass eine solche Aktivierung möglich ist, zeigt beispielsweise die Sonogashira-Reaktion terminaler Alkine mit Aminbasen wie Piperidin.^[195] Nach der Insertion von CO₂ in die Metall-Kohlenstoffbindung würde in diesem Fall ein Ammoniumpropiolat als Carboxylierungsprodukt erhalten (Schema 45). Dieses kann durch Hydrierung der Dreifachbindung unter milden Bedingungen in ein Ammoniumcarboxylat überführt und somit eine nachfolgende Decarboxylierung unterbunden werden. Im Gegensatz zu anorganischen Carboxylaten, deren Hydrierung stark endergonisch ist, sahen wir hier die Chance, dass es bei hinreichend schwachen Aminbasen thermodynamisch

* Die freien Standardreaktionsenthalpien wurden nach dem Satz von Hess aus den freien Standardbildungsenthalpien der Edukte und Produkte berechnet. Die Daten stammen aus:^[27]

möglich sein sollte, die entstehenden Ammoniumcarboxylate zu hydrieren. Dies setzt die Identifizierung eines überaus aktiven Katalysatorsystems voraus. Sollte dieser Schritt gelingen, würde die Aminbase freigesetzt und könnte wiederverwendet werden, sodass Wasser als einziges Abfallprodukt diese Umsetzung anfele.



Schema 45: Nachhaltige und abfallfreie Synthese hydroxymethylierter Verbindungen aus CO_2 .

Die entscheidende Hürde, die es zur Verwirklichung dieser Vision zu nehmen gilt, besteht in den gegenläufigen Effekten hinsichtlich der Basenstärke des eingesetzten Amins (Abbildung 12). Zur Bildung des nukleophilen Acetylid-Anions mittels Deprotonierung des terminalen Alkins ist eine ausreichend hohe Basenstärke des eingesetzten Amins erforderlich. Die Carboxylierung bevorzugt also einen möglichst großen pK_s -Wert der Base. Der Erfolg der Hydrierung hängt maßgeblich von der thermodynamischen Stabilität des gebildeten Ammoniumsalzes ab, die wiederum mit der Basizität des Amins korreliert. Damit die thermodynamischen Verhältnisse eine Hydrierung erlauben, muss die Base also einen möglichst kleinen pK_s -Wert aufweisen. Der Erfolg des geplanten Projektes hängt also von der Identifizierung einer Aminbase ab, die stark genug ist das Alkin zu deprotonieren, aber gleichzeitig noch eine Hydrierung des Ammoniumcarboxylats erlaubt. Zu Beginn dieses Projektes waren Carboxylierungen lediglich unter Verwendung starker anorganischer Basen (z.B. Cs_2CO_3) oder starker Guanidin- und Amidinbasen (TBD oder DBU (5.1-9)) bekannt. (vgl. 3.5.4.5) Eine katalytische Hydrierung von Ammoniumsalzen war zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt, sodass die Hydrierung der freien Säuren den Startpunkt dieser Arbeiten darstellt.

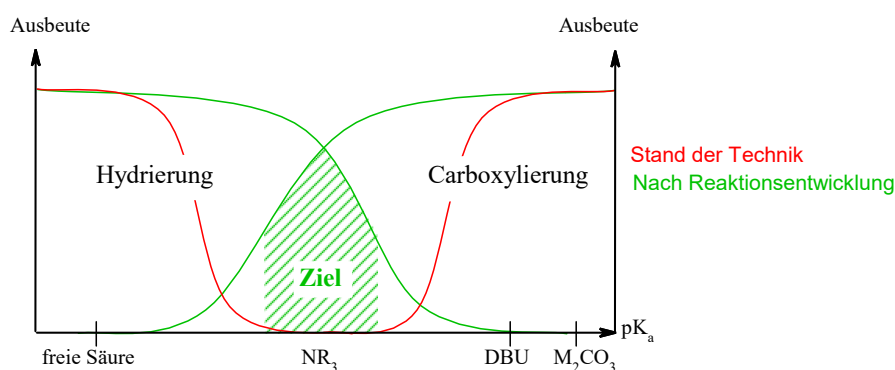
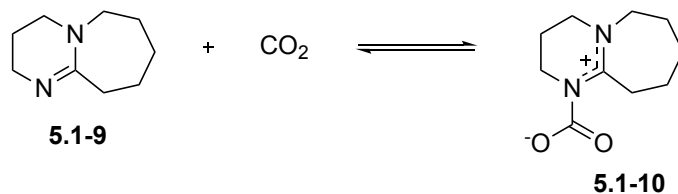


Abbildung 12: Gegensätzliche Anforderungen hinsichtlich des pK_s -Wertes für Carboxylierung und Hydrierung.

Die dargelegte Synthesestrategie sieht dabei einen Einsatz von Aminbasen unter einer CO₂-Atmosphäre vor. Hierbei muss für primäre und sekundäre Aminbasen die reversible Bildung von Carbamaten beachtet werden (Schema 46). Dies führt einerseits zu einer drastischen Abnahme der Basizität des jeweiligenamins, wodurch die Deprotonierung des terminalen Alkyls erschwert wird. Andererseits führt die Bildung eines Carbamats zu einer Erhöhung der CO₂-Konzentration in der Reaktionslösung und zusätzlich aktiviert die Carbamatbildung das Kohlenstoffdioxid für einen nucleophilen Angriff.^[196,197]



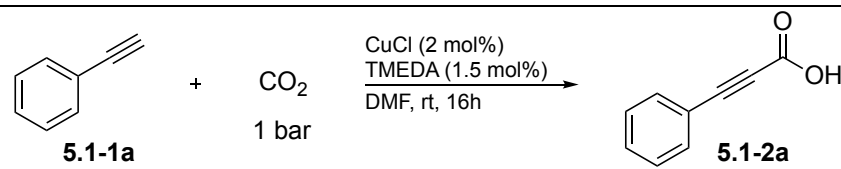
Schema 46: Carbamat-Bildung am Beispiel der Amidinbase DBU (5.1-9).

5.1.2 Untersuchungen zur C-H-Carboxylierung terminaler Alkine mit Aminbasen

5.1.2.1 Entwicklung und Optimierung der C-H-Carboxylierung mit einer Aminbase

Im ersten Schritt für die Realisierung der geplanten Synthesestrategie galt es zunächst eine möglichst schwache Aminbase zu identifizieren, die es gerade noch erlaubt terminale Alkine zu carboxylieren. Als geeigneter Startpunkt für unsere Untersuchungen erschien uns dabei die Veröffentlichung von Y. Zhang aus dem Jahr 2010 im Journal *Proceedings of the National Academy of Sciences*.^[107] Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus CuCl/TMEDA wurden in Gegenwart der anorganischen Basen Kalium- und Cäsiumcarbonat Ausbeuten >90% für die Carboxylierung terminaler Alkine erzielt (Schema 19). Interessanterweise findet sich in der *Supporting Information* zu dieser Veröffentlichung ein erweitertes Basenscreening, in welchem die Autoren berichten, dass bei Verwendung von Triethylamin (**5.1-B3**) als Base 68% an Phenylpropioisäure (**5.1-2a**) isoliert werden konnte. Trotz intensiver Bemühungen unsererseits konnten weder die gezeigten Ergebnisse mit einer anorganischen Base noch die Ergebnisse mit Triethylamin (**5.1-B3**) reproduziert werden (Tabelle 4, Einträge 1-3). Alle Versuche die Phenylpropioisäure (**5.1-2a**) als Ester zu detektieren oder aber als freie Säure zu isolieren blieben erfolglos. Lediglich unter Verwendung der starken Amidinbase DBU (**5.1-9**) konnte das berichtete Ergebnis mit einer Ausbeute von 53% reproduziert werden (Eintrag 4). Darüber hinaus berichten die Autoren, dass selbst in Abwesenheit einer Base noch 55% an Phenylpropioisäure (**5.1-2a**) gebildet werden (Eintrag 5). Diese Reaktion in Abwesenheit einer Base ist jedoch thermodynamisch unvorteilhaft (vgl. 5.1.1) und erscheint unter den milden Reaktionsbedingungen bei Raumdruck und -temperatur unwahrscheinlich.

Tabelle 4: Reproduktion der publizierten Ergebnisse von Zhang et al.^[107]

			
Eintrag	Base	Literaturausbeute nach Zhang et al. für 5.1-2a (%) ^{[a],[107]}	5.1-3a (%) ^[b]
1	K ₂ CO ₃	90	-
2	Cs ₂ CO ₃	92	-
3	NEt ₃ (5.1-B3)	68 ^[c]	-
4	DBU (5.1-9)	70 ^[c]	53
5	-	55 ^[d]	-

Reaktionsbedingungen: [a] **5.1-1a** (2.00 mmol), Base (2.40 mmol), CuCl (2 mol%), TMEDA (1.5 mol%), DMF (4 mL), rt, 1 bar CO₂, 16h. Isolierte Ausbeuten. [b] **5.1-1a** (1.00 mmol), Base (1.20 mmol), CuCl (2 mol%), TMEDA (1.5 mol%), DMF (2 mL), rt, 1 bar CO₂, 16h. Ausbeute des korrespondierenden Methylesters **5.1-3a** nach Veresterung mit Methyljodid (8 Äquiv.). Bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [c] 24h. [d] 36h.

Eine E-Mailkorrespondenz mit Y. Zhang blieb leider ebenfalls erfolglos. Die Ergebnisse dieser Publikation sind daher aus unserer Sicht äußerst zweifelhaft und stellen keinen geeigneten Startpunkt für weitere Untersuchungen dar.

Nachdem sich der zunächst gewählte Ansatzpunkt als nicht zielführend erwies, musste ein neuer Ausgangspunkt für die geplanten Untersuchungen gefunden werden. Hierzu wurde auf die von Herrn Eugen Risto im Rahmen seiner Diplomarbeit im Arbeitskreis Goßen entwickelte Cu-katalysierte Methode zur Carboxylierung terminaler Alkine mit der Amidinbase DBU (**5.1-9**) zurückgegriffen.^[198] Mit diesem System konnten bei einer Temperatur von 40 °C und einem CO₂-Druck von 20 bar aromatische wie auch aliphatische Alkine in hohen Ausbeuten in die korrespondierenden Propiolate überführt werden. Für dieses System wurde eine Reihe an Aminbasen mit einem pK_s-Wert zwischen 18 und 20 getestet (Tabelle 5). Lediglich für die sterisch gehinderte sekundäre Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) (**5.1-B1**) konnte eine Produktbildung in Höhe von 10% beobachtet werden (Eintrag 6). Alle anderen getesteten Basen zeigten keinerlei Produktbildung, obwohl diese zum Teil deutlich basischer sind als TMP (**5.1-B1**).

Tabelle 5: Identifizierung einer organischen Aminbase zur Carboxylierung von Phenylacetylen (**5.1-1a**).

c1ccccc1C#C (**5.1-1a**) + NR₃ + CO₂ (20 bar) $\xrightarrow[\text{DMSO (2 mL), 16h, 40 °C}]{\text{CuI (1 mol\%)}}$ c1ccccc1C#CC(=O)[O-] (**5.1-2a**) + HNR₃⁺

Eintrag	Base	pK _s ^[a]	5.1-3a (%) ^[b]
1	Cs ₂ CO ₃	n.a.	56
2	DBU (5.1-9)	24.3	86
3	Pyrrolidin (5.1-B7)	19.6	-
4	Chinuclidin	19.5	-
5	Triethylamin (5.1-B3)	18.8	-
6	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (5.1-B1)	18.6	10
7	1,2,2,6,6- Pentamethylpiperidin (5.1-B10)	18.2	-
8	N-Ethyl-diisopropylamin (5.1-B2)	18.1	-

Reaktionsbedingungen: **5.1-1a** (1.00 mmol), Base (1.20 mmol), CuI (1 mol%), DMSO (2 mL), 40 °C, 20 bar CO₂, 16h. [a] pK_s-Werte in MeCN. Für Referenzen siehe: ^[199-201]. [b] Ausbeute des korrespondierenden Methylesters **5.1-3a** nach Veresterung mit Methyljodid (5 Äquiv.). Bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Nachdem mit TMP (**5.1-B1**) eine geeignete schwache Aminbase zur Carboxylierung von Phenylacetylen (**5.1-1a**) identifiziert wurde, galt es als nächstes den aktivsten Katalysator für diese Umsetzung zu finden. Hierfür wurde eine breit angelegte Untersuchung diverser Münzmetalle bzw. deren Komplexe durchgeführt (Tabelle 6). Hierbei zeigten CuCl und der Cu-Phosphan-Komplex Cu(PPh₃)₃NO₃ mit Ausbeuten von 9% bzw. 8% eine vergleichbare Aktivität zu CuI (Einträge 2 und 3).

Tabelle 6: Untersuchung verschiedener Katalysatoren zur Carboxylierung von **5.1-1a** mit **5.1-B1**.

Eintrag	Katalysator	5.1-3a (%) ^[a]
1	CuI	10
2	CuCl	9
3	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	8
4	5.1-11	15
5	5.1-12	23
6	5.1-13	13
7	5.1-14	16
8	5.1-15	10
9	5.1-16	13
10	CuBr ₂ (phen) ₂	16
11	CuBr(bipy)(PPh ₃)	15
12	CuI(bipy)(PPh ₃)	10
13	AgNO ₃	7
14	(IPr)AuOH	9
15	(DavePhos)AuCl	-
16	-	-

Reaktionsbedingungen: 5.1-1a (1.00 mmol), 5.1-B1 (1.20 mmol), [Kat.] (1 mol%), DMSO (2 mL), 40 °C, 20 bar CO₂, 16h. [a] Ausbeute des korrespondierenden Methylesters 5.1-3a nach Veresterung mit Methyljodid (5 Äquiv.). Bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Im weiteren Verlauf wurden dann sechs verschiedene Cu(I)-Phenanthrolin-Komplexe **5.1-11** - **5.1-16** getestet (Abbildung 13 und Tabelle 6, Einträge 4-9). Die höchste Ausbeute von 23% konnte dabei mit Komplex **5.1-12** erzielt werden (Eintrag 5). Der Cu(II)-Phenanthrolin-Komplex CuBr₂(phen)₂ erwies sich als weniger aktiv (Eintrag 10). Die beiden getesteten Cu-Bipyridin-Komplexe CuBr(bipy)(PPh₃) und CuI(bipy)(PPh₃) sind ebenfalls in der Lage die

gewünschte Carboxylierung zu vermitteln, jedoch ebenfalls mit einer geringeren Aktivität als Komplex **5.1-12** (Einträge 11 und 12).

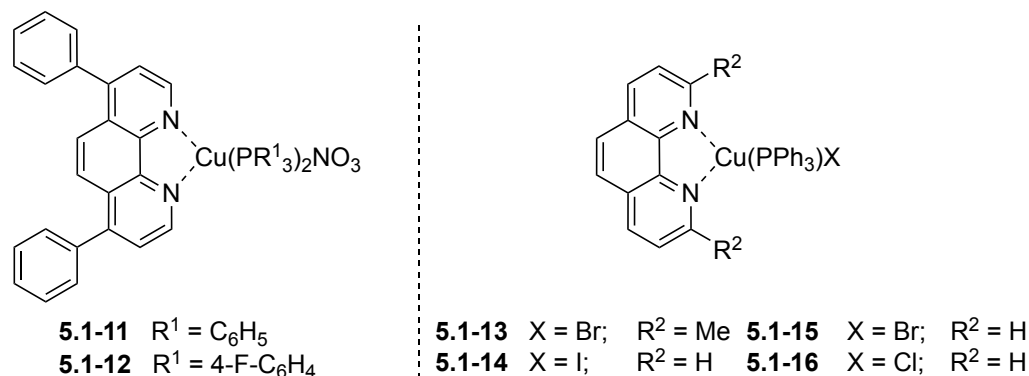


Abbildung 13: Untersuchte Cu-Phenanthrolin-Komplexe 5.1-11 bis 5.1-16.

Des Weiteren zeigte sich, dass auch die beiden anderen Münzmetalle in der Lage sind diese Reaktion zu katalysieren. So konnte mit $AgNO_3$ eine Ausbeute von 7% und mit dem von Nolan vorgestellten NHC-Au-Hydroxid Komplex $(IPr)AuOH$ eine Ausbeute von 9% erzielt werden (Einträge 13 und 14).^[202] Die Kontrollreaktion in Abwesenheit eines Münzmetalls zeigte erwartungsgemäß keinerlei Produktbildung (Eintrag 16).

Im nächsten Schritt wurden nun die Reaktionsparameter Lösungsmittelmenge, CO_2 -Druck und Reaktionstemperatur untersucht (Tabelle 7). Die Variation der eingesetzten Menge an DMSO brachte hervor, dass möglichst geringe Mengen vorteilhaft sind (Einträge 1-4). So konnte durch eine Reduzierung der DMSO-Menge von 2 mL auf lediglich 50 μL die Ausbeute an **5.1-2a** von 23% auf 71% gesteigert werden (Eintrag 3). Eine weitere Steigerung der Ausbeute ließ sich durch eine lösungsmittelfreie Reaktionsführung erzielen. Hierbei konnten 84% an Phenylpropionsäure (**5.1-2a**) detektiert werden (Eintrag 4). Für die weiteren Untersuchungen wurde aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit eine Lösungsmittelmenge von 50 μL beibehalten.

Die Untersuchungen zur Reaktionstemperatur zeigten, dass eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur mit einer erzielten Ausbeute von 92% an **5.1-2a** vorteilhaft ist (Eintrag 5). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde der CO_2 -Druck schließlich auf 15 bar reduziert, wobei 95% des gewünschten Carboxylierungsproduktes **5.1-2a** erhalten wurden (Eintrag 6). Eine weitere Verringerung des CO_2 -Drucks auf 5 bar ging mit einer leichten Ausbeuteeinbuße einher (Eintrag 7).

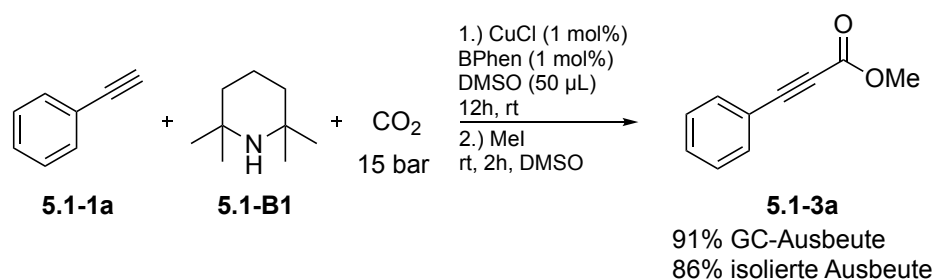
Tabelle 7: Optimierung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich Lösungsmittelmenge, Temperatur und Druck.

$\text{5.1-1a} + \text{5.1-B1} + \text{CO}_2 \xrightarrow[\text{DMSO, 12h}]{\text{5.1-12 (1 mol\%)}} \text{5.1-2a} + \text{H-TMP}$

Eintrag	DMSO-Volumen (mL)	CO ₂ -Druck (bar)	Temperatur (°C)	5.1-3a (%) ^[a]
1	2	20	40	23
2	0.5	“	“	32
3	0.05	“	“	71
4	0	“	“	84
5	0.05	“	25	92
6	“	15	“	95
7	“	5	“	88

Reaktionsbedingungen: **5.1-3a** (1.00 mmol), **5.1-B1** (1.20 mmol), **5.1-12** (1 mol%), DMSO, CO₂-Druck, 12h. [a] Ausbeute des korrespondierenden Methylesters **5.1-3a** nach Veresterung mit Methyljodid (8 Äquiv.). Bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Als optimale Reaktionsbedingungen für die Carboxylierung von Phenylacetylen (**5.1-1a**) mit der organischen Base TMP (**5.1-B1**) und dem präformierten Cu/BPhen-Phosphan-Komplex **5.1-12** erwiesen sich schließlich ein CO₂-Druck von 15 bar bei Raumtemperatur und lediglich 50 µL DMSO. Unter diesen Reaktionsbedingungen zeigte sich der *in situ* generierte Katalysatorkomplex aus CuCl und 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (BPhen) mit einer Ausbeute von 91% ähnlich aktiv wie Cu-Komplex **5.1-12** (Schema 47).

**Schema 47:** Carboxylierung von **5.1-1a** mit einem *in situ* generierten Cu/BPhen-Katalysatorsystem.

Die Substitution von Komplex **5.1-12** gegen einen Phosphan-freien Carboxylierungskatalysator war wichtig für die nachfolgenden Hydrierungsschritte. In parallel zu diesen Arbeiten durchgeführten Untersuchungen zur Ammoniumcarboxylathydrierung zeigte sich, dass der Tris(4-fluorphenyl)phosphan-Ligand aus Komplex **5.1-12** eine Hydrierung des Carboxylats mit dem ansonsten hoch aktiven Katalysatorsystem aus Rh/Al₂O₃ und Mo(CO)₆ unterbindet (Tabelle 12, Eintrag 3).

Um ein bestmögliches Verständnis für die Carboxylierung mit dem Cu/BPhen-Katalysatorsystem zu erlangen, wurde eine systematische Variation der Reaktionsparameter durchgeführt (Tabelle 8). Es zeigte sich, dass andere Cu(I)-Salze sowie Cu(II)-Chlorid geringfügig niedrigere Ausbeuten für **5.1-2a** liefern (Einträge 2-4). Demgegenüber konnte unter Verwendung von CuCN oder AgNO₃ keinerlei Produktbildung beobachtet werden (Einträge 5 und 6). Die Kontrollexperimente in Abwesenheit von CuCl oder BPhen zeigten erwartungsgemäß keinerlei Bildung von **5.1-2a** (Einträge 7 und 8).

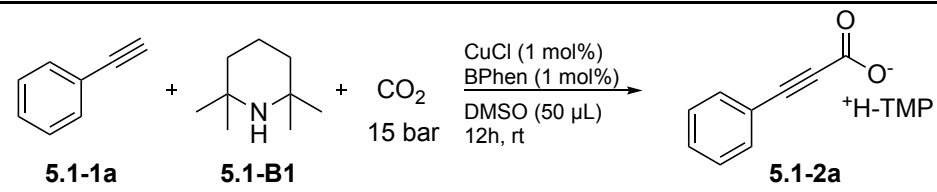
Wie schon zuvor bei der Verwendung des präformierten Katalysators **5.1-12** zeigte sich auch bei dem vorliegenden System eine starke Abhängigkeit von der eingesetzten Lösungsmittelmenge. Eine Erhöhung des Volumens von 50 auf 250 μ L führte bereits zu einer Abnahme der erzielten Ausbeute an **5.1-2a** auf 75% (Eintrag 9). Als Folge dieser geringen Menge an Lösungsmittel bildet sich im Verlauf der Reaktion eine feste Reaktionsmischung (Abbildung 14). Es ist davon auszugehen, dass dies auch der Grund für die hohen Ausbeuten bei der geringen Menge an Lösungsmittel ist, da das Carboxylierungsprodukt auf diese Weise aus dem Gleichgewicht aus Carboxylierung und Decarboxylierung entzogen wird.



Abbildung 14: Reaktionsmischungen nach Ablauf der Reaktionszeit. Gefäße mit der Beschriftung 98, 07 und 20 zeigen feste Reaktionsmischungen bei vollständigem Umsatz. Das Gefäß mit Beschriftung 22 zeigt die flüssige Reaktionsmischung bei Reaktionsführung in Abwesenheit von BPhen und damit ausbleibender Produktbildung.

Entgegen den Beobachtungen für den Katalysatorkomplex **5.1-12**, für den bei einer lösungsmittelfreien Reaktionsführung nochmals höhere Ausbeuten beobachtet wurden (Tabelle 7, Eintrag 4), zeigte sich bei dem vorliegenden System in Abwesenheit von DMSO nur eine geringe Bildung an Phenylpropionsäure (**5.1-2a**) (Eintrag 10). Vermutlich ist DMSO im vorliegenden Fall notwendig, um die einzelnen Komponenten CuCl und BPhen in Lösung zu bringen und eine *in situ* Bildung des Katalysatorkomplexes zu ermöglichen.

Tabelle 8: Untersuchungen zur Carboxylierung von **5.1-1a** mit einem Cu/BPhen-Katalysator.

		
Eintrag	Abweichung von den Standardbedingungen	5.1-3a (%) ^[a]
1	-	91 (86)^[b]
2	CuBr statt CuCl	89
3	CuI statt CuCl	85
4	CuCl ₂ statt CuCl	87
5	CuCN statt CuCl	-
6	AgNO ₃ statt CuCl	-
7	kein CuCl	-
8	kein BPhen	-
9	250 µL statt 50 µl DMSO	75
10	kein Lösungsmittel	18
11	DMF statt DMSO	91
12	MeCN statt DMSO	89
13	NMP statt DMSO	88
14	Zugabe von 10 µL H ₂ O	62
15	Zugabe von 100 µL H ₂ O	-
16	1,10-Phenanthrolin statt BPhen	29
17	4,7-Dimethyl-1,10-phenanthrolin statt BPhen	-
18	5-Nitro-1,10-phenanthrolin statt BPhen	72
19	5 bar statt 15 bar CO ₂	85
20	6h statt 12h Reaktionszeit	84
21	Zugabe von 2.5 mol% poly-PPh ₃	90

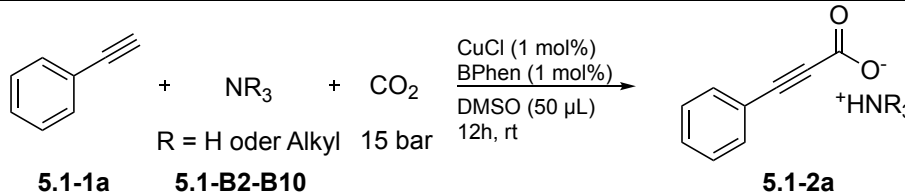
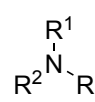
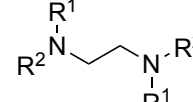
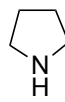
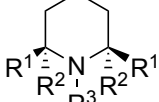
Reaktionsbedingungen: **5.1-1a** (1.00 mmol), **5.1-B1** (1.20 mmol), CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), DMSO (50 µL), rt, 15 bar CO₂, 12h. [a] Ausbeute des korrespondierenden Methylesters **5.1-3a** nach Veresterung mit Methyljodid (8 Äquiv.). Bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [b] Isolierte Ausbeute.

Andere polare Lösungsmittel wie DMF, MeCN oder NMP zeigten vergleichbare Ausbeuten zu DMSO (Einträge 11-13). Die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Feuchtigkeit wurde bei der Zugabe von 10 µL Wasser ersichtlich, was bereits zu einer deutlichen Ausbeuteeinbuße führte (Eintrag 14). Eine Zugabe von 100 µL brachte die Reaktion gänzlich zum Erliegen (Eintrag 15). Die Variation der Phenanthrolin-Liganden zeigte, das BPhen bereits die höchste Aktivität besitzt und die übrigen getesteten Vertreter eine geringere bzw. keinerlei Produktbildung erzielen (Einträge 16-18). Eine Verringerung des CO₂-Drucks auf 5 bar oder eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 6h führte zu einem Absinken der erzielten Ausbeuten

an **5.1-2a** auf 85% bzw. 84% (Einträge 19 und 20). Die Zugabe von Polymer-fixiertem Triphenylphosphan, welches eine spätere Abtrennung des Cu-Katalysators aus der Reaktionslösung mittels Filtration erlaubt (5.1.3.2 und 5.1.4), führte zu keiner Veränderung der erzielten Ausbeute (Eintrag 21).

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde erneut eine Reihe an Aminbasen aus einem pK_s -Bereich zwischen 18 und 20, hinsichtlich ihres Potentials eine Carboxylierung von **5.1-1a** einzuleiten, untersucht (Tabelle 9). Hierbei zeigte sich, dass auch unter den optimalen Reaktionsbedingungen einfache, acyclische Monoamine nicht in der Lage sind eine Carboxylierung des Phenylacetylens (**5.1-1a**) zu vermitteln (Einträge 1-3). Demgegenüber konnten geringe Spuren des gewünschten Produktes **5.1-2a** für das sekundäre Diamin **5.1-B6** beobachtet werden (Eintrag 5).

Tabelle 9: Evaluierung von Aminbasen unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

			
	 5.1-B2 R ¹ = Et, R ² = <i>i</i> Pr 5.1-B3 R ¹ , R ² = Et 5.1-B4 R ¹ = H, R ² = <i>n</i> Bu	 5.1-B5 R ¹ , R ² = Me 5.1-B6 R ¹ = <i>t</i> Bu, R ² = H	 5.1-B7
	 5.1-B8 R ¹ , R ² , R ³ = H 5.1-B9 R ¹ = Me, R ² , R ³ = H 5.1-B10 R ¹ , R ² , R ³ = Me		
Eintrag	Base	pK_s ^[b]	5.1-3a (%) ^[a]
1	5.1-B2	18.1	-
2	5.1-B3	18.8	-
3	5.1-B4	18.3	-
4	5.1-B5	18.7	-
5	5.1-B6	n.a.	6
6	5.1-B7	19.6	-
7	5.1-B8	19.3	-
8	5.1-B9	18.9	76
9	5.1-B10	18.2	-

Reaktionsbedingungen: **5.1-1a** (1.00 mmol), Base (1.20 mmol), CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), DMSO (50 µL), rt, 15 bar CO₂, 12h. [a] Ausbeute des korrespondierenden Methylesters **5.1-3a** nach Veresterung mit Methyljodid (5 Äquiv.). Bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [b] pK_s -Werte in MeCN. Für Referenzen siehe: ^[199–201,203–205]

Des Weiteren wurden cyclische Aminbasen mit Pyrrolidin- oder Piperidingrundgerüst untersucht, die eine strukturelle Ähnlichkeit zu TMP (**5.1-B1**) aufweisen (Einträge 6-9). Hierbei

zeigte sich lediglich das Dimethyl-substituierte Piperidinderivat **5.1-B9** mit einer Ausbeute von 76% an **5.1-2a** als geeignet (Eintrag 8). Das *N*-methylierte TMP-Derivat **5.1-B10** konnte dagegen keine Carboxylierung vermitteln (Eintrag 9). Aus diesen Resultaten lässt sich schließen, dass geeignete Aminbasen sowohl eine sterische Hinderung aufweisen als auch sekundär sein müssen. Möglicherweise spielt also eine CO₂-Aktivierung *via* Carbamatbildung eine Rolle.

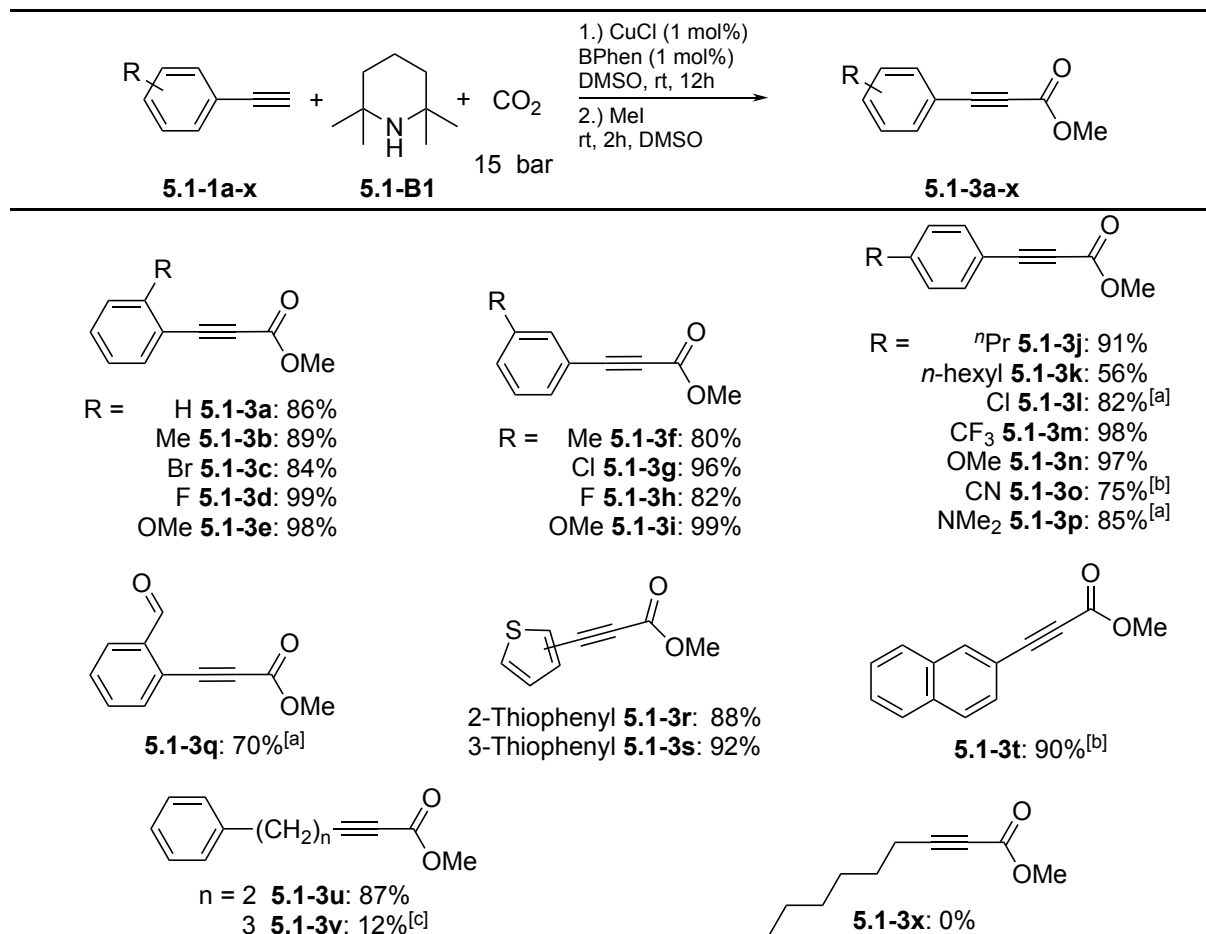
5.1.2.2 Untersuchung der Anwendungsbreite der C-H-Carboxylierung mit TMP (**5.1-B1**)

Mit den optimalen Reaktionsbedingungen für die Carboxylierung des Modellsubstrats **5.1-1a** in der Hand, galt es die Anwendungsbreite der entwickelten Methode zu untersuchen (Tabelle 10). Zur Vereinfachung der Isolierung und um eine mögliche Decarboxylierung zu unterdrücken, wurden die entsprechenden Propiolate **5.1-2a-x** nach der Reaktion mit Methyljodid verestert und als Methylester **5.1-3a-x** isoliert. Es zeigte sich, dass eine Vielzahl elektronenreicher wie auch elektronenarmer, aromatischer terminaler Alkine in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten selektiv zu den entsprechenden Propiolsäureestern **5.1-3a-x** umgesetzt werden konnten. Gängige Funktionalitäten wie Alkyl-, Bromo-, Fluoro-, Chloro-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-, Amino- und Formylgruppen zeigten sich mit den sehr milden Reaktionsbedingungen kompatibel und konnten erfolgreich umgesetzt werden. Darüber hinaus konnten auch heteroaromatische Alkine wie die beiden Thiophenylderivate **5.1-1r** und **5.1-1s** in sehr guten Ausbeuten carboxyliert werden.

Mit einer Zunahme der Kettenlänge zwischen dem aromatischen Ring und der Alkinfunktionalität nimmt die Ausbeute der korrespondierenden Propiolsäure stark ab. Während für die Carboxylierung von Phenyl-1-butin (**5.1-1u**) mit einem C2-Linker zwischen dem aromatischen Ring und der Dreifachbindung noch eine Ausbeute von 87% an **5.1-3u** beobachtet wurde, zeigte sich für Phenyl-1-pentin (**5.1-1v**) mit einem C3-Linker nur noch eine geringe Produktbildung von 12% **5.1-3v**. Bei aliphatischen Alkinen kam die Carboxylierungsreaktion dann gänzlich zum Erliegen. So wurde für 1-Oktin (**5.1-1x**) unter diesen Reaktionsbedingungen kein Umsatz beobachtet. Dies kann auf die etwas geringere Acidität der aliphatischen Alkine zurückgeführt werden, die aus den fehlenden -I und -M-Effekten des aromatischen Rings resultieren. Des Weiteren müssen auch Löslichkeitsprobleme der sehr unpolaren aliphatischen Alkine in der sehr polaren Reaktionslösung berücksichtigt werden. Ein Indiz hierfür ist die Umsetzung von *para-n*-Hexylphenylacetylen (**5.2-1k**). Diese lieferte lediglich 56% an carboxyliertem Produkt

5.2-3k, wohingegen die Reaktion von *para-n*-Propylphenylacetylen (**5.2-1j**), welches nahezu identische elektronische Eigenschaften aufweist, 91% der Propiolsäure **5.2-3j** lieferte.

Tabelle 10: Untersuchung der Anwendungsbreite zur Carboxylierung terminaler Alkine mit TMP (**5.1-B1**).



Reaktionsbedingungen: **5.1-1a-x** (1.00 mmol), **5.1-B1** (1.20 mmol), CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), DMSO (50 μ L), rt, 15 bar CO₂, 12h. Isolierte Ausbeute der korrespondierenden Methylester **5.1-3a-u** nach Veresterung mit Methyljodid (8 Äquiv.) in DMSO (1 mL). [a] DMSO (100 μ L). [b] DMSO (200 μ L). [c] Bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Dodecan als internem Standard.

5.1.3 Untersuchungen zur Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten

Für die Realisierung der unter 5.1.1 dargelegten Synthesestrategie musste neben der Entwicklung einer Carboxylierung mit einer organischen Aminbase auch ein Katalysatorsystem entwickelt werden, welches die Hydrierung von Carbonsäuren in Gegenwart einer Aminbase zu den korrespondierenden Alkoholen erlaubt. Wie in der Einleitung bereits erläutert, weisen bimetallische Katalysatorsysteme aus der Kombination eines Metalls der Gruppe 8-10 und eines aus Gruppe 6 oder 7 eine hohe Aktivität bei der Reduktion freier Carbonsäuren auf (vgl. 3.8.3.1). Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurden bereits erste Untersuchungen zur Reduktion von Octansäure in Gegenwart von einfachen Aminbasen mit dem von Fuchikami *et al.* entwickelten Reaktionssystem durchgeführt.^[182,206] Hierbei konnte gezeigt werden, dass NMP das bevorzugte Lösungsmittel für diese Umsetzung ist.

5.1.3.1 Carboxylathydrierung am Modellsubstrat Nonansäure (5.1-17)

Zunächst galt es zu evaluieren, bei welcher Basenstärke des zugesetztenamins eine Hydrierung des entsprechenden Ammoniumcarboxylats gerade noch abläuft. Hierzu wurden neun sekundäre und tertiäre Aminbasen aus einem pK_s -Bereich zwischen 15.7 und 26.0 in einem Testsystem bestehend aus Nonansäure (5.1-17) und dem Katalysatorsystem aus Rh/Al₂O₃ und Mo(CO)₆ untersucht (Tabelle 11). Es zeigte sich, dass Amine mit pK_s -Werten kleiner 20 bei der Hydrierung noch toleriert werden (Einträge 2-10). Bei Einsatz der beiden starken Amidin- bzw. Guanidinbasen DBU (5.1-9) und TBD konnte keine Bildung von 1-Nonanol (5.1-18) mehr beobachtet werden (Einträge 11 und 12). Des Weiteren zeigte sich bei diesen Untersuchungen, dass lediglich tertiäre oder sterisch stark gehinderte sekundäre Amine eine hohe Selektivität hinsichtlich der Alkoholbildung aufweisen. Sterisch weniger gehinderte sekundäre Amine, wie Piperidin (5.1-B8) oder Pyrrolidin (5.1-B7), neigen im Gegensatz dazu zu einer Amidbildung (5.1-19) mit einer anschließenden Reduktion zum korrespondierenden tertiären Amin (5.1-20) (Einträge 8 und 10).

Tabelle 11: Untersuchungen zur Hydrierung von Nonansäure (5.1-17) in Gegenwart verschiedener Aminbasen.

$\text{H}_{17}\text{C}_8\text{COOH} + \text{NR}_3 + \text{H}_2 \xrightarrow[\text{70 bar}]{\text{Rh/Al}_2\text{O}_3 (1 \text{ mol}\%), \text{Mo(CO)}_6 (0.5 \text{ mol}\%), \text{NMP}, 160^\circ\text{C}, 14\text{h}}$		$\text{H}_{17}\text{C}_8\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_{17}\text{C}_8\text{CONR}_2 + \text{H}_{17}\text{C}_8\text{CH}_2\text{NR}_2$			
		5.1-18	5.1-19	5.1-20	
Eintrag	Amin	pK_s ^[a]	Ausbeute (%) ^[b]		
			5.1-18	5.1-19	5.1-20
1	-	-	71	-	-
2	N-Methylmorpholin	15.7	64	-	-
3	N-Ethyl-diisopropylamin (5.1-B2)	18.1	78	-	-
4	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (5.1-B1)	18.6	83	-	-
5	Triethylamin (5.1-B3)	18.8	76	-	-
6	Diisopropylamin	18.8	52	2	6
7	cis-2,6-Dimethylpiperidin (5.1-B9)	18.9	55	2	1
8	Piperidin (5.1-B8)	19.3	16	13	26
9	N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-propanediamin	19.3	51	-	-
10	Pyrrolidin (5.1-B7)	19.6	21	17	60
11	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (5.1-9)	24.3	-	-	-
12	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en	26.0	-	-	-

Reaktionsbedingungen: 5.1-17 (0.50 mmol), Amin (0.50 mmol), Rh/Al₂O₃ (1 mol%), Mo(CO)₆ (0.5 mol%), NMP (1 mL), 160 °C, 70 bar initialer H₂-Druck, 14h. [a] pK_s -Werte in MeCN. Für Referenzen siehe: ^[199-201,204,205,207].

[b] Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Hexadecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Nachfolgend wurde der Einfluss des Phosphan-haltigen Carboxylierungskatalysators **5.1-12** bzw. dessen Bestandteile auf das Hydrierungssystem für das Modells substrat Nonansäure (**5.1-17**) untersucht (Tabelle 12). Es wird ersichtlich, dass bei Anwesenheit von 1 mol% an Komplex **5.1-12** die Hydrierungsreaktion gänzlich zum Erliegen kommt (Eintrag 2). Verantwortlich für den Einbruch in der Produktbildung ist der Tris(4-fluorphenyl)phosphan-Ligand (Eintrag 2). Ebenso zeigte sich bei Anwesenheit von einfachem Triphenylphosphan bereits nur noch eine sehr geringe Ausbeute von 8% (Eintrag 4). Wurde lediglich $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ als Additiv beigegeben, so war nur ein geringes Absinken der Ausbeute auf 69% an **5.1-18** zu beobachten (Eintrag 5).

Tabelle 12: Untersuchungen zum Einfluss des Katalysatorkomplexes **5.1-12** auf die Carboxylathydrierung.

Eintrag	Additiv	5.1-18 (%) ^[a]
1	-	83
2	5.1-12	-
3	4-F-PPh ₃	-
4	PPh ₃	8
5	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	69

Reaktionsbedingungen: 5.1-17 (0.50 mmol), 5.1-BI (0.50 mmol), Additiv (1 mol%), Rh/Al₂O₃ (1 mol%), Mo(CO)₆ (0.5 mol%), NMP (1 mL), 160 °C, 70 bar initialer H₂-Druck, 14h. [a] Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Hexadecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

5.1.3.2 Untersuchungen zur Carboxylathydrierung von TMP-Phenylpropionaten

Nachdem für das Modells substrat Nonansäure (**5.1-17**) ein geeignetes bimetallisches Katalysatorsystem aus Rh/Al₂O₃ und Mo(CO)₆ für die Hydrierung von TMP-Carboxylaten gefunden wurde, sollte dieses Reaktionssystem auf die Hydrierung von TMP-Phenylpropionaten übertragen und optimiert werden (Tabelle 13). In Abwesenheit von Additiven zeigte das Katalysatorsystem eine hohe Aktivität hinsichtlich der Hydrierung des aromatischen Rings, sodass 70% an 3-Cyclohexyl-1-propanol (**5.1-6a**) und lediglich 18% des gewünschten Produktes 3-Phenyl-1-propanol (**5.1-5a**) erhalten wurden (Eintrag 1).

Im nächsten Schritt wurde zur Nachbildung eines Reaktionsgemisches, wie es nach der Carboxylierung von Phenylacetylen (und zwischengeschalteter Hydrierung der Dreifachbindung) erhalten wird (vgl. Schema 47), jeweils 1 mol% CuCl und BPhen zu dem Hydrierungssystem hinzugegeben. Hierdurch änderte sich die Selektivität zu Gunsten von

5.1-5a und es wurden nur noch geringe Mengen an **5.1-6a** detektiert (Eintrag 2). Allerdings nahm hierdurch auch die Katalysatoraktivität für die Carboxylathydrierung ab und es wurden lediglich 64% **5.1-5a** erhalten. Andere getestete Lösungsmittel zeigten sich sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch der Selektivität deutlich unterlegen gegenüber NMP (Einträge 3-6).

Eine deutliche Steigerung der Katalysatoraktivität konnte durch Abfiltrieren des Carboxylierungskatalysators erzielt werden (Eintrag 7). Hierzu wurden 2.5 mol% an Polymerfixiertem PPh₃ einer Stammlösung aus CuCl, BPhen und **5.1-B1** in MeOH zugesetzt. Dieses bindet den Carboxylierungskatalysator und erlaubt ein einfaches Abfiltrieren mittels eines Spritzenfilters. Aufgrund von Spuren an nicht entferntem Carboxylierungskatalysator bleibt die Selektivität zu Gunsten des aromatischen Produktes erhalten. Auf diese Weise konnten 86% an **5.1-5a** detektiert werden.

Tabelle 13: Optimierung der Ammoniumcarboxylathydrierung mit einem bimetallicen Katalysatorsystem.

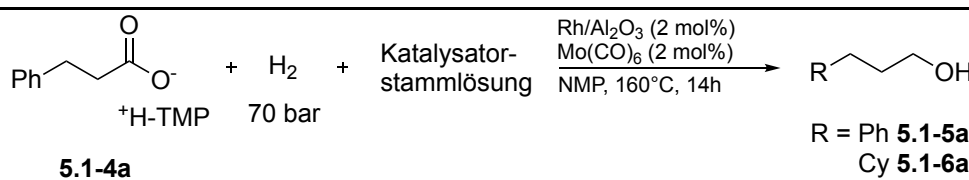
Eintrag	Lösungsmittel	Additive	Ausbeute (%) ^[b]	
			5.1-5a	5.1-6a
1	NMP	-	18	70
2	“	CuCl + BPhen	64	3
3	DME	“	25	11
4	Diglyme	“	26	17
5	1,4-Dioxan	“	28	5
6	DMF	“	-	-
7^[a]	NMP	CuCl + BPhen + poly-PPh₃	86	3

Reaktionsbedingungen: 5.1-4a (1.00 mmol), 5.1-B1 (1.20 mmol), Rh/Al₂O₃ (2 mol%), Mo(CO)₆ (2 mol%), Additive (1 mol%), Lösungsmittel (3 mL), 160 °C, 70 bar initialer H₂-Druck, 14h. [a] Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh₃ (2.5 mol%) und 5.1-B1 (1.20 mmol) in MeOH (2 mL) wurde zu 5.1-4a (1.00 mmol) und Rh/Al₂O₃ (2 mol%) durch einen Spritzenfilter hinzugegeben, MeOH wurde im Vakuum entfernt, Mo(CO)₆ (2 mol%) und NMP (3 mL) hinzugefügt. [b] Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Hexadecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Für das identifizierte Reaktionssystem zur Hydrierung einer nachgestellten Carboxylierungsreaktionsmischung wurde eine systematische Variation der Reaktionsparameter durchgeführt (Tabelle 14). Es zeigte sich, dass ein äquimolares Verhältnis aus je 2 mol% an Rh/Al₂O₃ und Mo(CO)₆ optimal ist (Einträge 2-4). Des Weiteren zeigte sich Rh auf Aktivkohle gegenüber Rh auf Alumina weniger aktiv und selektiv (Eintrag 5). Andere Platinmetalle auf Alumina und auf Aktivkohle als Trägermaterial zeigten ebenso geringere

Aktivitäten und Selektivitäten (Einträge 6-11). Bei der Substitution von $\text{Mo}(\text{CO})_6$ gegen MoO_3 konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 12), wohingegen $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ eine geringe Aktivität für die Hydrierung zeigte (Eintrag 13). Ebenso konnte für $\text{W}(\text{CO})_6$ eine geringe Ausbeute von 18% an **5.1-5a** beobachtet werden (Eintrag 14). Dahingegen zeigte $\text{Re}_2(\text{CO})_{12}$ keinerlei Aktivität (Eintrag 15). Auch zeigten die Kontrollexperimente jeweils in Abwesenheit von $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ oder $\text{Mo}(\text{CO})_6$ erwartungsgemäß keinerlei Produktbildung (Einträge 16 und 17). Schlussendlich konnte durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 180 °C eine Steigerung der Ausbeute an 3-Phenyl-1-propanol (**5.1-5a**) auf 93% erzielt werden (Eintrag 18).

Tabelle 14: Systematische Variation der Reaktionsparameter für die Ammoniumcarboxylathydrierung.

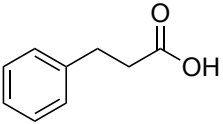
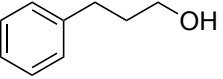
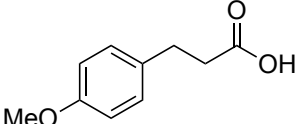
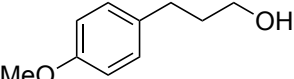
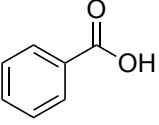
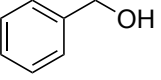
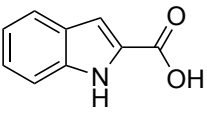
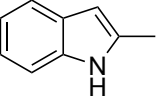
		Ausbeute (%) ^[a]	
Eintrag	Abweichung von den Standardbedingungen	5.1-5a	5.1-6a
1	-	86	3
2	1 mol% $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ / 1 mol% $\text{Mo}(\text{CO})_6$	53	-
3	1 mol% statt 2 mol% $\text{Mo}(\text{CO})_6$	76	2
4	4 mol% statt 2 mol% $\text{Mo}(\text{CO})_6$	47	-
5	Rh/C statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	56	11
6	$\text{Ru}/\text{Al}_2\text{O}_3$ statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	56	20
7	Ru/C statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	12	69
8	$\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	19	-
9	Pt/C statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	29	-
10	$\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	10	-
11	Pd/C statt $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	6	6
12	MoO_3 statt $\text{Mo}(\text{CO})_6$	-	-
13	$\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ statt $\text{Mo}(\text{CO})_6$	32	14
14	$\text{W}(\text{CO})_6$ statt $\text{Mo}(\text{CO})_6$	18	-
15	$\text{Re}_2(\text{CO})_{12}$ statt $\text{Mo}(\text{CO})_6$	-	-
16	kein $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$	-	-
17	kein $\text{Mo}(\text{CO})_6$	-	-
18	180 °C statt 160 °C	93 (85)^[b]	3

Reaktionsbedingungen: Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh_3 (2.5 mol%) und **5.1-B1** (1.20 mmol) in MeOH (2 mL) wurde zu **5.1-4a** (1.00 mmol) und $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (2 mol%) durch einen Spritzenfilter hinzugegeben, MeOH wurde im Vakuum entfernt, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (2 mol%) und NMP (3 mL) hinzugefügt. 160 °C, 70 bar H_2 , 14h. [a] Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Hexadecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [b] Isolierte Ausbeute.

5.1.3.3 Untersuchung der Anwendungsbreite zur Hydrierung von TMP-Carboxylaten

Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen für die Hydrierung von TMP-Phenylpropionaten identifiziert wurden, wurde eine Untersuchung der Anwendungsbreite angestellt (Tabelle 15). Für das Modellsubstrate **5.1-4a** konnte das gewünschte Produkt 3-Phenyl-1-propanol (**5.1-5a**) in 85% Ausbeute isoliert werden. Die Hydrierung des *p*-Methoxyderivats **5.1-4n** wurde im 6 mmol Maßstab durchgeführt. Dabei konnte das Produkt **5.1-5n** durch eine destillative Aufreinigung in 85% Ausbeute erhalten werden, sowie 40% des TMP (**5.1-B1**) zurückgewonnen werden. Dies demonstriert die abfallfreie Reduktion des Carboxylats unter Freisetzung der Base.

Tabelle 15: Untersuchung der Anwendungsbreite zur Hydrierung von TMP-Carboxylaten.

Startmaterial	Produkt	Ausbeute (%)
 5.1-4a	 5.1-5a	85
 5.1-4n	 5.1-5n	85 ^[a]
 5.1-18	 5.1-19	47
 5.1-20	 5.1-21	55

Reaktionsbedingungen: Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh₃ (2.5 mol%) und **5.1-B1** (1.20 mmol) in MeOH (2 mL) wurde zur Carbonsäure (1.00 mmol) und Rh/Al₂O₃ (2 mol%) durch einen Spritzenfilter hinzugegeben, MeOH wurde im Vakuum entfernt, Mo(CO)₆ (2 mol%) und NMP (3 mL) hinzugefügt. 180 °C, 70 bar H₂, 14h. Isolierte Ausbeute. [a] Ansatzgröße: 6 mmol. Rückgewinnung der TMP Base mittels Destillation in 40% Ausbeute.

Ebenso war das identifizierte Katalysatorsystem in der Lage Benzoesäure (**5.1-18**) in 47% Ausbeute zu Benzylalkohol (**5.1-19**) zu hydrieren. Die Hydrierung von Indol-2-carbonsäure

(5.1-20) lieferte dagegen 55% an 2-Methylindol (5.1-21), d.h. es findet unter diesen Reaktionsbedingungen eine Dehydratisierung des intermediär gebildeten Alkohols statt. Diese Ergebnisse belegen, dass das identifizierte Katalysatorsystem in der Lage ist, verschiedenste Ammoniumcarboxylate zu den korrespondierenden Alkoholen bzw. methylierten Verbindungen zu reduzieren.

5.1.4 Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung von Alkinoaten

Nach der erfolgreichen Entwicklung der Carboxylierung sowie der Ammoniumcarboxylathydrierung fehlte als letzter Schritt zur Vervollständigung der Reaktionssequenz noch der Zwischenschritt zur Hydrierung der Dreifachbindung des TMP-Phenylpropiolats (5.1-2a). Da sich Rh auf Alumina als optimaler Katalysator zur Carboxylathydrierung erwiesen hatte, sollte dieser auch für die Hydrierung der Dreifachbindung eingesetzt werden. Mit MeOH als Lösungsmittel konnte bei 10 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur eine Ausbeute von 78% 3-Phenylpropionsäure (5.1-4a) zusammen mit 18% 3-Cyclohexylpropionsäure (5.1-7a), welches aus der zusätzlichen Hydrierung des Aromaten resultiert, erhalten werden (Tabelle 16, Eintrag 1). Der Zusatz von 2 mol% Mo(CO)₆, das als Cokatalysator für die Carboxylathydrierung benötigt wird, inhibierte die Hydrierung der Dreifachbindung nahezu vollständig (Eintrag 2).

Tabelle 16: Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung von 5.1-2a.

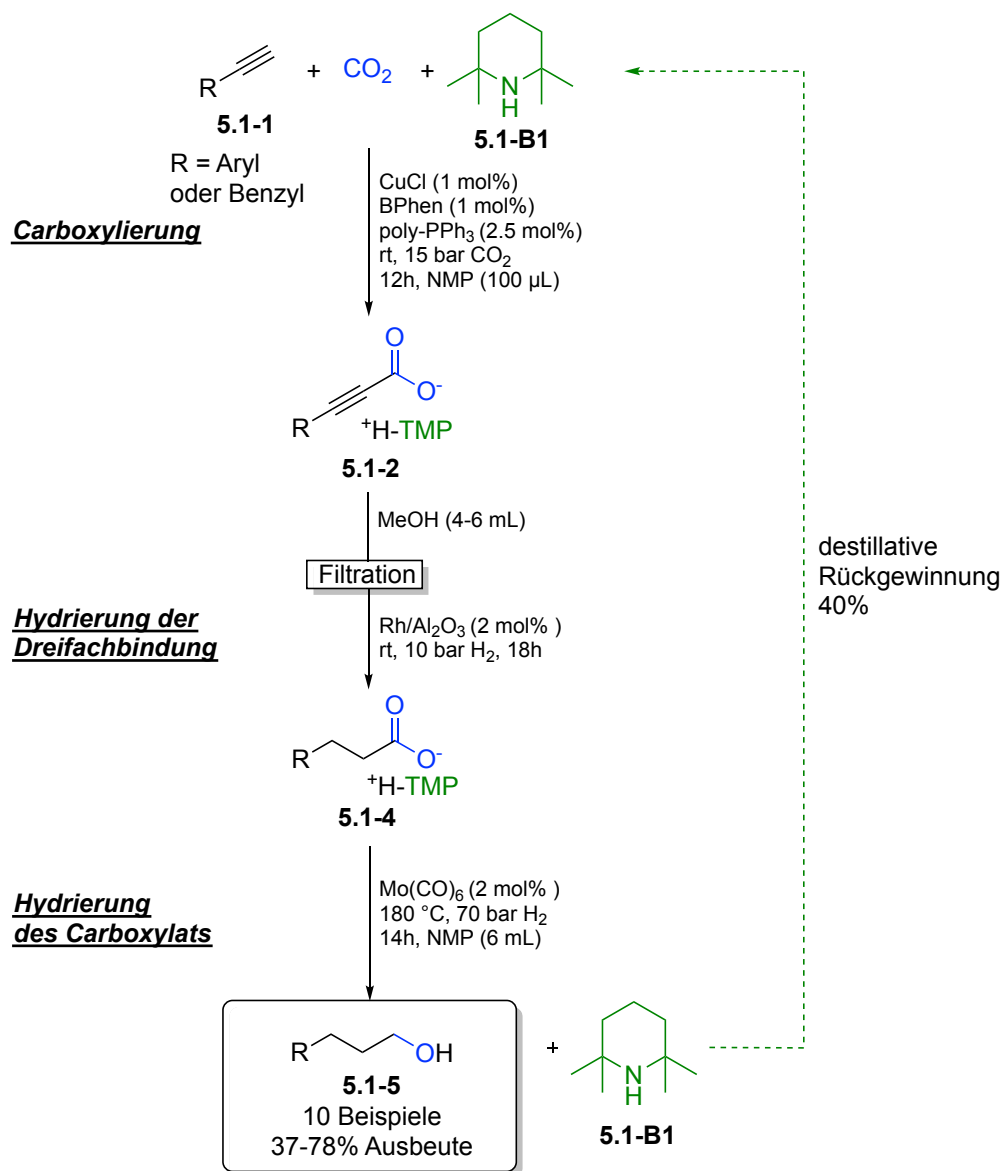
Eintrag	Lösungsmittel	Additive	Ausbeute (%) ^[b]		
			5.1-4a	5.1-7a	5.1-8a
1	MeOH	-	78	18	-
2	MeOH	2 mol% Mo(CO) ₆	6	-	10
3 ^[a]	MeOH	CuCl + BPhen + poly-PPh₃	93	-	-
4 ^[a]	MeOH	CuCl + BPhen + poly-PPh ₃ + 50 µL DMSO	42	-	57
5 ^[a]	NMP	CuCl + BPhen + poly-PPh ₃	7	-	22

Reaktionsbedingungen: 5.1-2a (0.50 mmol), 5.1-B1 (0.60 mmol), Rh/Al₂O₃ (2 mol%), Lösungsmittel (1 mL), rt, 10 bar H₂, 18h. [a] Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh₃ (2.5 mol%), 5.1-B1 (1.20 mmol) in MeOH (1 mL) wurde durch einen Spritzenfilter zu 5.1-2a (1.00 mmol) und Rh/Al₂O₃ (2 mol%) hinzugefügt. [b] Ausbeute des korrespondierenden Methylesters nach Veresterung mit MeOH/H₂SO₄ bei 65 °C für 2h. Bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Hexadecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

Wie bereits bei der Carboxylathydrierung wurde auch für die Hydrierung der Dreifachbindung der Einfluss des Carboxylierungskatalysators untersucht (Eintrag 3). Wiederum wurden 2.5 mol% an Polymer-fixiertem PPh₃ einer Stammlösung aus CuCl, BPhen und **5.1-B1** in MeOH zugesetzt und nach Filtration mit Hilfe eines Spritzenfilters in das Reaktionsgefäß hinzugegeben. Auch hier wurde durch Spuren an verbleibendem Carboxylierungskatalysator die Hydrierung des aromatischen Rings unterdrückt und eine vollständige Selektivität für das aromatische Produkt erzielt. 3-Phenylpropionsäure (**5.1-4a**) konnte dabei in 93% Ausbeute detektiert werden. Des Weiteren zeigte sich, dass geringe Mengen an DMSO die Katalysatoraktivität deutlich herabsenken und ein Gemisch aus 42% **5.1-4a** und 57% Zimtsäure (**5.1-8a**) erhalten wird (Eintrag 4). Daher muss bei der Reaktionssequenz zur Hydroxymethylierung für den Schritt der Carboxylierung auf NMP zurückgegriffen werden. Eine Durchführung aller Reaktionsschritte der Sequenz mit NMP als Lösungsmittel war allerdings nicht möglich, da sich der Einsatz von NMP statt MeOH für die Hydrierung als ungeeignet erwies (Eintrag 5).

