Neue katalytische Reaktionen

mit Carbonsäuren

Dissertation

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

D 386

vorgelegt von

Dipl. Chem. Bettina Zimmermann

Betreuer: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Kaiserslautern, 2010/11

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 10.03.2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2006 bis Oktober 2010 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Prüfungskommission

Vorsitzender	Prof. Dr. S. Ernst
1. Gutachter	Prof. Dr. L. Gooßen
2. Gutachter	Prof. Dr. S. Kubik

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2011

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Arbeit weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Kaiserslautern, den _____ _____

(Bettina Zimmermann)

Für meine Familie

„Ich verdanke meine Werke keineswegs meiner eigenen Weisheit allein, sondern Tausenden von Dingen und Personen außer mir, die mir dazu das Material boten.“ (Johann Wolfgang von Goethe)

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Professor Dr. Lukas Gooßen im Fachbereich Organische Chemie an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Herrn Professor Dr. Lukas Gooßen danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Möglichkeit an diesem interessanten Thema arbeiten zu dürfen, für das gut ausgestattete Labor, sein Interesse an meiner Arbeit und seine Begeisterung für die Chemie.

Besonderer Dank gilt Professor Dr. Ottorino De Lucchi für die Einladung in seine Arbeitsgruppe, die herzliche Aufnahme und die unvergessliche schöne Zeit in Venedig. Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Fabrizio Fabris und allen Mitarbeitern der Ca’Foscari Universität für ihre Freundlichkeit, die stetige Hilfsbereitschaft und die guten Ratschläge zur Durchführung meines Forschungsprojektes.

Ich danke all meinen jetzigen und ehemaligen Kollegen für die gute Arbeitsatmosphäre im Labor sowie die stetige Hilfsbereitschaft. Besonders bedanke ich mich bei Dr. Mathieu Blanchot, Andreas Fromm, Dr. Kifah Salih, Patrizia Mamone, Thomas Knauber und Roman Bauer für ihre Freundschaft, die gemeinsamen Mittagspausen, Gespräche und immer gewährte Hilfe.

Danken möchte ich ebenfalls meinen Labornachbarn Dominik Ohlmann und Filipe Costa für das angenehme Laborklima und die stets gute Zusammenarbeit.

Felix Rudolphi danke ich für die geduldige Hilfe in allen Computer- und Laborjournalangelegenheiten sowie Andreas Fromm für die großzügige Versorgung mit Schokolade und anderen Köstlichkeiten.

Ich danke den Forschungspraktikanten Herrn Leopoldo Schöller Izquierda und Herrn Andrei Dragan, die an Teilen dieser Arbeit mitgewirkt haben, sowie allen Korrekturlesern, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Professor Dr. Jens Hartung für die großzügige Bereitstellung seiner Mikrowelle, ohne die einige meiner Experimente nicht möglich gewesen wären.

Den Serviceabteilungen des Instituts, besonders der NMR- und Elementaranalyse- Abteilung bin ich für die Bearbeitung einer Vielzahl von Analysen ebenfalls zu Dank verpflichtet. Besonderer Dank gilt Frau Christiane Müller für die schnelle und liebevolle Bearbeitung meiner NMR-Proben.

Ich danke der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh), die es mir durch finanzielle Unterstützung ermöglicht hat, an einer Vielzahl von Kongressen teilzunehmen. Finanzielle Unterstützung wurde ebenfalls gewährt von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Bayer CropScience AG.

Besonderer Dank gebührt meiner Familie. Ich danke ihr für ihren Rat, für ihre tatkräftige Unterstützung und für ihre stets gewährte Hilfe. Besonders danke ich meinen Großeltern, die immer an mich geglaubt haben und jetzt bestimmt sehr stolz auf mich wären.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Michael für seine Unterstützung, Motivation, Aufheiterung und seine Geduld, mit der er mich während des Erstellens dieser Arbeit ertragen hat.

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007,** *129*, 4824-4833, *Biaryl Synthesis via Pd-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Aromatic Carboxylates with Aryl Halides*.

L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007,** *349*, 2241-2246, *Cu-Catalyzed Protodecarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids*.

L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, B. Zimmermann, T. Knauber, S. E. Denmark, N. S. Werner, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 196-208, *Synthesis of 2-Substituted Biaryls via Cu/Pd-Catalyzed Decarboxylative Cross-Coupling of 2-Substituted Potassium Benzoates: 4-Methyl-2'-Nitrobiphenyl and 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl.*

L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7211-7214, *Pd/Cu-Catalyzed Decarboxylative Cross-Coupling of Aryl Chlorides and Potassium Carboxylates*.

L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P.P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674, *Synthesis of Biaryls and Aryl Ketones via Microwave-Assisted Decarboxylative Cross-Couplings.*

L. J. Gooßen, B. Zimmermann, Patentanmeldung, **2010**: *Verfahren zur Herstellung von Aryl- und Heteroarylessigsäure-Derivaten.*

L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 43, *Pd-catalysed Decarboxylative Heck Vinylation of 2-Nitrobenzoates in the Presence of* CuF_2.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl
AQ	Anthrachinon
BINAP	2-2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'binaphthyl
Bipy	2,2'-Bipyridin
^{n}Bu/*n*-Bu	*normal*-Butyl
BQ	1,4-Benzochinon
Bz	Benzyl
cod/COD	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
δ	chemische Verschiebung in der Kernresonanzspektroskopie
dba	Dibenzylidenaceton
DCE	Dichlorethan
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
^{i}Pr/*i*-Pr	*iso*-Propyl
Kat.	Katalysator
L	Ligand
M	Metall
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
MW	Mikrowellen Bestrahlung
NMP	*N*-Methylpyrrolidon
NMR	kernmagnetische Resonanz
Nap	Naphthyl

NQ	1,4-Naphthochinon
Nu	Nucleophile
OTf	Trifluormethansulfonat
^{n}Pent/*n*-Pent	*normal*-Pentyl
^{n}Pr/*n*-Pr	*normal*-Propyl
Ph	Phenyl
Phen	1,10-Phenanthrolin
ppm	Parts per million
R	Alkyl- oder Arylrest
RT	Raumtemperatur
Tan	1,4,5-Triazanaphthalin
Temp.	Temperatur
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFP	Tris(2-furylphosphin)
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Tolyl
Tol-BINAP	2,2´-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1´-binaphthalin
Ts	4-Toluolsulfonyl
X	Halogenid oder Pseudohalogenid

Inhaltsverzeichnis

Publikationen ..... *i*

Abkürzungen ..... *ii*

Inhaltsverzeichnis ..... *iv*

1 Einleitung *1*

1.1 Carbonsäuren in der homogenen Katalyse 4

1.1.1 Vier mögliche Reaktionsmodi von Carbonsäuren in der Übergangsmetallkatalyse 5

1.1.2 Reaktionen von Carbonsäuren über Metallcarboxylate 5

1.1.3 Reaktionen über Acyl-Metallspezies 9

1.1.4 Reaktionen unter Decarbonylierung von Acyl-Metallspezies 12

1.1.5 Reaktionen unter Extrusion von Kohlenstoffdioxid 17

2 Aufgabenstellung *26*

2.1 Projektziele 26

3 Ergebnisse und Diskussion *29*

3.1 Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung 29

3.1.1 Zielsetzung 29

3.1.2 Anwendungsbreite unter katalytischen Bedingungen 29

3.1.3 Zusammenfassung 31

3.2 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung von Carbonsäuren 32

3.2.1 Zielsetzung 32

3.2.2 Entwicklung des Katalysatorsystems 32

3.2.3 Zugabe von Halogenidsalzen 38

3.2.4 Anwendungsbreite der Decarboxylierungsreaktion 40

3.2.5 Lösungsansätze 42

3.2.6 Zusammenfassung 44

3.2.7 Nachfolgende Arbeiten und aktuelle Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet 45

3.3 Entwicklung eines Syntheseprotokolls im Multigramm-Maßstab 48

3.3.1 Zielsetzung 48
3.3.2 Entwicklung des Syntheseprotokolls 48
3.3.3 Zusammenfassung 50

3.4 Entwicklung eines Mikrowellen-unterstützten Protokolls für die decarboxylierende Kreuzkupplung 51

3.4.1 Hintergrund 51
3.4.2 Zielsetzung 52
3.4.3 Entwicklung des Katalysatorsystems 52
3.4.4 Anwendungsbreite des Mikrowellen-unterstützten Protokolls 57
3.4.5 Zusammenfassung 60

3.5 Decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Kaliumcarboxylaten 61

3.5.1 Hintergrund 61
3.5.2 Zielsetzung 62
3.5.3 Mechanistische Vorüberlegungen 62
3.5.4 Entwicklung des Katalysatorsystems 63
3.5.5 Anwendungsbreite des neuen Reaktionsprotokolls 66
3.5.6 Zusammenfassung 69

3.6 Übertragung des Konzepts der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf Cyclotrimerisierungsreaktionen 71

3.6.1 Hintergrund 71
3.6.2 Zielsetzung 73
3.6.3 Entwicklung des Reaktionsprotokolls 73
3.6.4 Zusammenfassung 82

3.7 Umsetzung von Malonsäurederivaten in der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion 83

3.7.1 Hintergrund und Stand der Technik 83
3.7.2 Zielsetzung 87
3.7.3 Mechanistische Betrachtungen 88
3.7.4 Entwicklung des Katalysatorsystems 90
3.7.5 Zusammenfassung 99

3.8 Synthese sterisch anspruchsvoller Arylessigsäure-Derivate 101

3.8.1 Zielsetzung 101

3.8.2 Mechanistische Betrachtungen 101

3.8.3 Entwicklung des Katalysatorsystems 104

3.8.4 Anwendungsbreite des neuen Katalysatorsystems 119

3.8.5 Zusammenfassung 120

3.9 Decarboxylierende Olefinierung aromatischer Carbonsäuren 122

3.9.1 Hintergrund 122

3.9.2 Zielsetzung 125

3.9.3 Mechanistische Überlegungen 125

3.9.4 Entwicklung des Katalysatorsystems 126

3.9.5 Anwendungsbreite der neuen Reaktionsvariante 134

3.9.6 Zusammenfassung 136

3.10 Aktuelle Forschungsergebnisse auf dem Gebiet decarboxylierender Kupplungsreaktionen 137

3.10.1 Oxidative decarboxylierende Kupplungsreaktionen 137

3.10.2 Nicht oxidative decarboxylierende Kreuzkupplungen 139

4 Zusammenfassung und Ausblick 141

4.1 Zusammenfassung 141

4.2 Ausblick 144

5 Experimenteller Teil 145

5.1 Allgemeine Informationen 145

5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien 145

5.1.2 Analytische Methoden 145

5.1.3 Durchführung von Reihenversuchen 148

5.2 Decarboxylierungsreaktionen 150

5.2.1 Durchführung der Katalysereihenversuche 150

5.3 Decarboxylierungsreaktionen unter dem Einfluss von Bromidionen 150

5.3.1 Allgemeine Durchführung der Katalysereihenversuche 150

5.4 Darstellung der Carbonsäuresalze **151**
5.4.1 Allgemeine Methode 151
5.4.2 Synthese der Kalium-Carboxylate 151
5.4.3 Darstellung von 2-Cyanobenzoesäure 3.18j 156
5.5 Präparativer Großansatz zur Herstellung von 4-Methyl-2'-cyanobiphenyl **157**
5.6 Mikrowellenreaktionen **158**
5.6.1 Allgemeine Bemerkungen 158
5.6.2 Durchführung der Katalysereihenversuche 158
5.6.3 Darstellung der Biaryle 159
5.7 Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen mit Chloraromaten **164**
5.7.1 Allgemeine Versuchsvorschrift für die Biarylsynthese 164
5.7.2 Darstellung der Biaryle 165
5.8 Terphenylensynthesen **176**
5.8.1 Allgemeine Bemerkungen 176
5.8.2 Allgemeine Versuchsvorschrift für Decarboxylierungsreaktionen 176
5.8.3 Allgemeine Versuchsvorschrift für Kreuzkupplungsreaktionen 177
5.8.4 Synthese von 1-Phenyl-2-(p-tolyl)benzol 3.40a in der Mikrowelle 178
5.8.5 Synthese von Bicyclo[2.2.1] hepta-2,5-dien-2,3-dicarbonsäure 5.7 178
5.8.6 Synthese von Bicyclo[2.2.l]hept-2-en-2,3-dicarbonsäure 3.47 179
5.9 Darstellung von Malonsäurederivaten **179**
5.10 Darstellung von Arylessigsäurederivaten **181**
5.10.1 Durchführung der Katalysereihenversuche 181
5.10.2 Darstellung von Arylessigsäurederivaten aus Boronsäuren 182
5.11 Decarboxylierende Olefinierung aromatischer Carbonsäuren **189**
5.11.1 Allgemeine Versuchsvorschrift für die Katalysereihenversuche 189
5.11.2 Darstellung von Vinylarenen aus Carbonsäuren 189
6 Literatur ***194***

1 Einleitung

Immer häufiger auftretende Natur- und Umweltkatastrophen, die globale Erwärmung sowie die Verknappung fossiler Ressourcen haben das Bewusstsein der Menschen in den letzten Jahrzehnten in Bezug auf ihre Umwelt verändert.
In diesem Zusammenhang begegnet uns immer häufiger der Begriff der „Nachhaltigkeit“, ob in politischen Reden, in den Medien oder im Bereich der Industrie. Der Begriff stammt ursprünglich aus dem Bereich der Forstwirtschaft und beschrieb bereits im 18ten Jahrhundert die „nachhaltige Nutzung“ der Wälder. Heute bezeichnet er prinzipiell eine Wirtschaftsweise, bei der die bestehenden Ressourcen von der gegenwärtigen Generation so genutzt werden, dass diese die Ressourcen für zukünftige Generationen nicht einschränken.[1] Das heißt, die Nachhaltigkeit ist als Leitbild für eine gerechte gesellschaftliche Entwicklung anzusehen. Das betrifft jedoch nicht nur den verantwortlichen Umgang mit Rohstoffen aus der Natur und die Erhaltung von Ressourcen bzw. ihrer möglichst kompletten Rückführung und Wiederverwertung und damit der Minimierung von Abfällen, Abgasen und sonstigen Emissionen. Nachhaltigkeit kann nicht isoliert ökologisch betrachtet werden, sondern hängt immer gleichzeitig mit sozialen und wirtschaftlichen Entwicklungen und Fragen zusammen.[2]

Die chemische Industrie ist eine Schlüsseltechnologie des 21ten Jahrhunderts. Chemische Erzeugnisse bestimmen nicht nur fast alle täglichen Lebensbereiche, sondern bilden auch als Vorprodukte die Produktionsgrundlage zahlreicher Industriezweige. Ohne sie wäre ein Leben, so wie wir es heute kennen, mit all seinen technischen Innovationen, Annehmlichkeiten, neuen Materialen und Medikamenten nicht möglich. Aus diesem Grund ist sie auch dem Prinzip der Nachhaltigkeit besonders verpflichtet.

Die „Grüne Chemie“ ist ein Konzept, mit dem Nachhaltigkeit in der chemischen Industrie verwirklicht werden kann. Der Begriff wurde bereits in den frühen 90er Jahren durch Anastas geprägt und steht für chemische Verfahren, die definierte Anforderungen (12 Prinzipien) bezüglich Ressourcenschonung und Umweltschutz erfüllen.[3] Zu den wesentlichen Zielen gehören neben der Verwendung nachwachsender Rohstoffe insbesondere die Entwicklung verbesserter katalytischer Verfahren und alternativer Lösemittel.

Die Anwendung der Grünen Chemie wirkt sich jedoch nicht nur positiv auf die Umwelt aus, sondern kann auch wirtschaftliche Vorteile für die Industrie bedeuten. Betrachtet man sie als einen Prozess der Reduzierung (Abbildung 1), bei dem die 12 Prinzipien das Werkzeug

darstellen, ist es ersichtlich, dass beispielsweise die Reduktion der Abfallmenge oder der Energie die Kosten für das gesamte Produktionsverfahren senken. Ein wirtschaftlich äußerst bedeutender Aspekt.

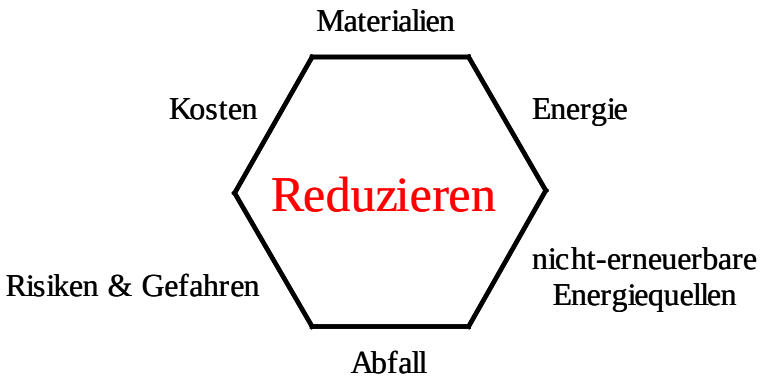


Abbildung 1. *Die Grüne Chemie als Reduktionsprozess.*[4]

Je mehr Prinzipien der Grünen Chemie in einem Reaktionsverfahren verwirklicht werden können, um so näher gelangt man an das Ziel der Realisierung einer idealen Synthese, der Traum eines jeden Chemikers. Unter einer idealen Synthese versteht man eine Reaktion, mit der man aus einfachen und kostengünstig verfügbaren Materialien in einem Schritt, unter milden Bedingungen, abfallfrei und in hohen Ausbeuten komplexe Verbindungen erzeugen kann (Abbildung 2).[5]

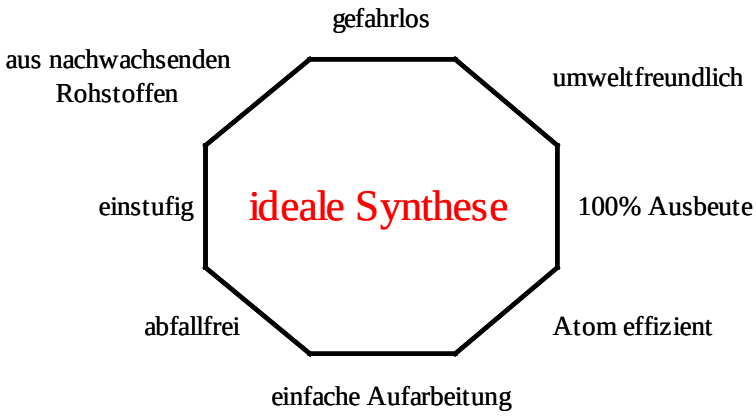


Abbildung 2. *Darstellung der Schlüsselelemente einer idealen Synthese.*[4]

Eine Möglichkeit eine ideale Synthese unter den Aspekten der grünen Chemie zu realisieren, stellt die Katalyse dar. Sie ist die zukunftsweisende Technologie für moderne, nachhaltige chemische Prozesse. Mit ihrer Hilfe lassen sich wichtige Produkte unseres täglichen Lebens selektiv mit geringeren Kosten, weniger Abfall und weniger Energieaufwand herstellen. Oft reichen kleinste Mengen eines maßgeschneiderten Katalysators aus, um eine Reaktion in

Gang zu setzen oder in die gewünschte Richtung zu lenken. Beispielsweise reagieren Wasserstoff und Sauerstoff in Anwesenheit eines Platinkatalysators explosionsartig miteinander zu Wasser. Wohingegen ohne Katalysator die beiden Gase jahrelang zusammen verbleiben können, ohne überhaupt irgendeine Reaktion einzugehen. Die Bedeutung der Katalyse mit ihren Vorteilen für die Wirtschaft wird schnell klar, wenn man bedenkt, dass inzwischen etwa 80 % aller chemischen Produkte während ihrer Herstellung mit einem Katalysator in Kontakt kommen.[6]

Jedoch arbeiten zur Zeit, beispielsweise im Bereich der Feinchemikalienherstellung, nicht alle Katalysatorsysteme effizient und umweltfreundlich, da sie neben dem gewünschten Produkt häufig auch Nebenprodukte als Abfall produzieren, die meist kostspielig entsorgt werden müssen. Andere entfalten ihre Wirkung erst bei hohen Temperaturen oder müssen in Lösungsmitteln eingesetzt werden, die zum Teil toxisch sind. Dies alles bedeutet letztendlich immer noch einen Mehraufwand an Energie und Rohstoffen und führt zu Belastungen der Umwelt.

Unsere Arbeitsgruppe hat es sich zum Ziel gesetzt, neue, anwendungsorientierte Reaktionen unter den Aspekten der Nachhaltigkeit zu erforschen. Die Entwicklung neuer Synthesemethoden ist seit jeher ein zentraler Bereich der organischen Chemie. Das Hauptziel ist es, das bestehende Netzwerk synthetischer Transformationen zu verfeinern und zu erweitern, indem neue Zugänge für wertvolle Produkte von unterschiedlichen Startpunkten aus geschaffen werden, entweder durch die Integration nachwachsender Rohstoffe oder durch die Verbesserung der Leistung und Nachhaltigkeit bereits bestehender Synthesewege. Als Folge dieser Entwicklung werden immer mehr Zielmoleküle in weniger und sichereren Reaktionsschritten, in höheren Ausbeuten und unter Produktion von weniger Abfall aus unbegrenzten Basischemikalien zugänglich.

Beispiele für neu entwickelte, effiziente, umweltfreundliche, Abfall minimierte Synthesen in unserer Arbeitsgruppe stellen übergangsmetallkatalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen mit Carbonsäuren als Startmaterialien dar. Traditionell werden übergangsmetallkatalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen mit nucleophilen Kupplungspartnern, in der Regel metallorganische Verbindungen, wie z. B. Grignard-Reagenzien,[7] Zinkorganyle,[8] Cuprate[9] oder Boronsäuren,[10] durchgeführt. Der große Nachteil dieser C-C Knüpfungsprotokolle stellt die aufwändige Synthese der teuren, meist instabilen und toxischen Organometallverbindungen dar. Carbonsäuren als Kupplungspartner hingegen sind kostengünstig, in großer struktureller Vielfalt kommerziell erhältlich, lagerstabil, einfach in ihrer Handhabung, teilweise aus

nachwachsenden Rohstoffen darstellbar oder über eine große Zahl bewährter Methoden, beispielsweise durch Oxidation von Alkoholen, Hydrolyse von Nitrilen oder Carbonylierungen von Alkenen bzw. Halogenverbindungen, synthetisch zugänglich.[11] Aromatische Carbonsäuren können durch Oxidation von Seitenketten eines Arenrings erzeugt werden, wobei im Idealfall nur Luftsauerstoff als Reagens eingesetzt wird und Wasser als Nebenprodukt entsteht. Somit versprechen Synthesestrategien ausgehend von Carbonsäuren ökologische Vorteile gegenüber traditionellen C-C-Knüpfungsreaktionen.

1.1 Carbonsäuren in der homogenen Katalyse

Die Verwendung von Carbonsäuren und ihrer Salze ist äußerst facettenreich. Sie dienen als Zusatzstoffe in Lebensmitteln und stellen wichtige Zwischenprodukte für zahlreiche andere Stoffe und Stoffgruppen der organischen Chemie dar, z. B. zur Herstellung von Estern, Kunststoffen, Medikamenten und Farbstoffen. Hierbei werden allerdings überwiegend nicht-katalytische Verfahren angewandt. Die Verwendung von Carbonsäuren als Substrate in übergangsmetallkatalysierten Reaktionen stellt gegenwärtig eher die Ausnahme dar.[12]

Die charakteristische funktionelle Gruppe von Carbonsäuren ist die Carboxygruppe (-COOH). Die beiden Sauerstoffatome, das Carbonyl-Sauerstoffatom und das der sauren Hydroxygruppe bestimmen die Reaktivität der Carbonsäuren maßgeblich (Abbildung 3).[13] Unter basischen Bedingungen wird die Carboxygruppe zum resonanzstabilisierten Carboxylat deprotoniert, wodurch ein nucleophiler Angriff auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom deutlich erschwert wird.

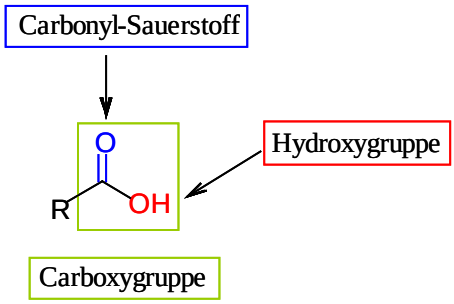


Abbildung 3. *Reaktive Sauerstoffatome der Carboxygruppe.*

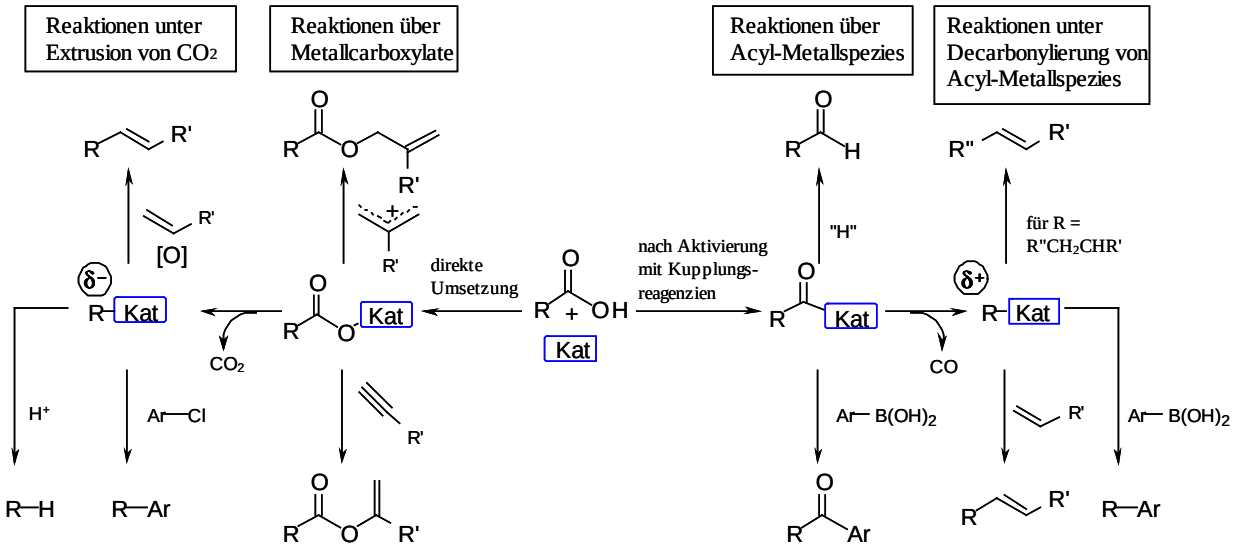
Erst durch eine Protonierung wird die Substitution der Hydroxygruppe möglich, folglich erfolgen klassische Derivatisierungen von Carbonsäuren, wie beispielsweise Veresterungen, überwiegend unter sauren Bedingungen. Unter basischen Bedingungen sind nucleophile Substitutionen am Carbonyl-Kohlenstoff über den Additions-Eliminierungs-Mechanismus nur dann möglich, wenn die Hydroxygruppe durch eine gute Abgangsgruppe ersetzt wird. Dies

kann beispielsweise durch die Dehydratisierung zu Anhydriden oder die Überführung in Säurechloride ermöglicht werden.

Diese Grundregeln zur Reaktivität gelten nicht nur für die bekannten, klassischen Reaktionsarten von Carbonsäuren, sondern auch für ihre metallkatalysierten Reaktionsvarianten.

1.1.1 Vier mögliche Reaktionsmodi von Carbonsäuren in der Übergangsmetallkatalyse

Katalytische Transformationen von Carbonsäuren lassen sich je nach Position und Polarität der Bindungsknüpfung grob in vier Gruppen einteilen (Schema 1).[12]



Schema 1. *Katalytische Transformationen von Carbonsäuren.*

In den folgenden Abschnitten werden die vier Reaktionsmodi der Carbonsäuren in katalytischen Transformationen kurz skizziert, um einen kleinen Einblick in die vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten von Carbonsäuren und das daraus resultierende Produktspektrum zu geben. Allerdings können aufgrund ihrer Vielzahl nicht alle bekannten Reaktionen gezeigt werden. Daher werden stellvertretend nur einige ausgewählte Reaktionsbeispiele pro Reaktionsmodus vorgestellt.

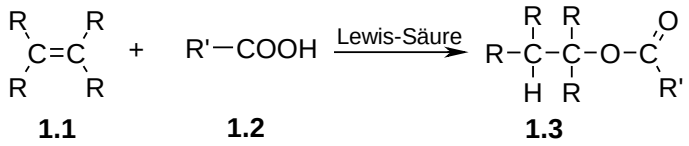
1.1.2 Reaktionen von Carbonsäuren über Metallcarboxylate

Im ersten Reaktionsmodus einer Carbonsäure wird die O-H-Bindung der freien Carbonsäure gebrochen und der Carboxylatrest als Ganzes mit einem Kupplungspartner verknüpft. Die Nucleophilie des Carboxylsauerstoffs gestattet beispielsweise die Reaktion mit koordinierten Allyl-Metallspezies, wie sie etwa im Verlauf von allylischen Substitutionen oder Oxidationen gebildet werden. Durch die Wahl eines geeigneten Katalysators kann eine Einschiebung in die

O-H-Bindung auch bei Reaktionen mit eigentlich nucleophilen Kupplungspartnern beobachtet werden, beispielsweise bei der metallkatalysierten Addition von Carbonsäuren an Alkene oder Alkine unter Bildung von (Enol-)Estern.

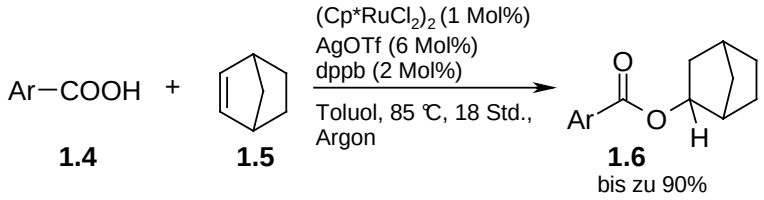
Katalytische Addition von Carbonsäuren an Alkene

Die Addition von Carbonsäuren an Alkene verläuft, ähnlich wie die von Halogenwasserstoffen, unter Bildung von Markownikow-Produkten. Bereits in den 70er Jahren wurden durch Brønsted-Säuren oder Lewis-Säuren vermittelte Additionen von Carbonsäuren an Alkene untersucht.[14] Solche Hydroacyloxylierungen können zum Beispiel zur Synthese einfacher Ester genutzt werden (Schema 2).



Schema 2. *Lewis-Säure vermittelte Herstellung von Ester.*

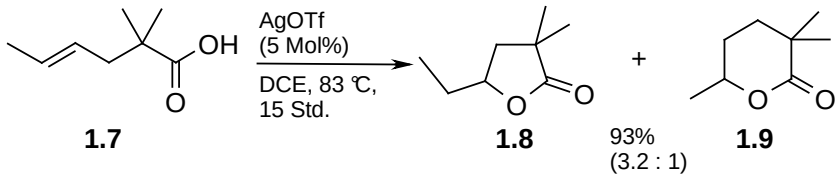
Eine Weiterentwicklung dieser Reaktion unter Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren erfolgte von der Arbeitsgruppe Oe et al..[15] Hier vermittelte ein kationischer Rutheniumkatalysator, bestehend aus $(Cp^*RuCl_2)_2$, Silbertriflat und einem Phosphin-Liganden, die Addition von aromatischen Carbonsäuren mit Olefinen. Da als Olefin hauptsächlich Norbornen verwendet wurde, wurde die normalerweise auftretende, hier allerdings unerwünschte Nebenreaktion der β-Hydrideliminierung aus geometrischen Gründen verhindert (Schema 3).



Schema 3. *Addition von aromatischen Carbonsäuren an Norbornen.*

Leider ist dieses Katalysatorsystem auf die intermolekulare Addition von aromatischen Carbonsäuren an Alkene beschränkt, aliphatische Carbonsäuren konnten bisher nicht zur Anwendung gebracht werden. Erst neuere Katalysatorsysteme aus Kupfer(II)triflat[16] oder Gold(I)-Phosphin-Komplexen ($[Ph_3PAuCl]$) in Kombination mit Silbertriflat[17] gestatten die Addition von aliphatischen Carbonsäuren an einfache Olefine.

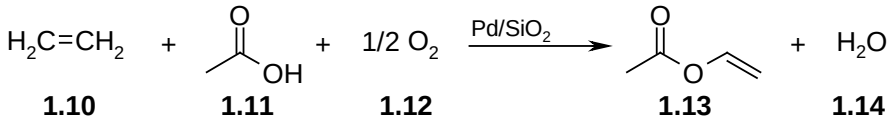
Intramolekulare Verfahrensvarianten dieses Reaktionsmodus ermöglichen interessante Synthesestrategien für heterocyclische Verbindungen. So werden bei Cyclisierungsreaktionen von γ,δ–ungesättigten Carbonsäuren meist Fünf- oder Sechsring-Lactone gebildet, die als Ausgangsstoffe für Pharmazeutika dienen können. He et al. zeigte 2005 eine allein durch Silbertriflat vermittelte Darstellung von Lactonen.[18] Je nach Substitutionsmuster der eingesetzten Olefine erhält man *5-exo* oder *6-endo* Produkte, die teilweise auch als Gemische vorliegen können (Schema 4).



Schema 4. *Hydroacyloxylierung nach He et al..*

Umsetzungen von Carbonsäuren mit Alkenen unter oxidativen Bedingungen sind ebenfalls bekannt. Solche zumeist palladiumkatalysierte oxidative Acyloxylierungen können über π-Allylkomplexe verlaufen oder durch 1,2-Additionen von Carbonsäuren an koordinierte Alkene erfolgen.

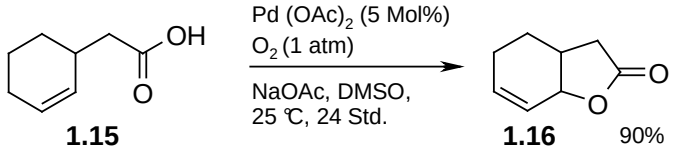
Die Bildung von Vinylacetat durch die Reaktion von Ethen mit Palladiumacetat über eine Acetoxypalladierung von Ethen und darauffolgender β-H-Eliminierung wurde 1960 von Moiseev et al. veröffentlicht und stellt ein Beispiel für eine oxidative Acyloxylierung dar.[19] Vinylacetat dient überwiegend zur Herstellung von Polyvinylacetat, das als Bindemittel für Farben und Lacke oder als Rohstoff für Klebstoffe verwendet wird. Versuche einer industriellen Produktion von Vinylacetat aus Ethen und Essigsäure in flüssiger Phase unter Zuhilfenahme eines Palladium / Kupfer-Katalysatorsystems scheiterten allerdings, da die Essigsäure den Reaktor korrodieren ließ. Stattdessen setzte sich ein von Kuraray in Japan entwickeltes palladiumkatalysiertes Verfahren in der Gasphase durch.[20] Heutzutage wird Vinylacetat kommerziell aus Ethen, Essigsäure und Sauerstoff in der Gasphase mit einem geträgerten Palladiumkatalysator hergestellt (Schema 5).[21]



Schema 5. *Industrielle Herstellung von Vinylacetat.*

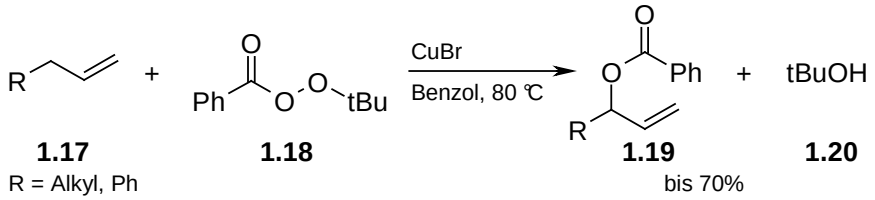
Eine intramolekulare Variante der oxidativen Acyloxylierung wurde von Larock et al. vorgestellt.[22] Mit nur 5 Mol-% Palladiumacetat, 2 Äquivalenten Natriumacetat als Base und

Sauerstoff in DMSO gelang die Umsetzung von acyclischen, cyclischen, aliphatischen sowie aromatischen 4- oder 5-Alkensäuren zu ungesättigten Fünf- oder Sechsringlactonen (Schema 6).



Schema 6. *Beispiel für eine intramolekulare oxidative Acyloxylierung.*

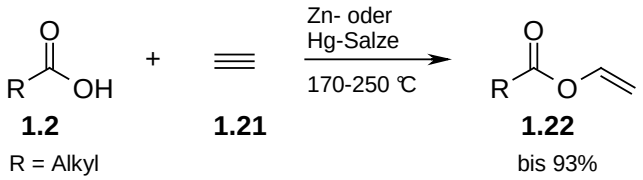
Neben palladiumkatalysierten oxidativen Acyloxylierungen wurden auch kupferkatalysierte Reaktionen entwickelt. Kharasch und Sosnovsky veröffentlichten bereits Ende der 50er Jahre eine Kupfer / Cobalt-vermittelte Addition an Alkene, bei der Perester als Oxidans und Acylquelle dienten (Schema 7).[23] In den letzten Jahren wurden enantioselektive Varianten dieser Reaktion entwickelt. Hierbei werden meist cyclische Alkene mit *tert*-Butylperestern der Carbonsäuren in Gegenwart chiraler Kupferkomplexe umgesetzt.[24]



Schema 7. *Addition nach Kharasch und Sosnovsky.*

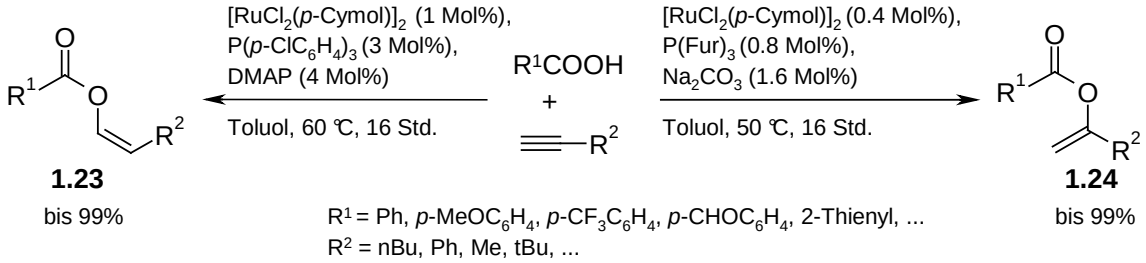
Katalytische Addition von Carbonsäuren an Alkine

Durch die Addition von Carbonsäuren an Alkine entstehen präparativ wertvolle Enolester. Enolester sind aktivierte Ester und können als milde, effiziente Acylierungsreagenzien in der organischen Synthese oder in der Polymerisation eingesetzt werden. Bis in die 70iger Jahre wurde beispielsweise Vinylacetat, ein wichtiger Rohstoff zur Klebstoffherstellung, durch die Addition von Essigsäure an Acetylen in Gegenwart von Quecksilber- oder Zinkacetat auf Aktivkohle in der Gasphase hergestellt (Schema 8).[25] Die Anwendungsbreite dieser Reaktion war allerdings durch die hohen Reaktionstemperaturen und den Einsatz von stöchiometrischen Mengen des toxischen Quecksilbersalzes eingeschränkt.



Schema 8. *Herstellung von Enolester.*

1983 gelang es Rotem und Shvo diese Nachteile zu überwinden. Sie stellten die erste rutheniumkatalysierte Hydroacylierung von Alkinen vor.[26] Diese Reaktion wurde in den darauffolgenden Jahren in den Arbeitsgruppen von Mitsudo, Watanabe[27] und Dixneuf[28] durch die Entwicklung immer aktiverer und selektiverer Ruthenium(II)katalysatoren weiter optimiert, wobei eine Vielzahl komplex funktionalisierter Carbonsäuren mit terminalen Alkinen in hohen Ausbeuten und Selektivitäten umgesetzt werden konnte. Dixneuf et al. gelang es sogar erstmals neben den Markownikow-Produkten auch selektiv das *Z-Anti*-Markownikow-Produkt herzustellen.[28] Gooßen et al. entwickelte ein einfaches Katalysatorsystem basierend auf [{$RuCl_2$(*p*-Cymol)$_2$}], in dem geringe Mengen an Base zugesetzt werden, um die Reaktion zu beschleunigen und die Selektivität zu steuern.[29] Durch die Wahl des Liganden und der Base kann somit die Regioselektivität der Reaktion bestimmt werden. Verwendet man Tri-2-furylphosphin und Natriumcarbonat, erhält man das Markownikow-Produkt **1.24**, wohingegen die Kombination aus Tri(*p*-chlorphenyl)phosphin und 4-Dimethylaminopyridin das *Z-Anti*-Markownikow-Produkt **1.23** liefert (Schema 9).



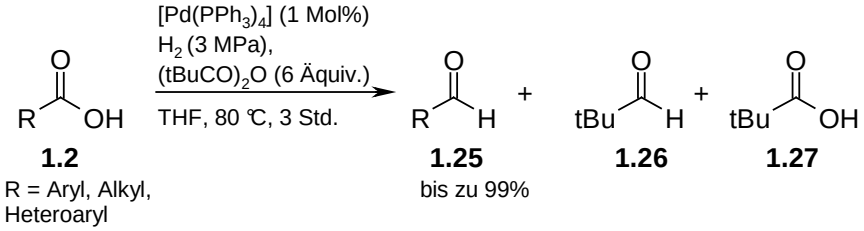
Schema 9. *Addition von Carbonsäuren an terminale Alkine.*

Neben Ruthenium werden mittlerweile auch einige andere Metalle, wie Rhodium[30], Iridium[31] und Rhenium[32], als Katalysatoren für die Addition von Carbonsäuren an terminale Alkine eingesetzt.

1.1.3 Reaktionen über Acyl-Metallspezies

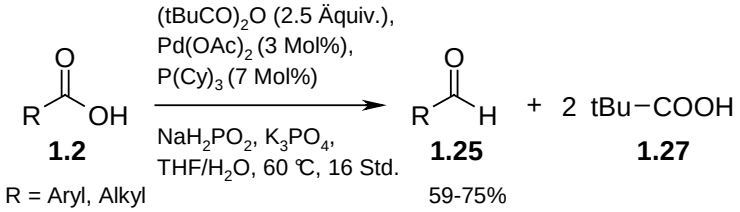
Wie bereits in Abschnitt 1.1 besprochen, ist ein nucleophiler Angriff an das Carbonyl-Kohlenstoffatom der Carbonsäure mit anschließendem Bruch der C(O)-O-Bindung auch bei katalytischen Reaktionen erst dann möglich, wenn die Säurefunktion unter Substitution der Hydroxygruppe aktiviert wird. Aktivierte Derivate, beispielsweise Säurechloride, Anhydride, Aktivester, sogar einige Amide und Thioester, können mit Palladium- oder Rhodium-Katalysatoren unter oxidativer Addition reagieren und so für katalytische Acylierungen genutzt werden.

Dieser Reaktionsmodus liegt beispielsweise der Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden zugrunde. Diese Reduktion ist im allgemeinen schwierig, da die Produkte leicht weiter zu Alkoholen reduziert werden können. 1918 berichtete Rosenmund erstmals von einer erfolgreichen palladiumkatalysierten Reduktion von Säurechloriden zu Aldehyden.[33] Als Alternative zu dieser Reaktion präsentierte Wakamatsu et al. eine durch Cobaltoctacarbonyl-vermittelte Umsetzung von Anhydriden zu Aldehyden.[34] Yamamoto et al. zeigte schließlich die direkte Reduktion einer Carbonsäure zu einem Aldehyd.[35] Durch die Umsetzung einer Carbonsäure mit einem sterisch anspruchsvollen Pivalinsäureanhydrid bildet sich ein Gemisch aus Homo- und Heteroanhydriden. Da die Reaktivität der Anhydride gegen Palladium-Phosphin-Komplexe stark von ihrem sterischen Anspruch beeinflusst wird, führt eine direkte Hochdruckhydrierung dieses Gemisches vorzugsweise zur Bildung des weniger sterisch anspruchvollen Aldehyds **1.25**. Der gebildete Pivaldehyd **1.26** stellt aufgrund seiner Flüchtigkeit kein Problem bei der Isolierung der Produkte dar (Schema 10).



Schema 10. *Hydrierung von Carbonsäuren zu Aldehyden.*

Diese Methode zur Aldehydsynthese hat jedoch Nachteile, denn zu ihrer Durchführung wird eine Hochdruckausrüstung benötigt. Dieses Problem wurde kurze Zeit später gelöst. Es wurde ein Verfahren entwickelt, bei dem Natriumhypophosphit als stabiles und einfach handhabbares Reduktionsmittel eingesetzt wurde.[36] Dazu wurde die Carbonsäure in Gegenwart von Pivalinsäureanhydrid mit einem Gemisch aus Kaliumhypophosphit und Kaliumphosphat in einem definierten THF / Wassergemisch umgesetzt (Schema 11).

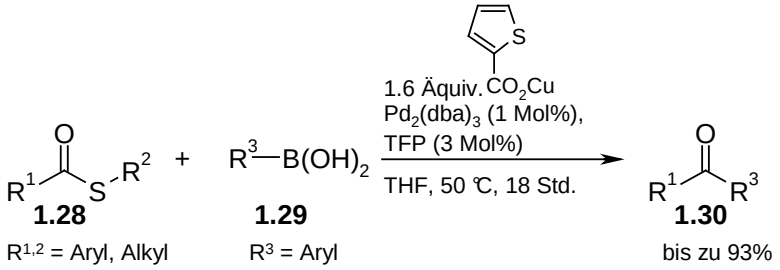


Schema 11. *Reduktion von Carbonsäuren mit Natriumhypophosphit.*

In den Reaktionsmodus ‚Reaktionen über Acyl-Metallspezies' fallen neben den Reduktionen von Carbonsäuren zu Aldehyden auch palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Carbonsäuren mit Boronsäuren, bei denen synthetisch wertvolle Arylketone gebildet werden.

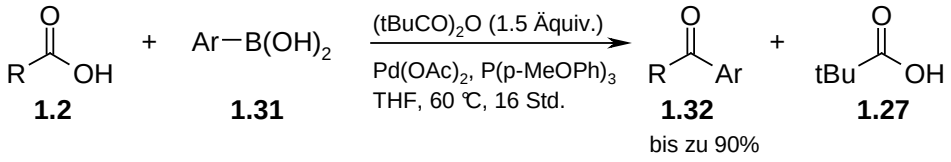
Die Synthese von Ketonen aus Carbonsäuren und ihren Derivaten ist schon lange bekannt. Bereits 1861 beobachtete Freund et al. bei der Reaktion von Me_2Zn und Et_2Zn mit Säurechloriden die Bildung von Ketonen.[37] Seitdem wurde die Addition von Säurechloriden an organometallische Verbindungen kontinuierlich verbessert.[38] Allerdings erschwert die hohe Reaktivität der Säurechloride eine Anwendung auf empfindliche Derivate. Somit stellen Transformationen von Carbonsäuren mit Boronsäuren unter milden Reaktionsbedingungen interessante Alternativen zu den klassischen Ketonsynthesen dar.

Liebeskind et al. zeigte eine Ketonsynthese mit Thioestern als reaktionsträges Carbonsäurederivat und ebenfalls reaktionsträgen Boronsäuren.[39] Sie verwendeten einen Kupfer(I)-Überschuss in Form eines Thiophencarboxylatsalzes, um die weiche Thiolat-Abgangsgruppe zu aktivieren (Schema 12). Nachteilig an dieser Reaktion ist jedoch, dass die eingesetzten Thioester in einem separaten Reaktionsschritt hergestellt werden müssen. In einem leicht abgeänderten Verfahren gelang es mittlerweile die Menge an Kupfer auf katalytische Mengen zu reduzieren.[39b]



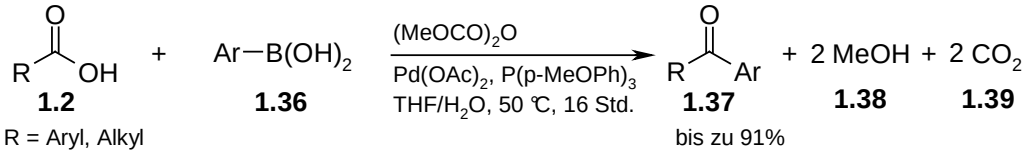
Schema 12. *Kupplung von Arylboronsäuren mit Thioestern nach Liebeskind.*

Vorteilhafter als das Verfahren nach Liebeskind ist ein Eintopf-Verfahren, bei dem eine in situ Aktivierung der Carbonsäure durch Pivalinsäureanhydrid erfolgt. Die so entstandenen gemischten Anhydride werden anschließend direkt mit der Boronsäure zu den entsprechenden Ketone umgesetzt.[40] Eine Vielzahl an Carbonsäuren selbst mit sensiblen funktionellen Gruppen, wie -OH, -C(O)H oder –COOR, konnten so mit unterschiedlichen Boronsäuren in Gegenwart eines in situ generierten Katalysators aus Palladiumacetat (3 Mol-%) und Tri-*p*-methoxyphenylphosphin (7 Mol-%) in sehr guten Ausbeuten (60-90 %) zum jeweiligen Keton umgesetzt werden (Schema 13).



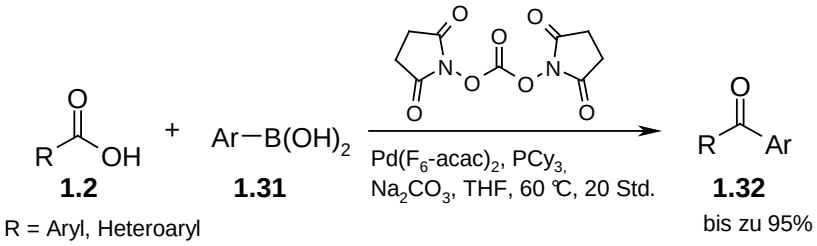
Schema 13. *Pivalinsäure Eintopf-Reaktion zur Kupplung von Carbonsäuren mit Boronsäuren.*

Dieses Verfahren wurde erfolgreich erweitert. In der neuen Reaktionsvariante wurden ebenfalls palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Boronsäuren mit in situ aktivierten Carbonsäuren durchgeführt.[41] Die Aktivierung der Carbonsäure erfolgte jedoch mit Dimethyldicarbonat (1.5 Äquiv.). Der Vorteil dieses Aktivierungsreagens ist, dass ausschließlich Methanol und Kohlenstoffdioxid als Nebenprodukte gebildet werden, wodurch eine problemlose Aufarbeitung der Produkte ermöglicht wird (Schema 14).



Schema 14. *Dimethylcarbonat-Variante der Ketonsynthese.*

Diese Variante bietet für robustere Carbonsäuren Vorteile, ist allerdings nicht mit einer ganz so großen Zahl funktioneller Gruppen kompatibel. Ein breiter anwendbares System wurde von Gooßen et al. entwickelt. In dieser Reaktionsvariante werden die Carbonsäuren mit *N*,*N*'-Disuccinimidylcarbonat aktiviert.[42] Dabei kommt ein Katalysatorsystem bestehen aus Palladiumhexafluoracetylacetonat (3 Mol-%) und Tricyclohexylphospin (9 Mol-%) zum Einsatz, das durch Zusatz von Natriumcarbonat (2 Äquiv.) als Protonenfänger stabilisiert wird (Schema 15).



Schema 15. *Disuccinimidylcarbonat-Variante der Ketonsynthese.*

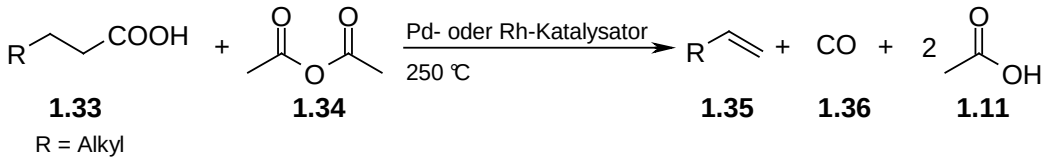
1.1.4 Reaktionen unter Decarbonylierung von Acyl-Metallspezies

In diesem Reaktionsmodus nutzt man die Neigung der durch oxidative Addition von aktivierten Carbonsäurederivaten an Metallkatalysatoren zugänglichen Acylmetallkomplexe, unter Bildung von Alkyl- oder Arylmetallspezies zu decarbonylieren. Auf diese Weise entstehen aus Carbonsäuren Organometallspezies, wie sie in katalytischen Transformationen durch die oxidative Addition von Arylhalogeniden an Metallkomplexe gebildet werden. So können aromatische Carbonsäuren mit Olefinen in Heck-Reaktionen zu Vinylarenen umgesetzt oder mit Boronsäuren zu Biarylen gekuppelt werden. Der Vorteil der Verwendung

aktivierter Carbonsäuren liegt darin, dass als Koppelprodukte anstelle von Halogenidsalzen recyclebare Alkohole oder Carbonsäuren entstehen.

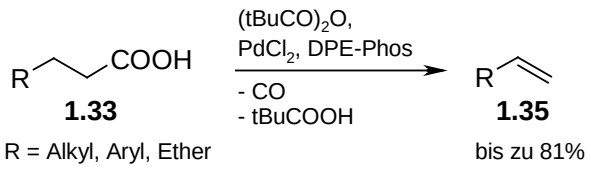
Eliminierungsreaktionen unter Decarbonylierung

Decarbonylierungen von aktivierten Carbonsäurederivaten oder Aldehyden sind seit den Arbeiten von Tsuji und Ohno 1966 bekannt. In ihren Arbeiten untersuchten sie Palladium- oder Rhodium-katalysierte Decarbonylierungsreaktionen von Säurechloriden.[43] Miller et al. zeigte erstmals eine Eliminierungsreaktion unter Decarbonylierung direkt mit Carbonsäuren. Sie überführten langkettige Fettsäuren durch Zusatz von Essigsäureanhydrid in ein Gemisch von Anhydriden und erhitzten dieses in Gegenwart eines Palladium-Phosphin-Katalysators in einem Stickstoffstrom auf 250 °C (Schema 16).[44] Durch schnelles Abdestillieren der entstandenen Alkene konnte eine Isomerisierung der Doppelbindung weitgehend unterdrückt werden. Interessant ist dieses Verfahren, da es die Herstellung präparativ wertvoller 1-Alkene aus nachwachsenden Rohstoffen erlaubt. Nachteilig für die Anwendung in der organischen Synthese sind jedoch die hohen Reaktionstemperaturen, die aufwendige Reaktionsdurchführung und die Tatsache, dass die Produkte eine bestimmte Flüchtigkeit benötigen, da die Doppelbindungsisomerisierung allein durch apparative Maßnahmen unterdrückt wird.



Schema 16. *Decarbonylierung von Fettsäuren.*

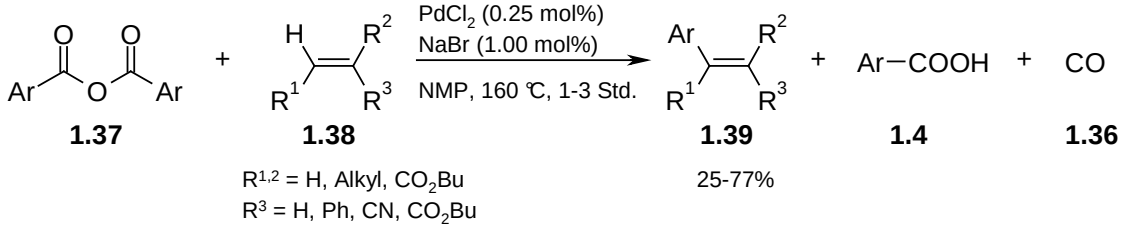
In einer anderen Reaktionsvariante wurden aliphatische Carbonsäuren unter äußerst milden Reaktionsbedingungen mit Pivalinsäureanhydrid als Dehydratisierungsreagens in Olefine umgewandelt.[45] Hierbei wurden die Carbonsäuren in situ mit Pivalinsäureanhydrid zu gemischten Anhydriden umgesetzt, die anschließend regioselektiv an einen Palladium-DPE-Phos-Katalysator addierten. Bereits bei 110 °C erfolgte die Decarbonylierung und β-Hydrideliminierung ohne jegliche Isomerisierung der Doppelbindung, wobei nur die entsprechenden Olefine, CO, CO_2 sowie Pivalinsäure als Nebenprodukte entstanden (Schema 17).



Schema 17. *Decarbonylierende Eliminierung ohne Isomerisierung.*

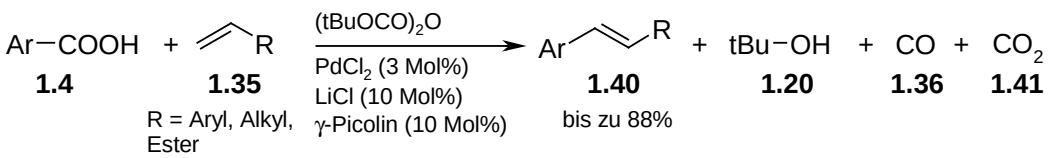
Decarbonylierende Heck-Reaktionen

In klassischen Heck-Reaktionen werden Halogenarene mit Olefinen palladiumkatalysiert zu Vinylarenen umgesetzt und die dabei freiwerdende Menge an Mineralsäure durch Zugabe stöchiometrischer Mengen an Base neutralisiert.[46] Spencer et al. entdeckten, dass sich aromatische Säurechloride ebenfalls für Heck-Reaktionen eignen, da die intermediär gebildeten Acylpalladiumspezies rasch Kohlenmonoxid freisetzen und somit durch Kupplung mit Alkenen Vinylarene entstehen.[47] Diese Entdeckung wurde später von Miura et al., denen eine basenfreie Reaktionsführung gelang,[48] und De Vries et al. aufgegriffen. De Vries setzte jedoch anstelle der aggressiven Säurechloride leichter zugängliche Anhydride aromatischer Carbonsäuren als Startmaterialien ein, um so fernerhin die entstehende Salzfracht bei Heck-Reaktionen zu vermeiden (Schema 18).[49] Dieses Protokoll verzichtet ebenfalls auf einen Basenzusatz. Die freigewordene Benzoesäure **1.4** kann theoretisch wieder in das Startmaterial Benzoesäureanhydrid **1.37** überführt werden und erneut an der Reaktion teilnehmen. Allerdings ist die praktische Durchführung dieses Kreisprozesses noch nicht gelungen, wodurch auch das Ziel einer abfallfreien Heck-Reaktion bis jetzt noch nicht vollständig verwirklicht werden konnte.



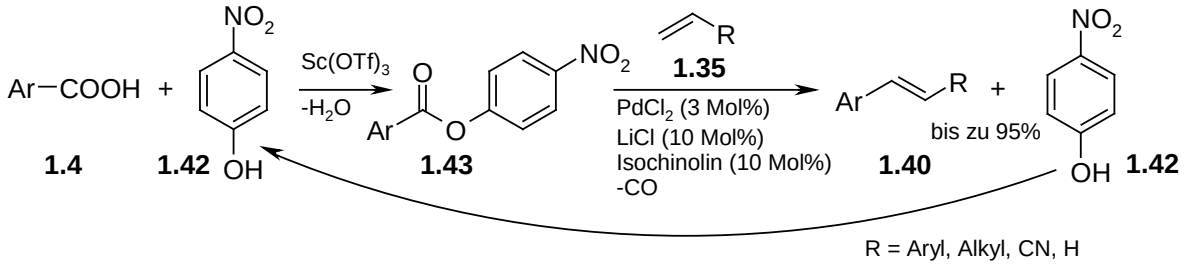
Schema 18. *Heck-Reaktion von Carbonsäureanhydriden nach de Vries.*

Eine direkte Umsetzung von Carbonsäuren zu Vinylarenen beschrieb Gooßen et al.. Hier wird die Carbonsäure in situ durch zugesetztes Di-*tert*-butyldicarbonat aktiviert.[50] In Gegenwart speziell optimierte Palladiumkatalysatoren wurden verschiedene elektronenreiche, aromatische Carbonsäuren zu den entsprechenden Olefinen umgewandelt. Als Nebenprodukte wurden lediglich flüchtige Komponenten, wie *tert*-Butanol, CO und CO_2, gebildet (Schema 19).



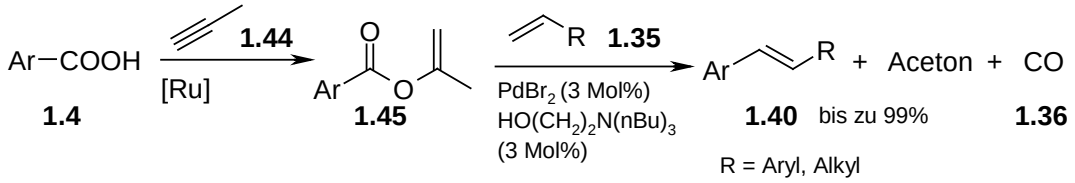
Schema 19. *Direkte Umsetzung von Carbonsäuren in Heck-Reaktionen.*

Ein alternatives Verfahren zur salzfreien Heck-Olefinierung von Carbonsäuren, die Umsetzung elektronenarmer Phenylester mit Olefinen zu Vinylarenen, wurde etwas später veröffentlicht.[51] Hierbei werden die Carbonsäuren zuerst mit *p*-Nitrophenol **1.42** in die entsprechenden *p*-Nitrophenylester **1.43** überführt, die anschließend mit Olefinen **1.35** zu Vinylarenen **1.40** gekuppelt werden. Das anfallende *p*-Nitrophenol **1.42** lässt sich durch Zugabe von neuer Carbonsäure wieder in den Phenylester **1.43** überführen (Schema 20). Unter diesen Bedingungen werden in dem zweistufigen Verfahren lediglich Wasser und Kohlenmonoxid als Koppelprodukte freigesetzt.



