

Nachhaltige Synthese und Derivatisierung von Carbonsäuren



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

„Doktor der Naturwissenschaften“

genehmigte Dissertation

D 386

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Thilo Krause

angefertigt im Arbeitskreis von

Prof. Dr. L. J. Gooßen

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 10.08.2018

Kaiserslautern, 2018

If you want to go fast, go alone

If you want to go far, go together

-Afrikanisches Sprichwort-

Promotionskommission

Vorsitzender: Prof. Dr. Werner Thiel

Berichterstatter: Prof. Dr. Lukas J. Goßen

Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Sitzmann

Die vorliegende Arbeit wurde im Arbeitskreis von Professor Lukas J. Gooßen im Zeitraum von Oktober 2013 bis Juni 2016 am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern und von Juli 2016 bis Juni 2018 an der Fakultät für Chemie und Biochemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Eidesstattliche Erklärung

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

Kaiserslautern, den _____

Thilo Krause

Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Prof. Dr. Lukas J. Gooßen für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, seine Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen beim Anfertigen dieser Arbeit sowie seine Diskussionsbereitschaft und die Herausforderungen, an denen ich wachsen durfte.

Herrn Prof. Dr. Werner Thiel und Herrn Prof. Dr. Helmut Sitzmann danke ich sehr herzlich für die Bereitschaft die Rollen des Prüfungsvorsitzenden und des Berichterstatters für diese Arbeit übernommen zu haben und die damit verbundenen Mühen.

Frau Dr. Käthe Gooßen danke ich für die Unterstützung beim Überarbeiten der Publikationen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des AK Gooßen, aktuellen wie ehemaligen, für die kollegiale und wertschätzende Atmosphäre, die Hilfsbereitschaft und die Freundschaften, die sich während dieser Zeit ausgebildet haben. Besonders hervorheben möchte ich hier die Damen Dr. Dagmar Hackenberger, Stefania Trita, Valentina Bragoni sowie die Herren Dr. Agostino Biafora, Dr. Bilguun Bayarmagnai, Dr. Christian Matheis, Dr. Eugen Risto und Dr. Matthias Grünberg.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die hilfreichen Verbesserungsvorschläge danke ich Agostino, Christian, Dagmar, Timo und Matthias.

Allen Mitarbeitern der Analytikabteilung des Fachbereichs Chemie, besonders hervorgehoben seien hier Herr Dr. Uwe und Frau Ruth Bergsträßer, danke ich für die hervorragenden und stets zuverlässigen Dienste, ihre Hilfsbereitschaft sowie das Engagement über die normalen Arbeitszeiten hinaus bei Projekten mit besonders hohem Termindruck.

Frau Susanne Zeigner danke ich sehr für ihre Hilfsbereitschaft und die Unterstützung bei allen Problemen, die einem Doktoranden neben der wissenschaftlichen Arbeit zu schaffen machen.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern, möchte ich meine tiefempfundene Dankbarkeit für ihre fortdauernde Motivation und die emotionale wie auch finanzielle Unterstützung während meines Studiums und der Promotion ausdrücken. Weiterhin haben letztere durch das frühe Wecken meines naturwissenschaftlichen Interesses maßgeblichen Anteil daran, dass Sie heute diese Dissertation lesen können.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Johanna für ihre Liebe, Unterstützung, Motivation, Rücksicht und Geduld mit der sie diese Promotion erst ermöglicht hat.

Veröffentlichungen

Viele der in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse wurden bereits in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht und auf internationalen Konferenzen vorgestellt:

1. C. Matheis, M. Wang, T. Krause, L. J. Gooßen, *Synlett* **2015**, 26, 1628-1632: „*Metal-Free Trifluoromethylthiolation of Alkyl Electrophiles via a Cascade of Thiocyanation and Nucleophilic Cyanide-CF₃-Substitution.*“ (Hervorgehoben in *Synform*, **2015**, 09, A122-A124.)
2. T. Krause, S. Baader, B. Erb, L. J. Gooßen, *Nat. Commun.* **2016**, 7, 11732: „*Atom-economic catalytic amide synthesis from amines and carboxylic acids activated in situ with acetylenes.*“
3. C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12270-12273: „*Trifluoromethylthiolation and Trifluoromethylselenolation of α -Diazo Esters Catalyzed by Copper.*“
4. A. Biafora, T. Krause, D. Hackenberger, F. Belitz, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 14972–14975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14752–14755: „*ortho-C–H Arylation of Benzoic Acids with Aryl Bromides and Chlorides Catalyzed by Ruthenium.*“
5. T. Wendling, E. Risto, T. Krause, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 6019–6024: „*Salt-Free Strategy for the Insertion of CO₂ into C-H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes*“

Posterpräsentationen

1. Wissenschaftsforum der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh-WiFo) in Darmstadt, **2013**: „*Ruthenium Catalyzed Activation and Amidation of Carboxylic Acids*“
2. 14th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS) in Louvain-la-Neuve (Belgien), **2014**: „*Ruthenium Catalyzed Activation and Amidation of Carboxylic Acids*“
3. Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS18) in Sitges (Spanien), **2015**: „*Ruthenium Catalyzed Activation and Amidation of Carboxylic Acids*“
4. 11th CaRLa Winter School in Heidelberg, **2018**: „*Salt-Free Strategy for the Insertion of CO₂ into C-H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes*“

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr	FT	Fourier Transformation
Ac	Acetylrest	GC	Gaschromatograph
Alk	Alkylrest	GC-MS	Gaschromatograph mit gekoppeltem Massenspektrometer
aq.	wässrig	Gew.%	Gewichtsprozent
Äquiv.	Äquivalent/e	GtC	Gigatonnen Kohlenstoff
Ar	Arylrest	GtCO ₂	Gigatonnen Kohlendioxid
ATR	attenuated total reflection	h	Stunde/n
BDO	1,4-Butandiol	Hal	Halogenidrest
Bipy	2,2'-Bipyridin	Het	Hetero
Bn	Benzylrest	Hex	Hexylrest
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylrest	HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
b.p.	Siedepunkt	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
BPhen	4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin	HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
calcd.	berechnet	Hz	Hertz
CAS	Chemical Abstract Service	ⁱ Pr	Isopropylrest
Cbz	Benzyloxycarbonylrest	IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)- imidazol-2-ylide
CCS	carbon capture and storage	IR	Infrarot
CCU	carbon capture and utilization	J	Kopplungskonstante
Cy	Cyclohexylrest	[Kat]	Katalysator
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Konz.	Konzentration; konzentriert
DC	Dünnschichtchromatographie	kV	Kilovolt (10 ³ Volt)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	L	allg. neutraler Ligand
DCM	Dichlormethan	LM	Lösungsmittel
dcpe	Bis(dicyclohexylphosphino)ethan	<i>m</i> -	<i>meta</i> -
DG	dirigierende Gruppe	M	Molarität
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	M; [M]	Metall
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	Me	Methylrest
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MeCN	Acetonitril
DMSO	Dimethylsulfoxid	MesCO ₂ H	2,4,6-Trimethylbenzoesäure
DTBP	Di- <i>tert</i> -butylperoxid	min.	mindestens
E; E'	Elektrophil	Min	Minuten
EDG	elektronenschiebende Gruppe	Mio.	Millionen, 10 ⁶
EI	Elektronenstoßionisation	m.p.	Schmelzpunkt
ESI	Elektronensprayionisation	Mrd.	Milliarden, 10 ⁹
Et	Ethylrest	Ms	Methylsulfonylgruppe
<i>et al.</i>	und andere	MS	Massenspektrometrie
EWG	Elektronenziehende Gruppe	MS	Molekularsiebe
Fa.	Firma		
FG	funktionelle Gruppe		

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

MTBD	7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-en	Tf	Trifluormethansulfonyl
N	Normalität	TFA	Trifluoressigsäure
n. a.	nicht verfügbar	THF	Tetrahydrofuran
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butylrest	TLC	Dünnschichtchromatographie
n.d.	nicht detektiert	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
NHC	<i>N</i> -Heterozyklisches Carben	TMS	Trimethylsilyl
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	TMU	1,1,3,3-Tetramethylharnstoff
NMR	Kernresonanzspektroskopie	TOF	turnover frequency
ⁿ Pr	<i>n</i> -Propylrest	TOF	time of flight
Nu	Nukleophil	Tol	Tolylrest
[O]	Oxidant	TON	turnover number
<i>o</i> -	<i>ortho</i> -	Tos	Tosylrest
OAc	Acetoxyrest	vs.	versus
Oct	Octylrest	X	allg. anionischer Ligand
OMe	Methoxyrest	z. B.	zum Beispiel
Ox	Oxidant	δ	chemische Verschiebung
<i>p</i> -	<i>para</i> -		
PC	Propylencarbonat		
<i>p</i> -cym	<i>para</i> -Cymol		
Ph	Phenylrest		
Phen	1,10-Phenanthrolin		
p <i>K</i> _B	Basenkonstante		
p <i>K</i> _S	Säurekonstante		
P(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄)	Tris(4-Fluorophenyl)phosphin		
ppm	parts per million (10 ⁻⁶)		
psi	pound per square inch		
Py	Pyridin		
quant.	quantitativ		
R	organischer Rest		
RT	Raumtemperatur		
RWGS	reverse water-gas-shift reaction		
Sdp.	Siedepunkt		
SET	Einelektronenübertragung		
Smp.	Schmelzpunkt		
t	Zeit		
T	Temperatur		
^t AmOH	<i>tert</i> -Amylalkohol		
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en		
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl		
^t BuCN	<i>tert</i> -Butylnitril		

Nummerierung der Verbindungen

Die vorliegende Dissertation besteht –wie im Kapitel *Struktur der Arbeit* beschrieben– zum Teil aus Originaltexten, in denen die eingesetzten Substrate projektabhängig nummeriert wurden. Diese projektbezogene Nummerierung wurde in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen und in den einzelnen Kapiteln beibehalten. Dadurch kann es vorkommen, dass Verbindungen, die in mehreren Kapiteln vorkommen, dort auch unterschiedliche Nummern besitzen. Zusätzliche Nummerierungen wurden in der vorliegenden Arbeit vermieden und nur an solchen Stellen eingefügt, an denen es dem Leser zum besseren Verständnis dient.

Struktur der Arbeit

Die vorliegende Dissertation wurde teilkumulativ verfasst und besteht aus vier unabhängigen Teilprojekten, deren Ergebnisse –aufgrund der Promotionsform– in fünf englischsprachigen Originaltexten abgebildet werden. Ergänzende deutschsprachige Passagen wurden hinzugefügt, um die einzelnen Teilprojekte thematisch einzuleiten und ergänzende, teilweise nicht veröffentlichte Ergebnisse zu präsentieren.

In der allgemeinen Einleitung werden zunächst die projektübergreifende Themengebiete Nachhaltigkeit, Katalyse sowie die Substanzklasse der Carbonsäuren vorgestellt. Nach der anschließenden allgemeinen Aufgabenstellung werden im Kapitel Ergebnisse und Diskussion nacheinander die vier Teilprojekte thematisch genauer eingeleitet und ein Überblick über die entsprechende Literatur präsentiert, bevor die eigenen Forschungsarbeiten vorgestellt werden. Nach einer Auflistung der einzelnen Co-Autoren mit deren Beiträgen zum Projekt sowie der Genehmigung der Fachzeitschrift zum Nachdruck des Originaltextes, wird dieser im Anschluss daran abgebildet. Zusätzliche deutschsprachige Passagen mit weiterführenden Informationen und teilweise unveröffentlichten Ergebnissen ergänzen die jeweiligen Kapitel inhaltlich und schließen diese ab.

Nach einer Zusammenfassung der Ergebnisse und einem Ausblick für die einzelnen Teilprojekte, werden im experimentellen Teil dieser Dissertation zusätzlich zu einer Übersicht über die verwendeten Analytikverfahren und Instrumente auch die Synthesevorschriften und Charakterisierungen sämtlicher Produkte gezeigt. Dieses Kapitels ist der Konsistenz halber auf Englisch verfasst, da hauptsächlich Material aus den als „*Supporting*“ oder „*Supplementary Information*“ bekannten Teilen der englischsprachigen Originalpublikationen verwendet wurde.

Nach einer gekürzten Version des aktuellen Lebenslaufes schließt das allgemeine Literaturverzeichnis, das sich ergänzend zu den Literaturverzeichnissen der einzelnen Originaltexte versteht, diese Dissertation ab.

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Das Konzept Nachhaltigkeit	3
2.1.1	<i>Kennzahlen für Nachhaltigkeit</i>	5
2.2	Katalyse als Schlüssel für nachhaltige Prozesse	7
2.2.1	<i>Definition, Bedeutung und geschichtliche Entwicklung der Katalyse</i>	7
2.2.2	<i>Kennzahlen und Klassifizierung von Katalysatoren</i>	9
2.3	Carbonsäuren als Substanzklasse	11
2.3.1	<i>Eigenschaften, Vorkommen und Reaktivitäten von Carbonsäuren</i>	11
2.3.2	<i>Darstellung von Carbonsäuren</i>	12
3	Aufgabenstellung	17
4	Ergebnisse und Diskussion	19
4.1	Katalytische Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren	19
4.1.1	<i>Eigenschaften und Verwendung von Amiden</i>	19
4.1.2	<i>Darstellung von Amiden</i>	21
4.1.3	<i>Enolester als Aktivester in der Amidsynthese</i>	24
4.2	Rutheniumkatalysierte <i>ortho</i> -Arylierung von Benzoesäuren	52
4.2.1	<i>Dirigierte C-H-Aktivierung von Aromaten</i>	52
4.2.2	<i>Die Carboxygruppe als dirigierende Gruppe</i>	53
4.2.3	<i>ortho</i> -Arylierung von Benzoesäuren	54
4.2.4	<i>Rutheniumkatalysierte ortho</i> -Arylierung von Benzoesäuren	58
4.3	Trifluormethylthiolierung und –selenolierung	73
4.3.1	<i>Bedeutung fluorierter Verbindungen</i>	73
4.3.2	<i>Einführung von Trifluormethylthiogruppen</i>	74
4.3.3	<i>Trifluormethylthiolierung und –selenolierung von α-Diazoestern</i>	75
4.3.4	<i>Trifluormethylthiolierung von Alkylelektrophilen</i>	82
4.4	Stoffliche Nutzung von Kohlendioxid - Hydroxymethylierung von Alkinen	89
4.4.1	<i>Eigenschaften, Vorkommen und Gewinnung von Kohlendioxid</i>	89
4.4.1	<i>Reaktionskonzepte zur Nutzung von CO₂ als erneuerbare Kohlenstoffquelle</i>	91
4.4.2	<i>Hydroxymethylierung von Alkinen</i>	103

INHALTSVERZEICHNIS

5	Zusammenfassung und Ausblick	141
6	Experimenteller Teil	147
6.1	General analytical methods	147
6.2	General working techniques	148
6.2.1	<i>Reaction set-up</i>	148
6.2.2	<i>Reaction workup</i>	151
6.3	Katalytische Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren	154
6.3.1	<i>General procedures</i>	154
6.3.2	<i>Synthesis and characterization of the products.</i>	155
6.4	Rutheniumkatalysierte <i>ortho</i> -Arylierung von Benzoesäuren	173
6.4.1	<i>Mechanistic control experiments</i>	173
6.4.2	<i>General procedures</i>	173
6.4.3	<i>Synthesis and characterization of the products</i>	175
6.5	Trifluoromethylthiolierung und –selenolierung von α -Diazoestern	186
6.5.1	<i>Mechanistic control experiments</i>	186
6.5.2	<i>General procedures</i>	186
6.5.3	<i>Synthesis and characterization of the starting materials</i>	189
6.5.4	<i>Synthesis and characterization of the products</i>	197
6.6	Trifluoromethylthiolierung von Alkylelektrophilen	212
6.6.1	<i>General procedures</i>	212
6.6.2	<i>Synthesis and characterization of the products</i>	212
6.7	Stoffliche Nutzung von Kohlendioxid - Hydroxymethylierung von Alkinen	220
6.7.1	<i>General procedures</i>	220
6.7.2	<i>Synthesis and characterization of the products</i>	224
7	Literaturverzeichnis	243
8	Curriculum Vitae	256

1 Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden nachhaltige Konzepte zur selektiven C-C, C-N, und C-S Bindungsknüpfung erarbeitet. Der Fokus lag dabei auf der Entwicklung katalytischer und ressourcenschonender Prozesse, die auf leicht zugänglichen und kostengünstigen Startmaterialien beruhen.

Im ersten Teilprojekt gelang es, eine abfallminimierte Eintopfsynthese von Amiden ausgehend von den entsprechenden Ammoniumcarboxylaten und einem niedermolekularen Alkin als Aktivator zu entwickeln. Entscheidend hierbei war die Identifikation eines hochaktiven und -stabilen Rutheniumkatalysators, mit dem die Addition des Carboxylates an das Alkin selbst in Gegenwart von Aminen möglich ist. Eine Aminolyse der intermediär gebildeten Enolester liefert im Anschluss die gewünschten Amide zusammen mit einer niedermolekularen und leicht abtrennbaren Carbonylverbindung als einzigem Nebenprodukt.

In einem weiteren Projekt gelang es eine carboxylatdirigierte *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren mit kostengünstigen und breit verfügbaren Arylhalogeniden zu entwickeln. Der bei diesem Verfahren eingesetzte Rutheniumkatalysator besticht dabei nicht nur durch seine hohe Aktivität, sondern ist im Vergleich zu bisher genutzten Katalysatoren um ein vielfaches günstiger und erlaubt selbst die Umsetzung von unreaktiveren Arylchloriden. Durch Kombination dieser neu entwickelten Methode mit einer Protodecarboxylierung bzw. einer decarboxylierenden Kreuzkupplung konnte weiterhin die Carboxygruppe als Ankerpunkt für weitere Funktionalisierungsschritte genutzt und so deren Überlegenheit im Vergleich zu anderen dirigierenden Gruppen demonstriert werden.

Daneben gelang in einem dritten Teilprojekt, welches zwei thematisch sehr verwandte Unterprojekte umfasst, die Einführung der pharmakologisch bedeutsamen Trifluormethylthiolgruppe in aliphatische Substrate unter Verzicht auf stöchiometrische Mengen an präformierten Metallspezies. Unter Verwendung der lagerstabilen Me_4NSCF_3 Vorstufe, welche aus den kommerziell erhältlichen Reagenzien Me_4NF , elementarem Schwefel und TMS-CF_3 zugänglich ist, konnten α -Diazoester erstmals mit katalytischen Mengen eines Kupfersalzes zu den entsprechenden trifluormethylthiolierten Produkten umgesetzt werden. Zusätzlich hierzu gelang es, über eine indirekte Reaktionsführung aliphatische Kohlenstoffelektrophile, wie Halogenide oder Mesylate, in einer Eintopfreaktion zunächst zu thiocyanieren und anschließend

KURZZUSAMMENFASSUNG

über einen Langlois-Austausch mit kostengünstigem TMS-CF₃ in die entsprechenden trifluormethylthiolierten Spezies umzuwandeln. Beide Verfahren bestehen mit einer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und einer deutlichen Reduktion der gebildeten Abfallmengen im Vergleich zu etablierten Verfahren.

Im letzten Teilprojekt dieser Arbeit konnte eine abfallfreie Hydroxymethylierung terminaler Alkine unter Nutzung von CO₂ als nachhaltigem C1-Baustein realisiert werden. Durch den Einsatz der organischen Base 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin werden Phenylacetylderivate in einem sequentiellen Eintopfverfahren zunächst carboxyliert und im Anschluss daran zu den entsprechenden Alkoholen hydriert, wobei die Base nach der Sequenz wieder freigesetzt und als einziges Nebenprodukt Wasser gebildet wird. Analog dazu gelang es durch die Nutzung von Kaliumphosphat als Base dieses Konzept auch auf die anspruchsvolleren aliphatisch substituierten Alkine zu übertragen. Als Schlüsselschritt dieser Reaktionssequenz gilt eine Veresterung der intermediär gebildeten Kaliumcarboxylate in Methanol unter CO₂ Druck. Das zusammen mit dem Produkt gebildete Basengemisch aus Kaliumhydrogencarbonat und Dikaliumhydrogenphosphat kann anschließend durch thermische Behandlung wieder in Wasser, Kohlendioxid und die eingesetzte Base Kaliumphosphat umgewandelt werden, sodass in der Gesamtsequenz lediglich Wasser als Nebenprodukt anfällt.

2 Einleitung

2.1 Das Konzept Nachhaltigkeit

Der Begriff der Nachhaltigkeit wurde erstmals im 18. Jahrhundert in einem Beitrag von Hans Carl von Carlowitz zum Thema nachhaltige (damals „*nachhaltende*“) Forstwirtschaft erwähnt, in dem es wörtlich heißt: „*Wird derhalben die größte Kunst, Wissenschaft, Fleiß, und Einrichtung hiesiger Lande darinnen beruhen, wie eine sothane Conservation und Anbau des Holzes anzustellen, daß es eine continuirliche beständige und nachhaltige Nutzung gebe, weiln es eine unentbehrliche Sache ist, ohnewelche das Land in seinem Esse nicht bleiben mag*“.^[1] Eine moderne Definition lieferte 1987 die Weltkommission für Umwelt und Entwicklung (*World Commission on Environment and Development, WCED*) in dem sogenannten *Brundtland Report*, in dem Nachhaltigkeit als Entwicklung „*welche die Bedürfnisse der gegenwärtigen Generation befriedigt, ohne die Fähigkeit zukünftiger Generationen zu gefährden, ihre eigenen Bedürfnisse zu befriedigen und ihren Lebensstil zu wählen*“ definiert wurde.^[2] Dieser Bericht wurde damals als erstes ganzheitliches Konzept für nachhaltige Entwicklung verstanden und löste eine Diskussion über die Herangehensweise an globale Probleme wie Umweltverschmutzung, das Bevölkerungswachstum in Schwellen und dritte-Welt-Ländern sowie die Erosion oder Desertifikation aus.^[3]

Auch in der modernen chemischen Forschung kommt dem Thema Nachhaltigkeit eine besonders tragende Rolle zu. Viele wissenschaftliche Fachgruppen, wie z.B. die *FG Nachhaltige Chemie* der *Gesellschaft Deutscher Chemiker* oder das *Green Chemistry Institute* der *American Chemical Society* beschäftigen sich mit einer Vielzahl von nachhaltigen Lösungsansätzen für aktuelle Problemstellungen, u.a. der Verringerung des Energie- und Rohstoffbedarfs bei chemischen Prozessen, der Nutzbarmachung von bisherigen Abfallprodukten wie beispielsweise CO₂ oder der Erschließung nachwachsender Rohstoffe als Alternative für fossile Ressourcen.^[4] Ein wichtiger Ansatzpunkt hierbei ist das Erfassen einer chemischen Umsetzung als Ganzes, inklusive der Eduktbeschaffung, Produktaufreinigung und Abfallentsorgung sowie das Erkennen von Optimierungspotentialen, die sich daraus ergeben. Für eine diversifizierte und breit anwendbare Strategie zur Implementierung des Nachhaltigkeitsgedanken, entwickelten Warner und Anastas 1998 eine Liste mit 12 Leitprinzipien der *Grünen Chemie*, die ideale Bedingungen für chemische Prozesse definieren.^[5] Diese Prinzipien sind in folgender Liste aufgeführt.

EINLEITUNG

1. **Umweltverschmutzung vermeiden, statt darauf zu reagieren:** Chemische Synthesen, Prozesse und Reaktoren so gestalten, dass Verschmutzungen minimiert werden.
2. **Atomökonomie maximieren:** Chemische Synthesen und Prozesse so gestalten und nutzen, dass möglichst viele Atome der Ausgangsreagenzien im Produkt eingebaut werden und möglichst keine ungewünschten Stoffe entstehen.
3. **Gefährdung senken:** Wenn möglich ungefährlichere Stoffe nutzen, von denen keine Gefahr für Mensch und Umwelt ausgeht.
4. **Sicherere chemische Produkte:** Die Entwicklung von gleichwertigen, weniger gefährlichen Materialien.
5. **Lösungsmittel und Hilfsstoffe anpassen:** Falls möglich soll der Einsatz minimiert, in jedem Fall aber die dadurch entstehenden Gefährdungen eliminiert werden.
6. **Erhöhung der Energieeffizienz:** Minimierung von Energieverbrauch, wenn möglich Reaktionen bei Raumtemperatur/Umgebungsdruck durchführen.
7. **Nutzung erneuerbarer Rohstoffe:** Wann immer diese als Ersatz für begrenzt verfügbare Stoffe nutzbar sind.
8. **Vermeidung von Zwischenstufen in chemischen Prozessen:** Der Einsatz von Schutz- und Abgangsgruppen sowie die Isolierung von Zwischenstufen soll möglichst umgangen werden.
9. **Nutzung von Katalysatoren:** Wenn möglich sind katalytische Prozesse dem Einsatz von stöchiometrischen Reagenzien vorzuziehen.
10. **Abbaubarkeit sicherstellen:** Chemische Produkte sollten nach Ende ihres Produktlebenszyklus oder nach Freisetzung in die Umwelt biologisch abbaubar sein ohne der Umwelt zu schaden.
11. **Echtzeitüberwachung etablieren:** Kontrolle und Steuerung aller Vorgänge, um direkt auf unerwartete Freisetzungen und Verunreinigungen reagieren zu können.
12. **Risiko minimieren:** Allgemeiner Einsatz weniger gefährlicher Substrate, um Unfälle zu vermeiden.

Aus einem rein ökologischen Blickwinkel betrachtet bilden diese Punkte das Idealbild einer chemischen Transformation ab. Für wirtschaftlich denkende Unternehmen müssen zusätzlich allerdings auch ökonomische (Kosten/Nutzen-Rechnung) oder politische Faktoren

(Vorgaben/Auflagen) abgewogen werden, welche häufig die Umsetzung der Nachhaltigkeitsleitlinien einschränken oder sogar komplett verhindern.

Um Forscher für ihre Beiträge zur Entwicklung nachhaltiger Verfahren zu ehren, wurden in den vergangenen Jahrzehnten auch zahlreiche Auszeichnungen wie der *Wöhler Preis für Nachhaltige Chemie* der *Gesellschaft Deutscher Chemiker*,^[6] der *Green Chemistry Award* der *Royal Chemical Society*^[7] oder der *European Sustainable Chemistry Award* der *European Association for Chemical and Molecular Science* ins Leben gerufen.^[8] Diese belegen die gesteigerte Wahrnehmung der Problematik und den Bedarf an nachhaltigen Verfahren.

2.1.1 Kennzahlen für Nachhaltigkeit

Die in Kapitel 2.1 abgebildeten Prinzipien der *Grünen Chemie* ergeben sich teilweise nur aus relativen Bewertungen für chemische Transformationen. Einige Punkte können jedoch durch definierte Kennzahlen, wie z.B. der Atomökonomie,^[9,10] dem E-Faktor (*Environmental-Faktor*)^[11] oder der EMY (*Effektive Massenausbeute*)^[12] quantifiziert werden und erlauben einen Vergleich verschiedener Prozesse anhand messbarer oder berechenbarer Größen.

Neben der Ausbeute einer Reaktion, die in erheblichem Maße ihre Effizienz definiert, wurde zu Beginn der 1990er Jahre der Begriff der Atomökonomie (*atom economy*) geprägt. Dieser ist definiert durch die Masse der gebildeten Produkte dividiert durch die Masse der eingesetzten Edukte und ist ein erster Anhaltspunkt für eine quantitative Bewertung chemischer Transformationen hinsichtlich ihrer Nachhaltigkeit. Da in dieser Gleichung jedoch keine weiteren Faktoren wie gebildete Abfallmengen oder eingesetzte Additive einbezogen werden, stellt sie im Grunde nur den prozentualen Wert der in die Produkte eingebauten Startmaterialien dar.

$$\text{Atomökonomie} = \frac{m(\text{Produkt})}{m(\text{Edukte})} \cdot 100\%$$

Eine 100-prozentige und damit maximal gute Atomökonomie liegt beispielsweise bei (Zyklus)Additionen, Umlagerungen oder Isomerisierungen vor, wohingegen besonders Substitutionen oder Eliminierungen relativ schlechte Werte erreichen, selbst wenn als einziges Nebenprodukt Wasser entsteht.

Eine weitere, ebenfalls Anfang der 1990er Jahre eingeführte Einheit zur Quantifizierung der Umweltbelastung ist der *E-* oder *Environmental Faktor*.^[13] Dieser setzt sich aus dem Quotienten

EINLEITUNG

der Masse aller gebildeten Abfallprodukte und der Masse der gebildeten Produkte zusammen. Hierbei werden im Gegensatz zur *Atomökonomie* auch die nach der Reaktion als Abfall vorliegenden Mengen an Lösungsmitteln, Additiven und Schutzgruppen gezählt.

$$E - Faktor = \frac{m(\text{Abfall})}{m(\text{Produkte})}$$

Der E-Faktor berücksichtigt zwar nicht die mögliche Rezyklierbarkeit von Lösemitteln oder Katalysatoren, gibt jedoch eine deutlich detailliertere Information über den ökologischen Fußabdruck einer Reaktion. Er lässt allerdings auch Raum für Interpretationen und Kontroversen beispielsweise durch das Ausklammern des an sich toxikologisch unbedenklichen Abfallproduktes Wasser aus der Gleichung,^[14] selbst wenn in diesem toxikologisch bedenkliche Abfälle gelöst vorliegen. Vor einer einfachen und kostengünstigen Entsorgung, wie es bei dieser Berechnung suggeriert wird, wäre jedoch eine aufwendige Aufbereitung geschaltet, was wiederum zusätzliche Kosten und Umweltbelastungen verursachen würde. Diese Belastungen werden in einer reinen *E-Faktor*-Rechnung nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund wurde nachträglich in einer überarbeiteten Version postuliert, dass die entsprechenden Abfälle vor ihrer Summierung mit einem stoffspezifischen Umweltquotienten Q multipliziert werden sollten, der eine Aussage über die Bedenklichkeit eines Abfallproduktes ermöglicht.

Eine ähnliche Herangehensweise an das Problem unterschiedlich umweltschädigender Abfallstoffe beschrieben Hudlicky *et.al.* mit ihrer *Effektiven Massenausbeute* (*EMY*, *effective mass yield*). Bei der Definition dieser Kennziffer verzichteten die Autoren auf eine Berücksichtigung aller „*unschädlichen*“ („*nonhazardous*“) Substanzen, die im Laufe einer Reaktion zum Einsatz kommen.

$$EMY = \frac{m(\text{Produkte})}{m(\text{"non - benign" - Reagenzien})} \cdot 100\%$$

Anders als beim *E-Faktor* dienen bei dieser Betrachtung die eingesetzten Reagenzien und nicht die gebildeten Abfallmengen als Referenz zur gebildeten Produktmenge. Auch hier gilt, dass die vorangestellte Bewertung, ob ein Stoff umweltbelastend ist oder nicht, in hohem Maße vom Blickwinkel des Betrachters abhängt. So wertete Hudlicky in diesem Kontext einige eingesetzte Reagenzien, unter ihnen auch Methanol, aufgrund ihrer „*Ungiftigkeit in der Umwelt*“ als unbedenklich.^[12]

Neben diesen drei exemplarisch abgebildeten Kennzahlen, existieren weitere, teilweise sehr spezifische Indizes für die Kennzeichnung und Bewertung der Nachhaltigkeit von Reaktionen. Diese wurden häufig speziell für einzelne Umsetzungen entwickelt und sind daher begrenzt anwendbar. Generell gilt, dass eine Kennzahl umso genauer wird, je detaillierter und komplizierter sie gestaltet ist, was gleichzeitig deren Praktikabilität einschränkt. Weiterhin führt der Interpretationsspielraum beispielsweise beim *EQ-Faktor* dazu, dass gleiche Substrate hinsichtlich ihrer toxikologischen und ökologischen Bedenklichkeit unterschiedlich bewertet werden können.

2.2 Katalyse als Schlüssel für nachhaltige Prozesse

2.2.1 Definition, Bedeutung und geschichtliche Entwicklung der Katalyse

Eine der in Kapitel 2.1 abgebildeten „12 Leitprinzipien der *Grünen Chemie*“ empfiehlt den bevorzugten Einsatz katalytischer Verfahren gegenüber konventioneller, unter Verwendung stöchiometrischer Hilfsstoffe durchgeführter „Lehrbuchchemie“. Der Begriff Katalyse wurde erstmals im 19. Jahrhundert von Jöns J. Berzelius definiert.^[15] Er erkannte die Analogie in verschiedenen zeitgenössischen Veröffentlichungen, in denen ein Hilfsstoff eine Reaktion zwar beschleunigt, selbst aber nicht verbraucht wird. Im späteren Verlauf definierte Friedrich Wilhelm Ostwald schließlich die Eigenschaften eines Katalysators als Substanz, die die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht, ohne selbst verbraucht zu werden oder die Lage des thermodynamischen Gleichgewichtes einer Reaktion zu verändern.^[16] Diese Definition ist bis heute gültig und wurde im Jahr 1909 zusammen mit seinen Arbeiten über Gleichgewichtsverhältnisse und Reaktionskinetiken mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.^[17,18] In diesem Kontext wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts einige der wohl bedeutendsten katalytischen Prozesse entwickelt, die auch heute noch Anwendung finden. Hier beispielhaft zu nennen wären die Synthese von Ammoniak aus Stick- und Wasserstoff (Haber-Bosch-Verfahren),^[19] die Oxidation von Ammoniak zu Salpetersäure (Ostwaldverfahren)^[20] oder die Herstellung von langkettigen Alkanen und Alkenen aus Synthesegas (Fischer-Tropsch-Synthese).^[21] Alle drei Prozesse hatten neben der auch heute noch aktuellen Relevanz bei der Dünger und Treibstoffproduktion auch erheblichen Einfluss auf die geschichtliche Entwicklung im 20. Jahrhundert, da sie gerade für das Deutsche Reich in Kriegszeiten den Zugang zu Spreng- (Ammoniumnitrat) und Treibstoffen (Kogasin – **Kohle-Gas-Benzin**) bei fehlendem Zugang zu Salpeter- oder Erdölquellen garantierten.

EINLEITUNG

Heutzutage ist eine Vielzahl an Katalysatoren bekannt, deren Aufbau, Struktur und Wirkprinzip extrem unterschiedlich sein können. Von katalytisch aktiven Elementarteilchen wie dem Elektron^[22] oder dem (solvatisierten) Proton^[23] über Chloratome,^[24] gasförmiges NO_2 ^[25] oder metalldotierten Kohlenstoff^[23] bis hin zu Übergangsmetallkomplexen,^[26] Zeolithen^[27] oder Enzymen^[28] ist die Bandbreite der Katalysatoren scheinbar unbegrenzt. Dabei ist das generelle Wirkprinzip auf mikroskopischer Ebene immer gleich: Durch Wechselwirkung mit den Reaktanden entsteht ein Katalysator-Substrat-Komplexes, dessen Bildung eine geringere Aktivierungsenergie benötigt als die des Übergangszustandes der unkatalysierten Reaktion und dessen Zerfall im weiteren Reaktionsverlauf das gewünschte Produkt liefert (siehe Abbildung 1). Durch Eröffnung dieses alternativen Reaktionspfades kann ein Katalysator Einfluss auf die Kinetik einer Reaktion nehmen, nicht aber auf dessen thermodynamisches Gleichgewicht, was makroskopisch betrachtet bedeutet, dass er die Ausbeute einer Reaktion nicht erhöht, wohl aber die Geschwindigkeit in der diese erreicht wird. Neben diesem Effekt ermöglichen Katalysatoren häufig auch eine selektivere Reaktionsführungen hin zur bevorzugten Bildung eines spezifischen von mehreren möglichen Produkten.^[29]

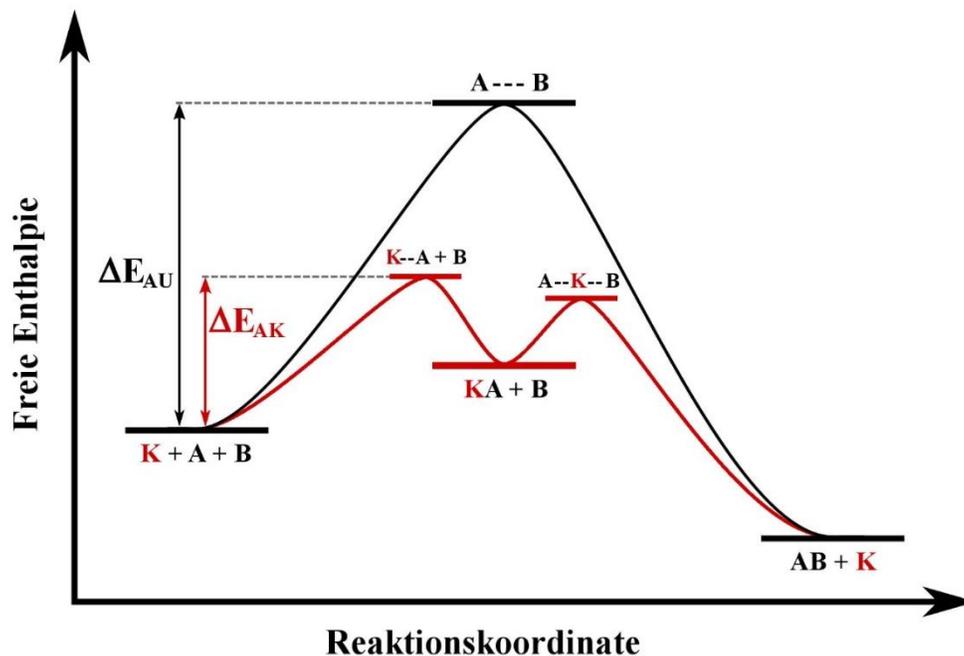


Abbildung 1. Vergleich der Energiediagramme einer unkatalysierten (schwarz) und einer katalysierten Reaktion (rot); ΔE_{AU} = Aktivierungsenergie der unkatalysierten Reaktion, ΔE_{AK} = Aktivierungsenergie der katalysierten Reaktion.

Aufgrund dieser Eigenschaften spielen Katalysatoren in der chemischen Industrie eine entscheidende Rolle. Schätzungen gehen davon aus, dass 90% aller chemischen Produktionsprozesse katalysiert ablaufen, wobei eine Vielzahl weiterer, nicht als solche spezifizierter Umwandlungen wie z.B. die Entschwefelung von Treibstoffen oder die Abgasaufbereitung in Kraftfahrzeugen, auf katalytischen Prozessen beruhen.^[30] In lebenden Organismen laufen sämtliche Stoffwechselprozesse biokatalysiert ab und an der Schnittstelle dieser beiden Bereiche ist, gerade im Hinblick auf die Implementierung nachwachsender Rohstoffe in die chemische Wertschöpfungskette, das Feld der Biokatalyse ein stetig wachsender Zukunftsmarkt.

2.2.2 Kennzahlen und Klassifizierung von Katalysatoren

Um die Effizienz und Aktivität von Katalysatoren zu beschreiben, werden die englischen Begriffe *turnover number* (TON, Anzahl der Umsetzungen pro Katalysatoreinheit) und *turnover frequency* (TOF, Anzahl der Umsetzungen pro Katalysatoreinheit und Zeit) genutzt. Nach der Definition eines Katalysators könnte dessen TON theoretisch unendlich hoch sein, da er bei der Reaktion selbst nicht verbraucht wird. Unter realen Bedingungen werden Katalysatoren jedoch häufig durch Verunreinigungen in den Edukten vergiftet, durch mechanischen Abrieb zerstört oder durch andere Prozesse deaktiviert, was zu einer unvermeidbaren Limitierung der TON führt. Dennoch lässt dieser Wert Rückschlüsse auf die Beständigkeit eines Katalysators und damit dessen Kosteneffizienz zu. Da in industriellen Prozessen allerdings häufig auch die Raum-Zeit-Ausbeute (*engl. space-time-yield*) eine wichtige Größe für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit einer Produktionsanlage ist, und diese besonders von der TOF abhängt, sollte auch diese bei der Wahl eines geeigneten Katalysators beachtet werden. In den meisten industriellen Verfahren liegt die TOF zwischen 10^{-2} und 10^2 s^{-1} , während sie bei enzymkatalysierten Verfahren bis zu 10^6 s^{-1} erreichen kann.^[15,31,32]

Katalytische Reaktionen lassen sich allgemein nach der Phasenzugehörigkeit von Reaktanden und Katalysator klassifizieren: Liegen beide in derselben Phase vor, so bezeichnet man eine Reaktion als homogen katalysiert und den Katalysator analog als homogenen Katalysator. Beispiele hierfür sind das Bleikammerverfahren, in dem gasförmiges NO_2 die Oxidation von SO_2 zu H_2SO_4 katalysiert, ehe das gebildete Stickstoffmonoxid durch Luftsauerstoff wieder in den aktiven Katalysator überführt wird.^[25] Als Pendant hierzu sind heterogen katalysierte Reaktionen solche,

EINLEITUNG

in denen die Phasen von Reaktanden und Katalysator unterschiedlich sind, wie beispielsweise die Nutzung von palladiumdotiertem Kohlenstoff für die Hydrierung von Olefinen.^[23] Während heterogene Katalysatoren aufgrund ihrer leichten Abtrennbarkeit vom Reaktionsgemisch besonders für großtechnische Reaktionen von Interesse sind, bieten die nur schwer rezyklierbaren homogenen Katalysatoren den Vorteil, dass sie durch mildere Reaktionsparameter wie Temperatur und Druck sowie die Möglichkeit zur Optimierung mittels Einsatz verschiedenster Liganden häufig gesteigerte Selektivitäten aufweisen.^[26]

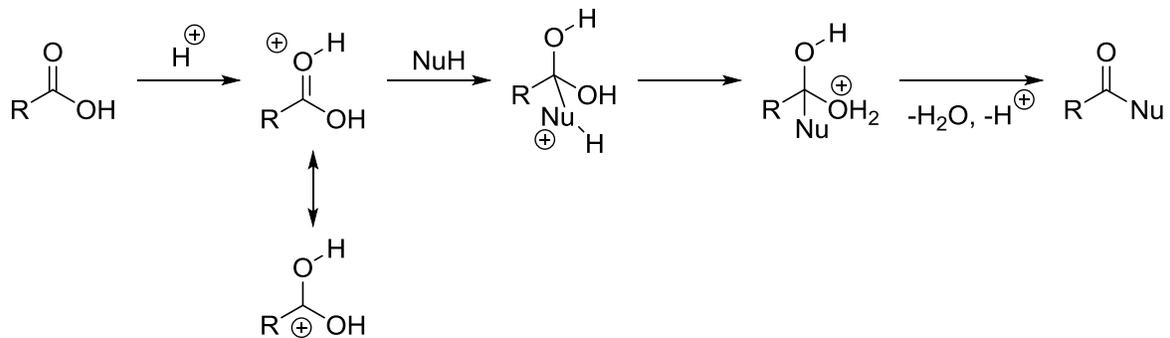
Daneben zählen die Phasentransferkatalyse, bei der Reaktanden aus unterschiedlichen, meist flüssigen Phasen durch den Katalysator zusammengeführt werden sowie die Biokatalyse, die in biochemischen Prozessen auftritt als weitere Kategorien, auf die wegen fehlendem thematischen Bezug zu dieser Arbeit allerdings nicht näher eingegangen werden soll.

2.3 Carbonsäuren als Substanzklasse

Die in dieser Dissertation zusammengefassten Arbeiten beschäftigen sich hauptsächlich mit der Synthese von Carbonsäuren und deren Umsetzung in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen. In diesem Kapitel soll daher allgemein auf diese Substanzklasse eingegangen werden.

2.3.1 Eigenschaften, Vorkommen und Reaktivitäten von Carbonsäuren

Carbonsäuren beinhalten als funktionelle Gruppe die Carboxygruppe, welche sich in eine **Carbonyl-** (CO) und eine daran gebundene **Hydroxy-**Gruppe (OH) aufteilen lässt. Durch die elektronenziehenden Einflüsse der Sauerstoffatome ist die OH Bindung stark polarisiert. Eine Abstraktion des Protons ist unter Ausbildung des mesomeriestabilisierten Carboxylat-Anions möglich, wobei der pK_s -Wert der entsprechenden Säure durch die (de)stabilisierenden elektronischen Eigenschaften des organischen Restes (*via* elektronenziehender/-schiebender Effekte) beeinflusst wird und um mehrere Größenordnungen variieren kann. Unter stark sauren Bedingungen fungiert der Carbonyl-Sauerstoff als Protonenakzeptor, wodurch am Carbonyl-Kohlenstoff ein nukleophiler Angriff möglich wird und in einem Additions/Eliminierungs-Mechanismus die entsprechenden Carbonsäurederivate gebildet werden.^[33,34]



Schema 1. Additions/Eliminierungsmechanismus bei der Derivatisierung von Carbonsäuren.

Als Naturstoffe sind Carbonsäuren und ihre Derivate weit verbreitet. Neben den prominentesten Vertretern, die meist durch das Tragen von Trivialnamen ihre Herkunft offenbaren (z.B. Ameisen-, Essig- oder Buttersäure), gibt es eine große Vielzahl an natürlich vorkommenden Stoffen, die teilweise als Carbonsäurederivate oder als multifunktionelle Moleküle mit mindestens einer Carboxygruppe vorliegen. Namhafte Substrate sind hier beispielsweise Triglyceride, die aus natürlichen Ölen gewonnen werden können und aus drei langkettigen Fettsäuren und dem

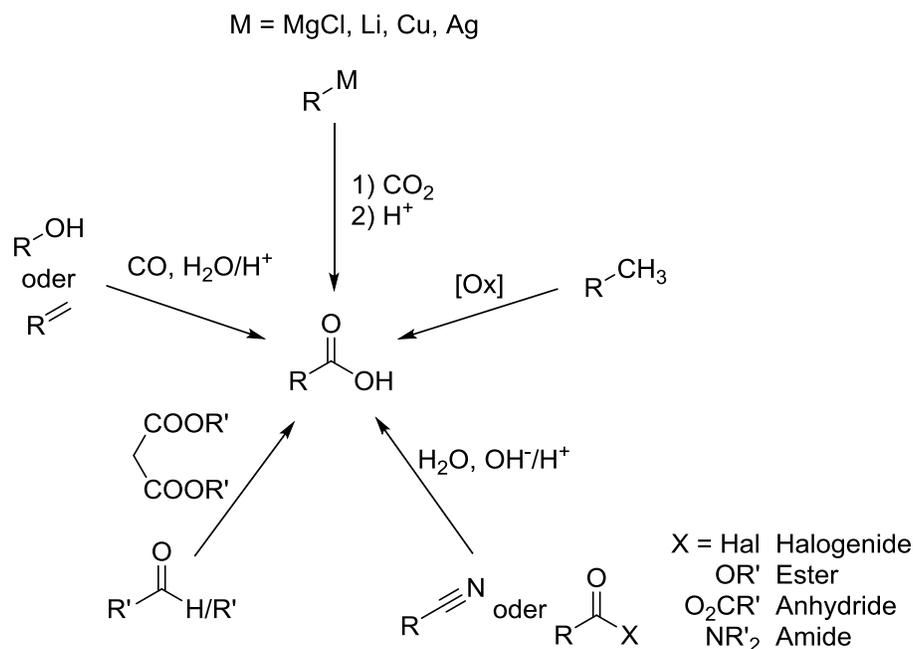
EINLEITUNG

verbindenden dreiwertigen Alkohol Glycerin bestehen oder Aminosäuren, die neben der Carboxy- auch eine Aminogruppe besitzen und als Proteinbaustein die Basis des Lebens bilden.^[35]

Neben einer Fülle an weiteren, hauptsächlich aliphatischen Substanzen, haben Arylcarbonsäuren als aromatische Vertreter der Carbonsäuren eine besondere Stellung in der modernen chemischen Forschung. Die unsubstituierte Benzoesäure kommt in Früchten wie beispielsweise Pflaumen oder Heidelbeeren sowie dem Harz von Storaxbäumen vor. Ihre fungiziden Eigenschaft machen sie als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie interessant.^[36] Sie dient weiterhin als Baustein zur Synthese höhermolekularer Substanzen, wie beispielsweise von Biarylen, die besonders in der Wirkstoffforschung von gesteigertem Interesse sind.^[37]

2.3.2 Darstellung von Carbonsäuren

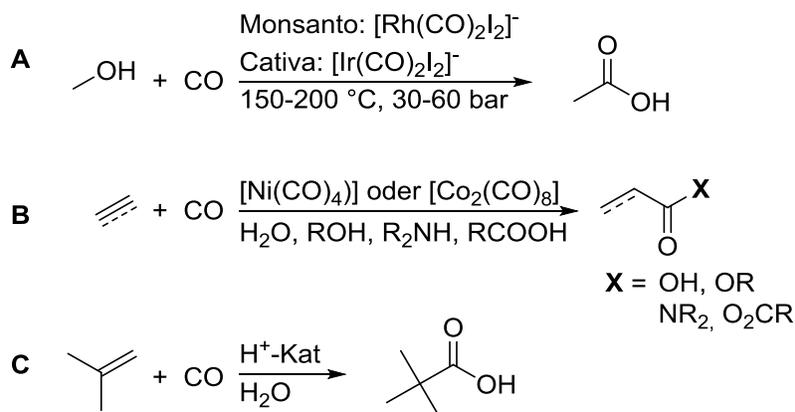
Entsprechend ihrer großen Bedeutung wurden im Laufe der Zeit zahlreiche Methoden zur Synthese von Carbonsäuren entwickelt. Die dabei eingesetzten Verfahren sind in Schema 2 abgebildet und sollen im Nachfolgenden genauer diskutiert werden.



Schema 2. Traditionelle Verfahren zur Synthese von Carbonsäuren.

Obwohl der Einsatz von Kohlenmonoxid aufgrund seiner Toxizität in chemischen Laboren bedenklich ist,^[38] wird das sowohl aus regenerativen als auch aus fossilen Quellen zugängliche Gas in großtechnischen Verfahren als Ausgangsstoff genutzt.^[39,40] So kommt es auch bei der

Synthese von Carbonsäuren zum Einsatz: unter Verwendung eines Rhodium- (*Monsanto-Prozess*) oder Iridiumkatalysators (*Cativa-Prozess*) wird Methanol mit Kohlenmonoxid zu Essigsäure umgesetzt (siehe Schema 3, **A**). Weiterhin ist durch Carbonylierung von Ethen bzw. Ethin an einem Nickel- oder Cobaltkatalysator mit unterschiedlichen Abfangreagenzien die Darstellung von Propan- bzw. Acrylsäure und deren Derivaten möglich (*Reppe Verfahren*, Schema 3, **B**)^[41] Bei der schwefelsäurekatalysierten *Koch-Carbonylierung* von tertiären Alkenen wird durch Ausbildung eines tertiären Carbeniumions und anschließender Carbonylierung die Synthese von Pivalinsäure und deren Derivaten möglich (siehe Schema 3, **C**).^[42]

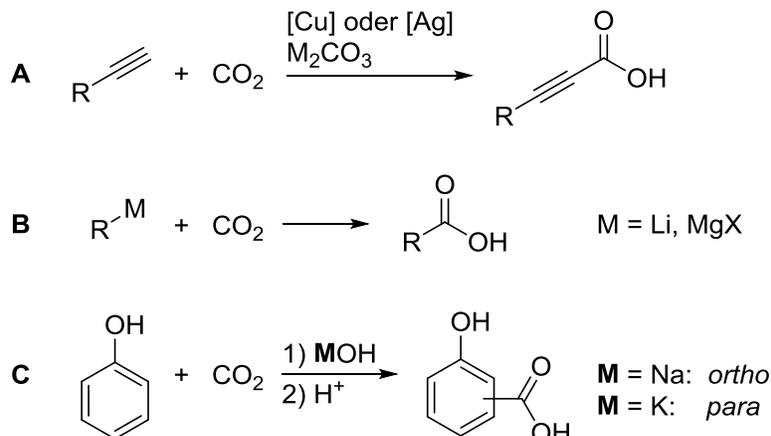


Schema 3. Zugang zu Carbonsäuren über Carbonylierungsreaktionen.

Die Verwendung von Kohlendioxid als Carboxylquelle ist ebenfalls eine Möglichkeit zur Synthese von Carbonsäuren. Neben der Carboxylierung von Metallorganen wie Grignard- oder Lithiumverbindungen (siehe Schema 4, **B**)^[43] ist besonders der Einsatz von Alkinen in Verbindung mit Münzmetallkatalysatoren und Carbonatbasen zu nennen, der in Kapitel 4.3 näher beschrieben wird (siehe Schema 4, **A**).^[35,44] Diese Verfahren sind allerdings aufgrund der enormen Salzabfälle und der teilweise genutzten Organometallverbindungen auf die Anwendung im Labormaßstab limitiert. Im Gegensatz dazu ist die Umsetzung von Alkaliphenolaten mit Kohlendioxid zur Synthese von Hydroxybenzoesäuren ein großtechnisch genutztes Verfahren.^[45] Bei Verwendung von Kaliumphenolat wird dabei über eine nukleophile Substitution selektiv *para*-Hydroxybenzoesäure gebildet, während Natriumphenolat das *ortho*-Isomer, besser bekannt als Salicylsäure, liefert (siehe Schema 4, **C**). Der Nachteil der kohlendioxidbasierten Verfahren beruht hauptsächlich auf der –im Vergleich zu Kohlenmonoxid– ungünstigen positiven Polarisierung des

EINLEITUNG

Kohlenstoffatoms, was zur Folge hat, dass nukleophile Reaktionspartner benötigt werden. Diese sind aufwendiger herzustellen und sensitiver in der Handhabung als elektrophile Alternativen.

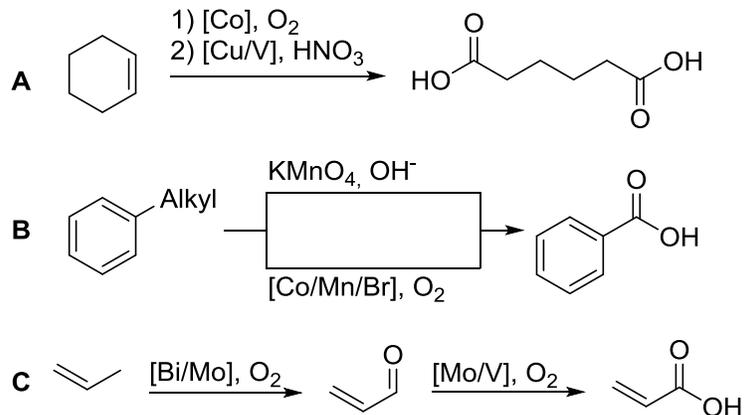


Schema 4. Zugang zu Carbonsäuren über Carboxylierungsreaktionen.

Durch die Wahl geeigneter Oxidationsmittel und -katalysatoren sind Carbonsäuren auch ausgehend von aliphatischen Verbindungen zugänglich. Als einer der bekanntesten großtechnischen Prozesse ist hier die Synthese des Nylonbestandteils Adipinsäure ausgehend von Cyclohexen zu nennen (siehe Schema 5, **A**).^[40] Dabei wird zunächst durch Oxidation mit Luftsauerstoff an einem Cobaltkatalysator das Startmaterial in eine Mischung aus Cyclohexanon und Cyclohexanol umgesetzt, das im weiteren Verlauf der Reaktion durch einen Kupfer- oder Vanadiumkatalysator mit Salpetersäure zur Disäure oxidiert wird.

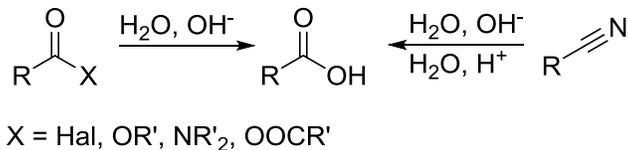
Als weiterer bedeutender oxidativer Prozess ist die Seitenkettenoxidation von Alkylbenzolen zu nennen. Neben dem Einsatz von Kaliumpermanganat im Labormaßstab, ist auch die Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel unter Zuhilfenahme eines Cobalt/Mangan/Bromid-Katalysators möglich. Mit dieser Methode lässt sich neben Benzoesäure aus Toluol auch (Tere)Phthalsäure aus *para*- bzw. *ortho*-Xylol herstellen (*Amoco Prozess*, Schema 5, **B**).^[46,47]

Die Oxidation von Propen hat die weiter oben beschriebene Carbonylierung von Acetylen als Stand der Technik bei der Acrylsäuresynthese abgelöst.^[23] Bei diesem zweistufigen Prozess wird zunächst das Startmaterial an einem Bismut-Molybdänkatalysator zu Acrolein oxidiert, welches im zweiten Schritt mit einem Molybdän-Vanadiumkatalysator zum gewünschten Produkt umgesetzt wird (siehe Schema 5, **C**).



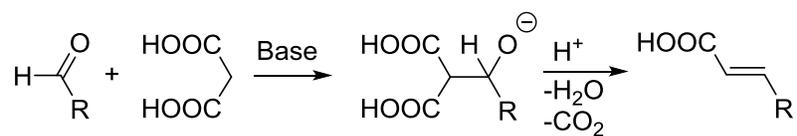
Schema 5. Zugang zu Carbonsäuren über Oxidationsreaktionen.

Die Gewinnung von Carbonsäuren durch Hydrolyse ihrer Derivate ist ebenfalls eine häufig angewandte Strategie. Hierbei spielen besonders Carbonsäureester und Nitrile eine wichtige Rolle als Ausgangsstoffe (siehe Schema 6). Während erstere aus nachwachsenden Rohstoffen wie Palm- oder Rapsöl gewonnen werden können und so eine nachhaltige Quelle für Carbonsäuren darstellen, sind letztere auch durch eine nukleophile Substitution ausgehend von den entsprechenden Halogeniden zugänglich.



Schema 6. Zugang zu Carbonsäuren durch Hydrolyse

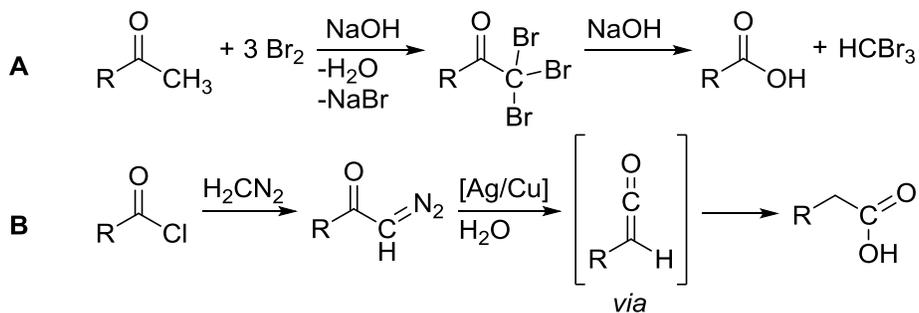
Zur Darstellung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren wird häufig Malonsäure mit Aldehyden oder Ketonen umgesetzt (*Knoevenagel Kondensation*, *Doebner-Variante*, Schema 7). Durch Abstraktion des α -aziden Protons am Malonat kann dieses nukleophil den Carbonylkohlenstoff angreifen. Die so gebildete β -Hydroxymalonsäure kann anschließend in einer Kaskade aus Dehydratisierung und Decarboxylierung einer Carboxygruppe in das gewünschte α,β -ungesättigte Produkt überführt werden. Analog lässt sich auch Essigsäureanhydrid anstelle des Malonats verwenden (*Perkin Reaktion*).^[34,35]



Schema 7. Darstellung α,β -ungesättigter Carbonsäuren über die Knoevenagel Kondensation.

EINLEITUNG

Neben diesen beschriebenen Verfahren existieren noch weitere, teilweise sehr spezielle Synthesemöglichkeiten zur Darstellung von Carbonsäuren, wie etwa die Haloform Reaktion (siehe Schema 8 A),^[48] die Homologisierung von Carbonsäuren mit Diazomethan (*Arndt-Eistert-Homologisierung*, Schema 8 B)^[49] oder der Fermentation von Zucker über Ethanol zu Essigsäure.^[50]



Schema 8. Weitere Synthesemöglichkeiten von Carbonsäuren.

3 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit war die rationale Entwicklung neuer, nachhaltiger Transformationen zur C-C, C-N, und C-S Bindungsknüpfung. Der Schwerpunkt sollte hierbei auf der Optimierung der Verfahren hinsichtlich ihrer Nachhaltigkeit und Praktikabilität sowie der Erschließung von günstigeren und breit verfügbaren alternativen Startmaterialien liegen.

Im ersten Teilprojekt sollte eine atomeffiziente Strategie zur Aktivierung von Carbonsäuren für eine Amidbindungsknüpfung erarbeitet werden. Das Ziel eines solchen Verfahrens war es, die bisher unvermeidbar scheinenden Mengen schwer abtrennbarer und giftiger Kopplungsprodukte zu minimieren. Hierbei sollte ein geeignetes Katalysatorsystem entwickelt werden, das erstmals die Addition von Carbonsäuren an Alkine in Gegenwart der basischen und stark koordinierenden Amin-Kupplungspartner ermöglicht. Nach einer folgenden Aminolyse der gebildeten Enolester würden so, neben dem gewünschten Produkt, lediglich leicht entfernbare Carbonylverbindungen als einzige Abfallprodukte freigesetzt werden, wodurch nicht nur eine verbesserte Atomökonomie, sondern auch eine erhöhte Praktikabilität erzielt werden könnte.

Im zweiten Teilprojekt sollte ein Verfahren zur *ortho*-C-H-Arylierung von Benzoesäuren entwickelt werden. Das Ziel dabei war es, den Einsatz kostengünstigerer Rutheniumkatalysatoren als Alternative zu den bekannten, aber teuren palladium- bzw. rhodiumbasierten Systemen zu ermöglichen. Neben der Identifikation eines geeigneten Katalysatorsystems sollte auch dessen Anwendungsbreite im Hinblick auf die Reaktionspartner bestimmt werden. Weiterhin sollte die Überlegenheit der Carboxygruppe gegenüber anderen dirigierenden Gruppen hinsichtlich ihrer Nutzung als zusätzlicher Ankerpunkt für weitere Funktionalisierungen oder einer rückstandslosen Entfernung aus dem Zielmolekül demonstriert werden.

Das Ziel des dritten Teilprojektes war die Entwicklung von neuen, nachhaltigen Methoden zur Einführung von pharmakologisch interessanten SCF₃-Gruppen in organische Moleküle. Hierbei lag das Hauptaugenmerk auf dem Einsatz von lediglich katalytischen Menge an Metallsalzen und einer milden Reaktionsführung unter Nutzung leicht handhabbarer Reagenzien, sodass diese Verfahren auch in späten Synthesestufen und bei hochfunktionalisierten Molekülen zum Einsatz kommen können.

Im letzten Teilprojekt sollten Verfahren zur nachhaltigen stofflichen Nutzung von Kohlendioxid als C1 Synthesebaustein bei der C-H-Carboxylierung terminaler Alkine entwickelt werden. Hierbei war das Ziel die eigentliche Carboxylierung, bei der die Produkte aufgrund ihrer geringen

AUFGABENSTELLUNG

Stabilität als Salze anfallen müssen, um weitere Reaktionsschritte wie Hydrierungen oder Veresterungen zu ergänzen und damit die anfangs eingesetzte Base rezyklieren zu können. Auf diese Weise würde neben der derivatisierten Carbonsäure lediglich Wasser als Nebenprodukt gebildet.

4 Ergebnisse und Diskussion

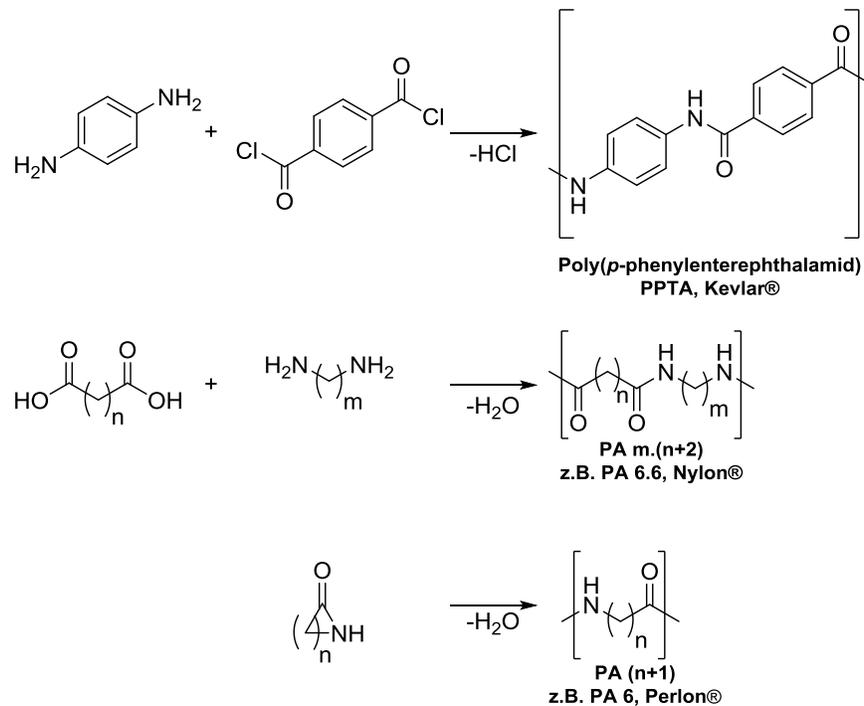
4.1 Katalytische Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren

4.1.1 Eigenschaften und Verwendung von Amiden

Carbonsäureamide zählen zu den stabilsten Vertretern der Carbonsäurederivate. Anstelle der Hydroxygruppe tragen sie eine Aminogruppe, deren Substitutionsgrad sich als Ordinalzahl in der Nomenklatur wiederfinden kann (primäres, sekundäres, tertiäres Amid). Durch die Wechselwirkung des nicht-bindenden Elektronenpaares am Stickstoff mit dem antibindenden π^* -Orbital der C-O-Doppelbindung, besitzt die C-N-Bindung einen partiellen Doppelbindungscharakter, der sich messbar in einer Rotationsbarriere von bis zu 75 kJ mol^{-1} und einem kürzeren Bindungsabstand von 1.32 \AA im Vergleich zu 1.47 \AA bei nicht-resonanzstabilisierten C-N-Bindungen bemerkbar macht.^[51] Weiterhin bewirkt dieser Effekt, dass Amide trotz eines formal freien Elektronenpaares am Stickstoff nur sehr schwach basisch reagieren und aufgrund der schwachen Polarisierung des Kohlenstoffes gegenüber Nucleophilen besonders stabil sind. Dies spiegelt sich in ihrer Reaktionsträgheit selbst unter harschen Bedingungen wider.^[52] Ihr hohes Dipolmoment, welches durch die Ladungsverschiebung entsteht, ist zusammen mit der Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken maßgeblich dafür verantwortlich, dass Amide im Vergleich zu den analogen Carbonsäurederivaten deutlich stärkere intermolekulare Wechselwirkungen ausbilden können, was sich in ihren vergleichbar hohen Schmelz- und Siedepunkten widerspiegelt.

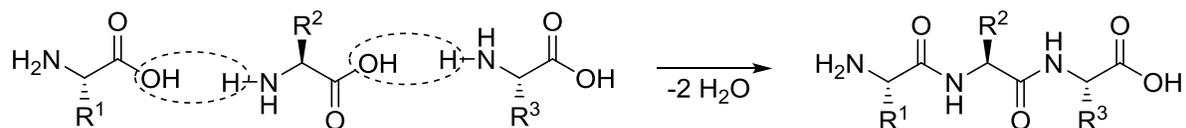
Ihre außergewöhnlichen Eigenschaften machen Amide zu wertvollen Verbindungen in der Werkstoffentwicklung. Durch die chemische und thermische Stabilität sowie eine hohe Abriebfestigkeit sind Polyamide als Kunststoffe und -fasern weit verbreitet.^[53] Als bekannte Markennamen sind hier Kevlar[®], Nylon[®] oder Perlon[®], zu nennen, die auf Polyamidfasern basieren und bei minimaler Materialstärke trotzdem eine hohe Strapazierfähigkeit bis hin zur Anwendung in schusssicheren Westen aufweisen (siehe Schema 9). Durch die stetige Neuentwicklung von polyamidbasierten Werkstoffen für hochtechnisierte Anwendungen, wird der Umsatzerlös aus Polyamiden Schätzungen zu Folge von ca. 20 Mrd. US\$ im Jahr 2013 auf 30 Mrd. US\$ im Jahr 2020 steigen.^[54–56]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Schema 9. Beispiele für Polyamide und deren Ausgangsmaterialien

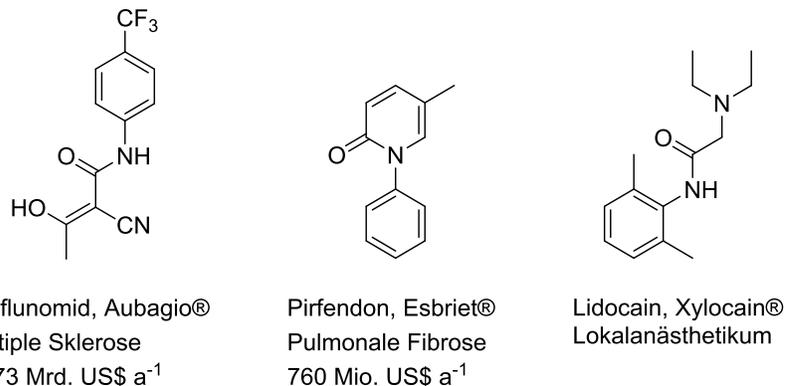
In der Biochemie spielen Amidbindungen bei der Synthese von Proteinen eine entscheidende Rolle (siehe Schema 10). Sie verknüpfen Aminosäuren untereinander und bilden so eine polymere Primärstruktur, deren Faltung (Sekundärstruktur) sich im Anschluss daran durch intramolekulare Wechselwirkungen der Aminosäureseitenketten ausbildet. Die Reihenfolge der einzelnen Bausteine und ihre quantitative Verknüpfung in jedem einzelnen Schritt sind dabei essentiell, damit die Proteine ihre spezifischen Aufgaben wahrnehmen können.^[28]



Schema 10. Schematische Darstellung eines Tripeptids aus den monomeren Aminosäuren, R^1 - R^3 stellen die Aminosäureseitenketten dar.

Aufgrund ihrer Eigenschaften als hydrophile und neutrale funktionelle Gruppen und ihrer Amphiphilie in Bezug auf die Ausbildung von Wasserstoffbrücken, sind Amide auch für die Wechselwirkung in biochemischen Abläufen hoch interessant, was zur Folge hat, dass sie die zweithäufigste funktionelle Gruppe in pharmazeutischen Wirkstoffen darstellen.^[57] Besonders

bekannte und wirtschaftlich interessante APIs (*Active Pharmaceutical Ingredients*) auf Amidbasis sind in Schema 11 abgebildet.^[58–61]



Schema 11. Beispiele für amidbasierte Wirkstoffe.

Neben ihren (bio)chemischen Eigenschaften, besitzen Amide in der Wirkstoffsynthese weiterhin den Vorteil, dass Sie sich hervorragend zum Erstellen von chemischen Bibliotheken eignen. Durch die Verknüpfung von breit verfügbaren Carbonsäuren und Aminen lassen sich in kurzer Zeit mit einfachen Mitteln eine Vielzahl an Derivaten herstellen und auf ihre pharmakologische Aktivität überprüfen. So können wichtige Daten zur Struktur-Wirkungsbeziehung ermittelt und Wirkstoffvorläufer dementsprechend optimiert werden. Mit 14,6% aller chemischen Transformationen in der Wirkstoffentwicklung ist die Knüpfung von Amidbindungen eine der wichtigsten Reaktionen in diesem Anwendungsgebiet.^[62]

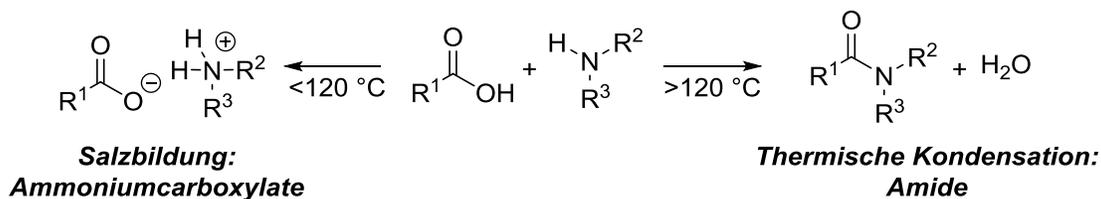
4.1.2 Darstellung von Amidien

So vielfältig wie ihr Einsatzbereich, so umfangreich sind auch die Arbeiten auf dem Gebiet der Amidsynthese. In der Proteinbiosynthese wird der polymere Peptidstrang in den Ribosomen sukzessive aus den einzelnen Aminosäurebausteinen aufgebaut. Mit der für biokatalysierte Verfahren üblichen Effizienz und Selektivität können auf diese Weise Proteine mit mehreren hundert Aminosäurebausteinen unter physiologischen Bedingungen ($\text{pH} \approx 7$, ca. 37 °C) synthetisiert werden.^[28]

Daneben ermöglichen auch moderne chemische Synthesen den Zugang zur Produktklasse der Amide. Die simpelste Variante, eine direkte Kondensation einer Carbonsäure und eines Amins unter Wasserabspaltung, stellt auf den ersten Blick die einfachste Synthese mit dem größten Potential dar: Beide Einsatzstoffe sind stabile, in großer struktureller Vielfalt zugängliche

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

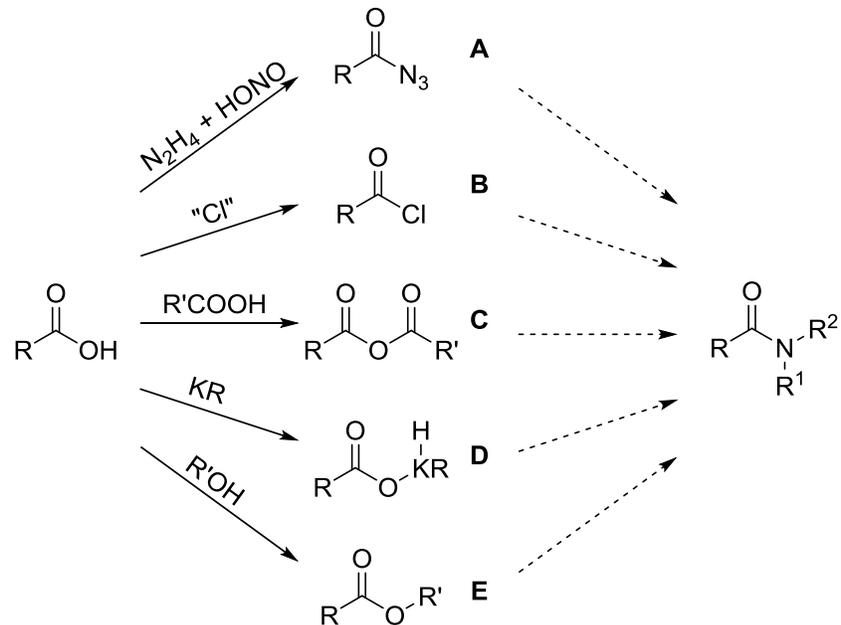
Substrate. Eine Kupplung ist unter redox-neutralen Bedingungen mit lediglich Wasser als Nebenprodukt möglich und auch die intrinsische Nucleophilie des Amin-Stickstoffs passt zur positiven Polarisierung des Carbonyl-Kohlenstoffes. Allerdings verhindern ihre Eigenschaften als Brønstedt-Säure bzw. Base die Ausbildung einer Amidbindung, da der Protonenaustausch beider Reaktionspartner deutlich schneller abläuft und die gewünschte Reaktivität vollständig zum Erliegen bringt. Erst bei Temperaturen von über 120 °C ist es möglich unter Entfernung des anfallenden Wassers die Startmaterialien zu Amiden umzusetzen (siehe Schema 12).^[63]



Schema 12. Thermische Amidsynthese.

Die harschen Reaktionsbedingungen dieses Verfahrens schränken die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erheblich ein. Besonders für chirale Verbindungen wie α -Aminosäuren oder thermisch labile bzw. niedrig siedende Substrate ist dieses Verfahren daher nicht geeignet.

Die synthetischen Antworten auf diese Limitierung sind vielschichtig. Neben dem Einsatz von Boronsäurederivaten oder anderen Lewis-Säuren, die die Temperaturen der Kondensationsreaktion in einem gewissen Maße verringern können,^[64–72] kommen besonders häufig präformierte oder *in-situ* generierte Carbonsäurederivate wie beispielsweise Azide (siehe Schema 13, **A**), Carbonsäurehalogenide (**B**), Anhydride (**C**), oder Aktivester (**E**). zum Einsatz, wobei die hierfür eingesetzten hochreaktiven Substrate meist nur eine geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen. Um diese Limitierung zu umgehen wurden eine Vielzahl von Aktivierungsreagenzien auf Basis von Carbodiimiden oder strukturverwandten Stoffklassen entwickelt, welche bereits unter sehr milden Bedingungen und in guten Ausbeuten die entsprechenden Aktivester bilden und im nachfolgenden Aminolyseschritt sogar den racemisierungsfreien Zugang zu Polypeptiden ermöglichen (**D**).^[73–82]

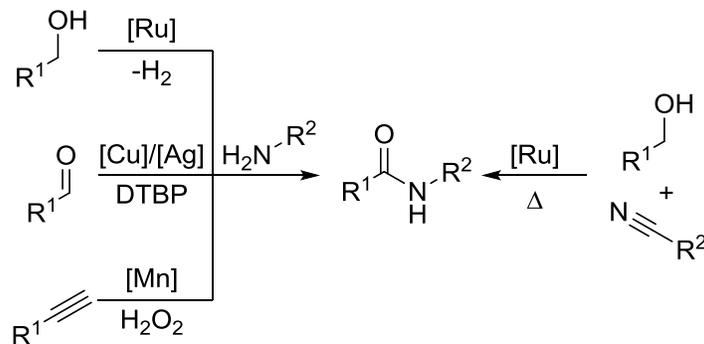


Schema 13. Klassische Amidsynthesen über reaktive Zwischenprodukte ausgehend von Carbonsäuren. **A:** Azidbildung mit Hydrazin; **B:** Säurehalogenidbildung mit z.B. Sulfurylchlorid; **C:** Anhydridbildung durch Dehydratisierung; **D:** Einsatz von Kupplungsreagenzien; **E:** Aktivesterbildung mit elektronenarmen Alkoholen.

Bei diesen Verfahren ist jedoch zu beachten, dass nicht mehr nur ökologisch unbedenkliches Wasser als Nebenprodukt anfällt, sondern, abhängig vom eingesetzten Aktivierungsreagenz, teilweise hochmolekulare, toxische und schwer abtrennbare Abfallstoffe. Besonders vor dem Hintergrund der Atomökonomie sind viele dieser Transformationen daher äußerst kritisch zu bewerten. Trotzdem finden Kupplungsreagenzien nach wie vor breite Anwendung bei der Synthese von Amidinen und anderen Carbonsäurederivaten wie (Thio)Ethern.^[83,84]

Alternative Synthesestrategien, die eine nachhaltigere Reaktionsführung versprechen, beruhen meist auf oxidativen Kupplungen zwischen Aminen und Alkoholen,^[85–88] Aldehyden^[89–94] oder terminalen Alkinen^[95] bzw. einer redox-neutralen, rutheniumkatalysierten Addition eines Alkohols an ein Nitril (siehe Schema 14).^[96,97] Diese Verfahren sind zwar atomökonomischer, greifen jedoch dafür auf ungünstigere Startmaterialien zurück. Während die allermeisten synthetischen Chemiker nach wie vor Carbonsäuren und Amine als Substrate hauptsächlich wegen ihrer Lagerstabilität und breiten strukturellen Verfügbarkeit schätzen, bietet sich für Peptidchemiker schlicht keine Alternative zum Einsatz von Aminosäuren.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION



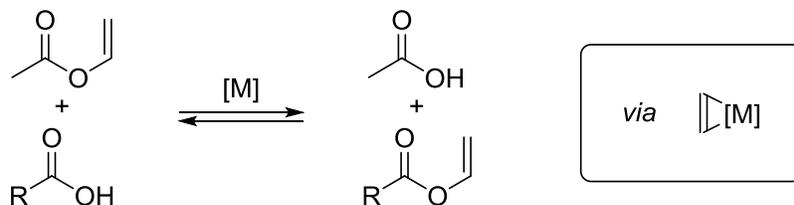
Schema 14. Abfallminimierte Amidsynthesen ausgehend von alternativen Startmaterialien.

Um die Dringlichkeit der Entwicklung einer nachhaltigeren Amidsynthese zu betonen, wählte der aus Teilen des *ACS Green Chemistry Institute* und einiger weltweit führender Pharmaunternehmen gegründete „*Round Table*“ im Jahr 2007 einstimmig die „*Knüpfung von Amidbindungen unter Vermeidung einer schlechten Atomökonomie*“ als dringlichstes Ziel für zukünftige Forschungsarbeiten.^[98] Vor diesem Hintergrund wird die Bedeutung einer katalytischen Aktivierung von Carbonsäuren mit möglichst niedermolekularen Kupplungsreagenzien deutlich. Die Anforderungen an eine solche Reaktion sind jedoch immens, wenn man sie als wirkliche Alternative zu bestehenden Verfahren etablieren möchte: So muss neben dem ökologischen Aspekt, welcher niedermolekulare, toxikologisch unbedenkliche und leicht abtrennbare Kupplungsreagenzien verlangt, auch die ökonomische Komponente beachtet werden, bei der die Kosten des Verfahrens durch Reagenzien, Katalysatoren oder komplexe Reaktionsführungen wettbewerbsfähig bleiben müssen.

4.1.3 Enolester als Aktivester in der Amidsynthese

Eine Substratklasse, die als Intermediat in der Amidsynthese diese Anforderungen erfüllen könnte, sind Enolester. Als formales Veresterungsprodukt einer Carbonsäure und eines Enols bieten sie, wie jeder andere Ester auch, mit einem Alkoholat eine deutlich bessere Abgangsgruppe als das Hydroxid Anion der entsprechenden freien Säure. Verglichen mit allen anderen Aktivestern wie z.B. Pentafluorphenol oder Hydroxybenzotriazol ist die Besonderheit von Enolestern, dass das gebildete Enolat nach seiner Freisetzung umgehend zum Keton umlagert und so eine Transesterifizierung oder eine Rückreaktion unmöglich macht (siehe Schema 15).^[99–105] Durch die Wahl geeigneter Enole ist neben einer Steigerung der Reaktivität gegenüber den gewünschten Nucleophilen auch die Natur des Kopplungsproduktes hinsichtlich Toxizität, Abtrennbarkeit und Molekulargewicht steuerbar.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Schema 17. Transvinylierung von Enoestern und Carbonsäuren

Eine breiter anwendbare, übergangsmetallvermittelte Synthese von Enoestern wurde 1983 durch die Gruppe von Shvo entwickelt, denen es mit Hilfe von Rutheniumkatalysatoren gelang, Carbonsäuren an Alkine zu addieren.^[115] Da bei dieser Reaktion auch funktionalisierte Alkine umgesetzt werden können, entstehen neben dem Markovnikov- auch die *E*- und *Z*- Isomere des Anti-Markovnikov Produktes. Für die Verhältnisse der drei zueinander ist dabei die gebildete Zwischenstufe im Verlauf des Katalysezyklus entscheidend (siehe Abbildung 2). Nach der „side on“-Koordination des terminalen Alkins an den Rutheniumkatalysator **A** gibt es zwei mögliche Reaktionspfade: die Ausbildung einer Ruthenium-Vinylspezies **C** ermöglicht eine positive Polarisierung am höhersubstituierten C2-Atom des Alkins. Dadurch greift das nukleophile Carboxylat bevorzugt dort an, wodurch Intermediat **D** gebildet wird. Nach der Protonierung dieser Spezies bildet dieser Reaktionspfad das Markovnikov Produkt. Alternativ führt die Ausbildung der Ruthenium-Vinylidenspezies **C'** dazu, dass der Angriff bevorzugt am terminalen C1-Atom stattfindet wodurch die beiden *E*- bzw. *Z*-Anti-Markovnikov Produkte gebildet werden. Durch die Wahl passender Lösungsmittel oder die Zugabe von geeigneten Additiven (Lewis-Basen oder – Säuren) bzw. Liganden können die einzelnen Reaktionspfade gezielt angesteuert werden, wodurch die selektive Darstellung einzelner Isomere möglich ist.^[100,105,116–124]

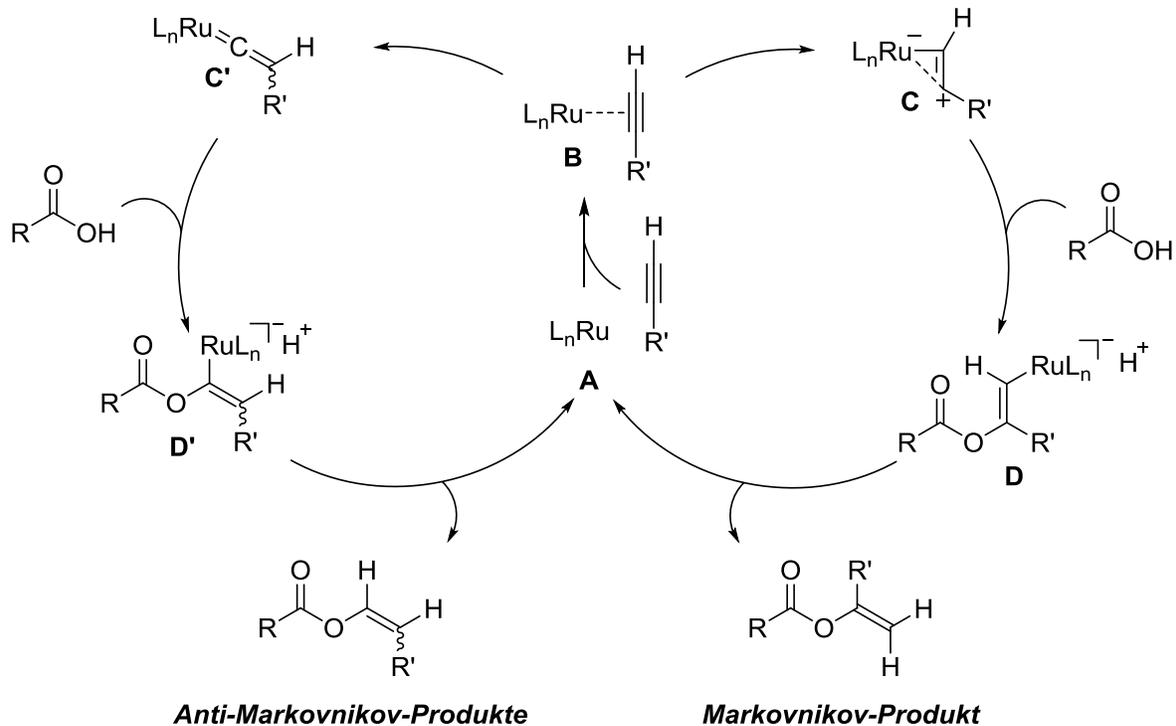


Abbildung 2. Mechanismus der rutheniumkatalysierten Synthese von Enolestern.

Neben der rutheniumkatalysierten Reaktionsführung sind auch Varianten mit Rhodium,^[125–127] Rhenium,^[128] Iridium,^[129,130] Gold,^[131] Silber^[132,133] sowie bimetallische Varianten^[134,135] bekannt.

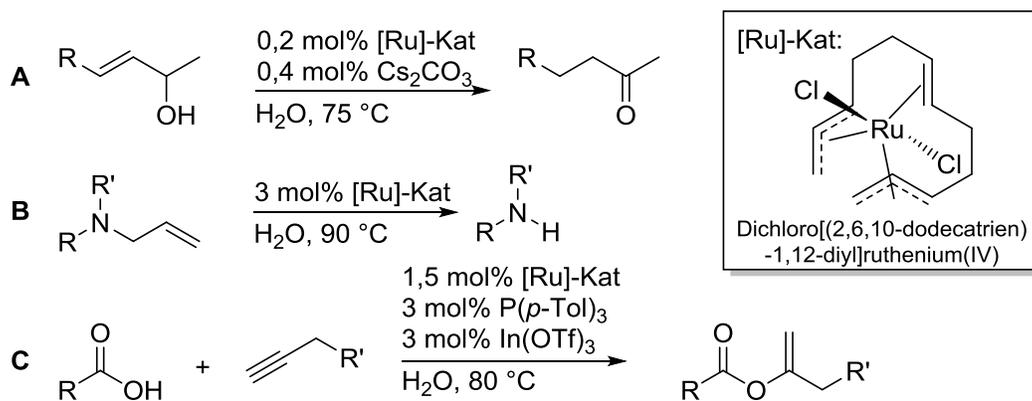
Aufgrund ihrer bereits beschriebenen Eigenschaften als potente Aktivester wurden Amidsynthesen ausgehend von Enolestern bereits in der Literatur beschrieben.^[103,109,136,137] Allerdings mussten diese Reaktionen bisher aufgrund der Inkompatibilität der eingesetzten Katalysatorsysteme des ersten Schrittes mit den als potente Liganden geltenden Aminen des zweiten Schrittes immer sequentiell mit intermediärer Isolierung der sensitiven Enolester durchgeführt werden. Der hierbei geleistete synthetische Mehraufwand zusammen mit einer deutlich höheren Abfallerzeugung nahm der Reaktion die synthetische Reife und schmälerte ihre Attraktivität als Alternative zu bekannten Prozessen.

Für unseren Ansatz zur Beseitigung dieser Limitierung war es zunächst von zentraler Bedeutung einen robusten und gegenüber Aminen stabilen Katalysator zu identifizieren, der außer einer hohen Aktivität in der Addition von Carbonsäuren an Alkine, eine besonders niedrige Tendenz zur Hydroamidierung der Produkte als möglicher Nebenreaktion zeigte.^[138,139] Weiterhin sollte ein geeignetes Alkin identifiziert werden, welches nach der erfolgreichen Additions- und

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Substitutionssequenz möglichst niedermolekulare und leicht abtrennbare Kopplungsprodukte erzeugt.