5.1.5 Salzfreie Strategie zur Einschlebung von CO₂ in C-H-Bindungen: Katalytische Hydroxymethylierung von Alkinen

Nachdem die jeweiligen Einzelschritte der Carboxylierung (vgl. 5.1.2), der Dreifachbindungshydrierung (vgl. 5.1.3) und der Carboxylathydrierung (vgl. 5.1.4) optimiert wurden, konnte schließlich eine vollständige Reaktionssequenz zur abfallfreien Hydroxymethylierung terminaler, aromatischer Alkine (**5.1-1**) entwickelt werden (Schema 48).



Schema 48: Abfallfreie Hydroxymethylierung terminaler Alkine (**5.1-1**) unter Verwendung der Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**5.1-B1**).

Im ersten Schritt dieser Reaktionssequenz wird das terminale Alkin **5.1-1** zunächst mit Hilfe des *in situ* generierten Cu/BPhen-Katalysatorkomplexes und in Gegenwart der organischen Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**5.1-B1**) durch eine C-H-Carboxylierung in das entsprechende Ammoniumpropiolat **5.1-2** überführt. Hierbei wird aufgrund der

Inkompatibilität des DMSO mit den nachfolgenden Hydrierungsschritten NMP als Lösungsmittel eingesetzt. Das nach dem Carboxylierungsschritt feste Reaktionsgemisch wird in Methanol suspendiert. Aufgrund des eingesetzten Polymer-fixierten PPh_3 kann der Cu-Katalysator durch Bindung an diesen mittels einer einfachen Filtration über einen Spritzenfilter abgetrennt werden. Die Zugabe von $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ erlaubt im nächsten Schritt eine Hydrierung der Dreifachbindung, wodurch mit dem nun gesättigten Carboxylat **5.1-4** ein stabiles Produkt entsteht, welches nicht wieder decarboxylieren kann. Für den letzten Reaktionsschritt zur Hydrierung des TMP-Carboxylats **5.1-4** muss zunächst das Methanol destillativ entfernt werden. Nach Zugabe von $\text{Mo}(\text{CO})_6$ als Co-Katalysator kann das Carboxylat bei 180 °C und einem initialen Wasserstoffdruck von 70 bar in das gewünschte hydroxymethylierte Produkt **5.1-5** überführt werden.

Die Anwendungsbreite dieser Reaktion konnte im Anschluss daran durch die Umsetzung von zehn aromatischen, terminalen Alkinen (**5.1-1**) demonstriert werden. Gängige Funktionalitäten wie Alkyl-, Fluoro-, Methoxy-, Trifluormethyl- oder Aminogruppen werden dabei toleriert und liefern überwiegend gute Ausbeuten im Bereich von 37-78%. Leider ist das entwickelte Reaktionssystem zur Carboxylierung terminaler Alkine auf aromatische Alkine beschränkt und erlaubt keine Umsetzung aliphatischer Vertreter. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die eingesetzte organische Base TMP (**5.1-B1**) nach der Carboxylathydrierung durch eine destillative Auftrennung in 40%iger Ausbeute zurückgewonnen und für eine neue Reaktionssequenz wiederverwendet werden kann.

Beiträge der Autoren:

Die grundlegende Reaktionsentwicklung für die Carboxylierung und die Hydrierung sowie den „proof of concept“ für die Reaktionssequenz wurde durch Herrn E. Risto und mich gemeinsam erarbeitet. Die Optimierung des Cu/BPhen-Katalysatorsystems sowie die Anfertigung der finalen Screening-Ergebnisse erfolgten durch mich, ebenso wie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite der Carboxylierung. Bei der Isolierung der hydroxymethylierten Verbindungen war mir T. Krause behilflich. Ich erstellte die Supporting Information und das Verfassen des Manuskripts erfolgte durch mich in Kooperation mit Herrn Prof. L. J. Goßen.

Der vorliegende Manuskriptentwurf wurde zur Veröffentlichung der Ergebnisse bei *Angewandte Chemie* eingereicht.

Salt-Free Strategy for the Insertion of CO₂ into C–H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes

Timo Wendling,^[a] Eugen Risto,^[b] Thilo Krause^[a] and Lukas J. Gooßen*^[a]

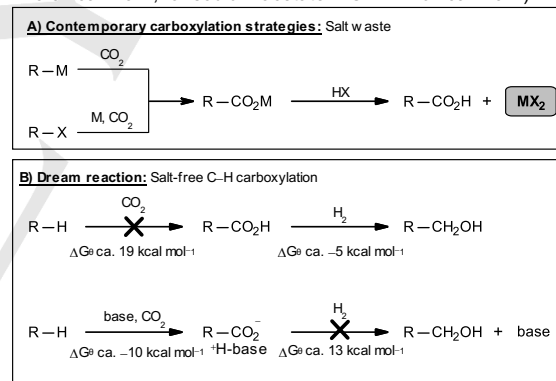
Abstract: A copper(I) catalyst enables the insertion of carbon dioxide into alkyne C–H bonds using so mild a base that hydrogenation of the resulting carboxylate salt with regeneration of the base becomes thermodynamically feasible. In the presence of catalytic copper(I) chloride / 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline, polymer-bound triphenylphosphine, and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine as the base, terminal alkynes undergo carboxylation at 15 bar CO₂ and room temperature. After filtration, the ammonium alkynecarboxylate can be hydrogenated to the primary alcohol and water at a rhodium/molybdenum catalyst, regenerating the amine base. This demonstrates the feasibility of a salt-free overall process in which carbon dioxide serves as a C1 building block in a C–H functionalization.

Carbon dioxide is an abundant carbon source. The Earth atmosphere contains an estimated 3,080 gigatonnes of carbon dioxide,^[1] and anthropogenic emissions add an average of 33 Gt of this greenhouse gas each year,^[2] exacerbating global warming. Methods for the chemical use of CO₂ have thus been highly sought-after. Present-day industrial processes include the synthesis of urea, the Kolbe-Schmitt synthesis of salicylic acid, and (poly)carbonate production from epoxides. Together, they consume only about 200 MtCO₂/a.^[3, 4] Research focus increasingly turns to the hydrogenation of carbon dioxide, replacing syngas by CO₂/H₂-based methods in chemical value-creation.^[4, 5]

Existing strategies for C–C bond-forming reactions with carbon dioxide as a C1 building block require prefunctionalized compounds and/or inevitably lead to salt waste (Scheme 1A).^[6, 7] One of the few sustainable methods is the catalytic double-bond carboxylation with CO₂ and hydrogen rather than with CO and water via in situ reverse water-gas shift reaction (rWGS).^[8] However, most current research focuses on the carboxylation of organometallic reagents or of carbon electrophiles with stoichiometric-metal reducing agents. While for laboratory applications, this approach has evident advantages over the carbonylation of aryl halides with toxic carbon monoxide, its sustainability and economic viability are inherently limited by the cost of reagents and/or the formation of stoichiometric salt waste. As a matter of fact, most of the chemical methods currently under investigation for CO₂ sequestration are probably net CO₂

producers overall.

Sustainable C–C bond formation starting from CO₂ and non-activated substrates would logically be initiated by catalytic C–H carboxylation leading to carboxylic acids (Scheme 1B). Unfortunately, the insertion of CO₂ into C–H bonds is thermodynamically unfavorable (for terminal alkynes: $\Delta G^\ominus = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[9] Sufficient driving force for the carboxylation process is gained only by adding a base and stabilizing the product as the carboxylate salt (for terminal alkynes: $\Delta G^\ominus = -10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[9] However, known follow-up steps, for example neutralization of the carboxylate salt or esterification *via* nucleophilic substitution, would again inevitably lead to the formation of salt waste. Salt-free processes, such as a C–H carboxylation with subsequent hydrogenation to the alcohol appeared to be out of reach: The addition of base that enables the C–H carboxylation precludes the subsequent hydrogenation, since only the hydrogenation of carboxylic acids but not of metal carboxylates is thermodynamically feasible (for acetic acid: $\Delta G^\ominus = -5.3 \text{ kcal mol}^{-1}$; for sodium acetate: $\Delta G^\ominus = 12.6 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[10]



Scheme 1. Utilization of CO₂ as C1 building block in C–C bond formation.

Still, we saw a chance to bring these steps together by substantially increasing catalyst performance in both steps. The carboxylation step needs to be made to work with so weak a base that it leads to a marginally stabilized salt in a process that is only just thermodynamically feasible. In the ensuing hydrogenation step, a stoichiometric amount of base is regenerated. Whereas the reduction of a sodium carboxylate to the alcohol and NaOH is endergonic, it might be thermodynamically feasible to hydrogenate the carboxylates of weak bases, e.g. amines. To achieve favorable kinetics for the hydrogenation of such salts, we would need to develop an exceptionally active hydrogenation catalyst system. By systematically expanding the pK_a ranges of both steps, an area of overlap might arise, even though C–H carboxylation and

[a] T. Wendling, T. Krause, Prof. Dr. L. J. Gooßen
Fakultät für Chemie und Biochemie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum (Germany)
E-mail: lukas.goossen@rub.de

[b] Dr. E. Risto
FB Chemie-Organische Chemie
Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)

Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

hydrogenation presently appear incompatible based on available thermodynamic data (Figure 1).

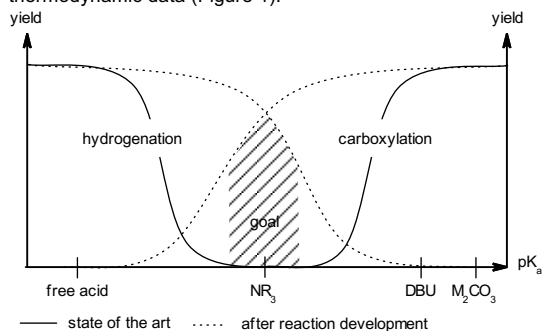


Figure 1. pK_a-Gap to be overcome for the realization of the outlined strategy.

Probing this hypothesis, we first investigated the base tolerance of carboxylic acid hydrogenations for the model substrate *n*-nonanoic acid following literature procedures (Table 1). In the absence of base, *n*-nonanol was formed in high yields with homogeneous ruthenium/triphos,^[11] cobalt/triphos,^[12] and iridium/bipyridine systems.^[13] Several heterogeneous catalysts, such as bimetallic combinations of group 8–10 with group 6 or 7 metals were also effective.^[14] However, none of these state-of-the-art hydrogenation catalysts yielded any *n*-nonanol in the presence of inorganic carbonates. Strong organic bases, such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), also suppressed hydrogenation. Only after hydrogenolysis of the DBU, traces of alcohol started to form. Even amines were found to strongly retard the hydrogenation for all catalysts except a heterogeneous Rh/Mo system (entry 3). In the presence of 1 mol% Rh on alumina doped with 0.5 mol% Mo(CO)₆, encouraging yields were obtained not only in the presence of triaryl amines but even of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) or triethylamine (NEt₃) at 160 °C and 70 bar H₂.

Table 1. Investigation of the base-tolerance for state-of-the-art hydrogenation methods for carboxylic acids.

Entry	Catalyst system	Yield (%) ^[d] in presence of					
		-	NPh ₃	TMP	NEt ₃	DBU	Cs ₂ CO ₃
	pK _a ^[e]	-	1.3	18.6	18.8	24.3	n.a.
1 ^[a]	Ru/triphos/ Sn(OTf) ₂	73	42	17	8	8	0
2 ^[b]	Co/triphos	0 ^[15]	0	0	0	0	0
3 ^[c]	Rh/Mo	75	49	68	56	0	0

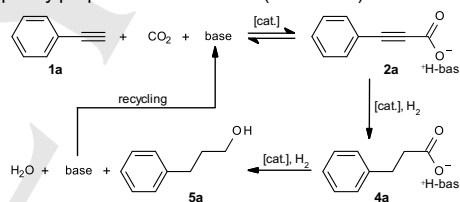
NPh₃=triphenylamine. TMP=2,2,6,6-tetramethylpiperidine. NEt₃=triethylamine. DBU=1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. [a] Nonanoic acid (0.50 mmol), base (0.50 mmol), Ru(acac)₃ (4 mol%), triphos (5 mol%), Sn(OTf)₂ (10 mol%), toluene (2 mL), water (0.5 mL), 60 bar, 160 °C, 48 h. [b] Nonanoic acid (0.50 mmol), base (0.50 mmol), Co(BF₄)₂·6 H₂O (5 mol%), triphos (5 mol%), THF (3 mL), 80 bar, 100 °C, 16 h. [c] Nonanoic acid (0.50

mmol), base (0.50 mmol), Rh/Al₂O₃ (1 mol%), Mo(CO)₆ (0.5 mol%), DME (1 mL), 70 bar, 160 °C, 16 h. [d] Yields determined by GC analysis using *n*-hexadecane as internal standard. [e] pK_a values in MeCN.^[16]

The scope of this hydrogenation protocol was found to extend to TMP salts of aliphatic and aromatic carboxylic acids (see SI). This proves that the hydrogenation of ammonium carboxylates with formation of alcohols, water and amines is thermodynamically feasible for a wide range of substrates.

We proceeded to probe the feasibility of C–H carboxylations with amine bases, which would afford ammonium carboxylates. C–H carboxylations are only just starting to develop.^[17] Nolan,^[18] Hou,^[19] Zhang,^[20] Lu,^[21] and ourselves^[22] disclosed effective methods for the C–H carboxylation of certain heteroarenes and terminal alkynes based copper, silver, or gold catalysts. All these protocols employ only mild bases with pK_a values lower than those of the C–H groups, e.g. Cs₂CO₃ or K₂CO₃. Nevertheless, hydrogenation of the resulting cesium or potassium carboxylates to the corresponding alcohols would likely remain endergonic.

We decided to use phenylacetylene as a model substrate for testing even milder bases. From past experience we knew that decarboxylation of the product is facile, so that it would be difficult to probe forcing conditions for carboxylate hydrogenation without losing a large fraction of the product via protodecarboxylation. However, the alkynyl moiety opened up an opportunity for irreversibly blocking this unwanted reverse reaction by upfront C–C triple bond hydrogenation of the phenylpropiolate intermediate (Scheme 2).



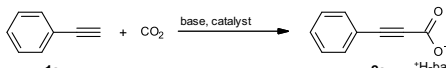
Scheme 2. Salt-free carboxylation of terminal alkynes.

Effective systems for the C–H carboxylation step were sought starting from literature protocols based on copper or silver (Table 2).^[20a, 21, 22] Several catalyst systems gave high yields in combination with cesium carbonate (entries 1–5), and with the strong organic base DBU, but none of them was active in combination with tertiary amines (see also Table S1). However, when using bulky, secondary amines, in particular TMP, encouraging activity was detected for copper iodide (entry 8; see also Table S3 in SI).

The presence of amine ligands, particularly of 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (BPhen), had a beneficial effect (entry 11). The key factor in this process was the solvent system. Only a substoichiometric amount of a polar, aprotic solvent must be present, just sufficient to keep the reaction mixture stirrable (entry 12). Further important factors to improved yields were to reduce the temperature to 25 °C (entry 13), and to adjust the CO₂ pressure to between 15 and 50 bar. At higher pressures, the CO₂ neutralizes the amine base, and at lower pressures, the reaction becomes slow. After these modifications, the best yields were obtained with copper(I) chloride (entry 17). Since spot-

checks had revealed that both DMSO and the Cu/amine catalyst would hamper the subsequent hydrogenation steps, DMSO was replaced by NMP (entry 18), and polymer-bound triphenylphosphine was added to aid catalyst removal during work-up (entry 19) (See Table S4 and S5 in SI for details). Under these conditions (1.20 eq. TMP, 1 mol% CuCl, 1 mol% BPhen, 2.5 mol% poly-PPh₃, 100 μ L NMP, room temperature, 15 bar CO₂, 12h), the reaction gave 83 % yield when trapping the product as the methyl ester.

Table 2. Optimization for the copper-catalyzed carboxylation.

					
Entry	Catalyst system (mol%)	Solvent (mL)	p (bar)	T (°C)	Yield (%) ^[a]
with Cs ₂ CO ₃					
1 ^[a]	I (1)	DMF (3)	5	35	90
2 ^[b]	CuCl (2)/TMEDA (1.5)	DMF (2)	1	25	0 ^[23]
3 ^[c]	CuI (1)	DMSO (2)	20	40	56
4 ^[d]	AgBF ₄ (0.25)	DMSO (3)	1	50	76
5 ^[e]	AgI (1)	DMF (5)	2	25	85
with TMP					
6 ^[a]	I (1)	DMF (3)	5	35	5
7 ^[b]	CuCl (2)/TMEDA (1.5)	DMF (2)	1	25	0
8 ^[c]	CuI (1)	DMSO (2)	20	40	10
9 ^[d]	AgBF ₄ (0.25)	DMSO (3)	1	50	0
10 ^[e]	AgI (1)	DMF (5)	2	25	0
11 ^[f]	CuI (1)/BPhen (1)	DMSO (2)	20	40	16
12 ^[f]	CuI (1)/BPhen (1)	DMSO (0.05)	20	40	43
13 ^[f]	CuI (1)/BPhen (1)	DMSO (0.05)	20	25	89
14 ^[f]	CuI (1)/BPhen (1)	DMSO (0.05)	15	25	85
15 ^[f]	CuI (1)/BPhen (1)	DMSO (0.05)	5	25	57
16 ^[f]	CuI (1)/BPhen (1)	DMSO (0.05)	50	25	6
17 ^[f]	CuCl (1)/BPhen (1)	DMSO (0.05)	15	25	91
18 ^[f]	CuCl (1)/BPhen (1)	NMP (0.05)	15	25	88
19 ^[f]	CuCl (1)/BPhen (1)/polyPPh ₃ (2.5)	NMP (0.05)	15	25	83

See SI for details. BPhen=4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline. TMEDA= *N,N,N',N'*-tetramethylethane-1,2-diamine. [a] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), **I** = (BPhen)Cu(4-F-PPh₃)₂NO₃ (1 mol%), DMF (3 mL), 5 bar, 35 °C, 16h. [b] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), CuCl (2 mol%), TMEDA (1.5 mol%), DMF (2 mL), 1 bar, r.t., 16h. [c] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), CuI (1 mol%), DMSO (2 mL), 20 bar, 40 °C, 16h. [d] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), AgBF₄ (0.25 mol%), DMSO (3 mL), 1 bar, 50 °C, 16h. [e] **1a** (1.00 mmol), base (1.50 mmol), AgI (1 mol%), DMF (5 mL), 2 bar, r.t., 16h. [f] **1a** (1.00 mmol), **B1** (1.20 mmol), Cu-source (1 mol%), BPhen (1 mol%), solvent, 12h. [g] Yields of the corresponding methyl esters determined by GC analysis after esterification with methyl iodide (8 eq.) and DMSO (1 mL) using *n*-dodecane as internal standard.

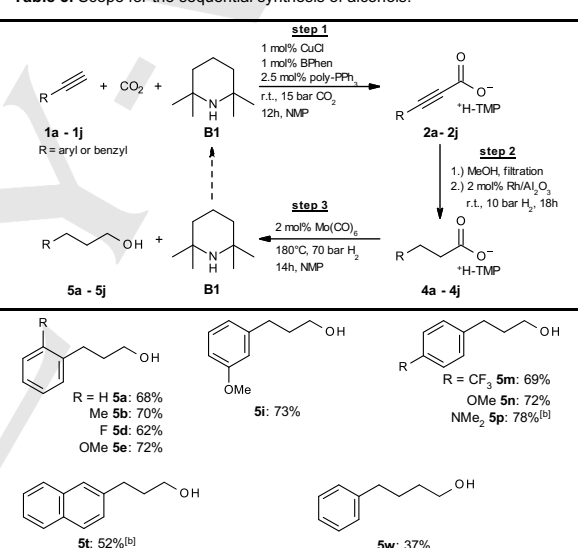
We next investigated a way to hydrogenate the propiolate salt with minimal losses through protodecarboxylation. Best results were obtained when washing the above reaction medium

through a syringe filter with methanol, adding 2 mol% rhodium on alumina, and hydrogenating the C–C triple bond at room temperature and 10 bar H₂ pressure (see Table S4 in SI for details). The ammonium propionate was thus obtained in near-quantitative yield. This intermediate is no longer prone to decarboxylation, so that it now became possible to probe forcing conditions for the carboxylate hydrogenation. Intricate reaction development led to a process in which the volatile methanol is removed upfront, followed by addition of the Mo(CO)₆ cocatalyst in NMP, and stirring the reaction mixture at 180 °C and 70 bar H₂ for 14h (See Table S5 and S6 in SI for details).

The overall process afforded 3-phenylpropanol (**5a**) in an overall yield of 68% based on phenylacetylene. The scope of this prototype process was found to extend to a range of aromatic substrates (Table 3).

The TMP base can be recovered in reasonable yield (40%, see SI).

Table 3. Scope for the sequential synthesis of alcohols.^[a]



[a] Step 1: **1a-j** (2.00 mmol), **B1** (2.40 mmol), CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh₃ (2.5 mol%), NMP (100 μ L), r.t., 15 bar CO₂, 12h. Step 2: MeOH (4-6 mL), filtration, Rh/Al₂O₃ (2 mol%), r.t., 10 bar H₂, 18h. Step 3: Removal of MeOH, Mo(CO)₆ (2 mol%), NMP (6 mL), 180 °C, 70 bar H₂, 14h. Isolated yields. [b] NMP (200 μ L).

This demonstrates the conceptual feasibility of salt-free processes in which C–H carboxylations are performed with so mild a base that hydrogenation of the resulting carboxylates is possible. Its current limitations reflect those of amine base-assisted C–H carboxylation catalysts that can be removed by filtration. Nevertheless, this reaction represents an important milestone in the development of salt-free C–H carboxylation processes. It is now clear that any transformation that results in the formation of ammonium carboxylates, including (directed) catalytic arene, alkene, and alkane C–H carboxylations, can be built into a salt-free hydroxymethylation process. In an industrial collaboration, the applicability of this process to the synthesis of butanediol from acetylene and carbon dioxide is presently under

investigation.^[24] Conceivably, CO₂ insertion leading to ammonium carboxylates may also be followed up by other reaction steps that would be endergonic for metal carboxylates, e.g. heterocyclization, esterification, or amidation.

Experimental Section

Under strict exclusion of air and moisture, a 10 mL headspace vial with stirring bar was charged with CuCl (1.98 mg, 20 μmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (6.72 mg, 20 μmol), PPh₃-polymer-bound (16.7 mg, 50 μmol) NMP (100 μL), terminal alkyne (2.00 mmol), and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (339 mg, 405 μL, 2.4 mmol) and placed in an autoclave. It was pressurized with CO₂ (15 bar) and stirred at room temperature for 12h. The reaction mixture was dissolved in MeOH (4-6 mL) and filtered through a syringe filter (PTFE membrane, pore size 0.45 μm) into another 10 mL headspace vial with stirring bar pre-charged with 5wt% rhodium on alumina (82.3 mg, 40 μmol). The vial was pressurized with H₂ (10 bar) in an autoclave, and stirred at r.t. for 18h. After releasing the pressure, MeOH was removed *in vacuo*, and Mo(CO)₆ (10.6 mg, 40 μmol) and NMP (6 mL) were added. The hydrogen pressure was set to 70 bar H₂, and mixture was stirred at 180°C for 14h (resulting in a pressure of 100 bar). After cooling and depressurizing, the resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with water (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), the combined organic layers were washed with 1N HCl (15 mL) (except for basic substrates) and 10% LiCl-solution (15 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude products were purified by flash column chromatography (SiO₂).

Acknowledgements

We thank P. Weber, D. Eppel and N. Wittmack for technical assistance and the DFG (EXC 1069 RESOLV), FCI (fellowship to T. W.) and DBU (fellowship to E. R.) for financial support.

Keywords: alkynes • carbon dioxide fixation • copper • hydrogenation • rhodium

- [1] P. Ciais, C. Sabine, G. Bala, L. Bopp, V. Brovkin, J. Canadell, A. Chhabra, R. DeFries, J. Galloway, M. Heimann, *et al.*, in *Clim. Change 2013 Phys. Sci. Basis Contrib. Work. Group Fifth Assess. Rep. Intergov. Panel Clim. Change*, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, **2013**, pp. 465–570.
- [2] OECD/IEA, "CO₂ Emissions from Fuel Combustion Highlights 2017", can be found under <https://www.iea.org/publications/freepublications/publication/CO2emissionsfromFuelCombustionHighlights2017.pdf>, **2005**.
- [3] A. Dibenedetto, A. Angelini, P. Stufano, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89*, 334–353.
- [4] M. Beller, U. T. Bornscheuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4527–4528; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4615–4617.
- [5] J. Klankermayer, S. Wesselbaum, K. Beydoun, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7296–7343; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7416–7467.
- [6] For reviews, see: (a) M. Cokoja, C. Bruckmeier, B. Rieger, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510–8537; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8662–8690. (b) M. Aresta, A. Dibenedetto, A. Angelini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709–1742. (c) C. Maeda, Y. Miyazaki, T. Ema, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1482–1497. (d) Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell, M. Beller, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933. (e) D. Yu, S. P. Teong, Y. Zhang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293–294*, 279–291. (f) K. Huang, C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2435–2452. (g) M. Börjesson, T. Moragas, D. Gallego, R. Martín, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6739–6749.
- [7] (a) K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706–8707. (b) T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*: 5792–5795; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5876–5879. (c) C. M. Williams, J. B. Johnson, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14936–14937. (d) A. Correa, R. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201–6204; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6317–6320. (e) A. Correa, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974–15975. (f) T. Fujihara, T. Xu, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523–527; *Angew. Chem.* **2011**, *123*: 543–547. (g) S. Li, W. Yuan, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2578–2582; *Angew. Chem.* **2011**, *123*: 2626–2630. (h) H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251–1253. (i) T. Fujihara, K. Nogi, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9106–9109. (j) F. Juliá-Hernández, J. Cornella, R. Martín, T. Moragas, *Nature* **2017**, *545*, 84.
- [8] (a) K. Tominaga, Y. Sasaki, *Catalysis Communications* **2000**, *1*, 1–3. (b) T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12119–12123; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12341–12345. (c) Q. Liu, L. Wu, I. Fleischer, D. Selent, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 6888–6894.
- [9] F. Manjolinho, M. Arndt, K. Gooßen, L. J. Gooßen, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2014–2021.
- [10] The Gibbs free energies for the hydrogenation were calculated from the standard Gibbs free energies of formation of the reactants and products. Data were taken from: D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th Edition*, CRC Press, **2003**.
- [11] (a) M. Kilner, D. V. Tyers, S. P. Crabtree, M. A. Wood (Davy Process Technology Ltd.), WO2003093208 A1, **2003**. (b) M. A. Wood, S. P. Crabtree, D. V. Tyers, (Davy Process Technology Ltd.), WO2005051875 A1, **2005**. (c) 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. (d) F. M. A. Geilen, B. Engendahl, M. Hölscher, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14349–14358. (e) T. vom Stein, M. Meuresch, D. Limper, M. Schmitz, M. Hölscher, J. Coetzee, D. J. Cole-Hamilton, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13217–13225. (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.
- [12] T. J. Korstanje, J. Ivar van der Vlugt, C. J. Elsevier, B. de Bruin, *Science* **2015**, *350*, 298–302.
- [13] (a) T. P. Brewster, A. J. M. Miller, D. M. Heinekey, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16022–16025. (b) K. I. Goldberg, D. M. Heinekey, J. M. Mayer, A. J. M. Miller, T. P. Brewster, (University Of Washington), WO2014130714 A1, **2014**.
- [14] (a) M. Kitson, P. S. Williams, (BP Chemicals Ltd.), EP0198682 B1, **1991**. (b) D.-H. He, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1059–1062. (c) A. Behr, V. A. Brehme, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 525–532.
- [15] This catalyst is effective for stearic acid, see ref. [12].
- [16] (a) Z. Glasovac, M. Eckert-Maksić, Z. B. Maksić, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 588–597. (b) K. Haav, J. Saame, A. Kütt, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2167–2172.
- [17] For pioneering work, see: (a) T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 380–381. (b) T. Tsuda, Y. Chujo, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 963–964. (c) Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2091–2091.
- [18] (a) I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674–8677; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8856–8859. (b) I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859.

- [19] L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670–8673; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8852–8855.
- [20] (a) D. Yu, Y. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20184–20189. (b) D. Yu, M. X. Tan, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969–974.
- [21] X. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402–2405.
- [22] (a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913–2917. (b) M. Arndt, E. Risto, T. Krause, L. J. Gooßen, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 484–487. (c) E. Risto, diploma thesis, TU Kaiserslautern, **2012**.
- [23] Yield according to ref. [20a]: 85% for 1-hexyne.
- [24] E. Risto, T. Wendling, L. J. Gooßen, patent pending (BASF).

5.2 Nachhaltige Synthese von 1,4-Butandiol aus CO₂ und Acetylen

Die nachfolgend vorgestellten Arbeiten entstammen einem Kooperationsprojekt mit der *BASF SE* und stellen die Grundlage einer Patentanmeldung dar. Alle hierin gezeigten Arbeiten sind zu gleichen Teilen durch Herrn Eugen Risto und mich erfolgt und finden sich daher auch in seiner Dissertationsschrift wieder.^[193] Einige wenige grundlegende Ergebnisse entstammen bereits meiner Diplomarbeit und sind entsprechend gekennzeichnet.^[206]

5.2.1 Industrielle Bedeutung des Zwischenproduktes 1,4-Butandiol (5.2-1)

1,4-Butandiol (BDO) (**5.2-1**) ist eine farb- und geruchlose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 230 °C.^[208] Die weltweite Kapazität von BDO (**5.2-1**) lag im Jahr 2016 bei 3 990 kt/a. Es stellt dabei eine der bedeutendsten C4-Plattformchemikalien dar und dient in der chemischen Industrie vorwiegend als Zwischenprodukt zur Darstellung von Lösungsmitteln oder als Monomer-Baustein bei der Produktion von Polymeren (Abbildung 15).^[209,210] Durch eine sauer katalysierte Cyclisierung (H₂SO₄, H₃PO₄ oder saure Ionentauscher) kann **5.2-1** zu Tetrahydrofuran (THF) (**5.2-2**) umgesetzt werden. Dieses dient sowohl als Lösungsmittel aber auch zur Darstellung von Poly-THF (**5.2-5**), einem Vorprodukt für elastische Textilfasern (Spandex, Elastan). Mittels Dehydrierung und anschließender Cyclisierung kann **5.2-1** in γ -Butyrolacton (GBL) (**5.2-3**) überführt werden, das als Lösungsmittel genutzt oder zu *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) (**5.2-6**) weiter umgesetzt werden kann. Die Umsetzung von BDO (**5.2-1**) mit Diisocyanaten liefert Polyurethan (**5.2-7**), welches vorwiegend als Schaumstoff Verwendung findet. Polybutylenterephthalat (PBT) (**5.2-4**), ein vielseitig einsetzbares Polymer, kann dagegen durch eine Polykondensation von **5.2-1** mit Terephthalsäure hergestellt werden.

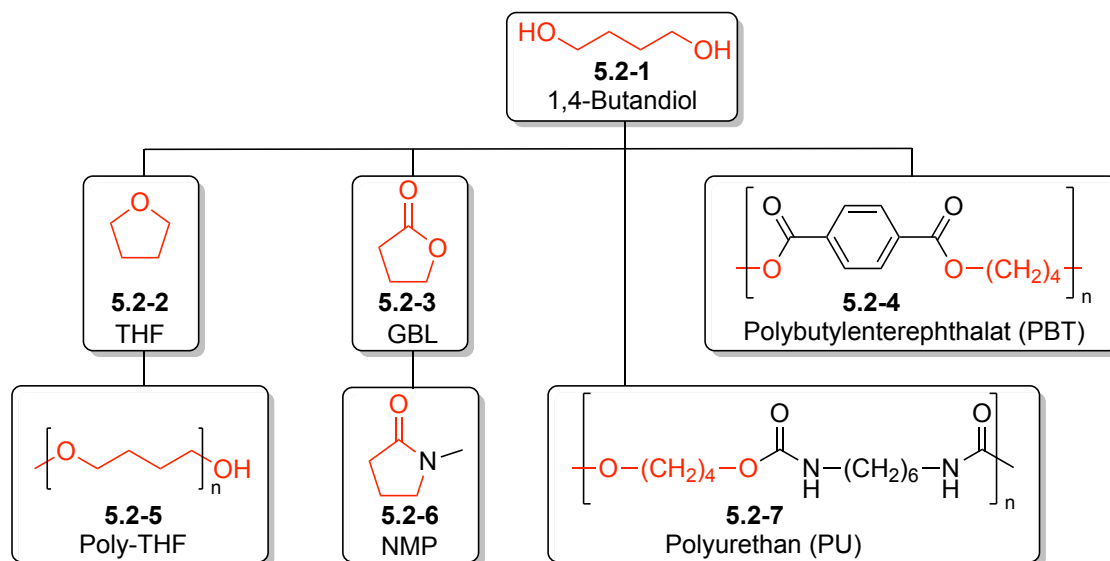


Abbildung 15: Folgeprodukte ausgehend von 1,4-Butandiol (**5.2-1**).

5.2.2 Bisherige Syntheseroute zur Darstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1)

Aufgrund der großen Bedeutung des Wertproduktes 1,4-Butandiol (5.2-1) bzw. dessen Folgeprodukten wurden diverse Verfahren basierend auf unterschiedlichen Rohstoffquellen entwickelt (Abbildung 16). Das älteste Verfahren, der Reppe-Prozess, basiert auf Acetylen (5.2-8), welches vorwiegend aus Kohle gewonnen wird. Mit dem Wandel der Rohstoffbasis in der chemischen Industrie weg von Kohle-basierten Rohstoffen hin zu Erdöl- und Erdgas-basierten Alkenen und Alkanen wurden neue Verfahren basierend auf C₃- und C₄-Kohlenwasserstoffen entwickelt. Die bedeutendsten dieser Verfahren werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

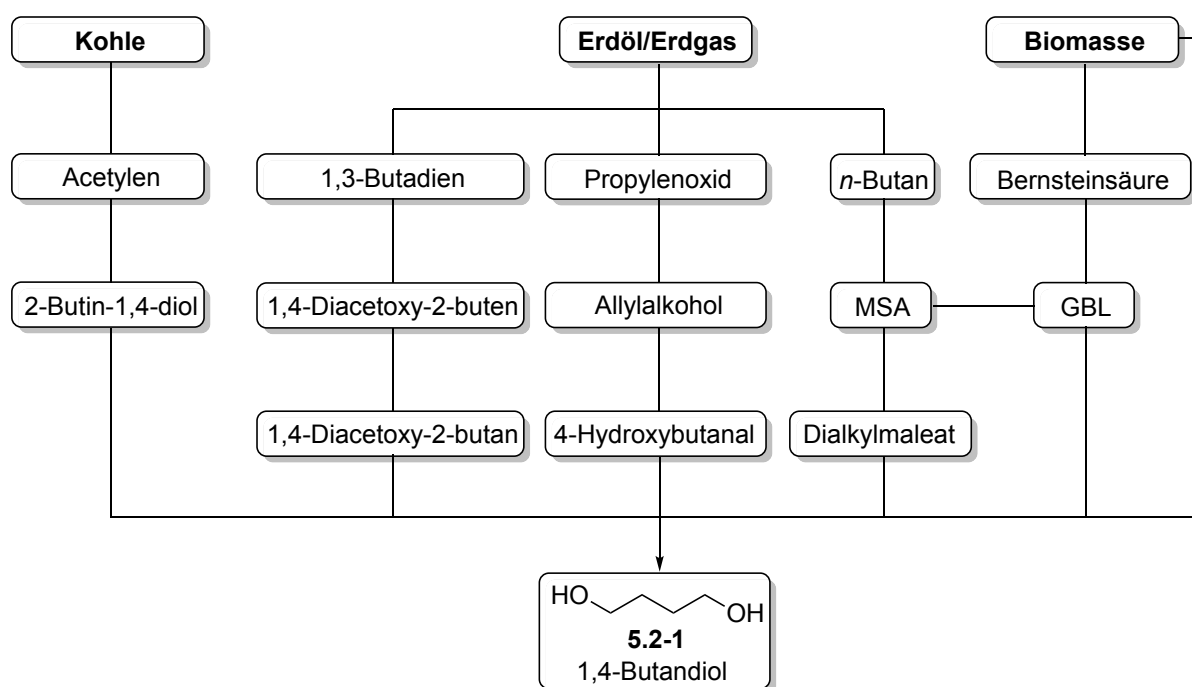


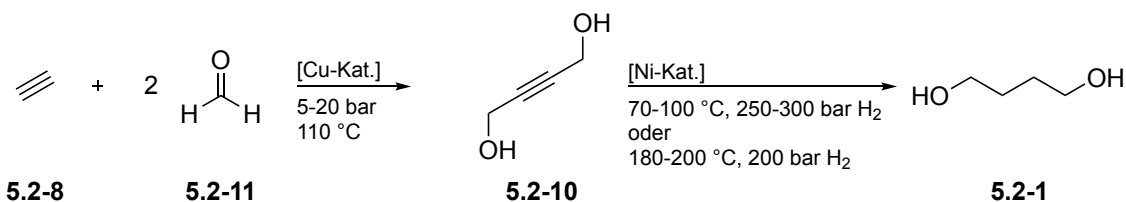
Abbildung 16: Rohstoffbasis und Zwischenstufen für die Darstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1).

Eine Alternative zu den fossilen Rohstoffquellen stellt die Produktion von „erneuerbarem 1,4-Butandiol (5.2-1)“ aus Biomasse dar.^[211] Dabei ist entweder eine biotechnologische Gewinnung von Bernsteinsäure (5.2-9) mit nachfolgender Hydrierung möglich oder aber ein einstufiges, fermentatives Verfahren zur Umsetzung natürlicher Zucker zu 5.2-1. Dieses letztgenannte Verfahren wurde von *Genomatica* entwickelt und patentiert und wird mittlerweile unter Lizenznahme von der *BASF* großtechnisch angewandt.^[212,213]

5.2.2.1 Reppe-Prozess

Die erste großtechnische Synthese von 1,4-Butandiol (5.2-1) erfolgte nach dem Reppe-Verfahren aus dem Jahr 1929.^[210] In diesem zweistufigen Prozess wird Acetylen (5.2-8) zunächst in einer 10-30%igen Formaldehydlösung zu 2-Butin-1,4-diol (5.2-10) umgesetzt

(Schema 49). Dieser Schritt erfolgt an einem Kupferacetylid-Katalysator, welcher auf SiO_2 oder Mg-Silicat aufgetragen wird, und Bismut als Promotor enthält. Anfallender Propargylalkohol wird wieder in den Prozess zurückgeführt, sodass die Selektivität des Prozesses bezogen auf Formaldehyd (**5.2-11**) bei über 90% liegt. Auf der zweiten Stufe wird das 2-Butin-1,4-diol (**5.2-10**) an einem Ni-Katalysator zu **5.2-1** hydriert. Dies kann entweder in der Flüssigphase bei moderaten Temperaturen von 70-100 °C und Drücken von 250-300 bar erfolgen, oder aber in einer Rieselphase bei höheren Temperaturen von 180-200 °C und 200 bar Wasserstoffdruck.

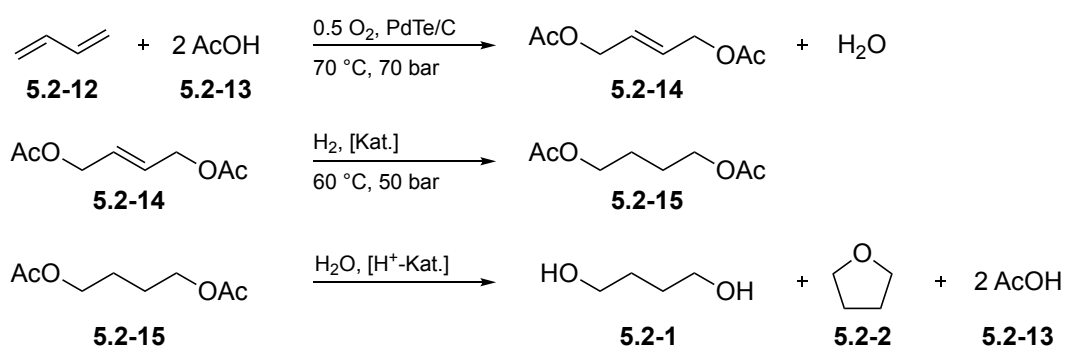


Schema 49: 1,4-Butandiol (5.2-1) Synthese aus Acetylen (5.2-8) und Formaldehyd (5.2-11) nach Reppe.

Nach wie vor ist der Reppe-Prozess eine der wichtigsten Routen zur Produktion von 1,4-Butandiol (**5.2-1**), insbesondere basiert ein Großteil der BDO-Kapazitäten bei der *BASF SE* auf diesem Verfahren.

5.2.2.2 Mitsubishi-Kasei-Prozess

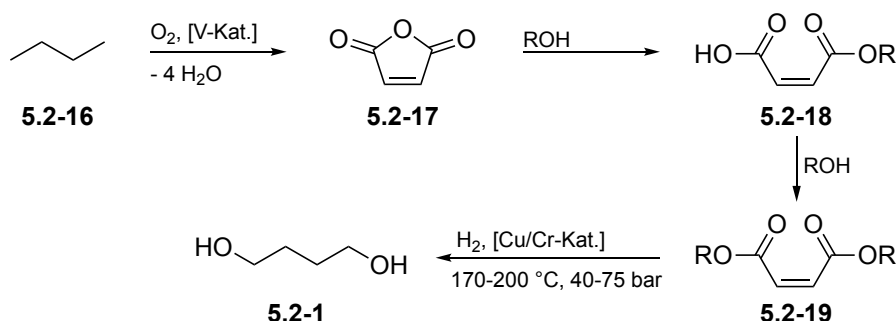
Die Darstellung von 1,4-Butandiol (**5.2-1**) mittels des Mitsubishi-Kasei-Prozesses erfolgt in einem dreistufigen Verfahren ausgehend von 1,3-Butadien (**5.2-12**) (Schema 50).^[210] Zunächst wird das Butadien (**5.2-12**) an einem Pd/Te/C-Katalysator unter oxidativen Bedingungen mit Essigsäure (**5.2-13**) acetoxyliert. Das gebildete 1,4-Diacetoxy-2-buten (**5.2-14**) wird dann an einem konventionellen Hydrierkatalysator in der Flüssigphase zum entsprechenden gesättigten Derivat **5.2-15** hydriert. Im letzten Schritt wird dieses dann in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen an einem sauren Ionentauscher zu **5.2-1** hydrolysiert oder aber dehydratisierend zu THF (**5.2-2**) cyclisiert. Die freigesetzte Essigsäure (**5.2-13**) wird schließlich wieder in die erste Prozessstufe zurückgeführt.



Schema 50: Mitsubishi-Kasei-Prozess zur Darstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1) aus 1,3-Butadien (5.2-12).

5.2.2.3 Davy-Prozess

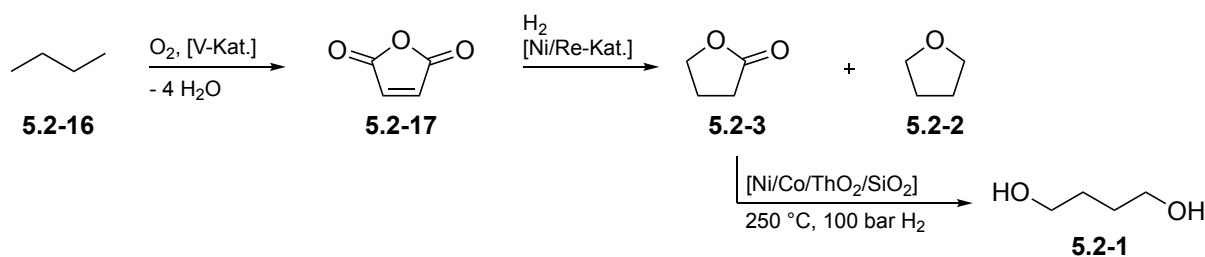
Der Davy-Prozess wurde in den 1980er Jahren von *Davy-McKee Ltd.* entwickelt und setzt *n*-Butan (**5.2-16**) als Rohstoffbasis ein, welches an einem Vanadium-Katalysator zu Maleinsäureanhydrid (**5.2-17**) oxidiert wird (Schema 51). Im Anschluss wird in einer nicht-katalytischen Reaktion bei 70 °C und 1 bar zunächst der Monoethylester **5.2-18** gebildet.^[214] Die Umsetzung zum Diester **5.2-19** erfolgt dann in Gegenwart eines sauren Ionenauschers. Hierbei ist ebenfalls eine Verwendung von Methanol möglich. Das erhaltene Dialkylmaleat (**5.2-19**) wird anschließend an einem Cu/Cr-Katalysator bei Reaktionstemperaturen von 170-200 °C und 40-75 bar Wasserstoffdruck zu 1,4-Butandiol (**5.2-1**) hydriert.^[215] Nebenprodukte dieser Hydrierung sind THF (**5.2-2**), GBL (**5.2-3**) und *n*-Butanol.



Schema 51: Davy-Prozess zu Herstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1) aus n-Butan (5.2-16).

5.2.2.4 Direkte Hydrierung von Maleinsäureanhydrid (5.2-17)

Die direkte Hydrierung von Maleinsäureanhydrid (**5.2-17**) stellt eine vorteilhafte Alternative zum Davy-Prozess dar, da hierbei auf die zusätzlichen Schritte zur Darstellung des Diesters **5.2-19** verzichtet werden kann. Maleinsäureanhydrid **5.2-17** wird hierzu an einem Ni-Re-Katalysator zu einem binären Gemisch aus γ -Butyrolacton (**5.2-3**) und Tetrahydrofuran (**5.2-2**) hydriert (Schema 52).^[210] In Abhängigkeit der Reaktionsparameter lässt sich dabei ein Molverhältnis von 10:1 bis 1:3 einstellen. Das gebildete γ -Butyrolacton (**5.2-3**) kann in einem weiteren Hydrierschritt an einem Ni-Co-ThO₂/SiO₂-Katalysator mit einer Selektivität von 98% zum BDO (**5.2-1**) reduziert werden.

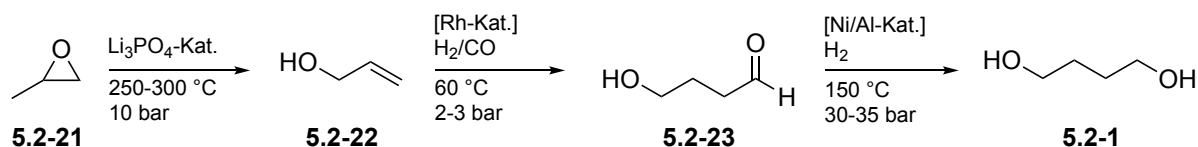


Schema 52: Direkte Hydrierung von Maleinsäureanhydrid (5.2-17) zur Darstellung von BDO (5.2-1).

In einer neu entwickelten Verfahrensvariante wird das aus der Butan-Oxidation stammende Maleinsäureanhydrid (**5.2-17**) zunächst zu Maleinsäure (**5.2-20**) hydrolysiert und dieses dann in einem Festbettreaktor zu 1,4-Butandiol (**5.2-1**) hydriert.^[210] Auf analoge Weise kann in einem von *DuPont* entwickeltem Verfahren die Maleinsäure (**5.2-20**) an einem Re-modifizierten Pd-Katalysator direkt zu Tetrahydrofuran (**5.2-2**) hydriert werden.^[210]

5.2.2.5 Arco-Prozess

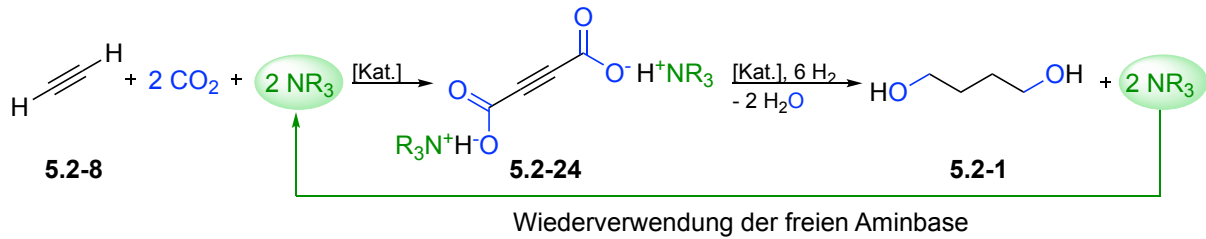
Neben den zuvor gezeigten Verfahren basierend auf C4-Schnitten kann auch das aus der C3-Fraktion stammende Propylenoxid (**5.2-21**) zur Herstellung von BDO (**5.2-1**) genutzt werden (Schema 53). Dieses wird zunächst an einem Trilithiumorthosphat-Katalysator bei 250-300 °C und 10 bar zum Allylalkohol (**5.2-22**) isomerisiert.^[214] Der Allylalkohol kann im Anschluss durch eine Hydroformylierung mit einem homogenen Rh-Katalysator bei 60 °C und 2-3 bar zum 4-Hydroxybutyraldehyd (**5.2-23**) umgesetzt werden.^[210] Die nachfolgende Hydrierung bei 150 °C und 30-35 bar Wasserstoffdruck an einem Ni-Al-Festbettkatalysator liefert schließlich das Produkt 1,4-Butandiol (**5.2-1**).



Schema 53: Darstellung von 1,4-Butandiol (**5.2-1**) aus Propylenoxid (**5.2-21**).

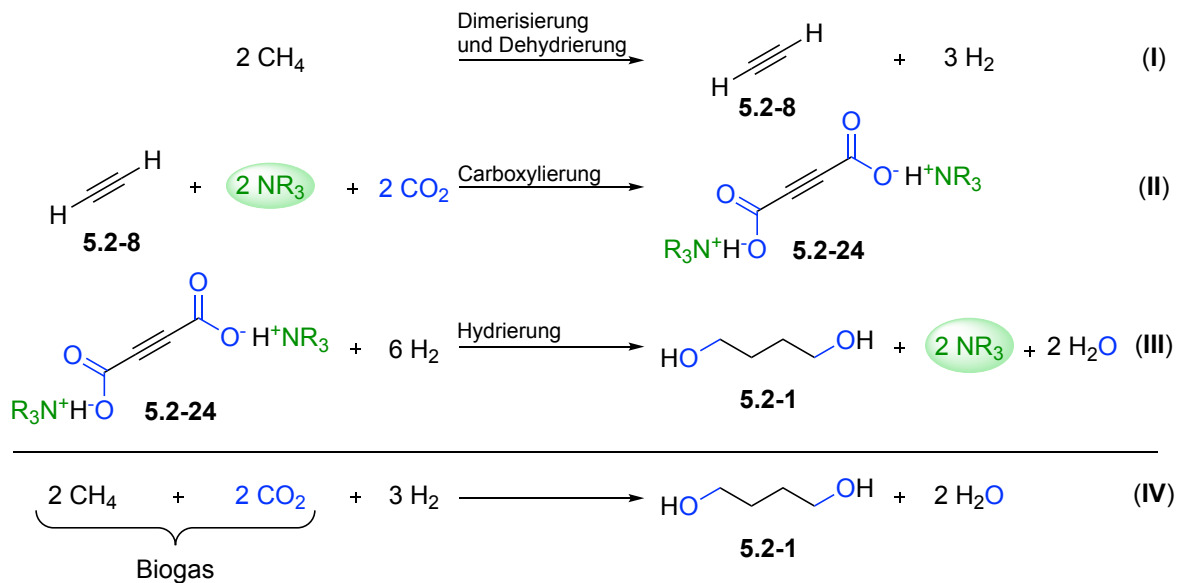
5.2.3 Carboxylierung von Acetylen (**5.2-8**) mit einer Aminbase und anschließender Hydrierung des Ammoniumsuccinats (**5.2-9**)

Die Zielsetzung dieses Projektes bestand in der Entwicklung einer neuen und insbesondere nachhaltigen sowie abfallfreien Syntheseroute zur Darstellung des Wertproduktes 1,4-Butandiol (**5.2-1**). Hierzu sollten die Erkenntnisse aus der erfolgreichen Entwicklung der C-H-Hydroxymethylierung terminaler, aromatischer Alkine (vgl. 5.1.5) genutzt und auf das Zielsubstrat Acetylen (**5.2-8**) übertragen werden. Im ersten Schritt sollte also Acetylen (**5.2-8**) mit Hilfe eines Münzmetallkatalysators und in Gegenwart einer organischen Aminbase zweifach carboxyliert werden. Das somit erhaltene Ammoniumsalz der Acetylendicarbonsäure (**5.2-24**) sollte dann in einem darauffolgenden Hydrierungsschritt mit molekularem Wasserstoff vollständig zum 1,4-Butandiol (**5.2-1**) hydriert werden, wobei die Aminbase freigesetzt und im Anschluss recycelt werden kann. Somit ergäbe sich Wasser als das einzige Abfallprodukt dieser Reaktionssequenz (Schema 54).



Schema 54: Konzept zur nachhaltigen Synthese von 1,4-Butandiol (5.2-1) aus Acetylen (5.2-8) und CO₂ mit einer Aminbase.

Das große Potential dieser Umsetzung hinsichtlich einer nachhaltigen Produktion von **5.2-1** wird aus der stofflichen Bilanzierung ersichtlich (Schema 55). Der Rohstoff Acetylen (**5.2-8**) kann durch eine Dimerisierung von Methan im Lichtbogen dargestellt werden, wobei zusätzlich drei Äquivalente H₂ frei werden (vgl. Schema 28) (I). Durch die Umsetzung des Acetylens (**5.2-8**) mit je zwei Äquivalenten Amine und CO₂ wird das Ammoniumsalz der Acetylen-dicarbonsäure (**5.2-24**) erhalten (II). Dieses erfordert für die Reduktion zum BDO (**5.2-1**) den Einsatz von insgesamt sechs Äquivalente H₂, wobei die Aminbase wieder freigesetzt wird (III).

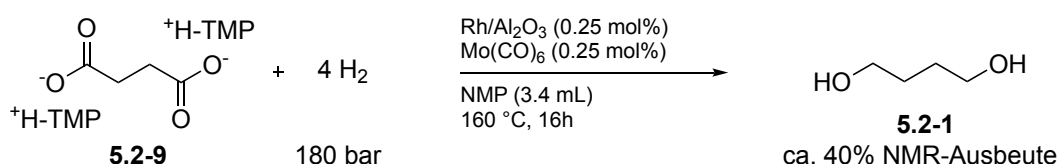


Schema 55: Stoffliche Bilanz der Herstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1).

In der Summe werden also je zwei Äquivalente Methan und CO₂ benötigt, was der typischen Zusammensetzung von Biogas entspricht (IV). Darüber hinaus tauchen lediglich drei Äquivalente H₂ in der Bilanz auf, da die Hälfte der in (III) benötigten sechs Äquivalente H₂ bereits bei der Dimerisierung des Methans frei wird. Bei Zugrundelegung einer nachhaltigen Produktion des zusätzlichen H₂ durch eine elektrolytische Gewinnung mit Strom aus erneuerbaren Quellen ergibt sich ein vollkommen nachhaltiges Endprodukt 1,4-Butandiol (**5.2-1**). Diese Bilanzierung verdeutlicht die Überlegenheit unserer Synthesestrategie gegenüber den etablierten Routen, da alle Rohstoffe direkt aus regenerativen Quellen gewonnen werden können und einzig Wasser als Abfallprodukt der gesamten Synthesesequenz anfällt.

5.2.3.1 Untersuchung der Hydrierung des TMP-Succinats (5.2-9) zum 1,4-Butandiol (5.2-1)

Zu Beginn dieses Projektes sollte zunächst untersucht werden, ob sich das unter 5.1 entwickelte Reaktionssystem zur katalytischen Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten auch für die Reduktion von Ammoniumsuccinaten (5.2-9), also einem Dicarboxylat, eignet. Für die Umsetzung von Bernsteinsäure (5.2-9) in Gegenwart von zwei Äquivalenten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (5.2-25) konnte unter den Standardbedingungen mit dem Katalysatorsystem aus Rh/Al₂O₃ und Mo(CO)₆ in NMP und einem Wasserstoffdruck von 70 bar zunächst keine Produktbildung beobachtet werden. Durch eine deutliche Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 180 bar, was durch die Anschaffung eines neuen Hochdruckautoklaven der Firma Parr möglich wurde (vgl. Abbildung 22), konnte mit diesem System schließlich doch die Bildung des gewünschten Produkts 1,4-Butandiol (5.2-1) erzielt werden (Schema 56).



Schema 56: Katalytische Hydrierung des TMP-Succinats (5.2-9) zu 5.2-1.

Die analytische Auswertung dieser Umsetzung wurde mittels ¹³C-NMR Spektroskopie durchgeführt (Abbildung 17). Die Bildung des gewünschten Produktes 5.2-1 konnte durch die beiden Signale bei $\delta = 61.5$ und 29.7 ppm nachgewiesen werden. Die Quantifizierung wurde anhand des Vergleichs der Integrale von TMP (5.2-25) ($\delta = 30.7$ ppm) und BDO (5.2-1) ($\delta = 29.7$ ppm) vorgenommen. Demnach ergibt sich eine Produktbildung von ca. 40%. Daneben wurden ca. 10% an *n*-Butanol ($\delta = 61.3$ ppm) und ca. 8% an γ -Butyrolacton (5.2-3) ($\delta = 68.2$ ppm) beobachtet.