Schema 20. *Heck-Reaktion von p-Nitrophenylestern.*

Durch die Weiterentwicklung des Katalysatorsystems gelang es, die decarbonylierende Heck-Olefinierung von Isopropenylestern aromatischer Carbonsäuren zu Vinylarenen zu realisieren.[52] Bei dieser Verfahrensvariante wurde auf den Zusatz von Base sowie auf Lösungsmittel verzichtet, wodurch anstelle von Salzabfällen lediglich flüchtige Nebenprodukte gebildet werden (Schema 21). In Kombination mit einer abfallfreien Produktion der Isopropenylester durch Addition von Carbonsäure an Propin, ein Nebenprodukt des Steam-Cracking-Verfahrens, ergibt sich somit ein salzfreier, umweltfreundlicher Gesamtprozess zur Erzeugung von Vinylarenen. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme aromatische, heteroaromatische und vinylische Carbonsäure-isopropenylester lassen sich in guten Ausbeuten mit verschiedenen Olefinen umsetzen. Dabei bereiten viele Funktionalitäten, einschließlich Nitro-, Ester-, Ether-, Keto-, Trifluormethyl- und sogar Formylgruppen, keinerlei Probleme.

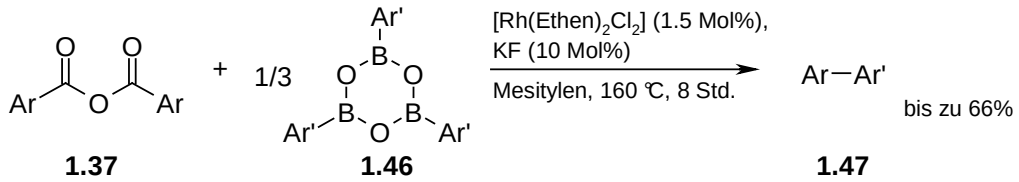


Schema 21. *Zweistufige salzfreie Heck-Reaktion.*

Die ausgewählten Beispiele veranschaulichen noch einmal deutlich die ökologischen Vorteile von Synthesestrategien, die von Carbonsäuren ausgehen, gegenüber klassischen Heck-Reaktionen, die Arylhalogenide als Startmaterialien verwenden.

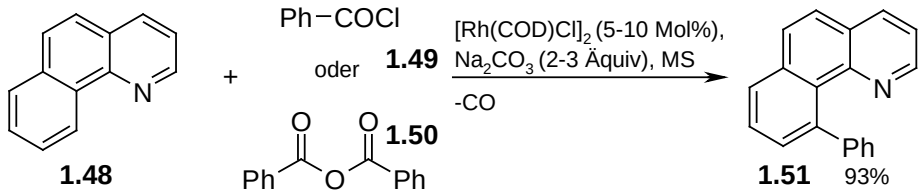
Decarbonylierende Kreuzkupplungsreaktionen

Einen weiteren Reaktionspfad für Carbonsäuren oder deren Derivate stellen Kreuzkupplungsreaktionen unter Extrusion von CO dar. Als Beispiel dafür ist die katalytische decarbonylierende Kreuzkupplung von Carbonsäureanhydriden mit Triarylboroxinen zu unsymmetrischen Biarylen gezeigt.[53] Die Reaktion wird durch ein $[\{Rh(Ethen)_2Cl\}_2]$ / Kaliumfluorid-System katalysiert, das die Umsetzung von aromatischen, heteroaromatischen sowie vinylischen Carbonsäureanhydriden erlaubt (Schema 22). Neben dieser Reaktion existieren noch Nickel-vermittelte decarbonylierende Kreuzkupplungsreaktionen.[54] Nachteilig bei diesen Reaktionen ist jedoch der Einsatz stöchiometrischer Mengen an Nickel.



Schema 22. *Kreuzkupplung von Carbonsäureanhydriden mit Arylboroxinen.*

Ein weiteres Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die von Yu et al. vorgestellte rhodium-katalysierte regioselektive C-H-Funktionalisierung über eine Decarbonylierung von Säurechloriden unter Phosphin-freien Reaktionsbedingungen. Kurze Zeit später wurde diese Reaktion erweitert, wodurch der Einsatz von leichter zugänglichen Säureanhydride als Kupplungspartner ermöglicht wurde (Schema 23).[55]



Schema 23. *Regioselektive C-H-Funktionalisierung.*

1.1.5 Reaktionen unter Extrusion von Kohlenstoffdioxid

Dieser letzte Reaktionsmodus ist für diese Arbeit der wichtigste Modus. Er umfasst Reaktionen, bei denen primär Metallcarboxylate gebildet werden, die anschließend unter Extrusion von Kohlenstoffdioxid in metallorganische Verbindungen überführt werden. Dieser Decarboxylierungsschritt ist meist stark endotherm, erfordert gewöhnlich drastische Reaktionsbedingungen und ist daher nur sehr schwer in katalytische Transformationen einzugliedern. Generell kann dieser Reaktionsmodus in zwei weitere Kategorien unterteilt werden: nämlich in oxidative Reaktionstypen und redoxneutrale.

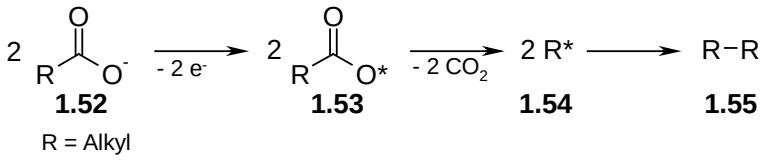
Oxidative Decarboxylierungen von Carbonsäuren

In der Natur findet man Decarboxylierungen beispielsweise in der menschlichen Zelle. Meist werden diese Reaktionen durch Enzyme katalysiert. Eine im Stoffwechsel aller Lebewesen zentrale Decarboxylierung ist die oxidative Decarboxylierung, ein Teilprozess der Zellatmung. Er findet in der Matrix der Mitochondrien statt. Durch diesen Prozess wird die Carboxygruppe von bestimmten α-Ketosäuren in einer Reaktionsfolge abgespalten und die entstehende Hydroxylgruppe des restlichen Moleküls oxidiert. Mögliche Substrate sind hierbei Pyruvat, das z. B. aus der Glykolyse stammt, oder α-Ketoglutarat, ein Metabolit aus dem Citratzyklus. Diese werden enzymatisch zu Acetyl-CoA bzw. Succinyl-CoA weiter decarboxyliert. Beide Produkte werden anschließend im Citratzyklus unter Energiegewinnung weiterverarbeitet.[56] Reaktionen können in der Zelle, z. B. anstatt durch ATP-Hydrolyse, auch durch Decarboxylierungen aktiviert werden. Dies geschieht bei der Decarboxylierung von Malonyl-CoA (β-Oxocarbonsäure) in der Fettsäure-Biosynthese.[57] Ein letztes Beispiel für Decarboxylierungen in lebenden Organismen ist die Coenzym-Pyridoxalphosphat-vermittelte Decarboxylierung von Aminosäuren. Hierbei entstehen biogene Amine, wichtige Synthesevorstufen von Hormonen, hormonähnliche Verbindungen sowie Neurotransmittern.

In der organischen Chemie bezeichnet man als oxidative Decarboxylierung generell Reaktionen, bei denen einer Carbonsäure unter Oxidation der Kohlenstoffkette Kohlenstoffdioxid abgespalten wird. Dies kann beispielsweise durch Oxidation mit Bleitetraacetat geschehen, wie z. B. in der Kochi-Reaktion zur Herstellung von Alkylchloriden.

In der Hunsdiecker-Reaktion, ebenfalls eine Reaktion zur Herstellung von Alkylhalogeniden, erfolgt die oxidative Decarboxylierung hingegen über Silber- oder Quecksilbersalze. Ein weiteres Beispiel stellt die Kolbe-Elektrolyse dar.[58] Hierbei handelt es sich um eine anodische

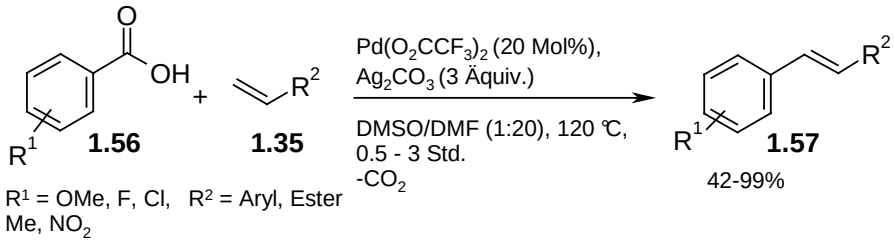
Oxidation von Carbonsäuresalzen. Im Gegensatz zur Hunsdiecker-Reaktion findet die Oxidation nicht auf chemischem Wege statt, sondern elektrolytisch. Bei der Synthese kommt es zu zwei Einelektronenübertragungen, bei denen das instabile RCOO*-Radikal **1.53** gebildet wird, das sich unter Decarboxylierung stabilisiert. Dabei entsteht ein Alkylradikal **1.54**, das sich mit einem weiteren Alkylradikal dimerisiert (Schema 24). Diese Methode besitzt Vorteile, nämlich die Möglichkeit zur Kontrolle des Elektrodenpotentials und die Einfachheit der Reaktionsdurchführung, da man keine chemischen Oxidations- und Reduktionsmittel einsetzen muss.



Schema 24. *Kolbe-Elektrolyse.*

Oxidative Kupplungsreaktionen unter Extrusion von CO_2

Einen Meilenstein in der präparativen organischen Chemie stellte das von Myers et al. 2002 veröffentlichte oxidative Reaktionsverfahren dar, in dem Carbonsäuren nach der Decarboxylierung mit anderen Substraten gekuppelt werden konnten. In dieser neuartigen Heck-Reaktion werden aromatische Carbonsäuren **1.56** in Gegenwart von Silbercarbonat und einem Palladiumkatalysator unter Extrusion von Kohlenstoffdioxid mit Alkenen **1.35** zu Vinylarenen **1.57** umgesetzt (Schema 25).[59] Als Katalysator wurden 20 Mol-% Palladium(II)trifluoracetat eingesetzt, die Base Silbercarbonat (3 Äquivalente, d. h. 600 Mol-% Ag^+) fungierte gleichzeitig auch als Oxidationsmittel. Es gelang die Umsetzung von insgesamt 18 *ortho*-substituierten, jedoch meist elektronenreichen, aromatischen Carbonsäuren.

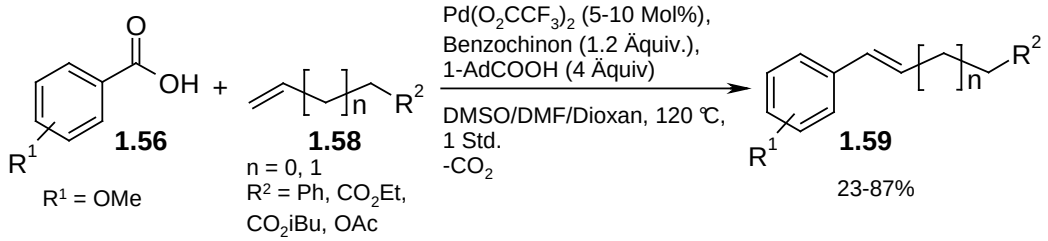


Schema 25. *Oxidative Heck-Olefinierung aromatischer Carbonsäuren nach Myers et al..*

Der Vorteil dieser Reaktion ist die für Decarboxylierungen recht milde Reaktionstemperatur von nur 120 °C. Nachteile dieser Reaktionsführung sind jedoch neben den hohen Katalysatormengen und dem Einsatz großer Mengen eines teueren Oxidationsmittels die

Tatsache, dass die durch die Decarboxylierung der Carbonsäure intermediär generierten Arylnucleophile nicht abgefangen werden können und vor dem Kupplungsschritt in Kohlenstoffelectrophile umgepolt werden, ein redoxökonomisch ungünstiger Prozess.

Trotz allem erfreut sich diese Reaktion einer großen Beliebtheit. Erst vor kurzem wurde eine neue Variante der oxidativen Heck Olefinierung von Su et al. vorgestellt.[60] Durch den Einsatz von *para*-Benzochinon (1.2 Äquivalente) als Oxidans und 1-Adamantancarbonsäure (4 Äquivalente) als Additiv konnten sie die Menge an Palladium im Vergleich zu Myers auf 5 bis 10 Mol-% reduzieren (Schema 26). Die Rolle des Additivs konnte jedoch noch nicht vollständig geklärt werden. Allerdings konnten auch hier, ähnlich wie im Protokoll von Myers, nur elektronenreiche, *ortho*-substituierte, aromatische Carbonsäuren zur Anwendung gebracht werden.



Schema 26. *Decarboxylierende Heck Reaktion nach Su et al..*

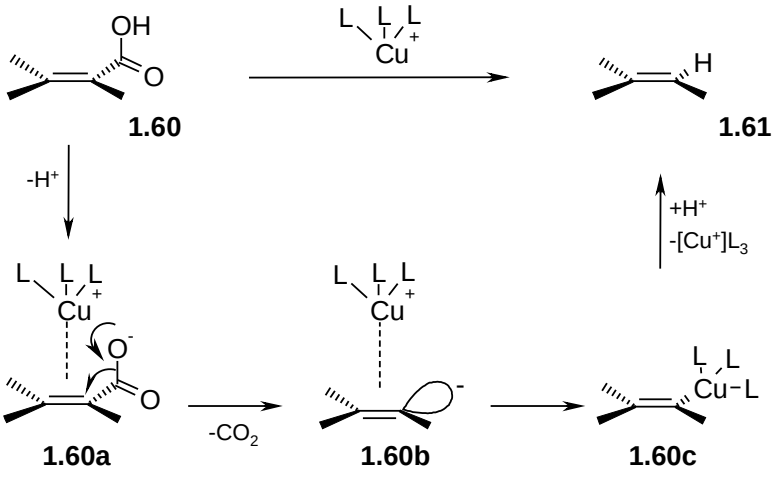
Redoxneutrale Decarboxylierungen von Carbonsäuren

Die thermische Protodecarboxylierung stellt die einfachste Art einer katalytischen Aktivierung von Carbonsäuren unter Decarboxylierung dar. Präparativ nützlich ist diese Methode, wenn es darum geht, eine überflüssige Carboxylgruppe zu entfernen, die noch als Folge einer Malonester- oder Heterocyclensynthese im Molekül vorhanden ist. Aktivierte Carbonsäuren, wie β-Ketosäuren oder 1,3-Dicarbonsäuren (beispielsweise Malonsäuren), decarboxylieren leicht bei höheren Temperaturen ohne den Einfluss eines Katalysators. Der Decarboxylierungsschritt verläuft über einen konzertierten Mechanismus und schließt einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand ein. Da Ketone entstehen, spricht man auch von der sogenannten Keton-Spaltung. Neben β-Ketosäuren existieren auch einige andere Systeme, die spontan beim Erwärmen decarboxylieren. Zu ihnen zählen unter anderem Diphenylessigsäuren oder mehrfach fluorierte Benzoesäuren.

Die meisten anderen Carbonsäuren lassen sich hingegen nicht so leicht decarboxylieren. Die Freisetzung von CO_2 erfordert hier meist einen Übergangsmetallmediator oder extrem hohe Reaktionstemperaturen. 1930 entdeckte Shepard et al., dass halogenierte Furancarbonsäuren bei sehr hohen Temperaturen (220-300 °C) in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Kupfer oder Kupfersalzen in siedendem Chinolin decarboxylieren.[61] Diese Reaktion wurde auf aktivierte aromatische Carbonsäuren schrittweise von Nilsson,[62] Sheppard,[63] und Cohen[64] erweitert. Nilsson machte bei seinen Untersuchungen zur Protodecarboxylierung eine entscheidende Entdeckung. Er beobachtete, dass bei der Pyrolyse von Kupfer(I)-2-nitrobenzoat in Gegenwart von überschüssigem Iodbenzol teilweise 2-Nitrobiphenyl gebildet wurde. Dieses Resultat ließ darauf schließen, dass die intermediär aus den entsprechenden Kupfercarboxylaten decarboxylativ generierten Organokupferspezies mit Arylhalogeniden abgefangen werden können.[62] Dieses Ergebnis wurde später von Sheppard bestätigt, dem es erstmals gelang, durch die Decarboxylierung von präformierten Kupfercarboxylaten diese Organokupferspezies, die potentiell als Überträger von Anionen (Kohlenstoffnucleophilen), dienen können, zu isolieren.[63]

Der Mechanismus der Cu(I)-Decarboxylierung wurde von Cohen genauer untersucht.[64] Einige Befunde insbesondere hinsichtlich der Stereospezifität der Reaktion vinylischer Carbonsäuren machen den nachfolgenden Mechanismus wahrscheinlich (Schema 27). Für aliphatische Carbonsäuren hingegen wurden radikalische Reaktionspfade vorgeschlagen.[65]

Es wird angenommen, dass das Kupferzentrum zunächst an die C–C-Doppelbindung koordiniert und sich dann in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von Kohlendioxid und Bildung einer Kupferarylspezies einschiebt, wobei das Kupferion die bei der Decarboxylierung entstehende negative Ladung stabilisiert. Experimentelle Daten haben gezeigt, dass die Protodecarboxylierung fast nicht von der verwendeten Kupferquelle beeinflusst wird, aber stark in Gegenwart von Bipyridinliganden am Kupferzentrum und / oder aromatischen Aminsolventien erleichtert wird.[66] Solche chelatisierenden Stickstoffliganden können zu einer Stabilisierung des π-Komplexes führen und somit die Decarboxylierungsgeschwindigkeit erhöhen.



Schema 27. *Mechanismus der Cu-vermittelten Decarboxylierung.*

Dieses Verfahren blieb eine lange Zeit auf aktivierte Derivate, Benzoesäuren mit elektronenziehenden *ortho*-Substituenten, Phenyl- oder Diphenylessigsäuren und Heteroarencarbonsäuren beschränkt.

Redoxneutrale Kupplungsreaktionen unter Extrusion von CO_2

Wertvoller für die organische Synthese als Protodecarboxylierungen sind allerdings Reaktionen, bei denen die Carbonsäuren nach der Decarboxylierung mit anderen Substraten gekuppelt werden. Die Entdeckungen von Nilsson, die Möglichkeit zur Abfangung der während der Decarboxylierung intermediär gebildeten Kohlenstoffnucleophile und deren Umsetzung mit anderen Substraten, inspirierten Gooßen et al. bei der Entwicklung einer redoxneutralen decarboxylierenden Kreuzkupplung. Ihre Idee war es, die bei der Decarboxylierung generierten Kohlenstoffnucleophile abzufangen und kontrolliert mit Kohlenstoffelektrophilen umzusetzen. Präparative Anwendung sollte dieses Vorhaben in der Synthese unsymmetrischer Biaryle finden.

Hintergrund:

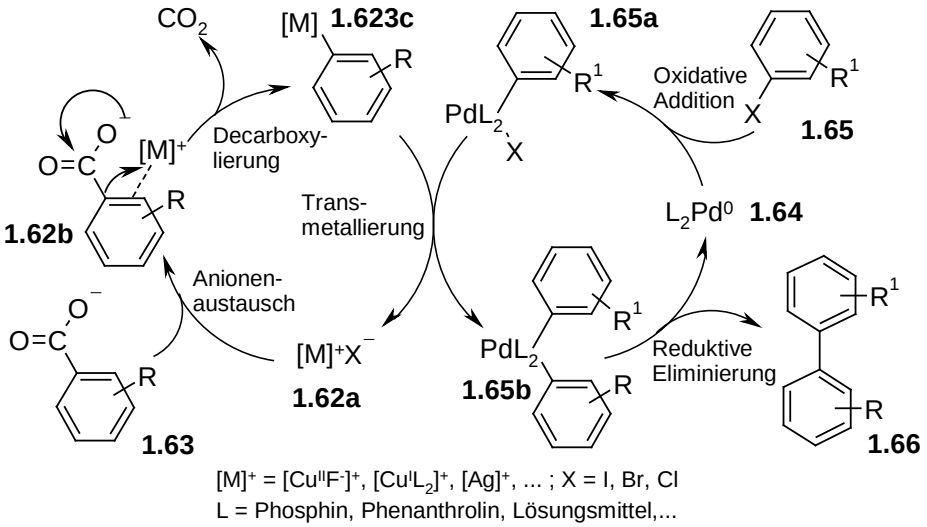
Die Biaryl-Struktureinheit stellt eines der bedeutendsten Motive in pharmazeutisch relevanten oder biologisch aktiven Verbindungen dar. Aus diesem Grund versuchen Forscher schon seit Jahrzehnten immer wieder neuere und effizientere Methoden für ihre gezielte Synthese zu entwickeln.[67] Traditionelle Verfahren, wie die Scholl Reaktion,[68] die Gomberg-Bachmann Reaktion[69] oder Ullmann-ähnliche Kupplungen,[70] erfordern jedoch meist drastische Reaktionsbedingungen und erzielen dabei leider häufig nur geringe Umsätze für unsymmetrische Biaryle. Modernere, effektivere Methoden zur C-C-Verknüpfung folgen oft dem Prinzip der übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplung von Kohlenstoffnucleophilen mit Kohlenstoffelektrophilen. Unter ihnen befinden sich namhafte, etablierte Reaktionen, wie

die Suzuki-,[71] Negishi-,[72] Stille-[73] oder die Kumada-Reaktion,[74] um nur eine kleine Auswahl zu nennen. Obwohl sich diese C-C-Verknüpfung in den letzten Jahrzehnten beim Aufbau komplexer organischer Moleküle als unverzichtbares Werkzeug erwiesen haben und gewiss einige Vorzüge aufweisen, so dürfen ihre Nachteile wie der Einsatz von teuren, empfindlichen, aufwendig darstellbaren Ausgangsverbindungen oder geringe Selektivitäten und gewisse Intoleranzen gegenüber funktionellen Gruppen nicht vernachlässigt werden.

Der wesentliche Grundgedanke von Gooßen et al. zur Überwindung dieser Nachteile war, die zur C-C-Bindungsknüpfung benötigten Kohlenstoffnucleophile in situ durch übergangsmetallvermittelte Decarboxylierungen von leicht zugänglichen, stabilen, aromatischen Carbonsäuresalzen zu erzeugen und anschließend mit Kohlenstoffelektrophilen (Arylhalogeniden) regioselektiv zum gewünschten Biaryl zu kuppeln. Die größte Schwierigkeit bei der Umsetzung dieses Vorhabens bestand darin, dass Decarboxylierungen aromatischer Carboxylate meist hohe Temperaturen benötigen, wodurch die generierten Arylmetallverbindungen nur schwer abgefangen werden können und rasch durch das umgebende Reaktionsmedium zu den entsprechenden Arenen protoniert werden, anstatt mit den Arylelektrophilen zu kuppeln. Ein potentielles Katalysatorsystem sollte daher die Fähigkeit besitzen, Decarboxylierungen von aromatischen Carboxylaten zu stabilen Arylmetallverbindungen zu ermöglichen und gleichzeitig selektive Kreuzkupplungen dieser Intermediate mit Arylelektrophilen vermitteln.

Ein bimetallisches Katalysatorsystem, bestehend aus einem Kupferkomplex, der die stark endotherme Extrusion von CO_2 aus Arylcarboxylaten vermittelt, kombiniert mit einem klassischen zwei-Elektronen Kreuzkupplungskatalysator auf Palladiumbasis, ermöglichte schließlich die Verwirklichung der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion von aromatischen Carbonsäuren mit Arylhalogeniden.[75]

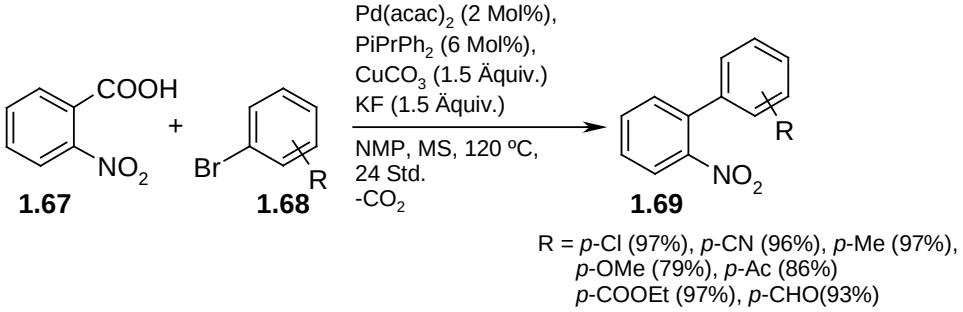
Ein möglicher Reaktionspfad für diese Transformation ist in Schema 28 gezeigt. Der postulierte Mechanismus beginnt analog dem der Kupfer-vermittelten Protodecarboxylierung (Schema 27), bei dem man annimmt, dass die Kupferspezies **1.62a** erst an den Carboxylat-sauerstoff koordiniert und sich dann über das Aryl-π-System in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von CO_2 und Bildung einer Arylkupferspezies **1.62c** einschiebt.



Schema 28. *Postulierter Mechanismus für die decarboxylierende Kreuzkupplung.*

Gleichzeitig addiert das Arylhalogenid **1.65** oxidativ an eine koordinativ ungesättigte Pd(0)-Spezies **1.64**. Wie bei klassischen Kreuzkupplungsreaktionen folgt nun ein Transmetallierungsschritt, bei dem die Arylgruppe unter Freisetzung von Kupferhalogenid vom Kupfer auf das Palladium übertragen wird (**1.64b**). Das unsymmetrische Biaryl **1.66** wird durch reduktive Eliminierung freigesetzt, wodurch sich der Katalysezyklus des Palladiums schließt. Um die Reaktion auch auf Seiten des Kupfers zu schließen, ist lediglich ein Salzaustausch zwischen frischem Kaliumcarboxylat **1.63** und dem Kupferhalogenid **1.62a** erforderlich. Durch die hohe Affinität von Halogeniden zu Kupferionen ist dieser Austausch jedoch etwas erschwert.

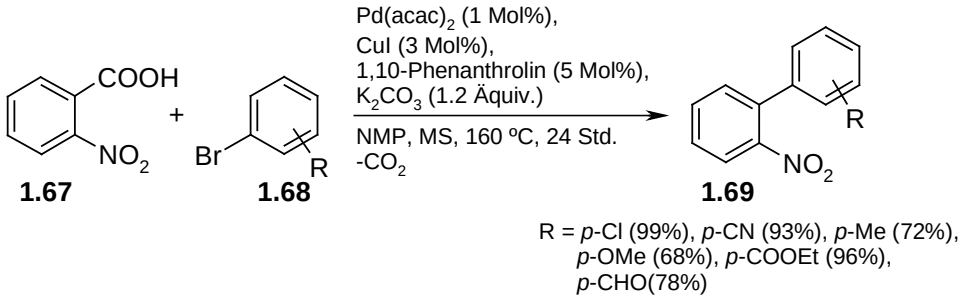
Im ersten Reaktionsprotokoll wurde die 2-Nitrobenzosäure mit stöchiometrischen Mengen an basischem Kupfer(II)carbonat und Kaliumfluorid bei 120 °C in eine reaktive Arylkupferspezies überführt, die in Gegenwart von Palladium(II)acetylacetonat (2 Mol-%) und Isopropyldiphenylphosphin (6 Mol-%) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) mit einer Reihe von Bromarenen gekuppelt werden konnte (Schema 29).[75] Das dabei freiwerdende Reaktionswasser wurde mit 500 mg 3 Å Molekularsieben gebunden.



Schema 29. *Decarboxylierende Biarylkupplung mit stöchiometrischen Mengen an Kupfersalz.*

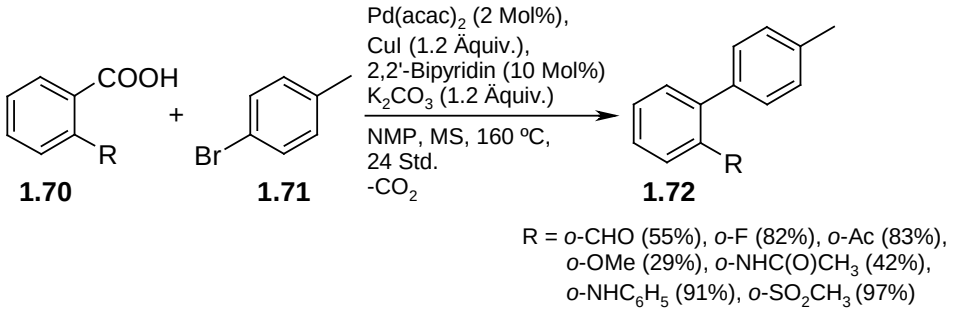
Obwohl dieses erste Syntheseprotokoll bereits effektiven zur Herstellung verschiedener Biaryle aus 2-Nitrobenzoesäure und Arylbromiden geeignet war, wurden dennoch stöchiometrische Kupfermengen zu dessen Durchführung benötigt. Nach dem postulierten Mechanismus (Schema 28) sollte das Kupfersalz allerdings nach dem Transmetallierungsschritt vollständig regeneriert werden, so dass eine katalytische Kupfermenge theoretisch ausreichen sollte, um die Reaktion vollständig durchzuführen. Jedoch brachen bei dem Versuch die Kupfercarbonatmenge zu reduzieren die Ausbeuten drastisch ein. Dies wurde auf eine irreversible Reduktion von Kupfer(II) zu Kupfer(I) zurückgeführt. Demzufolge kann ein in beiden Metallen katalytisches Syntheseprotokoll nur mit stabileren aber unreaktiveren Kupfer(I)-Katalysatoren auf Kosten einer erhöhten Reaktionstemperatur realisiert werden.

Die Entwicklung eines zweiten Katalysatorsystems, bestehend aus Palladium(II)-acetylacetonat (1 Mol-%), Kupfer(I)iodid (3 Mol-%) und 1,10-Phenanthrolin (5 Mol-%), ermöglichte schließlich die Verwirklichung eines katalytischen Syntheseprotokolls (Schema 30). Allerdings blieb diese Variante zunächst auf die Kreuzkupplungsreaktionen der 2-Nitrobenzoesäure beschränkt.



Schema 30. *Decarboxylierende Kreuzkupplung mit katalytischen Kupfersalzmengen.*

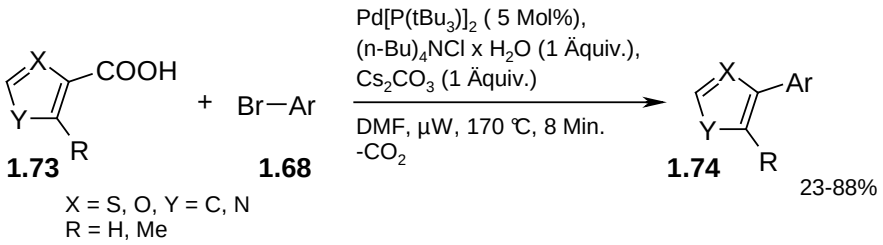
Weitere, überwiegend *ortho*-substituierte, aromatische Carbonsäuren konnten erst mit einem leicht abgewandelten Katalysatorsystem, bestehend aus Palladium(II)acetylacetonat (2 Mol-%), Kupfer(I)iodid (1.2 mmol) und 2,2'-Bipyridin (10 Mol-%) in NMP, mit *para*-Bromtoluol bei 160 °C zu den entsprechenden Biarylen gekuppelt werden (Schema 31).



Schema 31. *Anwendungsbreite in Bezug auf aromatische Carbonsäuren.*

Mit diesen *ortho*-substituierten, aromatischen Carbonsäuren schien die Leistungsgrenze des ersten Reaktionsprotokolls zu diesem Zeitpunkt zunächst erreicht zu sein.

Kurze Zeit nach der Veröffentlichung der decarboxylierenden Kreuzkupplung wurde das Reaktionsprinzip von anderen Arbeitsgruppen aufgegriffen. 2006 stellten Forgione und Bilodeau ein Verfahren zur Kupplung von Arylbromiden mit fünfringheterocyclischen Carbonsäuren vom Furan-, Pyrrol-, Thiophen-, Oxazol- und Thiazoltyp vor.[76] Durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung ist die Reaktion bereits nach acht Minuten beendet und wird durch 5 Mol-% $Pd[P(tBu)_3]_2$ in DMF bei 170 °C katalysiert (Schema 32). Ob es sich bei dem Mechanismus dieser Reaktion um eine decarboxylative Kreuzkupplung handelt oder ob sie eher als Heck-ähnlich zu bezeichnen ist, wird in der Literatur weiterhin diskutiert.



Schema 32. *Biarylsynthese nach Forgione und Bilodeau.*

.

2 Aufgabenstellung

Zu Beginn dieser Arbeit befand sich die decarboxylierende Kreuzkupplung in einem frühen Stadium ihrer Entwicklung und ihr grundlegendes Konzept wurde gerade zum ersten Mal der Öffentlichkeit vorgestellt. Da das erste Reaktionsprotokoll bezüglich der Anwendungsbreite der Carbonsäuren noch stark eingeschränkt war und katalytische Verfahren nur mit der 2-Nitrobenzoesäure realisiert werden konnten, bestand die wesentliche Aufgabe bzw. das Ziel dieser Arbeit und der anderer Arbeitskollegen darin, die decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion gemeinsam zur synthetischen Reife zu führen.

2.1 Projektziele

Um die Weiterentwicklung der Reaktion zügig voranzubringen, wurden die einzelnen Aufgabenbereiche in der Arbeitsgruppe aufgeteilt.

Da im frühen Anfangsstadium der Reaktion die tatsächliche Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion noch nicht vollständig untersucht war, sollten zunächst weitere Carbonsäuren mit unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften auf ihre Reaktivität in der Reaktion hin untersuchen werden. Diese Untersuchungen sollten einen Überblick über die Abhängigkeit zwischen dem Substitutionsmuster der Carbonsäure und dem erzielten Umsatz liefern und so eine Einordnung der einzelnen Carbonsäuren in Bezug auf ihre Reaktivität zulassen. Gleichzeitig können mit diesen Ergebnissen Aussagen über die tatsächliche Leistungsgrenze des bestehenden Systems getroffen werden.

Im nächsten Schritt sollte analysiert werden, ob es sich bei der Limitierung der Reaktion auf vornehmlich *ortho*-substituierte Carbonsäuren um ein intrinsisches Problem handelt und die Reaktion auf bestimmte Carbonsäureklassen beschränkt ist oder ob die Limitierung durch ein unzureichend aktives Katalysatorsystem verursacht wird. Zur Lösung dieser Problematik war es zunächst erforderlich, ein besseres Verständnis für die Reaktion und ihren Mechanismus zu erlangen. Dazu sollte der Decarboxylierungsschritt der Reaktion isoliert vom Kupplungsschritt genauer untersucht werden.

Beruhend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen sollten meine Arbeitskollegen, Frau Rodríguez und Herr Linder, ein allgemein anwendbares katalytisches Protokoll unabhängig vom Substitutionsmuster der Carbonsäure entwickeln. Zur Schaffung eines einheitlichen Protokolls ist eine genaue Feinabstimmung beider Katalysezyklen essentiell. Nur wenn das

Gleichgewicht zwischen beiden Zyklen perfekt eingestellt ist, kann die Bildung unerwünschter Nebenprodukte verhindert und annähernd quantitative Ausbeuten erzielt werden.

Anschließend sollte in einem Gemeinschaftsprojekt das Potential bzw. die präparative wertvolle Anwendung der decarboxylierenden Kreuzkupplung unter Beweis gestellt werden. Dazu sollten einfach durchführbare, generell anwendbare Reaktionsprotokolle für die Synthese kommerziell interessanter Biaryle im Multigramm-Maßstab entwickelt werden. Die Aufgabe in dieser Arbeit war es, ein Syntheseprotokoll für 4-Methyl-2'-cyanobiphenyl, ein wichtiges Schlüsselintermediat bei der Synthese des antihypertensiven Wirkstoffs Valsartan,[77] zu entwickeln.

Ein weiteres gemeinschaftliches Projekt dieser Arbeit bestand in der Überprüfung, ob moderne Reaktionstechniken gewinnbringend für die decarboxylierende Kreuzkupplung eingesetzt werden können. Vorteilhaft wäre beispielsweise eine Übertragung der thermischen Reaktionsführung auf die Mikrowelle. Durch die Entwicklung eines Mikrowellen-unterstützten Reaktionsprotokolls wäre eine Verkürzung der Reaktionszeit auf wenige Minuten denkbar. Dadurch wären empfindliche Substanzen nur noch für kurze Zeit thermischem Stress ausgesetzt und könnten so in der decarboxylierenden Kreuzkupplung problemlos zur Anwendung gebracht werden. Ebenso bedeutet eine verkürzte Reaktionszeit den schnelleren Erhalt wichtiger Ergebnisse. Beide Sachverhalte würden somit zu einer Steigerung der Praktikabilität der Reaktion führen.

Ein wesentlicher Fortschritt auf dem Weg zur synthetischen Reife der decarboxylierenden Kreuzkupplung wäre die Ausweitung der Anwendungsbreite auf weiter Kupplungspartner, wie beispielsweise Arylchloride. Im ersten Reaktionsprotokoll wurden lediglich Arylbromide und -iodide erfolgreich unter katalytischen Bedingungen umgesetzt. In dieser Arbeit sollte die Erweiterung der Reaktion auf die Substratklasse der Arylchloride untersucht werden. Hierzu sollte ein Katalysatorsystem entwickelt werden, das es vermag, nicht-aktivierte Arylchloride erfolgreich in der decarboxylierenden Kreuzkupplung zur Anwendung zu bringen. Der Einsatz von Arylchloriden hätte neben ökologischen auch finanzielle Vorteile für das Reaktionsverfahren und würde zur Steigerung der allgemeinen Akzeptanz und der Anwendung der neuen Synthesemethode führen.

Neben der Optimierung und Erweiterung der neu entwickelten Biarylsynthese bestand ein zusätzlicher Schwerpunkt dieser Arbeit darin, das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplungen auch zur Synthese anderer Verbindungsklassen als der der Biaryle

erfolgreich zu nutzen. Wertvolle Produkte wären beispielsweise Ketone, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, gespannte aromatische Ringsysteme, Stilbene oder Phenylessigsäure-Derivate. Sollte eine Übertragung des Konzepts gelingen, wäre ein weiterer Fortschritt in der Entwicklung einer synthetischen Alternative zu traditionellen C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen erreicht. In dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf die Reaktion von ß-Oxocarbonsäuren übertragbar ist und so zur Synthese von wertvollen Phenylessigsäure-Derivaten dienen kann, während Herr Oppel und Herr Rudolphi die Synthese von Ketonen aus α-Oxocarboxylaten untersuchten.

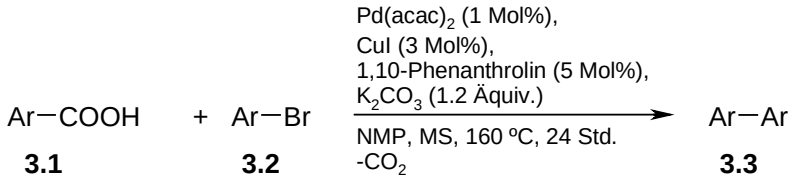
Das Ziel des letzten Forschungsprojektes war die rationale Entwicklung einer Pd-katalysierten decarboxylierenden oxidativen Heck-Vinylierung, mit deren Hilfe aromatische Carbonsäuren in die korrespondierenden Vinylarene überführt werden sollten, wobei als Koppelprodukte lediglich CO_2 und Wasser gebildet werden. Dazu sollte zunächst eine verbesserte Variante der decarboxylierenden oxidativen Vinylierung nach Myers entwickelt werden. Hierzu sollte das von Myers eingesetzte Oxidationsmittel (Silbercarbonat, siehe Schema 25) durch alternative Oxidantien, wie z. B. Chinone oder organische Peroxide, ersetzt werden. Ebenso sollte die Verwendung von Luftsauerstoff als ökonomisch und ökologisch attraktivstes Oxidationsmittel untersucht werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung

3.1.1 Zielsetzung

Da die Leistungsgrenze der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig überprüft wurde, sollten zunächst weitere aromatische Carbonsäuren auf ihre Reaktivität in der Reaktion hin untersucht werden. Da bereits einige Versuche zur Anwendungsbreite mit stöchiometrischen Kupfermenge durchgeführt wurden, sollte hier das in beiden Metallen katalytisch arbeitende System verwendet werden (Schema 33). Theoretisch sollte ein katalytisches Protokoll auf alle aromatischen und vinylischen Carbonsäuren übertragbar sein.



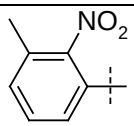
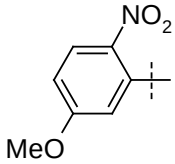
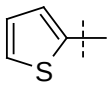
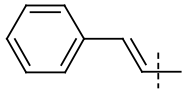
Schema 33. *Untersuchung der Anwendungsbreite.*

3.1.2 Anwendungsbreite unter katalytischen Bedingungen

Durch schrittweise Optimierungen der Reaktionsbedingungen und des Katalysatorsystems konnte die Anwendungsbreite des in beiden Metallen katalytischen Protokolls auf einige aromatische, hauptsächlich *ortho*-substituierte Carbonsäuren erweitert werden (Tabelle 1). Abgesehen von *ortho*-Nitro-substituierten Carbonsäuren (Einträge 1 und 2) konnten weitere aromatische Carbonsäuren mit stark koordinierenden Gruppen, wie 2-Formyl oder 2-Acyl (Einträge 3, 4), sowie Benzoesäuren mit schwächer koordinierenden *ortho*-Substituenten, wie 2-Fluor oder 2-Cyano (Einträge 6, 7), zur Anwendung gebracht werden. Letztendlich gelang sogar die Umsetzung von vinylischen und heterocyclischen Carbonsäure-Derivaten (Einträge 8, 9). Einige dieser Substrate erzielten gute Ausbeuten über 60 % andere weniger zufriedenstellende. Die Leistungsgrenze des getesteten Systems schien bei *meta*- und *para*-substituierten Benzoesäuren erreicht zu sein. Mit diesen Derivaten konnten keine nennenswerten Umsätze verzeichnet werden (Einträge 10, 11). Diese Versuche erlauben somit erste Aussagen über die Limitierungen des verwendeten Katalysesystems und geben

einen kleinen Überblick darüber, welche Carbonsäureklassen problemlos in decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden können und welche nicht.

Tabelle 1. *Anwendungsbreite des katalytischen Protokolls bezüglich der Carbonsäuren.*

Eintrag	ArCOOH	ArBr	Ausb.[%][a]
1		4-Cl	74*
2		4-Cl	77*
3	2-CHO	4-CH_3	28[b]
4	2-C(O)CH_3	4-CH_3	66[b]
5	2-COO^{i}Pr	4-CH_3	23[b]
6	2-F	4-CH_3	67[c]
7	2-CN	4-CH_3	15[d]
8		4-CH_3	65[e]
9		4-CH_3	91[b,f]
10	3-NO_2	4-CH_3	< 1
11	4-NO_2	4-CH_3	0

Reaktionsbedingungen: Carbonsäure (1.5 mmol), Arylbromid (1.0 mmol), K_2CO_3 (1.2 mmol), $Pd(acac)_2$ (0.01 mmol), CuI (0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.05 mmol), 250 mg 3 Å Molsiebe, 1.5 mL NMP, 160 °C, 24 Stunden. *) durchgeführt von Frau Dr. Levi; a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt; b) Cs_2CO_3 (1.2 mmol) als Base, $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol), PPh_3 (0.04 mmol), CuI (0.15 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.3 mmol), 0.2 mL Toluol; c) Cs_2CO_3 (1.2 mmol) als Base, $Pd(OAc)_2$ (0.06 mmol), PPh_3 (0.04 mmol), CuI (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.2 mmol), 0.2 mL Toluol; d) $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol), $CuCO_3$ (0.075 mmol); e) $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol), CuI (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.2 mmol); f) 5:1 Mischung aus dem 1,1- und 1,2-Regioisomer.

Ortho-substituierte Benzoesäuren können vermutlich durch ihre funktionellen Gruppen besser an das Kupfer koordinieren (wie ein zweizähniger Ligand) und so den Decarboxylierungsschritt beschleunigen oder erleichtern. Dies würde erklären, warum die Reaktionen mit *meta*- oder *para*-substituierten Nitrobenzoesäuren keine Umsätze ergaben.

Phthalsäure-mono-isopropylester (Eintrag 5) erwies sich als äußerst sensibel gegenüber Spuren von Wasser, die allerdings im Reaktionsverlauf gebildet werden. Das Abfangen des Reaktionswassers mit Molsieben reichte möglicherweise nicht aus, um das Substrat ausreichend zu schützen. Somit kann gegenwärtig nicht geklärt werden, ob das Carbonsäure-Derivat nicht für die decarboxylierende Kreuzkupplung geeignet ist oder ob es sich einfach nur schon zu Beginn der Reaktion zersetzt.

Eine mögliche Erklärung, warum die 2-Cyanobenzoesäure so geringe Ausbeuten erzielte, könnte darin bestehen, dass das Kupfer bevorzugt an das Stickstoffatom der Nitril-Gruppe koordinieren könnte, anstatt an das Sauerstoffatom der Carboxylgruppe, wodurch der Decarboxylierungsschritt stark gehemmt wäre. Dadurch würde ein Salz entstehen, das im Gaschromatogramm nicht detektiert werden kann. Solche Nitril-Kupfer(I)-Komplexe sind in der Literatur bekannt.[78] Allerdings könnte die Kupferverbindung auch zuerst die Decarboxylierungsreaktion eingehen und anschließend mit dem durch die Zersetzung des Kupferorganyls gebildeten Benzonitril einen Komplex eingehen, wodurch die Kreuzkupplungsreaktion gehemmt wird.

Die Versuche zeigten aber neben den Limitierungen der Reaktion auch, dass für fast jedes getestete Substrat individuell optimierte Reaktionsbedingungen benötigt werden, um einigermaßen zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen. Ein Umstand, der sich nicht gerade positiv auf die praktische Durchführbarkeit der Reaktion ausübt. Zur Verbesserung ihrer Anwendung wäre so die Schaffung eines einheitlichen, generell anwendbaren Syntheseprotokolls äußerst erstrebenswert.

3.1.3 Zusammenfassung

Um die Anwendungsbreite des katalytischen Syntheseprotokolls zu überprüfen, wurden aromatische Carbonsäuren mit unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften untersucht. Dabei zeigte sich, dass *ortho*-substituierte Carbonsäuren prinzipiell in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Anscheinend begünstigen *ortho*-Substituenten die Koordination an den Decarboxylierungskatalysator. *Meta*- und *para*-substituierte Nitrobenzoesäuren hingegen erzielten keine Umsätze und stellen somit gegenwärtigen die Leistungsgrenze des verwendeten Katalysatorsystem dar.

3.2 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung von Carbonsäuren

Um nun ein generell anwendbares Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung zu entwickeln, erschien es zunächst sinnvoll, herauszufinden, ob es sich bei der Limitierung der Reaktion, um ein intrinsisches Problem handelt und gewisse Carbonsäureklassen einfach nicht für den Einsatz in decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen geeignet sind oder ob die Limitierung durch ein unzureichend aktives oder schlecht synchronisiertes Katalysatorsystem verursacht wurden. Die Synchronisation beider Katalysezyklen ist essentiell, um hohe Ausbeuten zu erzielen und die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden.

3.2.1 Zielsetzung

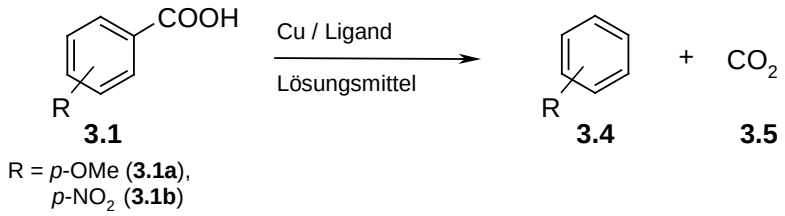
Es wurde vermutet, dass die Decarboxylierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der decarboxylierenden Kreuzkupplung ist und die schlechten Umsätze beim Absenken der Kupfermenge im Falle einzelner aromatischer Carbonsäuren auf eine eingeschränkte Decarboxylierung zurückzuführen sind. Um diese Theorie zu überprüfen, sollte der Decarboxylierungsschritt alleine, isoliert vom Kupplungsschritt untersucht werden, um so eine Vorstellung über das Decarboxylierungsverhalten einzelner aromatischer Carbonsäuren im Vergleich zur gut umsetzbaren *ortho*-Nitrobenzoesäure zu erhalten.

Ziel war es, einen effektiven Decarboxylierungskatalysator zu entwerfen, der in der Lage ist, eine Reihe von unterschiedlichen, selbst unreaktiven Carbonsäuren in guten Ausbeuten zu decarboxylieren. Sollte die Entwicklung dieses Katalysators gelingen, wäre es möglich, durch seinen Einsatz in der decarboxylierenden Kreuzkupplung die Limitierung der Reaktion aufzuheben und somit ein einheitliches Protokoll für diese Art der Kupplung zu erschaffen. Teilweise wurden die hier gezeigten Experimente in Kooperation mit Herrn Linder durchgeführt.

3.2.2 Entwicklung des Katalysatorsystems

Zuerst sollte erforscht werden, welche Parameter einen störenden und welche einen positiven Einfluss auf die Decarboxylierung ausüben. Da aus früheren Untersuchungen zur Mechanismusaufklärung der kupferkatalysierten Decarboxylierung bekannt war, dass die Kupferquelle einen untergeordneten Einfluss auf die Decarboxylierung hat, aromatische Aminsolventien und Bipyridinliganden dagegen eine große Auswirkung auf die

Kupferaktivität ausüben,[64] wurden zunächst Untersuchungen hinsichtlich des Zusatzes von organischen stickstoffhaltigen Basen oder diversen stickstoffhaltigen Liganden durchgeführt. Ziel war es, den effektivsten Liganden zu identifizieren, der in der Lage ist, das Kupfer höchstmöglich zu aktivieren und somit die größtmögliche Affinität des Kupfers zu Carboxylatgruppen zu erreichen. Als Modellsubstrat für diese Versuche wurden entweder die elektronenreiche *p*-Methoxybenzoesäure (**3.1a**) oder die elektronenarme *p*-Nitrobenzoesäure (**3.1b**), die beide bisher nur mäßige Umsätze in der decarboxylierenden Kreuzkupplung zeigten, ausgewählt (Schema 34).



Schema 34. *Kupferkatalysierte Decarboxylierung von para-substituierten Benzoesäuren.*

Die Reaktionsparameter für den Startpunkt der Untersuchungen wurden in Anlehnung an die decarboxylierende Kreuzkupplung ausgesucht. Die Reaktionen wurden in Abwesenheit eines Palladium-Katalysators und eines Arylhalogenids unter Einsatz eines Decarboxylierungs-Systems, bestehend aus Kupfer(II)oxid, 1,10-Phenanthrolin und NMP als Lösungsmittel, durchgeführt. Durch die Verwendung nur geringer Mengen einer anorganischen Base (0.15 mmol) wurde gewährleistet, dass ausreichend Protonen zur Verfügung stehen, um eine mühelose Protonierung der Arylkupfer-Spezies zum Aren **3.4** zu ermöglichen (siehe Schema 27).

Zunächst wurden verschieden stark alkalische, stickstoffhaltige Verbindungen auf ihre Eignung als Kupfer-Ligand zusätzlich zum 1,10-Phenanthrolin-Liganden hin untersucht (Tabelle 2). Leider konnte kein wirklicher Trend in der Versuchsreihe festgestellt werden (Einträge 1-15). Sowohl schwach basische Verbindungen (Eintrag 2) als auch sterisch anspruchsvolle Substrate (Eintrag 12) oder stärker basische Substanzen (Eintrag 13) erzielten im Durchschnitt Ausbeuten zwischen 30 und 40 %. Somit konnte eine direkte Abhängigkeit zwischen der Basenstärke und der Koordinationsfähigkeit der Liganden an das Kupfer nicht festgestellt werden. Einzig durch den Einsatz von 8-Chinolinol wurde ein Einbruch der Ausbeute auf 3 % beobachtet (Eintrag 5). Bekannt ist, dass Kupfer(II)ionen mit 8-Chinolinol stabile Komplexe bilden.[79] Möglicherweise werden im Verlauf der Reaktion Chinolinol-

Kupfer-Komplexe gebildet, wodurch keine freie Koordinationsstelle am Kupfer verbleibt und die Decarboxylierung gehemmt wird.

Tabelle 2. *Variation der organischen Base.*

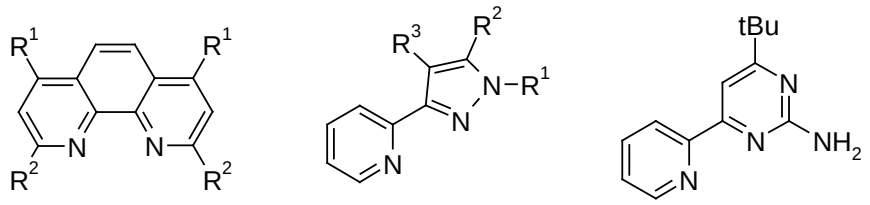
Eintrag	Base	Aren 3.4b [%][a]
1	-	39
2	1,4,5 Triazanaphthalin	33
3	3-Chlorpyridin	41
4	Phenanthridin	38
5	8-Chinolinol	3
6	Chinolin	44
7	8-Methylchinolin	36
8	Pyridin	40
9	Isochinolin	30
10	Acridin	40
11	4-Methylpyridin	38
12	2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin	39
13	DMAP	37
14[b]	Chinolin	44
15[c]	"	46

Reaktionsbedingungen: *p*-Nitrobenzoesäure (1.0 mmol), Kupfer(II)oxid (0.15 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.15 mmol), Base (1.0 mmol), Cs_2CO_3 (0.15 mmol), NMP (1.5 mL), 180 °C, 3 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt; b) K_2CO_3 (0.15 mmol), anstelle von Cs_2CO_3; c) Na_2CO_3 (0.15 mmol), anstelle von Cs_2CO_3.

Die beste Ausbeute von 44 % wurde mit einem Zusatz von Chinolin erzielt (Eintrag 6). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da bereits in früheren Decarboxylierungsreaktionen von Nilsson und Cohen Chinolin als koordinierendes Lösungsmittel für das Kupfer eingesetzt wurde.[62,64,66] Ebenfalls vorteilhaft erwies sich die Lösungsmittelkombination aus NMP und Chinolin bereits in der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion von 2-Cyano-benzoesäure.[77] Der Nutzen der Lösungsmittelkombination zeigte sich hier in der optimalen Einstellung der Siedetemperatur und in der guten Löslichkeit einiger Reagenzien in diesem Gemisch. Eine Decarboxylierung in reinem Chinolin als Lösungsmittel hingegen zeigt Nachteile im Vergleich zum Lösungsmittelgemisch. Hier konnten nur Ausbeuten von 27 %

erreicht werden, eine Abnahme von 17 %. Erfreulicherweise konnte die zusätzlich verwendete anorganische Base (Cs_2CO_3) durch preiswertere Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, ohne Ausbeuteverlust ausgetauscht werden (Einträge 14, 15).

Da die Zugabe von stickstoffhaltigen Substraten nicht den erhofften Erfolg brachte, wurden im nächsten Schritt weitere Stickstoff-Liganden mit 1,10-Phenanthrolin-ähnlicher Bindungsgeometrie und unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften auf ihre Eignung in Decarboxylierungsreaktionen untersucht (Schema 35).



R^1 = H, R^2 = H **3.6a**,
R^1 = H, R^2 = Me **3.6b**,
R^1 = Ph, R^2 = Me **3.6c**,
R^1 = Ph, R^2 = H **3.6d**

R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H **3.7a**,
R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H **3.7b**,
R^1 = H, R^2 = t-Bu, R^3 = H **3.7c**,
R^1 = H, R^2 = Ph, R^3 = H **3.7d**,
R^1 = H, R^2 = Ph, R^3 = Br **3.7e**,
R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H **3.7f**,
R^1 = Me, R^2 = Br, R^3 = H **3.7g**,
R^1 = Oct, R^2 = Me, R^3 = H **3.7h**,
R^1 = Oct, R^2 = H, R^3 = Br **3.7i**

3.8

Schema 35. *Untersuchte Sticksoff-Liganden zur Decarboxylierung.*

Ähnlich wie 1,10-Phenanthrolin besitzen diese Liganden mit ihren beiden Stickstoffatomen zwei Donor-Zentren und sollten deshalb in der Lage sein, als bidentate, chelatisierende Liganden Übergangsmetallionen zu binden.[80] Die Versuche wurden mit *p*-Nitrobenzoesäure (**3.1b**) und Kupfer(II)oxid in einem Gemisch aus NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL) bei 170 °C durchgeführt (Tabelle 3). Es zeigte sich recht schnell, dass ohne einen zusätzlichen Liganden kaum Umsätze erzielt wurden (Eintrag 1) und dass einige Liganden besser geeignet waren als andere. Beispielsweise wirkten sich Substituenten in 2,9-Position am Phenanthrolingerüst nachteilig auf die Ausbeute aus (Einträge 4, 5). Dies mag auf sterischen Effekten beruhen, die dazu führen, dass das Kupfer nicht optimal an den Liganden koordinieren kann oder freie Koordinationsstellen am Kupfer von den Substituenten räumlich abgeschirmt werden. Die auf einer Pyrazol-Pyridin Struktur beruhenden Stickstoff-Liganden **3.7a-i** wurden freundlicherweise von der Arbeitsgruppe Thiel für diese Untersuchungen zur Verfügung gestellt (Einträge 8-17). Unter ihnen befanden sich ebenfalls Kandidaten, die gute Ausbeuten erzielten, wie beispielsweise Verbindung **3.7c** oder **3.7g** (Einträge 10, 14). Allerdings lohnt sich der Einsatz dieser Liganden aufgrund der minimalen Erhöhung der

Ausbeute auf 56 % in einer Decarboxylierungsreaktion nicht, wenn man den synthetischen Aufwand zu ihrer Herstellung bedenkt. Stickstoffhaltige Phosphine eignen sich nicht sonderlich für Decarboxylierungen (Eintrag 18). Sie behindern bzw. erschweren die Reaktion. Demgegenüber erzielten 2,2'-Dipyridyl sowie 1,10-Phenathrolin oder 4,7-substituierte Phenanthroline, wie das Bathophenanthrolin (**3.6d**), die besten Umsätze von ca. 50 % (Einträge 3, 6, 7). Folglich eignen sich diese Verbindungen am ehesten für Anwendungen in Decarboxylierungsreaktionen. Vorteile dieser Liganden sind neben der einfachen Handhabung und ihrer Stabilität die Tatsache, dass sie kommerziell erhältlich und relativ preiswert sind, alles in allem, günstige Konditionen für einen möglichen Einsatz in einem späteren Verfahren.

Tabelle 3. *Untersuchung verschiedener Kupfer-Liganden.*

Eintrag	Ligand	Aren 3.4b [%][a]
1	-	8
2	2,2'-Bichinolin	33
3	**3.6a**	50
4	**3.6b**	30
5	**3.6c**	31
6	**3.6d**	48
7	2,2'-Dipyridyl	52
8	**3.7a**	8
9	**3.7b**	37
10	**3.7c**	46
11	**3.7d**	34
12	**3.7e**	4
13	**3.7f**	44
14	**3.7g**	56
15	**3.7h**	42
16	**3.7i**	21
17	**3.8**	47
18	$(Ph)_2P(C_5H_4N)$	12

Reaktionsbedingungen: *p*-Nitrobenzoesäure (1.0 mmol), Kupfer(II)oxid (0.15 mmol), Ligand (0.15 mmol), K_2CO_3 (0.15 mmol), NMP (1.5 mL), Chinolin (0.5 mL), 170 °C, 3 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Nachdem die Untersuchungen der unterschiedlichen Stickstoff-Liganden nicht den gewünschten Durchbruch in Bezug auf die Ausbeute ergaben, wurden in der nachfolgenden Versuchsreihe die Auswirkungen verschiedener Kupfer(I)- und Kupfer(II)quellen auf die Reaktion erforscht (Tabelle 4). Die Versuche wurden mit *p*-Methoxybenzoesäure (**3.1a**) und 1,10-Phenanthrolin in einem NMP / Chinolin-Gemisch bei 160 °C ausgeführt.

Tabelle 4. *Variation der Kupferquelle.*

Eintrag	Kupfersalz	Aren 3.4a [%][a]
1	CuO	20
2	$CuCO_3$ / $Cu(OH)_2$	15
3	CuF_2	10
4	CuBr	4
5	CuI	2
6	CuCN	0
7	Cu_2O	16
8	Cu(OAc)	14
9	$[Cu(OTf)]_2$•Benzol	12

Reaktionsbedingungen: *p*-Methoxybenzoesäure (1.0 mmol), Kupfersalz (0.15 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.15 mmol), K_2CO_3 (0.15 mmol), NMP (1.5 mL), Chinolin (0.5 mL), 160 °C, 3 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Obwohl die Ausbeuten nicht gerade zufriedenstellend waren, zeichnete sich dennoch ein deutlicher Trend unter den getesteten Kupfersalzen ab. Zunächst konnte jedoch festgestellt werden, dass es keinen wesentlichen Unterschied macht, ob ein Kupfer(II)- oder ein Kupfer(I)salz als Prä-Katalysator eingesetzt wird (Einträge 1, 7). Größere Diskrepanzen ergaben sich allerdings hinsichtlich des Gegenions des Kupfers. Kupfersalze, die ein Halogenid oder ein Cyanid als Gegenion enthielten, erlitten drastische Ausbeuteverluste auf bis zu unter 5 % (Einträge 4-6). Zur Erläuterung dieses Phänomens existieren zwei mögliche Erklärungen. Die erste Möglichkeit besteht in der relativ schlechten Löslichkeit einzelner Kupfersalze, wie Kupfer(I)bromid oder Kupfer(I)cyanid. Möglicherweise konnten diese Salze im verwendeten Lösungsmittelgemisch nicht ausreichend gelöst werden, wodurch die Decarboxylierung eingeschränkt wurde. Die zweite Erklärung dieses Phänomens könnte darin bestehen, dass die Halogenide sehr stark an das Kupfer koordinieren und somit ein Austausch zwischen dem Halogenid und dem Carboxylat-Anion am Kupfer nicht stattfinden kann.