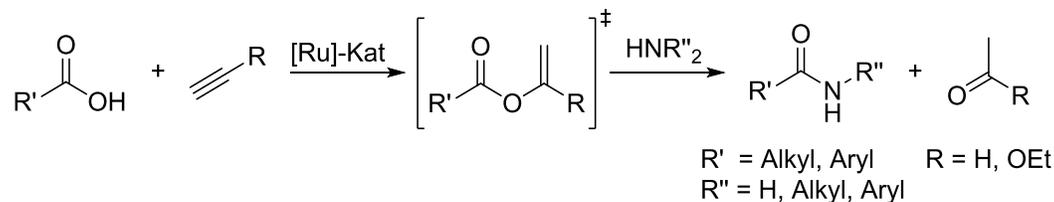
Als besonders vielversprechender Katalysatorkandidat erschien in diesem Kontext der luft- und feuchtigkeitsstabile allylische Rutheniumkomplex Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium, der bereits in vorangegangenen Arbeiten von Cadierno *et al.* unter anderem in der Isomerisierung von Doppelbindungen (siehe Schema 18, **A**)^[140] oder der Entschützung von allylierten Aminen (siehe Schema 18, **B**)^[141] durch seine hohe Aktivität in Gegenwart von basischen Aminen aufgefallen war. In Vorarbeiten innerhalb unserer Arbeitsgruppe konnte zudem gezeigt werden, dass dieser Katalysator in Gegenwart von Indium(III)triflat als Additiv und einem geeigneten Arylphosphin als Ligand auch eine hervorragende Aktivität bei der Addition von Carbonsäuren an Alkine besitzt (siehe Schema 18, **C**).^[142]



Schema 18. Anwendungsbeispiele für Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium; **A**: Isomerisierung von Allylalkoholen, **B**: Deallylierung von Aminen, **C**: Hydroacyloxylierung von Alkinen.

Durch Einsatz dieses Katalysators gelang es schließlich ein Eintopfverfahren zu entwickeln in dem Ammoniumcarboxylate zunächst mit gasförmigem Acetylen zu den entsprechenden Vinylestern reagieren, bevor diese dann im Anschluss durch das Amin zu den entsprechenden Amiden und Acetaldehyd gespalten werden (siehe Schema 19). Zwar erfüllt Acetylen als niedermolekularstes Alkin die gesetzten Anforderungen hinsichtlich der Atomökonomie vollständig und ist im industriellen Sinne ein erstrebenswerter Reaktionspartner, allerdings schmälert dessen sicherheitstechnische Bewertung, die Freisetzung von Acetaldehyd als Kopplungsprodukt^[143] und seine Handhabung als Gas die Anwendbarkeit im Labormaßstab. Wir setzten uns daher zum Ziel ein alternatives Alkin zu identifizieren, das als Kompromiss die beiden in dieser Betrachtung

gegensätzlichen Kriterien bezüglich Atomökonomie und Praktikabilität erfüllt. Nach umfangreichen Optimierungen fanden wir mit Ethoxyacetylen ein passendes Substrat, welches bei Raumtemperatur flüssig ist und so ohne teure bzw. aufwendige Druckreaktoren eingesetzt werden kann. Des Weiteren bildet es durch die Addition von Carbonsäuren hochreaktive Ketenacetale, die bereitwillig mit Aminen zu den gewünschten Produkten reagieren und dabei lediglich Ethylacetat als unbedenkliches und leicht abtrennbares Kopplungsprodukt bilden (siehe Schema 19).



Schema 19. Rutheniumkatalysierte Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren.

Mit diesen beiden entwickelten Verfahren gelang es 45 unterschiedliche Ammoniumcarboxylate zu den entsprechenden Amiden umzusetzen. Die Anwendungsbreite im Hinblick auf die Säure scheint dabei unbegrenzt: Neben aliphatischen und (hetero)aromatischen Carbonsäuren konnten auch *N*-geschützte Aminosäuren in guten bis exzellenten Ausbeuten in die korrespondierenden Amide überführt werden. Da die Aminolyse unkatalysiert abläuft, ist dieser Teilschritt rein substratabhängig und wird durch die Nukleophilie der Amine begrenzt, wobei das intermediär gebildete Ketenacetal selbst von schlechten Nukleophilen wie Diethylamin, γ -Butyrolactam und Anilin noch reagierte, wenn auch nur in unzufriedenstellenden Ausbeuten.

Die Ergebnisse zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und die Bestimmung der Anwendungsbreite der rutheniumkatalysierten Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren sind in der nachfolgenden Publikation abgebildet. Zusätzliche mechanistische Betrachtungen und ergänzende Experimente zur Optimierung der Reaktion werden im Anschluss daran diskutiert. Da die Publikation in *Nature Communications* unter einer *Creative Commons CC BY* Lizenz veröffentlicht wurde, war zur Abbildung der Publikation die Erlaubnis des Verlages nicht nötig.^[144]

Beiträge der Autoren: Erste Experimente der Optimierungs-Reihenversuche zur rutheniumkatalysierten Amidierung von Carbonsäuren unter Einsatz von Ethoxyacetylen als Aktivierungsreagenz wurden im Rahmen meiner Diplomarbeit begonnen.^[145] Dort wurde, neben diesem Eintopfverfahren, auch ein sequentielles Zwei-Schritt-Eintopfverfahren ausgehend von

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1-Hexin als Aktivierungsreagenz entwickelt und diese Synthesen miteinander verglichen. Hierbei und bei den weiterführenden Arbeiten auf der ethoxyacetylenvermittelten Amidierung, die während meiner Promotion entstanden, arbeitete ich eng mit Frau Dr. Sabrina Baader zusammen, die mich bei den Optimierungsarbeiten sowie der Isolierung und Charakterisierung der Produkte unterstützte. Die Arbeiten zur Kupplung von unterschiedlichen Aminen, Aminosäuren und der Acetylen-vermittelten Amidierung entstanden ausschließlich im Rahmen dieser Dissertation. Herr Dr. Benjamin Erb unterstützte mich bei der Durchführung der mechanistischen Studien und dem Schreiben der Supporting Information. Ich führte die ESI-MS Studien mit Hilfe von Herrn Dr. Johannes Lang durch, verfasste den Manuskriptentwurf und überarbeitete diesen mit Herrn Prof. Gooßen.



RightsLink®

SPRINGER NATURE

Title: Atom-economic catalytic amide synthesis from amines and carboxylic acids activated in situ with acetylenes

Author: Thilo Krause, Sabrina Baader, Benjamin Erb, Lukas J. Gooßen

Publication: Nature Communications

Publisher: Springer Nature

Date: Jun 10, 2016

Copyright © 2016, Springer Nature

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.



ARTICLE

Received 9 Dec 2015 | Accepted 25 Apr 2016 | Published 10 Jun 2016

DOI: 10.1038/ncomms11732

OPEN

Atom-economic catalytic amide synthesis from amines and carboxylic acids activated *in situ* with acetylenes

Thilo Krause¹, Sabrina Baader¹, Benjamin Erb¹ & Lukas J. Goossen¹

Amide bond-forming reactions are of tremendous significance in synthetic chemistry. Methodological research has, in the past, focused on efficiency and selectivity, and these have reached impressive levels. However, the unacceptable amounts of waste produced have led the ACS GCI Roundtable to label 'amide bond formation avoiding poor atom economy' as the most pressing target for sustainable synthetic method development. In response to this acute demand, we herein disclose an efficient one-pot amide coupling protocol that is based on simple alkynes as coupling reagents: in the presence of a dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium catalyst, carboxylate salts of primary or secondary amines react with acetylene or ethoxyacetylene to vinyl ester intermediates, which undergo aminolysis to give the corresponding amides along only with volatile acetaldehyde or ethyl acetate, respectively. The new amide synthesis is broadly applicable to the synthesis of structurally diverse amides, including dipeptides.

¹FB Chemie-Organische Chemie, Technische Universität Kaiserslautern, Erwin Schrödinger Strasse Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany. Correspondence and requests for materials should be addressed to L.J.G. (email: goossen@chemie.uni-kl.de).

Amide bond formation is one of the most frequently used transformations in organic chemistry^{1–4}. The most desirable amide synthesis, a direct condensation of carboxylic acids with amines, is hindered by the intrinsic acid–base reactivity of the starting materials. The thermal amide bond formation from the ammonium carboxylate salts requires high temperatures^{5–7}, which can be lowered by Lewis acids or boronic acid derivatives. However, even the best known systems are limited to a narrow range of amines and require scavenging the reaction water, for example, by large amounts of molecular sieves (Fig. 1, left)^{8–13}. Therefore, amides are usually synthesized by aminolysis of activated carboxylic acid derivatives, such as halides, anhydrides, azides, or activated esters, that are mostly generated in an extra step with aggressive, expensive or waste-intensive reagents^{14–20}. The other main strategy for amide bond formation involves the *in situ* activation of carboxylic acids by peptide coupling reagents, such as carbodiimides or phosphonium salts^{21–31}. Such amide syntheses are highly optimized and provide access to almost any amide structure in near quantitative yields. In modern protein synthesis, they are complemented by efficient chemical and enzymatic peptide ligation methods^{32–37}. However, the atom economy of all these processes is low, and the cumulative waste generated during amide synthesis is unacceptable. As a result, the ACS GCI Roundtable has identified ‘amide bond formation avoiding poor atom economy’ as the most pressing target for sustainable synthetic method development³⁸.

Over the last years, some elegant strategies for waste-minimized amide synthesis have been devised (Fig. 1), for example, dehydrogenative couplings of alcohols, aldehydes or alkynes with amines, or additions of alcohols to nitriles^{39–51}. However, for most synthetic organic chemists, carboxylic acids and amines are still the optimal substrate base for amide synthesis.

To address the central issue of atom economy in the synthesis of amides from ammonium carboxylates, we looked for an activator with minimal molecular weight and low intrinsic reactivity that would scavenge the reaction water in a catalytic condensation process. We envisioned that a hydroacyloxylation catalyst with unprecedented activity might enable the generation of vinyl esters from ammonium carboxylates and gaseous acetylene. Aminolysis of these intermediates would furnish the desired amides along with volatile acetaldehyde.

Ru^{II}, Ag^I and Au^I complexes efficiently promote the addition of carboxylic acids to alkynes under mild conditions, as reported by Mitsudo, Dixneuf, Bruneau and others^{52–59}. The aminolysis of enol esters takes place under similarly mild conditions^{60–63}. However, for all known catalysts, the two reaction steps are incompatible. As a result, this technology appeared limited to

two-step procedures with isolation of sensitive enol esters. For example, Kita *et al.* reported an amide synthesis via isolated ketene acetal intermediates⁶⁴, and Breinbauer *et al.* synthesized polypeptides via a Ru-catalysed hydroacyloxylation of alkynes followed by enzymatic aminolysis⁶⁵. These reactions demonstrate the potential of this concept, giving access to amides in high yields under mild conditions, as demanded especially by peptide chemists. However, this approach can reach synthetic maturity only through a catalytic one-pot process that overcomes all its associated problems, for example, carboxylate salt formation with basic amines which hinders catalytic hydroacyloxylation, the control of hydroamination as a side reaction, and the challenging activation of gaseous acetylene, which state-of-the-art catalysts have not been extending to⁶⁶.

We disclose herein an amidation protocol which allows the use of low-molecular acetylene and its more activated homologue ethoxyacetylene as a sustainable alternative for state-of-the-art coupling agents. These procedures are convincing in terms of the amount, toxicity and separation of the formed byproducts, yet, broadly applicable, convenient and comparable cheap.

Results

Development of a one-pot amide synthesis. Evaluation of state-of-the-art catalysts, for example, [Ru(methallyl)₂dppb] or [RuCl₂(PPh₃)(*p*-cymene)]^{58,67–69}, in the reaction between benzoic acid (**1a**) and 1-hexyne confirmed that they give high yields only in the absence of benzylamine. None of them catalysed the reaction of **1a** with acetylene to give vinyl benzoate (**3a**; Supplementary Tables 4 and 5).

However, we were pleased to find that simple RuCl₃ catalyses the conversion of benzylammonium benzoate (**6aa**) to the desired *N*-benzyl benzamide in up to 75% yield at 80 °C under acetylene at 1.7 bar, which is its usual tank pressure (Table 1, entry 1). Systematic evaluation of Ru^{III} and Ru^{IV} precursors revealed that **Ru-1** was most effective (entries 2 and 3). Phosphine and nitrogen ligands adversely affected the yield (Supplementary Tables 1 and 2). This is surprising, because the only known Ru^{IV} hydroacyloxylation catalyst is the triphenylphosphine complex reported by Cadierno *et al.*⁷⁰

Dioxane was found to be the best solvent, but the reaction also works well in toluene, THF and ethyl acetate (entries 4–8). The reaction is surprisingly tolerant to oxygen and water up to a certain threshold (Supplementary Table 1).

Under optimal conditions, that is, 2 mol% **Ru-1** or RuCl₃ in dioxane at 80 °C, the amide forms in near quantitative yield within 6 h with acetylene as the carboxylate activator (Table 1, entry 9, Supplementary Table 1). Higher alkynes are inactive as activators, but with ethoxyacetylene and **Ru-1** as

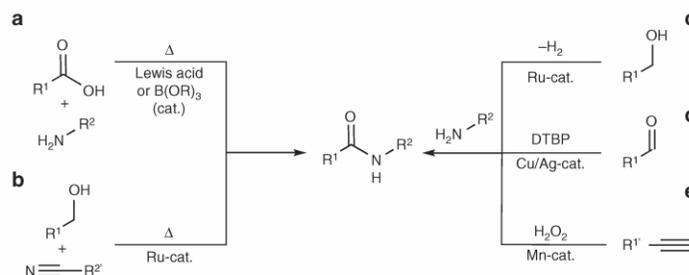
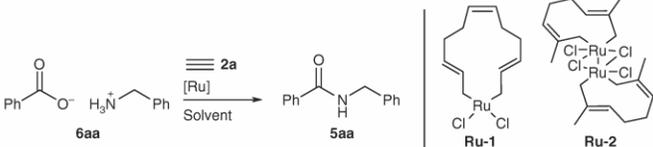
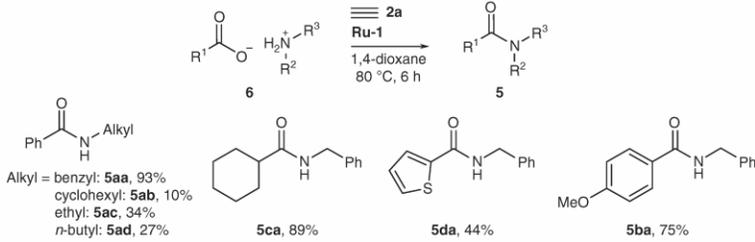


Figure 1 | Atom-efficient approaches to amide bond formation. (a) Thermal or Lewis acid-mediated dehydration of ammonium carboxylates. (b) Catalytic addition of alcohols to nitriles. (c) Dehydrogenative coupling of alcohols with amines. (d) Oxidative coupling of aldehydes and amines. (e) Oxidative coupling of alkynes and amines.

Table 1 | One-pot activation and amidation of carboxylic acids with acetylene*.


Entry	Solvent	[Ru] (mol%)	Yield (%)
1	1,4-dioxane	RuCl ₃ •3H ₂ O (1)	75
2	1,4-dioxane	Ru-2 (0.5)	73
3	1,4-dioxane	Ru-1 (1)	81
4	Ethyl acetate	Ru-1 (1)	66
5	Toluene	Ru-1 (1)	64
6	Tetrahydrofuran	Ru-1 (1)	62
7	Acetonitrile	Ru-1 (1)	25
8	Water	Ru-1 (1)	0
9	1,4-dioxane	Ru-1 (2)	94 (93)
10	1,4-dioxane	Ru-1 (3)	84
11	1,4-dioxane	Ru-1 (5)	71
12 [‡]	1,4-dioxane	-	0
13 [‡]	1,4-dioxane	Ru-1 (2)	87
14 [§]	1,4-dioxane	Ru-1 (2)	1
15 ^{‡,}	NMP	Ru-1 (1.5)	99 (99)

NMP, *N*-methyl-2-pyrrolidone; **Ru-1**, dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diy]ruthenium.
 *Reaction conditions: 0.5 mmol **6aa**, 0.25 mmol **4a**, 1.7 bar acetylene, Ru-catalyst, 0.5 ml solvent, 80 °C, 6 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-tetradecane as internal standard; isolated yields in parentheses.
[‡]without Ru-catalyst.
[§]1.5 mmol **2b** instead of **2a**.
^{||}1.5 mmol 1-hexyne instead of **2a**.
^{||}1 ml solvent, 40 °C, 4 h.

Table 2 | Scope of the amidation with acetylene as the activating agent*.


Alkyl = benzyl: **5aa**, 93%
 cyclohexyl: **5ab**, 10%
 ethyl: **5ac**, 34%
n-butyl: **5ad**, 27%

5ca, 89% **5da**, 44% **5ba**, 75%

*Reaction conditions: 1.0 mmol **6**, 0.5 mmol **4**, 1.7 bar acetylene, 2 mol% **Ru-1**, 1 ml 1,4-dioxane, 80 °C, 6 h. Isolated yields.

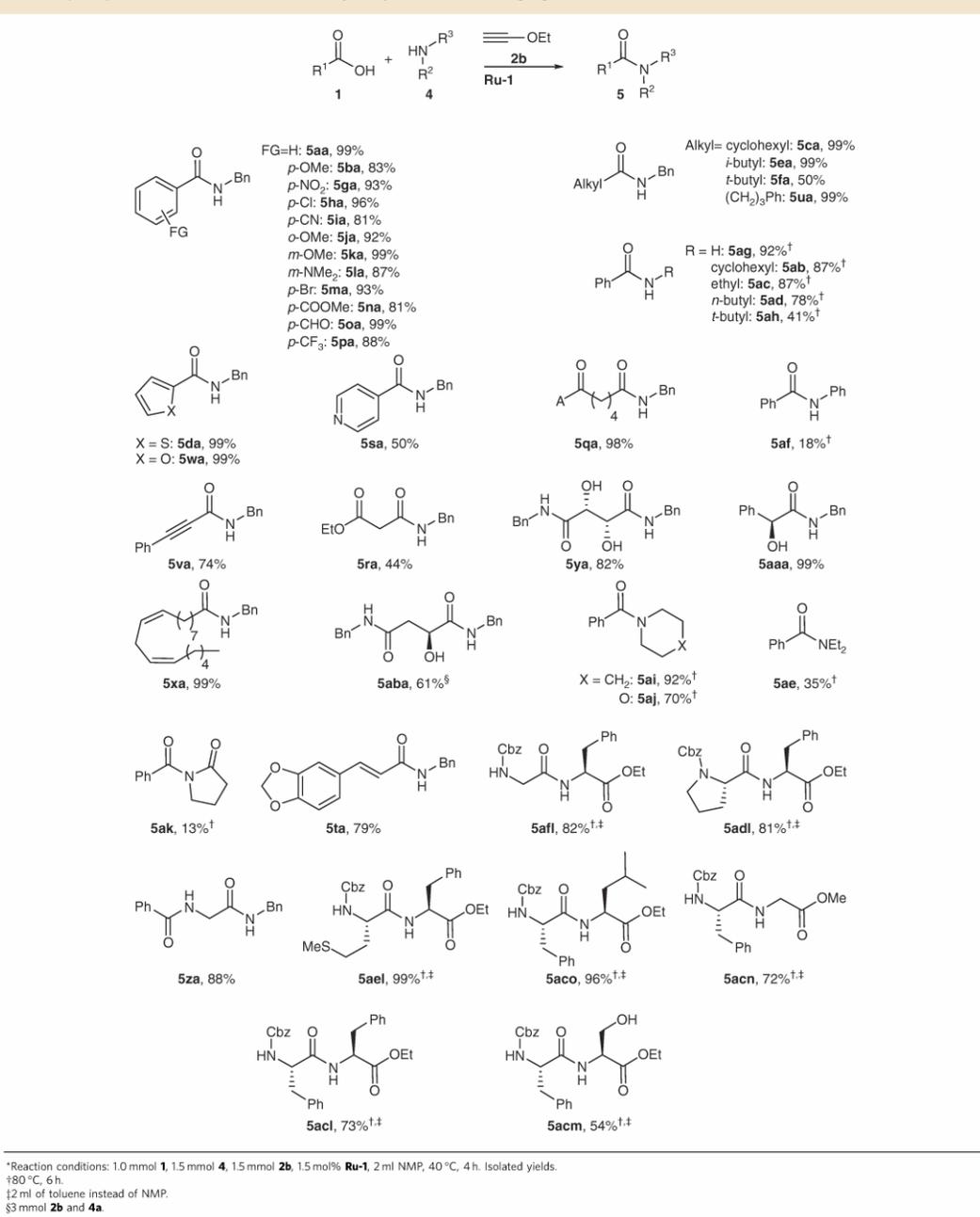
catalyst, full conversion was observed already at 40 °C within 4 h (entries 13 – 15). Under identical conditions, RuCl₃ gives only unsatisfactory yields for this activator (Supplementary Table 2). The advantages of the somewhat less atom-economic ethoxyacetylene are that it is more easily handled on small scales than gaseous acetylene, and that inert ethyl acetate rather than acetaldehyde is released.

Both new protocols were compared with two-step procedures using established catalysts⁶⁴, in which the enol esters are formed in a separate step, with consecutive addition of the amine either in the same solvent or after solvent exchange. With acetylene as the activator, no conversion could be achieved, and with ethoxyacetylene, the yields obtained in these two-step syntheses were much lower than those obtained with our convenient one-step protocols (Supplementary Tables 1 and 2).

Applicability of the developed processes. The scope of the ecologically and economically beneficial acetylene protocol is illustrated in Table 2. Aliphatic, aromatic and heteroaromatic carboxylates were successfully coupled with primary amines. Unfortunately, the substrate scope of this protocol is limited by the solubility of the alkylammonium carboxylates in dioxane, the optimal solvent for acetylene gas.

Such restrictions do not apply to the ethoxyacetylene protocol in the solvent *N*-methyl-2-pyrrolidone, which is applicable to a remarkably wide range of substrates (Table 3). Aromatic, heteroaromatic and aliphatic carboxylic acids reacted with benzylamine to give high yields of the corresponding amides. Diverse functionalities including halo, ether, amide, aldehyde, ester and even-free OH groups were tolerated. Other primary and secondary amines were successfully converted to the

Table 3 | Scope of the amidation with ethoxycetylene as activating agent*.



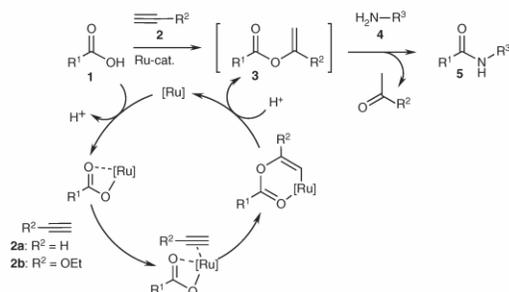


Figure 2 | Catalytic amide condensation via enol esters. The proposed catalytic cycle starts with the coordination of a carboxylate and an alkyne to the ruthenium catalyst, followed by an addition of the carboxylate to the alkyne. After protonolysis, the enol ester intermediate is released, which then acts as an acylating agent for the amine, yielding the desired amide along with the carbonyl-byproduct.

corresponding benzamides in good to excellent yields when increasing the temperature to 80 °C to ensure full conversion (Supplementary Table 3). Remarkably, the coupling of less nucleophilic compounds such as amides, aniline and diethylamine with benzoic acid also gave the desired products, albeit in low yields. Other oxygen- or sulfur-based nucleophiles could not be converted.

The synthetic concept may also be used for peptide couplings. Various *N*-protected amino acids were successfully coupled with amino acid esters. Without additives, racemization could not fully be suppressed but remained below 10%, which is a good basis for dedicated optimization.

Mechanistic considerations. The reaction mechanism was investigated by *in situ* nuclear magnetic resonance spectroscopy. The experiments confirmed the intermediacy of enol esters, which formed within minutes and were consumed in the course of the reaction (see Supplementary Table 6 and Supplementary Fig. 1 respectively). We thus conclude that as outlined in Fig. 2, the reaction proceeds via a Ru-catalysed hydroacyloxylation via a standard catalytic cycle^{67,71} followed by aminolysis. In ESI MS investigations of the reaction mixture, species with *m/z* values of 754 and 647 were dominant. These were identified as $[\text{RuCl}_2(\text{benzyl amine})_3(\text{ethoxyacetylene})_2(\text{benzoate})]^+$ and $[\text{RuCl}_2(\text{benzyl amine})_2(\text{ethoxyacetylene})_2(\text{benzoate})]^+$. In tandem mass spectrometry (MS) experiments, these adducts fragmented with loss of benzyl amine ligands and formation of the six-coordinate $[\text{RuCl}_2(\text{benzyl amine})_1(\text{ethoxyacetylene})_2(\text{benzoate})]^+$ complex, which we believe to be the catalyst resting state. It is reasonable to assume that it is a Ru(IV)-complex, since it bears three anions and is still positively charged. These investigations suggest the intermediacy of high-valent Ru-species, which explains why Ru^{IV} precursors employed in other catalytic additions. For the details of the spectroscopic investigation, see Supplementary Figs 2–5. In-depth, studies are required to clarify whether the carboxylate addition proceeds via Ru-complexes with η^2 -coordinated alkynes or via Ru-alkylidene complexes.

In conclusion, the feasibility of catalytic amidation reactions with minimal waste production has been demonstrated. Even though extensive optimization is still required, this reaction concept could become an important factor in meeting one of the key challenges of Green Chemistry.

Methods

For analytical data and preparation methods of the compounds in this article, see Supplementary Figs 6–111 and Supplementary Methods.

General techniques. All reactions were performed in oven-dried glassware containing a Teflon-coated stirring bar and dry septum under a nitrogen atmosphere. For the exclusion of atmospheric oxygen from the reaction media, solvents were degassed by argon sparge and purified by standard procedures before use. Non-aqueous amines were distilled before use. All reactions were monitored by gas chromatography (GC) using *n*-tetradecane as an internal standard or by high-performance liquid chromatography using anisole as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-tetradecane/anisole were obtained experimentally by analysing known quantities of the substances. GC analyses were carried out using an HP-5 capillary column (Phenyl Methyl Siloxane 30 m × 320 × 0.25, 100/2.3–30–300/3) and a temperature programme beginning with 2 min at 60 °C followed by 30 °C/min ramp to 300 °C, then 3 min at this temp. High-performance liquid chromatography analyses were carried out using a Shimadzu LC-2010A. The stationary phase was a reversed phase column LiChroCart PAH C-18 from Merck KGaA with acetonitrile and water as eluents at 60 °C and the following solvent programme: starting from 10 vol% acetonitrile for 1 min, followed by increasing acetonitrile to 70 vol% during 23 min, then decreasing again to 10 vol% rapidly and maintaining this value for the next 2 min. Column chromatography was performed using a Combi Flash Companion-Chromatography-System (Isco-Systems) and RediSep packed columns (12 g), nuclear magnetic resonance spectra were obtained on Bruker AMX 400 or on Bruker Avance 600 systems using DMSO-*d*₆, Chloroform-*d*₃ or Toluene-*d*₈ as solvent, with proton and carbon resonances at 400/600 MHz and 101/151 MHz, respectively. Mass spectral data were acquired on a GC-MS Saturn 2,100 T (Varian). Infrared spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer with Universal ATR Sampling Accessory. Melting points are uncorrected and were measured on a Mettler FP 61. ESI MS data were acquired on a Bruker Esquire 6,000 and evaluated with mMass software. Sample solutions at concentrations of $\sim 1 \times 10^{-4}$ M were continuously infused into the ESI chamber at a flow rate of 2 $\mu\text{l min}^{-1}$ using a syringe pump. We use nitrogen as drying gas at a flow rate of 3.0–4.0 l min⁻¹ at 300 °C and spray the solutions at a nebulizer pressure of 4 psi with the electrospray needle held at 4.5 kV. CHN-elemental analyses were performed with a Hanau Elemental Analyzer vario Micro cube and HRMS with a Waters GCT Premier.

Synthesis of amides using acetylene as activator. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding ammonium carboxylate (1 mmol) and dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 20 μmol). The atmosphere was changed three times with nitrogen, then *N*-methylpyrrolidone (1 ml) and the corresponding amine (0.5 mmol) were added. The vial was placed in an autoclave reactor, the atmosphere was changed twice with acetylene, and a pressure of 1.7 bar was set. The mixture was then heated to 80 °C for 6 h. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with 20 ml of ethyl acetate and washed with each 20 ml of saturated NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried with MgSO₄, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SiOH, ethyl acetate/cyclohexane gradient).

Synthesis of amides using ethoxyacetylene as activator. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding carboxylic acid (1 mmol) and dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15.0 μmol). The atmosphere was changed three times with nitrogen, then *N*-methylpyrrolidone (2 ml), benzyl amine (164 mg, 167 μl , 1.5 mmol) and ethoxyacetylene (40 wt% solution in hexane; 210 mg, 299 μl and 1.5 mmol) were added in this order. The mixture was then heated to 40 °C for 4 h. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with 20 ml of ethyl acetate and washed with each 20 ml of sat. NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried with MgSO₄, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SiOH, ethyl acetate/cyclohexane gradient).

Data availability. The authors declare that the data supporting the findings of this study are available within the article and its supplementary information files.

References

- Montalbetti, C. A. G. N. & Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **61**, 10827–10852 (2005).
- Lanigan, R. M. & Sheppard, T. D. Recent developments in amide synthesis: direct amidation of carboxylic acids and transamidation reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7453–7465 (2013).
- Pattabiraman, V. R. & Bode, J. W. Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **480**, 471–479 (2011).

4. Lundberg, H., Tinnis, F., Selander, N. & Adolfsson, H. Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 2714–2742 (2014).
5. Goßen, L. J., Ohlmann, D. M. & Lange, P. P. The thermal amidation of carboxylic acids revisited. *Synthesis* **2009**, 160–164 (2009).
6. Mitchell, J. A. & Reid, E. E. The preparation of aliphatic amides. *J. Am. Chem. Soc.* **53**, 1879–1883 (1931).
7. Allen, C. L., Chhatwal, A. R. & Williams, J. M. J. Direct amide formation from unactivated carboxylic acids and amines. *Chem. Commun.* **48**, 666–668 (2012).
8. Nelson, P. & Pelter, A. 954. Trisdialkylaminoboranes: new reagents for the synthesis of enamines and amides. *J. Chem. Soc.* 5142–5144 (1965).
9. Ishihara, K., Ohara, S. & Yamamoto, H. 3, 4, 5-Trifluorobenzenboronic acid as an extremely active amidation catalyst. *J. Org. Chem.* **61**, 4196–4197 (1996).
10. Tinnis, F., Lundberg, H. & Adolfsson, H. Direct catalytic formation of primary and tertiary amides from non-activated carboxylic acids, employing carbamates as amine source. *Adv. Synth. Catal.* **354**, 2531–2536 (2012).
11. Allen, C. L. & Williams, J. M. J. Metal-catalysed approaches to amide bond formation. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 3405–3415 (2011).
12. Mohy El Dine, T., Erb, W., Berhault, Y., Rouden, J. & Blanchet, J. Catalytic chemical amide synthesis at room temperature: One more step toward peptide synthesis. *J. Org. Chem.* **80**, 4532–4544 (2015).
13. Lundberg, H. & Adolfsson, H. Hafnium-Catalyzed direct amide formation at room temperature. *ACS Catal.* **5**, 3271–3277 (2015).
14. Villeneuve, G. B. & Chan, T. H. A rapid, mild and acid-free procedure for the preparation of acyl chlorides including formyl chloride. *Tetrahedron Lett.* **38**, 6489–6492 (1997).
15. Lal, G. S., Pez, G. P., Pesaresi, R. J., Prozonc, F. M. & Cheng, H. Bis (2-methoxyethyl)aminosulfur Trifluoride: a new broad-spectrum deoxofluorinating agent with enhanced thermal stability. *J. Org. Chem.* **64**, 7048–7054 (1999).
16. Shioiri, T., Ninomiya, K. & Yamada, S. Diphenylphosphoryl azide. new convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6203–6205 (1972).
17. Carpino, L. A., Beyermann, M., Wenschuh, H. & Bienert, M. Peptide synthesis via amino acid halides. *Acc. Chem. Res.* **29**, 268–274 (1996).
18. Lee, J. B. Preparation of acyl halides under very mild conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3440–3441 (1966).
19. Olah, G. A., Nojima, M. & Kerekes, I. Synthetic methods and reactions; IV. 1. Fluorination of carboxylic acids with cyanuric fluoride. *Synthesis* **1973**, 487–488 (1973).
20. Carpino, L. A. & El-Faham, A. Tetramethylfluorformamidinium hexafluorophosphate: a rapid-acting peptide coupling reagent for solution and solid phase peptide synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 5401–5402 (1995).
21. Windridge, G. & Jørgensen, E. C. 1-Hydroxybenzotriazole as a racemization-suppressing reagent for the incorporation of im-benzyl-L-histidine into peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6318–6319 (1971).
22. Kisfaludy, L., Schön, I., Szirtes, T., Nyéki, O. & Lów, M. A novel and rapid peptide synthesis. *Tetrahedron Lett.* **15**, 1785–1786 (1974).
23. König, W. & Geiger, R. Eine neue methode zur synthese von peptiden: aktivierung der carboxylgruppe mit dicyclohexylcarbodiimid unter zusatz von 1-hydroxy-benzotriazolonen. *Chem. Ber.* **103**, 788–798 (1970).
24. Kisfaludy, L. & Schön, I. Preparation and applications of pentafluorophenyl esters of 9-fluorenylmethylcarbonyl amino acids for peptide synthesis. *Synthesis* **1983**, 325–327 (1983).
25. Mikołajczyk, M. & Kieźbasinski, P. Recent developments in the carbodiimide chemistry. *Tetrahedron* **37**, 233–284 (1981).
26. Carpino, L. A. & El-Faham, A. The diisopropylcarbodiimide/ 1-hydroxy-7-azabenzotriazole system: segment coupling and stepwise peptide assembly. *Tetrahedron* **55**, 6813–6830 (1999).
27. Guinó, M. & Kuok (Mimi), H. K. Wang-aldehyde resin as a recyclable support for the synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **3**, 3188–3193 (2005).
28. Coste, J., Frérot, E., Jouin, P. & Castro, B. Oxybenzotriazole free peptide coupling reagents for N-methylated amino acids. *Tetrahedron Lett.* **32**, 1967–1970 (1991).
29. Han, S.-Y. & Kim, Y.-A. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* **60**, 2447–2467 (2004).
30. Valeur, E. & Bradley, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 606–631 (2009).
31. Gabriel, C. M., Keener, M., Gallou, F. & Lipshutz, B. H. Amide and peptide bond formation in water at room temperature. *Org. Lett.* **17**, 3968–3971 (2015).
32. Dawson, P., Muir, T., Clark-Lewis, I. & Kent, S. Synthesis of proteins by native chemical ligation. *Science* **266**, 776–779 (1994).
33. Bode, J. W., Fox, R. M. & Baucom, K. D. Chemoselective amide ligations by decarboxylative condensations of N-alkylhydroxylamines and α -ketoacids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 1248–1252 (2006).
34. Zhang, Y., Xu, C., Lam, H. Y., Lee, C. L. & Li, X. Protein chemical synthesis by serine and threonine ligation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 6657–6662 (2013).
35. Nilsson, B. L., Kiessling, L. L. & Raines, R. T. Staudinger ligation: a peptide from a thioester and azide. *Org. Lett.* **2**, 1939–1941 (2000).
36. Noda, H., Erös, G. & Bode, J. W. Rapid ligations with equimolar reactants in water with the potassium acyltrifluoroborate amide formation. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 5611–5614 (2014).
37. Fouché, M., Masse, F. & Roth, H.-J. Hydroxymethyl salicylaldehyde auxiliary for a glycine-dependent amide-forming ligation. *Org. Lett.* **17**, 4936–4939 (2015).
38. Constable, D. J. C. *et al.* Key green chemistry research areas: a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chem.* **9**, 411–420 (2007).
39. Tamaru, Y., Yamada, Y. & Yoshida, Z. Direct oxidative transformation of aldehydes to amides by palladium catalysis. *Synthesis* **1983**, 474–476 (1983).
40. Tillack, A., Rudloff, I. & Beller, M. Catalytic amination of aldehydes to amides. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 523–528 (2001).
41. Yoo, W.-J. & Li, C.-J. Highly efficient oxidative amidation of aldehydes with amine hydrochloride salts. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 13064–13065 (2006).
42. Gunanathan, C., Ben-David, Y. & Milstein, D. Direct synthesis of amides from alcohols and amines with liberation of H₂. *Science* **317**, 790–792 (2007).
43. Ekoue-Kovi, K. & Wolf, C. One-pot oxidative esterification and amidation of aldehydes. *Chem. Eur. J.* **14**, 6302–6315 (2008).
44. Dobreiner, G. E. & Crabtree, R. H. Dehydrogenation as a substrate-activating strategy in homogeneous transition-metal catalysis. *Chem. Rev.* **110**, 681–703 (2010).
45. De Sarkar, S. & Studer, A. Oxidative amidation and azidation of aldehydes by NHC catalysis. *Org. Lett.* **12**, 1992–1995 (2010).
46. Chen, C. & Hong, S. H. Oxidative amide synthesis directly from alcohols with amines. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 20–26 (2011).
47. Zhang, L. *et al.* Aerobic oxidative coupling of alcohols and amines over Au-Pd/resin in water: Au/Pd molar ratios switch the reaction pathways to amides or imines. *Green Chem.* **15**, 2680–2684 (2013).
48. Kang, B., Fu, Z. & Hong, S. H. Ruthenium-catalyzed redox-neutral and single-step amide synthesis from alcohol and nitrile with complete atom economy. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 11704–11707 (2013).
49. Li, F., Ma, J., Lu, L., Bao, X. & Tang, W. Combination of gold and iridium catalysts for the synthesis of N-alkylated amides from nitriles and alcohols. *Catal. Sci. Technol.* **5**, 1953–1960 (2015).
50. Miyamura, H., Min, H., Soulé, J.-F. & Kobayashi, S. Size of gold nanoparticles driving selective amide synthesis through aerobic condensation of aldehydes and amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 7564–7567 (2015).
51. Owston, N. A., Parker, A. J. & Williams, J. M. J. Iridium-catalyzed conversion of alcohols into amides via oximes. *Org. Lett.* **9**, 73–75 (2007).
52. Bruneau, C. in *Hydrofunctionalization* (eds Ananikov, V. P. & Tanaka) **M.43**, 203–230 (Springer Berlin Heidelberg (2011)).
53. Ishino, Y., Nishiguchi, I., Nakao, S. & Hirashima, T. Novel synthesis of enol esters through silver-catalyzed reaction of acetylenic compounds with carboxylic acids. *Chem. Lett.* **5**, 641–644 (1981).
54. Chary, B. C. & Kim, S. Gold(I)-catalyzed addition of carboxylic acids to alkynes. *J. Org. Chem.* **75**, 7928–7931 (2010).
55. Rotem, M. & Shvo, Y. Addition of carboxylic acids to alkynes catalyzed by ruthenium complexes. Vinyl ester formation. *Organometallics* **2**, 1689–1691 (1983).
56. Mitsudo, T., Hori, Y. & Watanabe, Y. Selective addition of unsaturated carboxylic acids to terminal acetylenes catalyzed by bis(eta⁵-cyclooctadienyl)ruthenium(II)-tri-n-butylphosphine. A novel synthesis of enol esters. *J. Org. Chem.* **50**, 1566–1568 (1985).
57. Ruppín, C., Lecolier, S. & Dixneuf, P. H. Regioselective synthesis of isopropenyl esters by ruthenium catalysed addition of N-protected amino-acids to propyne. *Tetrahedron Lett.* **29**, 5365–5368 (1988).
58. Bruneau, C., Neveux, M., Kabouche, Z., Ruppín, C. & Dixneuf, P. H. Ruthenium-catalysed additions to alkynes: synthesis of activated esters and their use in acylation reactions. *Synlett* **1991**, 755–763 (1991).
59. Goßen, L. J., Paetzold, J. & Koley, D. Regiocontrolled Ru-catalyzed addition of carboxylic acids to alkynes: practical protocols for the synthesis of vinyl esters. *Chem. Commun.* 706–707 (2003).
60. Kita, Y. *et al.* Facile and efficient syntheses of carboxylic anhydrides and amides using (trimethylsilyl)ethoxyacetylene. *J. Org. Chem.* **51**, 4150–4158 (1986).
61. Kabouche, Z., Bruneau, C. & Dixneuf, P. H. Enol esters as intermediates for the facile conversion of amino acids into amides and dipeptides. *Tetrahedron Lett.* **32**, 5359–5362 (1991).
62. Neveux, M., Bruneau, C., Lécólier, S. & Dixneuf, P. H. Novel syntheses of oxamides, oxamates and oxalates from diisopropenyl oxalate. *Tetrahedron* **49**, 2629–2640 (1993).

63. Bruneau, C. & Dixneuf, P. H. Selective transformations of alkynes with ruthenium catalysts. *Chem. Commun.* **6**, 507–512 (1997).
64. Kita, Y., Maeda, H., Omori, K., Okuno, T. & Tamura, Y. Novel efficient synthesis of 1-ethoxyvinyl esters using ruthenium catalysts and their use in acylation of amines and alcohols: synthesis of hydrophilic 3'-N-acylated oxanomycin derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2999–3005 (1993).
65. Schröder, H. *et al.* Racemization-free chemoenzymatic peptide synthesis enabled by the ruthenium-catalyzed synthesis of peptide enol esters via alkyne-addition and subsequent conversion using alcalase-cross-linked enzyme aggregates. *Adv. Synth. Catal.* **355**, 1799–1807 (2013).
66. Ashton Acton, Q. *Benzoic Acids—Advances in Research and Application* (Scholarly Editions, 2013).
67. Doucet, H., Martin-Vaca, B., Bruneau, C. & Dixneuf, P. H. General synthesis of (Z)-alk-1-en-1-yl esters via ruthenium-catalyzed anti-Markovnikov trans-addition of carboxylic acids to terminal alkynes. *J. Org. Chem.* **60**, 7247–7255 (1995).
68. Doucet, H., Höfer, J., Bruneau, C. & Dixneuf, P. H. Stereoselective synthesis of Z-enol esters catalysed by [bis(diphenylphosphino)alkane]bis(2-methylpropenyl)ruthenium complexes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **850**, 850–851 (1993).
69. Gooßen, L. J., Salih, K. S. M. & Blanchot, M. Synthesis of secondary enamides by ruthenium-catalyzed selective addition of amides to terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 8492–8495 (2008).
70. Cadierno, V., Francos, J. & Gimeno, J. Ruthenium(IV)-catalyzed Markovnikov addition of carboxylic acids to terminal alkynes in aqueous medium. *Organometallics* **30**, 852–862 (2011).
71. Alonso, F., Beletskaya, I. P. & Yus, M. Transition-metal-catalyzed addition of heteroatom–hydrogen bonds to alkynes. *Chem. Rev.* **104**, 3079–3160 (2004).

Acknowledgements

We thank Astra Zeneca, DFG (SFB/TRR-88, '3MET') and Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to S.B.) for financial support, Umicore AG for the donation of chemicals and Johannes Lang for technical assistance performing ESI MS measurements.

Author contributions

L.J.G. planned and supervised the research; T.K. conceived and performed most experiments together with S.B.; B.E. performed additional experiments; T.K. and S.B. isolated and characterized the products; T.K. and L.J.G. co-wrote the manuscript.

Additional information

Supplementary Information accompanies this paper at <http://www.nature.com/naturecommunications>

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

Reprints and permission information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>

How to cite this article: Krause, T. *et al.* Atom-economic catalytic amide synthesis from amines and carboxylic acids activated *in situ* with acetylenes. *Nat. Commun.* **7**:11732 doi: 10.1038/ncomms11732 (2016).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

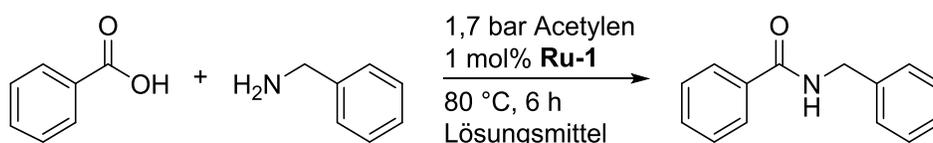
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zusätzlich zu den im Manuskript gezeigten Ergebnissen, werden im folgenden Abschnitt weiterführende, teilweise in der Supporting Information veröffentlichte Resultate diskutiert.

4.1.3.1 Zusätzliche Optimierungsarbeiten

Initiale Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel auf die acetylenvermittelte Amidierung von Carbonsäuren sind in Tabelle 1 dargestellt. Als Modellsystem diente der bereits beschriebene Rutheniumkatalysator Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium (**Ru-1**), der unter einem Acetylendruck von 1,7 bar in einem Autoklavenreaktor die Umsetzung von Benzoesäure und Benzylamin zum entsprechenden Amid katalysierte.

Tabelle 1. Lösungsmittelscreening der rutheniumkatalysierten Amidierung mit Acetylen.



#	Lösungsmittel / ml	Ausbeute / %
1	1,4-Dioxan / 0,5	81
2	Ethylacetat / 0,5	66
3	Toluol / 0,5	64
4	Tetrahydrofuran / 0,5	62
5	Acetonitril / 0,5	25
6	<i>N</i> -Methylpyrrolidon / 0,5	25
7	Wasser / 0,5	-
8	1,4-Dioxan / 0,5 + 0,1 Äquiv. Wasser	79
9	1,4-Dioxan / 0,5 + 1 Äquiv. Wasser	72
10	1,4-Dioxan / 0,5 + 10 Äquiv. Wasser	15
11	1,4-Dioxan / 0,5	74 ^[a]

Reaktionsbedingungen: Benzoesäure (0,5 mmol), Benzylamin (1,5 Äquiv.), **Ru-1** (1 mol%), Lösungsmittel, 1,7 bar Acetylendruck, 80 °C, 6 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. [a] Reaktion ohne Schutzgasatmosphäre.

Dioxan lieferte mit 81% Ausbeute die besten Ergebnisse (Eintrag 1), allerdings bezeugen das strukturverwandte THF (62%, Eintrag 4), das deutlich unpolare Toluol (64%, Eintrag 3) und

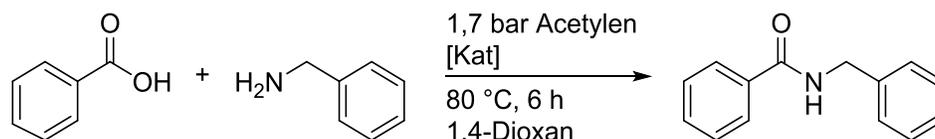
Ethylacetat (66%, Eintrag 2) als toxikologisch unbedenklichster Vertreter der Reihe, dass keine konkrete Abhängigkeit der Ausbeute mit einer Lösungsmiteleigenschaft wie der Polarität festgestellt werden kann. Die Resultate bei Verwendung von Acetonitril und NMP (beide 25%, Einträge 5 und 6) legen nahe, dass eine zu hohe Polarität des Lösungsmittels die Reaktion eher unterbindet. Zwar ist Wasser selbst als Lösungsmittel ungeeignet (0%, Eintrag 7), allerdings ist die Reaktion bis zu einem gewissen Grenzwert erstaunlich unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit (Einträge 8 bis 10). Ähnlich robust zeigt sich die Reaktion ohne Inertisierung der Autoklavenatmosphäre vor der Befüllung mit Acetylen (Eintrag 11).

Weiterhin wurden umfangreiche Reihenversuche zur Optimierung des Katalysatorsystems durchgeführt (siehe Tabelle 2). In Gegenwart von Aminen zeigten getestete Ru(0) und Ru(II)-*state-of-the-art*-Katalysatoren für die Addition von Carbonsäuren an Alkine durchweg schlechtere Ergebnisse als das Referenzsystem Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium(IV) (siehe Einträge 1 bis 5 und 9). Lediglich die phosphinhaltigen Komplexe $[\text{Ru(II)(methallyl)}_2(\text{PPh}_3)_2]$ und $[\text{Ru(II)Cl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ lieferten das Produkt in einem erwähnenswerten Maße (Einträge 4 und 5). Höher oxidierte Rutheniumspezies, mit Ausnahme von RuO_2 (Eintrag 6), lieferten tendenziell bessere Ausbeuten (siehe Einträge 7 bis 9).

Beim Versuch beide Effekte zu vereinen, also höhervalente Rutheniumspezies mit Phosphinliganden zu kombinieren, konnte keine Verbesserung festgestellt werden (Eintrag 10). Auch der Einsatz stickstoffbasierter Liganden führte nicht zu einer gesteigerten Aktivität (Eintrag 11). Erst durch Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 2 mol% konnte das Produkt in fast-quantitativen Ausbeuten isoliert werden (Eintrag 12).

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle 2. Katalysatorscreening der rutheniumkatalysierten Amidierung mit Acetylen.



#	[Kat] / mol%	Ausbeute / %
1	[Ru ₃ (CO) ₁₂] / 0,3	Spuren
2	[Ru(CO)HCl(PPh ₃) ₂] / 1	Spuren
3	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cym)] ₂ / 0,5	11
4	[Ru(methallyl) ₂ (PPh ₃) ₂] / 1	32
5	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] / 1	24
6	RuO ₂ / 1	-
7	RuCl ₃ ·3 H ₂ O / 1	75
8	Ru-2 / 0,5	73
9	Ru-1 / 1	81
10	Ru-1 + PPh ₃ / 1	54
11	Ru-1 + DMAP / 1	67
12	Ru-1 / 2	94 (93)

Reaktionsbedingungen: Benzoesäure (0,5 mmol), Benzylamin (1,5 Äquiv.), Katalysator, 1,4-Dioxan (0,5 ml), 1,7 bar Acetylendruck, 80 °C, 6 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. Isolierte Ausbeuten in Klammern.

Für den Wechsel des gasförmigen Acetylen auf das leichter handhabbare Ethoxyacetylen wurden erneut die Einflüsse der Reaktionsparameter untersucht (siehe Tabelle 3). Es zeigte sich, dass auch in diesem Fall die Reaktion in einer Vielzahl an Lösungsmitteln durchführbar ist, aus denen sich NMP und Dioxan als besonders vielversprechende Kandidaten abzeichneten (Einträge 1 bis 4).

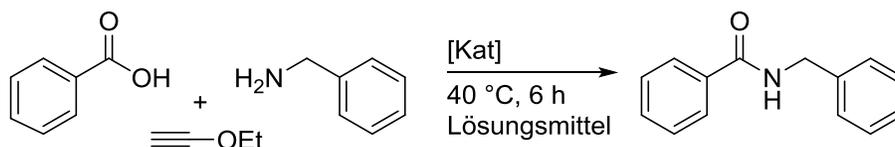
An dieser Stelle sei für zukünftige Anwender ein Kommentar erlaubt: Aus sicherheitstechnischer Betrachtung ist der Einsatz dieser beiden Vertreter kontraindiziert, da sie als CMR-Substanzen entweder im Verdacht stehen krebserregend zu sein (1,4-Dioxan)^[146] oder als reproduktionstoxisch gelten und das Kind im Mutterleib schädigen können (NMP).^[147] Aus Sicht eines organischen Chemikers wurde dies nicht vorrangig betrachtet und stattdessen die

Optimierungsarbeiten den Ausbeuten folgend mit dem „besseren“ Lösungsmittel, in diesem Fall NMP, fortgesetzt. Dieses lässt sich leicht durch Extraktion der Reaktionsmischung mit verdünnter Salzsäure entfernen und bietet als hochsiedendes Lösungsmittel weniger respiratorische Exposition als beispielsweise Dioxan. Dennoch sei angemerkt, dass gerade im Kontext von Toxizität und Abtrennbarkeit besonders Ethylacetat als vielversprechende Alternative in Frage kommt. Ein Optimierungsansatz mit diesem Lösungsmittel wurde jedoch nicht verfolgt.

Unter Verwendung von NMP zeigten stickstoff- und phosphinhaltige Liganden ebenfalls geringere Ausbeuten als eine ligandenfreie Reaktionsführung (Einträge 4 bis 8). Diese Ergebnisse, zusammen mit der Beobachtung eines Farbumschlags nach Zugabe des Benzylamins zur Katalysatorlösung (orange zu tiefrot), deuten darauf hin, dass das eingesetzte Benzylamin selbst an das Ruthenium koordiniert und so als Ligand fungiert. Als Indiz hierfür ist auch die Tatsache zu werten, dass in ESI-MS Studien der Reaktionslösung ausnahmslos Rutheniumspezies mit koordiniertem Benzylamin identifiziert werden konnten (*vide infra*). Die Koordination von Phosphinen an den Rutheniumkatalysator scheint sich in diesem Zusammenhang also eher negativ bemerkbar zu machen. Im Hinblick auf Ressourceneffizienz wurde anschließend untersucht, ob der anderthalbfache Überschuss von sowohl dem Alkin als auch dem eingesetzten Amin nötig war. Während sich beim letzteren keine Veränderung der Ausbeute zeigte, lieferte die Reaktion mit lediglich einem Äquivalent Ethoxyacetylen noch immerhin 81% Ausbeute (Einträge 9 und 10). Weiterhin wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Ausbeute untersucht. Es zeigte sich, dass ohne externe Heizquelle bei 25 °C die Ausbeute auf 44 % sank, während durch eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C auch die Ausbeute auf 93 % gesteigert werden konnte (Einträge 11 und 12). Eine weitere Temperaturerhöhung brachte nicht den gewünschten vollständigen Umsatz. Dieser konnte erst durch Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 1,5 mol% erreicht werden (Eintrag 13).

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle 3. Optimierungsarbeiten der rutheniumkatalysierten Amidierung mit Ethoxyacetylen.



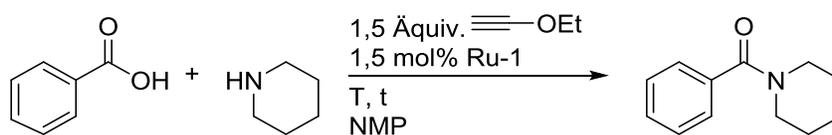
#	Lösungsmittel / ml	[Kat] / mol%	Änderungen	Ausbeute / %
1	1,4-Dioxan / 1	Ru-1 / 1	PPh ₃ / 1 mol%	68
2	Toluol / 1	"	"	65
3	Ethylacetat / 1	"	"	52
4	NMP / 1	"	"	71
5	"	"	P(<i>p</i> -Tol) ₃ / 1	70
6	"	"	DMAP / 1	81
7	"	"	2,2'-Bipyridin / 1	82
8	"	"	-	86
9	"	"	1 Äquiv. Ethoxyacetylen	81
10	"	"	1 Äquiv. Benzylamin	86
11	"	"	25 °C	44
12	"	"	60 °C	93
13	"	Ru-1 / 1,5	-	99 (99)
14	"	Ru-2 / 0,75	-	83
15	"	RuCl ₃ ·3 H ₂ O / 1,5	-	33

Reaktionsbedingungen: Benzoesäure (0,5 mmol), Benzylamin (1,5 Äquiv.), Ethoxyacetylen (1,5 Äquiv.), [Kat], Lösungsmittel, 40 °C, 4 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. Isolierte Ausbeuten in Klammern.

Mit diesen Reaktionsbedingungen wurden nun auch die bereits in der acetylenvermittelten Reaktion als effektive Rutheniumquellen identifizierten RuCl₃·3H₂O und Ru-2 getestet. Während letzterer immer noch zufriedenstellende 83% lieferte, zeigte einfaches Rutheniumtrichlorid eine deutlich geringere Aktivität (Einträge 14 und 15). Unter den optimalen Bedingungen gelang es eine Vielzahl von Aminosäuren sowie aliphatischen und (hetero)aromatischen Carbonsäuren mit

Benzylamin in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten umzusetzen. Bei der Bestimmung der Anwendungsbreite hinsichtlich des eingesetzten Amins zeigte sich das Protokoll jedoch deutlich weniger robust: Abhängig von der Nukleophilie der Substrate lieferten diese teilweise sehr schlechte Ausbeuten, sodass eine Anpassung der Reaktionsbedingungen nötig wurde (siehe Tabelle 4). Durch eine Erhöhung der Temperatur auf 80 °C und eine auf 6 h verlängerten Reaktionszeit gelang es, die Ausbeute der Reaktion von Benzoesäure mit Piperidin von anfangs 67% auf 95% zu steigern.

Tabelle 4. Optimierungsarbeiten der Reaktion bezüglich der Aminolyse.



#	t / h	T / °C	Ausbeute / %
1	4	40	67
2	"	60	75
3	"	80	85
4	"	100	84
5	6	80	95 (92)
6	20	"	93

Reaktionsbedingungen: Benzoesäure (0,5 mmol), Piperidin (1,5 Äquiv.), Ethoxyacetylen (1,5 Äquiv.), Ru-1 (1,5 mol%), NMP (1 ml), 40 °C, 4 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. Isolierte Ausbeuten in Klammern.

Unter diesen Bedingungen lieferten nun auch Amine mit geringerer Nukleophilie größtenteils sehr gute Ausbeuten. Besonders elektronenarme Vertreter, wie Anilin oder Pyrrolidon stellten dabei das untere Ende der Reaktivitätsskala dar. Zu erwähnen ist, dass in der Reaktion aufgrund ihrer Stabilität gegenüber Wasser auch wässrige Lösungen von Aminen wie Ammoniak oder Ethylamin das gewünschte Produkt in hohen Ausbeuten lieferten. Erfreulicherweise konnten unter diesen Bedingungen auch mehrere Kombinationen von *N*- und *C*-geschützten Aminosäuren miteinander zu den entsprechenden Dipeptiden gekoppelt werden. Durch einen Wechsel des Lösungsmittels auf Toluol und die Zugabe von Triethylamin konnten auch direkt die Hydrochlorid-Salze der

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

C-geschützten Aminosäuren ohne eine vorherige Extraktion eingesetzt werden, was den synthetischen Aufwand deutlich verringerte.

4.1.3.2 Mechanistische Betrachtungen

Wie im Manuskript beschrieben, wurden mechanistische Experimente durchgeführt, in denen der Reaktionsverlauf NMR-spektroskopisch verfolgt wurde. Um diese realisieren zu können, mussten einige Parameter der Standardreaktion abgeändert werden. Neben einem Lösungsmittelwechsel auf deuteriertes Toluol, welcher aus Gründen der Verfügbarkeit nötig war, wurde anstelle des Reaktionspartners Benzylamin von Beginn das tertiäre Triethylamin verwendet. Nur so konnte gewährleistet werden, dass einerseits die gebildeten Enolester in der Reaktionslösung in ausreichender Menge vorhanden waren, um sie spektroskopisch auch nachweisen zu können und andererseits die Benzoesäure in ihrer deprotonierten Form als Ammoniumsalz vorlag. Weiterhin wurde die Reaktion nicht wie üblich in geschlossenen Bördelrandgefäßen mit einem Rührfisch und in einem Heizblock durchgeführt, sondern direkt in einem NMR Probenglas, ohne externes Rühren und in einem temperierten NMR Spektrometer. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 grafisch dargestellt.

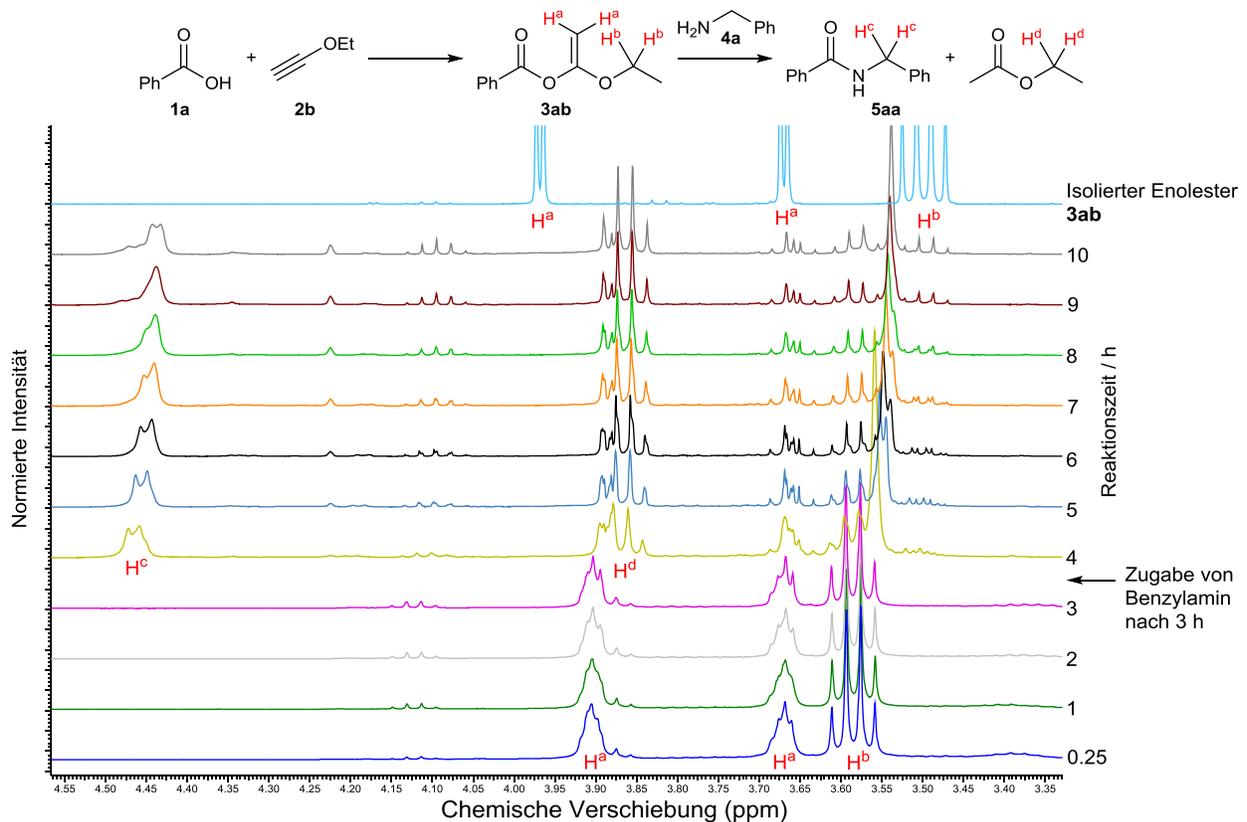


Abbildung 3. Zeitlicher Verlauf der Reaktion unter NMR Betrachtung.

Bereits zu Beginn der Messreihe sind deutlich die Signale des gebildeten Enolesters zu erkennen, welcher sich in den ersten 15 Minuten der Reaktion bildet. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen liegt er so lange vor, bis nach Zugabe des Benzylamins der zweite Reaktionsschritt ermöglicht wird und die Aminolyse einsetzt. Dies legt nahe, dass beide Schritte konsekutiv und unabhängig voneinander ablaufen. Außerdem wird sichtbar, dass neben einem schnellen ersten Reaktionsschritt auch die Aminolyse der intermediär gebildeten Enolester zügig abläuft. Dies konnte durch zeitabhängige Messungen der Reaktion von isoliertem **3ab** mit Benzylamin bestätigt werden. Nach 30minütiger Reaktionszeit waren bereits 83% des entsprechenden Amids detektierbar, nach 60 Minuten schließlich konnte ein vollständiger Umsatz bestätigt werden.

Weiterhin wurden ESI-MS Messungen durchgeführt, um katalytische aktive Rutheniumspezies zu identifizieren. Das spezifische Isotopenmuster von Ruthenium in Verbindung mit dem der Chloridionen erzeugte dabei Signale mit markanten Signalmustern über einen Bereich von 10-13

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Einheiten auf der m/z-Skala. Bei den im Folgenden abgebildeten Spektren sind diese gemessenen Signale den simulierten Spektren der identifizierten Rutheniumspezies dargestellt.

Bei der Vermessung einer Lösung aus Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium $[\text{RuCl}_2(\text{C}_{12}\text{H}_{18})]$ und Benzylamin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$) in NMP, verdünnt mit Tetrahydrofuran ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$) zeigte sich, dass unter diesen Bedingungen der aliphatischen Dodecatrienylrest zumindest noch teilweise am Ruthenium gebunden ist (siehe Abbildung 4). Die ebenfalls nachgewiesene Ru(III)-Spezies $[\text{RuCl}_2(\text{C}_7\text{H}_9\text{N})_4]^+$ lässt jedoch vermuten, dass dieser unter den vorherrschenden Bedingungen nur bedingt stabil ist. Die Tatsache, dass der Dodecatrienylrest in weiteren Messungen unter den tatsächlichen Reaktionsbedingungen nicht nachweisbar war, verstärkt diese Vermutung.

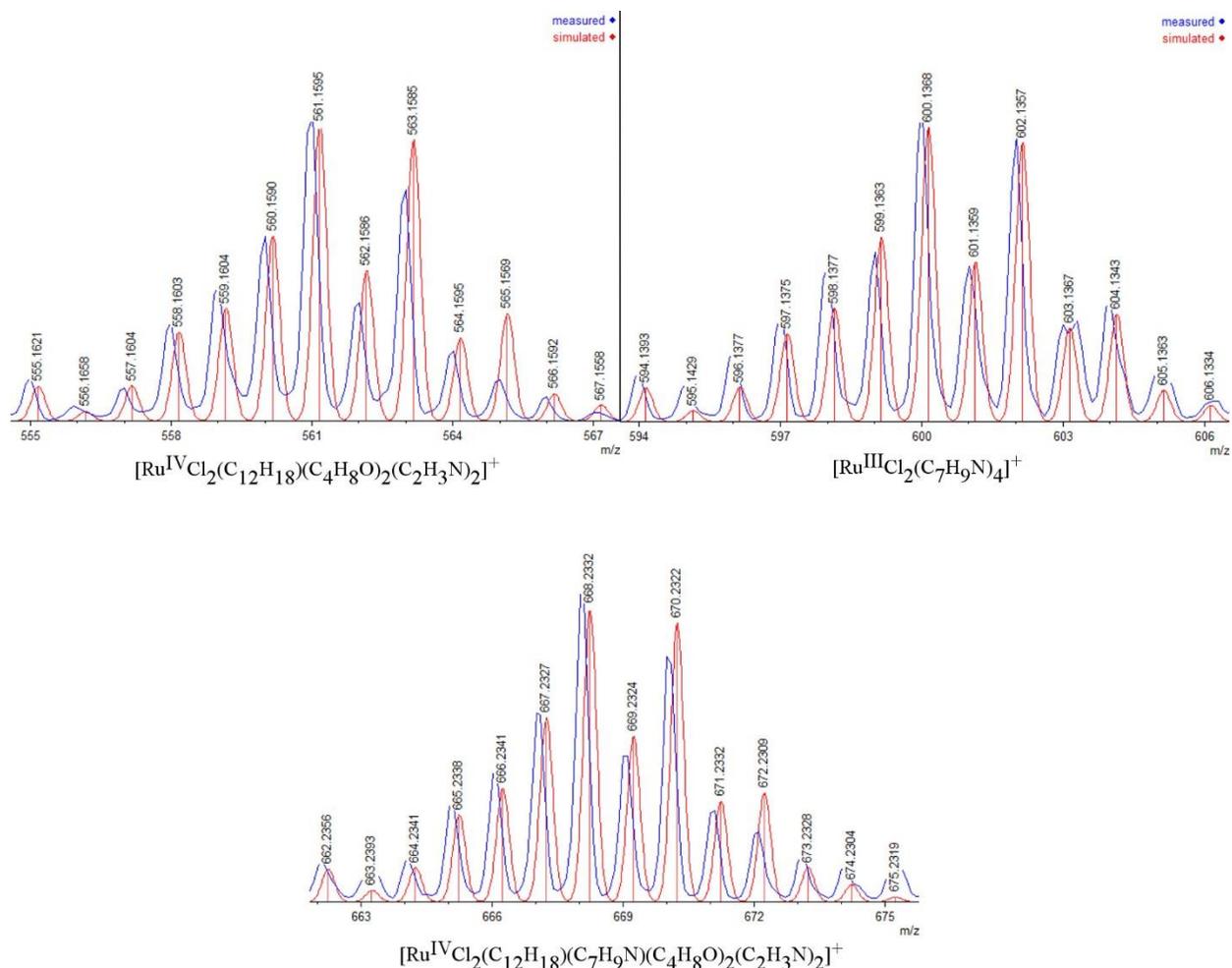


Abbildung 4. ESI-MS Spektren der Reaktionslösung aus **Ru-1**, Benzylamin und NMP in THF.

In der Standard-Reaktionsmischung, bestehend aus Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium $[\text{RuCl}_2(\text{C}_{12}\text{H}_{18})]$, Benzylamin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$), Ethoxyacetylen ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$) und Benzoesäure

(als Benzoat: $C_7H_5O_2$) in NMP konnte ein Signal bei einem m/z Wert von 754 dem Komplex $[RuCl_2(Benzylamin)_3(Ethoxyacetylen)_2(Benzoat)]^+$ und ein weiteres bei $m/z = 647$ einer $[RuCl_2(Benzylamin)_2(Ethoxyacetylen)_2(Benzoat)]^+$ Spezies zugeordnet werden.

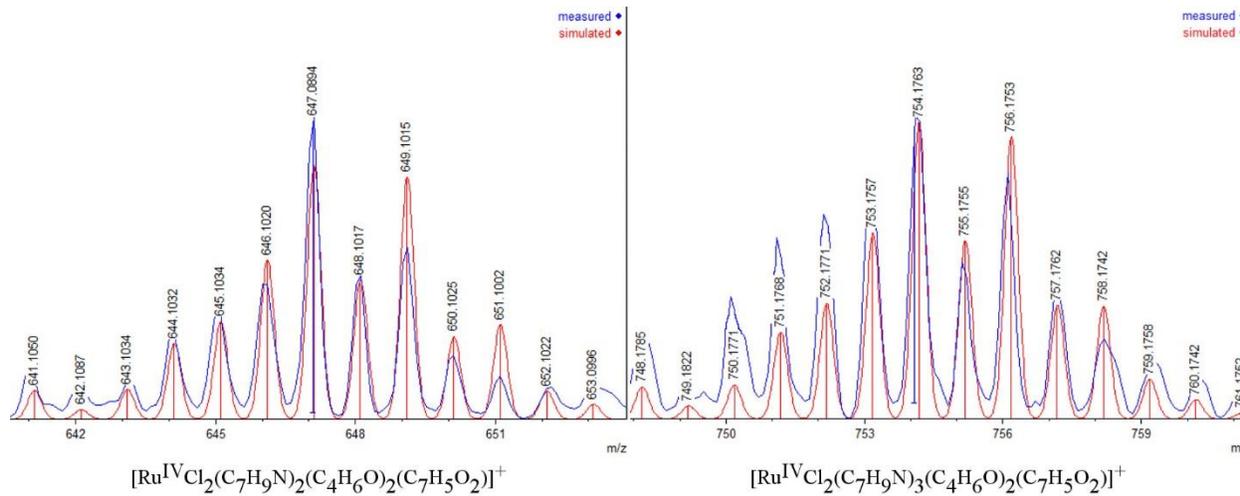


Abbildung 5. ESI-MS Spektren der Reaktionslösung aus **Ru-1**, Benzylamin, Benzoesäure und Ethoxyacetylen in NMP.

Diese wurden in einem weiteren Experiment durch Verwendung von 4-Fluorbenzoesäure ($C_7H_4FO_2$) anstelle von Benzoesäure und einem daraus resultierenden Anstieg der m/z Werte auf 665 bzw. 772 bestätigt (siehe Abbildung 6). Auch nach 30minütiger Reaktionsdauer unter den optimierten Bedingungen konnten diese Signale nachgewiesen und durch Entfernung eines Benzylamins in einem Tandem-MS/MS Experiment ineinander überführt werden. Weitere Fragmentierung resultierte in der Abstraktion weiterer Benzylamin- und Ethoxyacetylen-Moleküle. Eine Entfernung des Benzoats oder der Chloride konnte nicht beobachtet werden, auch nicht bei der Suche nach Fragmenten mit mehrfach positiver Ladung.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

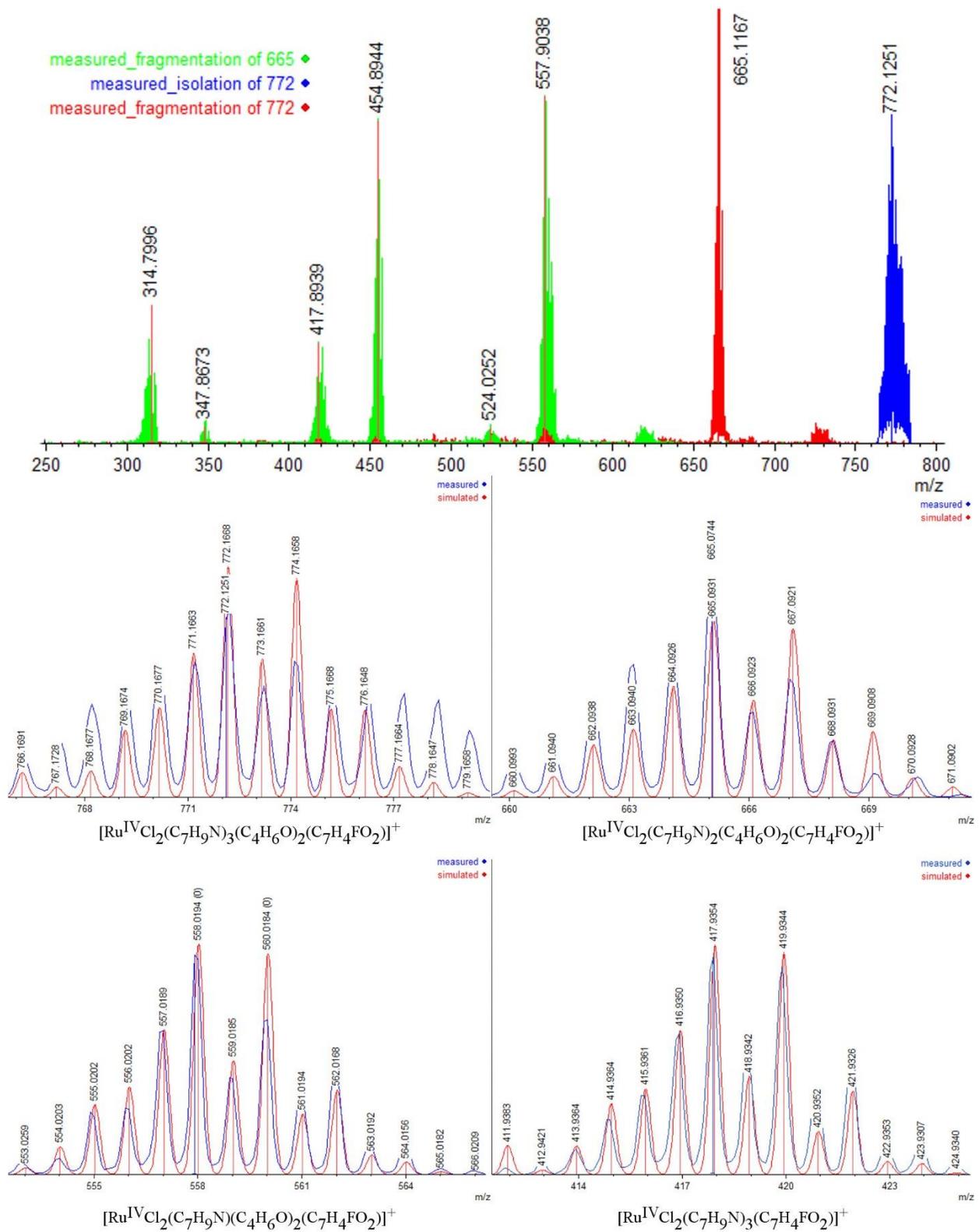


Abbildung 6. ESI-MS Spektren der Reaktionslösung aus **Ru-1**, Benzylamin, 4-Fluorbenzoesäure und Ethoxyacetylen in NMP nach 30-minütiger Reaktion.

Die beschriebenen Rutheniumspezies konnten nach Abschluss der vierstündigen Reaktion unter optimierten Bedingungen bei 40 °C nicht mehr nachgewiesen werden. Weiterhin erlaubt das charakteristische Isotopenmuster von Ruthenium die Aussage, dass nach der Reaktionszeit keines der im Messbereich bis $m/z = 750$ verbliebenen Signale geladene Rutheniumspezies enthielt.

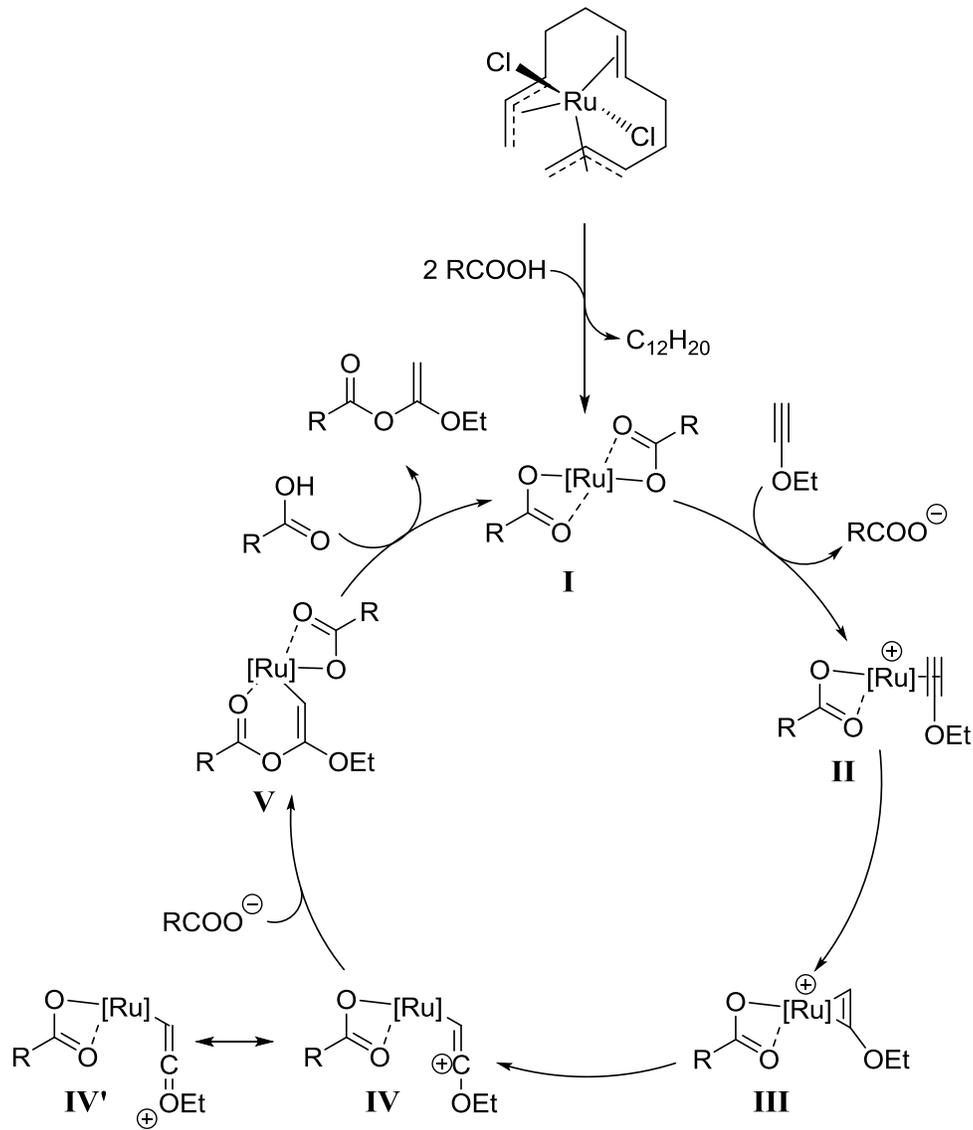


Abbildung 7. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die rutheniumkatalysierte Addition von Carbonsäuren an Ethoxyacetylen

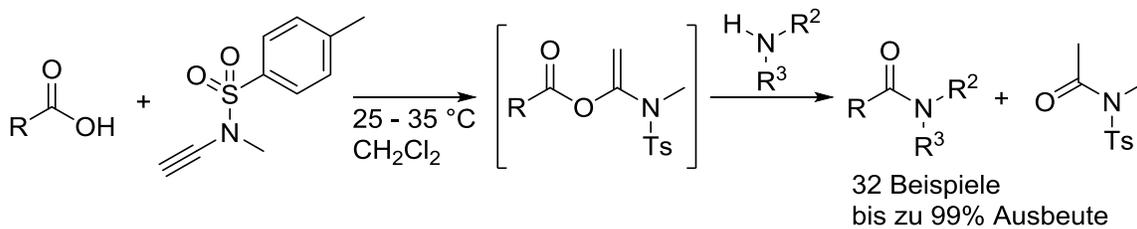
Für die rutheniumkatalysierte Addition von Carbonsäuren an Ethoxyacetylen postulierten Kita und Mitarbeiter bereits einen Katalysezyklus. Dieser orientiert sich an der rechten Variante des in Abbildung 2 dargestellten Lehrbuchmechanismus, wobei die Autoren bei der Ausbildung der Vinylspezies eine vorübergehende Dissoziation eines Chlorid-Liganden des eingesetzten

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

[RuCl₂(*p*-Cymol)] annehmen.^[103,148] Eine solche kationische Spezies lässt sich auch für die vorliegende Reaktion annehmen. Die Abwesenheit des Dodecatrienyl-Liganden in sämtlichen ESI-MS Messungen, in denen Benzoesäure zugegeben wurde, lässt darauf schließen, dass dieser zunächst durch Protonierung abgespalten wird, wodurch sich die aktive Spezies **I** bildet (siehe Abbildung 7).^[149] Diese ist als neutrale Spezies, abhängig von der Anzahl der koordinierten ungeladenen Liganden relativ stabil und dient vermutlich als Ruhezustand des Katalysators. Nach der Dissoziation eines anionischen Benzoat-Liganden und der *side-on* Koordination eines Alkins, bildet sich über die Komplexe **II** und **III** schließlich die Spezies **IV** aus, bei der durch mesomere Stabilisierung die Ladung delocalisiert werden kann. Die Ausbildung einer Vinylidenspezies findet hierbei nicht statt, was experimentell durch die selektive Bildung von Markovnikov-Enolestern beobachtet werden konnte. Nach einem nukleophilen Angriff eines Benzoates und der Bildung der Zwischenstufe **V**, wird diese durch Protonierung zum entsprechenden Ethoxyvinylbenzoat umgesetzt und die katalytische Spezies **I** regeneriert.

4.1.3.3 Resonanz/Reaktion in der Literatur

Kurz nach Veröffentlichung dieser Ergebnisse, veröffentlichte die Gruppe von Zhao ein ähnliches Protokoll zur Aktivierung von Carbonsäuren.^[150] Anstelle von (Ethoxy)Acetylen kamen dabei Ynamide zum Einsatz, die in einem zweistufigen Eintopfverfahren zunächst durch Addition der Carbonsäure ein α -Acyloxyenamid bilden, welches die im zweiten Schritt zugegebenen Amine bereitwillig und in hohen Ausbeuten zu den gewünschten Amidien umsetzt.



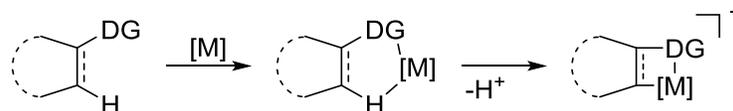
Schema 20. Aktivierung von Carbonsäuren mit Kupplungsreagenzien auf Ynamid-Basis.

Eine Besonderheit bei dieser Reaktion ist, dass sie bei Raumtemperatur abläuft und keinerlei Racemisierung oder Epimerisierung zulässt. Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass die Ynamide selbst aufwendig herzustellen sind und daher die Bildung ungewünschter Abfallmengen auf vorangestellte Reaktionen auslagert wird.^[151] Weiterhin werden als Kopplungsprodukte Tosylamide gebildet, die in ihren Eigenschaften denen der gewünschten Produkte sehr ähnlich sind und damit aufwendig abgetrennt werden müssen. Außerdem ist das in dieser Publikation gezeigte *N*-Methylyntoluenesulfonamid mit einem Molgewicht von 209 g mol⁻¹ kaum noch zu der Gruppe der niedermolekularen Kupplungsreagenzien zu zählen, was die Atomökonomie und den E-Faktor der Reaktion negativ beeinflusst. Dennoch zeigen beide beschriebene Protokolle, dass Kupplungsreagenzien auf Alkinbasis, ähnlich wie DCC und die von ihm aus abgeleiteten Derivate, durch Variation ihrer Substituenten ein sehr hohes Potential für zukünftige Optimierungen und Derivatisierungen bieten.

4.2 Rutheniumkatalysierte *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren

4.2.1 Dirigierte C-H-Aktivierung von Aromaten

Als Alternative zu klassischen Kreuzkupplungsreaktionen, in denen präformierte, häufig sensitive oder auch toxische Organometallspezies mit Kohlenstoffelektrophilen umgesetzt werden, bieten direkte C-H-Funktionalisierungen immense Vorteile.^[152] Neben den ungerichteten Varianten dieser Reaktionsführung, bei denen häufig die intrinsische Azidität spezifischer Protonen ausgenutzt wird, wie beispielsweise bei Malonaten, terminalen Alkinen oder Heteroaromaten, war in den letzten Jahren besonders auf dem Gebiet der dirigierten C-H-Funktionalisierung ein reges Forschungsinteresse zu verzeichnen. Bei dieser Art der Funktionalisierung ermöglicht die Koordination eines Metalls an eine dirigierende Gruppe eine selektive Aktivierung und Funktionalisierung der in Nachbarschaft liegenden C-H-Bindung unter Bildung einer C-C- oder C-Heteroatom-Bindung.



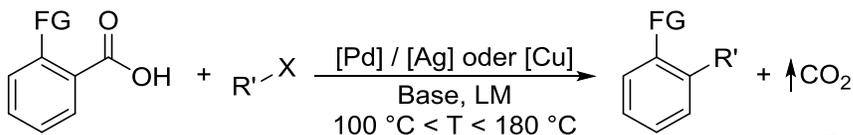
Schema 21. Vereinfachte Darstellung einer dirigierten C-H-Aktivierung.

Durch kontinuierliche Forschungsbeiträge unzähliger Wissenschaftler konnten in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte auf diesem Gebiet verzeichnet und das Reaktionsprinzip stetig weiterentwickelt werden, sodass heute eine Vielzahl von dirigierenden Gruppen erschlossen ist mit deren Hilfe eine Funktionalisierung von sowohl *ortho*-^[153–158] als auch *meta*- und *para*-ständigen C-H-Bindungen selektiv möglich ist.^[159–162] Ein tatsächlicher synthetischer Nutzen solcher Verfahren ist allerdings nur dann gegeben, wenn die dirigierende Gruppe ohne aufwendige Syntheseschritte ins Molekül einzufügen ist und weiterhin als Teil des gewünschten Produktes auch dort verbleiben oder rückstandslos entfernt werden kann. Allerdings sind bei vielen der literaturbekannten dirigierenden Gruppen, wie beispielsweise Pyridinen, Aniliden, Oxazolinen oder Ketonen, eben diese beiden Punkte nicht erfüllt, sodass eine gesamtheitliche Betrachtung die Attraktivität solcher C-H-Funktionalisierung erheblich schmälert.^[163–165]

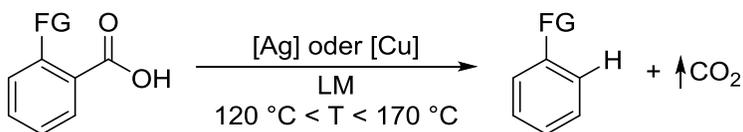
4.2.2 Die Carboxygruppe als dirigierende Gruppe

In diesem Kontext bieten Carbonsäuren erhebliche Vorteile gegenüber den bisher genannten dirigierenden Gruppen. Neben ihren Eigenschaften als lagerstabile, toxikologisch unbedenkliche und in breiter struktureller Vielfalt verfügbare Substrate (siehe Kapitel 2.3)^[166] bieten sie den entscheidenden Vorteil, dass ihre Carboxygruppe, nachdem sie die Aufgabe als dirigierende Gruppe erfüllt hat, entweder rückstandslos entfernt werden^[167–171] oder in einer Vielzahl an literaturbekannten Transformationen als Ankerpunkt für decarboxylierende Funktionalisierungen dienen kann (siehe Schema 22).^[37,171,172] Da Carboxygruppen und deren Derivate jedoch als geläufige Funktionalitäten auch in einer Vielzahl an Zielmolekülen zu finden sind, ist ein solcher Schritt in manchen Fällen sogar obsolet.

A: Decarboxylierende Kreuzkupplung



B: Protodecarboxylierung

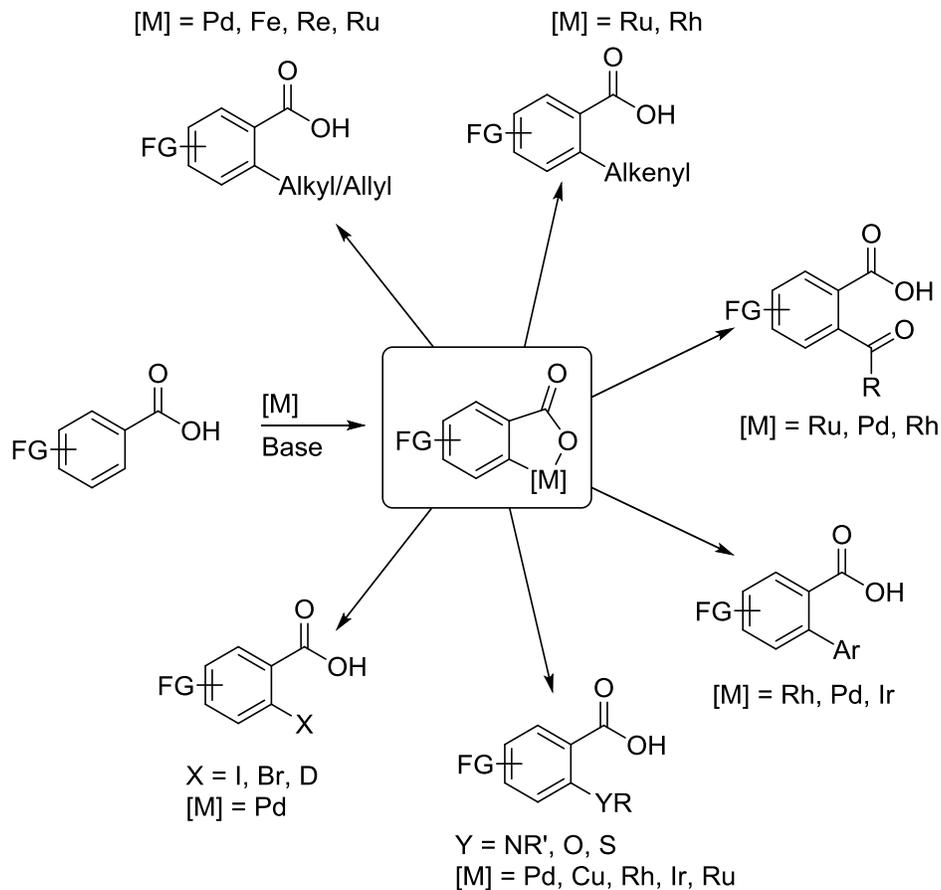


R = (Het)Ar, Alkenyl, Acyl
 R' = (Het)Ar, Alkenyl
 X = I, Br, Cl, OTs, OTf, OMs

Schema 22. Mögliche Funktionalisierungen der Carboxygruppe: A: Als Nukleophil in decarboxylierenden Kreuzkupplungen; B: Rückstandslose Entfernung der dirigierenden Gruppe durch Protodecarboxylierung.