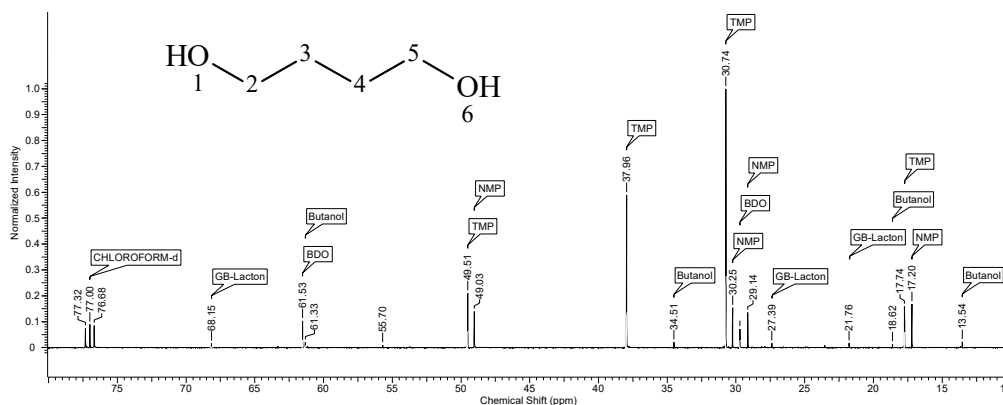


Abbildung 17: ¹³C-NMR-Spektrum der Reaktionsmischung nach der Hydrierung des TMP-Succinats (5.2-9). GBL = γ -Butyrolacton.

Eine Umsetzung von Bernsteinsäure (**5.2-9**) in Gegenwart der deutlich stärkeren Base DBU zeigte unter analogen Reaktionsbedingungen dagegen keinerlei Bildung von BDO (**5.2-1**).

5.2.3.2 Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung des Ammoniumacetylen-dicarboxylats (**5.2-24**)

Als nächsten Schritt für die Umsetzung der geplanten Strategie wurde die Hydrierung der Dreifachbindung der Acetylendicarbonsäure (**5.2-24**) in Gegenwart von TMP (**5.2-25**) betrachtet (Tabelle 17). Hierbei wurde mit Pd/C als Hydrierkatalysator eine Variation der Lösungsmittel durchgeführt und zudem der Einfluss von Additiven auf die Hydrierung getestet. Zur gaschromatographischen Bestimmung der Ausbeute und zur vereinfachten Isolierung des Succinats (**5.2-9**) wurde im Anschluss an die Hydrierung eine zusätzliche Derivatisierung zum Dibenzylester (**5.2-26**) durchgeführt.

In Abwesenheit eines Additivs konnte in NMP, welches auch für die nachfolgende Carboxylathydrierung ein geeignetes Lösungsmittel darstellt, eine sehr gute Ausbeute an Dibenzylsuccinat (**5.2-26**) von 91% erhalten werden (Eintrag 1). Da die Hydrierung der Dreifachbindung im Anschluss an die Carboxylierung erfolgen sollte, wurde als nächstes der Einfluss eines Carboxylierungskatalysators auf den Reaktionsausgang getestet. Hierzu wurde 1 mol% CuI hinzugegeben. Dieses stellt jedoch gleichermaßen einen potenten Decarboxylierungskatalysator dar, sodass die Ausbeute an **5.2-26** auf 38% abfiel (Eintrag 2). Durch eine Variation des Lösungsmittels zeigte sich, dass die Verwendung von Methanol eine Hydrierung auch in Gegenwart von CuI erlaubt und eine Ausbeute des hydrierten Produktes **5.2-26** von 87% (bzw. 90% isolierte Ausbeute) erzielt werden konnte (Eintrag 5). Eine vergleichbare Ausbeute konnte bei der Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus Methanol und NMP (19:1) erzielt werden (Eintrag 6). Dies würde bei einer erfolgreichen Carboxylierung mit einem CuI/NMP-System eine direkt anschließende Hydrierung nach Zugabe des Hydrierkatalysators und Methanol erlauben.

Die Zugabe des für die Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten benötigten Co-Katalysators Mo(CO)₆ unterbindet eine Hydrierung der Dreifachbindung nahezu vollständig (Eintrag 7). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Rh/Al₂O₃, welches für die nachfolgende Carboxylathydrierung eine hohe Aktivität aufweist, vergleichbare Ergebnisse zu Pd/C erzielt (Eintrag 8).

Tabelle 17: Untersuchungen zur Hydrierung der Dreifachbindung des TMP-Acetylendicarboxylats (**5.2-24**).

Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	5.2-26 (%) ^[b]
1	-	NMP	91
2	CuI	“	38
3	“	THF	11
4	“	Dioxan	18
5	“	MeOH	87 (90)^[c]
6	“	MeOH/NMP (19:1)	87
7	CuI + 0.5 mol% Mo(CO) ₆	MeOH/NMP (19:1)	2
8 ^[a]	CuI	MeOH/NMP (19:1)	88

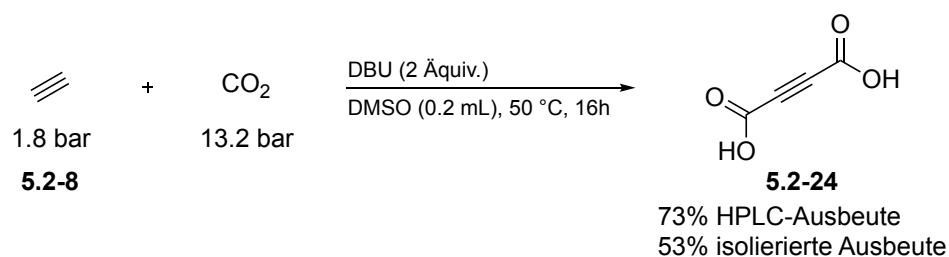
Reaktionsbedingungen: Acetylendicarbonsäure (0.50 mmol), **5.2-25** (1.00 mmol), Pd/C (2 mol%), Additiv (1 mol%), 15 bar H₂, rt, 16h. Nach der Reaktionszeit wurden Kaliumcarbonat (2 Äquiv.), NMP (1 mL) und Benzylbromid (12 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 3h bei 50 °C gerührt. [b] In Klammern: Ansatzgröße 2 mmol, isolierte Ausbeute. [a] Rh/Al₂O₃ (2 mol%) statt Pd/C. [b] Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit *n*-Tetradecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [c] Acetylendicarbonsäure (1.00 mmol), **5.2-25** (2.00 mmol), MeOH (4 mL). Isolierte Ausbeute.

5.2.3.3 Untersuchungen zur Carboxylierung von Acetylen (**5.2-8**) mit Aminbasen

Der noch fehlende Schritt zur Umsetzung der geplanten Synthesestrategie ist die doppelte Carboxylierung von Acetylen (**5.2-8**) in Gegenwart einer organischen Aminbase. Die Umsetzung von Acetylen (**5.2-8**) gestaltet sich im Vergleich zu aromatischen Alkinen jedoch deutlich schwieriger. Bei diesem ternären System müssen die beiden Gase CO₂ und Acetylen (**5.2-8**) in Lösung gebracht werden. Dies hat zur Folge, dass der jeweilige Stoffmengenanteil der Gase im Vergleich zu einem binären System aus nur einem der beiden Gase und dem Lösungsmittel geringer ist. Da die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration der Reaktanden abhängig ist, nimmt diese ebenfalls ab. Ein weiteres Problem bei der Umsetzung von **5.2-8** in Gegenwart von Münzmetallen ist die Gefahr der Kupfer- bzw. Silberacetylidbildung. Diese sind hochexplosiv, sodass mit möglichst geringen Katalysatorbeladungen gearbeitet werden muss, um eine Anreicherung dieser Acetylide in der Reaktionslösung zu verhindern.

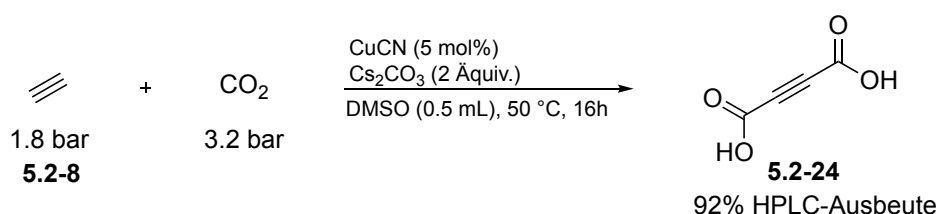
Im Rahmen meiner Diplomarbeit im Arbeitskreis Gooßen konnte bereits gezeigt werden, dass Acetylen (**5.2-8**) mit den beiden starken organischen Basen TBD (pK_s = 26.0)^[199] und DBU (pK_s = 24.3)^[199] carboxyliert werden kann (Schema 57).^[206] Aufgrund der hohen

Basenstärke von DBU ist für diese Umsetzung nicht einmal ein Münzmetallkatalysator notwendig.



Schema 57: Carboxylierung von Acetylen (5.2-8) mit DBU.^[206]

Aus den Untersuchungen zur Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten (vgl. Tabelle 11) ging allerdings hervor, dass die Ammoniumsalze von DBU und TBD thermodynamisch zu stabil sind und keine Hydrierung zum Alkohol erlauben. Daher sollte durch ein ausgedehntes Basenscreening eine schwächere Aminbase gefunden werden, die gerade noch eine Carboxylierung des Acetylens (**5.2-8**) ermöglicht. Da bei einer Verringerung der Basenstärke des Amins davon auszugehen ist, dass zur Deprotonierung von **5.2-8** eine Aktivierung mittels eines Katalysators notwendig sein wird, wurde für die weiteren Untersuchungen das bis dato aktivste Katalysatorsystem zur Carboxylierung mit der anorganischen Base Cäsiumcarbonat verwendet. Für dieses konnte mit 5 mol% CuCN (bezogen auf zwei Äquivalente Base) bei 1.8 bar Acetylendruck und 3.2 bar CO₂-Partialdruck 92% der Acetylendicarbonsäure (**5.2-24**) erhalten werden (Schema 58).



Schema 58: Carboxylierung von Acetylen (5.2-8) mit CuCN als Katalysator.

Aus den Vorarbeiten im Rahmen meiner Diplomarbeit war bereits bekannt, dass einfache Aminbasen wie Triethylamin oder Hünig-Base nicht in der Lage sind die Carboxylierung von Acetylen (**5.2-8**) zu vermitteln.^[206] Daher wurden in einer breit angelegten Untersuchung 14 verschiedene Amin- und Diaminbasen mit einem p*K*_s-Bereich zwischen 18 und 21 getestet (Tabelle 18).

Tabelle 18: Erfolglos getestete Amin- und Diaminbasen zur Carboxylierung von Acetylen (5.2-8).

Base	R ¹	R ²	R ³	pK _s ^[a]	Base	R ¹	pK _s ^[a]	Base	R ¹	rac/cis
5.2-25	Me	Me	H	18.6	5.2-29	Me	18.4	5.2-31	Me	rac
5.2-27	^t Bu	H	H	-	5.2-30	H	19.6	5.2-32	H	rac
5.2-28	Me	Me	NH ₂	-				5.2-33	H	cis
Base	R ¹	R ²	pK _s ^[a]	Base	R ¹	R ²	R ³	pK _s ^[a]		
5.2-34	Me	Me	18.7	5.2-36	Me	Me	H	19.3		
5.2-35	^t Bu	H	-	5.2-37	^t Bu	H	H	-		
				5.2-38	Me	H	H	20.4		
				5.2-39	H	H	Me	-		

Reaktionsbedingungen: Base (1 mmol), CuCN (5 mol%), 1.8 bar Acetylen (5.2-8), 3.2 bar CO₂, DMSO (0.2 mL bei flüssigen Aminen, 1 mL bei festen Aminen), 50 °C, 16h. Ausbeuten bezogen auf die eingesetzte Basenmenge wurden bestimmt mittels HPLC-Analytik mit Mesitylen als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [a] pK_a-Werte in Acetonitril. Für Referenzen siehe: ^[200,201,204]

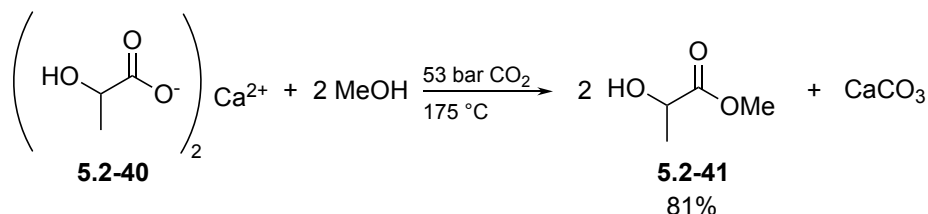
Zunächst wurde die für die Carboxylierung aromatischer Alkine hoch potente Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (**5.2-25**) untersucht, allerdings konnte hierbei keine Bildung der Acetylendicarbonsäure (**5.2-24**) beobachtet werden. Ebenso waren die beiden Derivate **5.2-27** und **5.2-28** sowie Pyrrolidin (**5.2-29**) und *N*-Methylpyrrolidin (**5.2-30**) nicht in der Lage eine Carboxylierung zu vermitteln.

Da die getesteten Monoamine **5.2-25** bis **5.2-30** keinerlei Produktbildung aufwiesen, wurden im weiteren Verlauf Diaminbasen **5.2-31** bis **5.2-39** mit starrem aber auch flexiblem Rückgrat untersucht. Diamine weisen, zumindest bei einer Betrachtung in der Gasphase, durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbindung eine höhere Basizität im Vergleich zu ähnlichen Monoaminen auf.^[216,217] Allerdings erwiesen sich auch all diese Basen nicht in der Lage die Bildung des gewünschten Carboxylierungsproduktes zu ermöglichen.

Ungeachtet der großen Anzahl an untersuchten Aminbasen gelang es leider nicht, eine schwächere Aminbase als DBU zu identifizieren, die eine Carboxylierung des Acetylen (**5.2-8**) erlaubt. Somit konnte die Syntheseroute in der geplanten Form nicht realisiert werden.

5.2.4 Carboxylierung von Acetylen (**5.2-8**) mit anorganischen Basen und nachfolgender Veresterung des Succinats (**5.2-9**)

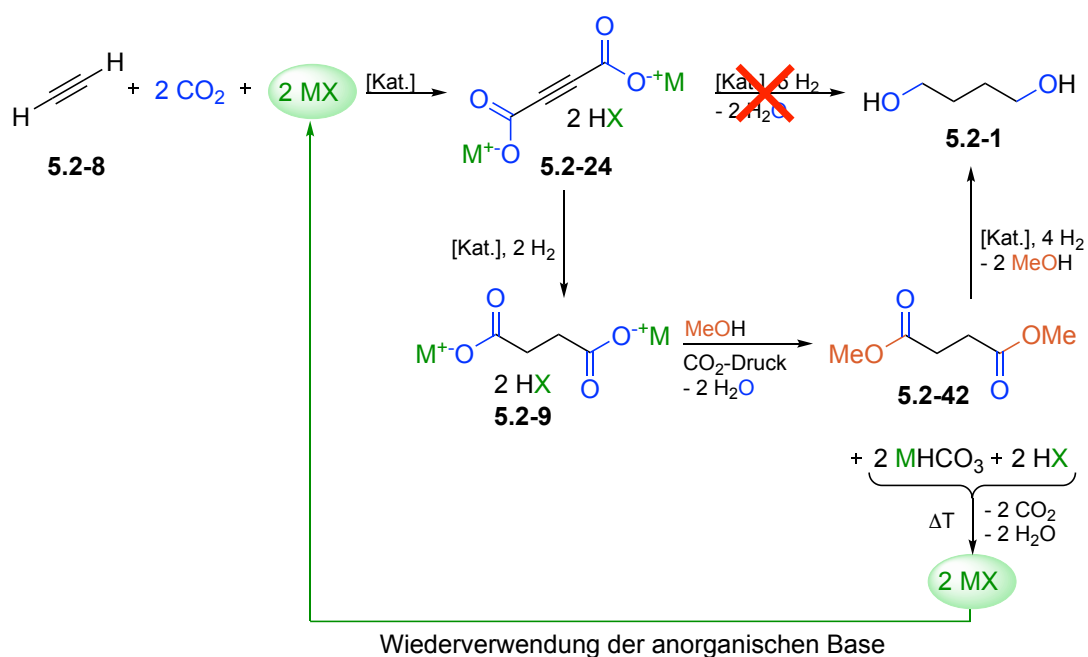
Aufgrund der Tatsache, dass die unter 5.2.3 dargestellte Synthesestrategie nicht erfolgreich umgesetzt werden konnte, musste ein neues Konzept entworfen werden. Bei einer neuerlichen Literaturrecherche konnten eine Publikation sowie ein Patent gefunden werden, welche die Veresterung von (Erd-)Alkalimetall-Carboxylaten wie z.B. Calciumlactat (**5.2-40**) mit Methanol unter CO₂-Druck beschreiben, also eine Veresterung in einem basischen Milieu (Schema 59).^[218-220]



*Schema 59: Veresterung von Calcium-Lactat (**5.2-40**) mit Methanol unter CO₂-Druck nach Kulkarni et al.^[218]*

Diese Umsetzung ermöglicht somit eine direkte Veresterung von (Erd-)Alkalimetall-Carboxylaten ohne einen dazwischengeschalteten Hydrolyseschritt und der damit einhergehenden Bildung von Abfallsalz. Dieses Konzept sollte auf unsere Strategie zur nachhaltigen Synthese von 1,4-Butandiol (**5.2-1**) adaptiert werden. Statt die Carboxylierung von Acetylen (**5.2-8**) wie unter 5.2.3 geplant mit einer Aminbase durchzuführen, sollte nun eine

anorganische Base verwendet werden (Schema 60). Die Dreifachbindung des entstehenden Dicarboxylats der Acetylendicarbonsäure (5.2-24) muss nachfolgend hydriert werden, um eine Decarboxylierung zu verhindern. Im Anschluss sollte dann das anorganische Succinat (5.2-9) unter CO₂-Druck mit Methanol verestert werden. Durch diese Veresterung unter CO₂-Druck bilden sich 2 Äquivalente Hydrogencarbonat, die zusammen mit den beiden Äquivalenten der korrespondierenden Säure HX mittels einer thermischen Regenerierung in die ursprünglich eingesetzte Base MX überführt werden können. Das gebildete Dimethylsuccinat (DMS) (5.2-42) kann schließlich nach literaturbekannten Verfahren zum Zielprodukt BDO (5.2-1) hydriert werden.^[221,222]

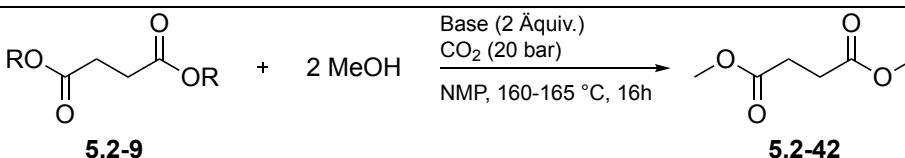


Schema 60: Konzept zur nachhaltigen Synthese von BDO (5.2-1) aus Acetylen (5.2-8) und CO₂ mit einer anorganischen Base.

5.2.4.1 Verfahrensentwicklung zur Darstellung von BDO (5.2-1) aus Acetylen (5.2-8) und CO₂

Bei den initialen Untersuchungen zur Veresterung anorganischer Succinate (5.2-9) unter CO₂-Druck zeigte sich, dass in Gegenwart der zur Carboxylierung hervorragend geeigneten Base Cäsiumcarbonat nur Spuren des gewünschten Produktes Dimethylsuccinat (5.2-42) beobachtet werden konnten (Tabelle 19, Eintrag 1). Im Gegensatz dazu konnte das präformierte Dikaliumsuccinat (5.2-9) in Gegenwart von zwei Äquivalenten Dikaliumhydrogenphosphat unter einem CO₂-Druck von 20 bar und einer Temperatur von 160 °C in einer Ausbeute von 29% mit Methanol verestert werden (Eintrag 2).

Tabelle 19: Untersuchungen zur Veresterung von Alkalimetall-Succinaten (5.2-9) mit MeOH unter CO₂-Druck.

			
Eintrag	R	Base	5.2-42 (%) ^[c]
1 ^[a]	H	Cs ₂ CO ₃	3
2 ^[b]	K	K ₂ HPO ₄	29

Reaktionsbedingungen: [a] Bernsteinsäure (20 mmol), Cs₂CO₃ (40 mmol), MeOH (30 mL), 20 bar CO₂, NMP (20 mL), 165 °C, 16h. [b] Dikaliumsuccinat (8 mmol), K₂HPO₄ (16 mmol), MeOH (9 mL), 20 bar CO₂, NMP (8 mL), 160 °C, 16h. [c] Ausbeuten bestimmt mittels GC-Analytik mit n-Dodecan als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor.

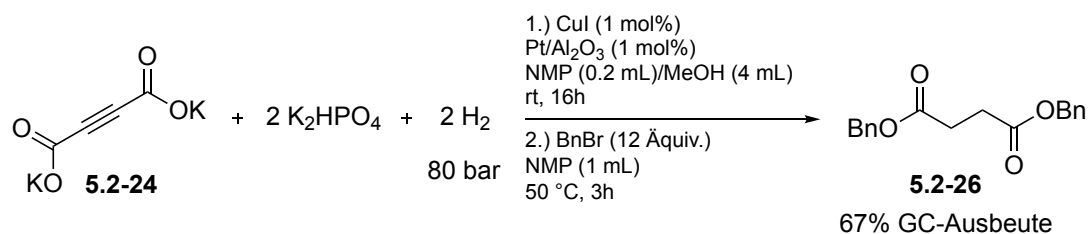
Mit dieser Erkenntnis galt es im Anschluss ein möglichst aktives Reaktionssystem zur Carboxylierung von Acetylen (5.2-8) mit Kaliumphosphat zu entwickeln (Tabelle 20). Den Startpunkt stellte das bis dato aktivste System für Cäsiumcarbonat dar. Dieses lieferte bei einer Katalysatorbeladung von 5 mol% CuCN bei 50 °C in DMSO eine Ausbeute von 92% (TON 36) an Acetylendicarbonsäure (5.2-24) bezogen auf die eingesetzte Basenmenge (Eintrag 1). Bei Substitution von Cäsiumcarbonat mit Kaliumphosphat konnte nur noch eine geringe Ausbeute von 17% an 5.2-24 erzielt werden (Eintrag 2). Durch eine Erhöhung der Temperatur auf 70 °C und dem Einsatz von CuI statt CuCN als Katalysator konnte die Ausbeute des gewünschten Produktes 5.2-24 auf 66% gesteigert werden (Eintrag 4). Eine Verringerung der eingesetzten Katalysatorbeladung auf 1 mol% ging mit einer Abnahme der Ausbeute auf 49% einher, jedoch konnte somit eine deutlich gesteigerte TON von 98 erzielt werden (Eintrag 6). Da sich DMSO für den nächsten Reaktionsschritt der Dreifachbindungshydrierung nicht eignet, wurde das Lösungsmittel auf NMP umgestellt. Hierbei konnte 5.2-24 bei einer Ansatzgröße von 30 mmol in 50% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 7).

Tabelle 20: Optimierung des Reaktionssystems zur Carboxylierung von Acetylen (5.2-8) mit Kaliumphosphat.

Eintrag	Katalysator (mol%)	Base	Temperatur (°C)	5.2-24 (%) ^[b]	TON
1	5 CuCN	Cs ₂ CO ₃	50	92	36
2	“	K ₃ PO ₄	“	17	7
3	“	“	70	36	14
4	5 CuI	“	“	66	26
5	“	“	90	61	24
6	1 CuI	“	70	49	98
7 ^[a]	“	“	“	50 ^[c]	99

Reaktionsbedingungen: Base (1 mmol), Katalysator (1-5 mol%), 1.8 bar Acetylen, 3.2 bar CO₂, DMSO (0.5 mL), 16 h. [a] Base (60 mmol), CuI (1 mmol), 1.8 bar Acetylen, 3.2 bar CO₂, NMP (30 mL), 70 °C, 16 h. [b] Ausbeuten bezogen auf die eingesetzte Basenmenge wurden bestimmt mittels HPLC-Analytik mit Mesitylen als internem Standard und korrigiert mit einem Response-Faktor. [c] Isolierte Ausbeute.

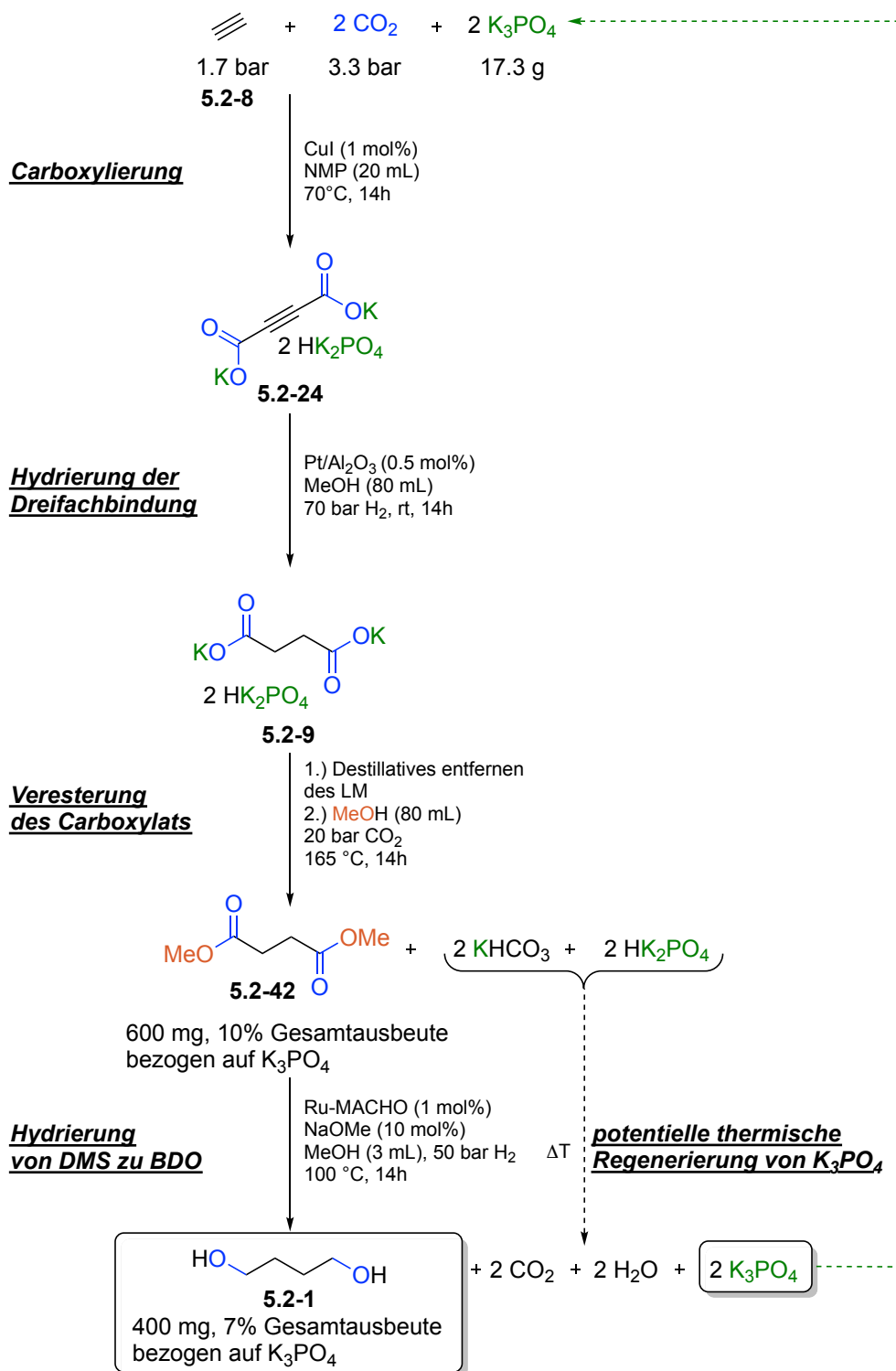
Zur Verknüpfung der beiden Reaktionsschritte war eine Hydrierung der Dreifachbindung des entstehenden Acetylendicarboxylats (5.2-24) notwendig. Dadurch wird eine erneute Decarboxylierung des Produktes nach Ablassen des CO₂-Drucks verhindert, da sich der Carboxylierungskatalysator, der nach dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität gleichzeitig auch einen sehr potenten Decarboxylierungskatalysator darstellt, über die ganze Reaktionssequenz in der Reaktionslösung verbleibt. Die Hydrierung der Dreifachbindung einer nachgestellten Carboxylierungs-Reaktionslösung aus Acetylendicarbonsäure (5.2-24), Kaliumphosphat, CuI und NMP konnte mit einem heterogenen Pt/Al₂O₃-Katalysator unter Zugabe von MeOH und unter 80 bar Wasserstoffdruck durchgeführt werden (Schema 61). Zur Ausbeutebestimmung wurde eine Derivatisierung zum Dibenzylester (5.2-26) vorgenommen, der in 67% Ausbeute mittels GC detektiert werden konnte.

**Schema 61:** Hydrierung der Dreifachbindung des Acetylendicarboxylats (5.2-24) in Gegenwart von CuI.

5.2.4.2 Reaktionssequenz zur Darstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1) aus Acetylen (5.2-8) und CO₂

Nachdem die einzelnen Stufen der Reaktionssequenz jeweils erfolgreich erprobt werden konnten, sollte nun die Reaktionssequenz als Ganzes durchgeführt werden und somit der „proof of concept“ für die von uns entworfene Strategie für eine neue, nachhaltige Syntheseroute von 1,4-Butandiol (5.2-1) aus Acetylen (5.2-8) und CO₂ erbracht werden. Hierfür wurde die Reaktionssequenz in einem 40 mmol Maßstab (entspricht 80 mmol, 17.3 g K₃PO₄) durchgeführt (Schema 62). Den ersten Schritt stellt die doppelte Carboxylierung von 5.2-8 mit 1 mol% CuI in NMP und in Gegenwart der anorganischen Base Kaliumphosphat bei 70 °C dar. Im Anschluss wurde der Reaktionslösung 0.5 mol% des Hydrierkatalysators Pt/Al₂O₃ sowie Methanol zugesetzt und für 14h bei Raumtemperatur und einer Wasserstoffatmosphäre von 70 bar gerührt. Das Lösungsmittelgemisch aus NMP und MeOH wurde hiernach destillativ entfernt und der verbliebene Rückstand in Methanol aufgenommen. Unter einer CO₂-Atmosphäre von 20 bar und einer Reaktionstemperatur von 165 °C wurde das Dikaliumsuccinat (5.2-9) schließlich zum Dimethylsuccinat (5.2-42) umgesetzt. Dieses konnte nach destillativer Aufreinigung in einer Gesamtausbeute von 10% (600 mg) bezogen auf die eingesetzte Basenmenge über alle drei Reaktionsschritte isoliert werden. Die Hydrierung von 5.2-42 erfolgte nach Kuriyama *et al.* mit dem homogenen Ru-MACHO-Katalysator.^[221] Auf diesem Weg konnte das Zielprodukt 1,4-Butandiol (5.2-1) in einer Gesamtausbeute von 7% (400 mg) über alle Reaktionsschritte isoliert werden.

Als Nebenprodukte der Veresterung fallen je zwei Äquivalente an Kaliumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogenphosphat an. Durch eine thermische Behandlung kann dieses Basengemisch in CO₂, H₂O und K₃PO₄ gespalten und damit die Base regeneriert werden. Das Kaliumphosphat kann dann wiederum rezykliert werden, sodass keinerlei Abfallsalz bei dieser Umsetzung anfällt.



Schema 62: Neu entwickeltes Verfahren zur Darstellung von 1,4-Butandiol (5.2-1) aus Acetylen (5.2-8) und CO₂ mit Kaliumphosphat.

5.3 Alkoxid-katalysierte Synthese von (E)- β -Alkoxyacrylaten

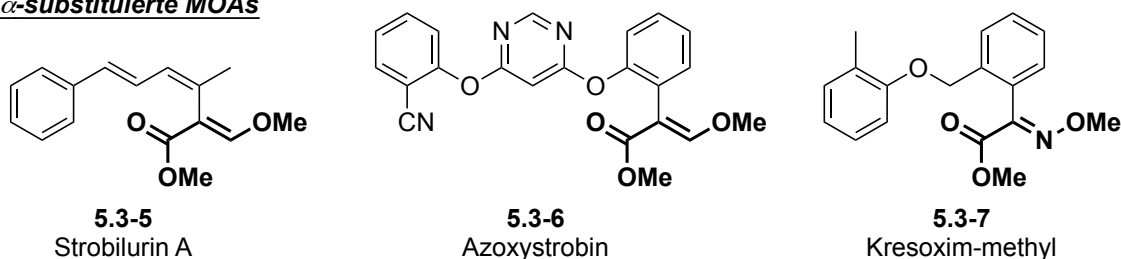
5.3.1 Hintergrund

5.3.1.1 Eigenschaften und Vorkommen von (E)-Methoxyacrylaten

Das Strukturmotiv der (E)-Methoxyacrylate (MOAs) ist in einer Vielzahl an biologisch aktiven Naturstoffen aber auch synthetisch dargestellten Wirkstoffen zu finden.^[223–237] Das entscheidende Strukturmerkmal für die biologische Aktivität dieser Substanzklasse ist die (E)-Konfiguration der Doppelbindung.^[237,238] In Abhängigkeit des Substitutionsmusters lassen sich die MOAs in α - und β -substituierte Derivaten einteilen (Abbildung 18).

Das Strobilurin A (**5.3-5**), ein Vertreter der α -substituierten MOAs, wurde 1977 erstmalig aus einer Kultur des Kiefernzapfenröhlings *Strobilurus tenacellus* isoliert.^[239] Aufgrund seiner fungiziden Wirkung wurde schnell dessen Potential als Leitstruktur für die Entwicklung neuer Wirkstoffe erkannt.^[237] Mit einem Marktanteil von ca. einem Fünftel stellt die Verbindungsklasse der Strobilurine heute einen der bedeutendsten Fungizidwirkstoffe dar.^[240] Die ersten kommerziellen Vertreter waren das Azoxystrobin (**5.3-6**) (ICI/Syngenta) und das Kresoxim-methyl (**5.3-7**) (BASF SE) mit einer Markteinführung im Jahr 1996 (Abbildung 18).^[241]

α -substituierte MOAs



β -substituierte MOAs

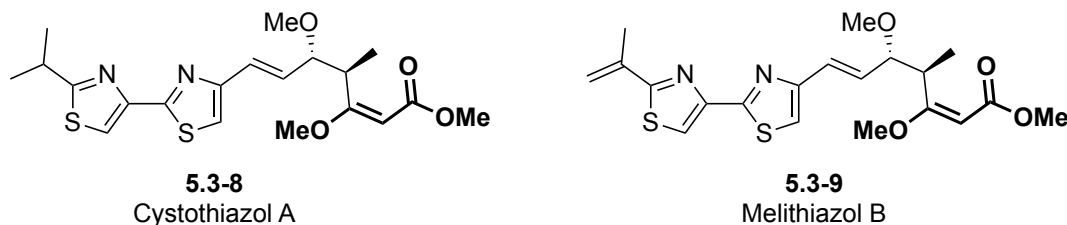


Abbildung 18: Beispiele für α - und β -substituierte (E)-Methoxyacrylate (MOAs).

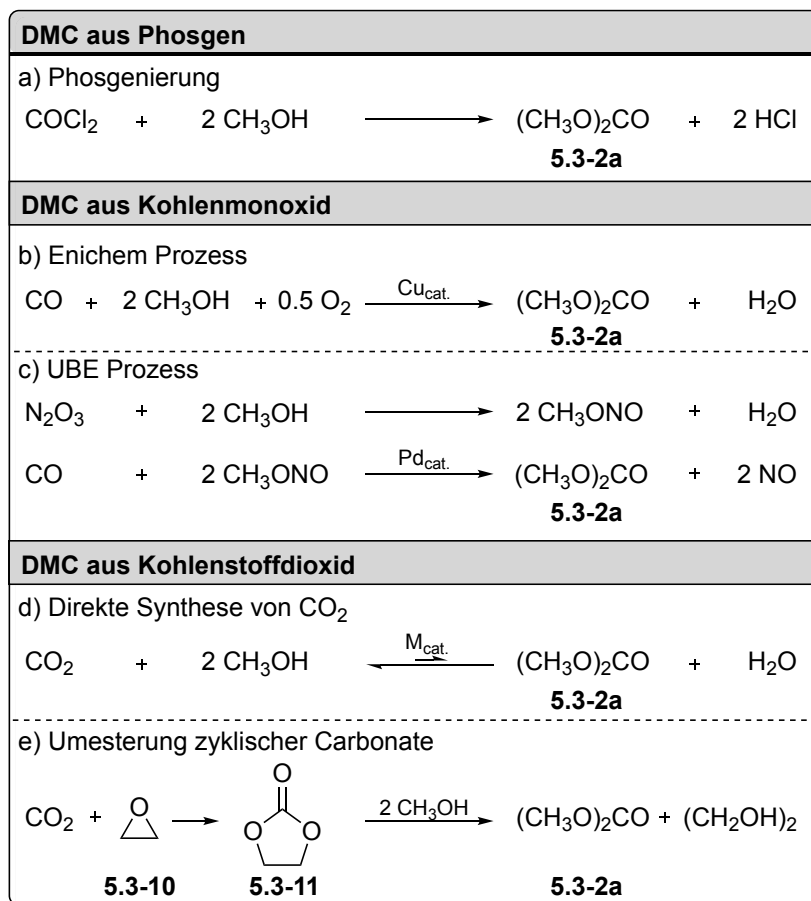
Beispiele für β -substituierte MOAs sind das Cystothiazol A (**5.3-8**), welches aus dem Myxobacterium *Cystobacter fuscus* isoliert werden konnte, oder das Melithiazol (**5.3-9**), welches erstmalig aus einem Stamm der *Melittangium lichenicola* gewonnen werden konnte (Abbildung 18).^[234,242] Analog zu den α -substituierten MOAs zeigen auch β -substituierte

Derivate antifungale Wirkung und bieten einen guten Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Antibiotika oder Fungizide.^[243]

5.3.1.2 Dimethylcarbonat – Eigenschaften, Darstellung und Reaktionsmodi

Dimethylcarbonat (DMC) (**5.3-2a**) besitzt vielfältige Eigenschaften, aufgrund derer es sich für eine Verwendung in der organischen Synthesechemie aber auch für industrielle Anwendungen hervorragend eignet. Es ist nicht nur ungiftig und biologisch abbaubar, sondern weist auch eine geringe Bioakkumulation sowie eine geringe Umweltpersistenz auf.^[244] Darüber hinaus ist DMC (**5.3-2a**) von der Liste leichtflüchtiger, organischer Verbindungen („volatile organic compounds“, kurz: VOCs) ausgenommen, da es nicht zur Ozonbildung in der Troposphäre beiträgt.^[245,246] Dimethylcarbonat (**5.3-2a**) findet bereits heute in vielfältigen Bereichen Anwendung, so eignet es sich bestens als Lösungsmittel und kann hierbei als Ersatz für leichtflüchtige, toxische Ketone oder Acetatester in Lacken eingesetzt werden.^[247] Insbesondere aber zeigt es hervorragende Eigenschaften als Treibstoffadditiv. Durch seine hohe Oktanzahl (ROZ) von 130 ist es prädestiniert als Antiklopffmittel (vgl. MTBE ROZ = 118).^[248,249] Ebenso eignet es sich durch seinen hohen Sauerstoffanteil von 53 wt% hervorragend als Oxygenat für Treibstoffe zur Reduktion des Ausstoßes von Kohlenmonoxid und unverbrannten Kohlenwasserstoffen.^[244] Es ist zudem in der Lage als Zusatz in Dieseltreibstoffen die Rußpartikel- und Stickoxidemissionen zu verringern.^[244,250,251]

Die großtechnische Synthese von Dimethylcarbonat (**5.3-2a**) kann aus den drei Rohstoffquellen Phosgen, Kohlenmonoxid und Kohlenstoffdioxid erfolgen (Schema 63).^[244,247] Die älteste dieser Routen ist die Phosgenierung von Methanol (Schema 63a). Bis Anfang der 1980er war dies die ausschließlich genutzte Route, heute hat sie allerdings keine Bedeutung mehr. Anfang der 1980er Jahre wurde dann durch die italienische Firma *Enichem* ein phosgenfreies Verfahren entwickelt (Schema 63b).^[252,253] Diese Route verläuft über eine oxidative Carbonylierung von Methanol an einem Kupferkatalysator. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens wurde durch die japanische Firma *UBE Industries* vorgestellt (Schema 63c).^[254–256] Dabei wird statt einer direkten Oxidation mit Sauerstoff Distickstofftrioxid (N_2O_3) eingesetzt, um die Explosionsgefahr des Verfahrens zu verringern. Im ersten Reaktionsschritt wird dabei Methylnitrit erzeugt, welches im Anschluss Pd-katalysiert mit Kohlenmonoxid umgesetzt wird.

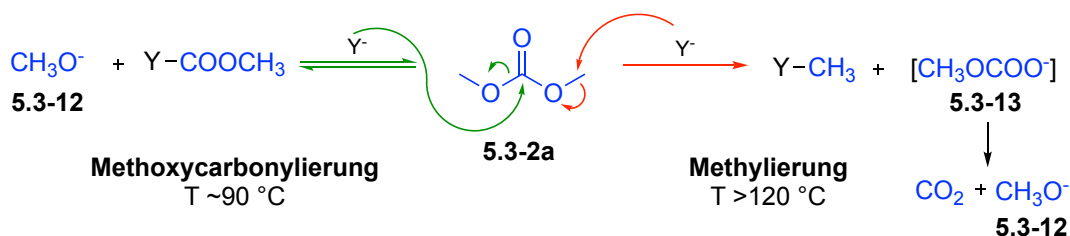


Schema 63: Syntheserouten zur Darstellung von Dimethylcarbonat (**5.3-2a**).

Eine direkte Synthese von **5.3-2a** aus CO_2 wäre ökonomisch wie ökologisch äußerst wünschenswert und wird daher seit langer Zeit intensiv erforscht.^[257,244,247] Allerdings sind die thermodynamischen Verhältnisse dieser Reaktion ungünstig, sodass das Gleichgewicht auf Seite der Edukte liegt (Schema 63d). Eine Strategie zur Erhöhung der DMC-Ausbeute ist der Einsatz wasserentziehender Reagenzien wie Orthoester, DCC oder Molekularsiebe.^[244] Bis eine industrielle Darstellung direkt aus CO_2 erfolgen kann ist jedoch noch sehr viel Forschungsaufwand notwendig. Dagegen konnte eine indirekte Syntheseroute für die Darstellung von **5.3-2a** aus CO_2 über das Intermediat Ethylencarbonat (**5.3-11**) bereits durch Firmen wie *Texaco*, *Shell* und andere großtechnisch realisiert werden.^[244] In einem ersten Schritt wird **5.3-11** durch die Umsetzung von Ethylenoxid (**5.3-10**) mit CO_2 dargestellt (Schema 63e). Dieses wird dann in einem zweiten Schritt selektiv mit Methanol zu DMC (**5.3-2a**) umgesetzt. Das hierbei anfallende Nebenprodukt Ethylenglykol stellt selbst ein Wertprodukt dar und findet u.a. bei der Produktion von Polyesterfasern Anwendung.

Chemische Umsetzungen von Dimethylcarbonat (**5.3-2a**) mit einem Nukleophil können über zwei Routen erfolgen (Schema 64).^[245] Bei moderaten Reaktionstemperaturen in der Nähe des Siedepunktes von DMC (**5.3-2a**) (90.3 °C) erfolgt der nukleophile Angriff am

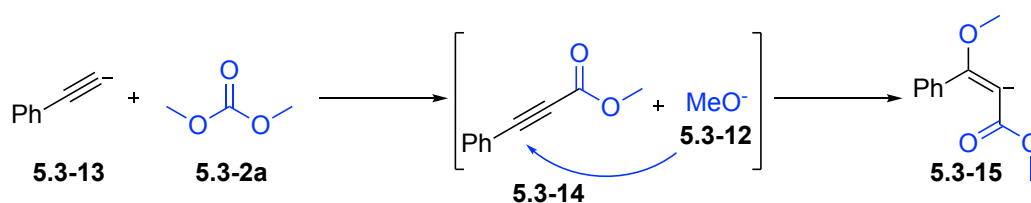
Carbonylkohlenstoff und **5.3-2a** reagiert als Methoxycarboxylierungsreagenz. Dies entspricht einer Transesterifizierung, es wird also eine Methylester-Gruppe (COOMe) übertragen.^[245] Dieser Reaktionspfad kann zur Substitution von Reaktionen unter Verwendung von hochtoxischem Phosgen genutzt werden. So kann es z.B. zur Synthese von Isocyanaten aus Aminen genutzt werden. Bei höheren Temperaturen (>120 °C) erfolgt der nukleophile Angriff bevorzugt an einer der beiden Methylgruppen und DMC (**5.3-2a**) reagiert als Methylierungsreagenz. Über diesen Reaktionspfad kann **5.3-2a** also als Substituent für toxische Methylhalogenide oder Dimethylsulfat dienen. Durch die nachfolgende Zersetzung des Methylcarbonats (**5.3-13**) zu CO₂ und Methanolat (**5.3-12**) ist diese Reaktion irreversibel. Bei beiden Reaktionspfaden entsteht jeweils ein Äquivalent Methanolat (**5.3-12**) als Nebenprodukt. Dies ermöglicht Umsetzungen von Dimethylcarbonat (**5.3-2a**) unter Verwendung katalytischer Mengen an Base und damit der Vermeidung von Abfallsalzen.



*Schema 64: Nukleophile Substitutionsreaktionen von DMC (**5.3-2a**): Methoxycarboxylierung vs. Methylierung.*

5.3.2 Alkoxid-katalysierte Addition von Alkylcarbonaten an Alkine – Stereoselektive Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten

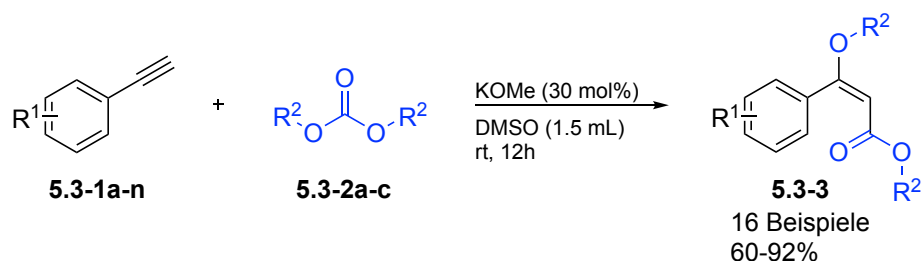
Die Entwicklung der Alkoxid-katalysierten Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten (**5.3-3**) ging aus den Arbeiten zur Carboxylierung terminaler Alkine (vgl. 5.1.2) hervor, bei denen eine alternative Verwendung von Dimethylcarbonat (**5.3-2a**) statt Kohlenstoffdioxid als (Methoxy-)Carboxylierungsreagenz untersucht wurde. In Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Cäsiumcarbonat und einer Temperatur von 90 °C wurde statt des angestrebten Produktes Methylphenylpropiolat (**5.3-14**) die Bildung von (*E*)-Methyl-3-methoxy-3-phenylprop-2-enoat (**5.3-3aa**) beobachtet. Dieses resultiert aus der *in situ* Addition des bei der Methoxycarboxylierung des Acetylids (**5.3-13**) freiwerdenden Methanolats (**5.3-12**) an die Dreifachbindung des Reaktionsintermediats Methylphenylpropiolat (**5.3-14**) (Schema 65).



*Schema 65: In situ Addition des Methanolats (**5.3-12**) an die Dreifachbindung des Reaktionsintermediats **5.3-14**.*

Die Addition von Dialkylcarbonaten (**5.3-2**) an eine terminale Dreifachbindung erscheint als ideale Synthesestrategie zur Darstellung von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten (**5.3-3**), da das Dialkylcarbonat (**5.3-2**) sowohl als Quelle für das Alkylcarboxylat (COOR) als auch die Alkoxygruppe (OR) dient. Dies resultiert in einer maximalen Atomökonomie dieser Umsetzung. Aufbauend auf den initialen Beobachtungen sollte im Rahmen dieses Projektes eine generelle Methode zur stereoselektiven Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten (**5.3-3**) unter nachhaltigen Gesichtspunkten entwickelt werden.

Problematisch bei dieser Reaktion zeigte sich die Bildung des Ketals (**5.3-4**) durch eine zweifache Addition des Methanolats an die Dreifachbindung. Dieses Nebenprodukt ist bei der säulenchromatographischen Auftrennung der Produkte zudem nur äußerst schwer vom gewünschten Produkt abtrennbar. Jedoch konnte die Ketalbildung durch die Wahl von DMSO als Lösungsmittel auf ein Minimum reduziert werden. Auch zeigte sich eine tropfenweise Zugabe des Alkins zur Reaktionslösung als vorteilhaft. Unter den optimierten Bedingungen konnten schließlich zahlreiche aromatische Alkine (**5.3-1**) Alkoxid-katalysiert in moderaten bis exzellenten Ausbeuten in die entsprechenden (*E*)- β -MOAs (**5.3-3**) überführt werden (Schema 66).

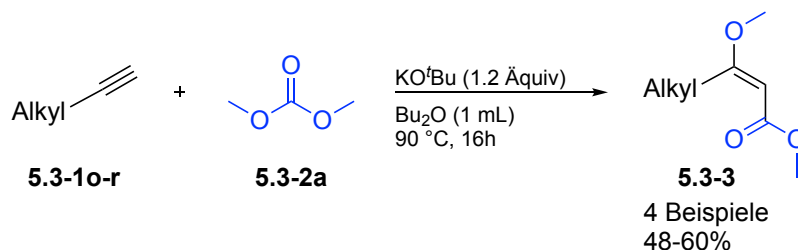


Schema 66: Methoxid-katalysierte Addition von Dialkylcarbonaten **5.3-2a-c** an aromatische Alkine **5.3-1a-n**.

Die Nachhaltigkeit dieser Addition konnte durch die Umsetzung von *ortho*-Bromphenylacetylen (**5.3-1e**) mit einer Ausbeute von 80% an **5.3-3e** nach destillativer Aufarbeitung demonstriert werden. Für diese Umsetzung ergibt sich ein exzellenter *E*-Faktor von 5.2 bzw. unter der Annahme, dass das Lösungsmittel recycelt wird und damit nicht als Abfall anfällt, von 1.5.

Wie bereits bei den Arbeiten zur Carboxylierung terminaler Alkine (vgl. 5.1.2) zeigte sich auch in diesem Projekt eine Limitierung bei der Übertragung der für das Modellsubstrat Phenylacetylen (**5.3-1a**) optimierten Reaktionsbedingungen auf die weniger aciden aliphatischen Vertreter **5.3-1o-r**. Daher musste für die Umsetzung aliphatischer Alkine Kalium-*tert*-butanolat in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden und die Reaktion bei 90 °C

durchgeführt werden. Unter diesen angepassten Bedingungen konnten vier aliphatische Verbindungen **5.3-1o-r** in moderaten Ausbeuten zu den entsprechenden aliphatischen (*E*)- β -Methoxyacrylaten (**5.3-3**) umgesetzt werden (Schema 67).



Schema 67: Addition von Dimethylcarbonat (5.3-2a) an aliphatische Alkine 5.3-1o-r.

Die Optimierungsarbeiten, die Studien zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite sind in der nachfolgenden Publikation ausführlich erläutert.

Beiträge der Autoren:

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte maßgeblich durch mich, unter geringer Mithilfe von Herrn Risto. Herr Erb und Herr Risto entwickelten eine Methode zur Isolierung der Produkte, die anschließende Isolierung der Produkte erfolgte zu gleichen Teilen durch Herrn Erb, Herrn Risto und mich. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte durch mich in Kooperation mit Herrn Prof. L. J. Goößen, während Herr Risto das Erstellen der Supporting Information übernahm.

Die Ergebnisse dieses Projektes wurden in *Green Chemistry* veröffentlicht, die Publikation für diese Arbeit angepasst und mit Erlaubnis des Verlages beigefügt: T. Wendling, E. Risto, B. Erb, L. J. Goößen, *Green Chem.* **2017**, *19*, 643-646: „*Alkoxide-catalyzed addition of alkyl carbonates across alkynes – stereoselective synthesis of (E)- β -alkoxyacrylates.*“ - Published by The Royal Society of Chemistry.^[258] Das Manuskript ist unter CC BY-NC lizenziert; eine separate Erlaubnis des Verlages zur Veröffentlichung wird nicht benötigt.



Cite this: *Green Chem.*, 2017, 19, 643

Received 17th November 2016,
Accepted 13th December 2016

DOI: 10.1039/c6gc03168d

rsc.li/greenchem

Alkoxide-catalyzed addition of alkyl carbonates across alkynes – stereoselective synthesis of (*E*)- β -alkoxyacrylates†

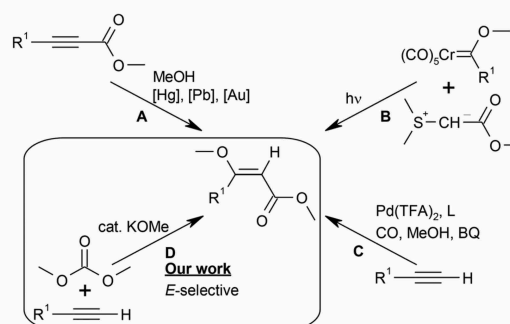
Timo Wendling, Eugen Risto, Benjamin Erb and Lukas J. Goossen*

Dialkyl carbonates were found to regio- and stereoselectively add to terminal alkynes in the presence of catalytic amounts of potassium methoxide. Various synthetically meaningful aryl- and heteroaryl-substituted (*E*)- β -alkoxyacrylates were thus obtained in high yields and with near-ideal atom economy.

Introduction

The (*E*)- β -methoxyacrylate subunit is found in various biologically active natural products such as dihydrokawain,¹ tetronic acids,² five- and six-membered lactones,^{3–10} and β -methoxyacrylate antibiotics,^{11–14} including melithiazol¹² and haliangicin¹⁴ (Fig. 1). An *E*-configuration of the methoxyacrylate (MOA) moiety is decisive for biological activity.^{15,16}

In view of their tremendous synthetic importance, sustainable, stereoselective synthetic entries to (*E*)- β -MOA are constantly sought. Existing synthetic strategies all have their drawbacks (Scheme 1). The addition of methanol to propargylic esters (A) suffers from the poor availability of the starting materials and calls for toxic or expensive catalysts, *e.g.* mercury,¹⁷ lead,¹⁸ or gold complexes, or has poor chemoselectivity.¹⁹ The photochemical coupling of sulfur ylides with



Scheme 1 Synthetic routes to β -methoxyacrylates.

chromium Fischer carbene complexes (B) gives poor stereoselectivity and produces stoichiometric amounts of sulfoxide and toxic chromium waste.^{20–22} Stereoselective syntheses, *e.g.* *via* Claisen condensation of a lactone with methyl formate, methylation with dimethyl carbonate and subsequent ring opening, require multiple steps.²³ The palladium-catalyzed methoxycarbonylation of terminal alkynes reported by Kato and Akita (C) is efficient but suffers from the use of toxic carbon monoxide and stoichiometric amounts of benzoquinone (BQ) as the oxidant.^{24,25}

From a sustainable chemistry standpoint, the addition of alkyl carbonates across terminal alkynes would represent one of the best conceivable synthetic concepts to access (*E*)- β -MOA.

In the proposed strategy, the alkyl carbonate would act as the source of both the alkyl carboxylate and the alkoxy group, resulting in maximal atom economy, since all atoms of the reagents are incorporated in the desired product (D). Scheme 2 shows the proposed mechanism for this transformation. In the first step, the base B[−] deprotonates the terminal alkyne to the acetylide (step (I)), which affords the propargylic ester after nucleophilic addition of dimethyl carbonate and elimination of the alkoxide (step (II)). The latter then adds to the C–C triple bond (step (III)), and the (*E*) or (*Z*)-products form upon protonation (IV).

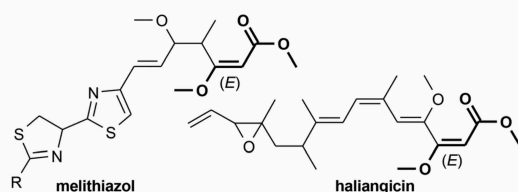


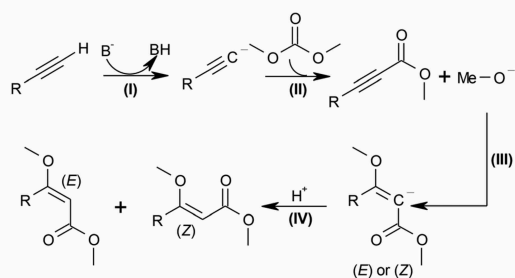
Fig. 1 Bioactive natural compounds bearing a (*E*)- β -methoxyacrylate moiety.

Fakultät für Chemie und Biochemie, Ruhr Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum, Germany. E-mail: lukas.goossen@rub.de

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c6gc03168d



Communication



Scheme 2 Mechanism for the β -MOA synthesis from dimethyl carbonate.

Dimethyl carbonate is a “green” reagent, because it is a non-toxic, non-irritating liquid (bp. 90.3 °C) which is neither on the list of volatile organic compounds (VOCs), nor does it contribute to tropospheric ozone formation.^{26,27} It is used industrially as a solvent, fuel additive, and sustainable alternative to phosgene or harmful methylating agents.²⁸ Dimethyl carbonate is accessible from methanol and carbon dioxide, potentially contributing to CO₂ sequestration.²⁸

However, the only report on its addition to alkynes dates back to 1949, and states that in the reaction of phenylacetylene with either dimethyl or diethyl carbonate, a hard-to-separate mixture of a β -alkoxyacrylate with unidentified stereochemistry and a ketal was obtained.²⁹ In order to turn this intriguing concept into an expedient synthetic entry to (*E*)- β -MOA, the chemo- and stereochemistry of the reaction needed to be controlled efficiently.

Results and discussion

Using the reaction of phenylacetylene (**1a**) with dimethyl carbonate (**2a**) as a model, we systematically investigated various reaction conditions. The logical first choice for the base was potassium methoxide, since methoxide ions would be released during the process in any case (step (II)) and are known to deprotonate alkynes. In the presence of stoichiometric amounts of potassium methoxide in 2 mL dimethyl carbonate, the desired (*E*)-methyl 3-methoxy-3-phenylprop-2-enoate (**3aa**) was detected in 54% yield, along with 12% of the ketal by-product **4aa** (Table 1, entry 1). By reducing the amount to 30 or 10 mol% KOMe, the yield increased to 74% or 80%, respectively, with good *E/Z* ratios, but 12% of ketal by-product **4aa** were still formed (Table 1, entries 2 and 3).