Dieser Schritt ist allerdings essentiell für eine Decarboxylierungsreaktion. Die Affinität des Kupfers könnte folglich für Halogenid-Ionen größer sein als für die Carboxylat-Gruppen der zu decarboxylierenden Carbonsäuren. Diese Begründung zur Erklärung der geringen Umsätze wird als am wahrscheinlichsten angesehen.

3.2.3 Zugabe von Halogenidsalzen

Um nun nachzuweisen, dass der beobachtete Trend nicht durch Löslichkeitsprobleme verursacht wurde, wurden Versuche unter Beigabe von 0.3 mmol Halogenidsalzen durchgeführt (Tabelle 5). Diese Versuchsreihe wurde mit *p*-Nitrobenzoesäure (**3.1b**) unter zu Hilfenahme eines Decarboxylierungssystems, bestehend aus Kupfer(II)oxid und 1,10-Phenanthrolin in einem NMP / Chinolin-Gemisch (2:1), durchgeführt.

Tabelle 5. *Zugabe verschiedener Halogenidsalze.*

Eintrag	Additiv	Aren 3.4b [%][a]
1	-	50
2	LiBr	3
3	NaBr	1
4	KBr	2
5	CsBr	3
6	$ZnBr_2$	4
7	NaCl	5
8	CsCl	5
9	$MgCl_2$	4
10	$CaCl_2$	5

Reaktionsbedingungen: *p*-Nitrobenzoesäure (1.0 mmol), Kupfer(II)oxid (0.15 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.15 mmol), K_2CO_3 (0.15 mmol), Additiv (0.3 mmol), NMP (2.0 mL), Chinolin (1.0 mmol), 180 °C, 3 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Die obigen Vermutungen wurden recht bald bestätigt und es zeigte sich, dass die zugesetzten Halogenid-Ionen einen erheblichen Einfluss auf die Decarboxylierung ausübten. Die Reaktion ohne ein Halogenid-Additiv lieferte einen Umsatz von 50 % (Eintrag 1), wohingegen bei allen anderen Reaktionen die Ausbeuten nur ca. 5 % betrugen (Einträge 2-10). Somit konnte nachgewiesen werden, dass Halogenide die Decarboxylierung einzelner Carbonsäuren stören bzw. hemmen.

Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf die früheren Beobachtungen der Substrat-Limitierung bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu. Demzufolge unterliegt die katalytische decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion grundsätzlich keiner intrinsischen Limitierung bezüglich der Carbonsäuren, sondern der Grund für die eingeschränkte Substratbandbreite könnte lediglich die Hemmung des Decarboxylierungsschritts durch Halogenid-Ionen sein. Diese Halogenid-Ionen werden leider unweigerlich im Verlauf der Kreuzkupplung gebildet (siehe Mechanismus, Schema 29). Die Halogenide konkurrieren also mit den Carboxylat-Anionen um die freien Koordinationsstellen am Kupfer. Im Falle unreaktiver Carbonsäuren wie der *p*-Methoxybenzoesäure (**3.1a**) könnte die Affinität des Kupfers gegenüber den Halogeniden größer sein als für das Carboxylat. Folglich würden die wichtigen Koordinationsstellen für die Decarboxylierung am Kupfer durch die Halogenide blockiert und ein weiterer Decarboxylierungszyklus könnte nicht mehr durchlaufen werden. Dies würde eine Erklärung für die bisher schlechten Umsätze mancher Carbonsäuren in der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion liefern und den notwendigen Einsatz von stöchiometrischen Mengen Kupfer begründen.

Im nächsten Schritt wurde versucht, die Carbonsäure in situ zu aktivieren. Dies sollte in Versuchen mit unterschiedlichen anorganischen Basen geschehen. Ziel war es, eine geeignete Base zu finden, die in der Lage ist, die Carbonsäure effektiv zu deprotonieren, wobei ein Carboxylatsalz entstehen würde, das wiederum nach einem Salzaustausch in eine Kupfercarboxylat-Spezies überführt werden könnte, die dann im Anschluss daran decarboxyliert. Das Gegenion des Carboxylatsalzes sollte zusätzlich an die gebildeten Halogenid-Ionen koordinieren können, um diese von den Koordinationsstellen des Kupfers fernzuhalten. Die Versuche zu dieser Testreihe wurden mit *p*-Nitrobenzoesäure, 1.5 mmol Base, 0.3 mmol Kaliumbromid als Halogenid-Quelle und einem Decarboxylierungs-Katalysator, bestehend aus Kupfer(II)oxid und 1,10-Phenanthrolin, durchgeführt (Tabelle 6).

Tabelle 6. *Variation der anorganischen Base.*

Eintrag	Base	Aren 3.4b [%][a]
1	Li_2CO_3	0
2	K_2CO_3	5
3	Cs_2CO_3	3
4	$CaCO_3$	0
5	$ZnCO_3$	7

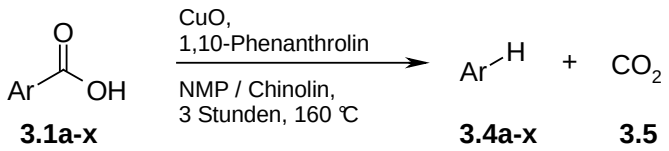
Eintrag	Base	Aren 3.4b [%][a]
6	LiF	0
7	NaF	0
8	KF	5
9	$MgSO_4$	0
10	$Al(OTf)_3$	0

Reaktionsbedingungen: *p*-Nitrobenzoesäure (1.0 mmol), Kupfer(II)oxid (0.15 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.15 mmol), Base (1.5 mmol), KBr (0.3 mmol), NMP (2.0 mL), Chinolin (1.0 mmol), 180 °C, 3 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Allerdings war dieses Konzept, wie man Tabelle 6 entnehmen kann, nicht sehr erfolgreich (Einträge 1-10). Keine der getesteten Basen war unter diesen Reaktionsbedingungen in der Lage, die Carbonsäure ausreichend zu aktivieren oder das Kupfer wirkungsvoll vom hinzugefügtem Bromid abzuschirmen.

3.2.4 Anwendungsbreite der Decarboxylierungsreaktion

Um die Hypothese, das Halogenid-Ionen die Decarboxylierung stören können, zu untermauern, wurden Decarboxylierungen unterschiedlich reaktiver Carbonsäuren untersucht (Tabelle 7). Die Experimente zur Anwendungsbreite der Decarboxylierungsreaktion wurden mit einem Kupfer(II)oxid / 1,10-Phenanthrolin-System in einem Lösungsmittelgemisch aus NMP und Chinolin (3:1) bei 160 °C ausgeführt (Schema 36).



Schema 36. *Anwendungsbreite der Kupfer-vermittelten Decarboxylierung.*

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Decarboxylierungen mit *ortho*-substituierten Benzoesäuren deutlich besser verlaufen als vergleichbare Reaktionen mit *para*- oder *meta*-substituierten Carbonsäuren (Einträge 1-18). *Ortho*-Substituenten an Carbonsäuren scheinen, wie bereits vermutet, die Decarboxylierung zu erleichtern. Darunter fallen schwach koordinierende Substituenten, wie 2-Cyano, oder stärker koordinierende Gruppen, wie 2-Formyl oder 2-Acyl, die anscheinend die Koordination oder Bindung des Kupfers an das Carboxylat begünstigen (Einträge 2-4). Dennoch wird auch bei *ortho*-substituierten Benzoesäuren der Einfluss der Bromid-Ionen auf die Decarboxylierung deutlich.

2-Cyanobenzoesäure decarboxyliert in Abwesenheit von Bromid-Ionen zu 61 %. Ein Zusatz von 15 % Lithiumbromid jedoch reicht bereits aus, um die Ausbeute auf die Hälfte zu reduzieren. Stöchiometrische Mengen des Additivs bringen die Reaktion letztendlich vollständig zum Erliegen (Eintrag 2). Noch deutlicher wird dieser Einfluss bei *para*-substituierten Benzoesäuren (Einträge 9, 15). Erfreulicherweise lassen sich sowohl vinylische, bicyclische als auch heterocyclische Carbonsäuren in Abwesenheit von Bromid-Ionen in guten Ausbeuten decarboxylieren (Einträge 19-24). Heterocarbonsäuren scheinen ähnlich wie *ortho*-substituierte Carbonsäuren besonders gute Koordinationseigenschaften gegenüber dem Kupfer aufzuweisen, was sich in fast quantitativen Ausbeuten niederschlägt.

Tabelle 7. *Anwendungsbreite der Decarboxylierung und der Einfluss von Bromid-Ionen..*

		Ausbeute 3.4a-x [%][a]		
		relative Menge an LiBr		
Eintrag	**Aryl**	**0 %**	**15 %**	**100 %**
1	2-O_2N-C_6H_4- (**3.1c**)	77	63	5
2	2-NC-C_6H_4- (**3.1d**)	61	29	0
3	2-OHC-C_6H_4- (**3.1e**)	88		
4	2-Ac-C_6H_4- (**3.1f**)	85		
5	2-AcO-C_6H_4- (**3.1g**)	44		
6	2-MeO-C_6H_4- (**3.1h**)	23	15	0
7	2,6-Me-C_6H_4- (**3.1i**)	43		
8	2-Cl-4-NO_2-C_6H_4- (**3.1j**)	14		
9	4-O_2N-C_6H_4- (**3.1a**)	49	6	0
10	4-NC-C_6H_4- (**3.1k**)	44		
11	4-OHC-C_6H_4- (**3.1l**)	24		
12	4-Ac-C_6H_4- (**3.1m**)	19		
13	4-Me-C_6H_4- (**3.1n**)	42		
14	4-CF_3-C_6H_4- (**3.1o**)	40		
15	4-MeO-C_6H_4- (**3.1b**)	29	2	0
16	4-HO-C_6H_4- (**3.1p**)	63	74	43
17	3-O_2N-C_6H_4- (**3.1q**)	21		
18	3-NC-C_6H_4- (**3.1r**)	58		
19	Ph-CH_2=CH_2- (**3.1s**)	65		

		Ausbeute 3.4a-x [%][a] relative Menge an LiBr		
Eintrag	**Aryl**	**0 %**	**15 %**	**100 %**
20	1-Naphthalin- (**3.1t**)	> 99		
21	2-Naphthalin- (**3.1u**)	55		
22	2-Thiophen- (**3.1v**)	81		
23	3-Thiophen- (**3.1w**)	81		
24	*N*-Methylpyrrol-2- (**3.1x**)	96		

Reaktionsbedingungen: Benzoesäure (1.0 mmol), Kupfer(II)oxid (0.15 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.15 mmol), K_2CO_3 (0.15 mmol), NMP (1.5 mL), Chinolin (0.5 mL), Lithiumbromid, 160 °C, 3 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

3.2.5 Lösungsansätze

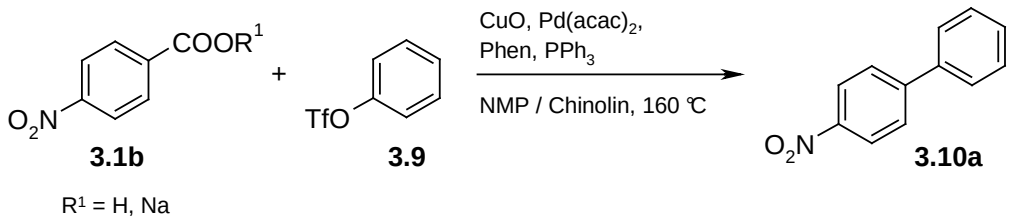
Grundsätzlich kann man die untersuchten Carbonsäuren in zwei Kategorien aufteilen. In der einen Kategorie befinden sich Carbonsäuren, deren Ausbeuten in der Decarboxylierungsreaktion über 60 % liegen (siehe Tabelle 7). Diese werden in einer decarboxylierenden Kreuzkupplung mit katalytischen Mengen an Kupfer wahrscheinlich problemlos umsetzbar sein. Ihre Koordinationsfähigkeit ist anscheinend ausreichend hoch, um die störenden Halogenid-Ionen vom Kupfer zu verdrängen. Alle anderen Carbonsäuren werden wohl aufgrund ihrer beeinträchtigten Decarboxylierungsfähigkeiten in einer decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion stöchiometrische Kupfermengen benötigen, um akzeptable Umsätze zu erzielen.

Um dieses Problem zu überwinden und eine generell einsetzbare katalytische Variante der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion (katalytisch in Palladium und in Kupfer) zu verwirklichen, existieren mehrere Lösungsansätze. Zum einem besteht weiterhin die Möglichkeit nach einem noch aktiveren Decarboxylierungssystem mit einer ausgeprägteren Affinität für Carboxylat-Anionen zu suchen. Möglicherweise führen, wie es sich bereits in Tabelle 3 angedeutet hat, unterschiedlich elektronenreiche Substituenten am Phenanthrolingerüst in 4,7-Position zum Erfolg. Dazu wären allerdings gezielte Synthesen solcher Verbindungen notwendig, da diese nur eingeschränkt kommerziell zugänglich sind. Vielleicht gelingt es durch geschickte Auswahl des Liganden, die Neigung des Kupfers gegenüber den Carboxylat-Anionen zu steigern und somit eine Reduzierung der Kupfermenge in den Kreuzkupplungsreaktionen mit unreaktiven Carbonsäuren zu ermöglichen. Parallel

durchgeführte DFT-Kalkulationen von Herrn Fromm haben ergeben, dass anionsiche Liganden vermutlich besser für Decarboxylierungsreaktionen geeignet sind als neutrale.[81] Allerdings ist die Herstellung solcher Liganden kompliziert, deshalb wurden diese Ergebnisse noch nicht praktisch nachvollzogen. Ebenso ergaben die Berechnungen, dass Silber für die Decarboxylierung mancher Substrate, mit elektronenreichen Substituenten in *ortho*-Position, geeigneter ist als Kupfer. Deshalb wäre es lohnenswert, weitere Metalle, besonders Silber, auf ihre Decarboxylierungsfähigkeiten zu überprüfen.

Da Halogenid-Ionen anscheinend nur schwer aus der Reaktionslösung zu entfernen sind und somit weiterhin die Reaktion stören, scheint es ein guter Ansatz, erst gar keine Halogenide im Verlauf der Kreuzkupplungsreaktion entstehen zu lassen. Diese Strategie könnte durch den Einsatz von Aryltriflaten anstelle von Arylbromiden als Kupplungspartner für Carbonsäuren realisiert werden. Durch die Anwendung von Aryltriflaten würden im Verlauf der Kreuzkupplungsreaktion nur schwach koordinierende Anionen gebildet, die im Vergleich zu den stärker koordinierenden Carboxylaten im Wettbewerb um die freien Koordinationsstellen am Kupfer unterlegen wären. Sollte diese Verfahrensweise erfolgreich verlaufen, wäre die Realisierung eines allgemein anwendbaren katalytischen Systems für die decarboxylierenden Kreuzkupplung auf jegliche Art von Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster denkbar.

Um diese Theorie zu überprüfen, wurde ein stichpunktartiges Kreuzkupplungsexperiment mit *p*-Nitrobenzoesäure (**3.1b**) und Benzoltriflat (**3.9**) mit 15 Mol-% Kupfer und 2 Mol-% Palladium durchgeführt (Schema 37).



Schema 37. *Kreuzkupplungsexperiment mit einem Aryltriflat.*

Setzt man die freie Carbonsäure in diesem Experiment ein, erhält man eine Ausbeute von nur 2 % für das Biaryl **3.10a**. Dies mag womöglich daran liegen, dass die Protonen der Carbonsäure in Zusammenspiel mit der Base Wasser bilden, was wiederum zu einer Abspaltung der Triflyl-Gruppe vom Benzol führt, da Triflationen leicht in Gegenwart von Nucleophilen unter Substitution abgespalten werden können. Setzt man hingegen ein

präformiertes Natriumsalz der Carbonsäure und wasserbindende Molsiebe ein, so erhält man eine Ausbeute von 17 %. Diese ersten Experimente zeigen bereits, dass das Konzept einer Halogenid-freien decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion durchaus großes Potential verspricht und womöglich zum Erfolg bei der Entwicklung einer generellen Methode führen wird. Die Schwierigkeit bei der Optimierung dieses Systems liegt nun darin, eine geeignete Ligandenatmosphäre für das Palladium zu schaffen, die zum einen für die Aktivierung der trägen Triflate geeignet ist und zum anderen die Kupfer-vermittelte Decarboxylierung nicht beeinträchtigt.

3.2.6 Zusammenfassung

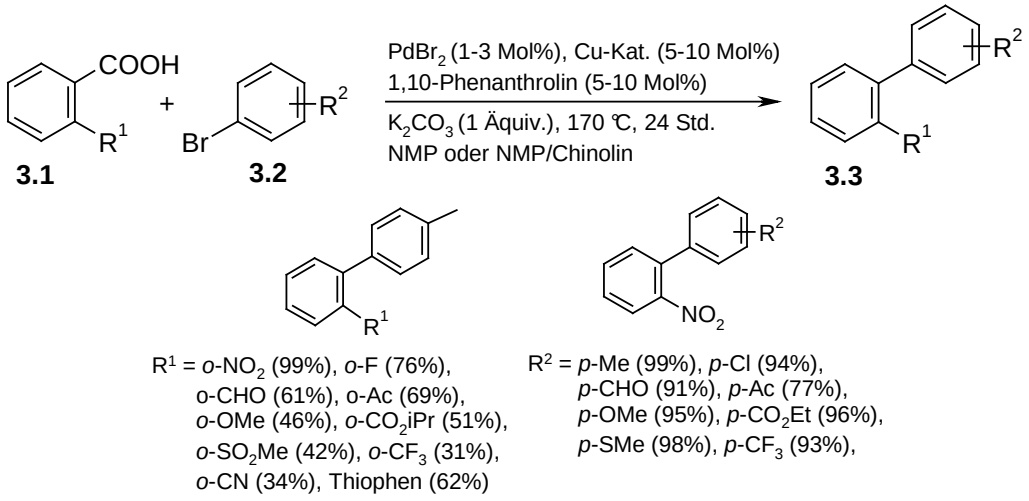
Da im frühen Stadium ihrer Entwicklung die katalytische Variante der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion Grenzen bezüglich der Anwendungsbreite auf Seiten der Carbonsäuren aufwies und nicht exakt geklärt war, ob es sich dabei um ein intrinsisches Problem handelte oder ob das Problem von anderer Natur war, wurde das bimetallische System entkoppelt und der Decarboxylierungsschritt, der als geschwindigkeitsbestimmend angesehen wurde, getrennt vom Kupplungsschritt eingehend untersucht. In diesem Zusammenhang wurden gezielte Bemühungen unternommen, den Decarboxylierungs-katalysator zu verbessern, indem verschiedene stickstoffhaltige Liganden und unterschiedliche Kupfersalze auf ihre Eignung in Decarboxylierungsreaktionen hin untersucht wurden. Im Verlauf dieser Optimierungsversuche wurde festgestellt, dass Halogenide einen störenden Einfluss auf die Decarboxylierung ausüben. Beispielsweise verlief die Decarboxylierung von *p*-Nitrobenzoesäure in Abwesenheit störender Halogenide zu 49 %, wohingegen ein Zusatz von nur 15 Mol-% Lithiumbromid ausreichte, um den Umsatz auf nur 6 % zu reduzieren. Dieses Problem wurde auch bei anderen Carbonsäuren beobachtet. Speziell unreaktive, elektronenreiche Carbonsäuren waren davon besonders betroffen. Dieser Sachverhalt lieferte demnach eine plausible Erklärung für die schlechten Umsätze gerade jener Carbonsäuren in der decarboxylierenden Kreuzkupplung. Halogenide werden im Verlauf der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion zwischen Carbonsäuren und Arylhalogeniden unweigerlich gebildet und können die für die Decarboxylierung erforderlichen Koordinationsstellen am Kupfer blockieren, wodurch das Durchlaufen weiterer Decarboxylierungszyklen verhindert wird. Da nun geklärt werden konnte, dass es sich bei der eingeschränkten Anwendungsbreite der katalytischen Variante der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion nicht um ein intrinsisches Problem handelt, sondern das Problem

lediglich durch die Hemmung des Decarboxylierungsschritts verursacht wurde, konnten nun konkrete Lösungsansätze zu dessen Überwindung entworfen werden.

Der vielversprechendste Ansatz bestand darin, ein Halogenid-freies Verfahren der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu entwickeln. In einem ersten Versuch dieses Konzept umzusetzen, wurden Aryltriflate anstelle der Arylhalogenide in der decarboxylierenden Kreuzkupplung eingesetzt. Zum ersten mal konnte so die *p*-Nitrobenzoesäure mit einem Aryltriflat zu dem entsprechenden Biaryl gekuppelt werden.

3.2.7 Nachfolgende Arbeiten und aktuelle Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet

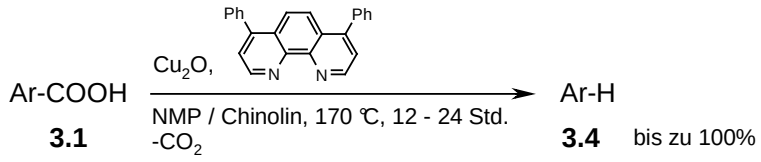
Die erhaltenen Ergebnisse und Erkenntnisse aus den Kapiteln **3.2.2** bis **3.2.5** flossen in die Entwicklungsarbeiten meiner Kollegen, Frau Rodríguez und Herr Linder, zur Schaffung eines einheitlichen Syntheseprotokolls für die decarboxylierende Kreuzkupplung mit ein. Sie entwickelten ein in Palladium und Kupfer katalytisches System der 2. Generation, das nur leicht von dem der ersten Generation abweicht. Mit diesem neuen Katalysatorsystem kann eine Fülle von *ortho*-Benzoesäuren sowie Heteroarylcarbonsäuren mit einer Vielfalt von Brom- und Iodarenen in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Biarylen gekuppelt werden (Schema 38).[82]



Schema 38. *Biarylsynthese mit katalytischen Mengen an Kupfer.*

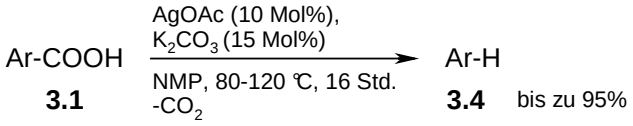
Mit diesem Protokoll ist ein entscheidender Fortschritt auf dem Weg zur synthetischen Reife der decarboxylierenden Kreuzkupplung erreicht. Allerdings vermag es dieses Protokoll ebenfalls noch nicht *meta*- und *para*-substituierte Benzoesäuren umzusetzen, wodurch die anfänglichen Limitierungen der Reaktion noch nicht vollständig überwunden sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienten Frau Rodríguez, Herrn Linder und mir ebenfalls zur Entwicklung eines allgemein anwendbaren Protokolls für präparative Decarboxylierungsreaktionen. Dieses neue Verfahren ermöglicht die Decarboxylierung von nicht-aktivierten aromatischen Carbonsäuren unter Einsatz katalytischer Kupfermengen.[83] Entscheidend für die Durchführung der Reaktion und die hohen Ausbeuten war die Verwendung von entgasten Lösungsmitteln. Als Katalysator wurde ein System, bestehend aus Kupfer(I)oxid (5 Mol-%) und 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (10 Mol-%) in einem Lösungsmittelgemisch aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin (3:1), verwendet (Schema 39). Durch die relativ milden Reaktionsbedingungen wurde eine Reihe funktioneller Gruppen, darunter Oxy-, Formyl-, Nitro-, Cyano- und Hydroxygruppen toleriert.



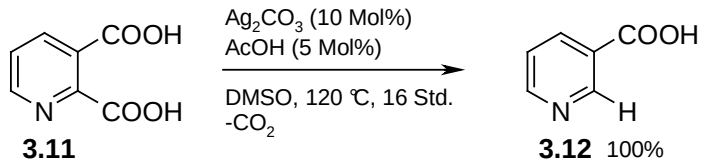
Schema 39. *Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.*

In späteren Versuchen wurde die Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren an verschiedenen Kupfer- und Silber-Katalysatoren gemäß den durch Herrn Fromm zuvor durchgeführten DFT-Studien experimentelle von Frau Rodríguez, Herrn Linder und Herrn Lange untersucht.[84] Die experimentellen Untersuchungen bestätigten die Ergebnisse aus den DFT-Kalkulationen. Für manche Carbonsäuren, beispielsweise mit elektronenreichen Substituenten in *ortho*-Position, wiesen Silberkomplexe eine wesentlich höhere katalytische Aktivität in der Decarboxylierung auf als Kupferkomplexe. Diese Untersuchungen führten schließlich zur Entwicklung eines neuen Decarboxylierungskatalysators aus Silber(I)salzen (AgOAc). Dieses System ermöglicht Protodecarboxylierungen von verschiedenen Carbonsäuren bereits in Temperaturbereichen von 80-120 °C (Schema 40). Damit konnten beispielsweise Benzoate mit Halogen- oder Ethergruppen in *ortho*-Position erfolgreich decarboxyliert werden. Für Decarboxylierungen von *meta*- und *para*-substituierten Carbonsäuren, scheint allerdings das kupferbasierte System besser geeignet zu sein.



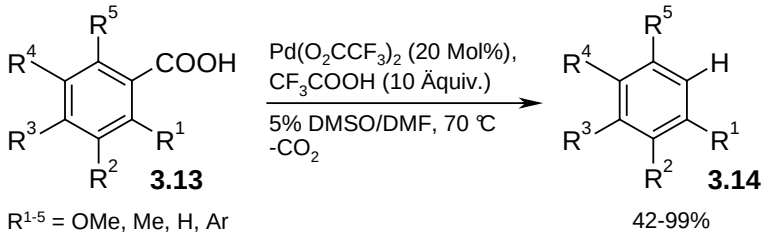
Schema 40. *Silber-vermittelte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.*

Auch andere Arbeitsgruppen haben inzwischen die Protodecarboxylierung für sich entdeckt und eigene Protokolle vorgestellt. Kürzlich veröffentlichten Larrosa et al. eine zu unserem Verfahren recht ähnliche silberkatalysierte Protodecarboxylierung einer Reihe von heteroaromatischen sowie *ortho*-substituierten Carbonsäuren.[85] Dieses Verfahren ermöglichte ebenfalls die selektive Monodecarboxylierung einiger Dicarbonsäuren (Schema 41).



Schema 41. *Silberkatalysierte Protodecarboxylierung nach Larrosa et al..*

Kozlowski et al. stellten eine palladiumkatalysierte Decarboxylierungsreaktion von elektronenreichen, aromatischen Carbonsäuren bei äußerst milden Reaktionstemperaturen von nur 70 °C vor (Schema 42).[86] Allerdings ist die Katalysatorbeladung von 20 Mol-% sehr hoch, und die Anwendungsbreite auf 2,6-substituierte, elektronenreiche Carbonsäuren beschränkt. Somit stellt dieses Verfahren noch keine echte Alternative zu kupferkatalysierten Decarboxylierungen dar.

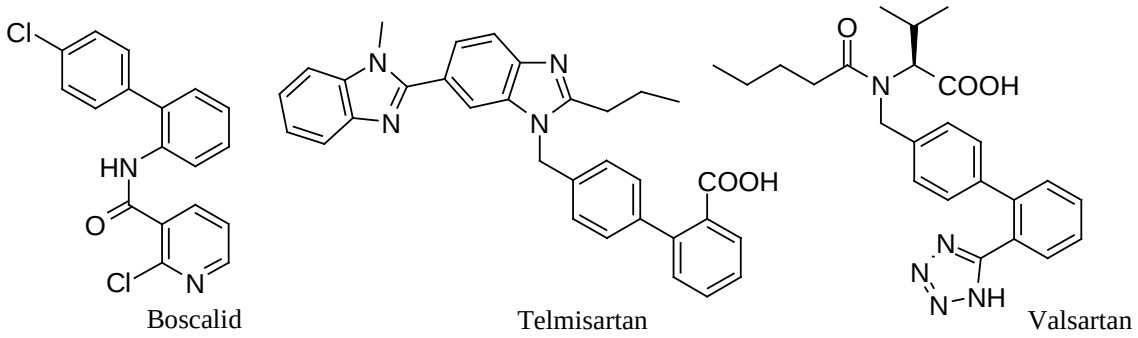


Schema 42. *Palladiumkatalysierte Protodecarboxylierung.*

3.3 Entwicklung eines Syntheseprotokolls im Multigramm-Maßstab

3.3.1 Zielsetzung

Nach der Entwicklung eines generell anwendbaren Syntheseprotokolls durch Frau Rodríguez und Herrn Linder sollte nun in einem Gemeinschaftsprojekt das synthetische Potential der decarboxylierenden Kreuzkupplung belegt werden. Dazu sollten einfach durchführbare Reaktionsprotokolle für die Synthesen kommerziell interessanter Biaryle im Multigramm-Maßstab entwickelt werden. Untersucht werden sollte beispielsweise die Synthese von 4-Chlor-2'-nitrobiphenyl, ein Intermediat der Boscalidsynthese,[75] 4-Formyl-2'-biphenyl-carbonsäure-isopropylester, das Ausgangssubstrat für Telmisartan[87] und 4-Methyl-2'-Cyanobiphenyl, ein Schlüsselintermediat bei der Synthese des antihypertensiven Wirkstoffs Valsartan[77] (Schema 43).



Schema 43. *Interessante Wirkstoffe mit Biaryl Struktureinheiten.*

Das Ziel dieser Arbeit war es, ein praktikables, einfach durchführbares Syntheseprotokoll für 4-Methyl-2'-Cyanobiphenyl zu entwickeln. Bisher wurde dieses Intermediat über Suzuki-Kupplungen, ausgehend von teuren Boronsäuren, hergestellt.[88] Der Vorteil des neuen Reaktionsprotokolls bei einer industriellen Anwendung ist, dass das Intermediat aus der einfach zugänglichen und daher äußerst preiswerten *o*-Cyanobenzoesäure dargestellt werden kann.

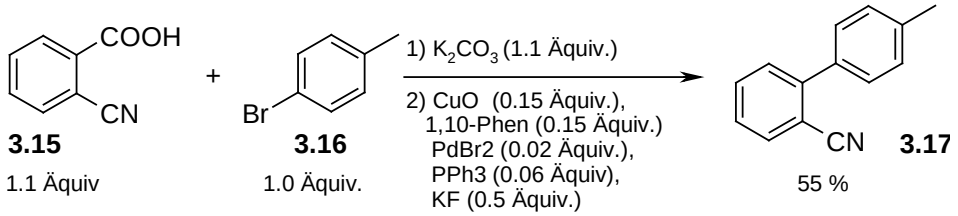
3.3.2 Entwicklung des Syntheseprotokolls

Um nun die decarboxylierende Kreuzkupplung vom 1 mmol Maßstab auf einen Großansatz zu übertragen, müssen mehrerer Begebenheiten beachtet werden. Zum einem besteht das Problem der Entfernung des entstehenden Wassers aus der Reaktionslösung. Im 1 mmol Maßstab geschah dies äußerst effektiv durch den Zusatz von gemahlenen Molsieben. Für

einen größeren Ansatz scheint diese Methode jedoch eher unpraktikabel. Auf Grund ihres hohen Oxidationspotentials und den damit verbundenen geringen Toleranzen gegenüber funktionellen Gruppen eignen sich klassische Dehydratisierungsmittel, wie Schwefelsäure oder Phosphorpentoxid, für den Einsatz in decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen eher weniger. Eine schonendere Methode zur Entfernung des Reaktionswassers wäre eine azeotrope Destillation mit Hilfe von aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie beispielsweise Toluol. Am vorteilhaftesten wäre jedoch ein komplett wasserfreies Reaktionsverfahren. Dies könnte ermöglicht werden, wenn die normalerweise in situ erzeugten Carboxylate in einem separaten Arbeitsschritt im Reaktionskolben präformiert würden, wodurch während der eigentlichen Kupplungsreaktion kein Wasser mehr entstehen würde.

Ein weiteres Problem bei der Übertragung der Reaktion in einen Multigramm-Maßstab ist die Aufreinigung der Produkte. Im 1 mmol Maßstab geschah diese nach wässriger Aufarbeitung mittels Säulenchromatographie. Für größere Produktmengen ist dieses Verfahren sowohl aus praktischer als auch aus finanzieller Sicht unbrauchbar. Besser geeignete Methoden zur Aufreinigung sind klassische Verfahren, wie die Destillation oder die Umkristallisation.

Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte wurde nun das aktuell leistungsfähigste Protokoll zur Herstellung des 4-Methyl-2'-Cyanobiphenyls von 1 mmol auf 55 mmol hochskaliert (Schema 44). Zur Präformierung des Kaliumcarboxylates wurde die *o*-Cyanobenzoesäure (**3.15**) (1.1 Äquiv.) unter Inertgasatmosphäre zusammen mit dem Kaliumcarbonat (1.1 Äquiv.) in einem Lösungsmittelgemisch aus Chinolin und Toluol (1:1) für eine Stunde bei 80 °C über einen mit Molsieben bestückten Tropftrichter refluxiert. Das Toluol schleppte dabei das entstandene Reaktionswasser aus der Reaktionslösung und die Bildung des Carboxylats konnte durch das Ausfallen eines weißen Niederschlags verfolgt werden. Anschließend wurde das Toluol unter verminderten Druck destillativ entfernt und die übrigen Reaktions-komponenten im Stickstoffgegenstrom hinzugefügt (siehe Experimenteller Teil).



Schema 44. *Reaktion im präparativem Maßstab.*

Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden bei 150 °C Innentemperatur erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, wässrig aufgearbeitet und mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt **3.17** als gelben Feststoff (55 %). Die erhaltene Ausbeute war im Vergleich zum 1 mmol Protokoll leicht reduziert, was auf die unsanftere Aufreinigung mittels Kugelrohrdestillation zurückzuführen war.

3.3.3 Zusammenfassung

Ein für den Multigramm-Maßstab taugliches Protokoll für die Synthese von 4-Methyl-2'-Cyanobiphenyl wurde entwickelt. Die Hochskalierung vom 1 mmol Maßstab konnte ohne große Veränderungen der Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Um eine wasserfreie Reaktionsführung zu ermöglichen, wurde das Kaliumcarboxylat in einem separaten Reaktionsschritt im Reaktionsgefäß präformiert. Die erhaltene Ausbeute war mit der im 1 mmol Maßstab erlangten vergleichbar. Somit konnte eine Maßstabsübertragung vom millimolaren- zum Multigramm-Maßstab mit diesem neuen Reaktionsprotokoll problemlos verwirklicht werden. Besonders einfach durchführbar ist dieses Protokoll, da es nur kommerziell erhältliche Komponenten einsetzt, was es, neben dem Einsatz preiswerter Ausgangssubstrate, zu einer attraktiven Alternative gegenüber der traditionell verwendeten Synthese macht.

3.4 Entwicklung eines Mikrowellen-unterstützten Protokolls für die decarboxylierende Kreuzkupplung

3.4.1 Hintergrund

Die Verbesserung der Forschung und Entwicklung ist eine der größten Aufgaben, der sich die Pharmazeutische Industrie stellen muss. Um wettbewerbsfähig zu bleiben, müssen Unternehmen immer wieder neue Strategien verfolgen, um ihre Effizienz zu steigern. Bei der Identifizierung geeigneter Wirkstoffkandidaten stellt die Optimierung der Leitstruktur sowie die medizinische Chemie immer noch ein Problem im Verlauf der Produktentwicklung dar. Die Herstellung chemischer Verbindungen mit den entsprechenden gewünschten biologischen Eigenschaften ist meist ein zeitraubender und teuerer Prozess. Daher besteht auch ein gesteigertes Interesse an Technologien, die schnelle, effiziente Synthesen oder Screening-Verfahren chemischer Substanzen erlauben, damit potentielle Wirkstoffe rascher identifiziert werden können. In diesem Zusammenhang hat sich die Mikrowellen-unterstützte Reaktionsführung als unschätzbar wertvolle Technologie in der medizinischen Chemie und der Wirkstoffentwicklung erwiesen, da ihre Anwendung häufig Reaktionszeiten von Tagen auf Stunden, Minuten oder sogar Sekunden verkürzen kann. Somit können mehrere Reaktionsparameter innerhalb weniger Stunden untersucht und optimiert werden. Die Zeitersparnis ist nicht der einzige positive Effekt, der durch Mikrowellenerhitzen hervorgerufen wird. Meist können unerwünschte Nebenreaktionen vermindert, Ausbeuten erhöht und die Reproduzierbarkeit verbessert werden.[89] Damit ermöglichen Mikrowellen-unterstützte organische Synthesen (microwave-assisted organic synthesis, MAOS) der Industrie enorme Zeit- und Kostenersparnisse. Neben der Industrie nutzen mittlerweile viele akademische Forschungsgruppen die MAOS als modernes Verfahren zur schnellen Reaktionsoptimierung, zur effizienten Synthese neuer Verbindungen oder zur Entdeckung und Untersuchung neuartiger chemischer Reaktionen, was sich in vielen Publikationen in diesem Bereich widerspiegelt.[90]

Obwohl Carbonsäuren attraktive Quellen für Kohlenstoffnucleophile sind, zögern viele organische Synthesechemiker, wenn es darum geht, von traditionellen Kreuzkupplungen zur decarboxylierenden Kreuzkupplung zu wechseln. Dies mag daran liegen, dass sie ihre wertvollen Startmaterialien nicht für längere Zeit den hohen Reaktionstemperaturen von 160 °C aussetzen möchten, die aktuell zur Durchführung einer decarboxylierenden

Kreuzkupplung noch benötigt werden. Die effiziente Erwärmung durch Mikrowellenstrahlung könnte einen Ansatz zur Minimierung der Reaktionszeit und somit zur Steigerung der praktischen Anwendbarkeit von decarboxylierenden Kreuzkupplungen liefern.

3.4.2 Zielsetzung

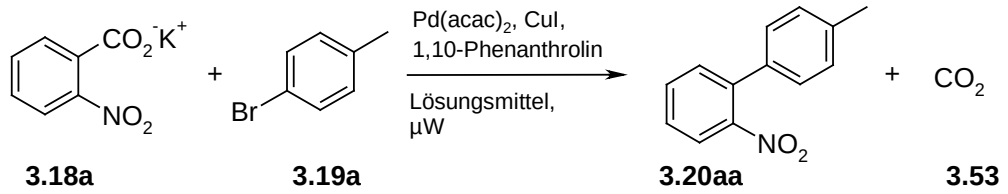
Das Ziel war es nun, in Zusammenarbeit mit Frau Rodríguez, Herrn Lange und Herrn Linder ein Mikrowellen-unterstütztes Protokoll für die decarboxylierende Kreuzkupplung zu entwickeln, dessen Katalysatorsystem die beiden Katalysezyklen unter Mikrowellen-bedingungen optimal aufeinander abzustimmen vermag. Sollte dies gelingen, wäre es möglich, die Weiterentwicklung der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion noch schneller und effektiver voranzutreiben, da sich die Reaktionszeiten von gegenwärtig 16-24 Stunden auf wenige Minuten verkürzen ließen, wodurch Ergebnisse noch rascher erhalten werden könnten, was die Praktikabilität der Reaktion wiederum enorm steigern würde.

3.4.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Prinzipiell sollte eine decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion gut in der Mikrowelle realisierbar sein. Eine Mikrowellenreaktion sollte allen Ansprüchen einer decarboxylierenden Kreuzkupplung genügen. Die Reaktionen können in kleinen Labormaßstäben in druckfesten, verschließbaren Reaktionsgefäßen durchgeführt werden. Dadurch wird eine inerte Reaktionsatmosphäre gewährleistet und gebildetes CO_2 am Entweichen gehindert, wodurch auch keine flüchtigen Produkte mit austreten können. Zusätzlich kann der Reaktionsfortschritt (Entwicklung des CO_2) anhand des Ducksensors der Mikrowelle optimal verfolgt werden.

Möchte man ein herkömmliches, thermisches Reaktionsprotokoll auf die Mikrowelle übertragen, eignen sich die alten thermischen Reaktionsparameter als Ausgangspunkt für die Optimierung der neuen Rahmenbedingungen, wie Leistung, Temperatur und Zeit. Eine einfache eins zu eins Übertragung ist in den meisten Fällen nicht erfolgreich, da viele Systeme empfindlich auf die Veränderungen äußerer Faktoren reagieren. Die Beobachtungen aus Kapitel 3.2 führten zu der Entwicklung eines Katalysatorsystems der 2. Generation. Dieses neue System, bestehend aus Kupfer(I)iodid, 1,10-Phenanthrolin und Palladium(II) acetylacetonat in einem NMP / Chinolin-Gemisch, vermochte eine Reihe verschiedener Carbonsäuren unter katalytischen Bedingungen in guten Ausbeuten umzusetzen. Als Modellsystem für die Entwicklung des Mikrowellen-unterstützten Reaktionsprotokolls wurde

die Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat mit 4-Bromtoluol mit dem Katalysatorsystem der 2. Generation ausgewählt (Schema 45).



Schema 45. *Modellreaktion zur Protokollentwicklung.*

Die Experimente wurden in vorgetrockneten, verschlossenen 10 mL Mikrowellenvials, mit einem Magnetrührstab unter Argonatmosphäre in einer mono-mode Mikrowellenapparatur, bestückt mit einem Drucksensor und einem IR-Temperaturfühler, durchgeführt.

In einer ersten Versuchsreihe wurden die Reaktionen probeweise für 10 Minuten in der Mikrowelle auf 160 °C erhitzt. Die Ergebnisse waren allerdings unstetig und nicht zufriedenstellend. Es wurde unter den Originalbedingungen, die in rein thermischen Reaktionen nach 24 Stunden meist an die 90 % Ausbeute erzielten, nur 7 % Ausbeute nach 10 Minuten in der Mikrowelle erhalten. Die Messdaten zeigten einen enormen Temperatur- und Druckanstieg innerhalb der ersten Sekunden der Reaktion, was auf ein gutes Absorptionsverhalten des Lösungsmittelgemischs bezüglich der Mikrowellenstrahlen hindeutet. Allerdings ging aus den Druckkurven der Reaktion hervor, dass der Katalysator seine Aktivität innerhalb einer Minute wieder verliert. Das Reaktionsgemisch war nach so kurzer Reaktionszeit oft noch inhomogen, wodurch lokale Überhitzungen auftreten können, die den sensiblen Palladiumkatalysator inaktivieren können. So wurde am Ende der Reaktion öfter die Bildung von unreaktivem Palladiumschwarz beobachtet.

Diese Problem konnte erst gelöst werden, nachdem die Lösungsmittelmenge für einen 1 mmol Ansatz auf 1 mL reduziert, die maximale Wattzahl der Mikrowelle auf 50 W beschränkt und die Reaktionsmischung vor dem Erhitzen in der Mikrowelle in einem 50 °C warmen Wasserbad homogenisiert wurde. Durch diese Maßnahmen konnte eine reproduzierbare Ausbeute von 29 % bei 160 °C erhalten werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Alternativ dazu wurde der Katalysator in der Mikrowelle vorpräpariert. Dazu wurde die Reaktionsmischung zuerst bei maximal 5 W für eine Minute bei 100 °C erhitzt, anschließend wurde die Wattzahl auf 15 W und die Temperatur auf 160 °C erhöht, bis sich der Druckaufbau ausglich, in der Regel 4 Minuten (Eintrag 2). Anzumerken ist, dass in allen Experimenten niemals höhere Drücke als 6 bar beobachtet wurde, wodurch die

Reaktionsführung, trotz CO_2-Entwicklung als unbedenklich einzustufen ist, da die Reaktionsgefäße für Drücke bis zu 20 bar geeignet sind.

Tabelle 8. *Entwicklung des Katalysatorsystems.*

Eintrag	T [°C]	t [Min]	Katalysator	Lösungsmittel	Ausb. 3.20aa [%][a]
1	160	10	2% $Pd(acac)_2$, 3% CuI	NMP/Chin.	29
2[b]	"	"	"	"	20
3	170	"	"	"	49
4	"	15	"	"	82
5	180	10	"	"	75
6	190	"	"	"	88
7	200	"	"	"	86
8	190	5	"	"	87
9	"	"	1% $Pd(acac)_2$, 3% CuI	"	87
10	"	"	1% $Pd(OAc)_2$, 3% CuI	"	71
11	"	"	1% $PdBr_2$, 3% CuI	"	72
12	"	"	1% $Pd(dba)_2$, 3% CuI	"	26
13[c]	"	"	1% $Pd(acac)_2$, 1.5% CuI	"	48
14[d]	"	"	1% $Pd(acac)_2$, 3% CuI	NMP	57
15[d]	"	"	"	Chin.	50
16[d]	"	"	"	Mes.	0
17[d]	"	"	"	DMF	49
18[e]	"	"	"	NMP/Mes.	55
19[f]	"	"	"	NMP/Chin.	55
20[g]	200	1 Std.	"	"	48
21[g]	"	6 Std.	"	"	87

Reaktionsbedingungen: Kalium-2-nitrobenzoat (1.2 mmol), 4-Bromtoluol (1.0 mmol), CuI (0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.05 mmol), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol), 1.0 mL einer 1:1 Mischung aus NMP und Chinolin. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt. Alle Reaktionen wurden mit maximal 50 W durchgeführt; Chin. = Chinolin, Mes. = Mesitylen. b) Katalysator in der Mikrowelle vorgebildet; c) 1,10-Phenanthrolin (0.025 mmol); d) 1.0 mL Lösungsmittel; e) 1.0 mL einer 1:1 Mischung aus NMP und Mesitylen; f) 2-Nitrobenzoesäure (1.2 mmol), K_2CO_3 (1.2 mmol), 3 Å Molsiebe (250 mg); g) im Aluminiumblock.

Da die erhaltenen Ausbeuten unter den Standardbedingungen für thermische Reaktionen nur mäßig waren, wurde die Kombination aus Zeit und Temperatur genauer untersucht. Die Analyse der Zeit-Temperatur-Kombination ist einer der wichtigsten Schritte im Verlauf der Entwicklung eines Mikrowellen-unterstützten Protokolls. Durch die Variation dieser beiden Parameter kann man die Umsätze der Reaktion entscheidend beeinflussen. Da in Eintrag 1 ein unvollständiger Umsatz von 29 % erhalten wurde und restliches Startmaterial im Gaschromatogramm detektiert wurde, kann man davon ausgehen, dass die gewählte Kombination aus 10 Minuten Reaktionszeit bei 160 °C nicht ausreicht, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Da die Entwicklung eines schnell durchführbaren Reaktionsprotokolls erwünscht war, wurde auf eine Reaktionszeitverlängerung zur Behebung des Umsatzproblems verzichtet. Stattdessen wurden Messungen bei höheren Temperaturen durchgeführt (Einträge 3-7). Diese Strategie verlief durchaus erfolgreich. Bereits eine Erhöhung um 10 °C auf 170 °C führte zu einer Steigerung der Ausbeute um 20 % (Eintrag 3). Nahezu vollständiger Umsatz wurde bei Temperaturen ab 190 °C erhalten (Einträge 6-7). Bei 190 °C Reaktionstemperatur konnte auch eine Reduzierung der Reaktionszeit auf nur 5 Minuten ohne Ausbeuteverlust realisiert werden (Eintrag 8).

Im nächsten Schritt wurde die Optimierung des Katalysatorsystems erforscht. Ziel war es, durch den Einsatz verschiedener Palladium(II)- und Palladium(0)salze den unter Mikrowellenbedingungen geeignetsten Präkatalysator zu identifizieren (Einträge 9-13). Es zeigte sich, dass das ursprüngliche Katalysatorsystem aus Palladium(II)acetylacetonat und Kupfer(I)iodid am leistungsfähigsten war und sogar eine Verminderung der eingesetzten Palladiummenge von 2 % auf 1 % möglich war (Eintrag 9). Eine Absenkung der Kupfermenge auf unter 3 % konnte allerdings nicht ohne Ausbeuteverlust realisiert werden (Eintrag 13). Der Zusatz von Phosphinen, egal ob elektronenarm, -reich oder sterisch anspruchsvoll, hatte keinerlei Einfluss auf die Reaktion. Vermutlich war für einige der getesteten Phosphine die Thermostabilität bei 190 °C nicht mehr gegeben.

Im nächsten Schritt der Übertragung des thermischen Protokolls auf die Mikrowelle wurde das verwendete Lösungsmittel genauer untersucht. Bei der Wahl des Lösungsmittels ist es wichtig, drauf zu achten, dass das Lösungsmittel ausreichend polar ist, damit es die Mikrowellenstrahlen effektiv absorbieren und diese in Wärme umwandeln kann. Die 1:1-Mischung des polaren NMP mit dem schwächer polaren Chinolin stellte sich, wie bereits im thermischen Protokoll, als optimal für die decarboxylierende Kreuzkupplung in der

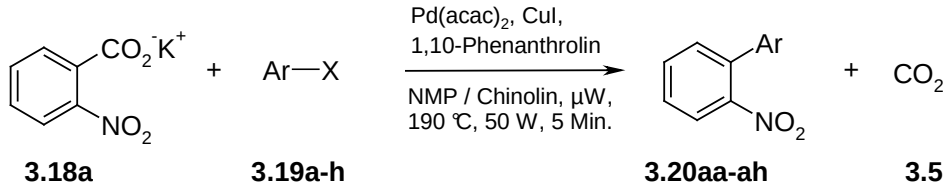
Mikrowelle heraus (Eintrag 9). Jedes Lösungsmittel für sich alleine erzielte keine so guten Umsätze wie die Kombination beider (Einträge 14, 15). Unpolares Mesitylen konnte die eingesetzten Reagenzien schlecht lösen und die Mikrowellenenergie nicht effizient genug in Wärme umwandeln, wodurch keine Umsetzung stattfinden konnte (Eintrag 16). Somit besteht das optimale Protokoll für eine Mikrowellen-unterstützte decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion aus einem Katalysatorsystem aus 1 % Palladiumacetylacetonat, 3 % Kupferiodid und 5 % 1,10-Phenathrolin in einem 1:1 Gemisch aus NMP und Chinolin bei 190 °C.

Dieses Protokoll kann nicht nur für Kaliumcarboxylate angewendet werden, sondern mit ihm können auch die freien Carbonsäuren direkt umgesetzt werden (Eintrag 19). Die Deprotonierung der Carbonsäure erfolgt hier in situ durch Kaliumcarbonat als Base. Um das freiwerdende Reaktionswasser abzufangen, ist eine Beigabe von 250 mg Molsieben nötig. Allerdings ist dieses Verfahren im Vergleich zum direkten Einsatz der Carboxylate unpraktischer. Durch die in situ Deprotonierung der Carbonsäure wird zusätzliches CO_2 und Wasser gebildet, was zu einem zusätzlichen Druckanstieg führt, der das Sicherheitsrisiko erhöht. Darüber hinaus können Molsiebe zu lokalen Überhitzungen führen, die wiederum das Ausfallen von unreaktivem Palladiumschwarz begünstigen können, wodurch auch die Ausbeuteverminderung auf 55 % erklärt werden kann.

Um nun herauszufinden, ob die Möglichkeit zur Verkürzung der Reaktionszeit von mehreren Stunden auf nur 5 Minuten allein durch den thermischen Effekt der Temperaturerhöhung auf 190 °C zurückzuführen ist, oder ob dafür wirklich die effektive Erhitzung in der Mikrowelle verantwortlich ist, wurde ein thermisches Kontrollexperiment in einem auf 200 °C vorgeheizten Aluminiumblock durchgeführt (Tabelle 8, Einträge 20, 21). Die Vorbereitung der Probe erfolgte dabei genauso wie für eine Mikrowellen-Reaktion (Homogenisieren der Probe durch 10-minütiges Rühren im Wasserbad bei 50 °C). Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde eine Ausbeute von nur 48 % erhalten (Eintrag 20). Komplett war die Umsetzung erst nach 6 Stunden (Eintrag 21). Dieser Versuch bestätigte, dass die Verkürzung der Reaktionszeit und die damit verbundene Steigerung der Umsatzrate auf der effektiven Erwärmung in der Mikrowelle beruht und nicht allein durch die Erhöhung der Temperatur verursacht wird.

3.4.4 Anwendungsbreite des Mikrowellen-unterstützten Protokolls

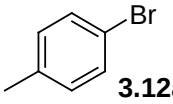
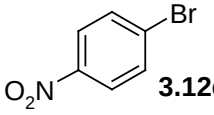
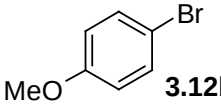
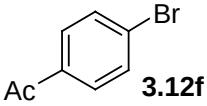
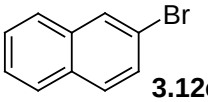
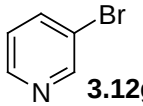
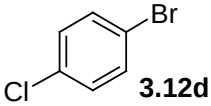
Um die Anwendungsbreite des neuen Verfahrens zu ermitteln, wurden zunächst verschiedene Arylhalogenide **3.19a-h** mit Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) gemäß Schema 46 umgesetzt.



Schema 46. *Decarboxylierenden Kreuzkupplung mit unterschiedlichen Arylhalogeniden.*

Wie aus Tabelle 9 entnommen werden kann, wurden sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylbromide in guten Ausbeuten mit Kalium-2-nitrobenzoat innerhalb von nur 5 Minuten mit einer mittleren Leistung von 10-15 W umgesetzt (Einträge 1-7). Die erhaltenen Ausbeuten entsprechen weitestgehend denen, die zuvor unter konventionellem thermischen Erhitzen nach 24 Stunden erhalten wurden.[82] Eine Reihe von häufig vorkommenden funktionellen Gruppen wurde toleriert, darunter befand sich auch ein basischer Stickstoffheterozyklus als Kupplungspartner (Eintrag 7).

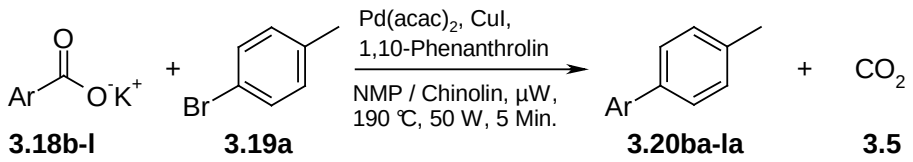
Tabelle 9. *Anwendungsbreite der Reaktion in Bezug auf die Arylquelle.*

Eintrag	Aryl	Ausb. [%][a]	Eintrag	Aryl	Ausb. [%][a]
1	 **3.12a**	**3.20aa** 93	5	 **3.12e**	**3.20ae** 87
2	 **3.12b**	**3.20ab** 78	6	 **3.12f**	**3.20af** 64
3	 **3.12c**	**3.20ac** 84	7	 **3.12g**	**3.20ag** 83
4	 **3.12d**	**3.20ad** 92			

Reaktionsbedingungen: Kalium-2-nitrobenzoat (1.2 mmol), Arylbromid (1.0 mmol), CuI (0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.05 mmol), $Pd(acac)_2$ (0.01 mmol), NMP (0.5 mL), Chinolin (0.5 mL), 190 °C, 50 W, 5 Min. a) isolierte Ausbeute.

Die Anwendungsbreite bezüglich der Carbonsäuren wurde durch die Kupplung einzelner Carboxylatsubstrate mit 4-Bromtoluol untersucht (Schema 47). Hier zeigte sich, dass die volle Bandbreite aromatischer Carbonsäuren, die schon zuvor mit dem Cu / Pd-Katalysatorsystem

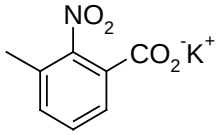
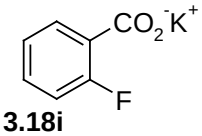
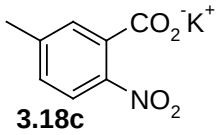
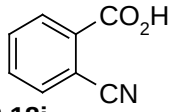
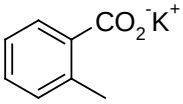
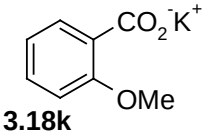
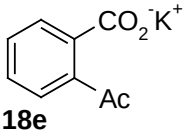
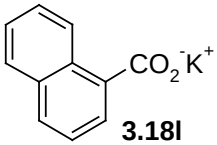
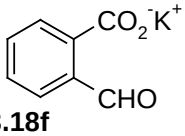
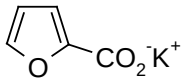
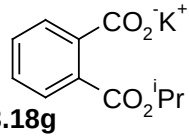
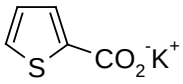
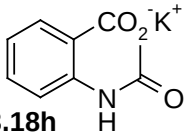
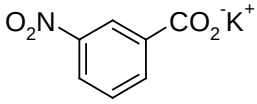
thermisch umgesetzt werden konnten, auch unter Mikrowellenbedingungen hervorragende Ergebnisse lieferten (Tabelle 10).



Schema 47. *Anwendungsbreite bezüglich unterschiedlicher Kaliumcarboxylate.*

Ortho-substituierte, aromatische Carbonsäuresalze sowie heterozyklische Carboxylate, z. B. 2-Thiophencarboxylat, konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden.

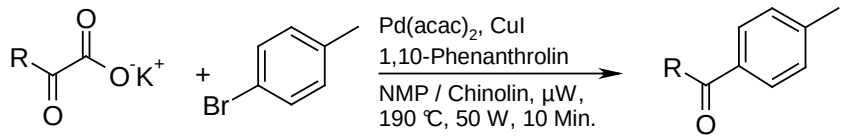
Tabelle 10. *Anwendungsbreite in Bezug auf die Arylcarboxylate.*

Eintrag	Carboxylat	Ausb. [%][a]	Eintrag	Carboxylat	Ausb. [%][a]
1	 **3.18b**	**3.20ba** 87	8	 **3.18i**	**3.20ia** 81
2	 **3.18c**	**3.20ca** 81	9[d]	 **3.18j**	**3.20ja** 67
3	 **3.18d**	**3.20da** 12[b]	10	 **3.18k**	**3.20ka** 0
4	 **3.18e**	**3.20ea** 38	11	 **3.18l**	**3.20la** 31
5	 **3.18f**	**3.20fa** 35	12	 **3.18m**	**3.20ma** 38
6[c]	 **3.18g**	**3.20ga** 54	13	 **3.18n**	**3.20na** 75
7	 **3.18h**	**3.20ha** 18[b]	14	 **3.18o**	**3.20oa** 5[b]

Reaktionsbedingungen: Kaliumcarboxylat (1.2 mmol), 4-Bromtoluol (1.0 mmol), CuI (0.10 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.17 mmol), $Pd(acac)_2$ (0.01 mmol), NMP (0.5 mL), Chinolin (0.5 mL), 190 °C, 50 W, 5 Min. a) isolierte Ausbeute; b) GC-Ausbeute; c) Cu_2O (0.10 mmol); d) abgewandelte Methode, siehe Experimentalteil.

Wie im thermischen Protokoll schon zu beobachten war, ist das Cu / Pd-Katalysatorsystem weniger gut für Umsetzungen elektronenreicher Carbonsäuren geeignet. Somit ist es auch nicht verwunderlich, dass in der Mikrowellen-unterstützten Reaktionsvariante elektronenreiche Carboxylate teilweise überhaupt nicht oder nur mit mäßigen Ausbeuten umgewandelt werden konnten (Eintrag 10). Für diese Art von Carbonsäuren wäre vielleicht das erst kürzlich entwickelte System aus Palladium und Silber günstiger.[91] Kalium-3-nitrobenzoat stellt, wie bereits in der thermischen Variante, aktuell die Leistungsgrenze des Mikrowellen-unterstützten Protokolls dar (Eintrag 14). Der aus Kupferiodid und 1,10-Phenathrolin bestehende Decarboxylierungskatalysator wird durch die Bildung der Halogenidsalze gehemmt. Dies wirkt sich besonders stark für *meta*- oder *para*-substituierte Carbonsäurederivate aus. Diese Limitierung könnte allerdings durch eine halogenid-freie Variante unter Verwendung von Triflaten oder Tosylaten als Kupplungspartner vermutlich überwunden werden.

Schema 48 zeigt exemplarisch an zwei Beispielen, dass das neue Mikrowellen-unterstützte Verfahren auch hervorragend für die Umsetzung von α-Oxocarboxylaten zu den entsprechenden Ketonen geeignet ist. Die Reaktionszeit kann mit Hilfe dieses Protokolls von 24 Stunden auf nur 10 Minuten effektiv verkürzt werden. Die erhaltenen Ausbeuten entsprechen weitestgehend denen, die zuvor in thermischen Reaktionen nach 16 Stunden erhalten wurden.