Dennoch besitzt auch diese dirigierende Gruppe gewisse Nachteile, etwa die Tatsache, dass neben dem zur C-H-Aktivierung benötigten Äquivalent einer Base ein zweites vonnöten ist, um die Carboxygruppe zu deprotonieren, ihre deutlich schwächere σ -Donor Koordinationsfähigkeit im Vergleich zu den bereits beschriebenen, meist stickstoffhaltigen dirigierenden Gruppen oder ihre intrinsisch hohe Reaktivität, die zur Bildung von Nebenprodukten führen kann. Trotzdem konnten in den vergangenen Jahren eine Vielzahl katalytischer Systeme entwickelt werden, bei denen dieses Reaktionskonzept erfolgreich angewendet wurde.^[173] Einen Überblick darüber liefert Schema 23.

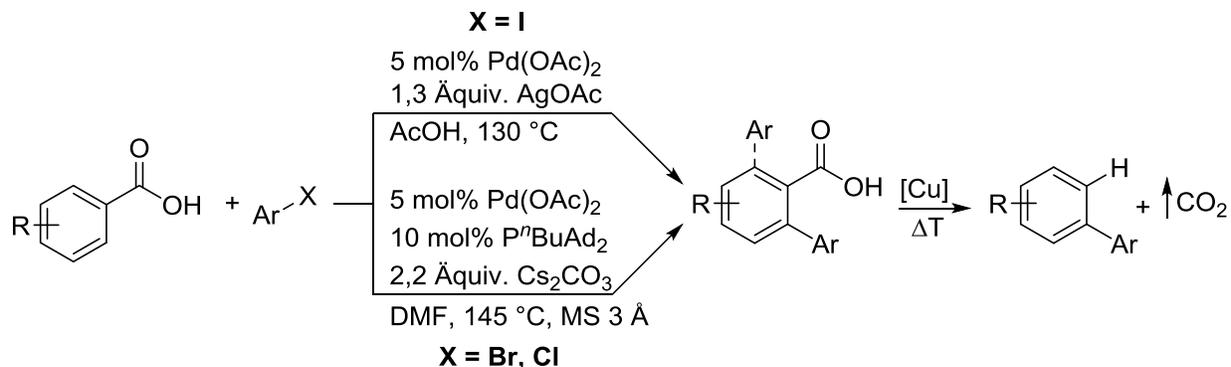
ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Schema 23. Carboxylatdirigierte ortho-Funktionalisierungen.

4.2.3 ortho-Arylierung von Benzoesäuren

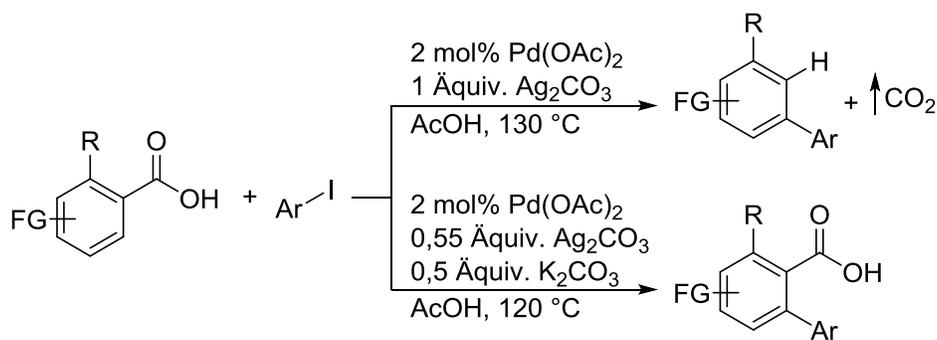
Auf dem Gebiet der carboxylatdirigierten C-H-Arylierung entwickelte die Gruppe um Daugulis im Jahr 2007 das erste katalytische System bestehend aus Palladiumacetat als Katalysator und Silberacetat als Base bzw. Halogenidionenfänger, mit dessen Hilfe Benzoesäuren und Aryliodide in die entsprechenden Biarylcarbonsäuren umgesetzt werden konnten (siehe Schema 24). Mit Cäsiumcarbonat als Base und unter Zuhilfenahme eines sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Phosphinliganden, der die bei Arylchloriden anspruchsvolle oxidative Addition ermöglicht, konnte das Spektrum der nukleophilen Kupplungspartner auf Bromide und sogar Chloride ausgeweitet werden.^[174]



Schema 24. *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren nach Daugulis et al.

Die Regioselektivität der Reaktion wird bei dieser Reaktion maßgeblich durch das Substitutionsmuster der eingesetzten Carbonsäure bestimmt: während *para*- oder unsubstituierte Benzoesäuren die doppelt funktionalisierten 2,6-Diarylbenzoesäuren liefern, wird bei *ortho*- oder *ortho,meta*-disubstituierten Startmaterialien selektiv die Monoaryl-Benzoesäure als Produkt erhalten. Im Fall von lediglich einem Substituenten in *meta*-Position, ist dessen Effekt auf den Ring ausschlaggebend für das Produktbild: während *meta*-Fluorbenzoesäure das doppelt arylierte Produkt liefert, ist im Falle eines Nitrosubstituenten lediglich die einfach arylierte Spezies isolierbar. Unter Zuhilfenahme eines literaturbekannten Decarboxylierungskatalysators konnten die Autoren weiterhin demonstrieren, dass die Carboxygruppe des isolierten Produktes rückstandslos abspaltbar ist.

Die Gruppe um Larossa zeigte in einem ähnlichen Protokoll, dass die Protodecarboxylierung der Produkte auch *in-situ* durchgeführt werden kann, wobei der verwendete Palladiumkatalysator nicht ausschließlich die *ortho*-Funktionalisierung katalysiert, sondern auch bei der Decarboxylierung eine Rolle spielt (siehe Schema 25).^[175]

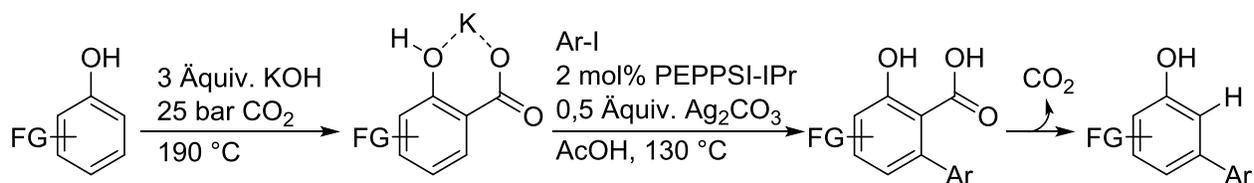


Schema 25. *ortho*-Arylierung mit steuerbarer *in-situ* Decarboxylierung.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Um den synthetischen Nutzen im Hinblick auf ein Verbleiben der Carboxygruppe im Zielmolekül zu erweitern, entwickelte Larossa weiterhin ein abgeändertes Protokoll, in dessen Verlauf die Protodecarboxylierung der Produkte unterdrückt werden kann. Dies wurde durch den Einsatz substöchiometrischer Mengen an Silbersalzen und der gleichzeitigen Verwendung von Kaliumcarbonat als Base erreicht, welches durch einen Ligandenaustausch mit dem intermediär gebildeten Palladiumcarboxylat dessen alternative Decarboxylierungsrouten verhindert.^[176]

Einen besonders interessanten Beitrag lieferte ebenfalls die Gruppe um Larossa. Nachdem sie in zwei sehr ähnlichen Protokollen zeigen konnten, dass ausgehend von Salicylsäure, entweder direkt eingesetzt^[177] oder über *in-situ* Oxidation von Salicylaldehyd hergestellt,^[178] ein Zugang zu *meta*-arylierten Phenolen möglich ist, demonstrierten sie eindrucksvoll, dass die Carboxygruppe auch als transiente dirigierende Gruppe fungieren kann.^[179] Hierbei wird zunächst in einer Kolben-Schmitt analogen Carboxylierung von Kaliumphenolat *in-situ* die Salicylsäure gebildet, welche im Anschluss unter Zuhilfenahme eines Pd-NHC Komplexes mit Aryliodiden umgesetzt werden kann, bevor im letzten Schritt eine Protodecarboxylierung selektiv die *meta*-arylierten Phenole liefert.

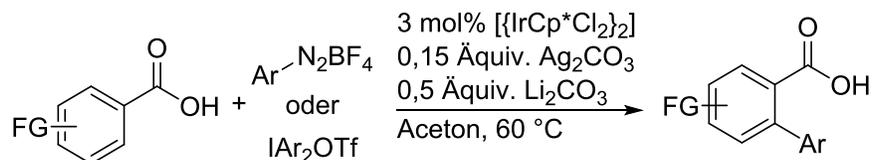


Schema 26. CO₂ als transiente dirigierende Gruppe.

Weitere wichtige Beiträge auf dem Feld der palladiumkatalysierten *ortho*-Arylierung lieferte die Gruppe um Su, die durch Einsatz von Aminosäureliganden und dem Lösungsmittel Hexafluoroisopropanol die Reaktion bei bereits 30 °C und unter selektiver Monoarylierung durchführen konnte.^[180] Weiterhin konnten Zhou *et. al.* unter Verwendung von Wasser als Lösungsmittel und Diaryliodoniumsalzen als elektrophile Kupplungspartner den Einsatz von Silbersalzen als Halogenidionenfänger vermeiden.^[181] Larossa gelang dies, indem er als Surrogat für Silberacetat das deutlich günstigere Tetramethylammoniumacetat nutzte, bzw. dies *in-situ* aus dem entsprechenden Tetramethylammoniumchlorid und Kaliumacetat bildete.^[182] Weiterhin zeigte er, dass durch Einsatz eines Buchwald-Hartwig Katalysators der dritten Generation die Aktivierung von Nicotin- und Isonicotinsäure möglich ist.^[183] Diese heteroaromatischen Carbonsäuren verfügen mit ihrem sp²-hybridisierten Stickstoffatom über eine weitere, deutlich

stärker koordinierende Funktionalität, die mit der dirigierenden Carboxygruppe um eine Koordination am Katalysator konkurriert. Um diesen Effekt abzumildern, wurden hauptsächlich elektronenarme Carbonsäurederivate eingesetzt.

Die Gruppe um Gooßen entwickelte weiterhin ein iridiumkatalysiertes System, in dem aufgrund der sehr milden Reaktionsbedingungen anstelle von teuren Aryliodiden, die korrespondierenden Diazoniumsalze als Kupplungspartner eingesetzt werden können (siehe Schema 27). Diese sind aus breit verfügbaren Anilinen leicht zugänglich und dienen bei der Synthese der ansonsten häufig verwendeten Aryliodide selbst als Intermediate, wodurch ihr direkter Einsatz einen Syntheseschritt einspart.^[184] Kompatibilitätsexperimente zeigten, dass unter den Reaktionsbedingungen stickstoffbasierte dirigierenden Gruppen keine *ortho*-Funktionalisierung ermöglichen, und weder Arylhalogenide noch Sulfonate als Kupplungspartner umgesetzt werden können. Damit bietet dieses Verfahren die Möglichkeit zur orthogonalen Reaktionsführung in Kombination mit anderen C-H-Funktionalisierungen.



Schema 27. Iridiumkatalysierte Arylierung von Benzoesäuren mit Diazoniumsalzen.

Neben den redox-neutralen Verfahren wurden auch einige oxidative Prozesse entwickelt. Beispiele hierfür lieferte die Gruppe um Yu, die palladiumkatalysierte Protokolle entwickelte in denen mit Silbersalzen oder Sauerstoff als Oxidationsmittel auch Bor(on)ate anstelle der korrespondierenden Arylhalogenide eingesetzt werden können.^[185,186]

Weiterhin sind einige rhodiumkatalysierte, dehydrierende *ortho*-Arylierungen von Benzoesäuren bekannt. So zeigte die Gruppe von Li, dass durch Verwendung eines Rh(I)-Katalysators in Wasser mit MnO₂ als Oxidationsmittel die Homodimerisierung von Benzoesäuren möglich ist. Die Autoren demonstrierten in ihren Arbeiten exemplarisch an einem Beispiel, dass bei Zugabe eines großen Überschusses einer zweiten Carbonsäure auch eine dehydrierende Kreuzkupplung möglich ist.^[187]

Den Gruppen um You, Lan und Su gelang es unabhängig voneinander durch Einsatz von silberbasierten Oxidationsmitteln und Rh(III)-Katalysatoren ausgewählte heteroaromatische

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Verbindungen an ihren azidesten Protonen zu aktivieren und in *ortho*-Position einer Benzoesäure einzuführen. Je nach Wahl der Reaktionsparameter kann die Carboxygruppe hierbei entweder im Molekül verbleiben,^[188] oder wahlweise über eine *in-situ* Protodecarboxylierung im Reaktionsverlauf^[189] bzw. durch eine der eigentlichen Reaktion nachgeschaltete Temperaturerhöhung^[190] abgespalten werden kann.

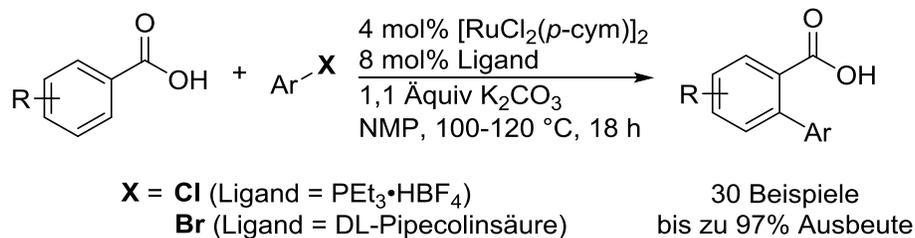
Die Nachteile der beschriebenen oxidativen Prozesse liegen in der Verwendung meist silberhaltiger Oxidationsmittel und einer intrinsisch fehlenden Selektivität der Reaktionspartner. Daher ist diese Reaktionsführung nur sinnvoll, wenn entweder durch Homodimerisierung das gewünschte Produkt entsteht, oder durch Wahl geeigneter (Hetero)Aromaten mit azideren Protonen die Reaktion gesteuert werden kann.

4.2.4 Rutheniumkatalysierte *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren

Aus unserer Sicht war die Entwicklung eines redox-neutralen Systems unter Einsatz eines deutlich günstigeren Katalysators der nächste Schritt hin zur nachhaltigeren und ökonomischeren Reaktionsführung. Rutheniumbasierte Katalysatoren, welche diese Maßgabe erfüllen,^[191] konnten zwar bereits in Carboxylat-dirigierten Hydroarylierungen von Alkenen und Alkinen sowie einer Fujiwara-Moritani analogen oxidativen Olefinierung ihr Potential andeuten^[157,192–196], jedoch wurden *ortho*-C-H-Arylierungen mit diesem Katalysator bisher nur unter Verwendung von stark koordinierenden dirigierenden Gruppen mit ihren intrinsischen Nachteilen entwickelt (siehe Kapitel 4.2.1).^[157,195] Unsere Motivation lag darin, diese Lücke zu schließen und ein System zu entwickeln, bei dem die Vorteile von Benzoaten und Arylhalogeniden als Substrate auf der einen Seite mit rutheniumbasierten Katalysatoren auf der anderen Seite kombiniert werden können. Eine redox-neutrale Reaktionsführung mit der Carboxygruppe als möglichem Ankerpunkt für weiterführende Funktionalisierungen rundete dabei die Attraktivität eines solchen Prozesses ab.

Der Ausgangspunkt dieses Projektes war die Entdeckung, dass 2-Methylbenzoesäure in Gegenwart eines Rutheniumkatalysators und einer Carbonatbase in NMP als Lösungsmittel bei 120 °C in *ortho*-Position aktiviert und anschließend mit Iodbenzol zu den entsprechenden Biarylcarbonsäuren umgesetzt werden konnte. Durch sukzessive Optimierung aller Reaktionsparameter sowie einem intensiven Ligandenscreening konnten schließlich Bedingungen identifiziert werden, unter denen sowohl Arylbromide als auch -chloride als Arylquellen zugänglich gemacht werden konnten. In beiden Fällen spielte die Natur des eingesetzten Liganden

eine entscheidende Rolle: Während elektronenreiche und sterisch nicht besonders beanspruchte Trialkylphosphine beim Einsatz von Arylbromiden die besten Ergebnisse lieferten, waren für die deutlich anspruchsvolleren Chloride Aminosäureliganden das Mittel der Wahl.^[161,197]



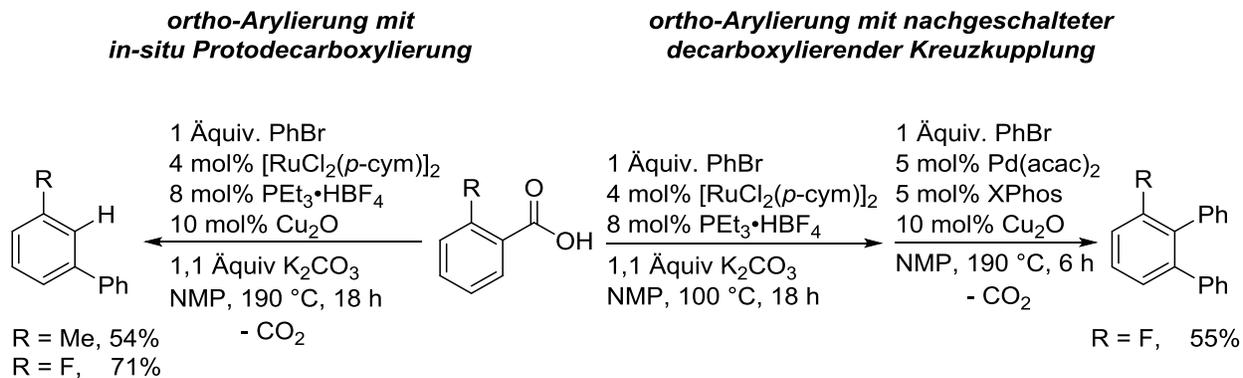
Schema 28. Rutheniumkatalysierte *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren.

Die breite Anwendbarkeit der entwickelten Reaktion konnte durch die Synthese einer Vielzahl unterschiedlich substituierter (heteroaromatischer) Biarylcarbonsäuren in guten bis sehr guten Ausbeuten demonstriert werden. Dabei zeigte sich, dass für eine selektive Monoarylierung der Produkte schon ein Substituent in *meta*-Position ausreichte, um eine Reaktion an der benachbarten *ortho*-Stellung selektiv zu verhindern. Lediglich bei *para*- oder unsubstituierter Benzoesäure wurde ein Gemisch aus mono- und bifunktionalisierten Produkten erhalten.

Daneben konnte gezeigt werden, dass die 2-Acetylamido-Gruppe in dieser Reaktion toleriert und nicht selbst als dirigierende Gruppe aktiv wird, was eine orthogonale Reaktionsführung mit zwei unabhängigen dirigierten Funktionalisierungen ermöglicht.

Weiterhin konnte die entwickelte *ortho*-Arylierung mit einer *in-situ* Protodecarboxylierung der Produkte kombiniert werden. Hierzu reicht bereits die Zugabe katalytischer Mengen an Kupfer(I)oxid und eine Temperaturerhöhung auf 190 °C (siehe Schema 29, links). Im Rahmen dieser Arbeiten gelang weiterhin erstmalig eine Zweistufen-Eintopf-*ortho/ips*-Bifunktionalisierung. Dazu wurde nach erfolgter *ortho*-Arylierung ein literaturbekannter bimetallischer Cu/Pd Kreuzkupplungskatalysator und eine weitere Charge Phenylbromid zu der Reaktionslösung gegeben (siehe Schema 29, rechts). Diese Beispiele zeigen eindrucksvoll die synthetischen und anwendungstechnischen Vorteile von Carboxylaten gegenüber anderen dirigierenden Gruppen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Schema 29. *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren mit nachgeschalteter Derivatisierung der Carboxygruppe

Beiträge der Autoren: Die Bearbeitung dieses Projektes erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Agostino Biafora, Frau Dagmar Hackenberger und Herrn Florian Belitz. Die Herren Biafora und Belitz starteten, nach der initialen Entdeckung der Reaktion durch Herrn Biafora mit den breit angelegten Optimierungsarbeiten der Reaktion im Rahmen der Bachelorarbeit von Herrn Belitz. Im Verlauf dieser Optimierungen unterstützten Frau Hackenberger und ich die Arbeiten. Die Untersuchung der Anwendungsbreite erfolgte zu gleichen Teilen durch die Herren Biafora, Belitz, Frau Hackenberger und mich. Die Entwicklung des sequentiellen Verfahrens zur *ortho*-Arylierung gekoppelt mit einer Eintopf-Protodecarboxylierung bzw. einer decarboxylierenden Kreuzkupplung sowie die Auswertung der analytischen Daten und das Verfassen der „Supporting Information“ erfolgte zu gleichen Teilen durch Herrn Biafora, Frau Hackenberger und mich. Herr Biafora führte die mechanistischen Studien durch und verfasste das Manuskript, welches von Herrn Prof. Dr. L. J. Goößen überarbeitet wurde.

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between Thilo Krause ("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	4306950911619
License date	Mar 13, 2018
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Angewandte Chemie International Edition
Licensed Content Title	ortho-C–H Arylation of Benzoic Acids with Aryl Bromides and Chlorides Catalyzed by Ruthenium
Licensed Content Author	Agostino Biafora, Thilo Krause, Dagmar Hackenberger, Florian Belitz, Lukas J. Gooßen
Licensed Content Date	Oct 21, 2016
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

 International Edition: DOI: 10.1002/anie.201607270
 German Edition: DOI: 10.1002/ange.201607270

***ortho*-C–H Arylation of Benzoic Acids with Aryl Bromides and Chlorides Catalyzed by Ruthenium**

Agostino Biafora, Thilo Krause, Dagmar Hackenberger, Florian Belitz, and Lukas J. Goossen*

Abstract: A system consisting of catalytic amounts of $[(p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2/\text{PEt}_3/\text{HBF}_4$, K_2CO_3 as the base, and NMP as the solvent efficiently mediates the *ortho*-C–H arylation of benzoic acids with aryl bromides at 100°C. Replacing the phosphine ligand with the amino acid DL-pipecolinic acid enables the analogous transformation with aryl chlorides. The key advantage of this broadly applicable transformation is the use of an inexpensive ruthenium catalyst in combination with simple carboxylates as directing groups, which can either be tracelessly removed or used as anchor points for decarboxylative *ipso* substitutions.

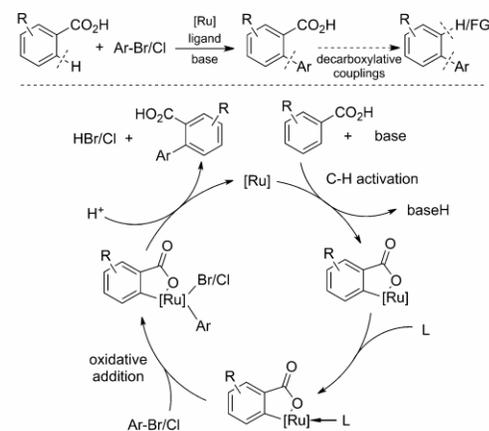
Biaryles are ubiquitous in pharmaceuticals, agrochemicals, and functional materials, and efficient methods to access these substructures are constantly sought after.^[1] Traditionally, these structures are accessed by cross-coupling of preformed organometallic reagents with aryl halides^[2] or by oxidative or reductive couplings of prefunctionalized substrates.^[3]

The discovery of directing groups that efficiently control the regioselectivity of C–H arylations has recently revolutionized this field, enabling the regiospecific introduction of aryl groups in unfunctionalized positions.^[4] However, this great conceptual advantage is often offset by the structural complexity of the required directing groups.^[5] Their introduction and subsequent removal adds several steps to the overall synthetic process. Only recently, abundant functional groups with low coordinating ability, such as carboxylates, have successfully been used as directing groups for *ortho*-C–H arylations.^[6] The key benefit of carboxylate groups is that they can be tracelessly removed by protodecarboxylation or utilized as leaving groups in a rapidly growing number of decarboxylative coupling reactions, with formation of C–C, C–O, C–N, C–S, C–P, and C–halogen bonds, for example.^[7]

The development of transformations based on carboxylate directing groups is highly challenging. The low σ -donating ability of the carboxylate limits their ability to direct metal centers to one specific C–H bond and reduces the activity of

the resulting metallacycle towards aryl electrophiles. *ortho* Arylations of benzoic acids were first reported by the groups of Daugulis,^[8] Larrosa,^[9] Su,^[10] and Yu,^[11] who employed expensive palladium catalysts.^[12] With aryl iodides, these transformations proceeded smoothly even at room temperature.^[10] The conversion of aryl bromides is possible only under rather harsh conditions, and the coupling of aryl chlorides has thus far required such high temperatures that selective monoarylation could not be achieved.^[8] With arenediazonium salts as electrophiles, *ortho* arylation proceeds under mild conditions, but requires expensive iridium catalysts.^[13] Oxidative arylations have been reported with expensive aryl boronic acids and a limited set of heteroarenes as arylating agents.^[14]

Despite the remarkable progress achieved in this highly topical area, a broadly applicable carboxylate-directed C–H arylation that is based on readily available aryl bromides or chlorides and the use of a reasonably priced catalyst^[15] has not yet been described. Ackermann and co-workers as well as our group have recently demonstrated that simple and affordable ruthenium catalysts efficiently promote regioselective hydroarylations of carboxylates.^[16] We reasoned that the addition of electron-rich ligands might activate the intermediary ruthenacycle towards oxidative insertion into Ar–Br or Ar–Cl bonds by increasing its electron density, as outlined in Scheme 1. This hypothesis was supported by results of Dixneuf,^[17] Larrosa,^[18] Ackermann,^[19] and others,^[20] who demonstrated that ruthenium catalysts can activate aryl chlorides or bromides, and the observations by Daugulis,^[8] Dixneuf,^[21]



Scheme 1. Carboxylate-directed C–H arylation of arenes with aryl electrophiles assisted by electron-rich ligands.

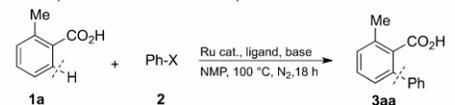
[*] A. Biafora, F. Belitz
 FB Chemie-Organische Chemie, TU Kaiserslautern
 Erwin-Schrödinger-Strasse Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
 T. Krause, D. Hackenberger, Prof. Dr. L. J. Goossen
 Fakultät Chemie und Biochemie
 Ruhr Universität Bochum
 Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum (Germany)
 E-mail: lukas.goossen@rub.de

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/anie.201607270>.

and Ackermann^[22,19b] that such processes are facilitated by electron-rich phosphine and amino acid ligands.

To confirm our hypothesis, we chose the reaction of 2-methylbenzoic acid (**1a**) and bromobenzene (**2a**) as a model system and investigated various catalysts and conditions (Table 1). Encouragingly, traces of the desired product **3a** were detected when [(*p*-cym)RuCl₂]₂ was used as

Table 1: Optimization of the *ortho* arylation reaction.^[a]



Entry	Catalyst	PhX	Base	Ligand	Yield ^[b] [%]
1	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	GuanCO ₃	–	trace
2	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	–	13
3	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PPh ₃	35
4	[(C ₆ H ₅)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PPh ₃	34
5	[(C ₆ Me ₅)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PPh ₃	0
6	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PPh ₃	35
7	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PPhCy ₂	59
8	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PCy ₃	76
9	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	P ^{<i>i</i>} Pr ₃	80
10	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PMEt ₃ ·HBF ₄	73
11	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PEt ₃ ·HBF ₄	90
12 ^[c]	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhBr	K ₂ CO ₃	PEt ₃ ·HBF ₄	93 (93)
13 ^[d]	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhCl	K ₂ CO ₃	PEt ₃ ·HBF ₄	12
14 ^[d]	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhCl	K ₂ CO ₃	PEt ₃ ·HBF ₄	12/75 ^[e]
15 ^[d]	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhCl	K ₂ CO ₃	L-proline	47
16 ^[d]	[(<i>p</i> -cym)RuCl ₂] ₂	PhCl	K ₂ CO ₃	D,L-pipecolic acid	80 (75)

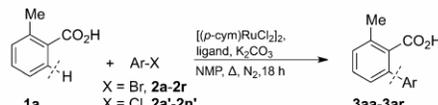
[a] Reaction conditions: **1a** (1 equiv), **2a** (4 equiv), [Ru] (4 mol %), ligand (8 mol %), base (1.1 equiv), NMP (3 mL), 100 °C, 18 h, N₂ atmosphere. [b] Yields of the corresponding methyl esters determined by GC analysis after esterification with K₂CO₃ (2 equiv) and MeI (5 equiv) in NMP using *n*-tetradecane as the internal standard; yields of isolated products are given in parentheses. [c] PhX (1 equiv). [d] 120 °C. [e] After 48 h. Cy = cyclohexyl, GuanCO₃ = guanidine carbonate, NMP = *N*-methylpyrrolidone, *p*-cym = *para*-cymene.

the catalyst in combination with guanidine carbonate at 120 °C (entry 1), conditions that had been highly effective for our hydroarylation reaction.^[16b] A major increase in yield was achieved upon switching to potassium carbonate as the base (entry 2). As anticipated, the yields improved substantially upon addition of a phosphine ligand (entry 3). Systematic variation of the ruthenium precursor confirmed that [(*p*-cym)RuCl₂]₂ is the optimal precatalyst (entries 4–6). The nature of the ligand had a decisive influence on the reaction outcome. Among the ligands tested, electron-rich alkyl phosphines turned out to be superior. The best yields were achieved with triethylphosphine (entry 11), which can be conveniently administered in the form of its HBF₄ salt. After optimization of the reaction conditions (4 mol % [(*p*-cym)RuCl₂]₂, 8 mol % PEt₃·HBF₄, and 1.1 equiv K₂CO₃ in 3 mL NMP at 100 °C), high yields were obtained even when using only one equivalent of the aryl bromide (entry 12). NMP is uniquely effective as the solvent (see the Supporting Information).

When chlorobenzene was used as the electrophile, only modest yields were observed under these conditions (entry 13), even upon increasing the temperature to 120 °C (entry 14). Once again, the ligand turned out to be the decisive factor in the reaction development. Phosphine ligands were almost ineffective whereas amino acids strongly promoted the desired transformation (entry 15). After increasing the amount of aryl chloride, the monoarylated product **3a** was obtained in 80 % yield. Although pipecolic acid is a more efficient ligand than PEt₃·HBF₄, the latter gave high yields when the reaction time was extended to 48 h, indicating that the reaction proceeds through a similar mechanism for aryl chlorides and bromides. Control experiments revealed that the optimal system for aryl chlorides is less effective for aryl bromides (33 % yield, see the Supporting Information).

With effective methods in hand for the conversion of both aryl bromides and chlorides, we investigated the scope of the transformation. The model substrate 2-methylbenzoic acid (**1a**) was successfully coupled with various aryl bromides using method A (Table 2). Electron-rich and electron-poor substrates reacted similarly, and common functional groups, such as CF₃, CN, ester, halo, keto, alkyl, and methoxy moieties as well as unprotected phenolic and benzylic hydroxy groups,

Table 2: Substrate scope of the direct arylation with various aryl bromides and chlorides.^[a]



3aa X = Br 93% X = Cl 75%	3ab X = Br 82% X = Cl 72%	3ac X = Cl 55%	3ad X = Br 93%	3ae X = Br 83%	3af X = Br 52% ^[b]	3ag X = Br 81%	3ah X = Br 61%
3am X = Br 40%	3ai X = Br 87%	3aj X = Br 71%	3ak X = Br 79%	3al X = Br 52%	3an OMe X = Cl 68% ^[d]	3ao X = Br 85% ^[c]	3ap X = Br 52%
3aq X = Br 86%	3ar X = Br 68%	2-thiophenyl					
3-thiophenyl							

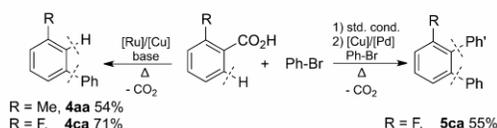
[a] Reaction conditions: Method A: **1a** (0.5 mmol), ArBr (0.5 mmol), [(*p*-cym)RuCl₂]₂ (4 mol %), PEt₃·HBF₄ (8 mol %), K₂CO₃ (1.1 equiv), NMP (3 mL), 100 °C, 18 h, N₂ atmosphere. Method B: **1a** (0.5 mmol), ArCl (0.75 mmol), [(*p*-cym)RuCl₂]₂ (4 mol %), D,L-pipecolic acid (8 mol %), K₂CO₃ (1.1 equiv), NMP (3 mL), 120 °C, 18 h. Yields of the corresponding methyl esters after esterification with K₂CO₃ (2 equiv) and MeI (5 equiv) in NMP. [b] Isolated as the methyl ether. [c] ArBr (1.5 equiv). [d] Isolated as the free acid.

were tolerated in the *para* or *meta* position. *ortho* Substituents led to only moderate yields. It is noteworthy that under these conditions, aryl halides bearing functional groups that would be expected to be more efficient directing groups smoothly reacted with the *ortho* position of the carboxylates. This opens up welcome opportunities for polyfunctionalization. Products **3aa** and **3ab** demonstrate that comparable yields were achieved starting from aryl chlorides using method B (4 mol % [(*p*-cym)RuCl₂]₂, 8 mol % DL-pipecolic acid, 1.1 equiv K₂CO₃ in 3 mL NMP at 120 °C).

The scope with regard to the aromatic carboxylate was investigated with bromobenzene (**2a**) and chlorobenzene (**2a'**; Table 3). Benzoic acids bearing electron-donating or electron-withdrawing substituents, including methoxy, halo, and acyl groups, were smoothly coupled. Heterocyclic carboxylates were also successfully converted into the desired products. Unwanted double arylation could not be suppressed with unsubstituted or *para*-substituted benzoic acids. However, a substituent in the 3-position was sufficient to direct the arylation to the 6-position exclusively. This regioselectivity towards the less hindered *ortho* position was also observed with fused (hetero)aromatic quinoline 6-carboxylic acid (**11**) and 2-naphthylcarboxylic acid (**1i**). A particularly remarkable example is the coupling of 2-acetamidobenzoic acid with **2a**. The new bond is selectively formed in the *ortho* position of the benzoic acid rather than in the *ortho* position of the amide

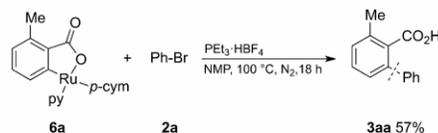
despite the C–H directing ability of the latter, which by far exceeds that of carboxylic acids in related C–H functionalizations. Four additional examples demonstrate that method B permits the coupling of aryl chlorides in comparable yields.

We next probed whether the biaryl synthesis could also be combined with concomitant protodecarboxylation.^[23] The examples in Scheme 2 demonstrate that this process does not even require an additional reaction step. By simply adding a copper catalyst to the reaction medium and increasing the temperature to 190 °C, the corresponding biaryl products **4** were formed in good yields. The *ortho* arylation can also be combined with decarboxylative cross-couplings,^[24] as demonstrated by the synthesis of terphenyl **5ca** in 55% non-optimized yield.



Scheme 2. *ortho* Arylations followed by decarboxylative reactions.

To shed light on the mechanism proposed in Scheme 1, we synthesized *ortho*-ruthenated toluate **6a**. The stoichiometric reaction of **6a** and PEt₃·HBF₄ with bromobenzene (**2a**) yielded **3aa** in 57% yield (Scheme 3), which supports the intermediacy of an *ortho*-metalated species in the catalytic cycle. In the presence of only pyridine as the ligand, no product formation was observed, which confirmed the necessity for a suitable ligand (see the Supporting Information). In-depth mechanistic studies are underway to fully clarify the reaction pathway.



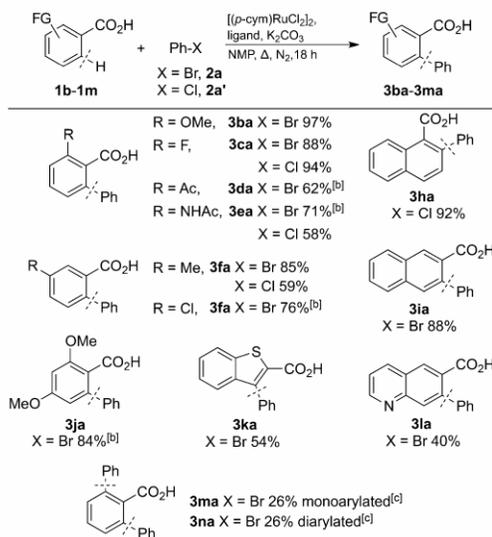
Scheme 3. Stoichiometric reaction of the *ortho*-ruthenated toluate **6a**.

In conclusion, we have shown that cost-effective ruthenium complexes are at least as effective and broadly applicable as state-of-the-art palladium systems for catalyzing the synthetically useful *ortho* arylation of benzoic acids. In combination with subsequent decarboxylative *ipso* substitutions, they promise to open up new perspectives for sustainable, regioselective arene (di)functionalization.

Experimental Section

An oven-dried 20 mL vessel was charged with [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (12.2 mg, 0.02 mmol, 4 mol %), triethylphosphonium tetrafluoroborate (8.3 mg, 0.04 mmol, 8 mol %, method A) or DL-pipecolic acid (5.2 mg, 0.04 mmol, 8 mol %, method B), K₂CO₃ (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv), and benzoic acid **1** (0.50 mmol). After the vessel had been subjected to three alternating vacuum and nitrogen purge cycles, NMP (3 mL) and the aryl halide **2** (0.50 mmol, method A; 0.75 mmol, method B) were added via syringe. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 18 h. After the reaction was complete, the mixture was

Table 3: Substrate scope of the direct arylation with various benzoic acids.^[a]



[a] Reaction conditions: Method A: **1** (0.5 mmol), **2a** (0.75 mmol), [(*p*-cym)RuCl₂]₂ (4 mol %), PEt₃·HBF₄ (8 mol %), K₂CO₃ (1.1 equiv), NMP (3 mL), 100 °C, 18 h. Method B: **1** (0.5 mmol), **2a'** (0.75 mmol), [(*p*-cym)RuCl₂]₂ (4 mol %), DL-pipecolic acid (8 mol %), K₂CO₃ (1.1 equiv), NMP (3 mL), 120 °C, 18 h. Yields of the corresponding methyl esters after esterification with K₂CO₃ (2 equiv) and MeI (5 equiv) in NMP. [b] ArBr (1 equiv). [c] Yield determined by GC analysis.

allowed to cool to room temperature. NMP (2 mL), K_2CO_3 (207 mg, 3 equiv), and MeI (156 μ L, 5 equiv) were added, and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, ethyl acetate (20 mL) was added, and the resulting mixture was washed with water, aqueous LiCl solution (20%), and brine (20 mL each). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/hexane gradient), yielding the corresponding biaryl.

Acknowledgements

We thank Umicore for donating chemicals, the DFG (SFB/TRR-88, "3MET" and EXC/1069 "RESOLV") and the Stipendienstiftung Rheinland-Pfalz (fellowship to D.H.) for financial support and Joachim Hewer for technical assistance with the ESI-MS measurements. We thank Prof. Dr. Daniel J. Weix (University of Rochester) for agreeing to coordinate publication.

Keywords: aryl halides · benzoic acids · biaryls · C–H arylation · ruthenium

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14752–14755
Angew. Chem. **2016**, *128*, 14972–14975

- [1] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.
- [2] a) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470; c) V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607; d) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139–196; e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; f) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- [3] a) L. K. G. Ackerman, M. M. Lovell, D. J. Weix, *Nature* **2015**, *524*, 454–457; b) M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089–2092; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2119–2122; c) *Synthesis of Biaryls* (Ed.: I. Cepanec), Elsevier Science, Oxford, **2004**, pp. 1–349; d) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174; e) C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219–9280; f) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Science* **2012**, *337*, 1644–1648.
- [4] a) L. Ackermann, R. Vicente, A. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; c) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.
- [5] a) H. Bonin, M. Sauthier, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 645–671; b) I. Hussain, T. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661–1696; c) G. P. Chiusoli, M. Catellani, M. Costa, E. Motti, N. Della Ca', G. Maestri, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 456–469; d) M. Zhang, Y. Zhang, X. Jie, H. Zhao, G. Li, W. Su, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 843–895.
- [6] a) S. De Sarkar, W. Liu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461–1479; b) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; c) Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295; d) P. Nareddy, F. Jordan, S. E. Brenner-Moyer, M. Szostak, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4755–4759; e) *C–H Activation* (Eds.: J.-Q. Yu, L. Ackermann, Z. Shi), Springer, Heidelberg, **2010**; f) P. H. Dixneuf, H. Doucet, *C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization I*, Springer, Heidelberg, **2015**; g) P. H. Dixneuf, H. Doucet, *C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization II*, Springer, Heidelberg, **2016**.
- [7] a) W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Gooßen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678; b) N. Rodríguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048; c) L. J. Goossen, F. Collet, K. Goossen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; d) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164.
- [8] H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884.
- [9] a) J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109–4112; b) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9601–9604.
- [10] C. Zhu, Y. Zhang, J. Kan, H. Zhao, W. Su, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3418–3421.
- [11] M. Wasa, B. T. Worrell, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1275–1277; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1297–1299.
- [12] D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Synfacts* **2009**, 0436–0436.
- [13] L. Huang, D. Hackenberger, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12607–12611; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12798–12802.
- [14] a) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677; b) Y. Zhang, H. Zhao, M. Zhang, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3817–3821; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3888–3892.
- [15] See the Johnson Matthey Precious Metals Management homepage for the monthly average prices of palladium, iridium, rhodium, and ruthenium between 22nd June 2015 and 22nd July 2016 under <http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts>, **2016**. Last accessed 22nd July 2016.
- [16] a) N. Y. P. Kumar, A. Bechtoldt, K. Raghuvanshi, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6929–6932; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7043–7046; b) L. Huang, A. Biafora, G. Zhang, V. Bragoni, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6933–6937; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7047–7051.
- [17] I. Özdemir, S. Demir, B. Çetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1156–1157.
- [18] M. Simonetti, G. J. P. Perry, X. C. Cambeiro, F. Juliá-Hernández, J. N. Arokianathar, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3596–3606.
- [19] a) L. Ackermann, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 260–269; b) J. Li, S. Warratz, D. Zell, S. De Sarkar, E. E. Ishikawa, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13894–13901; c) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125.
- [20] a) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918; b) G.-F. Zha, H.-L. Qin, E. A. B. Kantchev, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 30875–30885; c) S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579–2581; d) S. Oi, Y. Ogino, S. Fukita, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1783–1785; e) H. Grounds, J. C. Anderson, B. Hayter, A. J. Blake, *Organometallics* **2009**, *28*, 5289–5292.
- [21] P. B. Arockiam, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2013**, *15*, 67–71.
- [22] J. Hubrich, L. Ackermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3700–3704.
- [23] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430–442.
- [24] L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.

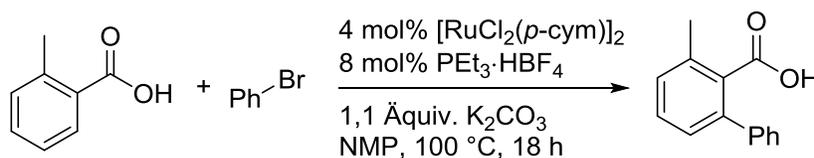
Received: July 27, 2016
Revised: September 2, 2016
Published online: October 21, 2016

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zusätzlich zu den im Manuskript gezeigten Ergebnissen, werden im folgenden Abschnitt weiterführende, teilweise in der Supporting Information veröffentlichte Resultate aufgeführt.

4.2.4.1 Zusätzliche Optimierungsarbeiten

Durch die Variation einzelner Reaktionsparameter der optimierten Standardbedingungen konnten weitere Erkenntnisse zur rutheniumkatalysierten *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren erhalten werden (siehe Tabelle 5). Die unter den optimierten Standardbedingungen erreichte maximale Ausbeute von 93% galt hierbei als Referenzwert (Eintrag 1). Bei Variation der Carbonatbase zeigte sich, dass das Gegenion einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion hatte: Während mit Cäsium- oder Natriumcarbonat ein ebenfalls sehr gutes Ergebnis von 84% erzielt werden konnte, zeigten Calcium-, Ammonium- und Guanidiniumcarbonat keinerlei Produktbildung (Einträge 2 und 3). Durch die Reduktion der Basenmenge konnte gezeigt werden, dass diese in stöchiometrischen Mengen benötigt wird um zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen (Eintrag 4) und der Einsatz von Kaliumhydrogencarbonat selbst bei vierfachem Überschuss des Bromids lediglich 14% Ausbeute lieferten (Eintrag 5). Weiterhin zeigte von allen getesteten Lösungsmitteln nur DMSO eine Produktbildung von lediglich 25% (Einträge 6 und 7). Reihentests mit unterschiedlichsten Phosphinliganden offenbarten, dass die Reaktion hier deutlich weniger anfällig auf Änderungen reagierte. Generell waren elektronenreiche Alkylphosphine den lagerstabileren, aber eben auch elektronenärmeren Arylphosphinen überlegen (Eintrag 8). Der in initial durchgeführten Reaktionen eingesetzte Ligand Tricyclohexylphosphin, der bei einer Reaktionsführung mit vier Äquivalenten Phenylbromid vielversprechende Ergebnisse lieferte, zeigte bei einer Reduktion auf äquimolare Mengen des Kupplungspartners deutliche Ausbeuteeinbußen (Eintrag 9). Unter diesen Bedingungen überzeugte das stattdessen verwendete Triethylphosphin durch seine hohe Aktivität. Die Möglichkeit dieses als kommerziell erhältliches protoniertes Tetrafluoroborat einzusetzen erleichterte die Reaktionsführung deutlich, da es als Feststoff zwar hygroskopisch, dafür aber nicht oxidationsempfindlich ist.^[198] Durch die Freisetzung des Triethylphosphins unter den basischen Bedingungen ist die Reaktion allerdings von einer Schutzgasatmosphäre abhängig (Eintrag 10), während sie erstaunlich unempfindlich gegenüber Wasser ist (Eintrag 11). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen zeigten zuvor eingesetzte Palladium- oder Iridiumkatalysatoren keinerlei Produktbildung (Eintrag 12).

Tabelle 5. Kontrollexperimente zur rutheniumkatalysierten *ortho*-Arylierung.


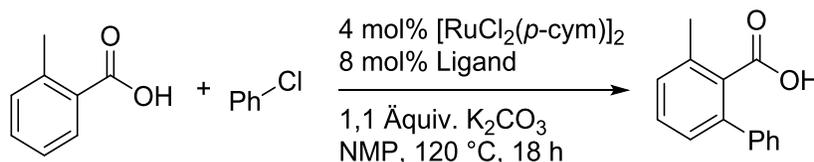
#	Abweichung von den Standard-Reaktionsbedingungen	Ausbeute / %
1	keine	93
2	Cs ₂ CO ₃ oder Na ₂ CO ₃ statt K ₂ CO ₃	84
3	CaCO ₃ , (NH ₄) ₂ CO ₃ oder Guanidiniumcarbonat statt K ₂ CO ₃	-
4	0,5 Äquiv. statt 1,1 Äquiv. K ₂ CO ₃	60
5	KHCO ₃ statt K ₂ CO ₃	14 ^[a]
6	DMSO statt NMP	25
7	DMF, <i>tert</i> -AmylOH, 1,4-Dioxan oder Toluol statt NMP	< 5
8	P(Octyl) ₃ , PEt ₂ Ph oder PMe ₃ ·HBF ₄ statt PEt ₃ ·HBF ₄	65-78
9	PCy ₃ statt PEt ₃ ·HBF ₄	20, 76 ^[a] , 73 ^[b]
10	Keine Schutzgasatmosphäre	-
11	Zugabe von 1 Äquiv. Wasser	89
12	Pd(OAc) ₂ oder [IrCp*Cl ₂] ₂ statt [RuCl ₂ (<i>p</i> -cym)] ₂	-
13	PhCl statt PhBr	12

Reaktionsbedingungen: *ortho*-Tolylsäure (0,5 mmol), Phenylbromid (1 Äquiv), [RuCl₂(*p*-cym)]₂ (4 mol%), PEt₃·HBF₄ (8 mol%), K₂CO₃ (1.1 Äquiv.), NMP (3 ml), 100 °C, 18 h. Die Ausbeuten der korrespondierenden Methylester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit K₂CO₃ (2 Äquiv.) und MeI (5 Äquiv.) unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. [a] 4 Äquiv. Phenylbromid; [b] 2 Äquiv. Phenylbromid.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nachdem die Optimierungsarbeiten für die Kupplung von Arylbromiden abgeschlossen waren, sollte im Anschluss untersucht werden, ob unter diesen Bedingungen auch die günstigeren Arylchloride umgesetzt werden konnten. Unter den Standardbedingungen wurde das Produkt lediglich in 12% Ausbeute detektiert (siehe Tabelle 5, Eintrag 13). Selbst beim Einsatz einer vierfachen Menge des Arylchlorides und einer Erhöhung der Temperatur auf 120 °C konnte dieses Ergebnis nicht verbessert werden. Jedoch lieferte ein Kontrollexperiment mit einer auf 48 h verlängerten Reaktionszeit das gewünschte Produkt in 75% Ausbeute. Auch wenn eine so lange Reaktionsdauer weder praktikabel, noch wirtschaftlich ist, demonstrierte dieses Ergebnis dennoch, dass auch Arylchloride geeignete, wenn auch anspruchsvollere Startmaterialien für diese Reaktion darstellen (siehe Tabelle 6, Eintrag 1). Von diesem Ergebnis motiviert wurden erneut verschiedene Liganden auf ihre aktivitätssteigernde Wirkung getestet. Da die für Arylbromide besonders effizienten Phosphine allesamt keinerlei Verbesserung lieferten (Eintrag 2) und sogar schlechtere Ausbeuten lieferten als ein ligandenfreies Kontrollexperiment (Eintrag 3), wurden verschiedene Aminosäureliganden auf ihren Einfluss untersucht. Diese konnten bereits in vorangegangenen carboxylatdirigierten C-H-Funktionalisierungen ihr Potential zeigen^[199–205] und gaben auch unter den vorliegenden Bedingungen tendenziell höhere Produktausbeuten als die getesteten Phosphine. Freie Aminosäuren lieferten im Vergleich zu ihren *N*-geschützten Derivaten höhere Ausbeuten (vgl. Einträge 4 bis 6 mit 7 bis 9), was vermutlich auf eine höhere Elektronendichte am Stickstoff und einer damit verbundenen besseren Koordination an das Ruthenium zurückzuführen ist. Eine vielversprechende Ausbeutesteigerung auf 47% konnte durch Einsatz der zyklischen Aminosäure Prolin erreicht werden (Eintrag 9). Auch hier zeigte sich, dass durch Einsatz des elektronenärmeren Lactams L-Pyroglutaminsäure die Ausbeute verringert wurde (Eintrag 10). Das zum Prolin um ein Kohlenstoffatom höhere Homolog DL-Pipecolinsäure lieferte schließlich mit 80% Ausbeute das beste Ergebnis in dieser Reihe. Diese Ausbeute konnte ebenfalls erreicht werden, wenn bei gleichzeitiger Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 °C anstelle von vier lediglich ein Äquivalent des Arylchlorids eingesetzt wurde (Eintrag 11).

Tabelle 6. Ligandenscreening unter Einsatz von Arylchloriden.



#	Ligand	Ausbeute / %
1	PEt ₃ ·HBF ₄	12, 75 ^[a]
2	PCy ₃ , PPh ₃ oder Pi-Pr ₃	< 5
3	-	7
4	N-Cbz- Isoleucin	18
5	N -Cbz-DL-Valin	18
6	N -Boc-L- Prolin	18
7	L-Isoleucin	26
8	DL-Valin	24
9	L-Prolin	47
10	L-Pyroglutaminsäure	< 5
11	DL-Pipecolinsäure	80, 80 ^[b]

Reaktionsbedingungen: *ortho*-Tolylsäure (0,5 mmol), Phenylchlorid (4 Äquiv.), [RuCl₂(*p*-cym)]₂ (4 mol%), PEt₃·HBF₄ (8 mol%), K₂CO₃ (1,1 Äquiv.), NMP (3 ml), 120 °C, 18 h. Die Ausbeuten der korrespondierenden Methyl ester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit K₂CO₃ (2 Äquiv.) und MeI (5 Äquiv.) unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. [a] Nach 48 h; [b] 1 Äquiv. Phenylchlorid, 140 °C.

Um die Vorteile von Carbonsäuren als dirigierende Gruppen zu demonstrieren, wurde die Entwicklung eines sequentiellen Arylierung/Protodecarboxylierungsverfahrens untersucht. Hierbei sollte ohne aufwendige Isolierung der Biarylcarbonsäure eine *in-situ* Protodecarboxylierung unter Zuhilfenahme literaturbekannter Katalysatoren untersucht werden (siehe Schema 22). In ersten Experimenten wurde hierzu einfaches Kupfer(I)-Oxid von Beginn an zur Reaktionsmischung gegeben und nach erfolgter Arylierungssequenz die Temperatur auf 170 °C erhöht und weitere 12 h gerührt (Eintrag 1). Diese zweistufige Eintopfreaktion lieferte das gewünschte decarboxylierte Biaryl **4aa** in 9% Ausbeute, während die nicht-decarboxylierte Biarylcarbonsäure **3aa** in 76% erhalten wurde.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle 7. Entwicklung der Arylierungs/Protodecarboxylierungssequenz.

$4 \text{ mol\% } [\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$
 $8 \text{ mol\% } \text{PEt}_3 \cdot \text{HBF}_4$
 $[\text{M}], [\text{L}]$
 $1,1 \text{ Äquiv. } \text{K}_2\text{CO}_3$
 NMP, T, t

#	Decarbox. Kat.		1. Schritt		2. Schritt		Ausbeute / %	
	[M] / mol%	[L] / mol%	T / °C	t / h	T / °C	t / h	3aa	4aa
1	Cu ₂ O / 10	-	100	18	170	12	76	9
2	"	-	170	18	-	-	70	10
3	"	-	180	18	-	-	41	46
4	Cu ₂ O / 20	-	180	18	-	-	37	51
5	Cu ₂ O / 50	-	180	18	-	-	40	44
6	-	-	180	18	-	-	73	10
7	Cu ₂ O / 10	Phen / 20	180	18	-	-	<5	-
8 ^[a]	"	"	100	18	180	12	77	9
9 ^[b]	"	"	100	18	180	12	87	<5
10	"	Pyridin / 20	100	18	180	12	67	20
11	Ag ₂ O / 10	-	180	18	-	-	45	33
12 ^[c]	Cu ₂ O / 10	-	180	18	-	-	71	11
13	"	-	190	18	-	-	19 (23)	61 (54)
14 ^[d]	"	-	190	18	-	-	10 (13)	63 (71)

Reaktionsbedingungen: *ortho*-Tolylsäure (0,5 mmol), Phenylbromid (1 Äquiv.), [RuCl₂(*p*-cym)]₂ (4 mol%), PEt₃·HBF₄ (8 mol%), K₂CO₃ (1,1 Äquiv.), Decarboxylierungs-Katalysator [M] und [L], (NMP (3 ml)). Die Ausbeuten der korrespondierenden Methylester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit K₂CO₃ (2 Äquiv.) und MeI (5 Äquiv.) unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. Isolierte Ausbeuten in Klammern. [a] Zugabe des Decarboxylierung-Katalysators ([M] und [L]) nach dem ersten Reaktionsschritt. [b] Zugabe von [L] nach dem ersten Reaktionsschritt. [c] 1 Äquiv. Wasser wurde zugegeben. [d] *ortho*-Fluorbenzoesäure anstatt *ortho*-Tolylsäure.

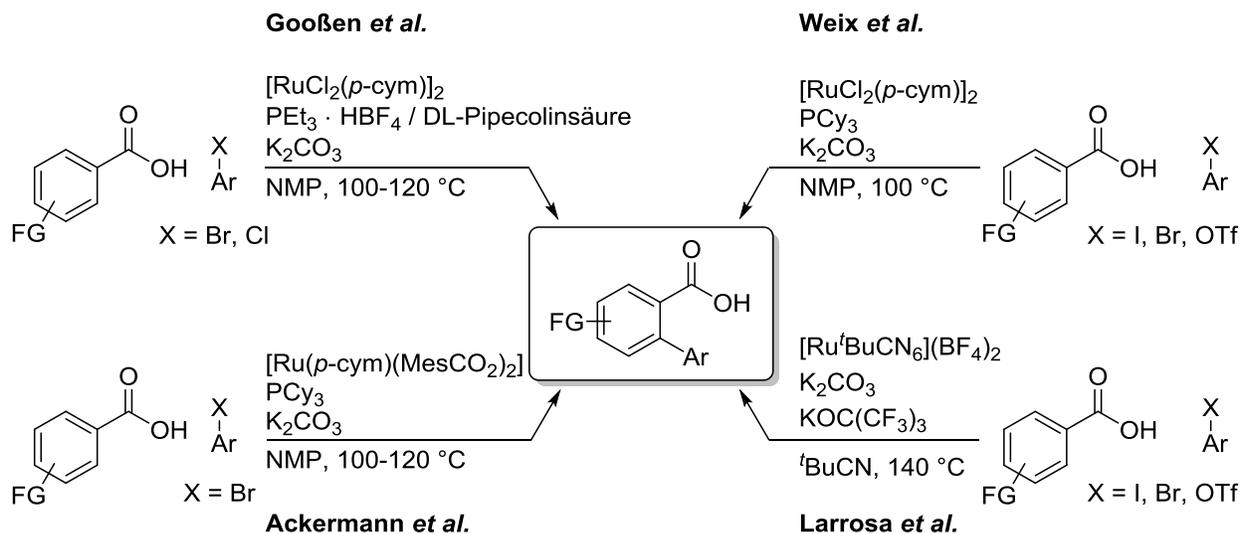
Durch eine Reaktionsführung, in der keine Temperaturerhöhung nach 18 h erfolgte, sondern von Beginn an 170 °C gewählt wurde, konnte ein vergleichbares Ergebnis erhalten werden. Eine

Temperaturerhöhung auf 180 °C zeigte erstmals eine TON>1 und lieferte das Produkt in 46% Ausbeute zusammen mit 41% nicht-decarboxyliertem Produkt (Eintrag 3). Dieses Ergebnis konnte durch Zugabe größerer Kupfermengen nicht gesteigert werden (Einträge 4 und 5). Ein Kontrollexperiment ganz ohne Kupfer lieferte unter diesen Bedingungen 10% des gewünschten Produktes **4aa** (Eintrag 6). Der Einsatz von 1,10-Phenanthrolin als literaturbekanntem Liganden für die Protodecarboxylierung verbesserte das Resultat ebenfalls nicht.^[169] Hierbei zeigte sich, dass bei Zugabe des Liganden von Beginn an die Arylierung vollständig unterdrückt wurde (Eintrag 7). Auch die verzögerte Zugabe in einem sequentiellen Verfahren aus Arylierung und Protodecarboxylierung lieferte lediglich das Produkt **3aa** in hohen Ausbeuten (Einträge 8 und 9). Auch die Verwendung von Silber(I)-Oxid anstelle des Kupferkatalysators oder die Zugabe von Wasser als Protonenquelle schlugen fehl (Einträge 12 und 13). Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 190 °C konnte schließlich das gewünschte decarboxylierte Biaryl als Hauptprodukt der Reaktion in 54% isolierter Ausbeute erhalten werden (Eintrag 13). Da die Extrusion von CO₂ aus Benzoaten extrem substratabhängig ist, wurde unter diesen Bedingungen ebenfalls *ortho*-Fluorbenzoesäure umgesetzt, welche das Produkt in 71% isolierter Ausbeute lieferte (Eintrag 14).

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.2.4.2 Resonanz/Reaktion in der Literatur

Nahezu zeitgleich zu unserem System entwickelten die Gruppen von Weix, Ackermann und Larrosa ebenfalls Protokolle für die rutheniumkatalysierte *ortho*-Arylierungen von Benzoesäuren.^[206–208] In Schema 30 sind diese Verfahren gegenübergestellt.



Schema 30. Gegenüberstellung der rutheniumkatalysierten *ortho*-Arylierungen.

Die von Weix, Ackermann und uns beschriebenen Verfahren sind sich hinsichtlich der Reaktionstemperatur, der Base, dem Lösungsmittel und dem eingesetzten elektronenreichen Phosphin sehr ähnlich. Während Weix das Substratspektrum um heteroaromatische Carbonsäuren erweitert, demonstriert Ackermann, dass durch Einsatz von Bromalkenen und –alkinen auch die Darstellung von vinylierten bzw. alkylierten Benzoesäuren möglich ist. Letztere reagieren unter den Bedingungen allerdings durch einen Ringschluss mit der Carboxygruppe zu den entsprechenden Lactonen weiter. Das von Larrosa entwickelte Protokoll hebt sich mit der verwendeten kationischen Rutheniumspezies und dem damit möglichen Verzicht auf den Zusatz eines Phosphinliganden sowie der Wahl des Lösungsmittels Pivalonitril, welches gleichzeitig als schwach koordinierender Ligand eingesetzt wurde, ab. Das von uns entwickelte Protokoll zeigt als einziger Vertreter eine effiziente Umsetzung von Arylchloriden, welche zu den kostengünstigsten und verfügbaren Arylelektrophilen zählen.

4.3 Trifluormethylthiolierung und –selenolierung

4.3.1 Bedeutung fluorierter Verbindungen

Mit einem Wert von 3,98 auf der Pauling Skala ist Fluor das elektronegativste Element im Periodensystem. Der durch die starke Polarisierung hervorgerufene ionische Charakter macht C-F-Bindungen besonders stabil und damit relativ unempfindlich gegenüber oxidativen, enzymatischen oder hydrolytischen Spaltungen.^[209] Diese Einflüsse machen sich Wissenschaftler im Bereich der pharmazeutischen und Pflanzenschutzforschung zu Nutze, indem sie Fluoratome an oxidationsempfindliche Stellen in Wirkstoffmolekülen gezielt einführen, um so deren metabolische Stabilität zu verbessern und die Verweildauer im Organismus zu optimieren.^[210] Weiterhin sind fluoriierte Moleküle deutlich lipophiler, wodurch sie schneller durch Zellmembranen diffundieren und besser resorbiert werden.^[211,212] Gleichzeitig führt der Austausch eines Wasserstoffatoms mit einem Fluoratom aufgrund ihrer ähnlich großen van-der-Waals Radien häufig nur zu unwesentlichen Änderungen in der Molekülstruktur.^[210] Dies erlaubt in vielen Fällen eine Derivatisierung von pharmakologisch aktiven Substraten, ohne deren Wechselwirkung mit dem Rezeptor und damit ihren Wirkmechanismus zu verändern.

Es ist daher kaum verwunderlich, dass fluorhaltige Substrate bei der Entwicklung moderner Wirkstoffe eine immer bedeutendere Rolle einnehmen und mittlerweile ca. 40% aller Agrochemikalien und 25% aller Pharmazeutika auf dem Markt mindestens ein Fluoratom enthalten.^[213–216]

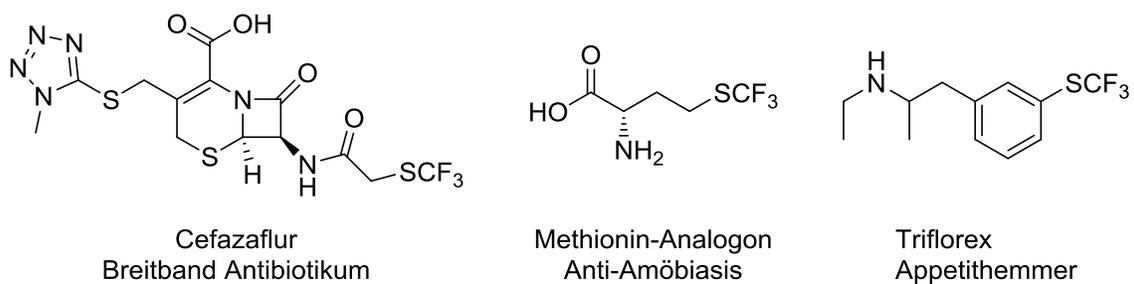


Abbildung 8. Pharmakologisch aktive Substanzen mit einer SCF₃-Gruppe

Unter den am häufigsten genutzten fluorhaltigen Substituenten ist die Trifluormethylthiogruppe eine der potentiell bedeutsamsten. Durch eine im Vergleich zu Fluor- oder Trifluormethylgruppen deutlich höhere Lipophilie (Hansch Konstante SCF₃ = 1,44; CF₃ = 0,88; F = 0,14)^[217] ist sie mit

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

einer erhöhten Membranpermeabilität bereits heute als Schlüsselfunktionalität in einigen pharmakologisch aktiven Molekülen vertreten (siehe Abbildung 8).

4.3.2 Einführung von Trifluormethylthiogruppen

Allgemein lassen sich Verfahren zur Einführung von Trifluormethylthiogruppen auf zwei unterschiedliche Arten kategorisieren. Für die erste ist eine Betrachtung der zu knüpfenden Bindung entscheidend, wobei hier der Einbau der SCF_3 -Gruppe als Ganzes einer Einführung von CF_3 - bzw. F-Substituenten in bereits schwefelhaltige Substrate gegenübersteht.^[218] In den vergangenen Jahren konnte durch gezieltes Reaktionsdesign besonders für die Einführung der SCF_3 -Gruppe als Ganzes das Spektrum der eingesetzten Kupplungspartner stetig erweitert werden.^[218–221] Allerdings wird die Praktikabilität solcher Verfahren durch die geringe Stabilität der SCF_3 -Anionen erheblich eingeschränkt, welche unter Freisetzung von Fluorid und Difluorthiophosgen zerfallen und generell als Metall- SCF_3 Komplexe stabilisiert werden müssen. Bei der Trifluormethylierung schwefelhaltiger Substrate ist dies aufgrund der stabileren CF_3 -Anionen nicht unbedingt nötig, allerdings ist eine solche Reaktionsführung auf den Einsatz von Thiolen,^[222,223] Disulfiden,^[224–227] Thiocyanaten^[228,229] oder Thionen^[230,231] als Reaktionspartner angewiesen, welche in ihrer Verfügbarkeit relativ stark limitiert sind. Als Sonderfall gilt hier ein analog zur Swarts Reaktion durchgeführter Halogenaustausch von Trichlormethylthiolen mit beispielsweise HF als Fluoridquelle, welcher allerdings wegen der harschen Reaktionsbedingungen nur bei nahezu unfunktionalisierten Molekülen genutzt werden kann.^[232,233]

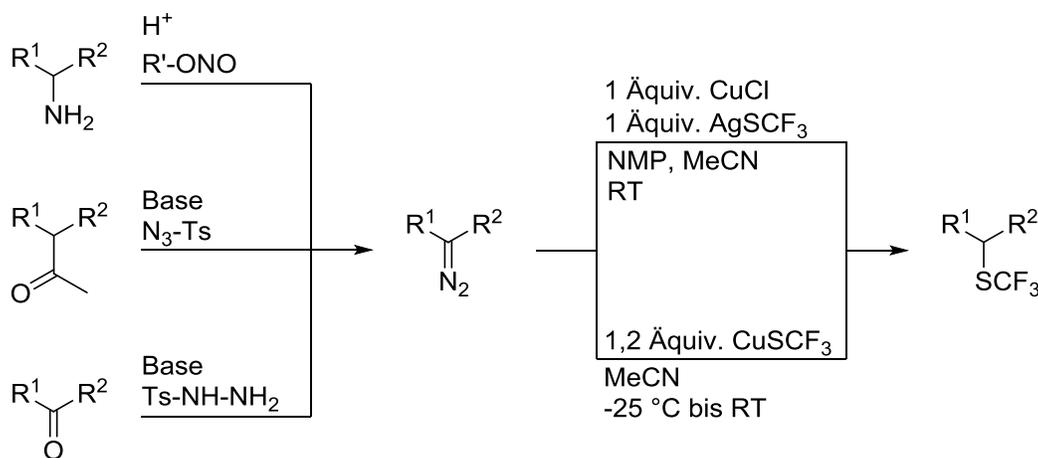
Die zweite Möglichkeit zur Klassifizierung der unterschiedlichen Trifluormethylthiolierungen beruht auf der Natur der eingesetzten (S) CF_3 -Quelle. Neben elektrophilen und nukleophilen Reagenzien wurde auch eine Vielzahl radikalischer Derivate entwickelt, mit deren Hilfe sich ein breites Spektrum an Reaktionspartnern in guten Ausbeuten zu den entsprechenden trifluormethylthiolierten Verbindungen umsetzen lassen.^[218]

Auf der Suche nach neuen Verfahren zur Einführung fluorhaltiger Substituenten in immer andere Ausgangsmaterialien wurden in den vergangenen Jahren eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten auf diesem Gebiet veröffentlicht. Allerdings lag der Fokus bei der Methodenentwicklung selten auf Aspekten wie Nachhaltigkeit, Umweltfreundlichkeit oder Kosteneffizienz. Dies hat zur Folge, dass trotz der enormen Bedeutung von SCF_3 -Gruppen in pharmakologisch aktiven

Substanzen viele der publizierten Methoden aufgrund ihrer enormen Abfallintensität oder der Kosten der eingesetzten Startmaterialien immer auf eine Anwendung im Labormaßstab beschränkt sein werden. Die Entwicklung nachhaltiger und besonders milder Verfahren zur Einführung fluorierter Gruppen in hochfunktionalisierte Moleküle unter Freisetzungen möglichst geringer Mengen an Abfallprodukten ist daher ein bedeutendes Ziel moderner Forschungsarbeiten.

4.3.3 Trifluormethylthiolierung und –selenolierung von α -Diazoestern

Im Rahmen dieser Arbeiten sollte ein nachhaltiger Zugang zu Alkyl-SCF₃ Spezies ausgehend von α -Diazoestern realisiert werden. Diese Startmaterialien sind in großer struktureller Vielfalt ausgehend von Aminosäuren,^[234] Ketonen^[235] oder β -Dicarbonylverbindungen^[236] zugänglich und wurden bereits unter Einsatz stöchiometrischer Cu- und Ag-SCF₃ Spezies in Ausbeuten von bis zu 50% erfolgreich trifluormethylthioliert (siehe Schema 31).^[237–239]



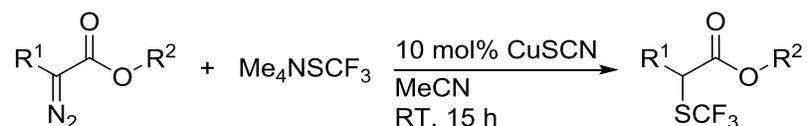
Schema 31. Synthese von Diazoverbindungen und deren Einsatz in Trifluormethylthiolierungen.

Wir setzten uns zum Ziel, einen kupferkatalysierten Prozess unter Einsatz des deutlich günstigeren Me₄N-SCF₃-Salzes zu entwickeln. Dieses ist ausgehend von Me₄N-F, elementarem Schwefel und TMS-CF₃, welches selbst aus Fluoroform, einem Abfallprodukt der Teflonherstellung, dargestellt werden kann, zugänglich.^[240,241] Im Vergleich zu dem aus teurem Silberfluorid und toxischem Kohlenstoffdisulfid synthetisierten Ag-SCF₃ bzw. dem daraus zugänglichen Cu-SCF₃, bietet Me₄N-SCF₃ enorme Vorteile, wie etwa eine verbesserte Lagerstabilität, Handhabung und eine enorme Kostenreduktion.

Nach umfangreichen Optimierungsarbeiten gelang es uns ein Protokoll zu entwickeln, mit dem unter Einsatz von lediglich 10 mol% CuSCN und 1,5 Äquiv. Me₄N-SCF₃ bei Raumtemperatur in

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Acetonitril als Lösungsmittel eine Vielzahl unterschiedlich substituierter α -Diazoester erfolgreich trifluormethylthioliert werden konnte (siehe Schema 32). Durch den Einsatz von Kupfer in katalytischen Mengen gelang es, die Ausbildung von Acrylaten unter Dediazotierung und 1,2-Hydridshift, eine in Gegenwart von Kupferionen bekannte Nebenreaktion der α -Diazoester, zu unterdrücken. Weiterhin ist die Reaktion durch den Einsatz von $\text{Me}_4\text{N-SCF}_3$ erstaunlich unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit, was eine Aufreinigung der eingesetzten Lösungsmittel obsolet macht.



Schema 32. Kupferkatalysierte Trifluormethylthiolierung von α -Diazoestern

In mechanistischen Studien konnte gezeigt werden, dass Radikalfänger wie TEMPO oder *p*-Benzochinon zwar die Reaktion unterdrücken, allerdings keine Addukte ausbilden. Dies deutet darauf hin, dass es sich in diesem Fall nicht um eine radikalische Reaktion handelt. Weiterhin ist erwähnenswert, dass für diese Reaktion keine externe Protonenquelle zugegeben werden muss, wie sie etwa in analogen Trifluormethylthiolierungen von α -Diazoestern nötig ist. Deuterierungsexperimente deuten darauf hin, dass das benötigte Proton stattdessen aus Wasserspuren oder dem eingesetzten Tetramethylammonium-Kation stammen.

Weiterhin gelang es das Reaktionskonzept durch den Austausch von $\text{Me}_4\text{N-SCF}_3$ mit dem analog hergestellten $\text{Me}_4\text{N-SeCF}_3$ unter ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen um eine Trifluormethylselenolierung zu erweitern und deren Anwendungsbreite anhand von sechs exemplarisch ausgewählten α -Diazoestern zu demonstrieren.

Die Ergebnisse zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und die Bestimmung der Anwendungsbreite der kupferkatalysierten Trifluormethyl(thio/seleno)lierung ausgehend von $\text{Me}_4\text{N-Salzen}$ sind in der nachfolgenden Publikation dargestellt. Diese wurde in *Chemistry – A European Journal* veröffentlicht und nach optischer Anpassung an diese Arbeit mit Genehmigung des Verlages abgebildet.^[242]

Beiträge der Autoren: Die Bearbeitung dieses Projektes erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Christian Matheis, Frau Valentina Bragoni und Frau Ann-Kathrin Seitz, welche zu diesem Zeitpunkt ihre Bachelorarbeit mit dem Titel „*Synthese und Verwendung von Diazoverbindungen in Übergangsmetall-katalysierten Funktionalisierungen*“ unter meiner Betreuung anfertigte. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie die Synthese und Isolierung der Produkte wurden von Herrn Matheis durchgeführt. Frau Bragoni, Frau Seitz und ich unterstützten das Projekt bei der Synthese der α -Diazoester, der Auswertung der analytischen Daten und dem Erstellen der Supporting Information. Herr Matheis verfasste das Manuskript, welches er mit Herrn Prof. Goossen überarbeitete.

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between Thilo Krause ("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	4306960435111
License date	Mar 13, 2018
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Chemistry - A European Journal
Licensed Content Title	Trifluoromethylthiolation and Trifluoromethylselenolation of α -Diazo Esters Catalyzed by Copper
Licensed Content Author	Christian Matheis, Thilo Krause, Valentina Bragoni, Lukas J. Goossen
Licensed Content Date	Jul 28, 2016
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

Synthetic Methods

 Trifluoromethylthiolation and Trifluoromethylselenolation of α -Diazo Esters Catalyzed by Copper

 Christian Matheis, Thilo Krause[†], Valentina Bragoni[†], and Lukas J. Goossen^{*[a]}

Abstract: α -Diazo esters are smoothly converted into the corresponding trifluoromethyl thio- or selenoethers by reaction with Me_4NSCF_3 or $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$, respectively, in the presence of catalytic amounts of copper thiocyanate. This straightforward method gives high yields under neutral conditions at room temperature and is applicable to a wide range of functionalized molecules, including diverse α -amino acid derivatives. It is well-suited for the late-stage introduction of trifluoromethylthio or -seleno groups into drug-like molecules.

Over the past few decades, fluorine-containing moieties have become ubiquitous functionalities in modern bioactive molecules. They are present in close to 40% of currently marketed agrochemicals and 25% of pharmaceuticals.^[1] Their systematic evaluation, the so-called “fluorine scan”, is routinely performed when refining lead structures in drug discovery. Hence, new methods for the late-stage introduction of fluorinated moieties into complex, functionalized molecules are highly sought-after. Originally, research efforts focused mainly on the development of methods for the introduction of CF_3 groups.^[2] Lately, the SCF_3 group has attracted particular attention since it induces an even higher lipophilicity and membrane permeability (Hansch constant 1.44 for SCF_3 vs. 0.88 for CF_3).^[3] Trifluoromethylthio groups are present in an increasing number of bioactive molecules, including the antibiotic Cefazafur, a trifluoromethylthiolated methionine analogue with antimalarial properties, and a ribose derivative with antipneumonia activity (Figure 1).^[4]

Several efficient strategies for the late-stage trifluoromethylthiolation of organic molecules have recently been devised.^[5] These are based on electrophilic,^[6] nucleophilic,^[7] radical,^[8] or oxidative processes,^[9] usually starting from arylboronic acids or aryl halides, but also from arenes via C–H activation.^[10] Our contribution to this emerging field includes the development of Sandmeyer fluoroalkyl- and fluoroalkylthiolations.^[11] In this context, we have demonstrated that (hetero-)aromatic

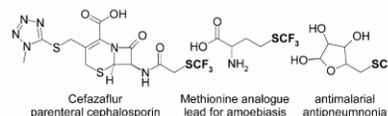
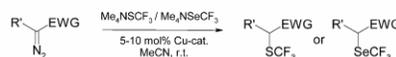


Figure 1. Biologically active trifluoromethyl thioethers.

amines can conveniently be converted into aryl trifluoromethylthio ethers by a diazotization/trifluoromethylthiolation sequence using the bench-stable reagent Me_4NSCF_3 .^[12] This SCF_3 source is readily available from tetramethylammonium fluoride, elemental sulfur, and TMSCF_3 .^[13] Following initial reports by Röschenthaler^[14] and Yagupolskii,^[15] it has successfully been employed in trifluoromethylthiolations of vinyl iodides,^[16] boronic acids,^[9c] aryl halides,^[7b,17] and triflates^[18] mediated by Cu, Ni, and Pd catalysts.

We envisioned that this stable and easy-to-handle reagent might be the key towards enabling a catalytic trifluoromethylation of α -diazo esters (Scheme 1). These substrates are easily


 Scheme 1. Catalytic trifluoromethylthiolation/-selenolation of α -diazo esters.

accessible in broad structural diversity from amino acids. Moreover, they can be synthesized from ketones via the Bamford–Stevens reaction or from acetoacetates via a Regitz deprotonation/diazo transfer sequence.^[19]

α -Diazo esters have been used as substrates for dediazotative trifluoromethylations, difluoroolefinations,^[20] and stoichiometric trifluoromethylthiolations. Wang and Hu and co-workers have disclosed trifluoromethylthiolation processes based on stoichiometric amounts of AgSCF_3 and Cu salts.^[21] In an analogous synthesis of trifluoromethyl thioethers, Rueping et al. have used preformed CuSCF_3 .^[22] Gouverneur et al. have extended this method from α -diazo esters to 1-(diazo-2,2,2-trifluoroethyl)arenes.^[20a] However, in all cases, the stoichiometric use of transition metal salts is unavoidable.

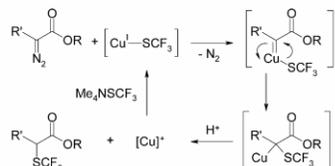
The catalytic use of copper in combination with a stable trifluoromethylthiolation reagent would vastly improve the sustainability and practicability of this reaction concept. Making the decisive transition from stoichiometric reactions based on preformed transition metal– SCF_3 complexes to a catalytic trifluoromethylthiolation process would require a) identifying

[a] C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, Prof. Dr. L. J. Goossen
FB Chemie-Organische Chemie, Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goossen>

[*] These authors contributed equally.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201602730>.

a copper precursor that reacts with Me_4NSCF_3 to form a $\text{Cu}-\text{SCF}_3$ complex capable of transferring the SCF_3 moiety to the substrate, and b) sufficiently stabilizing the Cu species liberated during product formation to allow regeneration of the initial $\text{Cu}-\text{SCF}_3$ complex (Scheme 2).



Scheme 2. Proposed mechanism for the Cu-catalyzed trifluoromethylthiolation of α -diazo esters.

To probe the feasibility of our approach, we investigated the reaction of phenylalanine α -diazo ester **1a** with Me_4NSCF_3 in the presence of a range of copper salts under various conditions (Table 1).

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

Entry	Solvent	Cu-source	Me_4NSCF_3 [equiv]	Yield 2a [%]
1	MeCN	1 equiv CuSCN	1.1	86
2	NMP	1 equiv CuSCN	1.1	37
3	DMF	1 equiv CuSCN	1.1	63
4	MeCN	1 equiv Cu	1.1	6
5	MeCN	1 equiv CuI	1.1	24
6	MeCN	1 equiv CuSCN	1.5	99
7	MeCN	50 mol% CuSCN	1.5	99
8	MeCN	10 mol% CuSCN	1.5	99
9	MeCN	5 mol% CuSCN	1.5	53
10	MeCN	–	1.5	0
11 ^[b]	MeCN	10 mol% CuSCN	1.5	64
12 ^[c]	MeCN	10 mol% CuSCN	1.5	91
13 ^[d]	MeCN	10 mol% CuSCN	1.5	85
14	MeCN	10 mol% CuSCN	1.5	87 ^[e]

[a] Reaction conditions: 0.5 mmol **1a** in 1 mL solvent was added to Me_4NSCF_3 and the Cu-source in 1 mL solvent, and the mixture was stirred for 15 h at room temperature. Yields were determined by ^{19}F NMR spectroscopy using trifluoroethanol as an internal standard. [b] 6 h reaction time. [c] Under air. [d] Standard-grade MeCN. [e] Isolated yield on 10 mmol scale.

After 15 h at room temperature, the trifluoromethyl thioether **2a** was observed in the presence of stoichiometric amounts of CuSCN in acetonitrile, which proves that the first critical step, the generation of a reactive $\text{Cu}-\text{SCF}_3$ species, is possible starting from this precursor (entry 1). Other solvents and copper sources were less effective in these stoichiometric experiments (entries 2–5). Near-quantitative yields of the desired

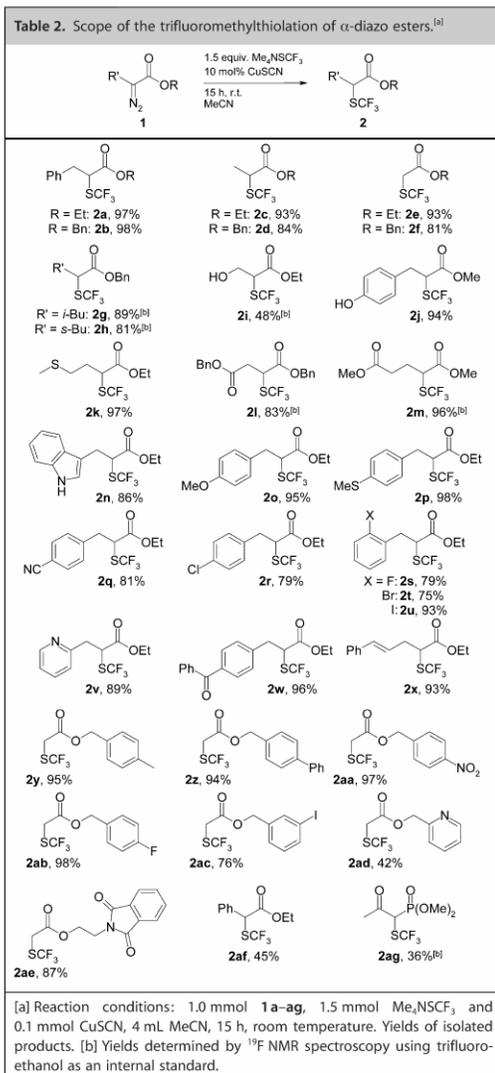
product were obtained when using 1.5 equiv of Me_4NSCF_3 in combination with CuSCN (entry 6). Under these optimized conditions, the copper loading could be reduced to 10 mol% without impacting the yield, and even at 5 mol%, moderate yields were obtained (entries 6–9). This demonstrates that the reactive CuSCF_3 species can indeed be regenerated.

Control experiments confirmed that the reaction does not proceed without copper (entry 10) and that several hours of reaction time are required (entry 11). It was found that air and water are tolerated to a certain threshold, so that the reaction can be performed with standard-grade solvents without special precautions (entries 12 and 13). This is a great advantage over the stoichiometric reactions reported in the literature, which had to be set up under rigorous exclusion of air or moisture with freshly prepared reagents.^[20a,21,22] The scalability of the process was demonstrated by the high-yielding synthesis of **2a** on gram scale (entry 14).

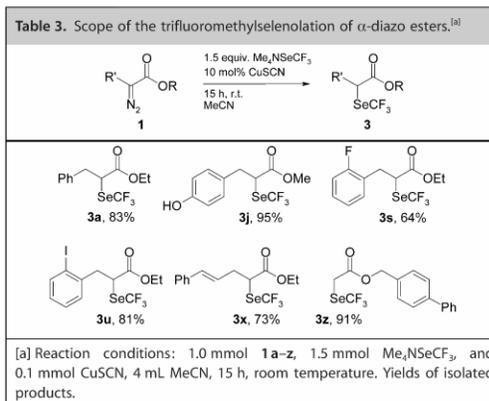
The scope of this straightforward and convenient method for the trifluoromethylthiolation of α -diazo esters is illustrated by the examples in Table 2. A large number of diversely substituted α -diazo esters were smoothly converted into the corresponding trifluoromethyl thioethers in high yields, with a focus on amino acid-derived starting materials. Moreover, various other common functionalities, such as ether, ester, thio, keto, cyano, nitro, and hydroxy groups, are tolerated. Reactive halide substituents remain unchanged in the process, which opens up opportunities for further derivatization. Even α -diazo esters bearing heterocyclic substituents such as indoles, pyridines, and phthalimides, were successfully converted. Aryl α -diazo esters predominantly underwent homo-coupling to the corresponding olefins under the reaction conditions.^[23] Phosphoric acid derivatives were also converted, albeit in somewhat lower yields.

A series of experiments was performed to better understand the reaction mechanism (Scheme 2). A signal at $\delta = -28.0$ ppm in the ^{19}F NMR spectrum of a mixture of Me_4NSCF_3 and CuSCN provides evidence for the formation of CuSCF_3 .^[12,14] Based on the findings of Hu and Wang, we excluded a radical pathway.^[21] Still, radical quenchers, such as 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl (TEMPO) or *p*-benzoquinone, suppressed the reaction but did not form adducts, pointing to a deactivation of the SCF_3 species.^[24] It is interesting that the reaction, which is formally an *ipso* addition of $\text{H}-\text{SCF}_3$ to a carbene, does not seem to require a proton source. Deuterium-labeling experiments indicate that the extra proton in the product originates from the tetramethylammonium ion and/or traces of water in the reaction mixture, but not from the solvent (for details see the Supporting Information).

We next probed whether it was possible to extend this reaction concept to trifluoromethylseleno groups. The SeCF_3 moiety should impart similarly beneficial properties as the SCF_3 group, but its introduction is less developed,^[12,25] and trifluoromethylselenolations of α -diazo esters are unknown to date. We were pleased to find that by simply replacing Me_4NSCF_3 with $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$, various trifluoromethyl selenoethers are accessible in high yields from the corresponding α -diazo esters (Table 3). None of the structures have previously been synthesized.



In conclusion, the catalytic trifluoromethylthiolation/trifluoromethylselenolation process reported herein opens up a convenient entry to trifluoromethyl thio- and selenoethers from easily available α -diazo esters. Its key advantages are the operational simplicity, tolerance to air and moisture, use of inexpensive, easy-to-store and handle SCF₃/SeCF₃ sources, mild reaction conditions, and exceptional functional group tolerance. As a result, this method is well-suited for the late-stage derivatization of drug-like molecules.



Experimental Section

An oven-dried 20 mL crimp-cap vessel with stirrer bar was charged with CuSCN (12 mg, 0.10 mmol), Me₃NSCF₃ (262 mg, 1.50 mmol), and MeCN (2 mL). The α -diazo ester **1 a–g** (1 mmol) in MeCN (2 mL) was then added. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature, then diluted with diethyl ether (20 mL), and washed with water (2 × 10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated (700 mbar, 40 °C). The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient), yielding the trifluoromethyl thioethers **2 a–g**.

Acknowledgements

We thank Ann-Katrin Seitz for technical assistance and Jennifer Mohrbach for ESI-MS measurements.