In order to minimize the amount of **4aa**, which is hard to separate from the desired product **3aa**, we reduced the amount of dimethyl carbonate to 1.2 equivalents and added an external solvent (Table 1, entries 4–7; see also the ESI S1, entries 3–5†). Good yields with low amounts of ketal **4aa** were obtained in polar aprotic solvents (Table 1, entries 4 and 5). DMSO gave the best yield and selectivity (Table 1, entry 7). The yield of product **3aa** was not improved further by increasing neither

View Article Online

Green Chemistry

Table 1 Optimization of base and the reaction conditions^a

Entry	Base (mol%)	Solvent	Conv. ^b (%)	Yield ^b (%)		
				3aa	4aa	<i>E/Z</i>
1	KOMe (100)	DMC	100	54	12	6 : 1
2	KOMe (30)	DMC	100	74	12	12 : 1
3	KOMe (10)	DMC	100	80	12	10 : 1
4	KOMe (30)	PC	—	—	—	—
5	KOMe (30)	DMF	100	70	2	13 : 1
6	KOMe (30)	NMP	100	76	6	11 : 1
7	KOMe (30)	DMSO	100	80	4	15 : 1
8	KOMe (10)	DMSO	8	5	—	—
9	NaOMe (30)	DMSO	—	—	—	—
10	KO ^t Bu (30)	DMSO	100	77	3	13 : 1
11	LDA (30)	DMSO	53	9	—	7 : 1
12	Cs ₂ CO ₃ (30)	DMSO	—	—	—	—
13 ^c	KOMe (30)	DMSO	100	89 (75) ^d	6	15 : 1

^a Reaction conditions: 0.50 mmol of **1a**, 0.60 mmol of **2a**, 10–100 mol% base, 2 mL solvent, 12 h, rt. ^b Conversions, yields and *E/Z* ratios were determined by GC using *n*-dodecane as internal standard. ^c Dropwise addition of 1.00 mmol of **1a** in 0.5 mL DMSO to 1.20 mmol of **2a** and 0.30 mmol of KOMe in 1 mL DMSO over 45 min, 12 h, rt. ^d Isolated yield. PC = propylene carbonate.

the temperature nor the amount of dimethyl carbonate (S1, entries 1 and 2†).

With less base, the conversion dropped to only 8% (Table 1, entry 8). No conversion at all was observed when sodium methoxide was used instead of the potassium salt (Table 1, entry 9). Potassium *tert*-butoxide afforded 77% yield of **3aa** (Table 1, entry 10), whereas all other bases were ineffective (Table 1, entries 11 and 12). The amount of solvent could be reduced to 1 mL without negatively affecting the yield (S1, entry 6†). The best procedure consisted of adding the alkyne dropwise to a stirred solution of dimethyl carbonate and 30 mol% potassium methoxide in DMSO (Table 1, entry 13).

In the presence of 50 μ l of water, no conversion was observed, presumably due to deactivation of the catalytic methoxide base (S1, entry 7†). The yield is also slightly decreased when the reaction is performed under air instead of a nitrogen atmosphere (S1, entry 8†).

With an efficient reaction protocol in hand, we next investigated its scope using various alkynes (**1**) and carbonates (**2**). As shown in Table 2, both electron-rich and electron-deficient aromatic alkynes were selectively converted to the (*E*)- β -MOA (**3**) in good to excellent yields and high chemo- and regioselectivity.

Common functionalities including methoxy, fluoro, bromo, chloro, and trifluoromethyl groups are tolerated. Heteroaromatic alkynes, such as pyridine or thiophene derivatives, also gave the desired products in good yields (Table 2, **3ka–3na**).

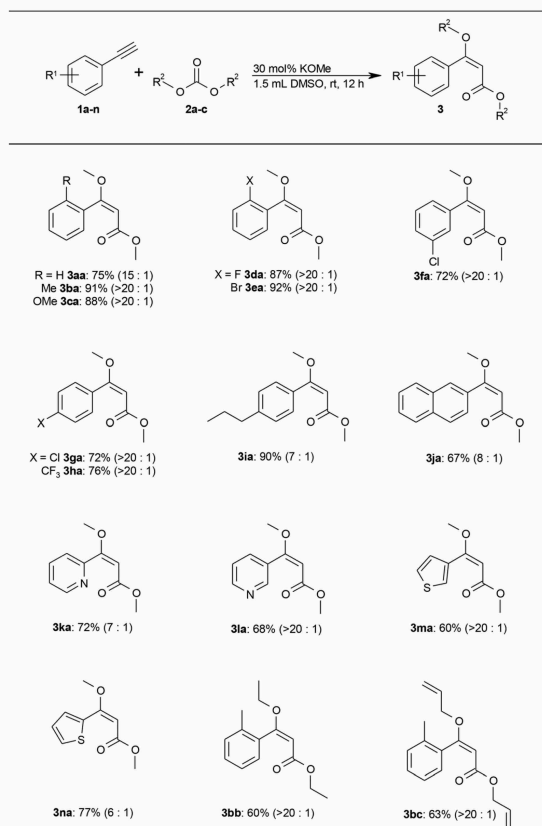
The protocol also extends to other carbonates, as was shown by the addition of diethyl and diallyl carbonate (**2b** and **2c**) to 2-ethynyltoluene (**1b**). Only trace amounts of methoxy-



Green Chemistry

View Article Online

Communication

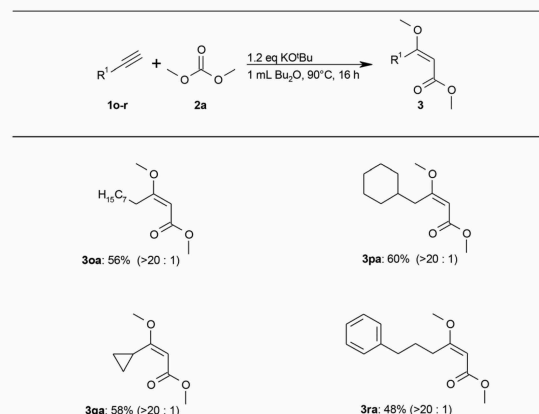
Table 2 Scope for the synthesis of β -alkoxyacrylates from aromatic alkynes and dialkyl carbonates^a

^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. Isolated yield. *E/Z* values are given in parentheses.

substituted by-products were observed resulting from transesterification with the methoxide base. Diphenyl carbonate gave no conversion. Instead, the methoxide undergoes quantitative transesterification with diphenyl carbonate and the resulting phenolate is not sufficiently basic to deprotonate a terminal alkyne (see step (I) in the proposed mechanism; Scheme 2).

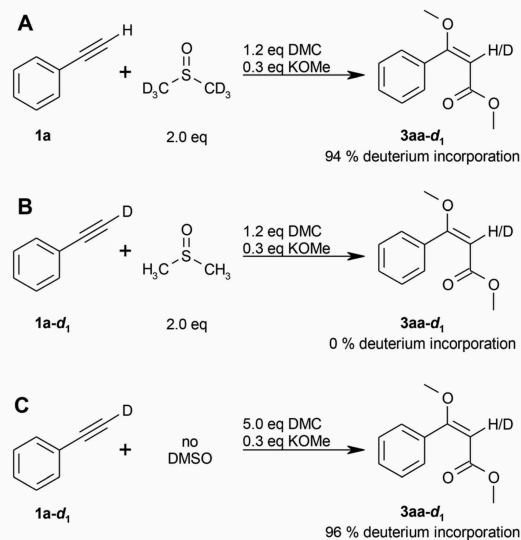
The less acidic aliphatic alkynes could not be converted under these exceptionally mild conditions. Additional screening (see ESI S2†) showed that aliphatic alkynes were converted to the desired aliphatic (*E*)- β -methoxyacrylates (**3**) in moderate yields using stoichiometric amounts of *tert*-butoxide in dibutyl ether at 90 °C (Table 3).

The scalability of the reaction was demonstrated on 15 mmol scale by the synthesis of *ortho*-bromophenyl (*E*)- β -MOA **3ea**, which is a useful synthetic intermediate towards a variety of compounds with fungicidal activity.³⁰ Simple distil-

Table 3 Scope for the synthesis of β -methoxyacrylates from aliphatic alkynes^a

^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. Isolated yield. *E/Z* values are given in parentheses.

lation of the crude reaction mixture yielded **3ea** in pure form and 80% yield. The *E*-factor (total kg waste per kg product) for the large scale synthesis of **3ea** of 5.2 demonstrates the sustainability of this process (see S9† for the calculations). This is an excellent value in comparison to *E*-factors in chemical industry for the production of fine chemicals, which are typically in the range of 5–50.³¹ By recycling the solvent, the *E*-factor may further be reduced, ideally down to 1.5.

**Scheme 3** Deuterium labeling experiments.

Communication

To elucidate the origin of the high stereoselectivity, we subjected an *E/Z*-mixture of **3aa** to the reaction conditions. Within 12 h, the *E/Z* ratio changed to 15 : 1 in favor of the *E*-isomer. This points to interconversion between isomers and indicates that the *E*-isomer is thermodynamically more stable. The high *E/Z* ratio is a consequence of the unprecedentedly low reaction temperature.

Deuterium labelling experiments were performed for further insight into the reaction mechanism, as well as to clarify the origin of the olefinic proton (see step (IV) in the proposed mechanism; Scheme 2). The reaction of phenylacetylene (**1a**) with dimethyl carbonate (**2a**) in DMSO-*d*₆ resulted in a deuterium incorporation of 94% (Scheme 3A), whereas the reaction of *d*₁-phenylacetylene (**1a-d**₁) in non-deuterated DMSO showed no deuterium incorporation (Scheme 3B), thus indicating that the olefinic proton originates from the solvent.

In contrast, the deuterium incorporation was 96% for the reaction of *d*₁-phenylacetylene (**1a-d**₁) in the absence of DMSO (Scheme 3C), indicating that the alkyne proton is transferred to the product in case no other proton source is available.

Conclusions

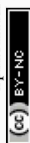
The alkoxide-catalyzed addition of alkyl carbonates to terminal alkynes represents an efficient approach for the stereoselective synthesis of synthetically valuable (*E*)- β -methoxyacrylates. The protocol offers a broad substrate scope covering a broad range of functionalized arenes and heteroarenes. Due to its remarkably high atom economy and low *E*-factor, this synthetic route is highly sustainable and interesting also for industrial applications.

Acknowledgements

We thank A. Konkel for technical assistance and the Fonds der Chemischen Industrie (fellowship to T. W.) and the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to E. R.) for financial support.

Notes and references

- 1 A. G. van Veen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1939, **58**, 521–527.
- 2 A. Zografos and D. Georgiadis, *Synthesis*, 2006, 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. Clemons 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.*, 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.*, 1999, **52**, 721–729.
- 13 K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach and W. Trowitzsch, *J. Antibiot.*, 1980, **33**, 1474–1479.
- 14 B. A. Kundim, Y. Itou, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Iizuka, S. Yamanaka and M. Ojika, *J. Antibiot.*, 2003, **56**, 630–638.
- 15 H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 1328–1349, (*Angew. Chem.*, 1999, **111**, 1416–1438).
- 16 RÖMPP Online, <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-06-02102>, (accessed April 2016).
- 17 M. Bassetti and B. Floris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1988, 227–233.
- 18 A. G. Davies and R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. C*, 1968, 1479–1483.
- 19 J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 1415–1418, (*Angew. Chem.*, 1998, **110**, 1475–1478).
- 20 B. Alcaide, G. Dominguez, J. Rodriguez-Lopez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1992, **11**, 1979–1981.
- 21 B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Dominguez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1996, **15**, 4612–4617.
- 22 R. Chaudhuri and U. Kazmaier, *Synlett*, 2014, 693–695.
- 23 W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke and M. Witschel, *Modern Crop Protection Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- 24 K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi and H. Akita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 3326–3328, (*Angew. Chem.*, 2009, **121**, 3376–3378).
- 25 S. Motodate, T. Kobayashi, M. Fujii, T. Mochida, T. Kusakabe, S. Katoh, H. Akita and K. Kato, *Chem. – Asian J.*, 2010, **5**, 2221–2230.
- 26 P. Tundo and M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 706–716.
- 27 Environmental Protection Agency, (EPA-HQ-OAR-2006-0948), Research Triangle Park, NC 27711, 2009.
- 28 B. A. V. Santos, V. M. T. M. Silva, J. M. Loureiro and A. E. Rodrigues, *ChemBioEng Rev.*, 2014, **1**, 214–229.
- 29 W. J. Croxall and H. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1257–1260.
- 30 H. Sauter, K. Oberdorf, H. Wingert, W. von Deyn, W. Grammenos, H. Koenig, H. Rang, F. Roehl, G. Lorenz and E. Ammermann, *EP*, 0525516A2, 1993.
- 31 R. A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273–1283.



5.4 Reduktive Veretherung von Fettsäuren/-estern zu Ethern

5.4.1 Hintergrund

Fettsäuren bzw. deren Ester lassen sich aus natürlichen Fetten und Ölen durch Hydrolyse bzw. Umesterung gewinnen. Sie sind daher in großen Mengen verfügbar und stellen eine attraktive nachwachsende Rohstoffbasis für die chemische Industrie dar. Natürliche Fettsäuren haben häufig Kettenlängen von 12-22 Kohlenstoff, wobei in der Regel nur unverzweigte Ketten mit geradzahligem Kohlenstoffanzahl auftreten.^[259] Sie können sowohl gesättigt als auch ungesättigt vorliegen, wobei die Doppelbindungen in *cis*-Konformation angeordnet sind. Häufig anzutreffende Vertreter natürlicher Fettsäuren sind Palmitin- (C16) (**5.4-1c**), Stearin- (C18) (**5.4-1a**) und Ölsäure (C18) (**5.4-1e**), die die Hauptbestandteile des Palmöls darstellen (Abbildung 19).^[260]

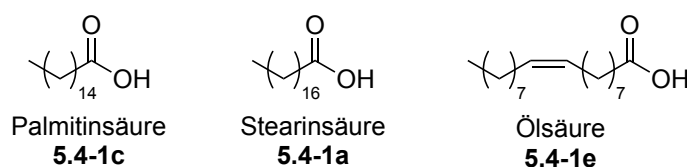
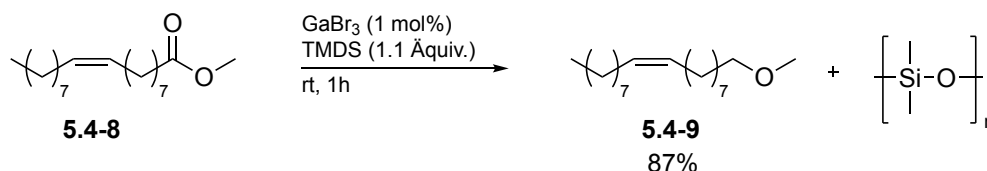


Abbildung 19: Beispiele für natürlich vorkommende Fettsäuren.

Für die Darstellung langkettiger Ether, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften für vielfältige industrielle Zwecke (u.a. Duftstoffe, Schmierstoffe oder Tenside) eingesetzt werden,^[261–263] stellen die natürlichen Fettsäuren/-ester ein ideales Ausgangsmaterial dar. Eine direkte Überführung natürlicher Triglyceride in die korrespondierenden Ether konnte bereits 1975 durch Go und Branen beschrieben werden, die unter Verwendung von LiAlH_4 und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ein Gemisch aus Glyceryltriether (2-3%), Glycerylmonoether (9-19%) und aliphatischen Alkoholen (44-76%) erhalten konnten.^[264] Der besondere Vorteil dieses Protokolls liegt in der direkten Verwendung der Triglyceride, sodass keine Hydrolyse oder Umesterung benötigt wird. Allerdings ist dieses Protokoll nicht selektiv und überaus abfallintensiv.

Eine Alternative zum Einsatz von luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reduktionsmitteln wie LiAlH_4 stellt der Einsatz von Silanen dar. So konnten die Gruppen von Cutler, Nagashima, Sakai und Beller katalytische Hydrosilylierungen von Estern mit Mn-, Ru-, In- und Fe-Katalysatoren demonstrieren.^[265–269] Eine Übertragung dieses Reaktionskonzepts auf Fettsäureester und auch Triglyceride gelang Metzger und Biermann durch den Einsatz von GaBr_3 und 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan (TMDS) als Reduktionsmittel (Schema 68).^[270]



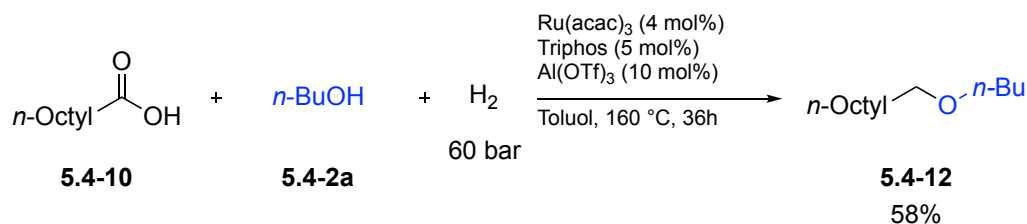
Schema 68: Ga-katalysierte Hydrosilylierung von Methyloleat (5.4-8) nach Metzger und Biermann.^[270]

Die Hydrosilylierung von Estern ermöglicht damit eine sehr milde Darstellung der Ether, beinhaltet jedoch den intrinsischen Nachteil der Bildung stöchiometrischer Mengen an Siloxanabfall und ist daher hinsichtlich der Nachhaltigkeit kritisch zu bewerten.

5.4.2 Reduktive Veretherung von Fettsäuren und Fettsäureestern mit Alkoholen unter Verwendung von molekularem Wasserstoff

Das Ziel dieses Projektes war die Entwicklung einer reduktiven Veretherung von Fettsäuren und deren Estern mit einem Alkohol unter Verwendung von molekularem Wasserstoff. Hierdurch sollte eine nachhaltige Methode zu Darstellung langkettiger Ether auf Basis von nachwachsenden Rohstoffen geschaffen werden.

Startpunkt dieser Arbeiten stellte das von Beller und Mitarbeitern vorgestellte Protokoll zur Ru^{II}-katalysierten reduktiven Veretherung von Carbonsäuren/-estern mit Wasserstoff dar.^[271] Mit dieser Methode konnten eine Reihe von Lactonen und Benzoessäureestern in die korrespondierenden Ether überführt werden. Die direkte Umsetzung einer aliphatischen Carbonsäure mit *n*-Butanol (5.4-2a) zum korrespondierenden Butylnonylether (5.4-12) gelang jedoch nur in moderaten Ausbeuten von 58% trotz einer sehr langen Reaktionszeit von 36h (Schema 69).



Schema 69: Ru/Triphos-katalysierte reduktive Veretherung von Nonansäure (5.4-10) nach Beller et al.^[271]

Durch eine rationale Optimierung gelang es uns die Reaktionsbedingungen auch für die Umsetzung langkettiger Carbonsäuren anzupassen und dabei gänzlich auf die Verwendung des gesundheits- und umweltschädlichen Toluols als Lösungsmittel zu verzichten. Stattdessen wurde in einem Überschuss an Alkohol gearbeitet. Als optimale Bedingungen zeigten sich äquimolare Mengen der Katalysatorvorstufe (cod)Ru(met)₂ und Triphos, sowie die Zugabe von katalytischen Mengen der starken Brønsted-Säure Bis(trifluoromethan)sulfonimide (HNTf₂)

Die hier gezeigten Resultate wurden in *ChemSusChem* publiziert, für diese Arbeit angepasst und mit Erlaubnis der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt: 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*“.^[272]

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between Ruhr-Universität Bochum -- Timo Wendling ("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	4227130256660
License date	Nov 13, 2017
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	Print and 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-

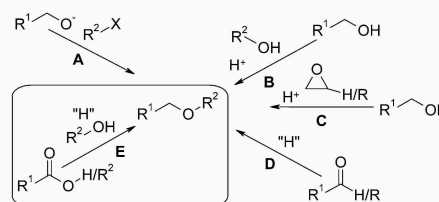
chain ether fragrances, lubricants, and surfactants from renewable sources. The reaction protocol is extended to various fatty acids and esters both in pure form and as mixtures, for example, tall oil acids or rapeseed methyl ester (RME). Even the mixed triglyceride rapeseed oil was converted in one 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 2a). Therefore, the use of molecular hydrogen, the least expensive and most sustainable reducing agent, would be advantageous (Scheme 2c), 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-

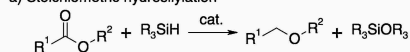
[a] B. Erb,⁺ E. Risto,⁺ T. Wendling, Prof. Dr. L. J. Gooßen
Department of Organic Chemistry
TU Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

[⁺] 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>.

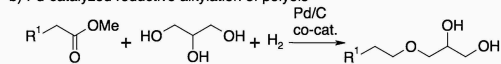
Previous work:

a) Stoichiometric hydrosilylation



- requires complex reducing agent, produces siloxane waste

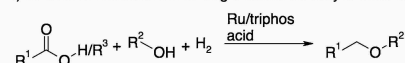
b) Pd-catalyzed reductive alkylation of polyols



- 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]

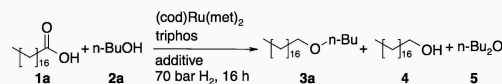
A particularly effective catalyst system for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives to alcohols is the combination of a ruthenium(II) center with the tridentate triphos ligand.^[19] It is versatile and highly active and has, in recent years, been applied to the hydrogenations of esters, amides, 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] [%]	4
		3a	
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.

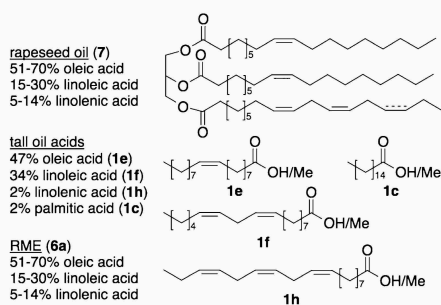


Figure 1. Various sources for fatty acids, esters, and triglycerides.

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%).

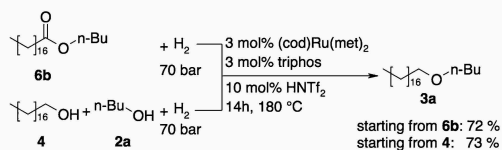
To our delight, the reaction can also be performed with fatty esters. Rapeseed oil methyl ester (RME), a mixture consisting mostly of saturated, monounsaturated, and diunsaturated C₁₈ methyl esters, was converted into **3 a** in as much as 75% yield. Even triglycerides are converted cleanly. High yields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

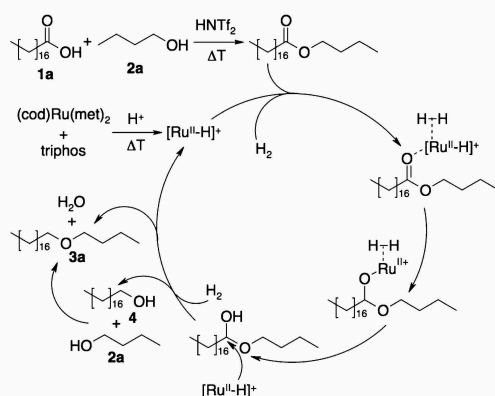
with 52% of 1-octadecanol (**4**). With ethylene glycol and glycerol, only small quantities of the ethers were detected. The low reactivity of these vicinal polyols explains why the direct etherification of triglyceride **7** with 1-butanol to form **3a** proceeded in such high selectivity.

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 (lon 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 (lon 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 (lon 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 C₂₀H₄₂O: 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 (lon 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 C₁₈H₃₆O₂ (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. Schreiber, *RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie*, 2. Auflage, 2006, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2014**.
- [6] a) A. Williamson, *Justus Liebig's 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. Small, 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. Schöllner, 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**, 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>).

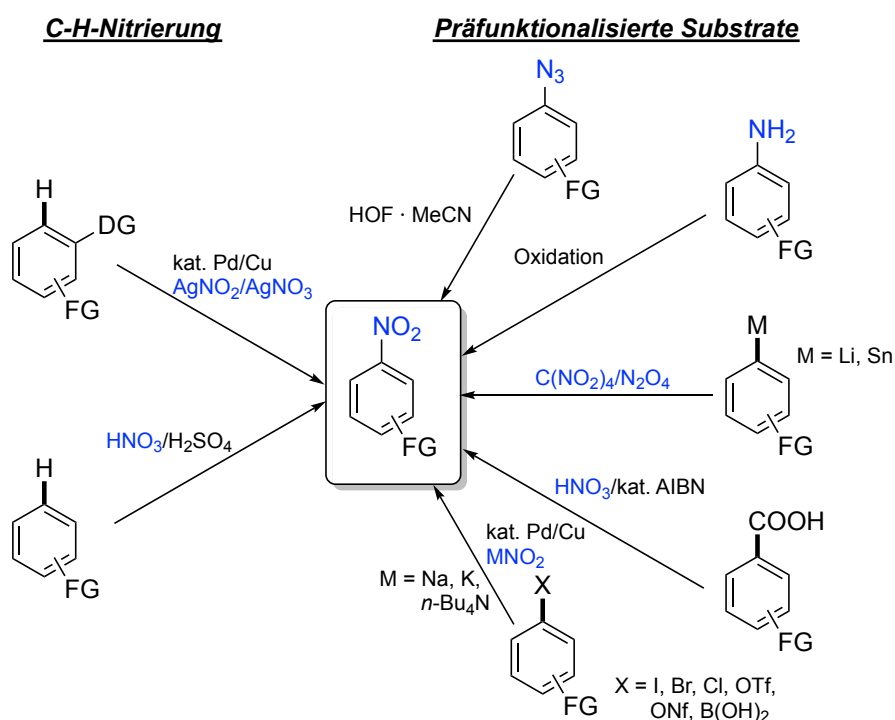
Received: March 11, 2016
Revised: April 8, 2016
Published online on May 23, 2016

5.5 *Ortho*-Nitrierung aromatischer Carboxylate

5.5.1 Hintergrund

Aromatische Nitroverbindungen stellen einen wertvollen Synthesebaustein in der organischen Chemie dar und sind ein fester Bestandteil der chemischen Wertschöpfungskette, häufig nach einer Reduktion zum entsprechenden Anilin.^[157] Sie finden u.a. Anwendung bei der Synthese von Sprengstoffen, Farbstoffen, Pharmazeutika oder Kunststoffen.^[273] Trotz der großen Bedeutung dieser Verbindungsklasse erfolgt die industrielle Synthese nach wie vor und nahezu ausschließlich über eine elektrophile aromatische Nitrierung, einer nahezu 200 Jahre alten Reaktion, die bereits 1834 von E. Mitscherlich erstmalig beschrieben wurde.^[157,274,275] Aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen durch den Einsatz konz. $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ weist diese Methode eine geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf. Daneben zeigt sich aber auch die mangelnde Regioselektivität als problematisch. Diese wird maßgeblich durch die elektronischen Eigenschaften des Aromaten, also durch das Substitutionsmuster, bestimmt. Für Benzoesäure wird bei der elektrophilen aromatischen Nitrierung beispielsweise ein Gemisch aus *ortho/meta/para*-Nitrobenzoesäure von 19:80:1 erhalten.^[276]

Aufgrund der großen Bedeutsamkeit aromatischer Nitroverbindungen wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe von Methoden zur *ipso*- und *ortho*-Nitrierung von Aromaten entwickelt (Schema 72).^[277]



Schema 72: Methoden zur *ipso*- und *ortho*-Nitrierung aromatischer Verbindungen.^[277]

Zu diesen zahlreichen Methoden zählen u.a. die Oxidation von Aziden^[278,279] oder Anilinen^[280–283] sowie die *ipso*-Nitrierung von Organolithiumverbindungen^[284] und Organostannen.^[285] Zimtsäurederivate und aktivierte Benzoesäuren können in Gegenwart von Salpetersäure und katalytischen Mengen an AIBN eine radikalische Nitrodecarboxylierung untergehen.^[286] Eine Reihe weiterer Protokolle wurde für Pd- oder Cu-katalysierte *ipso*-Nitrierung von Aryl(pseudo)halogeniden mit Nitritsalzen entwickelt.^[287–290] Alle diese Methoden setzen jedoch präfunktionalisierte, aromatische Startmaterialien voraus. In Anbetracht der Tatsache, dass viele dieser Substrate wie etwa Aniline oder Arylhalogenide selbst großtechnisch nach einer Reduktion und gegebenenfalls nachfolgender Sandmeyer-Reaktion aus den Nitroaromaten hergestellt werden, ist der synthetische Nutzen dieser Umsetzungen beschränkt.

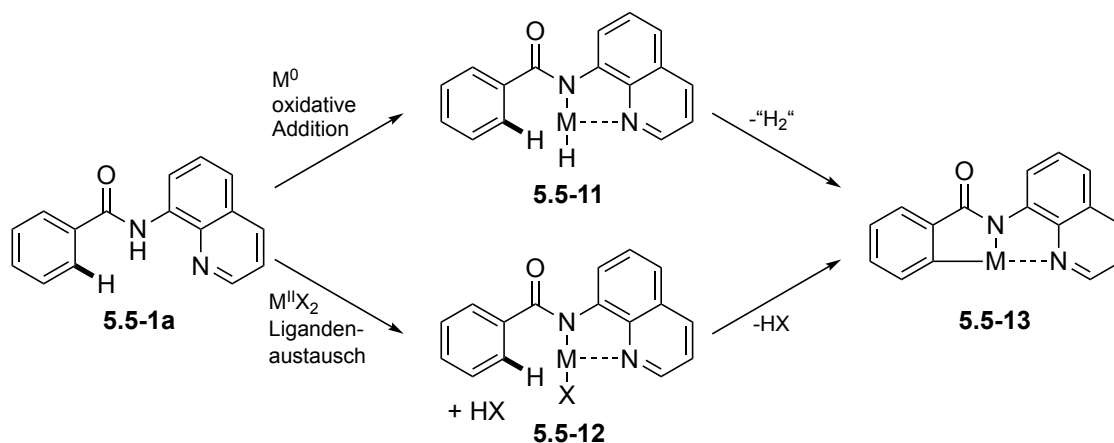
Eine völlig neue Möglichkeit zur direkten C-H-Nitrierung aromatischer Verbindungen wurde durch die Entwicklungen auf dem Gebiet der Übergangsmetall-katalysierten C-H-Funktionalisierungen eröffnet. Liu und Xu konnten 2010 erstmalig eine Pd-katalysierte *ortho*-Nitrierung mit AgNO₃ als Nitrierungsreagenz beschreiben.^[291] In den folgenden Jahren wurden weitere Protokolle unter Verwendung von Pd-, Cu- und Rh-Katalysatoren entwickelt.^[292–294] All diese Protokolle haben allerdings einen eingeschränkten synthetischen Nutzen, da sie allesamt Pyridin- oder Pyrimidin-basierte dirigierende Gruppen einsetzen. Diese sind nur schwer wieder zu entfernen oder anderweitig zu funktionalisieren, sodass deren Verwendung nur bei einem endgültigen Verbleib im Endprodukt Sinn ergibt.

5.5.2 Cu-vermittelte *ortho*-Nitrierung von (Hetero-)Arylcarboxylaten

Das Ziel des vorliegenden Projektes bestand darin, die zuvor genannten Limitierungen, welche sich aus der Verwendung von Pyridin-basierten dirigierenden Gruppen ergeben, zu überwinden. Zunächst wurde daher eine direkte *ortho*-Nitrierung von Benzoesäuren beabsichtigt, da Carboxylate als dirigierende Gruppe den großen Vorteil bieten, dass sie sich *via* Decarboxylierung im Anschluss an die *ortho*-Funktionalisierung spurlos entfernen lassen oder aber über eine decarboxylierende Kreuzkupplung für weitere Funktionalisierungen eignen. In den von Dmitry Katayev durchgeführten Untersuchungen zur Carboxylat-dirigierten *ortho*-Nitrierung konnte allerdings keinerlei Produktbildung beobachtet werden, da ungeschützte Carboxyl-Gruppen zur *ipso*-Nitrierung neigen.^[286,295]

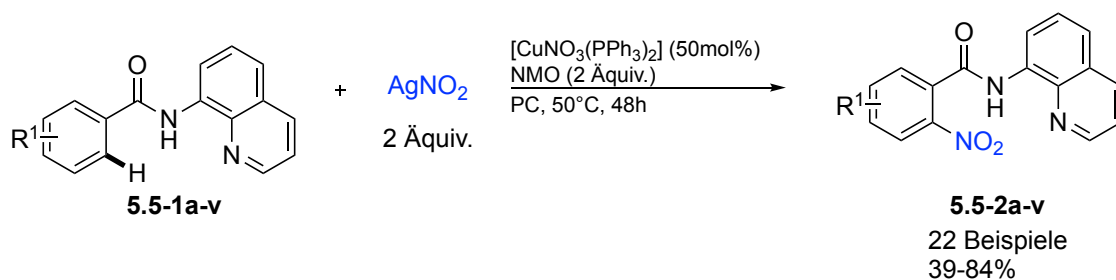
Aus diesem Grund musste die Carbonsäuregruppe mittels einer Derivatisierung vorübergehend geschützt werden. Die Schutzgruppe sollte idealerweise selbst als dirigierende Gruppe fungieren und nach erfolgter Nitrierung eine einfache Abspaltung erlauben. Die Wahl

fiel hierbei auf 8-Aminochinolin, welches durch Kupplung mit dem Carboxylat ein 8-Aminochinolinamid (Daugulis-Amid) (**5.5-1a**) bildet. Dessen enormes Potential, als dirigierende Gruppe eine C-H-Funktionalisierung steuern zu können, wurde erstmals 2005 von Daugulis und Mitarbeitern bei der Pd(OAc)₂-katalysierten C(sp³)-H- und C(sp²)-H-β-Arylierung demonstriert.^[296] Mit Hilfe dieser dirigierenden Gruppe und unter Verwendung von Pd-, Cu-, Fe-, Ru- und Ni-Katalysatoren konnten in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an C-H-Funktionalisierungen unter C-C-, C-O-, C-N- und C-Halogen-Bindungsknüpfung entwickelt werden.^[297–299] Die außerordentlich hohe Effektivität des 8-Aminochinolinamids (**5.5-1a**) ergibt sich aus der *N,N*-bidentaten Koordination des Metallzentrums mit den beiden Stickstoffatomen im Liganden und der dadurch erleichterten Ausbildung des intermediären Metallzyklus (**5.5-13**) (Schema 73). Die Bindung der Metallzentren kann dabei in Abhängigkeit der Oxidationsstufe über zwei generelle Mechanismen erfolgen. Für niederwertige Metalle wie Ru⁰ oder Ni⁰ erfolgt bevorzugt eine oxidative Addition des Metalls in die amidische N-H-Bindung unter Ausbildung eines Metallhydrids (**5.5-11**). Durch eine formale H₂-Abspaltung wird der cyclometallierte Komplex **5.5-13** ausgebildet. Für Metalle in einer höheren Oxidationsstufe erfolgt bevorzugt ein Ligandenaustausch gefolgt von einer HX Freisetzung zur Ausbildung der cyclometallierten Spezies **5.5-13**.



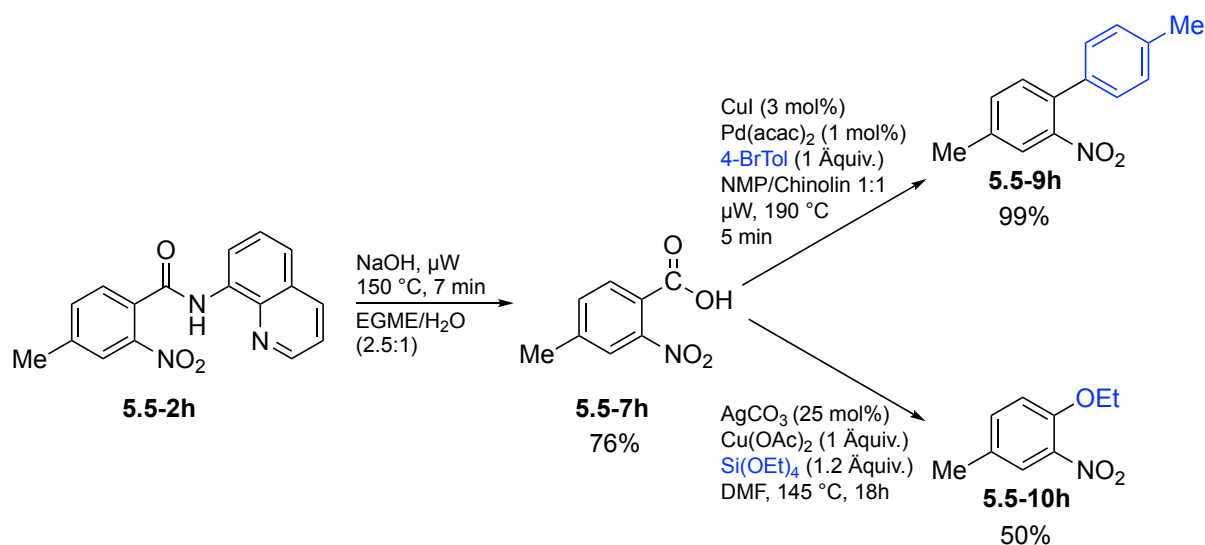
Schema 73: Generelle Mechanismen zur Cyclometallierung für 8-Aminochinolinamide.^[297]

Durch die Verwendung der 8-Aminochinolin-Gruppe zur Derivatisierung des Carboxylats gelang es uns, eine Cu-vermittelte *ortho*-Nitrierung von Benzoesäurederivaten zu entwickeln (Schema 74). Als “NO₂“-Quelle diente Silbernitrat während *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Oxidationsmittel eingesetzt wurde. Die Anwendungsbreite dieser neu entwickelten Methode konnte durch die Umsetzung von 22 Carbonsäurederivaten (**5.5-1a-v**) in überwiegend moderaten bis sehr guten Ausbeuten demonstriert werden.



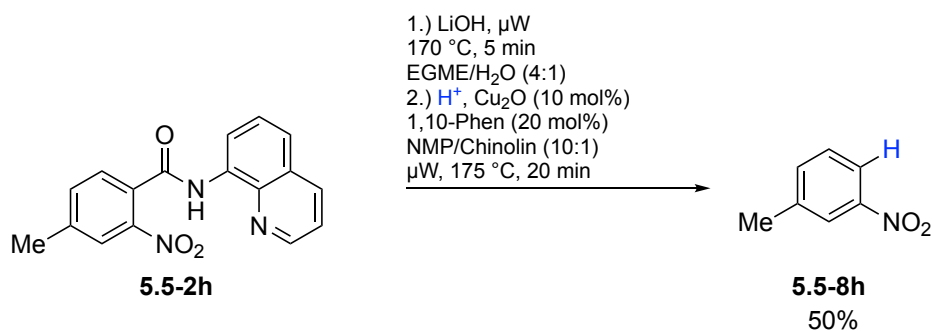
Schema 74: Cu-vermittelte ortho-Nitrierung (hetero-)aromatischer Carboxylate **5.5-1a-v**.

Um das von uns gesteckte Ziel, der Verwendung des 8-Aminochinolins als vorübergehende dirigierende Gruppe, zu erreichen, musste eine effiziente Methode zur Spaltung der Amidbindung im Anschluss an die Nitrierung ausgearbeitet werden. Stand der Technik war zum Zeitpunkt der durchgeführten Arbeiten eine wenig effiziente Verseifung in ethanolischer NaOH bei 130 °C und einer Reaktionsdauer von bis zu drei Tagen.^[300] Durch eine Abspaltung der 8-Aminochinolingruppe mit NaOH in einem Mikrowellenreaktor gelang es uns das Carboxylat **5.5-7h** in 76% Ausbeute in nur wenigen Minuten zu erhalten (Schema 75). Nachfolgend konnte das so erhaltene Carboxylat **5.5-7h** dann erfolgreich decarboxylierend aryliert und ethoxyliert werden.



Schema 75: Mikrowellen-assistierte Verseifung von **5.5-2h** und nachfolgende decarboxylierende Funktionalisierungen.

Darüber hinaus konnte auch eine effiziente Methode zur Abspaltung der gesamten Carboxylgruppe entwickelt werden (Schema 76). Eine Verseifung mit LiOH unter Mikrowellenbedingungen in nur fünf Minuten, gefolgt von einer Neutralisation der Reaktionslösung mit TFA und einer Decarboxylierung unter Mikrowellenbestrahlung nach der Zugabe von Cu_2O und 1,10-Phenanthrolin lieferte 3-Nitrotoluol (**5.5-8h**) in 50% Ausbeute.



Schema 76: Eintopf-Verfahren zur Abspaltung des 8-Aminochinolins und nachfolgender Decarboxylierung.

Die durchgeführten Optimierungsarbeiten, die Untersuchungen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite der Nitrierung sind in der nachfolgenden Publikation ausführlich erläutert.

Beiträge der Autoren:

Basierend auf Vorarbeiten von Herrn Pfister konnte Herr Katayev die ersten erfolgreichen Nitrierungsexperimente durchführen. Die Reaktionsoptimierung und Analytik erfolgte maßgeblich durch Herrn Pfister, die Untersuchung der Anwendungsbreite gemeinsam durch Herrn Pfister und Herrn Katayev. Mein Beitrag bestand in der Reaktionsentwicklung der mikrowellen-assistierten Verseifung der Amide. Das Verfassen des Manuskripts erfolgte gemeinsam durch Herrn Pfister und Herrn Katayev in Kooperation mit Prof. L. J. Goößen, das Erstellen der *Supporting Information* durch alle drei Autoren gemeinsam.

Die hier vorgestellten Resultate wurden in Chemistry – A European Journal veröffentlicht, die Publikation für diese Arbeit angepasst und mit Erlaubnis von John Wiley & Sons, Inc. beigelegt: D. Katayev, K. F. Pfister, T. Wendling, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9902-9905: „Copper-Mediated ortho-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates.“^[301]

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between Ruhr-Universität Bochum -- Timo Wendling ("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	4227121399157
License date	Nov 13, 2017
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Chemistry - A European Journal
Licensed Content Title	Copper-Mediated ortho-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates
Licensed Content Author	Dmitry Katayev, Kai F. Pfister, Timo Wendling, Lukas J. Gooßen
Licensed Content Date	Jul 7, 2014
Licensed Content Pages	4
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

C–H Activation

Copper-Mediated *ortho*-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates

 Dmitry Katayev, Kai F. Pfister, Timo Wendling, and Lukas J. Gooßen*^[a]

Abstract: Various (hetero)arenecarboxylic acids were converted to the corresponding Daugulis amides and nitrated selectively in the *ortho*-position in the presence of $[\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2]$ and AgNO_2 at 50 °C. A microwave-assisted saponification allows regenerating the carboxylate group within minutes, which may then be removed tracelessly by protodecarboxylation, or substituted by aryl- or alkoxy-groups via decarboxylative cross-coupling.

Aromatic nitro compounds have a long history as intermediates in organic synthesis.^[1] Even today, they are almost exclusively synthesized by electrophilic aromatic nitration of arenes.^[2] This strategy generally leads to mixtures of regioisomers because the position of the nitro group is dictated by the electronic properties of the substrates. For benzoic acid, the nitration requires harsh conditions (conc. $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), and gives a complex mixture of regioisomers (*o*-/*m*-/*p*- = 19:80:1 at 30 °C).^[3] Modern, regiospecific syntheses of nitroarenes include the *ipso*-nitration of aryl halides, pseudohalides, organometallic compounds,^[4] or carboxylates^[5] using palladium^[6] or copper catalysts.^[7] Alternatively, primary aryl amines^[8] or azides^[9] can be oxidized to the corresponding nitro compounds. However, valuable pre-functionalized arenes are required as starting materials in all cases.

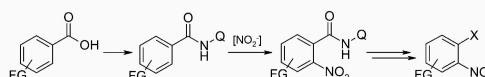
In view of the advances made in the formation of C–C, C–O, C–N and C–halogen bonds by modern chelation-assisted *ortho*-C–H functionalizations,^[10] a similar strategy would be appealing also for the regioselective synthesis of nitroarenes. A certain amount of progress has recently been made in this field. Thus, Xu et al. described a palladium-catalyzed regioselective *ortho*-nitration of aromatic C–H bonds that proceeds at 100–130 °C.^[11] Liu's copper-mediated *ortho*-nitration of (hetero)arenes requires similarly high temperatures.^[12] The recent C–H nitration of arylpyridines by Li and co-workers works already at 80 °C, but employs expensive Rh^{III} catalysts.^[13] However, the synthetic value of each of these protocols is strongly limited because they rely on pyridine-based directing groups that are hard to remove or derivatize. Therefore, a mild

protocol for the chelation-assisted *ortho*-nitration of (hetero)arenes using an easily cleavable directing group remains an important research target.

Directing C–H functionalizations with carboxylate groups has proven to be particularly versatile, because they can subsequently be removed tracelessly or converted into various functional groups via decarboxylative couplings.^[14] In nitrations, the use of unmodified carboxylates appeared troublesome because of their tendency to undergo *ipso*-substitution. It should, however, be possible to overcome this by their temporary derivatization.

In 2005, Daugulis introduced the use of 8-aminoquinoline as a carboxylate-based bidentate directing group for the Pd-catalyzed *ortho*-C–H arylation of arenes.^[15] This uniquely effective directing group has enabled a vast number of transition metal-catalyzed functionalizations of $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ and $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ bonds, forming C–C, C–O, C–N and C–halogen bonds.^[16] However, the critical limitation of this auxiliary is its difficult removal, generally performed by refluxing it in ethanolic NaOH for up to 72 h.^[17]

We envisioned that the conversion of aromatic carboxylates into the corresponding Daugulis amides might allow their selective *ortho*-C–H nitration under unprecedentedly mild conditions. Provided that an efficient saponification method could be found, the resulting *ortho*-nitro-arenecarboxylates could then be further functionalized via decarboxylative couplings (Scheme 1).



Scheme 1. *ortho*-Nitration and further functionalization of carboxylic acids. FG = functional groups, $\text{NH}_2\text{--Q}$ = 8-aminoquinoline, X = CO_2H , H, Ar, OR.

We began to examine this synthetic sequence by exploring the model reaction between 8-aminoquinoline benzamide **1a** and silver nitrite. Various catalysts, solvents and oxidants were investigated until we found a promising lead system (see Table S1 in the Supporting Information). The *ortho*-nitrated product was obtained in 30% yield already at 50 °C using 50 mol% $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ as the catalyst and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO) as the oxidant in propylene carbonate (Table 1, entry 1). Addition of triphenylphosphine ligand strongly increased the yields, whereas other phosphines were less effective (entries 2–5). The use of preformed $[\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2]$ ^[18] furnished the product in 78% yield and high selectivity for the *ortho*-mononitrated product **2a**, along only with unreacted starting material

[a] Dr. D. Katayev, K. F. Pfister, T. Wendling, Prof. Dr. L. J. Gooßen
FB Chemie-Organische Chemie
Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
Fax: (+ 49) 631-205-3921
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201403363>.

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

Entry	Cu salt	Ligand	Solvent	T [°C]	2a [%]
1	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	–	PC	50	30
2	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	PPh ₃	PC	50	68
3	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	P(3-FPh) ₃	PC	50	61
4	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	P(3-OMePh) ₃	PC	50	25
5	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	PCy ₃	PC	50	59
6	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	PC	50	78(72) ^[b]
7	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	MeCN	50	41
8	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	NMP	50	29
9	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	DMF	50	27
10	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	toluene	50	28
11	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	PC	40	65
12 ^[c]	[CuNO ₃ (PPh ₃) ₂]	–	PC	50	74
13	–	–	PC	50	0

[a] Reaction conditions: **1a** (0.3 mmol), [Cu] (50 mol%), ligand (100 mol%), AgNO₂ (2 equiv), NMO (2 equiv), solvent (2 mL), N₂ atmosphere. Yields were determined by HPLC analysis using 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one as internal standard. Q = 8-quinolyl, PC = propylene carbonate. [b] Yield of isolated product. [c] Air atmosphere.

(entry 6). Other regioisomers or doubly nitrated products were not detected under these conditions. Among all solvents tested, propylene carbonate was by far the most effective (entries 6–10). The best results were obtained at 50 °C, but even at 40 °C, the yields remained satisfactory (entry 11). Control experiments revealed that the presence of air has no adverse effect on the reaction outcome (entry 12), and that the reaction does not take place in the absence of copper (entry 13).

We next investigated various directing groups in order to find out whether other carboxylic acid derivatives would give comparable results (Figure 1). However, at best traces of prod-

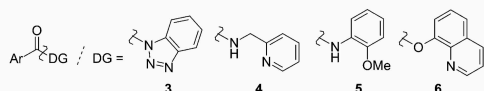


Figure 1. Directing groups screened in the copper-mediated *ortho*-nitration.

uct were obtained using acyl triazole (**3**), amide (**4**, **5**) or ester (**6**) directing groups. These experiments confirm that both the quinoline moiety and the amide NH group are mandatory, which underlines the unique properties of the Daugulis amide.

Having thus found an efficient method for the *ortho*-nitration of carboxylic acid derivatives, we next investigated its scope. Table 2 shows that a variety of aromatic quinolyl amides were successfully converted into the *ortho*-nitrated products. Both electron-rich and electron-poor benzamides were smoothly converted, and various functional groups are tolerated, including ethers (**2f**, **2i**), esters (**2p**), and halides (**2c**, **2k**, **2m**). Notably, the method is also applicable to five- and six-membered heterocycles, including pyridine (**2r**), quinolone (**2s**), thiophene (**2t**, **2v**), and furan (**2u**) derivatives.

Table 2. Copper-mediated *ortho*-nitration of (hetero)aromatic quinolyl amides.^[a]

Product	Yield	Product	Yield
2a	72%	2b	52%
2c	58%	2d	58% ^[b]
2e	77%	2f	81%
2g	39%	2h	68% ^[b]
2i	68% ^[b]	2j	62%
2k	61% ^[b]	2l	62%
2m	76% ^[b]	2n	79%
2o	84%	2p	74%
2q	74%	2r	76%
2s	52%	2t	51%
2u	49%	2v	43%

[a] Reaction conditions: **1** (1 mmol), propylene carbonate (6 mL), NMO (2 equiv), AgNO₂ (2 equiv), [CuNO₃(PPh₃)₂] (50 mol%), N₂ atmosphere, 50 °C, 48 h, Yield of isolated products. [b] At 70 °C.

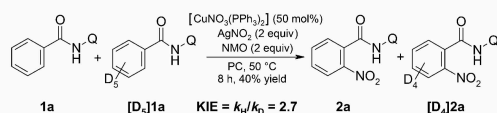
In all cases, the nitration was highly regioselective, and only in few cases, trace amounts of bis(nitration) products were ob-

served. Interestingly, the furyl- and thiophene-3-carboxamides (**2u** and **2v**) were selectively nitrated at the 2-position.

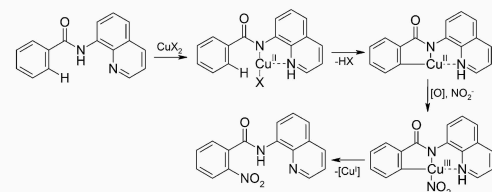
The mechanism of the reaction was investigated by a series of control experiments. In a competition experiment between the deuterated and non-deuterated starting materials [D_3]**1a** and **1a** performed under the optimized reaction conditions, a kinetic isotope effect (KIE) of 2.7 was observed, confirming that the C–H bond activation is rate-determining (Scheme 2). The reaction was also conducted in the presence of the radical quenchers *p*-benzoquinone or 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl (TEMPO). In both cases, the yields were only slightly decreased, suggesting that the reaction does not involve radical steps. These findings are in contrast to those for the copper-promoted pyridine-directed nitration, which has a KIE of 6.5 and has been shown to involve radical steps.^[12]

Based on these findings and the detailed mechanistic studies by Ribas^[19] and Stahl,^[20] a mechanism involving aryl–Cu^{III} species appears reasonable for this *ortho*-C–H nitration (Scheme 3).

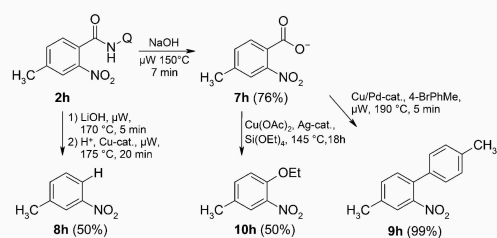
With an expedient access to the *ortho*-nitro-carboxamides in hand, we went on to examine the cleavage of the 8-aminoquinoline group. Scheme 4 displays the hydrolysis of the Daugulis amide **2h** and follow-up chemistry for the example of 2-nitro-4-toluic acid (**7h**). After elaborate reaction development,



Scheme 2. Intermolecular kinetic isotope effect (KIE).



Scheme 3. Proposed mechanism of the *ortho*-nitration.



Scheme 4. Follow-up functionalization reactions of *ortho*-nitrotoluic acid.

we found that the amide can cleanly be saponified to the corresponding carboxylic acid within only seven minutes with dilute NaOH at 150 °C under microwave conditions. Alternatively, the directing group can also tracelessly be removed in a convenient one-pot microwave-assisted process involving saponification with LiOH, neutralization with trifluoroacetic acid, and protodecarboxylation at 175 °C at a copper catalyst.^[21] For the example in Scheme 4, the overall process thus allows the selective production of 3-nitrotoluene (**8h**), an isomer inaccessible via electrophilic nitration of toluene.

The carboxylate group was also successfully converted into other functionalities. A decarboxylative cross-coupling of **7h** with 4-bromotoluene in the presence of a Pd/Cu system^[22] gave the corresponding biaryl **9h**, and its decarboxylative *ipso*-etherification^[23] with tetraethoxysilane and a Ag/Cu system provided 2-nitrotol-4-yl ethyl ether (**10h**).

In conclusion, an efficient copper-mediated chelation-assisted C–H nitration of (hetero)aromatic carboxylic acid derivatives was developed that proceeds under unprecedentedly mild conditions. The nitration was selectively directed into the *ortho*-position by a Daugulis 8-aminoquinoline auxiliary. In combination with an efficient protocol for the cleavage of the amide directing group and subsequent decarboxylative *ipso*-functionalizations or traceless removal of the carboxylate group, the reaction concept opens up a wealth of opportunities for the regioselective synthesis of aromatic compounds.

Experimental Section

Synthesis of 2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**2a**)

A 20 mL vessel was charged with 8-benzoylaminoquinoline **1a** (248 mg, 1.00 mmol), CuNO₂(PPh₃)₂ (325 mg, 0.50 mmol), and AgNO₂ (311 mg, 2.00 mmol). In a glovebox, *N*-methylmorpholine *N*-oxide (242 mg, 2.00 mmol) was added and the vessel was sealed. Propylene carbonate (6 mL) was added via syringe, and the mixture was stirred at 50 °C for 48 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane (50 mL), filtered, washed with aqueous 20% ammonium hydroxide (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuum, and product **2a** was isolated from the residue by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient) as a yellow solid (210 mg, 72%). M.p. 199 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.19 (brs, 1H), 8.90 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74–7.81 (m, 2H), 7.57–7.70 (m, 3H), 7.47 ppm (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.2, 148.3, 146.7, 138.3, 136.4, 134.1, 133.8, 133.0, 130.8, 128.6, 127.9, 127.4, 124.7, 122.4, 121.8, 117.1 ppm; IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3338 (m), 1673 (s), 1518 (vs), 1482 (s), 1424 (m), 1356 (vs), 1325 (s), 1132 (w) cm⁻¹; MS (ESI): *m/z*: 293.9 [MH⁺]; elemental analysis calcd (%) for C₁₆H₁₁N₃O₃: C 65.53, H 3.78 N 14.33; found: C 65.28, H 3.84, N 14.31.

Acknowledgements

We thank J. Pollini and Dr. F. Menges for technical assistance and the DFG (SFB TRR88 “3MET”) and the Swiss National Science Foundation (fellowship to D. K.) for financial support.

Keywords: carboxylic acids · C–H activation · copper · homogeneous catalysis · nitration

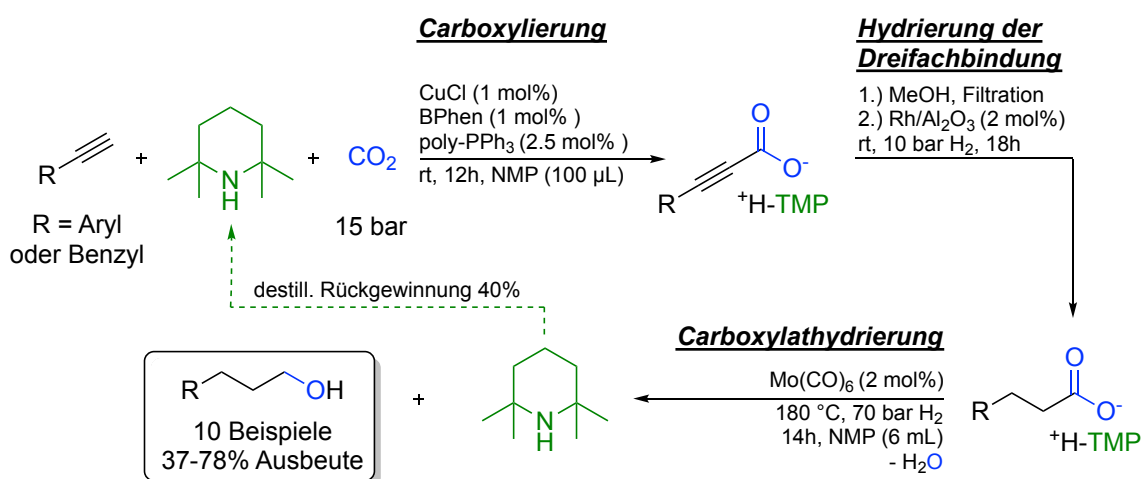
- [1] a) G. A. Olah, R. Malhotra, S. C. Narang, *Nitration: Methods and Mechanisms*, Wiley-VCH, Weinheim, **1989**; b) H. Feuer, A. T. Nielsen, *Nitro Compounds: Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1990**; c) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [2] K. Schofield, *Aromatic Nitration*, Cambridge University Press, Cambridge, **1980**.
- [3] M. Feldman, J. W. Wheeler, *J. Chem. Educ.* **1967**, *44*, 464.
- [4] a) K. Tani, K. Lukin, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1476–1477; b) S. Salzbrunn, J. Simon, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **2000**, 1485–1487; c) G. K. S. Prakash, C. Panja, T. Mathew, V. Surampudi, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2205–2207; d) G. Yan, M. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2554–2566.
- [5] J. P. Das, P. Sinha, S. Roy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3055–3058.
- [6] a) B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12898–12899; b) G. K. S. Prakash, T. Mathew, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1771–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1726–1728.
- [7] a) S. Saito, Y. Koizumi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4715–4717; b) H. Yang, Y. Li, M. Jiang, J. Wang, H. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5652–5660; c) G. Yan, L. Zhang, J. Yu, *Letts. Org. Chem.* **2012**, *9*, 133–137.
- [8] K. R. Reddy, C. U. Maheswari, M. Venkateshwar, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 93–96.
- [9] S. Rozen, M. Carmeli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8118–8119.
- [10] For recent Reviews on C–H bond functionalization, see: a) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077–1101; b) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463; c) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72; d) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; e) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013–3039; f) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; g) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; h) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972; i) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; j) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; k) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; l) P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824–889; m) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; n) L.-M. Xu, B.-J. Li, Z. Yang, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712–733; o) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866–4877; p) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; q) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; r) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; s) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918; t) Q.-Z. Zheng, N. Jiao, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1121–1126; u) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281–295.
- [11] a) Y.-K. Liu, S.-J. Lou, D.-Q. Xu, Z.-Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13590–13593; b) W. Zhang, S. Lou, Y. Liu, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5932–5948.
- [12] L. Zhang, Z. Liu, H. Li, G. Fang, B.-D. Barry, T. A. Belay, X. Bi, Q. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6536–6539.
- [13] F. Xie, Z. Qi, X. Li, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12078–12082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11862–11866.
- [14] For reviews on decarboxylative couplings, see: a) L. J. Gooßen, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; b) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; c) R. Shang, L. Liu, *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670–1687; d) J. Cornella, I. Larrosa, *Synthesis* **2012**, *44*, 653–676; e) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678.
- [15] O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4114–4116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048.
- [16] a) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; b) M. Corbet, F. De Campo, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10080–10082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896–9898; c) N. Chatani, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, 406–416.
- [17] For recent examples, see: a) L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240; b) L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6159–6162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043–6046; c) J. Roane, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5842–5845; d) T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345.
- [18] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913–2917.
- [19] a) X. Ribas, D. A. Jackson, B. Donnadieu, J. Mahía, T. Parella, R. Xifra, B. Hedman, K. O. Hodgson, A. Llobet, T. D. P. Stack, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3117–3120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2991–2994; b) A. E. King, L. M. Huffman, A. Casitas, M. Costas, X. Ribas, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068–12073.
- [20] a) L. M. Huffman, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196–9197; b) A. M. Suess, M. Z. Ertem, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9797–9804.
- [21] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430–442.
- [22] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667–2674.
- [23] S. Bhadra, W. I. Dzik, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9938–9941.