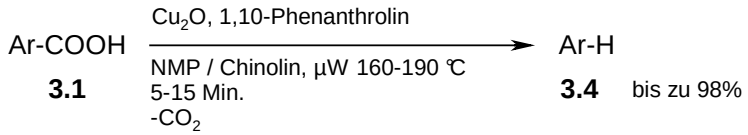
3.21a: R = Ph **3.19a** **3.22aa**: 83%
3.21b: R = PhMe **3.22ba**: 66%

Schema 48. *Decarboxylierende Kreuzkupplung von α-Oxocarboxylaten mit 4-Bromtoluol.*

3.4.5 Zusammenfassung

Ein einfach durchführbares Mikrowellen-unterstütztes Verfahren für decarboxylierende Kreuzkupplungen von Aryl- oder Acylcarboxylaten mit Arylbromiden wurde entwickelt.[92] Begünstigt durch das effiziente Erwärmen in der Mikrowelle und der Möglichkeit zur Verwendung von kleinen, druckfesten Reaktionsgefäßen erlaubt das neue Protokoll eine schnelle, praktikable Synthese einer breiten Vielfalt von Biarylen und Arylketonen. Sowohl elektronenreiche also auch elektronenarme Arylbromide können effektiv und in hohen Ausbeuten innerhalb von nur 5 Minuten umgesetzt werden. Dadurch ist das Protokoll besonders attraktiv für die Verwendung in der organischen Synthese oder für Parallelreaktionen beispielsweise in der Arzneimittelforschung.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen, wurde von Herrn Costa und Herr Khan ebenfalls ein Mikrowellen-unterstütztes Protokoll für Protodecarboxylierungen entwickelt.[93] Als Katalysator fungiert hier ein in situ erzeugter Komplex aus Kupfer(I)oxid (5 Mol-%) und 1,10-Phenanthrolin (10 Mol-%) in einem Gemisch aus NMP und Chinolin (Schema 49). Durch die Mikrowellenunterstützung können nun Protodecarboxylierungsreaktionen selbst von unreaktiven Carbonsäuren in nur 5-15 Minuten präparativ einfach und schnell durchgeführt werden.



Schema 49. *Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.*

3.5 Decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Kaliumcarboxylaten

Durch die stetigen Optimierungen in den vorangegangenen Kapiteln und die anderer Mitarbeiter konnte die decarboxylierende Kreuzkupplung auf ihrem Weg zur synthetischen Reife ein gutes Stück vorangebracht werden. Allerdings wurden bisher lediglich Arylbromide und –iodide als elektrophile Kupplungspartner erfolgreich unter katalytischen Bedingungen eingesetzt. Um nun die decarboxylierende Kreuzkupplung als vollwertige Alternative zu klassischen Kupplungsreaktionen zu etablieren, war es daher essentiell, neue Substratklassen, wie beispielsweise Arylchloride, -tosylate und -mesylate, als Kupplungspartner zu erschließen. Eine besonders interessante Klasse aus industrieller Sicht repräsentieren dabei die Arylchloride.

3.5.1 Hintergrund

Organische Chlor-Verbindungen stellen attraktive Quellen für Kohlenstoffelektrophile in C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen dar, besonders im Hinblick für Anwendungen im industriellen Maßstab. Sie sind in einer strukturellen Vielfalt leicht zugänglich, kostengünstig in der Herstellung und in einem großen Angebot kommerziell erhältlich.[94] Nachteilig ist jedoch ihre geringe Reaktivität als Kupplungspartner in Kreuzkupplungsreaktionen im Vergleich zu den entsprechenden Brom- oder Iodverbindungen. Diese Reaktionsträgheit beruht auf der hohen Stabilität der Chlor-Kohlenstoffbindung. In den letzten Jahren wuchs das Interesse an Katalysatorsystemen, die Kreuzkupplungen von Arylchloriden katalysieren.[95] Letztendlich beruhte der Fortschritt und der Erfolg auf diesem Gebiet zum Teil auf der Entwicklung sterisch anspruchsvoller, elektronenreicher Liganden, die die Fähigkeit der entsprechenden Palladiumkomplexe zur oxidativen Addition verbessern. Unter diesen Liganden befinden sich beispielsweise Phosphine des Buchwald-,[96] Fu-[97] oder Beller-Typs,[98] *N*-heterocyclische Carbene,[99] Phosphite,[98] Ferrocenylphosphine[100] bzw. Phosphinoxide,[101] oder Palladazyklen.[102]

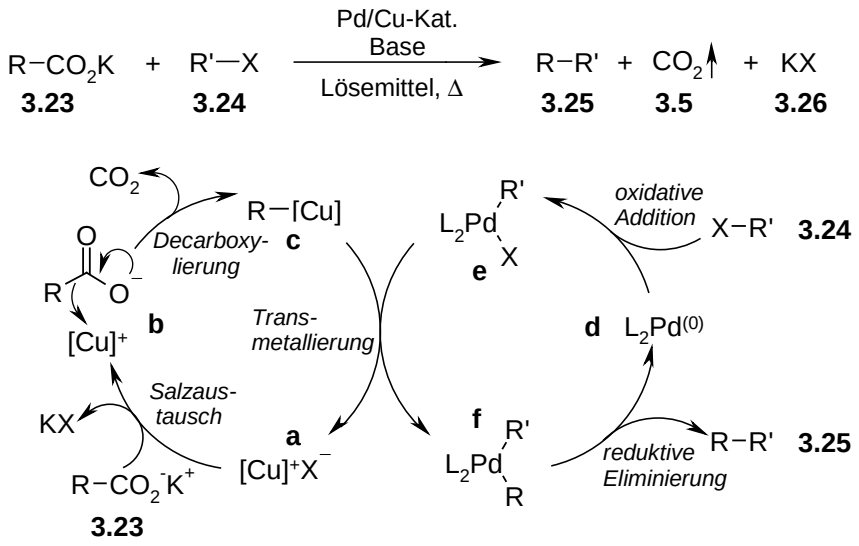
Ideal im Hinblick auf den Preis, die Gruppentoleranz sowie unter Berücksichtigung einzelner Umweltaspekte wäre nun für die industrielle Produktion ein Kreuzkupplungsverfahren, das die Vorteile preiswerter Carbonsäuren als Quelle für Kohlenstoffnucleophile mit leicht zugänglichen, kostengünstigen Arylchloriden als elektrophile Kupplungskomponente kombinieren würde.

3.5.2 Zielsetzung

Ziel war es, ein neues Katalysatorsystem zu entwickeln, mit dem nicht-aktivierte Arylchloride als Substrate für die Pd / Cu-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplungen zugänglich gemacht werden. Sollte dies gelingen, wäre ein weiterer entscheidender Fortschritt im Entwicklungsprozess der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf dem Weg zu einer synthetischen Alternative zu den traditionellen Umsetzungen erreicht. Darüber hinaus hätte der Einsatz von Arylchloriden im Vergleich zu Arylbromiden auch ökologische Vorteile. Arylchloride sind nicht nur in ihrer Herstellung umweltfreundlicher und preiswerter als ihre bromierten Gegenstücke, sonder liefern als Nebenprodukte in der decarboxylierenden Kreuzkupplung lediglich unbedenkliches, leichtes Kaliumchlorid (MW = 74.55 g / mol) anstelle von reizendem Kaliumbromid (MW = 119.00 g / mol).

3.5.3 Mechanistische Vorüberlegungen

Um eine gezielte Entwicklung des Katalysatorsystems zu ermöglichen, ist es sinnvoll, sich im Vorfeld den Katalysezyklus der Reaktion etwas genauer anzuschauen (Schema 50). Wie bereits besprochen (Kapitel 1.1.5), erfolgt der Ausstoß von CO_2 aus den Carbonsäuresalzen **3.23** in der Koordinationssphäre eines Kupfer / Phenanthrolin-Katalysators, wobei sich ein Organokupferintermediat **c** bildet, das direkt von einem Palladium-Cokatalysator mit einem Kohlenstoffelektrophil **3.24** verknüpft wird .



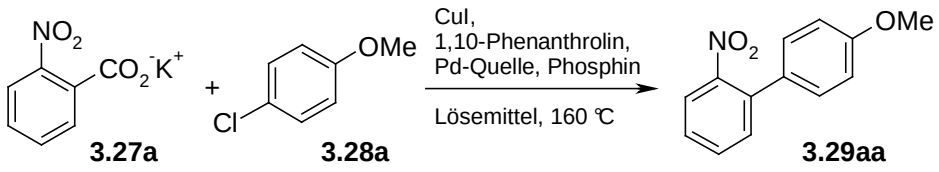
Schema 50. *Postulierter Mechanismus für die katalytische decarboxylierende Kreuzkupplung.*

Die Schwierigkeit des Systems besteht nur darin, beide Katalysezyklen so aufeinander abzustimmen, dass sie ungefähr gleich schnell verlaufen. Sollte der Decarboxylierungsschritt

schneller verlaufen, könnten Nebenprodukte in Folge von Protodecarboxylierungen (R-H) oder Homokupplungen (R-R) auftreten. Das Gleiche gilt für den palladiumkatalysierten Zyklus. Hier können ebenfalls Nebenreaktionen auftreten, beispielsweise Dehalogenierungen (R'-H) oder Homokupplungen (R'-R'). In früheren Reaktionen stellte sich der Decarboxylierungsschritt als geschwindigkeitsbestimmend für die Reaktion heraus. Dies war auf die eingeschränkte Affinität des Kupfers gegenüber einigen Carbonsäurederivaten zurückzuführen (Kapitel 3.2). Mittlerweile wurde dieser Schritt allerdings weitestgehend optimiert und somit ideal auf die Geschwindigkeit des Palladium-Zyklus abgestimmt. Als problematischer für den Erfolg der geplanten Reaktionsführung wird die oxidative Addition des trägen Arylchlorids an das Palladium eingestuft. Bei der Entwicklung eines Reaktionsprotokolls für die Umsetzung von organischen Chlor-Verbindungen sollte man daher zuerst die optimale Ligandenatmosphäre für den Katalysator ermitteln. Als günstig könnten sich z. B. elektronenreiche Phosphine erweisen, die die oxidative Addition erleichtern.

3.5.4 Entwicklung des Katalysatorsystems

Um ein leistungsfähiges Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung von Chloraromaten zu entwickeln, wurde die besonders anspruchsvolle Umsetzung des elektronenreichen und daher unreaktiven 4-Chloranisol mit Kalium-2-nitrobenzoat als Modellreaktion ausgewählt (Schema 51).



Schema 51. *Modellreaktion zur Entwicklung des Katalysatorsystems.*

Wie erwartet, zeigte das Katalysatorsystem der ersten Generation, bestehend aus Kupfer(I)iodid, 1,10-Phenanthrolin und Palladium(II)acetylacetonat, das in vorangegangenen Umsetzungen mit Arylbromiden überaus gute Ausbeuten erzielte, keinerlei Aktivität in Gegenwart von 4-Chloranisol (Tabelle 11, Eintrag 1).

Im nächsten Schritt wurde versucht, eine optimale Ligandenatmosphäre für das Palladium zu schaffen. Ziel war es, die Aktivität des Palladiums so zu erhöhen, dass es mit reaktionsträgen Arylchloriden eine oxidative Addition eingehen kann. Eine vielversprechende Strategie zur

Steigerung der Katalysatoraktivität schien die Zugabe von sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Phosphinen zu sein, die die Elektronendichte am Palladium erhöhen und somit die Insertion in die stabile Kohlenstoff-Chlor-Bindung erleichtern. Leider konnte kein einheitlicher Trend bei der Variation der Phosphin-Liganden festgestellt werden (Einträge 2-14). Dies kann auf mehreren Ursachen beruhen: Einerseits können manche Liganden eine verminderte Stabilität bei 160 °C aufweisen, andererseits können Phosphine, besonders elektronenreiche, mit dem Kupfer-Cokatalysator in Wechselwirkung treten und so den Decarboxylierungsschritt hemmen. Daher war es bei den Ergebnissen äußerst schwierig abzuschätzen, ob der Phosphin-Ligand das Palladium nicht ausreichend aktiviert, ob der Ligand mit dem Kupfer interagiert oder ob eine unzureichende Thermostabilität für die geringen Umsätze verantwortlich war.

Triarylphosphine und lineare Trialkylphosphine waren fast wirkungslos, mäßig elektronenreiches, sterisch anspruchsvolles Triisopropylphosphin erzielte eine höhere Ausbeute, während Tricyclohexylphosphin sowie das äußerst sperrige Tri-*tert*-butylphosphin erneut geringere katalytische Aktivitäten zeigten. Außergewöhnlich hohe Ausbeuten von 60 % wurden mit dem sperrigen, monodentaten Liganden Di(*tert*-butyl)biphenylphosphin (JohnPhos) erhalten (Eintrag 14). Einige strukturell ähnliche Biphenylphosphine waren wiederum nahezu unwirksam (Einträge 12, 13).

Tabelle 11. *Entwicklung des Katalysatorsystems.*

Eintrag	**Cu-Quelle**	**Pd-Quelle**	**Phosphin**	**Lsm.**	**Ausb. 3.29aa [%][a]**
1	CuI	$Pd(acac)_2$	-	NMP	0
2	CuI	$Pd(acac)_2$	$P(Ph)_3$	NMP	0
3	"	"	BINAP	"	13
4	"	"	$P(1\text{-Napht})_3$	"	9
5	"	"	$P(i\text{Pr})(Ph)_2$	"	5
6	"	"	$P(n\text{Bu})_3$	"	4
7	"	"	$P(n\text{Oct})_3$	"	10
8	"	"	$P(i\text{Pr})_3$	"	39
9	"	"	$P(Cy)_3$	"	4
10	"	"	$PCyp_3$	"	30
11	"	"	$P(t\text{Bu})_3$	"	21

Eintrag	Cu-Quelle	Pd-Quelle	Phosphin	Lsm.	Ausb. 3.29aa [%][a]
12	CuI	$Pd(acac)_2$	(*o*-biphenyl)$P(Cy)_2$	"	6
13	"	"	DavePhos	"	7
14	"	"	JohnPhos	"	60
15	Cu_2O	"	"	"	38
16[b]	CuI	"	"	NMP/Chin.	48
17	"	$Pd(dba)_2$	"	NMP	17
18	"	$Pd(OAc)_2$	"	"	35
19	"	$PdCl_2$	"	"	50
20	"	$Pd(F_6\text{-acac})_2$	"	"	53
21	"	$PdBr_2$	"	"	62
22	"	PdI_2	"	"	65

Reaktionsbedingungen: Cu-Quelle (0.02 mmol), Pd-Quelle (0.02 mmol), Ligand (0.02 mmol, 0.01 mmol für zweizähnige Liganden), 1,10-Phenanthrolin (0.02 mmol), NMP (1.5 mL), 160 °C, 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden mittels GC-Analyse ermittelt mit *n*-Tetradecan als internem Standard; b) NMP/Chin. = Mischung aus NMP und Chinolin im Verhältnis 3:1.

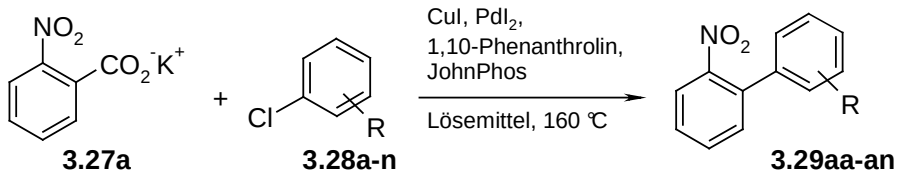
JohnPhos zeigte die besten Leistungen in der Reaktion und konnte somit als optimaler Ligand für diese Umsetzung identifiziert werden. JohnPhos scheint durch seine Alkylgruppen am Phosphoratom die Elektronendichte am Palladium ausreichend zu erhöhen und so die oxidative Addition wirkungsvoll zu erleichtern. Neuere Untersuchungen zu dieser Ligandenklasse ergaben ebenfalls, dass der untere Arylring der Biphenyleinheit eine stabilisierende Palladium-Aren-Wechselwirkung ermöglicht und eine Oxidation des Katalysators durch Sauerstoff erschwert wird.[103]

In der nachfolgenden Testreihe zur Variation der Kupfer und der Palladiumquelle wurde festgestellt, dass die Gegenwart eines Halogenids die Reaktion positiv beeinflusst (Einträge 15, 21, 22). Palladiumsalze und Kupfersalze, die ein Halogenid als Gegenion besitzen, erzielten durchschnittlich höhere Ausbeuten als andere Präkatalysatoren. Dieser Effekt wurde bereits früher in anderen Reaktionen beobachtet.[104] Als bestes Katalysatorsystem für die Umsetzung der Arylchloride erwies sich eine Kombination der Präkatalysatoren Kupfer(I)iodid, Palladium(II)iodid mit den Liganden 1,10-Phenanthrolin und JohnPhos in NMP. Die Lösungsmittelkombination aus NMP und Chinolin ist unter diesen

Reaktionsbedingungen dem reinem NMP unterlegen (Eintrag 16). Bei einer geringen Katalysatormenge von jeweils nur 2 Mol-% wird die Kreuzkupplung des elektronenreichen 4-Chloranisols mit dem Kalium-2-nitrobenzoat in guten Ausbeuten vermittelt.

3.5.5 Anwendungsbreite des neuen Reaktionsprotokolls

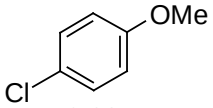
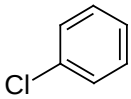
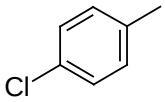
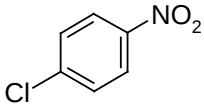
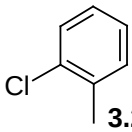
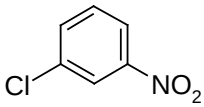
Mit diesem optimierten Katalysatorsystem, das in der Lage war, selbst notorisch unreaktives 4-Chloranisol zur Anwendung zu bringen, wurde nun die Anwendungsbreite bezüglich weiterer Chloraromaten untersucht (Schema 52).

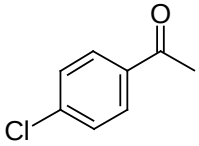
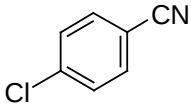
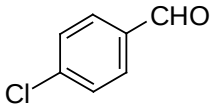
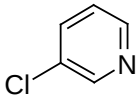
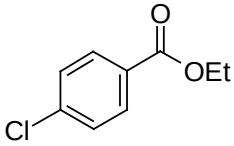
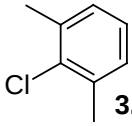
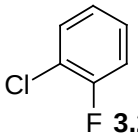
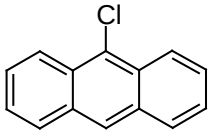


Schema 52. *Anwendungsbreite bezüglich der Chloraromaten.*

Tabelle 12 zeigt, dass sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylchloride in guten Ausbeuten umgesetzt werden konnten (Einträge 1-11). Dabei wurden gängige funktionelle Gruppen, wie Ester-, Ether-, Cyano und Formylreste, ohne Probleme toleriert. Die Synthese von Verbindung **3.29al** aus 3-Chlorpyridin zeigt darüber hinaus, dass die Reaktion auch auf basische stickstoffhaltige Heterozyklen übertragbar ist. Allerdings stößt das System bei der Umsetzung extrem sterisch anspruchsvoller Arylchloride, wie beispielsweise dem 2,6-Dimethylchlorbenzol (**3.28m**), an seine Grenzen. Hier konnten nur Ausbeuten unter 10 % detektiert werden (Eintrag 13).

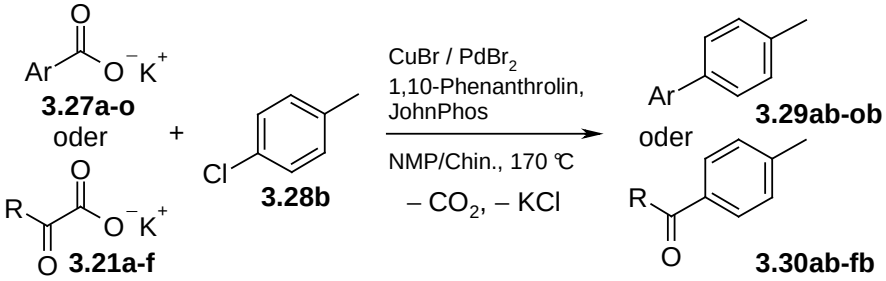
Tabelle 12. *Anwendungsbreite im Hinblick auf die Arylchloride.*

Eintrag	Aryl	Ausb. [%][a]	Eintrag	Aryl	Ausb. [%][a]
1	 **3.28a**	**3.29aa** 61	4[b,c]	 **3.28d**	**3.29ad** 88
2	 **3.28b**	**3.29ab** 71	5[b,c]	 **3.28e**	**3.29ae** 71
3	 **3.28c**	**3.29ac** 66	6[b]	 **3.28f**	**3.29af** 75

Eintrag	Aryl	Ausb. [%][a]	Eintrag	Aryl	Ausb. [%][a]
7[b,c]	 **3.28g**	**3.29ag** 55	11[b]	 **3.28k**	**3.29ak** 83
8[b,c]	 **3.28h**	**3.29ah** 68	12[b]	 **3.28l**	**3.29al** 75
9	 **3.28i**	**3.29ai** 66	13[d]	 **3.28m**	**3.29am** 8
10	 **3.28j**	**3.29aj** 81	14[d]	 **3.28n**	**3.29an** 13

Reaktionsbedingungen: Kalium-2-nitrobenzoat (1.5 mmol), Arylchlorid (1.0 mmol), CuI (0.02 mmol), PdI_2 (0.02 mmol), JohnPhos (0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.02 mmol), NMP (1.5 mL), 160 °C, 24 Stunden. a) isolierte Ausbeute; b) Lösungsmittelgemisch: NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL); c) $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol); d) GC-Ausbeute.

Die Anwendungsmöglichkeit des neuen Verfahrens zur Kupplung verschiedener Carboxylate wurde mit 4-Chlortoluol (**3.28b**) als Kupplungspartner untersucht (Schema 53).



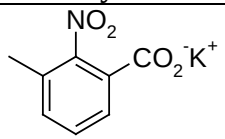
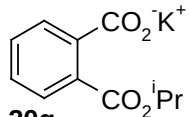
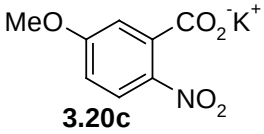
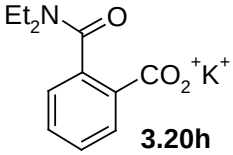
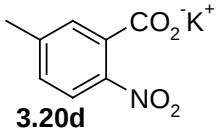
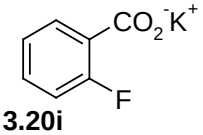
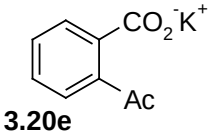
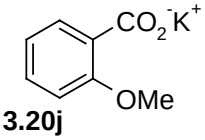
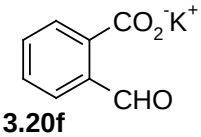
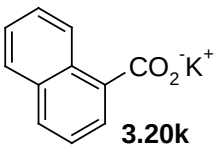
Schema 53. *Die Biaryl- und Ketonsynthese mit verschiedenen Carboxylaten.*

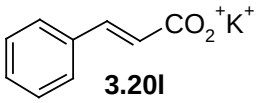
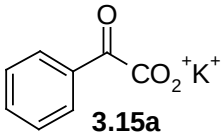
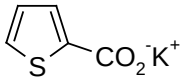
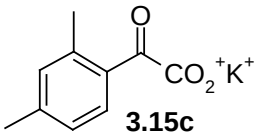
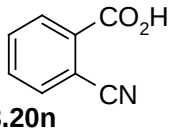
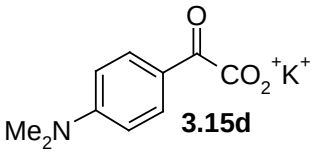
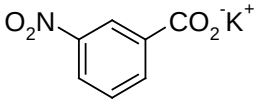
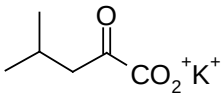
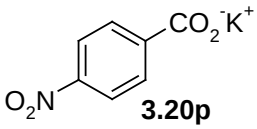
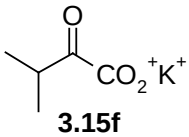
Dabei stellte sich heraus, dass sich das neue Katalysatorsystem im Allgemeinen für die Kreuzkupplung aller aromatischen Carboxylate, die gegenwärtig mit dem Kupfer / 1,10-Phenanthrolin-System decarboxylierbar sind, eignet (Tabelle 13). Neben verschiedenen Kalium-2-nitrobenzoaten wurden weitere *ortho*-substituierte aromatische Carboxylate sowie heterozyklische Derivate, wie z. B. das 2-Thiophencarboxylat (Eintrag 12) und das Kaliumsalz der Zimtsäure (Eintrag 11), erfolgreich mit 4-Chlortoluol (**3.21b**) zur Anwendung

gebracht. Erfreulicherweise konnten die erhaltenen Ausbeuten sogar jene, die für die Kupplung der entsprechenden Arylbromide zuvor beobachtet wurden, meist übertreffen. Allerdings zeigte das System die bereits bekannten Limitierungen bezüglich *meta*- und *para*-substituierter Carboxylate (Einträge 14, 15). Auch hier wirken sich die gebildeten Chloride nachteilig auf den Decarboxylierungsschritt aus, wodurch die Kupplungsreaktion insgesamt zum Stillstand kommt. Besser geeignet für diese Carboxylate wären, wie bereits erwähnt, Umsetzungen unter Halogenid-freien Reaktionsbedingungen.

Als ein weiteres Plus dieses Reaktionsprotokolls stellte sich heraus, dass das Verfahren ohne weitere Anpassung auf die decarboxylierende Ketonsynthese übertragen werden konnte (Schema 53, unten). Bei diesem Reaktionstyp werden aus α-Oxocarboxylaten durch Decarboxylierung an einem Kupferkatalysator Acylnucleophile erzeugt, die unmittelbar nach ihrer Generierung von einem Palladium-Cokatalysator mit einem Arylhalogenid gekuppelt werden.[122] Die ausgewählten Beispiele in Tabelle 13 (Einträge 16-20) veranschaulichen, dass die ursprünglich in der Ketonsynthese eingesetzten Arylbromide unter Verwendung des neuen Katalysatorsystems durch Arylchloride ersetzt werden können, ohne dass dabei erkennbare Ausbeuteverluste auftreten.

Tabelle 13. *Substratbreite in Bezug auf verschiedene Carboxylate.*

Eintrag	Carboxylat	Ausb. [%][a]	Eintrag	Carboxylat	Ausb. [%][a]
1	 **3.20b**	**3.29bb** 80*	6[d]	 **3.20g**	**3.29gb** 65*
2	 **3.20c**	**3.29cb** 76	7	 **3.20h**	**3.29hb** 40
3[b]	 **3.20d**	**3.29db** 75*	8[b]	 **3.20i**	**3.29ib** 82
4[c]	 **3.20e**	**3.29eb** 90	9	 **3.20j**	**3.29jb** 65
5	 **3.20f**	**3.29fb** 70	10	 **3.20k**	**3.29kb** 53

Eintrag	Carboxylat	Ausb. [%][a]	Eintrag	Carboxylat	Ausb. [%][a]
11[b]	 **3.20l**	**3.29lb** 82	16[d]	 **3.15a**	**3.30ab** 58
12[b]	 **3.20m**	**3.29mb** 65	17d	 **3.15c**	**3.30cb** 28
13[d]	 **3.20n**	**3.29nb** 47	18[d]	 **3.15d**	**3.30db** 66
14[d]	 **3.20o**	**3.29ob** 13	19[d]	 **3.15e**	**3.30eb** 73
15	 **3.20p**	**3.29ob** Spuren	20[d]	 **3.15f**	**3.30fb** 73

*Reaktions*bedingungen: Kaliumcarboxylat (1.5 mmol), 4-Chlortoluol (1.0 mmol), CuBr (0.1 mmol), $PdBr_2$ (0.02 mmol), JohnPhos (0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.1 mmol), NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL), 170 °C, 24 Stunden. *) Reaktion wurde von Herrn Knauber durchgeführt; a) isolierte Ausbeute; b) CuF_2 (0.1 mmol); c) $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol); d) modifizierte Methode, siehe Experimentalteil.

3.5.6 Zusammenfassung

Ziel war es, ein neues Protokoll für den Einsatz von unreaktiven Arylchloriden in decarboxylierenden Kreuzkupplungen zu entwickeln. Da Arylchloride aufgrund ihrer stabilen Kohlenstoff-Chlor-Bindung nur schwer in Kupplungsreaktionen funktionalisierbar sind, musste ein Palladiumkatalysator entwickelt werden, der ausreichend hoch aktiviert ist, um mit nichtaktivierten Arylchloriden eine oxidative Additon einzugehen.

Das Katalysatorsystem der ersten Generation, das erfolgreich eine Vielzahl an Arylbromiden mit unterschiedlichen Carboxylaten umsetzten konnte, blieb allerdings für Arylchloride wirkungslos. Eine vielversprechende Strategie zur Erleichterung der oxidativen Addition schien die Steigerung der Elektronendichte am Palladiumzentrum zu sein. Dies sollte durch den Einsatz von sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Phosphinliganden realisisert werden. In der Versuchsreihe mit unterschiedlich stark sterisch anspruchsvollen Phosphinliganden konnte jedoch kein einheitlicher Trend in den Ergebnissen festgestellt werden. Mit vielen der getesteten Phosphine konnten nur geringe oder gar keine Ausbeuten

erzielt werden. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass vermutlich manche Phosphine den Palladiumkatalysator nicht ausreichend aktivieren, bei 160 °C nicht mehr stabil sind oder den Decarboxylierungsschritt durch unerwünschte Koordination an den Kupferkatalysator hemmen. Auf Grund seiner vielseitigen möglichen Wirkmechanismen war die exakte Rolle des Phosphins in der Reaktion nur schwer abschätzbar und eine Interpretation der erhaltenen Ergebnisse schwierig.

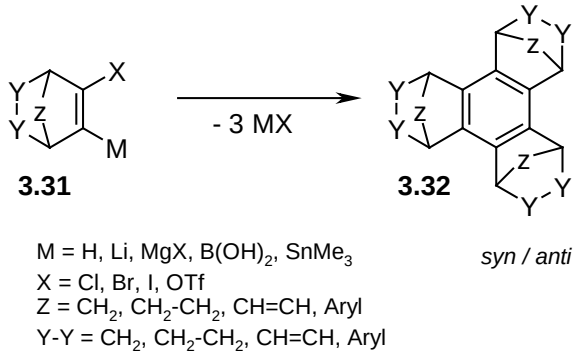
Di(*tert*-butyl)biphenylphosphin (JohnPhos) wurde schließlich als idealer Ligand für die Umsetzung der Arylchloride identifiziert. Mit einem in situ erzeugten Katalysatorsystem aus Kupfer(I)iodid, Palladium(II)iodid, 1,10-Phenanthrolin und JohnPhos als Ligand konnte das elektronenreiche und somit äußerst unreaktive 4-Chloranisol mit Kalium-2-nitrobenzoat in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Die Anwendungsbreite des neuen Reaktionsprotokolls ist hinsichtlich der Arylchloride kaum eingeschränkt, darüber hinaus wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert. Lediglich sterisch sehr anspruchsvolle Arylchloride stellen die Limitierung des Verfahrens dar. Alle Carboxylate, die gegenwärtig mit einem Kupfer / 1,10-Phenanthrolin-System decarboxylierbar sind, konnten erfolgreich mit dem neuen Protokoll mit Arylchloriden gekuppelt werden. Erfreulicherweise konnte das neue Verfahren ohne große Änderungen auch auf die decarboxylierende Ketonsynthese übertragen werden.

Durch die Erschließung der Arylchloride und die von Frau Rodríguez, Herrn Linder und Herrn Lange entwickelten Protokolle zum Einsatz von Aryltriflaten[105] und -tosylaten[106] wurde ein weiterer Schritt zur Etablierung der decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion als attraktive Alternative für traditionelle Kreuzkupplungsreaktionen verwirklicht.

3.6 Übertragung des Konzepts der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf Cyclotrimerisierungsreaktionen

3.6.1 Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten stieg das Interesse der Forschungsgemeinde an der Herstellung von gespannten aromatischen Ringsystemen. Meist erfolgt deren Synthese durch Cyclotrimerisierungsreaktionen dreier Bicycloalken-Einheiten (Schema 54).[107] Einen besonderen Status erhalten diese Verbindungen, da sie in vielen unterschiedlichen Forschungsbereichen der Chemie eingesetzt werden können. Verbindungen dieser Art werden beispielsweise als Vorstufen für Fulleren-Fragmente,[108] als Strukturgerüst in der Supramolekularen Chemie,[109] als Ausgangsverbindungen für die Synthese von Trindan-ähnlichen Strukturen,[110] als Kernverbindungen für Dendrimere und diskotische Flüssigkristalle[111] sowie als Basisstrukturen zur Erforschung des Mill-Nixon-Effekts verwendet.[112]



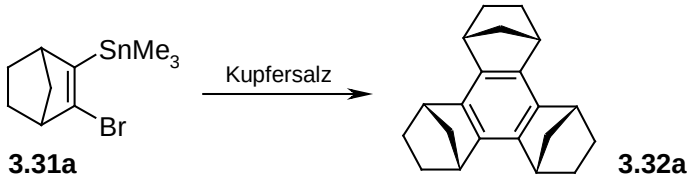
Schema 54. *Synthese von Benzocyclotrimeren durch eine Cyclotrimerisierungsreaktion.*

Der Hauptanwendungsbereich dieser Verbindungen liegt allerdings neben der Synthese von Fullerenen auf dem Forschungsgebiet der Supramolekularen Chemie zur molekularen Erkennung von Gasen. Dabei versucht man zu verstehen, wie Gase mit biologischen Molekülen wechselwirken und versucht Einzelheiten zum Mechanismus ihrer physiologischen Aktivität in Erfahrung zu bringen. Das Ziel dabei ist es letztendlich, Gase in synthetisch nützliche Reagenzien umzuwandeln.[113]

Durch die stetige Optimierung der Reaktionsbedingungen und den Einsatz unterschiedlicher Reagenzien können mittlerweile dreifach anellierte Benzol-Verbindungen vom Typ **3.32** in guten Ausbeuten und guten *syn* / *anti*-Diastereoselektivitäten erhalten werden. *Syn*-

Verbindungen eignen sich dabei besonders als supramolekulare Wirts-Strukturen. Ihre hervorragenden Komplexierungseigenschaften verdanken diese Verbindungen vor allem den speziellen elektronischen Merkmalen der beiden starren kelchförmigen Taschen des Moleküls. Durch die Funktionalisierung dieser Taschen können selektive Rezeptoren gebildet werden.

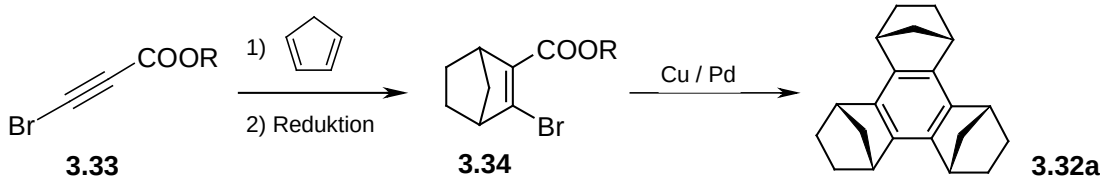
Traditionell wurden dreifach anellierte Benzole (**3.32**) aus polyzyklischen Verbindungen auf zwei Arten hergestellt: entweder aus Chloralkenen mit einer starken Base[114] oder aus Dibromalkenen durch einen Halogen-Metall-Austausch.[115] Beide Reaktionsvarianten lieferten meist nur Ausbeuten um die 10 %. Man erhielt ein *syn* / *anti*-Isomerengemisch und es entstanden erhebliche Mengen an unerwünschten Polymeren. Auch die seit den frühen fünfziger Jahren bekannten nickelkatalysierten Cyclisierungen von Acetylenen führen häufig zu unvorhersehbaren Resultaten.[116] Die schlechten Ausbeuten der traditionellen Reaktionsprotokolle beeinträchtigen den Wert dieser Verbindungen als Vorstufen für Fulleren-Fragmente oder als Leitstrukturen zur Untersuchung der Molekularen Erkennung immens. Erst durch die Entwicklung einer Kupfer-vermittelten Cyclotrimerisierung von Brom(trimethylstannyl)derivaten **3.31a** wurde dieses Problem überwunden. Das neue Reaktionsverfahren erzielte hohe Selektivitäten für das *syn*-Produkt **3.32a** in guten, reproduzierbaren Ausbeuten unter sehr milden Reaktionsbedingungen (Schema 55).[116a,117]



Schema 55. *Cyclotrimerisierungen von Brom(stannyl)alkenen zu dreifach anellierten Benzolen.*

Obwohl das Kupfer-vermittelte Verfahren das *syn*-Produkt in guten Ausbeuten und Selektivitäten liefert, muss man den Einsatz der Organozinnverbindungen als Startmaterialien bezüglich der praktischen Durchführung der Reaktion kritisch betrachten. Die Synthese der verwendeten Stannane ist aufwendig, zeitraubend und nicht sehr umweltschonend: Zuerst erfolg eine Diels-Alder-Addition des Cyclopentadiens mit dem entsprechenden Alken. Im Anschluss daran wird mit molekularem Brom bromiert und mit Kalium-*tert*-butanolat dehydrohalogeniert. Die Stannylierung erfolgt mit Lithiumdiisopropylamid und Trimethylzinnchlorid bei –78 °C. Insgesamt sind somit vier aufwendige Reaktionsschritte notwendig, um das Ausgangssubstrat darzustellen. Da Organozinnverbindungen meist instabil

und toxisch sind, wäre ein alternativer Syntheseweg ausgehend von weniger gesundheitsgefährdenden, stabileren und einfacher zugänglicheren Substraten erstrebenswert. Solche Substrate könnten zum Beispiel die zu den Organozinnverbindungen korrespondierenden Carbonsäuren **3.34** darstellen. Ausgehend von einer Diels-Alder-Addition des Alkins mit Cyclopentadien mit anschließender Reduktion der Doppelbindung könnten die Carbonsäuren in nur zwei Reaktionsschritten synthetisiert werden. Die so gebildeten Carbonsäurederivate könnten nun entsprechend dem Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu den gewünschten Trimeren umgewandelt werden (Schema 56).



Schema 56. *Cyclotrimierisierung von Carbonsäuren zu dreifach anellierten Benzolen.*

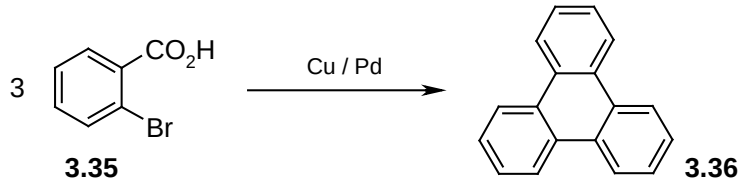
3.6.2 Zielsetzung

Ziel der Arbeit war es, in einem Kooperationsprojekt mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ottorino De Lucchi an der Ca'Foscari Universität Venedig zu erforschen, ob das Konzept der Kupfer / Palladium-vermittelten decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion auf Cyclotrimerisierungsreaktionen übertragbar ist. Sollte dieses Vorhaben gelingen, würde so ein neuer, kostengünstiger, einfach durchführbarer Zugang für die Synthese von gespannten aromatischen Ringsystemen geschaffen werden, wodurch diese Verbindungen breitere Anwendung im Bereich der Supramolekularen Chemie zur molekularen Erkennung von Gasen finden könnte.

3.6.3 Entwicklung des Reaktionsprotokolls

<u>2-Brombenzoesäure als Testsubstrat</u>

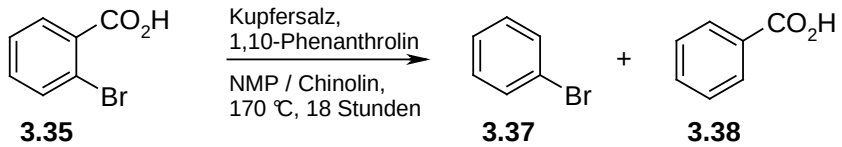
Bevor die Durchführbarkeit einer Cyclotrimerisierung von bicyclischen Carbonsäuren untersucht wurde, wurde zunächst die Anwendbarkeit des Konzepts für die einstufige Cyclotrimerisierungsreaktion der aromatischen 2-Brombenzosäure (**3.35**) überprüft (Schema 57).



Schema 57. *Cyclotrimerisierung von 2-Brombenzoesäure.*

2-Brombenzoesäure wurde als Modelsubstrat gewählt, da decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen von *ortho*-substituierten Carbonsäuren zur Biarylsynthese bestens untersucht wurden und da die Säure aufgrund ihrer beiden funktionellen Gruppen sowohl als nucleophiler als auch als elektrophiler Kupplungspartner in der Reaktion dienen kann. Sollte diese Umsetzung gelingen, könnte ebenfalls ein neues Verfahren zur Herstellung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoff-Verbindungen (polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs) realisiert werden. PAHs fanden in letzter Zeit ein gesteigertes Interesse im Arbeitsgebiet der organischen Elektronik zur Herstellung von lichtemittierenden Dioden, Feldeffekttransistoren oder Solarzellen.[118] Diese Beispiele geben allerdings nur einen kleinen Einblick in die Verwendung und die Bedeutung der PAHs in der Industrie, ihr tatsächliches Anwendungspotential ist bedeutend größer.[119]

Zunächst wurde das Decarboxylierungsverhalten der 2-Brombenzoesäure untersucht, um somit Aussagen bezüglich der Realisierbarkeit über einen späteren erfolgreichen Einsatz in der Kupplungsreaktion treffen zu können. Als Startpunkt wurden die Reaktionsbedingungen aus früheren Decarboxylierungsreaktionen gewählt. Die Eignung der zur Verfügung stehenden verschiedenen Kupfersalze wurde mit dem Standard-Liganden, 1,10-Phenanthrolin, in einem NMP / Chinolin-Lösungsmittelgemisch getestet (Schema 58).



Schema 58. *Decarboxylierungsexperimente mit der 2-Brombenzoesäure.*

Allerdings zeigten die Ergebnisse aus Tabelle 14 sehr schnell, dass eine Decarboxylierung mit diesem Testsubstrat äußerst schwierig ist. Man erhielt nur Ausbeuten kleiner als 10 % für das gewünschte Decarboxylierungsprodukt **3.37** (Einträge 1-11). Daneben wurden noch kleinere Mengen an Benzoesäure (**3.38**) im Gaschromatogramm als Nebenprodukt festgestellt. Auch die Steigerung der eingesetzten Kupfermenge konnte keine Verbesserung der Ergebnisse

erzielen (Eintrag 5). Wie bereits in vorhergehenden Untersuchungen festgestellt wurde, scheint auch hier die Affinität des Kupfers gegenüber Bromiden größer zu sein als gegenüber der Carboxylat-Gruppe der Carbonsäure, wodurch eine Decarboxylierungsreaktion verhindert wird. Es wird vermutet, dass die restliche Menge der 2-Brombenzoesäure als Kupferkomplex in der wässrigen Phase nach der Aufarbeitung verbleibt, da diese eine grünlich-bläuliche Färbung annahm.

Tabelle 14. *Decarboxylierungsreaktion der 2-Brombenzoesäure.*

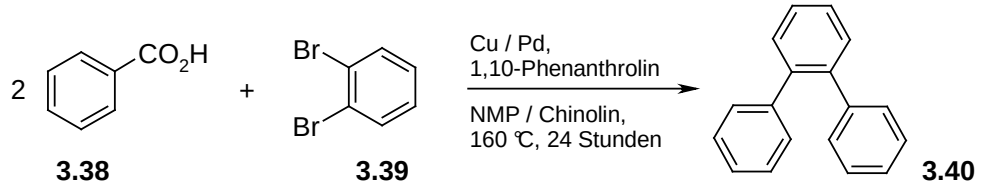
Eintrag	**Cu-Quelle (mmol)**	**Phen. (mmol)**	**Ausb. 3.37 [%][a]**	**Ausb. 3.38 [%][a]**
1	CuO (0.15)	0.15	0	0
2	" (0.30)	0.30	2	7
3	" (0.50)	0.50	6	4
4[b]	" (0.50)	"	2	9
5	" (1.00)	1.00	8	8
6	$CuCO_3$ (0.15)	0.15	0	6
7	" (0.50)	0.50	0	0
8	Cu_2O (0.15)	0.30	0	0
9	Cu_2O (0.30)	"	1	7
10	CuI (0.30)	"	0	7
11	CuF_2 (0.50)	0.30	9	30

Reaktionsbedingungen: 2-Brombenzoesäure (1.0 mmol), Kupfersalz, K_2CO_3 (mmol, entsprechend der eingesetzten Kupfermenge), Chinolin (0.5 mL), NMP (1.5 mL), 170 °C, 18 Stunden. a) Ausbeuten wurden mittels GC-Analyse ermittelt mit *n*-Dodecan als internem Standard; b) Kalium-2-brombenzoat (1.0 mmol).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine geplante Cyclotrimerisierung mit diesem Testsubstrat unter den klassischen Reaktionsbedingungen in einem Reaktionsschritt wahrscheinlich nicht realisierbar ist. Dies wurde wiederum durch einige Stichversuche zur Cyclotrimerisierung bestätigt. In den durchgeführten Experimenten konnte lediglich die Benzoesäure als Nebenprodukt erhalten werden. Triphenylen, Terphenyl oder Biphenyl, das nach einer einfachen Kupplung entstehen könnte, wurde nicht detektiert.

Benzoesäure als Testsubstrat

Da der ursprüngliche Plan, ein Reaktionsprotokoll für die Cyclotrimerisierung von 2-Brombenzoesäure zu erstellen, gescheitert war, wurde nun nach anderen Ausgangssubstraten für diese Reaktion gesucht. Eines dieser Alternativsubstrate stellte die Benzoesäure dar. Geplant war, durch die Umsetzung der Benzoesäure mit 1,2-Dibrombenzol die gewünschte Terphenyl-Verbindung **3.40** zu synthetisieren (Schema 59).

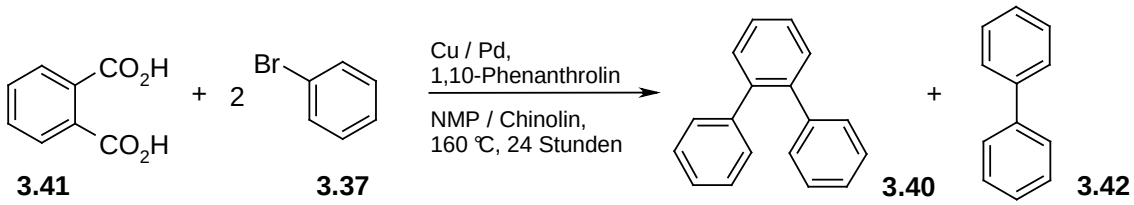


Schema 59. *Kreuzkupplung der Benzoesäure mit 1,2-Dibrombenzol.*

Zunächst wurde wiederum versucht, einen geeigneten Katalysator für die Decarboxylierung der Benzoesäure zu entwickeln. Dazu wurde erneut der Decarboxylierungsschritt getrennt vom Kupplungsschritt untersucht. Allerdings konnte unter der sehr begrenzten Auswahl zur Verfügung stehender Kupfersalze sowie vorhandener Stickstoff-Liganden kein System gefunden werden, dass eine ausreichenden Decarboxylierungsaktivität gegenüber der Benzoesäure aufwies. Dennoch wurden diverse Kreuzkupplungsversuche der Benzoesäure mit 1,2-Dibrombenzol durchgeführt. Als Palladium-Präkatalysatoren dienten 0.03 mmol Palladium(II)acetylacetonat sowie Palladium(II)bromid in Kombination mit 0.03 mmol Triphenylphosphin. Die gewünschte Verbindung **3.40** konnte leider nicht erhalten werden, jedoch konnte zum ersten Mal eine kleine Menge (1 %) an Biphenyl, resultierend aus einer einfachen Kupplungsreaktion, im Gaschromatogramm ermittelt werden. Darüber hinaus konnten nur die Ausgangssubstanzen **3.38** und **3.38** unverändert im Spektrum identifiziert werden.

ortho-Phthalsäure als Testsubstrat

Im nächsten Schritt zur Entwicklung eines Cyclotrimerisierungsprotokolls wurde die Kreuzkupplung der *ortho*-Phthalsäure **3.41** mit Brombenzol **3.37** untersucht (Schema 60).

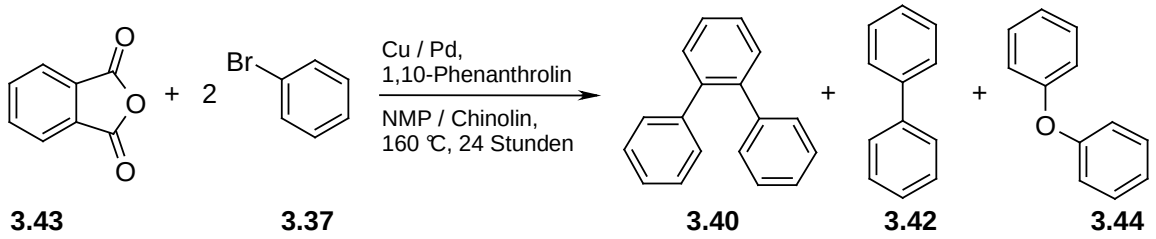


Schema 60. *Kreuzkupplungsreaktion der ortho-Phthalsäure.*

Als Reaktionsbedingungen wurden die gleichen Parameter wie in den vorangegangenen Testreaktionen ausgewählt. Durch den Einsatz von 0.3 mmol Kupfer(I)oxid, 0.3 mmol 1,10-Phenanthrolin, 2 Mol-% Palladium(II)acetylacetonat und 2 Mol-% Triphenylphosphin konnte erstmals das gewünschte Trimer **3.40** in kleinen Mengen (1 % Ausbeute) erhalten werden. Daneben entstanden 16 % Biphenyl **3.42**. Ob das Biphenyl in Folge einer Kreuzkupplung oder einer Homokupplung von **3.37** entstand, konnte zu diesem Zeitpunkt noch nicht geklärt werden. Eine Optimierung dieses Systems konnte aufgrund einer fehlenden Auswahl an Präkatalysatoren sowie geeigneter Liganden in dem begrenzten Projektzeitraum leider nicht verwirklicht werden.

Reaktionen mit Phthalsäureanhydrid

Ein weiteres denkbares Substrat zur Verwirklichung einer einstufigen Cyclotrimerisierung stellt Phthalsäureanhydrid dar. Sollte die geplante Umsetzung gelingen, würde ein äußerst attraktiver Zugang für Trimere geschaffen werden, da Phthalsäureanhydrid leicht zugänglich, stabil und überaus preiswert ist. Zur Untersuchung der Kupplungsreaktion wurden zunächst die Standardreaktionsbedingungen gewählt (Schema 61).



Schema 61. *Umsetzung von Phthalsäureanhydrid.*

Dabei zeigte sich, wie bereits in vorangegangenen Experimenten, dass Kupfer(I)oxid anscheinend eine höhere Decarboxylierungsaktivität in Kombination mit 1,10-Phenanthrolin aufweist als Kupfer(II)oxid: Hinweise dafür liefert eine höhere Ausbeute von Verbindung **3.42** (Tabelle 15, Einträge 1, 2). Der Gehalt an gebildetem Benzol konnte leider aus technischen Gründen nicht bestimmt werden, da dessen Peak zusammen bzw. unter den Lösemittelpeaks im Gaschromatogramm lag. Anzumerken ist, dass neben Verbindung **3.40** und dem Biphenyl (**3.42**) stets eine kleine Menge an Diphenylether (**3.44**) im Gaschromatogramm beobachtet wurde. Die Bildung dieser Verbindungen wird normalerweise in Ullmann-artigen Synthesen von Phenolen mit Arylhalogeniden[120] beobachtet und könnte hier ein Hinweis auf die Anwesenheit von Wasser sein.

Eine Absenkung der Reaktionstemperatur auf 140 °C führt zu einem Einbruch der Ausbeute (Eintrag 3). Es zeigte sich, dass die Menge des Kupfers unter den gewählten Reaktionsbedingungen keinen großen Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion hat (Einträge 4-7). Dies belegt wiederum, dass das ausgewählte Decarboxylierungssystem aus Kupfer(I)oxid und 1,10-Phenathrolin nicht ideal für die Umsetzung des Phthalsäureanhydrids ist. Für eine Optimierung des Systems fehlten allerdings die Mittel und die Zeit. Der Austausch von Kaliumcarbonat durch Kaliumfluorid brachte die Reaktion völlig zum erliegen (Eintrag 8). Bei der Untersuchung unterschiedlicher Lösungsmittelsysteme (Einträge 9-11) stellte sich heraus, dass reines NMP bessere Ausbeuten erzielte als die Kombination aus NMP und Chinolin (Eintrag 9). Anscheinend bewirkt das Chinolin hier nicht den bei früheren Reaktionen beobachteten positiven Effekt auf die Reaktionsausbeute.

Tabelle 15. *Trimerisierungsexperimente des Phthalsäureanhydrids.*

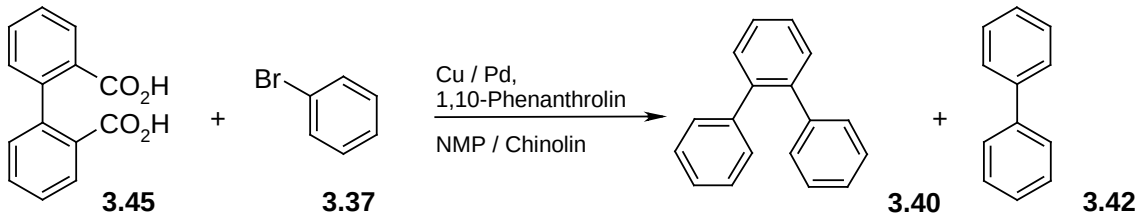
Eintrag	**Cu-Quelle (mmol)**	**Temp. [°C]**	**Lsgm.**	**Ausb. 3.40 [%]**[a]	**Ausb. 3.42 [%]**[a]
1	CuO (0.30)	160	NMP/Chin.	0	2
2	Cu_2O (0.30)	"	"	1	15
3	"	140	"	0	2
4	" (1.00)	160	"	1	15
5	" (0.15)	"	"	1	20
6	" (0.10)	"	"	1	25
7	" (0.05)	"	"	0	1
8[b]	" (0.15)	"	"	0	0
9[c]	"	"	NMP	1	20
10[d]	"	"	Chinolin	0	1
11[e]	"	"	NMP/Tol.	0	4
12[f]	"	"	NMP	0	4
13[g]	"	"	"	0	Spuren
14	-	"	"	0	1

Reaktionsbedingungen: Phthalsäureanhydrid (1.0 mmol), Brombenzol (2.0 mmol), Kupferquelle, 1,10-Phenanthrolin (entsprechend der Kupfermenge), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol), K_2CO_3 (1.2 mmol), 3 Å Molsiebe (250 mg), NMP (1 mL), Chinolin (0.5 mL), 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden mittels GC-Analyse ermittelt mit *n*-Dodecan als internem Standard; b) KF (1.0 mmol); c) NMP (1.5 mL); d) Chinolin (2 mL); e) NMP (1.5 mL) und Toluol (0.2 mL); f) $PdBr_2$ (0.02 mmol); g) ohne Palladiumkatalysator.

Um zu klären, ob das Biphenyl in Folge einer Kreuzkupplung zwischen Phthalsäureanhydrid und Brombenzol gebildet wurde oder ob es lediglich die Konsequenz einer Homokupplung zweier Brombenzolmoleküle ist, wurden einzelne Kontrollexperimente durchgeführt. Zunächst wurde die Reaktion in Abwesenheit eines Palladiumkatalysators ausgeführt (Eintrag 13). Dabei konnten nur Spuren des Biphenyls im GC-MS-Spektrum detektiert werden. Führt man die Reaktion in Abwesenheit des Kupfers durch, erhält man ebenfalls nur geringe Mengen an Biphenyl (Eintrag 14). Diese Ergebnisse belegen, dass das Biphenyl demnach aus einer Kreuzkupplung resultiert. Abschließend zu dieser Versuchsreihe kann festgehalten werden, dass eine Trimerisierung ausgehend von Phthalsäureanhydrid durchaus möglich ist. Allerdings sind die Reaktionsbedingungen alles andere als optimal und es werden nur sehr geringe Ausbeuten an Produkt erhalten. Daher Bedarf das System in Zukunft einer eingehenden Optimierung.

Reaktionen mit Diphensäure

Im letzten Ansatz wurde versucht die Synthese polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffverbindungen durch die Kreuzkupplung der Diphensäure zu verwirklichen (Schema 62). Der Vorteil der Diphensäure besteht darin, dass sie bereits die Struktur des Biphenylgerüsts enthält und somit eine einzige Kreuzkupplung beispielsweise mit Brombenzol zum gewünschten Trimer führt.



Schema 62. *Umsetzung der Diphensäure.*

Zunächst wurde die Aktivität der freien Diphensäure bei 160 °C untersucht (Tabelle 16). Dabei konnten mit den eingesetzten Kupfersalzen kaum Umsätze verzeichnet werden (Einträge 1-2). Durch die Erhöhung der Temperatur auf 170 °C und durch den Einsatz des vorpräparierten Kaliumsalzes der Diphensäure gelang es jedoch, die Menge an Decarboxylierungsprodukt auf 30 % zu steigern (Eintrag 3). Durch einen weiteren Temperaturanstieg auf 250 °C konnte schließlich 17 % Ausbeute für das Terphenyl (**3.40**) und 75 % Ausbeute für das Biphenyl (**3.42**) erzielt werden (Eintrag 4).

Nach Ablauf des Projektzeitraums in Venedig wurde das Projekt in Kaiserslautern erneut aufgenommen und ein neues, mikrowellen-unterstütztes Reaktionsprotokoll für die Umsetzung der Diphensäure entwickelt. Zunächst wurden die besten Reaktionstemperaturen und -zeiten für die Reaktion in der Mikrowelle ermittelt (Tabelle 16, Einträge 5-7).

Tabelle 16. *Testreaktionen mit der Diphensäure.*

Eintrag	Cu-Quelle (mmol)	Ligand (mmol)	Temp. [°C]	Zeit	Ausb. 3.40 [%][a]	Ausb. 3.42 [%][a]
1	CuO (0.30)	Phen (0.30)	160	24 Std.	0	1
2	Cu_2O (0.30)	Phen (0.30)	"	"	1	5
3[b]	Cu_2O (0.50)	Phen (0.50)	170	"	2	30
4[b]	" (0.25)	"	250	"	17	75
5[c]	$CuCO_3$ (0.25)	Phen (0.50)	180	10 Min.	10	21
6[c]	"	"	190	"	11	16
7[c]	"	"	200	"	22	35
8[c]	Cu_2O (0.25)	"	"	"	21	26
9[c]	"	"	"	15 Min.	34	28
10[c]	" (0.13)	Phen (0.25)	"	10 Min.	12	10
11[c]	"	"	250	"	48[d]	32

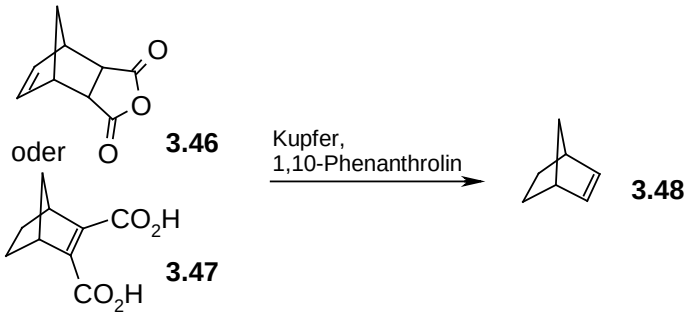
Reaktionsbedingungen: Methode A: Diphensäure (1.0 mmol), Brombenzol (2.0 mmol), $Pd(acac)_2$ (0.03 mmol), K_2CO_3 (1.2 mmol), 3 Å Molsiebe (250 mg), NMP (1.5 mL), 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden mittels GC-Analyse ermittelt mit *n*-Decan als internem Standard; b) Kaliumsalz der Diphensäure (1.0 mmol); c) Methode B: Reaktion in der Mikrowelle; Kaliumsalz der Diphensäure (0.5 mmol), 4-Bromtoluol (1.0 mmol), $Pd(acac)_2$ (15 µmol), NMP (1.5 mL), bei maximal 50 Watt; d) isolierte Ausbeute.

Dabei wurde mit einer Maximalwattzahl der Mikrowellenapparatur von 50 Watt gearbeitet, da höhere Wattzahlen meist unvorhersehbare, sprunghafte Temperaturanstiege verursachen, die zum Ausfallen des Palladiumkatalysators führen. Eine Begrenzung der Wattzahl auf 50 Watt dagegen gewährleistete einen kontinuierlichen sanften Anstieg der Reaktionstemperatur innerhalb von einer Minute bis zum Erreichen der gewünschten Zieltemperatur. Neben Kupfercarbonat zeigte auch Kupfer(I)oxid gute Umsätze in Kombination mit 1,10-Phenanthrolin und Palladium(II)acetylacetonat (Einträge 7, 8). Nach Verlängerung der Reaktionszeit auf 15 Minuten bei 200 °C konnte das Terphenyl schließlich in 34 % Ausbeute erhalten werden (Eintrag 9). Eine Absenkung der Kupfermenge auf 0.13 mmol einhergehend

mit einer Temperaturerhöhung auf 250 °C ergab letztendlich das Zielmolekül **3.44** in 48 % (Eintrag 11). Somit scheint die Strategie zur Synthese von aromatischen Trimeren ausgehend von Diphensäurederivaten im Vergleich zu den anderen getesteten Substratderivaten am vielversprechendsten zu sein.