Keywords: copper · diazo compounds · fluorine · fluoroalkylthiolation · synthetic methods

- [1] a) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Eds.: I. Ojima), Wiley, Chichester, 2009; b) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* 2014, 114, 2432–2506; c) P. Jeschke, *ChemBioChem* 2004, 5, 570–589; d) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 4359–4369.
- [2] a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* 2011, 111, 4475–4521; b) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* 2011, 473, 470–477; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* 2012, 7, 1744–1754; d) T. Liu, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 6679–6687; e) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 8214–8264; *Angew. Chem.* 2013, 125, 8372–8423; f) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* 2015, 115, 683–730; g) C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* 2015, 115, 1847–1935.
- [3] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* 1973, 16, 1207–1216.
- [4] a) V. N. Boiko, *Beilstein J. Org. Chem.* 2010, 6, 880–921; b) G. W. Counts, D. Gregory, D. Zeleznik, M. Turck, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1977, 11, 708–711; c) D. Sato, S. Kobayashi, H. Yasui, N. Shibata, T. Toru, M. Yamamoto, G. Tokoro, V. Ali, T. Soga, T. Takeuchi, *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010, 35, 56–61.
- [5] a) F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 2415–2428; b) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* 2015, 115, 731–764; c) H. Zheng, Y. Huang, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1397–

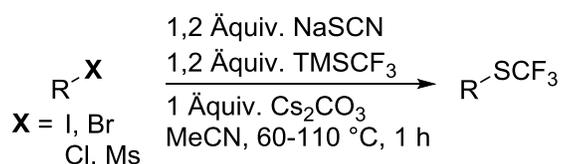
- 1409; d) S. Barata-Vallejo, S. M. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, DOI: 10.1039/C6OB00763E.
- [6] a) F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382–10385; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10528–10531; b) X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457–3460; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3541–3544; c) Y.-D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782–8785; d) R. Pluta, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650–1653; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1676–1679; e) C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316–9320; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9470–9474.
- [7] a) G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312–7314; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7450–7452; b) C.-P. Zhang, D. A. Vicić, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183–185; c) Z. Weng, W. He, C. Chen, R. Lee, D. Tan, Z. Lai, D. Kong, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548–1552; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1588–1592.
- [8] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240.
- [9] a) C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492–2495; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2542–2545; b) C. Chen, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454–12457; c) C.-P. Zhang, D. A. Vicić, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756–1758; d) S.-Q. Zhu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4453–4456.
- [10] a) C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046–2049; b) W. Yin, Z. Wang, Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2998–3006; c) S. Guo, X. Zhang, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4065–4069; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4137–4141; d) H. Wu, Z. Xiao, J. Wu, Y. Guo, J.-C. Xiao, C. Liu, Q.-Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4070–4074; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4142–4146.
- [11] a) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Gruenberg, L. J. Goossen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312–1316; b) B. Bayarmagnai, C. Matheis, E. Risto, L. J. Goossen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2343–2348; c) C. Matheis, K. Jouvin, L. J. Goossen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5984–5987; d) C. Matheis, M. Wang, T. Krause, L. Goossen, *Synlett* **2015**, 26, 1628–1632; e) B. Bayarmagnai, C. Matheis, K. Jouvin, L. J. Goossen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5753–5756; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5845–5848; f) K. Jouvin, C. Matheis, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14324–14327; g) B. Exner, B. Bayarmagnai, F. Jia, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17220–17223; h) C. Matheis, B. Bayarmagnai, K. Jouvin, L. J. Goossen, *Org. Chem. Front.* **2016**, DOI: 10.1039/C6QO00194G.
- [12] C. Matheis, V. Wagner, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 79–82.
- [13] Attempts to synthesize and use Bu₄NSCF₃ analogously were unsuccessful.
- [14] P. Kirsch, G. V. Roesenthaler, B. Bissky, A. Kolomeitsev, Merck GmbH, DE-A1 10254597, **2003**.
- [15] W. Tyrra, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101–107.
- [16] M. Rueping, N. Tolstoluzhsky, P. Nikolaienko, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14043–14046.
- [17] a) G. Yin, I. Kalvet, U. Englert, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4164–4172; b) G. Yin, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6809–6813; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6913–6917.
- [18] A. B. Dürr, G. Yin, I. Kalvet, F. Napoly, F. Schoenebeck, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1076–1081.
- [19] a) W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc. Resumed* **1952**, 4735–4740; b) M. Regitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 676, 101–109.
- [20] a) E. Emer, J. Twilton, M. Tredwell, S. Calderwood, T. L. Collier, B. Liégault, M. Taillefer, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6004–6007; b) M. Hu, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15257–15260; c) M. Hu, Z. He, B. Gao, L. Li, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17302–17305.
- [21] a) M. Hu, J. Rong, W. Miao, C. Ni, Y. Han, J. Hu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030–2033; b) X. Wang, Y. Zhou, G. Ji, G. Wu, M. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3093–3096.
- [22] Q. Lefebvre, E. Fava, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6617–6619.
- [23] C. Zhu, G. Xu, D. Ding, L. Qiu, J. Sun, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4244–4247.
- [24] The corresponding acrylate originating from extrusion of N₂ and 1,2-hydride shift was exclusively detected.
- [25] a) T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65–68; b) T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813–3820; c) N. Kondratenko, A. Kolomeitsev, V. Popov, L. Yagupolskii, *Synthesis* **1985**, 667–669; d) C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657–661; e) C. Chen, C. Hou, Y. Wang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 524–527; f) S. Potash, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11205–11208; g) Q. Lefebvre, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4394–4397; h) P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2620–2623; i) E. Magnier, E. Vit, C. Wakselman, *Synlett* **2001**, 1260–1262; j) E. Magnier, C. Wakselman, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1262–1266; k) M. Auffero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322–10326; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10462–10466.

Received: June 8, 2016
 Published online on July 28, 2016

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.3.4 Trifluormethylthiolierung von Alkylelektrophilen

Neben der in Kapitel 4.3.3 vorgestellten direkten Einführung von SCF₃-Gruppen sollte weiterhin die im Arbeitskreis Goßen entwickelte indirekte Variante aus Thiocyanierung mit anschließendem CN/CF₃ Austausch auf Alkylelektrophile übertragen werden.^[243] Mit dieser metallfreien Reaktion können ausgehend von kostengünstigem und leicht handhabbarem TMS-CF₃ sowie kommerziell in großer struktureller Vielfalt zugänglichen Alkylelektrophilen wie Halogeniden oder Mesylaten die entsprechenden Alkyl-SCF₃ Spezies synthetisiert werden (siehe Schema 33).



Schema 33. Indirekte Trifluormethylthiolierung von Alkylelektrophilen.

Im ersten Teilschritt wird dabei zunächst durch eine nukleophile Substitution mit NaSCN die entsprechende Abgangsgruppe in ein organisches Thiocyanat überführt. In Anwesenheit von TMS-CF₃ wird dann ein Langlois-Austausch induziert,^[228] bei dem das Thiocyanat unter Substitution des Cyanids zur SCF₃-Gruppe reagiert. Durch diese indirekte Einführung der Trifluormethylthiogruppe aus einer S- und einer CF₃-Quelle können die gewünschten Produkte ohne den Einsatz präformierter und meist empfindlicher SCF₃-Reagenzien dargestellt werden. Für die Praktikabilität der Reaktion war es entscheidend, Bedingungen zu finden, bei denen beide Schritte hocheffizient und in guten Ausbeuten ablaufen ohne eine intermediäre Aufarbeitung zu benötigen.

Nach umfangreichen Optimierungen wurden schließlich mit Acetonitril als Lösungsmittel und Cs₂CO₃ als Base bei Temperaturen zwischen 60 und 110 °C Reaktionsbedingungen identifiziert, bei denen beide Reaktionsschritte sogar als Eintopfreaktion durchgeführt werden konnten. Die Anwendungsbreite der Reaktion wurde am Beispiel von 22 Substraten gezeigt, wobei in vielen Fällen eine wässrige Aufarbeitung der Reaktionsmischung ausreichte, um die entsprechenden Produkte analysenrein zu erhalten.

Die Ergebnisse zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und die Bestimmung der Anwendungsbreite der metallfreien Trifluormethylthiolierung ausgehend von Alkylelektrophilen

sind in der nachfolgenden Publikation dargestellt. Diese wurde in *Synlett* veröffentlicht und nach optischer Anpassung an diese Arbeit mit Genehmigung des Verlages abgebildet.^[244]

Beiträge der Autoren: Die Bearbeitung dieses Projektes erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Christian Matheis und Frau Minyan Wang. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie die Synthese und Isolierung der Produkte wurden von Herrn Matheis durchgeführt. Frau Wang synthetisierte die verwendeten Mesylate. Ich unterstützte das Projekt bei der Auswertung der analytischen Daten und dem Erstellen der Supporting Information. Herr Matheis verfasste das Manuskript, welches er mit Herrn Prof. Goößen überarbeitete.

THIEME LICENSE

TERMS AND CONDITIONS

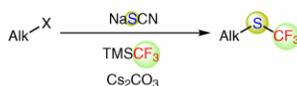
This Agreement between Thilo Krause ("You") and Thieme ("Thieme") consists of your license details and the terms and conditions provided by Thieme and Copyright Clearance Center.

License Number	4361860185790
License date	Jun 04, 2018
Licensed Content Publisher	4361860185790
Licensed Content Publication	Synlett
Licensed Content Title	Metal-Free Trifluoromethylthiolation of Alkyl Electrophiles via a Cascade of Thiocyanation and Nucleophilic Cyanide–CF ₃ Substitution
Licensed Content Author	Christian Matheis, Minyan Wang, Thilo Krause, Lukas J. Goossen
Licensed Content Date	Jan 01, 2015
Licensed Content Volume	26
Licensed Content Issue	11
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	author of the original Thieme publication
Format	print and electronic
Portion	full article/document
Will you be translating?	No

Metal-Free Trifluoromethylthiolation of Alkyl Electrophiles via a Cascade of Thiocyanation and Nucleophilic Cyanide–CF₃ Substitution

Christian Matheis
Minyan Wang
Thilo Krause
Lukas J. Goossen*

Department of Organic Chemistry, TU Kaiserslautern,
Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany
goossen@chemie.uni-kl.de



X = Cl, Br, I, OMs

– simple and environmentally benign system
– one-pot protocol
– 22 examples in high yields

Received: 10.03.2015
Accepted: 15.04.2015
Published online: 30.04.2015
DOI: 10.1055/s-0034-1378702; Art ID: st-2015-b0170-1

Abstract A straightforward synthesis of alkyl trifluoromethyl thioethers was developed that starts from widely available alkyl halides or mesylates and the inexpensive reagents sodium thiocyanate and trimethyl(trifluoromethyl)silane. The alkyl electrophiles are converted in situ into the corresponding thiocyanates, which react with the nucleophilic Ruppert–Prakash reagent to give the corresponding trifluoromethyl thioethers via a Langlois-type CN–CF₃ substitution. This process enables the efficient introduction of the pharmaceutically meaningful trifluoromethylthio groups into functionalized molecules without the need of metal catalysts or expensive preformed trifluoromethylthiolating agents.

Key words trifluoromethylthiolation, alkyl halides, fluorine, nucleophiles, sulfur

Around 40% of marketed agrochemicals and 25% of pharmaceuticals contain fluorine atoms. Fluorine-containing residues are central functionalities in bioactive compounds, because they induce higher lipophilicity and metabolic stability.¹ The unique properties of fluorinated groups have led to the development of a range of sustainable concepts for the late-stage introduction of trifluoromethyl groups.² In recent years, the focus has shifted towards the corresponding trifluoromethylthio groups,³ since these enhance the lipophilicity of druglike molecules even more than their trifluoromethylated analog (Hansch constant 1.44 for SCF₃ vs. 0.88 for CF₃).⁴ This property improves the bioavailability of drug molecules due to their more effective transport through lipid membranes.^{3d,e}

The trifluoromethylthio moiety is a key functionality for example in the antibiotic cefazafur, in a trifluoromethylthiolated methionine analogue with antimalarial properties, and in a ribose derivative with antipneumonia activity (Figure 1).^{3b,5}

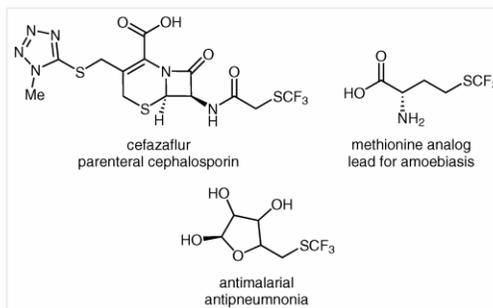
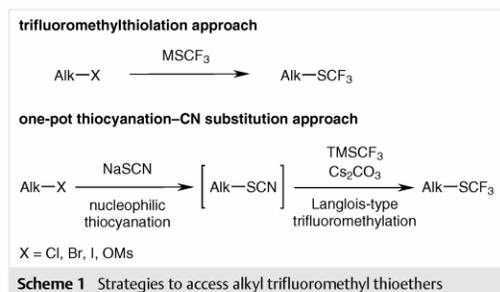


Figure 1 Biologically active alkyl trifluoromethyl thioethers

Traditional strategies for the synthesis of trifluoromethylthio groups include halogen–fluorine exchange reactions of trihalomethyl thioethers,⁶ as well as the trifluoromethylation of thiols, disulfides, and related compounds.⁷ However, these methods are limited by substrate availability. Recently, various methods for the introduction of trifluoromethylthio groups into aromatic substrates via electrophilic,⁸ nucleophilic,⁹ radical,¹⁰ or oxidative methods have been reported.¹¹ The synthesis of alkyl trifluoromethyl thioethers is less studied.^{3e,12} Contemporary syntheses start from diazo compounds,¹³ alcohols,¹⁴ halides,¹⁵ or carboxylic acids¹⁶ or proceed via C–H activation following methods by Tang, Chen, Rüping, or Qing.¹⁷ However, each of these methods calls for preformation of SCF₃ reagents.¹⁸

Efficient methods for the late-stage introduction of trifluoromethylthio groups into functionalized molecules based on widely available leaving groups and inexpensive, easy-to-use reagents are still highly sought-after.

We envisioned that the nucleophilic displacement of the CN group in thiocyanates by CF_3 using TMSCF_3 , as originally reported by Langlois et al., might be the key towards such a process.^{7e} If this transformation could be combined in one pot with a straightforward synthesis of the alkyl thiocyanates from alkyl halides or pseudohalides, the overall protocol would allow accessing valuable trifluoromethyl thioethers without the need for preformed trifluoromethylthiolation reagents (Scheme 1).



In the context of our work on di- and trifluoromethylation methods,¹⁹ we discovered that for the synthesis of aryl di- and trifluoromethyl thioethers the envisioned approach is viable starting from diazonium salts.²⁰ However, since the nucleophilic substitution of alkyl halides with thiocyanate salts requires substantially higher temperatures than do Sandmeyer processes, it was doubtful whether the sensitive Ruppert–Prakash reagent would tolerate this initial reaction step.

In order to probe the viability of our projected approach, we started with benzyl bromide (**1**) as a model substrate and investigated its nucleophilic substitution with sodium thiocyanate, with addition of the trifluoromethylating agent TMSCF_3 following complete formation of the alkyl thiocyanate (Table 1). In order to combine both steps to a true one-pot procedure, it was crucial to identify solvents and conditions that would be equally effective for both steps.

The nucleophilic substitution of bromide with sodium thiocyanate was found to proceed best in polar aprotic solvents such as DMF. GC analysis revealed that full conversion was reached within one hour at 60 °C. However, when adding TMSCF_3 and TBAF, the reagent combination described by Langlois, the trifluoromethylation proceeded rather sluggishly and gave an unsatisfactory 20% yield (Table 1, entry 1). In THF, reported to be the optimal solvent for trifluoromethylations,^{7e} the thiocyanation was slower, and the yield of the trifluoromethylation remained low (Table 1, entry 2). This suggests that the sodium bromide released in the thiocyanation step may interfere with the trifluoromethylation step.

Systematic studies revealed that the choice of the base had a profound effect on the reaction outcome (Table 1, entries 3–5). Using Cs_2CO_3 , near-quantitative yields were achieved in the stepwise procedure (Table 1, entry 5). Acetonitrile was found to be the optimal solvent with regard to yield and reaction rate, but DMF and THF can be used as well (Table 1, entry 6). The amounts of base and trifluoromethylation reagent could be reduced to 1.0 equivalent of Cs_2CO_3 and 1.2 equivalents of TMSCF_3 , respectively, without affecting the reaction outcome (Table 1, entries 7 and 8).

Table 1 Optimization of the Reaction Conditions^a

Entry	Base	Solvent	Yield (%)
1	TBAF	DMF	20
2	TBAF	THF	15
3	CsF	DMF	76
4	KF	DMF	80
5	Cs_2CO_3	DMF	99
6	Cs_2CO_3	MeCN	99
7 ^b	Cs_2CO_3	MeCN	99
8 ^{b,c}	Cs_2CO_3	MeCN	99
9 ^{b-d}	Cs_2CO_3	MeCN	99
10 ^{b-e}	Cs_2CO_3	MeCN	78
11 ^{b-d,f}	Cs_2CO_3	MeCN	41

^a Reaction conditions: benzyl bromide (0.5 mmol) and NaSCN (0.6 mmol) in solvent (1 mL), 60 °C, 1 h, then addition of base (1.0 mmol) and TMSCF_3 (1.0 mmol), 15 h, r.t. Yields were determined by ¹⁹F NMR using trifluoroethanol as an internal standard.

^b 0.5 mmol Cs_2CO_3 .

^c 0.6 mmol TMSCF_3 .

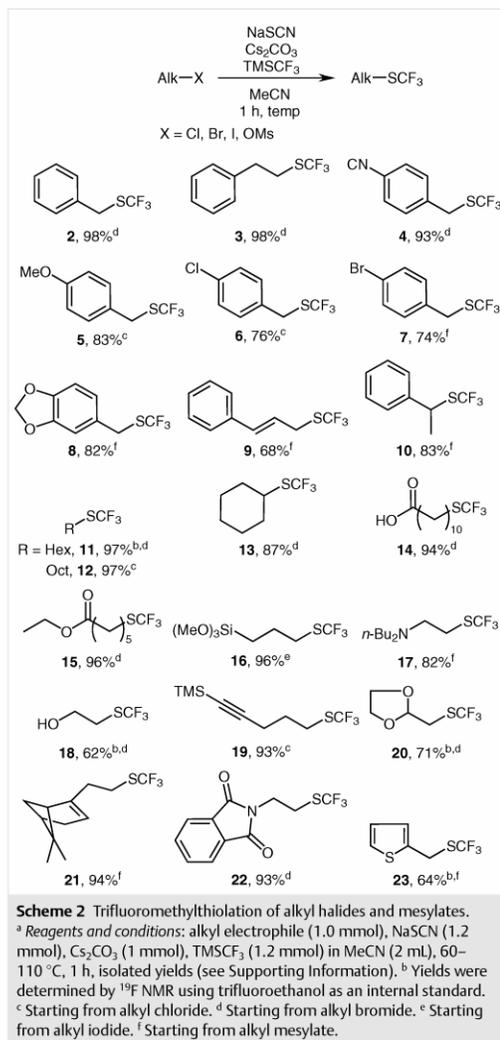
^d All reagents were added at the same time, and the mixture was stirred for 1 h at 60 °C.

^e 0.25 mmol Cs_2CO_3 .

^f 0.1 mmol Cs_2CO_3 .

We next probed whether under the optimal conditions the reagents for both steps could directly be combined. To our delight, the desired trifluoromethyl thioether **2** formed in quantitative yield when heating a mixture of **1** with 1.2 equivalents of sodium thiocyanate, 1.0 equivalent of Cs_2CO_3 , and 1.2 equivalents of TMSCF_3 in acetonitrile to 60 °C for one hour (Table 1, entry 9). The reaction also proceeds with catalytic amounts of Cs_2CO_3 (Table 1, entries 10 and 11), since the released cyanate anions are able to desilylate the Ruppert–Prakash reagent as proposed by Langlois.^{7e} However, full conversion was only obtained with equimolar amounts.

Having thus found a convenient and highly efficient trifluoromethylthiolation protocol, we went on to investigate its scope. Diversely substituted alkyl trifluoromethyl thioethers were synthesized in high yields from the corresponding alkyl halides (Scheme 2).²²



Alkyl mesylates, which are conveniently accessible from ubiquitous alcohols, are also suitable electrophilic precursors. The reaction is applicable to alkyl, benzyl and allyl electrophiles, and common functional groups, such as cyano, ether, carboxylic acid, ester, hydroxy, acetal, and amino

are well-tolerated. In contrast to most metal-mediated trifluoromethylthiolations, chloro- and bromoarene moieties remain intact in this transformation, which opens up opportunities for further derivatization. Terminal alkynes are trimethylsilylated under the reaction conditions, but the TMS group can easily be cleaved by basic workup (**19**).²¹

All products were obtained in reasonable purity after aqueous workup and can be further purified by column chromatography. Compound **2** was isolated in 91% yield on a gram scale, demonstrating the scalability of the process.

In conclusion, a metal-free trifluoromethylthiolation of alkyl electrophiles via a cascade of thiocyanation and nucleophilic CN–CF₃ substitution has been developed. The key advantages of this approach, in which the sulfur and the CF₃ moiety originate from different sources, are the mild reaction conditions and the use of inexpensive, readily available reagents. As a result, this is suitable both for large-scale applications and late-stage trifluoromethylthiolations in drug discovery.

Acknowledgment

We thank NanoKat for financial support.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1378702>.

References and Notes

- (1) (a) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214. (b) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570. (c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (e) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (f) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- (2) (a) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475. (b) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature (London, U.K.)* **2011**, *473*, 470. (c) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744. (d) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683. (e) Liu, T.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679. (f) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214. (g) Lantaño, B.; Torviso, M. R.; Bonesi, S. M.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *285*, 76. (h) Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
- (3) (a) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415. (b) Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880. (c) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 140. (d) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827. (e) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.
- (4) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.

- (5) (a) Counts, G. W.; Gregory, D.; Zeleznik, D.; Turck, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 708. (b) Aswapokee, N.; Neu, H. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 444. (c) Coombs, G. H.; Mottram, J. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1743. (d) Sato, D.; Kobayashi, S.; Yasui, H.; Shibata, N.; Toru, T.; Yamamoto, M.; Tokoro, G.; Ali, V.; Soga, T.; Takeuchi, T.; Suematsu, M.; Nozaki, T. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, *35*, 56.
- (6) (a) Noddiff, E. A.; Lipschutz, S.; Craig, P. N.; Gordon, M. J. *Org. Chem.* **1960**, *25*, 60. (b) Feiring, A. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2907.
- (7) (a) Wakselman, C.; Tordeux, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4047. (b) Kieltch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754. (c) Harsányi, A.; Dorkó, É.; Csapó, Á.; Bakó, T.; Peltz, C.; Rábai, J. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1241. (d) Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865. (e) Billard, T.; Large, S.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65. (f) Wakselman, C.; Tordeux, M.; Clavel, J.-L.; Langlois, B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 993. (g) Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057. (h) Roques, N. J. *Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 311. (i) Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473. (j) Pooput, C.; Medebielle, M.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301. (k) Pooput, C.; Dolbier, W. R.; Médebienne, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564. (l) Potash, S.; Rozen, S. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 173.
- (8) (a) Baert, F.; Colomb, J.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382. (b) Shao, X.; Wang, X.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457. (c) Pluta, R.; Nikolaienko, P.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650. (d) Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316. (e) Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782.
- (9) (a) Teverovskiy, G.; Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312. (b) Zhang, C.-P.; Vicio, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183. (c) Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Tan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548.
- (10) Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237.
- (11) (a) Chen, C.; Xie, Y.; Chu, L.; Wang, R.-W.; Zhang, X.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492. (b) Chen, C.; Chu, L.; Qing, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454. (c) Zhang, C.-P.; Vicio, D. A. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756. (d) Zhu, S.-Q.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4453.
- (12) (a) Man, E. H.; Coffman, D. D.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3575. (b) Harris, J. F. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 931. (c) Kolomeitsev, A. A.; Chabalenko, K. Y.; Rösenthaller, G.-V.; Yagupolskii, Y. L. *Synthesis* **1994**, 145. (d) Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacqué, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8551.
- (13) (a) Wang, X.; Zhou, Y.; Ji, G.; Wu, G.; Li, M.; Zhang, Y.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3093. (b) Hu, M.; Rong, J.; Miao, W.; Ni, C.; Han, Y.; Hu, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030. (c) Lefebvre, Q.; Fava, E.; Nikolaienko, P.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6617.
- (14) (a) Liu, J.-B.; Xu, X.-H.; Chen, Z.-H.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 897. (b) Nikolaienko, P.; Pluta, R.; Rueping, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9867.
- (15) (a) Munavalli, S.; Rossman, D. I.; Rohrbaugh, D. K.; Ferguson, C. P.; Durst, H. D. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *76*, 7. (b) Zhang, K.; Liu, J.-B.; Qing, F.-L. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14157. (c) Kong, D.; Jiang, Z.; Xin, S.; Bai, Z.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6046. (d) Zhong, W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4909. (e) Lin, Q.; Chen, L.; Huang, Y.; Rong, M.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5500.
- (16) Hu, F.; Shao, X.; Zhu, D.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6105.
- (17) (a) Wu, H.; Xiao, Z.; Wu, J.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4070. (b) Chen, C.; Xu, X.-H.; Yang, B.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3372. (c) Bootwicha, T.; Liu, X.; Pluta, R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12856. (d) Guo, S.; Zhang, X.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4065.
- (18) Tyrra, W.; Naumann, D.; Hoge, B.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101.
- (19) (a) Matheis, C.; Jouvin, K.; Goossen, L. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5984. (b) Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Grünberg, M. F.; Gooßen, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972. (c) Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Risto, E.; Goossen, L. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2343.
- (20) (a) Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Gruenberg, M. F.; Goossen, L. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312. (b) Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Jouvin, K.; Goossen, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, in press; doi: 10.1002/anie.201500899.
- (21) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8813.
- (22) **General Procedure for the Trifluoromethylthiolation of Alkyl Thiocyanates Generated in situ**
An oven-dried 20 mL crimp-cap vessel with Teflon-coated stirrer bar was charged with Cs₂CO₃ (652 mg, 1.00 mmol) and NaSCN (100 mg, 1.20 mmol), MeCN (2 mL), TMSCF₃ (537 mg, 0.60 mL, 1.20 mmol), and the alkyl halide or mesylate (1.00 mmol) were added via syringe. The suspension was heated to the following temperatures, depending on the leaving group: primary alkyl bromides and iodides 60 °C; secondary alkyl bromides and primary chlorides 90 °C, and alkyl mesylates 110 °C. Stirring was continued until completion of the reaction was determined by GC and GC-MS. The resulting mixture was allowed to cool to r.t., diluted with Et₂O (20 mL), washed with H₂O (2 × 10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure (700 mbar, 40 °C). Most compounds were obtained in pure form, for products with aromatic substituents the residue was purified by column chromatography (SiOH, Et₂O-pentane gradient).
- [(Trifluoromethyl)thio]methylbenzene [CAS No.: 351-60-0] (2)**
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.36 (m, 5 H), 4.15 (s, 2 H) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = –41.47 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.0, 130.6 [q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz], 128.9 (2 C), 128.8 (2 C), 128.0, 34.2 [q, ³J(C,F) = 2.7 Hz] ppm. IR (neat): ν = 2922, 2853, 1463, 1378 cm⁻¹. MS (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 192 (23) [M⁺], 91 (100), 69 (13). HRMS (EI-TOF): m/z calcd for C₈H₇F₃S: 192.0221; found: 192.0224.
- 11-[(Trifluoromethyl)thio]undecanoic Acid (14)**
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.88 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 2.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H), 1.72–1.60 (m, 4 H), 1.44–1.29 ppm (m, 12 H) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = –41.3 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 180.5, 131.2 [q, ¹J(C,F) = 305.2 Hz], 34.1, 29.83 [q, ³J(C,F) = 2.4 Hz], 29.34, 29.27, 29.25, 29.1, 29.0, 28.9, 28.5, 24.6 ppm. IR (neat): ν = 2927, 2856, 1709, 1464, 1414, 1113, 938, 756 cm⁻¹. MS (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 287 (12) [M⁺ + H], 199 (73), 129 (44), 117 (91), 101 (9), 69 (24). HRMS (EI-TOF): m/z calcd for: C₁₂H₂₁F₃O₂S: 286.1214; found: 286.1230.
- 3-[(Trifluoromethyl)thio]propyltrimethoxysilane (16)**
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.55 (s, 9 H), 2.88 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H), 1.79 (qi, ³J = 7.8 Hz, 2 H), 0.73 (t, ³J = 8.3 Hz, 2 H) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = –41.2 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.2 [q, ¹J(C,F) = 305.9 Hz], 50.5 (3 H), 32.5 [q, ³J(C,F) = 1.5 Hz], 23.2, 8.3 ppm. IR (neat): ν = 2945, 2843, 1759, 1077, 809, 754 cm⁻¹. MS (ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (1)

[M⁺], 233 (12), 195 (63), 121 (13), 93 (100). HRMS (EI-TOF): *m/z* calcd for C₇H₁₅O₃SiF₃S: 264.0463; found: 264.0468.

***N*-{2-[(Trifluoromethyl)thio]ethyl}-*N,N*-dibutylamine (17)**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.30 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.74 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.42 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 4 H), 1.43–1.37 (m, 4 H), 1.34–1.28 (m, 4 H), 0.92 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 6 H) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = –41.4 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.6 [q, *J*(C,F) = 306.8 Hz], 53.6 (2 C), 52.8, 29.3 (2 C), 28.8, 20.5 (2 C), 14.0 (2 C) ppm. IR (neat): ν = 2959, 2934, 2874, 1739, 1460, 1366, 1217, 1119, 748 cm⁻¹. MS (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 257 (3), 214 (44), 172 (66), 142 (100), 58 (41). HRMS (EI-TOF): *m/z* calcd for C₁₁H₂₂NF₃S: 257.1425; found: 257.1420.

1-Trimethylsilyl-5-(trifluoromethyl)thiopent-1-yne (19)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.38 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.90 (qi, ³*J* = 7.0 Hz, 2 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = –41.1 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.0 [q, *J*(C,F) = 306.1 Hz], 104.8, 86.2, 28.7 [q,

³*J*(C,F) = 1.8 Hz], 28.3, 18.6, 0.0 (3 C) ppm. IR (neat): ν = 2960, 2176, 1685, 1432, 1250, 1107, 838, 758, 699 cm⁻¹. MS (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 (11) [M⁺], 171 (97), 129 (100). HRMS (EI-TOF): *m/z* calcd for C₉H₁₅SiF₃S: 240.0616; found: 240.0614.

(1*R*,5*S*)-[(Trifluoromethyl)thio]-2-(6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]-hept-2-en-2-yl)ethylene (21)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.31 (m, 1 H), 2.93–2.89 (m, 2 H), 2.41–2.38 (m, 1 H), 2.37–2.32 (m, 2 H), 2.26–2.23 (m, 2 H), 2.11–2.09 (m, 1 H), 2.02–1.99 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H), 1.16 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H), 0.84 (s, 3 H) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = –41.2 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.2, 132.2 [q, *J*(C,F) = 306.1 Hz], 118.8, 40.6, 38.0, 36.6, 31.6, 31.2, 27.8 [q, ³*J*(C,F) = 1.8 Hz], 26.2, 21.1 ppm. IR (neat): ν = 2917, 1434, 1366, 1104, 887, 794, 756 cm⁻¹. MS (ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 250 (14) [M⁺], 105 (100), 121 (10). HRMS (EI-TOF): *m/z* calcd for C₁₂H₁₇F₃S: 250.1003; found: 250.0987; [α]_D²⁰ –25.9 (c 1.00, Et₂O).

4.4 Stoffliche Nutzung von Kohlendioxid - Hydroxymethylierung von Alkinen

4.4.1 Eigenschaften, Vorkommen und Gewinnung von Kohlendioxid

Kohlendioxid ist ein bei Standardbedingungen geruchs- und farbloses, ungiftiges Gas mit einem Sublimationspunkt von $-78,5\text{ °C}$ und einem Tripelpunkt von $-56,6\text{ °C}$ (bei 5,19 bar). Ab einer Temperatur von 31 °C und einem Druck von 73,8 bar liegt es in einem superkritischen Zustand vor. Durch die vom zentralen *sp*-hybridisierten Kohlenstoffatom hin zu den beiden Sauerstoffatomen ausgebildeten Doppelbindungen besitzt es eine lineare Molekülgeometrie und hat dadurch bedingt keinen nach außen wirkenden Dipol.^[245,246] Diese Eigenschaften, gepaart mit einer freien Bildungsenthalpie von $-394,4\text{ kJ mol}^{-1}$ machen es zur thermodynamisch stabilsten aller binären, neutralen Kohlenstoffverbindungen und bedingen seine Reaktionsträgheit.^[246,247]

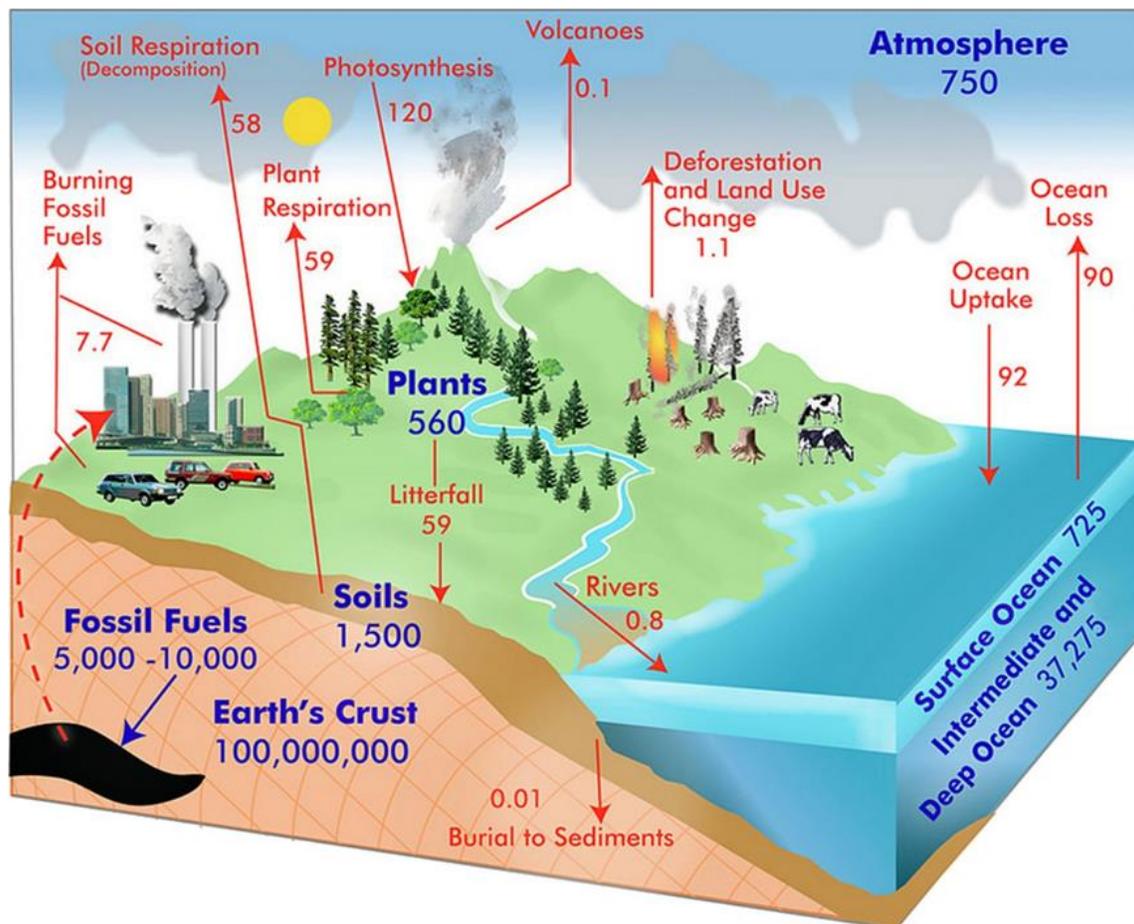


Abbildung 9. Schematische Darstellung des globalen Kohlenstoffzyklus inklusive Bio-, Atmo-, Litho-, Pedo- und Hydrosphäre. Kohlenstoffströme (rot) in GtC a^{-1} und Kohlenstoffspeicher (schwarz) in GtC (anthropogene Emission Stand 2014).^[248]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Kohlendioxid ist als Stoffwechselprodukt nahezu aller lebender Organismen ein wichtiger Bestandteil unseres Ökosystems und als solcher unverzichtbar. Seine natürliche Freisetzung, Sequestrierung und Lagerung ist Teil des in Abbildung 9 schematisch dargestellten Kohlenstoffzyklus.^[249] In ihm ist eine globale Übersicht von Reservoirs und Strömen des Kohlenstoffes zusammengefasst. Hierbei ist zu betonen, dass der Kohlenstoffzyklus nicht als Kohlendioxidzyklus zu verstehen ist. Auch wenn das gasförmige CO₂ hier eine wichtige Rolle spielt, sind ebenso andere gasförmige (Erdgas), flüssige (Erdöl), feste (Carbonate, Sedimente, Methanhydrat) sowie in Wasser gelöste Formen von Kohlenstoff vertreten, die miteinander im ständigen Austausch stehen. Die meisten dieser Prozesse, wie z.B. Stoffwechselprozesse der Biosphäre, die Verwitterung von Gestein oder die Sedimentierung, gleichen sich nahezu aus, sodass die Reservoirs ohne äußere Einflüsse relativ konstant bleiben. Allerdings wird dieses natürliche Gleichgewicht durch die seit der Industrialisierung stetig ansteigende Freisetzung von CO₂ aus anthropogenen Verbrennungsprozessen fossiler Rohstoffe und der Zementproduktion erheblich gestört. Nach aktuellen Berechnungen wurden auf diesem Weg im Jahr 2017 ca. 37 GtCO₂, dies entspricht ca. 10 GtC, in die Atmosphäre freigesetzt.^[250] Diesen massiven Zulauf können die natürlichen Verteilungsmechanismen nicht ausgleichen. Als Konsequenz ergibt sich ein Anstieg der atmosphärischen CO₂ Konzentration von 280 ppm vor Beginn der Industrialisierung im Jahr 1880 auf über 400 ppm heutzutage und einer damit verbundenen Zunahme der Durchschnittstemperatur der erdnahen Atmosphäre um 0,85 °C im selben Zeitraum aufgrund des globalen Treibhauseffektes.^[251] Die dadurch ausgelöste gesellschaftliche und politische Debatte macht Kohlendioxid hauptverantwortlich für immer häufiger auftretende klimatische Extreme und die daraus resultierenden Opferzahlen und finanziellen Schäden.

Langfristige Folgen für das Weltklima sind hierbei kaum absehbar, denn obwohl bei höherer CO₂ Konzentration in der Atmosphäre auch dessen Sequestrierung in Gewässern verstärkt stattfindet, ist bei Zunahme der Wassertemperatur in Folge einer Klimaerwärmung der Effekt genau gegenläufig und sorgt für ein vermehrtes Ausgasen der gelösten Kohlensäure. Weiterhin besteht die Gefahr, dass bei anhaltender Temperaturerhöhung auch die im Permafrost gebundenen Kohlenstoffreserven (meist Methan und organische Substanzen) freigesetzt werden können. Die Komplexität der Zusammenhänge sowie die Effekte auf die Fauna und Flora der Erde sind noch nicht vollständig erforscht. Fakt ist, dass durch Freisetzung dieser massiven Mengen an

Kohlendioxid das Ökosystem der Erde auf eine harte Probe bezüglich seiner Anpassung auf die veränderten Umweltbedingungen gestellt wird.

Da Kohlendioxid als Produkt von Oxidationsprozessen fortwährend in großen Mengen freigesetzt wird, stellt sich für dessen Nutzung im Gegensatz zu „herkömmlichen“ Chemikalien eher die Frage nach einer effizienten Gewinnung als nach einer Synthese. Derzeit ist eine Nutzung des atmosphärischen Kohlendioxids technisch zwar möglich und wurde in Pilotanlagen bereits erfolgreich getestet, allerdings ist diese Methode aktuell aus ökonomischer Sicht noch nicht konkurrenzfähig.^[252] In industriellen Anlagen mit hohem CO₂ Ausstoß, wie beispielsweise Kohle- oder Gaskraftwerken, Verbrennungsanlagen oder Kalköfen, sind neben den bereits heute verpflichtenden Abgasreinigungsmethoden für Abfallprodukte wie SO₂, HCl oder NO₂ auch technische Lösungen für die Gewinnung von Kohlendioxid ökonomisch tragfähig. Diese Verfahren werden unter den Begriffen *Carbon Capture and Storage* bzw. *Utilization* (CCS und CCU) geführt und basieren auf der Absorption von CO₂ in verschiedenen Waschlösungen (z.B. Aminen, Methanol, NMP oder Polyethylenglykoldimethylether) mit anschließender thermischer Freisetzung des Gases in Reinform.^[253] Das so gewonnene Kohlendioxid kann beispielsweise als Anästhetikum bei der Schlachtung von Nutztieren,^[254] der Coffein-Extraktion aus Kaffee,^[255] als Zusatz in Erfrischungsgetränken und als Löschmittel verwendet werden.^[256]

4.4.1 Reaktionskonzepte zur Nutzung von CO₂ als erneuerbare Kohlenstoffquelle

Die Entwicklung von Verfahren zur stofflichen Nutzung von CO₂ als erneuerbarem und günstigem Rohstoff für die chemische Industrie ist besonders aus einem nachhaltigen Blickwinkel von größtem Interesse.^[257,258] Allerdings bedeutet eine chemische Umwandlung von Kohlendioxid immer auch eine Bewältigung seiner thermodynamischen Senke, wodurch solche Transformationen vom Einsatz energiereicher Reaktionspartner, wie z.B. metallorganischer, ungesättigter oder reaktionsfähiger zyklischer Verbindungen, oder einer erheblichen externen Energiezufuhr mittels Temperatur, Strahlung oder Druck abhängig sind.^[43,259,260] Häufig ist eine Kombination beider Ansätze nötig, um zufriedenstellende Ergebnisse zu liefern. Dieser energetische Aufwand hat zur Folge, dass bei solchen Prozessen häufig trotz einer formalen Implementierung von Kohlendioxid ins Zielmolekül, der Gesamtprozess aufgrund der benötigten und zurzeit noch größtenteils aus fossilen Rohstoffen gewonnenen Energie als netto-CO₂-Produzent angesehen werden muss.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Dennoch wurden in den vergangenen Jahren durch ein gesteigertes Bewusstsein der Endlichkeit unserer fossilen Rohstoffbasis und nicht zuletzt auch aufgrund von politischen Entscheidungen Anreize geschaffen, eine stoffliche Nutzung von CO₂ als Forschungsschwerpunkt zu definieren. [261–265]

Chemische Transformationen von Kohlendioxid lassen sich prinzipiell in zwei unterschiedliche Kategorien einordnen: Die erste umfasst eine Kaskade von Hydrierungsschritten, bei denen die Oxidationsstufe des Kohlenstoffes sukzessive verringert und meist Wasser abgespalten wird, wodurch Ameisensäure, Kohlenmonoxid, Formaldehyd, Methanol und Methan als Produkte erhalten werden können. Dieser Pfad hebt unter Verwendung von energiereichen Reduktionsmitteln wie molekularem Wasserstoff das Kohlendioxidmolekül schrittweise aus seiner thermodynamischen Senke und macht es damit für weiterführende Anwendungen zugänglich. Hierbei wird kaum bis keine molekulare Komplexität aufgebaut, sodass die erhaltenen Produkte hauptsächlich als Energieträger oder Basischemikalien Verwendung finden (*vide infra*).

Die zweite Kategorie umfasst Reaktionen, bei denen der Einbau von CO₂ als Ganzes in andere Moleküle stattfindet. Hierbei greifen Nukleophile wie Amine, Carbanionen oder auch Wasser das Kohlendioxidmolekül an und bilden je nach gewähltem Substrat Carbonylverbindungen mit einer Oxidationsstufe von +3 oder +4, wie beispielsweise Carbamate, Carbonate oder Carboxylate.

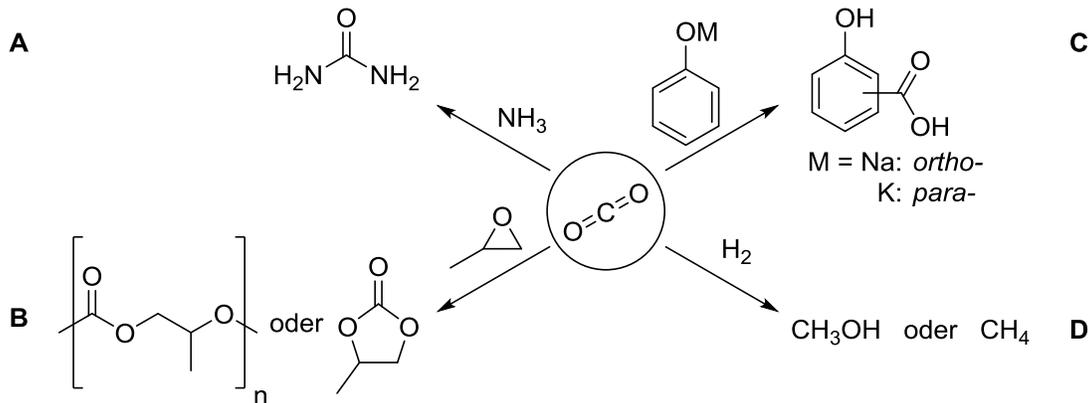
Beide Varianten lassen sich auch miteinander kombinieren, wodurch das Produktspektrum um erheblich komplexere Verbindungen erweitert werden kann. In den folgenden Kapiteln sollen Beispiele für den Einsatz von Kohlendioxid in der chemischen Synthese vorgestellt werden.

4.4.1.1 Kohlendioxid in der industriellen Anwendung

Trotz der bereits erwähnten thermodynamischen Hürden finden chemische Transformationen unter Einsatz von Kohlendioxid bereits heute großtechnische Anwendungen. Als mengenmäßig bedeutendster Prozess mit 171 Mt Produktionsvolumen im Jahr 2016 gilt dabei die Synthese von Harnstoff ausgehend von Ammoniak und CO₂ (siehe Schema 34 A).^[266]

Harnstoff stellt mit einem Stickstoffanteil von 46% einen hervorragenden Dünger dar und wird als solcher mit ca. 80% seiner weltweiten Gesamtproduktionsmenge eingesetzt. Aufgrund der wachsenden Weltbevölkerung und einer damit verbundenen steigenden Nachfrage nach synthetischen Düngern gehen Schätzungen von einem konstanten Anstieg dieser Zahlen um

jeweils 5-7% a⁻¹ in den nächsten 20 Jahren aus.^[259] Die chemische Umsetzung der beiden gasförmigen Reaktanden erfolgt bei 180-210 °C und 150 bar. Unter diesen Bedingungen bildet sich zunächst Ammoniumcarbamat, welches in einer Gleichgewichtsreaktion unter Wasserabspaltung Harnstoff erzeugt.^[267]



Schema 34. Industrielle Verfahren zur Nutzung von Kohlendioxid: **A**: Harnstoffsynthese nach Bosch und Meiser, **B**: Synthese von (Poly)Propylencarbonat, **C**: Synthese von Salicylsäure nach Kolbe und Schmitt, **D**: Reduktion mit Wasserstoff.

Ein mit ca. 150 kt a⁻¹ bedeutend kleineres Verfahren zur Wertschöpfung ausgehend von Kohlendioxid ist dessen Umsetzung mit Propylenoxid (siehe Schema 34 **B**). Unter Einsatz von katalytischen Mengen Halogensalzen kann auf diesem Weg Propylencarbonat gewonnen werden, welches aufgrund seiner geringen Toxizität als Ersatzstoff für Kresole und als Lösungsmittel in Farben, Tinten und Reinigungsmitteln für den Endverbraucher Anwendung findet.^[268,269] Durch Verwendung von Zink-, Cobalt-, Chrom- oder Aluminiumkatalysatoren ist weiterhin das polymere Polypropylencarbonat zugänglich. Aufgrund seiner niedrigen Glasübergangstemperatur von maximal 45 °C ist diesem jedoch trotz seiner biologischen Abbaubarkeit der Weg in Massenmärkte, wie z.B. der Verpackungsindustrie, bislang verschlossen geblieben.^[270–272] Aktuelle Anwendungsgebiete umfassen hauptsächlich solche, in denen eine rückstandslose Verbrennung mit ausnahmslos CO₂ und Wasser als Endprodukte erforderlich sind, wie beispielsweise als Porosierungsmittel in der Keramikindustrie.^[273] Aktuelle Forschungsschwerpunkte liegen in der Optimierung der Kunststoffeigenschaften hinsichtlich ihrer thermischen Belastbarkeit mittels der Derivatisierung durch Wahl anderer Epoxidkomponenten oder durch Einsatz von Copolymeren wie z.B. zyklischen Anhydriden.^[274]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Ein weiteres, sehr prominentes Beispiel für die stoffliche Nutzung von Kohlendioxid ist die Synthese von Salicylsäure, welche als Vorstufe des pharmazeutischen Wirkstoffes Acetylsalicylsäure, besser bekannt als Aspirin[®], benötigt wird (siehe Schema 34 C). Mit einem Produktionsvolumen von ca. 40 bis 50 kt a⁻¹, was einer Anzahl von 50 bis 120 Mrd. Tabletten entspricht, ist Acetylsalicylsäure einer der meist genutzten Wirkstoffe der Welt und taucht unter anderem als Analgetikum, Antipyretikum und Antiphlogistikum vier mal auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation WHO auf.^[275–277] Bei der Synthese der Salicylsäure greift man auf die seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannte Kolbe-Schmitt-Synthese zurück, in der Natriumphenolat bei 135 °C und 100 bar Kohlendioxiddruck umgesetzt wird.^[278–280]

Ein besonders für die Zukunft interessantes Forschungsgebiet ist die Nutzung von CO₂ als chemischem Energiespeicher für den aus erneuerbaren Energien erzeugten Strom (siehe Schema 34, D). Während bisher hauptsächlich genutzte Energie aus Kohle-, Gas- oder Atomkraftwerken grundlastfähig, also konstant verfügbar und bei Bedarf in gewissen Maßen regulierbar ist, variiert die Energieerzeugung aus Wind- und Sonnenkraftwerken sowohl lokal als auch temporal unkontrollierbar und teilweise beträchtlich, was einem im Tagesverlauf ebenfalls variierenden Verbrauch durch elektrische Abnehmer entgegensteht. Um diese Spitzen und Täler auszugleichen, ist es von entscheidendem Interesse eine möglichst effiziente Speicherform für überschüssig erzeugte elektrische Energie zu entwickeln, welche bei gesteigerter Nachfrage zügig wieder eingespeist werden kann. Ein Ansatz hierbei ist die Nutzung von elektrolytisch erzeugtem Wasserstoff, der bei einem Stromüberangebot quasi kostenlos zur Verfügung steht, als Reduktionsmittel für CO₂. Auf diese Weise sind die C1-Basischemikalien Ameisensäure (600 kt a⁻¹),^[259] Formaldehyd (20 Mt a⁻¹),^[281,282] Methanol (65 Mt a⁻¹)^[283,284] und Methan (Verbrauch in Deutschland ca. 70 bis 84 Mt a⁻¹)^[285,286] zugänglich, wobei besonders die letzten beiden Vertreter in absehbarer Zukunft einen entscheidenden Faktor bei der effizienten Nutzung erneuerbarer Energiequellen spielen könnten.

Methan kann hier als Produkt der Hydrierung von CO₂ (Sabatier Prozess, *power-to-gas*) als Zwischenspeicher dienen und bei Bedarf als Brennstoff in Gaskraftwerken wieder in elektrische Energie umgewandelt werden. Als Energieträger kann Methan außerdem problemlos in das bestehende Erdgas-Leitungsnetz eingespeist werden und so die gespeicherte elektrische Energie

relativ problemlos über weite Strecken transportieren ohne einen kostspieligen und momentan in Deutschland kontrovers diskutierten Ausbau der Stromnetze zu erfordern.^[287,288]

Während Methan selbst als Treibstoff im Straßenverkehr aufgrund einer geringen Tankstelleninfrastruktur und seinem gasförmigen Aggregatzustand als problematisch angesehen wird, besitzt das ebenfalls aus der Hydrierung von Kohlendioxid zugängliche Methanol als erneuerbarer Treibstoff ein enormes Potential. Bereits heutzutage ist nach europäischen Gesetzen eine Beimischung zu normalem Ottokraftstoff von bis zu 3 Vol.-% zulässig. Durch werksseitige Anpassungen der eingesetzten Baugruppenelemente sowie einer überarbeiteten Motorsteuerung können auch Gemische mit 15 oder 85 Vol.-% sowie reines Methanol als Kraftstoff in Ottomotoren eingesetzt werden. Dieses Konzept wird momentan besonders in China angewendet, wo Methanol bereits einen Marktanteil von 7% aller flüssigen Fahrzeugkraftstoffe erreicht hat. Vorteilhaft sind neben der biologischen Abbaubarkeit des Treibstoffes und einem gesteigerten thermischen Wirkungsgrad bei niedrigerem Verbrauch besonders die geringeren Emissionswerte im Vergleich zu normalem Benzin. Auch die Nutzung in Dieselmotoren ist möglich wobei Methanol aufgrund seiner niedrigen Cetanzahl entweder nur als Zusatz mit bis zu 20 Vol.-% beigemischt oder als Reinstoff in Verbindung mit einer baulichen Anpassung des Motors (Glüh/Zündkerzen, Piloteinspritzung von Dieselkraftstoff) genutzt werden kann.^[284,289,290]

Neben diesen bereits etablierten Verfahren ist in den vergangenen Jahren die Entwicklung von neuen Konzepten zur stofflichen Nutzung von Kohlendioxid immer weiter in den Fokus gerückt. Diese sollen im nächsten Kapitel diskutiert werden.

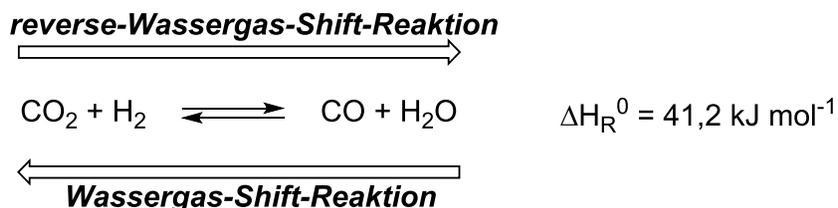
4.4.1.2 CO₂ als Ersatz für CO

Kohlenmonoxid ist eines der wichtigsten Zwischenprodukte in der chemischen Synthese. Als Gasgemisch mit Wasserstoff, wie es bei der Dampfreformierung von Methan, der partiellen Oxidation von Kohlenwasserstoffen oder der Kohlevergasung entsteht (Wassergas, Synthesegas oder Spaltgas, je nach Verhältnis von CO zu H₂), dient es als Ausgangsmaterial für diverse Grundchemikalien, wie Methanol, Essigsäure (Monsanto/Cativa-Prozess), Aldehyde (Oxo-Verfahren) oder länger-kettige Kohlenwasserstoffe (Fischer-Tropsch-Synthese)

Um die herstellungsbedingten Unterschiede im Verhältnis von CO und H₂ im Synthesegas den ebenfalls variierenden Anforderungen der nachgeschalteten Prozesse anzupassen, macht man sich die Wassergas-Shift-Reaktion (WGS), also die Gleichgewichtsreaktion von Kohlendioxid und

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wasserstoff auf der einen und Kohlenmonoxid und Wasser auf der anderen Seite, zu nutze. Durch Zugabe von Wasserdampf wird der CO-Anteil im Synthesegas reduziert und gleichzeitig der Wasserstoffanteil erhöht (siehe Schema 35).^[23] Umgekehrt ist es ebenfalls möglich durch Nutzung von Wasserstoff als Reduktionsmittel den Zugang zu kohlenmonoxidbasierten Synthesen auf Basis von Kohlendioxid zu erschließen. Diese Reaktion wird analog umgekehrte, oder reverse-Wassergas-Shift-Reaktion (rWGS) genannt. Die Gleichgewichtslage kann durch höhere Temperaturen auf Seiten des Kohlenmonoxids bzw. unter Einsatz von Eisen(III)-Oxid als Katalysator und bei niedrigeren Temperaturen auf die Seite des Wasserstoffes verlagert werden.



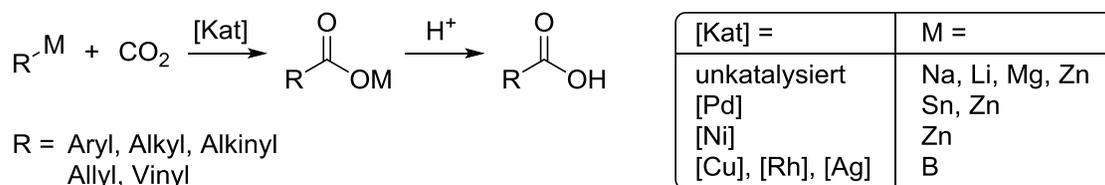
Schema 35. (Umgekehrte) Wassergas-Shift-Reaktion.

Zu Beginn der 1990er Jahre zeigten Tominaga und Sasaki erstmals eine rutheniumkatalysierte Umsetzung von CO₂ und H₂ nach dem Prinzip der rWGS.^[291] Durch Nutzung dieser Methode zur *in-situ* Darstellung von Synthesegas konnten Olefine hydroformyliert und unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen direkt zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden.^[292] Während die Gruppe von Beller durch den Einsatz sterisch anspruchsvoller Phosphitliganden enorme Verbesserungen hinsichtlich der Chemoselektivität, Ausbeute und TON erzielen konnte,^[293] zeigte Leitner, dass das bei der rWGS entstehende Wasser auch als Nukleophil genutzt werden kann, um eine Hydrierung der Formylspezies zu vermeiden und stattdessen Carbonsäuren zu bilden.^[294]

4.4.1.3 Carboxylierung von C-M-Bindungen

Die Darstellung von Carbonsäuren durch eine Insertion von Kohlendioxid in Kohlenstoff-Metall-Bindungen ist eine bereits lange bekannte Lehrbuchsynthese. Die zur Aktivierung von CO₂ nötige Energie wird dabei durch präformierte Organometallspezies wie Lithium-, Magnesium- oder Natriumorganyle aufgebracht, wodurch die Carboxylierung schon bei Umgebungsbedingungen und ohne den Zusatz von Katalysatoren spontan abläuft (siehe Schema 36).^[23,35] Ihre intrinsisch hohe Reaktivität bedingt allerdings auch, dass diese Substrate enorm sensitiv und daher nur bedingt lagerfähig sind sowie nur eine sehr eingeschränkte Toleranz gegenüber funktionellen

Gruppen besitzen. Durch Verwendung von weniger reaktiveren Zinn-, Zink- oder Bororganyle in Kombination mit geeigneten Katalysatoren können diese Limitierungen teilweise umgangen und auch funktionalisierte Startmaterialien umgesetzt werden.^[295]

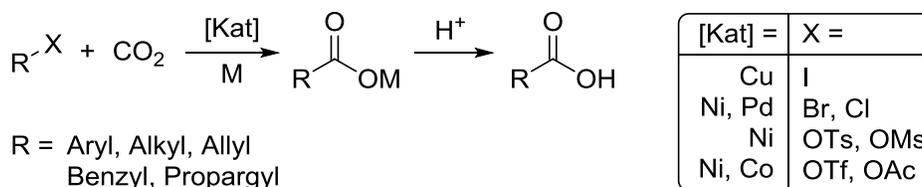


Schema 36. Carboxylierung von C-M-Bindungen mit Kohlendioxid.

Aufgrund der guten Ausbeuten und der möglichen Nutzung von Trockeneis als CO₂ Quelle, sind diese Verfahren besonders für Synthesen im Labormaßstab geeignet. Allerdings disqualifiziert der Einsatz präformierter, sensitiver und/oder toxischer Metallorganyle sowie die damit verbundene Bildung überstöchiometrischer Mengen an Abfallprodukten solche Verfahren aus Betrachtung von einem Standpunkt der Nachhaltigkeit aus.

4.4.1.4 Carboxylierung von C-X-Bindungen

Eine direkte Umsetzung von CO₂ mit Kohlenstoffelektrophilen hat in den vergangenen Jahren ebenfalls große Aufmerksamkeit auf sich gezogen (siehe Schema 37).^[296] Formal überspringt man auf diesem Weg die Darstellung der Organometallverbindungen aus den entsprechenden Halogeniden, welche sowohl besser lagerfähig als auch kommerziell erhältlich sind. Tatsächlich ist jedoch der Einsatz von überstöchiometrischen Reduktionsmitteln wie Et₂Zn oder Mn nötig, damit die beiden positiv polarisierten Reaktionszentren miteinander zur Reaktion gebracht werden können.



Schema 37. Carboxylierung von C-X-Bindungen mit Kohlendioxid.

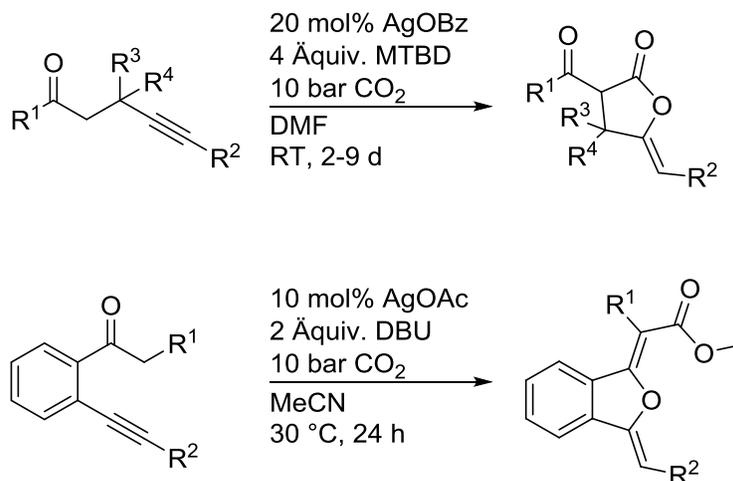
Neben der Nutzung von Halogeniden,^[297] können auch Sulfonate,^[298] Acetate^[299], Allylalkohole^[300] und benzyliche Ammoniumsalze^[301] zu den entsprechenden Carbonsäuren umgesetzt werden, wobei hauptsächlich Pd, Ni und Co als Katalysatormetalle mit Phosphin- oder Phenanthrolinliganden genutzt werden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.4.1.5 Carboxylierung von C-H-Bindungen

Um eine Präformierung der Substrate und eine damit einhergehende Abfallbildung gänzlich zu vermeiden, bietet sich die direkte Aktivierung von C-H-Bindungen an. Wie bereits in Kapitel 4.2 beschrieben, hat sich diese Strategie in den vergangenen Jahren als potentes Werkzeug zum Aufbau komplexer Moleküle etabliert. So konnten auch auf dem Gebiet der C-H-Carboxylierung zahlreiche Protokolle entwickelt werden. Das besondere bei dieser Reaktionsführung ist, dass neben dem thermodynamisch stabilen CO₂ eine weitere, relativ inerte C-H-Bindung aktiviert und anschließend deprotoniert werden muss, um eine nukleophile Kohlenstoffspezies zu generieren. Anhand der pK_S-Werte der unterschiedlich hybridisierten C-H-Bindungen (beispielhaft: pK_{S,Ethan} = 50, pK_{S,Ethen} = 44 und pK_{S,Ethin} = 25) ist bereits zu erkennen, dass dies nur unter anspruchsvollen Bedingungen und nur bei bestimmten Substraten möglich ist.^[51]

Das Ende der Reaktivitätsskala stellen hierbei die stabilsten C(sp³)-H-Bindungen dar. Obwohl sie generell als unreaktiv gelten, gelang Yamada *et al.* die Carboxylierung ausgewählter Substrate unter Einsatz von Silberkatalysatoren und starken organischen Amidinbasen. Anzumerken ist hier, dass diese Protokolle eine sehr begrenzte Anwendungsbreite haben und unter anderem von der Triebkraft einer im Reaktionsverlauf stattfindenden intramolekularen Zyklisierung abhängen.^[302,303]



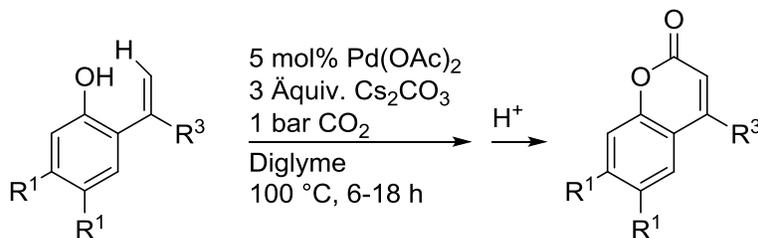
Schema 38. Carboxylierung von C(sp³)-H-Bindungen nach Yamada *et al.*

Aufgrund einer geringeren Aktivierungsbarriere ist die Umsetzung von C(sp²)-H-Bindungen besser erforscht. Eine unkatalysierte, rein basenvermittelten Carboxylierung von ausreichend aziden Heteroaromaten läuft hierbei schon unter 8 bar CO₂ Druck und bei 100-120 °C ab,^[304-306]

während weniger azide aromatische C-H-Bindungen wie in Benzoe- oder Furancarbonsäuren Carbonatschmelzen und Drücke bis 400 bar benötigen, wobei Gemische aus mono- und polycarboxylierten Produkten zu beobachten sind.^[307]

Durch den Einsatz von Kupfer- und Goldkomplexen mit *N*-heterozyklischen Liganden konnten Hou und Nolan demonstrieren, dass eine Carboxylierung von aktivierten (Hetero)Aromaten bereits bei deutlich mildereren Bedingungen, teilweise sogar bei Raumtemperatur stattfinden kann.^[308–310] Eine selektive und effiziente Carboxylierung ist bei diesen Protokollen jedoch nur bei Verfügbarkeit von ausreichend aziden Protonen gewährleistet.

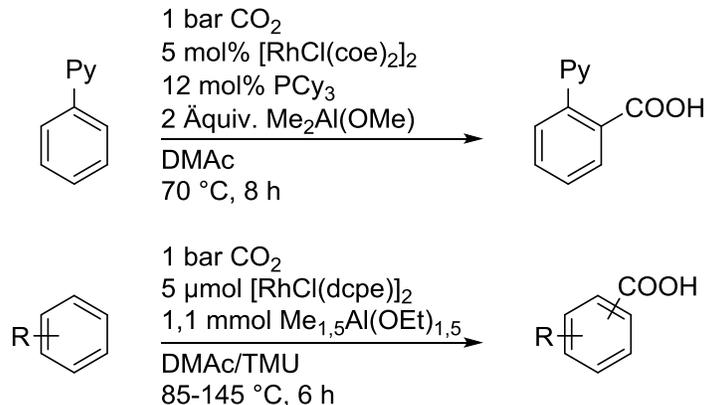
Unter Verwendung von 2-Hydroxystyrolen konnte die Gruppe um Iwasawa eine Aktivierung und Carboxylierung der azyklischen C(sp²)-H-Bindungen unter bemerkenswert milden Bedingungen erreichen, wobei hier die nachfolgende Zyklisierung zu den entsprechenden Coumarinen eine Triebkraft für die Reaktion darstellt.^[311]



Schema 39. Palladiumkatalysierte C(sp²)-H-Carboxylierung von Styrolen.

Derselben Gruppe gelang es weiterhin unter Verwendung von Rhodium als Katalysator sowohl eine 2-Pyridyl-dirigierte *ortho*-Carboxylierung,^[312] als auch eine undirigierte und dadurch unselektive Carboxylierung von einfachen Aromaten zu entwickeln.^[313] Beide Verfahren benötigen als Base und Reduktionsmittel überstöchiometrische Mengen hochreaktiver Aluminiumorganyle, was die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen stark einschränkt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Schema 40. Rhodiumkatalysierte C(sp²)-H-Carboxylierung von Aromaten.

Die gesteigerte Azidität von C(sp)-H-Bindungen terminaler Alkine ermöglicht deren Deprotonierung mit starken Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Natriumhydrid ohne Zuhilfenahme eines Katalysators.^[23] Durch Einsatz von Münzmetallen wie Kupfer oder Silber und einer Koordination des Alkins an diese wird die Azidität des Protons so weit gesteigert, dass bereits schwächere anorganische Carbonat- oder Phosphatbasen für die Deprotonierung ausreichen (siehe Abbildung 10). Die so gebildeten Metallacetylide **III** sind danach in der Lage durch Insertion von Kohlendioxid in die C-M Bindung ein Propiolat **V** auszubilden. Der geringe energetische Unterschied dieser beiden Zwischenstufen von gerade einmal 4 kcal mol⁻¹ gepaart mit einer dazwischenliegenden Aktivierungsbarriere von lediglich 13 kcal mol⁻¹ hat allerdings zur Folge, dass die eingesetzten Katalysatoren bei Raumtemperatur auch die Rückreaktion katalysieren. Durch die entropisch begünstigte Extrusion von CO₂ und dessen Übergang in die Gasphase wird so das chemische Gleichgewicht zurück auf die Seite der Edukte verschoben, sobald die CO₂ Atmosphäre der Reaktion entfernt wird. Dies hat zur Folge, dass die Isolierung der Produkte nur möglich ist, wenn diese entweder durch eine *in situ* Veresterung mit Alkylhalogeniden aus dem Gleichgewicht entzogen werden, oder der Reaktion durch eine Transmetallierung der instabilen Kupfer/Silber-Propiolate in stabilere Salze eine thermodynamische Triebkraft verliehen wird.

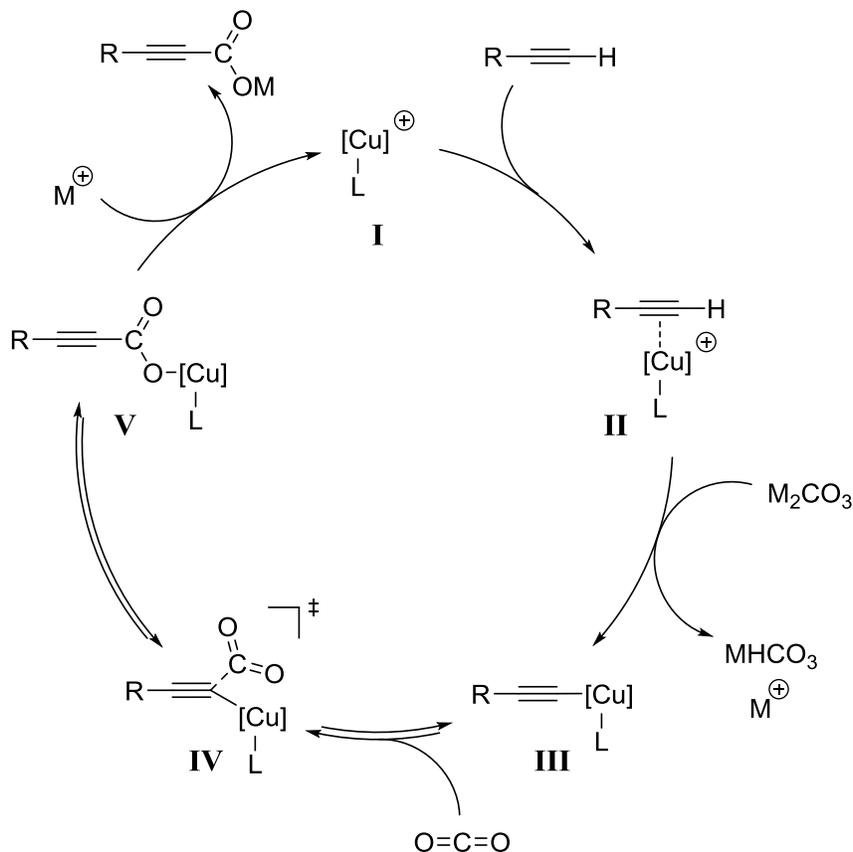


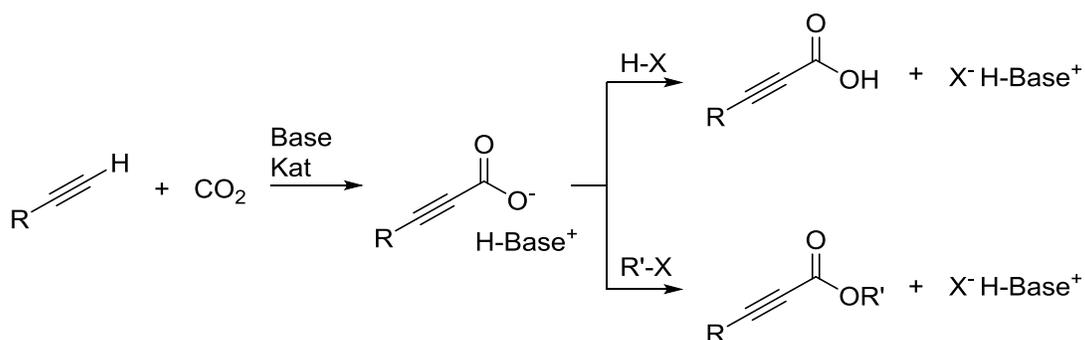
Abbildung 10. Katalysezyklus der kupferkatalysierten Carboxylierung terminaler Alkine.

Erste stöchiometrische Studien zur Carboxylierung von präformierten Kupfer- und Silberacetyliden entstanden in der Gruppe um Saegusa.^[314] In nachfolgenden mechanistischen Arbeiten konnten die Autoren am Beispiel von Kupferphenylpropiolat zeigen, dass die Lage des Carboxylierung/Decarboxylierung-Gleichgewichtes mit steigender σ -Donorstärke der eingesetzten Phosphinliganden zugunsten der carboxylierten Spezies verschoben wird.^[314] Das erste katalytische Protokoll wurde jedoch erst 15 Jahre später von der Gruppe um Inoue veröffentlicht.^[315] Durch Zuhilfenahme von Kaliumcarbonat als Base gelang es ihnen die *in-situ* generierten Acetylde unter einer CO_2 Atmosphäre bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ in die entsprechenden Propiolsäuren zu überführen. Mittels einer *in-situ* Veresterung mit 1-Bromhexan konnte die Rückreaktion der thermisch labilen Propiolate verhindert und damit die erzielten Ausbeuten erhöht werden. Von diesem Startpunkt aus wurden im Anschluss weitere, sowohl kupfer- als auch silberkatalysierte Verfahren unabhängig voneinander und in kurzen Abständen entwickelt (siehe Tabelle 8).^[316–321] In diesen konnten unter Zuhilfenahme einfacher Kupfer- bzw. Silbersalze mit TMEDA, phenanthrolinbasierten oder rezyklierbaren heterogenen NHC-Liganden die entsprechenden

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

terminalen Alkine bei sehr viel niedrigeren Temperaturen und moderaten bis atmosphärischen Kohlendioxid drücken zu den entsprechenden Propiolaten umgesetzt werden. Durch die milden Reaktionsbedingungen gelang es ferner erstmals, die freien Säuren anstelle der *in-situ* gebildeten Ester zu isolieren. Außerdem konnte durch Kombination eines Silberkatalysators mit dem Lösungsmittel DMSO die Katalysatorbeladung auf 500 ppm verringert und erstmals mit DMSO ein toxikologisch unbedenkliches, polar aprotisches Lösungsmittel eingesetzt werden.

Tabelle 8. Gegenüberstellung der münzmetallkatalysierten Carboxylierungen terminaler Alkine.

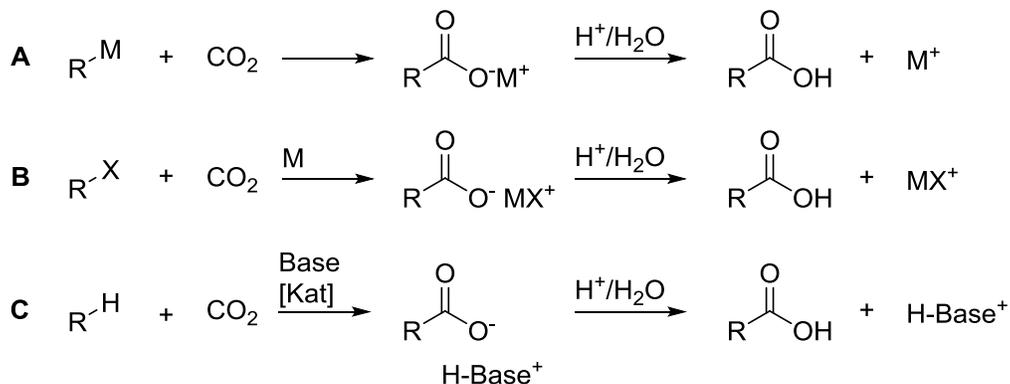


	Base / Äquiv.	Kat / mol%	LM	T / °C	p / bar	
Cu	Zhang ^[316]	K ₂ CO ₃ / 1,2	Cu-polyNHC / 2,5	DMF	RT	1
	Lu ^[317]	K ₂ CO ₃ / 2	(IPr)CuCl / 10	DMF	60	15
	Gooßen ^[318]	Cs ₂ CO ₃ / 1,2	Cu-BPhen / 2	DMF	50	1
Ag	Zhang ^[319]	Cs ₂ CO ₃ / 1,2	Ag-polyNHC / 0,3	DMF	RT	1
	Lu ^[320]	Cs ₂ CO ₃ / 1,5	AgI / 1	DMF	50	2
	Gooßen ^[321]	Cs ₂ CO ₃ / 1,2	AgBF ₄ / 0,05	DMSO	50	1

4.4.2 Hydroxymethylierung von Alkinen

4.4.2.1 Konzeptionelle und thermodynamische Analyse

Ein Vergleich der in Kapitel 4.4.1 vorgestellten Verfahren bezüglich ihrer Nachhaltigkeit macht deutlich, dass Strategien zur stofflichen Nutzung von CO₂ durchaus kritisch zu bewerten sind. Lässt man diejenigen Reaktionskonzepte außen vor, bei denen auf Wasserstoff als leicht verfügbares und kostengünstiges Reduktionsmittel der Zukunft zurückgegriffen wird, z.B. die Hydrierung zu Methanol oder Kohlenmonoxid, wird schnell deutlich, dass bei vielen der übrigen Verfahren die gebildeten Carboxylate entweder durch Hydrolyse mit wässrigen Säuren oder durch eine Veresterung mit Alkylhalogeniden isoliert werden müssen. Selbst bei einer Insertion von CO₂ in C-H-Bindungen, bei denen auf präformierte Organometallspezies und metallische Reduktionsmittel verzichtet werden kann, fallen mit diesen Aufarbeitungsschritten neben dem gewünschten Produkt auch überstöchiometrische Mengen an Salzabfällen an (siehe Schema 41). Dies hat zur Folge, dass die formale Einführung von CO₂ in organische Moleküle nicht *per se* als umweltfreundlich zu bewerten ist, was das wissenschaftliche Interesse an diesen Verfahren zwar nicht mindert, ihre möglichen Anwendungsbereiche hingegen schon.



Schema 41. Direkte Carboxylierung von **A**: präformierten Organometallreagenzien; **B**: Kohlenstoffelektrophilen unter reduktiven Bedingungen; **C**: C-H-Bindungen.

Um Kohlendioxid als tatsächlich nachhaltigen C1-Baustein in der chemischen Wertschöpfung etablieren zu können, ist es daher unumgänglich sich mit diesen Punkten zu befassen und Ziele für eine mögliche „Traumreaktion“ zu definieren:

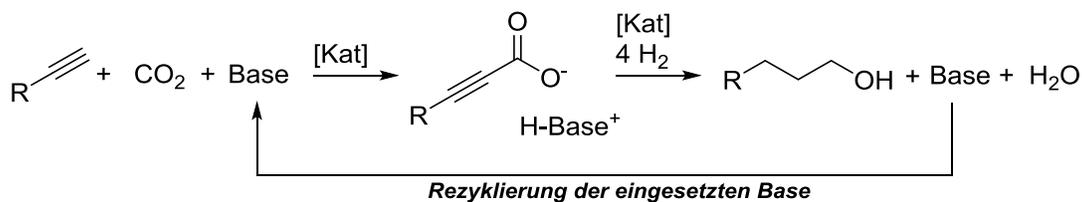
- Kohlendioxid als Rohstoff sollte aus **verfügbaren Quellen** (z.B. Gaswäscher, Kalkbrennen) ohne weitere Aufarbeitung genutzt werden. Aufgrund eines einfacheren

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

apparativen Aufbaus ist eine Nutzung im **Nieder- oder Atmosphärendruckverfahren** anzustreben.

- Der Prozess sollte **redox-neutral** verlaufen, oder auf Wasserstoff als Reduktionsmittel zurückgreifen. Eingesetzte nukleophile Substrate sollten möglichst **ohne Präformierung** nutzbar sein (z.B. *via* C-H-Aktivierung).
- Eingesetzte Lösungsmittel, Additive, Katalysatoren, Basen und Liganden sollten idealerweise vollständig **rezyklierbar** und das gebildete Produkt **leicht abtrennbar** sein.
- Um einen merklichen Beitrag zur Kohlendioxid Sequestrierung zu liefern, sollten die gewonnenen Produkte eine **großtechnische Anwendung** haben und idealerweise zur Herstellung **langlebiger Erzeugnisse** dienen.

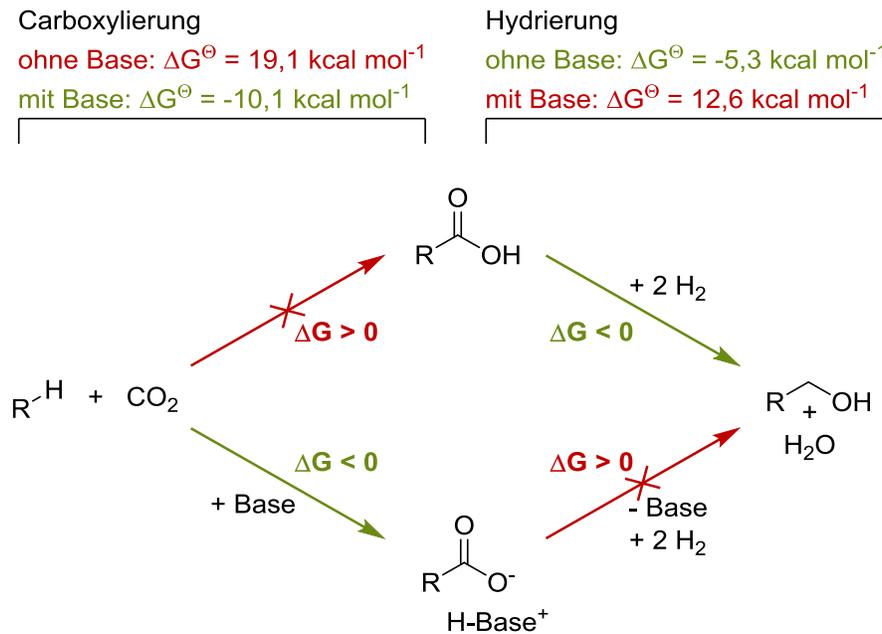
Als möglicher Startpunkt einer solchen Reaktionsentwicklung bietet die Carboxylierung terminaler Alkine ein enormes Potential. Wie in Kapitel 4.4.1.5 beschrieben ist dieser Prozess redox-neutral, nutzt die intrinsische Azidität der Substrate unter Aktivierung der C-H-Bindung mit Kupfer- oder Silbersalzen und konnte durch kontinuierliche Forschungsbeiträge sowohl hinsichtlich der benötigten CO₂ Drücke, als auch in Bezug auf die eingesetzten Katalysatoren (Heterogenisierbarkeit, Beladung und TON) stetig optimiert werden. Um den Forschungsschwerpunkt von einer reinen Effizienzoptimierung hin zu einer nachhaltigeren Methodenentwicklung zu lenken, war es unser Ziel die abfallintensive Aufarbeitung dieses an sich nachhaltigen Reaktionskonzeptes zu umgehen. Eine attraktive Route hierbei wäre die Hydrierung der gebildeten Carboxylate mit molekularem Wasserstoff zu den entsprechenden hydroxymethylierten Verbindungen. Unter der Voraussetzung, dass die eingesetzte Base auf diese Weise nicht in einer zwischengeschalteten Aufarbeitung hydrolysiert, sondern nach der Hydrierung zurückgebildet wird, würde bei einer solchen Reaktionsführung lediglich Wasser als Nebenprodukt anfallen (siehe Schema 42).



Schema 42. Synthesestrategie zur nachhaltigen Hydroxymethylierung von Alkinen.

Dabei sind die Hürden eines solchen sequentiellen Eintopfverfahrens enorm. Eine besondere Rolle nimmt hier die Base und deren unterschiedlicher Einfluss auf die beiden Reaktionsschritte ein (siehe Schema 43). Um die thermodynamisch ungünstige Insertion von CO₂ in eine C-H-Bindung überhaupt zu ermöglichen, ist der Zusatz möglichst starker Basen nötig, da durch deren entsprechend stabilisierte Propiolat-Salze eine entscheidende Triebkraft entsteht (für terminale Alkine: $\Delta G^{\ominus}(\text{ohne Base}) = 19,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ vs. $\Delta G^{\ominus}(\text{mit Base}) = -10,1 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[318]

Dieser Effekt ist für die Hydrierung der Carboxygruppe zum entsprechenden Alkohol genau gegenläufig. Während die Reduktion der freien Carbonsäure noch exergonisch abläuft, wird durch Zugabe einer Base und der Stabilisierung der Edukte die Reaktion thermodynamisch unvorteilhaft (für Essigsäure: $\Delta G^{\ominus} = -5,3 \text{ kcal mol}^{-1}$; für Natriumacetat: $\Delta G^{\ominus} = 12,6 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[247]



Schema 43. Thermodynamische Betrachtung von Carboxylierung und Carboxylathydrierung.

Unser Ziel war es eine Lösung für diese scheinbar unüberwindlichen thermodynamischen Barrieren zu finden (siehe Abbildung 11). Im Fokus stand dabei die Identifizierung einer geeigneten Base, die die beiden gegenläufigen Anforderungen von Carboxylierung und Hydrierung erfüllt. Als relativ milde, organische Vertreter, die eine mögliche destillative Rückgewinnung zulassen, schienen Amine hier eine ideale Wahl zu sein. Diese lassen sich durch Wahl ihrer Substituenten sowohl hinsichtlich ihrer Basenstärke als auch ihres sterischen Anspruches sehr gut optimieren.

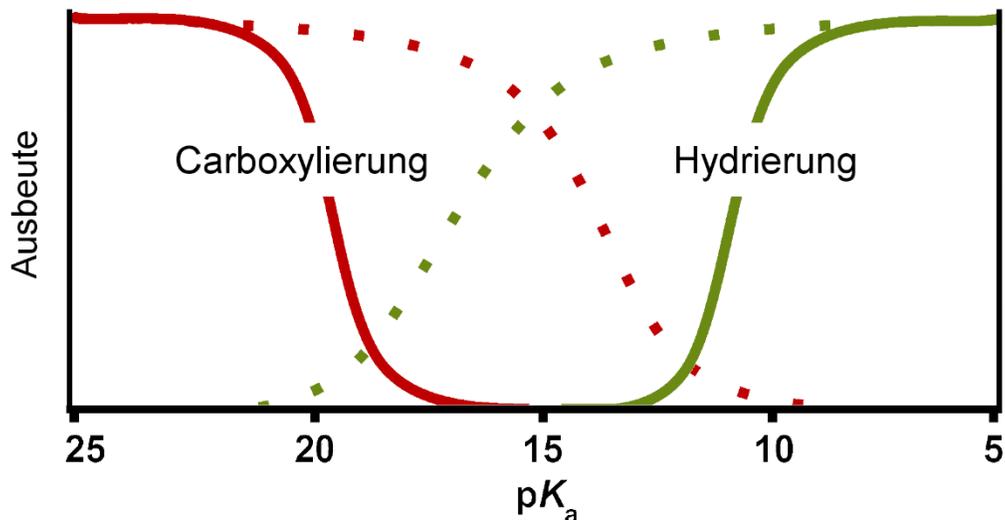


Abbildung 11. Schematische Darstellung der gegenläufigen Effekte der Base und die daraus folgende pK_s-Lücke. Die durchgezogene Linie stellt den Stand der Technik zu Beginn des Projektes dar, die gestrichelte Linie zeigt das Ziel der Optimierungsarbeiten.

4.4.2.2 Entwicklung des sequentiellen Verfahrens

Da die angestrebte Reaktionssequenz bestehend aus Carboxylierung und Hydrierung in zwei aufeinanderfolgenden Schritten ohne dazwischengeschaltete Aufarbeitung ablaufen sollte, war es besonders wichtig die Kompatibilität der einzelnen Reaktionen zu gewährleisten. Während für die Carboxylierung von Alkinen mit Münzmetallkatalysatoren bereits zahlreiche Protokolle entwickelt worden waren (siehe Kapitel 4.4.1.5), war die Hydrierung von Ammoniumcarboxylaten bis dato noch nicht literaturbekannt, sodass dieser Teilschritt zunächst auf seine Machbarkeit hin untersucht werden sollte.

Basierend auf den Arbeiten von Fuchikami *et al.*^[322] zur Hydrierung freier Carbonsäuren und den darauf aufbauenden Erkenntnissen aus der Diplomarbeit von Herrn Wendling^[323] wurde ein Katalysatorsystem bestehend aus Rhodium auf Aluminiumoxid und Molybdänhexacarbonyl als Co-Katalysator identifiziert, mit dessen Hilfe ein Testsystem aus Nonansäure in Gegenwart verschiedener Aminbasen zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden konnte. In Tabelle 9 sind diese Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 9. Hydrierung von Nonansäure in Gegenwart unterschiedlicher Aminbasen.

für R' = H

#	Amin / pK _S	Additiv / mol%	Ausbeute / %		
			5	11	12
1	-	-	71	-	-
2	<i>N</i> -Methylmorpholin / 15,7	-	64	-	-
3	<i>N</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamin / 18,1	-	78	-	-
4	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin / 18,6	-	83	-	-
5	Triethylamin / 18,8	-	76	-	-
6	Diisopropylamin / 18,8	-	52	2	6
7	<i>cis</i> -2,6-Dimethylpiperidin / 18,9	-	55	2	1
8	Piperidin / 19,3	-	16	13	26
9	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-1,3-propandiamin / 19,3	-	51	-	-
10	Pyrrolidin / 19,6	-	21	17	60
11	DBU / 24,3 oder TBD / 26,0	-	-	-	-
12	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin / 18,6	4-F-PPh ₃ / 1	-	-	-
13	"	PPh ₃ / 1	8	-	-
14	"	Cu(NO ₃) ₂ / 1	69	-	-

Reaktionsbedingungen: Nonansäure (0,5 mmol), Amin (1 Äquiv.), Rh/Al₂O₃ (1 mol%), Mo(CO)₆ (0,5 mol%), H₂ (70 bar), NMP (1 ml), 160 °C, 14 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard bestimmt (die Ausbeuten der Verbindungen **11** und **12** sind ohne Korrekturfaktor angegeben). [a] pK_S-Werte in MeCN.^[324–328]

Eine Korrelation der Reaktionsausbeuten mit der Basenstärke der eingesetzten Amine zeigte, dass diese bis zu einem pK_S-Wert von 20 toleriert werden, während bei den stärkeren Basen TBD und DBU keine Produktbildung nachgewiesen werden konnte (Einträge 11).

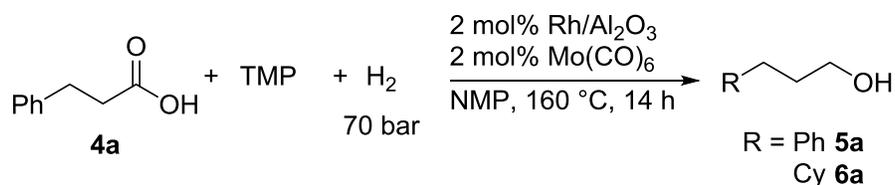
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Verglichen mit der basenfreien Hydrierung von Nonansäure (Eintrag 1), lieferten die tertiären Aminbasen *N*-Methylmorpholin, *N*-Ethyl-*N,N*-diisopropylamin und Triethylamin (Einträge 2, 3 und 5) ähnlich gute Ausbeuten. Bei der Zugabe sekundärer Aminbasen zeigte sich, abhängig von ihrer sterischen Beladung, als Nebenprodukt die Bildung des entsprechenden Nonansäureamids **11** bzw. des durch Hydrierung daraus entstehenden tertiärenamins **12** (Einträge 6 bis 8 und 10). Das sterisch anspruchsvolle sekundäre Amin 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (Eintrag 4) zeigte diese Nebenreaktion nicht und lieferte mit 83% Ausbeute sogar ein noch besseres Ergebnis als die Referenzreaktion ohne Zusatz von Aminen.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend sollte anschließend der Einfluss von Carboxylierungskatalysatoren auf die Reaktion untersucht werden. Hierzu wurden jeweils unterschiedliche Bestandteile eines in der Arbeitsgruppe Goßen entwickelten Carboxylierungskatalysators^[318] in Mengen von 1 mol% zu der Reaktion hinzugegeben. Die Zugabe von Phosphinliganden brachte die Reaktion komplett zum Erliegen (Einträge 12 und 13), während der Zusatz von einfachem Kupfernitrat die Ausbeute auf lediglich 69% schmälerte (Eintrag 14).