Received: May 2, 2014
Published online on July 7, 2014

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden neue katalytische Methoden zur Aktivierung von Kohlenstoffdioxid und dessen Derivate entwickelt, die eine abfallfreie Nutzung von CO₂ als C1-Baustein in C-C-Bindungsknüpfungen erlauben.

Der erste Erfolg im Rahmen dieser Arbeit konnte durch die Entwicklung einer abfallfreien Hydroxymethylierung terminaler Alkine zur nachhaltigen Nutzung von CO₂ erzielt werden. Den Schlüssel zur Realisierung dieser Synthesestrategie stellte die Identifizierung der milden, sterisch gehinderten Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) dar. In Kombination mit einem *in situ* generierten Cu/BPhen-Katalysatorsystem erlaubt diese die C-H-Carboxylierung einer Vielzahl terminaler aromatischer Alkine unter CO₂-Druck. Gleichzeitig weisen TMP-Carboxylate nur eine geringe thermodynamische Stabilisierung im Vergleich zu den freien Carbonsäuren auf, sodass mit einem bimetalischen Katalysatorsystem aus Rh/Mo eine Hydrierung der gebildeten Ammoniumpropiolate zu den entsprechenden hydroxymethylierten Verbindungen gelang. Dabei wird die eingesetzte Base TMP wieder freigesetzt und kann zurückgewonnen werden (Schema 77). Folglich stellt Wasser das einzige Abfallprodukt dieser Transformation dar. Die Anwendungsbreite dieser Reaktionssequenz wurde anhand der Umsetzung von zehn Aryl- bzw. Benzylsubstituierten terminalen Alkinen in Ausbeuten bis zu 78% über alle Reaktionsstufen hinweg demonstriert.

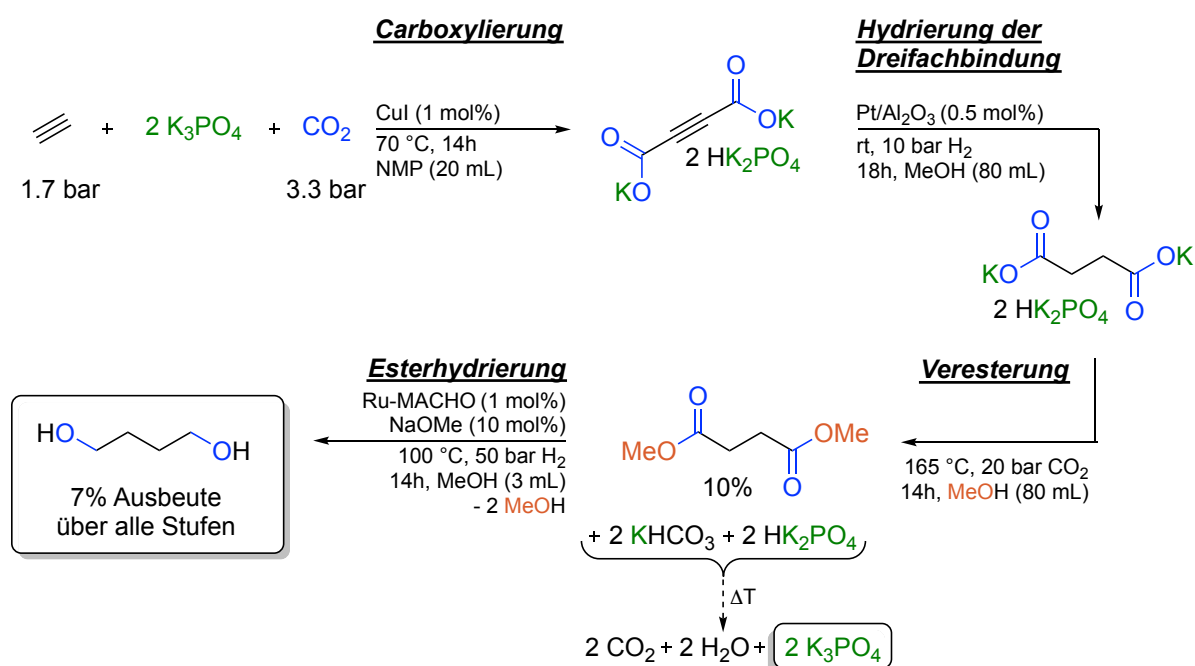


Schema 77: Reaktionssequenz zur abfallfreien Hydroxymethylierung terminaler Alkine mit CO₂.

Die Entwicklung dieser innovativen Reaktionssequenz zur abfallfreien Hydroxymethylierung terminaler Alkine demonstriert ein neuartiges Konzept zur Nutzung von CO₂ als C1-Baustein, ohne die damit einhergehende Salzabfallbildung konventioneller Verfahren. Das entwickelte Reaktionssystem zur Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten erlaubt es zukünftig, jegliche C-H-Carboxylierungen in Gegenwart einer schwachen Aminbase

durch eine nachfolgende Hydrierung des Ammoniumcarboxylats in einen abfallfreien Gesamtprozess zu verwandeln. Weitere Forschungsvorhaben müssen nun auf eine Erweiterung des Substratspektrums abzielen. So sollten Katalysatoren mit gesteigerter Aktivität oder Basen mit leicht erhöhter Basizität, was beispielsweise durch eine Modifizierung des TMP realisierbar ist, C-H-Carboxylierungen aliphatischer Alkine, heterozyklischer Verbindungen und schlussendlich eine generelle Umsetzung von C-H-Bindungen erlauben.

Die industrielle Anwendbarkeit des neuentwickelten Reaktionskonzepts zur nachhaltigen Nutzung von CO₂ konnte im Anschluss in einem Kooperationsprojekt mit der *BASF SE* durch die Realisierung eines abfallfreien Verfahrens zur Darstellung der Grundchemikalie 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂ demonstriert werden. Zwar gelang eine Carboxylierung des Acetylens unter Verwendung einer milden Aminbase wie TMP nicht, dennoch konnte in einer modifizierten Variante unter Einsatz der anorganischen Base K₃PO₄ eine nachhaltige Reaktionssequenz entwickelt werden (Schema 78). Nach doppelter Carboxylierung des Acetylens mit dem CuI-Katalysator (TON 90) und Hydrierung der Dreifachbindung mit einem heterogenen Pt-Katalysator, konnte das erhaltene Dikaliumsuccinat unter basischen Bedingungen durch eine Veresterung mit MeOH unter CO₂-Druck zum Dimethylsuccinat umgesetzt werden. Als Nebenprodukte dieser Veresterung fallen je zwei Äquivalente KHCO₃ und HK₂PO₄ an. Durch eine thermische Behandlung lässt sich aus diesem Gemisch die ursprüngliche Base K₃PO₄ regenerieren, sodass kein Salzabfall anfällt.

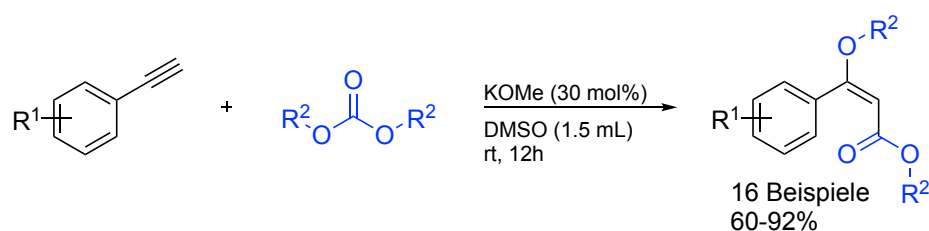


Schema 78: Verfahren zur Darstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO₂.

Das Zielprodukt 1,4-Butandiol konnte schließlich durch eine katalytische Hydrierung des Dimethylsuccinats nach einer literaturbekannten Methode in 7% Ausbeute bezogen auf die ursprünglich eingesetzte Menge an K_3PO_4 erhalten werden.^[221] Damit konnte erstmals eine Darstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und CO_2 realisiert werden. Die Ergebnisse dieses Kooperationsprojektes wurden zusammen mit der *BASF SE* zum Patent angemeldet.

Das Ziel weiterer Arbeiten muss es sein, für die Carboxylierung höhere TONs zu erzielen und unter Zugrundelegung geeigneter sicherheitstechnischer Maßnahmen eine Reaktionsführung mit Acetylendrücken >2 bar zu ermöglichen. Auch der Veresterungsschritt bietet noch großes Optimierungspotential, insbesondere könnte eine semi-kontinuierliche Verfahrensweise für diese Umsetzung vorteilhaft sein.

Neben der direkten Aktivierung von CO_2 wurde im Rahmen dieser Arbeit auch eine Methode zur indirekten Aktivierung durch die Umsetzung eines Kohlensäurederivats ausgearbeitet. Hierzu wurde eine hocheffiziente Methode zur stereoselektiven Darstellung biologisch aktiver (*E*)- β -Alkoxyacrylate ausgehend von terminalen Alkinen und Dialkylcarbonaten entwickelt (Schema 79). Die große Anwendungsbreite dieser Methode konnte durch die Umsetzung zahlreicher (hetero-)aromatischer terminaler Alkine in Ausbeuten bis zu 92% demonstriert werden. Diese Alkoxid-katalysierte Transformation zeichnet sich durch eine hohe Praktikabilität, eine vollständige Atomeffizienz und einen hervorragenden *E*-Faktor von 5.2 (bzw. 1.5 bei Lösungsmittelrecycling) aus. Aufgrund dessen stellt diese Methode einen synthetisch äußerst wertvollen Zugang zur Verbindungsklasse der (*E*)- β -Alkoxyacrylate dar.



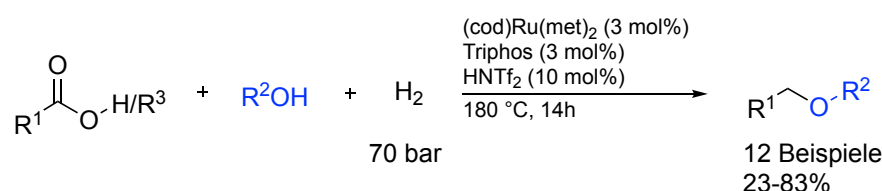
Schema 79: Methoxid-katalysierte Addition von Dialkylcarbonaten an aromatische Alkine.

Für die Umsetzung aliphatischer Alkine zeigten sich die sehr milden Reaktionsbedingungen allerdings nicht geeignet. Hier mussten stöchiometrische Mengen an Kalium-*tert*-butanolat bei 90 °C Reaktionstemperatur eingesetzt werden. Letztendlich konnten für diese Vertreter jedoch nur moderate Ausbeuten erzielt werden.

Ein Ansatzpunkt zur Steigerung der Ausbeute könnte der Einsatz von Münzmetall-Katalysatoren zur Aktivierung des terminalen Alkinprotons sein, sodass auch für die

aliphatischen Vertreter eine Umsetzung mit katalytischen Mengen Alkoxid-Base bei milden Reaktionsbedingungen möglich wird.

Die Erfahrungen zur katalytischen Hydrierung von Carbonsäurederivaten aus den vorangegangenen Arbeiten wurde im Anschluss zur Entwicklung eines nachhaltigen Zugangs zu langkettigen unsymmetrischen Alkylethern ausgehend von nachwachsenden Rohstoffen *via* einer reduktiven Veretherung genutzt. Diese langkettigen Ether finden aufgrund ihres geringen Schmelzpunktes und ihrer Viskosität in vielen industriellen Produkten wie etwa Schmierstoffen oder Tensiden Anwendung. Die zur Hydrierung von Carboxylgruppen erstaunlich effektive Kombination aus Ruthenium und Triphos erlaubte in Gegenwart katalytischer Mengen der starken Brønsted-Säure Trifluormethansulfonsäureimid (HNTf₂) bei 180 °C und 70 bar Wasserstoffdruck eine reduktive Veretherung langkettiger Fettsäuren bzw. Fettsäureestern mit einfachen Alkoholen (Schema 80).

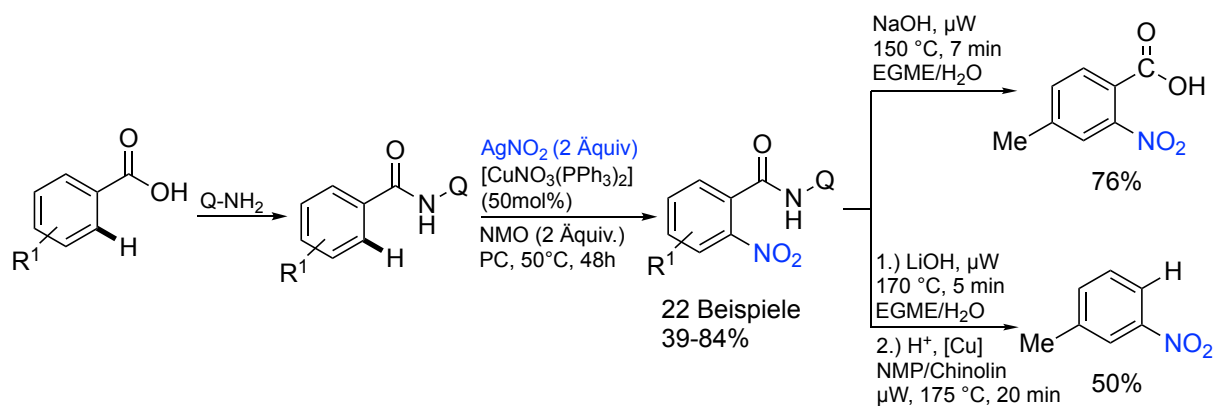


Schema 80: Reduktive Veretherung langkettiger Carbonsäuren mit molekularem Wasserstoff.

Die entwickelte Methode ermöglicht neben der Veretherung gesättigter und ungesättigter Fettsäuren auch Umsetzungen von Fettsäure-/ester-Gemischen wie Rapsölmethylester (RME) oder Tallöl. Hierdurch lassen sich komplexe Stoffgemische aus nachwachsenden Rohstoffen in einheitliche Produkte überführen. Erstaunlicherweise eignen sich sogar Triglyceride selbst zur Umsetzung zu den entsprechenden Ethern. Die Skalierbarkeit der Reaktion konnte durch die Darstellung des *n*-Butyl-*n*-oktadecylethers im 8 mmol Maßstab demonstriert werden. Das Produkt konnte im Anschluss durch eine einfache Destillation in 76% Ausbeute und 96% Reinheit erhalten werden.

Hinsichtlich einer industriellen Anwendung der entwickelten Methode müsste in fortführenden Arbeiten das vergleichsweise teure Katalysatorsystem weiterentwickelt werden. Statt eines Ru-Katalysators könnten z.B. Fe- oder Co-Katalysatoren eingesetzt werden. Das Potential von Co(BF₄)₂, die gewünschte Transformation zu katalysieren, konnte Herr Daniel Eppel bereits im Rahmen seiner Diplomarbeit demonstrieren.^[302] Des Weiteren sollten auch günstigere Alternativen zu der teuren und feuchtigkeitsempfindlichen Brønsted-Säure HNTf₂ gefunden werden.

Im letzten Teilprojekt dieser Arbeit wurde eine effiziente und minutenschnellen Methode zur Spaltung von 8-Aminochinolinamiden (Daugulis-Amide) unter Mikrowellen-Bedingungen entwickelt. In Kombination mit der vorab von Herrn Katayev und Herrn Pfister entwickelten Methode zur *ortho*-C-H-Nitrierung aromatischer 8-Aminochinolinamide erlaubt diese den Einsatz von 8-Aminochinolin (Q-NH₂) als temporäre dirigierende Schutzgruppe für die Carbonsäurefunktionalität (Schema 81). In Abhängigkeit der gewählten Reaktionsbedingungen lässt sich das Amid entweder zum entsprechenden Carboxylat verseifen, welches anschließend für weitere Funktionalisierungen genutzt werden kann, oder aber durch eine sequentielle Eintopf-Reaktion aus Verseifung und anschließender Protodecarboxylierung zu dem entsprechenden Nitroaromaten umsetzen. Über diese Route kann beispielsweise *meta*-Nitrotoluol dargestellt werden, welches aufgrund des *ortho/para*-dirigierenden Effekts der Methylgruppe über eine klassische Nitrierung von Toluol nicht zugänglich ist.



Schema 81: *Ortho*-Nitrierung (hetero-)aromatischer Carboxylate.

7 Experimenteller Teil

7.1 Anmerkungen

Der folgende Abschnitt dieser Arbeit besteht größtenteils aus den englischsprachigen „*Supporting Information*“ Dokumenten der Originalveröffentlichungen. Diese sind jeweils auf den Onlineportalen der Journale frei zugänglich und beinhalten die NMR-Spektren der hier gezeigten Verbindungen.

7.2 Allgemeine Arbeitstechniken

7.2.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Kommerziell erworbene Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, bei einer Reinheit $\geq 95\%$ direkt eingesetzt, andernfalls wurden diese nach Standardmethoden aufgereinigt.^[303] Luft- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Substanzen wurden mit Standard-Schlenktechniken in ausgeheizten Glasgeräten unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre gehandhabt und gelagert. Die verwendeten Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders angegeben, nach Standardverfahren getrocknet und unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre über getrockneten Molsieben (3 Å oder 4 Å) aufbewahrt.^[303] Zum Trocknen der Molsiebe wurden diese über Nacht im Ofen bei 120°C gelagert und im Vakuum (10^{-3} mbar) abgekühlt. Feststoffe wurden an der Luft eingewogen und im Ölpumpenvakuum (10^{-3} mbar) von Sauerstoff- und Feuchtigkeitsspuren befreit.

7.2.2 Durchführung von Parallelreaktionen

Zur Durchführung der Reihenversuche wurden 20 mL Bördelrandgefäße verwendet, welche mit Aluminium-Bördelkappen mit innenliegenden, Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden. Durch eine Perforation der Aluminiumkappen, die bei einem Überdruck von 0.5 bar aufreißt, wurde ein Bersten der Gefäße verhindert. Die Temperierung der Reaktionsgefäße erfolgte mittels 80 mm hoher, zylindrischer Aluminiumblöcke mit einem Durchmesser von 145 mm (entspricht exakt der Stellfläche gängiger Magnetrührer) (Abbildung 20). Diese waren mit zehn 70 mm tiefen und 22.7 mm breiten Sacklöchern zur Einbringung der Bördelrandgefäße versehen. Zusätzlich war eine Bohrung zur Aufnahme des Temperaturfühlers vorhanden.

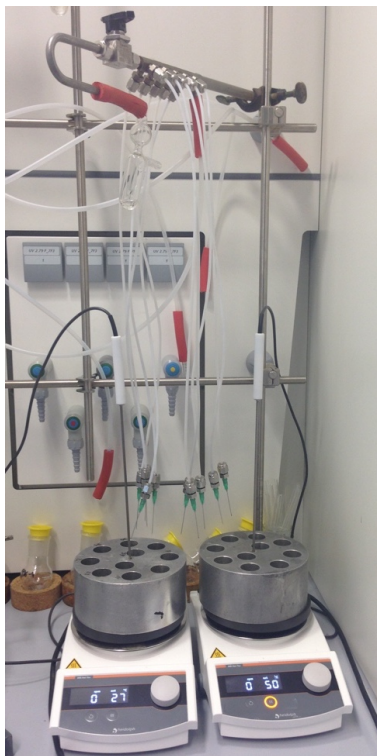


Abbildung 20: Heizblöcke und Vakuumverteiler.

Das iterative Evakuieren und Rückbefüllen der Reaktionsgefäße wurde durch Verwendung eines an die Schlenk-Linie angeschlossenen Vakuumverteilers ermöglicht (Abbildung 20). Dieser besteht aus einem gebogenen Stahlrohr, welches den Anschluss von zehn je 3 mm dicken, vakuumfesten Teflonschläuchen erlaubt. Zur Anbringung von Kanülen waren diese mit Luerlock-Adaptern versehen, sodass bis zu zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig verbunden werden konnten.

Für die Durchführung der Reihenversuche wurden feste Einsatzstoffe an der Luft in die Reaktionsgefäße eingewogen, feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindliche Reaktanden in der Glovebox. Die Reaktionsgefäße wurden mit einem 20 mm langen Magnetührstäbchen versehen und mittels einer Bördelzange mit Butylgummi-Septen luftdicht verschlossen. Über die angebrachten Kanülen wurden die Reaktionsgefäße durch Durchstechen der Septen mit dem Vakuumverteiler verbunden und dreimal abwechselnd evakuiert und mit Stickstoff oder Argon rückbefüllt. Ein an den Vakuumverteiler angeschlossenes Überdruckventil ermöglichte den Druckausgleich zur Umgebung, sodass flüssige Reagenzien sowie Lösungsmittel mit Hilfe von Spritzen ohne Gegendruck injiziert werden konnten. Im Anschluss wurden die Nadeln des Vakuumverteilers entfernt, die Reaktionsgefäße im Reaktionsblock platziert und dieser auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht. Die angegebenen Reaktionstemperaturen beziehen sich jeweils auf die im Heizblock gemessenen Temperaturen, welche erfahrungsgemäß den Temperaturen in der Reaktionslösung mit einer Abweichung von $\pm 2^\circ\text{C}$ entsprechen.

Nach Ablauf der gewünschten Reaktionszeit und Abkühlen der Reaktionsgefäße wurde mittels Durchstechen des Septums mit einer Kanüle ein möglicher Überdruck im Reaktionsgefäß entweichen gelassen. Es wurde Ethylacetat und eine definierte Menge an internem Standard (*n*-Dodecan, *n*-Tetradecan oder *n*-Hexadecan) zur GC-Analyse hinzugegeben und nach sorgfältiger Durchmischung der Probe wurde ein Aliquot dieser entnommen und in ein 10 mL Rollrandgefäß, gefüllt mit 3 mL Ethylacetat und 3 mL wässriger Extraktionslösung, überführt. Nach sorgfältiger Durchmischung und anschließender Phasentrennung wurden 2 mL der organischen Phase entnommen und durch eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pipette in ein 2 mL GC-Probengläschen filtriert. Die so präparierten Proben wurden mittels Gaschromatograph untersucht. Die Berechnung der Ausbeuten erfolgte durch Integration der Produktpeaks in Relation zum internen Standard und der Korrektur um einen experimentell aus bekannten Mengen des Analysaten ermittelten Responsefaktor.

Für die Untersuchung freier Carbonsäuren wurde statt der GC-Analytik auf eine HPLC-Analytik zurückgegriffen. Hierfür wurde 1 mL MeCN und eine definierte Menge an internem Standard (Mesitylen oder 1-(4-Methoxyphenyl)ethan-1-on) hinzugegeben und nach kräftigem Durchmischen ein Aliquot dieser Analysatmischung in ein 10 mL Rollrandgefäß, gefüllt mit 2 mL Ethylacetat und 0.5 mL HPLC-Wasser, überführt. Zur Entfernung unlöslicher Bestandteile wurde diese Lösung durch eine Einwegpipette gefüllt mit einem Wattebausch filtriert. Die Berechnung der Ausbeuten erfolgte durch Integration der Produktpeaks in Relation zum internen Standard und der Korrektur um einen experimentell aus bekannten Mengen des Analysaten ermittelten Responsefaktor.

Durch Anwendung dieser speziell auf unsere Bedürfnisse angepassten Arbeitstechniken war es möglich, eine Vielzahl an Reihenversuchen in einem Bruchteil der Zeit, verglichen mit Standardtechniken, durchzuführen. In Kombination mit einem elektronischen Laborjournal, das eine digitale und automatisierte Auswertung der Daten erlaubt, konnten die für die Entwicklung neuer Reaktionen benötigte Vielzahl an Experimenten in kurzer Zeit höchst effizient durchgeführt werden.

7.2.3 Autoklaven-Reaktionen

Für Reaktionen unter Druck (>1 bar) wurden selbst konstruierte und durch die Metallwerkstatt der TU Kaiserslautern angefertigte Autoklaven verwendet (Abbildung 21). Diese haben ein Innenvolumen von 378 mL und erlauben ein Arbeiten bis max. 100 bar Druck und 200°C. Zur Durchführung der Reaktionen wurden 10 mL Bördelrandgefäße verwendet. Diese wurden mit Edukten sowie Lösungsmittel und einem 20 mm Magnetrührstab beladen,

im Anschluss mit einer Aluminium-Bördelkappe mit innenliegenden, Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen und in einem Aluminiumblock (acht Sacklöcher mit einem Durchmesser von 22.7 mm) platziert. Um einen Druckausgleich während der Reaktion zu gewährleisten, wurden Kanülen spiralförmig aufgewickelt und durch die Butylgummi-Septen gestochen. Der Aluminiumblock wurde in den Autoklaven gestellt, welcher mit acht Dehnschrauben mit einem Drehmoment von 15 Nm verschlossen wurde. Zum Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit wurde der Autoklav mit dem entsprechenden Reaktivgas (CO_2 oder H_2) dreimal gespült und im Anschluss mit dem gewünschten Druck befüllt. Zum Heizen des Autoklavs wurde dieser in einem Heizmantel aus Aluminium platziert, wobei je ein Thermofühler im Autoklav (Reaktionsmedium) und im Heizmantel (Heizmedium) angebracht wurden. Nach Ende der Reaktionszeit wurde der Autoklav im Eisbad heruntergekühlt und der Druck langsam entweichen gelassen, um ein Übersäumen der Reaktionslösung zu vermeiden. Die Aufarbeitung zu analytischen und präparativen Zwecken erfolgte wie in 7.2.2 beschrieben.

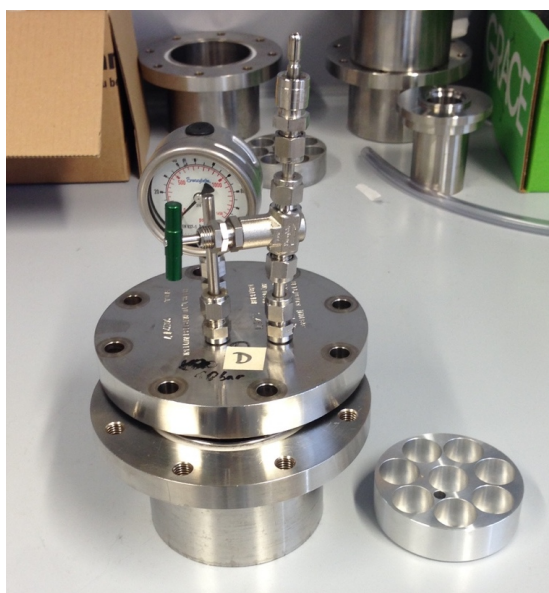


Abbildung 21: Reaktor zur Durchführung von Reaktionen unter Druck.

Zur Durchführung von Autoklaven-Reaktionen mit Drücken >100 bar stand ein *Parr Series 4590 High Pressure Reaktor* zur Verfügung (Abbildung 22). Dieser erlaubte ein Arbeiten bis max. 345 bar und 350°C . Der Aufbau besteht aus einem fest angebrachten Deckel samt Messfühlern für Druck und Temperatur, Ventilen zum Bedrücken und Entlüften, einem Propellerrührer sowie einem abnehmbaren Autoklaventopf mit 50 mL Fassungsvermögen. Zur Reaktionsführung wurde der Topf mit Reaktanden und Lösungsmittel an Luft befüllt, danach am Deckel mittels eines zweiteiligen Befestigungsringes fixiert und die Atmosphäre dreimal gegen das Reaktivgas getauscht. Die Parameter Druck, Temperatur und Drehzahl wurden

elektronisch aufgezeichnet. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog der unter 7.2.2 erläuterten Beschreibung.

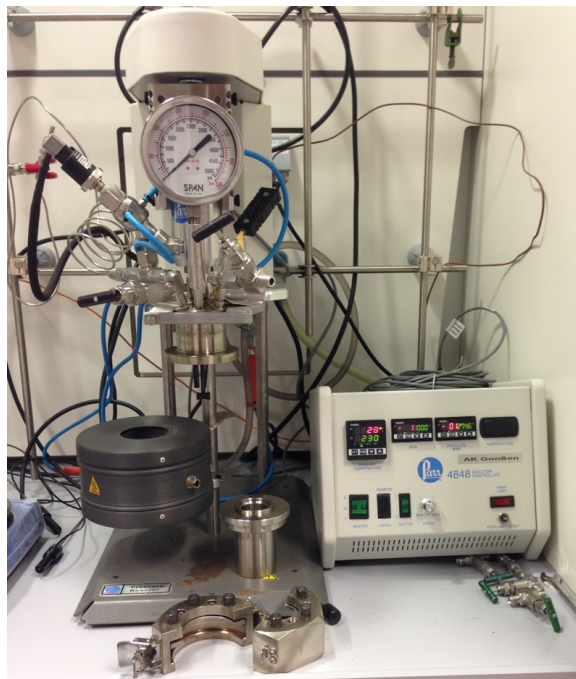


Abbildung 22: Parr Series 4590 High Pressure Reaktor.

7.2.4 Mikrowellenreaktionen

Zur Durchführung von Mikrowellenreaktionen wurde eine Labormikrowelle vom Typ Initiator der Firma *Biotage* eingesetzt. Hierbei standen Mikrowellengefäße der Größen 0.2-0.5 mL, 0.5-2.0 mL, 2.0-5.0 mL bzw. 10-20 mL zur Verfügung, die jeweils mit einem Magnetrührstäbchen versehen und mit Aluminiumbördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden. Die angegebenen Reaktionszeiten beginnen erst bei Erreichen der gewünschten Reaktionstemperatur, wobei die Temperaturmessung durch einen IR-Sensor und der Bestimmung der Temperatur an der Glaswand erfolgte. Die Kühlung der Reaktionsgefäße mittels Druckluft erfolgte erst nach Ablauf der gewünschten Reaktionszeit.

7.3 Analytische Methoden

7.3.1 Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Polyester-Fertigfolien POLYGRAM® Sil G/UV254 der Firma *Macherey & Nagel* oder Aluminium-Platten TLC Silica Gel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion der Analyten erfolgte mittels Fluoreszenzlöschung bei einer Wellenlänge von 254 nm oder alternativ mittels Anfärbereagentien wie KMnO₄-Lösung (3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 15 g NaOH, 300 mL H₂O).

7.3.2 Säulenchromatographische Methoden

Die Isolierung der Produkte erfolgte in der Regel mittels Flash Chromatographie. Hierzu wurde entweder ein Combi Flash Companion-Chromatographie System der Firma *Isco-Systems* oder ein Reveleris X2-Chromatographie System der Firma *Grace* verwendet. Zur Auftrennung wurden fertig gepackte Kieselgelkartuschen der Firmen *Grace Reveleris* (12 g oder 24 g) und *Macherey & Nagel* (15 g) verwendet.

7.3.3 Gaschromatographie

Die gaschromatographischen Analysen wurden mit Geräten vom Typ *Hewlett-Packard* 6890 und *Agilent* 7890B durchgeführt. Zur Trennung wurden Säulen vom Typ HP-5 mit 5% Phenyl-Methyl-Siloxan (30 m x 320 μm x 0.25 μm) der Firma *Agilent* oder vergleichbare Säulen verwendet, wobei Stickstoff mit einer Flussrate von 44 mL min^{-1} als Trägergas diente. Die Injektionstemperatur betrug 220°C, die des Flammenionisationsdetektors 330°C. Es wurde in der Regel folgendes Temperaturprogramm angewendet: Starttemperatur 60°C für 2 min, ein linearer Temperaturanstieg von 30°C min^{-1} auf 300°C und diese für 3 min konstant gehalten.

7.3.4 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Zur Durchführung der HPLC Analysen wurde ein *Shimadzu* LC-2010A mit reversed-phase Säulen der Firma *Merck* vom Typ LiChrospher 60 RP-select B (5 μm) oder LiChroCat PAH C18 (5 μm) eingesetzt. Als Eluenten dienten Wasser (mit 0.1% Trifluoressigsäure) und Acetonitril mit einer Flussrate von 1.5 mL min^{-1} bei einer konstanten Ofentemperatur von 50°C. Es wurde jeweils eines der nachfolgenden Gradientenprogramme verwendet: a) Startgradient von 5% Acetonitril für 1 min, linearer Anstieg auf 50% Acetonitril innerhalb von 2.5 min und halten dieses Verhältnisses für 5.5 min. Im Anschluss ein weiterer linearer Anstieg auf 90% Acetonitril innerhalb von 3 min und halten bei diesem Verhältnis für 1 min. Zum Ende der Messung wird der Gradient in 0.5 min auf das Startverhältnis zurückgefahren. b) Startgradient von 5% Acetonitril für 1 min, linearer Anstieg auf 90% Acetonitril innerhalb von 5 min und halten dieses Verhältnisses für 2 min, zum Ende der Messung wird der Gradient in 0.2 min auf das Startverhältnis zurückgefahren und für 1.8 min konstant gehalten.

7.3.5 Massenspektroskopie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgten an einem GC-MS Saturn 2100T der Firma *Varian* oder einem GC-MS 5977B MSD der Firma *Agilent*. Hochoflösende Massenspektren wurden durch die Analytikabteilung des Fachbereichs Chemie der

TU Kaiserslautern an einem GCT Premier der Firma *Waters* aufgenommen. Die Ionisation erfolgte an allen Geräten durch Elektronenstoßionisation. Die Signalintensitäten sind jeweils in Relation zum intensivsten Peak angegeben. Sofern eine Isotopenverteilung vorlag, ist für die Fragmente jeweils der intensivste Peak eines Isotopomers angegeben.

7.3.6 Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der Infrarotschwingungs-Spektren erfolgte an einem *Perkin Elmer* Spectrum 100 FT-IR oder einem *Bruker* Vertex 70, jeweils ausgestattet mit einem ATR Probenkopf. Die Messungen erfolgten stets gegen Luft als Hintergrund in einem Spektralbereich von 4000 bis 400 Wellenzahlen. Die Schwingungsbanden sind jeweils in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

7.3.7 Kernresonanzspektroskopie

^1H -NMR, breitband-entkoppelte ^{13}C -NMR sowie ^{19}F -NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur größtenteils mit den FT-NMR-Spektrometern Avance 400 oder Avance 300 der Firma *Bruker* aufgenommen. Einzelne Messungen wurden zudem auf den Geräten DPX 200 und DPX 250 der Firma *Bruker* sowie einzelne ^{19}F -NMR-Spektren auf einem Spinsolve Benchtop-NMR der Firma *Magritek* durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind anhand der δ -Skala in ppm angegeben, wobei die Signale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel als interner Standard dienen (Chloroform: 7.27 ppm für ^1H und 77.0 ppm für ^{13}C ; DMSO: 2.50 ppm für ^1H und 37.7 ppm für ^{13}C). Die Multiplizität der Signale wird anhand folgender Abkürzungen angegeben: br. s = breites Singulett, s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplet. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben. Zur Auswertung und Bearbeitung der Spektren wurde die Software *ACD-Labs 12.0* (Advanced Chemistry Development Inc.) eingesetzt.

7.3.8 Elementaranalysen

Die Bestimmung der Elementaranalysen wurde durch die Analytikabteilungen der TU Kaiserslautern und der Ruhr-Universität Bochum mittels eines *Elemental Analyzer vario Micro cube* durchgeführt.

7.3.9 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Mettler* FP 61, ausgestattet mit einem optischen Sensor, bestimmt.

7.4 Salt-Free Strategy for the Insertion of CO₂ into C–H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes

7.4.1 General Remarks

Starting material 2-ethynynaphthalene (**5.1-1t**) and copper-complexes **5.1-11** and **5.1-12** were synthesized following known procedures.^[106,304]

7.4.2 Additional Screenings

Tabelle 21: Test of amine bases for state-of-the-art carboxylation methods.

$$\text{5.1-1a} + \text{CO}_2 \xrightarrow{\text{base, catalyst}} \text{5.1-2a} + \text{H-base}^+$$

Entry	Catalyst system (mol%)	Base	Solvent (mL)	p (bar)	T (°C)	Yield (%) ^[f]
1 ^[a]	I (1)	DBU	DMF (3)	5	35	68
2 ^[b]	CuCl (2)/TMEDA (1.5)	DBU	DMF (2)	1	25	53
3 ^[c]	CuI (1)	DBU	DMSO (2)	20	40	86
4 ^[d]	AgBF ₄ (0.25)	DBU	DMSO (3)	1	50	44
5 ^[e]	AgI (1)	DBU	DMF (5)	2	25	34
6 ^[a]	I (1)	NEt ₃	DMF (3)	5	35	0
7 ^[b]	CuCl (2)/TMEDA (1.5)	NEt ₃	DMF (2)	1	25	0
8 ^[c]	CuI (1)	NEt ₃	DMSO (2)	20	40	0
9 ^[d]	AgBF ₄ (0.25)	NEt ₃	DMSO (3)	1	50	0
10 ^[e]	AgI (1)	NEt ₃	DMF (5)	2	25	0

[a] **5.1-1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), **I**=(BPhen)Cu(4-F-PPh₃)₂NO₃ (1 mol%), DMF (3 mL), 5 bar, 35 °C, 16h. [b] **5.1-1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), CuCl (2 mol%), TMEDA (1.5 mol%), DMF (2 mL), 1 bar, r.t., 16h. [c] **5.1-1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), CuI (1 mol%), DMSO (2 mL), 20 bar, 40 °C, 16h. [d] **5.1-1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), AgBF₄ (0.25 mol%), DMSO (3 mL), 1 bar, 50 °C, 16h. [e] **5.1-1a** (1.00 mmol), base (1.50 mmol), AgI (1 mol%), DMF (5 mL), 2 bar, r.t., 16h. [f] Yields of the corresponding methyl esters determined by GC analysis after esterification with methyl iodide (8 eq.) and DMSO (1 mL) using n-dodecane as internal standard. BPhen=4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline. TMEDA=N,N,N',N'-tetramethylethane-1,2-diamine.

7.4.3 General procedures

GP1: General procedure for the carboxylation of terminal aromatic substituted alkynes

An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with CuCl (0.99 mg, 10 μmol) and 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (3.43 mg, 10 μmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with argon; afterwards DMSO (50 μL for liquid alkynes; 100 or 200 μl for solid alkynes), terminal alkyne (1.00 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (170 mg, 203 μl, 1.20 mmol) were added *via* syringe. The headspace vial

was placed in an autoclave, the septum was penetrated with a needle and the atmosphere inside the autoclave was changed three times with CO₂ and finally pressurized with CO₂ (15 bar). The reaction mixture was stirred (300 rpm) at room temperature for 12 h. At the end of the reaction, the autoclave pressure was slowly released. Iodomethane (1.15 g, 503 µl, 8.00 mmol) and DMSO (1.00 mL) were added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature to obtain the corresponding methyl esters. The resulting mixture was diluted with 15 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).

GP2: General procedure for the hydrogenation of carboxylates

A 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with 3-phenylpropionic acid (152 mg, 1.00 mmol) and rhodium on activate alumina (5%, 41.2 mg, 20 µmol) and closed with a septum cap. A stock solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (170 mg, 203 µl, 1.20 mmol), CuCl (0.99 mg, 10 µmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (3.43 mg, 10 µmol) and triphenylphosphine, polymer-bound (8.33 mg, 25 µmol) in MeOH (2 mL) was added through a syringe filter (PTFE, pore size 0.45 µm). MeOH was removed *in vacuo* and molybdenum hexacarbonyl (5.28 mg, 20 µmol) and NMP (3.00 mL) were added. The headspace vial was placed in an autoclave, the septum was penetrated with a needle and the autoclave was purged three times with H₂ (15 bar) and finally pressurized with H₂ (70 bar). The reaction mixture was stirred (500 rpm) at 180°C (resulting in a pressure of 100 bar) for 14h. At the end of the reaction, the autoclave was cooled down in an ice-bath and pressure was slowly released. The resulting 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 washed with 1 N HCl (15 mL) and 10% LiCl-solution (15 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

GP3: General procedure for the hydrogenation of triple bonds

A 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with phenylpropionic acid (151 mg, 0.50 mmol) and rhodium on activate alumina (5%, 41.2 mg, 20 µmol) and closed with a septum cap. A stock solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (170 mg, 203 µl, 1.20 mmol), CuCl (0.99 mg, 10 µmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (3.36 mg, 10 µmol) and

triphenylphosphine, polymer-bound (8.33 mg, 25 μmol) in MeOH (2 mL) was added through a syringe filter (PTFE, pore size 0.45 μm). The headspace vial was placed in an autoclave, the septum was penetrated with a needle and the autoclave was purged three times with H_2 (10 bar) and finally pressurized with H_2 (10 bar). The reaction mixture was stirred (500 rpm) at room temperature for 18 h. At the end of the reaction, the autoclave pressure was slowly released. Sulfuric acid (368 mg, 200 μl , 3.56 mmol) was added and the mixture was heated to 65°C for 2h to obtain the corresponding methyl ester. The resulting mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and neutralized with 20 mL of sat. NaHCO_3 solution. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2).

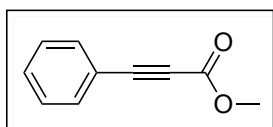
GP4: General procedure for the synthesis of alcohols from alkynes

An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with CuCl (1.98 mg, 20 μmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (6.72 mg, 20 μmol) and triphenylphosphine, polymer-bound (16.7 mg, 50 μmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with argon; afterwards NMP (100 μL), terminal alkyne (2.00 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (339 mg, 405 μl , 2.40 mmol) were added *via* syringe. The headspace vial was placed in an autoclave, the septum was penetrated with a needle and the atmosphere inside the autoclave was changed three times CO_2 and finally pressurized with CO_2 (15 bar). The reaction mixture was stirred (300 rpm) at room temperature for 12 h. At the end of the reaction, the autoclave pressure was slowly released. The solid reaction mixture was dissolved in MeOH (4.00 – 6.00 mL) and filtered through a syringe filter (PTFE, pore size 0.45 μm) into a 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar, which was charged with rhodium on activated alumina (5%, 82.3 mg, 40 μmol). The vial was closed with a septum cap, the septum was penetrated with a needle and the vial was placed in an autoclave. The autoclave was purged three times with H_2 (10 bar) and finally pressurized with H_2 (10 bar). The reaction mixture was stirred (500 rpm) at room temperature for 18 h. At the end of the reaction, the autoclave pressure was slowly released. MeOH was removed *in vacuo*, molybdenumhexacarbonyl (10.6 mg, 40 μmol) and NMP (6.00 mL) were added and the vial was closed with a septum cap and the septum was penetrated with a needle. The vial was placed in an autoclave, which was purged three times with H_2 (15 bar) and finally pressurized with H_2 (70 bar). The reaction mixture was stirred (500 rpm) at 180°C (resulting in a pressure of 100 bar) for 14h. At the end of the reaction, the autoclave was cooled down in an ice-bath and

pressure was slowly released. The resulting 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 washed with 1 N HCl (15 mL) (except for basic substrates) and 10% LiCl-solution (15 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

7.4.4 Synthesis and characterization of methyl alkynoates

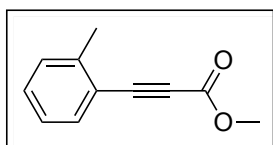
Synthesis of methyl 3-phenylprop-2-ynoate (**5.1-3a**) [CAS: 4891-38-7]



Compound **5.1-3a** was prepared following the general procedure GP1 from phenylacetylene (**5.1-1a**) (102 mg, 110 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3a** as a colorless oil (137 mg, 86 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.4, 133.0, 130.6, 128.6, 119.5, 86.5, 80.3, 52.7 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3060, 3002, 2953, 2223, 1706, 1490, 1433, 1284, 1198, 1168 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 160 (M⁺, 27), 129 (100), 102 (34), 75 (17). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₈O₂: 160.0524; found: 160.0523.

Synthesis of methyl 3-(o-tolyl)prop-2-ynoate (**5.1-3b**) [CAS: 7517-82-0]

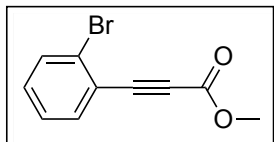


Compound **5.1-3b** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyltoluene (**5.1-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3b** as a colorless oil (155 mg, 89 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.55 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.6, 142.2, 133.4, 130.6, 129.7, 125.8, 119.4, 85.5, 84.1, 52.7, 20.5 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3024, 2953, 2924,

2218, 1707, 1486, 1433, 1295, 1276, 1202, 1174 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 174 (64), 143 (94), 116 (59), 115 (100). **Anal. calcd.** for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.73; H, 5.73.

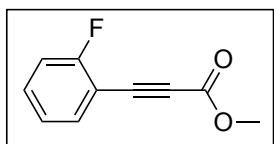
Synthesis of methyl 3-(2-bromophenyl)prop-2-ynoate (5.1-3c) [CAS: 935223-60-2]



Compound **5.1-3c** was prepared following the general procedure GP1 from 1-bromo-2-ethynylbenzene (**5.1-1c**) (185 mg, 127 μl , 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3c** as an orange solid (196 mg, 84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.58 – 7.66 (m, 2H), 7.26 – 7.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ =154.1, 134.8, 132.8, 131.7, 127.2, 126.5, 122.1, 84.2, 83.9, 52.9 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3005, 2953, 2224, 1704, 1469, 1431, 1297, 1249, 1202, 1176 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 240 ($\text{M}^+ + 1$, 38), 238 ($\text{M}^+ - 1$, 38), 209 (99), 207 (100), 182 (46), 180 (48), 128 (24), 100 (25), 70 (30). **Anal. calcd.** for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_2$: C, 50.24; H, 2.95. Found: C, 50.62; H, 2.99. **m.p.**: 37 - 38 $^\circ\text{C}$

Synthesis of methyl 3-(2-fluorophenyl)prop-2-ynoate (5.1-3d) [CAS: 340772-55-6]

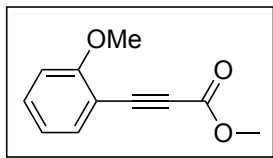


Compound **5.1-3d** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-2-fluorobenzene (**5.1-1d**) (124 mg, 117 μl , 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3d** as a yellow oil (177 mg, 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.51 - 7.63 (m, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 1 H), 7.05 - 7.24 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ =163.7 (d, J =255.4 Hz), 154.1, 134.6, 132.6 (d, J =8.3 Hz), 124.2 (d, J =3.9 Hz), 115.9 (d, J =20.5 Hz), 108.5 (d, J =15.5 Hz), 84.9 (d, J =3.3 Hz), 79.8, 52.9 ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$** (41 MHz, CDCl_3): δ =-105.3 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3014, 2959, 2229, 1706, 1610, 1491, 1451, 1435, 1307, 1267, 1224, 1208, 1177, 1155, 1107 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV) m/z 178 (M^+ , 26), 147 (100), 120 (30), 99 (15). **Anal. calcd.** for $C_{10}H_7FO_2$: C, 67.42; H, 3.96. Found: C, 67.47; H, 3.97.

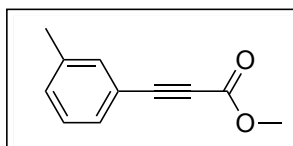
Synthesis of methyl 3-(2-methoxyphenyl)prop-2-ynoate (5.1-3e) [CAS: 7517-83-1]



Compound **5.1-3e** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-2-methoxybenzene (**5.1-1e**) (136 mg, 134 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3e** as a yellow oil (187 mg, 98 %).

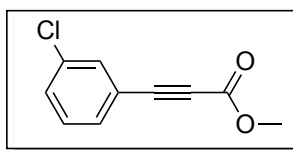
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =7.52 (dd, J =7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 1 H), 6.86 - 7.00 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H) ppm. **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ =161.6, 154.6, 134.9, 132.3, 120.5, 110.8, 108.7, 84.2, 83.6, 55.8, 52.6 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3007, 2952, 2840, 2218, 1703, 1596, 1491, 1433, 1295, 1277, 1160 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 190 (M^+ , 90), 159 (55), 131 (100), 115 (49), 103 (31), 88 (30), 77 (46). **Anal. calcd.** for $C_{11}H_{10}O_3$: C, 69.46; H, 5.30. Found: C, 69.25; H, 5.32.

Synthesis of methyl 3-(m-tolyl)prop-2-ynoate (5.1-3f) [CAS: 7515-23-3]



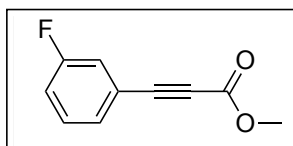
Compound **5.1-3f** was prepared following the general procedure GP1 from 3-ethynyltoluene (**5.1-1f**) (119 mg, 132 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3f** as a colorless oil (139 mg, 80 %).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm. **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ =154.5, 138.4, 133.4, 131.6, 130.1, 128.4, 119.3, 86.8, 80.0, 52.7, 21.1 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3011, 2953, 2231, 2207, 1707, 1483, 1434, 1298, 1213, 1153 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 174 (M^+ , 32), 143 (100), 116 (37). **Anal. calcd.** for $C_{11}H_{10}O_2$: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.96; H, 5.81.

Synthesis of methyl 3-(3-chlorophenyl)prop-2-ynoate (5.1-3g) [CAS: 7572-40-9]

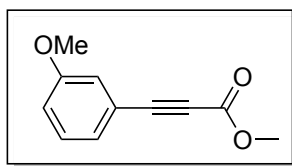
Compound **5.1-3g** was prepared following the general procedure GP1 from 3-chloro-1-ethynylbenzene (**5.1-1g**) (141 mg, 127 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3g** as a colorless oil (187 mg, 96 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.57 – 7.58 (m, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.1, 134.5, 132.6, 131.0, 131.0, 129.9, 121.3, 84.5, 81.1, 52.9 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3068, 3004, 2954, 2229, 1708, 1434, 1287, 1198, 1173 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 194 (M⁺, 30), 165 (33), 163 (100), 136 (31), 99 (17). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₇O₂³⁵Cl: 194.0135; found: 194.0135. Calcd. for C₁₀H₇O₂³⁷Cl: 196.0105; found: 194.0121.

Synthesis of methyl 3-(3-fluorophenyl)prop-2-ynoate (5.1-3h) [CAS: 221148-38-5]

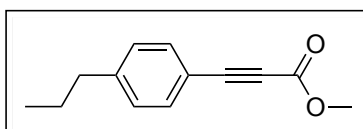
Compound **5.1-3h** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-3-fluorobenzene (**5.1-1h**) (123 mg, 118 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3h** as a colorless oil (146 mg, 82 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =162.2 (d, *J*=248.2 Hz), 154.1, 130.3 (d, *J*=9.4 Hz), 128.8 (d, *J*=3.3 Hz), 121.3 (d, *J*=9.4 Hz), 119.6 (d, *J*=23.8 Hz), 118.3 (d, *J*=21.0 Hz), 84.6 (d, *J*=3.3 Hz), 52.8 ppm. ¹⁹F-NMR (41 MHz, CDCl₃): δ =-109.6 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3075, 2956, 2222, 1710, 1581, 1486, 1430, 1301, 1215, 1162, 1140 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* 178 (M⁺, 26), 147 (100), 120 (26), 99 (14). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₇FO₂: 178.0430; found: 178.0426.

Synthesis of methyl 3-(3-methoxyphenyl)prop-2-ynoate (5.1-3i) [CAS: 7515-24-4]

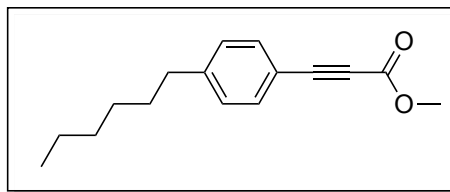
Compound **5.1-3i** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-3-methoxybenzene (**5.1-1i**) (135 mg, 130 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3i** as a colorless oil (188 mg, 99 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.28 (t, J =7.9 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =159.4, 154.4, 129.7, 125.5, 120.4, 117.5, 117.4, 86.4, 80.0, 55.3, 52.8 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3005, 2954, 2214, 1707, 1575, 1482, 1432, 1225, 1154 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 190 (M⁺, 33), 177 (100), 163 (52), 159 (56), 132 (39), 44 (46), 40 (79). Anal. calcd. for C₁₁H₁₀O₃: C, 69.46; H, 5.30. Found: C, 69.32; H, 5.34.

Synthesis of methyl 3-(4-propylphenyl)prop-2-ynoate (5.1-3j) [CAS: 1601729-35-4]

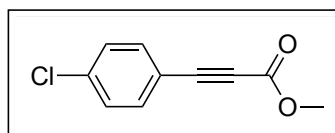
Compound **5.1-3j** was prepared following the general procedure GP1 from 1-eth-1-ynyl-4-propylbenzene (**5.1-1j**) (149 mg, 163 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3j** as a yellow oil (183 mg, 91 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.62 (t, J =7.9 Hz, 2H), 1.65 (sxt, J =7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J =7.3 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.6, 146.0, 133.0, 128.8, 116.6, 87.1, 80.0, 52.7, 38.1, 24.1, 13.7 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3034, 2958, 2932, 2872, 2221, 1708, 1606, 1507, 1433, 1290, 1198, 1165 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 202 (M⁺, 60), 173 (100), 171 (60), 144 (48), 115 (65). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₃H₁₄O₂: 202.0994; found: 212.1007.

Synthesis of methyl 3-(4-hexylphenyl)prop-2-ynoate (5.1-3k)

Compound **5.1-3k** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-4-hexylbenzene (**5.1-1k**) (196 mg, 218 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3k** as a yellow oil (135 mg, 56 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.49 (d, J =8.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, J =8.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.63 (t, J =7.7 Hz, 2 H), 1.54 - 1.68 (m, 2 H), 1.25 - 1.38 (m, 6 H), 0.89 (t, J =7.0 Hz, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ =154.6, 146.3, 133.0, 128.7, 116.6, 87.1, 80.0, 52.7, 36.0, 31.6, 31.0, 28.8, 22.5, 14.0 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =2954, 2927, 2856, 2222, 1710, 1606, 1508, 1433, 1290, 1199, 1165 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 244 (M^+ , 57), 213 (36), 186 (34), 173 (100), 42 (26). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 244.1463; found: 244.1471.

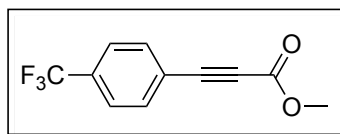
Synthesis of methyl 3-(4-chlorophenyl)prop-2-ynoate (5.1-3l) [CAS: 7515-18-6]

Compound **5.1-3l** was prepared following the general procedure GP1 from 1-chloro-4-ethynylbenzene (**5.1-1l**) (139 mg, 1.00 mmol) in DMSO (100 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3l** as pale yellow needles (160 mg, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ =154.2, 137.1, 134.2, 129.1, 118.0, 85.1, 81.2, 52.9 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3098, 2965, 2223, 1716, 1588, 1488, 1434, 1290, 1195, 1167 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 194 (M^+ , 30), 165 (35), 163 (100), 136 (44), 99 (23), 74 (13). **Anal. calcd.** for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$: C, 61.72; H, 3.63. Found: C, 61.79; H, 3.72. **m.p.**: 93 – 94 $^\circ\text{C}$.

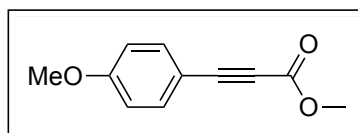
Synthesis of methyl 3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-ynoate (5.1-3m)

[CAS: 220652-97-1]



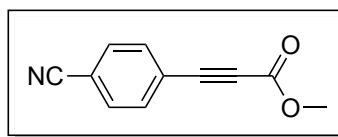
Compound **5.1-3m** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (**5.1-1m**) (170 mg, 164 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3m** as an off-white solid (223 mg, 98 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.71 (d, J =8.4 Hz, 2 H), 7.64 (d, J =8.4 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.0, 133.1, 132.2 (q, J =33.2 Hz), 125.5 (q, J =3.9 Hz), 123.4 (q, J =1.1 Hz), 123.5 (q, J =272.6 Hz, 84.2, 81.9, 52.9 ppm. ¹⁹F-NMR (41 MHz, CDCl₃): δ =-60.3 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3014, 2958, 2227, 1711, 1613, 1435, 1405, 1320, 1280, 1205, 1131 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 228 (M⁺, 18), 197 (100), 170 (24). Anal. calcd. for C₁₁H₇F₃O₂: C, 57.90; H, 3.09. Found: C, 57.98; H, 3.14. m.p.: 43 – 44 °C.

Synthesis of methyl 3-(4-methoxyphenyl)prop-2-ynoate (5.1-3n) [CAS: 7515-17-5]

Compound **5.1-3n** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-4-methoxybenzene (**5.1-1n**) (136 mg, 134 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3n** as an off-white solid (184 mg, 97 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.54 (d, J =9.0 Hz, 2 H), 6.89 (d, J =8.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =161.5, 154.7, 134.9, 114.3, 111.3, 87.3, 79.8, 55.3, 52.6 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3008, 2953, 2841, 2214, 1701, 1602, 1509, 1434, 1337, 1285, 1203, 1153, 1111 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 190 (M⁺, 55), 159 (100), 132 (73), 116 (16). Anal. calcd. for C₁₁H₁₀O₃: C, 69.46; H, 5.30. Found: C, 69.07; H, 5.25. m.p.: 35 – 36 °C.

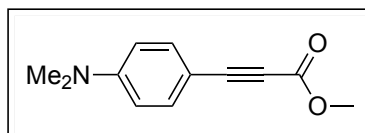
Synthesis of methyl 3-(4-cyanophenyl)prop-2-ynoate (5.1-3o) [CAS: 1032041-58-9]

Compound **5.1-3o** was prepared following the general procedure GP1 from 4-ethynylbenzonitrile (**5.1-1o**) (127 mg, 1.00 mmol) in DMSO (200 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3o** as a pale yellow solid (138 mg, 75 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.68 (s, 4 H), 3.87 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =153.8, 133.3, 132.2, 124.4, 117.8, 114.1, 83.5, 83.4, 53.1 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3093, 3064, 2228, 1715, 1500, 1439, 1295, 1206 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 185 (M⁺, 19), 154 (100), 127 (27), 99 (10), 44 (18). Anal. calcd. for C₁₁H₇NO₂: C, 71.35; N, 7.56; H, 3.81. Found: C, 71.68; N, 7.72; H, 3.80. m.p.: 106 – 107 °C.