Bicyclische Systeme als Testsubstrate für die Cyclotrimerisierung

Im letzten Projektabschnitt wurde das Decarboxylierungsverhalten von zwei ausgewählten bicyclischen Verbindungen untersucht (Schema 63). Ziel war es, bei einer erfolgreichen Decarboxylierung ein Protokoll für eine Cyclotrimerisierungsreaktion zu entwickeln und so einen neuen Zugang für angespannte aromatische Ringsysteme zu erschaffen. Die zu testenden Ausgangssubstanzen **3.46** und **3.47** wurden zuvor durch Diels-Alder-Reaktionen dargestellt.



Schema 63. *Decarboxylierung von bicyclischen Carbonsäurederivaten.*

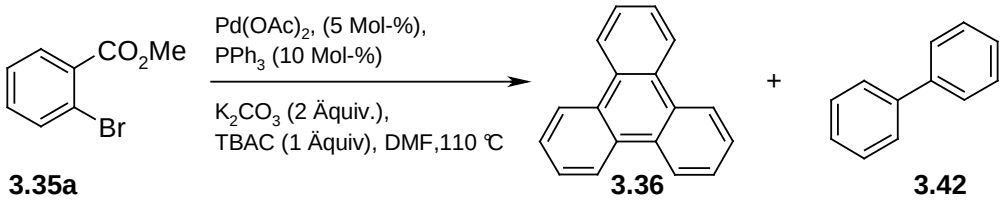
Bicyclische Verbindungen reagieren meist sensibel auf extreme Temperaturen. Daher sollte das neue Verfahren in einem Temperaturbereich zwischen 120 und 170 °C durchführbar sein. Aufgrund der begrenzten Projektlaufzeit und der eingeschränkten Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen wurden nur vereinzelte, stichprobenartige Reaktionen zur Decarboxylierung vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass beide Verbindungen am besten mit 0.15 mmol Kupfer(I)oxid bei 160 °C in einem NMP / Chinolin-Gemisch umgesetzt werden. Beide Verbindungen erzielten hier Ausbeuten um die 20 %. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 140, 130 und 120 °C bei gleichzeitiger Erhöhung der Kupfermenge auf 1.0 mmol hatte einen Ertragsrückgang auf 17 % für Verbindung **3.46** und 12 % für **3.47** zur Folge. Da die Ausbeuten für die Decarboxylierung nicht gerade hoch ausfielen und die Zeit des Forschungsaufenthalts zu Ende ging, wurden leider keine Versuche mehr zur Trimerisierung dieser Verbindungen durchgeführt. Zum jetzigen Zeitpunkt kann somit über das Gelingen oder Misslingen des Reaktionsvorhabens nicht definitiv geurteilt werden.

3.6.4 Zusammenfassung

Es sollte in einem Kooperationsprojekt zusammen mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Ottorino De Lucchi an der Ca'Foscari Universität Venedig überprüft werden, ob die Möglichkeit besteht, das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf die Synthese von angespannten aromatischen Ringsystemen zu übertragen. Dabei wurden neben der 2-Brombenzoesäure, Benzoesäure, *ortho*-Phthalsäure, Phthalsäureanhydrid, Diphensäure sowie zwei bicyclische Carbonsäuren auf ihre Eignung für das geplante Reaktionsvorhaben getestet. Unter den ausgewählten Substraten zeigten lediglich das Phthalsäureanhydrid sowie die Diphensäure ein gewisses Potential zur Verwirklichung eines trimeren Produktes. Mit Phthalsäureanhydrid konnte das Trimer in kleinen Mengen erhalten werden. Nach der Entwicklung eines mikrowellen-unterstützten Protokolls zur Umsetzung der Diphensäure konnte das gewünschte Trimer schließlich in 48 % Ausbeute isoliert werden. Die untersuchten bicyclischen Carbonsäuren zeigten in ersten Versuchen mäßige Aktivität in der Decarboxylierungsreaktion. Es wurden nur 20 % Umsatz erzielt, wodurch aus Zeitknappheit beschlossen wurde auf Kupplungsversuche mit diesen Substanzen zu verzichten.

Zusammenfassend bleibt anzumerken, dass die Synthese eines trimeren Produktes ausgehend von Diphensäure erfolgreich durchgeführt wurde, das eigentliche Ziel, eine Cyclotrimerisierung unter decarboxylierenden Bedingungen zu realisieren, konnte allerdings bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht erreicht werden. Dazu bedarf es weitere, intensive Optimierungen und Untersuchungen der einzelnen Reaktionen.

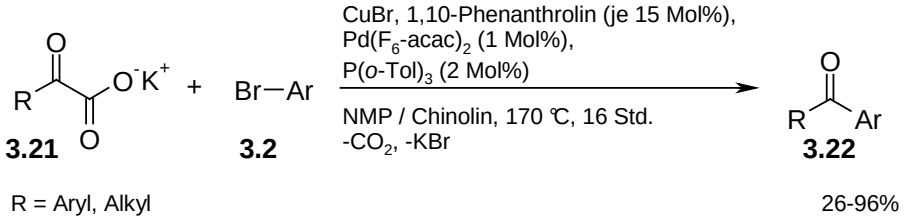
Mittlerweile wurde ein zu unseren Versuchen sehr ähnliches Verfahren zur Herstellung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen unter fast identischen Reaktionsbedingungen von Kim et al. vorgestellt.[121] Eine Palladium-vermittelte Decarboxylierung führt zur Bildung von Arinen, die anschließend in einer [2+2+2] Cycloaddition zum gewünschten Triphenylen weiter reagieren (Schema 64). Leider wurden in dieser Arbeit die Versuche mit der 2-Brombenzoesäure zu früh eingestellt, wodurch dieses entscheidende Experiment nicht durchgeführt wurde.



Schema 64. *Triphenylensynthese nach Kim et al..*

3.7 Umsetzung von Malonsäurederivaten in der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion

Parallel zu den in Venedig durchgeführten Arbeiten wurde im Zuge der Erweiterung der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf andere Substratklassen von Herrn Oppel und Herrn Rudolphi die Übertragung des decarboxylierenden Konzepts auf die Ketonsynthese ausgehend von α-Oxocarboxylaten untersucht. Sie entwickelten ein einstufiges Synthese-protokoll zur Herstellung von Arylketonen, das breit anwendbar ist und im Unterschied zu herkömmlichen Ketonsynthesen keine metallorganischen Reagenzien erfordert.[122] Als Arylnucleophil-Quelle fungieren die einfach handhabbaren, relativ gut zugänglichen Salze von α-Oxocarbonsäuren (Schema 65). Dieses Reaktionskonzept wurde inzwischen von weiteren Arbeitsgruppen aufgegriffen und auf die Synthese aromatischer Alkylester übertragen.[123]



Schema 65. *Synthese von Ketonen aus α-Oxocarboxylaten und Arylbromiden.*

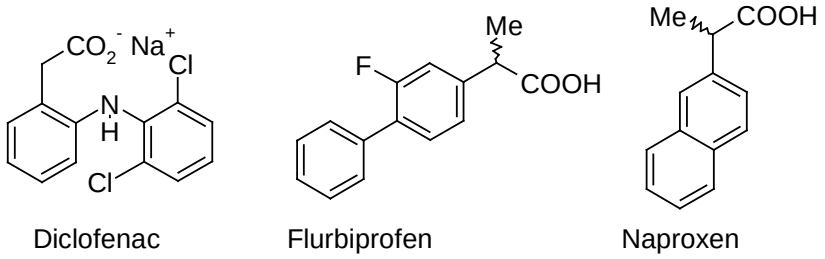
Diese Reaktion verdeutlicht beispielhaft, dass das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung keineswegs auf die Synthese von Biarylen beschränkt ist, sondern als Grundlage für die Entwicklung eines breiten Spektrums nachhaltiger Kreuzkupplungen dienen kann.

Nach der erfolgreichen Entwicklung eines Verfahrens zur Ketonsynthese sollte nun die Substratklasse der Malonsäuren für die decarboxylierende Kreuzkupplung erschlossen werden. Ausgehend von Malonsäure-Derivaten könnten so neue ökonomische Synthesewege zur Herstellung von Phenylessigsäure-Derivaten eröffnet werden.

3.7.1 Hintergrund und Stand der Technik

In den letzten Jahrzehnten nahm das Interesse an α-Aryl-substituierten Carbonsäureestern stetig zu. In den Mittelpunkt der Forschung rückte dabei besonders das strukturelle Motiv der Methylencarboxylgruppen. Diese Untereinheit stellt eine wichtige Schlüsselfunktionalität in

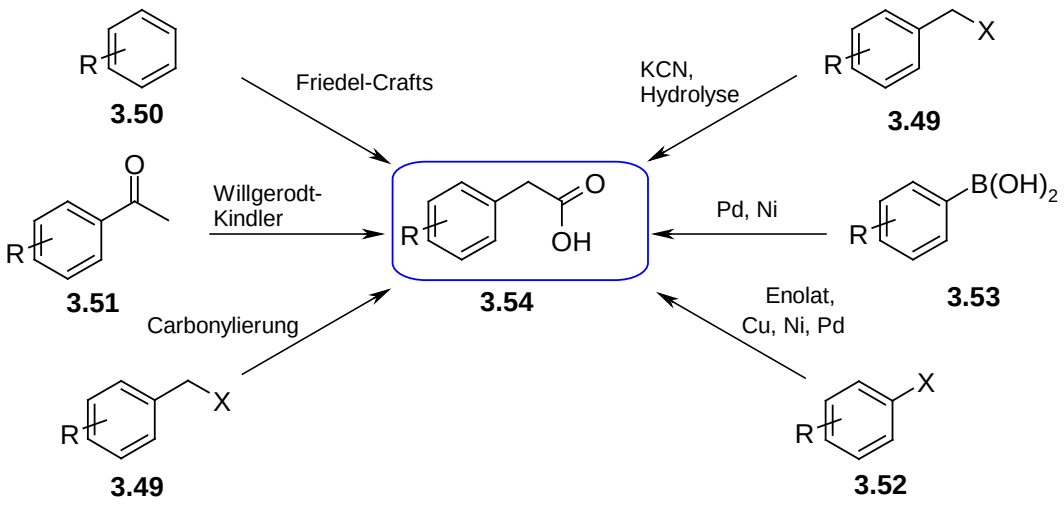
vielen biologisch aktiven Verbindungen, besonders in einer Reihe von schmerzstillenden und nicht-steroidalen, entzündungshemmenden Arzneiwirkstoffen, wie beispielsweise Diclofenac, Flurbiprofen und Naproxen, dar (Schema 66).[124]



Schema 66. *Chemische Strukturen einiger Arzneiwirkstoffe.*

Aufgrund des hohen Stellenwertes der Phenylessigsäuren sowohl in der Pharmaforschung als auch im Pflanzenschutz besteht besonders Bedarf an einer technisch einfachen, hocheffizienten Methode zur Einführung von Methylencarboxylgruppen in sterisch anspruchsvolle Moleküle.

Üblicherweise werden Phenylessigsäure-Derivate in mehrstufigen Synthesen hergestellt, die allerdings meist eine geringe Gruppentoleranz aufweisen.[125] Ein Überblick einiger Synthesestrategien ist in Schema 67 gezeigt. Beispielsweise erhält man substituierte Phenylessigsäuren und deren Derivate, wenn man die entsprechenden substituierten Aromaten durch Chlor- oder Brommethylierung in Chlormethyl- oder Brommethylaromaten **3.49** überführt, diese anschließend mit Cyaniden versetzt und zur Säure hydrolysiert.[126] Der Nachteil dieser Methode ist neben der Mehrstufigkeit des Verfahrens die Verwendung von starken Säuren oder Laugen, was wiederum zu Problemen mit empfindlichen funktionellen Gruppen, wie z. B. Estergruppen, führt. Des Weiteren kann das Auftreten stark kanzerogener Verbindungen, wie Bis(chlormethyl)ether oder Bis(brommethyl)ether, nicht vollständig ausgeschlossen werden, so dass die Reaktionsführung mit einem hohen Sicherheitsaufwand einhergeht. Außerdem führen Halogenmethylierungen von substituierten Aromaten in vielen Fällen zur Bildung von Isomerengemischen.



Schema 67. *Synthesestrategien zur Darstellung von Phenylessigsäure-Derivaten.*

Eine weiter Synthesestrategie besteht in der Verwendung von Umlagerungsreaktionen. Beginnend mit einer Friedel-Crafts-Acylierung des entsprechenden Aromaten **3.50** mit Chloracetylchlorid erhält man α-Chloracetophenone, die ketalisiert und anschließend einer Umlagerungsreaktion unterworfen werden.[127] Eine direkte Umlagerung von Acetophenon mit toxischem Thalliumnitrat zu Phenylessigsäuremethylestern ist ebenfalls möglich.[128] Allerdings werden auch hier die Produkte, wie bei vielen Friedel-Crafts-Reaktionen, in der Regel als Isomerengemische erhalten.

Ausgehend von Acetophenonen kann die Herstellung von **3.54** durch eine Willgerodt-Kindler-Reaktion erfolgen.[129] Dieser Syntheseweg stellt sich allerdings in vielerlei Hinsicht als nachteilig heraus. Zum einen erfordert die Reaktion drastische Reaktionsbedingungen, zusätzliche Ketogruppen werden intoleriert und die Ausgangssubstrate sind nur begrenzt kommerziell verfügbar. Zum anderen fallen während des Verfahrens große Mengen schwefelhaltiger Abfälle an, die geruchsbelästigend sind und entsorgt werden müssen.

Sowohl Carbonylierungen von Benzylhalogeniden **3.49** in Gegenwart von Eisenpentacarbonyl als auch von Borestern liefern ebenfalls Derivate der Phenylessigsäure.[130] Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Benzylhalogenide sowie der Notwendigkeit toxisches CO-Gas, gegebenenfalls sogar unter Druck, einzusetzen, ist dieses Verfahren eher unattraktiv.

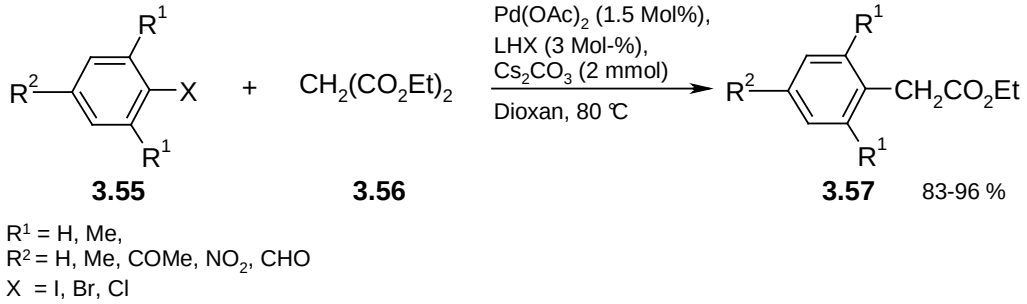
Eine ältere Herstellungsmethode von **3.54** stellt die Umsetzung von Brombenzol mit Chloressigsäurederivaten in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Silber oder Kupfer dar.[131] Der größte Nachteil dieses Verfahrens liegt in der hohen Reaktionstemperatur von 180

– 200 °C, die eine Anwendung für thermolabile Substrate ausschließt. Wirtschaftlich negativ wirken sich zusätzlich die stöchiometrischen Mengen an teuren und schwer wieder aufzuarbeitenden Metallen aus.

Alternativ zu den bereits dargestellten Verfahren gibt es noch eine Reihe von übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von Arylhalogeniden **3.52** mit Reformatsky-Reagenzien[132] sowie Reaktionen mit Zinn-,[133] Kupfer-[134] und weiteren Enolaten[125b] oder Ketenacetalen.[135] Diese Verfahren sind vielversprechend und Gegenstand aktueller Forschung und Entwicklung. Allerdings sind die Protokolle in ihrer Anwendbarkeit größtenteils limitiert und weisen individuelle Nachteile auf. So ist die Darstellung und die Handhabung von Reformatzky-Reagenzien und Ketenacetale meist aufwendig, da sie häufig in einem separaten Arbeitschritt hergestellt werden müssen. Der Einsatz von Zinnverbindungen wiederum ist aus toxikologischen Gründen nachteilig. Des Weiteren können Enolate in der Regel nur dann in derartigen Verfahren verwendet werden, wenn keine weiteren enolisierbaren Gruppen im Molekül vorhanden sind. Somit sind Ketone als Substrate leider ausgeschlossen.

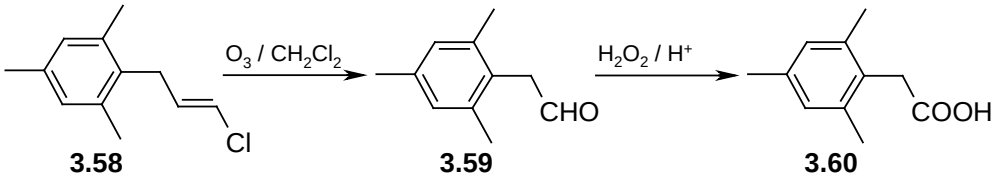
In einem weitern Verfahren werden Phenylessigsäure-Derivate aus breit zugänglichen, leicht handhabbaren und stabilen Boronsäuren **3.53** mit Ethylbromacetat in einer palladium- oder nickelkatalysierten Einstufensynthese hergestellt werden.[136] Mit diesem System konnten bereits einige Nachteile der oben beschriebenen Reaktionen überwunden werden. Allerdings konnte dieses Verfahren bisher nicht zur Herstellung von sterisch anspruchsvollen, beispielsweise 2,6-substituierten Phenylessigsäure-Derivaten verwendet werden.

Ein komplett anderer Ansatz zur Herstellung von Phenylessigsäuren wurde von Özdemir et al. vorgestellt (Schema 68). Ein System, bestehend aus Palladiumacetat, 1,3-Bis(alkyl)-imidazoliniumhalogenid (LHX) und Cs_2CO_3, katalysiert die Arylierung von Diethylmalonat einhergehend mit einer Dealkoxydecarbonylierung.[137] Da Imidazolinium-Salze in ihrer Darstellung aufwendig und entsprechend teuer im Einkauf sind, ist dieses Verfahren aus wirtschaftlicher Sicht unvorteilhaft.



Schema 68. *Herstellung von Phenylessigsäure-Derivaten ausgehend von Malonaten.*

Ein aufwendiges, mehrstufiges Verfahren speziell zur Herstellung von sterisch anspruchsvollen Phenylessigsäure-Derivaten ist in Schema 69 gezeigt. Hier wird 2-(3-Chlorallyl)-mesitylen **3.58** einer Ozonolyse unterworfen, wodurch ein Aldehyd **3.59** entsteht, der wiederum in Gegenwart einer Säure und eines Oxidationsmittels in die entsprechende Carbonsäure **3.60** umgewandelt wird.[138] Wirtschaftlich vorteilhafter wäre allerdings ein einstufiges Verfahren, das auf toxische Reagenzien, wie Ozon, verzichtet.



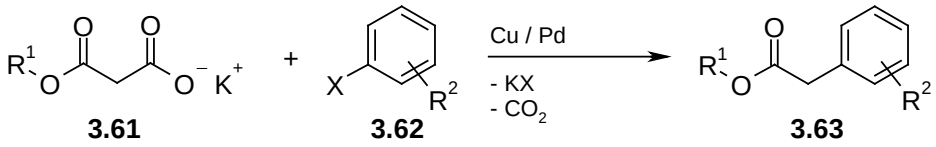
Schema 69. *Synthese von sterisch anspruchsvollen Phenylessigsäure-Derivaten.*

Obwohl an der Synthese von Phenylessigsäure-Derivaten in den letzten Jahren intensiv geforscht wurde, ist es bisher noch nicht vollständig gelungen, ein allgemein anwendbares, katalytisches, ökonomisch vernünftiges Syntheseprotokoll zu entwickeln. Obgleich einige bekannte Synthesemethoden bereits effektiv verlaufen, so bleiben sie doch in ihrer praktischen Durchführung durch die zeitaufwendige Herstellung der verwendeten speziellen Reagenzien eingeschränkt. Daher ist der Bedarf nach einer allgemeinen, kostengünstigen und praktisch durchführbaren Synthese für Phenylessigsäure-Derivate unverändert hoch.

3.7.2 Zielsetzung

Das Ziel war es, Malonsäure-Derivate unter Anwendung des Konzepts der decarboxylierenden Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden zu den entsprechenden Phenylessigsäureestern umzusetzen. Ein bimetallisches Katalysatorsystem, bestehend aus einem Decarboxylierungs-Katalysator (Kupfer, Silber) und einem Kreuzkupplungs-Katalysator (Palladium), sollte das gewünschte Produkt **3.62** in einem Syntheseschritt liefern

und so einen neuen, kostengünstigen, einfach durchführbaren Zugang für Phenylessigsäure-Derivate schaffen (Schema 70).



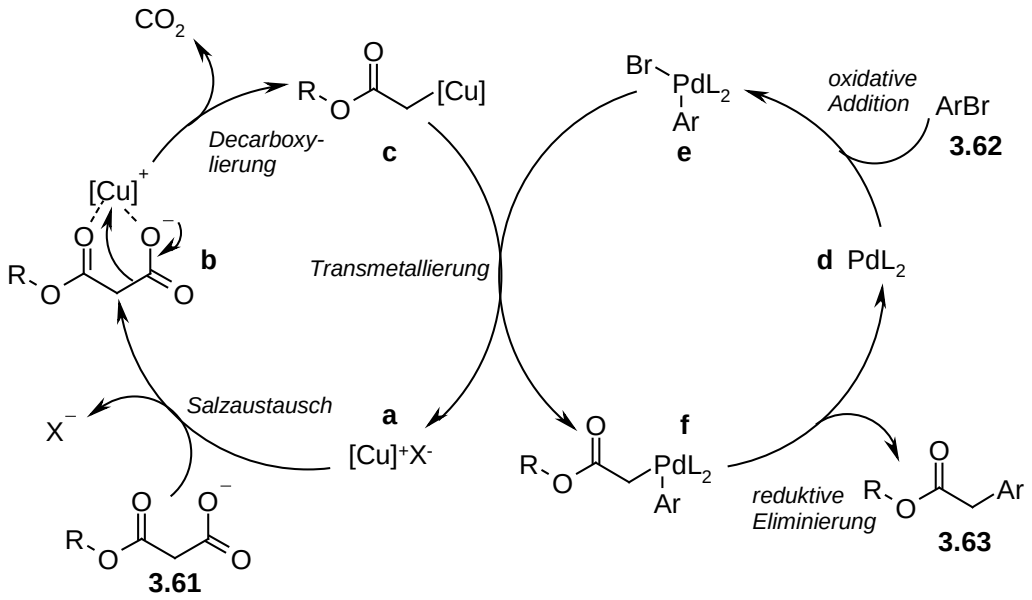
Schema 70. *Synthese von α-Arylestern aus Malonsäure-Derivaten.*

3.7.3 Mechanistische Betrachtungen

Eine der bekanntesten Reaktionen von Malonsäure-Derivaten stellt die Malonestersynthese dar, eine klassische Carbonyl-Alkylierungsreaktion, die für die Synthese von substituierten Essigsäuren geeignet ist. Der Malonsäurediester wird hier durch eine Base, beispielsweise Natriumethanolat, in sein Enolat-Anion überführt. Dieses Enolat-Anion kann anschließend mit einem Halogenalkan umgesetzt werden, woraus ein α-substituierter Malonsäurediester entsteht (Dialkylierungen sind möglich). Hydrolyse und nachfolgende Decarboxylierung durch Erwärmen liefern schließlich die entsprechende alkylierte Carbonsäure. Verknüpfungen zwischen einem Aren und einem Kohlenstoff in α-Position zu einer Carbonylgruppe hingegen erfolgen nicht so einfach. Unkatalysierte nucleophile aromatische Substitutionen von stabilisierten Enolaten an Arylhalogenide erfordern mindestens einen oder mehrere elektronenziehende Substituenten am Aromaten.[139] Durch den Einsatz verschiedener Palladium-, Nickel- oder Kupferkatalysatoren können Arylhalogenide und Pseudohalogenide für die nucleophile Substitution aktiviert werden.[125b] Obwohl einige dieser Methoden effektiv verlaufen, beansprucht die Herstellung der speziellen Reagenzien erheblich viel Zeit.

In der neuen Synthesestrategie, basierend auf einer decarboxylierenden Kreuzkupplung, werden keine speziellen Reagenzien benötigt. Der hypothetische Mechanismus der geplanten Transformation ist in Schema 71 gezeigt. Das Salz des Malonsäuremonoesters **3.61** sollte zunächst unter Salzaustausch mit dem Kupferkomplexkatalysator **a** zum Kupfercarboxylat **b** reagieren. Durch Decarboxylierung könnte sich die Kupferspezies **c** bilden, die in einem darauffolgenden Transmetallierungsschritt den Acetatester auf die Palladium(II)spezies **e** überträgt, die wiederum ihrerseits aus der oxidativen Addition des Arylhalogenids **3.62** an den Palladium(0)katalysator **d** hervorgegangen ist. Dabei wird der Cu(I)-Halogenidkomplex **a** freigesetzt und der Katalysezyklus für das Kupfer geschlossen. Der Palladiumkatalysator **d**

wird aus der Palladium-Spezies **f** wiedergegewonnen, indem der Phenylessigsäureester **3.63** durch reduktive Eliminierung freigesetzt wird.



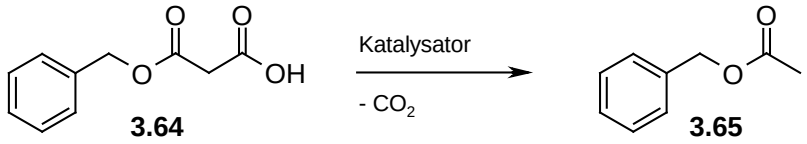
Schema 71. *Postulierter Mechanismus für die Benzylester-Synthese.*

Die Schwierigkeit dieser Reaktion besteht nun darin, beide Katalysezyklen zu synchronisieren. Als kritisch wird hier besonders der Decarboxylierungsschritt betrachtet. 1,3-Dicarbonylverbindungen sind dafür bekannt, äußerst leicht unter thermischen oder wässrigen Reaktionsbedingungen zu decarboxylieren.[140] Folglich muss ein Decarboxylierungskatalysator entwickelt werden, der in der Lage ist, die empfindliche Metallspezies **c** zu bilden, bevor eine thermische Decarboxylierung stattfindet. Zusätzlich müsste diese Spezies ausreichend stabilisiert sein, damit eine Transmetallierung ermöglicht werden kann. Ein anderes Problem bei der Verwendung von Malonsäure-Derivaten stellte die Acidität der beiden α-Wasserstoffatome dar ($pk_s \approx 13$). Die Acidität muss bei der Reaktionsführung und vor allem bei der Wahl der Base besonders beachtet werden, damit keine unerwünschten Nebenreaktionen auftreten.

Ebenfalls denkbar wäre aber auch ein alternativer Reaktionsmechanismus, bei dem sowohl die Kupplung als auch die Decarboxylierung der Malonsäure-Derivate durch Palladium als Katalysator erfolgt.

3.7.4 Entwicklung des Katalysatorsystems

Für die Entwicklung eines geeigneten Katalysatorsystems wurde zunächst der Decarboxylierungsschritt separat untersucht. Als Modellsystem wurde die Decarboxylierung von stabilem mono-Benzylmalonat (**3.64**) zu Benzylacetat (**3.65**) ausgewählt (Schema 72).



Schema 72. *Modellreaktion für die Decarboxylierungsversuche.*

Als Startpunkt wurden die etablierten Reaktionsbedingungen aus vorangegangenen Decarboxylierungsexperimenten mit aromatischen Carbonsäuren gewählt. Zunächst wurden verschiedenen Kupfersalze auf ihre Decarboxylierungseigenschaften mit mono-Benzylmalonsäure untersucht. Die Versuche wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin bei 120 °C in Gegenwart von 1,10-Phenanthrolin als Liganden durchgeführt (Tabelle 17).

In dieser Versuchreihe konnte jedoch kein echter Trend in den Ergebnissen beobachtet werden (Einträge 1-9). Sowohl die Reaktionen mit Kupfer(I)- also auch mit Kupfer(II)salzen lieferten im Durchschnitt Ausbeuten zwischen 70 und 80 %. Lediglich mit Kupferfluorid wurde eine höhere Ausbeute von 85 % erzielt (Eintrag 7).

Tabelle 17. *Versuche mit verschiedenen Kupfersalzen.*

Eintrag	Kupfersalz	Ausb. 3.65 [%][a]
1	Cu_2O	75
2	CuBr	70
3	CuI	80
4	CuOAc	73
5	CuO	78
6	$CuCO_3/Cu(OH)_2$	76
7	CuF_2	85
8	$CuCl_2$	68
9	$Cu(NO_3)_2$	75

Reaktionsbedingungen: mono-Benzylmalonsäure (1.0 mmol), Kupfersalz (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.1 mmol), 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin, 120 °C, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Im Anschluss an diese Experimente wurden der Einfluss verschiedener Stickstoff-Liganden auf die Reaktion getestet. Es wurden die Stickstoffliganden ausgewählt, die bereits in vorangegangenen Decarboxylierungsversuchen mit aromatischen Carbonsäuren gute Umsätze zeigten. Die Versuche wurden mit 0.1 mmol Kupferfluorid bei 120 °C in einem NMP / Chinolin-Gemisch durchgeführt (Tabelle 18).

Tabelle 18. *Einfluss verschiedener Stickstoff-Liganden*

Eintrag	N-Ligand	Ausb. 3.65 [%][a]
1	1,10-Phenanthrolin	85
2	4,7-Diphen. Phen.	78
3	2,2'-Dipyridyl	72
4	4,4'-Dimethyl-dipyridyl	75
5	1,4,5-Triazanaphthalin	73

Reaktionsbedingungen: mono-Benzylmalonsäure (1.0 mmol), Kupferfluorid (0.1 mmol), N-Ligand (0.1 mmol), 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin, 120 °C, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Da auch in diesen Versuchen kein eindeutiger Trend der Ergebnisse zu beobachten war, wurde vermutet, dass die gewählte Reaktionstemperatur von 120 °C als zu hoch angesetzt wurde. Die mehr oder minder erhaltene konstante Menge an Benzylacetat (**3.65**) lässt darauf schließen, dass unter diesen Reaktionsbedingungen die Decarboxylierung nicht vom Kupfer eingeleitet wird, sonder unter den thermischen Bedingungen von selbst erfolgt. Um diesen Sachverhalt zu überprüfen, wurde zunächst das Decarboxylierungsverhalten der mono-Benzylmalonsäure ohne jegliche Additive bei unterschiedlichen Temperaturen untersucht (Tabelle 19).

Die erhaltenen Ergebnisse bestätigen die aufgestellte Vermutung. Bereits bei 120 °C tritt eine Decarboxylierung der mono-Benzylmalonsäure ein (Eintrag 1). Bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C ist bereits nach 3 Stunden ein Umsatz von 40 % zu verzeichnen, der nach 6-stündiger Reaktion auf 61 % ansteigt (Einträge 2-3). Nach einer Absenkung der Temperatur auf 80 °C erhält man nach 6 Stunden Reaktionszeit immer noch 17 % Ausbeute durch die thermisch vermittelte Protodecarboxylierung (Eintrag 5). Erst ab einer Erniedrigung der Temperatur auf 60 °C wird die Decarboxylierungsrate reduziert und nur noch kleine Mengen des Benzylacetats (5-6 %) können beobachtet werden (Einträge 6-7).

Tabelle 19. *Zeitexperimente zum Decarboxylierungsverhalten bei unterschiedlichen Temperaturen.*

Eintrag	Temp. [°C]	Stunden	Ausb. 3.65 [%][a]
1	120	6	88
2	100	3	40
3	"	6	61
4	80	3	11
5	"	6	17
6	60	3	5
7	"	6	6
8[b]	"	3	16
9[b]	"	6	76

Reaktionsbedingungen: mono-Benzylmalonsäure (1.0 mmol), 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt, die Probenentnahme erfolgte nach 3 bzw. 6 Stunden; b) Kupferfluorid (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.1 mmol) und Kaliumcarbonat (0.1 mmol).

Zur Kontrolle wurde nun ein Vergleichsexperiment bei 60 °C in Gegenwart von 0.1 mmol Kupferfluorid durchgeführt (Einträge 8-9). Nach 6 Stunden Reaktionszeit wurden 76 % Benzylacetat erhalten. Da eine thermische Decarboxylierung der Malonsäure bei diesen Temperaturen so gut wie nicht stattfindet, kann davon ausgegangen werden, das bei 60 °C die Decarboxylierung vom Kupferfluorid vermittelt wurde. Aufgrund dieses Resultats wurde in allen darauffolgenden Experimenten eine Reaktionstemperatur von 60 °C gewählt.

Im nächsten Schritt der Katalysatorentwicklung wurde der Einfluss verschiedener Basen und Lösungsmitteln auf die Ausbeute untersucht (Tabelle 20). Für diese Testreihe wurden anorganische Basen ausgewählt, deren Basenstärke nicht ausreichend ist, um das α-Kohlenstoffatome der Malonsäure zu deprotonieren, wodurch unerwünschte Nebenreaktionen verhindert werden. Unter den getesteten Basen erzielte Kaliumcarbonat die besten Ausbeuten von 76 % (Eintrag 3). Ebenfalls scheint Kalium ein besseres Gegenion als Natrium zu sein, da mit Natriumcarbonat lediglich 40 % Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 2). In den darauffolgenden Experimenten zur Variation des Lösungsmittels und allen nachfolgenden Testreihen wurde somit Kaliumcarbonat, aufgrund seiner Leistungsfähigkeit, seiner relativen Unbedenklichkeit und wegen des günstigen Preises, als Base der Wahl eingesetzt.

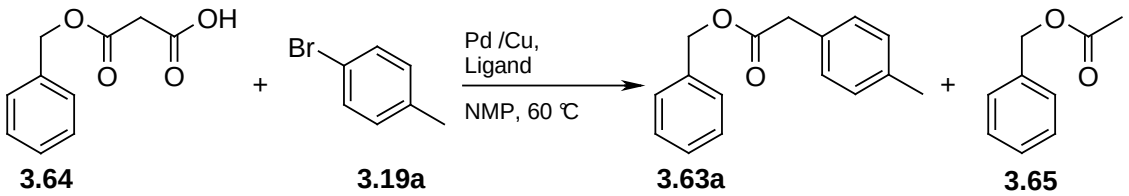
Tabelle 20. *Variation der Base und des Lösungsmittels.*

Eintrag	Base	Lsg.mittel	Ausb. 3.65 [%][a]
1	KF	NMP / Chin.	55
2	Na_2CO_3	"	40
3	K_2CO_3	"	76
4	K_3PO_4	"	68
5	K_2CO_3	DMF	70
6	"	NMP	74
7	"	Chinolin	19
8	"	Toluol	20

Reaktionsbedingungen: mono-Benzylmalonsäure (1.0 mmol), Kupferfluorid (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.1 mmol) und Base (0.1 mmol), 2 mL Lösungsmittel, 60 °C, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Zur Ermittlung des effektivsten Lösungsmittels für die Decarboxylierungsreaktion von Malonsäure-Derivaten wurden aprotische Solventien unterschiedlicher Polarität getestet (Tabelle 20). Dabei stellte sich heraus, dass polare Lösungsmittel besser geeignet sind als unpolare (Einträge 5-8), dies mag mit der Löslichkeit der Ausgangssubstanzen zusammenhängen. Sowohl in Chinolin als auch in Toluol wurden die Edukte nicht vollständig gelöst, was die niedrigen Ausbeuten erklärt. Die Reaktionsmischungen dieser Experimente blieben bis zum Reaktionsende trüb, wohingegen die Reaktionslösungen mit polaren Lösungsmitteln stets klar waren. Erfreulicherweise zeigte reines *N*-Methylpyrrolidon (NMP) ebenso gute Umsätze wie das Lösungsmittelgemisch mit Chinolin (Eintrag 6). Deshalb wurde in den darauffolgenden Reaktionen ausschließlich NMP als Lösungsmittel verwendet.

Die aus den Versuchen zum Decarboxylierungsverhalten der mono-Benzylmalonsäure erhaltenen Resultate sollten nun mit der Kupplungsreaktion verknüpft werden. Um erste Anhaltspunkte über die Durchführbarkeit dieser Reaktion zu erhalten, wurde als Startpunkt ein System aus Palladiumacetylacetonat mit Diphenyl-isopropylphosphin als Kupplungskatalysator gewählt. Dieses System wurde bereits erfolgreich in decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen von aromatischen Carbonsäuren mit Arylhalogeniden zu Biarylen eingesetzt. Als Kupplungspartner sollte hier das *p*-Bromtoluol dienen (Schema 73).



Schema 73. *Geplante decarboxylierende Kreuzkupplung für Malonsäure-Derivate.*

Die Reaktionen wurden in NMP bei 60 °C durchgeführt. Zunächst wurde Kupferfluorid zusammen mit 1,10-Phenanthrolin als Decarboxylierungskatalysator eingesetzt (Tabelle 21). Es zeigte sich sehr schnell, dass das etablierte Katalysatorsystem [$Pd(acac)_2$ / $Ph_2P(i\text{-Pr})$] der Biarylsynthese in dieser Reaktion wirkungslos war. Es konnten keinerlei Spuren des Produktes im Gaschromatogramm nachgewiesen werden. Lediglich das Decarboxylierungsprodukt **3.65** wurde zu 41 % erhalten (Eintrag 1).

Tabelle 21. *Reaktionsbedingungen für die Kreuzkupplungsreaktion.*

Eintrag	Kupfersalz	Phosphin	Ausb. 3.63a [%][a]	Ausb. 3.65 [%][a]
1	CuF_2	$Ph_2P(i\text{-Pr})$	0	41
2	"	PPh_3	0	42
3	"	BINAP	0	38
4	"	PCy_3	0	35
5	"	$P(t\text{-Bu})_3$	0	40
6	CuO	PPh_3	0	32
7	$CuCO_3/Cu(OH)_2$	"	0	27
8	Cu_2O	"	0	40
9	-	"	0	16
10[b]	CuF_2	"	0	15
11[c]	"	$Ph_2P(i\text{-Pr})$	0	51

Reaktionsbedingungen: mono-Benzylmalonsäure (1.0 mmol), *p*-Bromtoluol (1.1 mmol) Kupfersalz (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.1 mmol), Palladiumacetylacetonat (0.2 mmol), Phosphin (0.2 mmol) und Kaliumcarbonat (1.0 mmol), 2 mL NMP, 60 °C, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt; b) 3Å Molsiebe (250 mg); c) Kalium-mono-Benzylmalonat (1.0 mmol).

Da der gewählte Kupplungskatalysator für diese Umsetzung uneffektiv war, wurden verschiedene Phosphinliganden untersucht, um so das Palladium besser zu aktivieren oder zu stabilisieren (Einträge 2-5). Weder elektronenreiche, noch elektronenarme sowie chelatisierende oder sterisch anspruchsvolle Phosphine konnten den Palladiumkatalysator

ausreichend aktivieren, um eine Umsetzung zu erzielen. Parallel zu diesen Versuchen wurden nochmals Kupfersalze auf ihre Eignung in der Kreuzkupplungsreaktion überprüft (Einträge 6-9). Aber auch hier zeigte sich das gleiche Bild wie beim Phosphinscreening. Es konnte keinerlei Ausbeute an Produkt verzeichnet werden, es wurde einzig und allein Benzylacetat gebildet. Da zu diesem Zeitpunkt nicht genau vorhergesagt werden konnte, warum immer nur das Decarboxylierungsprodukt gebildet wurde und kein Kupplungsprodukt, wurde versucht die Decarboxylierungsrate herabzusetzen. Möglicherweise verläuft der Decarboxylierungsschritt im Vergleich zum Kupplungsschritt zu schnell, so dass keine Transmetallierung ermöglicht werden kann. Deshalb wurde eine Verminderung der Protonenzahl in der Reaktionslösung angestrebt, um dadurch die Protodecarboxylierung einzuschränken. Dies sollte zum einen durch die Verwendung von Molsieben (Eintrag 10) und zum anderen durch den Einsatz des vorpräparierten Kaliumsalzes der Benzylmalonsäure (Eintrag 11) geschehen. Jedoch blieben beide Strategien erfolglos. Zwar konnte durch den Gebrauch der Molsiebe die Decarboxylierungsrate deutlich auf 15 % reduziert werden, aber ein Umsatz an Produkt konnte immer noch nicht erhalten werden.

Da anscheinend Palladiumacetylacetonat nicht der richtige Präkatalysator für diese Reaktion war, wurden weiter Palladiumsalze auf ihre Eignung und Aktivität im Reaktionsverlauf getestet (Tabelle 22).

Tabelle 22. *Variation der Palladiumquelle.*

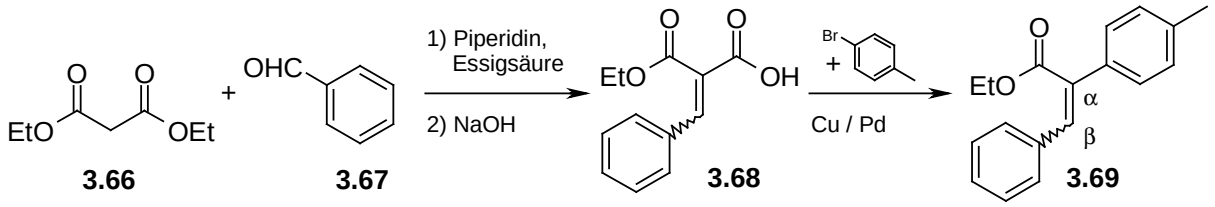
Eintrag	**Palladium**	**Ausb. 3.63[%][a]**	**Ausb. 3.65 [%][a]**
1	$Pd(acac)_2$	0	36
2	$Pd(OAc)_2$	0	37
3	$PdBr_2$	0	34
4	PdI_2	0	37
5	$Pd(dba)_2$	0	41
6	$[Cy_2Imidazol]PdI_2Ph_2$	0	35

Reaktionsbedingungen: mono-Benzylmalonsäure (1.0 mmol), p-Bromtoluol (1.1 mmol) Kupferfluorid (0.1 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.1 mmol), Palladiumquelle (0.02 mmol), Triphenylphosphin (0.02 mmol), Kaliumcarbonat (1.0 mmol), und 3Å Molsiebe (250 mg), 2 mL NMP, 60 °C, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Sowohl unter den Palladium(II)salzen als auch unter den Palladium(0)salzen, darunter auch einige nicht in der Tabelle aufgeführte NHC-Palladiumsalze, fand sich leider kein geeigneter

Präkatalysator (Einträge 1-6). Außer Benzylacetat konnte keine weiter Verbindung im Analysespektrum detektiert werden. So blieben bislang alle Bestrebungen, das Konzept der Cu / Pd-vermittelten decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das System aus mono-Benzylmalonsäure und *p*-Bromtoluol anzuwenden, ergebnislos.

Da nicht ganz geklärt werden konnte, welche Rolle die aciden α-Wasserstoffatome im Verlauf der Reaktion einnehmen, ob sie womöglich die Decarboxylierung begünstigen und somit eine Transmetallierung verhindern, wurden Versuche durchgeführt, in denen die aciden α-Wasserstoffatome durch eine Kohlenstoff-Doppelbindung zu einem Phenylrest ersetzt wurden. Diese Verbindung **3.69** sollte nun in einer decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion eingesetzt werden (Schema 74).



Schema 74. *Umsetzung von α-ungesättigten Malonsäure-Derivaten.*

Ein Vorteil dieser decarboxylierenden Kreuzkupplung wäre neben der Bildung leicht abtrennbarer Nebenprodukte, wie Kohlenstoffdioxid, die Tatsache, dass die Kupplung des Arylbromids selektiv am α-Kohlenstoffatom des Malonsäure-Derivats erfolgen würde. Würde man versuchen Verbindung **3.69** über eine Heck-Reaktion zu synthetisieren, würde man mit großer Wahrscheinlichkeit die Verknüpfung am β-Kohlenstoffatom erhalten. Somit würde diese Verfahrensvariante auch einen neuen, einfachen Zugang zu α-substituierten Zimtsäure-Derivaten eröffnen.

Als Modellsystem zur Erforschung dieser Reaktionsvariante wurde die Kreuzkupplung von α-Ethoxycarbonyl-zimtsäure (**3.68**) mit *p*-Bromtoluol ausgewählt. Zunächst wurde jedoch das Decarboxylierungsverhalten der isolierten α-Ethoxycarbonyl-zimtsäure (**3.69**) bei unterschiedlichen Temperaturen untersucht (Tabelle 23). Ziel war es, eine geeignete Reaktionstemperatur für eine spätere Umsetzung der Säure zu ermitteln, bei der die Protodecarboxylierung möglichst gering ist. Wie bereits in vorangegangen Experimenten zeigt sich auch hier eine Abhängigkeit der Protodecarboxylierung von der Temperatur. Im Temperaturbereich zwischen 120 und 80 °C erhält man Werte von 30-10 % für den Gesamtumsatz (Einträge 1-4). Erst ab einer Reaktionstemperatur von 70 °C erhält man eine

Erniedrigung der Menge an Zimtsäureethylester (**3.70**) auf nur 6 % (Einträge 5-6). Bei Raumtemperatur hingegen findet, wie erwartet, keine Reaktion statt. Um nun verlässliche Aussagen in künftigen Experimenten über die Umsätze treffen zu können, sollten Reaktionstemperaturen zwischen 70 und 60 °C verwendet werden.

Tabelle 23. *Decarboxylierungsexperimente bei unterschiedlichen Temperaturen.*

Eintrag	Temp. [°C]	Ausb. 3.70 [%][a]
1	120	31
2	100	22
3	90	23
4	80	13
5	70	6
6	60	7
7	23	0

Reaktionsbedingungen: 2-Benzylidenmalonsäure-mono-ethylester (1.0 mmol), NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL), 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Im nächsten Schritt wurde übergeprüft, welche Kupfersalze für die Decarboxylierung der α-Ethoxycarbonyl-zimtsäure am geeignetsten sind (Tabelle 24). Die einzelnen Reaktionen wurden bei 70 °C in einem Lösungsmittelgemisch aus NMP und Chinolin (3:1) durchgeführt.

Tabelle 24. *Variation der Kupferquelle sowie des N-Liganden.*

Eintrag	Kupfersalz	Ligand	Ausb. 3.70 [%][a]
1	CuF_2	1,10-Phenanthrolin	13
2	CuO	"	29
3	$CuCO_3/CuOH_2$	"	14
4	CuI	"	12
5	Cu_2O	"	21
6	"	Neocuproin	18
7	"	Bathophenanthrolin	27
8	"	Bathocuproin	17
9	"	2,2'-Dipyridyl	19

Reaktionsbedingungen: 2-Benzylidenmalonsäure-mono-ethylester (1.0 mmol), Kupfersalze (0.15 mmol), N-Ligand (0.15 mmol), 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin, 70 °C, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Unerfreulicherweise zeigte keines der getesteten Kupfersalze einen guten Umsatz. Lediglich mit Kupfer(II)- und Kupfer(I)oxid konnten Ausbeuten um die 20 % erzielt werden (Einträge 2, 5). Da die Umsätze im allgemeinen zu niedrig waren, wurden aktivere N-Liganden als 1,10-Phenanthrolin für die Decarboxylierung eingesetzt. Es wurden solche N-Liganden ausgewählt, die bereits in anderen Decarboxylierungssystemen ein ausgezeichnetes Verhalten und hohe Umsatzraten zeigten.

Durch den Einsatz der elektronisch und sterisch verschiedenen N-Liganden konnte keine wesentliche Steigerung in der Ausbeute beobachtet werden (Einträge 6-9). Nur Bathophenanthrolin (4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin) erzielte einen geringfügig besseren Umsatz als das 1,10-Phenanthrolin (Eintrag 7). Da jedoch Bathophenanthrolin (5 g: 346 €) achtmal teuerer ist als 1,10-Phenanthrolin (5 g: 43 €) und die Ausbeute nicht immens erhöht werden konnte, wurde auf dessen Verwendung in den nachfolgenden Experimenten verzichtet.

Die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Decarboxylierungsexperimenten wurden nun auf die decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion übertragen (Tabelle 25). Allerdings wurden nur Stichversuche durchgeführt, um einen schnellen Überblick über die Durchführbarkeit des geplanten Reaktionskonzepts zu erhalten.

Tabelle 25. *Experimente für die katalytische Kreuzkupplungsreaktion.*

Eintrag	**Palladium**	**Phosphin**	**Temp. [°C]**	**Ausb. 3.69 [%][a]**	**Ausb. 3.70 [%][a]**
1	$Pd(acac)_2$	-	70	0	16
2[b]	"	-	"	0	9
3	"	JohnPhos	"	0	13
4[c]	"	-	100	0	8
5[c,d]	"	PPh_3	"	0	9
6[c,d]	$Pd(OAc)_2$	"	"	3	11
7[c,d]	$Pd(dba)_2$	"	"	0	24

Reaktionsbedingungen: 2-Benzylidenmalonsäure-mono-ethylester (1.0 mmol), *p*-Bromtoluol (1.0 mmol) Kupfer(I)oxid (0.075 mmol), 1,10-Phenanthrolin (0.15 mmol), Palladiumquelle (0.02 mmol), Phosphin (0.04 mmol), Kaliumcarbonat (1.0 mmol), 1.5 mL NMP und 0.5 mL Chinolin, 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt; b) 3Å Molsiebe (250 mg), c) Kupfer(II)oxid (0.15 mmol), 2 mL NMP, 100 °C; d) Kalium-2-benzylidenmalonyl-monoethylester (1.1 mmol), 3Å Molsiebe (250 mg).

Als Kupplungspartner für den 2-Benzylidenmalonsäure-mono-ethylester diente *p*-Bromtoluol. Die Reaktionen mit der freien Säure verliefen alle recht unzufriedenstellend (Einträge 1-4). Bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C also auch bei einer höheren Temperatur von 100 °C konnte keine Ausbeute für das Produkt beobachtet werden. Nur ein geringer Anteil (10 bis 16 %) an Decarboxylierungsprodukt **3.70** konnte verzeichnet werden.

Im nächsten Abschnitt wurde das vorpräparierte Kaliumsalz der Verbindung **3.68** direkt eingesetzt und verschiedene Palladiumsalze auf ihre Leistungsfähigkeit überprüft. Die Erfahrung aus früheren Kreuzkupplungsreaktionen zur Biarylsynthese zeigte bereits, dass der Einsatz eines vorpräparierten Salzes oft Vorteile in Bezug auf Ausbeute und Reaktionsführung mit sich bringt. Bei dieser Reaktion hingegen erzielte die Strategie allerdings nicht den gewünschten Erfolg. Es wurden keine wesentlichen Verbesserungen hinsichtlich der Umsätze erreicht. Lediglich mit Palladiumacetat als Palladiumquelle konnte zum ersten Mal eine kleine Menge Produkt (3 %) erhalten werden (Eintrag 6).

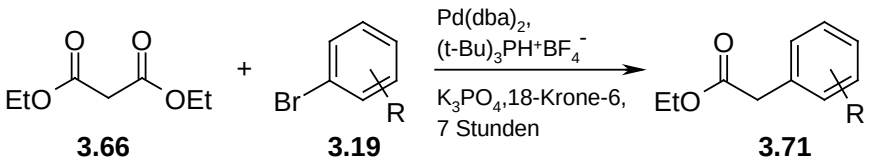
Da die erhaltenen Resultate aus den Kreuzkupplungsversuchen und aus den Versuchen zur Decarboxylierung nicht gerade vielversprechend waren und somit ein rascher Erfolg der Durchführbarkeit dieses Reaktionskonzepts nicht absehbar war, wurden die Arbeiten zu diesem Projekt zu Gunsten eines anderen Projekts eingestellt.

3.7.5 Zusammenfassung

Es wurde versucht, ein auf dem Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung beruhendes System zur Herstellung von Phenylessigsäuren aus Malonsäure-Derivaten zu entwickeln. Da sich das Strukturelement der Phenylessigsäure oft in zahlreichen Wirkstoffen wiederfindet, würde die Entwicklung eines katalytischen Verfahrens auf Kupfer- und Palladium-Basis ausgehend von Malonsäuren einen wertvollen, effizienten Zugang für diese Substratklasse eröffnen. Im Verlauf der Entwicklung traten jedoch mehrere unvorhergesehene Probleme auf. So zeigte das Testsubstrat, der Malonsäure-mono-benzylester, ein ausgeprägtes Decarboxylierungsverhalten. Die selbstständige Protodecarboxylierung der isolierten Verbindung fand bis zu einer Reaktionstemperatur von 60 °C statt. Bis zum Schluss war es nicht möglich, dieses Problem vollständig zu überwinden, wodurch eine Kreuzkupplung basierend auf dieser Verbindung nicht realisiert werden konnte. Als ein weiteres Problem wurde die Anwesenheit der aciden α-Wasserstoffatome angesehen. Da nicht völlig auszuschließen war, dass diese Protonen den Reaktionsverlauf stören und für die

selbstständige Decarboxylierung verantwortlich waren, wurden sie durch eine Knoevenagel-Kondensation in eine Doppelbindung umgewandelt. Aber auch mit dem daraus resultierenden Substrat konnte die Kreuzkupplung nicht erfolgreich durchgeführt werden. Lediglich durch einen Einsatz von Palladiumacetat erhielt man 3 % des gewünschten Kupplungsprodukts. Da sich die Ergebnisse nicht gerade als erfolgsversprechend darstellten, wurde das Projekt eingestellt.

Mittlerweile wurde von Herrn Song und Herrn Rudolphi ein rein palladiumkatalysiertes System entwickelt, das in der Lage ist, Malonsäuren erfolgreich in Phenylessigsäure-Derivate umzuwandeln (Schema 75). Allerdings ist das System zum jetzigen Zeitpunkt auf eine sehr kleine Anzahl von Malonsäure-Derivaten beschränkt.



Schema 75. *Palladiumkatalysierte Reaktion zur Phenylessigsäure-Synthese.*

3.8 Synthese sterisch anspruchsvoller Arylessigsäure-Derivate

Obwohl der Versuch, ein Kupfer-/ Palladium-vermitteltes Verfahren zur Herstellung von Phenylessigsäure-Derivaten ausgehend von Malonsäuren zu entwickeln, zunächst scheiterte, sollte das ursprüngliche Ziel, ein mildes, effektives Reaktionsverfahren für diese Substanzklasse zu erschließen, auf Grund ihres hohen Stellenwerts in der Industrie nicht aufgegeben werden.

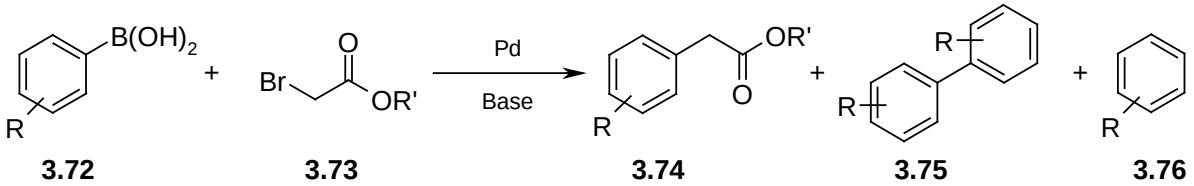
Allerdings eignete sich das alternativ entwickelte, rein palladiumkatalysierte Syntheseprotokoll (Schema 75) zur Darstellung von Phenylessigsäureestern wegen der stark eingeschränkten Anwendungsbreite und den harschen Reaktionsbedingungen von 160 °C nicht für ein industrielles Produktionsverfahren. Daher wurde für die Entwicklung eines generell anwendbaren, milden Syntheseprotokolls, das auch für den Einsatz sterisch anspruchsvoller Verbindungen geeignet sein sollte, auf ein bereits 2001 veröffentlichtes Verfahren zurückgegriffen.[136a] Dieses frühere Protokoll vermag es, Boronsäure unter äußerst milden Reaktionsbedingungen mit α-Bromessigsäureethylester zu Phenylessigsäureethylester umzusetzen.

3.8.1 Zielsetzung

Ziel der Arbeit war, aufbauend auf dem alten Protokoll, ein neues Verfahren zur Kreuzkupplung von α-Bromessigsäure-Derivaten mit sterisch anspruchsvoll subsituierten Arylboronsäuren zu Phenylessigsäure-Derivaten zu entwickeln. Da sterisch aufwendige Phenylessigsäuren häufig Vorprodukte für Wirkstoffe im Pharma- und Pflanzenschutzbereich darstellen, war es von hohen Interesse, einen wirtschaftlichen, einfachen Syntheseweg für die Industrie zu eröffnen. Daher sollten vor allem preiswerte Reagenzien eingesetzt und die Katalysatormenge möglichst gering gehalten werden.

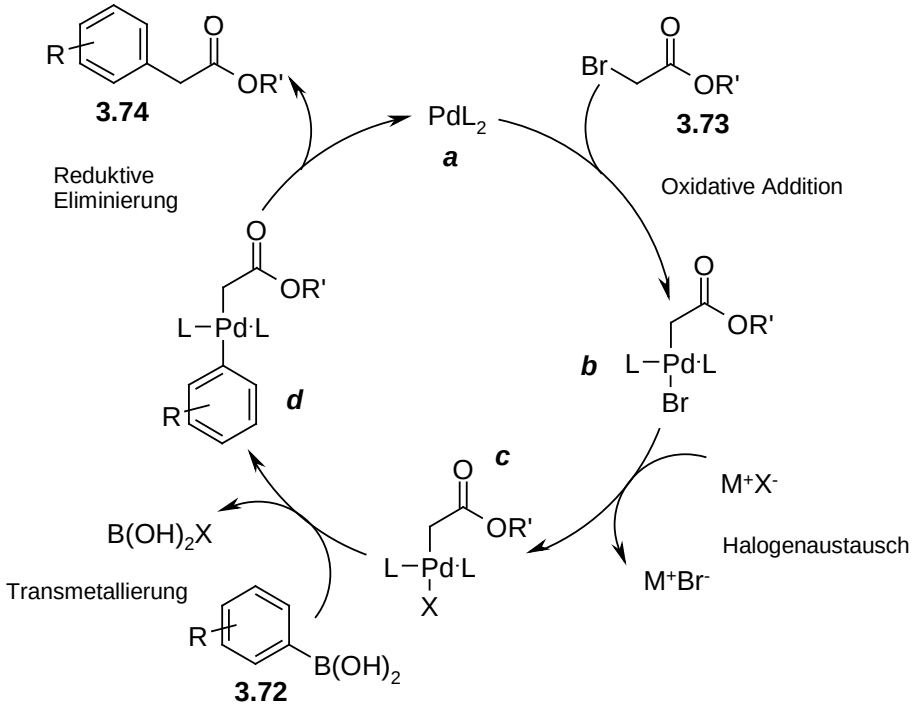
3.8.2 Mechanistische Betrachtungen

Suzuki-Reaktionen sind mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln realisierbar. Jedoch hat die Kombination der einzelnen Komponenten eine erhebliche Auswirkung auf die Ausbeute und die Selektivität der Reaktion. Aus diesem Grund wurden zunächst einige Überlegungen zu möglichen Nebenprodukten der Kreuzkupplungsreaktion von Boronsäuren **3.72** mit α-Bromessigsäure-Derivaten **3.73** durchgeführt (siehe Schema 76).



Schema 76. *Mögliches Produktspektrum bei Suzuki-Reaktionen.*

Die Produktbildung sollte dem Mechanismus einer klassischen Kreuzkupplung folgen (Schema 77). Der Zyklus beginnt mit einer oxidativen Addition des α-Bromessigsäure-Derivates an eine koordinativ ungesättigte Palladium(0) Spezies ***a***, wobei das Palladium(II)-Enolat ***b*** entsteht. Dieser Reaktionsschritt kann wegen der hohen Alkylierungskraft von α-Bromcarbonylverbindungen als recht schnell angesehen werden.

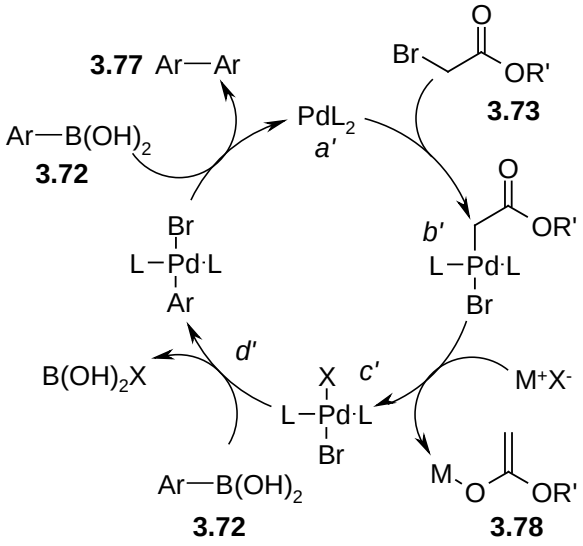


Schema 77. *Katalysezyklus der Kreuzkupplungsreaktion.*

Der darauffolgende Transmetallierungsschritt hingegen ist wahrscheinlich eher langsam, also geschwindigkeitsbestimmend für die Reaktion. Er kann jedoch durch eine vorangehende Koordination einer Base an das Palladium unter Bildung von Komplex ***c*** oder alternativ auch an das Bor beschleunigt werden. Um die Transmetallierung bei *ortho*-disubstituierten Arylhalogeniden oder Arylboronsäuren ausreichend zu beschleunigen, empfiehlt es sich daher, starke Basen zu verwenden.[141] Aus der Transmetallierung ergibt sich nun die Aryl-Palladium-Spezies ***d***, aus der anschließend das gewünschte Produkt durch reduktive Eliminierung freigesetzt werden kann und der Katalysezyklus geschlossen wird. Eine

Beschleunigung der reduktiven Eliminierung könnte beispielsweise durch den Einsatz von sterisch anspruchsvollen, elektronenarmen Phosphinen gelingen.