Diese primär negativen Ergebnisse wurden jedoch beim Wechsel von aliphatischen Carbonsäuren auf aromatisch substituierte Vertreter relativiert (siehe Tabelle 10): Während hier der reine Hydrierkatalysator auch den aromatischen Kern hydrierte und als Hauptprodukt das Cyclohexylderivat **6a** lieferte (Eintrag 1), wurde in Gegenwart von CuCl und Bathophenanthrolin die Selektivität umgekehrt und der gewünschte phenylsubstituierte Alkohol **5a** erhalten (Eintrag 2). Eine Aktivitätssteigerung konnte über eine der Reaktion vorgeschaltete Aufbereitung des Additivs erreicht werden: Durch die Filtration einer in Methanol gelösten Mischung aus TMP, CuCl und 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (BPhen) unter Zusatz von polymergebundenem Triphenylphosphin über einen PTFE-Spritzenfilter und der anschließenden destillativen Entfernung des Lösungsmittels konnte die Ausbeute des gewünschten Produktes in der anschließenden Hydrierung auf 86% gesteigert werden (Eintrag 3). In AAS Messungen zeigte sich, dass durch diese Methode 72% des eingesetzten Kupfers entfernt werden konnte. Kontrollexperimente bestätigten, dass nur eine Kombination aus Rhodium und Molybdän-Cokatalysator die Reaktion ermöglichten (Eintrag 4). Durch eine Temperaturerhöhung auf 180 °C konnte schließlich eine maximale Ausbeute von 93% erreicht werden (Eintrag 5).

Tabelle 10. Hydrierung von Phenylpropionsäure in Gegenwart von TMP.



#	Additive / mol%	Anmerkungen	Ausbeute / %	
			5a	6a
1	-	-	18	70
2	CuCl, BPhen / je 1	-	64	3
3	CuCl, BPhen, poly-PPh ₃ / ^[a]	-	86	3
4	CuCl, BPhen, poly-PPh ₃ / ^[a]	ohne Mo(CO) ₆ oder Rh/Al ₂ O ₃	-	-
5	CuCl, BPhen, poly-PPh ₃ / ^[a]	180 °C anstatt 160 °C	93 (85)	3

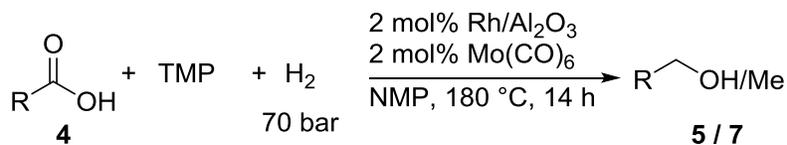
Reaktionsbedingungen: 3-Phenylpropionsäure (1 mmol), TMP (1,2 Äquiv.), Rh/Al₂O₃ (2 mol%), Mo(CO)₆ (2 mol%), Additive, H₂ (70 bar), NMP (3 ml), 160 °C, 14 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard bestimmt. Isolierte Ausbeuten in Klammern. [a] Eine Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh₃ (2,5 mol%) und TMP (1,2 Äquiv.) in MeOH (2 ml) wurde zu 3-Phenylpropionsäure (1 mmol) und Rh/Al₂O₃ (2 mol%) durch einen PTFE-Spritzenfilter (0,45 µm Porengröße) zugegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Mo(CO)₆ (2 mol%) in NMP (3 ml) hinzugefügt, danach 160 °C, 14 h.

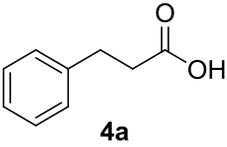
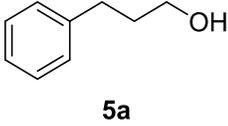
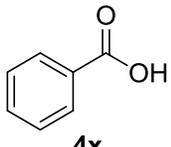
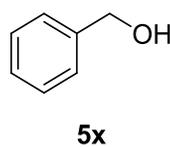
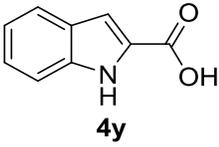
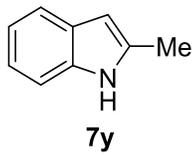
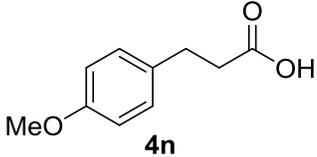
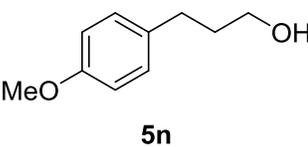
Mit diesem Verfahren war es erstmalig möglich, TMP-basierte Ammoniumcarboxylate in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Alkoholen zu hydrieren (siehe Tabelle 11). Neben dem Modellsubstrat Phenylpropionsäure (Eintrag 1) konnten auch Benzoesäure (Eintrag 2) und Indol-2-carbonsäure (Eintrag 3) umgesetzt werden. Letztere lieferte allerdings das vollständig hydrierte 2-Methylindol anstelle der hydroxymethylierten Verbindung. Bei der Umsetzung des TMP-Salzes der *p*-Methoxyphenylpropionsäure im 6 mmol-Maßstab konnte zudem gezeigt werden, dass durch destillative Aufreinigung des Reaktionsgemisches nach der Hydrierung neben dem gewünschten Produkt auch 40% der eingesetzten Base TMP zurückgewonnen werden kann (Eintrag 4). Auch wenn dieses Ergebnis die Kriterien einer nachhaltigen Reaktionsführung noch nicht komplett erfüllt, demonstriert es die prinzipielle Machbarkeit einer abfallfreien Ammoniumcarboxylat-

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Reduktion unter Freisetzung der Base und war der Grundstein für die Entwicklung der weiteren Reaktionsschritte.

Tabelle 11. Anwendungsbreite der Hydrierung von Carbonsäuren in Gegenwart von TMP.

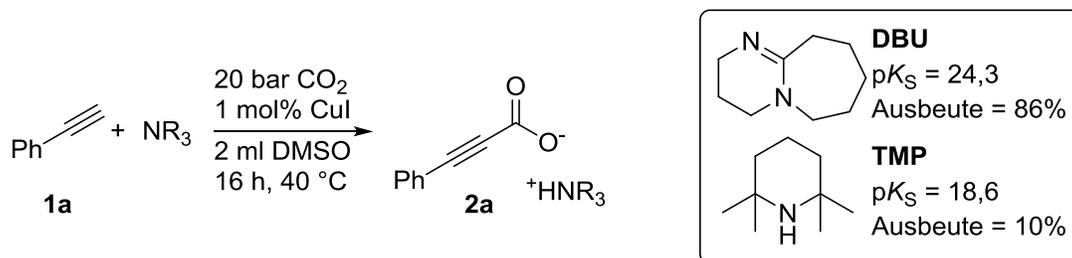


#	Edukt	Produkt	Ausbeute / %
1	 4a	 5a	85
2	 4x	 5x	47
3	 4y	 7y	55
4	 4n	 5n	85 ^[a]

Reaktionsbedingungen: Eine Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), poly-PPh₃ (2,5 mol%) und TMP (1,2 Äquiv.) in MeOH (2 ml) wurde zur entsprechenden Carbonsäure (1 mmol) und Rh/Al₂O₃ (2 mol%) durch einen PTFE-Spritzenfilter (0,45 µm Porengröße) zugegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Mo(CO)₆ (2 mol%) in NMP (3 ml) hinzugefügt. 180 °C, 14 h, H₂ (70 bar). Isolierte Ausbeuten. [a] *p*-Methoxyphenylpropionsäure (6 mmol), 40% Rückgewinnung der Base durch Destillation.

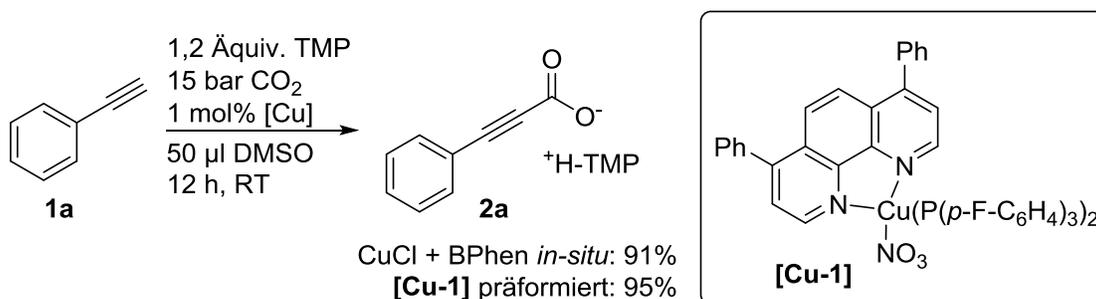
Nachdem ein Verfahren zur Hydrierung der Ammoniumsalze gefunden war, musste nachfolgend eine Methode zur Carboxylierung terminaler Alkine unter Einsatz von TMP als Base entwickelt werden. Als Grundlage hierfür diente die Diplomarbeit von Herrn Risto, in der eine Carboxylierung unter Einsatz der deutlich stärkeren organischen Base DBU realisiert werden

konnte.^[329] Erfreulicherweise zeigte unter diesen Bedingungen TMP als einzige der getesteten Aminbasen in einem pK_S Fenster von 18 bis 20 eine Produktbildung von immerhin 10% (siehe Schema 44).



Schema 44. Einsatz organischer Basen in der Carboxylierung terminaler Alkine.

Ausgehend von diesem Ergebnis konnte durch Optimierung der Reaktionsparameter eine Ausbeute von 95% erreicht werden, wobei besonders die Menge des eingesetzten Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion hatte. Bei Verwendung von lediglich 50 μ l DMSO, 1,2 Äquivalenten TMP und 1 mol% des Kupferkomplexes (4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin)bis[tris(4-fluorophenyl)phosphin]Kupfer(I) Nitrat [**Cu-1**] konnte Phenylacetylen unter 15 bar CO_2 Druck bei Raumtemperatur zur gewünschten Phenylpropargylsäure umgesetzt werden (siehe Schema 45). Da die Phosphinliganden des präformierten Komplexes die nachfolgende Hydrierung des Ammoniumcarboxylates allerdings stören (siehe Tabelle 9), wurde auf die Nutzung eines *in-situ* gebildeten Komplexes ausgehend von Kupfer(I)-Chlorid mit 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (BPhen) als Ligand ausgewichen, welcher eine ähnlich hohe katalytische Aktivität zeigte (siehe Schema 45).



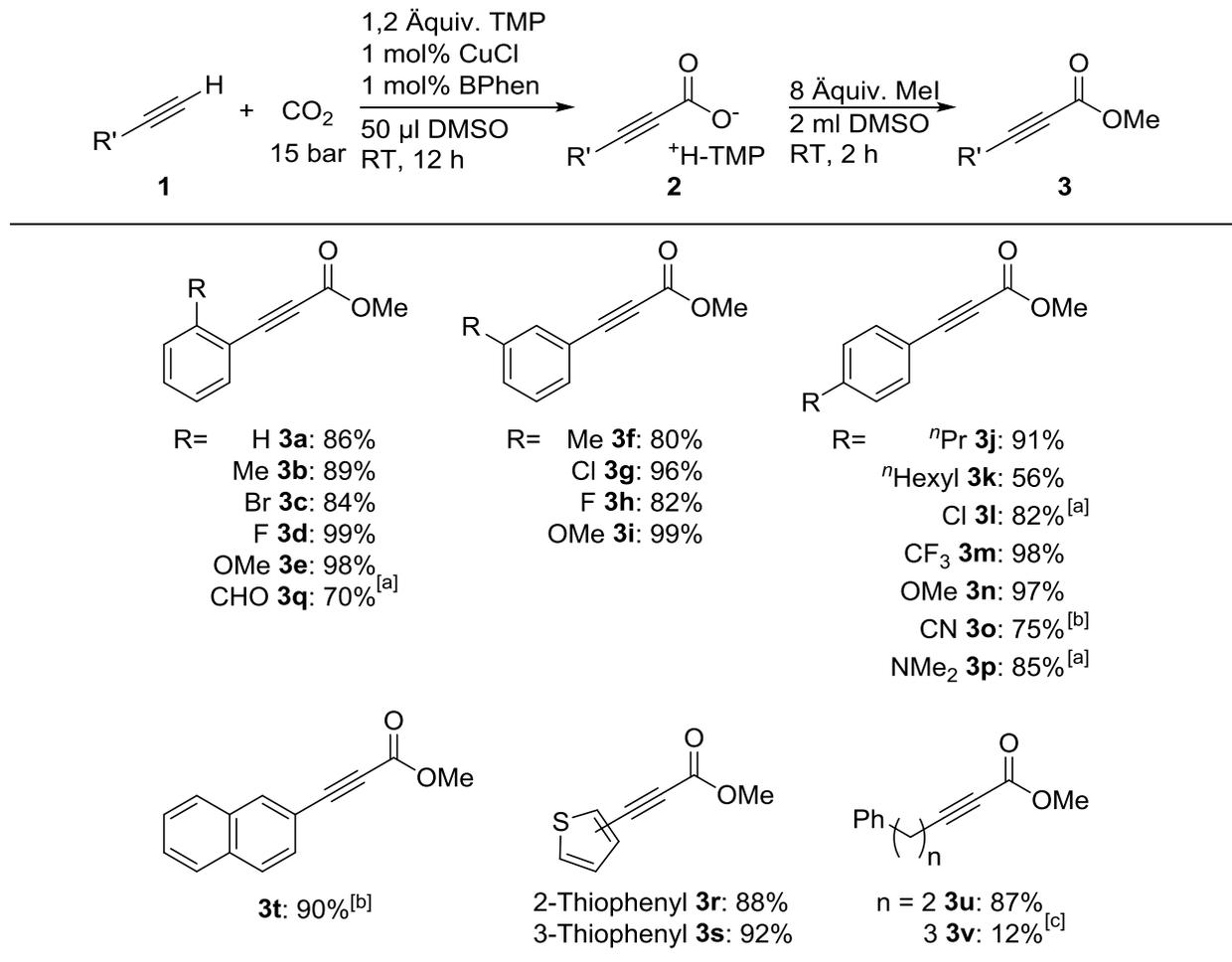
Schema 45. Kupferkatalysierte Carboxylierung in Gegenwart von TMP als Base.

Mit diesem optimierten Verfahren konnten eine Vielzahl verschieden substituierter Phenylacetylene zu den entsprechenden Propargylsäuren umgesetzt werden (siehe Tabelle 12). Unter den milden Reaktionsbedingungen wurden gängige Funktionalitäten wie Ester, Halogenide,

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(Fluoro)Alkyl-, Cyano-, Amino-, Methoxy- und sogar Formylgruppen toleriert. Die Grenzen der Anwendungsbreite erreichte die Reaktion erst beim Wechsel von Phenylacetylendervivaten hin zu alkylsubstituierten Alkinen: Während die Installation eines aliphatischen Linkers zwischen dem Alkin und dem aromatischen Rest die Ausbeuten sukzessive schmälerte (Tabelle 12 **3u** und **3v**), zeigten vollständig aliphatisch substituierte Alkine keinerlei Produktbildung.

Tabelle 12. Anwendungsbreite der Carboxylierung terminaler Alkine unter Einsatz von TMP.

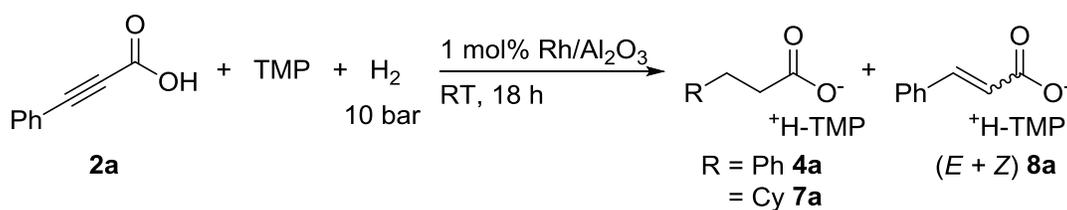


Reaktionsbedingungen: Alkin (1 mmol), TMP (1,2 Äquiv.), CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%), CO₂ (15 bar), DMSO (50 µl), RT, 12 h. Isolierte Ausbeuten der korrespondierenden Methyl ester nach Veresterung mit MeI (8 Äquiv.) und DMSO (2 ml). [a] DMSO (100 µl). [b] DMSO (200 µl). [c] Die Ausbeute wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Dodecan als internem Standard bestimmt.

Um abschließend die Carboxylierung des Alkins und die Hydrierung des gebildeten Carboxylates zu kombinieren, war eine zwischengeschaltete Hydrierung der Dreifachbindung erforderlich, da

sich die Propargylsäuren bei hohen Temperaturen unter Decarboxylierung rasch zersetzen. Für diesen Schritt eignete sich als Katalysator das schon in der Carboxylathydrierung verwendete Rhodium auf Aluminiumoxid (siehe Tabelle 13). Mit Methanol als Lösungsmittel konnte bei Raumtemperatur und 10 bar Wasserstoffdruck die gewünschte Phenylpropansäure in 78% Ausbeute zusammen mit weiteren 18% der Cyclohexylpropansäure, welche aus der Reduktion des Aromaten resultiert, erhalten werden (Eintrag 1). Diese ungewünschte Nebenreaktion konnte, wie schon zuvor bei der Hydrierung des Carboxylates, durch die Nutzung einer Stammlösung des Carboxylierungskatalysators (CuCl, BPhen, polymergebundenes PPh₃), welche über einen Spritzenfilter dem Reaktionsgemisch zugegeben wurde, unterdrückt werden (Eintrag 2). Die Zugabe des Molybdän-Cokatalysators, der in der anschließenden Carboxylathydrierung benötigt wird, minderte die Ausbeute erheblich (Eintrag 3). Auch die Anwesenheit von DMSO wirkte sich mit einer nicht vollständigen Hydrierung der Dreifachbindung negativ auf die Selektivität der Reaktion aus (Eintrag 4). Dies hatte zur Folge, dass dieses als Lösungsmittel im Carboxylierungsschritt kontraindiziert war und ein Wechsel auf das nur unwesentlich schlechtere Lösungsmittel NMP vollzogen werden musste.

Tabelle 13. Hydrierung der Dreifachbindung von Ammoniumalkynoaten.



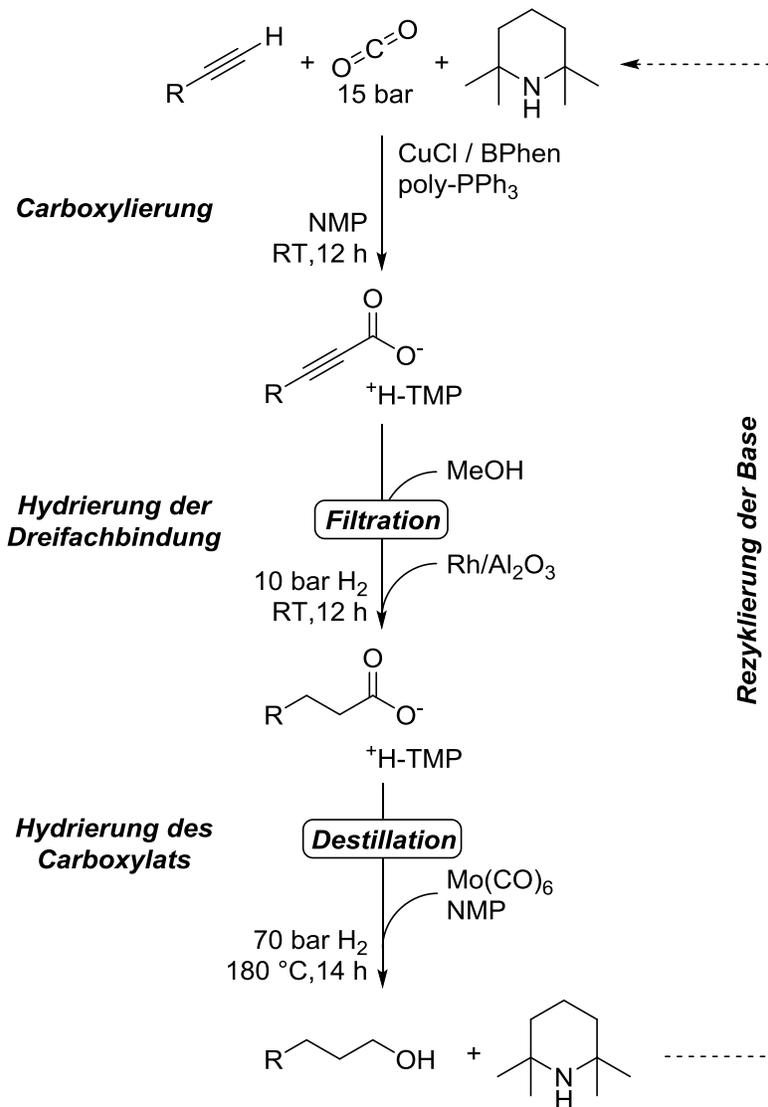
#	Lösungsmittel	Additive	Ausbeuten / %		
			4a	7a	8a
1	MeOH	-	78	18	-
2	MeOH	[a]	93	-	-
3	MeOH	2 mol% Co(CO) ₆	6	-	10
4	MeOH	[a] + 50 µl DMSO	42	-	57

Reaktionsbedingungen: Phenylpropargylsäure (0,5 mmol), TMP (1,2 Äquiv.), Rh/Al₂O₃ (1 mol%), Additive, Lösungsmittel (1 ml), H₂ (10 bar), RT, 18 h. Die Ausbeuten der korrespondierenden Methylester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit MeOH/H₂SO₄ unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard bestimmt. [a] Eine Stammlösung aus CuCl (1 mol%), BPhen (1 mol%),

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

poly-PPh₃ (2,5 mol%), TMP (1,2 Äquiv.) in MeOH (1 ml) wurde zu Phenylpropargylsäure (1 mmol) und Rh/Al₂O₃ (2 mol%) durch einen PTFE-Spritzenfilter (0,45 µm Porengröße) zugegeben.

Durch die sequentielle Kombination der drei einzelnen Reaktionsschritte konnte abschließend ein abfallfreies Verfahren zur Hydroxymethylierung von Alkinen entwickelt werden (siehe Schema 46).



Schema 46. Gesamtübersicht der entwickelten Sequenz zur salzfreien Hydroxymethylierung von Alkinen.

Zunächst wird das terminale Alkin mit einem $CuCl/BPhen$ Katalysatorsystem in Anwesenheit der organischen Aminbase TMP und polymergebundenem Triphenylphosphin bei Raumtemperatur unter 15 bar CO_2 Druck carboxyliert. Das dabei eingesetzte Lösungsmittel NMP wird dabei in so

geringen Mengen zugegeben, dass eine 10 M Lösung vorliegt, wobei die flüssige Aminbase bei dieser Rechnung nicht berücksichtigt wird. Das erhaltene feste Reaktionsgemisch, in dem die gebildete Carbonsäure als Ammoniumsalz vorliegt, wird anschließend in Methanol suspendiert und über einen PTFE Spritzenfilter filtriert, wobei durch das abfiltrierte polymergebundene Triphenylphosphin ein Großteil des Kupfers entfernt wird. Nach Zugabe des Hydrierkatalysators Rh/Al₂O₃ und der Applikation einer Wasserstoffatmosphäre von 10 bar kann im zweiten Schritt die Dreifachbindung selektiv hydriert werden. Die anwesenden Spuren von Kupferionen aus dem Carboxylierungskatalysator unterbinden hier die Hydrierung des aromatischen Ringsystems, wodurch selektiv das TMP-Salz der Carbonsäure gebildet wird. Dieses ist thermisch nun so stabil, dass nach destillativer Entfernung des Methanols und der Zugabe des Mo(CO)₆-Cokatalysators in NMP als Lösungsmittel eine Hydrierung des Carboxylats bei 70 bar Wasserstoffdruck und einer Temperatur von 180 °C möglich wird. Die Anwendungsbreite dieses Protokolls wurde anhand von neun aromatischen und einem benzyllischen terminalen Alkin demonstriert. Während gängige Substituenten wie Fluoro, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Aminogruppen toleriert werden, zersetzen sich empfindlichere Substrate wie Thiophene oder Formylgruppen unter den harschen Reaktionsbedingungen des letzten Schrittes. Durch eine destillative Aufarbeitung der Reaktionsmischung konnte in einem *proof-of-concept* die Base TMP in 40% Ausbeute zurückgewonnen werden.

Die Ergebnisse zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und die Bestimmung der Anwendungsbreite der sequentiellen Hydroxymethylierung von terminalen Alkinen sind in der nachfolgenden Publikation dargestellt. Diese wurde in *Chemistry – A European Journal* veröffentlicht und nach optischer Anpassung an diese Arbeit mit Genehmigung des Verlages abgebildet.^[330]

Beiträge der Autoren: Die grundlegende Reaktionsentwicklung für die Carboxylierung, die Hydrierung und die Reaktionssequenz wurde durch Herrn Dr. Risto und Herrn Dr. Wendling erarbeitet.^[331,332] Die finalen Optimierungsarbeiten und die Bestimmung der Anwendungsbreite der Carboxylierung erfolgte durch Herrn Dr. Wendling, welchen ich bei der Bestimmung der Anwendungsbreite des sequentiellen Verfahrens unterstützte. Die Supporting Information und den initialen Manuskriptentwurf verfasste Herr Dr. Wendling zusammen mit Herrn Prof. Dr. Gooßen. Die Finalisierung des Manuskripts im Zuge des Publikationsprozesses sowie die Gestaltung des Titelbildes erfolgten durch mich.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

JOHN WILEY AND SONS LICENSE

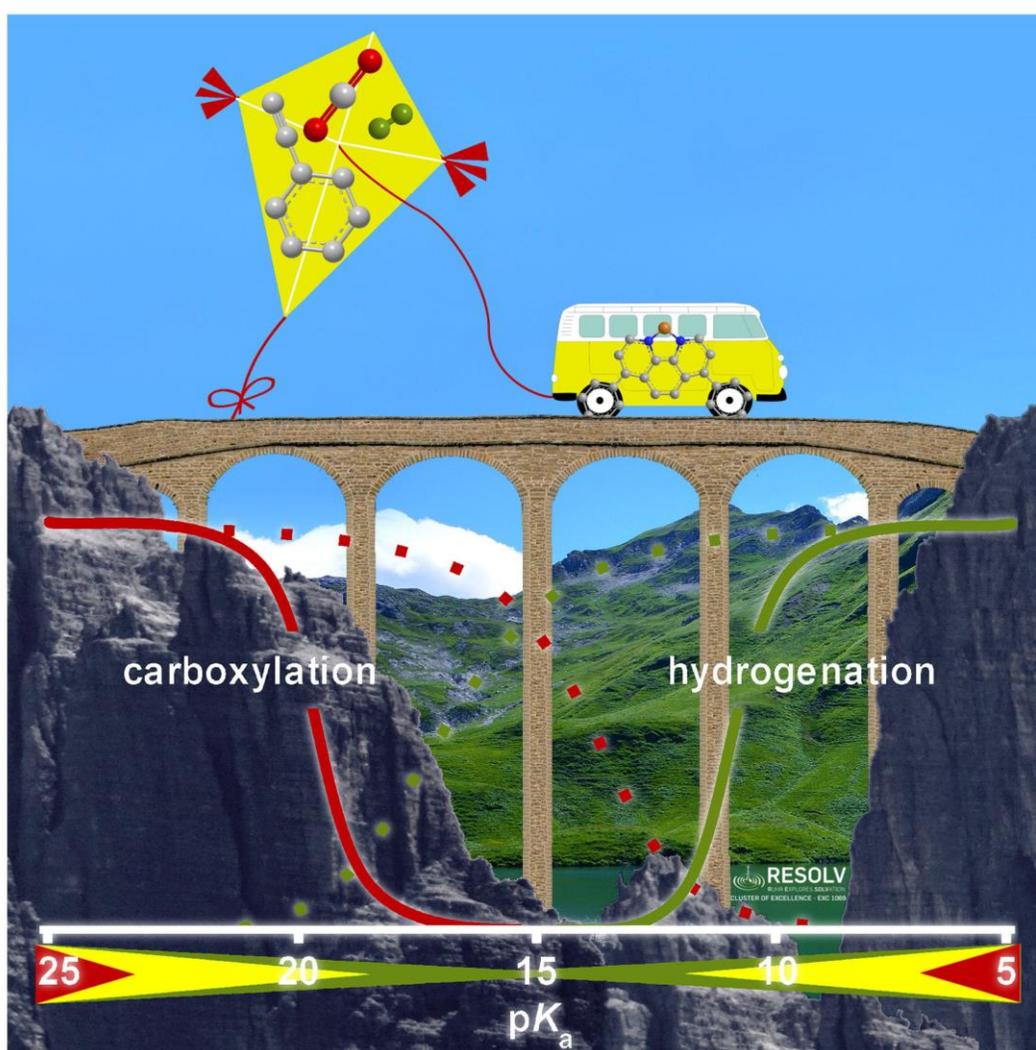
TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between Thilo Krause ("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.

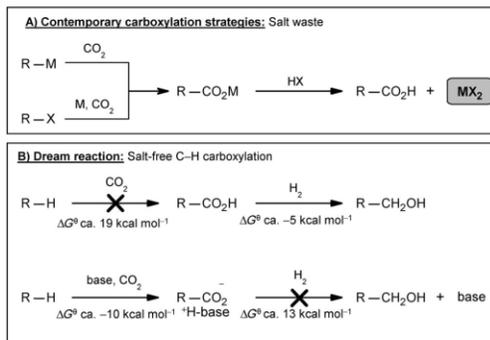
License Number	4341260086315
License date	May 03, 2018
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Chemistry - A European Journal
Licensed Content Title	Salt-Free Strategy for the Insertion of CO ₂ into C–H Bonds: Catalytic Hydroxymethylation of Alkynes
Licensed Content Author	Timo Wendling, Eugen Risto, Thilo Krause, Lukas J. Goßen
Licensed Content Date	Mar 23, 2018
Licensed Content Pages	6
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

Synthetic Methods | *Hot Paper* |

 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 by using a suitable organic base with which 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 alkyne carboxylate 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.



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

Carbon dioxide is an abundant carbon source. The Earth atmosphere contains an estimated 3080 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 (rWGSr).^[8] However, most current research focuses on the carboxylation of organometallic reagents or of carbon electrophiles with stoichiometric metal-based reducing agents. Although 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. 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: $\Delta G^\circ = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[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: $\Delta G^\circ = -10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[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, because only the hydrogenation of carboxylic acids but not of metal carboxylates is thermodynamically feasible (for acetic acid: $\Delta G^\circ = -5.3 \text{ kcal mol}^{-1}$; for sodium acetate: $\Delta G^\circ = 12.6 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[10]

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 a base that 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. Although 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, for example, 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 p*K*_s ranges of both steps, an area of overlap might arise, even though C–H carboxylation and hydrogenation presently appear incompatible based on available thermodynamic data (Figure 1).

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

[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-Strasse Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/chem.201800526>.

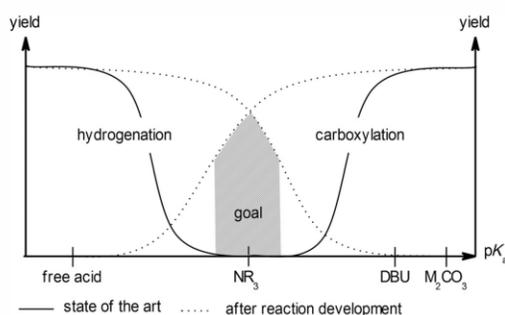


Figure 1. pK_a gap to be overcome for the realization of the outlined strategy.

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

Entry	Cat. system	Yield [%] ^[d] in presence of					
		–	NPh_3	TMP	NEt_3	DBU	Cs_2CO_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

[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)₂·6H₂O (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] NPh_3 = triphenylamine. TMP = 2,2,6,6-tetramethylpiperidine. NEt_3 = triethylamine. DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

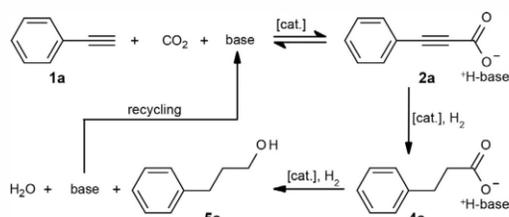
state-of-the-art hydrogenation catalysts gave any *n*-nonanol in the presence of inorganic carbonates. Strong organic bases, such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), also suppressed hydrogenation. Only after hydrogenolysis of the DBU, traces of alcohol started to form. Even amines were found to strongly retard the hydrogenation for all catalysts except a heterogeneous Rh/Mo system (entry 3). With 1 mol% Rh on alumina doped with 0.5 mol% Mo(CO)₆, encouraging yields were obtained not only in the presence of triarylamines, but even of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) or triethylamine (NEt₃) at 160 °C and 70 bar H₂.

The scope of this hydrogenation protocol was found to extend to TMP salts of aliphatic and aromatic carboxylic acids (see the Supporting Information, Table S8). 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.

Carboxylation reactions of C–H bonds are only starting to develop.^[17] Groups of 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 on copper, silver, or gold catalysts. All these protocols employ only mild bases with pK_a values lower than those of the C–H groups, for example, 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 by 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 in the Supporting Information). However, when using bulky, secondary amines, in particular TMP, encouraging activity was detected for copper iodide (entry 8; see also Table S3 in the Supporting Information).

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 stirred (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 compatibility 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

Table 2. Optimization for the copper-catalyzed carboxylation.

Entry	Cat. system [mol%]	Solvent [mL]	p [bar]	T [°C]	Yield [%] ^[g]
with Cs₂CO₃					
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 (89) ^[h]

[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, 16 h. [b] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), CuCl (2 mol%), TMEDA (1.5 mol%), DMF (2 mL), 1 bar, r.t., 16 h. [c] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), CuI (1 mol%), DMSO (2 mL), 20 bar, 40 °C, 16 h. [d] **1a** (1.00 mmol), base (1.20 mmol), AgBF₄ (0.25 mol%), DMSO (3 mL), 1 bar, 50 °C, 16 h. [e] **1a** (1.00 mmol), base (1.50 mmol), AgI (1 mol%), DMF (5 mL), 2 bar, r.t., 16 h. [f] **1a** (1.00 mmol), **B1** (1.20 mmol), Cu-source (1 mol%), BPhen (1 mol%), solvent, 12 h. [g] Yields of the corresponding methyl esters determined by GC analysis after esterification with methyl iodide (8 equiv.) and DMSO (1 mL) using *n*-dodecane as internal standard. [h] Isolated without esterification as the free phenylpropionic acid. See the Supporting Information for details. BPhen = 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline. TMEDA = *N,N,N',N'*-tetramethylethane-1,2-diamine.

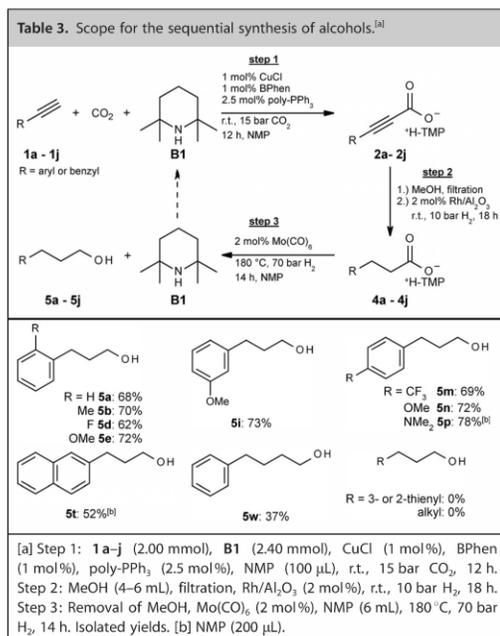
to aid catalyst removal during work-up (entry 19; see Tables S4 and S5 and additional experiments in the Supporting Information for details). Under these conditions (1.20 equiv TMP, 1 mol% CuCl, 1 mol% BPhen, 2.5 mol% poly-PPh₃, 100 μ L NMP, r.t., 15 bar CO₂, 12 h), the reaction gave 83% yield when trapping the product as the methyl ester.

We next investigated a way to hydrogenate the propiolate salt with minimal losses through protodecarboxylation. Best results were obtained by washing the above-described reaction medium through a syringe filter with methanol, adding 2 mol% rhodium on alumina, and hydrogenating the C–C triple bond at room temperature at 10 bar H₂ pressure (see Table S4 in the Supporting Information for details). The ammonium propanoate 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 up-front, followed by addition of the Mo(CO)₆ co-catalyst in NMP, and stirring the reaction mixture at 180 °C and 70 bar H₂ for 14 h (see Tables S5 and S6 in the Supporting Information).

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

substrates bearing hydrogenation-stable functional groups, such as methoxy, dimethylamino, or trifluoromethyl (Table 3). Expectedly, non-overlapping limitations of the individual step add up in the overall procedure: The carboxylation with TMP as the base gives good yields for aryl and heteroaryl substituted acetylenes, whereas **5w** and other alkyl substituted acetylenes give only low yields (see Table S7 in the Supporting Information). The hydrogenation steps have a relatively broad scope, but it does not include the heteroarene substituents that are tolerated in the first step (see Table S8 in the Supporting Information). As a result, the scope is presently limited to phenyl acetylenes. The TMP base can be recovered in reasonable yield (40%, see the Supporting Information). This suggests that the base does not get destroyed in the process, but substantial reaction development is still required to bring the recovery of CO₂ and base to an acceptable level.

This demonstrates the conceptual feasibility of salt-free processes, in which C–H carboxylations are performed with such a mild 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 likely 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, for example, 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 μ mol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (6.72 mg, 20 μ mol), PPh₃-polymer-bound (16.7 mg, 50 μ mol) NMP (100 μ L), terminal alkyne (2.00 mmol), and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (339 mg, 405 μ L, 2.4 mmol) and placed in an autoclave. It was pressurized with CO₂ (15 bar) and stirred at r.t. for 12 h. The reaction mixture was dissolved in MeOH (4–6 mL) and filtered through a syringe filter (PTFE membrane, pore size 0.45 μ m) into another 10 mL headspace vial with stirring bar pre-charged with 5 wt% rhodium on alumina (82.3 mg, 40 μ mol). The vial was pressurized with H₂ (10 bar) in an autoclave, and stirred at r.t. for 18 h. After releasing the pressure, MeOH was removed in vacuo, and Mo(CO)₆ (10.6 mg, 40 μ mol) with NMP (6 mL) were added. The hydrogen pressure was set to 70 bar, and the mixture was stirred at 180 °C for 14 h (resulting in a pressure of 100 bar). After cooling and depressurizing, the resulting mixture was separated by distillation. For product purification and

characterization on small scale, the mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with water (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 \times 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 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.), DBU (fellowship to E.R.), and the Carl Zeiss foundation (RCR) for financial support.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

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

- 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.
- OECD/IEA, "CO₂ Emissions from Fuel Combustion Highlights 2017", can be found under <https://www.iea.org/publications/freepublications/publication/CO2EmissionsfromFuelCombustionHighlights2017.pdf>. **2005**.
- A. Dibenedetto, A. Angelini, P. Stufano, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89*, 334–353.
- M. Beller, U. T. Bornscheuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4527–4528; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4615–4617.
- J. Klankermayer, S. Wesselbaum, K. Beydoun, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7296–7343; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7416–7467.
- 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. Martin, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6739–6749.
- 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. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201–6204; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6317–6320; e) A. Correa, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974–15975; f) T. Fujihara, T. Xu, K. Samba, 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. Martin, T. Moragas, *Nature* **2017**, *545*, 84.
- a) K. Tominaga, Y. Sasaki, *Catal. Commun.* **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 Ed., 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. USA* **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. Rodriguez, 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, (BASF SE), DE 102017214043 A1, **2018**.

Manuscript received: January 30, 2018
Accepted manuscript online: March 5, 2018
Version of record online: March 22, 2018

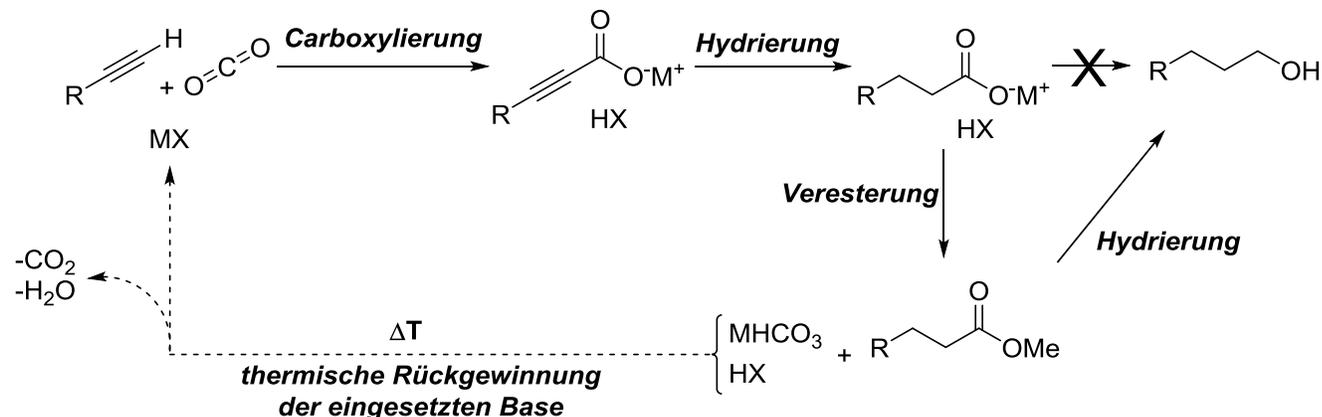
Die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse wurden ausschließlich im Rahmen dieser Dissertation erarbeitet. Lediglich die im letzten Abschnitt präsentierte Carboxylierung/Hydrierung von Propiolsäure wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Benjamin Exner und Herrn Marco Dyga untersucht.

4.4.2.3 Einsatz aliphatischer Alkine

Wie bereits in Kapitel 4.4.2.2 erwähnt, ist die Carboxylierung aliphatisch substituierter terminaler Alkine mit dem vorgestellten Katalysatorsystem nicht durchführbar. Diese Limitierung kann auf zwei Ursachen zurückgeführt werden: Zum einen könnten Löslichkeitsprobleme der unpolaren aliphatischen Alkine in dem polaren Gemisch aus Aminbase und NMP eine Rolle spielen. Darauf deutet etwa der große Ausbeuteunterschied der beiden *para*-substituierten Propyl- bzw. Hexylphenylacetylene hin (91 bzw. 56% Ausbeute, siehe Tabelle 12 **3j** und **3k**). Während die beiden Substituenten ähnliche elektronische Effekte auf das aromatische System ausüben, ist durch eine verlängerte Kette eine geringere Löslichkeit in dem polaren TMP/NMP Gemisch zu erwarten, wodurch eine effiziente Carboxylierung unterbunden wird. Als weitere Ursache kann die unterschiedliche Azidität der aliphatischen Alkine angenommen werden. Auch wenn diese nur geringfügig niedriger ist ($pK_S = 23,2$ für Phenylacetylen vs. $25,5$ für *tert*-Butylacetylen)^[333] stellt dieser Wert eine kritische Größe dar, dessen Variation eine erhebliche Auswirkung auf die Ausbeute der Carboxylierung haben kann.

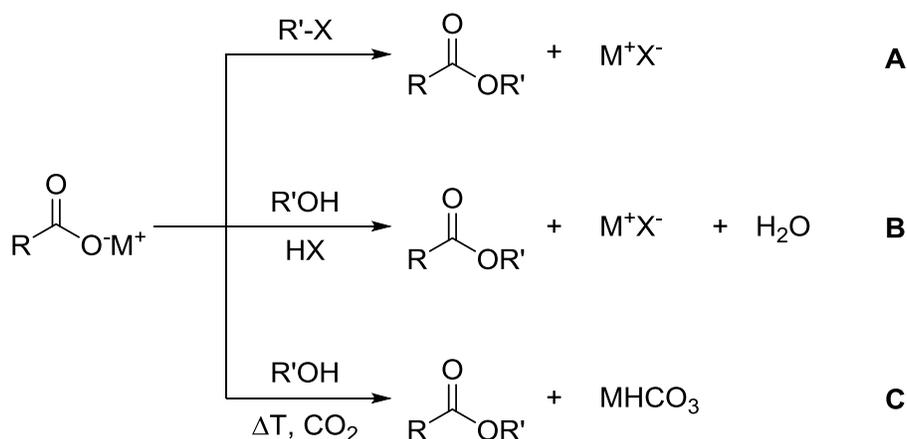
Da trotz intensiver Suche keine organische Base identifiziert werden konnte, mit der sich die entwickelte Reaktionssequenz auf aliphatisch substituierte Alkine erweitern ließ, musste ein alternatives Konzept ausgehend von anorganischen Basen erarbeitet werden, für die eine Carboxylierung literaturbekannt war. Das Problem hierbei stellt die Hydrierung der thermodynamisch deutlich stabileren anorganischen Carboxylate dar, welche selbst unter drastischen Bedingungen nicht realisierbar ist. Als mögliche Lösungsstrategie für diese Hürde rückte eine direkte Veresterung der intermediär gebildeten gesättigten Carboxylate in den Fokus unserer Aufmerksamkeit. Die nachfolgende Hydrierung der gebildeten Ester zu den entsprechenden Alkoholen ist in der Literatur bestens bekannt und wird in industriellen Verfahren wie der Reduktion von Fettsäuren zu den entsprechenden Alkoholen großtechnisch angewendet.^[334]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Schema 47. Strategie zur Nutzung anorganischer Basen in der Hydroxymethylierung aliphatisch-substituierter terminaler Alkine.

Doch auch dieser Lösungsansatz war unter der Prämisse eine nachhaltige Reaktionssequenz zu entwickeln kritisch zu bewerten, da das nach der Carboxylierung vorliegende Gemisch basisch eingestellt ist. Eine klassische Veresterung nach Lehrbuchmethoden wird entweder unter Einsatz von Alkylhalogeniden oder aber durch Nutzung von Alkoholen unter gleichzeitiger Azidifizierung des Reaktionsgemisches durchgeführt – zwei Ansätze, die beide unweigerlich zur Generierung erheblicher Abfallmengen führen (siehe Schema 48, **A** und **B**). Vielversprechender erschien hingegen ein relativ unbekanntes Verfahren, in dem Erdalkalimetallcarboxylate in Gegenwart eines Alkohols unter hohen Temperaturen und CO_2 Drücken zu den entsprechenden Estern umgewandelt werden können (siehe Schema 48, **C**).^[307,335]



Schema 48. Übersicht möglicher intermediärer Veresterungen. **A**: Unter basischen Bedingungen mit Alkylhalogeniden; **B**: unter sauren Bedingungen mit Alkoholen; **C**: Unter CO_2 Druck mit Alkoholen.

Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht abschließend geklärt. In den beiden zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten werden beispielsweise unterschiedliche Einflüsse von Wasser diskutiert. Während Kanan *et al.* in wasserfreien Alkoholen arbeiten,^[307] beschreibt die Gruppe um Kulkarni, dass unter diesen Bedingungen die Reaktion nur langsam abläuft und identifizierte einen Wassergehalt <10% als optimal.^[335] Diese Annahme scheint plausibler, da so *in situ* Kohlensäure aus Kohlendioxid und Wasser gebildet wird, was zu einer Azidifizierung des Reaktionsgemisches führt und eine Veresterung nach dem klassischen Additions-Eliminierungsmechanismus erlaubt. Auch wenn eine genaue mechanistische Betrachtung derzeit noch aussteht,* stellt diese Methode ein wertvolles synthetisches Werkzeug für die angestrebte Verfahrensentwicklung dar.

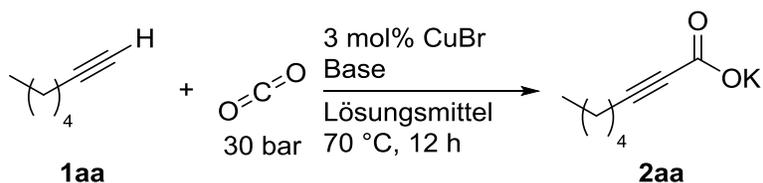
Um einem solchen Ansatz folgen zu können, waren zunächst jedoch weitere Optimierungen an der vorgeschalteten Carboxylierung erforderlich. Anorganische Carbonatbasen wurden bereits häufig in Protokollen zur Cu- oder Ag-katalysierten Carboxylierung terminaler Alkine verwendet, meist in Kombination mit DMF oder DMSO als Lösungsmittel und *N*- oder *P*-haltigen Liganden (siehe Kapitel 4.4.1.5). Allerdings war es aufgrund der Inkompatibilität mit den nachgeschalteten Hydrierungsschritten erforderlich sowohl auf DMSO als Lösungsmittel als auch auf Phosphinliganden zu verzichten. Mit diesen Restriktionen zeigte ein an die Ergebnisse von Zhang *et al.* angelehntes Testsystem^[317] mit 1-Heptin als Substrat unter ligandenfreien Bedingungen mit einfachem Kupferbromid und Cs₂CO₃ als Base in DMF oder NMP jedoch selbst bei gesteigerten Temperaturen und Drücken keine Produktbildung (Tabelle 14, Eintrag 1). Aus diesem Grund wurden die Optimierungsarbeiten mit einem breit angelegten Basenscreening in NMP als Lösungsmittel bei 70 °C und 30 bar CO₂ Druck begonnen. Unter diesen Bedingungen zeigte Kaliumphosphat als einzige der getesteten anorganischen Basen die Bildung des gewünschten Produktes Oktinsäure **2aa** (Eintrag 2). Selbst die häufig in der Literatur verwendeten Kalium- bzw. Cäsiumcarbonate blieben ohne den Einsatz von DMSO als Lösungsmittel wirkungslos (Eintrag 3). Eine Reduktion der eingesetzten Menge Kaliumphosphat von 2 auf 1,5 Äquivalente führte zum Einbruch der Ausbeuten auf 48% (Eintrag 4). Eine Variation des Lösungsmittels ergab weiterhin, dass auch andere polar aprotische Vertreter wie DMF oder DMAc respektable Ausbeuten lieferten (Einträge 5 und 6), während 1,4-Dioxan, MeCN oder polar protische Lösungsmittel wie Methanol

* Die mechanistischen Untersuchungen sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten im AK Gooßen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

keinerlei Produktbildung zuließen (Einträge 7 bis 9). Das kontraindizierte DMSO, welches als Referenzreaktion die Experimente begleitete, zeigte unter diesen Bedingungen erneut seine Überlegenheit (Eintrag 10).

Tabelle 14. Basen- und Lösungsmittelvariation bei der Carboxylierung aliphatischer Alkine.

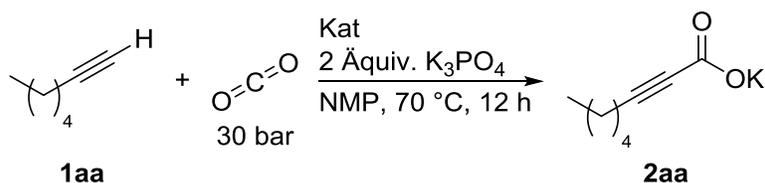


#	Base / Äquiv.	Lösungsmittel	Ausbeute / %
1	Cs ₂ CO ₃ / 2	NMP	-
2	K ₃ PO ₄ / 2	"	75
3	div. Basen ^[a]	"	-
4	K ₃ PO ₄ / 1,5	"	48
5	K ₃ PO ₄ / 2	DMF	66
6	"	DMAc	61
7	"	1,4-Dioxan	-
8	"	MeCN	-
9	"	MeOH	_[b]
10	"	DMSO	84

Reaktionsbedingungen: 1-Heptin (0,5 mmol), Base, CuBr (3 mol%), Lösungsmittel (1 ml), CO₂ (30 bar), 70 °C, 12 h. Die Ausbeuten der korrespondierenden Methylester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit MeI (5 Äquiv.) und MeCN (2 ml) unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. [a] Getestete Basen: K₂CO₃, KHCO₃, CsHCO₃, TMP, KOH, KO^tBu, K₂HPO₄. [b] Veresterung mit MeOH/H₂SO₄.

Bei der Variation der Kupfer-Quelle zeigte sich die Reaktion weniger empfindlich (siehe Tabelle 15). Neben dem ineffektiven Cu₂O (Eintrag 2) zeigten die getesteten Cu(I)- und Cu(II)-Spezies durchweg vergleichbare Ausbeuten (Einträge 1, 3 bis 6). Auch Silbernitrat und –tetrafluoroborat gaben ähnliche Resultate (Einträge 7 und 8), während ein Kontrollexperiment ohne Zusatz eines Katalysators erwartungsgemäß keine Produktbildung zeigte (Eintrag 20).

Tabelle 15. Variation des Katalysatorsystems bei der Carboxylierung aliphatischer Alkine.



#	Kat / mol%	Additiv / mol%	Ausbeute / %
1	CuBr / 3	-	75
2	Cu ₂ O / 1,5	-	-
3	CuFe ₂ O ₄ / 3	-	68
4	CuOAc / 3	-	62
5	CuI / 3	-	72
6	CuBr ₂ / 3	-	64
7	AgBF ₄ / 3	-	66
8	AgNO ₃ / 3	-	77
9	CuBr / 3	8-OH-Chinolin / 6	25
10	"	Chinolin / 6	73
11	"	BPhen / 3	73
12	"	Bipy / 3	76
13	"	Nikotinsäure / 6	76
14	"	2-Pyridon / 6	74
15	"	Pyridin / 6	66
16	"	Phenanthrolin / 3	64
17	"	Neocuproin / 3	63
18	IPrCuCl / 3	-	79
19	IPrAgCl / 3	-	75
20	-	-	-

Reaktionsbedingungen: 1-Heptin (0,5 mmol), K₃PO₄ (2 Äquiv.), [Kat], Additiv, NMP (1 ml), CO₂ (30 bar), 70 °C, 12 h. Die Ausbeuten der korrespondierenden Methylester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit MeI (5 Äquiv.) und MeCN (2 ml) unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt.

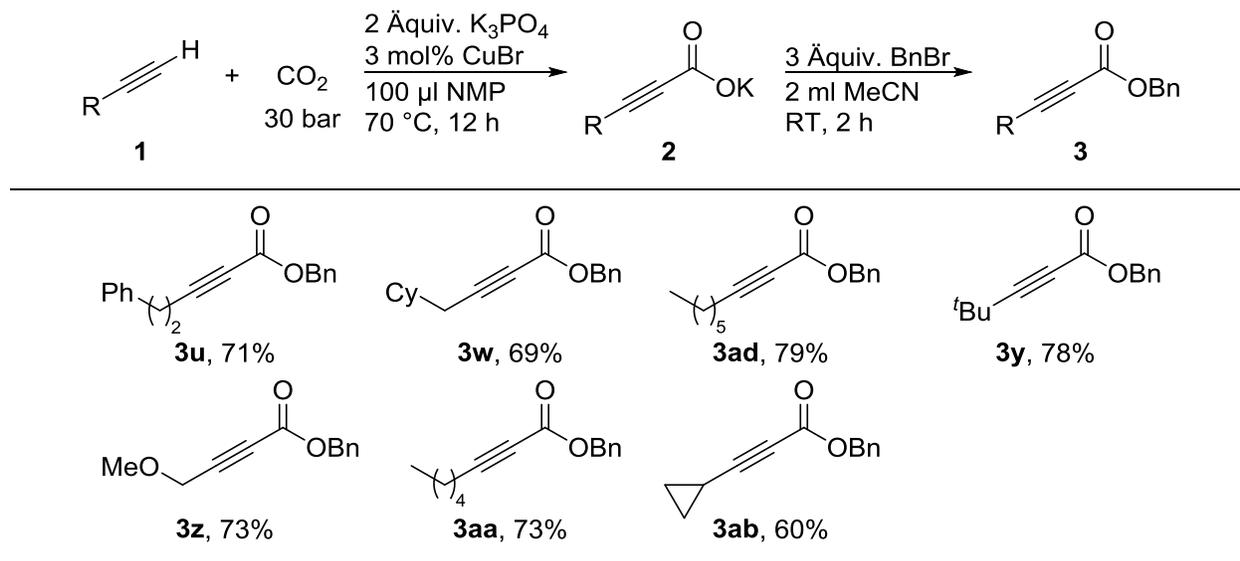
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Da bereits bekannt war, dass der Einsatz von Phosphinliganden die Aktivität des später genutzten Hydrierkatalysators stark beeinträchtigt, sollte untersucht werden, ob sich *N*-haltige Liganden positiv auf die Carboxylierung auswirken. Unter den getesteten Vertretern fiel 8-Hydroxychinolin als einziger mit einer deutlichen Abnahme der Reaktivität auf (Eintrag 9). Sein unsubstituiertes Pendant Chinolin sowie Bathophenanthrolin, Bipyridin, Nikotinsäure und 2-Pyridon zeigten keinerlei Auswirkung auf die Ausbeute (Einträge 10 bis 14), während bei der Zugabe von Pyridin, Phenanthrolin und 2,9-Dimethylphenanthrolin (Neocuproin) eine Ausbeuteabnahme um bis zu 10% beobachtet werden konnte (Einträge 15 bis 17). Präformierte Kupfer- bzw. Silber-NHC-Komplexe lieferten ebenfalls mit einfachem Kupferbromid vergleichbare Ergebnisse (Einträge 18 und 19).

Auch bei einer Variation von Temperatur und Druck konnten keine Effizienzsteigerungen erreicht werden (Tabelle 16, Einträge 1 bis 6). Allerdings zeigte die Reaktion, wie schon beim Einsatz von Phenylacetylderivaten, auch mit deutlich geringeren Lösungsmittelmengen noch hohe Ausbeuten. Der Einsatz von lediglich 0,1 ml NMP erlaubte zudem ein zügigeres Ablassen der CO₂-Atmosphäre ohne gleichzeitiges Austreten des Reaktionsgemisches aus den Gefäßen (Eintrag 7). Weiterhin war eine möglichst geringe Menge an NMP im späteren Veresterungsschritt wichtig, um dort möglichst gute Ergebnisse zu erzielen (*vide infra*). Unter diesen optimierten Bedingungen (2 Äquiv. K₃PO₄, 3 mol% CuBr, 0,1 ml NMP, 30 bar CO₂ bei 70 °C) konnte das gewünschte Produkt 2-Oktinsäure nach Veresterung mit Benzylbromid in 73% Ausbeute isoliert werden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle 17. Anwendungsbreite der Carboxylierung terminaler aliphatischer Alkine.



Reaktionsbedingungen: Alkin (0,5 mmol), K_3PO_4 (2 Äquiv.), CuBr (3 mol%), CO_2 (30 bar), NMP (100 μl), 70 $^\circ\text{C}$, 12 h. Isolierte Ausbeuten der korrespondierenden Benzylester nach Veresterung mit Benzylbromid (3 Äquiv.) und MeCN (2 ml).

Das nächste Ziel war nun eine Anpassung der Reaktionsbedingungen des nachgeschalteten Hydrierungsschrittes (Tabelle 18). Dazu wurde mit 2-Oktinsäure, Kaliumphosphat, Kupferbromid und NMP ein Reaktionsgemisch simuliert, wie es nach der Carboxylierung von 1-Heptin vorliegt. Durch Zugabe des heterogenen Palladiumkatalysators $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ und einer Erhöhung der Lösungsmittelmenge auf 3 ml konnte bei Raumtemperatur und 20 bar Wasserstoffdruck bereits eine quantitative Hydrierung der Dreifachbindung beobachtet werden (Eintrag 1). Weiterhin zeigte sich, dass die Ausbeuten in den Lösungsmitteln DMAc und DMF, mit denen in der Carboxylierung ebenfalls gute Ergebnisse erzielt wurden, vergleichbar hoch blieben (Einträge 2 und 3). Auch Methanol, welches häufig bei Hydrierungen zum Einsatz kommt, lieferte sowohl als reines Lösungsmittel, wie auch als Gemisch mit NMP sehr gute Resultate (Einträge 4 bis 6), während pures DMSO die Reaktion erwartungsgemäß komplett zum Erliegen brachte (Eintrag 7), bzw. als Gemisch mit NMP oder DMF eine unvollständige Hydrierung zur Alkencarbonsäure zur Folge hatte (Einträge 8 und 9). Beim Zusatz unterschiedlicher Kupfersalze zeigten diese keine auffallenden Einflüsse auf die Ausbeuten mit Ausnahme der (Thio)Cyanate, welche den Hydrierkatalysator zu deaktivieren scheinen (Einträge 10 und 11). Die Zugabe von

phosphinbasierten Liganden hatte einen ähnlichen Effekt während sich die Reaktion unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit zeigte (Einträge 12 und 13).

Tabelle 18. Einflüsse verschiedener Parameter auf die Hydrierung der Dreifachbindung.

$$\text{2aa} + \text{H}_2 \xrightarrow[\text{Lösungsmittel, RT, 12 h}]{\text{2 mol\% Pd/Al}_2\text{O}_3, \text{2 Äquiv. K}_3\text{PO}_4, \text{Additiv(e), 30 bar}} \text{4aa} + \text{8aa}$$

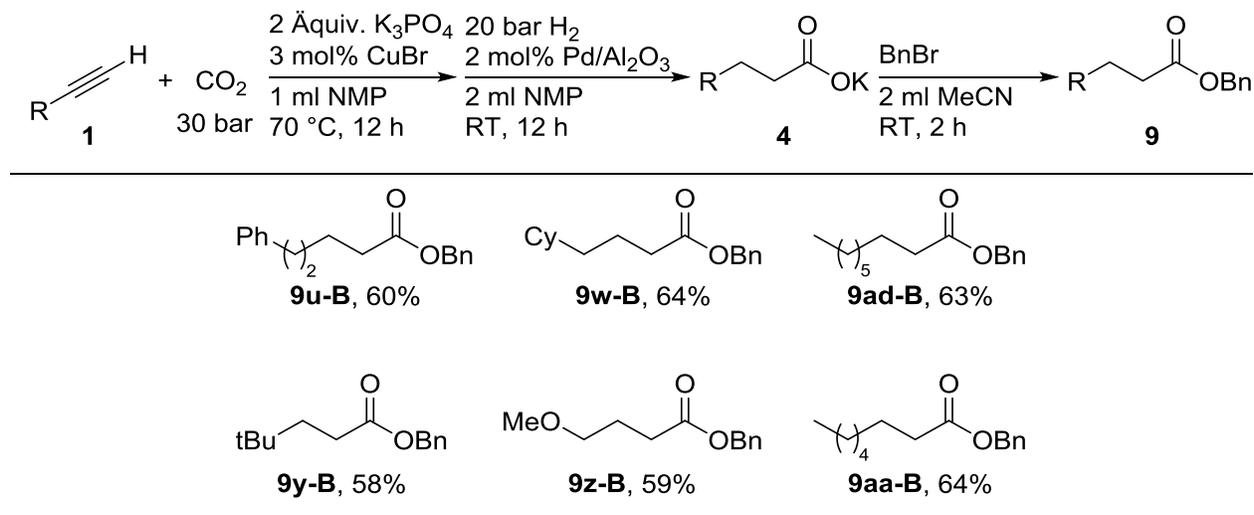
#	Additiv(e) / mol%	Lösungsmittel / ml	Ausbeute / %		
			4aa	8aa	2aa
1	CuBr / 3	NMP / 3	99	-	-
2	“	DMAc / 3	92	-	-
3	“	DMF / 5	98	-	-
4	“	MeOH / 3	99	-	-
5	“	NMP:MeOH / 1:2	96	-	-
6	“	NMP:MeOH / 0,1:2,9	99	-	-
7	“	DMSO / 5	-	11	79
8	“	NMP:DMSO / 4:1	53	28	-
9	“	DMF:DMSO / 4:1	59	24	-
10	CuCN / 3	NMP / 3	-	-	90
11	CuSCN / 3	“	-	-	93
12	CuBr / 3 PPh ₃ / 6	“	-	60	-
13	CuBr / 3 H ₂ O / 10	“	95	-	-

Reaktionsbedingungen: 2-Oktinsäure (0,5 mmol), K₃PO₄ (2 Äquiv.), Pd/Al₂O₃ (2 mol%), Additiv(e), H₂ (20 bar), Lösungsmittel, RT, 12 h. Die Ausbeuten der korrespondierenden Methylester wurden gaschromatographisch nach Veresterung mit MeI (5 Äquiv.) und MeCN (2 ml) unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

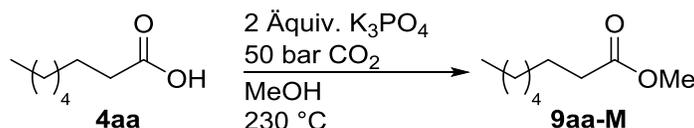
Aufbauend auf diesen Erkenntnissen konnten in einer zweistufigen Eintopfreaktion ausgehend von sechs verschiedenen Alkinen die entsprechenden Alkancarbonsäuren in Ausbeuten zwischen 58 und 64% dargestellt werden (siehe Tabelle 19). Unter Berücksichtigung der Ausbeuten des Carboxylierungsschrittes ergeben sich so für die Hydrierung separat betrachtet Ausbeuten zwischen 74 und 93%.

Tabelle 19. Anwendungsbreite der sequenziellen Carboxylierung/Hydrierung.



Reaktionsbedingungen: Alkin (0,5 mmol), K_3PO_4 (2 Äquiv.), CuBr (3 mol%), CO_2 (30 bar), NMP (1 ml), 70 °C, 12 h; anschließend $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ (2 mol%), NMP (2 ml), 20 bar H_2 , RT, 12 h. Isolierte Ausbeuten der korrespondierenden Ester nach Veresterung mit Benzylbromid (3 Äquiv.) und MeCN (2 ml).

Abschließend galt es den *proof-of-concept* für die Veresterung der gebildeten Carboxylate unter CO_2 Druck als letzten Schritt der Sequenz zu erbringen. Erste Experimente hierzu fanden in Analogie zu den Veröffentlichungen von Kanan^[307] und Kulkarni^[335] mit Methanol als Reaktionspartner und Lösungsmittel in einem Hochdruckautoklaven der Fa. *Parr* statt, der das Arbeiten bei Temperaturen bis 350 °C und Drücken bis 345 bar ermöglichte. Baulich bedingt war bei diesem allerdings der Einsatz von mindestens 15 ml Lösungsmittel nötig, da das Rührwerk ansonsten keinen Kontakt zur Reaktionslösung hatte. Als Modellsubstrat diente Oktansäure, welche als Produkt der sequenziellen Carboxylierung und Hydrierung von Heptin erwartet wurde, in Kombination mit zwei Äquivalenten Kaliumphosphat als Base. Bei 230 °C und 16 h Reaktionszeit konnte so eine Ausbeute von 91% an Methyloctanoat **9aa-M** erzielt werden (Tabelle 20, Eintrag 1).

Tabelle 20. CO₂-vermittelte Veresterung von Kaliumcarboxylaten in Methanol.


#	Lösungsmittel / ml	t / h	pT / bar	Ausbeute / %
1	MeOH / 15	16	138	91
2 ^[a]	“	“	191	94
3	MeOH / 25	“	209	>99
4	NMP : MeOH / 5 : 10	“	115	63
5	NMP : MeOH / 3 : 22	“	227	>99 (93)
6	“	3	212	0

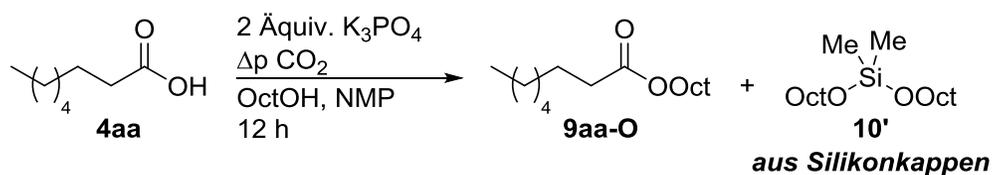
Reaktionsbedingungen: Oktansäure (0,5 mmol), K₃PO₄ (2 Äquiv.), CO₂ (50 bar), Lösungsmittel, 230 °C. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. Isolierte Ausbeuten in Klammern. [a] 0,66 Vol.-% H₂O (100 µl).

Bei diesen Bedingungen stieg der Druck mit zunehmender Temperatur von eingangs 50 bar auf über 130 bar an. Durch Zugabe von 100 µl Wasser konnte gezeigt werden, dass dieses keinen negativen Einfluss auf die Reaktion nimmt, wie es Kanan *et al.* beschreiben (Eintrag 2). Dieses Erkenntnis deckt sich mit der mechanistischen Annahme, dass für die Veresterung unter CO₂ Druck die Anwesenheit von Wasserspuren nötig ist, um Kohlensäure zu bilden, was eine Azidifizierung des basischen Reaktionsmediums zur Folge hat. Bei einer Erhöhung der Lösungsmittelmenge auf 25 ml Methanol wurde eine quantitative Veresterung beobachtet, wobei dies wohl vor allem eine bessere Durchmischung des Reaktionsmediums und eine Verhinderung von Ablagerungen an der Innenwand des Autoklaven bedingt (Eintrag 3). Ein Einfluss nach dem Prinzip des geringsten Zwanges (Le Chatelier) kann zwar nicht ausgeschlossen werden, scheint allerdings bei dem ohnehin schon großen Überschuss an Methanol eher zweitrangig. Bei der Nutzung eines NMP/Methanol-Lösungsmittelgemisches zeigte sich, dass bis zu 13 Vol.% NMP die Ausbeuten nicht schmälern, darüber hinaus allerdings die Ausbeuten sinken (Einträge 4 und 5). Dies ist besonders für den vorgeschalteten Hydrierungsschritt interessant, da sich daraus für diesen die Prämisse ergibt NMP, als Lösungsmittel gegen den später in der Veresterung verwendeten Alkohol zu ersetzen. Um eine der Bauart des Autoklaven geschuldete Limitierung

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

auf eine Reaktion pro Tag zu umgehen, wurde zunächst eine verkürzte Reaktionszeit in Betracht gezogen. Als oberste Grenze galt hier die Dauer von drei Stunden, da mit Aufheizen, Abkühlen, Reinigung und Beschickung eine Gesamtdauer von fünf Stunden nicht überschritten werden sollte. Bei dieser verkürzten Reaktionszeit konnte das Produkt jedoch nicht nachgewiesen werden (Eintrag 6), sodass ein anderer Ansatz zur Optimierung der Effizienz untersucht wurde. Ein Wechsel auf die bereits zuvor genutzten Hochdurchsatz-Autoklaven mit Platz für bis zu acht parallel geführte Experimente schien hier vielversprechend. Aufgrund der Bauartbeschränkung war mit diesen Autoklaven allerdings ein maximaler Druck von 100 bar vorgegeben, was eine Substitution von Methanol durch einen höhersiedenden Alkohol nötig machte. Wir wählten hier zunächst Oktanol mit einem Siedepunkt von 195 °C. Da wir um den Einfluss des Co-Solvents NMP wussten (siehe Tabelle 20, Einträge 4 und 5), wurde von Beginn an mit 100 µl NMP-Zusatz gearbeitet und lediglich Druck und Temperatur der Reaktion variiert (Tabelle 21).

Tabelle 21. CO₂-vermittelte Veresterung von Kaliumcarboxylaten in Oktanol.



#	T / °C	p ₀ / bar	p _T / bar	Ausbeute / %	
				9aa'	10' ^[a]
1	100	50		<5	-
2	120	50	n.d	7	-
3	140	50	n.d	20	-
4	165	50	95	43	<5
5	185	45	90	88	<5
6	200	40	80	>99	35
7	200	30	55	>99	52

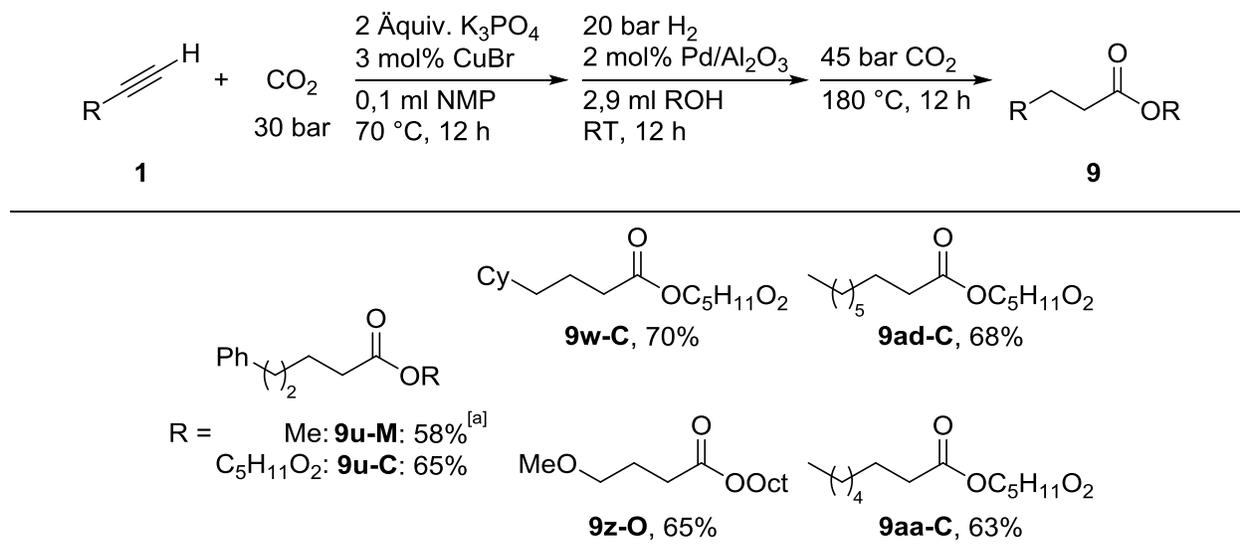
Reaktionsbedingungen: Oktansäure (0,5 mmol), K₃PO₄ (2 Äquiv.), CO₂, NMP (100 µl), Oktanol (2,9 ml), 12 h. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. [a] Referenziert zur Menge der eingesetzten Oktansäure. p₀ = Druck bei RT; p_T = Druck bei Reaktionstemperatur.

Beim Einsatz eines Reaktionsgemisches aus Oktansäure und Kaliumphosphat mit einem Anfangsdruck von 50 bar, was dem maximalen Ausgabedruck der CO₂ Gasflasche entspricht, konnte bei Temperaturen ab 100 °C eine Produktbildung in Spuren beobachtet werden (Einträge 1 bis 3). Da die Autoklaven ab einer Reaktionstemperatur von 165 °C (Ausbeute 43%, Eintrag 4) ihrem maximal zulässigen Druck von 100 bar nahekamen, wurde für Experimente bei noch höheren Temperaturen der Eingangsdruck p_0 entsprechend gesenkt. Außerdem zeigte sich bei diesen Temperaturen erstmals ein auffälliges Nebenprodukt in der gaschromatographischen Analyse, welches sich als Dimethylbis(octyloxy)silan **10'** herausstellte. Dieses resultiert aus der Nutzung der hochdruck- und -temperaturbeständigen Silikonsepten, welche unter diesen Bedingungen offenbar ihre chemische Beständigkeit verlieren und durch das Lösungsmittel Oktanol zersetzt werden. Da ab einer Temperatur von 200 °C eine deutliche verstärkte Bildung dieses Nebenproduktes beobachtet wurde (Einträge 6 und 7) und sich dessen säulenchromatographische Abtrennung als extrem schwierig darstellte, wurde eine Reaktionsführung bei 185 °C als Kompromiss zwischen Ausbeute und Praktikabilität gewählt. Unter diesen Bedingungen bildete sich das Produkt in 88%, während die Menge des gebildeten Silans **10'** unter 5% bezogen auf die eingesetzte Menge an Oktansäure blieb (Eintrag 5).

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

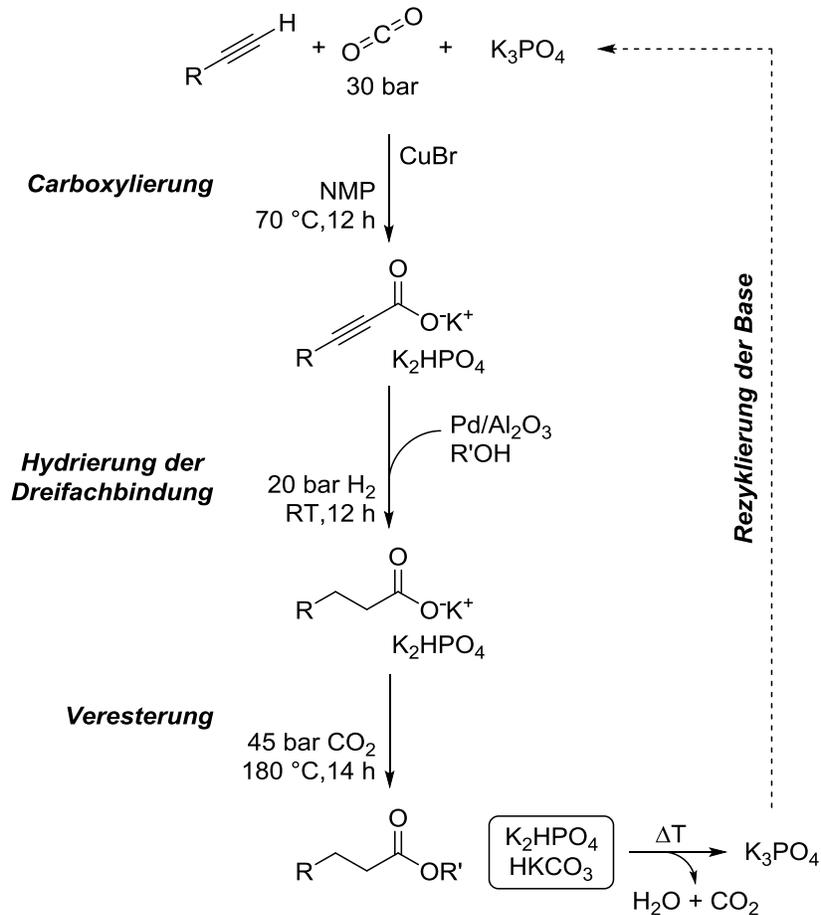
Abschließend sollte die Gesamtsequenz aus Carboxylierung, Hydrierung und Veresterung am Beispiel ausgewählter Alkine durchgeführt werden (siehe Tabelle 22, Schema 49).

Tabelle 22. Anwendungsbreite der Sequenz aus Carboxylierung, Hydrierung und Veresterung.



Reaktionsbedingungen: Alkin (0,5 mmol), K₃PO₄ (2 Äquiv.), CuBr (3 mol%), CO₂ (30 bar), NMP (0,1 ml), 70 °C, 12 h; anschließend Pd/Al₂O₃ (2 mol%), ROH (2,9 ml), 20 bar H₂, RT, 12 h; anschließend CO₂ (45 bar), 180 °C, 12 h. Isolierte Ausbeuten. [a] Veresterung in MeOH (25 ml) bei 240 °C, 50 bar Anfangsdruck CO₂ und 16 h.

Hierbei zeigte sich, dass aufgrund einer sehr geringen Polarität die Isolierung der aus aliphatischen Carbonsäuren und langkettigem Octanol bestehenden Ester aus dem Reaktionsgemisch extrem schwierig war. Lediglich der aus Methylpropargylether entstandene 4-Methoxybutansäureoktylester **9z-O** war durch die höhere Polarität seiner Methoxygruppe in Reinform zu erhalten. Dieser Beobachtung folgend wurde für die Isolierung der Ester ein Wechsel von Octanol auf das polarere Methylcarbitol (2-(2-Methoxyethoxy)ethanol) vorgenommen. Mit diesem konnten die entsprechenden Produkte nach säulenchromatographischer Auftrennung in Reinform und in Ausbeuten zwischen 63 und 70% erhalten werden. Weiterhin konnte der Methylester **9u-M** durch Veresterung im Hochdruckautoklaven mit 22 ml Methanol bei 240 °C in 58% Ausbeute erhalten werden.

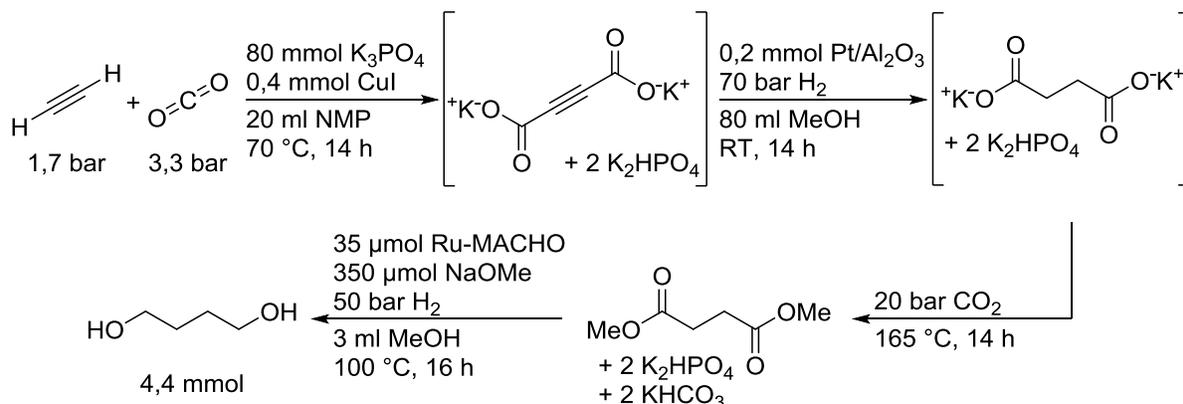


Schema 49. Gesamtübersicht der entwickelten Sequenz aus Carboxylierung, Hydrierung und Veresterung von aliphatischen Alkinen.

Mit dem entwickelten Prozess wurde die Grundlage für eine nachhaltige Nutzung von Kohlendioxid als C1-Baustein gelegt. Eine mögliche thermische Rezyklisierung des nach der Reaktion vorliegenden Basengemisches aus KHCO₃ und K₂HPO₄ ermöglicht eine abfallminimierte Reaktionsführung, bei der lediglich Wasser als Nebenprodukt entsteht. Weiterhin spart eine Umsetzung ohne intermediäre Isolierung der Zwischenprodukte nicht nur Zeit, sondern auch Kosten ein, die bei Aufarbeitungsschritten und der Abfallentsorgung anfallen. Die mögliche wirtschaftliche Bedeutung dieses sequentiellen Verfahrens wird bei der Nutzung von Acetylen als Alkin deutlich: Eine doppelte Carboxylierung gefolgt von der Hydrierung der Dreifachbindung liefert zunächst die C4-Plattformchemikalie Bernsteinsäure (Produktionsvolumen: 47 kT a⁻¹),^[336] die durch eine nachfolgende Veresterung und Hydrierung der Estergruppe den Zugang zu 1,4-Butandiol (Produktionsvolumen: 1,6 Mt a⁻¹) ermöglicht.^[337,338] Einen ersten *proof-of-concept* für diese Reaktionssequenz konnten Gooßen *et al.* in einem mit der BASF SE zum Patent

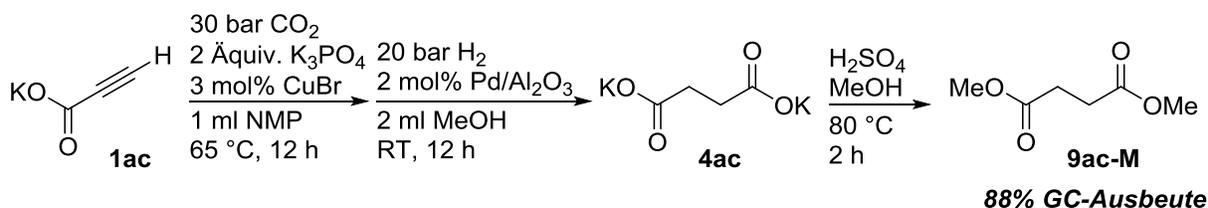
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

angemeldeten Verfahren demonstrieren, wobei das gewünschte Produkt in 7% Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Base erhalten wurde (siehe Schema 51).^[339]



Schema 50. Proof-of-concept für die Synthese von BDO ausgehend von Acetylen und CO₂.

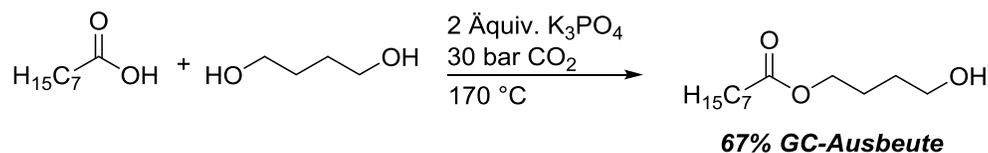
Um dieses Verfahren effizient optimieren zu können, wurde anstelle des schwer handhabbaren Acetylen, welches aus Sicherheitsgründen als gasförmiges Reagenz mit einem maximalen Druck von 1,7 bar aus Druckgasflaschen zugänglich ist, das als Intermediat der Carboxylierung entstehende Surrogat Kaliumpropiolat eingesetzt. Durch die Nutzung der in Tabelle 19 dargestellten optimierten Parameter konnte so das über zwei Schritte gebildete Dikaliumsuccinat nach saurer Aufarbeitung mit Methanol in 88% GC-Ausbeute als Dimethylester nachgewiesen werden (siehe Schema 51).



Schema 51. Synthese von Bernsteinsäuredimethylester ausgehend von Kaliumpropiolat.

Bei dem Versuch das entstandene Dikaliumsuccinat kohlendioxidvermittelt zu verestern (analog zu den in Tabelle 20 optimierten Bedingungen: 50 bar CO₂-Druck in Methanol, 230 °C) konnte der gewünschte Diester in 30% Ausbeute gaschromatographisch nachgewiesen werden. Der Verbleib des übrigen Startmaterials ist nicht abschließend geklärt. Bei den hohen Reaktionstemperaturen ist eine thermische Dehydratisierung zum Bernsteinsäureanhydrid denkbar, welches bereits beim Abkühlen der Reaktionsmischung oder bei einer standardmäßig durchgeführten wässrigen GC-Aufarbeitung wieder zur Bernsteinsäure bzw. deren

Monomethylester hydrolysieren könnte. Beide Substrate konnten gaschromatographisch allerdings weder selbst, noch durch Veresterung des Reaktionsgemisches mit Benzylbromid als Dibenzyl- bzw. Benzylmethylester nachgewiesen werden. Bei dieser Veresterung zersetzte sich auch ein Großteil des Dimethylesters wieder, sodass davon ausgegangen werden kann, dass dessen hydrolytische Stabilität ebenfalls stark eingeschränkt ist. Weitere Optimierungen an dieser Stelle sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. Im Fokus steht hier besonders der Einsatz von Lewis-Säuren als Veresterungskatalysatoren und die Wahl einer geeigneten Reaktionstemperatur, die einerseits niedrig genug sein sollte, um mögliche Nebenreaktionen (Dehydratisierung, Enolisierung, Decarboxylierung) zu unterbinden, aber andererseits hoch genug sein muss, um die Löslichkeit des Dikaliumsuccinats in Methanol zu gewährleisten. Weiterhin wäre ein Wechsel von Methanol hin zu einem höheren Alkohol wie beispielsweise Oktanol oder Methylcarbitol denkbar, die bereits bei den höhersubstituierten aliphatischen Alkinen vielversprechende Ergebnisse erzielten. Allerdings ist auch hier davon auszugehen, dass diese aufgrund ihrer niedrigeren Polarität ebenfalls eine geringere Löslichkeit des Dikaliumsuccinates aufweisen werden. Das polare 1,4-Butandiol teilt diese Eigenschaft jedoch nicht und lieferte in ersten Versuchen vielversprechende Resultate (siehe Schema 52. Einsatz von BDO als Alkohol bei der kohlendioxidvermittelten Veresterung).



Schema 52. Einsatz von BDO als Alkohol bei der kohlendioxidvermittelten Veresterung.

Das durch die Veresterung gebildete Bis(4-hydroxybutyl)succinat könnte im Anschluss unter industriell bereits bei der Adipolsynthese genutzten Bedingungen zu drei Äquivalenten 1,4-Butandiol hydriert werden.^[340] Sollten die Einzelschritte der Gesamtsequenz untereinander kompatibel sein würde so eine verfahrenstechnisch attraktive Syntheseroute für BDO ausgehend von Acetylen, Kohlendioxid und Wasserstoff entstehen, bei der ein Teil des gebildeten Produktes recycelt und wieder der Veresterung zugeführt wird. Als wichtige Voraussetzung hierfür gilt eine zuverlässige Analytik, mit deren Hilfe die Zunahme des auch als Lösungsmittel genutzten BDO exakt bestimmt werden kann. Ein Ansatz wäre die Verwendung deuterierter Bernsteinsäure als Modellsubstrat, die mit einem internen Standard eine Quantifizierung über ²H-NMR ermöglicht.

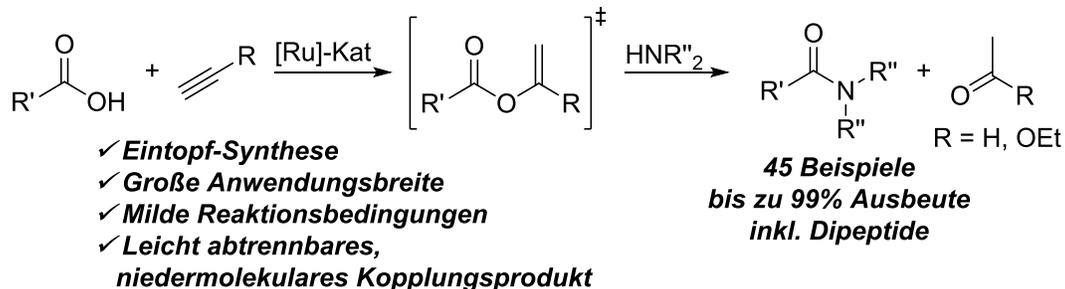
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden vier thematisch unabhängige Projekte bearbeitet, wobei das Hauptaugenmerk auf einer nachhaltigen und ressourcenschonenden Funktionalisierung organischer Moleküle unter C-C-, C-N- und C-S-Bindungsknüpfung lag.