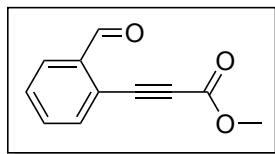
Synthesis of methyl 3-[4-(dimethylamino)phenyl]prop-2-ynoate (5.1-3p)

[CAS: 1341064-56-9]



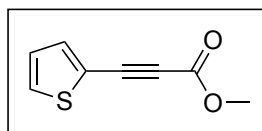
Compound **5.1-3p** was prepared following the general procedure GP1 from 4-ethynyl-*N,N*-dimethylaniline (**5.1-1p**) (150 mg, 1.00 mmol) in DMSO (100 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3p** as a pale yellow solid (173 mg, 85 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.47 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 6.62 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.02 (s, 6 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =155.1, 151.6, 134.8, 111.5, 105.1, 89.9, 79.9, 52.5, 40.0 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =2948, 2209, 2179, 1689, 1605, 1526, 1433, 1308, 1209, 1164 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 203 (M⁺, 100), 172 (65), 144 (72), 44 (42). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₃NO₂: 203.0946; found: 203.0943. m.p.: 110- 111 °C.

Synthesis of methyl 3-(2-formylphenyl)prop-2-ynoate (5.1-3q) [CAS: 204459-04-1]

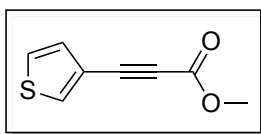
Compound **5.1-3q** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylbenzaldehyde (**5.1-1q**) (134 mg, 1.00 mmol) in DMSO (100 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3q** as an orange solid (132 mg, 70 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =10.50 (s, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =190.2, 153.8, 137.3, 134.5, 133.8, 130.9, 127.9, 122.5, 86.1, 81.5, 53.0 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3021, 2957, 2842, 2752, 2223, 1708, 1589, 1475, 1434, 1262, 1208, 1177 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 158 (25), 157 (100), 130 (86), 129 (25), 102 (24), 101 (69), 75 (28), 74 (19). Anal. calcd. for C₁₁H₈O₃: C, 70.21; H, 4.28. Found: C, 70.19; H, 4.27. m.p.: 40 – 41 °C.

Synthesis of methyl 3-(2-thienyl)prop-2-ynoate (5.1-3r) [CAS: 6824-26-6]

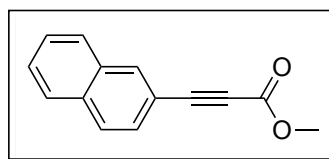
Compound **5.1-3r** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylthiophene (**5.1-1r**) (114 mg, 99.9 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3r** as brown solid (146 mg, 88 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.50 (dd, *J*=3.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.3, 136.5, 131.2, 127.5, 119.3, 84.6, 80.5, 52.8 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3125, 2950, 2202, 1698, 1437, 1416, 1268, 1214, 1158 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 166 (M⁺, 46), 135 (100), 108 (55), 63 (16). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₈H₆O₂S: 166.0089; found: 166.0095. Anal. calcd. for C₈H₆O₂S: C, 57.81; H, 3.64; S, 19.29. Found: C, 57.91; H, 3.67; S, 18.9. m.p.: 52 – 53 °C.

Synthesis of methyl 3-(3-thienyl)prop-2-ynoate (5.1-3s) [CAS: 1340531-00-1]

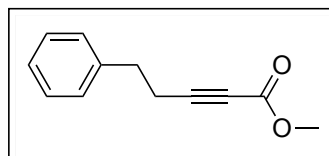
Compound **5.1-3s** was prepared following the general procedure GP1 from 3-ethynylthiophene (**5.1-1s**) (112 mg, 101 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3s** as a yellow oil (152 mg, 92 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.75 (dd, J =3.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J =5.1, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J =5.0, 1.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.5, 133.8, 130.2, 126.1, 118.8, 82.0, 80.4, 52.8 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3109, 2952, 2924, 2220, 1702, 1434, 1265, 1209, 1151 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 166 (M⁺, 21), 135 (100), 108 (40), 63 (17). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₈H₆O₂S: 166.0089; found: 166.0096.

Synthesis of methyl 3-(2-naphthyl)prop-2-ynoate (5.1-3t) [CAS: 887572-51-2]

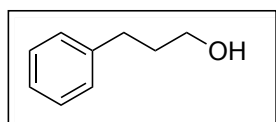
Compound **5.1-3t** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyl naphthalene (**1t**) (152 mg, 1.00 mmol) in DMSO (200 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3t** as a pale yellow solid (189 mg, 90 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.16 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 3 H), 7.51 - 7.61 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.5, 134.3, 133.8, 132.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.0, 116.7, 87.0, 80.5, 52.8 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3057, 2992, 2949, 2220, 1704, 1436, 1294, 1239, 1201, 1162 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 210 (M⁺, 71), 179 (100), 152 (81), 44 (19). Anal. calcd. for C₁₄H₁₀O₂: C, 79.98; H, 4.79. Found: C, 79.99; H, 4.77. m.p.: 97 – 98 °C.

Synthesis of methyl 5-phenylpent-2-ynoate (5.1-3u) [CAS: 824948-16-5]

Compound **5.1-3u** was prepared following the general procedure GP1 from 3-butynylbenzene (**5.1-1u**) (134 mg, 145 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-3u** as colorless oil (163 mg, 87 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.28 - 7.37 (m, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H), 3.76 (s, 3 H) 2.91, (t, J =7.7 Hz, 2 H), 2.63 (t, J =7.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.1, 139.5, 128.5, 128.3, 126.6, 88.7, 73.4, 52.5, 33.8, 20.8 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3076, 3006, 2956, 2222, 1710, 1581, 1430, 1215, 1140 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 157 (11), 129 (40), 91 (100). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₂O₂: 188.0837; found: 188.0825.

7.4.5 Synthesis and characterization of alcohols**Synthesis of 3-phenylpropan-1-ol (5.1-5a)** [CAS: 122-97-4]

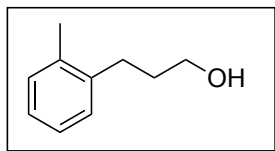
Starting from phenylacetylene: Compound **5.1-5a** was prepared following the general procedure GP4 from phenylacetylene (**5.1-1a**) (204 mg, 220 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5a** as a colorless oil (185 mg, 68 %).

Starting from 3-phenylpropionic acid: Compound **5.1-5a** was prepared following the general procedure GP2 from 3-phenylpropionic acid (**5.1-4a**) (152 mg, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5a** as a colorless oil (116 mg, 85 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H), 3.69 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.73 (t, J =7.5 Hz, 2 H) 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 1.50 (br. s., 1 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =141.8, 128.4, 128.4, 125.8, 62.2, 34.2, 32.0 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3322, 3062, 3026,

2938, 2863, 1603, 1496, 1453, 1057, 1030 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 136 (M^+ , 22), 118 (56), 117 (100), 92 (44), 91 (87). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$: 136.0888; found: 136.0898.

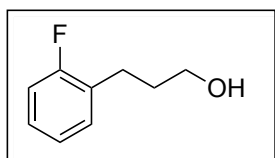
Synthesis of 3-(*o*-tolyl)propan-1-ol (**5.1-5b**) [CAS: 14902-36-4]



Compound **5.1-5b** was prepared following the general procedure GP4 from 2-ethynyltoluene (**5.1-1b**) (240 mg, 260 μl , 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5b** as a yellow oil (209 mg, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.11 - 7.24 (m, 2 H), 6.81 - 6.96 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.62 (t, J =6.3 Hz, 2 H), 2.74 (t, J =7.3 Hz, 2 H), 1.82 - 1.91 (m, 2 H), 1.82 (br. s., 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ =157.4, 130.1, 130.0, 127.2, 120.7, 110.3, 61.9, 55.3, 32.9, 25.9 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3334, 3001, 2937, 2867, 2836, 1600, 1587, 1493, 1463, 1438, 1239, 1037 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 150 (M^+ , 58), 132 (18), 117 (100), 106 (51), 105 (99), 91 (55), 77 (23). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$: 150.1045; found: 150.1049.

Synthesis of 3-(2-fluorophenyl)propan-1-ol (**5.1-5d**) [CAS: 76727-24-7]

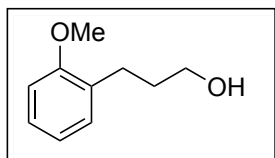


Compound **5.1-5d** was prepared following the general procedure GP4 from 1-ethynyl-2-fluorobenzene (**5.1-1d**) (248 mg, 234 μl , 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5d** as a colorless oil (190 mg, 62 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.13 - 7.25 (m, 2 H), 6.96 - 7.11 (m, 2 H), 3.68 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.75 (t, J =7.6 Hz, 2 H), 1.87 - 1.96 (m, 2 H), 1.85 (br. s., 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ =161.2 (d, J =244.4 Hz), 130.6 (d, J =5.0 Hz), 128.5 (d, J =15.5 Hz), 127.6 (d, J =8.3 Hz), 124.0 (d, J =3.3 Hz), 115.2 (d, J =22.7 Hz), 62.1, 32.9, 25.2 (d, J =2.8 Hz) ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$** (41 MHz, CDCl_3): δ =-116.9 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3324, 2938, 2869, 1585, 1491, 1455,

1228, 1185, 1042 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 154 (M^+ , 3), 136 (89), 135 (100), 109 (81), 103 (15). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{OF}$: 154.0794; found: 154.0803.

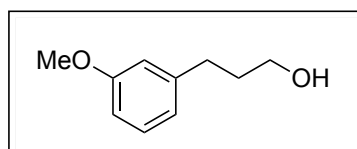
Synthesis of 3-(2-methoxyphenyl)propan-1-ol (5.1-5e) [CAS: 10493-37-5]



Compound **5.1-5e** was prepared following the general procedure GP4 from 1-ethynyl-2-methoxybenzene (**5.1-1e**) (272 mg, 267 μl , 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5e** as a yellow oil (240 mg, 72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.08 - 7.21 (m, 4 H), 3.73 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.72 (t, J =7.9 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 1.52 (br. s., 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ =140.0, 135.9, 130.2, 128.8, 126.0, 125.9, 62.5, 33.0, 29.4, 19.2 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3323, 3016, 2939, 2868, 1492, 1458, 1380, 1159, 1056 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 166 (M^+ , 76), 148 (23), 121 (79), 91 (100). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 166.0994; found: 166.0996.

Synthesis of 3-(3-methoxyphenyl)propan-1-ol (5.1-5i) [CAS: 7252-82-6]

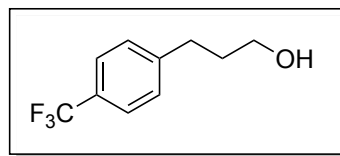


Compound **5.1-5i** was prepared following the general procedure GP4 from 1-ethynyl-3-methoxybenzene (**5.1-1i**) (270 mg, 259 μl , 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5i** as a colorless oil (241 mg, 73 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.17 - 7.26 (m, 1 H), 6.71 - 6.85 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.68 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.70 (t, J =7.9 Hz, 2 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 1.74 (br. s., 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ =159.6, 143.4, 129.3, 120.8, 114.2, 111.1, 62.2, 55.1, 34.0, 32.1 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3338, 3001, 2939, 2864, 2836, 1601, 1584, 1488, 1453, 1257, 1151,

1035 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 166 (M^+ , 32), 122 (100), 91 (25). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 166.0994; found: 166.0997.

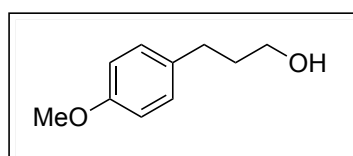
Synthesis of 3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-ol (5.1-5m) [CAS: 180635-74-9]



Compound **5.1-5m** was prepared following the general procedure GP4 from 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (**5.1-1m**) (340 mg, 327 μl , 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5m** as a yellow oil (280 mg, 69 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.55 (d, J =8.1 Hz, 2 H), 7.33 (d, J =8.1 Hz, 1 H), 3.69 (t, J =6.3 Hz, 2 H), 2.79 (t, J =7.5 Hz, 2 H), 1.83 - 2.00 (m, 2 H), 1.57 (br. s., 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ =146.0 (q, J =1.1 Hz), 128.7, 128.3 (q, J =32.1 Hz), 125.3 (q, J =3.7 Hz), 124.3 (q, J =272.6 Hz), 61.9, 33.8, 31.9 ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$** (41 MHz, CDCl_3): δ =-60.3 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3324, 2942, 2870, 1619, 1418, 1322, 1160, 1109, 1066, 1018 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 204 (M^+ , 2), 186 (74), 159 (35), 117 (100), 91 (27). **Anal. calcd.** for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$: C, 58.82; H, 5.43. Found: C, 58.78; H, 5.34.

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (5.1-5n) [CAS: 5406-18-8]

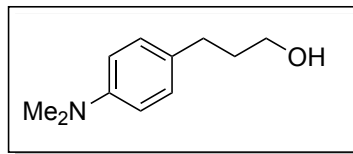


Compound **5.1-5n** was prepared following the general procedure GP4 from 1-ethynyl-4-methoxybenzene (**5.1-1n**) (270 mg, 264 μl , 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5n** as a yellow oil (231 mg, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.07 - 7.17 (m, 2 H), 6.80 - 6.92 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.66 (t, J =7.3 Hz, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H), 1.65 (br. s., 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ =157.8, 133.8, 129.3, 113.8, 62.2, 55.2, 34.4, 31.1 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3338, 2999, 2935, 2835, 1612, 1511, 1446, 1242, 1177, 1032 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV)

m/z 166 (M^+ , 26), 121 (100), 91 (9). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{10}H_{14}O_2$: 166.0994; found: 166.0989.

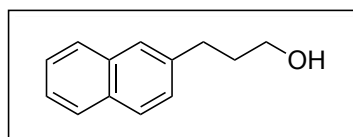
Synthesis of 3-[4-(dimethylamino)phenyl]propan-1-ol (**5.1-5p**) [CAS: 85665-76-5]



Compound **5.1-5p** was prepared following the general procedure GP4 from 4-ethynyl-*N,N*-dimethylaniline (**5.1-1p**) (299 mg, 2.00 mmol) in NMP (200 μ l), but without acidic washing with aqueous HCl. Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5p** as a yellow oil (279 mg, 78 %).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =7.10 (d, J =8.8 Hz, 2 H), 6.73 (d, J =8.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.93 (s, 6 H), 2.64 (t, J =7.2 Hz, 2 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.45 (br. s, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =149.0, 130.0, 129.0, 113.1, 62.4, 40.9, 34.5, 31.0 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3326, 2935, 2854, 2798, 1614, 1519, 1444, 1341, 1223, 1162, 1056 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 179 (M^+ , 23), 134 (100), 118 (9). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{11}H_{17}ON$: 179.1310; found: 179.1318.

Synthesis of 3-(2-naphthyl)propan-1-ol (**5.1-5t**) [CAS: 27650-98-2]

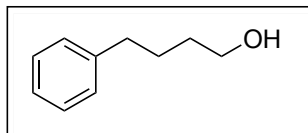


Compound **5.1-5t** was prepared following the general procedure GP4 from 2-ethynyl-naphthalene (**5.1-1t**) (304 mg, 2.00 mmol) in NMP (200 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5t** as a colorless solid (192 mg, 52 %).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =7.73 - 7.89 (m, 3 H), 7.66 (s, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 2 H), 7.36 (dd, J =8.4, 1.7 Hz, 1 H), 3.73 (t, J =6.4 Hz, 2 H), 2.90 (t, J =7.5 Hz, 2 H), 1.91 - 2.09 (m, 2 H), 1.39 (s, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ =139.3, 133.6, 132.0, 128.0, 127.6, 127.4, 127.3, 126.4, 125.9, 125.2, 62.2, 34.1, 32.2 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3285, 3053, 2932, 2859, 1597, 1504, 1470, 1381, 1364, 1041 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 186 (M^+ , 16), 167 (15), 153 (15), 152 (11), 142 (100), 141 (72), 128 (16), 44 (27). **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{13}H_{14}O$:

186.1045; found: 186.1055. **Anal. calcd.** for C₁₃H₁₄O: C, 83.83; H, 7.58. Found: C, 83.94; H, 7.54. **m.p.:** 41 – 42 °C

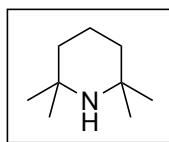
Synthesis of 4-phenylbutan-1-ol (5.1-5w) [CAS: 3360-41-6]



Compound **5.1-5w** was prepared following the general procedure GP4 from 3-phenyl-1-propyne (**5.1-1w**) (240 mg, 256 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5.1-5w** as a yellow oil (111 mg, 37 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.13 - 7.24 (m, 3 H), 3.65 (t, J =6.3 Hz, 2 H), 2.65 (t, J =7.0 Hz, 2 H), 1.55 - 1.77 (m, 4 H), 1.48 (br. s., 1 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =142.3, 128.4, 128.3, 125.7, 62.8, 35.6, 32.3, 27.5 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3324, 3062, 3026, 2934, 2859, 1603, 1496, 1453 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) m/z 150 (M⁺, 18), 117 (25), 104 (100), 91 (79), 65 (13). HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₁₄O: 150.1045; found: 150.1056.

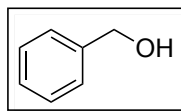
Recovery of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (5.1-B1) [CAS: 768-66-1]



According to the general procedure GP2, compound **5.1-5n** was prepared from 3-(*p*-methoxyphenyl)propionic acid (**5.1-4n**) (1103 mg, 6.00 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (**5.1-B1**) (1.03 g, 1.23 mL, 7.20 mmol) in NMP (18.0 mL). A subsequent fractional distillation (52°C, 80 mbar) afforded **5.1-B1** (407 mg, 40 %). The residue was purified by Kugelrohr distillation (135°C, 1x10⁻² mbar) yielding **5.1-5n** (843 mg, 85 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =1.61 - 1.69 (m, 2 H), 1.32 (t, J =6.1 Hz, 4 H), 1.12 (s, 12 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =49.8, 38.5, 31.4, 18.2 ppm.

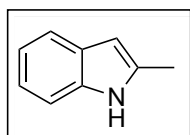
The analytical data matched those reported in the literature.^[305]

Synthesis of benzyl alcohol (5.1-19) [CAS: 100-51-6]

According to the general procedure GP2, **5.1-19** was prepared from benzoic acid (**5.1-18**) (123 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂) to give benzyl alcohol (**5.1-19**) (51.0 mg, 47%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7.20 - 7.35 (m, 4 H), 4.62 (s, 2 H), 1.92 (s, 1 H) ppm.
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=140.8, 128.5, 127.6, 126.9, 65.2 ppm.

The analytical data matched those reported in the literature.^[305]

Synthesis of 2-methylindole (5.1-21) [CAS: 95-20-5]

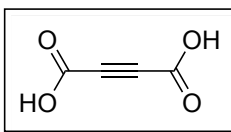
According to the general procedure GP2, **5.1-21** was prepared from indole-2-carboxylic acid (**5.1-20**) (163 mg, 1.00 mmol), but without acidic washing with aqueous HCl. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂) to give 2-methylindole (**5.1-21**) (72.0 mg, 55%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7.82 (br. s., 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.04 - 7.16 (m, 2 H), 6.21 - 6.26 (m, 1 H), 2.46 (d, J=0.7 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=136.0, 135.0, 129.1, 120.9, 119.7, 119.6, 110.1, 100.4, 13.7 ppm.

The analytical data matched those reported in the literature.^[305]

7.5 Nachhaltige Synthese von 1,4-Butandiol aus CO₂ und Acetylen

Synthese von Acetylendicarbonsäure (5.2-24) [CAS: 142-45-0]

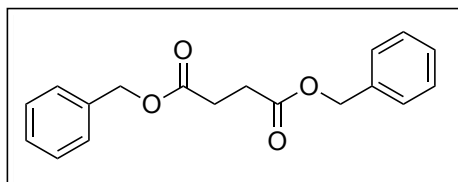


Es wurden CuI (58.3 mg, 0.30 mmol) und K₃PO₄ (13.0 g, 60.0 mmol) in der Glovebox in einen Druckreaktor eingewogen und NMP (30 mL) hinzugegeben. Der Druckreaktor wurde verschlossen und die Atmosphäre dreimal gegen CO₂ getauscht. Der Druckreaktor wurde dann mit Acetylen (5.2-8) (1.8 bar) und CO₂ (3.2 bar) auf 5 bar Gesamtdruck bedruckt. Die Reaktionsmischung wurde für 16h bei 70 °C gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Druckreaktor abgekühlt und entlüftet. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit *n*-Hexan (2 x 25 ml) gewaschen. Unter Eisbadkühlung wurde die wässrige Phase mit konz. H₂SO₄ auf pH < 1 eingestellt und mit Kochsalz gesättigt. Es wurde mit Ethylacetat (4 x 25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit LiCl-Lösung (10%, 2 x 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt 5.2-24 wurde als weißer Feststoff erhalten (1.70 g, 14.9 mmol, 50%).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ=5.16 (s, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, MeOD): δ=154.3, 76.6 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für 5.2-24 überein.^[306]

Synthese von Dibenzylsuccinat (5.2-26) [CAS: 103-43-5]



Es wurde Acetylendicarbonsäure (5.2-24) (116 mg, 1.00 mmol), Pd/C (10wt%, 21.3 mg, 20.0 μmol) und CuI (1.94 mg, 10.0 μmol) in ein Reaktionsgefäß eingewogen, dieses wurde verschlossen und die Atmosphäre dreimal gegen Stickstoff getauscht. Es wurde MeOH (4 mL) und TMP (5.2-25) (283 mg, 338 μL, 2 mmol) hinzugegeben, das Gefäß in einem Druckreaktor platziert und dieser nach dem Verschließen mit 15 bar H₂ bedruckt. Die Reaktionsmischung wurde für 16h bei rt gerührt. Nach Ablassen des Drucks wurden K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol),

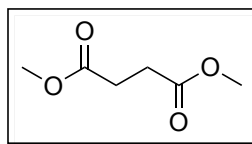
Benzylbromid (2.09 g, 1.46 mL, 12 mmol) und NMP (2 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (10 mL) verdünnt, filtriert und mit LiCl-Lösung (10%, 2 x 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat) aufgereinigt. **5.2-26** wurde als farbloses Öl erhalten (267 mg, 90%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.32–7.40 (m, 10 H), 5.14 (s, 4 H), 2.72 (s, 4 H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=172.0, 135.7, 128.5, 128.25, 128.2, 66.5, 29.1 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **5.2-26** überein.^[307]

Synthese von Dimethylsuccinat (**5.2-42**) [CAS: 106-65-0]

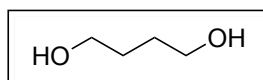


Es wurden Kupferiodid (77.0 mg, 0.40 mmol) und Kaliumphosphat (17.3 g, 80.0 mmol) unter Luft in einen 50 mL *Büchi*-Druckreaktor eingewogen, dieser wurde verschlossen und zweimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Es wurde ein weiteres Mal evakuiert und dann mit CO₂ rückbefüllt. Mittels einer Kanüle wurde NMP (20 mL) durch ein Dosierventil hinzugegeben. Im Anschluss wurde der Druckreaktor mit 1.7 bar Acetylen (**5.2-8**) und 3.3 bar CO₂ bedruckt. Der Druckreaktor wurde mit einem 1000 mL Gasvorratsbehälter verbunden, der ebenfalls einen Gesamtdruck von 5 bar (1.7 bar Acetylen (**5.2-8**) und 3.3 bar CO₂) beinhaltet. Die Reaktionsmischung wurde für 14h bei 70 °C mit 700 rpm mittels eines mechanischen Rührers gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Druckreaktor abgekühlt und entlüftet. Es wurde Methanol (80 mL) und Pt/Al₂O₃ (780 mg, 0.20 mmol, 5wt%) hinzugegeben, der Druckreaktor verschlossen und mit 70 bar H₂ bedruckt. Es wurde 14h bei 25 °C und 400 rpm gerührt. Nach Ablassen des Drucks wurden Methanol und NMP destillativ entfernt und der Rückstand in Methanol (80mL) aufgenommen. Diese Suspension wurde in einen Druckreaktor überführt, mit 20 bar CO₂ bedruckt und für 14h bei 165 °C und 400 rpm gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Druckreaktor abgekühlt und entlüftet. Durch eine fraktionierte Destillation konnte Dimethylsuccinat (**5.2-42**) als farblose Flüssigkeit erhalten werden (600 mg, 10% bezogen auf die eingesetzte Menge an Base).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=3.69$ (s, 6 H), 2.64 (s, 4 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=172.7, 51.8, 28.8$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **5.2-42** überein.^[307]

Synthese von **1,4-Butandiol (5.2-1)** [CAS: 110-63-4]



Es wurde Ru-Macho (20.5 mg, 35 μmol) in ein ausgeheiztes Reaktionsgefäß eingewogen, dieses wurde verschlossen und die Atmosphäre dreimal gegen Stickstoff getauscht. Danach wurden MeOH (2.8 mL), Dimethylsuccinat (**5.2-42**) (511 mg, 457 μL , 3.50 mmol) und NaOMe (5.4 mol/L in Methanol, 64.8 μL , 350 μmol) hinzugegeben, das Reaktionsgefäß in einem Druckreaktor platziert und dieser nach dem Verschließen mit 50 bar H_2 bedruckt. Die Reaktionsmischung wurde für 16h bei 100 °C gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Druckreaktor abgekühlt und entlüftet. Durch eine fraktionierte Destillation konnte **5.2-1** als farblose Flüssigkeit erhalten werden (300 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=3.66 - 3.69$ (m, 4 H), 2.80 (s, 2H), 1.66 – 1.69 (m, 4 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=62.6, 29.8$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für **5.2-1** überein.^[308,309]

7.6 Alkoxide-Catalyzed Addition of Alkyl Carbonates Across Alkynes – Stereoselective Synthesis of (*E*)- β -Alkoxyacrylates

7.6.1 General Remarks

Starting materials 2-Ethynynaphthalene (**5.3-1j**) and phenylacetylene-*d*₁ (**5.3-1a-d**₁) were synthesized following known procedures.^[304,310]

7.6.2 Optimization of the reaction conditions

Tabelle 22: Additional screening reactions for the optimization of the reaction conditions.

Entry	DMC (eq)	Solvent (mL)	Temp. (°C)	Conversion ^b (%)	Yield ^b (%)		
					5.3-3aa	5.3-4aa	E/Z
1	5	DMSO (2)	rt	100	83	5	15 : 1
2	1.2	“	50	100	82	3	10 : 1
3	“	Anisol (2)	rt	-	-	-	-
4	“	MeCN (2)	“	-	-	-	-
5	“	MeOH (2)	“	-	-	-	-
6	“	DMSO (1)	“	100	82	6	15 : 1
7 ^c	“	DMSO (2)	“	-	-	-	-
8 ^d	“	“	“	87	70	3	17 : 1

^a Reaction conditions: 0.50 mmol of **5.3-1a**, 0.60 mmol of **5.3-2a**, 0.15 mmol of KOMe, 12 h, rt. ^b Conversions, yields and E/Z ratios were determined by GC using *n*-dodecane as internal standard. ^c H₂O (50 μ l) was added. ^d Under air.

Tabelle 23: Optimization of the reaction conditions for aliphatic alkynes.

CCCCCCCC#C + COC(=O)OC $\xrightarrow[\text{solvent, 16h}]{\text{base (1.2 eq.)}}$ CCCCCCCCC=C(OC)C(=O)OC

5.3-1o **5.3-2a** **5.3-3oa**

Entry	DMC (eq)	Solvent (mL)	Base	Temp. (°C)	Conversion ^b (%)	Yield ^b (%)
1	3	Bu ₂ O	KOMe	90	-	-
2	“	“	KO^tBu	“	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	“	90	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 **5.3-1o**, 1.50 mmol of **5.3-2a**, 0.60 mmol of base, 0.5 mL solvent, 16 h.
^b Conversions and yields were determined by GC using *n*-dodecane as internal standard. No (*Z*)-product was observed. ^c Potassium *tert*-Amylate (25% (w/v) in toluene). ^d 1.00 mmol of KO^tBu. ^e 1 mL Bu₂O.

7.6.3 General procedures

GP1: General procedure for the synthesis of aromatic β-methoxyacrylates

An oven-dried 20 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 (1.20 mmol) were added *via* syringe. A stock solution of the liquid alkyne (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

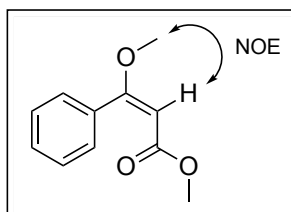
phase was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂). The stereochemistry was confirmed by NOE experiments of selected examples.

GP 2: General procedure for the synthesis of aliphatic β -methoxyacrylates

An oven-dried 20 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 (255 μ L, 3.00 mmol) and the liquid alkyne (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.

7.6.4 Synthesis and characterization of aromatic β -methoxyacrylates

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-phenylprop-2-enoate (**5.3-3aa**) [CAS:60456-20-4]



Compound **5.3-3aa** was prepared following the general procedure GP1 from phenylacetylene (**5.3-1a**) (102 mg, 110 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, toluene/dichloromethane gradient) yielded **5.3-3aa** as a colorless oil (144 mg, 75 %).

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. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3062, 2988, 2948, 2840, 1717, 1696, 1619, 1597, 1577, 1495, 1434, 1380, 1262, 1219, 1194, 1154, 1112, 1025, 985, 919, 820, 765, 695 cm⁻¹. 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]⁺. C₁₁H₁₂O₃ requires 192.0786. **Elemental analysis** found: C, 68.5; H, 6.3. C₁₁H₁₂O₃ requires C, 68.7; H, 6.3%.

NOE Experiment

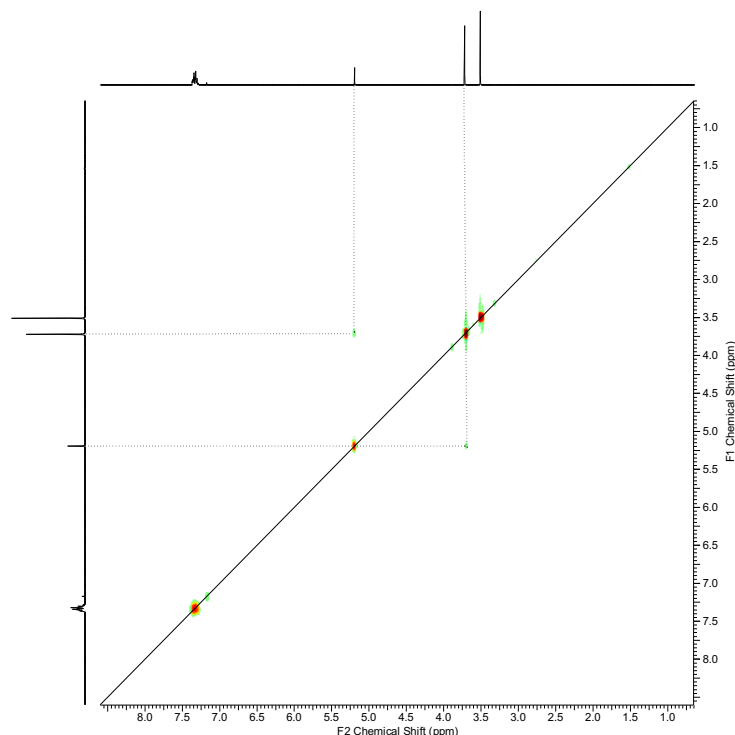
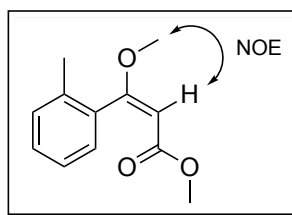


Abbildung 23: NOE-Experiment for 5.3-3aa.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(2-methylphenyl)prop-2-enoate (5.3-3ba)

[CAS:147498-91-7]



Compound **5.3-3ba** was prepared following the general procedure GP1 from 2-(methyl)phenylacetylene (**5.3-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3ba** as a yellow oil (188 mg, 91 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 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) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3071, 3021, 2950, 1721, 1621, 1599, 1436, 1373, 1264, 1192, 1153, 1122, 1098, 1031, 921, 823, 758,

727 cm^{-1} . **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. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ requires 206.0943. **Elemental analysis** found: C, 69.8; H, 6.9. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ requires C, 69.9; H, 6.8%.

NOE Experiment

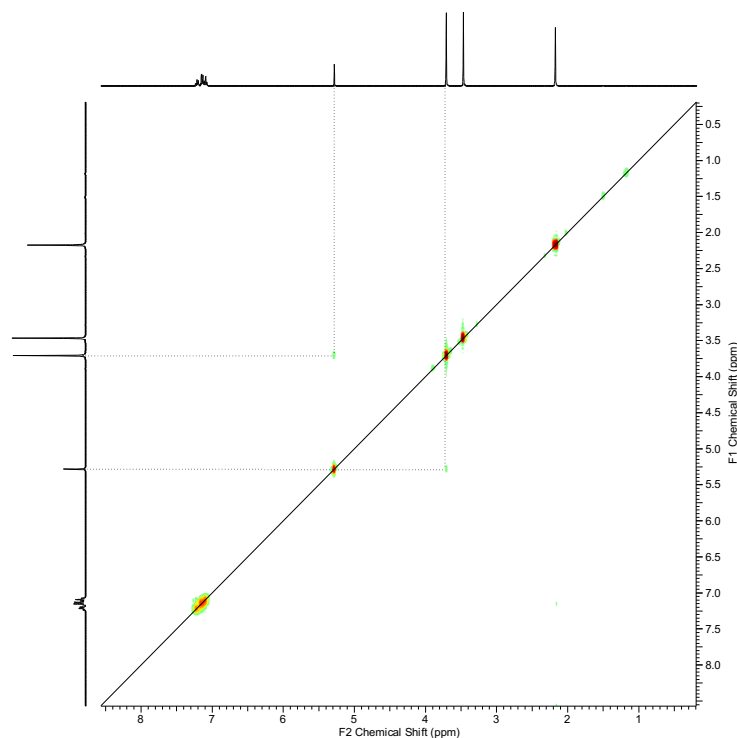
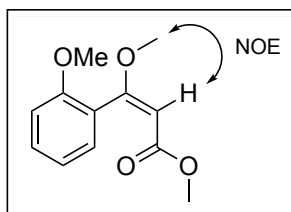


Abbildung 24: NOE-Experiment for 5.3-3ba.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)prop-2-enoate (5.3-3ca)

[CAS: 82700-88-7]



Compound **5.3-3ca** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylanisole (**5.3-1c**) (136 mg, 134 μl , 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μl , 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3ca** as a yellow oil (196 mg, 88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) 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 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3012, 2947, 2840, 1720, 1698, 1625, 1595, 1495, 1460, 1435, 1374,

1246, 1216, 1151, 1123, 1099, 1024, 920, 809, 751 cm^{-1} . **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. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ requires 222.0892. **Elemental analysis** found: C, 64.9; H, 6.4. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ requires C, 64.8; H, 6.4%.

NOE Experiment

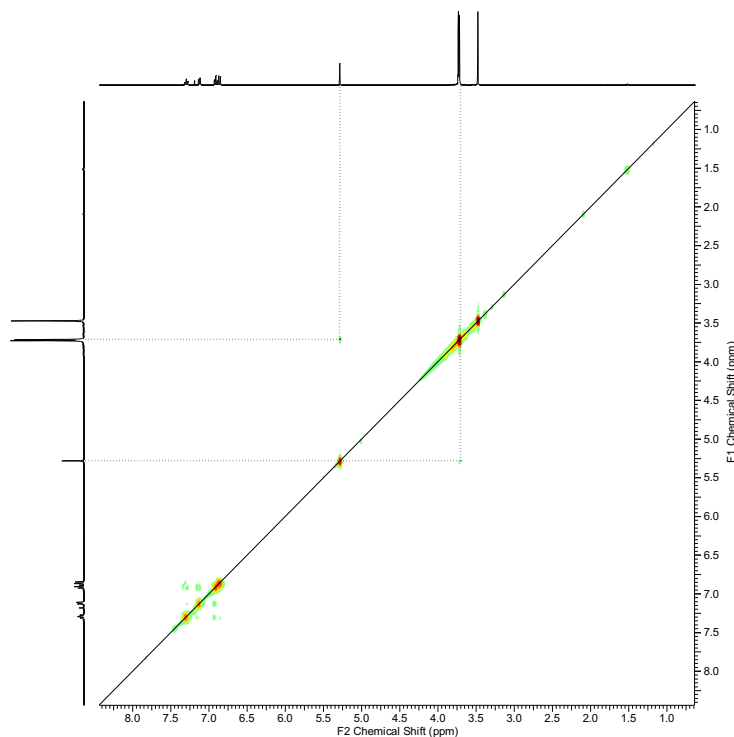
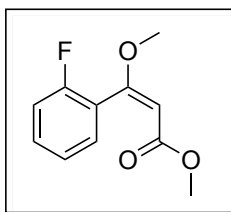


Abbildung 25: NOE-Experiment for 5.3-3ca.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(2-fluorophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (5.3-3da)

[CAS: 2055745-73-6]



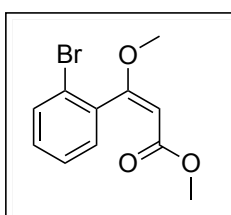
Compound **5.3-3da** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-2-fluoro-benzene (**5.3-1d**) (124 mg, 117 μl , 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μl , 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3da** as a yellow oil (182 mg, 87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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) ppm.

^{19}F -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = -114.7$ ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.6$ (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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3015, 2950, 2840, 1719, 1633, 1607, 1490, 1452, 1437, 1374, 1267, 1225, 1194, 1149, 1121, 1095, 1028, 987, 922, 826, 758$ cm^{-1} . 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). Elemental analysis found: C, 62.8; H, 5.4. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ requires C, 62.9; H, 5.3%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(2-bromophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (**5.3-3ea**)

[CAS: 147498-95-1]



Compound **5.3-3ea** was prepared following the general procedure GP1 from 1-bromo-2-ethynylbenzene (**5.3-1e**) (185 mg, 127 μL , 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μL , 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3ea** as an orange oil (250 mg, 92 %).

Gram scale synthesis:

An oven-dried 20 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with potassium methoxide (332 mg, 4.50 mmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with argon; afterwards DMSO (9.90 g, 9 mL) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (1.64 g, 1.53 mL, 18.0 mmol) were added *via* syringe. A stock solution of 1-bromo-2-ethynylbenzene (**5.3-1e**) (2.77 g, 1.90 mL, 15.0 mmol) dissolved in DMSO (2.20 g, 2 mL) was added over 120 min *via* syringe pump. The resulting mixture was stirred (500 rpm) at room temperature for 12h. Purification by Kugelrohr distillation (210°C, 1×10^{-2} mbar) yielded **5.3-3ea** as an orange oil (3.24 g, 80 %).

Calculation of *E*-factors:

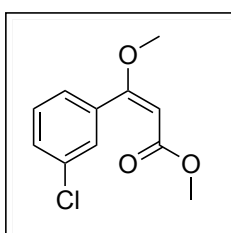
$$E (\text{with DMSO}) = \frac{0.332 \text{ g} + 1.64 \text{ g} + 2.77 \text{ g} + 12.1 \text{ g}}{3.24 \text{ g}} = 5.2$$

$$E (\text{without DMSO}) = \frac{0.332 \text{ g} + 1.64 \text{ g} + 2.77 \text{ g}}{3.24 \text{ g}} = 1.5$$

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) ppm. **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 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3062, 2991, 2948, 2837, 1718, 1698, 1627, 1588, 1475, 1435, 1372, 1280, 1220, 1194, 1156, 1117, 1047, 1025, 984, 921, 825, 757, 721, 658 cm⁻¹. **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). **Elemental analysis** found: C, 48.7; H, 4.2. C₁₁H₁₁BrO₃ requires C, 48.8, H, 4.1%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(3-chlorophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (**5.3-3fa**)

[CAS: 2055745-74-7]

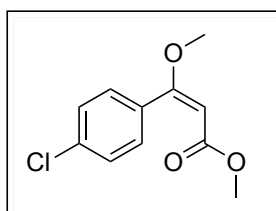


Compound **5.3-3fa** was prepared following the general procedure GP1 from 3-chloro-1-ethynylbenzene (**5.3-1f**) (141 mg, 127 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, toluene/dichloromethane gradient) yielded **5.3-3fa** as a colourless oil (163 mg, 72 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.42—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) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ=169.8, 166.8, 136.6, 133.6, 129.7, 128.9, 128.7, 127.1, 92.5, 56.4, 51.0 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3018, 2982, 2950, 2840, 1716, 1620, 1593, 1567, 1435, 1374, 1258, 1159, 1117, 1034, 990, 924, 816, 787, 698 cm⁻¹. **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. [M]⁺. C₁₁H₁₁ClO₃ requires 226.0397. **Elemental analysis** found: C, 58.3; H, 5.0. C₁₁H₁₁ClO₃ requires C, 58.3; H, 4.9%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-(4-chlorophenyl)-3-methoxyprop-2-enoate (**5.3-3ga**)

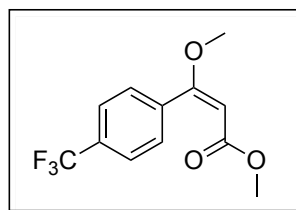
[CAS: 2055745-75-8]



Compound **5.3-3ga** was prepared following the general procedure GP1 from 1-chloro-4-ethynylbenzene (**5.3-1g**) (137 mg, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, toluene / dichloromethane gradient) yielded **5.3-3ga** as colorless needles (163 mg, 72 %).

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) ppm. 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =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 cm⁻¹. 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. Elemental analysis found: C, 58.5; H, 5.0. C₁₁H₁₁ClO₃ requires C, 58.3; H, 4.9%. mp 67.5—68.0 °C.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoate (5.3-3ha**) [CAS: 2055745-76-9]**

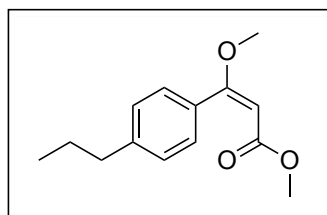


Compound **5.3-3ha** was prepared following the general procedure GP1 from 4-(trifluoromethyl)phenylacetylene (**5.3-1h**) (170 mg, 164 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ dichloromethane gradient) yielded 3ha as an orange solid (198 mg, 76 %).

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) ppm. ¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =-62.8 ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ =169.9, 166.8, 138.5, 131.4 (q, ² J (C,F) = 32.7 Hz), 129.2, 129.2, 124.7 (q, ³ J (C,F) = 3.6 Hz), 124.7 (q, ³ J (C,F) = 3.6 Hz), 124.3 (q, ¹ J (C,F) = 271.6 Hz), 92.8, 56.5, 51.1 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =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 cm⁻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. [M]⁺. C₁₂H₁₁F₃O₃ requires 260.0660. Elemental analysis found: C, 55.5; H, 4.5. C₁₂H₁₁F₃O₃ requires C, 55.4; H, 4.3%. mp 37.5—38.0 °C.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(4-propylphenyl)prop-2-enoate (5.3-3ia**)**

[CAS: 2055745-77-0]

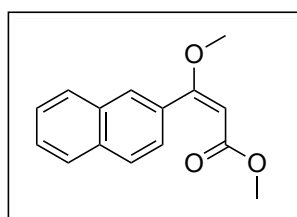


Compound **5.3-3ia** was prepared following the general procedure GP1 from 1-ethynyl-4-propylbenzene (**5.3-1i**) (147 mg, 162 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , toluene/dichloromethane gradient) yielded **5.3-3ia** as a colorless oil (210 mg, 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (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) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (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 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3012, 2958, 2875, 1720, 1698, 1605, 1513, 1435, 1380, 1260, 1218, 1154, 1111, 1035, 921, 816 cm^{-1} . **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. **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%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(naphthalen-2-yl)prop-2-enoate (5.3-3ja**)**

[CAS: 2055745-79-2]



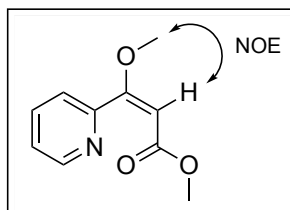
Compound **5.3-3ja** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyl-naphthalene (**5.3-1j**) (152 mg, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/dichloromethane gradient) yielded **5.3-3ja** as a yellow oil (161 mg, 67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (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) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (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 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =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 cm^{-1} . **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). **Elemental analysis** found: C, 74.2; H, 6.0. $C_{15}H_{14}O_3$ requires C, 74.4; H, 5.8%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(pyridin-2-yl)prop-2-enoate (**5.3-3ka**)

[CAS: 2055745-81-6]



Compound **5.3-3ka** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylpyridine (**5.3-1k**) (105 mg, 103 μl , 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μl , 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate/trimethylamine (10%) gradient) yielded **5.3-3ka** as a yellow oil (139 mg, 72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ =169.1, 166.9, 153.5, 149.2, 136.0, 124.0, 123.9, 93.4, 56.6, 51.1 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3068; 3015; 2991; 2948; 2843; 1714; 1625; 1584; 1568; 1474; 1434; 1375; 1283; 1222; 1194; 1165; 1124; 1031; 986; 922; 825; 798; 777; 746 cm^{-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. $[M]^+$. $C_{10}H_{11}NO_3$ requires 193.0739. **Elemental analysis** found: N, 7.2, C, 62.0; H, 5.9. $C_{10}H_{11}NO_3$ requires N, 7.3, C, 62.2; H, 5.7%.

NOE Experiment

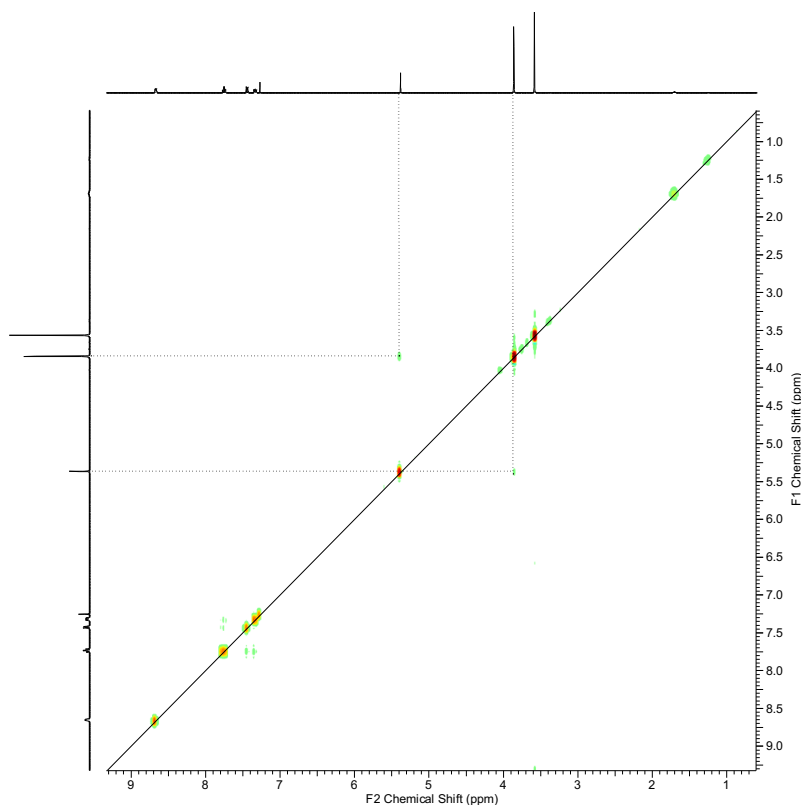
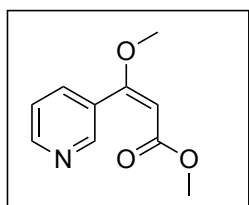


Abbildung 26: NOE-Experiment for 5.3-3ka.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enoate (**5.3-3la**)

[CAS: 2055745-83-8]



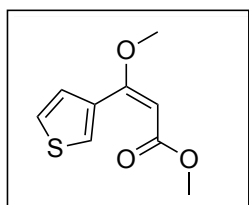
Compound **5.3-3la** was prepared following the general procedure GP1 from 3-ethynylpyridine (**5.3-11**) (105 mg, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient/trimethylamine (10%) gradient) yielded **5.3-3la** as a white solid (131 mg, 68 %).

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) ppm. 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3033, 2988, 2950, 2846, 1709, 1611, 1586, 1460, 1437, 1616, 1377, 1274, 1191, 1157, 1122, 1044, 1024, 983, 920, 818, 782, 710 cm⁻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. $[M]^+$. $C_{10}H_{11}NO_3$ requires 193.0739. **Elemental analysis** found: N, 7.2, C, 62.2; H, 5.9. $C_{10}H_{11}NO_3$ requires N, 7.3, C, 62.2; H, 5.7%. **mp.** 62.0—62.5 °C.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(thiophen-3-yl)prop-2-enoate (**5.3-3ma**)

[CAS: 1161948-25-9]

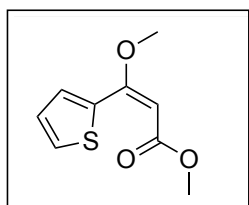


Compound **5.3-3ma** was prepared following the general procedure GP1 from 3-ethynylthiophene (**5.3-1m**) (112 mg, 101 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, toluene/dichloromethane gradient) yielded **5.3-3ma** as a colourless oil (119 mg, 60 %).

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) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ =167.1, 165.4, 134.9, 128.3, 128.2, 124.0, 91.5, 56.0, 50.9 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3110, 3009, 2947, 2843, 1712, 1605, 1435, 1345, 1253, 1191, 1143, 1107, 1034, 992, 924, 867, 793, 681 cm⁻¹. **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. **Elemental analysis** found: C, 54.5; H, 5.1, S, 16.0. $C_9H_{10}O_3S$ requires C, 54.5; H, 5.1, S, 16.2%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-(thiophen-2-yl)prop-2-enoate (**5.3-3na**)

[CAS: 2055745-84-9]



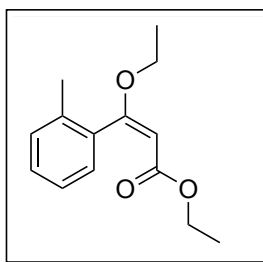
Compound **5.3-3na** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynylthiophene (**5.3-1n**) (114 mg, 99.9 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**)

(109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3na** as a brown oil (153 mg, 77 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ =166.9, 162.2, 135.4, 131.5, 128.8, 126.8, 91.2, 56.2, 51.0 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3107, 2955, 1736, 1657, 1519, 1436, 1412, 1357, 1325, 1273, 1217, 1146, 1062, 1017, 926, 859, 723 cm^{-1} . **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. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ requires 198.0351. **Elemental analysis** found: C, 54.8; H, 5.0, S, 16.3. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ requires C, 54.5; H, 5.1, S, 16.2%.

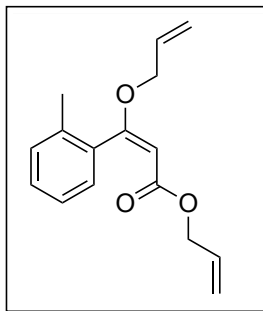
Synthesis of (*E*)-ethyl 3-ethoxy-3-(2-methylphenyl)prop-2-enoate (**5.3-3bb**)

[CAS:147499-01-2]



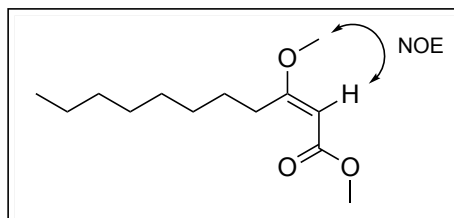
Compound **5.3-3bb** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyltoluene (**5.3-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol) and diethyl carbonate (**5.3-2b**) (143 mg, 147 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3bb** as a colourless oil (140 mg, 60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 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 ppm. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ =3065, 2982, 1718, 1695, 1620, 1599, 1446, 1374, 1355, 1262, 1262, 1217, 1201, 1155, 1123, 1095, 1043, 1021, 896, 815, 761, 726 cm^{-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. $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requires 234.1256. **Elemental analysis** found: C, 71.6; H, 7.7. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requires C, 71.8; H, 7.7%.

Synthesis of prop-2-en-1-yl (2E)-3-(2-methylphenyl)-3-(prop-2-en-1-yloxy)prop-2-enoate (5.3-3bc) [CAS: 2055745-86-1]

Compound **5.3-3bc** was prepared following the general procedure GP1 from 2-ethynyltoluene (**5.3-1b**) (120 mg, 130 μ l, 1.00 mmol) and diallyl carbonate (**5.3-2c**) (172 mg, 174 μ l, 1.20 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3bc** as a yellow oil (162 mg, 63 %).

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) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3080, 3023, 2923, 2872, 1720, 1695, 1619, 1599, 1380, 1260, 1155, 1119, 1090, 1029, 987, 925, 822, 767, 728 cm⁻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. [M]⁺. C₁₆H₁₈O₃ requires 258.1256. Elemental analysis found: C, 74.4; H, 7.0. C₁₆H₁₈O₃ requires C, 74.4; H, 7.0%.

7.6.5 Synthesis and characterization of aliphatic β -methoxyacrylates**Synthesis of (E)-methyl 3-methoxyundec-2-enoate (5.3-3oa)** [CAS: 1161948-21-5]

Compound **5.3-3oa** was prepared following the general procedure GP2 from 1-decyne (**5.3-1o**) (146 mg, 190 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (273 mg, 255 μ l,

3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3oa** as a colourless oil (128 mg, 56 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 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) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =2927, 2856, 1714, 1620, 1435, 1378, 1136, 1113, 1053, 930, 819 cm⁻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. [M-OMe]⁺. C₁₂H₂₁O₂ requires 197.1542 (M⁺-Peak too small for appropriate detection). Elemental analysis found: C, 68.6; H, 10.7. C₁₃H₂₄O₃ requires C, 68.4; H, 10.6%.

NOE Experiment

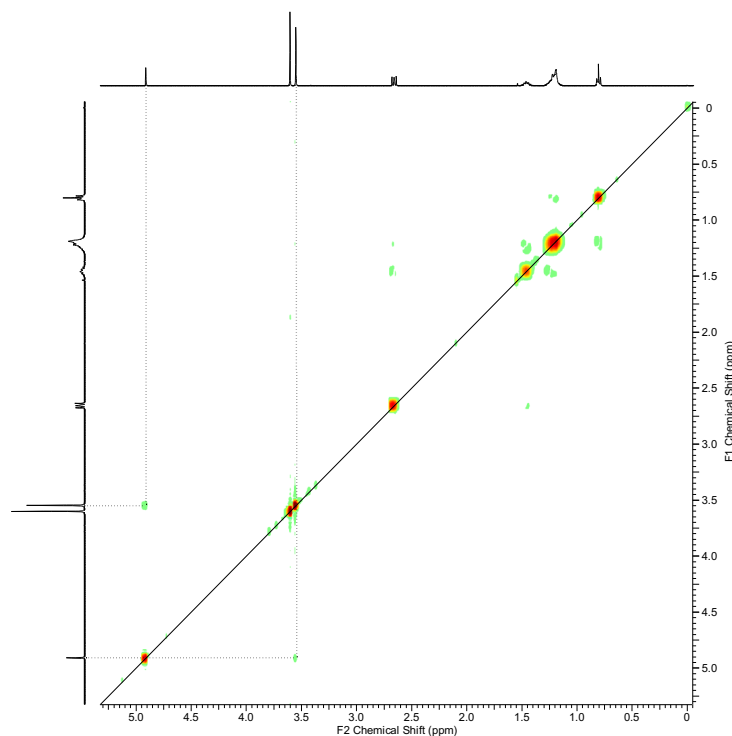
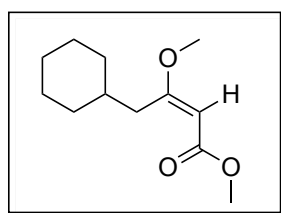


Abbildung 27: NOE-Experiment for **5.3-3oa**.

Synthesis of (*E*)-methyl 4-cyclohexyl-3-methoxybut-2-enoate (**5.3-3pa**)

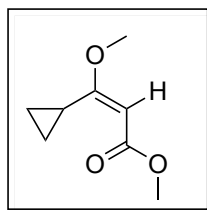
[CAS: 2055745-87-2]



Compound **5.3-3pa** was prepared following the general procedure GP2 from 3-cyclohexyl-1-propyne (**5.3-1p**) (126 mg, 149 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (273 mg, 255 μ l, 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3pa** as a colourless oil (127 mg, 60 %).

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) ppm. 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =2923, 2851, 1713, 1618, 1435, 1376, 1288, 1249, 1191, 1172, 1140, 1120, 1052, 1012, 930, 894, 817, 747 cm⁻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). Elemental analysis found: C, 67.7; H, 9.5. C₁₂H₂₀O₃ requires C, 67.9; H, 9.5%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-cyclopropyl-3-methoxyprop-2-enoate (5.3-3qa**) [CAS: 182617-98-7]**

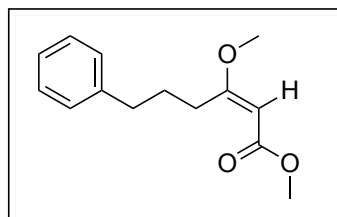


Compound **5.3-3qa** was prepared following the general procedure GP2 from ethynylcyclopropane (**5.3-1q**) (68.1 mg, 87.3 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (273 mg, 255 μ l, 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3qa** as a colourless oil (90 mg, 58 %).

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) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ =175.6, 168.8, 89.7, 55.3, 50.7, 11.6, 7.19 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =3097, 3014, 2950, 1706, 1602, 1435, 1405, 1282, 1235, 1189, 1145, 1104, 1044, 989, 915, 812, 768 cm⁻¹. 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. Elemental analysis found: C, 61.5; H, 7.6. C₈H₁₂O₃ requires C, 61.5; H, 7.7%.

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-6-phenylhex-2-enoate (**5.3-3ra**)

[CAS: 1161948-18-0]

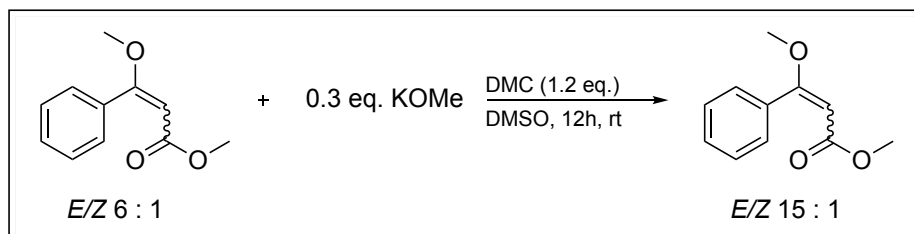


Compound **5.3-3ra** was prepared following the general procedure GP2 from 5-phenyl-1-pentyne (**5.3-1r**) (144 mg, 152 μ l, 1.00 mmol) and dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (273 mg, 255 μ l, 3.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient) yielded **5.3-3ra** as a colourless oil (112 mg, 48 %).

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) ppm. 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 ppm. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ =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 cm⁻¹. 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). Elemental analysis found: C, 71.6; H, 7.7. C₁₄H₁₈O₃ requires C, 71.8; H, 7.7%.