Neben der erwünschten Kreuzkupplungsreaktion können noch weitere konkurrierende Nebenreaktionen stattfinden. Da wäre zum einen die Hydrolyse der Boronsäure, was zur Bildung von Arenen **3.76** führen kann (Schema 77). Diese Reaktion wird besonders in Gegenwart von Basen, benachbarten Heteroatomen oder *ortho*-Substituenten begünstigt.[142] Zum anderen können auch unerwünschte symmetrische Biaryle, wie in Schema 78 gezeigt, gebildet werden.



Schema 78. *Katalysezyklus zur Bildung unerwünschter symmetrischer Biaryle.*

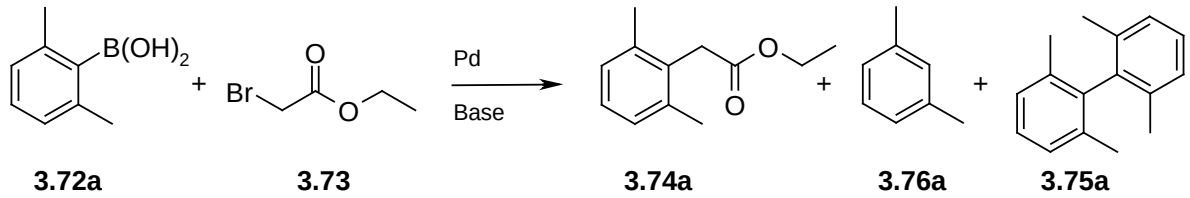
Auch diese Reaktion beginnt mit der oxidativen Addition des Bromessigsäure-Derivats an eine ligandstabilisierte Palladium(0)-Spezies ***a'***. Im Gegensatz zum vorgenannten Mechanismus kann es jedoch im nächsten Reaktionsschritt geschehen, dass das Enolat durch einen anderen Liganden, beispielsweise durch ein Halogenid, verdrängt wird oder das Palladium-Enolat ***b'*** durch Wasser aus dem Reaktionsgemisch hydrolysiert wird. Durch diese Reaktion wird die Palladium-Spezies ***c'*** gebildet, die durch zwei Äquivalente Boronsäure **3.72** unter Entstehung des symmetrischen Biaryls **3.77** wieder zu Palladium(0) ***a'*** reduziert wird. Diese Homokupplungsreaktionen werden meist verstärkt in Anwesenheit von Sauerstoff beobachtet.[142]

Für die Gesamtreaktion ist es demnach besonders wichtig, die Verdrängung des Enolats zu unterdrücken und möglichst gezielt das Halogenid aus dem Komplex ***b*** gegen einen basischen Liganden unter Bildung von ***c*** auszutauschen, damit die Transmetallierung ausreichend

beschleunigt und eine gute Ausbeute des gewünschten Kreuzkupplungsprodukts **3.74** erzielt werden kann. Dies könnte zum Beispiel durch geschickte Wahl der Base und des Lösungsmittels ermöglicht werden. Das durch den Halogenaustausch gebildete Metallsalz sollte möglichst unlöslich im Lösungsmittel sein, um die Konzentration der störenden Halogenidsalze in der Reaktionslösung gering zu halten und sie somit effizient vom Palladium fernzuhalten.

3.8.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Als Modellreaktion wurde die Umsetzung der 2,6-Dimethylphenylboronsäure **3.72a** mit α-Bromessigsäureethylester **3.73** ausgewählt (Schema 79). Als Ausgangspunkt dienten die von Gooßen et al. 2001 publizierten Reaktionsbedingungen für einfach substituierte Boronsäuren.[136a]



Schema 79. *Modellreaktion zur Katalysatoroptimierung.*

Zu Beginn wurde das alte Reaktionsprotokoll auf seine Anwendbarkeit für die sterisch gehinderte 2,6-Dimethylphenylboronsäure getestet (Tabelle 26). Unter den Original-bedingungen des früheren Protokolls (3 Mol-% Palladiumacetat, 9 Mol-% Tri(*o*-tolyl)phosphin mit 5 mmol K_3PO_4, in THF bei Raumtemperatur) konnte nur ein unbefriedigendes Ergebnis beobachtet werden (Eintrag 1). Bei Absenkung der Katalysatormenge kam es zu deutlichen Ausbeuteverlusten auf nur 9 % (Eintrag 2), wohingegen sich eine Temperaturerhöhung günstig auf die Ausbeute auswirkte (Einträge 3-5). Auffällig bei diesen Experimenten war, dass mit Erhöhung der Temperatur auch die Menge des unerwünschten Protodeborylierungsprodukts gesteigert wurde. Die Selektivität der Reaktion nahm zu Ungunsten des Produkts **3.74a** bei 80 °C deutlich ab (Eintrag 5). Das ebenfalls im Originalprotokoll verwendetet Tri-(1-naphtyl)-phosphin war dem Tri(*o*-tolyl)phosphin in Bezug auf Ausbeute und Selektivität klar unterlegen (Eintrag 6). Erste Untersuchungen zu verschiedenen Palladiumquellen ergaben, dass mit Palladium(0)-bis(dibenzylidenaceton) bei 60 °C erheblich bessere Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden konnten als mit Palladium(II)acetat oder Palladium(II)acetylacetonat (Einträge 7-10).

Tabelle 26. *Erste Optimierungsreaktionen.*

Eintrag	Palladium (Mol-%)	Phosphin (Mol-%)	Base (mmol)	Temp. [°C]	Ausb. [%][a] 3.74a	Ausb.[%][a] 3.76a
1	$Pd(OAc)_2$ (3%)	P(*o*-Tol)$_3$ (9%)	K_3PO_4 (5 mmol)	20	19	24
2	" (1%)	" (3%)	"	"	9	18
3	"	"	"	40	21	23
4	"	"	"	60	29	33
5	"	"	"	80	15	42
6	"	P(Nap)$_3$ (3%)	"	40	13	48
7	$Pd(acac)_2$ (1%)	P(*o*-Tol)$_3$ (3%)	"	"	1	10
8	$Pd(dba)_2$ (1%)	"	"	"	26	19
9	"	"	"	60	41	27
10[b]	"	"	"	"	37	22
11	"	"	K_2CO_3(5 mmol)	"	36	15
12	"	"	KF (5 mmol)	"	63	36
13[b]	" (0.5%)	" (1.5%)	"	"	23	11
14[b]	" (0.3%)	" (0.9%)	"	"	37	33
15[b]	" (0.1%)	" (0.3%)	"	"	30	51
16[b]	" (0.05%)	" (0.15%)	"	"	20	56

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.1 mmol), Ethylbromacetat (1.0 mmol), Palladium, Phosphin, Base (5.0 mmol), THF (trocken, 2 mL), 20 Stunden. a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard durch F. Rudolphi bestimmt; b) 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbrom-acetat (1.5 mmol).

Die Umkehr der Verhältnisse zwischen der Boronsäure und dem Bromessigsäureethylester von ursprünglich 1.1 zu 1.0 mmol auf 1.0 zu 1.5 mmol lieferte in etwa die gleichen Ausbeuten wie zuvor (Eintrag 10). Den Bromessigsäureethylester im Überschuss zu verwenden, anstatt die Boronsäure, ist aus Kostengründen im Hinblick auf eine spätere industrielle Anwendung der Reaktion eindeutig vorteilhafter.

Wie in den mechanistischen Betrachtungen bereits erwähnt, kommt der Base eine besondere Rolle in der Reaktion zu. Zwar wurden bisher keine symmetrischen Biaryle **3.75a** als Nebenprodukt detektiert, wodurch darauf geschlossen werden kann, dass das Enolat während der Reaktion nicht verdrängt wird, aber der Anteil an Deborylierungsprodukt war relativ hoch. Gründe dafür können sowohl die *ortho*-Substituenten der Boronsäure als auch die

Verwendung einer falschen Base sein, deshalb wurden schwächere Basen als K_3PO_4 getestet. Mit Kaliumcarbonat konnte die Selektivität der Reaktion zwar gesteigert und die Deborylierung eingeschränkt werden, aber die Ausbeute an Produkt war unbefriedigend (Eintrag 11). Kaliumfluorid dagegen zeigte zwar eine schlechter Selektivität, aber die Umsatzrate war deutlich besser (Eintrag 12). Aus diesem Grund wurde Kaliumfluorid in allen weiteren Optimierungsreaktionen als Base der Wahl verwendet.

Da die Menge an eingesetztem Palladium-bis(dibenzylidenaceton) mit 1 % noch relativ hoch war, was sich in einem späteren Produktionsverfahren negativ auf die Kosten auswirken würde, wurde versucht, die Palladiummenge weiter abzusenken (Einträge 13-16). Wie vermutet, kam es bei der Reduzierung der Palladiummenge zu enormen Ausbeuteverlusten. Ebenfalls wurde eine drastische Erhöhung des Nebenproduktes **3.76a** beobachtet, sobald die Katalysatormenge unter 0.5 Mol-% fiel. Die Selektivität Produkt zu Nebenprodukt bei 1 Mol-% war zuvor noch bei fast 2:1, bei 0.3 Mol-% Palladium dagegen ist sie nur noch knapp bei 1:1 und bei 0.1 Mol-% Palladium sogar bereits bei 1:3. Die ungünstige Selektivität der Reaktion bei niedrigen Katalysatormengen stellte sich als ein äußerst schwerwiegendes Problem dar, das es nun zu überwinden galt.

Zunächst wurde der Einfluss von Wasser untersucht (Tabelle 27). Gelegentlich wurde bei den durchgeführten Versuchen nach Beendigung der Reaktion ein weiß-grauer, in THF unlöslicher Niederschlag beobachtet. Es wurde vermutet, dass es sich bei diesem Niederschlag um Tri-(2,6-dimethylphenyl)-boroxin handeln könnte, das eine deutlich geringere Reaktivität in Kreuzkupplungsreaktionen zeigt.

Tabelle 27. *Einfluss von Wasser auf die Reaktion.*

Eintrag	Wasser (mmol)	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	-	16	29
2	0.25	29	41
3	0.50	37	54
4	1.00	49	48
5	25.0	22	64

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.5 mmol), Bromessigsäureethylester (1.0 mmol), $Pd(dba)_2$ (2.0 µmol) $P(o\text{-Tol})_3$ (6.0 µmol), KF (5.0 mmol), THF (trocken, 2 mL), 16 Stunden; a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt.

Das Ausfallen dieses zyklischen Anhydrids aus der Reaktionslösung sollte durch Zusatz einer genau definierten Wassermenge vermieden werden. Diese Reaktionen wurden bereits mit einer Katalysatormenge von 2 µmol durchgeführt, da im endgültigen Verfahrensprotokoll ohnehin eine niedrige Katalysatorbeladung angestrebt wurde. Die Experimente zeigten, wie erwartet, eine niedrige Selektivität und geringe Ausbeuten bezüglich des Produktes (Einträge 1-3). Jedoch konnte mit 1 mmol Wasser ein relativ guter Umsatz und eine Selektivität von 1:1 erzielt werden (Eintrag 4), eine größere Wassermenge stellte sich wiederum als ungünstig heraus (Eintrag 5). Die Bildung des grauen Niederschlags konnte unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls reduziert werden. Aus diesem Grund wurden auch in allen nachfolgenden Versuchen 1 mmol Wasser als Additiv hinzugefügt.

Im nächsten Schritt wurden verschiedene Lösungsmittel auf ihre Eignung in der Reaktion getestet (Tabelle 28). Unpolar Lösungsmittel stellten sich als ungünstig heraus. Die erhaltenen Ausbeuten waren nicht zufriedenstellend (Einträge 1-2). Dies mag womöglich an der geringen Löslichkeit einiger Reaktionskomponenten in unpolaren Lösungsmitteln liegen.

Tabelle 28. *Variation der Lösungsmittel.*

Eintrag	Lösungsmittel	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	Toluol	12	35
2	Chloroform	0	50
3	Dioxan	33	30
4	THF	49	48
5	MTBE	19	13
6	DME	40	59
7	Digylme	37	58
8	NMP	7	18
9	DMF	8	24
10	Ethylenglykol	6	92

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.5 mmol), Bromessigsäureethylester (1.0 mmol), $Pd(dba)_2$ (2.0 µmol) $P(o\text{-Tol})_3$ (6.0 µmol), KF (5.0 mmol), Wasser (1.0 mmol), 2 mL Lösungsmittel, 3 Stunden; a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard durch T. Knauber bestimmt.

Unter den Ether erwiesen sich Tetrahydrofuran neben Dimethylglykolether und Diglyme als am besten für die Reaktion geeignet. In diesen Lösungsmitteln konnten zwar keine guten

Selektivitäten, dafür aber gute Umsätze erhalten werden (Einträge 4, 6 und 7). Aprotisch polare sowie protische Lösungsmittel zeigten dagegen keinen positiven Effekt auf die Reaktion. Demnach erwies sich das THF in diesen Reaktionen, genau wie im Originalprotokoll von Gooßen et al. als bestes Lösungsmittel für die Kreuzkupplungsreaktion. Die Wahl der Base hatte ebenfalls großen Einfluss auf die Ausbeute und wurde deshalb nochmals etwas genauer untersucht (Tabelle 29). Triethylamin als organische Base war in der Reaktion nicht aktiv (Eintrag 1). Einfache anorganische Basen erwiesen sich als geeigneter.

Tabelle 29. *Variation der Base.*

Eintrag	**Base**	**3.74a [%]**[a]	**3.76a [%]**[a]
1	NEt_3	0	1
2	NaF	0	1
3	KF	49	48
4	CsF	42	51
5[b]	K_2CO_3	17	28
6[b]	Tl_2CO_3	1	8
7[c]	K_3PO_4	23	59
8	KOH	0	46

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.5 mmol), Bromessigsäureethylester (1.0 mmol), $Pd(dba)_2$ (2.0 µmol), P(*o*-Tol)$_3$ (6.0 µmol), Base (5.0 mmol), Wasser (1.0 mmol), THF (2 mL), 60 °C, 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; b) 2.50 mmol Base; c) 1.66 mmol Base.

Darunter zeigte Kaliumfluorid neben dem teureren Cäsiumfluorid die besten Ausbeuten (Einträge 3, 4). Natriumfluorid dagegen zeigte keinerlei Umsatz. Dies mag womöglich an der geringen Löslichkeit des Salzes in THF liegen (Eintrag 2). Kaliumcarbonat, das im Originalprotokoll für einfachsubstituierte Boronsäuren noch hervorragende Umsätze lieferte, erreichte hier nur eine Ausbeute von 17 % (Eintrag 5). Thalliumcarbonat sollte normalerweise am besten dazu geeignet sein schwer lösliche Halogenidsalze zu bilden und somit die Verdrängung des Enolats durch ein Halogenid aus dem Enolat-Palladium-Komplex effektiv verhindern. Allerdings konnte damit keinerlei Aktivität in jeglicher Hinsicht beobachtet werden (Eintrag 6). Kaliumphosphat zeigte zwar eine gute Reaktivität, konnte aber bezüglich der Selektivität nicht überzeugen (Eintrag 7). Durch den Einsatz von Kaliumhydroxid konnte lediglich das Deborylierungsprodukt erhalten werden (Eintrag 8). Somit blieb Kaliumfluorid

weiterhin die Base der Wahl. Mit ihr scheint der Transmetallierungsschritt am effektivsten beschleunigt zu werden. Wright stellte die Hypothese auf, dass CsF in situ die OH-Gruppen der Boronsäuren ersetzen kann, wodurch Organotrifluoroborate gebildet werden, die die Transmetallierung positiv beeinflussen.[143]

Organotrifluoroborate, sogenannte Molander-Salze, sind bekannt dafür, Suzuki-Miyaura-Reaktionen in guten Ausbeuten einzugehen.[144] In einer Testreaktion wurde 2,6-Dimethylphenyl-kaliumtrifluoroborat mit Ethylbromacetat umgesetzt, um herauszufinden, ob die von Wright aufgestellte Hypothese in dieser Reaktion zutrifft und ob der Einsatz von Molander-Salzen eventuell die Deborylierung unterdrücken kann. Mit dem Standardkatalysatorsystem, bestehend aus 0.2 Mol-% $Pd(dba)_2$, 0.6 Mol-% P(*o*-Tol)$_3$ und 1.0 mmol Wasser, erhielt man gerade 1 % Produkt und es wurde 27 % Deborylierungsprodukt detektiert. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass in dieser Reaktion die Spezies, die den Transmetallierungsschritt beschleunigt, höchstwahrscheinlich kein reines Trifluoroborat ist. Diese Vermutung steht in Einklang mit den Untersuchungsergebnissen von Fu und Batey, die herausfanden, dass mindestens eine OH-Gruppe am Bor gebunden sein muss, um die Transmetallierung unter ihren Reaktionsbedingungen zu ermöglichen.[145]

Da weder durch die Variation des Lösungsmittels oder der Base eine weitere Verbesserung bezüglich der Selektivität der Reaktion erreicht wurde, wurde die Deborylierung während des Reaktionsverlaufs etwas detaillierter untersucht (Tabelle 30).

Tabelle 30. *Untersuchungen zur Deborylierung.*

Eintrag	Palladium	Phosphin	Base	Wasser	3.76a [%][a]
1	-	-	-	1 mmol	0
2	-	-	KF	"	0
3	$Pd(dba)_2$	-	-	"	0
4	"	-	"	"	10
5	"	P(*o*-Tol)$_3$	-	"	12

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (2.0 µmol), Phosphin (6.0 µmol), KF 5.0 mmol), Wasser (1.0 mmol), THF (2 mL), 60 °C, 16 h. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Hierzu wurde die 2,6-Dimethylphenylboronsäure unter den Standardbedingungen bei 60 °C mit 2 mL THF und den jeweiligen Reaktionskomponenten umgesetzt. Es stellte sich heraus, dass die Boronsäure in Kombination mit Wasser, Base oder dem Palladium alleine nicht

deborylierte (Einträge 1-3). Die unerwünschte Deborylierung tritt erst ein, wenn der Palladiumkatalysator in Kombination mit Kaliumfluorid oder Tri(*o*-tolyl)phosphin hinzugefügt wird (Einträge 4-5). Daraus kann gefolgert werden, dass die Deborylierung im Katalysezyklus selbst stattfindet und nicht bereits durch eine Reaktionen der Boronsäure mit Kaliumfluorid oder Wasser.

In diesem Zusammenhang wurden nun weitere Phosphin-Liganden und Palladium-Präkatalysatoren untersucht, um durch deren Kombination eine hohe Selektivität auf Seiten des Produkts zu erzielen (Tabelle 31). Neben Palladium(0)-Vorstufen wurden auch einige Palladium(II)salze getestet. Leider konnte keines der verwendeten Palladiumsalze das ursprüngliche System übertreffen (Eintrag 1). $Pd(P(t\text{-}Bu)_3)_2$ zeigte zwar eine hohe Gesamtumsatzrate, aber es wurde fast ausschließlich *m*-Xylol (**3.76a)** gebildet (Eintrag 3). Bis(tricyclohexylphosphin)palladium konnte als einziger Präkatalysator eine vergleichbare Reaktivität wie $Pd(dba)_2$ erzielen (Eintrag 4). Zwar konnten keine besseren Umsätze erhalten werden, aber die Selektivität der Reaktion erhöhte sich deutlich. Durch den Einsatz von nur 0.2 Mol-% $Pd(PCy_3)_2$ erhielt man eine Selektivität von knapp 4:1 (Eintrag 5). Allerdings wurde mit diesem Palladiumkatalysator selbst nach weiteren, in dieser Tabelle nicht aufgeführten, Optimierungsversuchen nur Ausbeuten um die 30 % erreicht.

Tabelle 31. *Untersuchung verschiedener Palladiumkatalysatoren und Phosphinen.*

Eintrag	Palladium	Phosphin	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	$Pd(dba)_2$	$P(o\text{-}Tol)_3$	39	57
2	$Pd\text{-}NHC\text{-}PPh_3I_2$	"	7	37
3	$Pd(P(t\text{-}Bu)_3)_2$	"	4	73
4	$Pd(PCy_3)_2$	"	44	41
5	"	-	33	8
6	$Pd(acac)_2$	$P(o\text{-}Tol)_3$	7	29
7	$Pd(OAc)_2$	"	22	35
8	$PdCl_2$	"	12	42
9	$Pd(dba)_2$	$P(m\text{-}Tol)_3$	4	27
10	"	$P(p\text{-}Tol)_3$	3	30
11		PPh_3	12	49
12	"	$P(Nap)_3$	14	33
13	"	JohnPhos	0	0

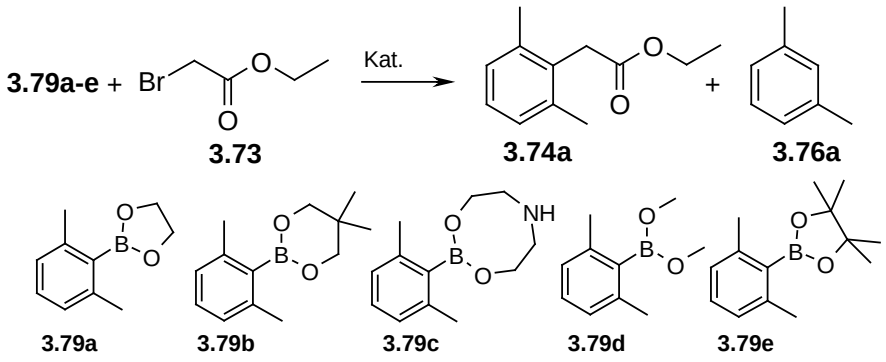
Eintrag	**Palladium**	**Phosphin**	**3.74a [%][a]**	**3.764a [%][a]**
14	"	DavePhos	0	0
15	"	BINAP	0	0
16	"	PCy_3	23	5
17	"	$P(t\text{-}Bu)_3$	5	73

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), Palladium-Präkatalysator (2.0 µmol), Phosphin (6.0 µmol, bei bidentaten Liganden 3.0 µmol), KF (5.0 mmol), Wasser (1.0 mmol), THF (2 mL), 60 °C, 16 h. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Da es nicht gelungen war, durch Variation des Palladiumsalzes die Deborylierung vollständig zu unterdrücken, wurden weitere Versuche mit Phosphin-Liganden mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften durchgeführt (Einträge 9-17). Mit Tri(*m*-tolyl)phosphin und Tri(*p*-tolyl)phosphin, die ähnliche elektronische Eigenschaften wie das Tri(*o*-tolyl)phosphin aufweisen, aber sterisch weniger anspruchsvoll sind, wurden deutlich geringere Umsätze erhalten (Einträge 9-10). Anscheinend ist ein hoher sterischer Anspruch des Liganden vorteilhaft. Jedoch wurden nicht mit allen sterisch anspruchsvollen Liganden gute Ergebnisse erzielt. Mit Tri(1-naphthyl)phosphin, einem sterisch überaus anspruchsvollen, aber zugleich auch vergleichsweise elektronenarmen Liganden, wurden zwar akzeptable Umsätze erreicht, jedoch war die Selektivität nicht zufriedenstellend (Eintrag 12). Sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche, monodentate Liganden vom Buchwald-Typ (Einträge 13–14) sowie das chelatisierende BINAP (Eintrag 15) zeigten keinerlei Umsatz und sind somit für diese Reaktion ungeeignet. Durch diese Beobachtungen kann man darauf schließen, dass der Ligand nicht zu elektronenreich und auch nicht zu anspruchsvoll sein darf. Das zyklische Alkylphosphin Tricyclohexlyphosphin zeigte, wie bereits in der Palladium(0)verbindung beobachtet (Eintrag 4), eine gute Selektivität. Jedoch konnten auch hier keine guten Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 16). Gleiches gilt für das Tri-*tert*-butylphosphin. Es zeigte eine gute Reaktivität, aber geringe Ausbeuten. (Eintrag 17). Abschließend zu dieser Versuchsreihe kann festgehalten werden, dass die besten Ergebnisse unter den verwendeten Reaktionsbedingungen mit Tri(*o*-tolyl)phosphin erzielt wurden.

Da es bisher nicht gelang, die unerwünschte Deborylierung einzuschränken, wurde eine neue Strategie für die Synthese sterisch anspruchsvoller Phenylessigsäure-Derivate verfolgt. Ziel

war es, anstelle der freien Boronsäure verschieden sterisch anspruchsvolle Boronsäureester auf ihre Anwendbarkeit in der Reaktion zu testen und durch ihren Einsatz das Problem der Deborylierung zu lösen (Schema 80). Boronsäureester werden meist gegenüber freien Boronsäuren bevorzugt, da sie keine Boroxine bilden und somit lagerstabiler sind.



Schema 80. *Synthesestrategie ausgehend von Boronsäureestern.*

Allerdings stellte sich schnell heraus, dass diese Synthesestrategie nicht zum Erfolg führt. Die Reaktivität der meisten Ester ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen zu gering (Tabelle 32). Eine Ausnahme stellen die Ester **3.79a** und **3.79d** dar (Einträge 1, 9). Dennoch scheiterten alle Versuche, die Selektivität zu Gunsten des Produkts zu beeinflussen.

Tabelle 32. *Untersuchungen zu den Boronsäureester.*

Eintrag	Ester	Base	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	**3.79a**	KF	20	80
2[b]	"	"	13	4
3	"	K_2CO_3	13	10
4	"	K_3PO_4	12	19
5	**3.79b**	KF	7	7
6[b]	"	"	0	0
7	"	K_2CO_3	6	4
8	**3.79c**	KF	0	6
9	**3.79d**	"	30	40
10	**3.79e**	"	10	2

Reaktionsbedingungen: Boronsäureester (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), Palladium-Präkatalysator (2.0 µmol), P(*o*-Tol)$_3$ (6.0 µmol), KF (5.0 mmol), Wasser (1.0 mmol), THF (2 mL), 60 °C, 16 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt; b) ohne Wasser.

Neben verschiedenen Basen wurden auch nicht in der Tabelle aufgeführte Reaktionen mit unterschiedlichen Palladium-Präkatalysatoren bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Keiner der Optimierungsversuche führte zu signifikanten Verbesserungen der Reaktion, wodurch die Arbeiten mit der freien Boronsäure wieder aufgenommen wurde.
Da in den vorangegangenen Versuchen keine gute Umsatzrate mit hoher Selektivität erzielt werden konnte, wurde nun nach einer Möglichkeit gesucht, die freie Boronsäure eventuell stärker zu aktivieren oder zu stabilisieren und somit eine Reduzierung der unerwünschten Deborylierungsreaktion zu erreichen.

Es ist bekannt, dass im Fall von Kalium-Organotrifluoroboraten das anorganische Kation gegen ein anderes Gegenion ausgetauscht werden kann.[146] Bartey zeigte 2002, dass eine in situ gebildete Hydronium-Organotrifluoroborat-Spezies einen Gegenion-Austausch mit Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid eingehen kann.[145b] Die daraus resultierenden Tetra-alkylammoniumsalze sind genauso luft- und feuchtigkeitsstabil wie die Kalium-Organotrifluoroborate, zeigen aber eine deutlich bessere Löslichkeit in unpolaren und polaren organischen Lösungsmitteln. Der Arbeitsgruppe gelang es, diese Tetra-alkylammonium-Organotrifluoroborate erfolgreich in Suzuki-Kreuzkupplungen einzusetzen.

Da vermutet wurde, dass während der Synthese der sterisch anspruchsvollen Phenylessigsäureester teilweise auch Kalium-Organofluoroborat-Spezies gebildet werden, wurde nun untersucht, ob sich ein Austausch des Kaliumkations durch ein Ammoniumsalz vorteilhaft auf die Reaktion auswirkt (Tabelle 33). Die Experimente wurden mit dem Standardkatalysatorsystem bei einer Katalysatormenge von 1 Mol-% durchgeführt. Bei dieser Katalysatormenge konnte ohne den Zusatz eines Ammoniumsalzes eine Ausbeute von 68 % und eine Selektivität von 3:1 erhalten werden (Eintrag 1). Der Einsatz eines Phasentransferkatalysators, wie z. B. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, hingegen führte zu einer deutlichen Ausbeutezunahme (Eintrag 2). Eine geringe Menge von nur 0.1 mmol TBAF war ausreichend, um die Selektivität der Reaktion auf 10:1 zu erhöhen. Ebenso zeigte sich, dass auf den Zusatz von Wasser verzichtet werden kann und dass das Lösungsmittel ohne vorherige Aufreinigung und Trocknung verwendet werden kann (Eintrag 3). Die in TBAF enthaltene Wassermenge (Trihydrat) reicht vermutlich bereits aus, um die Boronsäure effektiv zu aktivieren.

Tabelle 33. *Versuche mit Phasentransferkatalysatoren.*

Eintrag	Additiv	Wasser	Lsmg	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	-	1.00 mmol	THF	70 (68)	22
2	TBAF	"	"	86	8
3	"	-	"	83 (81)	5
4[b]	"	-	THF(nass)	76 (73)	4
5[b]	TBACl	-	"	89	4
6[b]	TBABr	-	"	66	3
7[b]	TBA-OAc	-	"	95	5
8[b]	TEAI	-	"	93	6
9[b]	$(n\text{-Oct})_4N^+Br^-$	-	"	67	3
10[b]	$(n\text{-Dec})_4N^+Br^-$	-	"	115[c]	4
11[b]	Aliquat 336	-	"	93	5
12[b]	15 Krone 5	-	"	75	3

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (0.01 mmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (0.03 mmol), KF (5.00 mmol), Additiv 0.10 mmol, THF (2 mL, trocken, entgast), 60 °C, 16 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt, in Klammern isolierte Ausbeute; b) THF direkt aus der Flasche, mit Argon entgast; c) Problem mit Standard in der Reaktionslösung; TBA = Tetrabutylammonium; TEAI = Tetraethylammoniumiodid.

Erfreulicherweise wirkten sich alle getesteten Phasentransferkatalysatoren in ähnlich hervorragender Art und Weise auf die Selektivität der Reaktion aus (Einträge 5-12). Lediglich mit Tetra-*n*-butylammoniumbromid und Tetra-*n*-octylammoniumbromid wurde ein geringerer Umsatz erhalten (Einträge 6 und 9). Vielleicht führten hier die zusätzlichen Bromidionen zu einer Abspaltung des Enolats aus dem Palladiumkomplex (siehe Schema 78) oder die Qualität der Verbindungen war altersbedingt nicht mehr vollständig gewährleistet.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, in wie weit die Katalysatorbeladung unter den neuen Reaktionsbedingungen reduziert werden kann (Tabelle 34). Hierbei wurde mit TBAF als Additiv gearbeitet. Es wurde festgestellt, dass bereits bei einer Absenkung der Palladiummenge von 1 Mol-% auf 0.9 Mol-% ein Ausbeuteverlust von 20 % eintritt (Eintrag 2). Die Ausbeute blieb bis zu einer Absenkung auf 0.3 Mol-% in etwa konstant (Einträge 3-8), allerdings trat ab einer Katalysatorbeladung von 0.4 Mol-% eine Reduzierung der Selektivität auf (Eintrag 7). In dieser Tabelle wird auch deutlich, dass auf einen strikten

Ausschluss von Sauerstoff geachtet werden muss. Eintrag 11 zeigt eine Reaktion, die unter Luft, mit nicht entgastem THF durchgeführt wurde. Dabei wurde ausschließlich das Deborylierungsprodukt *m*-Xylol (**3.76a**) erhalten.

Tabelle 34. *Untersuchung mit TBAF und geringeren Katalysatormengen.*

Eintrag	**Pd Menge [Mol-%]**	**P(*o*-tolyl)$_3$ [Mol-%]**	**3.74a [%]**[a]	**3.76a [%]**[a]
1	1.0 %	3.0 %	83 (81)	6
2	0.9 %	2.7 %	62	1
3	0.8 %	2.4 %	68	0
4	0.7 %	2.1 %	68	0
5	0.6 %	1.8 %	73	0
6	0.5 %	1.5 %	65	6
7	0.4 %	1.2 %	64	10
8	0.3 %	0.9 %	65 (64)	9
9	0.2 %	0.6 %	58	20
10	0.1 %	0.3 %	47	15
11[b]	0.5 %	1.5 %	0	78

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.50 mmol), Pd(dba)$_2$, Tri(*o*-tolyl)phosphin, KF (5.0 mmol), TBAF (0.1 mmol), THF (2 mL, trocken, entgast), 60 °C, 24 h. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt, in Klammern: isolierte Ausbeute; b) Reaktion unter Luft.

Als nächstes wurde die benötigte Menge an Kaliumfluorid untersucht (Tabelle 35). Hierfür wurden 5.0 µmol Palladium verwendet, da mit dieser Menge in vorangegangenen Experimenten gute Ausbeuten und Selektivitäten erzielt wurden (siehe Tabelle 34). Die Menge an KF konnte ohne einen Verlust an Ausbeute auf bis zu 3.0 mmol reduziert werden (Eintrag 3), allerdings sank dabei die Selektivität. Eine Reduzierung der Base auf unter 2 Äquivalente führte, wie erwartet, zu einer Verschlechterung der Ausbeute. Mindestens 2 Äquivalente Base werden für eine effektive Reaktion benötigt, ein Äquivalent zur Aktivierung der Boronsäure und eins zur Neutralisierung der entstehenden Borsäure. Weiterhin zeigte sich, dass die Reaktionen ohne zusätzliches Wasser besser verlaufen in Bezug auf Selektivität und Umsatz (Einträge 6-7). Dieser Sachverhalt sollte später etwas präzisier untersucht werden, um die genaue Rolle des Wassers im Reaktionsverlauf aufzuklären.

Tabelle 35. *Untersuchungen der Kaliumfluorid-Menge.*

Eintrag	KF (mmol)	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	5.00	55	8
2	4.00	58	14
3	3.00	58	16
4	2.00	51	31
5	1.00	28	10
6[b]	5.00	65	5
7[b]	3.00	65	6

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (5.0 µmmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (15 µmmol), TBAF (0.1 mmol), Wasser (1.0 mmol), THF (2 mL ,trocken, entgast) 16 h. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt. b) ohne zusätzliches Wasser.

Da in einem später angestrebten Produktionsverfahren die Palladiummenge so gering wie möglich gehalten werden sollte, wurden erneut unterschiedliche Ammoniumsalze dieses Mal bei einer Palladiumbeladung von nur 3.0 µmol untersucht (Tabelle 36).

Tabelle 36. *Versuche mit Phasentransferkatalysatoren.*

Eintrag	Phasentransferkatalysator	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	TBAF	63	8
2	TBACl	63	14
3	TBAI	43	6
4	TBA-OAc	66	9
5	TEAI	43	11
6	$NH_4^+Cl^-$	0	19
7	Aliquat 336	55	13
8	$(CH_3(CH_2)_{11})N^+(CH_3)_3\,Br^-$	54	10
9	$(PhCH_2)N^+(CH_2CH_3)_3\,Br^-$	66	6
10[b]	"	75	8

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (3.0 µmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (9.0 µmol), Kaliumfluorid (3.0 mmol), Phasentransferkatalysator (0.1 mmol), THF (2 mL, trocken, entgast mit Argon), 60 °C, 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt; b) Kaliumfluorid (5.0 mmol).

Ziel dieser Versuchsreihe war es, den geeignetsten Phasentransferkatalysator für kleine Palladiummengen zu identifizieren. Dabei zeigte sich, dass sich bis auf wenige Ausnahmen (Tabelle 36, Einträge 3, 4 und 6) die verschiedenen Ammoniumsalze ähnlich verhalten. Positiv erwies sich die Reaktion mit Benzyltriethylammoniumbromid bezüglich Ausbeute und Selektivität (Eintrag 9). Die Vorteile von Benzyltriethylammoniumbromid gegenüber TBAF sind eindeutig: Es ist kostengünstiger, weniger stark hygroskopisch, wodurch eine gleichbleibende Qualität gewährleistet wird und aufgrund seiner kristallinen Erscheinung besser handhabbar. Des Weiteren zeigte sich, dass eine Erhöhung der Kaliumfluoridmenge von 3.0 mmol auf 5.0 mmol bei einer Palladiummenge von 3.0 µmol eine positiv Auswirkung auf die Ausbeute hat. Durch den Einsatz von 5.00 mmol Kaliumfluorid konnte eine Ausbeutesteigerung von 10 % erreicht werden (Eintrag 10).

Da die Rolle der Wassermenge schon immer als schwer zu bewertender Faktor bei dieser Reaktion einzustufen war, wurde die Menge an Wasser dieses Mal in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators erneut untersucht (Tabelle 37). Diese Versuchsreihe wurde mit Benzyltriethylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator und 3.0 µmol Palladium durchgeführt.

Tabelle 37. *Einfluss der Wassermenge.*

Eintrag	Wasser (mmol)	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	1.00	56	17
2	0.75	52	12
3	0.50	49	8
4	0.25	70	10
5	0.10	66	8
6	-	66	6

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (3.0 µmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (9.0 µmol), Kaliumfluorid (3.0 mmol), Benzyltriethylammoniumbromid (0.1 mmol), THF (2 mL, trocken, entgast mit Argon), 60 °C, 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, wie bereits öfters beobachtet, dass eine Reaktion mit kleinen Palladiummengen am besten ohne zusätzliche Beigabe von Wasser verläuft (Eintrag 6). Die Menge des in der Boronsäure enthaltenen Wassers reicht anscheinend bereits aus, um diese ausreichend zu aktivieren, wohingegen zusätzliches Wasser eine Verschlechterung der

Ausbeute und der Selektivität zur Folge hat (Einträge 1-3). Aus diesem Grund wurde in allen folgenden Reaktionen auf eine Zugabe von Wasser verzichtet.

Um die Menge zu ermitteln, bei der der Phasentransferkatalysator am effektivsten arbeitet, wurden Versuche mit variierenden Menge an Benzyltriethylammoniumbromid durchgeführt (Tabelle 38). In diesen Experimenten zeigte sich, dass die Reaktion optimale Ergebnisse in einem Bereich zwischen 0.15 und 0.08 mmol des Phasentransferkatalysators erzielt (Einträge 4-7). Zuviel PFT-Katalysator oder zu wenig führen zu Ausbeute- und Selektivitätsverlusten (Einträge 1-3, 8-14). Auch hier wird noch einmal die Bedeutung des Ammoniumsalzes für die Selektivität der Reaktion deutlich: Ohne das Salz werden geringe Umsätze und Selektivitäten von ca. 1:1 erhalten (Eintrag 14).

Tabelle 38. *Untersuchung der Benzyltriethylammoniumbromid-Menge.*

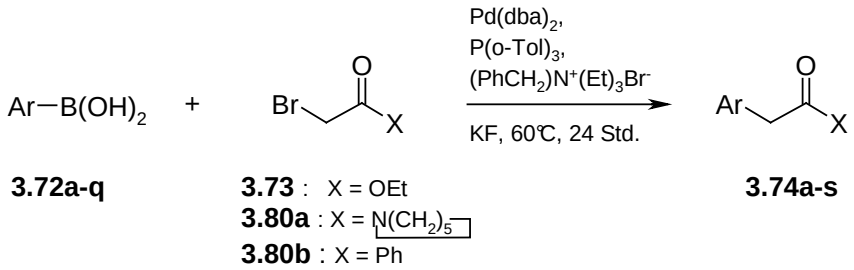
Eintrag	Benzyl.br (mmol)	3.74a [%][a]	3.76a [%][a]
1	0.50	12	28
2	0.30	16	45
3	0.20	29	35
4	0.15	56	7
5	0.10	66	6
6	0.09	60	10
7	0.08	60	12
8	0.07	53	8
9	0.06	65	12
10	0.05	51	16
11	0.04	44	23
12	0.025	35	27
13	0.01	45	35
14	-	38	42

Reaktionsbedingungen: 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.0 mmol), Ethylbromacetat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (3.0 µmol), Tri(o-tolyl)phosphin (9.0 µmol), KF (3.0 mmol), THF (2 mL, trocken, entgast mit Argon), 60 °C, 24 Stunden. a) Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan (50 µL) als internem Standard bestimmt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich nun als ideales System zur Herstellung sterisch anspruchsvoller Phenylessigsäureester ein Katalysatorsystem, bestehend aus 3.0 µmol $Pd(dba)_2$, 9.0 µmol Tri(*o*-tolyl)phosphin, 0.1 mmol Benzyltriethyl-ammoniumbromid und 3.0 mmol KF in 2 mL THF.

3.8.4 Anwendungsbreite des neuen Katalysatorsystems

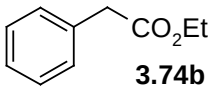
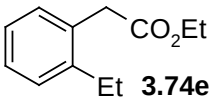
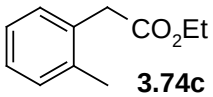
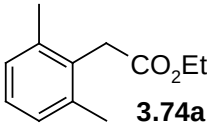
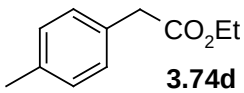
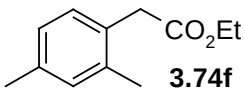
Um die generelle Anwendbarkeit des Verfahrens zu zeigen, wurde eine Vielzahl sterisch gehinderter sowie ungehinderter Arylboronsäuren **3.72a-q** mit verschiedenen α-Bromessigsäurederivaten **3.73, 3.80a-b** umgesetzt (Schema 81).

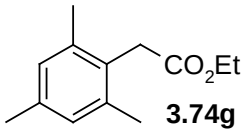
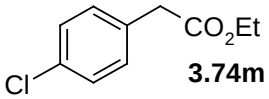
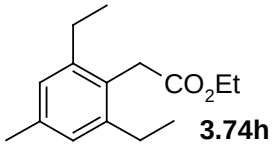
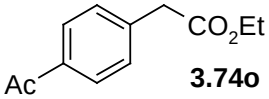
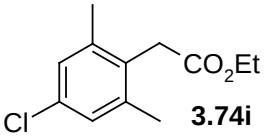
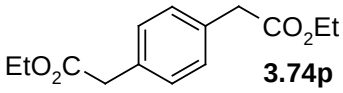
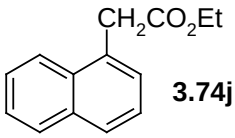
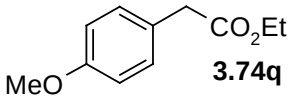
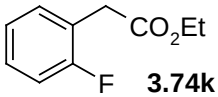
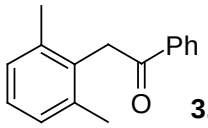
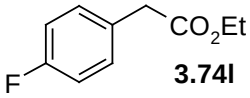
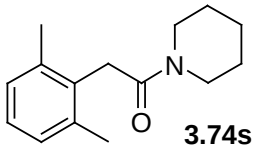
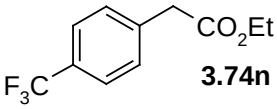


Schema 81. *Palladiumkatalysierte Synthese verschiedener Arylessigsäure-Derivate.*

Die Ergebnisse sind in Tabelle 39 dargestellt. Eine Reihe sterisch anspruchsvoller Arylboronsäuren konnte in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Erfreulicherweise eigneten sich elektronenreiche, elektronenarme sowie sterisch ungehinderte Arylboronsäuren ebenfalls für diese Umsetzung. Die Selektivität war in allen Reaktionen äußerst hoch. Lediglich bei den Verbindungen **3.74k-n** konnten neben dem Produkt noch Spuren des symmetrischen Biaryls beobachtet werden. Neben dem Bromessigsäureethylester konnte ebenfalls ein α-Bromketone sowie ein Amid erfolgreich als Kupplungspartner eingesetzt werden (Einträge 18, 19).

Tabelle 39. *Synthese verschiedener Phenylessigsäure-Derivate.*

Eintrag	Produkt	[%][a]	Eintrag	Produkt	[%][a]
1[b]	 **3.74b**	74	4[b]	 **3.74e**	61
2	 **3.74c**	56	5[c]	 **3.74a**	82
3	 **3.74d**	69	6	 **3.74f**	55

Eintrag	Produkt	[%][a]	Eintrag	Produkt	[%][a]
7	 **3.74g**	62	14	 **3.74m**	58
8[d]	 **3.74h**	54	15	 **3.74o**	60
9[e]	 **3.74i**	68	16	 **3.74p**	71
10	 **3.74j**	77	17	 **3.74q**	77
11[f]	 **3.74k**	18	18[d]	 **3.74r**	47
12	 **3.74l**	33	19[d]	 **3.74s**	58
13[e]	 **3.74n**	26			

Reaktionsbedingungen: Boronsäure (1.0 mmol), α-Bromessigsäurederivat (1.5 mmol), $Pd(dba)_2$ (3.0 µmol), P(*o*-Tol)$_3$ (9.0 µmol), KF (3.0 mmol), $(PhCH)N^+(Et)_3Br^-$ (0.1 mmol), THF (2 mL, trocken), 60 °C, 24 Stunden. a) isolierte Ausbeute; b) P(Nap)$_3$ (9.0 µmol); c) 10 mmol Ansatz; d) $Pd(dba)_2$ (0.01 mmol), P(*o*-Tol)$_3$ (0.03 mmol); e) KF (5.0 mmol); f) K_2CO_3 (3.0 mmol);

3.8.5 Zusammenfassung

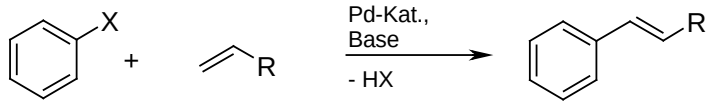
Basierend auf einem bereits existierenden Reaktionsprotokoll von Gooßen et al. wurde ein neues Protokoll speziell für die Synthese sterisch anspruchsvoller Phenylessigsäureester-Derivate entwickelt. Die anfänglichen Probleme des Systems bei niedriger Katalysatorbeladung, niedrige Ausbeuten und Protodeborylierung der Boronsäure, konnten erfolgreich durch den Einsatz eines Phasentransferkatalysators überwunden werden. Mit dem neuen Katalysatorsystem, bestehend aus 3.0 µmol $Pd(dba)_2$, 9.0 µmol Tri(*o*-tolyl)phosphin,

0.1 mmol Benzyltriethylammonium-bromid und 3.0 mmol Kaliumfluorid, konnte bereits bei 60 °C eine Vielzahl sterisch anspruchsvoller sowie einfach substituierter Arylboronsäuren in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Neben dem Bromessigsäureethylester konnten weitere Kupplungspartner erfolgreich zur Anwendung gebracht werden. Dieses neue Protokoll eröffnet somit für die industrielle Anwendung ein neues, mildes Verfahren bei geringer Katalysatorbeladung zur Herstellung verschieden sterisch anspruchsvoller Verbindungen im Pharma- und Pflanzenschutzbereich und wurde zum Patent angemeldet. Im Gegensatz zu früheren aufwendigen Darstellungsmethoden ist diese Reaktion einfach in ihrer Durchführbarkeit. Es entstehen fast keine unerwünschten Nebenprodukte, wodurch eine Aufreinigung der Reaktionsmischung sehr einfach ist.

3.9 Decarboxylierende Olefinierung aromatischer Carbonsäuren

3.9.1 Hintergrund

Die palladiumkatalysierte Vinylierung von Arylhalogeniden mit Olefinen hat sich seit ihrer Entdeckung durch Mizoroki[147] und Heck[148] 1970 zu einer der wichtigsten Transformationen in der organischen Chemie zur C-C-Bindungsknüpfung entwickelt.[149] Meist werden Vinyl- bzw. Arylhalogenide **3.81** mit Olefinen **3.82** in der Gegenwart von Palladiumkatalysatoren und einer stöchiometrischen Menge an Base zu 1,3-Dienen bzw. Vinylarenen **3.83** umgesetzt (Schema 82).



3.81 **3.82** **3.83**

Schema 82. *Heck-Olefinierung aromatischer Substrate.*

In den letzten Jahren wurde die Effizienz dieser Reaktion durch die Entwicklung immer aktiverer Katalysatorsysteme kontinuierlich verbessert,[150] so dass mittlerweile nicht nur Aryliodide,[151] sondern auch Arylbromide[148b] und sogar die kostengünstigen Arylchloride[152] in guten Ausbeuten vinyliert werden können. Darüber hinaus können auch Diazoniumsalze[153] und Pseudohalogenide, wie Triflate,[154] Mesylate[155] und Tosylate,[156] umgesetzt werden.

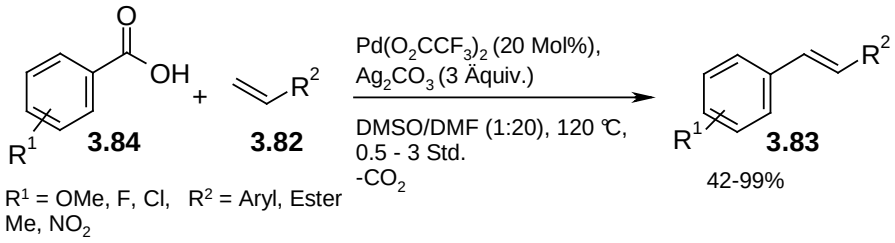
Durch die hohe Regioselektivität, mit der die Seitenkette an den aromatischen Ring gebunden wird und durch ihre gute Verträglichkeit mit vielen funktionellen Gruppen finden Heck-Olefinierungen breite Anwendung, beispielsweise in der Synthese von Naturstoffen und pharmazeutischen Wirkstoffen.[157] Nachteilig an dieser Reaktion ist jedoch die Tatsache, dass zur Neutralisierung der während der Reaktion gebildeten Säure immer noch mindestens eine stöchiometrische Menge an Base erforderlich ist und daher wird auch stets eine entsprechende Menge eines Abfallsalzes gebildet, das abgetrennt und entsorgt werden muss. Aus diesem Grund sind die meisten Mizoroki-Heck-Reaktionen hinsichtlich ihrer Umweltverträglichkeit leider alles andere als ideal.

Es existieren unterschiedliche Taktiken, um die entstehende Salzfracht zu verringern. Eine Strategie besteht darin, Arene als Arylierungsmittel einzusetzen und unter oxidativen Bedingungen mit Olefinen zu kuppeln.[158] Leider verlaufen solche Umsetzungen, ähnlich wie Friedel-Crafts-Reaktionen, nur bei wenigen Substraten positionsselektiv. Meist werden

Produktgemische gebildet, deren Auftrennung schwierig ist. Einen allgemein anwendbaren Ansatz zur Reduzierung der Abfallmenge stellen Reaktionen dar, die aromatische Carbonsäuren als Arylquelle verwenden. Wie bereits in Kapitel 1 gezeigt, gibt es Protokolle, in denen die Carbonsäuren zuerst in Anhydride[49] (siehe Schema 18) oder *p*-Nitrophenylester[51] (siehe Schema 20) überführt werden und anschließend in Gegenwart eines Palladium-katalysators unter Decarbonylierung olefiniert werden. Der Ort der C-C-Bindungsknüpfung am Aren wird hier durch die Lage der Carboxylatgruppe vorgegeben. Als Koppelprodukte werden Carbonsäure bzw. *p*-Nitrophenol erzeugt, die theoretisch wieder in die Ausgangsverbindungen überführt werden können. Die technische Umsetzung solcher Kreislaufprozesse ist allerdings aufgrund der Abtrennung und Rückführung der Koppelprodukte mit einem hohen Energiebedarf verbunden, wodurch der ökologische Vorteil einer verminderten Abfallmenge wieder verloren geht.

Eine andere Strategie bilden Reaktionen, bei denen Carbonsäuren durch Addition an Propin in Isopropenylester umgewandelt werden, die anschließend in einer decarbonylierenden Heck-Reaktion in Vinylarene überführt werden (siehe Schema 21).[52] Da bei dieser Variante auf den Zusatz von Base und Lösungsmittel verzichtet wird, werden als Koppelprodukte lediglich flüchtige Substanzen gebildet (CO und Aceton), wodurch sich der Gesamtprozess als salzfrei und somit recht umweltfreundlich gestaltet.

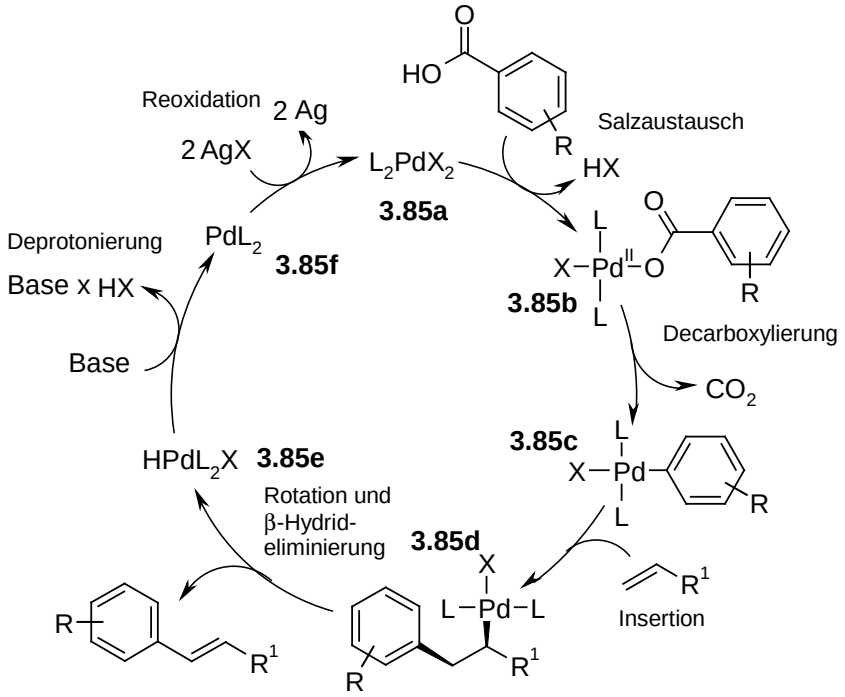
2002 berichteten Meyers et al. über eine neue Variante der Heck-Reaktion, bei der überwiegend elektronenreiche, *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren direkt unter Decarboxylierung oxidativ mit Olefinen verknüpft werden.[59] Als Katalysator werden 20 Mol-% Palladium(II)trifluoracetat eingesetzt. Die Base Silbercarbonat (3 Äquivalente, d. h. 600 Mol-% Ag^+) fungiert hier gleichzeitig auch als Oxidationsmittel (Schema 83).



Schema 83. *Oxidative Olefinierung aromatischer Carbonsäuren nach Myers et al..*

Der postulierte Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 84 gezeigt. Im Gegensatz zur klassischen Heck-Reaktion beginnt der Katalysezyklus mit einer Palladium(II)-Spezies **3.85a**, die das Carboxylat durch Salzaustausch aufnimmt. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus

eine Arylpalladium(II)-Spezies **3.85c**, wie sie auch durch die oxidative Addition eines Arylhalogenids entstehen würde. Die Insertion des Olefins, die interne Rotation und die *ß*-Hydrid-Eliminierung folgen nun dem traditionellen Heck-Mizoroki-Mechanismus. Abschließend ist jedoch ein zusätzlicher Oxidationsschritt notwendig, um das entstandene Pd(0) **3.85f** wieder in Pd(II) **3.85a** zu überführen und den Zyklus zu schließen. Durch diese Oxidation, die durch das im Überschuss zugesetzte Silbercarbonat erfolgt, wird das bei der Decarboxylierung des Carbonsäuresalzes primär gebildete Arylanionen-Äquivalent gewissermaßen zum Arylkationen-Äquivalente umgepolt.

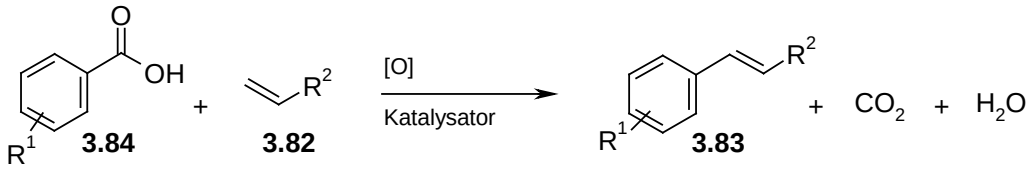


Schema 84. *Postulierter Mechanismus der oxidativen Olefinierung nach Myers.*

Obwohl die Arbeiten von Myers et al. einen Meilenstein in der Entwicklung palladium-katalysierter decarboxylierender Kupplungsreaktionen darstellen, weist das Protokoll erhebliche Nachteile auf. Da wären zum einen die eingeschränkte Anwendungsbreite der Reaktion: Nur aktivierte, elektronenreiche *ortho*-Carbonsäuren können in guten Ausbeuten umgesetzt werden, elektronenarme Carbonsäuren dagegen erzielen nur geringe Ausbeuten von ca. 40 %. Zum anderen werden sehr hohe Ladungen des Palladiumkatalysators und überstöchiometrische Mengen eines teuren Silbersalzes verwendet. All diese Mängel machen diese Reaktion sowohl wirtschaftlich also auch ökologisch unattraktiv.

3.9.2 Zielsetzung

Ziel dieses Projekts war es, ein Katalysatorsystem zu entwickeln, das es ermöglicht, aromatische Carbonsäuren mit Hilfe einer oxidativen decarboxylierenden Heck-Vinylierung in die korrespondierenden Vinylarene zu überführen und dabei die Nachteile des Myers'-Protokolls überwindet. Dabei sollte die hohe Regiospezifität und Gruppentoleranz klassischer Heck-Reaktionen mit der guten Umweltverträglichkeit normalerweise nicht regioselektiv verlaufender oxidativer Vinylierungsreaktionen (Fujiwara-Reaktionen),[158a,b] kombiniert werden. Im Idealfall sollte später Luftsauerstoff als Reoxidans für den Katalysator dienen, so dass als Koppelprodukte lediglich Kohlenstoffdioxid und Wasser gebildet werden, wodurch die industriell problematische Salzproduktion bei Heck-Reaktionen vermieden wird (Schema 85).



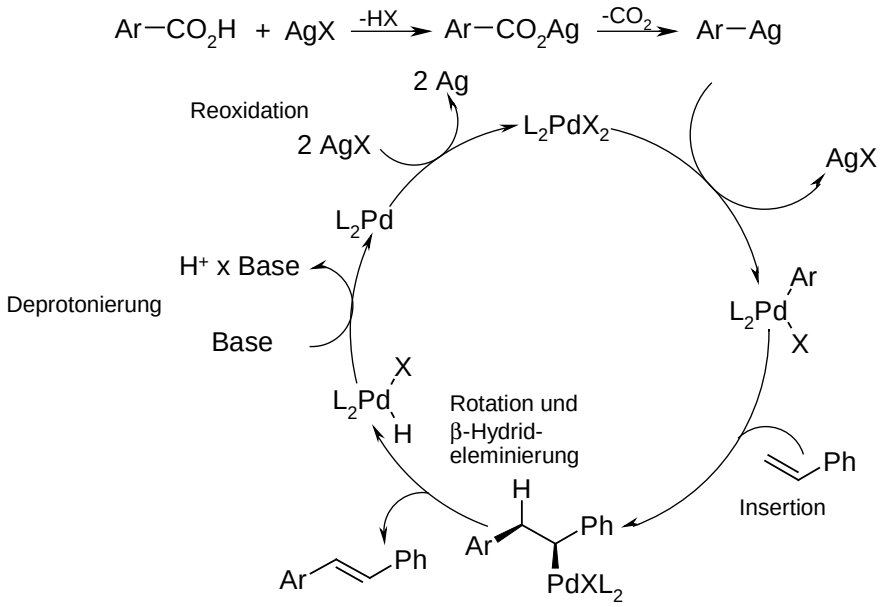
Schema 85. *Geplante oxidative decarboxylierende Olefinierung aromatischer Carbonsäuren.*

3.9.3 Mechanistische Überlegungen

Um eine gezielte Optimierung des Systems zu erreichen, wurden zunächst einige Vorüberlegungen zum Reaktionsmechanismus vorgenommen. Stimmt der von Myers postulierte Mechanismus (Schema 84) für elektronenreiche Carbonsäuren auch für elektronenarme, so beeinflusst das Silbercarbonat die Decarboxylierung nicht, da es in der Reaktion nur als Base und Reoxidans für das Palladium dient. Trifft dieser Mechanismus tatsächlich zu, sollte es möglich sein, das teuere Silbersalz durch eine Kombination aus einer Base und einem preiswerten Oxidans, das in der Lage ist Palladium(0) in Palladium(II) zu oxidieren (z. B. ein Chinon), zu ersetzen. Frühere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass Silbersalze einen erheblichen Einfluss auf den Decarboxylierungsschritt ausüben.[83,84]

Alternativ wäre ein Katalysatorsystem denkbar, in dem die Silberkationen alleine die Decarboxylierung der Carbonsäure vermitteln und das gebildete Silberaryl auf den Kreuzkupplungspartner übertragen wird (Schema 86). Nach Insertion des Olefins, interner Rotation und β-Hydrideliminierung würde das Palladium(0) durch das Oxidans

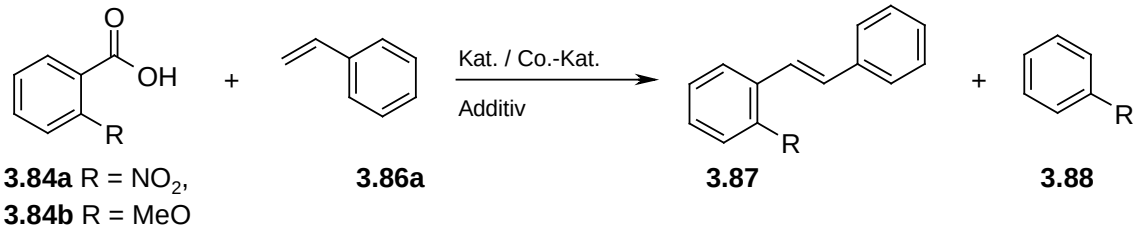
(beispielsweise 2 Äquivalente Ag^+) reoxidiert und der Katalysezyklus könnte erneut durchlaufen werden. Sollte dieser alternative Mechanismus zutreffen, wäre es möglich das teuere Silbersalz durch kostengünstigere Kupfersalze auszutauschen. Eine weitere mechanistische Alternative wäre ein Katalysezyklus, in dem die Extrusion von Kohlenstoffdioxid durch Silber und Palladium gemeinsam vermittelt wird.