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine abfallminimierte Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren als Alternative zum Einsatz von hochmolekularen, teilweise toxischen und kostenintensiven Kupplungsreagenzien realisiert. Dabei konnten im ersten Schritt mittels einer rutheniumkatalysierten Addition der Säuren an das als Aktivator verwendete, niedermolekularste Alkin Acetylen die hochreaktiven Vinylester *in situ* gebildet werden. Aufgrund seiner hohen Reaktivität und Stabilität ermöglicht der bei dieser Reaktion verwendete Katalysator Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium diese Umsetzung erstmals auch in Gegenwart der Amin-Kupplungspartner, ein Meilenstein der bis dato aufgrund der Sensitivität der literaturbekannten Katalysatorsysteme gegenüber basischen und stark koordinierenden Substraten unerreichbar schien. Auf diese Weise kann das sonst nur sequentiell mit intermediärer Isolierung der sensitiven Enolester durchführbare Konzept erstmals als wirkliche Eintopfreaktion zur Darstellung von Amidien genutzt werden. Der dabei anfallende Vinylalkohol, der sofort zu Acetaldehyd tautomerisiert, verbessert als leicht abtrennbares Kopplungsprodukt nicht nur die präparative Durchführbarkeit der Reaktion, sondern sorgt aufgrund seiner geringen Molmasse auch für eine deutliche Verbesserung der Reaktion hinsichtlich ihrer Nachhaltigkeitskennzahlen wie dem E-Faktor oder der Atomökonomie. Analog dazu konnte durch Substitution von Acetylen mit dem als flüssigem Reagenz leichter handhabbaren Ethoxyacetylen dieses Konzept erweitert werden. Neben einer größeren Anwendungsbreite, die anhand von 45 Beispielen demonstriert werden konnte, bietet dieser Aktivator den Vorteil, das toxikologisch unbedenkliche und ebenfalls als Lösungsmittel nutzbare Ethylacetat als Kopplungsprodukt zu bilden (siehe Schema 53).

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

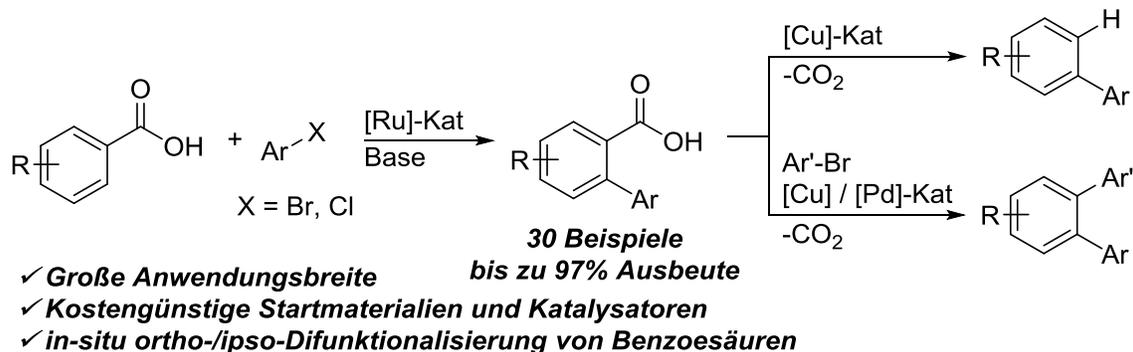


Schema 53. Abfallminimierte Amidierung von Carbonsäuren mit Alkinen als Aktivator.

Mit seinen milden Reaktionsbedingungen und der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen scheint dieses Verfahren bestens geeignet für die Amidbildung in hochfunktionalisierten Molekülen, wie es beispielsweise beim Aufbau von Polypeptiden verlangt wird. Um das Reaktionskonzept auf diesem Feld als nachhaltige Alternative aktueller Reaktionen etablieren zu können, sollten das vorrangige Ziel zukünftiger Arbeiten eine Reduktion der partiellen Racemisierung der eingesetzten Aminosäuren sein. Ein vielversprechender Ansatz ist hier die Derivatisierung des Alkins unter Nutzung anderer Funktionalitäten, die mit einem Kompromiss zwischen Atomökonomie und Effizienz die synthetische Reife des Konzeptes stärken könnten. Sollte diese Voraussetzung erfüllt sein, wäre die Entwicklung einer Merrifield-analogen Festphasensynthese von Polypeptiden ausgehend von Alkinen als Kupplungsreagenzien der nächste Schritt, bei dem das entwickelte Reaktionskonzept eine deutliche Reduktion der gebildeten Abfallmenge bewirken könnte.

Im zweiten Teilprojekt dieser Arbeit gelang es eine *ortho*-C-H-Arylierung von Benzoesäuren unter Verwendung von kostengünstigen Rutheniumkatalysatoren und Arylhalogeniden zu realisieren. Während das elektronenreiche $\text{PEt}_3 \cdot \text{HBF}_4$ dabei der Ligand der Wahl für die Umsetzung von Arylbromiden war, ermöglichte der Wechsel auf DL-Pipecolinsäure als Ligand auch die Umsetzung von noch günstigeren und breiter verfügbaren Arylchloriden als Reaktionspartner. Die Anwendbarkeit beider Reaktionsvarianten konnte anhand von 30 synthetisierten Biarylcarbonsäuren demonstriert werden (siehe Schema 54). Weiterhin konnte durch Wahl geeigneter Reaktionsparameter die dirigierende Carboxygruppe sowohl über eine rückstandslose *in-situ* Protodecarboxylierung abgespalten, als auch über eine sequentiell nachgeschaltete decarboxylierende Kreuzkupplung als Ankerpunkt für weitere Funktionalisierungen genutzt werden. Dieses erstmals realisierte Reaktionskonzept legt als *proof-of-concept* den Grundstein für

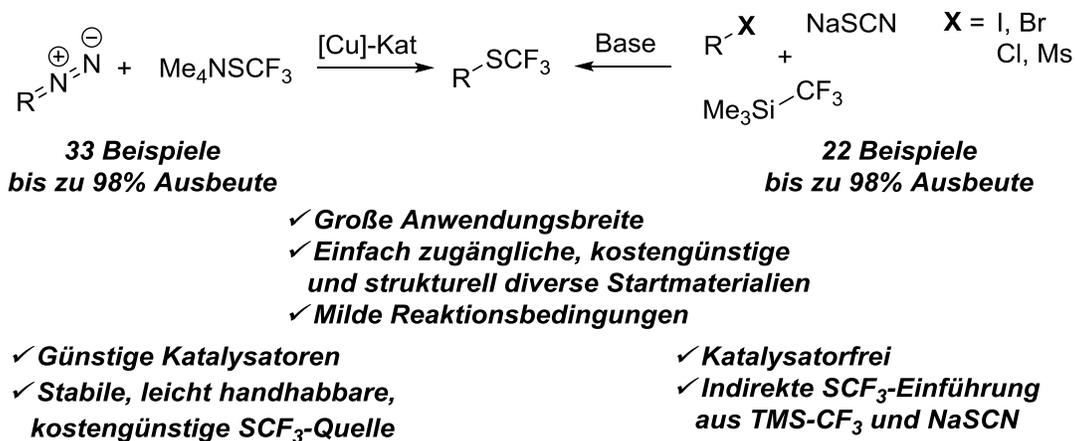
die Entwicklung weiterer Reaktionen mit einer Vielzahl möglicher Kombinationen aus *ortho*- und *ipso*-Difunktionalisierungen von Benzoesäuren.



Schema 54. Rutheniumkatalysierte ortho-C-H-Arylierung von Benzoesäuren.

Das dritte Themengebiet dieser Arbeit, welches aus zwei kleineren, thematisch sehr verwandten Teilprojekten besteht, umfasste die Implementierung des Nachhaltigkeitsaspektes bei der Einführung der pharmakologisch bedeutsamen SCF₃-Gruppe in aliphatische, organische Moleküle. Einerseits gelang dies durch Nutzung des leicht handhabbaren und kostengünstigen Me₄NSCF₃ in einem kupferkatalysierten Prozess als Ersatz für die bisher in stöchiometrischen Mengen verwendeten, präformierten Ag- oder Cu-SCF₃-Salze. Unter Verwendung von α -Diazoestern, welche aus strukturell vielfältigen Aminosäuren, Ketonen oder β -Ketoestern zugänglich sind, konnten mit diesem neuen Verfahren die gewünschten trifluormethylthiolierten Produkte unter sehr milden Bedingungen und in exzellenten Ausbeuten isoliert werden. Analog dazu gelang es durch Nutzung des Me₄N-SeCF₃-Salzes unter ansonsten gleichbleibenden Bedingungen dieses Konzept auch auf die Trifluormethylselenolierung von α -Diazoestern zu übertragen. In einem weiteren Teilprojekt konnte durch Nutzung von kostengünstigem TMS-CF₃ und NaSCN die Trifluormethylthiogruppe auch indirekt in breit verfügbare Alkylelektrophile wie Chloride, Bromide und Mesylate eingebaut werden. Das dieser Reaktion zugrundeliegende Konzept einer sequentiellen nukleophilen Substitution der Abgangsgruppe mit Thiocyanat und einem danach induzierten Langlois-Austausch der Cyano- gegen eine CF₃-Gruppe konnte hier auch als Eintopfreaktion realisiert werden, bei der durch Anwesenheit aller Reaktanden von Beginn an der präparative Aufwand enorm verringert wird (siehe Schema 55).

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK



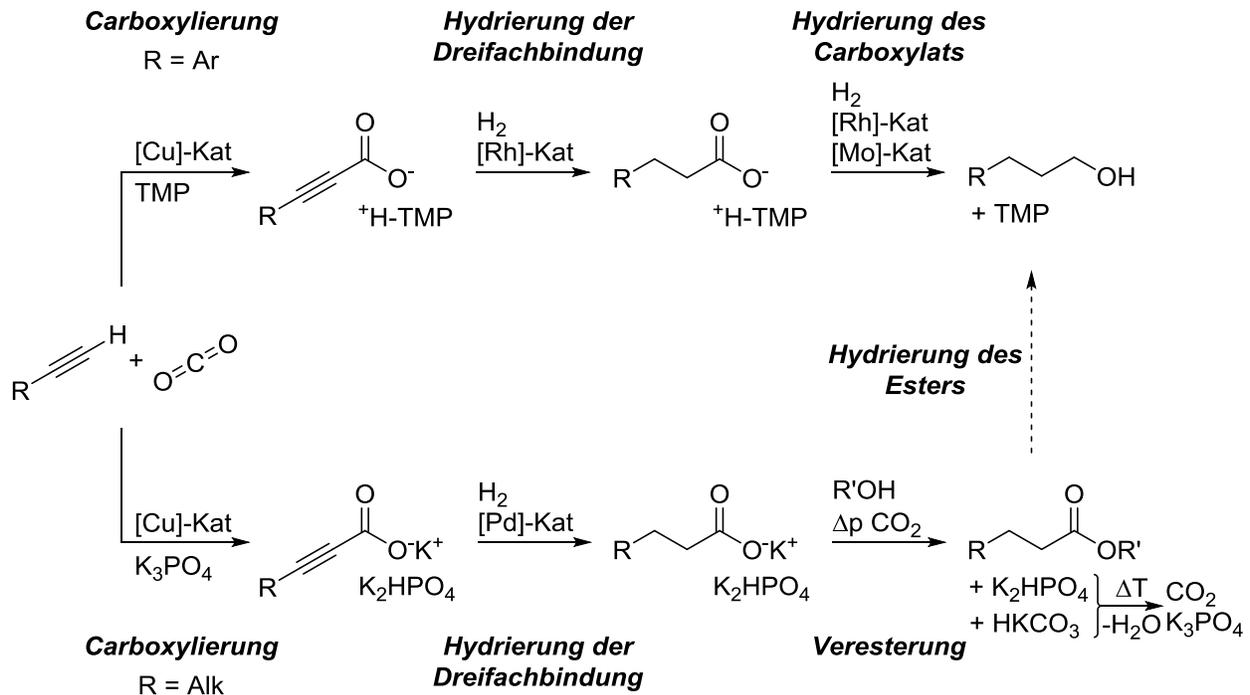
Schema 55. Nachhaltige Synthesestrategien zur Darstellung Trifluormethylthiolierter Substrate.

Beide Verfahren ergänzen sich mit ihren unterschiedlichen Reaktionskonzepten und Startmaterialien und bieten als wertvolle synthetische Werkzeuge einen breiten Zugang zur Substanzklasse der Alkyl-SCF₃-Verbindungen.

Im letzten Teilprojekt dieser Arbeit gelang mit der Hydroxymethylierung terminaler Alkine die Entwicklung eines nachhaltigen und abfallfreien Konzeptes zur stofflichen Nutzung von CO₂. Der Schlüssel zum Erfolg dieses Projektes war die Identifizierung der milden Aminbase 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) als Reagenz der Wahl, welches einerseits eine für die Carboxylierung ausreichende Basenstärke aufweist, um das terminale Alkin zu deprotonieren, andererseits jedoch nur schwach stabilisierte Ammoniumcarboxylate bildet, die in einem nachgeschalteten Hydrierungsschritt dann zu den entsprechenden hydroxymethylierten Spezies umgewandelt werden können. Die dabei zurückgebildete Base kann im Anschluss destillativ abgetrennt werden, was den Gesamtprozess, abgesehen vom gebildeten Wasser, abfallfrei macht.

Um dieses Konzept auf die anspruchsvolleren aliphatisch substituierten Alkine übertragen zu können, mussten die Reaktionsbedingungen der Carboxylierung dahingehend angepasst werden, dass Kaliumphosphat anstelle von TMP als Base genutzt werden konnte. Die so intermediär gebildeten, deutlich stabileren Kaliumcarboxylate machten eine direkte Hydrierung zum Alkohol unmöglich, sodass eine intermediäre Veresterung im basischen Milieu nötig wurde. Anstelle von abfallintensiven Lehrbuchvarianten konnte dies unter Einsatz eines Alkohols und CO₂ Druck realisiert werden. Das neben dem gewünschten Ester gebildete Salzgemisch aus KHCO₃ und K₂HPO₄ kann anschließend durch thermische Behandlung in Wasser, die ursprünglich verwendete

Base K_3PO_4 und CO_2 gespalten werden, wodurch auch dieser Prozess in einer gesamtheitlichen Bewertung als abfallfrei und damit nachhaltig eingestuft werden kann (siehe Schema 56).



Schema 56. Reaktionssequenz zur abfallfreien Nutzung von CO_2 als C1 Baustein.

Die Anwendung dieses Konzeptes auf das Acetylen-Surrogat Kaliumpropiolat konnte im analytischen Maßstab bereits auf die Sequenz aus Carboxylierung und Hydrierung der Dreifachbindung übertragen werden, wobei das gewünschte Produkt nach Veresterung mit Schwefelsäure/Methanol in 88% Ausbeute nachgewiesen wurde. Die kohlendioxidvermittelte Veresterung in Methanol lieferte 30% des Dimethylesters, wobei hier eine unvollständige Massenbilanz auf eine mögliche Zersetzung des Startmaterials hinweist. Eine systematische Optimierung der einzelnen Reaktionsparameter und die Nutzung einer Lewis-Säure als Veresterungskatalysator könnten hier helfen, die gewünschte Veresterung selektiv ablaufen zu lassen. Sollte dies gelingen, könnte durch die Verwendung von BDO als Alkohol der entsprechende Bis(4-Hydroxybutyl)ester gebildet werden, welcher nach Hydrierung der Estergruppen drei Äquivalente BDO freisetzen würde. Vorausgesetzt, dass die Einzelschritte dieser sequentielle Reaktionsführung ähnlich kompatibel sind wie die der längerkettigen terminalen Alkine, könnte dieser Prozess eine sowohl ökonomisch als auch ökologisch nachhaltige Syntheseroute für die Darstellung von BDO ausgehend von H_2 , CO_2 und Acetylen bedeuten.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

6 Experimenteller Teil

Die in diesem Kapitel der Arbeit abgebildeten Arbeitsvorschriften und Daten entstammen überwiegend den als „*Supporting*“ oder „*Supplementary Information*“ bekannten Teilen der englischsprachigen Originalpublikationen, oder wurden für noch nicht publizierte Daten analog erstellt. Der Konsistenz halber wurde das gesamte Kapitel in englischer Sprache verfasst.

6.1 General analytical methods

GC analyses were carried out on *Agilent* HP 6890 or 7890B with an FID detector, using a HP-5 capillary column (Phenyl Methyl Siloxane 30 m x 320 x 0.25) and a time program beginning with 2 min at 60 °C followed by 30 °C/min ramp to 300 °C, then 3 min at this temp. **NMR spectra** were obtained on a *Bruker* AMX 400 (proton, carbon and fluorine resonances at 400 MHz, 101 MHz and 375 MHz, respectively), a *Bruker* Avance III HD 300 (proton and carbon resonances at 300 MHz and 75 MHz respectively) or a *Bruker* Avance 600 (proton and carbon resonances at 600 MHz and 400 MHz respectively) using DMSO-*d*₆ (2.50 ppm), Toluene-*d*₈, (2.09 ppm) methanol-*d*₄ (3.31 ppm) or chloroform-*d*₁ (7.27 ppm) as deuterated solvent. The resulting spectra were corrected to the solvent residual signals given in parentheses. **Column chromatography** was performed using a Combi Flash Companion-Chromatography-System by *Isco-Systems* or a *Büchi* Reveleris X2 with commercially available prepacked 12 g or 24 g SiO₂-flash columns. **Mass spectral data** were acquired on a *Varian* Saturn 2100 T or a *Agilent* 5977B MSD with ionization by EI. The intensities for signals are given in brackets and refer to the most intense signal. **High resolution mass spectral data** were acquired on a *Waters* GCT Premier (EI) or a *Bruker* Compact Q-TOF (ESI). **CHN-elemental analyses** were performed with an *Elementar Analysensysteme* vario MICRO cube. **Optical rotations** were recorded on a *Jasco* P-2000 polarimeter at 589 nm and reported as follows: [α_D^{20}], concentration (*c* in g/100 ml), and solvent. **Thin layer chromatography** was performed with POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ pre-coated polyester sheets with 0.2 mm silica gel layer by *Machery Nagel*. The detection of compounds was either enabled *via* fluorescence-quenching by the substrate itself or *via* staining the developed TLC plate with iodine or permanganate solution.^[341] **Infrared spectra** were acquired on a *Perkin Elmer* Spectrum 100 FT-IR or a *Bruker* Vertex 70 Spectrometer with universal ATR sampling accessory. **Melting points** were measured on a *Mettler Toledo* FP 61 or a Digimelt Melting Point Apparatus by *Sanford Research Systems* and are uncorrected. **ESI MS** data were acquired on a *Bruker* Esquire

EXPERIMENTELLER TEIL

6000. Sample solutions at concentrations of approximately 1×10^{-4} M were continuously infused into the ESI chamber at a flow rate of $2 \mu\text{Lmin}^{-1}$ using a syringe pump. Nitrogen was used as drying gas at a flow rate of 3.0 to 4.0 l min^{-1} at $300 \text{ }^\circ\text{C}$ and spray the solutions at a nebulizer pressure of 4 psi with the electrospray needle held at 4.5 kV. **Atom absorption spectroscopy (AAS)** was measured on a *Varian SpectrAA 220* at a wavelength of 217.9 nm.

6.2 General working techniques

All starting materials with purities $>95\%$ were used without further purification, others were either recrystallized or distilled prior to use. Solvents were purified and dried by literature described procedures^[342] and stored under a dry nitrogen or argon atmosphere with activated molecular sieves (3 or 4 \AA) as water scavenger. For oxygen sensitive reactions, solvents and liquid reagents were degassed prior to use dependent on their volatility either *via* three freeze-pump/thaw cycles or by argon purge for 20 minutes. Oxygen sensitive or hygroscopic solid reagents were stored and handled in an Alpha X-Line or a Mega Glovebox by *GS Glovebox Systemtechnik* under nitrogen atmosphere.

6.2.1 Reaction set-up

Unless otherwise noted, all reactions were performed in oven-dried 20 ml headspace vials containing a Teflon[®]-coated stirring bar under a nitrogen or argon atmosphere sealed by a butyl rubber septum with an aluminum crimp cap. Solid starting materials were weighed in under air and –after sealing the vial– stored in a rotary vane pump vacuum (approx. 10^{-3} mbar) for 15 minutes. Solvents and liquid reagents were added *via* syringe under standard Schlenk techniques with specially designed vacuum distributors containing a Luer-Slip[®] adapter (Abbildung 12). With these, up to 10 parallel reactions were simultaneously set up. After all components were added, the vials were heated in an aluminum block on a heating plate with magnetic stirring at 300 to 500 rpm.

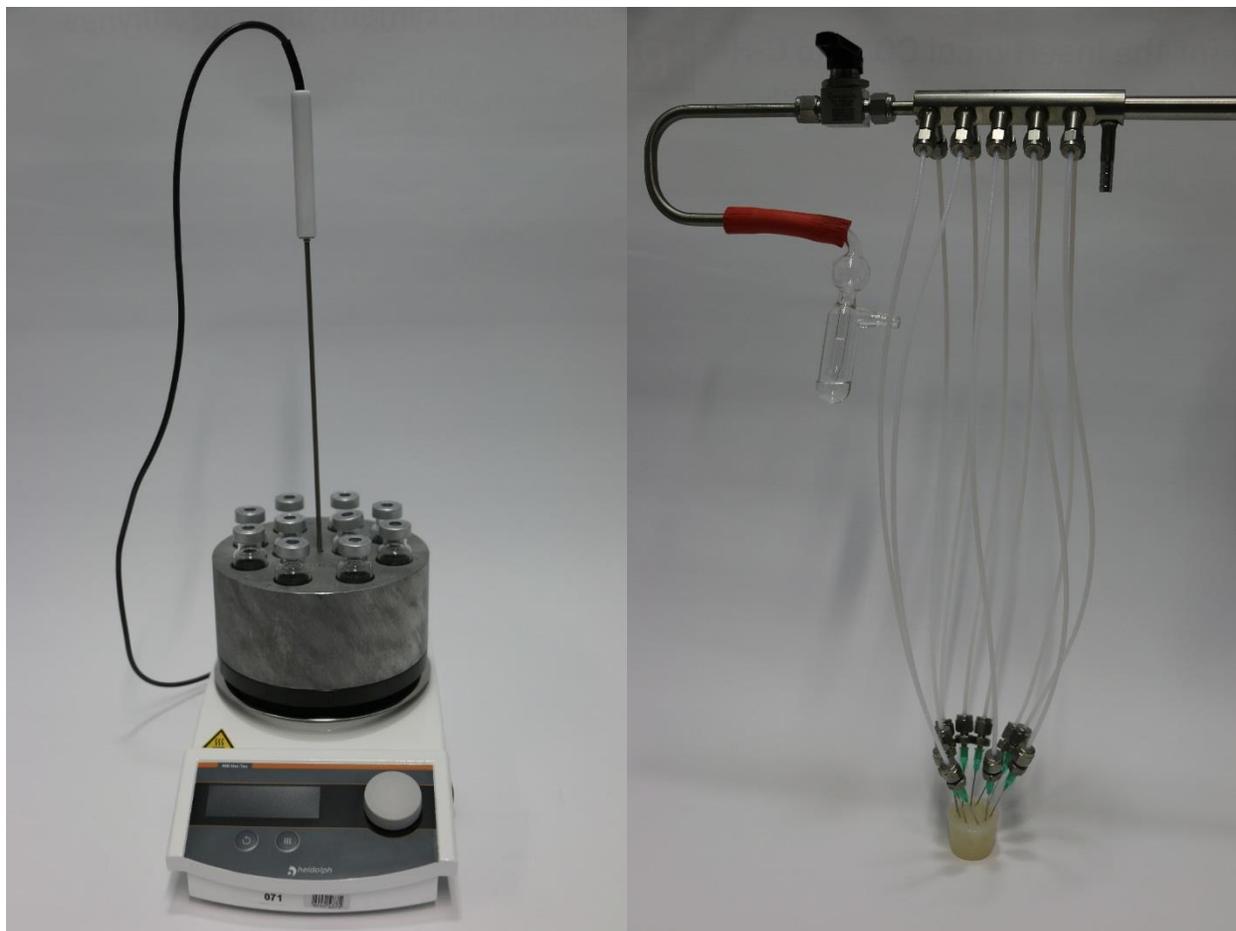


Abbildung 12. Reaction set up: vessels in a heating block (left) vacuum distributor (right)

For pressurized reactions with reactive gases (carbon dioxide, acetylene, hydrogen), self-constructed autoclaves were used (Abbildung 13). They were built by the metal workshop from the TU Kaiserslautern and allow the conduction of experiments with up to 200 °C and 100 bar. The inner volume is 378 ml and gives space for an inlet that can take up to 8 reaction vessels with up to 10 ml each. The set-up of those vessels is analogous to the above mentioned non-pressurized reactions. In order to allow pressure compensation between the vial and the autoclave during the reaction, cannulas were used to penetrate the septa. After placing the inlet in the autoclave, the latter one was closed with eight expansion screws with a torque of 15 Nm and placed on a *Heidolph* MR Hei-End magnetic stirrer. In order to exchange the atmosphere, the autoclave was purged three times with the corresponding reactive gas before the desired pressure was applied. Two temperature sensors in both the center and the outer heating mantle of the autoclave were used to monitor and control the temperature. After the reaction time, the autoclave was cooled to room temperature before the pressure was released carefully.

EXPERIMENTELLER TEIL



Abbildung 13. Standard autoclave with inlet (filled with 8 reaction vials punctured by cannulas), cover, heating mantle and expansion screws.

For pressurized reactions between 100 and 345 bar, a Parr 4590 high pressure reactor with a propeller mixer and heating mantle was used (Abbildung 14). The reactor allows a single experiment at a time with a volume between 15 and 50 ml and reaction temperatures up to 350 °C. The autoclave was charged with all reagents and solvents under air, purged three times with the corresponding reactive gas and pressurized as desired. During the course of the reaction, the parameters pressure, temperature and stirring rate were monitored by a software recorder. After the reaction time, the autoclave was cooled to room temperature and the pressure carefully released.



Abbildung 14. High pressure autoclave from Parr. Right side: control unit with values for stirring, temperature and pressure. Left side: autoclave with heating mantle and two vessels (one with Teflon[®] inlet).

6.2.2 Reaction workup

For **GC analyses**, the reaction mixture was cooled down to room temperature before pressure compensation was performed with a cannula. Then the internal standard was added *via* syringe and –if necessary– special derivatization such as esterification with methyl iodide was performed. After this, the mixture was diluted with ethyl acetate (3 ml) and thoroughly mixed with a pipette. A 0.25 ml sample was transferred to a mixture of water or aqueous solutions such as NaHCO₃(sat) or HCl (1 M) (2 ml) and ethyl acetate (2 ml), which was then again mixed with the pipette for aqueous extraction. After separation of the layers, a 0.25 ml sample was taken from the organic phase, filtered over a short plug of magnesium sulfate monohydrate and washed with ethyl acetate (approx. 2 ml) into a GC vial. The yields were determined with calibration of the response factors by measurements of known quantities of the product with internal standard.

EXPERIMENTELLER TEIL



Abbildung 15. Standard set-up for the GC work-up procedure of 10 parallel reactions with reaction vials (back), work-up vials (middle), GC vials (front), plastic pipettes (back) and glass pipettes as filters (front).

For ^{19}F NMR yield determination, internal standard and ethyl acetate (2 ml) were added after the course of the reaction. After thoroughly mixing, a 0.75 ml sample was filtered over cotton wool into a NMR probe tube, in which a sealed glass tube of $\text{DMSO-}d_6$ was placed for the lock signal of the NMR spectrometer. The yields were determined by comparison of the integrals of the standard and the product.



Abbildung 16. Standard set-up for the NMR work-up of 10 parallel reaction mixtures with NMR tubes and glass pipettes as filters.

For **HPLC analyses** the reaction mixture was diluted with MeCN (2 ml) and thoroughly mixed before a 0.25 ml sample was filtered over a short plug of cotton into a GC vial. The vial was filled up with MeCN. The yields were determined with calibration of the response factors by measurements of known quantities of the product with internal standard. With parallel conducting and processing the reactions the above described way, a large number of experiments can be performed, thus, enabling the development of new methods in relatively short time.

EXPERIMENTELLER TEIL

6.3 Katalytische Aktivierung und Amidierung von Carbonsäuren

6.3.1 General procedures

General procedure A: acetylene mediated amidation. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding ammonium carboxylate (1.00 mmol) and dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15.0 μmol). The atmosphere was changed three times with nitrogen, then *N*-methylpyrrolidone (1 ml) and the corresponding amine (0.5 mmol) were added. The vial was placed in an autoclave reactor, the atmosphere was changed twice with acetylene, and a pressure of 1.70 bar was set. The mixture was then heated to 80 °C for 6 hours. After cooling down to r.t., the mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and washed with each 20 mL of sat. NaHCO_3 solution, water and brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , the solvent removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/cyclohexane gradient).

General procedure B: ethoxyacetylene mediated amidation of various carboxylic acids. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding carboxylic acid (1.00 mmol) and dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15.0 μmol). The atmosphere was changed three times with nitrogen, then *N*-methylpyrrolidone (2 ml), benzylamine (164 mg, 167 μl , 1.50 mmol) and ethoxyacetylene (40 wt.%-solution in hexane) (210 mg, 299 μl , 1.50 mmol) were added in this order. The mixture was then heated to 40 °C for 4 hours. After cooling down to r.t., the mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and washed with each 20 mL of sat. NaHCO_3 solution, water and brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , the solvent removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/cyclohexane gradient).

General procedure C: ethoxyacetylene mediated amidation of various amines. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with benzoic acid (123 mg, 1.00 mmol) and dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15.0 μmol). The atmosphere was changed three times with nitrogen, then *N*-methylpyrrolidone (2 ml), the corresponding amine (1.50 mmol) and ethoxyacetylene (40 wt.%-solution in hexane) (210 mg, 299 μl , 1.50 mmol) were added in this order. The mixture was then heated to 80 °C for 6 hours. After cooling down to r.t., the mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and washed with each 20 mL of sat. NaHCO_3 solution, water and brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , the solvent removed under

reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/cyclohexane gradient).

General procedure D: ethoxyacetylene mediated dipeptide synthesis. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with the corresponding *N*-protected amino acid (1.00 mmol), *C*-protected amino acid (1.50 mmol) and dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15.0 μmol). The atmosphere was changed three times with nitrogen, then toluene (2 ml), trimethylamine (304 mg, 415 μl, 3 mmol) and ethoxyacetylene (40 wt.%-solution in hexane) (210 mg, 299 μl, 1.50 mmol) were added in this order. The mixture was then heated to 80 °C for 6 hours. After cooling down to r.t., the mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and washed with each 20 mL of sat. NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried with MgSO₄, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate / cyclohexane gradient).

6.3.2 Synthesis and characterization of the products.

Synthesis of 1-ethoxyvinyl benzoate (3ab) [CAS-Nr: 38425-59-1]. Compound **3ab** was prepared following the literature procedure^[132]. After purification **3ab** was isolated as a colorless oil (577 mg, 30%). ¹H NMR (400 MHz, Tol-*d*₈) δ = 7.99-8.04 (m, 2H), 6.93-7.13 (m, 5H), 3.97 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.50 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, Tol-*d*₈) δ = 163.5, 158.4, 133.3, 130.4, 129.7, 128.5, 71.9, 64.8, 14.1 ppm. The analytical data matched those reported in the literature.^[132]

Synthesis of *N*-benzylbenzamide (5aa) [CAS-Nr: 1485-70-7]. Compound **5aa** was prepared following the general procedure A or general procedure B, starting from benzoic acid (**1a**) (122 mg, 1.00 mmol). After purification **5aa** was isolated as a white solid (general procedure A: 181 mg, 86%; general procedure B: 211 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73-7.75 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 6.59 (br. s., 1H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.4, 138.2, 134.3, 131.5, 128.7, 128.5, 127.8, 127.5, 126.9, 44.0 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3062 (w), 3030 (w), 1738 (w), 1637 (m), 1601 (w), 1546 (s), 1490 (m), 1452 (m), 1417 (m), 1363 (m), 1315 (m), 1261 (m), 1217 (w), 1151 (w), 1075 (w), 1055 (w), 1027 (w), 986 (w), 929 (w), 905 (w), 805 (w), 726 (m), 692 (vs) cm⁻¹; MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 211 (25), 210 (100), 105 (71), 77 (47), 51 (19), 50

EXPERIMENTELLER TEIL

(14), 44 (7); **elemental analysis**: calcd. for C₁₄H₁₃NO: C, 79.59; H, 6.20; N, 6.63; found: C, 79.49; H, 6.21; N, 6.66; **m.p.**: 105.5 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-methoxybenzamide (5ba) [CAS-Nr: 7465-87-4]. Compound **5ba** was prepared following the general procedure A or general procedure B, starting from 4-methoxybenzoic acid (**1b**) (152 mg, 1.00 mmol). After purification **5ba** was isolated as a light brown solid (general procedure A: 180 mg, 75%; general procedure B: 201 mg, 83%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66-7.73 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 5H), 6.79-6.90 (m, 2H), 6.49 (br. s., 1H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.9, 162.1, 138.4, 128.7, 128.7, 127.8, 127.4, 126.6, 113.7, 55.3, 44.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3252 (w), 3058 (w), 3023 (w), 2956 (w), 2931 (w), 2837 (w), 1738 (w), 1631 (m), 1605 (m), 1560 (m), 1507 (s), 1450 (m), 1420 (m), 1364 (m), 1326 (m), 1249 (s), 1177 (s), 1120 (w), 1054 (w), 1029 (m), 990 (m), 842 (s), 722 (vs), 686 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 241 (100), 135 (10), 134 (91), 106 (18), 91 (10), 76 (35), 43 (72); **elemental analysis**: calcd. for C₁₅H₁₅NO₂: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80; found: C, 74.70; H, 6.32; N, 5.79. **m.p.**: 130.7 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-cyclohexanecarboxamide (5ca) [CAS-Nr: 35665-26-0]. Compound **5ca** was prepared following the general procedure A or general procedure B, starting from cyclohexanecarboxylic acid (**1c**) (128 mg, 1.00 mmol). After purification **5ca** was isolated as a white solid (general procedure A: 193 mg, 89%; general procedure B: 206 mg, 95%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16-7.33 (m, 5H), 5.74 (br. s., 1H), 4.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.06 (tt, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.41 (qd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 2H), 1.11-1.28 (m, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.9, 138.5, 128.6, 127.7, 127.4, 45.5, 43.3, 29.7, 25.7 (s, 2C) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3280 (w), 3085 (w), 3030 (w), 2924 (w), 2850 (w), 1738 (w), 1641 (m), 1619 (m), 1551 (m), 1489 (m), 1446 (m), 1377 (m), 1327 (w), 1257 (m), 1218 (s), 1104 (w), 1081 (w), 1029 (m), 972 (w), 926 (w), 897 (w), 848 (w), 810 (m), 742 (m), 693 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 218.0 (48), 217.0 (93), 202.1 (25), 162.0 (98), 106.0 (30), 91.1 (100), 55.0 (45); **elemental analysis**: calcd. for C₁₄H₁₉NO: N, 6.45; C, 77.38; H, 8.81; found N, 6.24; C, 76.98; H, 8.87; **m.p.**: 111.0 °C.

Synthesis of thiophene-2-carboxylic acid benzylamide (5da) [CAS-Nr: 10354-43-5]. Compound **5da** was prepared following the general procedure A or general procedure B, starting from 2-thiophenecarboxylic acid (**1d**) (129 mg, 1.00 mmol). After purification **5da** was isolated

as a white solid (general procedure A: 96 mg, 44%; general procedure B: 117.0 mg, 99%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.46-7.56 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.60-4.67 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 161.7, 138.7, 138.0, 130.0, 128.8, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 44.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349 (m), 3089 (w), 3059 (w), 3029 (w), 2931 (w), 1738 (w), 1619 (m), 1542 (vs), 1510 (m), 1454 (w), 1421 (s), 1354 (m), 1300 (s), 1246 (m), 1143 (w), 1078 (w), 1023 (w), 962 (w), 861 (m), 715 (vs), 650 cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 218.0 (41), 217.0 (100), 111.0 (95), 106.2 (41), 91.1 (17), 77.1 (14), 51.0 (10); **elemental analysis**: calcd. for C₁₂H₁₁NOS: N, 6.45; C, 66.33; H, 5.10; S, 14.76; found N, 6.46; C, 66.14; H, 5.10; S, 14.59; **m.p.**: 120.5 °C.

Synthesis of 3-methyl-N-benzylbutyramide (5ea) [CAS-Nr: 98379-78-3]. Compound **5ea** was prepared following the general procedure B, starting from 3-methylbutyric acid (**1e**) (102 mg, 1.00 mmol). After purification **5ea** was isolated as a white solid (191 mg, 99%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16-7.33 (m, 5H), 5.78 (br. s., 1H), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.96-2.19 (m, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.3, 138.4, 128.7, 127.8, 127.4, 46.1, 43.5, 26.1, 22.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3067 (w), 2956 (w), 2868 (w), 1634 (m), 1544 (s), 1498 (w), 1453 (m), 1378 (w), 1352 (w), 1298 (w), 1251 (w), 1215 (w), 1169 (w), 1131 (w), 1064 (w), 1032 (w), 887 (w), 733 (s), 694 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 192.2 (100), 191.2 (30), 149.2 (28), 148.2 (14), 107.2 (15), 106.3 (30), 91.3 (20); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₇NO: 191.1310; found: 191.1301.

Synthesis of N-benzyl-2,2-dimethylpropanamide (5fa) [CAS-Nr: 26209-45-0]. Compound **5fa** was prepared following the general procedure B, starting from pivalic acid (**1f**) (103 mg, 1.00 mmol). After purification **5fa** was isolated as a white solid (95.0 mg, 50%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15-7.32 (m, 5H), 5.87 (br. s., 1H), 4.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.11-1.21 (m, 9H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 178.3, 138.6, 128.7, 127.6, 127.4, 43.6, 38.7, 27.6 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (w), 2969 (w), 2923 (w), 1738 (w), 1633 (m), 1542 (s), 1480 (m), 1453 (m), 1428 (w), 1365 (m), 1313 (w), 1218 (s), 1068 (w), 1028 (w), 999 (m), 906 (w), 734 (vs), 692 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 192.1 (26), 191.1 (71), 149.1 (20), 91.1 (100), 65.1 (17), 57.0 (34), 41.1 (21); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₇NO: 191.1310; found: 191.1326 [M⁺]; **m.p.**: 91.6 °C.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of *N*-benzyl-4-nitrobenzamide (5ga) [CAS-Nr: 2585-26-4]. Compound **5ga** was prepared following the general procedure B, starting from 4-nitrobenzoic acid (**1g**) (167 mg, 1.00 mmol). After purification **5ga** was isolated as a white solid (239 mg, 93%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11-8.22 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H), 7.14-7.36 (m, 5H), 6.75 (br. s., 1H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ = 165.4, 149.5, 139.8, 137.4, 128.9, 128.2, 127.9, 127.9, 123.7, 44.4 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3277 (w), 3033 (w), 1739 (w), 1629 (m), 1596 (m), 1534 (s), 1509 (vs), 1484 (m), 1453 (m), 1345 (vs), 1280 (m), 1218 (m), 1104 (w), 1060 (w), 1031 (w), 1011 (w), 871 (m), 852 (m), 796 (w), 752 (m), 725 (m), 697 (s), 661 (s) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 105 (34), 78 (17), 77 (100), 74 (8), 52 (9), 51 (40), 50 (42); **elemental analysis**: calcd. for C₁₄H₁₂N₂O₃: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93; found: C, 65.85; H, 4.97; N, 10.92; **m.p.**: 142.3 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-chlorobenzamide (5ha) [CAS-Nr: 7461-34-9]. Compound **5ha** was prepared following the general procedure B, starting from 4-chlorobenzoic acid (**1h**) (158 mg, 1.00 mmol). After purification **5ha** was isolated as a light brown solid (235 mg, 96%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60-7.71 (m, 2H), 7.17-7.38 (m, 7H), 6.50 (br. s., 1H), 4.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.3, 137.9, 137.7, 132.7, 128.8, 128.4, 127.9, 127.7, 44.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3309 (w), 3029 (w), 1739 (w), 1638 (s), 1593 (m), 1546 (s), 1486 (m), 1450 (m), 1421 (m), 1361 (w), 1318 (m), 1278 (m), 1256 (m), 1232 (w), 1152 (w), 1091 (m), 1054 (w), 1013 (m), 990 (w), 903 (w), 848 (s), 761 (m), 736 (m), 711 (vs), 669 (s) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 246 (64), 245 (58), 244 (42), 140 (35), 139 (100), 110 (37), 44 (28); **elemental analysis**: calcd. for C₁₄H₁₂NOCl: C, 68.44; H, 4.92; N, 5.70; found: C, 68.64; H, 5.09; N, 5.80; **m.p.**: 164.8 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-cyanobenzamide (5ia) [CAS-Nr: 17922-99-5]. Compound **5ia** was prepared following the general procedure B, starting from 4-cyanobenzoic acid (**1i**) (149 mg, 1.00 mmol). After purification **5ia** was isolated as a light brown solid (191 mg, 81%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.76-7.85 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 5H), 6.79 (br. s., 1H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 165.6, 138.2, 137.5, 132.3, 128.8, 127.8, 127.8, 127.7, 117.9, 115.0, 44.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311 (m), 3087 (w), 3029 (w), 2970 (w), 2233 (w), 1738 (m), 1643 (vs), 1550 (s), 1495 (m), 1450 (m), 1423 (m), 1360 (m), 1311 (m), 1286 (m), 1253 (w), 1217 (m), 1055 (w), 1019 (w), 990 (w), 864 (s), 770 (w), 720 (vs), 673 cm⁻¹;

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 237 (18), 236 (100), 235 (49), 130 (49), 106 (23), 102 (34), 44 (26); **elemental analysis**: calcd. for $C_{15}H_{12}N_2O$: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.71; found: C, 75.90; H, 5.33; N, 11.71; **m.p.**: 151.4 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-2-methoxybenzamide (5ja) [CAS-Nr: 183198-63-2]. Compound **5ja** was prepared following the general procedure B, starting from 2-methoxybenzoic acid (**1j**) (155 mg, 1.00 mmol). After purification **5ja** was isolated as a brown oil (221 mg, 92%). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.36 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.3, 157.4, 138.7, 132.8, 132.3, 128.6, 127.4, 127.2, 121.3, 121.3, 111.2, 55.9, 43.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395 (w), 3028 (w), 2942 (w), 1738 (w), 1643 (vs), 1599 (m), 1525 (vs), 1482 (vs), 1454 (s), 1293 (s), 1235 (vs), 1181 (m), 1105 (m), 1019 (s), 753 (vs), 697 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 248 (32), 247 (26), 246 (100), 245 (30), 139 (50), 111 (14), 106 (14); **elemental analysis**: calcd. for $C_{15}H_{15}NO_2$: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80; found: C, 74.59; H, 6.54; N, 6.05;.

Synthesis of *N*-benzyl-3-methoxybenzamide (5ka) [CAS-Nr: 82082-48-2]. Compound **5ka** was prepared following the general procedure B, starting from 3-methoxybenzoic acid (**1k**) (155 mg, 1.00 mmol). After purification **5ka** was isolated as a white solid (238 mg, 99%). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16-7.45 (m, 7H), 6.96 (td, J = 4.6, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (br. s., 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 167.2, 159.8, 138.1, 135.8, 129.5, 128.7, 127.8, 127.5, 118.7, 117.7, 112.3, 55.4, 44.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3305 (w), 3029 (w), 2938 (w), 2835 (w), 1738 (w), 1636 (m), 1581 (s), 1533 (s), 1485 (s), 1453 (m), 1427 (m), 1286 (s), 1238 (s), 1131 (w), 1038 (m), 995 (w), 875 (w), 777 (w), 750 (m), 725 (m), 689 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 242.0 (25), 241.0 (100), 135.8 (54), 134.9 (74), 108.0 (36), 107.0 (33), 77.1 (41); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{15}H_{15}NO_2$: 241.1107; found 241.1103 [M^+].

Synthesis of 3-dimethylamino-*N*-benzylbenzamide (5la) [CAS-Nr: 793730-46-8]. Compound **5la** was prepared following the general procedure B, starting from 3-(dimethylamino)benzoic acid (**1l**) (169 mg, 1.00 mmol). After purification **5la** was isolated as pale brown solid (222 mg, 87%). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.22-7.32 (m, 7H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (br. s., 1H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 168.1, 150.7, 138.3, 135.2, 129.1, 128.7, 127.8, 127.5, 115.3, 113.9, 111.4, 44.0, 40.5 ppm;

EXPERIMENTELLER TEIL

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3333 (w), 2919 (w), 2807 (w), 1637 (m), 1600 (m), 1572 (m), 1534 (vs), 1495 (vs), 1438 (m), 1364 (m), 1314 (m), 1291 (m), 1233 (m), 1187 (w), 1083 (w), 1063 (w), 1029 (w), 986 (w), 954 (w), 882 (w), 858 (w), 797 (w), 737 (vs), 689 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 254.2 (96), 149.0 (58), 148.2 (21), 121.2 (70), 120.2 (100), 91.1 (22), 77.1 (25); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: N, 11.01; C, 75.56; H, 7.13; found N, 10.95; C, 75.57; H, 7.09; **m.p.**: 135.8 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-bromobenzamide (5ma) [CAS-Nr: 80311-89-3]. Compound **5ma** was prepared following the general procedure B, starting from 4-bromobenzoic acid (**1m**) (205 mg, 1.00 mmol). After purification **5ma** was isolated as a white solid (270 mg, 93%). **¹H NMR** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 165.3, 139.4, 133.5, 131.3, 129.4, 128.2, 127.2, 126.7, 125.0, 42.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3307 (w), 3085 (w), 3059 (w), 3028 (w), 1739 (m), 1637 (s), 1588 (m), 1546 (vs), 1482 (m), 1450 (m), 1420 (m), 1361 (m), 1319 (s), 1256 (m), 1217 (m), 1151 (w), 1071 (m), 1010 (m), 902 (w), 846 (s), 820 (w), 758 (m), 730 (vs), 700 (vs), 669 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 291.1 (100), 290.2 (53), 289.3 (82), 288.5 (27), 185.2 (50), 183.2 (45), 106.3 (27); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}$: N, 4.83; C, 57.95; H, 4.71; found N, 4.83; C, 57.87; H, 4.46; **m.p.**: 169.9 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-terephthalamic acid methyl ester (5na) [CAS-Nr: 349491-81-2]. Compound **5na** was prepared following the general procedure B, starting from monomethyl terephthalate (**1n**) (180 mg, 1.00 mmol). After purification **5na** was isolated as a white solid (218 mg, 81%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.05-8.11 (m, 2H), 7.82-7.87 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 4H), 6.60 (br. s., 1H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.4, 166.3, 138.2, 137.8, 132.7, 129.8, 128.8, 128.0, 127.8, 127.0, 52.4, 44.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3298 (w), 2950 (w), 1713 (vs), 1640 (s), 1552 (s), 1495 (m), 1441 (m), 1362 (m), 1281 (vs), 1193 (m), 1151 (w), 1110 (s), 1054 (w), 1017 (m), 991 (w), 963 (w), 871 (m), 810 (w), 730 (m), 701 (vs), 666 (m) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 270.1 (17), 269.2 (100), 268.3 (38), 254.3 (13), 163.1 (58), 104.1 (15), 77.1 (15); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: N, 5.20; C, 71.36; H, 5.61; found N, 5.08; C, 71.41; H, 5.58; **m.p.**: 152.1 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-formylbenzamide (5oa) [CAS-Nr: 129242-08-6]. Compound **5oa** was prepared following the general procedure B, starting from 4-formylbenzoic acid (**1o**) (155 mg,

1.00 mmol) with 2.5 mmol of benzylamine. After purification **5oa** was isolated as a white solid (245 mg, 99%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80-7.96 (m, 4H), 7.23-7.37 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 4.54-4.66 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 191.5, 166.2, 139.5, 138.2, 137.7, 129.8, 128.9, 128.0, 127.8, 127.7, 44.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3308 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 1739 (vs), 1638 (w), 1547 (w), 1454 (w), 1366 (s), 1217 (s), 990 (w), 847 (w), 801 (w), 758 (w), 727 (w), 696 (w), 667 (w) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 240.1 (19), 239.1 (100), 238.2 (38), 133.0 (63), 105.0 (25), 76.9 (34), 51.0 (18); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₅H₁₃NO₂: 239.0946; found: 239.0945; **m.p.**: 109.1 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-(trifluoromethyl)benzamide (5pa) [CAS-Nr: 365274-70-0]. Compound **5pa** was prepared following the general procedure B, starting from 4-(trifluoromethyl)benzoic acid (**1p**) (194 mg, 1.00 mmol). After purification **5pa** was isolated as white solid (246 mg, 88%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (m, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (m, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 5H), 6.56 (br. s., 1H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.1, 137.7, 137.6, 133.3 (q, *J* = 32.7 Hz), 128.9, 127.9, 127.8, 127.4, 125.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.6 (q, *J* = 272.5 Hz), 44.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3323 (w), 3033 (w), 2970 (w), 1739 (m), 1642 (m), 1547 (s), 1497 (w), 1454 (w), 1421 (w), 1364 (m), 1309 (m), 1256 (m), 1230 (m), 1156 (s), 1121 (vs), 1068 (s), 1015 (m), 989 (m), 861 (s), 775 (m), 728 (s), 670 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 280.1 (22), 279.2 (100), 278.3 (42), 173.1 (61), 145.1 (27), 106.2 (15), 77.1 (12); **elemental analysis**: calcd. for C₁₅H₁₂F₃NO: N, 5.02; C, 64.51; H, 4.33; found N, 4.99; C, 64.40; H, 4.36; **m.p.**: 170.8 °C.

Synthesis of 6-oxo-6-(benzylamino)-hexanoic acid methyl ester (5qa) [CAS-Nr: 1094692-14-4]. Compound **5qa** was prepared following the general procedure B, starting from monomethyl adipate (**1q**) (163 mg, 1.00 mmol). After purification **5qa** was isolated as a white solid (245 mg, 98%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24-7.38 (m, 5H), 7.03 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.59-1.70 (m, 4H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 173.6, 172.5, 138.3, 128.2, 127.2, 126.9, 51.2, 42.9, 35.6, 33.3, 24.8, 24.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3290 (m), 3067 (w), 2953 (w), 1729 (vs), 1634 (vs), 1546 (s), 1464 (m), 1436 (m), 1379 (m), 1357 (m), 1268 (m), 1231 (m), 1176 (s), 1082 (w), 1034 (w), 1003 (w), 978 (w), 908 (w), 884 (w), 734 (m), 691 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 250.0 (16), 218.1

EXPERIMENTELLER TEIL

(12), 161.0 (11), 160.0 (10), 107.1 (11), 106.0 (100), 91.1 (31); **elemental analysis**: calcd. for $C_{14}H_{19}NO_3$: N, 5.62; C, 67.45; H, 7.68; found N, 5.80; C, 67.31; H, 7.47; **m.p.**: 47.1 °C.

Synthesis of ethyl *N*-benzylmalonamate (5ra) [CAS-Nr: 29689-63-2]. Compound **5ra** was prepared following the general procedure B, starting from monoethylmalonate (**1r**) (136 mg, 1.00 mmol). After purification **5ra** was isolated as a white solid (92 mg, 42%). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37 (br. s., 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 169.5, 164.9, 137.8, 128.7, 127.7, 127.5, 61.6, 43.5, 41.0, 14.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3290 (w), 2970 (w), 1737 (vs), 1651 (vs), 1541 (m), 1455 (m), 1368 (m), 1334 (m), 1217 (m), 1188 (m), 1154 (s), 1029 (m), 847 (w), 732 (m), 698 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 221.0 (13), 118.1 (15), 107.1 (13), 106.0 (100), 91.1 (33), 79.1 (14), 77.1 (11); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{12}H_{15}NO_3$: 221.1052; found 221.1054.

Synthesis of *N*-benzylpyridine-4-carboxamide (5sa) [CAS-Nr: 6320-63-4]. Compound **5sa** was prepared following the general procedure B, starting from isonicotinic acid (**1s**) (123 mg, 1.00 mmol). After purification **5sa** was isolated as a white solid (105 mg, 50%). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.36 (br. s., 1H), 8.67-8.82 (m, 2H), 7.75-7.90 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 164.7, 150.3, 141.2, 139.1, 128.4, 127.3, 126.9, 121.3, 42.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320 (w), 3029 (w), 1737 (w), 1645 (m), 1542 (s), 1489 (m), 1451 (m), 1422 (w), 1362 (w), 1315 (m), 1251 (m), 1217 (w), 1156 (w), 1066 (w), 1030 (w), 989 (w), 850 (m), 757 (m), 728 (s), 695 (s), 661 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 212.2 (100), 211.2 (33), 106.0 (49), 91.1 (22), 79.0 (24), 78.0 (40), 51.0 (32); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O$: 212.0950; found: 212.0852 [M^+]; **m.p.**: 91.6 °C.

Synthesis of 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-benzyl-2-propenamide (5ta) [CAS-Nr: 73080-05-4]. Compound **5ta** was prepared following the general procedure B, starting from (*E*)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)acrylic acid (**1t**) (194 mg, 1.00 mmol). After purification **5ta** was isolated as a white solid (221 mg, 79%). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.86 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.9, 149.1, 148.2, 141.1, 138.2, 129.1, 128.7, 127.9, 127.6, 123.9, 118.4, 108.5, 106.3, 101.4, 43.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3082 (w), 2970 (w), 2897 (w), 2784 (w), 1738 (m), 1655 (m), 1619 (s), 1560 (m),

1488 (s), 1445 (vs), 1375 (m), 1327 (m), 1249 (vs), 1218 (vs), 1103 (m), 1037 (s), 972 (s), 926 (m), 848 (m), 810 (s), 741 (vs), 681 (m) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 281.2 (24), 214.3 (20), 147.1 (17), 146.1 (69), 91.1 (100), 73.2 (31); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: N, 4.98; C, 72.58; H, 5.37; found N, 4.89; C, 72.38; H, 5.58; **m.p.**: 136.6 °C.

Synthesis of *N*-benzyl-4-phenylbutanamide (5ua) [CAS-Nr: 179923-27-4]. Compound **5ua** was prepared following the general procedure B, starting from 4-phenylbutyric acid (**1u**) (166 mg, 1.00 mmol). After purification **5ua** was isolated as a white solid (253 mg, 99%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.19-7.35 (m, 7H), 7.08-7.18 (m, 3H), 5.62 (br. s., 1H), 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.4, 141.4, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 126.0, 43.6, 35.9, 35.2, 27.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3285 (w), 3062 (w), 3023 (w), 2950 (w), 2921 (w), 2873 (w), 1642 (m), 1543 (m), 1495 (w), 1452 (m), 1414 (w), 1384 (w), 1268 (w), 1214 (m), 1077 (w), 1029 (w), 1002 (w), 904 (w), 740 (m), 694 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 253.1 (18), 149.1 (100), 148.3 (24), 106.1 (34), 91.1 (58), 65.1 (19), 40.0 (13); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$: N, 5.39; C, 80.60; H, 7.64; found N, 5.39; C, 80.40; H, 7.64; **m.p.**: 79.0 °C.

Synthesis of ethyl *N*-benzyl-3-phenylpropiolamide (5va) [CAS-Nr: 55330-55-7]. Compound **5va** was prepared following the general procedure B, starting from phenylpropionic acid (**1v**) (149 mg, 1.00 mmol). After purification **5va** was isolated as a white solid (170 mg, 72%) as a 9:1 mixture of rotameres A and B. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.49-7.65 (m, 2 H, rotamere A), 7.28-7.48 (m, 8 H, rotamere B), 6.20-6.48 (m, 1H), rotamere A+B), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H, rotamere A), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2 H, rotamere B) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = 153.3, 137.3, 132.6, 132.5, 130.4, 130.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 120.1, 85.1, 82.9, 47.4, 43.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270 (m), 3064 (w), 2218 (w), 1633 (vs), 1546 (s), 1488 (m), 1454 (w), 1423 (w), 1299 (m), 1226 (m), 1081 (w), 1028 (w), 996 (w), 919 (w), 881 (w), 761 (s), 723 (m), 679 (vs) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 235.1 (67), 234.2 (66), 129.1 (91), 73.0 (84), 40.0 (100); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$: N, 5.95; C, 81.68; H, 5.57; found N, 5.94; C, 81.38; H, 5.71; **m.p.**: 136.6 °C.

Synthesis of *N*-benzylfuran-2-carboxamide (5wa) [CAS-Nr: 10354-48-0]. Compound **5wa** was prepared following the general procedure B, starting from 2-furancarboxylic acid (**1w**) (114 mg, 1.00 mmol). After purification **5wa** was isolated as a white solid (201.0 mg, 99%). **¹H NMR**

EXPERIMENTELLER TEIL

(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.42 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 10H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 6.51 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 158.2, 147.9, 143.9, 138.0, 128.7, 127.9, 127.6, 114.4, 112.2, 43.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3283 (m), 3125 (w), 3062 (w), 3029 (w), 1737 (w), 1638 (s), 1571 (s), 1542 (vs), 1475 (m), 1455 (w), 1431 (m), 1372 (w), 1316 (s), 1249 (m), 1191 (m), 1144 (w), 1083 (w), 1037 (w), 991 (m), 924 (w), 885 (w), 838 (w), 735 (s), 698 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 202.1 (30), 201.1 (100), 106.1 (49), 95.0 (47), 91.1 (14), 79.1 (11), 77.1 (13); **elemental analysis**: calcd. for C₁₂H₁₁NO₂: N, 6.96; C, 71.63; H, 5.51; found N, 6.86; C, 71.44; H, 5.58; **m.p.**: 111.6 °C.

Synthesis of (9Z,12Z)-N-benzyl-octadeca-9,12-dienamide (5xa) [CAS-Nr: 18286-71-0]. Compound **5xa** was prepared following the general procedure B, starting from linoleic acid (**1x**) (312 mg, 1.00 mmol). After purification **5xa** was isolated as a yellow oil (370 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14-7.38 (m, 5H), 5.65 (br. s., 1H), 5.19-5.41 (m, 4H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.00 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.19-1.37 (m, 14H), 0.70-0.95 (m, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.9, 160.2, 138.4, 130.2, 130.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 43.6, 36.8, 31.5, 29.6, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 27.2, 25.7, 25.6, 22.6, 14.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925 (m), 2855 (w), 1737 (m), 1644 (m), 1544 (m), 1455 (m), 1365 (m), 1217 (m), 1080 (w), 1029 (w), 973 (w), 727 (m), 697 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 370 (1), 396 (4), 341 (98), 281 (52), 267 (23), 231 (18), 209 (23), 149 (22), 106 (8), 91 (23), 73 (100), 44 (55); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₂₅H₃₉NO: 396.3032; found: 396.3047 [M⁺].

Synthesis of (S,S)-N,N'-dibenzyltartramide (5ya) [CAS-Nr: 108321-43-3]. Compound **5ya** was prepared following the general procedure B, starting from L-(+)-tartaric acid (**1y**) (152 mg, 1.00 mmol) and 3 mmol of ethoxyacetylene and benzylamine. After purification **5ya** was isolated as a white solid (270 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 8H), 7.22 (dq, J = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27-4.42 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.2, 139.5, 128.1, 127.1, 126.6, 72.8, 41.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349 (m), 3310 (m), 3064 (w), 3034 (w), 2926 (w), 1738 (w), 1625 (m), 1541 (m), 1493 (m), 1455 (m), 1425 (m), 1361 (m), 1320 (m), 1279 (m), 1243 (m), 1217 (m), 1094 (m), 1066 (s), 1026 (m), 922 (w), 816 (w), 739 (vs), 693 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 240.1 (19), 239.1 (100),

238.2 (38), 133.0 (63), 105.0 (25), 76.9 (34), 51.0 (18); **elemental analysis**: calcd. for C₁₈H₂₀N₂O₄: N, 8.53; C, 65.84; H, 6.14; found N, 8.53; C, 65.66; H, 6.15; **m.p.**: 202.1 °C.

Synthesis of ethyl *N*-(2-benzylamino-2-oxoethyl)benzamide (5za) [CAS-Nr: 3392-91-4]. Compound **5za** was prepared following the general procedure B, starting from hippuric acid (**1z**) (183 mg, 1.00 mmol). After purification **5za** was isolated as a white solid (237 mg, 88%). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.21-7.34 (m, 4H), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 169.0, 166.5, 139.5, 134.0, 131.3, 128.3, 128.2, 127.4, 127.2, 126.7, 42.8, 42.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3286 (w), 3067 (w), 3032 (w), 2911 (w), 1737 (w), 1665 (m), 1637 (s), 1546 (vs), 1492 (m), 1454 (m), 1398 (w), 1366 (m), 1315 (m), 1243 (m), 1080 (w), 1010 (m), 987 (w), 870 (w), 802 (w), 745 (w), 688 cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 269 (7), 268 (13), 162 (59), 134 (57), 106 (54), 105 (100), 91 (38), 77 (68), 65 (11), 44 (17), 40 (27); **elemental analysis**: calcd. for C₁₆H₁₆N₂O₂: N, 10.44; C, 71.62; H, 6.01; found N, 10.43; C, 71.47; H, 6.01; **m.p.**: 162.1 °C.

Synthesis of (S)-(+)-*N*-benzylmandelamide (5aaa) [CAS-Nr: 82270-62-0]. Compound **5aaa** was prepared following the general procedure B, starting from (S)- α -hydroxybenzeneacetic acid (**1aa**) (155 mg, 1.00 mmol). After purification **5aaa** was isolated as a white solid (241 mg, 99%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.22-7.42 (m, 7H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.52 (br. s., 1H), 5.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 14.9, 5.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.0, 139.3, 137.6, 128.9, 128.7, 127.6, 127.6, 126.8, 74.2, 43.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3405 (w), 3176 (w), 1738 (w), 1648 (s), 1535 (m), 1493 (w), 1441 (w), 1340 (w), 1288 (w), 1238 (w), 1207 (w), 1095 (w), 1066 (m), 1029 (w), 923 (w), 852 (w), 757 (s), 736 (m), 704 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 241 (1), 207 (8), 107 (16), 106 (10), 91 (32), 79 (34), 65 (9), 51 (10), 40 (99); **elemental analysis**: calcd. for C₁₅H₁₅NO₂: N, 5.80; C, 74.67; H, 6.27; found N, 5.74; C, 74.45; H, 6.33; **m.p.**: 135.2 °C.

Synthesis of *N,N'*-dibenzyl-*L*-malamide (5aba) [CAS-Nr: 173654-52-9]. Compound **5aba** was prepared following the general procedure B, starting from *L*-(-)-malic acid (**1ab**) (134 mg, 1.00 mmol). After purification **5aba** was isolated as a white solid (189 mg, 61%). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.19-7.38 (m, 10H), 5.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.23-4.44 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.2, 139.5, 128.3, 127.1, 126.6, 72.8,

EXPERIMENTELLER TEIL

41.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2970 (w), 2929 (w), 1738 (m), 1649 (w), 1619 (m), 1528 (s), 1492 (m), 1455 (m), 1425 (m), 1362 (m), 1303 (m), 1277 (m), 1232 (m), 1079 (m), 1056 (m), 1020 (w), 884 (w), 738 (s), 695 (vs) cm^{-1} ; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 312.1474; found: 312.1489 [M^+]; **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: N, 8.97; C, 69.21; H, 6.45; found N, 8.77; C, 68.87; H, 6.65; **m.p.**: 155.7 °C.

Synthesis of *N*-cyclohexylbenzamide (5ab) [CAS-Nr: 1759-68-8]. Compound **5ab** was prepared following the general procedure A or C, starting from cyclohexylamine (**4b**) (150 mg, 133 μl , 1.50 mmol). After purification **5ab** was isolated as a white solid (A: 21 mg, 10%; C: 176 mg, 87%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.73-7.79 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 5.93-6.17 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.66 (dt, J = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.6, 135.1, 131.2, 128.4, 126.8, 48.6, 33.2, 25.5, 24.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3324 (w), 3072 (w), 2928 (m), 2851 (m), 1812 (w), 1627 (vs), 1577 (m), 1530 (vs), 1489 (m), 1446 (m), 1328 (s), 1291 (m), 1255 (m), 1152 (m), 1084 (m), 1030 (w), 971 (w), 924 (w), 891 (m), 846 (w), 804 (w), 721 (m), 692 (vs), 656 (s) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 204.0 (24), 203.0 (40), 122.0 (67), 105.0 (100), 79.1 (11), 77.1 (39), 51.0 (13); **elemental analysis**: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$: N, 6.89; C, 67.81; H, 8.43; found N, 6.78; C, 76.63; H, 8.40; **m.p.**: 149.2 °C.

Synthesis of *N*-ethylbenzamide (5ac) [CAS-Nr: 614-17-5]. Compound **5ac** was prepared following the general procedure A or C, starting from ethylamine (**4c**) (97 mg, 112 μl , 1.50 mmol). After purification **5ac** was isolated as a white solid (A: 51 mg, 34%; C: 130 mg, 87%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75-7.79 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 2H), 6.12 (br. s., 1H), 3.52 (qd, J = 7.2, 5.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = 134.8, 131.3, 128.5, 126.8, 34.9, 14.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3315 (w), 3081 (w), 2978 (w), 2935 (w), 1737 (w), 1634 (m), 1602 (w), 1545 (vs), 1487 (w), 1432 (w), 1310 (s), 1145 (m), 1088 (w), 1040 (w), 929 (w), 868 (m), 804 (w), 719 (m), 692 (vs), 658 (s) cm^{-1} ; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 150.0 (16), 148.9 (19), 148.1 (44), 105.0 (100), 77.1 (47), 51.0 (20), 50.0 (12); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: 148.0762; found: 148.0757 [M^+]; **m.p.**: 69.6 °C.

Synthesis of *N*-(*n*-butyl)benzamide (5ad) [CAS-Nr: 2782-40-3]. Compound **5ad** was prepared following the general procedure A or C, starting from *n*-butylamine (**4d**) (111 mg, 150 μl , 1.50 mmol). After purification **5ad** was isolated as a pale yellow oil (A: 48 mg, 27%; C: 138 mg,

78%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.74-7.79 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 3H), 6.15 (br. s., 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.36-1.48 (m, 2H), 0.97 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.5, 134.8, 131.3, 128.5, 126.8, 39.8, 31.7, 20.1, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3304 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2871 (w), 1635 (s), 1538 (s), 1490 (m), 1435 (w), 1306 (m), 1153 (w), 1075 (w), 1026 (w), 946 (w), 851 (w), 803 (w), 692 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 178.0 (13), 134.9 (12), 134.0 (17), 106.0 (8), 105.0 (100), 77.1 (31), 51.0 (13); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₅NO: 177.1154; found: 177.1152 [M⁺].

Synthesis of *N,N*-diethylbenzamide (5ae) [CAS-Nr: 1696-17-9]. Compound **5ae** was prepared following the general procedure C, starting from diethylamine (**4e**) (111 mg, 156 μl, 1.50 mmol). After purification **5ae** was isolated as a brown oil (53 mg, 30%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35-7.42 (m, 5H), 3.55 (br. s., 2H), 3.27 (br. s., 2H), 1.26 (br. s., 3H), 1.12 (br. s., 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.2, 137.1, 128.9, 128.2, 126.1, 43.1, 39.1, 14.1, 12.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2935 (w), 1717 (w), 1626 (s), 1426 (m), 1365 (m), 1286 (m), 1218 (m), 1096 (m), 1070 (w), 1027 (w), 943 (w), 872 (w), 784 (m), 704 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 177.0 (10), 176.1 (48), 106.0 (8), 105.0 (100), 77.1 (38), 51.0 (13), 50.0 (7); **elemental analysis**: calcd. for C₁₁H₁₅NO: N, 7.90; C, 74.54; H, 8.53; found N, 7.65; C, 74.24; H, 8.56; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₅NO: 177.1154; found: 177.1159 [M⁺].

Synthesis of *N*-phenylbenzamide (5af) [CAS-Nr: 93-98-1]. Compound **5af** was prepared following the general procedure C, starting from aniline (**4f**) (140 mg, 137 μl, 1.50 mmol). After purification **5af** was isolated as a white solid (35 mg, 18%). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.25 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.06-7.15 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 165.6, 139.2, 135.0, 131.5, 128.6, 128.4, 127.6, 123.7, 120.4 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3342 (w), 3052 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1747 (w), 1654 (m), 1599 (m), 1525 (s), 1490 (m), 1436 (s), 1320 (m), 1257 (m), 1178 (w), 1113 (w), 1075 (w), 1027 (m), 1001 (w), 978 (w), 909 (w), 885 (w), 791 (w), 747 (vs), 714 (s), 688 (vs), 650 (s) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 197.8 (12), 196.8 (83), 104.9 (100), 77.0 (56), 64.9 (10), 51.0 (17), 49.9 (11); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₃H₁₁NO: 197.0841; found: 197.0843 [M⁺]; **m.p.**: 160.0 °C.

Synthesis of benzamide (5ag) [CAS-Nr: 55-21-0]. Compound **5ag** was prepared following the general procedure C, starting from aqueous ammonia (**4g**) (25wt%, 210 mg, 232 μl, 1.50 mmol).

EXPERIMENTELLER TEIL

After purification **5ag** was isolated as a white solid (111 mg, 92%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.79-7.86 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 6.25 (br. s., 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.6, 133.3, 132.0, 128.6, 127.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3363 (m), 3164 (m), 3065 (w), 1739 (w), 1655 (s), 1623 (s), 1577 (s), 1448 (m), 1396 (s), 1298 (m), 1217 (m), 1180 (w), 1143 (m), 1122 (m), 1025 (w), 1001 (w), 925 (w), 769 (s), 683 (vs), 650 (s) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 100.0 (100), 99.0 (24), 98.0 (64), 70.1 (18), 44.1 (39), 42.1 (36), 41.1 (21); **elemental analysis**: calcd. for C₇H₇NO: N, 11.56; C, 69.41; H, 5.82; found N, 11.23; C, 69.50; H, 6.02; **m.p.**: 124.2 °C.

Synthesis of *N*-tert-butylbenzamide (5ah) [CAS-Nr: 5894-65-5]. Compound **5ah** was prepared following the general procedure C, starting from *tert*-butylamine (**4h**) (110 mg, 157 μl, 1.50 mmol). After purification **5ah** was isolated as a white solid (72 mg, 41%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.68-7.76 (m, 2H), 7.37-7.51 (m, 3H), 5.95 (br. s., 1H), 1.48 (s, 9H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.9, 135.9, 131.1, 128.5, 126.7, 51.6, 28.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3319 (w), 3064 (w), 2966 (w), 1739 (w), 1634 (s), 1530 (vs), 1491 (m), 1451 (m), 1392 (w), 1360 (m), 1311 (s), 1217 (s), 1079 (w), 1028 (w), 937 (w), 876 (w), 805 (w), 716 (s), 693 (vs), 668 (m), 650 (m) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 176.8 (10), 161.8 (28), 122.0 (10), 106.0 (8), 105.0 (100), 77.1 (30), 51.0 (12); **elemental analysis**: calcd. for C₁₁H₁₅NO: N, 7.90; C, 74.54; H, 8.53; found N, 7.65; C, 74.24; H, 8.56; **m.p.**: 132.9 °C.

Synthesis of 4-benzoylpiperidine (5ai) [CAS-Nr: 776-75-0]. Compound **5ai** was prepared following the general procedure C, starting from piperidine (**4i**) (129 mg, 1.50 mmol). After purification **5ai** was isolated as a white solid (173 mg, 92%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (s, 5H), 3.71 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 2H), 1.68 (br. s., 4H), 1.52 (br. s., 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.3, 136.5, 129.3, 128.4, 126.7, 48.7, 43.1, 26.5, 25.6, 24.6 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 2854 (w), 1623 (vs), 1428 (vs), 1273 (vs), 1109 (w), 1027 (w), 1002 (m), 955 (w), 883 (w), 853 (w), 786 (m), 730 (m), 706 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 190 (12), 188 (29), 105 (100), 77 (65), 51 (26), 50 (12), 44 (28); **elemental analysis**: calcd. for C₁₂H₁₅NO: N, 7.40; C, 76.16; H, 7.99; found N, 7.50; C, 75.80; H, 7.99; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₅NO: 189.1153; found: 189.1150 [M⁺]; **m.p.**: 50.0 °C.

Synthesis of 4-benzoylmorpholine (5aj) [CAS-Nr: 1468-28-6]. Compound **5aj** was prepared following the general procedure C, starting from morpholine (**4j**) (132 mg, 133 μl, 1.50 mmol).

After purification **5aj** was isolated as a white solid (133 mg, 70%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.48 (m, 5H), 3.36-3.93 (m, 8H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.4, 135.3, 129.9, 128.5, 127.0, 66.9, 48.2, 42.6 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2911 (w), 2858 (w), 1624 (s), 1577 (w), 1424 (s), 1298 (w), 1270 (s), 1147 (w), 1110 (s), 1064 (w), 1019 (m), 933 (m), 889 (w), 839 (m), 796 (m), 735 (m), 710 (vs) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 192.0 (20), 191.0 (12), 190.0 (43), 105.0 (100), 77.1 (45), 56.1 (12), 51.0 (21); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₁₂NO₂: 191.0946; found: 191.0934 [M⁺]; **m.p.**: 73.5 °C.

Synthesis of benzoylpyrrolidin-2-one (5ak) [CAS-Nr: 2399-66-8]. Compound **5ak** was prepared following the general procedure C, starting from 2-pyrrolidone (**4k**) (128 mg, 116 μ l, 1.50 mmol). After purification **5ak** was isolated as a brown solid (24 mg, 13%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58-7.66 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 3H), 3.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 174.6, 170.7, 134.3, 133.5, 131.9, 130.1, 128.9, 128.4, 127.7, 46.5, 33.3, 17.6 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2931 (w), 2900 (w), 1740 (s), 1661 (vs), 1600 (w), 1447 (w), 1363 (m), 1307 (vs), 1232 (s), 1190 (s), 1027 (m), 931 (w), 889 (w), 827 (w), 792 (m), 734 (s), 701 (vs), 655 (s) cm⁻¹; **MS** (EI, 70eV): m/z (%) = 188.9 (24), 188.1 (27), 106.0 (10), 105.0 (100), 77.1 (52), 51.0 (21), 50.0 (12); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₁NO₂: 189.0789; found: 189.0803 [M⁺]; **m.p.**: 85.2 °C.

Synthesis of *N*-carboxybenzoyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanine ethyl ester (5acl) [CAS-Nr: 5276-63-1]. Compound **5acl** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-L-phenylalanine (**4l**) (299 mg, 1.00 mmol) and L-phenylalanine ethyl ester hydrochloride (347 mg, 1.50 mmol). After purification **5acl** was isolated as a white solid (344 mg, 73%). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.36 (m, 45H), 4.93 (s, 5H), 4.44-4.51 (m, 3H), 4.23-4.33 (m, 3H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 5H), 2.91-3.08 (m, 8H), 2.70 (dd, J = 13.6, 11.0 Hz, 3H), 1.06-1.11 (m, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 171.8, 171.3, 155.8, 138.0, 137.0, 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 128.0, 127.7, 127.4, 127.4, 126.8, 126.6, 126.3, 65.2, 60.5, 55.8, 53.7, 37.4, 36.7, 26.4, 14.0, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3296 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2927 (w), 1728 (m), 1695 (m), 1649 (s), 1533 (m), 1495 (w), 1452 (w), 1370 (w), 1346 (w), 1285 (s), 1242 (s), 1183 (m), 1039 (m), 745 (m), 695 (vs), 669 (m) cm⁻¹; **elemental analysis**: calcd. for C₂₂H₂₆N₂O₆: N, 5.90; C, 70.87; H,

EXPERIMENTELLER TEIL

6.37; found N, 5.86; C, 70.78; H, 6.26; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{28}H_{30}N_2O_5$: 474.2154; found: 366.1660 [$M^+ - C_7H_7O$]; **m.p.**: 162.4 °C.

Synthesis of *N*-(*N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanyl)-*L*-serin ethyl ester (5acm**).** Compound **5acm** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanine (**1ac**) (299 mg, 1.00 mmol) and *L*-serine ethyl ester hydrochloride (**4m**) (257 mg, 1.50 mmol). After purification **5acm** was isolated as a white solid (223 mg, 54%). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-7.39 (m, 10H), 5.15 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.7, 11.4 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.0, 170.5, 155.9, 138.2, 137.0, 129.3, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.8, 126.2, 65.2, 61.2, 60.6, 55.9, 54.8, 37.5, 14.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (w), 2970 (w), 2940 (w), 1740 (s), 1695 (m), 1649 (s), 1535 (s), 1455 (w), 1375 (m), 1260 (s), 1206 (vs), 1125 (m), 1042 (s), 911 (w), 865 (w), 746 (s), 696 (vs) cm^{-1} ; **elemental analysis**: calcd. for $C_{22}H_{26}N_2O_6$: N, 6.76; C, 63.76; H, 6.32; found N, 6.68; C, 63.82; H, 6.32; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{22}H_{26}N_2O_6$: 396.1685; found: 369.1680 [$M^+ - H_2O$]; **m.p.**: 121.4 °C.

Synthesis of *N*-(*N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanyl)-glycine methyl ester (5cn**)** [CAS-Nr: 4818-07-9]. Compound **5cn** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanine (**1c**) (299 mg, 1.00 mmol) and glycine methyl ester hydrochloride (**4n**) (188 mg, 1.50 mmol). After purification **5cn** was isolated as a white solid (267 mg, 72%). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 9H), 4.89-4.97 (m, 2H), 4.30 (ddd, J = 10.9, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 17.3, 5.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 17.3, 5.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.8, 11.2 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.2, 170.3, 155.9, 138.2, 137.0, 129.2, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.3, 65.2, 56.0, 51.7, 40.6, 37.4 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (w), 3029 (w), 2970 (w), 2949 (w), 1740 (vs), 1691 (m), 1645 (s), 1539 (s), 1435 (w), 1373 (m), 1351 (m), 1311 (m), 1262 (s), 1218 (vs), 1142 (w), 1048 (m), 1007 (w), 909 (w), 847 (w), 741 (m), 700 (s), 677 (s) cm^{-1} ; **elemental analysis**: calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O_5$: N, 7.56; C, 64.85; H, 5.99; found N, 7.50; C, 64.55; H, 6.06; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O_5$: 370.1529; found: 262.0957 [$M^+ - C_7H_8O$]; **m.p.**: 116.6 °C.

Synthesis of *N*-(*N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanyl)-*L*-leucine ethyl ester (5aco**)** [CAS-Nr: 2953-42-6]. Compound **5aco** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanine (**1ac**) (299 mg, 1.00 mmol) and *L*-leucine ethyl ester hydrochloride (**4o**) (297 mg, 1.50 mmol). After purification **5aco** was isolated as a white solid (424 mg, 96%). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.38 (m, 10H), 4.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.03-4.14 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.8, 10.9 Hz, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.48-1.63 (m, 2H), 1.14-1.21 (m, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.4, 171.9, 155.8, 138.1, 137.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.3, 65.1, 60.4, 55.8, 50.5, 40.0, 39.9, 39.8, 39.6, 39.4, 39.2, 39.1, 37.4, 24.2, 22.8, 21.3, 14.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3306 (w), 2953 (w), 1728 (s), 1692 (s), 1652 (s), 1524 (s), 1454 (m), 1368 (m), 1282 (s), 1230 (s), 1207 (s), 1132 (m), 1038 (s), 1001 (m), 910 (w), 747 (s), 696 (vs), 656 (s) cm⁻¹; **elemental analysis**: calcd. for C₂₅H₃₂N₂O₅: N, 6.36; C, 68.16; H, 7.32; found N, 6.32; C, 67.71; H, 6.97; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₂₅H₃₂N₂O₅: 440.2311; found: 440.2322 [M⁺]; **m.p.**: 111. °C.

Synthesis of *N*-carboxybenzoyl-*L*-prolyl-*L*-phenylalanine ethyl ester (5adl**)** [CAS-Nr: 18532-06-4]. Compound **5adl** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-*L*-proline (**1ad**) (252 mg, 1.00 mmol) and *L*-phenylalanine ethyl ester hydrochloride (**4l**) (347 mg, 1.50 mmol). After purification **5adl** was isolated as a colorless oil (345 mg, 81%). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.28-8.42 (m, 1H), 7.10-7.41 (m, 10H), 5.06 (dd, *J* = 31.7, 12.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 70.1, 13.5 Hz, 2H), 4.38-4.54 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 32H), 2.84-3.07 (m, 2H), 1.98-2.14 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.07-1.07 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 3H) ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.2, 171.4, 154.0, 137.2, 137.0, 129.2, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.5, 127.0, 127.0, 126.8, 126.5, 126.4, 65.9, 65.7, 60.5, 60.4, 59.6, 59.2, 53.6, 53.3, 47.0, 46.4, 36.5, 31.0, 29.8, 26.3, 23.6, 22.8, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2978 (w), 1738 (m), 1675 (s), 1526 (w), 1498 (w), 1412 (s), 1353 (s), 1182 (s), 1115 (s), 1028 (m), 984 (w), 918 (w), 861 (w), 741 (m), 697 cm⁻¹; **elemental analysis**: calcd. for C₂₄H₂₈N₂O₅: N, 6.60; C, 67.91; H, 6.65; found N, 6.50; C, 67.56; H, 6.84; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₂₄H₂₈N₂O₅: 424.1998; found: 424.1991 [M⁺].

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of *N*-(*N*-carboxybenzoyl-L-methionyl)-L-phenylalanine ethyl ester (**5ael**).

Compound **5ael** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-L-methionine (**1ae**) (289 mg, 1.00 mmol) and L-phenylalanine ethyl ester hydrochloride (**4l**) (347 mg, 1.50 mmol). After purification **5ael** was isolated as a white solid (453 mg, 99%).

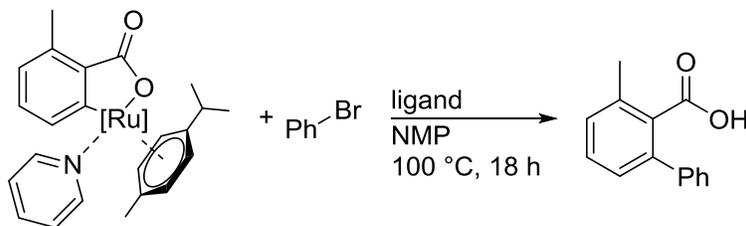
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.14-7.39 (m, 11H), 4.97-5.05 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.84-3.09 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 171.6, 171.3, 155.8, 137.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.3, 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 127.0, 126.5, 65.4, 60.6, 60.5, 53.6, 36.5, 31.8, 29.5, 26.4, 14.6, 13.9, ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3313 (w), 3033 (w), 2971 (w), 2917 (w), 1736 (s), 1688 (m), 1656 (s), 1528 (s), 1455 (w), 1387 (w), 1365 (w), 1283 (m), 1226 (s), 1183 (m), 1019 (m), 906 (w), 869 (w), 843 (w), 753 (s), 695 (vs) cm⁻¹; **elemental analysis**: calcd. for C₂₄H₃₀N₂O₅S: N, 6.11; C, 62.86; H, 6.59; found N, 6.05; C, 62.92, H, 6.52; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₂₄H₃₀N₂O₅S: 458.1875; found: 458.1879 [M⁺]; **m.p.**: 81.3 °C.

Synthesis of *N*-(*N*-carboxybenzoyl-L-glycyl)-L-phenylalanine ethyl ester (**5afl**) [CAS-Nr:

3956-78-3]. Compound **5afl** was prepared following the general procedure D, starting from *N*-carboxybenzoyl-L-glycin (**1af**) (211 mg, 1.00 mmol) and L-phenylalanine ethyl ester hydrochloride (**4l**) (347 mg, 1.50 mmol). After purification **5afl** was isolated as a brown slurry (301 mg, 82%). **¹H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.16-7.39 (m, 10H), 5.02 (s, 2H), 4.41-4.51 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 9H), 3.52-3.69 (m, 2H), 2.84-3.03 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 171.4, 169.2, 156.4, 137.0, 137.0, 129.1, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 126.6, 65.4, 60.5, 53.6, 43.1, 36.9, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3291 (w), 3063 (w), 1734 (m), 1693 (m), 1662 (s), 1532 (m), 1455 (m), 1375 (w), 1212 (s), 1157 (m), 1042 (m), 909 (w), 740 (s), 697 (vs), 650(m) cm⁻¹; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₂₁H₂₄N₂O₅: 384.1685; found: 384.1714 [M⁺]; **m.p.**: 87.0 °C.

6.4 Rutheniumkatalysierte *ortho*-Arylierung von Benzoesäuren

6.4.1 Mechanistic control experiments



#	Ligand / mol%	Yield / %
1	PEt ₃ ·HBF ₄ / 100	57
2	-	0

Reaction conditions: [Ru(2-Me-benzoato²⁻-C⁶,O¹)(*p*-cymene)(pyridine)] (0,1 mmol), phenyl bromide (0.1 mmol), NMP (3 ml), 100 °C, 18 h. GC yields after esterification with K₂CO₃ (2 eq.) and MeI (5 eq.) using *n*-tetradecane as the internal standard.

6.4.2 General procedures

General procedure A: coupling of aryl bromides. An oven-dried 20 ml vessel was charged with [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (12.2 mg, 0.02 mmol, 4 mol%), triethylphosphonium tetrafluoroborate (8.3 mg, 0.04 mmol, 8 mol%), K₂CO₃ (76 mg, 0.55 mmol, 1.10 eq.), and the benzoic acid **1** (0.50 mmol). After the vessel was flushed with 3 alternating vacuum and nitrogen purge cycles, NMP (3 ml) and the aryl bromide **2** (0.50 mmol) were added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 18 h. After the reaction was complete, the mixture was allowed to cool to RT. NMP (2 ml), K₂CO₃ (207 mg, 3 eq.) and MeI (156 μL, 5 eq.) were added and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT, ethyl acetate (20 ml) was added and the resulting mixture was washed with water, aqueous LiCl solution (20%) and brine (20 ml each). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane gradient) yielding the corresponding biaryl.

General procedure B: coupling of aryl chlorides. An oven-dried 20 ml vessel was charged with [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (12.2 mg, 0.02 mmol, 4 mol%), DL-pipecolinic acid (5.17 mg, 0.04 mmol, 8 mol%), K₂CO₃ (76.0 mg, 0.55 mmol, 1.10 eq.), and the corresponding carboxylic acid **1** (0.50 mmol, 1 eq.). After the vessel was flushed with 3 alternating vacuum and nitrogen purge

EXPERIMENTELLER TEIL

cycles, NMP (3 ml) and the corresponding aryl chloride **2'** (2.00 mmol, 4 eq.) were added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 18 h. After the reaction was completed, the mixture was allowed to cool to RT. NMP (2 ml), K₂CO₃ (207 mg, 3 eq.) and MeI (156 µl, 5 eq.) were added and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to RT, ethyl acetate (20 ml) was added and the resulting mixture was washed with water, aqueous LiCl solution (20%) and brine (20 ml each). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane gradient) yielding the corresponding biaryl.

General procedure C: one-pot *ortho*-C-H arylation and protodecarboxylation. An oven-dried 20 ml vessel was charged with [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (12.2 mg, 0.02 mmol, 4 mol%), PEt₃ HBF₄ (8.32 mg, 0.04 mmol, 8 mol%), K₂CO₃ (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.), Cu₂O (7.23 mg, 0.05 mmol, 10mol%) and the *ortho*-substituted benzoic acid (**1**) (0.50 mmol). After the vessel was flushed with 3 alternating vacuum and nitrogen purge cycles, NMP (3 ml) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 µl, 0.50 mmol) were added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 180 °C for 18 h. After the reaction was complete, the mixture was allowed to cool to RT, then ethyl acetate (20 ml) was added and the resulting mixture was washed with water, aqueous LiCl solution (20%) and brine (20 ml each). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane gradient) yielding the corresponding biaryl.

General procedure D: one-pot *ortho*-C-H arylation and protodecarboxylation. An oven-dried 20 ml vessel was charged with [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (12.2 mg, 0.02 mmol, 4 mol%), PEt₃ HBF₄ (8.32 mg, 0.04 mmol, 8 mol%), K₂CO₃ (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.), Cu₂O (7.23 mg, 0.05 mmol, 10mol%) and the *ortho*-substituted benzoic acid (**1**) (0.50 mmol). After the vessel was flushed with 3 alternating vacuum and nitrogen purge cycles, NMP (3 ml) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 µl, 0.50 mmol) were added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 180 °C for 18 h. After the reaction was complete, the mixture was allowed to cool to RT, then ethyl acetate (20 ml) was added and the resulting mixture was washed with water, aqueous LiCl solution (20%) and brine (20 ml each). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane gradient) yielding the corresponding biaryl.

6.4.3 Synthesis and characterization of the products

Synthesis of methyl 3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3aa) [CAS-Nr: 941320-77-0]: Compound **3aa** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 μ l, 0.50 mmol). **3aa** was isolated as colorless oil (105 mg, 93%).