7.6.6 Control Experiments

Isomerization Experiments



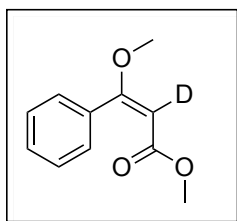
An oven-dried 20 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with potassium methoxide (21.0 mg, 0.30 mmol) and closed with a septum cap. The atmosphere was changed three times with argon; afterwards dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μ l, 1.20 mmol) and a stock solution of **5.4-3aa** (*E/Z* ratio 6:1) (192 mg, 1.00 mmol) in DMSO

(1.5 mL) were added via syringe. The resulting mixture was stirred (500 rpm) at room temperature for 12h. GC analysis after reaction showed an *E/Z* ratio of 15 : 1.

Deuterium Labeling Experiments

Synthesis of (*E*)-methyl 3-methoxy-3-phenyl(²H)prop-2-enoate (**5.3-3aa-d₁**)

[CAS: 2055745-88-3]



A: An oven-dried 20 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 argon; afterwards DMSO-*d*₆ (168 mg, 141 μL, 2.00 mmol), dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (109 mg, 102 μl, 1.20 mmol) and phenylacetylene (**5.3-1a**) (102 mg, 110 μl, 1.00 mmol) were added via syringe. The resulting mixture was stirred (500 rpm) at room temperature for 12h. The crude reaction mixture was diluted with DMSO-*d*₆ (0.5 mL), filtered and used for NMR analysis. ¹H-NMR showed a deuterium incorporation of 94% according to a residual proton signal at 5.35 ppm with a relative integral of 0.06.

B: According to A phenylacetylene-*d*₁ (**5.3-1a-d₁**) (102 mg, 110 μl, 1.00 mmol) was reacted in non-deuterated DMSO (168 mg, 141 μL, 2.00 mmol). ¹H-NMR analysis showed no deuterium incorporation.

C: According to A phenylacetylene-*d*₁ (**5.3-1a-d₁**) (102 mg, 110 μl, 1.00 mmol) was reacted with dimethyl carbonate (**5.3-2a**) (455 mg, 425 μl, 5.00 mmol). ¹H-NMR showed a deuterium incorporation of 96% according to a residual proton signal at 5.34 ppm with a relative integral of 0.04.

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

7.7.1 Optimization of the reaction conditions.

Tabelle 24: Optimization of the reaction conditions for the reductive etherification.

Entry	Equiv. 5.4-2a	Catalyst (mol%)	Triphos (mol%)	Additive (mol%)	Solvent (mL)	Temp (°C)	Yield ^[b] (%)	
							5.4-3a	5.4-4
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

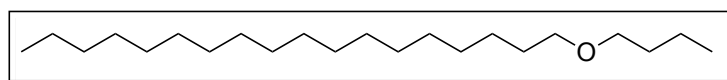
[a] Reaction conditions: 5.4-1a (1.0 mmol), 5.4-2a, 70 bar H₂, 16 h. [b] Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as internal standard. [c] 60 bar H₂, [d] 1 equiv. water was added. [e] 5 equiv. water was added. [f] 30 mg molecular sieves (3 Å) were added.

7.7.2 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 (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 (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.

7.7.3 Synthesis and characterization of aliphatic ethers

Synthesis of butyl octadecyl ether (5.4-3a) [CAS: 111082-35-0]



Starting from stearic acid: Compound **5.4-3a** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (220°C, 1x10⁻³ mbar) yielded **5.4-3a** as colorless solid (272 mg, 83 %).

Starting from oleic acid: Compound **5.4-3a** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1e** (314 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (220°C, 1x10⁻³ mbar) yielded **5.4-3a** as colorless solid (270 mg, 83 %).

Starting from linoleic acid: Compound **5.4-3a** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1f** (312 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (220°C, 1x10⁻³ mbar) yielded **5.4-3a** as colorless solid (240 mg, 74 %).

Starting from ricinolic acid: Compound **5.4-3a** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1g** (373 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1mL).

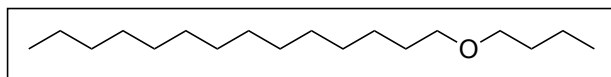
Purification *via* Kugelrohr distillation (220°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3a** as colorless solid (170 mg, 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=3.40$ (td, $J=6.7, 3.9$ Hz, 4H, OCH_2), 1.56 (m, 4H, CH_2), 1.21-1.44 (m, 32H, CH_2), 0.83-0.98 ppm (m, 6H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13$. 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{O}$: 325.3470; found: 325.3495 $[\text{M-H}]^+$. **Elemental analysis**: calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}$: C 80.91, H 14.20; found: C 80.91, H 14.10. **m.p.** 31°C.

Upscale of butyl octadecyl ether (**5.4-3a**) [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 (**5.4-2a**) (7.40 mL) and oleic acid (**5.4-1e**) (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, 1×10^{-3} mbar) yielding **5.4-3a** as colorless solid (1.98 g, 76 %).

Synthesis of butyl tetradecyl ether (**5.4-3b**) [CAS: 111082-34-9]

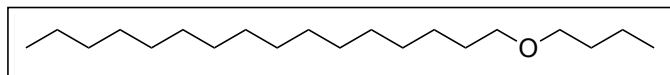


Compound **5.4-3b** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1b** (233 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (180°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3b** as colorless oil (183 mg, 68 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=3.33-3.47$ (m, 4H, OCH_2), 1.49-1.64 (m, 4H, CH_2), 1.22-1.42 (m, 24H, CH_2), 0.84-0.97 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): $\tilde{\nu}=2957, 2922, 2853, 2796, 1739, 1464, 1374, 1301, 1232, 1115, 841, 721$ 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 $C_{18}H_{38}O$: 269.2844; found: 269.2858 $[M-H]^+$. **Elemental analysis**: calcd (%) for $C_{18}H_{38}O$: C 79.93, H 14.16; found: C 79.72, H 14.02.

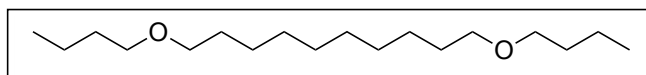
Synthesis of butyl hexadecyl ether (**5.4-3c**) [CAS: 18302-77-7]



Compound **5.4-3c** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1c** (256 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1 mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (210°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3c** as colorless oil (200 mg, 67 %).

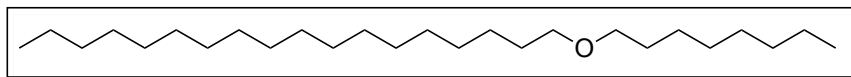
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C): δ =3.33–3.48 (m, 4H, OCH_2), 1.56 (dd, J =6.5, 3.3 Hz, 4H, CH_2), 1.21–1.44 (m, 28H, CH_2), 0.82–1.00 ppm (m, 6H, CH_3). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, 25°C): δ =71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm. **IR** (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) calcd for $C_{20}H_{41}O$: 297.3157; found: 297.3155 $[M-H]^+$. **Elemental analysis**: calcd (%) for $C_{20}H_{42}O$: C 80.46, H 14.18; found: C 80.44, H 14.17.

Synthesis of 1,10-dibutoxy decane (**5.4-3d**) [CAS: 1621343-61-0]



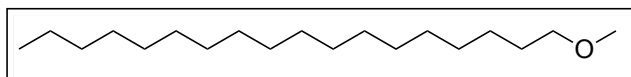
Compound **5.4-3d** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1d** (202 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2a** (1 mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (200°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3d** as colorless oil (152 mg, 53 %).

1H -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}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 $C_{18}H_{37}O_2$: 285.2794; found: 285.2784 $[M-H]^+$. **Elemental analysis**: calcd (%) for $C_{18}H_{38}O_2$: C 75.46, H 13.37; found: C 75.28, H 13.38.

Synthesis of octyl octadecyl ether (5.4-3e) [CAS: 858238-55-8]

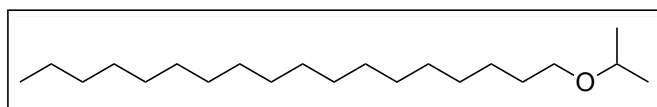
Compound **5.4-3e** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2b** (1mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (230°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3e** as colorless solid (267 mg, 70 %). m.p. 37°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=3.40$ (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): $\delta=71.0$, 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{O}$: 381.4096; found: 381.4065 $[\text{M-H}]^+$. **Elemental analysis**: calcd (%) for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}$: C 81.60, H 14.22; found: C 81.43, H 14.30.

Synthesis of methyl octadecyl ether (5.4-3f) [CAS: 6838-81-9]

Compound **5.4-3f** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2c** (1mL). Purification *via* Kugelrohr distillation (200°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3f** as colorless solid (141 mg, 50 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=3.27$ –3.44 (m, 5H, OCH_3 , OCH_2), 1.51–1.66 (m, 2H, CH_2), 1.18–1.43 (m, 30H, CH_2), 0.85–0.94 ppm (m, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=73.0$, 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{37}$: 253.2895; found: 253.2869 $[\text{M-OMe}]^+$. **Elemental analysis**: calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}$: C 80.21, H 14.17; found: C 79.99, H 14.29. m.p. 33°C.

Synthesis of isopropyl octadecyl ether (5.4-3g) [CAS: 65018-62-4]

Compound **5.4-3g** was prepared following the general procedure for the etherification from **5.4-1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **5.4-2d** (1mL). Purification via Kugelrohr distillation (220°C, 1×10^{-3} mbar) yielded **5.4-3g** as colorless solid (73 mg, 23 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=3.54$ (m, $J=6.1$ Hz, 1H, OCH), 3.33–3.45 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.22–1.36 (m, 30H, CH_2), 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, CH_3), 0.85–0.92 ppm (m, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta=71.2$, 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 $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}$: C 80.69, H 14.19; found: C 80.87, H 14.36. **m.p.** 30°C.

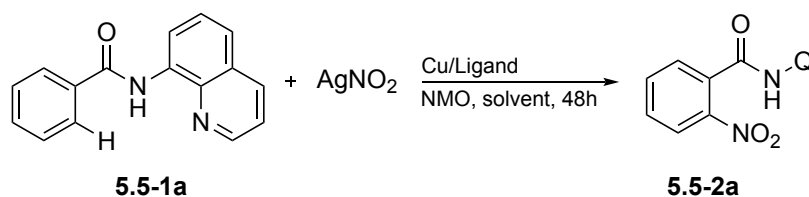
7.8 Copper-Mediated *ortho*-Nitration of (Hetero)Arenecarboxylates

7.8.1 General remarks

All reactions were monitored by HPLC using 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one as an internal standard. Response factors of the materials with regard to 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one were determined experimentally by analyzing known quantities of the substances. Propylene carbonate was dried over 4 Å molecular sieves for 48 h followed by fractional distillation under vacuum. The copper phosphine complexes used as catalysts were synthesized according to literature procedures.^[311–313]

7.8.2 Optimization of the reaction conditions

Tabelle 25: Optimization of the reaction conditions for the *ortho*-nitration.



Entry	Cu salt	Ligand	Oxidant	$[\text{NO}_2^-]$	T [°C]	Solvent	5.5-2a [%]
1	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	AgNO_2	50	PC	78
2 ^[a]	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	AgNO_2	50	PC	50
3	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	AgNO_2	50	MeCN	41
4	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	AgNO_2	50	NMP	29
5	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	AgNO_2	50	DMF	27
6	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	AgNO_2	50	toluene	28
7	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	NMO	NaNO_2	50	PC	trace
8	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	O_2	AgNO_2	50	PC	trace
9	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	BQ	AgNO_2	50	PC	trace
10	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	AgNO_2	50	PC	7
11	$\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$	-	-	AgNO_2	50	PC	trace

Entry	Cu salt	Ligand	Oxidant	[NO ₂ ⁻]	T [°C]	Solvent	5.5-2a [%]
12	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	-	50	PC	trace
13 ^[b]	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	73
14 ^[c]	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	70
15 ^[d]	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	74
16 ^[e]	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	44
17 ^[f]	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	35
18 ^[g]	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	34
19	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	30	PC	40
20	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	40	PC	65
21	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	60	PC	49
22	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	70	PC	45
23	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	90	PC	38
24	CuNO ₃ (P(4-FPh) ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	73
25	CuNO ₃ (PCy ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	61
26	CuCl	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	38
27	CuBr	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	39
28	Cu ₂ O	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	trace
29	CuI	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	38
30	CuI	PPh ₃	NMO	AgNO ₂	50	PC	46
31	CuI	phen	NMO	AgNO ₂	50	PC	36
32	CuI(PPh ₃)(phen)	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	35
33	CuI(bpy)(PPh ₃)	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	41
34	CuI	P(4-FPh) ₂	NMO	AgNO ₂	50	PC	41
35	CuI	P(4-OMePh) ₃	NMO	AgNO ₂	50	PC	16
36	Cu(OAc) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	52
37	CuOAc(PPh ₃) ₂	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	48
48	CuOAc	P(4-FPh) ₂	NMO	AgNO ₂	50	PC	52
49	CuOAc	P(4-OMePh)	NMO	AgNO ₂	50	PC	23
50	Cu(NO ₃) ₂ ×3H ₂ O	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	30
51	Cu(NO ₃) ₂ ×3H ₂ O	PPh ₃	NMO	AgNO ₂	50	PC	68
52	Cu(NO ₃) ₂ ×3H ₂ O	P(4-FPh) ₂	NMO	AgNO ₂	50	PC	61
53	Cu(NO ₃) ₂ ×3H ₂ O	P(4-OMePh)	NMO	AgNO ₂	50	PC	25
54	Cu(NO ₃) ₂ ×3H ₂ O	PCy ₃	NMO	AgNO ₂	50	PC	59
55	-	-	NMO	AgNO ₂	50	PC	0

Reaction conditions: **5.5-1a** (0.30 mmol), Cu-source (50 mol%), ligand (100 mol%), oxidant (2 equiv.), [NO₂⁻] (2 equiv.), solvent (2 mL), N₂ atmosphere. Yields were determined by HPLC using 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one as internal standard. PC = propylene carbonate. [a] Cu-source (25 mol%). [b] 24h. [c] 12h. [d] Air atmosphere. [e] NMO (1 equiv.). [f] AgNO₂ (1 equiv.). [g] NMO (1 equiv.), AgNO₂ (1 equiv.).

7.8.3 Mechanistic studies

A 20 mL vessel was charged with 8-benzoylaminoquinoline (**5.5-1a**) (37.2 mg, 0.15 mmol), 2,3,4,5,6-pentadeuterio-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-[D₅]1a**) (38.0 mg, 0.15 mmol), CuNO₃(PPh₃)₂ (97.5 mg, 0.15 mmol) and AgNO₂ (93.3 mg, 0.60 mmol). In a glovebox, *N*-methylmorpholine *N*-oxide (72.5 mg, 0.60 mmol) was added and the vessel was sealed. Propylene carbonate (2 mL) was added via syringe, and the mixture was stirred at 50 °C for 8h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane (50 mL), filtered, washed with aqueous 20 % ammonium hydroxide (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuum, and a mixture of products **5.5-2a** and **5.5-[D₄]2a** was isolated from the residue by flash column chromatography

(SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient) and analyzed by ¹H-NMR. The distribution of **5.5-2a** and **5.5-[D₄]2a** was calculated from the integrals of their respective ¹H-NMR signals at 8.20 ppm (**5.5-2a** and **5.5-[D₄]2a**) and 8.13 ppm (**5.5-2a**).

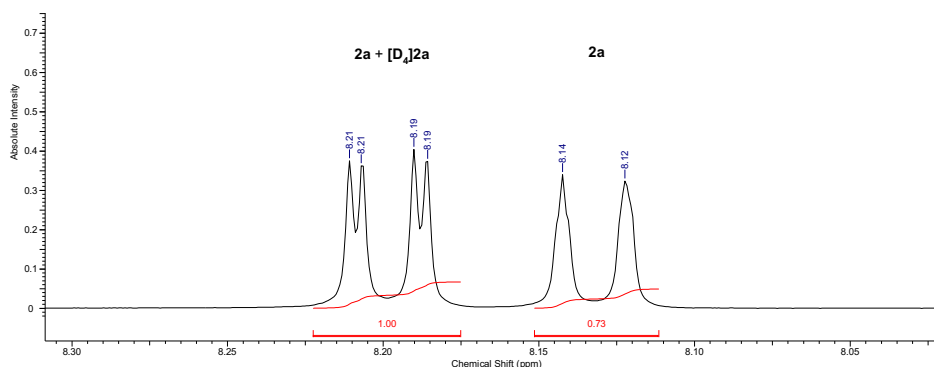


Abbildung 28: Detail of the ¹H-NMR spectrum of the product mixture obtained in the KIE experiment.

7.8.4 General procedures for the synthesis of starting amides

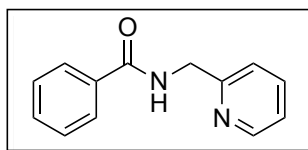
Method A. 8-Aminoquinoline (4.41 g, 30.0 mmol) and triethylamine (4.15 g, 39.0 mmol, 5.71 mL) were dissolved in anhydrous dichloromethane. After the dropwise addition of the corresponding acid chloride (39.0 mmol) through syringe the reaction mixture was stirred overnight. Dichloromethane (50 mL) was added and the mixture was washed with aqueous 1 N HCl (20 mL), a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (30 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient) and subsequent recrystallization (ethyl acetate/*n*-hexane).

Method B. The corresponding carboxylic acid (16.5 mmol) and DMF (150 μL) were dissolved in anhydrous dichloromethane (40 mL). After the addition of thionyl chloride (5.35 g, 45.0 mmol, 3.26 mL) the mixture was heated to 60 °C for 5 h after which the volatiles were removed in vacuo. The crude acid chloride was diluted with dichloromethane (40 mL), followed by the dropwise addition of triethylamine (4.79 g, 45.0 mmol, 6.58 mL) and a solution of 8-aminoquinoline (2.16 g, 15.0 mmol) in dichloromethane at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Dichloromethane (50 mL) was added and the mixture was washed with aqueous 1 N HCl (20 mL), a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (30 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient) and subsequent recrystallization (ethyl acetate/*n*-hexane).

Method C. The corresponding carboxylic acid (10.0 mmol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (30 mL). At 0 °C oxalyl chloride (1.43 g, 11.0 mmol, 1.07 mL) was added dropwise followed by one drop of DMF. The mixture was stirred at this temperature for 1 h, warmed to room temperature and stirred for another 2 h. The solution was concentrated in vacuo. The crude acid chloride was added dropwise to a solution of 8-aminoquinoline (1.15 g, 8.00 mmol), 4-dimethylaminopyridine (30.6 mg, 0.25 mmol) and triethylamine (2.13 g, 20.0 mmol, 2.93 mL) in anhydrous dichloromethane (50 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Dichloromethane (100 mL) was added and the mixture was extracted with aqueous 1 N HCl (2 x 30 mL). The aqueous phase was basified with aqueous 1 N KOH (40 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient) and subsequent recrystallization (ethyl acetate/*n*-hexane).

7.8.5 Synthesis and characterization of starting amides

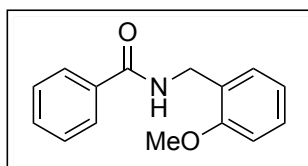
Synthesis of *N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamide (5.5-4) [CAS: 35854-47-8].



Using method A, compound **5.5-4** was synthesized from 2-(aminomethyl)-pyridine (1.08 g, 10.0 mmol, 1.04 mL) and benzoyl chloride (1.56 g, 11.0 mmol, 1.29 mL) yielding **5.5-4** as a colorless solid (2.10 g, 9.89 mmol, 90 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.52-8.61 (m, 1 H), 7.84-7.93 (m, 2 H), 7.60-7.74 (m, 2 H), 7.41-7.54 (m, 3 H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 4.77 ppm (d, *J*=4.8 Hz, 2 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=167.3, 156.1, 149.0, 136.8, 134.4, 131.5, 128.5, 127.1, 122.4, 122.2, 44.7 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₃H₁₂N₂O: C, 73.57; H, 5.70; N, 13.20; found C, 73.53; H, 5.65; N, 13.35. **m.p.** 56 °C.

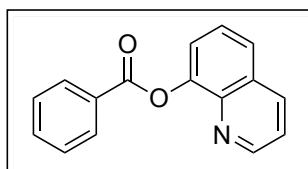
Synthesis of *N*-(2-methoxyphenyl)benzamide (5.5-5) [CAS: 5395-00-6].



Using method A, compound **5.5-5** was synthesized from 2-methoxyaniline (995 mg, 8.00 mmol, 911 μ L) and benzoyl chloride (1.25 g, 8.80 mmol, 1.03 mL) yielding **5.5-5** as a colorless oil (1.25 g, 5.50 mmol, 69 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =8.53-8.61 (m, 2 H), 7.89-7.93 (m, 2 H), 7.48-7.60 (m, 3 H), 7.01-7.13 (m, 2 H), 6.94 (dd, J =7.8, 1.5 Hz, 1 H), 3.94 ppm (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =165.2, 148.1, 135.3, 131.7, 128.7, 127.8, 127.0, 123.8, 121.2, 119.8, 109.9, 55.8 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 73.99; H, 5.77, N, 6.16; found C, 73.94; H, 5.69, N, 6.17.

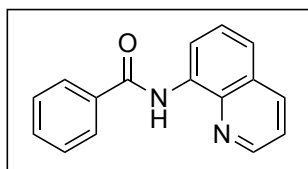
Synthesis of Quinolin-8-yl benzoate (**5.5-6**) [CAS: 86-75-9].



Using method A, compound **5.5-6** was synthesized from 8-hydroxyquinoline (1.47 g, 10.0 mmol) and benzoyl chloride (1.48 g, 10.4 mmol, 1.21 mL) yielding **5.5-6** as a colorless solid (1.10 g, 4.41 mmol, 44 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =8.91 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.34-8.40 (m, 2 H), 8.22 (dd, J =8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.75-7.81 (m, 1 H), 7.65-7.71 (m, 1 H), 7.53-7.63 (m, 4 H), 7.44 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =165.5, 150.6, 147.7, 141.3, 136.0, 133.6, 130.5, 129.6, 129.4, 128.6, 126.2, 126.0, 121.7, 121.6 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: C, 77.10; H, 4.45; N, 5.62; found C, 77.04; H, 4.50; N, 5.62. **m.p.** 121 $^\circ\text{C}$.

Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1a**) [CAS: 33757-48-1].

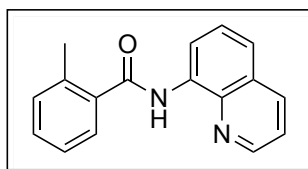


Using method A, compound **5.5-1a** was synthesized from 8-aminoquinoline (4.41 g, 30.0 mmol) and benzoyl chloride (5.54 g, 39.0 mmol, 4.58 mL) yielding **5.5-1a** as a colorless solid (5.80 g, 23.4 mmol, 78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.77 (br. s., 1 H), 8.96 (dd, J =7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.86 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.08-8.13 (m, 2 H), 7.53-7.64 (m, 4 H),

7.49 ppm (dd, $J=8.3, 4.3$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=165.4, 148.3, 138.7, 136.4, 135.1, 134.6, 131.8, 128.8$ (4 C), 128.0, 127.4, 127.3, 121.7, 116.5 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.40; H, 4.87; N, 11.28; found C, 77.56; H, 4.87; N, 11.11. **m.p.** 91 °C.

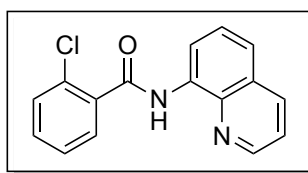
Synthesis of 2-Methyl-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1b) [CAS: 1182669-71-1].



Using method A, compound **5.5-1b** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and *ortho*-toluoyl chloride (3.05 g, 19.5 mmol, 2.57 mL) yielding **5.5-1b** as a light yellow solid (2.90 g, 11.1 mmol, 74 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=10.24$ (br. s., 1 H), 8.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.78 (dd, $J=4.3, 1.5$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.58-7.64 (m, 1 H), 7.53-7.58 (m, 1 H), 7.39-7.48 (m, 2 H), 7.30-7.37 (m, 2 H), 2.63 ppm (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=168.1, 148.2, 138.5, 136.6, 136.6, 136.3, 134.7, 131.3, 130.3, 127.9, 127.4, 127.2, 126.0, 121.7, 121.6, 116.4, 20.2$ ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68; found C, 77.61; H, 5.43; N, 10.62. **m.p.** 93 °C.

Synthesis of 2-Chloro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1c) [CAS: 444112-59-8].



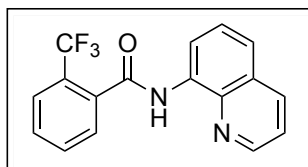
Using method A, compound **5.5-1c** was synthesized from 8-aminoquinoline (736 mg, 5.00 mmol) and 2-chlorobenzoyl chloride (857 mg, 4.75 mmol) yielding **5.5-1c** as a colorless solid (890 mg, 3.15 mmol, 63 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=10.50$ (br. s., 1 H), 8.97 (dd, $J=7.3, 1.8$ Hz, 1 H), 8.80 (dd, $J=4.3, 1.8$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.78-7.86 (m, 1 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.38-7.53 ppm (m, 4 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=164.8, 148.3, 138.6, 136.3, 135.8, 134.4, 131.5, 131.1, 130.5, 130.0, 127.9, 127.3, 127.1, 122.1, 121.7, 116.8$ ppm. **Elemental analysis**

calcd (%) for $C_{16}H_{11}ClN_2O$: C, 67.97; H, 3.92; N, 9.91; found C, 67.74; H, 4.01; N, 9.80.
m.p. 147 °C.

Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide (5.5-1d)

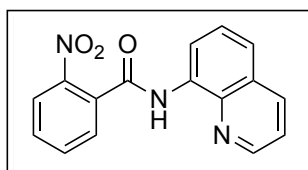
[CAS: 1089568-27-3].



Using method B, compound **5.5-1d** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 2-(trifluoromethyl)benzoic acid (3.20 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1d** as a colorless solid (3.20 g, 10.1 mmol, 68 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.19 (br. s., 1 H), 8.94 (dd, J =7.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J =11.9, 7.7 Hz, 2 H), 7.65-7.71 (m, 1 H), 7.56-7.65 (m, 3 H), 7.45 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =165.9, 148.3, 138.4, 136.3, 136.1 (q, J =2.2 Hz, 1 C), 134.3, 132.1, 130.1, 128.4, 127.9, 127.6 (q, J =31.5 Hz, 1 C), 127.3, 126.6 (q, J =5.1 Hz, 1 C), 123.6 (q, J =276.6 Hz, 1 C), 122.3, 121.7, 116.8 ppm. **^{19}F -NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ =-58.86 - -58.78 ppm (m, 3 F). **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{17}H_{11}F_3N_2O$: C, 64.56; H, 3.51; N, 8.86; found C, 64.65; H, 3.66; N, 8.78.
m.p. 115 °C.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1e) [CAS: 33757-51-6].

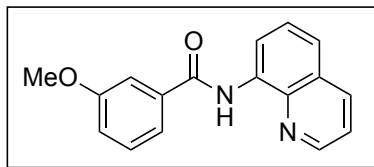


Using method A, compound **5.5-1e** was synthesized from 8-aminoquinoline (1.00 g, 6.80 mmol) and 2-nitrobenzoyl chloride (1.20 g, 6.46 mmol) yielding **5.5-1e** as a light brown solid (1.20 g, 4.09 mmol, 63 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.19 (br. s., 1 H), 8.90 (dd, J =6.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J =4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.12-8.16 (m, 1 H), 7.74-7.80 (m, 2 H), 7.58-7.70 (m, 3 H), 7.47 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =164.2, 148.3, 146.7, 138.3, 136.4, 134.1, 133.8, 133.0, 130.8, 128.6, 127.9, 127.4, 124.7, 122.4, 121.8,

117.1 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{16}H_{11}N_3O_3$: C, 65.53; H, 3.78; N, 14.33; found C, 65.59; H, 3.91; N, 14.23. **m.p.** 199 °C.

Synthesis of 3-Methoxy-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1f) [CAS: 341020-03-9].

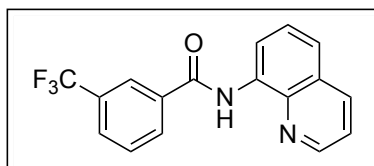


Using method B, compound **5.5-1f** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 3-methoxybenzoic acid (2.56 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1f** as a colorless solid (3.20 g, 11.5 mmol, 77 %).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.74 (br. s., 1 H), 8.94 (dd, J =7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J =4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.65 (qd, J =3.0, 1.6 Hz, 2 H), 7.52-7.62 (m, 2 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.12 (ddd, J =8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1 H), 3.91 ppm (s, 3 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =165.2, 159.9, 148.2, 138.7, 136.6, 136.3, 134.5, 129.7, 127.9, 127.4, 121.6, 121.6, 119.0, 117.9, 116.4, 112.6, 55.4 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{17}H_{14}N_2O_2$: C, 73.37; H, 5.07; N, 10.07; found C, 73.25; H, 5.14; N, 9.99. **m.p.** 84 °C.

Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (5.5-1g)

[CAS: 331627-96-4].

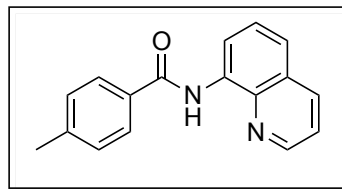


Using method B, compound **5.5-1g** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 3-(trifluoromethyl)benzoic acid (3.20 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1g** as a colorless solid (2.60 g, 8.22 mmol, 55 %).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.78 (br. s., 1 H), 8.92 (dd, J =7.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.87 (dd, J =4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.25 (d, J =8.0 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J =7.8 Hz, 1 H), 7.67-7.73 (m, 1 H), 7.55-7.64 (m, 2 H), 7.50 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =163.8, 148.4, 138.6, 136.4, 135.9, 134.1, 131.4 (q, J =32.7 Hz, 1 C), 130.2, 129.4, 128.4 (q, J =3.6 Hz, 1 C), 127.9, 127.4, 124.5 (q, J =3.6 Hz, 1 C), 123.7 (q, J =272.48 Hz, 1 C), 122.1, 121.8, 116.7 ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ =-62.66 ppm (s,

3 F). **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{17}H_{11}F_3N_2O$: C, 64.56; H, 3.51; N, 8.86; found C, 64.55; H, 3.60; N, 8.86. **m.p.** 88 °C.

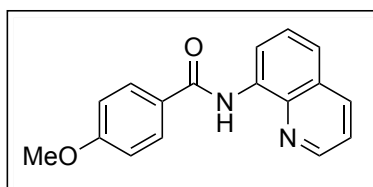
Synthesis of 4-Methyl-N-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1h) [CAS: 33757-49-2].



Using method A, compound **5.5-1h** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 4-methylbenzoyl chloride (3.08 g, 19.5 mmol, 2.65 mL) yielding **5.5-1h** as a light yellow solid (2.00 g, 7.62 mmol, 51 %).

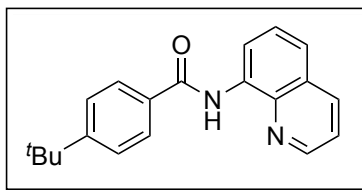
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.72 (br. s., 1 H), 8.95 (dd, J =7.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.81-8.86 (m, 1 H), 8.15 (d, J =8.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 7.55-7.62 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.42-7.48 (m, 1 H), 7.34 (d, J =7.8 Hz, 2 H), 2.44 ppm (s, 3 H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =165.3, 148.1, 142.2, 138.6, 136.2, 134.6, 132.2, 129.4 (2 C), 127.9, 127.3, 127.2 (2 C), 121.5, 121.4, 116.3, 21.5 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{17}H_{14}N_2O$: C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68; found C, 77.80; H, 5.41; N, 10.74. **m.p.** 119 °C.

Synthesis of 4-Methoxy-N-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1i) [CAS: 33757-50-5].



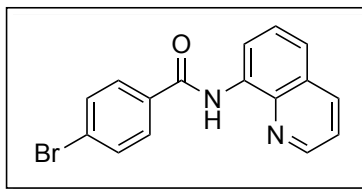
Using method A, compound **5.5-1i** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 4-methoxybenzoyl chloride (3.36 g, 19.5 mmol, 2.67 mL) yielding **5.5-1i** as an orange solid (2.62 g, 9.41 mmol, 63 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.69 (br. s., 1 H), 8.93 (dd, J =7.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.83-8.87 (m, 1 H), 8.17 (dd, J =8.2, 2.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J =8.8 Hz, 2 H), 7.50-7.63 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 1 H), 7.01-7.07 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =165.0, 162.5, 148.2, 138.7, 136.3, 134.7, 129.1 (2 C), 128.0, 127.46, 127.44, 121.6, 121.3, 116.3, 113.9 (2 C) ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{17}H_{14}N_2O_2$: C, 73.37; H, 5.07; N, 10.07; found C, 73.58; H, 5.01; N, 9.89. **m.p.** 118 °C.

Synthesis of 4-(*tert*-Butyl)-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1j) [CAS: 912896-78-7].

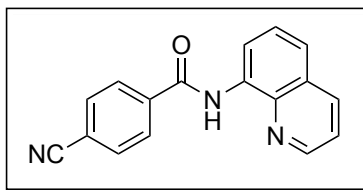
Using method B, compound **5.5-1j** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.16 g, 15.0 mmol) and 4-*tert*-butylbenzoic acid (2.97 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1j** as a colorless solid (2.80 g, 9.20 mmol, 61 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.75 (s, 1 H), 8.96 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J*=4.1, 1.4 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.01-8.08 (m, 2 H), 7.51-7.64 (m, 4 H), 7.47 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 1.39 ppm (s, 9 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=165.4, 155.3, 148.2, 138.7, 136.3, 134.6, 132.3, 127.9, 127.4, 127.1 (2 C), 125.7 (2 C), 121.6, 121.4, 116.3, 34.9, 31.1 (3 C) ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₂₀H₂₀N₂O: C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20; found C, 78.80; H, 6.69; N, 9.14. **m.p.** 72 °C.

Synthesis of 4-Bromo-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1k) [CAS: 299928-52-2].

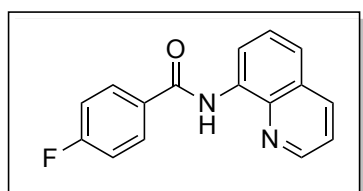
Using method B, compound **5.5-1k** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 4-bromobenzoic acid (3.38 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1k** as a beige solid (3.00 g, 9.17 mmol, 61 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.69 (br. s., 1 H), 8.90 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.83 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.90-7.96 (m, 2 H), 7.63-7.69 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.46 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=164.2, 148.2, 138.5, 136.3, 134.2, 133.8, 131.9 (2 C), 128.8 (2 C), 127.9, 127.3, 126.5, 121.8, 121.7, 116.5 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₆H₁₁BrN₂O: C, 58.74; H, 3.39; N, 8.56; found C, 58.68; H, 3.42; N, 8.54. **m.p.** 134 °C.

Synthesis of 4-Cyano-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1l) [CAS: 1016866-93-5].

Using method B, compound **5.5-1l** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 4-cyanobenzoic acid (2.45 g, 16.5 mmol). Recrystallization from acetonitrile yielded **5.5-1l** as a brown solid (2.00 g, 7.32 mmol, 49 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.76 (s, 1 H), 8.79-8.92 (m, 2 H), 8.19 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.11-8.16 (m, 2 H), 7.78-7.83 (m, 2 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.49 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=163.4, 148.5, 139.0, 138.7, 136.5, 133.9, 132.7, 128.0, 128.0, 127.4, 122.4, 121.9, 118.1, 116.8, 115.3 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₇H₁₁N₃O: C, 74.71; H, 4.06; N, 15.38; found C, 74.78; H, 4.12; N, 15.50. **m.p.** 151 °C.

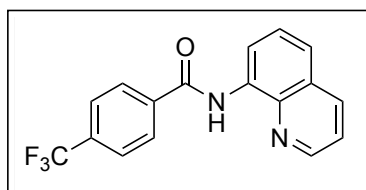
Synthesis of 4-Fluoro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1m) [CAS: 159090-73-0].

Using method B, compound **5.5-1m** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.16 g, 15.0 mmol) and 4-fluorobenzoic acid (2.36 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1m** as a colorless solid (1.40 g, 5.26 mmol, 35 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.70 (br. s., 1 H), 8.91 (dd, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.07-8.13 (m, 2 H), 7.52-7.62 (m, 2 H), 7.48 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.19-7.26 ppm (m, 2 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=165.0 (d, *J*=252.5 Hz, 1 C), 164.3, 148.3, 138.69, 138.67, 136.4, 134.4, 131.3, 129.6 (d, *J*=9.1 Hz, 2 C), 128.0, 127.4, 121.8, 121.7, 116.5, 115.8 (d, *J*=21.8 Hz, 2 C) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ=-107.62 ppm (m, 1 F). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₆H₁₁FN₂O: C, 72.17; H, 4.16; N, 10.52; found C, 72.03; H, 4.21; N, 10.56. **m.p.** 125 °C.

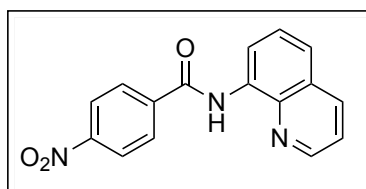
Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide (5.5-1n)

[CAS: 723757-33-3].



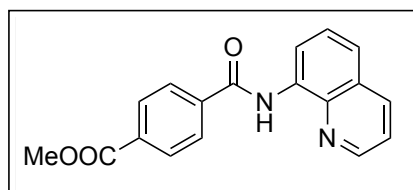
Using method B, compound **5.5-1n** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzoic acid (3.20 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1n** as a colorless solid (3.40 g, 10.7 mmol, 72 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.78 (br. s., 1 H), 8.92 (dd, *J*=7.2, 1.9 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J*=4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.15-8.21 (m, 3 H), 7.81 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.49 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=163.9, 148.4, 138.6, 138.3, 136.4, 134.1, 133.4 (q, *J*=32.7 Hz, 1 C), 127.9, 127.7 (2 C), 127.4, 125.8 (q, *J*=3.6 Hz, 2 C), 123.7 (q, *J*=272.5 Hz, 1 C), 122.1, 121.8, 116.7 ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ=-62.88 ppm (d, *J*=4.1 Hz, 3 F). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₇H₁₁F₃N₂O: C, 64.56; H, 3.51; N, 8.86; found C, 64.56; H, 3.56; N, 8.85. **m.p.** 101 °C.

Synthesis of 4-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-1o) [CAS: 33757-52-7].

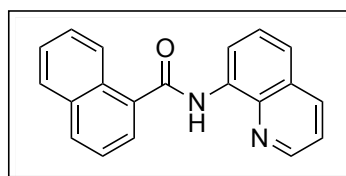
Using method B, compound **5.5-1o** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 4-nitrobenzoic acid (2.77 g, 16.5 mmol). Recrystallization from acetonitrile yielded **5.5-1o** as a light brown solid (1.60 g, 5.46 mmol, 36 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.79 (br. s., 1 H), 8.82-8.91 (m, 2 H), 8.31-8.39 (m, 2 H), 8.15-8.24 (m, 3 H), 7.56-7.63 (m, 2 H), 7.51 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=163.1, 149.6, 148.5, 140.5, 138.5, 136.5, 133.8, 128.4 (2 C), 127.9, 127.3, 123.9 (2 C), 122.4, 121.9, 116.8 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₆H₁₁N₃O₃: C, 65.53; H, 3.78; N, 14.33; found C, 65.55; H, 3.83; N, 14.47. **m.p.** 187 °C.

Synthesis of Methyl 4-(quinolin-8-ylcarbamoyl)benzoate (5.5-1p) [CAS: 878687-85-5].

4-Dimethylaminopyridine (185 mg, 1.5 mmol) and mono-methyl terephthalate (2.97 g, 16.5 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL). At 0 °C solutions of DCC (3.44 g, 16.5 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) and 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) were consecutively added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h, diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. Purification by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/*n*-hexane gradient) and subsequent recrystallization (ethyl acetate/*n*-hexane) yielded **5.5-1p** as a yellow solid (3.5 g, 11.4 mmol, 76 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.70 (s, 1 H), 8.87 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.79 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.04-8.17 (m, 5 H), 7.46-7.55 (m, 2 H), 7.41 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.93 ppm (s, 3 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=166.1, 164.1, 148.2, 138.7, 138.4, 136.2, 134.0, 132.7, 129.8 (2 C) 127.7, 127.2, 127.1 (2 C), 121.9, 121.6, 116.5, 52.3 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₈H₁₄N₂O₃: C, 70.58; H, 4.61; N, 9.15; found C, 70.55; H, 4.78; N, 9.10. **m.p.** 133 °C.

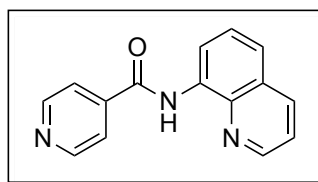
Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)-1-naphthamide (5.5-1q) [CAS: 443735-56-6].

Using method B, compound **5.5-1q** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.21 g, 15.0 mmol) and 1-naphthoic acid (1.76 g, 10.0 mmol) yielding **5.5-1q** as a light yellow solid (1.80 g, 6.03 mmol, 60 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.44 (br. s., 1 H), 9.07 (dd, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.76 (dd, *J*=4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.52-8.58 (m, 1 H), 8.21 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.94 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 2 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.55-7.63 (m, 4 H) 7.47 ppm (dd, *J*=8.2,

4.1 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=167.7, 148.3, 138.6, 136.4, 134.8, 134.6, 133.9, 131.1, 130.3, 128.4, 128.0, 127.4, 127.3, 126.5, 125.5, 125.5, 124.9, 121.9, 121.7, 116.7$ ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 80.52; H, 4.73; N, 9.39; found C, 80.44; H, 4.79; N, 9.40. **m.p.** 180 °C.

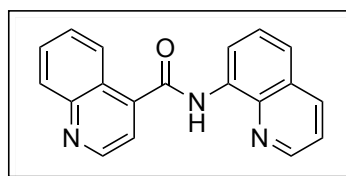
Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)isonicotinamide (5.5-1r) [CAS: 33757-58-3].



Using method C, compound **5.5-1r** was synthesized from 8-aminoquinoline (1.15 g, 8.00 mmol) and isonicotinic acid (1.23 g, 10.0 mmol) yielding **5.5-1r** as a beige solid (1.13 g, 4.53 mmol, 57 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=10.80$ (br. s., 1 H), 8.90 (dd, $J=6.0, 2.8$ Hz, 1 H), 8.86 (d, $J=5.5$ Hz, 3 H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.49 ppm (dd, $J=8.2, 4.1$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=163.2, 150.8$ (2 C), 148.4, 142.0, 138.6, 136.4, 133.8, 127.9, 127.3, 122.4, 121.8, 120.9 (2 C), 116.8 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C, 72.28; H, 4.45; N, 16.86; found C, 72.27; H, 4.50; N, 16.82. **m.p.** 138 °C.

Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)quinoline-4-carboxamide (5.5-1s) [CAS: 1436849-21-6].

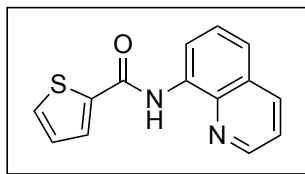


Using method C, compound **5.5-1s** was synthesized from 8-aminoquinoline (1.15 g, 8.00 mmol) and quinoline-4-carboxylic acid (1.79 g, 10.0 mmol) yielding **5.5-1s** as a colorless solid (1.77 g, 5.91 mmol, 59 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=10.49$ (br. s., 1 H), 9.10 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 9.03 (dd, $J=6.4, 2.4$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.58-7.89 (m, 5 H), 7.49 ppm (dd, $J=8.2, 4.3$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=165.4, 150.0, 148.9, 148.5, 141.9, 138.5, 136.4, 134.2, 130.1, 130.0, 128.0, 127.8, 127.3, 125.4, 124.5,$

122.6, 121.9, 118.7, 117.0 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₉H₁₃N₃O: C, 76.24; H, 4.38; N, 14.04; found C, 76.66; H, 4.43; N, 13.95. **m.p.** 211 °C.

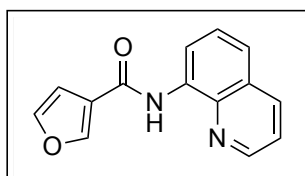
Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)thiophene-2-carboxamide (5.5-1t) [CAS: 299199-50-1].



Using method B, compound **5.5-1t** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.10 g, 14.5 mmol) and 2-thiophenecarboxylic acid (2.07 g, 16.0 mmol) yielding **5.5-1t** as a yellow solid (2.40 g, 9.44 mmol, 59 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.61 (br. s., 1 H), 8.81-8.90 (m, 2 H), 8.19 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J*=3.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.52-7.62 (m, 3 H), 7.48 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.19 ppm (dd, *J*=5.0, 3.8 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=160.0, 148.3, 140.1, 138.5, 136.4, 134.3, 130.9, 128.4, 128.0, 127.8, 127.4, 121.7, 121.6, 116.5 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₄H₁₀N₂OS: C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02; S, 12.61; found C, 65.97; H, 4.01; N, 11.04; S, 12.79. **m.p.** 100 °C.

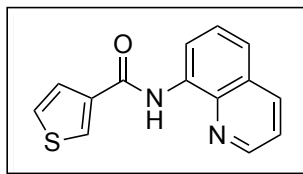
Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)furan-3-carboxamide (5.5-1u) [CAS: 1090407-15-0].



Using method B, compound **5.5-1u** was synthesized from 8-aminoquinoline (1.00 g, 6.80 mmol) and 3-furoic acid (1.87 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1u** as a light brown solid (1.5 g, 6.30 mmol, 42 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (br. s., 1 H), 8.84 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1 H), 8.79 (dd, *J*=4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.16-8.20 (m, 1 H), 8.12 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.46-7.56 (m, 3 H), 7.42 (dd, *J*=8.3, 4.0 Hz, 1 H), 6.91 ppm (dd, *J*=1.8, 0.8 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=160.6, 148.1, 145.1, 143.9, 138.3, 136.2, 134.2, 127.8, 127.3, 123.5, 121.6, 121.5, 116.3, 108.5 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3352 (s), 3113 (m), 1659 (s), 1532 (s), 1486 (s), 1334 (m), 1153 (m), 1017 (m) cm⁻¹. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₄H₁₀N₂O₂: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76; found C, 70.23; H, 4.30; N, 11.66. **m.p.** 139.1 °C.

Synthesis of *N*-(quinolin-8-yl)thiophene-3-carboxamide (5.5-1v**) [CAS: 930053-64-8].**

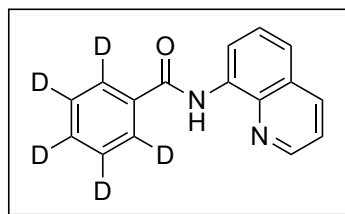


Using method B, compound **5.5-1v** was synthesized from 8-aminoquinoline (2.16 g, 15.0 mmol) and 3-thiophenecarboxylic acid (2.11 g, 16.5 mmol) yielding **5.5-1v** as a green solid (800 mg, 3.15 mmol, 21 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.50 (br. s., 1 H), 8.87 (dd, J =7.7, 1.1 Hz, 1 H), 8.79 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.09-8.16 (m, 2 H), 7.67 (dd, J =5.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.46-7.58 (m, 2 H), 7.38-7.45 ppm (m, 2 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =160.8, 148.1, 138.4, 138.2, 136.2, 134.3, 128.8, 127.8, 127.3, 126.6, 126.2, 121.5, 121.5, 116.3 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02; S, 12.61; found C, 65.97; H, 4.01; N, 11.04; S, 12.79. **m.p.** 122 °C.

Synthesis of 2,3,4,5,6-Pentadeuterio-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-[D₅]1a**)**

[CAS: 1443788-16-6].



4-Dimethylaminopyridine (91.3 mg, 0.74 mmol) and benzoic- d_5 acid (1.00 g, 7.4 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL). At 0 °C solutions of DCC (1.70 g, 8.14 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) and 8-aminoquinoline (1.09 g, 7.40 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) were consecutively added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h, diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (30 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/*n*-hexane gradient) and subsequent recrystallization (ethyl acetate/*n*-hexane) yielded **5.5-1a- d_5** as a colorless solid (620 mg, 2.45 mmol, 33 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.76 (br. s., 1 H), 8.96 (dd, J =7.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.86 (dd, J =4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.52-7.64 (m, 2 H), 7.48 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =165.4, 148.2, 138.7, 136.3, 135.0, 134.6, 131.3

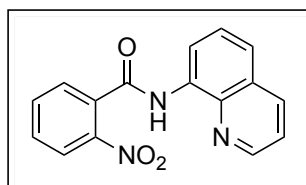
(1:1:1 t, $J=25.43$ Hz, 1 C), 128.5 (1:1:1 t, $J=26.34$ Hz, 1 C), 128.0, 127.4, 126.8 (1:1:1 t, $J=24.52$ Hz, 1 C), 121.6, 116.5 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{16}H_7D_5N_2O$: C, 75.86; H/D, 4.87; N, 11.06; found C, 76.14; H/D, 5.10; N, 11.07. **m.p.** 92 °C.

7.8.6 General procedure for the copper-mediated ortho-nitration

A 20 mL vessel was charged with *N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1a**, 248 mg, 1.00 mmol), $CuNO_3(PPh_3)_2$ (325 mg, 0.50 mmol) and $AgNO_2$ (311 mg, 2.00 mmol). In a glovebox *N*-methylmorpholine *N*-oxide (242 mg, 2.00 mmol) was added and the vessel was sealed. Propylene carbonate (6 mL) was added via syringe and the mixture was stirred at 50 °C for 48h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane (50 mL), filtered, washed with aqueous 20 % ammonium hydroxide (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL), and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed in vacuum, and product **5.5-2a** was isolated from the residue by flash column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/*n*-hexane gradient) as a yellow solid (210 mg, 72 %).

7.8.7 Synthesis and characterization of ortho-nitrated compounds

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-2a**) [CAS: 33757-51-6].

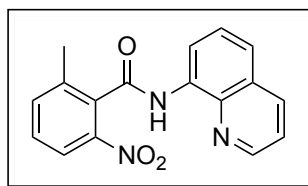


Using the general procedure, compound **5.5-2a** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1a**, 248 mg, 1.00 mmol). **5.5-2a** was obtained as a yellow solid (210 mg, 716 μ mol, 72 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=10.19$ (br. s., 1 H), 8.90 (dd, $J=6.4, 2.4$ Hz, 1 H), 8.76 (dd, $J=4.1, 1.6$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 2 H), 7.57-7.70 (m, 3 H), 7.47 ppm (dd, $J=8.3, 4.3$ Hz, 1 H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta=164.2, 148.3, 146.7, 138.3, 136.4, 134.1, 133.8, 133.0, 130.8, 128.6, 127.9, 127.4, 124.7, 122.4, 121.8, 117.1$ ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}=3338$ (m), 1673 (s), 1518 (vs), 1482 (s), 1424 (m), 1356 (vs), 1325 (s), 1132 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 293.9 ($M^+ + H^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{16}H_{11}N_3O_3$: C, 65.53; H, 3.78; N, 14.33; found C, 65.28; H, 3.84; N, 14.31. **m.p.** 199 °C.

Synthesis of 2-Methyl-6-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2b)

[CAS: 1647073-69-5].

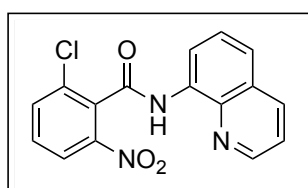


Using the general procedure, compound **5.5-2b** was synthesized from 2-methyl-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1b**, 262 mg, 1.00 mmol). **5.5-2b** was obtained as a light brown solid (159 mg, 517 μmol , 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =9.97 (br. s., 1 H), 8.95 (dd, J =7.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J =8.3, 0.5 Hz, 1 H), 7.56-7.65 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 7.44 (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.55 ppm (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =164.5, 148.3, 145.9, 138.3, 137.8, 136.4, 136.3, 134.1, 132.6, 129.6, 127.9, 127.4, 122.3, 122.1, 121.7, 117.0, 19.2 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3337 (m), 1669 (s), 1517 (vs), 1483 (vs) 1351 (s), 1330 (s), 1263 (m), 1127 (w), 897 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 307.9 (M^+H^+). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 66.44; H, 4.26; N, 13.67; found C, 66.64; H, 4.21; N, 13.92. **m.p.** 217 $^\circ\text{C}$.

Synthesis of 2-Chloro-6-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2c)

[CAS: 1647073-70-8].



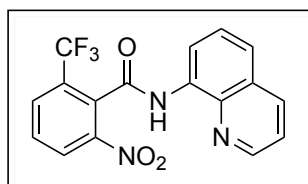
Using the general procedure, compound **5.5-2c** was synthesized from 2-chloro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1c**, 283 mg, 1.00 mmol). **5.5-2c** was obtained as a yellow solid (191 mg, 583 μmol , 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.09 (br. s., 1 H), 8.93 (dd, J =6.8, 2.3 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J =4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (ddd, J =8.5, 7.6, 1.3 Hz, 2 H), 7.83 (dd, J =8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.58-7.68 (m, 3 H), 7.48 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =161.4, 148.4, 138.3, 136.4, 135.5, 133.9, 133.7, 132.3, 130.6, 128.0, 127.5, 123.2, 122.5, 121.8, 120.0, 117.2 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3335 (m), 3086 (m), 1676 (s), 1521 (vs), 1484 (s), 1426 (m), 1348 (s),

1330 (s), 1263 (m), 1111 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 327.9 ($M^+ + H^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 58.64; H, 3.08; N, 12.82; found C, 58.44; H, 2.94; N, 12.62. **m.p.** 189 °C.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)-6-(trifluoromethyl)benzamide (5.5-2d)

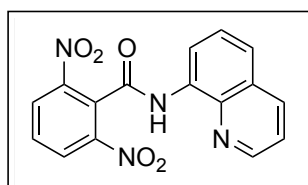
[CAS: 1647073-71-9].



Using the general procedure at 70 °C, compound **5.5-2d** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide (**5.5-1d**, 316 mg, 1.00 mmol). **5.5-2d** was obtained as a beige solid (210 mg, 581 μmol , 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.18 (br. s., 1 H), 8.85-8.92 (m, 1 H), 8.74 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, J =7.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J =7.5 Hz, 1 H), 7.77-7.84 (m, 1 H), 7.60-7.66 (m, 2 H), 7.47 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ =160.9, 148.4, 147.4, 138.3, 136.5, 133.9, 131.7 (q, J =5.14 Hz, 1 C), 131.3 (q, J =2.20 Hz, 1 C), 130.7, 129.8 (q, J =33.01 Hz), 128.3, 128.0, 127.4, 122.7, 121.8, 122.6 (q, J =275.10 Hz, 1 C), 117.2 ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$** (376 MHz, CDCl_3) δ =-58.68 ppm (s, 3 F). **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3341 (w), 3097 (w), 1681 (s), 1522 (vs), 1486 (s), 1465 (m), 1308 (vs), 1130 (s), 1091 (s) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 361.9 ($M^+ + H^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: C, 56.52; H, 2.79; N, 11.63; found C, 56.69; H, 2.95; N, 11.52. **m.p.** 194 °C.

Synthesis of 2,6-Dinitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2e) [CAS: 1647073-72-0].



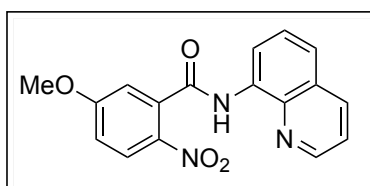
Using the general procedure, compound **5.5-2e** was synthesized from 2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1e**, 293 mg, 1.00 mmol). **5.5-2e** was obtained as a yellow solid (259 mg, 766 μmol , 77 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.13 (br. S., 1 H), 8.86 (dd, J =6.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J =4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 8.22 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (t, J =8.3 Hz,

1 H), 7.60-7.69 (m, 2 H), 7.47 ppm (dd, $J=8.3, 4.3$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=159.5, 148.4$ (2 C), 147.3, 138.2, 136.5, 133.9, 130.9, 129.8 (2 C), 128.02, 127.99, 127.5, 122.7, 121.8, 117.3 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}=3328$ (m), 3091 (m), 1685 (s), 1520 (vs), 1484 (s), 1428 (m), 1349 (vs), 1329 (vs), 1249 (m), 1229 (m), 918 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 338.9 (M^+H^+). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 56.81; H, 2.98; N, 16.56; found C, 56.72; H, 2.84; N, 16.46. **m.p.** 222 °C.

Synthesis of 5-Methoxy-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2f)

[CAS: 1647073-73-1].

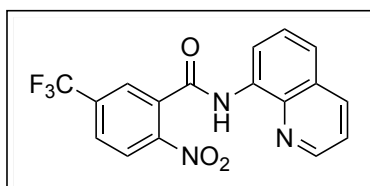


Using the general procedure, compound **5.5-2f** was synthesized from 3-methoxy-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1f**, 278 mg, 1.00 mmol). **5.5-2f** was obtained as a light orange solid (261 mg, 807 μmol , 81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=10.08$ (s, 1 H), 8.91 (dd, $J=7.0, 2.0$ Hz, 1 H), 8.74 (dd, $J=4.1, 1.6$ Hz, 1 H), 8.16-8.24 (m, 2 H), 7.57-7.66 (m, 2 H), 7.46 (dd, $J=8.3, 4.0$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=9.3, 2.8$ Hz, 1 H), 3.95 ppm (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta=164.5, 163.9, 148.3, 138.9, 138.3, 136.4, 135.6, 134.2, 128.0, 127.4, 127.3, 122.4, 121.7, 117.1, 115.1, 113.8, 56.3$ ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}=3305$ (m), 2965 (w), 1665 (m), 1581 (m), 1522 (vs), 1477 (m), 1358 (s), 1290 (s), 1222 (m), 1089 (m), 1044 (m), 1026 (m) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 323.9 (M^+H^+). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 63.16; H, 4.05; N, 13.00; found C, 63.22; H, 4.19; N, 12.97. **m.p.** 186 °C.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)-5-(trifluoromethyl)benzamide (5.5-2g)

[CAS: 1647073-74-2].

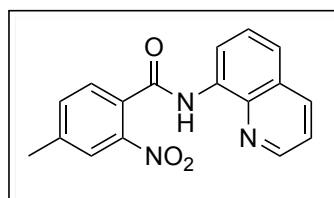


Using the general procedure, compound **5.5-2g** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (**5.5-1g**, 316 mg, 1.00 mmol). **5.5-2g** was obtained as a brown solid (141 mg, 390 μmol , 39 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.27 (s, 1 H), 8.82-8.88 (m, 1 H), 8.76 (dd, *J*=4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.17-8.25 (m, 2 H), 8.04 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.88-7.94 (m, 1 H), 7.59-7.64 (m, 2 H), 7.48 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=162.5, 148.6, 148.5, 138.2, 136.5, 135.4 (q, *J*=33.74 Hz, 1 C), 133.7, 133.6, 128.0 (q, *J*=3.67 Hz, 1 C), 127.9, 127.3, 126.1 (q, *J*=3.67 Hz, 1 C), 125.4, 122.8, 121.9, 122.5 (q, *J*=273.63 Hz, 1 C), 117.2 ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ=-63.02 ppm (s, 3 F). **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3254 (w), 2924 (w), 1671 (w), 1646 (m), 1542 (vs), 1529 (vs), 1493 (m), 1323 (vs), 1276 (m), 1173 (s), 1135 (vs), 1095 (m), 1067 (m) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 362.0 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₇H₁₀F₃N₃O₃: C, 56.52; H, 2.79; N, 11.63; found C, 56.63; H, 3.04; N, 11.34. **m.p.** 199 °C.