Schema 86. *Alternativer Reaktionsmechanismus.*

3.9.4 Entwicklung des Katalysatorsystems

Für die Entwicklung des Katalysatorsystems wurden als Modellreaktionen die Umsetzungen von zwei elektronisch verschiedenen aromatischen Carbonsäuren mit Styrol (**3.86a**) ausgewählt. 2-Nitrobenzoesäure (**3.84a**) repräsentiert dabei eine elektronenarme Carbonsäure und 2-Methoxybenzoesäure (**3.84b**) eine elektronenreiche (Schema 87).



Schema 87. *Modellreaktion für die oxidative decarboxylierende Heck-Olefinierung.*

2-Nitrobenzoesäure ist ein besonders interessantes Substrat, da Myers' Protokoll für elektronenarmer Carbonsäuren erhebliche Einschränkungen aufweist, was wohl auf die

Reaktionsführung zurückzuführen ist. Palladium ist bekannt, Protodecarboxylierungen besonders elektronenreicher, *ortho*-substituierter oder aktivierter, 2,6-substituierter Carbonsäuren zu vermitteln,[60,159,160] elektronenarme Carbonsäuren hingegen sind oft nicht so einfach zu decarboxylieren. Für elektronenarme Carbonsäure müsste die Reaktion also nach einem anderen katalytischen Mechanismus, als dem von Myers gezeigten, verlaufen.

Leider war es aufgrund der eingesetzten Mengen an teurem Palladium (20 Mol-%) und Silberbase (600 Mol-%) in Myers' Originalprotokoll aus Kostengründen nicht möglich, Reihenversuche zur Katalysatoroptimierung durchzuführen. Deshalb wurden anfangs lediglich gezielte Stichversuche in Anlehnung an das Originalprotokoll durchgeführt, um einen geeigneten Startpunkt zu finden (Tabelle 40).

Tabelle 40. Stichproben zur Reduzierung der Palladium- und Silbermenge.

Eintrag	**Carbonsäure R =**	**Pd-Kat.**	**(Mol-%)**	**Ag_2CO_3 (mmol)**	**Ausb. 3.87aa / 3.87ba[%][a]**	**Ausb. 3.88a / 3.88b [%][a]**
1	NO_2	$Pd(O_2CCF_3)_2$	20 %	3.00	50	11
2	"	“	"	1.00	17	4
3	"	$Pd(acac\text{-}F_6)_2$	5 %	1.50	52	29
4	"	"	"	1.00	45	31
5	"	"	"	0.50	14	24
6	"	"	"	0.25	3	10
7	"	"	2 %	1.00	51	31
8	"	$Pd(acac)_2$	"	"	44	44
9	"	$Pd(OAc)_2$	"	"	47	37
10	OMe	$Pd(O_2CCF_3)_2$	20 %	3.00	68	0
11	"	"	5 %	2.00	18	5
12	"	"	"	1.00	9	9
13	"	$Pd(acac\text{-}F_6)_2$	"	1.50	35	2
14	"	$Pd(OAc)_2$	"	"	13	2

Reaktionsbedingungen: Carbonsäure (1.0 mmol), Styrol (1.5 mmol), Pd-Kat., Ag_2CO_3, DMF/DMSO (5 %) (3 mL), 20 Std., 120 °C. a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt.

Erfreulicherweise konnte für die 2-Nitrobenzoesäure die Menge an Silbercarbonat ohne große Ausbeuteverluste auf 1.0 mmol (200 Mol-%) herabgesenkt werden (Eintrag 4). Eine weitere Reduktion der Silbermenge war jedoch nicht möglich (Einträge 5-6), da mindestens 2 Äquivalente Silberkationen benötigt werden, um das Palladium zu reoxidieren. Ebenso gelang es, mit 2 Mol-% des kostengünstigeren Palladium(II)acetats eine gute Ausbeute zu

erzielen (Eintrag 9). Diese ersten Stichversuche lieferten jedoch keinerlei Erkenntnisse bezüglich des Reaktionsmechanismus. Zwar blieb eine Verminderung der Palladiummenge ohne erkennbaren Einfluss auf die Ausbeute des Produktes, allerdings stieg die Menge an Protodecarboxylierungsprodukt. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass das Palladium nicht (alleine) für den Decarboxylierungsschritt verantwortlich ist. Allerdings wurden zur Reoxidation des Palladiums 2 Äquivalente Silberkationen eingesetzt, somit kann der Mechanismus nach Myers nicht ausgeschlossen werden.
Im Falle der 2-Methoxybenzoesäure stellten sich die Ergebnisse nicht ganz so erfreulich dar. Es zeichnete sich eine starke Abhängigkeit der Ausbeute von der eingesetzten Menge des Silbercarbonats ab. Sowohl die Reduzierung des Silbersalzes als auch die des Palladiums führte zu drastischen Ausbeuteverlusten (Einträge 11-14). In den Stichversuchen mit 2-Nitrobenzoesäure gelang es jedoch erfolgreich durch kleine Änderungen am Originalprotokoll und am Katalysatorsystem, die Kosten für eine einzelne Testreaktion deutlich zu senken, womit der Einsatz von Katalysereihenversuchen zur weiteren Reaktionsoptimierung ermöglicht wurde.

Da in den Versuchen mit 2-Nitrobenzoesäure immer eine gewisse Menge an Nitrobenzol, ein Nebenprodukt resultierend aus einer Decarboxylierungsreaktion, gebildet wurde, wurden einige Kontrollexperimente zum Decarboxylierungsverhalten der einzelnen Carbonsäuren von Herrn Knauber durchgeführten (Tabelle 41).

Ziel war es herauszufinden, ob das Palladium alleine für die Decarboxylierung verantwortlich ist, wie von Myers postuliert, oder ob das Silber, wie bereits in decarboxylierenden Biarylsynthesen untersucht und bestätigt,[84] die Decarboxylierung vermittelt. Die Experimente zeigten, dass Palladium alleine nicht in der Lage war, das Decarboxylierungsprodukt **3.88a** bzw. **3.88b** zu bilden (Einträge 1-2 und 5-7). Die Kombination, bestehend aus einem Palladiumkatalysator und einem entsprechenden Oxidans, ergab ebenfalls kein positives Ergebnis bezüglich der Decarboxylierung (Einträge 8-13). Lediglich die Reaktionen, in denen Silber alleine verwendet wurde (Einträge 3-4), lieferten das gewünschte Protodecarboxylierungsprodukt. Im Gegensatz dazu konnte die elektronenreichere 2,6-Dimethoxycarbonsäure (**3.84c**) sowohl mit Palladium alleine als auch mit Silber erfolgreich decarboxyliert werden (Einträge 14-15). Für elektronenreiche Carbonsäuren bestätigte sich somit, der von Myers formulierte Reaktionsmechanismus (Schema 84).

Tabelle 41. *Versuche zur Decarboxylierung.*

Eintrag	Carbonsäure R =	Pd-Kat.	(Mol-%)	Ag_2CO_3 (mmol)	Oxidant	Ausb. 3.88 a,b,c [%][a]
1	MeO	$Pd(O_2CCF_3)_2$	5 %	-	-	0
2[b]	"	"	"	-	-	0
3	"	-	-	0.05	-	31
4	NO_2	-	-	"	-	69
5	"	$Pd(O_2CCF_3)_2$	5 %	-	-	0
6[b]	"	"	"	-	-	0
7	"	$Pd(OAc)_2$	10 %	-	-	0
8	"	"	2 %	-	BQ	0
9	"	"	"	-	NQ	0
10[*]	"	"	"	-	AQ	0
11[*]	"	"	"	-	TEMPO	0
12[*]	"	"	"	-	*t*BuOOH	0
13[*]	"	"	"	-	$(tBuO)_2$	0
14[*]	2,6-MeO	-	-	0.05	-	99
15[*]	"	$Pd(O_2CCF_3)_2$	5 %	-	-	75

Reaktionsbedingungen: Carbonsäure (1.0 mmol), Pd.-Kat., Ag_2CO_3 (0.05 mmol), Oxidant (2 Äquiv.) DMF / DMSO (5 %) (2 mL), 20 Std., 120 °C. *) Durchführung T. Knauber; a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt, b) Zugabe von Kaliumcarbonat (2.5 mmol).

Für elektronenarme Carbonsäuren hingegen zeigten die Ergebnisse, dass die theoretischen Überlegungen hinsichtlich des alternativen Reaktionsmechanismus aus Schema 86 weitgehend zutrafen. Für diese Carbonsäuren dient das Silber nicht alleine als Oxidans für das Palladium, sondern es ist auch maßgebend am Decarboxylierungsschritt beteiligt. Folglich wird für die Decarboxylierung von elektronenarmen Carbonsäuren ein Cokatalysator benötigt, der in der Lage ist, das Substrat in die korrespondierende Aryl-Metall-Spezies zu überführen. Der so gebildete Arylrest wird anschließend auf das Palladium zur Weiterreaktion übertragen (Schema 86).

Parallel zu den Decarboxylierungsexperimenten wurden Versuche mit verschiedenen Basen durchgeführt (Tabelle 42). Ziel war es, die Mehrfachfunktion des Silbers als Oxidans, Cokatalysator und Base aufzulösen. Zuerst sollte dabei die basische Funktion vom Silber abgetrennt werden, da in späteren Versuchsreihen die Metallmenge unabhängig von der Basenmenge variiert werden sollte.

Tabelle 42. *Variation einer zusätzlichen Base.*

Eintrag	Base	Ausb. 3.87aa [%][a]	Ausb. 3.88a [%][a]
1	-	0	50
2	K_2CO_3	0	49
3[b]	($Ar\text{-}COO^-K^+$)	20	36
4[c]	Li_2CO_3	0	75
5[c]	Na_2CO_3	0	64
6[c]	K_2CO_3	0	50
7[c]	Cs_2CO_3	0	54
8[c]	K_3PO_4	0	60
9[c]	Triethylamin	0	40
10[c]	Pyridin	0	79

Reaktionsbedingungen: 2-Nitrobenzoesäure (1.5 mmol), Styrol (1.0 mmol), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol), $AgNO_3$ (1.0 mmol), Base (1.5 mmol) DMF/DMSO (5 %) (3 mL), 20 Std., 120 °C. a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; b) Kalium-2-nitrobenzoat (1.5 mmol); c) Ag_2CO_3 (0.5 mmol).

Als Modellreaktion wurde die Reaktion von 2-Nitrobenzoesäure (**3.84a**) mit Styrol (**3.86a**) untersucht, da **3.84a** in den vorangegangenen Versuchen bessere Umsätze erzielte als die 2-Methoxybenzoesäure. Zuerst wurden Experimente mit einem neutralen Silbersalz ($AgNO_3$) durchgeführt. Silbernitrat alleine sowie in Kombination mit Kaliumcarbonat war allerdings nicht in der Lage das gewünschte Kupplungsprodukt zu bilden (Einträge 1-2). Jedoch konnte durch den direkten Einsatz von Kaliumcarboxylat 20 % Ausbeute an **3.87aa** erzielt werden (Eintrag 3). Dieses Ergebnis zeigt deutlich, dass eine Entkopplung der Basenfunktion von der Silberquelle möglich sein sollte. Wohingegen Versuche der freien Säure mit Silbercarbonat und einer zusätzlichen Base exklusiv das Decarboxylierungsprodukt **3.88a** lieferten, da anscheinend der Silber-vermittelte Decarboxylierungsschritt im Vergleich zu den anderen Schritten (Transmetallierung, Insertion, etc.) viel schneller abläuft (Einträge 4-10).

In diesen Reaktionen wird deutlich, dass Silber ein guter Katalysator für Decarboxylierungen bei niedrigen Temperaturen ist. Untersuchungen zur Biarylsynthese haben bereits gezeigt, dass Kupfer ebenfalls ein hervorragender Mediator für Decarboxylierungen von elektronenreichen und elektronenarmen Carbonsäuren ist.[62,75,83] Deshalb sollte es auch in dieser Reaktion prinzipiell möglich sein, das kostspielige Silbersalz durch Kupfersalze zu ersetzen. Die Optimierungsreaktionen dieser Versuchsreihe wurden mit 2-Nitrobenzoesäure (**3.84a**) durchgeführt (Tabelle 43).

Tabelle 43. *Optimierung des Katalysatorsystems für 2-Nitrobenzoesäure.*

Eintrag	Oxidant (mmol)	Additiv	Lsgm	Ausb. 3.87aa [%][a]	Ausb. 3.88a [%][a]
1	CuCl (2.0 mmol)	-	DMF/DMSO (5%)	0	64
2	Cu_2O (1.0 mmol)	-	"	0	96
3	Cu_2CO_3 (1.0 mmol)	-	"	15	56
4	CuF_2 (2.0 mmol)	-	"	27	39
5[b]	"	-	"	40	30
6[b]	CuF_2 (0.5 mmol)	-	"	13[c]	65
7[b]	CuF_2 (2.0 mmol)	3Å MS[d]	"	44	16
8[b]	"	"	NMP/DMSO (5%)	38	23
9[b]	"	"	NMP/Chinolin (5%)	33	32
10[b]	"	"	NMP	46	17
11[e]	"	" / PPh_3	"	29	22
12[e]	"	"/(*t*Bu)$_2$P(Biphen)	"	24	25
13[e]	"	" / PCy_3	"	32	17
14[e]	"	" / P(*i*Pr)$_3$	"	29	33
15[e]	"	" / Phen.	"	60	18
16[e]	"	" / Bipy.	"	59	17
17[e]	"	"/Batho-Phen.	"	34	28
18[e]	"	" / Tan.	"	67	17
19[e*]	"/(*t*BuO)$_2$(0.5 mmol)	"	"	61	21
20[e*]	" / NQ (0.5 mmol)	"	"	65	19
21[e*]	"/TEMPO(0.5 mmol)	"	"	86	10
22[e]	" / BQ (0.5 mmol)	"	"	89	8

Reaktionsbedingungen: 2-Nitrobenzoesäure (1.0 mmol), Styrol (1.5 mmol), Pd(acac)$_2$ (0.02 mmol), Oxidant, Lösungsmittel (3 mL), 20 Std., 120 °C. *) durchgeführt von T. Knauber; a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; b) Kalium-2-nitrobenzoat (1.0 mmol), CuF_2 (2.0 mmol); c) 13 % 2,2'-Dinitrobiphenyl; d) 3Å Molsiebe (500 mg); e) Kalium-2-nitrobenzoat (1.0 mmol), Styrol (1.5 mmol), CuF_2 (2.00 mmol), Ligand (4 Mol-%).

Zu Beginn wurden verschiedene Kupfer(I)- und Kupfer(II)salze auf ihre prinzipielle Eignung für diese Reaktion überprüft (Einträge 1-4). Dabei stellte sich heraus, dass Kupfer(I)salze für diese Reaktion ungeeignet sind. Mit ihnen wurde lediglich Nitrobenzol (**3.88a**) erhalten. Dies mag womöglich daran liegen, dass Kupfer(I)salze den Decarboxylierungsschritt zu stark beschleunigen oder nicht in der Lage sind, das Palladium zu reoxidieren. Kupfer(II)salze

hingegen zeigten einen Substratumsatz. So konnte mit Kupferfluorid bereits 27 % Ausbeute erzielt werden (Eintrag 4). Da der Anteil an unerwünschtem Nebenprodukt **3.88a** immer noch recht hoch war (39 %), wurde zur Reduzierung verfügbarer Protonen präformiertes Kalium-2-nitrobenzoat eingesetzt. Dadurch konnte die Ausbeute auf 40 % gesteigert, die Protodecarboxylierung allerdings nicht merklich unterdrückt werden (Eintrag 5).

Resultierend aus einer Absenkung der Kupfermenge auf weniger als 1.0 mmol, wurde ein weiteres Nebenprodukt, 2,2'-Dinitrobiphenyl, in Folge einer Homokupplung der Aryl-Kupfer-Spezies gebildet (Eintrag 6). Durch die Reduzierung der Kupfermenge auf unter 2 Äquivalente kann die Reoxidation des Palladiums nicht mehr vollständig gewährleistet werden. Die Selektivität der Reaktion konnte erst durch den Einsatz von 500 mg Molsieben zu Gunsten der Zielverbindung beeinflusst werden (Eintrag 7).

Ebenso gelang es, das Lösungsmittelgemisch DMF / DMSO durch das weniger toxische *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) zu ersetzten (Einträge 8-10). Lösungsmittelkombinationen, bestehend aus NMP und DMSO bzw. Chinolin, waren in Bezug auf Ausbeute und Selektivität reinem NMP unterlegen (Eintrag 10).

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss unterschiedlicher Liganden auf die Reaktion untersucht. Phosphine, egal ob elektronenreich oder -arm, erwiesen sich als nicht sehr förderlich für die decarboxylierende Olefinierung (Einträge 11-14). Die Umsätze gingen zurück, was daran liegen kann, dass die Phosphine möglicherweise den Decarboxylierungsschritt behindern oder notwendige freie Koordinationsstellen am Palladium blockieren. Im Gegensatz dazu zeigten stickstoffhaltige Liganden einen positiven Einfluss auf die Reaktion (Einträge 15-18). In Gegenwart von 1,4,5-Triazanaphthalin (Tan.) wurde das Heck-Produkt in 67 % Ausbeute erhalten (Eintrag 18). Im Anschluss daran wurden verschiedene Oxidationsmittel zusätzlich zum Kupferfluorid untersucht. Ziel war es, das in dieser Reaktion unreaktiven Palladiums(0) zu reoxidieren (Einträge 19-22). Diese Strategie verlief durchaus erfolgreich. Mit *p*-Benzochinon oder TEMPO konnte eine fast quantitative Ausbeute erreicht werden. Da TEMPO ein wesentlich teueres Reagenz darstellt als *p*-Benzochinon, wurde im neuen Reaktionsprotokoll für die decarboxylierende Olefinierungen darauf verzichtet.

Das neue Protokoll erlaubte die Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat mit Styrol mit nur 2 Mol-% Palladiumacetat, 4 Mol-% 1,4,5-Triazanaphthalin, 2 Äquivalente Kupferfluorid, 0.5 mmol *p*-Benzochinon und Molsieben in NMP bei 120 °C in einer 89-prozentigen

Ausbeute (Eintrag 22). Damit konnte erfolgreich eine elektronenarme Benzoesäure in einer decarboxylierenden Heck-Reaktion in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Der Ersatz des Silbercarbonats durch Kupferfluorid und die geringe Katalysatorbeladung machen dieses neue Protokoll gegenüber dem alten, aus wirtschaftlicher und ökologischer Sicht, deutlich vorteilhafter.

Der Einfluss der einzelnen Parameter auf den Reaktionsverlauf ist in Tabelle 44 gezeigt. Hierbei zeigte sich noch einmal ganz deutlich die entscheidende Rolle des Kupferfluorids, sowohl als Oxidans für das Palladium als auch als Cokatalysator für den Decarboxylierungsschritt. Deshalb überrascht es auch nicht, dass in seiner Abwesenheit kein Umsatz stattfindet (Eintrag 1). Gleiches gilt für das Palladium. In seiner Abwesenheit erhält man lediglich das Homokupplungsprodukt 2,2'-Dinitrobiphenyl (Eintrag 2). Lässt man hingegen 1,4,5-Triazanaphthalin bei der Reaktionsdurchführung weg, erfolgt ein drastischer Einbruch der Ausbeute auf 46 % (Eintrag 3).

Tabelle 44. *Einfluss der einzelnen Parameter auf die Reaktion.*

Eintrag	**Weggelassener Parameter**	**Ausb. 3.87aa [%][a]**
1	ohne CuF_2	0
2	ohne Palladium	0 / 12[b]
3	ohne Triazanaphthalin	46
4	ohne *p*-Benzochinon	67
5	ohne Molsiebe	57

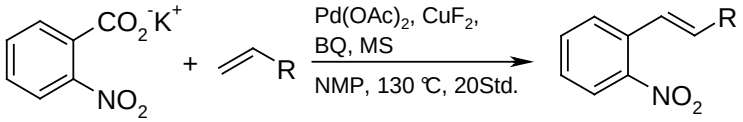
Reaktionsbedingungen: Kalium-2-nitrobenzoat (1.5 mmol), Styrol (1.0 mmol), Kupfer(II)fluorid (2.0 mmol), Palladium(II)acetat (0.02 mmol), 1,4,5-Triazanaphthalin (0.04 mmol), *p*-Benzochinon (0.5 mmol) und 3Å Molsiebe (350 mg), NMP, 20 Std., 130 °C; a) Ausbeuten wurden mittels GC in Gegenwart von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; b) 2,2'-Dinitrobiphenyl.

Dies kann mehrere Gründe haben. Der Stickstoff-Ligand könnte einen stabilisierenden oder aktivierenden Einfluss auf das Palladium ausüben oder die Insertion oder die β-Hydrideleminierung der Reaktion begünstigen. Die genaue Rolle des *p*-Benzochinons im Reaktionsverlauf ist noch nicht vollständig geklärt. Zuerst wurde vermutet, dass das *p*-Benzochinon an der Reoxidation des Palladiums beteiligt ist. Allerdings konnte in den Reaktionsspektren nie eine entsprechende Menge Hydrochinon detektiert werden. Vermutlich scheint das *p*-Benzochinon die Rolle eines Liganden am Palladium zu übernehmen, was auch den recht geringen Ausbeuteverlust erklären könnte, wenn es in der Reaktion weggelassen

wird (Eintrag 4). Der Verzicht auf Molsieben hingegen reduziert die Selektivität der Reaktion zu Gunsten des Protodecarboxylierungsprodukts (Eintrag 5).

3.9.5 Anwendungsbreite der neuen Reaktionsvariante

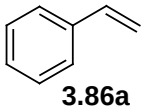
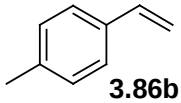
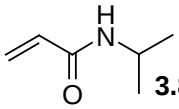
Um die Anwendungsbreite des neuen Verfahrens zu ermitteln, wurden zuerst verschiedene Olefine mit Kalium-2-nitrobenzoat gemäß Schema 88 umgesetzt. Wie in Tabelle 45 gezeigt, konnten sowohl Styrole, Acrylester als auch Acrylamide erfolgreich in der neuen Reaktion eingesetzt werden. Die decarboxylierende Heck-Olefinierung verlief immer mit einer äußerst hohen Selektivität für das (*E*)-Produkt. Andere Isomere wurden nicht oder nur in Spuren detektiert.



3.84a **3.86a-g** **3.87aa-ag**

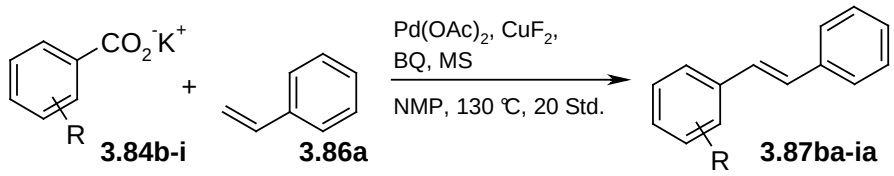
Schema 88. *Umsetzung von Kalium-2-Nitrobenzoat mit Olefinen.*

Tabelle 45. *Anwendungsbreite der Reaktion: Kalium-2-Nitrobenzoat mit verschiedenen Olefinen.*

Eintrag	Olefin	Ausb. [%][a]	Eintrag	Olefin	Ausb. [%][a]
1	 **3.86a**	**3.87aa** 90	5	**3.86e**	**3.87ae** 88
2	 **3.86b**	**3.87ab** 87	6	**3.86f**	**3.87af** 85
3	**3.86c**	**3.87ac** 81	7	 **3.86g**	**3.87ag** 71
4	**3.86d**	**3.87ad** 86			

Reaktionsbedingungen: Kalium-2-nitrobenzoat (1.5 mmol), Olefin (1.0 mmol), Kupfer(II)fluorid (2.0 mmol), Palladium(II)acetat (0.02 mmol), 1,4,5-Triazanaphthalin (0.04 mmol), *p*-Benzochinon (0.5 mmol) und 3Å Molsiebe (350 mg), NMP, 20 Std., 130 °C. a) isolierte Ausbeuten.

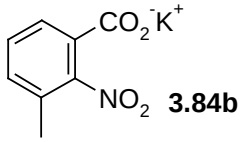
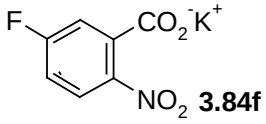
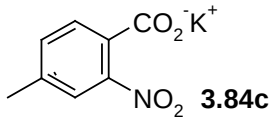
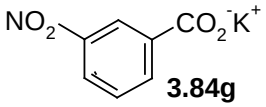
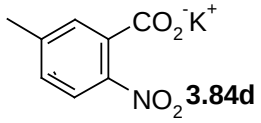
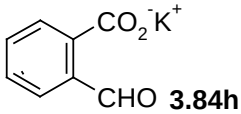
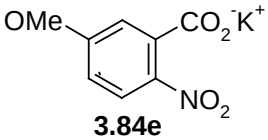
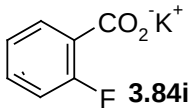
Im nächsten Schritt wurde die Substratbreite der Reaktion hinsichtlich der Carbonsäuren untersucht (Schema 89). Es stellte sich heraus, dass die neue Reaktionsvariante hervorragend für *ortho*-Nitro-substituierte Carbonsäuren geeignet ist (Tabelle 46). Viele Carbonsäuren dieses Typs konnten in guten Ausbeuten umgesetzt werden (Einträge 1-5).

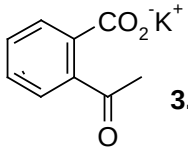
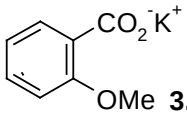


Schema 89. *Substratbandbreite hinsichtlich der Carbonsäuren.*

Im Gegensatz dazu lieferten aromatische Carbonsäuren mit einer Nitrogruppe in *meta*-Position unbefriedigende Ergebnisse (Eintrag 6). Interessanterweise zeigten Substrate mit beispielsweise 2-Methoxy- oder 2-Fluor-Substituenten, die in Myers Versuchsprotokoll noch recht reaktiv reagierten, hier nur einen geringen Umsatz (Einträge 8, 10). Dies mag dadurch begründet sein, dass *ortho*-Nitro-substituierte Carbonsäuren in kupferkatalysierten Decarboxylierungen äußerst leicht und bereits bei niedrigen Temperaturen reagieren. Bei anderen Carbonsäuren liegt die Aktivierungsbarriere höher. Deshalb wurde auch fast kein Protodecarboxylierungsprodukt im Verlauf der Reaktionen der Carbonsäuren **3.84g-k** festgestellt. Versuche die Reaktion bei höheren Temperaturen durchzuführen (bis zu 170 °C), führten jedoch teilweise zur Abscheidung von elementarem Kupfer, wodurch das Kupfer nicht mehr als Reoxidans für das Palladium oder als Decarboxylierungskatalysator für die Carbonsäure dienen kann, was zu einen Abbruch der Reaktion führt.

Tabelle 46. *Variation der Carbonsäure.*

Eintrag	Carbonsäure	Ausb. [%][a]	Eintrag	Carbonsäure	Ausb. [%][a]
1	 **3.84b**	**3.87ba** 40	5	 **3.84f**	**3.87fa** 44
2	 **3.84c**	**3.87ca** 90	6	 **3.84g**	**3.87ga** 0
3	 **3.84d**	**3.872da** 85	7	 **3.84h**	**3.87ha** (7)
4	 **3.84e**	**3.87ea** 93	8	 **3.84i**	**3.87ia** (7)

Eintrag	Carbonsäure	Ausb. [%][a]	Eintrag	Carbonsäure	Ausb. [%][a]
9	 **3.84j**	**3.87ja** (5)	10	 **3.84k**	**3.87ka** (2)

Reaktionsbedingungen: Kalium-Benzoat (1.5 mmol), Styrol (1.0 mmol), Kupfer(II)fluorid (2.0 mmol), Palladium(II)acetat (0.02 mmol), 1,4,5-Triazanaphthalin (0.04 mmol), *p*-Benzochinon (0.5 mmol) und 3Å Molsiebe (350 mg), NMP, 20 Stunden, 130 °C. a) isolierte Ausbeuten. Ausbeuten in Klammern sind GC-Ausbeuten.

3.9.6 Zusammenfassung

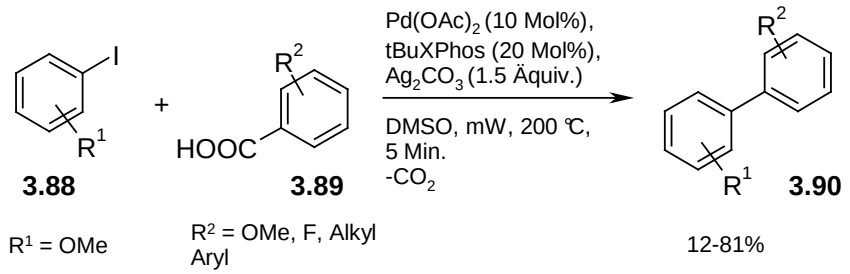
Die Forschungsergebnisse zeigten, dass decarboxylierende Heck-Reaktionen mit aromatischen Carbonsäuren, die nicht durch Palladium decarboxyliert werden können, möglich sind. Elektronenarme 2-Nitrobenzoat-Derivate konnten durch Kombination einer Kupfer-vermittelten Decarboxylierung mit einer Palladium-unterstützten Heck-Reaktion erfolgreich mit Olefinen gekuppelt werden. Jedoch wird aufgrund der Tatsache, dass die Decarboxylierung des Benzoats und die Kupplung des daraus resultierenden Restes an zwei verschiedenen Metallzentren stattfindet, die Feinabstimmung zwischen dem Decarboxylierungsschritt und dem übrigen Katalysezyklus erschwert. Untersuchungen zu einer neuen Katalysatorgeneration sind erforderlich, um dieses Problem zu überwinden und die Substratlimitierung aufzuheben. Der Austausch des Oxidans durch Luftsauerstoff ist bis zum jetzigen Zeitpunkt leider noch nicht gelungen und wurde noch nicht vollständig untersucht. Dennoch eröffnet dieser neue Reaktionsweg neue Perspektiven, aromatische Carbonsäuren direkt als Arylquellen in abfallminimierten Reaktionen einzusetzen.

3.10 Aktuelle Forschungsergebnisse auf dem Gebiet decarboxylierender Kupplungsreaktionen

Im Verlauf dieser Arbeit wurde das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion von anderen Arbeitsgruppen aufgegriffen und auf andere Substratklassen erweitert. Im folgenden wird eine kleine Auswahl interessanter Reaktionen gezeigt, die einen Einblick darüber geben, dass das Konzept so, wie es 2006 von Gooßen et al. vorgestellt wurde, keineswegs auf die Synthese von Biarylen beschränkt ist, sondern als Grundlage für die Entwicklung eines breiten Spektrums nachhaltiger Kreuzkupplungen dienen kann.

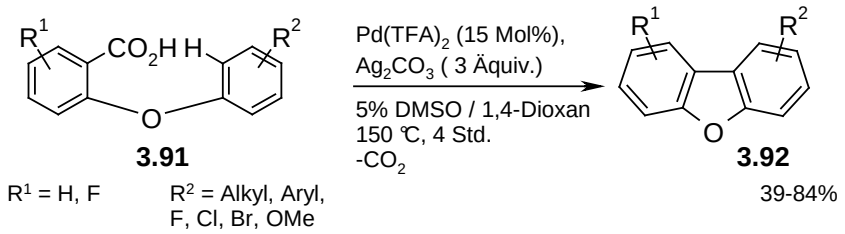
3.10.1 Oxidative decarboxylierende Kupplungsreaktionen

Crabtree et al. stellten eine oxidative decarboxylierende Kreuzkupplung von Benzoesäuren mit Arenen unter dem Einfluss von Mikrowellenstrahlung vor.[161] Hier vermittelten 10 Mol-% Palladiumacetat und nur 1.5 Äquivalente Silbercarbonat die Reaktion in DMSO innerhalb von nur fünf Minuten (Schema 90). Ein deutlicher Vorteil gegenüber der zuvor gezeigten Reaktion von Becht et al., die jeweils 3 Äquivalente des kostspieligen Silbercarbonats verwendet. Allerdings blieb das Anwendungsspektrum auf sechs Beispiele beschränkt.



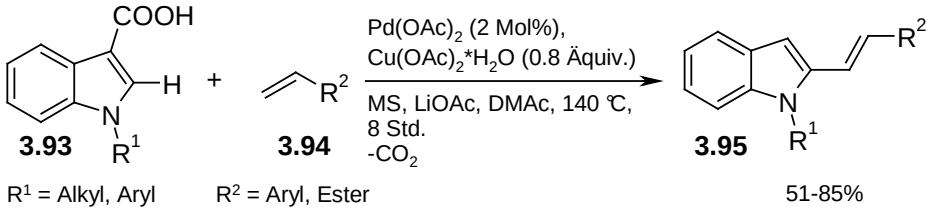
Schema 90. *Mikrowellen- unterstützte Biarylsynthese nach Crabtree et al..*

Eine intramolekulare direkte Arylierung von Benzoesäuren, herbeigeführt durch eine Tandem-Decarboxylierungs- / C-H-Aktivierungsreaktion, wurde von Glorius et al. präsentiert. Dieses Verfahren wurde zur Darstellung verschiedener Dibenzofurane genutzt.[162] Katalysiert wird diese Reaktion von 15 Mol-% Palladiumtrifluoracetat in einem DMSO-Dioxan-Gemisch bei 150 °C (Schema 91). Auch hier sind stöchiometrische Mengen an Silbercarbonat notwendig.



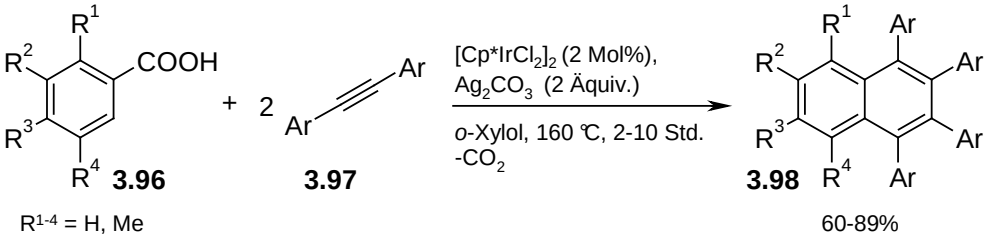
Schema 91. *Intramolekulare Tandem Decarboxylierungs- / C-H-Aktivierungsreaktion.*

2008 zeigten Satoh und Miura eine palladiumkatalysierte oxidative Vinylierung von Heteroarylcarbonsäuren, insbesondere von Indol-3-carbonsäuren, mit Alkenen.[163] Die regioselektive C-H-Funktionalisierung an der Position 2 wird durch eine Decarboxylierungs-reaktion dirigiert. Neben Indol-3-carbonsäuren konnten auch Pyrrol-, Furan- und Thiophen-carbonsäuren erfolgreich umgesetzt werden (Schema 92).



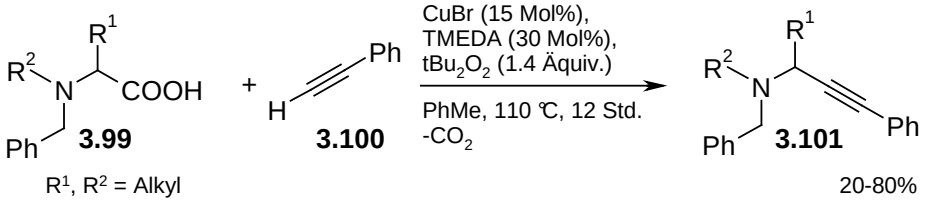
Schema 92. *Vinylierung von Indol-3-carbonsäuren.*

Die gleichen Autoren stellte eine weiter oxidative Kupplungsreaktion vor. Durch eine iridiumkatalysierte Kupplung von Benzoesäuren mit Alkinen konnten verschiedene Naphthalinderivate hergestellt werden (Schema 93).[164]



Schema 93. *Iridiumkatalysierte oxidative Kupplung.*

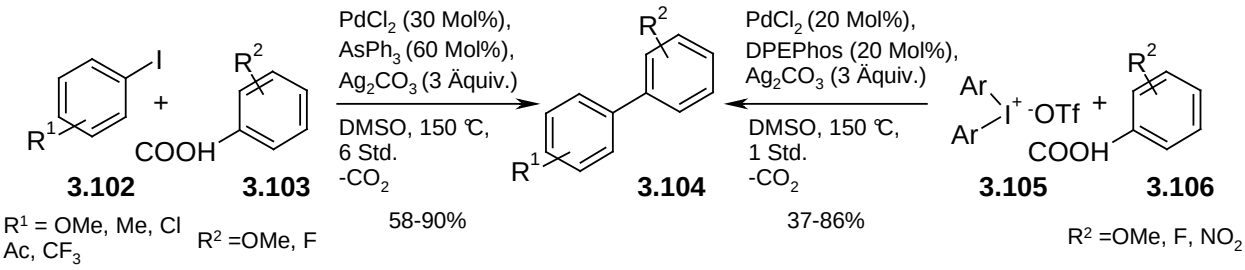
Eine kupferkatalysierte Methode zur decarboxylierenden oxidativen Kupplung von α-Aminosäuren mit terminalen Alkinen, Indolderivaten und Nitromethan stellten Liang und Li vor.[165] 15 Mol-% Kupfer(I)bromid, 30 Mol-% TMEDA und 1.4 Äquivalente *tert*-Butylperoxid vermittelen diese vielseitige Umsetzung, die einen neuartigen Zugang zu verschiedenen stickstoffhaltigen Verbindungen ermöglicht (Schema 94).



Schema 94. *Kupfer-vermittelte oxidative Kupplung von α-Aminosäuren.*

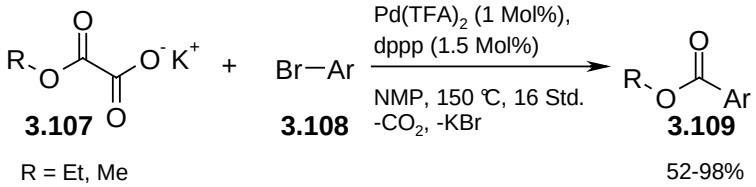
3.10.2 Nicht oxidative decarboxylierende Kreuzkupplungen

Becht et al. stellte seine Variante der Biarylsynthese 2007 vor.[166] Durch Erhöhung der Palladiummenge auf 30 Mol-%, den Einsatz von 3 Äquivalenten Ag_2CO_3 und dem Zusatz von 60 Mol-% Triphenylarsin gelang es, eine größere Zahl *ortho*-substitutierter Carbonsäuren mit Aryliodiden zu kuppeln. Im Anschluss daran publizierten die gleichen Autoren eine analoge Umsetzung, bei der Diaryliodoniumtriflate als Elektrophile eingesetzt wurden (Schema 95).[167]



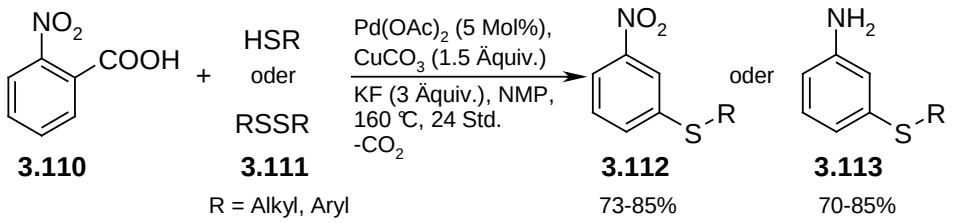
Schema 95. *Biarylsynthese nach Becht et al..*

Die von Gooßen et al. publizierte decarboxylierende Ketonsynthese wurde inzwischen weiterentwickelt. Liu und Fu publizierten eine Variante, bei der anstelle von α-Oxocarboxylaten Oxalatmonoestersalze eingesetzt werden und so als Produkte aromatische Alkylester entstehen (Schema 96).[123] Der Vorteil dieser Reaktion gegenüber klassischen palladiumkatalysierten Carbonylierungsreaktionen im Labormaßstab ist, dass auf gasförmiges, toxisches Kohlenmonoxid verzichtet werden kann.



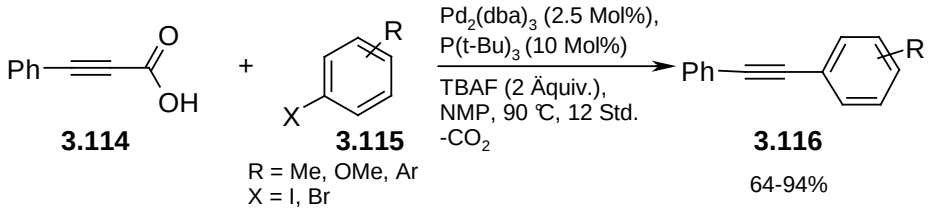
Schema 96. *Decarboxylierende Kreuzkupplung zur Synthese von Estern.*

Liu et al. zeigte 2009 eine Synthese von Thioethern ausgehend von *ortho*-substituierten sowie heterozyklischen Carbonsäuren und Thiolen bzw. Disulfiden.[168] Die Knüpfung der C-S Bindung wird durch eine Kombination von Palladiumacetat und basischem Kupfercarbonat in NMP erreicht (Schema 97).



Schema 97. *Decarboxylierende Thioethersynthese nach Liu et al..*

Eine palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von Alkincarbonsäuren mit Arylhalogeniden wurde von Lee et al. vorgestellt.[169] Sie konnten durch Auswahl unterschiedlicher Phosphinliganden erfolgreich Oct-2-insäure sowie Phenylpropiolsäure mit verschiedenen Arylhalogeniden kuppeln (Schema 98).



Schema 98. *Decarboxylierende Kreuzkupplung von Alkinsäuren mit Arylhalogeniden.*

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, die Entwicklung von übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungen, bei denen Carbonsäuren anstelle der traditionell verwendeten, jedoch ökologisch bedenklichen Organometallverbindungen (z. B. metallorganische Verbindungen der Elemente Bor, Zinn, Zink, Kupfer oder Magnesium) als Startmaterialien eingesetzt werden.

Der wesentlich Schwerpunkt dieser Arbeit bestand darin, die zu diesem Zeitpunkt neu entwickelte decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion von aromatischen Carbonsäuren mit Arylhalogeniden zur synthetischen Reife zu führen.

Im Rahmen dieser Zielsetzung wurde zunächst die Anwendungsbreite der Reaktion genauer untersucht. Im frühen Stadium ihrer Entwicklung war die Anwendungsbreite des katalytischen Reaktionsprotokolls auf 2-Nitrobenzoesäure beschränkt. Daher sollten weitere aromatische Carbonsäuren mit unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften auf ihre Reaktivität in der Reaktion überprüft werden. Diese Experimente sollten einen Überblick über die Abhängigkeit zwischen dem Substitutionsmuster der Carbonsäure und dem erzielten Umsatz liefern und so konkrete Aussagen über die Limitierung des Katalysatorsystems zulassen. Dabei zeigte sich, dass *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren prinzipiell geeignet für den Einsatz in decarboxylierende Kreuzkupplungen sind und relativ gute Ausbeuten erzielten, während *meta*- und *para*-substituierte Carbonsäuren keinerlei Umsatz lieferten.

Um aufzuklären, ob es sich bei dieser Limitierung um ein intrinsisches Problem handelt oder ob die Limitierung durch ein unzureichend aktives, schlecht synchronisiertes Katalysatorsystem verursacht wurde, wurde der Decarboxylierungsschritt isoliert vom Kupplungsschritt untersucht, um so ein besseres Verständnis für die Reaktion zu erhalten.

Im Verlauf dieser Untersuchungen zeigte sich, dass Halogenide einen störenden Einfluss auf die Decarboxylierung ausüben. Tests mit unterschiedlichen aromatischen Carbonsäuren ergaben, dass sich in Anwesenheit von Lithiumbromid die Ausbeuten der Decarboxylierungsreaktionen deutlich reduzierten. Besonders drastisch zeigte sich dieser

negative Einfluss bei denjenigen Carbonsäuren, die bereits zuvor im katalytischen Kreuzkupplungsprotokoll geringe Umsätze erzielten. Es wird vermutet, dass die bei der Kreuzkupplung gebildeten Halogenide die Reaktion bereits empfindlich stören. Als Ansatz zur Überwindung dieses Problems wurde stichprobenartig ein Versuch für die Umsetzung eines halogenid-freien Reaktionsprotokolls unternommen. Dabei wurde ein Aryltriflat anstelle der sonst üblichen Arylbromide als Kupplungspartner eingesetzt. Dieses Experiment verlief überaus erfolgreich. Zum ersten Mal konnte eine zuvor nicht umsetzbare Carbonsäure in der decarboxylierenden Kreuzkupplung zur Anwendung gebracht werden. Dieses Beispiel zeigte, dass die Limitierung des katalytischen Reaktionsprotokolls keinesfalls auf intrinsischen Ursachen beruht, sondern lediglich durch die Bromidionen-induzierte Hemmung des Decarboxylierungsschritts hervorgerufen wurde.

Diese Ergebnisse lieferten die Grundlagen zur Entwicklung eines einheitlichen Syntheseprotokolls für decarboxylierende Kreuzkupplungen, das auf eine Vielzahl, meist *ortho*-substituierte, Carbonsäuren angewendet werden kann. Das synthetische Potential dieser Reaktion wurde im Anschluss daran durch die Entwicklung eines Protokolls im Multigramm-Maßstab für die Synthese von 4-Methyl-2’-cyanobiphenyl, ein bedeutendes Intermediat der Valsartanherstellung, unter Beweis gestellt. Durch kleine Veränderungen des ursprünglichen 1 millimolaren Protokolls konnte ein Verfahren im Multigramm-Maßstab verwirklicht werden.

Im Anschluss an diese Untersuchungen wurde überprüft, ob moderne Reaktionstechniken gewinnbringend für die decarboxylierende Kreuzkupplung eingesetzt werden können. Im Zuge dieser Arbeiten wurde ein Mikrowellen-unterstütztes Protokoll für die decarboxylierende Kreuzkupplung entwickelt. Nach eingehenden Optimierungen der Reaktionsbedingungen und des Katalysatorsystems ermöglicht dieses neuartige Protokoll eine Reduzierung der Reaktionszeit von 24 Stunden unter thermischen Bedingungen auf nur 5 Minuten in der Mikrowelle. Dieses neue Protokoll ermöglicht nicht nur einen schnellen Reaktionsverlauf, sondern liefert auch hervorragende Ausbeuten in hohen Reinheiten.

Fernerhin wurde ein Verfahren entwickelt, dass es erstmals erlaubte, nicht-aktivierte Chloraromaten als Substrate in der decarboxylierenden Kreuzkupplung einzusetzen. Unter Verwendung von Di(*tert*-butyl)biphenylphosphin (JohnPhos) gelang es, ein neues, aktiveres Katalysatorsystem zu erschaffen, dass es ermöglicht, sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Arylchloride in guten Ausbeuten zur Anwendung zu bringen. Dieses neue

Verfahren birgt neben wirtschaftlichen auch ökologische Vorteile und stellt so einen bedeutenden Schritt auf dem Weg zur Etablierung der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion als Alternative zu traditionellen C-C-Knüpfungsreaktionen dar.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit bestand darin, das Anwendungspotential der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion zu erforschen. Dabei sollte untersucht werden, ob das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung auch auf die Synthese anderer Substratklassen als die der Biaryle übertragbar ist.

Zunächst wurde in Zusammenarbeit mit der Ca'Foscari Universität Venedig versucht, das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf Cyclotrimerisierungsreaktionen zu übertragen. Ziel war es, Carbonsäuren als Startmaterialien einzusetzen und so die in der Supramolekularen Chemie zur molekularen Erkennung von Gasen verwendeten, gespannten aromatischen Ringsysteme zu synthetisieren. Leider konnte bis zum Ende der Kooperation kein geeignetes Katalysatorsystem gefunden werden, das es ermöglichte, Carbonsäuren in einstufigen Cyclotrimerisierungsreaktionen umzusetzen.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit ein Zugang zu pharmakologisch bedeutsamen Phenylessigsäure-Derivaten ausgehend von β-Oxocarbonsäuren untersucht. Bedauerlicherweise konnte dieses Projekt nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Bis zum Schluss war es nicht möglich, die durch die im Produkt enthaltenen aciden Protonen verursachte Protodecarboxylierung der gebildeten Intermediate zu unterdrücken. Da jedoch Phenylessigsäure-Derivate in der Industrie einen hohen Stellenwert genießen und es bisher noch nicht vollständig gelungen ist, ein allgemein anwendbares, katalytisches, ökonomisch vernünftiges Syntheseprotokoll zu entwickeln, wurde ein alternatives Verfahren ausgehend von Boronsäuren entwickelt. In Gegenwart eines Palladium- und eines Phasentransfer-katalysators konnte eine Vielzahl sterisch anspruchsvoller Arylboronsäuren mit Bromessigsäure-Derivaten umgesetzt werden. Dieses neue Verfahren zeichnet sich besonders durch die breite Anwendbarkeit, die niedrige Katalysatorbeladung, die einfache Durchführung sowie durch die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus.

Ebenfalls erfolgreich verlief die Entwicklung eines Protokolls für decarboxylierende Heck-Reaktionen. Das neue Verfahren ermöglichte die Umsetzung elektronenarmer Carbonsäuren mit einer Vielzahl unterschiedlicher Olefin-Derivate. Jedoch ist die Anwendungsbreite des Katalysatorsystems zum jetzigen Zeitpunkt auf Kalium-2-nitrobenzoat-Derivate beschränkt.

Die Entwicklung eines aktiveren Katalysatorsystems könnte womöglich diese Substratlimitierung aufheben. Dennoch eröffnet dieser Reaktionsweg bereits eine weitere Möglichkeit, aromatische Carbonsäuren erfolgreich als Arylquellen in abfallminimierten Reaktionen einzusetzen.

4.2 Ausblick

Die hier dargestellten Anwendungsbeispiele für decarboxylierenden Kreuzkupplungen geben lediglich einen ersten Einblick in das Anwendungspotential dieses Reaktionstyps, das noch lange nicht ausgeschöpft ist. Durch die Entwicklung neuer, verbesserter Katalysatorsysteme, die bereits bei niedrigen Temperaturen effizient arbeiten, könnte es gelingen, die Anwendungsbreite der Reaktion auf weitere Substratklassen, beispielsweise auf Aminosäuren oder eventuell doch auf Malonsäure-Derivate, zu erweitern.

Ein weiteres wichtiges Ziel zukünftiger Arbeiten auf diesem Gebiet stellt die Identifizierung weiterer Reaktionskaskaden, die mit Decarboxylierungsreaktionen eingeleitet werden können, dar. Arylmetallspezies, die durch Decarboxylierungsreaktionen erzeugt werden, sollten prinzipiell alle Reaktionen eingehen können, zu denen traditionelle Organometall-verbindungen befähigt sind, z. B. Ringöffnung von Epoxiden, Additionen an Aldehyde oder Ketone und vieles andere mehr.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Informationen

5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Soweit nicht anders aufgeführt, wurden alle Experimente unter Verwendung von Standard-Schlenk-Techniken mit Stickstoff als Schutzgas durchgeführt. Feste Substanzen wurden an der Luft eingewogen und anschließend in den entsprechenden Glasgeräten im Ölpumpenvakuum (< 10^{-3} mbar) von Luft- oder Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff begast. Kommerziell erhältliche Ausgangschemikalien mit einer Reinheit > 95% wurden, wenn nicht anders vermerkt, direkt eingesetzt. Die Trocknung der Lösungsmittel erfolgte nach den allgemein üblichen Verfahren.[170] Einige für die Reihenversuche verwendete Ausgangssubstanzen wurden vor ihrem Gebrauch, wie unten angegeben, vorgetrocknet.

Molekularsiebe (3 Å)	5 Minuten in der Mikrowelle, anschließend 3 Std. im Ölpumpen-vakuum bei 210°C
K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, KF	3 Std. im Ölpumpenvakuum bei 120°C
Verschiedene Kupfersalze	3 Std. im Ölpumpenvakuum bei 60°C

5.1.2 Analytische Methoden

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Zur Messung der ^{1}H NMR- und der ^{1}H-breitbandentkoppelten ^{13}C NMR- Spektren standen die folgenden Spektrometer zur Verfügung: Bruker FT-NMR DPX 200, DPX 400 und ein Bruker Avance 600. Die Angaben der chemischen Verschiebung erfolgte relativ zu Tetramethylsilan (TMS). Als interne Standards dienten für ^{1}H NMR- bzw. ^{13}C NMR-Spektren die Restwasserstoffsignale der deuterierten Lösungsmittel (Chloroform: ^{1}H = 7.25 ppm, ^{13}C = 77.0 ppm, Dimethylsulfoxid: ^{1}H = 2.50 ppm,^{13}C = 37.7 ppm, Methanol: ^{1}H = 3.35 ppm, ^{13}C = 49.3 ppm). Zur Auswertung der Spektren wurde die ACD-Labs 7.0 (Advanced Chemistry Development Inc.) Software verwendet. Die Erklärung zu den gängigen Abkürzungen zur Spektreninterpretation ist Tabelle 47 zu entnehmen.

Tabelle 47. Zur NMR-Interpretation verwendete Abkürzungen.

Abkürzung	Signaltyp
s	Singulett
d	Dublett
dd	Dublett eines Dubletts
t	Triplett
q	Quartett
m	Multiplett

Massenspektrometrie (GC-MS)

Die Messungen der Massenspektren wurden mit einem GC-MS Saturn 2100 T der Firma Varian durchgeführt. Die Ionisation erfolgte per EI AGC. Die angegebenen Intensitäten der Signale beziehen sich auf das Verhältnis zum intensivsten Peak. Für Fragmente mit einer Isotopenverteilung ist jeweils nur der intensivste Peak eines Isotopomers dargestellt.

Gaschromatographie (GC)

Die Aufnahme der Gaschromatogramme erfolgte mit den Gaschromatographen Hewlett Packard 6980 und Hewlett Packard 5890. Als Trägergas wurde Stickstoff mit einer Flussrate von 149 mL/Min (0.5 bar Druck) verwendet. Die Temperatur des Injektors betrug 220 °C. Das Splitverhältnis war 1:100. Für die Auftrennung wurde eine HP-5 Säule mit 5% Phenyl-methylsiloxan (30 x 320 µm x 1.0 µm, 100/ 2.3-30-300/ 3) verwendet. Das Temperatur-programm begann bei 60 °C (2 Min), stieg linear an (30 °C pro Minute) auf 300 °C und blieb bei 300 °C für 3 Minuten.

Sofern nicht anders vermerkt, sind die Umsätze in Prozent angegebenen, die aus den relativen Größen der Integrale im Vergleich zu *n*-Tetradecan als internem Standard durch einen experimentell ermittelten Faktor errechnet wurden.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer Fourier Transformations Infrarot Spektrometer aufgezeichnet. Feststoffe wurden mit Kaliumbromid verrieben und als Pressling vermessen. Die Messung der Flüssigkeiten erfolgte als dünner Film zwischen zwei Natriumchlorid Platten. Die Absorptionsbanden sind als Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die

Intensitäten sind folgendermaßen abgekürzt: s (stark), m (medium), w (schwach) und b (breit).

Elementaranalyse (CHN)

Die Elementaranalyse wurde mit einem Perkin-Elmer Elemental Analyzer EA 2400 durch die Analytische Abteilung der TU Kaiserslautern durchgeführt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden in Bereichen angegeben und mit einer Mettler FP61 Schmelzpunktsapparatur gemessen.

Säulenchromatographische Methoden

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm, 230-400 mesh ASTM) der Firma Merck, Darmstadt verwendet.
Die Isolierung der Produkte erfolgte mit Hilfe des Combi Flash Companion-Chromatographie-Systems der Firma Ico-Systems.

Abbildung 4. *Companion Flash Chromatographie-System.*

Der Combi Flash Companion setzt sich aus seiner Chromatographiesäule mit Probenaufgabeeinheit und einem Fraktionssammler mit DAD-Detektor zusammen (siehe Abbildung 4). Als Säulen werden die käuflichen RedSep®Kartuschen der Größe 12°g verwendet. Die individuellen Parameter für die jeweilige Säulengröße werden über das Softwareprogramm PeakTrak eingestellt. Die Zusammensetzung des Eluenten kann durch die

Steuerungssoftware während der Trennung verändert werden. Im Auswertungsprogramm wird das Detektorsignal in Echtzeit dargestellt. Ab einer bestimmten Signalintensität werden die unterschiedlichen Fraktionen gesammelt und auf dem Display farblich getrennt dargestellt. Dies erleichtert die spätere Vereinigung der gewünschten Fraktion.

5.1.3 Durchführung von Reihenversuchen

Für die parallele Durchführung einer großen Anzahl von Katalyseexperimenten wurden eigens für die Arbeitsgruppe spezielle Versuchsaufbauten verwendet. Alle Experimente wurden in 20 mL Headspace-Vials, die durch Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden, durchgeführt. Die verwendeten Bördelkappen waren zudem mit einer Perforation versehen, die bei einem Überdruck von mehr als 0.5 bar ausreißt und somit eine Explosion der Gefäße verhindert.

Zur Temperierung der Gefäße wurden 6 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke verwendet, die in ihrem Durchmesser genau dem der Heizplatten von Standard-Labor-Magnetrührerern entsprechen. Diese Aluminiumblöcke wurden mit zehn 5 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße und einer zusätzlichen Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen (Abbildung 5).

Abbildung 5. *10-fach Heizblock mit Rührer.*

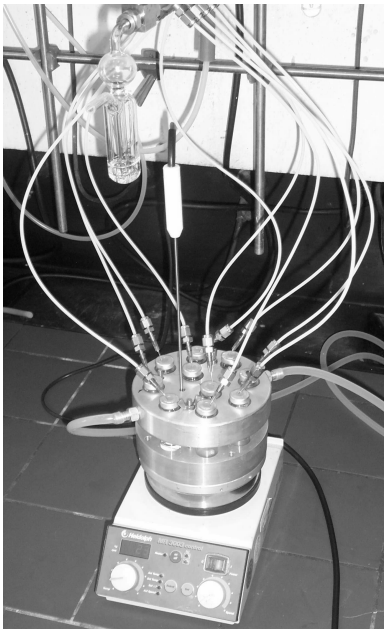


Abbildung 6. *Magnetrührer mit Vakuumverteiler*.

Um alle zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig zu evakuieren und anschließend rückzubefüllen wurde ein speziell angefertigter Vakuumverteiler verwendet. Der Vakuumverteiler besteht aus einem Stahlrohr, an dem zehn vakuumfeste 3 mm Teflonschläuche angebracht sind. Die

anderen Enden der Teflonschläuche sind mit Adaptern für Luer-Lock-Spritzennadeln versehen. Das Stahlrohr kann über eine Olive mit einem Vakuumschlauch an eine Schlenk-Line angeschlossen werden (Abbildung 6).

Zur Durchführung der Katalyse-Reihenversuche wurden die festen Ausgangsstoffe in der Regel an der Luft in die Reaktionsgefäße eingewogen, 20 mm Magnet-Rührkerne zugesetzt und die Gefäße mittels einer Bördelzange mit Septumkappen luftdicht verschlossen. Jeweils 10 Reaktionsgefäße wurden in die Bohrungen des Aluminiumblocks gesteckt und über Hohlnadeln, die durch die Septenkappen gesteckt wurden, mit dem Vakuumverteiler verbunden.

Die Reaktionsgefäße wurden anschließend 3 Mal hintereinander evakuiert und mit Stickstoff begast. Nachdem die Reaktionsgefäße auf diese Weise mit einer Inertgasatmosphäre versehen waren, wurde an der Vakuumlinie über ein Öl-Blubberventil ein Druckausgleich mit der Außenatmosphäre hergestellt. Mit Hilfe von Hamilton-Spritzen wurden gegebenenfalls flüssige Reagenzien und Lösungsmittel durch die Septenkappen hindurch zugesetzt. Danach wurde die Nadeln des Vakuumverteilers entfernt und der Aluminiumblock auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht.

Nach abgelaufener Reaktionszeit wurden die Gefäße auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Hilfe einer Spritze ein Druckausgleich durchgeführt und vorsichtig geöffnet. Ein interner GC-Standard, meist *n*-Tetradecan wurde hinzugefügt. Um die Homogenität des Reaktionsgemisches zu gewährleisten, wurden 3 mL eines geeigneten Lösungsmittels, meist Ethylessigester, zur Verdünnung hinzugegeben. Mit einer Einwegpipette wurden 0.25 mL der Proben entnommen. Die Proben wurden in 6 mL Rollrandgefäße verbracht, die 2 mL eines geeigneten Lösungsmittels, in der Regel Ethylessigester, und 2 mL 1N HCl enthielten. Die beiden Phasen wurde mit Hilfe der Pipette zunächst gut durchmischt und dann die Phasentrennung abgewartet. Anschließend wurde jeweils 1 mL der organischen Phasen durch eine Pipette bestückt mit Watte, trockenem Magnesiumsulfat und Natriumhydrogencarbonat in ein 2 mL GC-Probengläschen hinein filtriert und die Pipette mit jeweils 0.5 mL Lösungsmittel nachgewaschen.