Compound **3aa** was prepared following the general procedure B, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and chlorobenzene (**2a'**) (227 mg, 205 μ l, 2.00 mmol). **3aa** was isolated as colorless oil (85 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30–7.45 (m, 6H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.3, 140.9, 140.2, 135.5, 133.2, 129.5, 129.1, 128.3, 128.2, 127.4, 127.3, 51.9, 19.7 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3062, 2950, 1726, 1463, 1436, 1267, 1122, 1066 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 226 (100) [M⁺], 195 (90), 165 (22). The analytical data matched those reported in the literature.^[184]

Synthesis of methyl 4'-methoxy-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ab) [CAS-Nr: 1097018-19-3]: Compound **3ab** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 4-bromo-anisole (**2b**) (93.5 mg, 62.8 μ l, 0.50 mmol). **3ab** was isolated as colorless solid (105 mg, 82%); Compound **3ab** was prepared following the general procedure B, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 4-chloro-anisole (**2b'**) (291 mg, 251 μ l, 2.00 mmol). **3ab** was isolated as colorless solid (92 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28–7.37 (m, 3H), 7.17–7.23 (m, 2H), 6.91–6.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.5, 159.0, 139.6, 135.3, 133.3, 133.1, 129.3, 129.3, 128.7, 127.2, 113.7, 55.2, 51.9, 19.7 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2839, 1726, 1609, 1512, 1440, 1247, 1183 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 256 (100) [M⁺], 225 (62), 209 (15), 181 (9), 153 (8); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₆H₁₆O₃: 256.1099; found: 256.1091; m.p.: 69–70 °C. The analytical data matched those reported in the literature.^[184]

Synthesis of methyl 3,4'-dimethylbiphenyl-2-carboxylate (3ac) [CAS-Nr: 1097018-21-7]: Compound **3ac** was prepared following the general procedure B, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 4-chlorotoluene (**2c'**) (258 mg, 241 μ l, 2.00 mmol). **3ac** was isolated as colorless oil (66 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.38 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.5, 140.0, 137.9, 137.0, 135.3, 133.1, 129.4, 129.0, 128.9, 128.0, 127.2, 51.8, 21.2, 19.7 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2949, 1725, 1265, 1122, 1088, 1067, 783 cm⁻¹; MS (EI, 70

EXPERIMENTELLER TEIL

eV) m/z (%): 240 (100) [M⁺], 209 (55), 165 (17). The analytical data matched those reported in the literature.^[184]

Synthesis of methyl 4'-(acetylamino)-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ad) [CAS-Nr: 1809272-64-7]: Compound **3ad** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and *N*-(4-bromophenyl)acetamide (**2d**) (109 mg, 0.50 mmol). **3ad** was isolated as colorless solid (131 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (m, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.29–7.40 (m, 4H), 7.18–7.24 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.5, 168.3, 139.4, 137.3, 136.7, 135.4, 133.1, 129.5, 129.0, 128.8, 127.2, 120.0, 119.4, 51.9, 24.6, 19.7 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3322, 3275, 1679, 1532, 1456, 1320, 1288, 1257 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 283 (100) [M⁺], 252 (11), 241 (43), 235 (12), 209 (50); m.p.: 189 – 190 °C. The analytical data matched those reported in the literature.^[184]

Synthesis of 4'-Ethyl-2-methyl-3-methylbiphenyl-2,4'-dicarboxylate (3ae): Compound **3ae** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and ethyl 4-bromobenzoate (**2e**) (116 mg, 82.6 μl, 0.50 mmol). **3ae** was isolated as colorless oil (124 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 2H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.36–7.41 (m, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 4.41 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 169.9, 166.4, 145.5, 139.2, 135.8, 133.0, 129.8, 129.6 (2C), 129.4, 128.2, 127.1, 61.0, 51.9, 19.7, 14.3 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2982, 2951, 1714, 1461, 1438, 1269, 1180, 1103 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 298 (100) [M⁺], 266 (14), 253 (41), 239 (11), 195 (29), 165 (11); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₈H₁₈O₄: 298.1205; found: 298.1203.

Synthesis of methyl 4'-methoxy-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3af) [CAS-Nr: 1097018-19-3]: Compound **3af** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 4-bromophenol (**2f**) (87.4 mg, 0.5 mmol). **3af** was isolated as yellow oil (67 mg, 52%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28–7.37 (m, 2H), 7.17–7.23 (m, 2H), 6.92–6.96 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.40 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.5, 159.0, 139.6, 135.3, 133.3, 133.1, 129.3, 129.3, 128.7, 127.2, 113.7, 55.2, 51.8, 19.6 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2839, 1726, 1609, 1512, 1440, 1247, 1183 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 256 (100) [M⁺], 225 (62), 209 (15), 181 (9), 153 (8); m.p.: 69-70 °C. The analytical data matched those reported in the literature.^[184]

Synthesis of methyl 4'-benzoyl-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ag): Compound **3ag** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and (4-bromophenyl)(phenyl)methanone (**2g**) (135 mg, 0.50 mmol). **3ag** was isolated as colorless solid (134 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80–7.90 (m, 3H), 7.58–7.65 (m, 1H), 7.47–7.55 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 196.4, 170.0, 145.2, 139.1, 137.6, 136.4, 135.9, 133.0, 132.5, 130.3, 130.0, 129.9, 129.7, 128.4, 128.2, 127.2, 52.0, 19.8 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2949, 1721, 1655, 1599, 1400, 1315, 1124 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 330 (100) [M⁺], 315 (54), 299 (22), 253 (66), 195 (8), 165 (13), 105 (60); m.p.: 83–84 °C; HRMS (EI-TOF) calcd. for C₂₂H₁₈O₃: 330.1256; found: 330.1259.

Synthesis of methyl 4'-chloro-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ah) [CAS-Nr: 1809272-61-4]: Compound **3ah** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 4-chloro bromobenzene (**2h**) (95.7 mg, 58 μL, 0.50 mmol). **3ah** was isolated as colorless oil (80 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.40 (m, 3H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.16–7.21 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.0, 139.3, 138.8, 135.6, 133.5, 133.1, 129.5, 129.5, 129.4, 128.5, 127.1, 51.9, 19.7 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2948, 1725, 1494, 1459, 1395, 1265, 1121, 835 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 260 (88) [M⁺], 229 (100), 193 (22), 165 (20). The analytical data matched those reported in the literature.^[184]

Synthesis of methyl 3'-methoxy-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ai): Compound **3ai** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 3-bromo-anisole (**2i**) (95.4 mg, 64.5 μL, 0.50 mmol). **3ai** was isolated as colorless solid (111 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.21–7.26 (m, 2H), 6.87–6.99 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.3, 159.4, 142.2, 139.9, 135.4, 133.1, 129.4, 129.3, 129.2, 127.1, 120.6, 113.5, 113.3, 55.2, 51.9, 19.7 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2948, 2835, 1725, 1576, 1466, 1433, 1267, 1228 cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 256 (94) [M⁺], 224 (100), 182 (12), 153 (9); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₆H₁₆O₃: 256.1099; found: 256.1082.

Synthesis of methyl 3-methyl-3'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-carboxylate (3aj): Compound **3aj** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 1-bromo-3-(trifluoromethyl)benzene (**2j**) (114 mg, 70.6 μL,

EXPERIMENTELLER TEIL

0.50 mmol). **3aj** was isolated as colorless oil (105 mg, 71%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59–7.67 (m, 2H), 7.49–7.58 (m, 2H), 7.40 (t, J =7.7 Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 169.9, 141.7, 138.6, 135.9, 133.2, 131.6 (d, J_{C-F} =1.8 Hz), 130.7 (q, J_{C-F} =32.7 Hz), 129.9, 129.7, 128.8, 127.1, 125.1 (q, J_{C-F} =3.0 Hz), 124.1 (q, J_{C-F} =3.0 Hz), 123.8 (q, J_{C-F} =272.5 Hz), 51.9, 19.8 ppm; **¹⁹F NMR** (377 MHz, CDCl₃): δ = -62.59 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 1728, 1433, 1335, 1263, 1164, 1120, 1067 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 294 (68) [M⁺], 263 (100), 215 (8), 165 (13); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₆H₁₃F₃O₂: 294.0868; found: 294.0870.

Synthesis of methyl 3'-tert-butyl-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ak): Compound **3ak** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 1-bromo-3-tert-butylbenzene (**2k**) (107 mg, 85.2 μ l, 0.50 mmol). **3ak** was isolated as colorless oil (111 mg, 79%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30–7.46 (m, 4H), 7.17–7.28 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.4, 151.1, 140.6, 140.5, 135.4, 133.2, 129.4, 128.9, 128.1, 127.2, 125.4, 125.3, 124.2, 51.8, 34.7, 31.4, 19.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952, 2867, 1727, 1589, 1463, 1436, 1365, 1117 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 282 (67) [M⁺], 235 (100), 207 (16), 193 (42); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for: C₁₉H₂₂O₂: 282.1620; found: 282.1624.

Synthesis of methyl 3'-cyano-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3al): Compound **3al** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 3-cyanobromobenzene (**2l**) (91.0 mg, 0.50 mmol). **3al** was isolated as colorless oil (65 mg, 52%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62–7.68 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.29 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J =7.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 169.6, 142.2, 137.8, 136.0, 133.0, 132.7, 131.7, 131.0, 130.2, 129.7, 129.1, 127.0, 118.6, 112.5, 52.0, 19.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2949, 2231, 1726, 1591, 1460, 1436, 1120, 1068 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 251 (64) [M⁺], 220 (100), 190 (9), 165 (9); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₆H₁₃NO₂: 251.0946; found: 251.0950.

Synthesis of methyl 4'-methoxy-2',3-dimethylbiphenyl-2-carboxylate (3am): Compound **3am** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 1-bromo-4-methoxy-2-methylbenzene (**2m**) (104 mg, 114 μ l, 0.50 mmol). **3am** was isolated as yellow oil (54.0 mg, 40%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.01–7.08 (m, 2H), 6.79 (d, J =2.5 Hz, 1H), 6.72

(dd, $J=8.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 169.9, 158.8, 139.6, 137.5, 135.0, 134.2, 132.6, 130.2, 128.9, 128.7, 127.6, 115.2, 110.3, 55.1, 51.6, 20.4, 19.7$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2948, 2835, 1728, 1608, 1573, 1461, 1266, 1237$ cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 270 (100) [M^+], 238 (55), 223 (10), 195 (25), 152 (6); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 270.1256; found: 270.1257.

Synthesis of methyl 3',5'-dimethoxy-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3an) [CAS-Nr: 1261980-73-7]: Compound **3an** was prepared following the general procedure B, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 5-chloro-1,3-dimethoxybenzene (**2n'**) (356 mg, 2.00 mmol). **3an** was isolated as colorless oil (97 mg, 68%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38$ (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 6.48 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 174.9, 160.6, 142.5, 139.9, 135.3, 132.1, 129.7, 129.3, 127.2, 106.4, 100.1, 55.3, 19.7$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2962, 2937, 2838, 1695, 1584, 1456, 1421, 1204, 1153, 1063, 907, 727, 695$ cm^{-1} . The analytical data matched those reported in the literature.^[185]

Synthesis of methyl 3-phenylnaphthalene-2-carboxylate (3ao): Compound **3ao** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 1-bromonaphthalene (**2o**) (158 mg, 106 μl , 0.75 mmol). **3ao** was isolated as colorless oil (117 mg, 85%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82\text{--}7.92$ (m, 2H), 7.63–7.69 (m, 1H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.29–7.37 (m, 2H), 7.23–7.27 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 169.6, 138.7, 138.4, 135.7, 134.4, 133.4, 131.9, 129.4, 129.0, 128.4, 128.0, 127.8, 126.6, 126.2, 125.9, 125.7, 124.9, 51.5, 19.9$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3053, 2948, 1726, 1587, 1508, 1435, 1394, 1111$ cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 276 (100) [M^+], 245 (50), 202 (12), 107 (6); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 276.1150; found: 276.1138.

Synthesis of methyl 2'-(hydroxymethyl)-3-methylbiphenyl-2-carboxylate (3ap): Compound **3ap** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 3-bromobenzyl alcohol (**2p**) (95.4 mg, 0.50 mmol). **3ap** was isolated as colorless oil (66 mg, 52%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (dd, $J=7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 2H), 7.23–7.32 (m, 2H), 7.10 (ddd, $J=12.4, 7.6, 0.9$ Hz, 2H), 4.46–4.54 (m, 1H), 4.33–4.40 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 170.4, 139.2, 138.8, 138.6, 135.1, 133.7, 129.4, 129.2, 129.1, 129.1, 128.3, 127.2, 127.2, 63.1, 52.0, 19.7$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3420, 2949, 1727, 1589, 1438, 1110, 1066, 1012$ cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%):

EXPERIMENTELLER TEIL

239 (29) [$M^+ - OH$], 224 (100), 206.0 (60), 195 (59), 181 (38), 165 (25); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{16}H_{14}O_2$: 238.0994; found: 238.0998 [$M^+ - (H_2O)$].

Synthesis of methyl 2-methyl-6-(thiophen-2-yl)benzoate (3aq): Compound **3aq** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 2-bromothiophene (**2q**) (83.2 mg, 49.5 μ l, 0.50 mmol). **3aq** was isolated as orange oil (100 mg, 86%). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30–7.36 (m, 3H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.08–7.11 (m, 1H), 7.03–7.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 170.2, 141.9, 135.3, 133.3, 132.0, 129.5, 129.3, 127.5, 127.4, 125.9, 52.1, 19.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2948, 2920, 1727, 1589, 1432, 1266, 1119, 1072 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 232 (100) [M^+], 200 (70), 171 (12), 129 (6); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for: $C_{13}H_{11}O_2S$: 231.0480; found: 231.0490 [$M^+ - H$].

Synthesis of methyl 2-methyl-6-(thiophen-3-yl)benzoate (3ar): Compound **3ar** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and 3-bromothiophene (**2r**) (84 mg, 48.3 μ l, 0.50 mmol). **3ar** was isolated as orange oil (79.0 mg, 68%). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28–7.32 (m, 2H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.10–7.13 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 170.5, 140.9, 135.2, 134.3, 133.0, 129.4, 129.0, 127.9, 126.8, 125.6, 122.3, 52.0, 19.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2948, 1723, 1591, 1461, 1437, 1265, 1119, 1090 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 232 (100) [M^+], 200 (85), 171 (13), 129.(7); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{13}H_{12}O_2S$: 232.0558; found: 232.0564.

Synthesis of methyl 3-methoxybiphenyl-2-carboxylate (3ba) [CAS-Nr: 773134-32-0]: Compound **3ba** was prepared following the general procedure A, starting from 2-methoxybenzoic acid (**3b**) (76.8 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (119.0 mg, 79.8 μ l, 0.75 mmol). **3ba** was isolated as colorless solid (117 mg, 97%). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32–7.45 (m, 6H), 7.01 (dd, $J=7.7$, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.3$, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 168.5, 156.4, 141.2, 140.0, 130.5, 128.3, 128.2, 127.6, 123.0, 122.0, 109.8, 56.0, 52.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2839, 1730, 1570, 1462, 1257, 1128, 1108 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 242 (63) [M^+], 211 (100), 168 (12), 139 (8); **m.p.**: 84 – 85 °C. The analytical data matched those reported in the literature.^[185]

Synthesis of methyl 3-fluorobiphenyl-2-carboxylate (3ca) [CAS-Nr: 1528793-42-1]: Compound **3ca** was prepared following the general procedure A, starting from 2-fluorobenzoic

acid (**1c**) (119 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (119.0 mg, 79.8 μ l, 0.75 mmol). **3ca** was isolated as colorless oil (102 mg, 88%).

Compound **3ca** was prepared following the general procedure B, starting from 2-fluorobenzoic acid (**1c**) (119 mg, 0.50 mmol) and chlorobenzene (**2a'**) (227.0 mg, 205 μ l, 2 mmol). **3ca** was isolated as colorless oil (108 mg, 94%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.50 (m, 6H), 7.21 (dd, J =7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J =9.3, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 166.2, 159.7 (d, J =251.6 Hz), 142.5 (d, J =2.7 Hz), 139.3 (d, J =2.7 Hz), 131.2 (d, J =8.2 Hz), 128.5, 128.1, 127.9, 125.5 (d, J =2.7 Hz), 121.4 (d, J =16.3 Hz), 114.7, 114.5, 52.4 ppm; **¹⁹F NMR** (377 MHz, CDCl₃): δ = -115.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952, 1732, 1612, 1568, 1462, 1261, 1239, 1115 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 230 (79) [M⁺], 199 (100), 170 (16). The analytical data matched those reported in the literature.^[343]

Synthesis of methyl 3-acetylbiphenyl-2-carboxylate (3da) [CAS-Nr: 1097018-12-6]: Compound **3da** was prepared following the general procedure A, starting from 2-acetylbenzoic acid (**1d**) (82.9 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (119 mg, 80.0 μ l, 0.75 mmol). **3da** was isolated as yellow solid (79 mg, 62%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81–7.86 (m, 1H), 7.53–7.59 (m, 2H), 7.34–7.44 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 198.3, 169.7, 141.1, 135.9, 134.2, 132.9, 129.2, 128.5, 128.3, 127.9, 127.9, 52.3, 27.6 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952, 1727, 1677, 1578, 1454, 1428, 1193, 1125 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 254 (10) [M⁺], 239 (100), 207 (7), 179 (6), 152 (9); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₆H₁₄O₃: 254.0943; found: 254.0945; **m.p.**: 92–93 °C. The analytical data matched those reported in the literature.^[185]

Synthesis of methyl 3-acetamidobiphenyl-2-carboxylate (3ea): Compound **3ea** was prepared following the general procedure A, starting from *N*-acetylanthranilic acid (**1a**) (90.5 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (91.0 mg, 0.50 mmol). **3ea** was isolated as colorless solid (95 mg, 71%).

Compound **3ea** was prepared following the general procedure B, starting from *N*-acetylanthranilic acid (**1a**) (90.5 mg, 0.50 mmol) and chlorobenzene (**2a'**) (227 mg, 205 μ l, 2.00 mmol). **3ea** was isolated as colorless solid (78 mg, 58%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.32 (br. s., 1H), 8.39 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.31–7.43 (m, 3H), 7.24–7.30 (m, 3H), 7.10–7.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 169.9, 168.6, 143.0, 141.9, 137.8, 131.6, 128.2, 127.9, 127.2, 125.6, 120.5, 119.6, 51.9, 25.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3236, 3037,

EXPERIMENTELLER TEIL

2949, 1722, 1548, 1466, 1369, 1266 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 269 (62) [M^+], 227 (68), 195 (100), 168 (22), 139 (9); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 269.1052; found: 269.1063; **m.p.**: 162–163 $^{\circ}\text{C}$.

Synthesis of methyl 3-phenylnaphthalene-2-carboxylate (**3ia**) [CAS-Nr: 68376-11-4]:

Compound **3ia** was prepared following the general procedure A, starting from naphthalene-2-carboxylic acid (**1i**) (70.8 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (119.0 mg, 79.8 μl , 0.75 mmol). **3ia** was isolated as colorless oil (115 mg, 88%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.39–8.44 (m, 1H), 7.93–7.99 (m, 1H), 7.86–7.92 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52–7.65 (m, 2H), 7.34–7.49 (m, 5H), 3.67–3.76 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 169.0, 141.4, 138.8, 134.4, 131.5, 131.0, 129.7, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.8, 127.1, 126.7, 52.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055, 3020, 2948, 1717, 1491, 1441, 1276, 1214 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 262 (100) [M^+], 231 (49), 202 (14). The analytical data matched those reported in the literature.^[185]

Synthesis of methyl 4-methylbiphenyl-2-carboxylate (**3fa**) [CAS-Nr: 152620-33-2]:

Compound **3ga** was prepared following the general procedure A, starting from 3-methylbenzoic acid (**1f**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (119.0 mg, 79.8 μl , 0.75 mmol). **3fa** was isolated as colorless oil (96 mg, 85%).

Compound **3fa** was prepared following the general procedure B, starting from 3-methylbenzoic acid (**1f**) (68.8 mg, 0.50 mmol) and chlorobenzene (**2a'**) (227 mg, 205 μl , 0.75 mmol). **3fa** was isolated as colorless oil (67 mg, 59%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.27–7.44 (m, 7H), 3.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 169.4, 141.3, 139.6, 137.1, 130.7, 130.6, 130.3, 128.4, 128.0, 127.1, 51.9, 21.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2949, 1717, 1482, 1434, 1296, 1243, 1089 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 226 (100) [M^+], 195 (67), 165 (13). The analytical data matched those reported in the literature.^[185]

Synthesis of methyl 4-chlorobiphenyl-2-carboxylate (**3ga**) [CAS-Nr: 1092775-67-1]:

Compound **3ga** was prepared following the general procedure A, starting from 3-chlorobenzoic acid (**1g**) (79.1 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 μl , 0.50 mmol). **3ga** was isolated as colorless oil (93.3 mg, 76%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80–7.85 (m, 1H), 7.51 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 3H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 3.66 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 167.8, 140.9, 140.1, 133.2, 132.1, 132.0, 131.2, 129.7, 128.2, 128.1, 127.5, 52.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2950, 1721, 1472, 1396, 1142, 1107,

1009 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 246 (94) [M^+], 215 (100), 152 (40), 76 (11). The analytical data matched those reported in the literature.^[344]

Synthesis of methyl 3,5-dimethoxybiphenyl-2-carboxylate (3ja) [CAS-Nr: 131035-40-0]:

Compound **3ja** was prepared following the general procedure A, starting from 2,4-dimethoxybenzoic acid (**1j**) (92.9 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 μl , 0.50 mmol). **3ja** was isolated as purple oil (114 mg, 84%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30–7.43 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.4, 161.3, 158.1, 142.7, 140.5, 128.3, 128.0, 127.6, 116.0, 106.1, 97.5, 56.0, 55.5, 51.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2841, 1726, 1598, 1456, 1415, 1339, 12612 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 272 (71) [M^+], 241.2 (100). The analytical data matched those reported in the literature.^[345]

Synthesis of methyl 3-phenyl-1-benzothiophene-2-carboxylate (3ka) [CAS-Nr: 58878-44-7]:

Compound **3ka** was prepared following the general procedure A, starting from 1-benzothiophene-2-carboxylic acid (**1k**) (89.1 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (119 mg, 79.8 μl , 0.75 mmol). **3ka** was isolated as colorless solid (73 mg, 54%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.88–7.92 (m, 1H), 7.34–7.57 (m, 8H), 3.80 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 162.9, 144.2, 140.4, 134.5, 129.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.2, 125.3, 124.8, 122.5, 120.0, 52.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2943, 2845, 1700, 1516, 1440, 1291, 1177, 1155 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 268 (100) [M^+], 237 (72), 208 (7), 165 (15); **m.p.**: 65–66 $^\circ\text{C}$. The analytical data matched those reported in the literature.^[346]

Synthesis of methyl 7-phenylquinoline-6-carboxylate (3la): Compound **3la** was prepared

following the general procedure A, starting from 6-quinolinecarboxylic acid (**1l**) (89.3 mg, 0.50 mmol) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 μl , 0.50 mmol). **3la** was isolated as orange oil (53 mg, 40%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.03 (dd, $J=4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25–8.29 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39–7.50 (m, 6H), 3.71 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.6, 152.6, 148.8, 142.5, 140.6, 136.6, 131.1, 130.7, 130.1, 128.4, 128.2, 127.5, 126.5, 121.8, 52.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2948, 1720, 1623, 1456, 1430, 1342, 1268, 1200 cm^{-1} ; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 263 (100) [M^+], 232 (86), 204 (14), 176 (9).; **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 263.0936; found: 263.0941.

Synthesis of methyl 2-phenylnaphthalene-1-carboxylate (3ha) [CAS-Nr: 109251-89-0]:

Compound **3ha** was prepared following the general procedure B, starting from naphthalene-1-

EXPERIMENTELLER TEIL

carboxylic acid (**1h**) (87.8 mg, 0.50 mmol) and chlorobenzene (**2a'**) (227 mg, 205 μ l, 2.00 mmol). **3ha** was isolated as colorless solid (120 mg, 92%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.89–7.94 (m, 1H), 7.37–7.63 (m, 8H), 3.71 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.0, 140.9, 138.0, 132.3, 130.0, 129.9, 128.5, 128.4, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 126.3, 125.0, 52.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3051, 2997, 2946, 1716, 1427, 1371, 1341, 1036 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 262 (100) [M⁺], 231 (85), 202 (15); **m.p.**: 75–76 °C. The analytical data matched those reported in the literature.^[185]

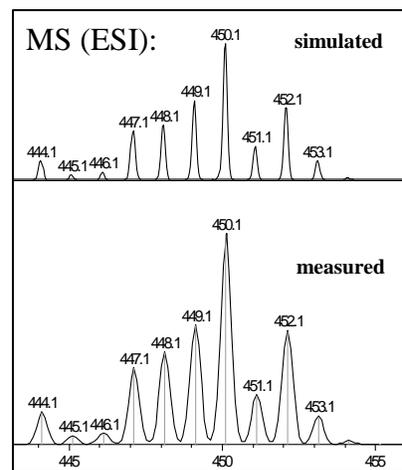
Synthesis of 3-methyl-1,1'-biphenyl (4aa) [CAS-Nr: 643-93-6]: Compound **4aa** was prepared following the general procedure C, starting from 2-methylbenzoic acid (**1a**) (68.8 mg, 0.50 mmol). **4aa** was isolated as colorless oil (45 mg, 54%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58–7.65 (m, 2H), 7.39–7.49 (m, 4H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.19 (d, J =7.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 141.3, 141.2, 138.3, 128.7, 128.6, 128.0, 127.2, 127.1, 124.2, 21.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3031, 2916, 1601, 1481, 791, 752, 698 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 168 (100) [M⁺], 165 (19), 153 (15), 152 (18). The analytical data matched those reported in the literature.^[347]

Synthesis of 3-fluoro-1,1'-biphenyl (4ca) [CAS-Nr: 2367-22-8]: Compound **4ca** was prepared following the general procedure C, starting from 2-fluorobenzoic acid (**1c**) (70.8 mg, 0.50 mmol). **4ca** was isolated as colorless oil (61 mg, 71%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58–7.65 (m, 2H), 7.40–7.49 (m, 5H), 7.32–7.39 (m, 2H), 7.19 (d, J =7.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 113.89 (d, J =1.82 Hz), 114.12, 122.75 (d, J =2.73 Hz), 127.08 (2C), 127.82, 128.86 (2C), 130.18 (d, J =8.18 Hz), 139.92 (d, J =2.73 Hz), 143.49 (d, J =7.27 Hz), 164.39 (d, J =246.14 Hz) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -113.16 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3065, 3035, 1576, 1474, 1422, 1260, 1186, 1158, 1076, 877, 788, 755, 695 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) m/z (%): 172 (100) [M⁺], 154 (4), 98 (6), 85 (12), 74 (11). The analytical data matched those reported in the literature.^[348]

Synthesis of 3'-fluoro-1,1':2',1''-terphenyl (5ca): An oven-dried 20 ml vessel was charged with [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (12.2 mg, 0.02 mmol, 4 mol%), PEt₃ HBF₄ (8.32 mg, 0.04 mmol, 8 mol%), K₂CO₃ (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.), and 2-fluorobenzoic acid (**1c**) (70.8 mg, 0.50 mmol). After the vessel was flushed with 3 alternating vacuum and nitrogen purge cycles, NMP (3 ml) and bromobenzene (**2a**) (79.3 mg, 53.2 μ l, 0.50 mmol) were added *via* syringe. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 18 h. After the reaction time, the mixture was allowed to cool to RT, then

a stock solution of Pd(acac)₂ (7.62 mg, 25.0 μmol, 5 mol%) and XPhos (12.0 mg, 25.0 μmol, 5 mol%) in NMP (1 ml), a slurry of Cu₂O (7.16 mg, 0.05 mmol, 10mol%) in NMP (0.5 ml) and bromobenzene (64.0 μl, 0.6 mmol, 1.20 eq.) were added *via* syringe. The vessel was heated at 180 °C for 6 h, then allowed to cool to RT. Ethyl acetate (20 ml) was added and the resulting mixture was washed with water, aqueous LiCl solution (20%) and brine (20 ml each). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane isocratic) yielding **5ca** as colorless oil (68 mg, 55%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.97–7.35 (m, 13H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 160.0 (d, *J*=246.1 Hz), 143.3 (d, *J*=2.7 Hz), 140.2 (d, *J*=2.7 Hz), 134.2, 130.9 (d, *J*=1.9 Hz), 129.8, 128.6 (d, *J*=9.1 Hz), 128.2 (d, *J*=15.4 Hz), 127.8, 127.8, 127.1, 126.7, 126.0 (d, *J*=3.5 Hz), 114.6 (d, *J*=23.6 Hz) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -115 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3053, 3021, 2916, 1601, 1487, 792, 752, 698 cm⁻¹; **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 248 (100) [M⁺], 228 (5).

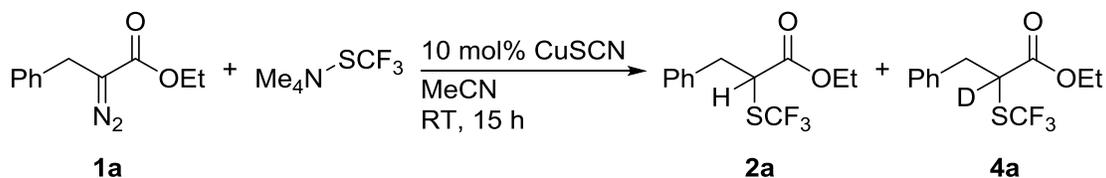
Synthesis of [Ru(2-Me-benzoato²⁻-C⁶,O¹)(*p*-cymene)(pyridine)]. Compound **6a** was synthesized following the literature reported procedure,^[349] starting from potassium 2-methyl benzoate (**1a**) (261 mg, 1.50 mmol), [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ (312 mg, 0.50 mmol), pyridine (79.0 mg, 8.1 μL, 1.00 mmol) and trimethylamine (715 mg, 983 μl, 7.00 mmol). **6a** was isolated as a red wax (82 mg, 37%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54–8.60 (m, 2H), 7.86–7.91 (m, 1H), 7.46 (tt, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.99–7.04 (m, 2H), 6.73 (dd, *J*=6.9, 0.6 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=5.8, 1.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J*=6.0, 0.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J*=5.9, 1.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J*=5.8, 1.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (quint, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.70 (s, 1H), 0.99 (dd, *J*=6.8, 1.5 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 181.3, 177.5, 153.6, 140.0, 136.6, 135.5, 134.5, 129.6, 126.6, 124.3, 101.8, 97.9, 87.9, 87.2, 84.3, 80.2, 30.7, 22.6, 22.2, 19.9, 17.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3050, 2965, 2926, 2872, 1600, 1468, 1443, 1213, 1091, 1008, 907, 759, 692 cm⁻¹.



EXPERIMENTELLER TEIL

6.5 Trifluoromethylthiolierung und –selenolierung von α -Diazoestern

6.5.1 Mechanistic control experiments



#	Changed conditions	Yield 2a / %	Yield 4a / %
1	Molecular sieves	61	-
2	1 eq. H_2O	60	-
3	44 eq. H_2O	14	-
4	1 eq. D_2O	11	43
5	$\text{MeCN-}d_3$ as solvent	81	-
6	Addition of MeOD after 15 h	99	-
7	Addition of D_2O after 15 h	99	-
8	1.5 eq. TEMPO	trace	-
9	1.5 eq. <i>p</i> -benzoquinone	trace	-

Reaction conditions: addition of α -diazoester **1a** (0.5 mmol) in MeCN (1 ml) to $\text{Me}_4\text{N}^+\text{SCF}_3^-$ (1.5 eq.) and CuSCN (0.05 mmol) in MeCN , RT , 15 h. Yields were determined by ^{19}F -NMR using trifluoroethanol as internal standard. Deuteration grade was determined by GC-MS.

6.5.2 General procedures

Synthesis of $\text{Me}_4\text{N}^+\text{SCF}_3^-$ [CAS-Nr: 515823-30-0]. Elemental sulfur (1.80 g, 6.64 mmol) was dissolved in THF (300 mL) at room temperature. TMSCF_3 (10.1 ml, 63.7 mmol) was added and the reaction mixture was cooled to -60°C and afterwards Me_4NF (5.00 g, 53.1 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was kept at -60°C for 30 min and then allowed to warm to room temperature overnight. The resulting solid was filtered and washed with diethylether to give the desired product $\text{Me}_4\text{N}^+\text{SCF}_3^-$ as a white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 3.12 \text{ ppm}$ (s, 12H); $^{19}\text{F NMR}$ (375 MHz, CD_3CN): $\delta = -6.5 \text{ ppm}$; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3CN): $\delta = 145.1 \text{ ppm}$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 293.4 \text{ Hz}$), 56.0 ppm (4 C). The analytical data matched those reported in the literature for $\text{Me}_4\text{N}^+\text{SCF}_3^-$.^[350]

Synthesis of red selenium [CAS-Nr: 7782-49-2]. Grey selenium (3.40 g, 43.1 mmol) was added to conc. sulfuric acid (180 ml) and the reaction mixture was stirred at 180 °C for 6 h. The solution was filtered onto ice (400 ml) and the resulting solution left to recrystallize at 4 °C overnight. The mixture was then filtered and the obtained red solid was washed with cold water (3 x 50 ml) and acetone (3 x 50 ml). The resulting red powder was then dried under reduced pressure to yield Se₈. The analytical data matched those reported in the literature for red selenium.^[351]

Synthesis of Me₄NSeCF₃. TMSCF₃ (1.72 ml, 10.8 mmol) was added to activated molecular sieves (100 g) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (200 ml). The reaction mixture was stirred at -60 °C for 15 min, then red Se₈ (711 mg, 1.13 mmol) was added and the reaction mixture was stirred another 15 min. Then, Me₄NF (600 mg, 6.38 mmol) was added and the resulting mixture stirred for 1 h at -58 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 h in darkness. The suspension was filtered through a plug of celite and the remaining black solid was washed with anhydrous 1,2-dimethoxyethane (2 x 20 ml). The residue was then extracted with acetonitrile (3 x 50 ml). Then, the solvent was evaporated and the crude product was dissolved in acetonitrile (20 ml) and THF (200 ml) was added. The resulting solid was filtered, washed with THF and dried to yield Me₄NSeCF₃ as white solid. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ = 3.50 ppm (s, 12H); ¹⁹F NMR (375 MHz, acetone-d₆): δ = -6.5 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, acetone-d₆): δ = 133.1 (q, ¹J(C,F) = 323.3 Hz), 56.1 ppm (4 C). The analytical data matched those reported in the literature for Me₄NSeCF₃.^[351]

General remarks on the synthesis of α-diazo esters: Hydrochloride salts were extracted prior to use with NEt₃ (5 equiv.), water and ethyl acetate. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

Note: In many cases, the quaternary carbon bearing the diazo function and the quaternary carbon bearing the ester function could not be observed by NMR spectroscopy. Moreover, the diazo function decomposed during the ionization process of the HRMS; only [M⁺-(N₂)] fragments were detected. Nevertheless, the authenticity of the samples was confirmed by their bright yellow color, the characteristic IR-band at 2070-2100 cm⁻¹ and by ¹H NMR according to literature procedures.

General procedure A: α-diazo esters via the ethyl acetoacetate route.^[239] To a suspension of NaH (720 mg, 30.0 mmol; 60% dispersion in mineral oil) in THF (15 ml) at 0 °C, a solution of ethyl acetoacetate (3.80 ml, 3.90 g, 30.0 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise under

EXPERIMENTELLER TEIL

vigorous stirring. After warming to room temperature, a solution of the corresponding benzyl halide (20.0 mmol) in THF (10 ml) was added and the resulting solution refluxed for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution (30 ml) and extracted with EtOAc (3×20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , the solvent removed under reduced pressure and – if necessary – the residue purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient).

The obtained material was then dissolved with tosyl azide (1.2 equiv.) in MeCN (40 ml). To this, a solution of NEt_3 (1.5 equiv.) in MeCN (10 ml) was added in one portion, and the resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature. Then, a solution of LiOH (5 equiv.) in water (20 ml) was added, and the resulting mixture was stirred for 12 h. The mixture was extracted with Et_2O (3×30 ml), the combined organic layers washed with brine (30 ml) and dried over MgSO_4 . After concentrating the mixture under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient).

General procedure B: α -diazo esters via the amino acid route. A solution of the amino acid ester (10.0 mmol), isoamyl nitrite (12.0 mmol) and acetic acid (1.00 mmol) in chloroform (80 ml) was refluxed for 3 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (100 ml) and washed with saturated NaHCO_3 solution (3×40 ml). The organic layer was dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and – if necessary – the residue purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient).

General procedure C: α -diazo esters via the bromoacetyl bromide route. To a suspension of NaHCO_3 (30.0 mmol) and the benzyl alcohol (10.0 mmol) in MeCN (60 ml) cooled to 0°C , a solution of bromoacetyl bromide (14.0 mmol) in MeCN (10 ml) was added dropwise over a period of 10 min. After 1 h of stirring at room temperature, water (100 ml) was added and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2×100 ml). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In most cases, the material obtained was directly used in the next step. If necessary, the crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane/ethyl acetate gradient).

The obtained material was added to a solution of *N,N'*-ditosyl hydrazine (1.50 equiv.) in THF (70 ml) and cooled to 0°C . To this mixture, a solution of DBU (4.00 equiv.) in THF (10 ml) was added dropwise over a period of 5 min. After stirring for 30 min at room temperature, the mixture

was diluted with Et₂O (100 ml) and washed with saturated NaHCO₃ solution (70 ml). The organic layer is dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. If necessary, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient).

General procedure for the synthesis of trifluoromethyl thioethers. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with CuSCN (12.0 mg, 0.10 mmol), Me₄NSCF₃ (262 mg, 1.50 mmol) and MeCN (2 ml). Then the α -diazo ester **1a-ag** (1.00 mmol) in MeCN (2 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (20 ml). The organic solution was washed with water (2 \times 10 ml) and brine (10 ml). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated (700 mbar, 40 °C). The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient), yielding the trifluoromethyl thioethers **2a-ag**. The yields of a few compounds were determined by ¹⁹F NMR, and their identity confirmed by mass spectroscopy.

General procedure for the synthesis of trifluoromethyl selenoethers. An oven-dried headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with CuSCN (12.0 mg, 0.10 mmol), Me₄NSeCF₃ (333 mg, 1.50 mmol) and MeCN (2 ml). Then the α -diazo ester **1a-z** (1.00 mmol) in MeCN (2 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (20 ml). The organic solution was washed with water (2 \times 10 ml) and brine (10 ml). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated (700 mbar, 40 °C). The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient), yielding the trifluoromethyl selenoethers **3a-z**.

6.5.3 Synthesis and characterization of the starting materials

Synthesis of 2-diazo-3-phenylpropanoic acid ethyl ester (1a) [CAS-Nr: 15626-54-7]. Compound **1a** was prepared following the general procedure B, starting from L-phenylalanine ethyl ester. After purification, **1a** was isolated as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22-7.39 (m, 5H), 4.26 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.29 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.2, 128.7 (2 C), 128.3 (2 C), 127.0, 29.3, 22.6, 14.4 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2081, 1684, 1496, 1455, 1370, 1331, 1300, 1265, 1173, 1101, 1020, 866, 737, 698 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 176 [*M*⁺-(N₂)] (55), 148 (22), 131 (100), 103 (67); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₂O₂: 176.0837; found: 176.0842 [*M*⁺-(N₂)].

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of 2-diazo-3-phenylpropanoic acid benzyl ester (1b) [CAS-Nr: 126191-07-9]. Compound **1b** was prepared following the general procedure B, starting from L-phenylalanine benzyl ester. After purification, **1b** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16-7.43 (m, 10H), 5.23 (s, 2H), 3.64 (s, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.1, 136.0, 128.8 (2 C), 128.5, 128.3, 128.2, 128.0 (2 C), 127.1, 66.5, 41.7, 29.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2957, 2082, 1685, 1497, 1455, 1382, 1334, 1296, 1263, 1172, 1097, 965, 911, 734, 695 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 238 [*M*⁺-(N₂)] (5), 191 (100), 177 (20), 146 (30), 131 (37), 91 (46); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₆H₁₄O₂: 238.0994; found: 238.0978 [*M*⁺-(N₂)].

Synthesis of 2-diazopropanoic acid ethyl ester (1c) [CAS-Nr: 6111-99-5]. Compound **1c** was prepared analogously to the general procedure C, starting from DL-2-bromopropanoic acid ethyl ester. After purification, **1c** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.05 (q, ³*J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.3, 62.2, 21.7, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2873, 2078, 1689, 1370, 1321, 1219, 1135, 1073, 861, 740, 652 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazopropanoic acid benzyl ester (1d) [CAS-Nr: 55895-92-6]. Compound **1d** was prepared following the general procedure B, starting from L-alanine benzyl ester. After purification, **1d** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.32 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 136.1, 128.5, 128.2 (2 C), 128.0 (2 C), 66.3, 8.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2918, 2876, 2075, 1683, 1384, 1303, 1117, 730, 695 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 162 [*M*⁺-(N₂)] (69), 117 (71), 107 (29), 91 (100), 77 (34); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₁₀O₂: 162.0681; found: 162.0689 [*M*⁺-(N₂)].

Synthesis of 2-diazoacetic acid ethyl ester (1e) [CAS-Nr: 623-73-4]. Compound **1e** was prepared analogously to the general procedure C, starting from bromoacetic acid ethyl ester. After purification, **1e** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.74 (s, 1H), 4.14 (q, ³*J* = 7.3 Hz, 2H), 1.20 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 162.5, 61.1, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2873, 2079, 1689, 1371, 1321, 1219, 1135, 1071, 1019, 670, 650 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazoacetic acid benzyl ester (1f) [CAS-Nr: 52267-51-3]. Compound **1f** was prepared following the general procedure B, starting from glycine benzyl ester. After purification,

1f was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{-}7.43$ (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.81 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8, 128.6$ (2 C), 128.3 (2 C), 128.2, 66.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2874, 2077, 1683, 1498, 1303, 1116, 987, 910, 731, 696\text{ cm}^{-1}$.

Synthesis of 2-diazo-4-methylpentanoic acid benzyl ester (1g) [CAS-Nr: 54684-79-6]. Compound **1g** was prepared following the general procedure B, starting from L-leucine benzyl ester. After purification, **1g** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{-}7.42$ (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.20 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 0.97 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.2, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 72.1, 32.2, 28.0, 21.8$ (2 C) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2959, 2871, 2077, 1687, 1456, 1382, 1320, 1217, 1129, 1066, 735, 695\text{ cm}^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 204 [$M^+-(N_2)$] (4), 161 (32), 148 (23), 107 (5), 97 (77), 91 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 204.1150; found: 204.1146 [$M^+-(N_2)$].

Synthesis of (3S)-2-diazo-3-methylpentanoic acid benzyl ester (1h) [CAS-Nr: 1160845-75-9]. Compound **1h** was prepared following the general procedure B, starting from L-isoleucine benzyl ester. After purification, **1h** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{-}7.40$ (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.51-2.58 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.15 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.2, 128.5$ (2 C), 128.1, 127.9 (2 C), 66.2, 29.9, 27.8, 18.1, 11.6 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2965, 2932, 2876, 2077, 1687, 1381, 1353, 1280, 1238, 1142, 1070, 738, 695\text{ cm}^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 204 [$M^+-(N_2)$] (3), 113 (22), 97 (49), 91 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 204.1150; found: 204.1146 [$M^+-(N_2)$].

Synthesis of 2-diazo-3-hydroxypropanoic acid ethyl ester (1i) [CAS-Nr: 81077-09-0]. Compound **1i** was prepared following the general procedure B, starting from L-serine ethyl ester. After purification, **1i** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.50$ (br. s, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 1.18-1.37 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 61.2, 41.6, 14.4$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3410, 2957, 2872, 2096, 1741, 1692, 1373, 1294, 1198, 1126, 1051, 1023, 744\text{ cm}^{-1}$.

Synthesis of 2-diazo-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid methyl ester (1j) [CAS-Nr: 35047-20-2]. Compound **1j** was prepared following the general procedure B, starting from L-tyrosine methyl ester. After purification, **1j** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.59$ (br. s, 1H), 7.97 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^3J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $^3J = 8.5$ Hz,

EXPERIMENTELLER TEIL

1H)), 6.77-7.07 (m, 1H)), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 137.7, 133.3, 129.8, 124.1, 120.6, 115.3, 52.2, 38.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3377, 2956, 2080, 1655, 1613, 1514, 1437, 1193, 1169, 1114, 834, 736 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 178 [M^+ -(N_2)] (75), 147 (100), 119 (27); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 178.0630; found: 178.0618 [M^+ -(N_2)].

Synthesis of 2-diazo-4-(methylthio)butanoic acid ethyl ester (**1k**) [CAS-Nr: 1251853-51-6].

Compound **1k** was prepared following the general procedure B, starting from L-methionine ethyl ester. After purification, **1k** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.22 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 3H), 1.27 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 60.8, 32.8, 23.8, 15.3, 14.4 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2918, 2079, 1680, 1370, 1332, 1302, 1280, 1155, 1099, 1024, 958, 869, 737 cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-1,4-butanedioic acid dibenzyl ester (**1l**) [CAS-Nr: 1979189-38-2].

Compound **1l** was prepared following the general procedure B, starting from L-aspartic acid dibenzyl ester. After purification, **1l** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.33 (m, 10H), 5.23 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.40 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 169.4 (2 C), 135.8, 135.2, 128.6 (2 C), 128.5 (2 C), 128.5, 128.3 (2 C), 128.3, 128.1, 67.3 (2 C), 26.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2984, 2092, 1738, 1686, 1498, 1456, 1381, 1304, 1170, 1105, 968, 905, 735, 695 cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-1,5-pentanedioic acid dimethyl ester (**1m**) [CAS-Nr: 81077-05-6].

Compound **1m** was prepared following the general procedure B, starting from L-glutamic acid dimethyl ester. After purification, **1m** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 4H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 172.9, 51.9, 51.8, 32.1, 19.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3114, 2967, 2107, 1685, 1395, 1352, 1298, 1239, 1160, 1032, 739 cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-1H-Indole-3-propanoic acid ethyl ester (**1n**) [CAS-Nr: 136035-29-5].

Compound **1n** was prepared following the general procedure B, starting from L-tryptophan ethyl ester. After purification, **1n** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.14 (br. s, 1H), 7.63 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.10 (d, 3J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.30 (t, 3J = 7.3 Hz,

3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.4, 126.8, 122.6, 122.4, 119.7, 118.8, 111.2, 111.1, 60.5, 19.5, 14.5$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3353, 2982, 2080, 1663, 1457, 1371, 1332, 1249, 1177, 1097, 738$ cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid ethyl ester (1o) [CAS-Nr: 51507-20-1]. Compound **1o** was prepared following the general procedure A, starting from 4-methoxy benzyl bromide. After purification, **1o** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.24 (q, $^3J = 7.1\text{H}$)z, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.28 ppm (t, $^3J = 7.1\text{H}$)z, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7, 129.5$ (2 C), 129.2, 114.2 (2 C), 60.9, 55.3, 28.5, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2980, 2837, 2078, 1683, 1512, 1464, 1370, 1301, 1245, 1170, 1095, 1031, 809, 730$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 206 [$M^+-(N_2)$] (100), 178 (12), 161 (82), 134 (50), 89 (24).

Synthesis of 2-diazo-3-(4-thiomethylphenyl)propanoic acid ethyl ester (1p) [CAS-Nr: 1979189-40-6]. Compound **1p** was prepared following the general procedure A, starting from 4-thiomethyl benzyl bromide. After purification, **1p** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14$ -7.25 (m, 4H), 4.25 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.45-2.52 (m, 3H), 1.29 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.1, 134.1, 128.8$ (2 C), 127.0 (2 C), 60.9, 28.9, 15.9, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2980, 2078, 1682, 1369, 1331, 1297, 1259, 1170, 1091, 1016, 970, 796, 652$ cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-3-(4-cyanophenyl)propanoic acid ethyl ester (1q) [CAS-Nr: 1979189-41-7]. Compound **1q** was prepared following the general procedure A, starting from 4-cyano benzyl bromide. After purification, **1q** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.25 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.28 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.1, 132.6, 129.0, 118.7, 111.1, 61.2, 29.7, 14.5$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2981, 2229, 2082, 1683, 1608, 1465, 1371, 1269, 1172, 1099, 1018, 816, 752$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 201 [$M^+-(N_2)$] (13), 156 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 201.0790; found: 201.0789 [$M^+-(N_2)$].

Synthesis of 2-diazo-3-(4-chlorophenyl)propanoic acid ethyl ester (1r) [CAS-Nr: 874162-66-0]. Compound **1r** was prepared following the general procedure A, starting from 4-chloro benzyl chloride. After purification, **1r** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ -

EXPERIMENTELLER TEIL

7.34 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 4.25 (q, $^3J = 7.1$ Hz), 3.61 (s, 2H), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz), 3H ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8, 132.9, 129.7$ (2 C), 128.9 (2 C), 61.0, 28.8, 14.5 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2980, 2080, 1683, 1491, 1370, 1297, 1172, 1091, 1015, 797, 744, 650$ cm^{-1} ; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 212/210 [$M^+-(N_2)$] (11/33), 167/165 (30/100).

Synthesis of 2-diazo-3-(2-fluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (1s) [CAS-Nr: 1403620-60-9]. Compound **1s** was prepared following the general procedure A, starting from 2-fluorobenzyl chloride. After purification, **1s** was isolated as yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18$ -7.35 (m, 2H), 7.00-7.17 (m, 2H), 4.23 (q, $^3J = 7.1$ Hz), 3.66 (s, 2H), 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz), 3H ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.2$ (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 245$ Hz), 130.7 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 5.2$ Hz), 128.9 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.2$ Hz), 124.4 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 15.4$ Hz), 124.3 (d, $4J(\text{C},\text{F}) = 3.6$ Hz), 115.4 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 21.8$ Hz), 60.9, 23.3 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.6$ Hz) 14.4 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2981, 2086, 1687, 1492, 1372, 1229, 1173, 1112, 1019, 754$ cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-3-(2-bromophenyl)propanoic acid ethyl ester (1t) [CAS-Nr: 1821042-84-5]. Compound **1t** was prepared following the general procedure A, starting from 2-bromo benzyl bromide. After purification, **1t** was isolated as yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.23 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.27 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.7, 133.0, 130.9, 128.8, 127.6, 124.3, 60.9, 30.0, 14.5$ ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3054, 2981, 2082, 1683, 1569, 1469, 1440, 1370, 1337, 1275, 1172, 1126, 1095, 1024, 868, 740$ cm^{-1} ; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 257/253 [$M^+-(N_2)$] (3/3), 175 (33), 147 (100), 102 (32); HRMS (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2^{79}\text{Br}$: 253.9942; found: 253.9964 [$M^+-(N_2)$]; calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2^{81}\text{Br}$: 255.9922; found: 255.9946 [$M^+-(N_2)$].

Synthesis of 2-diazo-3-(2-iodo-phenyl)propanoic acid ethyl ester (1u) [CAS-Nr: 1979189-42-8]. Compound **1u** was prepared following the general procedure A, starting from 2-iodo benzyl bromide. After purification, **1u** was isolated as yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ -7.88 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 1H), 4.25 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.28 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.9, 139.7, 130.0, 128.9, 128.5, 100.0, 60.9, 34.3, 14.5$ ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978, 2082, 1684, 1437, 1369, 1336, 1304, 1260, 1171, 1093, 1011, 739$ cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazo-3-(2-pyridinyl)propanoic acid ethyl ester (1v) [CAS-Nr: 1979189-43-9].

Compound **1v** was prepared following the general procedure A, starting from 2-picolychloride. After purification, **1v** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 4.24 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.27 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 157.7, 149.6, 136.7, 122.6, 122.0, 60.9, 31.6, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2982, 2088, 1715, 1687, 1598, 1561, 1446, 1416, 1370, 1298, 1178, 1110, 1029, 992, 855, 816, 741, 654 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazo-3-(4-benzoylphenyl)propanoic acid ethyl ester (1w) [CAS-Nr: 1979189-44-0].

Compound **1w** was prepared following the general procedure A, starting from 4-(bromomethyl)benzophenone. After purification, **1w** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76-7.83 (m, 4H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.37 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 4.26 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.29 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 196.2, 142.3, 137.5, 136.4, 132.4, 130.6 (2 C), 130.0 (2 C), 128.2 (2 C), 128.2 (2 C), 61.1, 29.4, 26.9, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2979, 2081, 1686, 1656, 1606, 1370, 1309, 1275, 1173, 1097, 924, 784, 736, 699 cm⁻¹.

Synthesis of (4E)-2-diazo-5-phenyl-4-pentenoic acid ethyl ester (1x) [CAS-Nr: 1403620-68-7].

Compound **1x** was prepared following the general procedure A, starting from cinnamyl chloride. After purification, **1x** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.20 (m, 5H), 6.51 (dt, ³J = 15.7, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 6.21 (dt, ³J = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 4.26 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (dd, ³J = 6.8, ⁴J = 1.5 Hz, 2H), 1.30 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 136.6, 132.7, 128.6 (2 C), 127.6, 126.3 (2 C), 124.0, 60.9, 28.7, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2978, 2082, 1684, 1565, 1369, 1336, 1304, 1171, 1093, 1011, 739 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazoacetic acid 4-methylbenzyl ester (1y) [CAS-Nr: 1979189-45-1].

Compound **1y** was prepared following the general procedure C, starting from 4-methylbenzyl alcohol. After purification, **1y** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16-7.22 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (br. s. 1H), 2.28 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.2, 132.8, 129.2 (2 C), 128.4 (2 C), 66.4, 21.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3107, 2105, 1686, 1518, 1385, 1349, 1233, 1170, 1013, 803, 737 cm⁻¹.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of biphenyl-4-ylmethyl 2-diazoacetate (1z) [CAS-Nr: 1979189-46-2]. Compound **1z** was prepared following the general procedure C, starting from 4-biphenylmethanol. After purification, **1z** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.66 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.84 (br. s, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.2, 140.6, 134.8, 128.7 (2 C), 128.7 (2 C), 127.4, 127.3 (2 C), 127.1 (2 C), 66.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3114, 3031, 2099, 1665, 1484, 1386, 1333, 1229, 1014, 825, 759, 731, 691 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazoacetic acid 4-nitrobenzyl ester (1aa) [CAS-Nr: 84899-07-0]. Compound **1aa** was prepared following the general procedure C, starting from 4-nitrobenzyl alcohol. After purification, **1aa** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (m, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (m, ³J = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (br. s, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 147.5, 143.2, 128.1, 123.6, 64.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2989, 2398, 2095, 1694, 1593, 1497, 1373, 1324, 1301, 1238, 1166, 1112, 1040, 844, 750, 686, 650 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazoacetic acid 4-fluorobenzyl ester (1ab) [CAS-Nr: 1979189-47-3]. Compound **1ab** was prepared following the general procedure C, starting from 4-fluorobenzyl alcohol. After purification, **1ab** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (m, 2H), 7.00-7.11 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.80 (br. s, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (d, ¹J(C,F) = 246.5 Hz), 131.7 (d, ⁴J(C,F) = 3.7 Hz), 130.2 (d, ³J(C,F) = 8.8 Hz, 2 C), 115.5 (d, ²J(C,F) = 21.3 Hz, 2 C), 65.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3118, 7958, 2109, 1687, 1606, 1511, 1386, 1351, 1223, 1177, 1155, 1012, 823, 738 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazoacetic acid 3-iodobenzyl ester (1ac) [CAS-Nr: 1979189-48-4]. Compound **1ac** was prepared following the general procedure C, starting from 3-iodobenzyl alcohol. After purification, **1ac** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.73 (m, 2H), 7.33 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.83 (br. s, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.1, 137.3, 136.9, 130.3, 127.3, 94.3, 65.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3109, 2110, 1682, 1566, 1383, 1348, 1155, 996, 771, 738, 684, 655 cm⁻¹.

Synthesis of 2-diazoacetic acid 2-pyridinylmethyl ester (1ad) [CAS-Nr: 1438843-09-4]. Compound **1ad** was prepared following the general procedure C, starting from 2-hydroxymethyl pyridine. After purification, **1ad** was isolated as yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.60

(d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H)), 7.71 (dt, $^3J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H)), 7.35 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H)), 8.60 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H)), 5.32 (s, 2H), 4.89 (s, 1H)) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.8, 125.5, 123.7, 122.9, 121.7, 67.0$ ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2981, 2090, 1716, 1692, 1598, 1416, 1370, 1313, 1179, 1111, 818, 680, 653$ cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazoacetic acid 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl ester (1ae) [CAS-Nr: 1979189-49-5]. Compound **1ae** was prepared following the general procedure C, starting from *N*-(2-hydroxyethyl)phthalimid. After purification, **1ae** was isolated as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79\text{-}7.98$ (m, 2H), 7.65-7.79 (m, 2H), 4.72 (br. s, 1H), 4.39 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H), 3.97 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.0$ (2 C), 134.0 (2 C), 131.9 (2 C), 123.3 (2 C), 61.9, 37.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3116, 2113, 1688, 1607, 1517, 1385, 1341, 1233, 1148, 1109, 1013, 960, 841, 738, 692$ cm^{-1} .

Synthesis of 2-diazophenylacetic acid ethyl ester (1af) [CAS-Nr: 22065-57-2]. At room temperature, a solution of 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-ene (2.28 g, 15.0 mmol) in anhydrous acetonitrile (10 mL) was added dropwise to a solution of ethyl phenyl acetate (1.64 g, 10.0 mmol) and *p*-toluenesulfonyl azide (2.37 g, 12.0 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous acetonitrile (50 mL). Then the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The purification followed the general procedure A and yielded **1af** as yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45\text{-}7.59$ (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 4.35 (q, $^3J = 7.1\text{Hz}$), 1.36 (t, $^3J = 7.1\text{Hz}$), 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.2, 128.9$ (2 C), 125.7, 125.6, 123.9 (2 C), 61.0, 14.5 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2981, 2079, 1698, 1499, 1370, 1337, 1242, 1149, 1048, 1027, 752, 690, 666$ cm^{-1} .

6.5.4 Synthesis and characterization of the products

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-phenylpropanoic acid ethyl ester (2a) [CAS-Nr: 1584158-30-4]. Compound **2a** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-phenylpropanoic acid ethyl ester (**1a**, 204 mg, 1.00 mmol). After purification, **2a** was isolated as colorless oil (270 mg, 0.97 mmol, 97%).

Upscale of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-phenylpropanoic acid ethyl ester (2a)

An oven-dried 50 ml flask with Teflon-coated stirring bar was charged with CuSCN (123 mg, 1.00 mmol) and Me_4NSCF_3 (2.63 g, 15.0 mmol) in MeCN (10 ml). To this, a solution of 2-diazo-

EXPERIMENTELLER TEIL

3-phenylpropanoic acid ethyl ester (**1a**, 2.04 g, 10.0 mmol) in MeCN (10 ml) was added in one portion at room temperature. The suspension was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was filtered through a short pad of silica (50 g) and rinsed with diethyl ether (100 ml). The resulting organic solution was washed with water (2 × 50 ml) and brine (50 ml). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated (700 mbar, 40 °C). The residue was further purified by flash chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate gradient), and **2a** was isolated as colorless oil (2.53 g, 9.10 mmol, 91%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.21 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.98 (dd, ³J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.12 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.5 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 136.1, 130.1 (q, ¹J(C,F) = 306.7 Hz), 129.1 (2 C), 128.7 (2 C), 127.4, 62.0, 47.5 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 38.3, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3460, 2971, 1740, 1497, 1455, 1370, 1229, 1217, 1159, 1109, 1033, 912, 748, 698 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 205 [*M*⁺-(C₃H₅O₂)] (4), 177 (28), 91 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₉H₉F₃S: 205.0299; found: 205.0301 [*M*⁺-(C₃H₅O₂)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-phenylpropanoic acid benzyl ester (2b) [CAS-Nr: 1979189-50-8]. Compound **2b** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-phenylpropanoic acid benzyl ester (**1b**, 266 mg, 1.00 mmol). After purification, **2b** was isolated as colorless oil (333 mg, 0.98 mmol, 98%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.25 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.02 (dd, ³J = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 4.01 (dd, ³J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.4 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 135.9, 134.8, 130.0 (q, ¹J(C,F) = 306.5 Hz), 129.1 (2 C), 128.7 (2 C), 128.6 (2 C), 128.5, 128.3 (2 C), 67.7, 47.5 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 38.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2970, 2949, 1739, 1498, 1456, 1366, 1217, 1151, 1099, 976, 743, 695 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 339 [*M*⁺] (1), 193 (15), 161 (42), 91 (100), 65 (20); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₉H₈F₃S: 205.0293; found: 205.0285 [*M*⁺-(COOBn)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]propanoic acid ethyl ester (2c) [CAS-Nr: 84132-15-0]. Compound **2c** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazopropanoic acid ethyl ester (**1c**, 128 mg, 1.00 mmol). After purification, **2c** was isolated as colorless oil (168 mg, 0.83 mmol, 83%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.29-4.17 (m, 2H), 3.93 (q, ³J = 7.3 Hz, 1H), 1.60 (q, ³J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.6 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.1, 130.1 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 62.1, 41.3

(q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8 \text{ Hz}$), 18.3, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3003, 2971, 2948, 1739, 1367, 1217, 1106, 1073, 861, 652 \text{ cm}^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 202 [M^+] (9), 129 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$: 202.0275; found: 202.0283.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-propanoic acid benzyl ester (2d) [CAS-Nr: 1979189-51-9]. Compound **2d** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazopropanoic acid benzyl ester (**1d**, 190 mg, 1.00 mmol). After purification, **2d** was isolated as colorless oil (222 mg, 0.84 mmol, 84%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.27$ (m, 5H), 5.21 (dd, $^3J = 12.3, 1.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.00 (q, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.63 (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.5$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 135.0, 130.1$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.9 \text{ Hz}$), 128.6 (2 C), 128.5, 128.3 (2 C), 67.8, 41.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8 \text{ Hz}$), 18.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3006, 2971, 1739, 1366, 1217, 1104, 752, 696 \text{ cm}^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 264 [M^+] (5), 129 (11), 91 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$: 264.0432; found: 264.0411.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid ethyl ester (2e) [CAS-Nr: 65540-51-4]. Compound **2e** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazoacetic acid ethyl ester (**1e**, 114 mg, 1.00 mmol). After purification, **2e** was isolated as colorless oil (175 mg, 0.93 mmol, 93%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.24$ (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.30 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.3$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6, 130.1$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0 \text{ Hz}$), 62.3, 31.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.7 \text{ Hz}$), 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2989, 1740, 1453, 1371, 1321, 1246, 1102, 1068, 1019, 860, 799, 757 \text{ cm}^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 188 [M^+] (17), 143 (13), 115 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: 188.0119; found: 188.0126.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid benzyl ester (2f) [CAS-Nr: 1481718-86-8]. Compound **2f** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazoacetic acid ethyl ester (**1f**, 176 mg, 1.00 mmol). After purification, **2f** was isolated as colorless oil (203 mg, 0.81 mmol, 81%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{-}7.38$ (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.72 (s, 2H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.2$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.4, 134.8, 130.0$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0 \text{ Hz}$), 128.6 (2 C), 128.4 (2 C), 128.3, 68.0, 31.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.7 \text{ Hz}$) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3015, 2970, 2949, 1739, 1366, 1217, 1099, 964, 739, 695 \text{ cm}^{-1}$; **MS**

EXPERIMENTELLER TEIL

(Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 250 [M^+] (16), 108 (10), 91 (100), 65 (11); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{10}H_9O_2F_3S$: 250.0275; found: 250.0255.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-4-methylpentanoic acid benzyl ester (2g) [CAS-Nr: 1979189-52-0]. Compound **2g** was prepared following the general procedure, starting from 2-[(trifluoromethyl)thio]-4-methylpentanoic acid benzyl ester (**1g**, 116 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μ L, 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylthiolated product **2g** was formed in 89% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6): δ = -41.3 ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 306 [M^+] (3), 171 (14), 91 (100), 69 (19); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $C_{14}H_{17}O_2F_3S$: 306.0901; found: 306.0898.

Synthesis of (3S)-2-[(trifluoromethyl)thio]-3-methylpentanoic acid benzyl ester (2h) [CAS-Nr: 1979189-53-1]. Compound **2h** was prepared following the general procedure, starting from (3S)-2-diazo-3-methylpentanoic acid benzyl ester (**1h**, 116 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μ L, 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylthiolated product **2h** was formed in 81% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6): δ = -41.2 ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 306 [M^+] (1), 161 (30), 133 (12), 91 (100), 65 (28), 41 (17).

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-hydroxypropanoic acid ethyl ester (2i) [CAS-Nr: 1979189-54-2]. Compound **2i** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-hydroxypropanoic acid ethyl ester (**1i**, 144 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μ L, 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylthiolated product **2i** was formed in 48% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6): δ = -41.4 ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 218 [M^+] (13), 70 (100), 55 (50), 43 (64).

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid methyl ester (2j) [CAS-Nr: 1979189-55-3]. Compound **2j** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid methyl ester (**1j**, 206 mg, 1.00 mmol). After purification, **2j** was isolated as colorless oil (263 mg, 0.94 mmol, 94%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H), 4.04 (dd, 3J = 6.3, 2.8 Hz, 1H),

3.69 (s, 3H), 3.31-3.16 (m, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.5 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 152.7, 134.8, 130.4 (2 C), 129.9 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0$ Hz), 122.1 (2 C), 52.9, 47.2 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 37.7 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3007, 2970, 2950, 1739, 1507, 1438, 1366, 1273, 1217, 1183, 1157, 1105, 1017, 987, 846, 822$ cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 280 [M^+] (1), 179 (24), 147 (16), 107(100), 82 (49), 63 (13); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₁O₃F₃S: 280.0381; found: 280.0386.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-4-(methylthio)butanoic acid ethyl ester (2k) [CAS-Nr: 1979189-56-4]. Compound **2k** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-4-(methylthio)butanoic acid ethyl ester (**1k**, 188 mg, 1.00 mmol). After purification, **2k** was isolated as yellow oil (254 mg, 0.97 mmol, 97%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.28-4.21 (m, 2H), 3.99 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $^3J = 7.5, 1.8$ Hz, 2H), 2.25 (sxt, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 2.11 (sxt, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.3 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 130.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.5$ Hz), 62.2, 45.0, 31.0, 30.8, 15.2, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2957, 2929, 1736, 1249, 1162, 1111, 1028, 656$ cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 262 [M^+] (12), 193 (100), 188 (23), 160 (29); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₈H₁₃F₃O₂S₂: 262.0309; found: 262.0292.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-butanedioic acid 1,4-bis(phenylmethyl) ester (2l) [CAS-Nr: 1979189-57-5]. Compound **2l** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-butanedioic acid 1,4-bis(phenylmethyl) ester (**1l**, 162 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μL , 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylthiolated product **2l** was formed in 83% yield as determined by ¹⁹F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. **¹⁹F NMR** (375 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -41.3 ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 180.0 (7), 106.8 (82), 92.0 (13), 91.0 (100), 79.1 (15), 77.0 (8), 65.0 (22).

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-1,5-pentanedioic acid dimethyl ester (2m) [CAS-Nr: 1979189-58-6]. Compound **2m** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-1,5-pentanedioic acid dimethyl ester (**1m**, 186 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μL , 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylthiolated product **2m** was formed in 96% yield as determined by ¹⁹F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. **¹⁹F NMR** (375 MHz, DMSO-*d*₆):

EXPERIMENTELLER TEIL

$\delta = -40.6$ ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 260 [M^+] (5), 227 (88), 201 (20), 181 (15), 159 (23), 141 (32), 131 (100), 115 (44).

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-1H-Indole-3-propanoic acid ethyl ester (2n) [CAS-Nr: 1979189-59-7]. Compound **2n** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-1H-Indole-3-propanoic acid ethyl ester (**1n**, 243 mg, 1.00 mmol). After purification, **2n** was isolated as colorless oil (273 mg, 0.86 mmol, 86%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (s, 1H), 7.59 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $^3J = 7.0$, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dt, $^3J = 8.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 3H), 3.49-3.31 (m, 2H), 1.15 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.3$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$, 136.0, 130.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.4$ Hz), 126.9, 123.1, 122.4, 119.8, 118.4, 111.3, 110.7, 61.9, 46.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.5$ Hz), 28.4, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3413$, 2984, 1729, 1457, 1157, 1106, 1030, 741 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 317 [M^+] (17), 215 (30), 142 (28), 130 (100), 81 (27); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2\text{SN}$: 317.0697; found: 317.0690.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid ethyl ester (2o) [CAS-Nr: 1979189-60-0]. Compound **2o** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid ethyl ester (**1o**, 234 mg, 1.00 mmol). After purification, **2o** was isolated as colorless oil (293 mg, 0.95 mmol, 95%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12$ (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.99 (dd, $^3J = 6.5$, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 1.19 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.5$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.3$, 158.9, 130.1 (2 C), 130.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.4$ Hz), 128.0, 114.0 (2 C), 61.9, 55.2, 47.7 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 37.4, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2991$, 2971, 1740, 1515, 1371, 1249, 1157, 1107, 1036 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 308 [M^+] (4), 207 (16), 161 (14), 121 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$: 308.0694; found: 308.0677.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(4-thiomethylphenyl)propanoic acid ethyl ester (2p) [CAS-Nr: 1979189-61-1]. Compound **2p** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-thiomethylphenyl)propanoic acid ethyl ester (**1p**, 250 mg, 1.00 mmol). After purification, **2p** was isolated as yellow oil (317 mg, 0.98 mmol, 98%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20$ (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.15 (dq, $^3J = 13.8$, 9.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.19 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR**

(375 MHz, CDCl₃): δ = -40.4 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 137.7, 132.8, 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.5 Hz), 129.5 (2 C), 126.6 (2 C), 62.0, 47.4 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 37.6, 15.7, 13.8 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2986, 1737, 1496, 1442, 1261, 1234, 1154, 1098, 1032, 1017, 9869, 805, 758 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 324 [M⁺] (15), 223 (20), 117 (17), 137 (100), 122 (10); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₃H₁₅F₃O₂S₂: 324.0466; found: 324.0471.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(4-cyanophenyl)propanoic acid ethyl ester (2q)
[CAS-Nr: 1979189-62-2]. Compound **2q** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-cyanophenyl)propanoic acid ethyl ester (**1q**, 186 mg, 1.00 mmol). After purification, **2q** was isolated as colorless oil (246 mg, 0.81 mmol, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.34-3.17 (m, 2H), 1.19 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.3 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.6, 141.5, 132.4 (2 C), 129.8 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 130.0 (2 C), 118.5, 111.5, 62.3, 45.8 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 38.1, 13.8 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2991, 2970, 2231, 1738, 1609, 1371, 1217, 1010, 1023, 853, 655 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 230 [M⁺-(C₃H₅O₂)] (9), 202 (100), 174 (62), 156 (40), 116 (70); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₇NF₃S: 230.0251; found: 230.0264 [M⁺-(C₃H₅O₂)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(4-chlorophenyl)propanoic acid ethyl ester (2r)
[CAS-Nr: 1979189-63-3]. Compound **2r** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-chlorophenyl)propanoic acid ethyl ester (**1r**, 238 mg, 1.00 mmol). After purification, **2r** was isolated as colorless oil (247 mg, 0.79 mmol, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.98 (dd, ³J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 1.20 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.4 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 134.5, 133.4, 130.5 (2 C), 128.8 (2 C), 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.4 Hz), 62.1, 47.7 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 37.6, 13.8 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2971, 1739, 1494, 1371, 1217, 1098, 1016, 809, 758 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 238 [M⁺-(C₃H₅O₂)] (2), 211 (67), 165 (21), 127 (26), 125 (100); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₉H₇F₃³⁵ClS: 238.9909; found: 238.9894 [M⁺-(C₃H₅O₂)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(2-fluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (2s)
[CAS-Nr: 1979189-64-4]. Compound **2s** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(2-fluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (**1s**, 222 mg, 1.00 mmol). After

EXPERIMENTELLER TEIL

purification, **2s** was isolated as colorless oil (234 mg, 0.79 mmol, 79%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.25 (m, 1H), 7.19 (dt, ³J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.09 (t, ³J = 8.0 Hz, 2H), 3.24 (d, ³J = 7.8 Hz, 2H), 1.18 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.5, -117.5 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 161.3 (d, ¹J(C,F) = 246.0 Hz), 131.5 (d, ³J(C,F) = 4.5 Hz), 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 129.4 (d, ³J(C,F) = 8.2 Hz), 124.2 (d, ⁴J(C,F) = 3.6 Hz), 123.2 (d, ²J(C,F) = 15.4 Hz), 115.5 (d, ²J(C,F) = 21.8 Hz), 62.0, 40.1, 32.2, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2989, 1739, 1494, 1271, 1232, 1158, 1010, 1032, 755 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 296 [*M*⁺] (5), 223 (14), 195 (92), 167 (30), 149 (25), 109 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₂F₄O₂S: 296.0494; found: 296.0492.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(2-bromophenyl)propanoic acid ethyl ester (**2t**)

[CAS-Nr: 1979189-65-5]. Compound **2t** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(2-bromophenyl)propanoic acid ethyl ester (**1t**, 283 mg, 1.00 mmol). After purification, **2t** was isolated as colorless oil (268 mg, 0.75 mmol, 75%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.42-3.21 (m, 2H), 1.21 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.2 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 135.6, 133.1, 131.7, 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.9 Hz), 129.2, 127.5, 124.6, 62.0, 45.4 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 38.7, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2971, 1739, 1444, 1371, 1217, 1154, 1102, 749 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 282 [*M*⁺-(C₃H₅O₂)] (9), 277 [*M*+-(Br)] (100), 255 (42), 230 (2), 215 (2), 209 (18), 184 (4), 169 (68); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₉H₇⁷⁹BrF₃S: 282.9404; found: 282.9405 [*M*⁺-(C₃H₅O₂)]; calcd. for C₁₂H₁₂F₃O₂S: 277.0516; found: 277.0494 [*M*+-(Br)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(2-iodophenyl)propanoic acid ethyl ester (**2u**)

[CAS-Nr: 1979189-66-6]. Compound **2u** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(2-iodo-phenyl)propanoic acid ethyl ester (**1u**, 330 mg, 1.00 mmol). After purification, **2u** was isolated as colorless oil (376 mg, 0.93 mmol, 93%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (dd, ³J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, ³J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dt, ³J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 3H), 3.30 (dq, ³J = 13.8, 9.5 Hz, 2H), 1.18 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.0 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 139.9, 138.9, 130.9, 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.4 Hz), 129.2, 128.4, 100.3, 62.0, 45.6 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 42.8, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2986, 1738, 1565, 1468, 1441, 1370, 1290, 1261, 1155, 1098,

1034, 1012, 856, 748, 717 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 404 [M^+] (7), 303 (25), 277 (100), 217 (81), 135 (52); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_2\text{SI}$: 403.9555; found: 403.9572.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(2-pyridinyl)propanoic acid ethyl ester (2v) [CAS-Nr: 1979189-67-7]. Compound **2v** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(2-pyridinyl)propanoic acid ethyl ester (**1v**, 205 mg, 1.00 mmol). After purification, **2v** was isolated as yellow oil (249 mg, 0.89 mmol, 89%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.53 (dd, 3J = 5.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dt, 3J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.39 (dq, 3J = 14.8, 8.5 Hz, 2H), 1.21 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): δ = -40.3 ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 170.4, 156.2, 149.4, 136.5, 130.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 307.9 Hz), 123.7, 122.1, 61.9, 45.2 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 2.7 Hz), 39.7, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929, 1711, 1594, 1482, 1440, 1347, 1207, 1154, 1107, 1053, 1015, 801, 760 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 234 [M^+] (7), 210 (100), 182 (15), 136 (84), 93 (19); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{ONS}$: 234.0200; found: 234.0198.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]-3-(4-benzoylphenyl)propanoic acid ethyl ester (2w) [CAS-Nr: 1979189-68-8]. Compound **2w** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-benzoylphenyl)propanoic acid ethyl ester (**1w**, 308 mg, 1.00 mmol). After purification, **2w** was isolated as colorless (367 mg, 0.96 mmol, 96%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79-7.76 (m, 4H); 7.60 (tt, 3J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.28 (dq, 3J = 14.1, 9.0 Hz, 2H), 1.21 (t, 3J = 7.0 Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): δ = -40.3 ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 196.1, 169.9, 140.8, 137.4, 136.7, 132.5, 130.4 (2 C), 129.9 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 307.4 Hz), 129.9 (2 C), 129.1 (2 C), 128.3 (2 C), 62.2, 47.1 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 1.8 Hz), 38.1, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2990, 1738, 1658, 1608, 1580, 1317, 1276, 1152, 1101, 1028, 938, 923, 758, 735, 698 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 309 [$M^+-(\text{COOC}_2\text{H}_5)$] (5), 281 (100), 253 (21), 1996 (19), 166 (36), 131 (7), 105 (36); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{OS}$: 309.0561; found: 309.0563 [$M^+-(\text{COOC}_2\text{H}_5)$].

Synthesis of (4E)-2-[(trifluoromethyl)thio]-5-phenyl-4-pentenoic acid ethyl ester (2x) [CAS-Nr: 1979189-69-9]. Compound **2x** was prepared following the general procedure, starting from (4E)-2-diazo-5-phenyl-4-pentenoic acid ethyl ester (**1x**, 230 mg, 1.00 mmol). After purification, **2x** was isolated as colorless oil (283 mg, 0.93 mmol, 93%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.25

EXPERIMENTELLER TEIL

(m, 4H), 7.20 (tt, $^3J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 1.23 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.4$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2, 135.5, 134.4, 130.1$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.4$ Hz), 128.6 (2 C), 127.7, 136.2 (2 C), 123.4, 62.1, 46.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 35.6, 14.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2989, 1739, 1449, 1262, 1158, 1108, 1030, 966, 859, 758, 744, 693$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 304 [M^+] (20), 203 (88), 157 (60), 129 (44), 117 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: 304.0745; found: 304.0739.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 4-methylbenzyl ester (2y) [CAS-Nr: 1979189-70-2]. Compound **2y** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo acetic acid 4-methylbenzyl ester (**1y**, 190 mg, 1.00 mmol). After purification, **2y** was isolated as colorless solid (251 mg, 0.95 mmol, 95%). **m.p.**: 45-46 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.3$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 138.6, 131.8, 130.1$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0$ Hz), 129.3 (2 C), 128.6 (2 C), 70.0, 31.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 21.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2970, 1740, 1519, 1298, 1218, 1104, 963, 808$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 264 [M^+] (20), 115 (9), 105 (100), 77 (10); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: 264.0432; found: 264.0423.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 4-phenylbenzyl ester (2z) [CAS-Nr: 1979189-71-3]. Compound **2z** was prepared following the general procedure, starting from biphenyl-4-ylmethyl 2-diazoacetate (**1z**, 252 mg, 1.00 mmol). After purification, **2z** was isolated as colorless oil (306 mg, 0.94 mmol, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ -7.61 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.75 (s, 2H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.2$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 141.7, 140.5, 133.7, 130.1$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0$ Hz), 129.0 (2 C), 128.8 (2 C), 127.6, 127.4 (2 C), 127.1 (2 C), 67.7, 31.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.7$ Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3033, 1739, 1488, 1298, 1266, 1099, 1008, 967, 823, 757, 696$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 326 [M^+] (19), 167 (100), 152 (16); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: 326.0588; found: 326.0569.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 4-nitrobenzyl ester (2aa) [CAS-Nr: 1979189-72-4]. Compound **2aa** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazoacetic acid 4-nitrobenzyl ester (**1aa**, 221 mg, 1.00 mmol). After purification, **2aa** was isolated as yellow

oil (286 mg, 0.97 mmol, 97%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.75 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -42.2 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.3, 147.9, 141.9, 129.9 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 128.6 (2 C), 123.9 (2 C), 66.3, 31.6 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2989, 2096, 1693, 1593, 1497, 1373, 1323, 1301, 1238, 1167, 1039, 844, 750 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 295 [*M*⁺] (7), 153 (12), 136 (100), 115 (34); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₈F₃O₄SN: 295.0126; found: 295.0123.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 4-fluorobenzyl ester (2ab) [CAS-Nr: 1979189-73-5]. Compound **2ab** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo acetic acid 4-fluorobenzyl ester (**1ab**, 194 mg, 1.00 mmol). After purification, **2ab** was isolated as colorless oil (263 mg, 0.98 mmol, 98%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -42.3, -112.8 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.4, 162.9 (d, ¹J(C,F) = 248.0 Hz), 130.7 (d, ⁴J(C,F) = 2.7 Hz), 130.5 (d, ³J(C,F) = 8.2 Hz, 2C), 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 115.6 (d, ²J(C,F) = 21.8 Hz, 2C), 67.2, 31.7 (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2174, 2137, 1743, 1607, 1514, 1376, 1299, 1227, 1107, 970, 854, 827, 757 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 268 [*M*⁺] (6), 115 (6), 109 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₈F₄O₂S: 268.0181; found: 268.0180.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 3-iodobenzyl ester (2ac) [CAS-Nr: 1979189-74-6]. Compound **2ac** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazoacetic acid 3-iodobenzyl ester (**1ac**, 302 mg, 1.00 mmol). After purification, **2ac** was isolated as colorless oil (286 mg, 0.76 mmol, 76%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, ³J = 7.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.72 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -42.2 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.3, 137.7, 137.2, 137.0, 130.3, 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 127.5, 94.3, 66.8, 31.7 (q, ³J(C,F) = 2.9 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970, 1740, 1568, 1372, 1297, 1217, 1098, 997, 973, 773, 657 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 376 [*M*⁺] (31), 234 (100), 232 (52), 216 (70), 127 (25), 82 (50); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₈F₃O₂SI: 375.9242; found: 375.9254.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 2-pyridinylmethyl ester (2ad) [CAS-Nr: 1979189-75-7]. Compound **2ad** was prepared following the general procedure, starting from 2-

EXPERIMENTELLER TEIL

diazo acetic acid 2-pyridinylmethyl ester (**1ad**, 177 mg, 1.00 mmol). After purification, **2ad** was isolated as yellow oil (106 mg, 0.42 mmol, 42%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.61 (d, ³J = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (dt, ³J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.78 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -42.2 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.4, 154.6, 149.6, 136.9, 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 123.2, 122.0, 68.3, 31.7 (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1973, 1742, 1595, 1439, 1372, 1218, 1108, 757 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 251 [*M*⁺] (2), 182 (43), 136 (25), 115 (30), 108 (50), 92 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₉H₈F₃NO₂S: 251.0228; found: 251.0225.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]acetic acid 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl ester (2ae) [CAS-Nr: 1979189-76-8]. Compound **2ae** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazoacetic acid 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl ester (**1ae**, 259 mg, 1.00 mmol). After purification, **2ae** was isolated as colorless oil (290 mg, 0.87 mmol, 87%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89-7.85 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 4.43 (t, ³J = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (t, ³J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -42.4 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.1 (2 C), 167.5, 134.2 (2 C), 131.8 (2 C), 130.0 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 123.4 (2 C), 63.3, 36.6, 31.6 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970, 1710, 1393, 1367, 1305, 1106, 720 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 333 [*M*⁺] (2), 173 (48), 160 (100), 115 (16); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₃H₁₀F₃NO₄S: 333.0283; found: 333.0292.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]phenylacetic acid ethyl ester (2af) [CAS-Nr: 1584158-10-0]. Compound **2af** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazophenylacetic acid ethyl ester (**1af**, 190 mg, 1.00 mmol). After purification, **2af** was isolated as colorless oil (119 mg, 0.45 mmol, 45%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48-7.45 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 4.34-4.15 (m, 2H), 1.27 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.1 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.0, 134.0, 129.8 (q, ¹J(C,F) = 307.9 Hz), 129.1 (2 C), 129.0, 128.2 (2 C), 62.6, 51.4 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2992, 2971, 1738, 1368, 1217, 1151, 1104, 1023, 757, 724, 694 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 264 [*M*⁺] (6), 191 (100), 122 (17), 121 (21); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₁O₂F₃S: 264.0432; found: 264.0424.

Synthesis of [1-(trifluoromethylthio)-2-oxopropyl]phosphonic acid dimethyl ester (2ag) [CAS-Nr: 1979189-77-9]. Compound **2ag** was prepared following the general procedure, starting

from *P*-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonic acid dimethyl ester (**1ag**, 96 mg, 0.50 mmol). After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (36.0 μ L, 0.50 mmol) was added to the reaction mixture and the trifluoromethylthiolated product **2ag** was formed in 36% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -45.1 ppm; MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 266 [*M*⁺] (6), 197 (22), 174 (44), 91 (100), 65 (40).

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)seleno]-3-phenylpropanoic acid ethyl ester (3a) [CAS-Nr: 1979189-78-0]. Compound **3a** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-phenylpropanoic acid ethyl ester (**1a**, 204 mg, 1.00 mmol). After purification, **3a** was isolated as colorless oil (270 mg, 0.83 mmol, 83%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.20 (m, 5H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.39-3.22 (m, 2H), 1.18 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = -33.4 ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.0, 137.1, 128.9 (2 C), 128.7 (2 C), 127.3, 122.5 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 332.4 Hz), 61.8, 43.1, 38.6, 13.8 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2992, 2971, 1740, 1371, 1217, 1159, 1109, 699 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 326 [*M*⁺] (1), 177 (99), 149 (16), 131 (100), 103 (20), 91 (31), 77 (10); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₉O₂Se: 252.9768; found: 252.9782 [*M*⁺-(CF₃)]; calcd. for C₁₁H₁₃O₂: 177.0916; found: 177.0907 [*M*⁺-(SeCF₃)]; calcd. for C₉H₈F₃Se: 252.9743; found: 252.9782 [*M*⁺-(COOC₂H₅)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)seleno]-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid methyl ester (3j) [CAS-Nr: 1979189-79-1]. Compound **3j** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid methyl ester (**1j**, 206 mg, 1.00 mmol). After purification, **3j** was isolated as colorless oil (310 mg, 0.95 mmol, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (dq, 3J = 14.1, 10.0 Hz, 2H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = -33.4 ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 155.0, 130.1 (2 C), 129.0, 122.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 332.4 Hz), 115.6 (2 C), 52.9, 43.0, 37.6 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320, 1721, 1614, 1515, 1440, 1350, 1229, 1121, 1088, 832, 803, 761, 739 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): *m/z* (%) = 327 [*M*⁺] (1), 179 (64), 147 (51), 130 (20) 107 (100); HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₁F₃O₃Se: 327.9825; found: 327.9818.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)seleno]-3-(2-fluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (3s) [CAS-Nr: 1979189-80-4]. Compound **3s** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(2-fluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (**1s**, 222 mg, 1.00 mmol). After

EXPERIMENTELLER TEIL

purification, **3s** was isolated as colorless oil (219 mg, 0.64 mmol, 64%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.19 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -33.4, -117.6 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.9, 161.2 (d, ¹J(C,F) = 246.1 Hz), 131.4 (d, ³J(C,F) = 4.5 Hz), 129.2 (d, ³J(C,F) = 8.2 Hz), 124.2 (d, 4J(C,F) = 3.6 Hz), 124.2 (d, ²J(C,F) = 16.3 Hz), 122.4 (q, ¹J(C,F) = 331.5 Hz), 115.5 (d, ²J(C,F) = 21.8 Hz), 61.9, 41.7, 32.5, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2973, 1734, 1587, 1494, 1456, 1372, 1232, 1130, 1095, 910, 858, 757 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (11), 195 (100), 167 (51), 149 (60), 122 (68), 101 (21); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₉H₇F₄Se: 270.9649; found: 270.9659 [*M*⁺-(COOC₂H₅)].

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)seleno]-3-(2-iodophenyl)propanoic acid ethyl ester (3u**)** [CAS-Nr: 1979189-81-5]. Compound **3u** was prepared following the general procedure, starting from 2-diazo-3-(2-iodo-phenyl)propanoic acid ethyl ester (**1u**, 330 mg, 1.00 mmol). After purification, **3u** was isolated as colorless oil (365 mg, 0.81 mmol, 81%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (dd, ³J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 6.96 (dt, ³J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.41 (dq, ³J = 14.1, 10.0 Hz, 2H), 1.19 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -32.8 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.8, 140.0, 139.8, 130.8, 129.1, 128.4, 122.5 (q, ¹J(C,F) = 332.4 Hz), 100.3, 61.9, 43.0, 41.2, 13.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981, 1709, 1636, 1462, 1435, 1368, 1313, 1263, 1179, 1036, 1014, 974, 907, 761, 729, 650 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 406 (1), 378 (5), 325 (100), 256 (65), 216 (51), 147 (24), 127 (23); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for C₁₀H₇F₃ISe: 406.8659; found: 406.8684 [*M*⁺-(OC₂H₅)]; calcd. for C₁₂H₁₂F₃O₂Se: 324.9955; found: 324.9953 [*M*⁺-(I)].

Synthesis of (4E)-2-[(trifluoromethyl)seleno]-5-phenyl-4-pentenoic acid ethyl ester (3x**)** [CAS-Nr: 1979189-82-6]. Compound **3x** was prepared following the general procedure, starting from (4E)-2-diazo-5-phenyl-4-pentenoic acid ethyl ester (**1x**, 230 mg, 1.00 mmol). After purification, **3x** was isolated as colorless oil (256 mg, 0.73 mmol, 73%) along with traces of impurities. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.30 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.52 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -33.3 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.1, 136.6, 134.1, 128.6 (2 C), 127.7, 126.3 (2 C), 124.4, 122.4 (q, ¹J(C,F) = 331.5 Hz), 62.0, 42.0, 35.8, 13.9 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2979, 1733, 1495, 1450, 1371, 1129, 1094,

967, 740, 694 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 352 (1), 203 (94), 175 (22), 157 (100), 129 (78), 117 (70), 115 (50), 91 (44); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{Se}$: 352.0189; found: 352.0182.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)seleno]acetic acid 4-phenylbenzyl ester (3z) [CAS-Nr: 1979189-83-7]. Compound **3z** was prepared following the general procedure, starting from biphenyl-4-ylmethyl 2-diazoacetate (**1z**, 252 mg, 1.00 mmol). After purification, **3z** was isolated as colorless oil (339 mg, 0.91 mmol, 91%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.60 (m, 4H), 7.48-7.45 (m, 4H), 7.36 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.75 (s, 2H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl_3): δ = -34.9 ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 168.7, 141.6, 140.5, 133.8, 128.9 (2 C), 128.8 (2 C), 127.5, 127.4 (2 C), 127.1 (2 C), 122.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 330.9$ Hz), 67.7, 24.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.2$ Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3036, 1737, 1488, 1408, 1269, 1093, 971, 824, 762, 739, 699 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 375 (7), 184 (11), 181 (59), 167 (100), 152 (65); **HRMS** (EI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2\text{Se}$: 374.0033; found: 374.0041.

EXPERIMENTELLER TEIL

6.6 Trifluoromethylthiolierung von Alkylelektrophilen

6.6.1 General procedures

General Procedure for the synthesis of the starting materials: A solution of the alcohol (1.00 mmol) and *N*-ethyl-diisopropylamine (DIPEA) (1.6 mmol, 211 mg, 0.27 ml) in dry DCM (10 ml) under inert atmosphere was cooled to 0 °C. To this a solution of methanesulfonyl chloride (1.50 mmol, 175 mg, 0.12 ml) in dry DCM (5 ml) was added dropwise over a period of 30 minutes. After complete addition, the resulting solution was allowed to warm to 25 °C and stirred for 16 h. The mixture was washed with ice water (5x20 ml), dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure to yield the crude product that was used without further purification.

General procedure for the synthesis of the products: An oven-dried 20 ml crimp cap vessel with Teflon-coated stirring bar was charged with Cs₂CO₃ (652 mg, 1.00 mmol) and NaSCN (100 mg, 1.20 mmol). After exchanging the atmosphere three times with nitrogen, MeCN (2 ml), TMSCF₃ (537 mg, 0.60 ml, 1.20 mmol) and the alkyl halide or mesylate (1.00 mmol) were added *via* syringe. The suspension was heated under stirring until completion of the reaction was determined by GC and GC-MS. The reaction temperatures were determined by the nature of the starting material and are following: primary alkyl bromides and -iodides 60 °C; secondary alkyl bromides and primary-chlorides 90 °C and alkyl mesylates 110 °C. After the reaction time, the resulting mixture was diluted with Et₂O (20 ml), and washed with water (2 × 10 ml) and brine (10 ml). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure (700 mbar, 40 °C). Most compounds were obtained in pure form, for aromatic substituted compounds the residue was purified by column chromatography (SiO₂, Et₂O/pentane gradient).