Synthesis of 4-Methyl-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2h)

[CAS: 1647073-75-3].

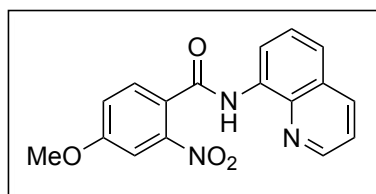


Using the general procedure at 70 °C, compound **5.5-2h** was synthesized from 4-methyl-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1h**, 262 mg, 1.00 mmol). **5.5-2h** was obtained as a beige solid (210 mg, 683 μmol, 68 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.22 (s, 1 H), 8.87 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.71 (dd, *J*=4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.46 ppm (s, 3 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=164.3, 148.2, 146.7, 141.7, 138.2, 136.3, 134.1, 134.1, 130.1, 128.3, 127.8, 127.2, 124.9, 122.2, 121.7, 116.9, 21.1 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3331 (m), 3072 (w), 2923 (w), 1673 (s), 1523 (vs), 1485 (s), 1427 (m), 1356 (vs), 1329 (s), 1265 (m), 1134 (w), 1046 (w) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 307.9 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₇H₁₃N₃O₃: C, 66.44; H, 4.26; N, 13.67; found C, 66.44; H, 4.29; N, 13.66. **m.p.** 128 °C.

Synthesis of 4-Methoxy-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2i)

[CAS: 1647073-76-4].

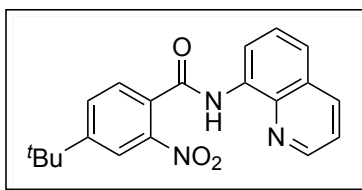


Using the general procedure at 70 °C, compound **5.5-2i** was synthesized from 4-methoxy-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1i**, 278 mg, 1.00 mmol). **5.5-2i** was obtained as an orange solid (220 mg, 680 μmol, 68 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.21 (s, 1 H), 8.86 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.74 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.54-7.61 (m, 2 H), 7.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.91 ppm (s, 3 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=164.1, 161.0, 148.3, 138.4, 136.4, 134.3, 129.8, 127.9, 127.4, 125.1, 122.3, 121.8, 119.0, 116.9, 115.2, 109.9, 56.2 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ =3332 (m), 2992 (w), 1668 (m), 1617 (w), 1520 (vs), 1482 (s), 1426 (m), 1352 (m), 1326 (m), 1266 (s), 1238 (s), 1130 (w), 1068 (w), 1018 (m) cm⁻¹. MS (ESI): *m/z*: 323.9 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₇H₁₃N₃O₄: C, 63.16; H, 4.05; N, 13.00; found C, 62.87; H, 4.09; N, 13.02. **m.p.** 176 °C.

Synthesis of 4-(*tert*-Butyl)-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-2j**)

[CAS: 1647073-77-5].

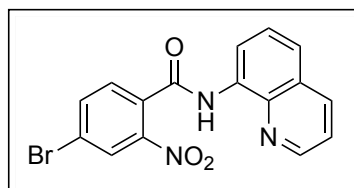


Using the general procedure, compound **5.5-2j** was synthesized from 4-(*tert*-butyl)-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1j**, 304 mg, 1.00 mmol). **5.5-2j** was obtained as a beige solid (216 mg, 618 μmol, 62 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.23 (s, 1 H), 8.89 (dd, *J*=6.5, 2.3 Hz, 1 H), 8.71 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.65-7.76 (m, 2 H), 7.51-7.60 (m, 2 H), 7.42 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 1.38 ppm (s, 9 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=164.4, 155.0, 148.2, 146.8, 138.2, 136.3, 134.1, 130.6, 130.1, 128.3, 127.8, 127.2, 122.2, 121.6, 121.6, 116.9, 35.2, 30.8 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3329 (w), 2966 (w), 1678 (s), 1518 (vs), 1481 (m), 1350 (m), 1326 (m), 1119 (w) cm⁻¹. MS (ESI): *m/z*: 350.0 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₂₀H₁₉N₃O₃: C, 68.75; H, 5.48; N, 12.03; found C, 68.45; H, 5.58; N, 11.94. **m.p.** 193 °C.

Synthesis of 4-Bromo-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2k)

[CAS: 1647073-78-6].

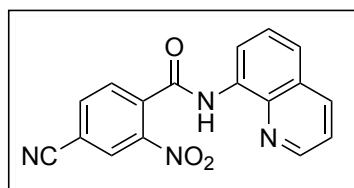


Using the general procedure at 70 °C, compound **5.5-2k** was synthesized from 4-bromo-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1k**, 327 mg, 1.00 mmol). **5.5-2k** was obtained as a beige solid (227 mg, 610 μmol, 61 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.23 (br. s., 1 H), 8.82-8.89 (m, 1 H), 8.23 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.59-7.67 (m, 3 H), 7.47 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=163.2, 148.4, 147.1, 138.3, 136.7, 136.5, 133.9, 131.6, 129.8, 127.9, 127.8, 127.4, 124.2, 122.6, 121.8, 117.1 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3317 (m), 2970 (w), 1669 (vs), 1599 (w), 1523 (vs), 1488 (s), 1357 (vs), 1323 (m), 1097 (w) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 371.9 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₆H₁₀BrN₃O₃: C, 51.64; H, 2.71; N, 11.29; found C, 51.54; H, 2.72; N, 11.31. **m.p.** 198 °C.

Synthesis of 4-Cyano-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2l)

[CAS: 1647073-79-7].



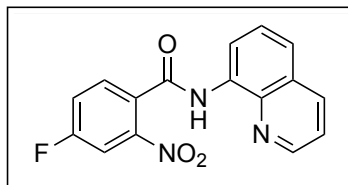
Using the general procedure, compound **5.5-2l** was synthesized from 4-cyano-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1l**, 273 mg, 1.00 mmol). **5.5-2l** was obtained as a yellow solid (196 mg, 616 μmol, 62 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.29 (s, 1 H), 8.80-8.88 (m, 1 H), 8.75 (dd, *J*=4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.59-7.68 (m, 2 H), 7.49 ppm (dd, *J*=8.4, 4.1 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=162.3, 148.5, 146.6, 138.2, 136.9, 136.6, 136.3, 133.6, 129.8, 128.2, 127.9, 127.4, 123.0, 122.0, 117.4, 115.9, 115.0 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3345 (m), 3315 (m), 3084 (w), 2235 (w), 1688 (m), 1667 (s), 1522 (vs), 1482 (vs), 1425 (m), 1348 (s), 1328 (s), 1226 (w) cm⁻¹. **MS**

(ESI): m/z : 318.9 ($M^+ + H^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{17}H_{10}N_4O_3$: C, 64.15; H, 3.17; N, 17.60; found C, 64.24; H, 3.27; N, 17.48. **m.p.** 207 °C.

Synthesis of 4-Fluoro-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-2m**)

[CAS: 1647073-80-0].

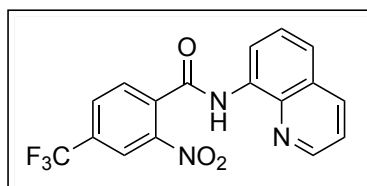


Using the general procedure at 70 °C, compound **5.5-2m** was synthesized from 4-fluoro-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1m**, 266 mg, 1.00 mmol). **5.5-2m** was obtained as a beige solid (237 mg, 761 μ mol, 76 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =10.23 (br. s., 1 H), 8.81-8.89 (m, 1 H), 8.73 (dd, J =4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.73-7.79 (m, 2 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.37-7.47 ppm (m, 2 H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ =163.2, 162.5 (d, J =255.22 Hz, 1 C), 148.3, 147.6 (d, J =8.17 Hz, 1 C), 138.2, 136.4, 133.9, 130.4 (d, J =8.17 Hz, 1 C), 129.2 (d, J =3.63 Hz, 1 C), 127.9, 127.3, 122.5, 121.8, 120.8 (d, J =21.80 Hz, 1 C), 117.0, 112.5 ppm (d, J =26.34 Hz, 1 C). **^{19}F -NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ =-105.80 ppm (s, 1 F). **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3260 (w), 3098 (w), 3057 (w), 1668 (m), 1646 (m), 1531 (vs), 1425 (m), 1349 (vs), 1324 (s), 1266 (m), 1217 (m), 1126 (m), 945 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 311.9 ($M^+ + H^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $C_{16}H_{10}FN_3O_3$: C, 61.74; H, 3.24; N, 13.50; found C, 61.37; H, 3.25; N, 13.44. **m.p.** 161 °C.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide (**5.5-2n**)

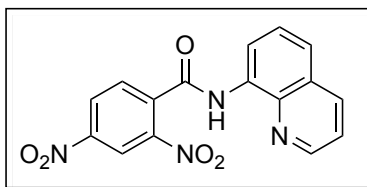
[CAS: 1647073-81-1].



Using the general procedure, compound **5.5-2n** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide (**5.5-1n**, 316 mg, 1.00 mmol). **5.5-2n** was obtained as a yellow solid (284 mg, 786 μ mol, 79 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.30 (s, 1 H), 8.83-8.89 (m, 1 H), 8.74 (dd, *J*=4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H), 8.20 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.97-8.02 (m, 1 H), 7.89-7.94 (m, 1 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.47 ppm (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=162.8, 148.4, 146.6, 138.2, 136.5, 135.9 (d, *J*=1.47 Hz, 1 C), 133.8, 133.1 (q, *J*=34.48 Hz, 1 C), 130.5 (q, *J*=3.18 Hz, 1 C), 129.6, 127.9, 127.4, 122.8, 122.1 (q, *J*=272.90 Hz, 1 C), 121.9, 122.4 (q, *J*=3.67 Hz, 1 C), 117.3 ppm. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ=-63.01 ppm (s, 3 F). **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3177 (w), 3095 (w), 1679 (m), 1665 (s), 1523 (s), 1488 (s), 1350 (m), 1321 (vs), 1251 (m), 1133 (vs), 1091 (s), 905 (m) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 361.9 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₇H₁₀F₃N₃O₃: C, 56.52; H, 2.79; N, 11.63; found C, 56.41; H, 2.86; N, 11.68. **m.p.** 174 °C.

Synthesis of 2,4-Dinitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (5.5-2o) [CAS: 1647073-82-2].

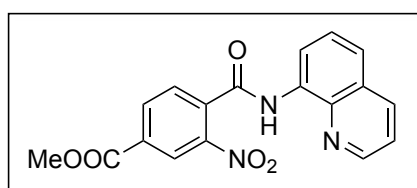


Using the general procedure, compound **2o** was synthesized from 4-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-1o**, 293 mg, 1.00 mmol). **5.5-2o** was obtained as a yellow solid (285 mg, 842 μmol, 84 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.30 (br. s., 1 H), 8.95 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.82-8.88 (m, 1 H), 8.75 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.59 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.60-7.67 (m, 2 H), 7.50 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=162.1, 148.5, 148.4, 146.9, 138.2, 137.7, 136.6, 133.6, 130.2, 128.3, 128.0, 127.4, 123.0, 122.0, 120.3, 117.4 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3172 (w), 3100 (w), 1676 (m), 1661 (m), 1525 (vs), 1491 (s), 1346 (vs), 1323 (s), 1251 (w), 1080 (w) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 338.9 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₆H₁₀N₄O₅: C, 56.81; H, 2.98; N, 16.56; found C, 56.53; H, 3.10; N, 16.24. **m.p.** 176 °C.

Synthesis of Methyl 3-nitro-4-(quinolin-8-ylcarbamoyl)benzoate (5.5-2p)

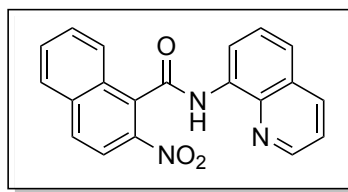
[CAS: 1647073-83-3].



Using the general procedure, compound **5.5-2p** was synthesized from methyl 4-(quinolin-8-ylcarbamoyl)benzoate (**5.5-1p**, 306 mg, 1.00 mmol). **5.5-2p** was obtained as a yellow solid (259 mg, 737 μmol , 73.7 %).

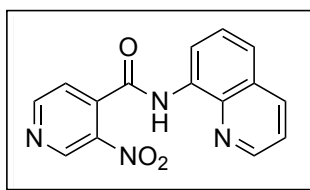
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.23 (s, 1 H), 8.88 (dd, J =5.6, 3.4 Hz, 1 H), 8.74-8.78 (m, 2 H), 8.41 (dd, J =7.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J =8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (d, J =7.8 Hz, 1 H), 7.60-7.66 (m, 2 H), 7.48 (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H), 4.04 ppm (s, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =164.3, 163.4, 148.5, 146.8, 138.4, 136.5, 136.4, 134.6, 133.9, 132.8, 129.0, 128.0, 127.4, 125.9, 122.7, 121.9, 117.3, 53.1 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3218 (w), 3094 (w), 2951 (w), 1723 (m), 1672 (s), 1524 (vs), 1486 (s), 1460 (m), 1357 (m), 1346 (m), 1326 (m), 1284 (s), 1243 (s), 1233 (m), 1114 (m), 980 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 351.9 (M^++H^+). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 61.54; H, 3.73; N, 11.96; found C, 61.77; H, 3.94; N, 11.68. **m.p.** 162 $^\circ\text{C}$.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)-1-naphthamide (5.5-2q) [CAS: 1647073-84-4].



Using the general procedure, compound **5.5-2q** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)-1-naphthamide (**5.5-1q**, 298 mg, 1.00 mmol). **5.5-2q** was obtained as a yellow solid (255 mg, 743 μmol , 74 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.17 (br. s., 1 H), 9.10 (dd, J =7.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J =4.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, J =9.0 Hz, 1 H), 8.18-8.26 (m, 2 H), 8.09 (d, J =9.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, J =8.0 Hz, 1 H), 7.61-7.77 (m, 4 H), 7.44 (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ =164.1, 148.3, 142.2, 138.3, 136.4, 135.7, 134.3, 131.9, 130.7, 129.9, 129.9, 129.0, 128.3, 128.0, 127.5, 127.4, 122.5, 121.8, 119.8, 117.2 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3317 (w), 3065 (w), 1682 (m), 1516 (vs), 1482 (s), 1421 (m), 1339 (s), 1323 (s), 1225 (w), 1144 (m), 1130 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 343.9 (M^++H^+). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 69.97; H, 3.82; N, 12.24; found C, 69.70; H, 3.97; N, 11.90. **m.p.** >250 $^\circ\text{C}$.

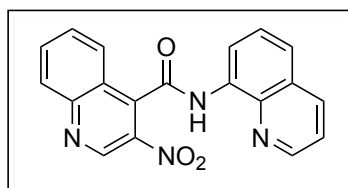
Synthesis of 3-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)isonicotinamide (5.5-2r) [CAS: 1647073-85-5].

Using the general procedure, compound **5.5-2r** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)isonicotinamide (**5.5-1r**, 249 mg, 1.00 mmol). **5.5-2r** was obtained as a yellow solid (223 mg, 758 μmol , 76 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.25 (br. s., 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.02 (d, J =4.8 Hz, 1 H), 8.82-8.90 (m, 1 H), 8.77 (dd, J =4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J =5.0 Hz, 1 H), 7.60-7.67 (m, 2 H), 7.50 ppm (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ =161.7, 154.9, 148.5, 146.1, 141.9, 139.5, 138.3, 136.5, 133.6, 128.0, 127.4, 123.0, 122.2, 122.0, 117.4 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3256 (m), 1670 (m), 1646 (m), 1543 (m), 1537 (m), 1491 (s), 1346 (vs), 1324 (s), 1275 (m), 1235 (m), 1198 (m), 1112 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 294.9 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 61.22; H, 3.43; N, 19.04; found C, 61.26; H, 3.62; N, 18.69. **m.p.** 208 $^\circ\text{C}$.

Synthesis of 3-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)quinoline-4-carboxamide (5.5-2s)

[CAS: 1647073-86-6].



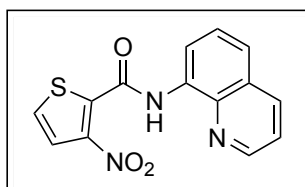
Using the general procedure, compound **5.5-2s** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)quinoline-4-carboxamide (**5.5-1s**, 299 mg, 1.00 mmol). **5.5-2s** was obtained as a yellow solid (179 mg, 520 μmol , 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =10.24 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 9.04 (dd, J =6.8, 2.3 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J =4.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.31 (d, J =8.5 Hz, 1 H), 8.22 (ddd, J =8.0, 6.2, 1.1 Hz, 2 H), 7.99 (ddd, J =8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.75 (ddd, J =8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.65-7.72 (m, 2 H), 7.46 ppm (dd, J =8.3, 4.0 Hz, 1 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ =161.6, 150.3, 148.5, 144.6, 138.5, 138.2, 136.6, 136.5, 133.7, 133.6, 130.2, 129.7, 128.0, 127.4, 127.3, 123.6, 123.0, 121.9, 117.5 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3239 (w), 2921 (w), 2853 (w), 1665 (s), 1598 (w), 1526 (vs), 1487 (s), 1341

(s), 1324 (s), 1245 (w), 1230 (w), 1210 (w) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 345.0 ($\text{M}^+\text{+H}^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 66.28; H, 3.51; N, 16.27; found C, 66.18; H, 3.47; N, 16.21. **m.p.** $>250\text{ }^\circ\text{C}$.

Synthesis of 3-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)thiophene-2-carboxamide (**5.5-2t**)

[CAS: 1647073-87-7].

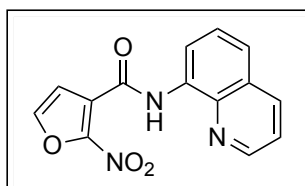


Using the general procedure, compound **5.5-2t** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)thiophene-2-carboxamide (**5.5-1t**, 254 mg, 1.00 mmol). **5.5-2t** was obtained as a yellow solid (152 mg, 508 μmol , 51 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =11.71 (br. s., 1 H), 8.86-8.93 (m, 2 H), 8.21 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J =5.8 Hz, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2 H), 7.48-7.54 ppm (m, 2 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ =117.9, 121.9, 123.1, 125.8, 127.2, 127.8, 128.0, 134.0, 136.3, 138.9, 140.6, 143.8, 148.8, 156.9 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3250 (m), 3108 (w), 3094 (w), 1634 (m), 1547 (m), 1513 (s), 1482 (s), 1426 (s), 1372 (m), 1323 (s), 1247 (m), 1227 (m), 1217 (m), 1186 (m), 1175 (m), 1073 (m) cm^{-1} . **MS** (ESI): m/z : 321.9 ($\text{M}^+\text{+Na}^+$). **Elemental analysis** calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 56.18; H, 3.03; N, 14.04; S, 10.71; found C, 56.05; H, 3.15; N, 13.93; S, 10.61. **m.p.** $157\text{ }^\circ\text{C}$.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)furan-3-carboxamide (**5.5-2u**)

[CAS: 1647073-88-8].

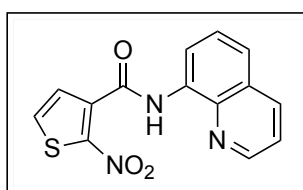


Using the general procedure, compound **5.5-2u** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)furan-3-carboxamide (**5.5-1u**, 238 mg, 1.00 mmol). **5.5-2u** was obtained as a yellow solid (139 mg, 491 μmol , 49 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=11.87 (br. s., 1 H), 8.89-8.95 (m, 2 H), 8.20 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.57-7.65 (m, 2 H), 7.50 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.28 ppm (d, *J*=2.0 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=156.5, 148.8, 143.2, 139.0, 136.2, 134.2, 128.0, 127.2, 123.1, 122.1, 121.9, 117.9, 116.8 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3296 (w), 3131 (m), 2923 (w), 2852 (w), 1653 (s), 1572 (w), 1541 (s), 1509 (vs), 1487 (vs), 1371 (s), 1341 (s), 1326 (vs), 1285 (m), 1205 (m), 1091 (m) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 305.9 (M⁺+Na⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₄H₉N₃O₄: C, 59.37; H, 3.20; N, 14.84; found C, 59.46; H, 3.45; N, 14.88. **m.p.** 174 °C.

Synthesis of 2-Nitro-*N*-(quinolin-8-yl)thiophene-3-carboxamide (5.5-2v)

[CAS: 1647073-89-9].

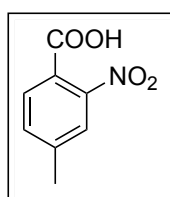


Using the general procedure, compound **5.5-2v** was synthesized from *N*-(quinolin-8-yl)thiophene-3-carboxamide (**5.5-1v**, 254 mg, 1.00 mmol). **5.5-2v** was obtained as a yellow solid (130 mg, 434 μmol, 43 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=10.54 (br. s., 1 H), 8.88-8.95 (m, 1 H), 8.80 (dd, *J*=4.2, 1.7 Hz, 1 H), 8.21 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.56-7.67, (m, 3 H), 7.48 (dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.41 ppm (d, *J*=5.5 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ=159.8, 148.5 (2 C), 138.5, 137.2, 136.4, 133.9, 131.1, 129.1, 128.0, 127.3, 122.7, 121.8, 117.4 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =3326 (m), 3095 (m), 1659 (m), 1552 (m), 1528 (m), 1499 (m), 1489 (s), 1385 (m), 1327 (vs), 1248 (m), 1235 (m), 1099 (w), 1064 (w) cm⁻¹. **MS** (ESI): *m/z*: 299.9 (M⁺+H⁺). **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₄H₉N₃O₃S: C, 56.18; H, 3.03; N, 14.04; S, 10.71; found C, 56.13; H, 3.20; N, 14.03; S, 10.88. **m.p.** 221 °C.

7.8.8 Removal of the directing group

Synthesis of 2-Nitro-4-methylbenzoic acid (5.5-7h) [CAS: 27329-27-7].

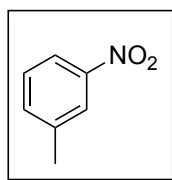


To a solution of 4-methyl-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-2h**, 157 mg, 0.50 mmol) in 2-methoxyethanol (12.5 mL) an aqueous 1.5 N NaOH solution (5 mL, 7.50 mmol) was added and this solution was heated for 7 min at 150 °C in the microwave. The crude mixture was diluted with water and acidified with aqueous 5 N HCl (4 mL). The solvent was removed in vacuo and the residue was taken up in diethyl ether (15 mL). The organic phase was washed with water (15 mL), the aqueous phase was re-extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with water (5 mL), extracted with aqueous 2 N NaOH (3 x 15 mL) and the combined aqueous phases washed with dichloromethane (3 x 10 mL). The aqueous phase was acidified with aqueous 5 N HCl to pH 1 and extracted with dichloromethane (4 x 15 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/n-hexane gradient). **5.5-7h** was obtained as a beige solid (69.0 mg, 0.38 mmol, 76 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=11.07 (br. s., 1 H), 7.84 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.56-7.66 (m, 1 H), 7.43-7.55 (m, 1 H), 2.51 ppm (s, 3 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ=169.9, 149.6, 144.8, 132.7, 130.8, 124.2, 122.0, 21.4 ppm.

For further reactions 2-nitro-4-methylbenzoic acid (**5.5-7**) was converted to its potassium salt in quantitative yield.^[314]

Synthesis of 3-Nitrotoluene (**5.5-10h**) [CAS: 99-08-1].



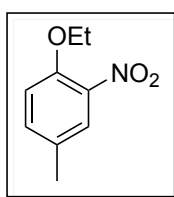
To a solution of 4-methyl-2-nitro-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**5.5-2h**, 157 mg, 0.50 mmol) in 2-methoxyethanol (8 ml) an aqueous 2.5 N LiOH solution (2 mL, 5.00 mmol) was added and heated in a microwave for 5 min at 170 °C. The resulting solution was neutralized by addition of trifluoroacetic acid (1.60 g, 6.25 mmol, 1.04 mL). A suspension of copper(I) oxide (7.23 mg, 0.05 mmol) and 1,10-phenanthroline (18.2 mg, 0.10 mmol) in NMP (2.5 mL) and quinoline (0.25 mL) was added. This mixture was pre-stirred at 100 °C for 10 min, then placed in the microwave and heated to 175 °C for 20 min. The resulting mixture was diluted with water (10 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 15 mL) and the combined organic phases were washed with aqueous 1 N HCl (15 mL) and sat. aqueous sodium bicarbonate (15 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The

crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/n-hexane gradient). **5.5-10h** was obtained as a yellow liquid (34.0 mg, 0.25 mmol, 50 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.01-8.07 (m., 2 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.39-7.46 (m, 1 H), 2.48 ppm (s, 3 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ =148.2, 139.7, 135.3, 129.0, 123.8, 120.6, 21.2 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₇H₇NO₂: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21; found C, 61.06; H, 5.21; N, 10.38.

7.8.9 Exemplary couplings

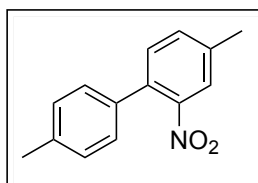
Synthesis of 1-Ethoxy-4-methyl-2-nitrobenzene^[315] (**5.5-8h**) [CAS: 85653-54-9].



A reaction vessel was charged with potassium 4-methyl-2-nitrobenzoate (**5.5-7h**) (219 mg, 1.00 mmol), silver carbonate (69.6 mg, 0.25 mmol), copper(II) acetate (183 mg, 1.00 mmol) and tetraethoxysilane (250 mg, 1.20 mmol, 266 μL). DMF (5 mL) was added via syringe and the reaction vessel was purged with oxygen. This mixture was stirred at 145 °C for 18h at ambient oxygen pressure. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (20 mL) and washed with sat. aqueous sodium bicarbonate (20 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL), the combined organic phases were washed with water (20 mL), aqueous 5 N HCl (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/n-hexane gradient). **5.5-8h** was obtained as an orange oil (75.0 mg, 0.41 mmol, 41 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.57-7.66 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 4.14 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.45 ppm (t, *J*=6.9 Hz, 3 H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.1, 139.7, 134.5, 130.0, 125.5, 114.6, 65.4, 20.1, 14.5 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₉H₁₁NO₃: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73; found C, 59.69; H, 6.16; N, 7.28.

Synthesis of 4,4'-Dimethyl-2-nitro-1,1'-biphenyl^[314] (**5.5-9h**) [CAS: 53356-70-0].



An oven-dried 10 mL microwave vial was charged with potassium 4-methyl-2-nitrobenzoate (**5.5-7h**) (263 mg, 1.20 mmol), copper(I) iodide (5.83 mg, 0.03 mmol), palladium(II) acetylacetonate (3.05 mg, 0.01 mmol) and 1,10-phenanthroline (9.10 mg, 0.05 mmol). A solution of 4-bromotoluene (175 mg, 1.00 mmol, 126 μ L) in NMP (0.5 mL) and quinoline (0.5 mL) was added. This solution was pre-stirred at 50 °C for 10 min and then placed in the microwave for 5 min at 190 °C. The reaction mixture was diluted with aqueous 1 N HCl (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (15 ml) and brine (15 ml), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/n-hexane gradient). **5.5-9h** was obtained as an orange oil (226 mg, 0.99 mmol, 99 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.65 (d, J =0.5 Hz, 1 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 7.19-7.26 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.41 ppm (s, 3 H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ =149.2, 138.3, 137.9, 134.4, 133.4, 132.9, 131.7, 129.4 (2 C), 127.7 (2 C), 124.3, 21.2, 20.8 ppm. **Elemental analysis** calcd (%) for C₁₄H₁₃NO₂: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16; found C, 73.90; H, 5.74; N, 6.25.

8 Literaturverzeichnis

- [1] H. C. von Carlowitz, *Sylvicultura Oeconomica*, Braun, Leipzig, **1713**.
- [2] World Commission on Environment and Development., *Our Common Future*, Oxford University Press, Oxford; New York, **1987**.
- [3] O. US EPA, "Basics of Green Chemistry," <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>, heruntergeladen am 09.08.2017.
- [4] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [5] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 39, 301–312.
- [6] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [7] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259–281.
- [8] R. A. Sheldon, *CHEMTECH U. S.* **1994**, 24, 38.
- [9] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273–1283.
- [10] R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, 68, 381–388.
- [11] IPCC, *Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, **2013**.
- [12] W. Roedel, T. Wagner, *Physik unserer Umwelt: die Atmosphäre*, Springer, Berlin, **2011**.
- [13] OECD/IEA, *CO2 Emissions from Fuel Combustion Highlights 2016*, IEA Publishing, **2016**.
- [14] H. S. Eggleston, L. Buendia, K. Miwa, T. Ngara, K. Tanabe, *IPCC 2006, 2006 IPCC Guidelines for National Greenhouse Gas Inventories, Prepared by the National Greenhouse Gas Inventories Programme*, IGES, Japan, **2006**.
- [15] N. US Department of Commerce, "ESRL Global Monitoring Division - Global Greenhouse Gas Reference Network," <https://www.esrl.noaa.gov/gmd/ccgg/trends/>, abgerufen am 15.6.2017.
- [16] L. A. Meyer, R. K. Pachauri, *IPCC, 2014: Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, Intergovernmental Panel On Climate Change (IPCC), Geneva, Switzerland, **2014**.
- [17] IEA, *World Energy Outlook 2015*, OECD Publishing, **2015**.
- [18] Zentrum für Sonnenenergie- und Wasserstoff-Forschung Baden-Württemberg und Umweltbundesamt (Hrsg.), *Erneuerbare Energien in Deutschland - Daten Zur Entwicklung Im Jahr 2016*, Umweltbundesamt, **2017**.
- [19] P. Markewitz, W. Kuckshinrichs, W. Leitner, J. Linssen, P. Zapp, R. Bongartz, A.

- Schreiber, T. E. Müller, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 7281–7305.
- [20] B. P. Spigarelli, S. K. Kawatra, *J. CO₂ Util.* **2013**, *1*, 69–87.
- [21] E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter De Gruyter, Berlin New York, **2007**.
- [22] Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell, M. Beller, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933.
- [23] M. Aresta, A. Dibenedetto, A. Angelini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709–1742.
- [24] D. Yu, S. P. Teong, Y. Zhang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293*, 279–291.
- [25] C. Maeda, Y. Miyazaki, T. Ema, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1482–1497.
- [26] M. Aresta, A. Dibenedetto, *Dalton Trans.* **2007**, 2975–2992.
- [27] D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th Edition*, CRC Press, **2003**.
- [28] M. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2013**.
- [29] L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry.*, Elsevier Science, Burlington, **1988**.
- [30] S. N. Riduan, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3347–3357.
- [31] M. Peters, B. Köhler, W. Kuckshinrichs, W. Leitner, P. Markewitz, T. E. Müller, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1216–1240.
- [32] E. Alper, O. Yuksel Orhan, *Petroleum* **2017**, *3*, 109–126.
- [33] W. Leitner, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 257–284.
- [34] K. Huang, C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2435–2452.
- [35] M. Cokoja, C. Bruckmeier, B. Rieger, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510–8537.
- [36] I. Castro-Rodriguez, H. Nakai, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, K. Meyer, *Science* **2004**, *305*, 1757–1759.
- [37] N. von der Assen, J. Jung, A. Bardow, *Energy Environ. Sci.* **2013**, *6*, 2721–2734.
- [38] P. Icha, G. Kuhs, *Umweltbundesamt* **2016**, *Entwicklung der spezifischen Kohlendioxid-Emissionen des deutschen Strommix in den Jahren 1990 bis 2015*.
- [39] C. Bosch, W. Meiser, *Process of Manufacturing Urea*, **1922**, US1429483 (A).
- [40] T. Sakakura, K. Kohno, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 1312–1330.
- [41] M. Beller, U. T. Bornscheuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4527–4528.
- [42] K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706–8707.
- [43] J. Takaya, S. Tadami, K. Ukai, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2697–2700.
- [44] T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5876–5879.
- [45] H. Ohmiya, M. Tanabe, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1086–1088.
- [46] T. Ohishi, L. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8114–

8117.

- [47] X. Zhang, W.-Z. Zhang, L.-L. Shi, C.-X. Guo, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6292–6294.
- [48] M. Börjesson, T. Moragas, D. Gallego, R. Martin, *ACS Catal.* **2016**, 6, 6739–6749.
- [49] K. Osakada, R. Sato, T. Yamamoto, *Organometallics* **1994**, 13, 4645–4647.
- [50] A. Correa, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15974–15975.
- [51] T. Fujihara, K. Nogi, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9106–9109.
- [52] T. León, A. Correa, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1221–1224.
- [53] S. Zhang, W.-Q. Chen, A. Yu, L.-N. He, *ChemCatChem* **2015**, 7, 3972–3977.
- [54] Y. Liu, J. Cornella, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11212–11215.
- [55] M. Börjesson, T. Moragas, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7504–7507.
- [56] F. Rebih, M. Andreini, A. Moncomble, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, M. Durandetti, *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22, 3758–3763.
- [57] K. Nogi, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11618–11623.
- [58] A. Correa, T. León, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1062–1069.
- [59] K. Nogi, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13052–13055.
- [60] T. Moragas, J. Cornella, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17702–17705.
- [61] T. Moragas, M. Gaydou, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5053–5057.
- [62] M. Aresta, C. F. Nobile, V. G. Albano, E. Forni, M. Manassero, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 0, 636–637.
- [63] G. Burkhardt, H. Hoberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 76–76.
- [64] H. Hoberg, Y. Peres, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 771–773.
- [65] S. Saito, S. Nakagawa, T. Koizumi, K. Hirayama, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3975–3978.
- [66] M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2895–2896.
- [67] M. Takimoto, K. Shimizu, M. Mori, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3345–3347.
- [68] Y. Inoue, Y. Itoh, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1977**, 6, 855–856.
- [69] Y. Inoue, Y. Itoh, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1978**, 7, 633–634.
- [70] T. Tsuda, S. Morikawa, R. Sumiya, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3140–3145.
- [71] J. Louie, J. E. Gibby, M. V. Farnworth, T. N. Tekavec, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15188–15189.
- [72] S. Li, W. Yuan, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2578–2582.

- [73] T. Fujihara, T. Xu, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523–527.
- [74] Y. Sasaki, Y. Inoue, H. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *0*, 605–606.
- [75] Y. Inoue, T. Hibi, M. Satake, H. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *0*, 982–982.
- [76] A. Behr, K.-D. Juszak, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255*, 263–268.
- [77] E. Dinjus, W. Leitner, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 43–50.
- [78] J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15254–15255.
- [79] J. Takaya, K. Sasano, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1698–1701.
- [80] M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10008–10009.
- [81] C. M. Williams, J. B. Johnson, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14936–14937.
- [82] E. Shirakawa, D. Ikeda, S. Masui, M. Yoshida, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 272–279.
- [83] M. D. Greenhalgh, S. P. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11900–11903.
- [84] R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675–5732.
- [85] K. Tominaga, Y. Sasaki, M. Kawai, T. Watanabe, M. Saito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *0*, 629–631.
- [86] K. Tominaga, Y. Sasaki, *Catal. Commun.* **2000**, *1*, 1–3.
- [87] Q. Liu, L. Wu, I. Fleischer, D. Selent, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 6888–6894.
- [88] T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12341–12345.
- [89] L. Wu, Q. Liu, I. Fleischer, R. Jackstell, M. Beller, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, DOI 10.1038/ncomms4091.
- [90] S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6989–6992.
- [91] K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11320–11322.
- [92] I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674–8677.
- [93] L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670–8673.
- [94] I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859.
- [95] H. Sugimoto, I. Kawata, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *266*, c44–c46.
- [96] K. Sasano, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954–10957.
- [97] H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251–1253.

- [98] M. L. Lejkowski, R. Lindner, T. Kageyama, G. É. Bódizs, P. N. Plessow, I. B. Müller, A. Schäfer, F. Rominger, P. Hofmann, C. Futter, et al., *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14017–14025.
- [99] N. Huguet, I. Jevtovikj, A. Gordillo, M. L. Lejkowski, R. Lindner, M. Bru, A. Y. Khalimon, F. Rominger, S. A. Schunk, P. Hofmann, et al., *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 16858–16862.
- [100] S. Manzini, A. Cadu, A.-C. Schmidt, N. Huguet, O. Trapp, R. Paciello, T. Schaub, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2269–2274.
- [101] S. Manzini, N. Huguet, O. Trapp, R. A. Paciello, T. Schaub, *Catal. Today* **2017**, *281*, 379–386.
- [102] S. C. E. Stieber, N. Huguet, T. Kageyama, I. Jevtovikj, P. Ariyananda, A. Gordillo, S. A. Schunk, F. Rominger, P. Hofmann, M. Limbach, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10907–10909.
- [103] T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 380.
- [104] T. Tsuda, Y. Chujo, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 963–964.
- [105] Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2091.
- [106] L. J. Goößen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913–2917.
- [107] D. Yu, Y. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20184–20189.
- [108] W.-Z. Zhang, W.-J. Li, X. Zhang, H. Zhou, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748–4751.
- [109] X. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402–2405.
- [110] M. Arndt, E. Risto, T. Krause, L. J. Goößen, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 484–487.
- [111] D. Yu, M. X. Tan, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969–974.
- [112] J. Jover, F. Maseras, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11981–11987.
- [113] C. Liu, Y. Luo, W. Zhang, J. Qu, X. Lu, *Organometallics* **2014**, *33*, 2984–2989.
- [114] C. Das Neves Gomes, O. Jacquet, C. Villiers, P. Thuéry, M. Ephritikhine, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 187–190.
- [115] A. Tlili, E. Blondiaux, X. Frogneux, T. Cantat, *Green Chem.* **2014**, *17*, 157–168.
- [116] P. Haynes, L. H. Slaugh, J. F. Kohnle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 365–368.
- [117] S. Schreiner, J. Y. Yu, L. Vaska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *0*, 602–603.
- [118] P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8851–8852.
- [119] P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 344–355.
- [120] O. Kröcher, R. A. Köppel, A. Baiker, *Chem. Commun.* **1997**, *0*, 453–454.
- [121] L. Schmid, M. Rohr, A. Baiker, *Chem. Commun.* **1999**, *0*, 2303–2304.
- [122] F. Liu, M. B. Abrams, R. T. Baker, W. Tumas, *Chem. Commun.* **2001**, *0*, 433–434.

- [123] Y. Kayaki, Y. Shimokawatoko, T. Ikariya, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 175–179.
- [124] L. Zhang, Z. Han, X. Zhao, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6186–6189.
- [125] C. Federsel, A. Boddien, R. Jackstell, R. Jennerjahn, P. J. Dyson, R. Scopelliti, G. Laurenczy, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9777–9780.
- [126] C. Federsel, C. Ziebart, R. Jackstell, W. Baumann, M. Beller, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 72–75.
- [127] C. Ziebart, C. Federsel, P. Anbarasan, R. Jackstell, W. Baumann, A. Spannenberg, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20701–20704.
- [128] P. Daw, S. Chakraborty, G. Leitus, Y. Diskin-Posner, Y. Ben-David, D. Milstein, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2500–2504.
- [129] O. Jacquet, C. Das Neves Gomes, M. Ephritikhine, T. Cantat, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2934–2937.
- [130] S. V. Gredig, R. A. Koepfel, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *0*, 73–74.
- [131] O. Jacquet, X. Frogneux, C. D. N. Gomes, T. Cantat, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2127–2131.
- [132] Y. Li, X. Fang, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9568–9571.
- [133] E. Blondiaux, J. Pouessel, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12186–12190.
- [134] Y. Li, I. Sorribes, T. Yan, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12156–12160.
- [135] K. Beydoun, T. vom Stein, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9554–9557.
- [136] S. Inoue, H. Koinuma, T. Tsuruta, *J. Polym. Sci. [B]* **1969**, *7*, 287–292.
- [137] S. Inoue, H. Koinuma, T. Tsuruta, *Makromol. Chem.* **1969**, *130*, 210–220.
- [138] M. Kobayashi, S. Inoue, T. Tsuruta, *Macromolecules* **1971**, *4*, 658–659.
- [139] T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1304–1309.
- [140] G. W. Coates, D. R. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6618–6639.
- [141] M. R. Kember, A. Buchard, C. K. Williams, *Chem. Commun.* **2010**, *47*, 141–163.
- [142] S. Klaus, M. W. Lehenmeier, C. E. Anderson, B. Rieger, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1460–1479.
- [143] X.-B. Lu, L. Shi, Y.-M. Wang, R. Zhang, Y.-J. Zhang, X.-J. Peng, Z.-C. Zhang, B. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1664–1674.
- [144] A. Sudo, Y. Morioka, E. Koizumi, F. Sanda, T. Endo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7889–7891.
- [145] M. T. Hancock, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5457–5460.
- [146] A. W. Miller, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2301–2304.

- [147] W.-Z. Zhang, in *Carbon Dioxide Organomet.* (Ed.: X.-B. Lu), Springer International Publishing, Cham, **2015**, pp. 73–99.
- [148] W. Yamada, Y. Sugawara, H. M. Cheng, T. Ikeno, T. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2604–2607.
- [149] S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 786–787.
- [150] M. Yoshida, T. Mizuguchi, K. Shishido, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 15578–15581.
- [151] T. Ishida, S. Kikuchi, T. Tsubo, T. Yamada, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 848–851.
- [152] N. E. Schore, K. P. C. Vollhardt, E. Krahé, Eds., *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [153] A. L. K. Shi Shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034–1057.
- [154] F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 389–394.
- [155] “Thieme Römpp - Neocarzinostatine,”
<https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-14-00731>, heruntergeladen am 08.02.2017.
- [156] P. Y. Bruice, T. Lazar, O. Reiser, *Organische Chemie: Studieren kompakt*, Pearson Studium, München, **2011**.
- [157] M. Baerns, Ed., *Technische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [158] *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Thieme, Stuttgart ; New York, **2000**.
- [159] D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386.
- [160] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [161] S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564.
- [162] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, *2004*, 59–62.
- [163] F. A. Carey, R. J. Sundberg, H. J. Schäfer, *Organische Chemie: ein weiterführendes Lehrbuch*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [164] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- [165] C. Glaser, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422–424.
- [166] W. Reppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *601*, 81–138.
- [167] W. Reppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582*, 1–161.
- [168] W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1–116.
- [169] W. Reppe, Mitarbeitern, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *596*, 1–224.
- [170] W. Reppe, N. V. Kutepow, A. Margin, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 717–723.
- [171] P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, London ; Orlando [Fla.], **1985**.
- [172] S. D. Burke, R. L. Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley,

Chichester, West Sussex, UK ; New York, **1999**.

[173] P. A. Dub, T. Ikariya, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1718–1741.

[174] R. J. Press, K. S. V. Santhanam, M. J. Miri, A. V. Bailey, G. A. Takacs, *Introduction to Hydrogen Technology*, Wiley, **2008**.

[175] “Strategieplattform Power to Gas,” <http://www.powertogas.info/>, heruntergeladen am 31.08.2017.

[176] M. Sterner, I. Stadler, *Energiespeicher: Bedarf, Technologien, Integration*, Springer Vieweg, Berlin, **2014**.

[177] I. Horiuti, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *30*, 1164–1172.

[178] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854–3871.

[179] W. Schrauth, O. Schenck, K. Stickdorn, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1931**, *64*, 1314–1318.

[180] W. Normann, *Angew. Chem.* **1931**, *44*, 714–717.

[181] J. Pritchard, G. A. Filonenko, R. van Putten, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808–3833.

[182] D.-H. He, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 1059–1062.

[183] C. Hiroswa, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6749–6752.

[184] A. Behr, V. A. Brehme, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 525–532.

[185] G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith, R. Whyman, *J. Catal.* **2010**, *269*, 93–102.

[186] G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith, R. Whyman, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 869–883.

[187] J. Pritchard, G. A. Filonenko, R. van Putten, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808–3833.

[188] L. Chen, Y. Zhu, H. Zheng, C. Zhang, Y. Li, *Appl. Catal. Gen.* **2012**, *411*, 95–104.

[189] B. K. Ly, D. P. Minh, C. Pinel, M. Besson, B. Tapin, F. Epron, C. Especel, *Top. Catal.* **2012**, *55*, 466–473.

[190] D. P. Minh, M. Besson, C. Pinel, P. Fuertes, C. Petitjean, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1270–1273.

[191] H. G. Manyar, C. Paun, R. Pilus, D. W. Rooney, J. M. Thompson, C. Hardacre, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6279–6281.

[192] W. Rachmady, M. A. Vannice, *J. Catal.* **2000**, *192*, 322–334.

[193] E. Risto, Dissertation, *Entwicklung effizienter Katalysatorsysteme - C-H-Carboxylierung von Acetylen mit CO₂ und anschließender Hydrierung der Propiolsäure: Ein klimafreundlicher Zugang zu C4-Grundchemikalien*, TU Kaiserslautern, **2016**.

- [194] F. Manjolinho, M. Arndt, K. Gooßen, L. J. Gooßen, *ACS Catal.* **2012**, 2, 2014–2021.
- [195] C. Elschenbroich, *Organometallchemie*, Teubner, Wiesbaden, **2008**.
- [196] E. R. Pérez, R. H. A. Santos, M. T. P. Gambardella, L. G. M. de Macedo, U. P. Rodrigues-Filho, J.-C. Launay, D. W. Franco, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8005–8011.
- [197] E. R. Pérez, M. O. da Silva, V. C. Costa, U. P. Rodrigues-Filho, D. W. Franco, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4091–4093.
- [198] E. Risto, Diplomarbeit, TU Kaiserslautern, **2012**.
- [199] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1019–1028.
- [200] Z. Glasovac, M. Eckert-Maksić, Z. B. Maksić, *New J. Chem.* **2009**, 33, 588–597.
- [201] A. M. Kelly-Rowley, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3438–3447.
- [202] S. P. N. I. I. F. Boogaerts, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8858–8859.
- [203] J. F. Coetzee, G. R. Padmanabhan, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5005–5010.
- [204] 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.
- [205] S.-Y. Pyun, E.-J. Cho, H.-J. Seok, J.-C. Kim, S.-H. Lee, B.-R. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 917–920.
- [206] T. Wendling, Diplomarbeit, TU Kaiserslautern, **2013**.
- [207] K. T. Leffek, P. Pruszyński, K. Thanapaalasingham, *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 590–595.
- [208] “Eintrag zu 1,4-Butandiol in der GESTIS-Stoffdatenbank des IFA,” [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/015800.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/015800.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0), heruntergeladen am 09.10.2017.
- [209] “Global and China 1,4-butanediol (BDO) Industry Report, 2017-2021 : ReportsnReports,” <http://www.reportsnreports.com/reports/1145689-global-and-china-14-butanediol-bdo-industry-report-2017-2021.html>, heruntergeladen am 09.10.2017.
- [210] H.-J. Arpe, *Industrielle organische Chemie: bedeutende Vor- und Zwischenprodukte*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [211] R. Wolfgang, *Technology Entrepreneurship : A Treatise on Entrepreneurs and Entrepreneurship for and in Technology Ventures. Vol 2.*, KIT Scientific Publishing, **2014**.
- [212] M. J. Burk, A. P. Burgard, R. E. Osterhout, J. Sun, *Microorganisms for the Production of 1,4-Butanediol*, **2013**, US20130109069 A1.
- [213] W. Clark, M. Japs, M. J. Burk, *Process of Separating Components of a Fermentation Broth*, **2013**, US8597918 B2.
- [214] H. H. Gunardson, *Industrial Gases in Petrochemical Processing: Chemical Industries*, CRC Press, **1997**.

- [215] A. G. Hiles, M. W. M. Tuck, *Hydrogenation Process*, **1993**, US5254758 A.
- [216] D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4726–4728.
- [217] D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2699–2701.
- [218] P. P. Barve, S. P. Kamble, J. B. Joshi, M. Y. Gupte, B. D. Kulkarni, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 1498–1505.
- [219] *Process for Preparation of Pure Alkyl Esters from Alkali Metal Salt of Carboxylic Acid*, **2012**, US20120296110 A1.
- [220] A. Banerjee, G. R. Dick, T. Yoshino, M. W. Kanan, *Nature* **2016**, *531*, 215–219.
- [221] 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.
- [222] X. Tan, Y. Wang, Y. Liu, F. Wang, L. Shi, K.-H. Lee, Z. Lin, H. Lv, X. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, DOI 10.1021/ol503456j.
- [223] A. G. van Veen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1939**, *58*, 521–527.
- [224] A. Zografos, D. Georgiadis, *Synthesis* **2006**, *19*, 3157–3188.
- [225] C. Li, M. V. Nitka, J. B. Gloer, J. Campbell, C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1302–1306.
- [226] N. G. Clemo, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 585–588.
- [227] K. Umezawa, M. Tachibana, C. Matsui, Y. Takeuchi, E. Suzuki, *HETEROCYCLES* **2008**, *76*, 1561.
- [228] K. Kobayashi, T. Ui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 774a–774a.
- [229] M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams, M. I. Toekes, G. E. Cronheim, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 95–103.
- [230] K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1996**, *49*, 71–75.
- [231] H. Achenbach, G. Wittmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3259–3262.
- [232] T. Hashimoto, M. Suganuma, H. Fujiki, M. Yamada, T. Kohno, X. Asakawa, *Phytomedicine* **2003**, *10*, 309–317.
- [233] Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou, S. Yamanaka, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11399–11404.
- [234] F. Sasse, B. Böhlendorf, M. Herrmann, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Hermann, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1999**, *52*, 721–729.
- [235] K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach, W. Trowitzsch, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1980**, *33*, 1474–1479.
- [236] B. A. Kundim, Y. Itou, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Iizuka, S. Yamanaka, M. Ojika, *J. Antibiot. (Tokyo)* **2003**, *56*, 630–638.
- [237] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438.

- [238] “Thieme RÖMPP Strobilurine,” <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-19-04432>, heruntergeladen am 11.09.2017.
- [239] T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich, G. Schramm, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1977**, *30*, 806–810.
- [240] M. Hofrichter, *Industrial Applications*, Springer Berlin Heidelberg, **2010**.
- [241] 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.
- [242] M. Ojika, Y. Suzuki, A. Tsukamoto, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Yoshimura, S. Yamanaka, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1998**, *51*, 275–281.
- [243] H. Uchiro, K. Nagasawa, T. Kotake, D. Hasegawa, A. Tomita, S. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2821–2824.
- [244] N. Keller, G. Rebmann, V. Keller, *J. Mol. Catal. Chem.* **2010**, *317*, 1–18.
- [245] P. Tundo, M. Selva, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 706–716.
- [246] Environmental Protection Agency, **2009**, (EPA-HQ-OAR-2006-0948), Research Triangle Park, NC 27711.
- [247] B. A. V. Santos, V. M. T. M. Silva, J. M. Loureiro, A. E. Rodrigues, *ChemBioEng Rev.* **2014**, *1*, 214–229.
- [248] B. Yang, D. Wang, H. Lin, J. Sun, X. Wang, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 472–477.
- [249] “Thieme Römpp - Octan-Zahl,” <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-15-00161>, heruntergeladen am 07.08.2017.
- [250] L. J. Karas, J. H. S. Kesling, J. F. J. Liotta, *Dieselmkraftstoff*, **1998**, EP0641854 B1.
- [251] D. M. Dillon, R. Y. Iwamoto, *Hydrocarbon Fuel Composition Containing Carbonate Additive*, **1990**, US4891049 A.
- [252] U. Romano, R. Tesei, G. Cipriani, L. Micucci, *Method for the Preparation of Esters of Carbonic Acid*, **1980**, US4218391.
- [253] U. Romano, R. Tesel, M. M. Mauri, P. Reboria, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1980**, *19*, 396–403.
- [254] K. Nishimura, S. Uchiumi, K. Fujii, K. Nishihira, M. Yamashita, H. Itatani, *Process for Preparing a Diester of Oxalic Acid*, **1980**, US4229589 A.
- [255] H. Miyazaki, Y. Shiomi, S. Fujitus, K. Masunaga, H. Yanagisawa, *Process for the Preparation of Oxalic Acid Diesters*, **1983**, US4384133 A.
- [256] K. C. U. C. F. Nishihira, K. C. U. C. F. Mizutare, S. C. U. C. F. Tanaka, *Process for Preparing Diester of Carbonic Acid*, **1991**, EP0425197 A2.
- [257] M. A. Pacheco, C. L. Marshall, *Energy Fuels* **1997**, *11*, 2–29.
- [258] T. Wendling, E. Risto, B. Erb, L. J. Goößen, *Green Chem.* **2017**, *19*, 643–646.
- [259] *Dictionary of Natural Products on CD-ROM.*, Chapman & Hall, **2005**.

- [260] “Thieme RÖMPP Fettsäuren,” <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-06-00664#0015>, heruntergeladen am 11.09.2017.
- [261] D. Hoorne, D. Chasin, L. Rogiers, in *Pestic. Formul. Appl. Syst. Twelfth Vol.* (Eds.: B. Devisetty, D. Chasin, P. Berger), ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, **1993**, pp. 3-3–19.
- [262] D. H. Hutson, *Metabolic Pathways of Agrochemicals: Herbicides and Plant Growth Regulators*, Royal Society Of Chemistry, **1998**.
- [263] M. Rieger, L. D. Rhein, *Surfactants in Cosmetics, Second Edition*, CRC Press, **1997**.
- [264] H. C. Go, A. L. Branen, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1975**, *52*, 427–429.
- [265] Z. Mao, B. T. Gregg, A. R. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10139–10140.
- [266] K. Matsubara, T. Iura, T. Maki, H. Nagashima, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985–4988.
- [267] N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920–5922.
- [268] N. Sakai, T. Moriya, K. Fujii, T. Konakahara, *Synthesis* **2008**, *2008*, 3533–3536.
- [269] S. Das, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10742–10744.
- [270] Ursula Biermann, J. O. Metzger, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 644–649.
- [271] Y. Li, C. Topf, X. Cui, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5285–5289.
- [272] B. Erb, E. Risto, T. Wendling, L. J. Goößen, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 1442–1448.
- [273] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, **2001**.
- [274] E. Mitscherlich, *Ann. Phys.* **1834**, *107*, 625–631.
- [275] E. Mitscherlich, *Ann. Pharm.* **1834**, *12*, 305–311.
- [276] M. Feldman, J. W. Wheeler, *J. Chem. Educ.* **1967**, *44*, 464.
- [277] G. Yan, M. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2554–2566.
- [278] S. Rozen, M. Carmeli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8118–8119.
- [279] G. K. S. Prakash, M. Etzkorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 26–28.
- [280] S. M. Dirk, E. T. Mickelson, J. C. Henderson, J. M. Tour, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3405–3406.
- [281] H. Firouzabadi, N. I. K. Amani, *Green Chem.* **2001**, *3*, 131–132.
- [282] K. R. Reddy, C. U. Maheswari, M. Venkateshwar, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 93–96.
- [283] P. Tundo, G. Romanelli, P. Vázquez, A. Loris, F. Aricó, *Synlett* **2008**, *2008*, 967–970.
- [284] K. Tani, K. Lukin, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1476–1477.
- [285] V. Fargeas, F. Favresse, D. Mathieu, I. Beaudet, P. Charrue, B. Leuret, M. Piteau, J.-P. Quintard, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1711–1721.
- [286] J. P. Das, P. Sinha, S. Roy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3055–3058.

- [287] S. Saito, Y. Koizumi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4715–4717.
- [288] B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12898–12899.
- [289] P. LaBeaume, M. Placzek, M. Daniels, I. Kendrick, P. Ng, M. McNeel, R. Afroze, A. Alexander, R. Thomas, A. E. Kallmerten, et al., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1906–1909.
- [290] P. J. Amal Joseph, S. Priyadarshini, M. Lakshmi Kantam, H. Maheswaran, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1511–1513.
- [291] Y.-K. Liu, S.-J. Lou, D.-Q. Xu, Z.-Y. Xu, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 13590–13593.
- [292] L. Zhang, Z. Liu, H. Li, G. Fang, B.-D. Barry, T. A. Belay, X. Bi, Q. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6536–6539.
- [293] W. Zhang, S. Lou, Y. Liu, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5932–5948.
- [294] F. Xie, Z. Qi, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11862–11866.
- [295] P. Cotellet, J. Catteau, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4105–4112.
- [296] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
- [297] G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743.
- [298] M. Corbet, F. De Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896–9898.
- [299] N. Chatani, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, 406–416.
- [300] L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043–6046.
- [301] D. Katayev, K. F. Pfister, T. Wendling, L. J. Gooßen, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 9902–9905.
- [302] D. Eppel, Diplomarbeit, TU Kaiserslautern, **2016**.
- [303] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, Amsterdam; London, **2012**.
- [304] F. Pünner, G. Hilt, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3617–3619.
- [305] “SDBSWeb,” : <http://sdfs.db.aist.go.jp> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), heruntergeladen am 13.11.2017.
- [306] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5664–5673.
- [307] Y. J. Cho, Y. N. Lim, W. Yoon, H. Yun, H.-Y. Jang, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1139–1142.
- [308] R. J. Abraham, M. Mobli, *Modelling 1H NMR Spectra of Organic Compounds Theory, Applications and NMR Prediction Software*, Wiley, Chichester, U.K, **2008**.
- [309] W. Pritzkow, V. Voerckel, *J. Für Prakt. Chem.* **1984**, *326*, 572–578.
- [310] L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 2931–2937.
- [311] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913–2917.

- [312] Q.-H. Jin, X.-L. Xin, C.-J. Dong, H.-J. Zhu, *Acta Crystallogr. C* **1998**, *54*, 1087–1089.
- [313] P. F. Barron, L. M. Engelhardt, P. C. Healy, J. D. Kildea, A. H. White, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1829–1834.
- [314] L. J. Goossen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667–2674.
- [315] S. Bhadra, W. I. Dzik, L. J. Goossen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9938–9941.

9 Curriculum Vitae



Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Timo Wendling
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung / Studium

11/2013 – 01/2018 **Promotion**, TU Kaiserslautern und Ruhr-Universität Bochum bei Prof. Dr. L. J. Goßen: „*Stoffliche Nutzung von Kohlenstoffdioxid als C1-Baustein und Einsatz von Wasserstoff als umweltfreundliches Reduktionsmittel für Carbonsäuren*“

09/2013 Studium der Chemie an der TU Kaiserslautern
Diplom; Diplomarbeit bei Prof. Dr. L. J. Goßen: „*Entwicklung einer katalytischen Methode zur Darstellung von Alkoholen aus Alkinen und CO₂*“

10/2010 **Vordiplom**

08/1999 - 03/2008 Herzog-Johann-Gymnasium Simmern/Hunsrück
Abitur

Berufserfahrung

07/2016 - 12/2017 **Ruhr-Universität Bochum**, Fachbereich Chemie und Biochemie
 Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter

11/2013 - 06/2016 **TU Kaiserslautern**, Fachbereich Chemie
 Anstellung als Hilfwissenschaftler

04/2012 - 07/2012 **BASF SE**, Ludwigshafen am Rhein
 Praktikum, Leitstrukturoptimierung von Fungiziden

Stipendien und Auszeichnungen

07/2014 - 04/2016 Stipendium des **Fonds der Chemischen Industrie**

05/2014 - 06/2014 Stipendien der **Stipendienstiftung Rheinland-Pfalz** und der **Deutschen Bundesstiftung Umwelt** (zurückgegeben)

02/2014 **Steinhofer-Preis** des Fachbereichs Chemie, TU Kaiserslautern

11/2013 - 04/2014 **Promotionsstipendium** des Fachbereichs Chemie, TU Kaiserslautern

06/2009 - 04/2017 Stipendiat bei **e-fellows.net**