6.6.2 Synthesis and characterization of the products

Synthesis of [(trifluoromethyl)thio]methylbenzene (2) [CAS-Nr: 351-60-0]. Compound **2** was prepared following the standard procedure, starting from (bromomethyl)benzene (171 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **2** was isolated as pale yellow oil (188 mg, 0.98 mmol, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.36 (m, 5H), 4.15 (s, 2H) ppm; ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.47 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.0, 130.6 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 128.9 (2 C), 128.8 (2 C), 128.0, 34.2 (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2922, 2853, 1463, 1378 cm⁻¹; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 192 [M⁺] (23), 91 (100), 69 (13); HRMS (EI-TOF) calcd for C₈H₇F₃S: 192.0221; found: 192.0224.

Synthesis of [(trifluoromethyl)thio]ethylbenzene (3) [CAS-Nr: 361182-15-2]. Compound **3** was prepared following the standard procedure, starting from (2-bromoethyl)benzene (185 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **3** was isolated as colorless oil (202 mg, 0.98 mmol, 98%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 3.18 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H), 3.05 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.0 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.9, 131.1 (q, ¹J(C,F) = 306.1 Hz), 128.7 (2 C), 128.5 (2 C), 126.9, 36.0, 31.9 (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1739, 1498, 1455, 1366, 1109, 749, 697 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 206 [M⁺] (100), 105 (30), 91 (84); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₉H₉F₃S: 206.0377; found: 206.0373.

Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)thio]methylbenzonitrile (4) [CAS-Nr: 251926-46-2]. Compound **4** was prepared following the standard procedure, starting from 4-cyanobenzylbromide (196 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **4** was isolated as colorless oil (202 mg, 0.93 mmol, 93%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.3 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 140.9, 132.6 (2 C), 130.3 (q, ¹J(C,F) = 307.9 Hz), 129.6 (2 C), 118.4, 112.0, 33.8 (q, ³J(C,F) = 2.2 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2232, 1610, 1505, 1415, 1107, 844, 757 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 217 [M⁺] (30), 116 (100), 69 (12), 89 (17); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₉H₆F₃NS: 217.0173; found: 217.0174.

Synthesis of 1-methoxy-4-[(trifluoromethyl)thio]methylbenzene (5) [CAS-Nr: 1612253-29-8]. Compound **5** was prepared following the standard procedure, starting from 4-methoxybenzylchloride (157 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **5** was isolated as colorless oil (184 mg, 0.83 mmol, 83%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.82 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.6 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 159.3, 130.6 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 130.2 (2 C), 126.7, 114.2 (2 C), 55.3, 33.8 (q, ³J(C,F) = 2.4 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1739, 1612, 1514, 1304, 1249, 1110, 1035, 832, 749 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 222 [M⁺] (22), 121 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₉H₉F₃OS: 222.0326; found: 222.0328.

Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)thio]methyl-1-chlorobenzene (6) [CAS-Nr: 185315-59-7]. Compound **6** was prepared following the standard procedure, starting from 4-chlorobenzylchloride (161 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **6** was isolated as yellow oil (172 mg,

EXPERIMENTELLER TEIL

0.76 mmol, 76%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.28 (m, 4H), 4.09 (m, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.5 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 133.9, 133.7, 130.2 (2 C), 130.5 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 129.0 (2 C), 35.6 (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1739, 1492, 1112, 1016, 833, 757 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 226 [M⁺H] (32), 125 (100), 89 (12), 69 (5); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₈H₆ClF₃S: 225.9831; found: 225.9817; calcd for C₇H₆³⁷Cl (M⁺-[SCF₃]): 127.0129, found: 127.0126.

Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)thio]methyl-1-bromobenzene (7) [CAS-Nr: 1612253-26-5]. Compound **7** was prepared following the standard procedure, starting from 1-bromo-4-[(methylsulfonyl)methyl]benzene (265 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **7** was isolated as colorless oil (201 mg, 0.74 mmol, 74%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.5 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 134.2, 132.0 (2 C), 130.5 (2 C), 130.4 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 122.0, 33. (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1489, 1113, 1013, 832, 757 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 272 [M⁺] (37), 171 (100), 90 (22), 69 (15); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₈H₆⁸¹BrF₃S: 271.9305; found: 271.9284.

Synthesis of 5-[(trifluoromethyl)thio]methyl-benzo[d][1,3]dioxole (8) [CAS-Nr: 1242101-29-6]. Compound **8** was prepared following the standard procedure, starting from 5-[(methylsulfonyl)methyl]-1,3-benzodioxole (230 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **8** was isolated as colorless oil (194 mg, 0.82 mmol, 82%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.84 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.07 (s, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.6 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 148.0, 147.4, 130.6 (q, ¹J(C,F) = 307.0 Hz), 128.5, 122.4, 109.2, 108.4, 101.3, 34.3 (q, ³J(C,F) = 2.7 Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1490, 1446, 1363, 1247, 1096, 1038, 927, 813, 756 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 236 [M⁺] (67), 135 (100), 69 (4); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₉H₇O₂F₃S: 236.0119; found: 236.0118.

Synthesis of (E)-[(trifluoromethyl)thio]prop-1-en-1-ylbenzene (9) [CAS-Nr: 1464149-40-3]. Compound **9** was prepared following the standard procedure, starting from (1E)-(3-(methylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)benzene (212 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **9** was isolated as colorless oil (148 mg, 0.68 mmol, 68%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.28 (m, 5H), 6.60 (d, ³J = 15.7 Hz, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 3.73 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -40.8 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ =

136.1, 134.3, 128.7 (2 C), 128.1, 126.5 (2 C), 123.0, 32.7 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.4$ Hz) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2969, 2923, 2857, 1739, 1366, 1217, 1115$ cm $^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 218 [M $^+$] (24), 117 (100), 115 (49), 69 (14); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C $_{10}$ H $_9$ F $_3$ S: 218.0377; found: 218.0368.

Synthesis of (1S)-1-(trifluoromethyl)thio-1-phenylethane (10) [CAS-Nr: 1774371-15-1]. Compound **10** was prepared following the standard procedure, starting from, (1S)-methylsulfonyl-1-phenylethyl ester (153 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **10** was isolated as colorless oil (171 mg, 0.83 mmol, 83%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 7.37\text{-}7.36$ (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.54 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 1.75 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl $_3$): $\delta = -40.2$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 141.3, 133.5$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0$ Hz), 128.8 (2 C), 128.0, 127.0 (2 C), 44.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 23.2 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3059, 3025, 2962, 2926, 2869, 1600, 1493, 1451, 1373, 1115, 1011, 965, 743, 697$ cm $^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 105 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C $_9$ H $_9$ F $_3$ S: 206.0377; found: 206.0381; $[\alpha_D^{20}] = 0.00$ (c 1.00, Et $_2$ O).

Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)thio]hexane (11) [CAS-Nr: 59529-76-9] Compound **11** was prepared following the standard procedure, starting from 1-bromohexane (165 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After the reaction, trifluoroethanol as internal standard (72 μL , 1.00 mmol) was added to the reaction mixture and product **11** was formed in 97% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GCMS analytics. **^{19}F NMR** (375 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -41.2$ ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 117 (100), 83 (35), 69 (24), 56 (23), 55 (40), 43 (15), 41 (25).

Synthesis of [(trifluoromethyl)thio]octane (12) [CAS-Nr: 134776-65-1]. Compound **12** was prepared following the standard procedure, starting from 1-chlorooctane (149 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **12** was isolated as pale yellow oil (208 mg, 0.97 mmol, 97%). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 2.88$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 8H), 0.90 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; **^{19}F NMR** (375 MHz, CDCl $_3$): $\delta = -41.4$ ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 131.2$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.9$ Hz), 31.8, 29.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 29.4, 29.1, 29.0, 28.5, 22.6, 14.0 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2927, 2857, 1466, 1150, 1107, 756, 723$ cm $^{-1}$; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 213 [M $^+$ -H] (5), 145 (100), 71 (23), 69 (50); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C $_9$ H $_{17}$ F $_3$ S: 214.1003; found: 214.0996.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of [(trifluoromethyl)thio]cyclohexane (13) [CAS-Nr: 6476-52-4]. Compound **13** was prepared following the standard procedure, starting from bromocyclohexane (162 mg, 1.00 mmol) and heating at 110 °C. After the reaction, trifluoroethanol (72 μ L, 1.00 mmol) was added as internal standard to the reaction mixture. Product **13** was formed in 87% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -40.3$ ppm; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 184 [M^+] (1), 115 (17), 83 (100), 67 (12), 55 (40).

Synthesis of 11-[(trifluoromethyl)thio]undecanoic acid (14) [CAS-Nr: 1774371-16-2]. Compound **14** was prepared following the standard procedure, starting from 11-bromoundecanoic acid (265 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **14** was isolated as colorless oil (269 mg, 0.94 mmol, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.88$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 2.35 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 12H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.3$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.5$, 131.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 305.2$ Hz), 34.1, 29.83 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.4$ Hz), 29.34, 29.27, 29.25, 29.1, 29.0, 28.9, 28.5, 24.6 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$, 2856, 1709, 1464, 1414, 1113, 938, 756 cm^{-1} ; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 287 [$\text{M}^+\text{+H}$] (12), 199 (73), 129 (44), 117 (91), 101 (9), 69 (24); HRMS (EI-TOF) calcd for: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: 286.1214; found: 286.1230.

Synthesis of 6-[(trifluoromethyl)thio]-hexanoic acid ethyl ester (15) [CAS-Nr: 1620061-36-0]. Compound **15** was prepared following the standard procedure, starting from 6-bromohexanoic acid ethyl ester (223 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **15** was isolated as yellow oil (234 mg, 0.96 mmol, 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.12$ (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 2.31 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.25 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.2$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.4$, 131.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 306.1$ Hz), 60.3, 34.0, 29.6 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.2$ Hz), 29.1, 27.9, 24.2, 14.2 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2942$, 1734, 1464, 1374, 1110, 756 cm^{-1} ; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 246 [M^+] (31), 225 (45), 175 (28), 143 (100), 129 (14), 69 (14); HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$: 244.0745; found: 244.0741.

Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)thio]propyltrimethoxysilane (16) [CAS-Nr: 1774371-17-3]. Compound **16** was prepared following the standard procedure, starting from (3-iodopropyl)trimethoxysilane (290 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **16** was

isolated as yellow oil (253 mg, 0.96 mmol, 96%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.55 (s, 9H), 2.88 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H), 1.79 (quint, ³J = 7.8 Hz, 2H), 0.73 (t, ³J = 8.3 Hz, 2H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.2 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.2 (q, ¹J(C,F) = 305.9 Hz), 50.5 (3H), 32.5 (q, ³J(C,F) = 1.5 Hz), 23.2, 8.3 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2945, 2843, 1759, 1077, 809, 754 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 264 [M⁺] (1), 233 (12), 195 (63), 121 (13), 93 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₇H₁₅O₃SiF₃S: 264.0463; found: 264.0468.

Synthesis of N-{2-[(trifluoromethyl)thio]ethyl}-N,N-dibutylamine (17) [CAS-Nr: 1774371-18-4]. Compound **17** was prepared following the standard procedure, starting from N-(2-(methylsulfonyl)ethyl)dibutylamine (251 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification *via* Kugelrohrdistillation, **17** was isolated as pale yellow oil (211 mg, 0.82 mmol, 82%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, ³J = 7.2 Hz, 4H), 1.43-1.37 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.4 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.6 (q, ¹J(C,F) = 306.8 Hz), 53.6 (2 C), 52.8, 29.3 (2 C), 28.8, 20.5 (2 C), 14.0 (2 C) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2934, 2874, 1739, 1460, 1366, 1217, 1119, 748 cm⁻¹; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 257 (3), 214 (44), 172 (66), 142 (100), 58 (41); **HRMS** (EI-TOF) calcd for C₁₁H₂₂NF₃S: 257.1425; found: 257.1420.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]ethanol (18) [CAS-Nr: 307337-29-7]. Compound **18** was prepared following the standard procedure, starting from 2-bromoethanol (125 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After the reaction, trifluoroethanol (72 μL, 1.00 mmol) was added as internal standard to the reaction mixture. Product **18** was formed in 62% yield as determined by ¹⁹F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. **¹⁹F NMR** (375 MHz, DMSO-d₆): δ = -42.0 ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 147 [M⁺+H] (10); 129 (11), 128 (100), 115 (4).

Synthesis of 1-trimethylsilyl-5-(trifluoromethyl)thiopent-1-yne (19) [CAS-Nr: 1774371-19-5]. Compound **19** was prepared following the standard procedure, starting from 5-chloro-1-pentyne (103 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **19** was isolated as slightly yellow oil (224 mg, 0.93 mmol, 93%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (quint, ³J = 7.0 Hz, 2H), 0.15 (s, 9H) ppm; **¹⁹F NMR** (375 MHz, CDCl₃): δ = -41.1 ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.0 (q, ¹J(C,F) = 306.1 Hz), 104.8, 86.2, 28.7 (q, ³J(C,F) = 1.8 Hz), 28.3, 18.6, 0.0 (3 C) ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2176, 1685, 1432, 1250,

EXPERIMENTELLER TEIL

1107, 838, 758, 699 cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 240 [M^+] (11), 171 (97), 129 (100); **HRMS** (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{SiF}_3\text{S}$: 240.0616; found: 240.0614.

Synthesis of [(trifluoromethyl)thio]methyl-1,3-dioxolane (20) [CAS-Nr: 1774371-20-8]. Compound **20** was prepared following the standard procedure, starting from 2-bromomethyl-1,3-dioxolane (167 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After the reaction, trifluoroethanol (72 μL , 1.00 mmol) was added as internal standard to the reaction mixture. Product **20** was formed in 71% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6): $\delta = -42.7$ ppm; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 188 [M^+] (100), 144 (96), 69 (26), 58 (27).

Synthesis of (1R,5S)-[(trifluoromethyl)thio]-2-(6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)ethylene (21) [CAS-Nr: 1774371-21-9]. Compound **21** was prepared following the standard procedure, starting from (1R,5S)-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-(2-methanesulfonate)-ethanol (244 mg, 1.00 mmol) and heating at 90 °C. After purification, **21** was isolated as yellow oil (235 mg, 0.94 mmol, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.31$ (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H), 0.84 (s, 3H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.2$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.2, 132.2$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 306.1$ Hz), 118.8, 40.6, 38.0, 36.6, 31.6, 31.2, 27.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz), 26.2, 21.1 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2917, 1434, 1366, 1104, 887, 794, 756$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 250 [M^+] (14), 105 (100), 121 (10); **HRMS** (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{S}$: 250.1003; found: 250.0987; $[\alpha_D^{20}] = -25.9$ (c 1.00, Et_2O).

Synthesis of 2-{2-[(trifluoromethyl)thio]ethyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (22) [CAS-Nr: 1408279-16-2]. Compound **22** was prepared following the standard procedure, starting from 2-(2-bromoethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (254 mg, 1.00 mmol) and heating at 60 °C. After purification, **22** was isolated as colorless oil (256 mg, 0.93 mmol, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88$ -8.84 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 4.00 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H) ppm; ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.0$ ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.8$ (2 C), 134.2 (2 C), 131.7 (2 C), 130.6 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.0$ Hz), 123.5 (2 C), 37.3, 27.8 ppm; **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 1775, 1711, 1468, 1441, 1399, 1361, 1263, 1086, 984, 866, 754, 714$ cm^{-1} ; **MS** (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 275 [M^+] (15), 160 (100), 133 (9), 104 (4); **HRMS** (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2\text{F}_3\text{S}$: 275.0228; found: 275.0223.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)thio]methylthiophene (23) [CAS-Nr: 1612253-23-2]. Compound **23** was prepared following the standard procedure, starting from 2-thienylmethyl mesylate (153 mg, 1.00 mmol) and heating at 110 °C. After the reaction, trifluoroethanol (72 μ L, 1.00 mmol) was added as internal standard to the reaction mixture. Product **23** was formed in 64% yield as determined by ^{19}F NMR spectroscopic analysis and confirmed by GC-MS analytics. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -41.7$ ppm; MS (Ion trap, EI, 70 eV): m/z (%) = 198 [M^+] (15), 97 (100, 69 (17)).

EXPERIMENTELLER TEIL

6.7 Stoffliche Nutzung von Kohlendioxid - Hydroxymethylierung von Alkinen

6.7.1 General procedures

Starting material 2-ethynyl-naphthalene (**1t**) was synthesized following known procedure.^[352] Polymer-bound triphenylphosphine was commercially available [CAS-Nr: 39319-11-4] as a PS-X polymer with 3 mmol/g PPh₃-content and a particle size of 100-200 mesh.

General procedure A: 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 under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

General procedure B: 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 under reduced pressure 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 14 h. 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 under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

General procedure C: 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 H₂ (10 bar) and finally pressurized with H₂ (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 2 h to obtain the corresponding methyl ester. The resulting mixture was diluted with 20 mL of ethyl acetate and neutralized with 20 mL of sat. NaHCO₃ 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 MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

General procedure D: 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 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

EXPERIMENTELLER TEIL

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 under reduced pressure, 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 $^\circ\text{C}$ (resulting in a pressure of 100 bar) for 14 h. 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 MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2).

General procedure E: carboxylation of aliphatic substituted alkynes

An oven-dried 10 mL headspace vial with Teflon-coated stirring bar was charged with CuBr (2.2 mg, 15 μmol) and potassium phosphate tribasic (212 mg, 1 mmol μmol) triphenylphosphine. The atmosphere was changed three times with ambient pressure CO_2 , then the alkyne (0.50 mmol) and NMP (100 μl) 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 30 bar CO_2 and finally pressurized with CO_2 (30 bar). The reaction mixture was stirred at 300 rpm and 70 $^\circ\text{C}$ for 12 h. After cooling down to room temperature, the pressure was slowly released under constant stirring. Benzyl bromide (200 μl , 1.64 mmol, 3.28 eq) and NMP (2 ml) were added *via* syringe and the mixture was stirred for two hours at 50 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with water (25 ml). 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 under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

General procedure F: carboxylation and hydrogenation of aliphatic substituted alkynes

An oven-dried 10 mL headspace vial equipped with a Teflon-coated stirring bar was charged with CuBr (2.22 mg, 15 μ mol) and tribasic potassium phosphate (212 mg, 1.00 mmol). The atmosphere was changed three times with ambient pressure CO₂, then the alkyne (0.50 mmol) and NMP (1 ml) were added *via* syringe. The vials were placed in an autoclave and the atmosphere inside was changed three times with 30 bar CO₂ and then finally pressurized with 30 bar CO₂. The reaction mixture was stirred at 300 rpm and 70 °C for 12 h. After cooling down to room temperature and pressure release under constant stirring, a slurry of palladium on alumina (5w%, 21.3 mg, 2 mol%) in NMP (2 ml) was added *via* syringe. Afterwards the atmosphere in the autoclave was exchanged three times with hydrogen (20 bar) and finally pressurized with 20 bar hydrogen. The reaction mixture was stirred at 300 rpm and room temperature for 12 h. After the reaction time, the pressure was slowly released under constant stirring. Benzyl bromide (400 μ l, 3.28 mmol, 6.5 eq) and NMP (2 ml) were added *via* syringe and the mixture was stirred for two hours at 50 °C. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with water (25 ml). 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 under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂).

General procedure G: carboxylation, hydrogenation and esterification of aliphatic substituted alkynes

An oven-dried 10 mL headspace vial equipped with a Teflon-coated stirring bar was charged with CuBr (2.22 mg, 15 μ mol) and tribasic potassium phosphate (212 mg, 1.00 mmol). The atmosphere was changed three times with ambient pressure CO₂, then the alkyne (0.50 mmol) and NMP (100 μ l) were added *via* syringe. The vials were placed in an autoclave and the atmosphere inside was changed three times with 30 bar CO₂ and then finally pressurized with 30 bar CO₂. The reaction mixture was stirred at 300 rpm and 70 °C for 12 h. After cooling down to room temperature and pressure release under constant stirring, a slurry of palladium on alumina (5w%, 21.3 mg, 2 mol%) in the corresponding alcohol (2.9 ml) was added *via* syringe. Afterwards the atmosphere in the autoclave was exchanged three times with hydrogen (20 bar) and finally pressurized with 20 bar

EXPERIMENTELLER TEIL

hydrogen. The reaction mixture was stirred at 300 rpm and room temperature for 12 h. After the reaction time, the pressure was slowly released under constant stirring, and the atmosphere in the autoclave exchanged three times with 30 bar CO₂ before a CO₂ pressure of 45 bar was applied. Under constant stirring at 300 rpm, the autoclave was heated to 185 °C which resulted in a pressure increase to 95 bar. The mixture was stirred at these conditions for 12 h, then cooled down to room temperature before the pressure was carefully released. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with water (25 ml). 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 under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂)

6.7.2 Synthesis and characterization of the products

Synthesis of methyl 3-phenylprop-2-ynoate (3a) [CAS-Nr: 4891-38-7]. Compound **3a** was prepared following the general procedure A, starting from phenylacetylene (**1a**) (102 mg, 110 µl, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3a** as a colorless oil (137 mg, 86 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.64 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) 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 (3b) [CAS-Nr: 7517-82-0]. Compound **3b** was prepared following the general procedure A, starting from 2-ethynyltoluene (**1b**) (120 mg, 130 µl, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3b** as a colorless oil (155 mg, 89 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) 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); **elemental analysis** calcd. for C₁₁H₁₀O₂: C, 75.84; H, 5.79; found: C, 75.73; H, 5.73.

Synthesis of methyl 3-(2-bromophenyl)prop-2-ynoate (3c) [CAS-Nr: 935223-60-2]. Compound **3c** was prepared following the general procedure A, starting from 1-bromo-2-ethynylbenzene (**1c**)

(185 mg, 127 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3c** as an orange solid (196 mg, 84 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58–7.66 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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 (M⁺+1, 38), 238 (M⁺-1, 38), 209 (99), 207 (100), 182 (46), 180 (48), 128 (24), 100 (25), 70 (30); **elemental analysis** calcd. for C₁₀H₇BrO₂: C, 50.24; H, 2.95; found: C, 50.62; H, 2.99; **m.p.**: 37-38 °C.

Synthesis of methyl 3-(2-fluorophenyl)prop-2-ynoate (3d) [CAS-Nr: 340772-55-6]. Compound **3d** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-2-fluorobenzene (**1d**) (124 mg, 117 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3d** as a yellow oil (177 mg, 99 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.63 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 1H), 7.05-7.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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; **¹⁹F-NMR** (41 MHz, CDCl₃): 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); **elemental analysis** calcd. for C₁₀H₇FO₂: C, 67.42; H, 3.96; found: C, 67.47; H, 3.97.

Synthesis of methyl 3-(2-methoxyphenyl)prop-2-ynoate (3e) [CAS-Nr: 7517-83-1]. Compound **3e** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-2-methoxybenzene (**1e**) (136 mg, 134 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3e** as a yellow oil (187 mg, 98 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (dd, J =7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 1H), 6.86-7.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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); **elemental analysis** calcd. for C₁₁H₁₀O₃: C, 69.46; H, 5.30; found: C, 69.25; H, 5.32.

Synthesis of methyl 3-(m-tolyl)prop-2-ynoate (3f) [CAS-Nr: 7515-23-3]. Compound **3f** was prepared following the general procedure A, starting from 3-ethynyltoluene (**1f**) (119 mg, 132 μ l,

EXPERIMENTELLER TEIL

1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3f** as a colorless oil (139 mg, 80 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.44 (m, 2H), 7.26–7.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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); **elemental analysis** calcd. for C₁₁H₁₀O₂: C, 75.84; H, 5.79; found: C, 75.96; H, 5.81.

Synthesis of methyl 3-(3-chlorophenyl)prop-2-ynoate (3g) [CAS-Nr: 7572-40-9]. Compound **3g** was prepared following the general procedure A, starting from 3-chloro-1-ethynylbenzene (**1g**) (141 mg, 127 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3g** as a colorless oil (187 mg, 96 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.57–7.58 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 1H), 3.85 (s, 3H) 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 (3h) [CAS-Nr: 221148-38-5]. Compound **3h** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-3-fluorobenzene (**1h**) (123 mg, 118 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3h** as a colorless oil (146 mg, 82 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.40 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H) 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 (3i) [CAS-Nr: 7515-24-4]. Compound **3i** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-3-methoxybenzene (**1i**) (135 mg, 130 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3i** as a colorless oil (188 mg, 99 %). **¹H-NMR**

(300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) 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); elemental analysis 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 (3j) [CAS-Nr: 1601729-35-4]. Compound **3j** was prepared following the general procedure A, starting from 1-eth-1-ynyl-4-propylbenzene (**1j**) (149 mg, 163 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **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 (3k). Compound **3k** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-4-hexylbenzene (**1k**) (196 mg, 218 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3k** as a yellow oil (135 mg, 56 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J =8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.63 (t, J =7.7 Hz, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 6H), 0.89 (t, J =7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 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 pp; 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 C₁₆H₂₀O₂: 244.1463; found: 244.1471.

Synthesis of methyl 3-(4-chlorophenyl)prop-2-ynoate (3l) [CAS-Nr: 7515-18-6]. Compound **3l** was prepared following the general procedure A, starting from 1-chloro-4-ethynylbenzene (**1l**) (139 mg, 1.00 mmol) in DMSO (100 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3l** as pale yellow needles (160 mg, 82 %). ¹H-NMR

EXPERIMENTELLER TEIL

(300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.55 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 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); **elemental analysis** calcd. for C₁₀H₇O₂Cl: C, 61.72; H, 3.63. Found: C, 61.79; H, 3.72; **m.p.**: 93–94 °C.

Synthesis of methyl 3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-ynoate (3m) [CAS-Nr: 220652-97-1]. Compound **3m** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (**1m**) (170 mg, 164 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3m** as an off-white solid (223 mg, 98 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J =8.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H) 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); **elemental analysis** 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 (3n) [CAS-Nr: 7515-17-5]. Compound **3n** was prepared following the general procedure A, starting from 1-ethynyl-4-methoxybenzene (**1n**) (136 mg, 134 μ l, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3n** as an off-white solid (184 mg, 97 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, J =9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J =8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) 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); **elemental analysis** 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 (3o) [CAS-Nr: 1032041-58-9]. Compound **3o** was prepared following the general procedure A, starting from 4-ethynylbenzotrile (**1o**) (127 mg, 1.00 mmol) in DMSO (200 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3o** as a pale yellow solid (138 mg, 75 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (s, 4H), 3.87 (s, 3H) 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); **elemental analysis** calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$: 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 (3p) [CAS-Nr: 1341064-56-9]. Compound **3p** was prepared following the general procedure A, starting from 4-ethynyl-*N,N*-dimethylaniline (**1p**) (150 mg, 1.00 mmol) in DMSO (100 μl). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3p** as a pale yellow solid (173 mg, 85 %). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (s, 6H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 203.0946; found: 203.0943; **m.p.**: 110-111 °C.

Synthesis of methyl 3-(2-formylphenyl)prop-2-ynoate (3q) [CAS-Nr: 204459-04-1]. Compound **3q** was prepared following the general procedure A, starting from 2-ethynylbenzaldehyde (**1q**) (134 mg, 1.00 mmol) in DMSO (100 μl). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3q** as an orange solid (132 mg, 70 %). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.50 (s, 1H), 7.93-8.03 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 3.88 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): 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); **elemental analysis** calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$: 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 (3r) [CAS-Nr: 6824-26-6]. Compound **3r** was prepared following the general procedure A, starting from 2-ethynylthiophene (**1r**) (114 mg, 99.9 μl , 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3r** as brown solid (146 mg, 88 %). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (dd, $J=3.7$, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=5.1$, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=5.1$, 3.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$: 166.0089; found:

EXPERIMENTELLER TEIL

166.0095; **elemental analysis** 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 (3s) [CAS-Nr: 1340531-00-1]. Compound **3s** was prepared following the general procedure A, starting from 3-ethynylthiophene (**1s**) (112 mg, 101 µl, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3s** as a yellow oil (152 mg, 92 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (dd, *J*=3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H) 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 (3t) [CAS-Nr: 887572-51-2]. Compound **3t** was prepared following the general procedure A, starting from 2-ethynyl-naphthalene (**1t**) (152 mg, 1.00 mmol) in DMSO (200 µl). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3t** as a pale yellow solid (189 mg, 90 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 7.51-7.61 (m, 3H), 3.88 (s, 3H) 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); **elemental analysis** 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 (3u) [CAS-Nr: 824948-16-5]. Compound **3u** was prepared following the general procedure A, starting from 3-butynylbenzene (**1u**) (134 mg, 145 µl, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3u** as colorless oil (163 mg, 87 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.37 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 3H), 3.76 (s, 3H) 2.91, (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.63 (t, *J*=7.5 Hz, 2H) 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.

Synthesis of 3-phenylpropan-1-ol (5a) [CAS-Nr: 122-97-4]. Starting from phenylacetylene: Compound **5a** was prepared following the general procedure D, starting from phenylacetylene (**1a**)

(204 mg, 220 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5a** as a colorless oil (185 mg, 68 %).

Compound **5a** was prepared following the general procedure B, starting from 3-phenylpropionic acid (**4a**) (152 mg, 1.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5a** as a colorless oil (116 mg, 85 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.36 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H), 3.69 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J =7.5 Hz, 2H) 1.83-1.99 (m, 2H), 1.50 (br. s., 1H)) 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 C₉H₁₂O: 136.0888; found: 136.0898.

Synthesis of 3-(o-tolyl)propan-1-ol (5b) [CAS-Nr: 14902-36-4]. Compound **5b** was prepared following the general procedure D, starting from 2-ethynyltoluene (**1b**) (240 mg, 260 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5b** as a yellow oil (209 mg, 70 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.11-7.24 (m, 2H), 6.81-6.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (t, J =6.3 Hz, 2H), 2.74 (t, J =7.3 Hz, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.82 (br. s., 1H)) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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 C₁₀H₁₄O: 150.1045; found: 150.1049.

Synthesis of 3-(2-fluorophenyl)propan-1-ol (5d) [CAS-Nr: 76727-24-7]. Compound **5d** was prepared following the general procedure D, starting from 1-ethynyl-2-fluorobenzene (**1d**) (248 mg, 234 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5d** as a colorless oil (190 mg, 62 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.13-7.25 (m, 2H), 6.96-7.11 (m, 2H), 3.68 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J =7.6 Hz, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.85 (br. s., 1H)) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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; **¹⁹F-NMR** (41 MHz, CDCl₃): 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 C₉H₁₁OF: 154.0794; found: 154.0803.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of 3-(2-methoxyphenyl)propan-1-ol (5e) [CAS-Nr: 10493-37-5]. Compound **5e** was prepared following the general procedure D, starting from 1-ethynyl-2-methoxybenzene (**1e**) (272 mg, 267 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5e** as a yellow oil (240 mg, 72 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08-7.21 (m, 4H), 3.73 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J =7.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.52 (br. s., 1H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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 C₁₀H₁₄O₂: 166.0994; found: 166.0996.

Synthesis of 3-(3-methoxyphenyl)propan-1-ol (5i) [CAS-Nr: 7252-82-6]. Compound **5i** was prepared following the general procedure D, starting from 1-ethynyl-3-methoxybenzene (**1i**) (270 mg, 259 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5i** as a colorless oil (241 mg, 73 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.17-7.26 (m, 1H), 6.71-6.85 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J =7.9 Hz, 2H), 1.83-1.97 (m, 2H), 1.74 (br. s., 1H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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 C₁₀H₁₄O₂: 166.0994; found: 166.0997.

Synthesis of 3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-ol (5m) [CAS-Nr: 180635-74-9]. Compound **5m** was prepared following the general procedure D, starting from 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (**1m**) (340 mg, 327 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5m** as a yellow oil (280 mg, 69 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J =8.1 Hz, 1H), 3.69 (t, J =6.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J =7.5 Hz, 2H), 1.83-2.00 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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; **¹⁹F-NMR** (41 MHz, CDCl₃): 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); **elemental analysis** calcd. for C₁₀H₁₁F₃O: C, 58.82; H, 5.43. Found: C, 58.78; H, 5.34.

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (5n) [CAS-Nr: 5406-18-8]. Starting from 1-ethynyl-4-methoxybenzene: Compound **5n** was prepared following the general procedure D, starting from 1-ethynyl-4-methoxybenzene (**1n**) (270 mg, 264 μ l, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5n** as a colorless oil (231 mg, 70 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.17 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J =7.3 Hz, 2H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.65 (br. s., 1H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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 C₁₀H₁₄O₂: 166.0994; found: 166.0989.

Synthesis of 3-[4-(dimethylamino)phenyl]propan-1-ol (5p) [CAS-Nr: 85665-76-5]. Compound **5p** was prepared according the general procedure D, starting from 4-ethynyl-*N,N*-dimethylaniline (**1p**) (299 mg, 2.00 mmol) in NMP (200 μ l), but without acidic washing with aqueous HCl. Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5p** as a yellow oil (279 mg, 78 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J =8.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.64 (t, J =7.2 Hz, 2H), 1.80-1.96 (m, 2H), 1.45 (br. s., 1H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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 C₁₁H₁₇ON: 179.1310; found: 179.1318.

Synthesis of 3-(2-naphthyl)propan-1-ol (5t) [CAS-Nr: 27650-98-2]. Compound **5t** was prepared following the general procedure D, starting from 2-ethynyl-naphthalene (**1t**) (304 mg, 2.00 mmol) in NMP (200 μ l). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5t** as a colorless solid (192 mg, 52 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.73-7.89 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.36 (dd, J =8.4, 1.7 Hz, 1H), 3.73 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J =7.5 Hz, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 1.39 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): 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);

EXPERIMENTELLER TEIL

HRMS (EI-TOF) calcd. for C₁₃H₁₄O: 186.1045; found: 186.1055; **elemental analysis** 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 (5w) [CAS-Nr: 3360-41-6]. Compound **5w** was prepared following the general procedure D, starting from 3-phenyl-1-propyne (**1w**) (240 mg, 256 µl, 2.00 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **5w** as a yellow oil (111 mg, 37 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.33 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 3 H), 3.65 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.65 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.55-1.77 (m, 4H), 1.48 (br. s., 1H) 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 (B1) [CAS-Nr: 768-66-1]. According to the general procedure B, compound **5n** was prepared from 3-(*p*-methoxyphenyl)propionic acid (**4n**) (1103 mg, 6.00 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (**B1**) (1.03 g, 1.23 mL, 7.20 mmol) in NMP (18.0 ml). A subsequent fractional distillation (52 °C, 80 mbar) afforded **B1** (407 mg, 40 %). The residue was purified by Kugelrohr distillation (135 °C, 1x10⁻² mbar) yielding **5n** (843 mg, 85 %). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.61-1.69 (m, 2H), 1.32 (t, *J*=6.1 Hz, 4H), 1.12 (s, 12H) 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.^[353]

Determination of Cu scavenging by polymer-bound triphenylphosphine. A mixture of CuCl (30.6 mg, 0.30 mmol; Cu-content = 19.58 mg), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (103 mg, 0.30 mmol) and polymer-bound triphenylphosphine (250 mg, 0.75 mmol) was diluted with NMP (1 ml) and methanol (10 ml). The mixture was stirred for 5 minutes at 25 °C, then filtered through a syringe filter (PTFE, pore size 0.45 µm) into a flask. The methanol was removed under reduced pressure, to the residue a 5% HNO_{3aq} solution (50 ml) was added and the resulting mixture was stirred for 12 h until it was completely dissolved. The solution was subjected to atom absorption spectroscopy (AAS) measurements and contained overall 5.4 mg of Cu (18% of the initial content).

Synthesis of benzyl alcohol (5x) [CAS-Nr: 100-51-6]. According to the general procedure B, **5x** was prepared from benzoic acid (123 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by flash

column chromatography (SiO₂) to give benzyl alcohol (51.0 mg, 47%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.35 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 1.92 (s, 1H) ppm; ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.8, 128.5, 127.6, 126.9, 65.2 ppm. The analytical data matched those reported in the literature.^[353]

Synthesis of 2-methylindole (7y) [CAS-Nr: 95-20-5]. According to the general procedure B, **7y** was prepared from indole-2-carboxylic acid (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 (72.0 mg, 55%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (br. s., 1H), 7.47-7.57 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.04-7.16 (m, 2H), 6.21-6.26 (m, 1H), 2.46 (d, *J*=0.7 Hz, 3H) 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.^[353]

Synthesis of phenylpropionic acid (2a) [CAS-Nr: 637-44-5]. According to the general procedure A, compound **2a** was prepared from phenylacetylene (**1a**) (102 mg, 110 μl, 1.00 mmol), but without the esterification procedure. Instead, the purification was done by diluting the reaction mixture with ethyl acetate (20 ml) and extraction with diluted NaHCO₃ solution (10 ml). The aqueous layer was acidified with HCl solution (1N) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure, yielding **2a** as an off-white solid (131 mg, 89 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.59-7.65 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.4, 132.7, 131.0, 129.1, 119.0, 84.5, 81.8 ppm. The analytical data matched those reported in the literature.^[353]

Synthesis of cyclopropylpropynoic acid benzyl ester (3ab) [CAS: 1009603-04-6]. Compound **3ab** was prepared following the general procedure E starting from ethynylcyclopropane (**1ab**) (34.1 mg, 44.0 μl, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3ab** as colorless oil (60 mg, 60%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.43 (m, 5H), 5.18 (s, 2 H), 1.29-1.48 (m, 1H), 0.83-1.01 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.5, 135.0, 128.5, 128.4, 128.4, 93.7, 68.3, 67.2, 9.1, -0.7 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3111IT:4, 2223, 1701, 1247, 1178, 1124, 1009, 745, 695 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* 200 (10), 185 (15), 172 (14), 107 (22), 93 (45), 91 (100), 65 (47). The analytical data matched those reported in the literature.^[354]

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthesis of 2-octynoic acid benzyl ester (3aa) [CAS: 10484-51-2]. Compound **3aa** was prepared following the general procedure E starting from heptyne (**1aa**) (49.1 mg, 67.0 μ l, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3aa** as colorless oil (82 mg, 71%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31–7.44 (m, 5H), 5.20 (s, 2 H), 2.33 (t, J =7.2 Hz, 2 H), 1.52–1.65 (m, 2 H), 1.24–1.45 (m, 4H), 0.82–0.99 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 135.1, 128.6, 128.5, 128.4, 90.2, 72.9, 67.3, 30.9, 27.1, 22.0, 18.6, 13.8 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2223, 1706, 1455, 1235, 1059, 745, 695 cm⁻¹. **MS** (EI, 70 eV) m/z 230 (M⁺, 1), 201 (3), 187 (6), 174 (14), 107 (29), 91(100), 77 (23). The analytical data matched those reported in the literature.^[355]

Synthesis of 2-nonynoic acid benzyl ester (3ad) [CAS: 1260216-89-4]. Compound **3ad** was prepared following the general procedure E starting from octyne (**1ad**) (56.8 mg, 77.0 μ l, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3ad** as colorless oil (96 mg, 79%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.29–7.45 (m, 5H), 5.20 (s, 2 H), 2.33 (t, J =7.1 Hz, 2H), 1.49–1.67 (m, 2H), 1.23–1.47 (m, 6H), 0.83–0.98 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 135.0, 128.5, 128.4, 128.4, 90.2, 72.9, 67.3, 31.1, 28.4, 27.4, 22.4, 18.6, 13.9 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2859, 2233, 1707, 1455, 1235, 1063, 748, 695 cm⁻¹. **MS** (EI, 70 eV) m/z 244 (1), 215 (1), 201 (5), 187 (10), 174 (24), 160 (6), 137 (14), 107 (32), 91 (100). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for C₁₆H₂₁O₂[M+H⁺]: 245.1542; found: 245.1537.

Synthesis of 4,4-dimethylpentynoic acid benzyl ester (3y) [CAS: 868945-61-3]. Compound **3y** was prepared following the general procedure E starting from 3,3-dimethyl-1-butyne (**1y**) (41.6 mg, 63.0 μ l, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3y** as colorless oil (84 mg, 78%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.29–7.45 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 1.29 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 135.1, 128.6, 128.5, 128.5, 97.0, 71.6, 67.3, 29.9, 27.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972, 2229, 1706, 1455, 1267, 1211, 749, 696 cm⁻¹. **MS** (EI, 70 eV) m/z 201 (4), 109 (40), 107 (40), 91 (100). The analytical data matched those reported in the literature.^[356]

Synthesis of 4-cyclohexyl-2-butynoic acid benzyl ester (3w) Compound **3w** was prepared following the general procedure E starting from 3-cyclohexyl-1-propyne (**1w**) (63.0 mg, 75.0 μ l, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3w** as colorless oil (89 mg, 69%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.29–7.45

(m, 5H), 5.20 (s, 2H), 2.23 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.50–1.87 (m, 6H), 0.96–1.34 (m, 5H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta=$ 153.6, 135.0, 128.5, 128.5, 128.4, 89.2, 73.8, 67.3, 36.5, 32.6, 26.3, 25.9, 25.9 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} =$ 2924, 2232, 1707, 1449, 1237, 1072, 749, 695 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 256 (1), 173 (32), 165 (2), 159 (12), 149 (15), 107 (21), 83 (16). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2[\text{M}+\text{H}^+]$: 257.1542; found: 257.1539.

Synthesis of 5-phenyl-2-pentynoic acid benzyl ester (3u) [CAS: 1260216-91-8]. Compound **3u** was prepared following the general procedure E starting from 3-butynylbenzene (**1u**) (67.1 mg, 73.0 μl , 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3u** as colorless oil (93 mg, 70%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 7.14–7.36 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 2.85 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J=7.5$ Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 153.4, 139.5, 135.0, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 126.6, 88.9, 73.5, 67.3, 33.7, 20.8 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} =$ 3030, 2950, 2234, 1704, 1454, 1236, 1062, 746, 695 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 180 (20), 151 (22), 105 (5), 91 (100), 77 (26). The analytical data matched those reported in the literature.^[355]

Synthesis of 4-methoxy-2-butynoic acid benzyl ester (3z) [CAS: 1276668-14-4]. Compound **3z** was prepared following the general procedure E starting from methyl propargyl ether (**1z**) (36.1 mg, 44.0 μl , 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **3z** as colorless oil (75 mg, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 7.30–7.44 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.41 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 152.9, 134.7, 128.6, 128.6, 128.5, 83.7, 78.0, 67.6, 59.3, 58.0 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} =$ 2936, 2234, 1707, 1229, 1102, 1052, 907, 746, 696 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 172 (37), 159 (14), 135 (1), 107 (16), 97 (9), 69 (10). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3[\text{M}+\text{H}^+]$: 205.0865; found: 205.0863.

Synthesis of octanoic acid benzyl ester (9aa-B) [CAS: 10276-85-4]. Compound **9aa-B** was prepared following the general procedure F starting from heptyne (**1aa**) (49.1 mg, 67.0 μl , 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9aa-B** as colorless oil (75 mg, 64%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 7.29–7.42 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.59–1.72 (m, 2H), 1.21–1.37 (m, 7H), 0.83–0.94 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta=$ 173.7, 136.2, 128.5, 128.1, 128.1, 66.0, 34.3, 31.6, 29.1, 28.9, 25.0, 22.6, 14.0 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} =$ 2926, 2856, 1735, 1455, 1213, 1159,

EXPERIMENTELLER TEIL

1104, 733, 695 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 234 (8), 143 (15), 127 (14), 108 (68), 91 (100). The analytical data matched those reported in the literature.^[357]

Synthesis of nonanoic acid methyl ester (9ad-M) [CAS: 1731-84-6]. Compound **9ad-M** was prepared by carbon dioxide mediated esterification of potassium nonanoate (273 mg, 1.50 mmol) in methanol (15 ml) at 230 °C and 50 bar initial CO_2 -pressure within 16 h. Purification by aqueous work-up and concentration of the organic phase under reduced pressure yielded **9ad-M** as pale yellow oil (220 mg, 93%). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.62 (s, 3H), 2.26 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.58 (quin, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.18–1.32 (m, 8H), 0.79–0.89 (m, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 174.2, 51.2, 33.9, 31.5, 28.9, 28.7, 24.8, 22.4, 13.9 ppm. The analytical data matched those reported in the literature.^[353]

Synthesis of nonanoic acid benzyl ester (9ad-B) [CAS: 6471-66-5]. Compound **9ad-B** was prepared following the general procedure F starting from octyne (**1ad**) (56.8 mg, 77.0 μl , 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9ad-B** as pale yellow oil (78 mg, 63%). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.29–7.50 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.18–1.42 (m, 10H), 0.83–0.96 (m, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.7, 136.2, 128.5, 128.1, 128.1, 66.0, 34.3, 31.8, 29.2, 29.1, 29.1, 24.9, 22.6, 14.0 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925, 2854, 1735, 1455, 1253, 1213, 1155, 975, 734, 695 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 248 (6), 157 (13), 141 (11), 108 (69), 91 (100). The analytical data matched those reported in the literature.^[358]

Synthesis of 4,4-dimethylpentanoic acid benzyl ester (9y-B) [CAS: 1436411-81-2]. Compound **9y-B** was prepared following the general procedure F starting from 3,3-dimethyl-1-butyne (**1y**) (41.6 mg, 63.0 μl , 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9y-B** as pale yellow oil (64 mg, 58%). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.32–7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 2.30–2.39 (m, 2H), 1.56–1.64 (m, 2H), 0.90 (s, 9H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 174.2, 136.1, 128.5, 128.2, 128.2, 66.2, 38.5, 30.1, 30.1, 29.0 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 1735, 1455, 12996, 1212, 1159, 985, 748, 697 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 220 (M^+ , 11), 129 (1), 113 (11), 108 (53), 91 (100), 85 (4), 57 (17). The analytical data matched those reported in the literature.^[359]

Synthesis of cyclohexanebutanoic acid benzyl ester (9w-B). Compound **9w-B** was prepared following the general procedure F starting from 3-cyclohexyl-1-propyne (**1w**) (63.0 mg, 75.0 μ l, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9w-B** as pale yellow oil (83 mg, 64%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.33–7.48 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.60–1.76 (m, 7H), 1.13–1.30 (m, 6H), 0.80–0.95 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.7, 136.2, 128.5, 128.2, 128.1, 66.0, 37.3, 36.9, 34.6, 33.2, 26.6, 26.3, 22.4 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2920, 2849, 1734, 1449, 1255, 1156, 999, 734, 695 cm⁻¹. **MS** (EI, 70 eV) m/z 260 (M⁺, 2), 169 (26), 135 (12), 108 (33), 91 (100). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for C₁₇H₂₄O₂[M+H⁺]: 261.1855; found: 261.1842.

Synthesis of 5-phenylpentanoic acid methyl ester (9u-B) [CAS: 20620-59-1]. Compound **9u-B** was prepared following the general procedure F starting from 3-butynylbenzene (**1u**) (67.1 mg, 73.0 μ l, 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9u-B** as a colorless oil (81 mg, 60%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08–7.36 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.52–2.78 (m, 2H), 2.24–2.43 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 4H) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.0, 142.1, 128.3, 128.3, 125.7, 51.4, 35.5, 33.9, 30.8, 24.5 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3026, 2946, 2859, 1735, 1435, 1170, 749, 698 cm⁻¹. **MS** (EI, 70 eV) m/z 192 (5), 161 (21), 131 (13), 105 (45), 91 (100), 59 (13). The analytical data matched those reported in the literature.^[360]

Synthesis of 5-phenylpentanoic acid methyl ester (9u-M) [CAS: 20620-59-1]. Compound **9u-M** was prepared following the general procedure F until the purification step, starting from 3-butynylbenzene (**1u**) (67.1 mg, 73.0 μ l, 0.50 mmol). The resulting mixture was then transferred with methanol (22 ml) to a high-pressure Parr-autoclave, pressurized with 50 bar CO₂, heated to 240 °C and stirred with 1000 rpm at this conditions for 16 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with water (25 ml). 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 under reduced pressure. Column flash chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate gradient) of the crude product yielded **9u-M** as colorless oil (56 mg, 58%). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08–7.36 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.52–2.78 (m, 2H), 2.24–2.43 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 4H) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.0, 142.1, 128.3, 128.3, 125.7, 51.4, 35.5, 33.9, 30.8, 24.5 ppm. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3026, 2946, 2859, 1735, 1435, 1170,

EXPERIMENTELLER TEIL

749, 698 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 192 (5), 161 (21), 131 (13), 105 (45), 91 (100), 59 (13). The analytical data matched those reported in the literature.^[361]

Synthesis of 4-methoxybutanoic acid benzyl ester (9z-B) [CAS: 1624228-45-0]. Compound **9z-B** was prepared following the general procedure F starting from methyl propargyl ether (**1z**) (36.1 mg, 44.0 μl , 0.50 mmol). Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9z-B** as pale yellow oil (61 mg, 59%). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.28–7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.41 (t, J =6.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.46 (t, J =7.3 Hz, 2H), 1.93 (tt, J =7.3, 6.1 Hz, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.2, 136.1, 128.5, 128.1, 128.1, 71.5, 66.1, 58.5, 30.9, 24.9 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2873, 1732, 1455, 1253, 1213, 1154, 1115, 736, 696 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 148 (4), 117 (15), 107 (29), 101 (78). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3[\text{M}+\text{H}^+]$: 209.1178; found: 209.1165.

Synthesis of octanoic acid 2-(2-methoxyethoxy)ethyl ester (9aa-C) [CAS: 581784-63-6]. Compound **9aa-C** was prepared following the general procedure G starting from heptyne (**1aa**) (49.1 mg, 67.0 μl , 0.50 mmol) and methyl carbitol. Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9aa-C** as pale yellow oil (78 mg, 63%). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.22–4.27 (m, 2H), 3.68–3.74 (m, 2H), 3.62–3.68 (m, 2H), 3.53–3.60 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (t, J =7.5 Hz, 2H), 1.58–1.66 (m, 2H), 1.25–1.34 (m, 8H), 0.85–0.92 (m, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.9, 71.9, 70.5, 69.2, 63.3, 59.1, 34.2, 31.6, 29.1, 28.9, 24.9, 22.6, 14.0 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2875, 1735, 1456, 1253, 1168, 1106, 915, 730 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 246 (1), 171 (55), 127 (72), 102 (16), 89 (18), 58 (100). The analytical data matched those reported in the literature.^[362]

Synthesis of nonanoic acid 2-(2-methoxyethoxy)ethyl ester (9ad-C). Compound **9ad-C** was prepared following the general procedure G starting from octyne (**1ad**) (56.8 mg, 77.0 μl , 0.50 mmol) and methyl carbitol. Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9ad-C** as pale yellow oil (89 mg, 68%). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.20–4.29 (m, 2H), 3.68–3.74 (m, 2H), 3.62–3.68 (m, 2H), 3.53–3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.33 (t, J =7.6 Hz, 2H), 1.58–1.67 (m, 2H), 1.29 (br. s., 10H), 0.85–0.92 (m, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.9, 71.9, 70.5, 69.2, 63.3, 59.1, 34.2, 31.8, 29.2, 29.1 (2C), 24.9, 22.6, 14.1 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2856, 1736, 1456, 1167, 1107, 916, 731 cm^{-1} . **MS** (EI,

70 eV) m/z 141 (59), 185 (47), 58 (100), 89 (17). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $C_{14}H_{29}O_4[M+H^+]$: 261.2066; found: 261.2061.

Synthesis of 4-cyclohexylbutanoic acid 2-(2-methoxyethoxy)ethyl ester (9w-C). Compound **9w-C** was prepared following the general procedure G starting from 3-cyclohexyl-1-propyne (**1w**) (63.0 mg, 75.0 μ l, 0.50 mmol) and methyl carbitol. Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9w-C** as yellow oil (85 mg, 62%). **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.21-4.28 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 7H), 1.13-1.27 (m, 6H), 0.82-0.95 (m, 2H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.9, 71.9, 70.5, 69.2, 63.3, 59.1, 37.4, 36.9, 34.5, 33.2, 26.6, 26.3, 22.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2850, 1734, 1449, 1175, 1110, 914, 730 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 197 (17), 152 (23), 58 (100). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $C_{15}H_{29}O_4[M+H^+]$: 273.2066; found: 273.2061.

Synthesis of 5-phenylpentanoic acid 2-(2-methoxyethoxy)ethyl ester (9u-C). Compound **9u-C** was prepared following the general procedure G starting from 3-butynylbenzene (**1u**) (67.1 mg, 73.0 μ l, 0.50 mmol) and methyl carbitol. Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9u-C** as pale yellow oil (91 mg, 65%). **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24-7.32 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 4H) ppm. **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.6, 142.1, 128.4, 128.3, 125.7, 71.9, 70.5, 69.2, 63.4, 59.1, 35.6, 34.0, 30.9, 24.5 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2928, 2865, 1732, 1453, 1108, 911, 729, 699 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 161 (100), 104 (48), 91 (65), 59 (22). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $C_{16}H_{25}O_4$: 281.1753; found: 281.1749.

Synthesis of 4-methoxybutanoic acid octyl ester (9z-O). Compound **9z-O** was prepared following the general procedure G starting from methyl propargyl ether (**1z**) (36.1 mg, 44.0 μ l, 0.50 mmol) and octanol. Purification by column flash chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate gradient) yielded **9z-O** as pale yellow oil (75 mg, 73%). **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.06 (t, J =6.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J =6.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.38 (t, J =7.3 Hz, 2H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.18-1.42 (m, 10H), 0.80-0.94 (m, 3H) ppm. **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.5, 71.6, 64.5, 58.5, 31.7, 31.0, 29.2, 29.2, 28.6, 25.9, 24.9, 22.6, 14.0 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925, 2856, 1734, 1460, 1167, 1119, 1025, 890, 723 cm^{-1} . **MS** (EI, 70 eV) m/z 230 (1), 157 (1),

EXPERIMENTELLER TEIL

129 (1), 101 (100), 85 (16), 69 (37), 59 (76). **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $C_{13}H_{27}O_3[M+H^+]$:
231.1960; found: 231.1954.

7 Literaturverzeichnis

- [1] U. Grober, *Nat. Landsch.* **2013**, 2, 46.
- [2] „Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future - A/42/427 Annex - UN Documents: Gathering a body of global agreements“, Internetquelle: <http://www.un-documents.net/wced-ocf.htm> abgerufen am 8. Januar 2018.
- [3] 2005-2018 Aachener Stiftung Kathy Beys, „Lexikon der Nachhaltigkeit | Politik | Weltkommission für Umwelt und Entwicklung (Brundtland Bericht | Brundtland Report)“, Internetquelle: https://www.nachhaltigkeit.info/artikel/brundtland_report_1987_728.htm abgerufen am 8. Januar 2018.
- [4] „12 Principles of Green Chemistry“, Internetquelle: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> abgerufen am 13. Dezember 2017.
- [5] P. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [6] „GDCh-Preise | Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.“, Internetquelle: <https://www.gdch.de/gdch/preise-und-auszeichnungen/gdch-preise.html> abgerufen am 8. Januar 2018.
- [7] „RSC Green Chemistry Award“, Internetquelle: <http://www.rsc.org/ScienceAndTechnology/Awards/GreenChemistry/> abgerufen am 8. Januar 2018.
- [8] „European Sustainable Chemistry Award“, Internetquelle: <http://www.euchems.eu/awards/european-sustainable-chemistry-award/> abgerufen am 8. Januar 2018.
- [9] B. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [10] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259–281.
- [11] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273.
- [12] T. Hudlicky, D. A. Frey, L. Koroniak, C. D. Claeboe, L. E. Brammer Jr., *Green Chem.* **1999**, 1, 57–59.
- [13] R. Sheldon, *Chem. Ind.* **1992**, 23, 903–906.
- [14] „Welcome to www.sheldon.nl“, Internetquelle: <http://www.sheldon.nl/bi/EFactor.aspx> abgerufen am 8. Januar 2018.
- [15] R. A. van Santen, *Catalysis: An Integrated Approach*, Elsevier, Amsterdam; New York, **2000**.
- [16] W. Ostwald, *Z. Für Phys. Chem.* **1894**, 15, 706.
- [17] „The Nobel Prize in Chemistry 1909“, Internetquelle: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1909/ abgerufen am 8. Januar 2018.
- [18] G. Ertl, T. Gloyna, *Z. Für Phys. Chem.* **2003**, 217, 1207–1220.
- [19] Hermann A., *Phys. Bl.* **2013**, 21, 168–171.
- [20] Kuhlmann Fr., *Ann. Pharm.* **2006**, 29, 272–291.
- [21] F. Fischer, H. Tropisch, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **2006**, 59, 830–831.
- [22] A. Studer, D. P. Curran, *Nat. Chem.* **2014**, 6, 765–773.
- [23] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie: mit 20 Tabellen*, Hirzel, Stuttgart, **1984**.
- [24] M. Dameris, T. Peter, U. Schmidt, R. Zellner, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, 41, 152–168.
- [25] U. Sander, V. Fattinger, *Chem. Ing. Tech.* **2004**, 55, 601–607.

LITERATURVERZEICHNIS

- [26] S. Bhaduri, D. Mukesh, *Homogeneous catalysis: mechanisms and industrial applications*, Wiley-Interscience, New York, **2000**.
- [27] K. M. Minachev, Y. I. Isakov, in *Mol. Sieves*, **1973**, S. 451–460.
- [28] P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [29] Y. V. Kissin, *Alkene polymerization reactions with transition metal catalysts*, Elsevier, Amsterdam ; Boston, **2008**.
- [30] F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 92–103.
- [31] J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [32] J. N. Earnhardt, M. Qian, C. Tu, M. M. Lakkis, N. C. H. Bergenhem, P. J. Laipis, R. E. Tashian, D. N. Silverman, *Biochemistry (Mosc.)* **1998**, *37*, 10837–10845.
- [33] J. McMurry, *Organic chemistry*, Brooks/Cole, Pacific Grove, CA, **2000**.
- [34] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, H. Butenschön, K.-M. Roy, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [35] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie. 2: Spezielle Verbindungsklassen, Naturstoffe, Synthesen, Strukturaufklärung: 80 Tabellen*, Thieme, Stuttgart New York, **1995**.
- [36] „Thieme RÖMPP Benzoesäure“, Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-02-00820> abgerufen am 9. Januar 2018.
- [37] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.
- [38] M. Goldstein, *J. Emerg. Nurs.* **2008**, *34*, 538–542.
- [39] J. Falbe, *Carbon Monoxide in Organic Synthesis.*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2014**.
- [40] H.-J. Arpe, *Industrielle organische Chemie: bedeutende Vor- und Zwischenprodukte*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [41] W. Reppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **2006**, *582*, 1–37.
- [42] H. Koch, W. Haaf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *618*, 251–266.
- [43] J. March, *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, Wiley, New York, **1985**.
- [44] K. Sekine, T. Yamada, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4524–4532.
- [45] N. Kuhnert, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 213–220.
- [46] R. A. F. Tomás, J. C. M. Bordado, J. F. P. Gomes, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7421–7469.
- [47] G. P. Chiusoli, P. M. Maitlis, Hrsg. , *Metal-catalysis in industrial organic processes*, RSC Publishing, Cambridge, **2006**.
- [48] F. A. Carey, R. J. Sundberg, H. J. Schäfer, *Organische Chemie: ein weiterführendes Lehrbuch*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [49] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam ; Boston, **2005**.
- [50] O. Hromatka, H. Ebner, *Ind. Eng. Chem.* **1959**, *51*, 1279–1280.

- [51] J. Buddrus, B. Schmidt, *Grundlagen der organischen Chemie*, Walter De Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin ; Boston, **2014**.
- [52] J. D. Roberts, M. C. Caserio, *Basic principles of organic chemistry*, W. A. Benjamin, Menlo Park, Calif, **1977**.
- [53] B. L. Deopura, R. Alagirusamy, Textile Institute, Hrsg. , *Polyesters and Polyamides*, CRC Press, Boca Raton, Fla., **2008**.
- [54] „Global Polyamide Market - Acmite Market Intelligence“, Internetquelle: <http://www.acmite.com/market-reports/chemicals/global-polyamide-market.html> abgerufen am 12. Januar 2018.
- [55] H. Vogler, *Chem. Unserer Zeit* **2013**, *47*, 62–63.
- [56] H. Vogler, *Chem. Unserer Zeit* **2010**, *44*, 308–309.
- [57] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.
- [58] „PharmaWiki - Teriflunomid“, Internetquelle: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Teriflunomid> abgerufen am 18. Januar 2018.
- [59] H. A. McLure, A. P. Rubin, *Minerva Anesthesiol.* **2005**, *71*, 59–74.
- [60] N. A. McGrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349.
- [61] „PharmaWiki - Pirfenidon“, Internetquelle: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Pirfenidon> abgerufen am 18. Januar 2018.
- [62] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
- [63] L. Gooßen, D. Ohlmann, P. Lange, *Synthesis* **2009**, *2009*, 160–164.
- [64] H. Charville, D. Jackson, G. Hodges, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1813.
- [65] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
- [66] S. Liu, Y. Yang, X. Liu, F. K. Ferdousi, A. S. Batsanov, A. Whiting, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692–5700.
- [67] R. Yamashita, A. Sakakura, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654–3657.
- [68] P. Nelson, A. Pelter, *J. Chem. Soc. Resumed* **1965**, 5142–5144.
- [69] H. Lundberg, F. Tinnis, N. Selander, H. Adolfsson, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714.
- [70] H. Lundberg, F. Tinnis, H. Adolfsson, *Synlett* **2012**, *23*, 2201–2204.
- [71] H. Lundberg, H. Adolfsson, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3271–3277.
- [72] C. L. Allen, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405.
- [73] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1967–1970.
- [74] G. Windridge, E. C. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6318–6319.
- [75] A. Williams, I. T. Ibrahim, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589–636.
- [76] V. P. Rajappan, R. S. Hosmane, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 753–764.
- [77] M. Mikozlajczyk, P. Kiezlasiński, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233–284.
- [78] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
- [79] L. Kisfaludy, I. Schön, *Synthesis* **1983**, *1983*, 325–327.
- [80] L. Kisfaludy, I. Schön, T. Szirtes, O. Nyéki, M. Löw, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1785–1786.
- [81] M. Guinó, K. Kuok (Mimi) Hii, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3188.

LITERATURVERZEICHNIS

- [82] L. A. Carpino, A. El-Faham, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6813–6830.
- [83] T. Vishwanatha, M. Samarasimhareddy, V. Sureshbabu, *Synlett* **2012**, *2012*, 89–92.
- [84] K. V. S. R. G. Prasad, K. Bharathi, B. Haseena Banu, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *8*, 108–119.
- [85] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- [86] C. Chen, S. H. Hong, *Org Biomol Chem* **2011**, *9*, 20–26.
- [87] L. Zhang, W. Wang, A. Wang, Y. Cui, X. Yang, Y. Huang, X. Liu, W. Liu, J.-Y. Son, H. Oji, u. a., *Green Chem.* **2013**, *15*, 2680.
- [88] N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 73–75.
- [89] Y. Tamaru, Y. Yamada, Z. Yoshida, *Synthesis* **1983**, *1983*, 474–476.
- [90] A. Tillack, I. Rudloff, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 523–528.
- [91] W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064–13065.
- [92] K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 6302–6315.
- [93] S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995.
- [94] H. Miyamura, H. Min, J.-F. Soulé, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7564–7567.
- [95] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
- [96] B. Kang, Z. Fu, S. H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11704–11707.
- [97] F. Li, J. Ma, L. Lu, X. Bao, W. Tang, *Catal Sci Technol* **2015**, *5*, 1953–1960.
- [98] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. Leazer Johnnie L., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, u. a., *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- [99] J. W. J. Bosco, A. K. Saikia, *Chem. Commun.* **2004**, *0*, 1116–1117.
- [100] C. Bruneau, M. Neveux, Z. Kabouche, C. Ruppim, P. H. Dixneuf, *Synlett* **1991**, *1991*, 755–763.
- [101] S.-T. Chen, S.-Y. Chen, S.-J. Chen, K.-T. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3583–3584.
- [102] E. S. Rothman, S. S. Hecht, P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3551–3552.
- [103] Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, *1993*, 273–274.
- [104] E. S. Rothman, S. Serota, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 646–650.
- [105] C. Ruppim, S. Lecolier, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5365–5368.
- [106] „World Vinyl Acetate (VAM) Output to Exceed 7.8 Mln Tonnes in 2017“, Internetquelle: <https://mcgroup.co.uk/news/20140710/vinyl-acetate-vam-output-exceed-78-mln-tonnes.html>.
- [107] Y.-F. Han, D. Kumar, C. Sivadinarayana, D. W. Goodman, *J. Catal.* **2004**, *224*, 60–68.
- [108] G. Roscher, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**.
- [109] R. Pelagalli, I. Chiarotto, M. Feroci, S. Vecchio, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2251.
- [110] W. Herrmann, W. Haehnel, *Process for Preparing Vinyl Esters*, **1942**, US 2 245 131.
- [111] W. Toussaint, L. MacDowell, *Preparation of Vinyl Esters*, **1942**, US 2 299 862.
- [112] A. Sabel, J. Smidt, R. Jira, H. Prigge, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2939–2950.
- [113] R. E. Murray, *Transvinilation Reaction*, **1991**, US 4 981 973.
- [114] R. E. Murray, D. M. Lincoln, *Catal. Today* **1992**, *13*, 93–102.

- [115] M. Rotem, Y. Shvo, *Organometallics* **1983**, *2*, 1689–1691.
- [116] T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Yamakawa, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2125–2126.
- [117] T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Yamakawa, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2230–2239.
- [118] Y. Hori, T. Mitsudo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *321*, 397–407.
- [119] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Organometallics* **2011**, *30*, 852–862.
- [120] C. S. Yi, R. Gao, *Organometallics* **2009**, *28*, 6585–6592.
- [121] L. J. Goossen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, *0*, 706–707.
- [122] S. Saha, T. Ghatak, B. Saha, H. Doucet, J. K. Bera, *Organometallics* **2012**, *31*, 5500–5505.
- [123] J. Tripathy, M. Bhattacharjee, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4863–4865.
- [124] S. T. Tan, W. Y. Fan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 4631–4635.
- [125] A. Lumbroso, N. R. Vautravers, B. Breit, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5498–5501.
- [126] S. Wei, J. Pedroni, A. Meißner, A. Lumbroso, H.-J. Drexler, D. Heller, B. Breit, *Chem. - Eur. J.* **2013**, n/a.
- [127] C. Bianchini, A. Meli, M. Peruzzini, F. Zanobini, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Organometallics* **1990**, *9*, 1155–1160.
- [128] R. Hua, X. Tian, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5782–5784.
- [129] H. Nakagawa, Y. Okimoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 103–106.
- [130] J. S. Merola, F. T. Ladipo, *Polyhedron* **2014**, *70*, 125–132.
- [131] B. C. Chary, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7928–7931.
- [132] J. Yin, Y. Bai, M. Mao, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9179–9185.
- [133] Y. Ishino, I. Nishiguchi, S. Nakao, T. Hirashima, *Chem. Lett.* **1981**, 641–644.
- [134] M. V. Pham, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14575–14579.
- [135] S. Ye, W. K. Leong, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1216–1222.
- [136] A. Alalla, M. Merabet-Khelassi, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2364–2376.
- [137] X. Yang, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1499–1502.
- [138] L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596–2697.
- [139] M. Arndt, K. S. M. Salih, A. Fromm, L. J. Goossen, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7428–7449.
- [140] V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Chem Commun* **2004**, 232–233.
- [141] V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.* **2005**, 4086.
- [142] B. Erb, *Diplomarbeit, TU Kaiserslautern*, **2012**.
- [143] „Acetaldehyd“, Internetquelle:
http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisdeu:sdbdeu abgerufen am 15. März 2018.
- [144] T. Krause, S. Baader, B. Erb, L. J. Gooßen, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11732.
- [145] T. Krause, *Diplomarbeit, TU Kaiserslautern*, **2013**.
- [146] „Sicherheitsdatenblatt 1,4-Dioxan“, Internetquelle:
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/4/SDB_4229_DE_DE.pdf abgerufen am 19. März 2018.

LITERATURVERZEICHNIS

- [147] „Sicherheitsdatenblatt NMP“, Internetquelle:
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/P/SDB_P052_CH_DE.pdf abgerufen am 19. März 2018.
- [148] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3160.
- [149] H. Doucet, B. Martin-Vaca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247–7255.
- [150] L. Hu, S. Xu, Z. Zhao, Y. Yang, Z. Peng, M. Yang, C. Wang, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135–13138.
- [151] Y. Tu, X. Zeng, H. Wang, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280–283.
- [152] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [153] T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.
- [154] Y. Zhou, J. Yuan, Q. Yang, Q. Xiao, Y. Peng, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2178–2192.
- [155] B. Liu, B.-F. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 15–22.
- [156] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [157] P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.
- [158] O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086.
- [159] T. Patra, S. Bag, A. Soumitra, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7751–7755.
- [160] S. Li, L. Cai, H. Ji, L. Yang, G. Li, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10443.
- [161] J. Li, S. Warratz, D. Zell, S. De Sarkar, E. E. Ishikawa, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13894–13901.
- [162] R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597.
- [163] D. Katayev, K. F. Pfister, T. Wendling, L. J. Gooßen, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 9902–9905.
- [164] T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345.
- [165] F. Zhang, D. R. Spring, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 6906–6919.
- [166] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [167] F. Jafarpour, N. Jalalimanesh, M. B. A. Olia, A. O. Kashani, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9508–9511.
- [168] L. J. Goossen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
- [169] L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.
- [170] R. W. Hay, M. J. Taylor, *Chem. Commun. Lond.* **1966**, 525–526.
- [171] N. Rodríguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048.
- [172] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103–7106.
- [173] M. Pichette Drapeau, L. J. Gooßen, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 18654–18677.
- [174] H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884.
- [175] J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429–9432.
- [176] C. Arroniz, A. Ironmonger, G. Rassias, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 910–913.
- [177] J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3127–3130.
- [178] J. Luo, S. Preciado, S. O. Araromi, I. Larrosa, *Chem. - Asian J.* **2016**, *11*, 347–350.
- [179] J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109–4112.
- [180] C. Zhu, Y. Zhang, J. Kan, H. Zhao, W. Su, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3418–3421.

- [181] Z. Wu, S. Chen, C. Hu, Z. Li, H. Xiang, X. Zhou, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2839–2842.
- [182] C. Arroniz, J. Gabriel Denis, A. Ironmonger, G. Rassias, I. Larrosa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3509–3514.
- [183] A. J. S. Johnston, K. B. Ling, D. Sale, N. Lebrasseur, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6094–6097.
- [184] L. Huang, D. Hackenberger, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12607–12611.
- [185] D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677.
- [186] R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511.
- [187] H. Gong, H. Zeng, F. Zhou, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5718–5721.
- [188] X. Qin, X. Li, Q. Huang, H. Liu, D. Wu, Q. Guo, J. Lan, R. Wang, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7167–7170.
- [189] X. Qin, D. Sun, Q. You, Y. Cheng, J. Lan, J. You, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1762–1765.
- [190] Y. Zhang, H. Zhao, M. Zhang, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3817–3821.
- [191] „Price charts - PMM“, Internetquelle: <http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts> abgerufen am 11. April 2018.
- [192] L. Huang, A. Biafora, G. Zhang, V. Bragoni, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, DOI 10.1002/anie.201600894.
- [193] Kumar N. Y. Phani, Bechtoldt Alexander, Raghuvanshi Keshav, Ackermann Lutz, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7043–7046.
- [194] J. Zhang, R. Shrestha, J. F. Hartwig, P. Zhao, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1144–1151.
- [195] De Sarkar Suman, Liu Weiping, Kozhushkov Sergei I., Ackermann Lutz, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461–1479.
- [196] A. Bechtoldt, C. Tirlir, K. Raghuvanshi, S. Warratz, C. Kornhaaß, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *55*, 264–267.
- [197] P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287–291.
- [198] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295–4298.
- [199] P. S. Thuy-Boun, G. Villa, D. Dang, P. Richardson, S. Su, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17508–17513.
- [200] Y. Zhu, X. Chen, C. Yuan, G. Li, J. Zhang, Y. Zhao, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14904.
- [201] K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137–14151.
- [202] K. M. Engle, P. S. Thuy-Boun, M. Dang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18183–18193.
- [203] G. Cheng, T.-J. Li, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10950–10953.
- [204] D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315–319.
- [205] B.-F. Shi, Y.-H. Zhang, J. K. Lam, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460–461.
- [206] M. Simonetti, D. Cannas, A. Panigrahi, S. Kujawa, M. Kryjewski, P. Xie, I. Larrosa, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 549–553.
- [207] L. Huang, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5432–5435.
- [208] R. Mei, C. Zhu, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13171–13174.

LITERATURVERZEICHNIS

- [209] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- [210] D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.
- [211] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [212] B. E. Smart, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [213] I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, John Wiley & Sons, **2009**.
- [214] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [215] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- [216] W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.
- [217] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207–1216.
- [218] X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731–764.
- [219] S. Barata-Vallejo, S. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150–7182.
- [220] F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2415–2428.
- [221] H. Zheng, Y. Huang, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397–1409.
- [222] I. KIELTSCH, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757.
- [223] A. Harsányi, É. Dorkó, Á. Csapó, T. Bakó, C. Peltz, J. Rábai, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 1241–1246.
- [224] C. Wakselman, M. Tordeux, J.-L. Clavel, B. Langlois, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *0*, 993–994.
- [225] B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057–9058.
- [226] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865–6868.
- [227] C. Pooput, M. Medebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301–303.
- [228] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65–68.
- [229] S. Potash, S. Rozen, *J. Fluor. Chem.* **2014**, *168*, 173–176.
- [230] S. Large-Radix, T. Billard, B. R. Langlois, *J. Fluor. Chem.* **2003**, *124*, 147–149.
- [231] G. Mlostoń, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1644–1658.
- [232] E. Nodiff, S. Lipschutz, P. Craig, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 60–65.
- [233] A. E. Feiring, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2907–2910.
- [234] J. A. S. Hammond, *Diazotizing of glycine esters*, **1954**, US2691650A.
- [235] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc. Resumed* **1952**, *0*, 4735–4740.
- [236] M. Regitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *676*, 101–109.
- [237] M. Hu, J. Rong, W. Miao, C. Ni, Y. Han, J. Hu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030–2033.
- [238] X. Wang, Y. Zhou, G. Ji, G. Wu, M. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3093–3096.
- [239] Q. Lefebvre, E. Fava, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6617–6619.
- [240] P. Kirsch, G. V. Roesenthaler, G. Bissky, A. Kolomeitsev, *Verfahren zur Herstellung von Perfluoralkylthiolaten und Arylperfluoralkylthiolaten*, **2003**, DE10254597A1.
- [241] W. Tyrra, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluor. Chem.* **2003**, *119*, 101–107.
- [242] C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, L. J. Goossen, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 12270–12273.
- [243] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Gruenberg, L. J. Goossen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312–1316.

- [244] C. Matheis, M. Wang, T. Krause, L. J. Goossen, *Synlett* **2015**, 26, 1628–1632.
- [245] E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter De Gruyter, Berlin New York, **2007**.
- [246] M. Aresta, A. Dibenedetto, *Dalton Trans.* **2007**, 0, 2975–2992.
- [247] Chemical Rubber Company, D. R. Lide, Hrsg., *CRC Handbook of Chemistry and Physics: A Ready-Reference Book of Chemical and Physical Data*, CRC Press, Boca Raton, **2003**.
- [248] „Globe Carbon Cycle Project“, Internetquelle: <http://globecarboncycle.unh.edu/> abgerufen am 23. März 2018.
- [249] P. Falkowski, R. J. Scholes, E. Boyle, J. Canadell, D. Canfield, J. Elser, N. Gruber, K. Hibbard, P. Högberg, S. Linder, u. a., *Science* **2000**, 290, 291–296.
- [250] „Analysis: Global CO₂ emissions set to rise 2% in 2017 after three-year ‘plateau’“, Internetquelle: <https://www.carbonbrief.org/analysis-global-co2-emissions-set-to-rise-2-percent-in-2017-following-three-year-plateau> abgerufen am 5. April 2018.
- [251] „Fünfter Sachstandsbericht des IPCC“, Internetquelle: https://web.archive.org/web/20150923213133/http://www.de-ipcc.de/_media/IPCC_AR5_WGI_Kernbotschaften_20131008.pdf abgerufen am 18. Mai 2018.
- [252] „Erste Kommerzielle Anlage filtert CO₂ aus der Atmosphäre“, Internetquelle: <https://www.forschung-und-wissen.de/nachrichten/oekonomie/erste-kommerzielle-anlage-filtert-co2-aus-der-atmosphaere-13372431> abgerufen am 6. April 2018.
- [253] N. MacDowell, N. Florin, A. Buchard, J. Hallett, A. Galindo, G. Jackson, C. S. Adjiman, C. K. Williams, N. Shah, P. Fennell, *Energy Environ. Sci.* **2010**, 3, 1645–1669.
- [254] B. Nowak, T. V. Mueffling, J. Hartung, *Meat Sci.* **2007**, 75, 290–298.
- [255] S. N. Katz, *Method for decaffeinating coffee with a supercritical fluid*, **1989**, US4820537A.
- [256] „The Use Of Carbon Dioxide In Fire Suppression Systems“, Internetquelle: <https://www.fireline.com/blog/the-use-of-carbon-dioxide-in-fire-suppression-systems/> abgerufen am 5. April 2018.
- [257] A. Baranzini, J. Goldemberg, S. Speck, *Ecol. Econ.* **2000**, 32, 395–412.
- [258] T. H. Tietenberg, *Rev. Environ. Econ. Policy* **2013**, 7, 313–329.
- [259] M. Aresta, A. Dibenedetto, A. Angelini, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1709–1742.
- [260] S. Nurhanna Riduan, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 3347–3357.
- [261] „Verschmutzung muss teurer werden!“, Internetquelle: <https://causa.tagesspiegel.de/verschmutzung-muss-teurer-werden.html> abgerufen am 5. April 2018.
- [262] A. Mihm, „Debatte über CO₂: Wie mehr Technik den Klimawandel bremsen soll“, Internetquelle: <http://www.faz.net/1.5280206> abgerufen am 5. April 2018.
- [263] B. Lomborg, „Erderwärmung: Durch CO₂-Reduktion wird den Armen nicht geholfen“, Internetquelle: <https://www.welt.de/debatte/kommentare/article113078211/Durch-CO2-Reduktion-wird-den-Armen-nicht-geholfen.html> abgerufen am 5. April 2018.

LITERATURVERZEICHNIS

- [264] „Hilft oder bremst der Emissionshandel auf dem Weg zum Kohleausstieg?“, Internetquelle: <https://energiesysteme-zukunft.de/themen/debatte/hilft-oder-bremst-der-emissionshandel-auf-dem-weg-zum-kohleausstieg/> abgerufen am 5. April 2018.
- [265] „CO₂-Emissionen schneller reduzieren“, Internetquelle: <https://www.dvgw.de/medien/dvgw/verein/aktuelles/presse/erklaerung-brancheninitiativen-gas-2017-08-03.pdf>.
- [266] „A world awash in urea“, Internetquelle: <https://cdn.ihs.com/www/Events/WPC2017/Presentations/IHSM-Yamaguchi-Urea-Mar17.pdf> abgerufen am 29. März 2018.
- [267] C. Bosch, W. Meiser, *Process of manufacturing urea*, **1922**, US1429483 (A).
- [268] „Eintrag von Propylencarbonat auf der GESTIS-Stoffdatenbank“, Internetquelle: [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/070730.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/070730.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0) abgerufen am 29. März 2018.
- [269] H. Buysch, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**.
- [270] G. A. Luinstra, E. Borchardt, in *Synth. Biodegrad. Polym.*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2011**, S. 29–48.
- [271] R. Korashvili, B. Nörnberg, N. Bornholdt, E. Borchardt, G. Luinstra, *Chem. Ing. Tech.* **2013**, *85*, 437–446.
- [272] „CO₂ als Polymerbaustein“, Internetquelle: <http://www.cleaner-production.de/fileadmin/assets/01RC0902A.pdf>.
- [273] „QPAC®40 poly(propylene carbonate) | Empower Materials“, Internetquelle: <http://empowermaterials.com/products/qpac-40> abgerufen am 29. März 2018.
- [274] M. Peters, B. Köhler, W. Kuckshinrichs, W. Leitner, P. Markewitz, T. Müller, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1216–1240.
- [275] T. D. Warner, J. A. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 13371–13373.
- [276] A. Jones, *Chemistry: An Introduction for Medical and Health Sciences.*, John Wiley & Sons, Chichester, **2005**.
- [277] „Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation“, Internetquelle: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML.pdf abgerufen am 4. Juni 2018.
- [278] Kolbe H., *J. Für Prakt. Chem.* **2004**, *10*, 89–112.
- [279] R. Schmitt, *Patent*, **1886**, US334290 (A).
- [280] R. Schmitt, *J. Für Prakt. Chem.* **1885**, *31*, 397–411.
- [281] B. Elvers, G. Bellussi, Hrsg., *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [282] Z. Wang, N. Dietl, R. Kretschmer, J. Ma, T. Weiske, M. Schlangen, H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3703–3707.
- [283] *Methanol: the basic chemical and energy feedstock of the future*, Springer, New York, **2013**.
- [284] „methanol.org“, Internetquelle: <http://www.methanol.org/> abgerufen am 4. April 2018.

- [285] „Dichte von Erdgas“, Internetquelle: <http://www.chemie.de/lexikon/Erdgas.html> abgerufen am 4. April 2018.
- [286] „Daten und Entwicklungen der deutschen und globalen Energieversorgung“, Internetquelle: https://www.bgr.bund.de/DE/Themen/Energie/Downloads/energiestudie_2017.pdf?__blob=publicationFile&v=5 abgerufen am 4. April 2018.
- [287] „Ende eines Ungetüms“, Internetquelle: <http://www.sueddeutsche.de/politik/sued-ost-stromtrasse-ende-eines-ungetuems-1.2070434> abgerufen am 4. April 2018.
- [288] „Hoher Wirkungsgrad bei Methanisierung - Politik - Erneuerbare Energien“, Internetquelle: <https://www.erneuerbareenergien.de/lieber-methan-als-wasserstoff/150/438/80241/> abgerufen am 5. April 2018.
- [289] W. Reschetilowski, *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 624.
- [290] „Alternative Antriebe“, Internetquelle: <https://www.eurotransport.de/news/alternative-antriebe-konkurrenz-fuer-den-diesel-6625527.html> abgerufen am 4. April 2018.
- [291] K. Tominaga, Y. Sasaki, M. Kawai, T. Watanabe, M. Saito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *0*, 629–631.
- [292] K. Tominaga, Y. Sasaki, *Catal. Commun.* **2000**, *1*, 1–3.
- [293] Q. Liu, L. Wu, I. Fleischer, D. Selent, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 6888–6894.
- [294] T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12341–12345.
- [295] A. Correa, R. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201–6204.
- [296] M. Börjesson, T. Moragas, D. Gallego, R. Martin, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6739–6749.
- [297] A. Correa, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974–15975.
- [298] T. Fujihara, K. Nogi, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9106–9109.
- [299] A. Correa, T. León, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1062–1069.
- [300] T. Mita, Y. Higuchi, Y. Sato, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 16391–16394.
- [301] T. Moragas, M. Gaydou, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5053–5057.
- [302] S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6989–6992.
- [303] K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11320–11322.
- [304] W.-J. Yoo, M. G. Capdevila, X. Du, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5326–5329.
- [305] S. Fenner, L. Ackermann, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3804–3807.
- [306] O. Vechorkin, N. Hirt, X. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567–3569.
- [307] A. Banerjee, G. R. Dick, T. Yoshino, M. W. Kanan, *Nature* **2016**, *531*, 215–219.
- [308] 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.
- [309] I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858–8859.
- [310] L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670–8673.

LITERATURVERZEICHNIS

- [311] K. Sasano, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954–10957.
- [312] H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251–1253.
- [313] T. Suga, H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14360–14363.
- [314] T. Tsuda, K. Ueda, T. Saegusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, *0*, 380–381.
- [315] Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *0*, 2091–2091.
- [316] D. Yu, Y. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20184–20189.
- [317] W.-Z. Zhang, W.-J. Li, X. Zhang, H. Zhou, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748–4751.
- [318] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, F. Manjolinho, P. P. Lange, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913–2917.
- [319] D. Yu, M. X. Tan, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969–974.
- [320] X. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402–2405.
- [321] M. Arndt, E. Risto, T. Krause, L. J. Gooßen, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 484–487.
- [322] D.-H. He, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1059–1062.
- [323] T. Wendling, *Diplomarbeit, TU Kaiserslautern*, **2013**.
- [324] A. M. Kelly-Rowley, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3438–3447.
- [325] R. Eva-Ingrid, K. Agnes, K. Ivari, K. Ivar, L. Ivo, K. I. A, M. Masaaki, G. Kenta, M. Yuji, *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 7631–7643.
- [326] Z. Glasovac, M. Eckert-Maksić, Z. B. Maksić, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 588–597.
- [327] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.
- [328] K. T. Leffek, P. Pruszynski, K. Thanapaalasingham, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 590–595.
- [329] E. Risto, *Diplomarbeit, TU Kaiserslautern*, **2012**.
- [330] T. Wendling, E. Risto, T. Krause, L. J. Gooßen, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 6019–6024.
- [331] E. Risto, *Dissertation, TU Kaiserslautern*, **2016**.
- [332] T. Wendling, *Dissertation, TU Kaiserslautern*, **2018**.
- [333] A. Streitwieser, D. M. E. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1794–1795.
- [334] Y. Pouilloux, F. Autin, J. Barrault, *Catal. Today* **2000**, *63*, 87–100.
- [335] P. P. Barve, S. P. Kamble, J. B. Joshi, M. Y. Gupte, B. D. Kulkarni, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 1498–1505.
- [336] „Succinic Acid Market Size & Share | Industry Analysis Report, 2022“, Internetquelle: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/succinic-acid-market> abgerufen am 2. Juli 2018.
- [337] T. M. Research, „Global 1, 4 Butanediol, 2, 3 butanediol and 1, 3 butadiene Markets are Expected to reach 2,357.3 kilo tons, 74.4 kilo tons and 14,799.3 kilo tons respectively in 2018: Transparency Market Research“, Internetquelle: <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-1-4-butanediol-2-3-butanediol-and-1-3-butadiene-markets-are-expected-to-reach-23573-kilo-tons-744-kilo-tons-and-147993-kilo-tons-respectively-in-2018-transparency-market-research-174540991.html> abgerufen am 16. Mai 2018.
- [338] „1,4 Butanediol Market Size, Share | 1,4 BDO Industry Report 2018-2025“, Internetquelle: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/1-4-butanediol-market> abgerufen am 16. Mai 2018.

- [339] L. J. Goossen, E. Risto, T. Wendling, *Verfahren zur Herstellung von 1,4-Butandiol aus Acetylen und Kohlenstoffdioxid*, **2018**, DE102017214043A1.
- [340] P. Werle, M. Morawietz, S. Lundmark, K. Sørensen, E. Karvinen, J. Lehtonen, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.* (Hrsg.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2008**.
- [341] J. Sherma, B. Fried, Hrsg., *Handbook of thin-layer chromatography*, Marcel Dekker, New York, **2003**.
- [342] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of laboratory chemicals, 5th ed.*, Butterworth/Heinemann, Amsterdam; Boston, **2003**.
- [343] Y. Wang, A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 15836–15840.
- [344] Y. Li, Y.-J. Ding, J.-Y. Wang, Y.-M. Su, X.-S. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2574–2577.
- [345] C. C. Kanakam, N. S. Mani, G. S. R. S. Rao, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1990**, 2233.
- [346] M. Raduán, J. Padrosa, A. Pla-Quintana, T. Parella, A. Roglans, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2003–2012.
- [347] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497.
- [348] T. Zhu, X. Li, H. Chang, W. Gao, W. Wei, *Synlett* **2016**, *27*, 880–887.
- [349] S. Warratz, C. Kornhaab, A. Cajaraville, B. Niepötter, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5513–5517.
- [350] G. Yin, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6809–6813.
- [351] M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322–10326.
- [352] F. Pünner, G. Hilt, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3617–3619.
- [353] „AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS“, Internetquelle: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi abgerufen am 8. Mai 2018.
- [354] Y. Yamamoto, S. Yamada, H. Nishiyama, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3153–3156.
- [355] C. K.-W. Kwong, M. Y. Fu, H. C.-H. Law, P. H. Toy, *Synlett* **2010**, *2010*, 2617–2620.
- [356] D. Sakuma, H. Togo, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10138–10145.
- [357] H. Liu, G. Shi, S. Pan, Y. Jiang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4098–4101.
- [358] L. J. Gooßen, A. Döhring, *Synlett* **2004**, *2004*, 263–266.
- [359] C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270–11273.
- [360] P. Shukla, A. Sharma, B. Pallavi, C. H. Cheng, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2260–2266.
- [361] U. S. Dakarapu, A. Bokka, P. Asgari, G. Trog, Y. Hua, H. H. Nguyen, N. Rahman, J. Jeon, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5792–5795.
- [362] H.-J. Zhu, C. Pittman, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1733–1750.

8 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Thilo Krause

Ausbildung

10/2013 bis 06/2018 **Promotion** am Fachbereich Chemie, TU Kaiserslautern und Fakultät für Chemie und Biochemie, Ruhr-Universität Bochum

09/2013 **Diplomarbeit** „Knüpfung von Amidbindungen über katalytische Aktivierung von Carbonsäuren“

04/2008 bis 09/2013 **Studium der Chemie**, TU Kaiserslautern, Schwerpunkt Organische Chemie

08/1998 bis 03/2007 **Abitur**, Peter-Joerres-Gymnasium Ahrweiler

Berufserfahrung

07/2016 bis 06/2018 Anstellung als **wissenschaftlicher Mitarbeiter** an der Fakultät für Chemie und Biochemie, Ruhr-Universität Bochum

10/2013 bis 06/2016 Anstellung als **wissenschaftliche Hilfskraft** am Fachbereich Chemie, TU Kaiserslautern

04/2014 bis 07/2014 **Praktikum** bei BASF SE, Ludwigshafen, „Global Research Agricultural Products – Lead Optimization Fungicides“

Ehrenamtliches Engagement

11/2014 bis 07/2018 **Sicherheitsbeauftragter** des AK Gooßen, Fachbereich Chemie, TU Kaiserslautern und Fakultät für Chemie und Biochemie, Ruhr-Universität Bochum

12/2015 bis 06/2016 Betreuung von Flüchtlingen und Asylbewerbern; Betreuung des „Café Treff 39“ im Asternweg Kaiserslautern.

02/2010 bis 04/2016 Organisation und Durchführung der Studienberatung „go2uni“