Nachdem die Umsätze und Selektivitäten der Reaktionen relativ zum internen Standard auf diese Weise mittels GC ermittelt worden waren, wurden die Reaktionsgemische, für die isolierte Ausbeuten bestimmt werden sollten, mit den für die Analytik entnommenen Proben und Aufarbeitungsrückständen wieder vereinigt, mit Hilfe von Standardverfahren

aufgearbeitet, auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch mit dem Combi Flash Companion gereinigt.

Die meisten präparativen Reaktionen wurden in Standard Laborgeräten durchgeführt. Im Experimentalteil sind alle Versuche beschrieben, die zur Darstellung und Isolierung der in den Tabellen des Theorieteils enthaltenen Verbindungen führten. Bei den angegebenen Ausbeuten handelt es sich meist um isolierte Ausbeuten. Alle Verbindungen wurden mit Hilfe von ^{1}H- und ^{13}C-NMR, GC sowie GC-MS (falls möglich) charakterisiert.

5.2 Decarboxylierungsreaktionen

5.2.1 Durchführung der Katalysereihenversuche

In ein 20 mL Reaktionsgefäß wurde die zu untersuchende Carbonsäure (1.00 mmol), das entsprechende Kupfersalz, der Ligand und mögliche Additive gegeben. Das Gefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend wurde das Lösungsmittel mit Hilfe einer Spritze hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei gegebener Zeit und Temperatur gerührt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2 mL Ethylacetat verdünnt und *n*-Tetradecan (50 µL) als interner Standard hinzugegeben. Anschließend wurde eine 0.25 mL Probe entnommen, mit weiteren 2 mL Ethylacetat verdünnt, mit 2 mL HCl gewaschen, durch eine Pipette mit $MgSO_4$ und $NaHCO_3$ filtriert und gaschromatographisch analysiert.

5.3 Decarboxylierungsreaktionen unter dem Einfluss von Bromidionen

5.3.1 Allgemeine Durchführung der Katalysereihenversuche

In ein ofengetrocknetes 20 mL Reaktionsvial wurde zunächst die entsprechende Carbonsäure (1.00 mmol), Kupfer(I)oxid (10.7 mg, 0.075 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und die entsprechende Menge an Kaliumbromid (0, 0.15, 1.00 mmol) gegeben. Das Gefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend wurde eine entgaste Lösung, bestehend aus *n*-Tetradecan (50 µL), NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL), mit Hilfe einer Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde nun für 6 Stunden bei 170 °C gerührt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (2 mL) verdünnt. Eine 0.25 mL Probe wurde entnommen, mit Ethylacetat (2 mL)

verdünnt, mit wässriger HCl (1N, 2 mL) gewaschen, filtriert über $MgSO_4$ / $NaHCO_3$ und abschließend gaschromatographisch vermessen.

5.4 Darstellung der Carbonsäuresalze

5.4.1 Allgemeine Methode

Ein 250 mL Zweihalskolben wurde mit der entsprechenden Carbonsäure (20.0 mmol) und Ethanol (20 mL) befüllt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung, bestehend aus Kalium-*tert*-butyloxid (2.24 mg, 20.0 mmol) und Ethanol (20 mL), tropfenweise hinzugegeben. Dabei wurde die Bildung eines weißen Niederschlags beobachtet. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktionslösung für eine weiter Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der weiße Feststoff abfiltriert, zweimal mit Ethanol (je 10 mL), einmal mit kaltem (0 °C) Diethylether (10 mL) gewaschen, in einen Rundkolben überführt und anschließend im Vakuum getrocknet.

5.4.2 Synthese der Kalium-Carboxylate

Darstellung von Kalium-2-nitrobenzoat 3.18a

Ausgehend von 2-Nitrobenzoesäure (3.34 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18a** [CAS: 15163-59-4] als farbloses Pulver (4.01 g, 98 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ = 8.02-8.06 (m, 1H), 7.71 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 151 MHz): δ = 174.9 (s), 144.4 (s) 135.8 (s), 134.8 (s), 129.1 (s), 127.4 (s), 124.1 (s) ppm. Element. Anal. für $C_7H_4KNO_4$: ber. C 40.9, H 1.9, N 6.8; gef. C 40.9, H 1.7, N 6.9; Schmelzpunkt 208-209 °C.

Darstellung von Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat 3.18b

Ausgehend von 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (3.62 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18b** [CAS: 8084-44-7] als weißes Pulver (4.09 g, 93 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 170.3, 150.4, 133.0, 131.7, 129.5, 129.1, 127.4, 15.9 ppm; Element. Anal. für $C_8H_6KNO_4$: ber. C 43.8, H 2.7, N 6.4; gef. C 43.8, H 2.7, N 6.3

Darstellung von Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat 3.18c

Ausgehend von 5-Methyl-2-nitrobenzoesäure (3.62 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18c** [CAS: 59639-92-8] als weißes Pulver (4.27 g, 97 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 174.2, 146.0, 145.2, 138.5, 129.9, 129.7, 124.7, 21.4 ppm; Element. Anal. für $C_8H_6KNO_4$: ber. C 43.8, H 2.7, N 6.4; gef. C 43.7, H 2.8, N 6.4.

Darstellung von Kalium-2-methylbenzoat 3.18d

Ausgehend von 2-Methyl-2-nitrobenzoesäure (2.72 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18d** [CAS: 16463-31-3] als weißes Pulver (2.11 g, 61 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 178.8, 142.1, 135.8, 131.2, 129.0, 128.1, 20.5 ppm.

Darstellung von Kalium-2-acetylbenzoat 3.18e

Ausgehend von 2-Acetylbenzoesäure (3.28 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18e** [CAS: 16727-00-7] als weißes Pulver (3.27 g, 81 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 2.53-2.56 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 208.6, 176.5, 140.3, 139.3, 132.0, 130.2, 129.0, 127.8, 30.2 ppm; Element. Anal. für $C_9H_7KO_3$: ber. C 53.4, H 3.5 gef. C 53.5, H 3.5.

Darstellung von Kalium-2-formylbenzoat 3.18f

Ausgehend von 2-Formylbenzoesäure (3.00 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18f** [CAS: 97051-59-7] als weißes Pulver (3.05 g, 81 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 200 MHz): δ = 10.16 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 195.1, 175.4, 145.8, 135.6, 134.4, 129.8, 129.5, 128.1 ppm; Element. Anal. für C_8H_5KO: ber. C 51.0, H 2.7; gef. C 50.8, H 2.7.

Darstellung von Kalium-2-isopropoylcarbonylbenzoat 3.18g

Ausgehend von Phthalsäureanhydrid (4.16 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18g** [CAS: 1071850-03-7] als weißes Pulver (3.95 g, 80 %).Abweichend von der allgemeinen Methode wird hier Propan-2-ol (20 mL) anstelle von Ethanol verwendet. ^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ = 7.72 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 151 MHz) δ = 177.0, 169.5, 140.6, 132.3, 128.8, 128.5, 127.3, 126.7, 70.8, 20.8 (2x CH_3) ppm; IR (KBr): ϋ = 2981 (m),

1715 (s), 1563 (s), 1392 (s), 1274 (s), 1077 (s), 756 (m) cm^{-1}. Element. Anal. für $C_{11}H_{11}KO_4$: ber. C 53.6, H 4.5; gef. C 53.8; H 4.6; Schmelzpunkt 140-142 °C.

Darstellung von Kalium-2-fluorbenzoat 3.18i

Ausgehend von 2-Fluorbenzoesäure (2.80 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18i** [CAS: 16463-37-9] als weißes Pulver (3.39 g, 95 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 400 MHz): δ = 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 101 MHz): δ = 173.1 (s), 161.7 (d), 131.6 (d), 131.5 (s), 129.3 (d), 124.6 (d), 116.8 (d) ppm. Element. Anal. für $C_7H_4FKO_2$: ber. C 47.2, H 2.2; gef. C 47.0, H 2.2.

Darstellung von Kalium-2-methoxybenzoat 3.18k

Ausgehend von 2-Methoxybenzoesäure (3.04 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18k** [CAS: 16463-34-6] als farbloses Pulver (2.65 g, 70 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 101 MHz): δ = 176.3, 155.8, 130.5, 128.5, 128.3, 120.7, 112.7, 55.7 ppm; Schmelzpunkt: 220 °C.

Darstellung von Kalium-2-methoxybenzoat 3.18k

Ausgehend von 2-Methoxybenzoesäure (3.04 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18k** [CAS: 16463-34-6] als farbloses Pulver (2.65 g, 70 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 101 MHz): δ = 176.3, 155.8, 130.5, 128.5, 128.3, 120.7, 112.7, 55.7 ppm; Schmelzpunkt: 220 °C.

Darstellung von Kalium-furan-2-carboxylat 3.18m

Ausgehend von Furan-2-carbonsäure (2.24 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18m** [CAS: 20842-02-8] als weißes Pulver (2.82 g, 94 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 166.9, 152.3, 114.4, 112.2 ppm. Element. Anal. für $C_5H_3KO_3$: ber. C 39.9, H 2.0; gef. C 39.9, H 1.9.

Darstellung von Kalium-thiophen-2-carboxylat 3.18n

Ausgehend von Thiophen-2-carbonsäure (2.56 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.18n** [CAS: 33311-43-2] als weißes Pulver (3.13 g, 94 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 200 MHz): δ = 7.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 151 MHz): δ = 172.6, 143.7, 133.5, 133.2, 130.4 ppm. Element. Anal. für $C_5H_3KO_2S$: ber. C 36.1, H 1.8; gef. C 36.2, H 1.8.

Darstellung von Kalium-3-nitrobenzoat 3.18o

Ausgehend von 3-Nitrobenzoesäure (3.34 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.11o** [CAS: 18312-48-6] als weißes Pulver (3.77 g, 92 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 200 MHz): δ = 8.39 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 172.1, 149.4, 141.2, 136.1, 130.1, 125.7, 124.9 ppm; Element. Anal. für $C_7H_4KNO_4$: ber. C 40.9, H 1.9, N 6.8; gef. C 40.7, H 1.9, N 6.7.

Darstellung von Kalium-4-nitrobenzoat 3.27p

Ausgehend von 4-Nitrobenzoesäure (16.7 g, 100 mmol) erhält man Verbindung **3.27p** [CAS: 15922-01-7] als weißes Pulver (14.7 g, 72 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 101 MHz): δ = 173.3, 148.7, 142.6, 129.6, 123.4 ppm.

Darstellung von Kalium-5-methoxy-2-nitrobenzoat 3.27c

Ausgehend von 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (1.38 g, 7.00 mmol) erhält man Verbindung **3.27c** [CAS: 1071850-00-4] als weißes Pulver (1.50 g, 91 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ = 8.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 151 MHz): δ = 174.7, 164.4, 139.0, 137.0, 127.1, 114.0, 112.0, 56.3 ppm; Element. Anal. für $C_8H_6KNO_5$: ber. C 40.85, H 2.57, N 5.95 gef. C 40.69, H 2,87, N 5.79; Schmelzpunkt: 215-216 °C.

Darstellung von Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat 3.84f

Ausgehend von 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (561 mg, 3.00 mmol) erhält man Verbindung **3.51f** [CAS: 92449-40-6] als weißes Pulver (478 mg, 71 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 200 MHz): δ = 8.10-8.23 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 101 MHz): δ = 172.2, 167.5, 165.0, 142.0, 141.9, 127.7, 127.6, 121.4, 116.2, 115.9 ppm; Element. Anal. für

$C_7H_3FKNO_4$: ber. C 37.67, H 1.35, N 6.28 gef. C 37.30, H 1.11, N 6.28; Schmelzpunkt (Zersetzung): 229 °C.

Darstellung von Kalium-diethylcarbamoylbenzoat 3.27h

Ausgehend von *N*,*N*-Diethylphthalsäureamid (11.0 g, 50.0 mmol) erhält man Verbindung **3.20h** [CAS: 1071849-90-5] als weißes Pulver (11.4 g, 88 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.93-7.96 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 3.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 174.9, 173.6, 138.7, 137.5, 130.8, 130.7, 129.3, 127.2, 44.5, 20.1, 13.9, 12.9 ppm; Element. Anal. für $C_{12}H_{14}KNO_3$: ber. C 55.57, H 5.44, N 5.40 gef. C 56.31, H 5.58, N 5.54.

Darstellung von Kalium-2,4-dimethylbenzoat

Ausgehend von 2,4-Dimethylbenzoesäure (1.50 g, 10.0 mmol) erhält man die Verbindung [CAS: 16463-32-4] als weißes Pulver (1.51 g, 80 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 400 MHz): δ = 6.78-6.88 (m, 3H), 2.19 (s, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 101 MHz): δ = 179.0, 133.2, 127.8, 127.3, 19.8 ppm.

Darstellung von Kalium-oxophenylacetat 3.21a

Ausgehend von Oxophenylessigsäure (3.00 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.21a** [CAS: 63468-90-6] als weißes Pulver (3.05 g, 81 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ = 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 151 MHz): δ = 197.0, 173.1, 135.2, 132.0, 129.6, 129.1 ppm; Schmelzpunkt: 210-211 °C.

Darstellung von Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat 3.21b

Ausgehend von Oxo-(4-methylphenyl)essigsäure (3.84 g, 20.0 mmol) erhält man Verbindung **3.21b** [CAS: 1033133-17-3] als weißes Pulver (3.25 g, 80 %). ^{1}H-NMR (Methanol-d_4, 600 MHz): δ = 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (Methanol-d_4, 151 MHz): δ = 195.6, 172.6, 144.7, 131.0, 129.5, 129.0, 48.1, 47.9, 47.4, 47.2, 20.4 ppm; Schmelzpunkt (Zersetzung): 230 °C.

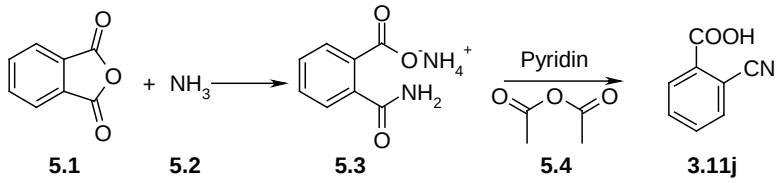
Darstellung von Kalium-biphenyl-2,2'-dicarboxylat 3.45a

Ausgehend von Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure (4.84 g, 20.0 mmol) und Kalium-*tert*-butoxid (4.49 g, 40.0 mmol) erhält man Verbindung **3.38a** [CAS: 16463-36-8] als weißes Pulver (5.11 g, 80 %). ^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 7.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 4H),

7.30 (d, J = 3.7 Hz, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (D_2O, 101 MHz): δ = 178.6, 139.6, 137.8, 130.3, 128.5, 128.0, 127.5, 120.0 ppm.

5.4.3 Darstellung von 2-Cyanobenzoesäure 3.18j

Die Synthese erfolgte nach Literaturvorschriften von Castan *et al.*[171] und Yoneta *et al.*.[172]
Dabei wurde zuerst aus Phthalsäureanhydrid das entsprechende Ammonium-Salz gebildet, welches anschließend zur 2-Cyanobenzoesäure weiter umgesetzt wurde (siehe Schema 99).



Schema 99. *Umsetzung von Phthalsäureanhydrid zu 2-Cyanobenzoesäure 3.11j.*

Phthalsäureanhydrid (**5.1**) (27.7 g, 187 mmol) wurden in 100 mL THF bei Raumtemperatur gelöst. Danach wurde für ca. 5 Minuten Ammoniak-Gas unter kräftigem Rühren eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur weiter gerührt und anschließend das entstandene Salz abfiltriert. In die entstandene Mutterlauge wurde erneut für 5 Minuten Ammoniak eingeleitet, um weiteres Salz auszufällen. Das so erhaltene Salz wurde vorsichtig mit destilliertem Wasser (20 mL) und mit heißem Aceton (50 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält einen weißen Feststoff (21.1 g, 62 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.36-7.51 (m, 4H) ppm.
Das so erhaltene Salz **5.3** (25.0 g, 137.2 mmol) wurde in Pyridin (400 mL) für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Essigsäureanhydrid (32.6 g, 319 mmol) hinzugegeben und die entstandene Reaktionsmischung solange gerührt (ca. 2 Stunden) bis eine klare Lösung entstand. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der weiße Rückstand mit wässriger HCl-Lösung (1N, 20 mL) übergossen, kräftig geschüttelt und mit Ethylacetat (ca. 500 mL) wieder vollständig aufgelöst. Die organische Phase wurde 2 mal mit wässriger HCl-Lösung (1N, 150 mL), einmal mit einer Natriumchloridlösung gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der weiße Rückstand im Vakuum getrocknet und aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält so die 2-Cyanobenzoesäure (14.6 g, 72 %) als weiße nadelförmige Kristalle. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8.06-8.11 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ= 165.7, 135.6, 133.7, 133.5, 131,5, 118.2, 112.1 ppm; MS (70 eV),

m/z (%): 147 (100) [M^+], 104 (81), 76 (95), 66 (8), 50 (52). Element. Anal. für $C_8H_6NO_2$: ber. C 65.31, H 3.43, N 9.52; gef. C 65.17, H 3.19, N 9.49.

5.5 Präparativer Großansatz zur Herstellung von 4-Methyl-2'-cyanobiphenyl

In einen ausgeheizten, mit Stickstoff gefüllten 250 mL Dreihalskolben, bestückt mit einem mit 3 Å Molekularsieben (20 g) gefüllten Tropftricher, einem Dimroth-Kühler und einem Innenthermometer, werden 8.09 g (55.0 mmol) 2-Cyanobenzoesäure und 7.60 g (55.0 mmol) Kaliumcarbonat unter Stickstoffgegenstrom gegeben. Anschließend werden 75 mL wasserfreies Chinolin und 75 mL wasserfreies Toluol hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 80 °C für 1 Stunde über die Molsiebe im Tropftrichter refluxiert. Danach wird das Toluol unter vermindertem Druck im Tropftrichter gesammelt und entfernt. Im Anschluss daran werden 597 mg (7.50 mmol) Kupfer(II)oxid, 1.35 g (7.50 mmol) 1,10-Phenanthrolin, 266 mg (1.00 mmol) Palladium(II)bromid, 787 mg (3.00 mmol) Triphenylphosphin, 1.45 g (25.0 mmol) Kaliumfluorid und eine Lösung aus 6.15 mL (50.0 mmol) 4-Bromtoluol in 3 mL wasserfreiem Chinolin hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird im Ölbad bei 175 °C (Innentemperatur: 150 °C) für 24 Stunden gerührt. Nach abgelaufener Reaktionszeit wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und über ein Bett aus Celite (5 g) und Kieselgel (10 g) filtriert. Der Filterkuchen wird mit Essigsäureethylester (3 x 50 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 1N HCl (2 x 100 mL) und gesät. Natriumbicarbonat-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (4 x 10^{-3} mmHg) mit einem Temperaturgradienten beginnend bei 25 bis 125 °C gereinigt. Die Fraktion bei 120 °C enthält das Produkt als gelben Feststoff **3.17** (5.33 g, 55 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.41 (s, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (td, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 HZ, 1H) ppm; ^{13}C-NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.3, 111.2, 118.9, 127.3, 128.7, 129.5, 130.0, 132.8, 133.8, 135.3, 138.7, 146.6 ppm; IR (NaBr) $\tilde{\upsilon}$ = 2917 (s), 1479 (s) cm^{-1}; MS (70 eV), *m/z* (%): 193 (100) [M^+], 192 (48), 165 (29), 139 (4), 75 (4), 50 (4); Element. Anal. für $C_{14}H_{11}N$ ber. C 87.01, H 5.74, N 7.25; gef. C 87.09, H 5.74, N 7.01; Schmelzbereich: 43-48 °C.

5.6 Mikrowellenreaktionen

5.6.1 Allgemeine Bemerkungen

Alle Mikrowellen-Experimente wurden in einer CEM-Discover® LabMate mono-mode Mikrowelle, bestückt mit einem IntelliVent™ Druck-Kontroller und einem vertikal fixierten IR-Temperatursensor, in einem verschlossenen 10 mL Mikrowellenvial durchgeführt. Die Reaktion wurde mit einem ChemDriver™ Softwareprogramm aufgezeichnet. Nach der Bestrahlung in der Mikrowelle wurde das Reaktionsgefäß mittels Druckluftkühlung innerhalb von 60-120 Sekunden auf Raumtemperatur abgekühlt.

5.6.2 Durchführung der Katalysereihenversuche

Methode A: In ein ofengetrocknetes 10 mL Mikrowellengefäß wurde das Kaliumcarboxylat (**3.18)** (1.20 mmol), Kupfer(I)iodid (5.70 mg, 0.03 mmol), Palladium(II)acetylacetonat (3.00 mg, 0.01 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (9.00 mg, 0.05 mmol) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Anschließend wurde eine Lösung aus Arylbromid (**3.19**) in NMP (0.5 mL, trocken, entgast) und Chinolin (0.5 mL, trocken, entgast) mittels Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde zuerst in einem 50 °C warmen Wasserbad für 10 Minuten gerührt (zur besseren Homogenisierung der Probe), dann in der Mikrowelle bei 190 °C für 5 Minuten bei einer maximalen Leistung von 50 W erhitzt und abschließend mit Druckluft auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschießend wurde die Reaktionsmischung mit wässriger HCl (1N, 10 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen (je 20 mL), über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeengt und säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO_2, Hexan / Ethylacetat Gradient). Zurück blieb das gewünschte Biaryl.

Methode B: Methode B ist analog zu Methode A, allerdings wird hier eine größere Menge des Kupfer / 1,10-Phenanthrolin-Katalysators eingesetzt. Folgende Mengen wurden verwendet: Kupfer(I)iodid (19.0 mg, 0.10 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (29.9 mg, 0.16 mmol).

5.6.3 Darstellung der Biaryle

Darstellung von 4-Methyl-2'-nitrobiphenyl (3.20aa)

Verbindung **3.20aa** [CAS: 70680-21-6] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) erhält man **3.20aa** als orangefarbenes Öl (198 mg, 93 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 3,4'-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (3.20ba)

Verbindung **3.20ba** [CAS: 1071850-13-9] wurde Methode B folgend aus Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat (**3.18b**) (263 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) erhält man **3.20ba** als gelben Feststoff (198 mg, 87 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4',5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (3.20ca)

Verbindung **3.20ca** [CAS: 70689-98-4] wurde nach Methode B aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**3.18c**) (263 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) ergibt **3.20ca** als hellgelben Feststoff (183 mg, 81 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4,2'-Dimethyl-biphenyl (3.20da)

Das Biaryl **3.20da** [CAS: 611-61-0] wurde nach Methode B aus Kalium-2-methylbenzoat (**3.18d**) (246 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Man erhält **3.20da** in 12 % GC-Ausbeute. MS (EI), *m/z* (%): 182 (100) [M^+], 167 (98), 152 (15), 139 (4), 115 (10), 89 (11).

Darstellung von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl (3.20ea)

Verbindung **3.20ea** [CAS: 16927-79-0] wurde mit Methode B aus Kalium-2-acetylbenzoat (**3.18e**) (243 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) liefert **3.20ea** als

gelbes Öl (80.5 mg, 38 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4-Methyl-2'-formylbiphenyl (3.20fa)

Verbindung **3.20fa** [CAS: 16191-28-9] wurde nach Methode B aus Kalium-2-formylbenzoat (**3.18f**) (226 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) ergibt **3.20fa** als hellgelbes Öl (68.0 mg, 35 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäureisopropylester (3.20ga)

Das Biaryl **3.20ga** [CAS: 937166-54-6] wurde nach Methode B aus Kalium-2-isopropyloxycarbonylbenzoat (**3.18g**) (296 mg, 1.20 mmol), Kupfer(I)oxid (14.3 mg, 0.10 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.18a**) (171 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) erhält man **3.20ga** als weißen Feststoff (138 mg, 54 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl (3.20ia)

Verbindung **3.20ia** [CAS: 72093-41-5] wurde Methode B folgend aus Kalium-2-fluorobenzoat (**3.18ib**) (214 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) ergibt **3.20ia** als farbloses Öl (151 mg, 81 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl (3.20ja)

In ein Mikrowellengefäß wurde 2-Cyanobenzoesäure (**3.18f**) (177 mg, 1.20 mmol), Kupfer(II)oxid (11.9 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)bromid (5.30 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol), Kaliumcarbonat (138 mg, 1.00 mmol), Kaliumfluorid (29.0 mg, 0.50 mmol) und 3Å Molekularsiebe (250 mg, pulverisiert und in der Mikrowelle getrocknet) eingefüllt. Das Gefäß wurde verschlossen und dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Anschließend wurde eine Lösung aus 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) in Chinolin (1.0 mL) mit Hilfe einer Spritze hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in der Mikrowelle bei 250 °C für 5 Min. bei 150 W gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, die Reaktionsmischung

mit wässriger HCl (1N, 10 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen (je 20 mL), über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeengt und säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1). Man erhält Verbindung **3.20ja** [CAS: 114772-53-1] als gelben Feststoff (130 mg, 68 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits dargestellten Daten überein.

Darstellung von 1-(4-Methylphenyl)naphthalen (3.20la)

Verbindung **3.20la** [CAS: 27331-34-6] wurde nach Methode B ausgehend von Kalium-1-naphthoat (**3.18l**) (252 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) ergibt **3.20la** als farblosen Feststoff (65.9 mg, 31 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)furan (3.20ma)

Verbindung **3.20ma** [CAS: 17113-32-5] wurde nach Methode B aus Kalium-furan-3-carboxylat (**3.18m**) (180 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) liefert **3.20ma** als farbloses Öl (102 mg, 38 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)thiophen (3.20na)

Verbindung **3.20na** [CAS: 16939-04-1] wurde nach Methode B ausgehend von Kalium-thiophen-2-carboxylat (**3.18n**) (199 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) ergibt **3.20na** als weißen Feststoff (130 mg, 75 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4-Methyl-3'-nitrobiphenyl (3.20oa)

Das Biaryl **3.20oa** [CAS: 53812-68-3] wurde nach Methode B aus Kalium-3-nitrobenzoat (**3.18o**) (246 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Man erhält **3.13oa** in 5 % GC-Ausbeute. MS (EI), *m/z* (%): 213 (100) [M^+], 167 (20), 152 (29), 139 (4), 115 (6), 50 (4).

Darstellung von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (3.20ab)

Verbindung **3.20ab** [CAS: 20013-55-2] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromanisol (**3.19b**) (191 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) erhält man **3.20ab** als gelben Feststoff (192 mg, 78 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 1-(2-Nitrophenyl)naphthalen (3.20ac)

Verbindung **3.20ac** [CAS: 5415-59-8] wurde nach Methode A ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 1-Bromnaphthalen (**3.19c**) (222 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) ergibt **3.20ac** als orangefarbenen Feststoff (222 mg, 84 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 8.09 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 7.67 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 4H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H) ppm; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ = 149.6, 135.4, 135.0, 133.3, 132.9, 132.5, 131.3, 128.5, 128.4, 128.4, 126.5, 125.9, 125.1, 124.7, 124.1 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 249 (100) [M^+], 220 (28), 204 (55), 189 (12), 165 (17), 101 (15); Schmelzpunkt: 92-94 °C.

Darstellung von 4-Chlor-2'-nitrobiphenyl (3.20ad)

Biarly **3.20ad** [CAS: 6271-80-3] wurde mit Hilfe von Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 1-Brom-4-chlorobenzol (3.1**9d**) (195 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) erhält man Verbindung **3.20ad** als gelben Feststoff (220 mg, 92 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.28 (ddd, *J* = 8.7, 2.6, 2.3 Hz, 2H) ppm; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ = 149.0, 135.9, 135.1, 134.4, 132.5, 131.8, 129.2, 128.8, 128.5, 124.2 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 233 (100) [M^+], 198 (84), 170 (69), 152 (72), 142 (62), 115 (54); Schmelzpunkt: 60-62 °C.

Darstellung von 2,4'-Dinitrobiphenyl (3.20ae)

Biaryl **3.20ae** [CAS: 606-81-5] wurde nach Methode A ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 1-Brom-4-nitrobenzol (**3.19e**) (202 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan /

Ethylacetat 4:1) liefert **3.20ae** als orangefarbenen Feststoff (212 mg, 87 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl (3.20af)

Verbindung **3.20af** [CAS: 5730-96-1] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromacetophenon (**3.19f**) (201 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) ergibt **3.20af** als hellgelben Feststoff (157 mg, 64 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 3-(2-Nitrophenyl)pyridin (3.20ag)

Verbindung **3.20ag** [CAS: 4253-80-9] wurde nach Methode A ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (246 mg, 1.20 mmol) und 3-Brompyridin **(3.19g**) (158 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 3:2) liefert **3.20ag** als orangefarbenes Öl (167 mg, 83 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4-Methyl-2'-nitrobiphenyl (3.20aa) aus 4-Chlortoluol

Verbindung **3.20aa** [CAS: 70680-21-6] wurde nach Methode A allerdings in einem 0.50 mmol Ansatz aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.18a**) (123 mg, 0.60 mmol) und 4-Chlorotoluol (**3.19h**) (63.3 mg, 0.50 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) ergibt **3.20aa** als orangefarbenes Öl (61.0 mg, 57 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4-Methylbenzophenon (3.22aa)

Verbindung **3.22aa** [CAS: 134-84-9] wurde nach Methode B aus Kalium oxophenylacetat (226 mg, 1.20 mmol) (**3.21a**) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) ergibt **3.22aa** als gelben Feststoff (162 mg, 83 %). Die spektroskopischen Daten des Produktes stimmen mit den bereits berichteten Daten überein.

Darstellung von 4,4'-Dimethylbenzophenon (3.22ba)

Verbindung **3.22ba** [CAS: 611-97-2] wurde Methode B folgend aus Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat (243 mg, 1.20 mmol) (**3.21b**) und 4-Bromtoluol (**3.19a**) (171 mg,

1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) erhält man **3.22ba** als hellgelben Feststoff (139 mg, 66 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 196.2, 142.9, 135.1, 130.1, 128.8, 21.6 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 210 (32) [M^+], 120 (9), 119 (12), 91 (7), 89 (6) 65 (6); Schmelzpunkt 67-68 °C.

5.7 Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen mit Chloraromaten

5.7.1 Allgemeine Versuchsvorschrift für die Biarylsynthese

Methode A: In ein ofengetrocknetes 20 mL Vial wurde Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol), Kupfer(I)iodid (4.30 mg, 0.02 mmol), Palladium(II)iodid (7.2 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (3.60 mg, 0.02 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.00 mg, 0.02 mmol) unter Luftsauerstoff eingewogen. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wurde eine Lösung aus dem entsprechendem Arylchlorid (1.00 mmol) und dem internen Standard *n*-Tetradecan (50 µL) in NMP (1.5 mL, trocken, entgast) mit Hilfe einer Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei 160 °C für 24 Stunden gerührt, danach abgekühlt, mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit wässriger Salzsäure (1N, 20 mL), $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Eine säulenchromatische Aufarbeitung (SiO2, Hexan / Ethylacetat Gradient) lieferte das entsprechende Biaryl.

Methode A': ist ähnlich wie Methode A. Allerdings wird hier eine trockene, entgaste Lösungsmittelmischung aus NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL) verwendet.

Methode B: In ein ofengetrocknetes 20 mL Vial wurde das entsprechende Kaliumcarboxylat (1.50 mmol), Kupfer(I)bromid (14.3 mg, 0.10 mmol), Palladium(II)bromid (5.30 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 0.10 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.00 mg, 0.02 mmol) unter Luftsauerstoff eingewogen. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wurde eine Lösung aus 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und dem internen Standard *n*-Tetradecan (50 µL) in NMP (1.5 mL, trocken, entgast) und Chinolin (0.5 mL, trocken, entgast) mit Hilfe einer Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde

anschließend bei 170 °C für 24 Stunden gerührt, danach abgekühlt, mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit wässriger HCl (1N, 20 mL), $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Eine säulenchromatische Aufarbeitung (SiO2, Hexan / Ethylacetat Gradient) lieferte das entsprechende Biaryl.

5.7.2 Darstellung der Biaryle

Synthese von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (3.29aa)

Das Biaryl **3.29aa** [CAS: 20013-55-2] wurde nach Methode A, ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 4-Chloranisol (**3.28a**) (171 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 85:15) lieferte **3.29aa** als gelben Feststoff (140 mg, 61 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.82-7.85 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 159.8, 149.5, 135.9, 132.0, 131.9, 129.6, 129.2, 127.7, 124.0, 114.3, 55.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 229 (100) [M^+], 184 (24), 168 (23), 139 (47), 130 (19), 115 (14); Schmelzpunkt: 60-61 °C.

Synthese von 4-Methyl-2'-nitrobiphenyl (3.29ab)

Das Biaryl **3.29ab** [CAS: 70680-21-6] wurde nach Methode A, ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10) lieferte **3.29ab** als orangefarbenes Öl (151 mg, 71 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.83-7.87 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 149.5, 138.2, 136.3, 134.5, 132.1, 132.0, 129.4, 127.9, 127.8, 124.0, 21.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 213 (40) [M^+], 196 (99), 184 (48), 168 (100), 129 (41), 115 (47).

Synthese von 2-Methyl-2'-nitrobiphenyl (3.29ac)

Verbindung **3.29ac** [CAS: 67992-12-5] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Chlortoluol (**3.28c**) (152 mg, 1.20 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10) erhält man **3.29ac** als orangefarbenes Öl, das später auskristallisiert (140 mg, 66 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.02-8.04 (m, 1H), 7.67 (td, *J*=7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.30-7.38

(m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 149.2, 137.5, 136.6, 135.7, 132.2, 130.0, 128.2, 125.8, 124.1, 19.9 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 213 (14) [M^+], 196 (95), 189 (90), 166 (100), 154 (27), 115 (33); Schmelzpunkt: 65-66 °C.

Synthese von 2-Nitrobiphenyl (3.29ad)

Das Biaryl **3.29ad** [CAS: 86-00-0] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol), Chlorbenzol (**3.28d**) (113 mg, 1.00 mmol) und Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10) lieferte **3.22ad** als orangefarbenes Öl (176 mg, 89 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.84-7.86 (m, 1H), 7.61 (td, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.31-7.33 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 149.4, 137.4, 136.4, 132.3, 132.0, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 124.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 198 (7) [M^+], 182 (64), 171 (100), 152 (62), 143 (50), 115 (87).

Synthese von 2,4'-Dinitrobiphenyl (3.29ae)

Verbindung **3.29ae** [CAS: 606-81-5] wurde nach Methode A' ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol), 1-Chlor-4-nitrobenzol (**3.28e**) (158 mg, 1.00 mmol) und Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol) als Katalysator, synthetisiert. 2,4'-Dinitrobiphenyl (**3.29ae**) erhält man nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) als orangefarbenen Feststoff (174 mg, 71 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.31-8.34 (m, 2H), 8.04 (dd, *J*=8.2,1.0 Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=7.7,1.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 148.8, 147.8, 144.4, 134.6, 132.9, 131.6, 131.0, 129.5, 129.1, 129.0, 126.2, 124.8, 124.7, 123.8 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 244 (1) [M^+], 227 (56), 207 (27), 170 (100), 151 (48), 139 (69), 115 (83); Schmelzpunkt: 87-89 °C.

Synthese von 2,3'-Dinitrobiphenyl (3.29af)

Verbindung **3.29af** [CAS: 2436-96-6] wurde nach Methode A' aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 1-Chlor-3-nitrobenzol (**3.28f**) (158 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Man erhält **3.29af** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 70:30) als orangefarbenen Feststoff (182 mg, 75 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.28-8.33 (m, 1H), 8.25 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.73 (td, *J*=7.5,1.4 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.48 (dd, *J*=7.8,1.4 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz,

$CDCl_3$): δ= 148.9, 148.4, 139.4, 133.1, 132.0, 129.6, 129.5, 124.8, 123.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 244 (11) [M^+], 207 (58), 186 (89), 152 (62), 139 (100), 115 (72); Schmelzpunkt: 116-117 °C.

Synthese von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl (3.29ag)

Biphenyl **3.29ag** [CAS: 5730-96-1] wurde ausgehend von Methode A' aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol), 4-Chloracetophenon (**3.28g**) (159 mg, 1.00 mmol) und Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 75:25) lieferte **3.29ag** als hellgelben Feststoff (132 mg, 55 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.05 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J*=8.2,1.4 Hz, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.58 (dd, *J*=7.8,1.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 3H), 2.67 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 197.6, 148.9, 142.4, 136.6, 135.5, 132.7, 131.8, 129.0, 128.7, 128.3, 124.5, 26.7 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 241 (6) [M^+], 226 (100), 213 (41), 207 (35), 170 (18), 115 (12); Schmelzpunkt: 101-103 °C.

Synthese von 4-Formyl-2'-nitrobiphenyl (3.29ah)

Verbindung **3.29ah** [CAS: 169188-17-4] wurde nach Methode A' aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**3.28h**) (141 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 75:25) lieferte **3.29ah** als hellgelben Feststoff (153 mg, 68 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 10.00 (s, 1H), 7.86-7.91 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 191.7, 148.8, 143.8, 135.9, 132.8, 131.8, 130.0, 129.2, 128.7, 124.6 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 226 (10) [M^+], 199 (100), 182 (48), 170 (43), 152 (49), 115 (61); Schmelzpunkt: 91-92 °C.

Synthese von 4-(Ethoxycarbonyl)-2'-nitrobiphenyl (3.29ai)

Verbindung **3.29ai** [CAS: 108621-65-4] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 4-Chlorbenzoesäureethylester (**3.28i**) (185 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) erhält man Verbindung **3.29ai** als gelben Feststoff (180 mg, 66 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.13 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 166.2, 149.0, 142.1, 135.6, 132.6, 131.8, 130.3, 129.9, 128.9,

128.0, 124.4, 61.2, 14.4 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 243 (100), 214 (23), 198 (26), 180 (24), 141 (23), 115 (25); Schmelzpunkt: 74-75 °C.

Synthese von 2-Fluoro-2'-nitrobiphenyl (3.29aj)

Das Biaryl **3.29aj** [CAS: 1477-99-2] wurde synthetisiert nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 1-Chlor-2-fluorobenzol (**3.28j**) (130 mg, 1.00 mmol). Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10) lieferte **3.29aj** als gelben Feststoff (177 mg, 81 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.06 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 160.2, 158.5, 149.1, 133.0, 132.6, 130.7, 130.3, 130.1, 129.0, 125.7, 125.6, 124.6, 124.5, 115.6, 155.5 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 217 (35) [M^+], 189 (100), 170 (96), 141 (23), 133 (57), 75 (21); Schmelzpunkt: 73-74 °C.

Synthese von 4-Cyano-2'-nitrobiphenyl (3.29ak)

Verbindung **3.29ak** [CAS: 75898-34-9] wurde nach Methode A' synthetisiert, ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 1-Chlor-4-cyanobenzol (**3.28k**) (138 mg, 1.00 mmol). 4-Cyano-2'-nitrobiphenyl erhielt man nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) als gelben Feststoff (186 mg, 83 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69-7.77 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 148.6, 142.5, 133.0, 132.4, 131.7, 129.4, 128.8, 128.3, 124.7, 118.5, 112.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 224 (9) [M^+], 207 (94), 196 (100), 177 (48), 168 (58), 151 (50); Schmelzpunkt: 139-140 °C.

Synthese von 3-(2'-Nitrophenyl)pyridin (3.29al)

Verbindung **3.29al** [CAS: 4253-80-9] wurde nach Methode A aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.27a**) (307 mg, 1.50 mmol) und 3-Chlorpyridin (**3.28l**) (114 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 50:50) ergibt **3.29al** als orangefarbenes Öl (150 mg, 75 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.64 (dd, *J*=4.9,1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.2,1.0 Hz,1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 149.4, 148.9, 148.5, 135.5, 133.7, 133.1, 132.9, 132.2, 129.2, 124.6, 123.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 200 (100) [M^+], 183 (40), 158 (41), 144 (17), 127 (91), 115 (85).

Synthesis of 3',4-Dimethyl-2'-nitrobiphenyl (3.29bb)

Biaryl **3.29bb** [CAS: 1071850-13-9] wurde nach Methode A, ausgehend von Kalium 3-methyl-2-nitrobenzoat (**3.27b**) (264 mg, 1.20 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)iodid (19.0 mg, 0.10 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 0.10 mmol) bei 170 °C synthetisiert. Nach säulenchromatischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetate 80:20) isoliert man **3.29bb** als gelben Feststoff (182 mg, 80 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.38 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 6H), 2.36 (d, *J*=5.2 Hz, 6H) ppm. ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 150.8, 138.3, 134..2, 133.7, 129.9, 129.5, 129.4, 128.6, 21.2, 17.4 ppm. MS (70 eV), *m/z* (%): 227 (85) [M+], 210 (100), 199 (53), 182 (64), 165 (57), 156 (31); IR (KBr): ϋ = 2919 (m), 1526 (s), 1466 (s), 1369 (s), 851 (m), 782 (s), 517 (m) cm^{-1}; Element. Anal. für $C_{14}H_{13}NO_2$: ber. C, 74.0; H, 5.8; N, 6.2; gef. C, 74.0; H, 5.8; N, 6.1; Schmelzpunkt: 71-72 °C.

Synthese von 4-Methyl-5'-methoxy-2'-nitrobiphenyl (3.29cb)

Verbindung **3.29cb** [CAS: 1071850-24-2] wurde nach Methode A' aus Kalium-5-methoxy-2-nitrobenzoat (**3.27c**) (310 mg, 1.30 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)iodid (5.70 mg, 0.03 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (9.00 mg, 0.05 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) liefert **3.29cb** als hellgelben Feststoff (184 mg, 76 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 6.96 (dd, *J*=8.9,2.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 162.4, 138.0, 135.2, 129.3, 127.7, 126.9, 117.0, 112.9, 55.9, 21.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 243 (76) [M$^+$], 226 (100), 200 (43), 172 (76), 153 (25), 115 (22), 63 (14); Element. Anal. Für $C_{14}H_{13}NO_3$: ber. C, 68.1; H, 5.4; N, 5.8; gef. C, 68.1; H, 5.4; N, 5.6; Schmelzpunkt: 79-80 °C.

Synthese von 4',5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (3.29db)

Biaryl **3.29db** [CAS: 70689-98-4] wurde nach Methode A', aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**3.28d**) (263 mg, 1.20 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)iodide (3.80 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (3.60 mg, 0.02 mmol) und Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol) bei 170 °C synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) ergibt **3.29db** als gelben Feststoff (170 mg, 75 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 147.0,

143.2, 137.9, 136.4, 134.7, 132.5, 129.9, 128.3, 127.7, 124.3, 21.3, 21.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 227 (51) [M^+], 210 (100), 199 (75), 182 (57) 165 (56), 156 (24); Element. Anal. für $C_{14}H_{13}NO_2$: ber. C, 74.0; H, 5.8; N, 6.2; gef. C, 74.0; H, 5.9; N, 6.1; Schmelzpunkt: 71-72 °C.

Synthese von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl (3.29eb)

Verbindung **3.29eb** (CAS: 16927-79-0] wurde nach Methode B, ausgehend von Kalium-2-acetylbenzoat (**3.27e**) (303 mg, 1.50 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) isoliert man **3.29eb** als hellgelbes Öl (189 mg, 90 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.54 (dd, *J*=18.2,7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 204.8, 141.0, 140.6, 137.9, 137.7, 130.6, 130.2, 129.4, 128.8, 128.3, 127.8, 30.4, 21.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 210 (41) [M^+], 195 (100), 165 (24), 152 (21), 115 (4), 50 (6).

Synthese von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl (3.29fb)

Verbindung **3.29fb** [CAS: 16191-28-9] wurde Methode B folgend, synthetisiert aus Kalium-2-formylbenzoat (**3.27f**) (258 mg, 1.30 mmol) und 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol). Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10) ergibt **3.29fb** als hellgelbes Öl (137 mg, 70 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 10.02 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 7.63-7.68 (m ,1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.31 (s, 4H), 2.46 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 192.4, 146.0, 138.0, 134.9, 133.9, 133.4, 130.8, 130.0, 129.2, 127.6, 127.5, 120.0, 118.5, 21.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 196 (53) [M+], 167 (27), 152 (26), 139 (5), 115 (7), 50 (10).

Synthese von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäureisopropylester (3.29gb)

In ein ofengetrocknetes 20 mL Vial wurde Kupfer(I)oxid (7.00 mg, 0.05 mmol), 1,10-Phenathrolin (18.0 mg, 0.10 mmol), 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (11.9 mg, 0.04 mmol) und Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (11.7 mg, 0.02 mmol) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wurde eine Stammlösung aus 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg,1.00 mmol), frisch hergestelltem (!) Kalium-2-isopropyloxycarbonylbenzoat (**3.27g**) (370 mg, 1.50 mmol) und dem internen Standard *n*-Tetradecan (50 µL) in NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei 170 °C für 24 Stunden gerührt, abgekühlt, mit

wässriger HCl (1N, 10 mL) verdünnt und mit 20 mL Portionen an Ethylacetat extrahiert (3 mal). Die vereinten organischen Phasen wurden nun mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10). Man erhält **3.29gb** [CAS: 937166-54-6] als gelbes Öl (165 mg, 65 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.86 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.54 (td, *J*=7.5,1.2 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.28 (q, *J*=7.9 Hz, 4H), 5.08 (h, *J*=6.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.13 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 168.4, 142.1, 138.5, 136.6, 131.8, 130.7, 130.4, 129.3, 128.6, 128.2, 126.8, 68.3, 21.3, 21.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 254 (54) [M^+], 212 (64), 195 (100), 165 (64), 152 (58), 115 (12).

Synthese von *N,N*-Diethyl-2-(4'-methylbiphenyl)carboxamid (3.29hb)

Verbindung **3.29hb** [CAS: 51207-30-8] wurde nach Methode B aus Kalium-2-(diethylcarbamoyl)benzoat (**3.27h**) (361 mg, 1.40 mmol) und 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 70:30) ergibt **3.29hb** als gelbes Öl (106 mg, 40 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.32-7.42 (m, 6H), 7.16 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.01 (dd, *J*=13.7,7.0 Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.89-0.93 (m, 3H), 0.70-0.74 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 170.7, 138.4, 137.3, 137.0, 136.3, 129.4, 129.0, 128.9, 127.3, 127.0, 42.3, 38.4, 21.2, 13.4, 12.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 267 (37) [M^+], 238 (7), 195 (100), 167 (21), 152 (21), 72 (10).

Synthese von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl (3.29ib)

Biaryl **3.29ib** [CAS: 72093-41-5] wurde nach Methode B aus Kalium-2-fluorobenzoat (**3.27i**) (315 mg, 1.50 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und Kupfer(II)fluorid (10.2 mg, 0.10 mmol) als Katalysator in NMP (1.5 mL) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) erhält man **3.29ib** als farbloses Öl (159 mg, 82 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.45-7.51 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 160.7, 159.0, 137.5, 132.9, 130.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7 (2x), 124.4, 124.3, 116.2, 116.0, 21.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 186 (100) [M^+], 171 (11), 165 (37), 157 (3), 133 (7), 115 (2).

Synthese von 2-Methoxy-4'-methylbiphenyl (3.29jb)

Verbindung **3.29jb** [CAS: 92495-53-9] wurde Methode B folgend aus Kalium-2-methoxybenzoat (**3.27j**) (285 mg, 1.50 mmol) und 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 60:40) erhält man **3.22jb** als farblosen Feststoff (128 mg, 65 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.48 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, *J*=7.7, 1H), 38.6 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 156.5, 136.7, 135.6, 130.9, 130.7, 129.5, 128.8, 128.4, 120.8, 111.2, 55.6, 21.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 198 (100) [M^+], 183 (47), 168 (24), 153 (6), 139 (6), 115 (5); Schmelzpunkt: 81-82 °C.

Synthese von 1-*p*-Tolylnaphthalin (3.29kb)

Verbindung **3.29kb** [CAS: 27331-34-6] wird nach Methode B aus Kalium-1-naphthoat (**3.27k**) (315 mg, 1.50 mmol) und 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Man erhält **3.29kb** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) als farblosen Feststoff (115 mg, 53 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.97 (dd, *J*=19.5,8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J*=8.2 Hz,1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.36 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 140.3, 137.9, 137.0, 131.8, 130.0, 129.5, 129.0, 128.3, 127.5, 127.0, 126.2, 126.0, 125.8, 125.5, 21.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 218 (100) [M^+], 203 (45), 88, (4), 63 (6), 50 (9), 44 (7); Schmelzpunkt: 52-54 °C.

Synthese von 4-Methyl-*trans*-stilben (3.29lb)

Verbindung **3.29lb** [CAS: 1657-45-0] wurde nach Methode B, ausgehend von Kalium-*trans*-Zimtsäurecarboxylat (**3.27l**) (187 mg, 1.00 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (152 mg, 1.20 mmol), Bis(dibenzylideneaceton)palladium(0) (11.7 mg, 0.02 mmol) und Kupfer(II)fluorid (10.2 mg, 0.10 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) ergibt **3.22lb** als farblosen Feststoff (159 mg, 82 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.46-7.53 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 5.59 (dd, *J*=17.4, 1.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 149.9, 141.6, 138.6, 137.4, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1 (2x), 127.6, 126.4, 126.3, 113.6, 21.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 194 (100) [M^+], 189 (3), 179 (52), 152 (3), 115 (7), 63 (4).

Synthese von 2-*p*-Tolylthiophen (3.29mb)

Verbindung **3.29mb** [CAS: 16939-04-1] wurde nach Methode B aus Kalium-thiophen-2-carboxylat (**3.27m**) (167 mg, 1.00 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (152 mg, 1.20 mmol) und Kupfer(II)fluorid (10.2 mg, 0.10 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) ergibt **3.29mb** als hellgelben Feststoff (113 mg, 65 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=7.8, 2H), 7.12 (dd, *J*=5.0,3.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 144.5, 137.3, 131.6, 131.6, 129.5, 127.9, 125.8, 125.5, 124.2, 123.4, 21.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 174 (100) [M^+], 147 (5) 141 (13), 128 (13), 115 (12), 45 (10); Schmelzpunkt: 60-62 °C.

Synthese von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl (3.29nb)

In ein ofengetrocknetes 20 mL Vial wurde 2-Cyanobenzoesäure (**3.27n**) (176 mg, 1.20 mmol), Kupfer(II)oxid (11.9 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)bromid (5.30 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol), Kaliumcarbonat (165 mg, 1.20 mmol), Tricyclohexylphosphin (11.2 mg, 0.04 mmol) und 3Å Molekularsiebe (250 mg, pulverisiert und in der Mikrowelle getrocknet) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wurde eine Stammlösung aus 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg,1.00 mmol) und dem internen Standard *n*-Tetradecan (50 µL) in Chinolin (1.5 mL) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei 170 °C für 24 Stunden gerührt, abgekühlt, mit wässriger HCl (1N, 10 mL) verdünnt und mit 20 mL Portionen an Ethylacetat extrahiert (3 mal). Die vereinten organischen Phasen wurden nun mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20). Man erhält **3.29nb [**CAS: 114772-53-1] als gelben Feststoff (90.2 mg, 47 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.77 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (td, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.33 (d, *J*=7.9 Hz, 2H) 2.45 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 145.6, 138.7, 135.3, 133.8, 132.8, 130.0, 129.5, 128.6, 127.3, 118.9, 111.2, 21.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 193 (100) [M^+], 192 (48), 165 (29), 139 (4), 91 (4), 75 (4); Schmelzpunkt: 47-48 °C.

Synthese von 4-Methyl-3'-nitrobiphenyl (3.29ob)

Biaryl **3.29ob** [CAS: 53812-68-3] wurde nach Methode A hergestellt aus Kalium-3-nitrobenzoat (**3.27o**) (252 mg, 1.23 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol),

Kupfer(I)oxid (7.20 mg, 0.05 mmol), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 0.1 mmol), 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.00 mg, 0.02 mmol) und Palladium(II)iodid (7.10 mg, 0.02 mmol) bei 170 °C. **3.29ob** wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 75:25). Zurück blieb ein gelber Feststoff (31 mg, 13 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.43 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.89 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 148.9, 142.9, 138.6, 135.8, 132.8, 129.9, 129.6, 127.0, 121.7, 21.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 213 (100) [M^+], 167 (18), 165 (17), 152 (26), 115 (5), 50 (4); Schmelzpunkt: 65-67 °C.

Synthese von 4-Methylbenzophenon (3.30ab)

Verbindung **3.30ab** [CAS: 134-84-9] wurde Methode B folgend aus Kalium-oxophenylacetat (**3.21a**) (282 mg, 1.50 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und einer höheren Katalysatorbeladung: Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)acetylacetonat (9.10 mg, 0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (9.00 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 80:20) erhält man ein hellgelbes Öl, das später auskristallisiert (114 mg, 58 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.76-7.80 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 196.5, 143.3, 138.0, 134.9, 132.2, 130.0, 129.0, 128.2, 21.7 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 196 (61) [M+], 181 (20), 119 (100), 105 (21), 91 (23), 65 (12); Schmelzpunkt: 49-50 °C.

Synthese von 2,4,4'-Trimethylbenzophenon (3.30cb)

Verbindung **3.30cb** [CAS: 1641-68-5] wurde nach Methode B aus Kalium (2,4-dimethyl-phenyl)oxoacetat (**3.21c**) (324 mg, 1.50 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und einer höheren Katalysatorbeladung: Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)acetylacetonat (9.10 mg, 0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (9.00 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 90:10) ergibt das Produkt als hellgelbes Öl (64 mg, 28 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.74 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.04-7.16 (m, 2H), 2.44 (d, *J*=8.1 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ= 198.2, 143.6, 140.2, 136.9, 136.0, 135.6, 131.7, 130.2, 129.0, 128.8,

125.7, 21.6, 21.3, 19.9 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 224 (13) [M^+], 209 (100), 194 (17), 133 (10), 91 (14), 65 (12).

Synthese von 4-(*N*,*N*-Dimethylamino)-4'-methylbenzophenon (3.30db)

Das Keton **3.30db** [CAS: 68587-15-5] wurde nach Methode B aus Kalium 4-(*N*,*N*-dimethylamino)phenyl)oxoacetat (**3.21d**) (309 mg, 1.33 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und einer höheren Katalysatorbeladung: Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)acetylacetonat (9.10 mg, 0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (9.0 mg, 0.03 mmol) synthetisiert. Man erhält **3.30db** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 70:30) als gelben Feststoff (158 mg, 66 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.83 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.46 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 194.7 153.0, 141.5, 136.3, 132.4, 129.5, 128.5, 124.9, 110.4, 39.8, 21.4 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 239 (94) [M^+], 148 (100), 119 (10), 91 (14), 63 (4), 51 (4).

Synthese von Isobutyl-(4-tolyl)keton (3.30eb)

Verbindung **3.30eb** [CAS: 61971-91-3] wurde nach Methode B aus dem Kaliumsalz der 4-Methyl-2-oxopentansäure (**3.21e**) (252 mg, 1.50 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und einer höheren Katalysatorbeladung: Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)acetylacetonat (9.10 mg, 0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (9.0 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Die Reaktionslösung wurde bei 170 °C für 36 Stunden gerührt, danach abgekühlt, mit wässriger HCl (1N, 10 mL) verdünnt und dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nun mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und über eine Vigreuxkolonne entfernt. Man erhält **3.30eb** als orangefarbenes Öl (126 mg, 73 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 2.84 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.8, 143.5, 135.0, 129.1, 128.6, 128.2, 47.4, 25.2, 22.7, 21.5 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 176 (11) [M^+], 134 (17), 119 (100), 91 (29), 85 (4), 65 (13).

Synthese von 2,4'-Dimethylpropiophenon (3.30fb)

Das Keton **3.0323fb** [CAS: 50390-51-7] wird nach Methode B ausgehend vom Kaliumsalz der 3-Methyl-2-oxobutansäure (**3.21f**) (231 mg, 1.50 mmol), 4-Chlortoluol (**3.28b**) (127 mg, 1.00 mmol) und einer höheren Katalysatorbeladung: Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 0.15 mmol), Palladiumacetylacetonat (9.10 mg, 0.03 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (9.0 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Die Reaktionslösung wurde bei 170 °C für 36 Stunden gerührt, danach abgekühlt, mit wässriger HCl (1N, 10 mL) verdünnt und mit 20 mL Portionen Diethylether extrahiert (3 mal). Die vereinten organischen Phasen wurden nun mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und über eine Vigreuxkolonne entfernt. Man erhält **3.30fb** als gelbes Öl (118 mg, 73 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.89 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 204.2, 143.5, 133.7, 129.3, 128.5, 35.2, 21.6, 21.1, 19.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 162 (2) [M^+], 119 (100), 91 (24), 71 (4), 63 (3), 41 (2).

5.8 Terphenylensynthesen

5.8.1 Allgemeine Bemerkungen

Die Reaktionen wurden in ofengetrockneten 25 mL Schlenkgefäßen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Um Sauerstoff aus den Reaktionsmedien auszuschließen, wurden alle Lösungsmittel vor ihrer Verwendung entgast. Alle Reaktionen wurden mittels Gaschromatographie dokumentiert mit *n*-Tetradecan oder *n*-Dodekan als interem Standard. Die GC-Analysen wurden mit einer FactorFour™ Kapillarsäule (VF-5ms, 30 m x 0.25 mm, 0.25 µm) und einem Zeitprogramm beginnend mit 2 Minuten bei 50 °C, gefolgt von einer 15 Minuten Rampe bis 300 °C, aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem GC-MS Trace 2000 (Finnigan) Massenspektrometer aufgezeichnet.

5.8.2 Allgemeine Versuchsvorschrift für Decarboxylierungsreaktionen

In einem ofengetrockneten 25 mL Schlenkgefäß, bestückt mit einem Teflonseptum, wurde Kaliumcarbonat (138 mg, 1.00 mmol) und Kupfer(II)oxid (79.5 mg, 1.00 mmol) für 1 Stunde bei 100 °C im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde 1.00 mmol der entsprechenden Säure und 1,10-Phenanthrolin (90.1 mg, 0.50 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Im Anschluss daran wurde eine Stammlösung,

bestehend aus NMP (1 mL), Chinolin (0.5 mL) und *n*-Tetradecan (50 µL), mittels Spritze hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde nun für 24 Stunden bei 120° C gerührt, abgekühlt, eine 0.25 mL Probe entnommen, in 2 mL wässrige HCl (1N) gegeben, mit 2 mL Ethylacetat extrahiert, über $NaHCO_3$ und $MgSO_4$ filtriert und anschließend mittels GC vermessen.

5.8.3 Allgemeine Versuchsvorschrift für Kreuzkupplungsreaktionen

Methode A:

Synthese für o-Terphenyl (**3.40**)*:* In einem ofengetrockneten 25 mL Schlenkgefäß, bestückt mit einem Teflonseptum, wurde Kaliumcarbonat (165 mg, 1.20 mmol) und Kupfer(I)oxid (21.5 mg, 0.15 mmol) für 1 Stunde bei 100 °C im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol), Triphenylphosphin (5.20 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol), Phthalsäureanhydrid (148 mg, 1.00 mmol) und gepulverte 3Å Molsiebe (250 mg) gegeben. Das Gefäß wurde dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Eine Stammlösung aus Brombenzol (314 mg, 2.00 mmol), *n*-Tetradecan (50 µL), NMP (1 mL) und Chinolin (0.5 mL) wurde mit Hilfe einer Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 170 °C für 24 Stunden gerührt, abgekühlt, eine 0.25 mL Probe entnommen, in 2 mL wässrige HCl (1N) gegeben, mit 2 mL Ethylacetat extrahiert, über $NaHCO_3$ und $MgSO_4$ filtriert und anschließend mittels GC oder GC-MS vermessen. MS (EI), *m/z* (%): 230, 229, 215, 202, 122, 105, 77, 51, 43.

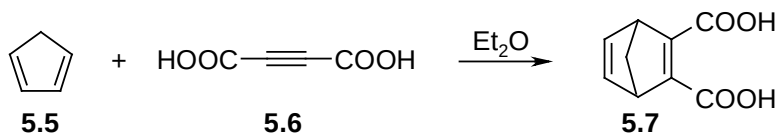
Methode B:

Synthese für o-Terphenyl (**3.40**): In ein ofengetrocknetes 25 mL Schlenkgefäß, bestückt mit einem Teflonseptum, wurde Kalium-*tert*-butyloxid (224 mg, 2.00 mmol), Diphensäure (242 mg, 1.00 mmol) und 1 mL Ethanol gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Danach wurde Palladium(II)acetylacetonat (6.10 mg, 0.02 mmol), Triphenylphosphin (5.20 mg, 0.02 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol) und Kupfer(I)oxid (21.5 mg, 0.15 mmol) hinzugefügt. Das Gefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Eine Stammlösung aus Brombenzol (235 mg, 1.50 mmol), *n*-Tetradecan (50 µL), NMP (1 mL) und Chinolin (0.5 mL) wurde mit Hilfe einer Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 170 °C für 24 Stunden gerührt, abgekühlt., eine 0.25 mL Probe entnommen, in 2 mL wässrige HCl (1N) gegeben, mit 2 mL Ethylacetat extrahiert, über $NaHCO_3$ und $MgSO_4$ filtriert und anschließend mittels GC oder GC-MS vermessen.

5.8.4 Synthese von 1-Phenyl-2-(p-tolyl)benzol 3.40a in der Mikrowelle

In ein 10 mL Mikrowellenreaktionsgefäß wurde das Dikaliumsalz der Diphensäure (159 mg, 0.50 mmol), Kupfer(I)oxid (17.9 mg, 0.12 mmol), Palladium(II)acetylacetonat (4.57 mg, 0.015 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (45.1 mg, 0.25 mmol) gegeben. Das Gefäß wurde mit einer Septumkappe verschlossen, dreimal evakuiert und mit Argon rückbefüllt. Eine Stammlösung aus Bromtoluol (171 mg, 1.00 mmol) und NMP (1.5 ml) wurde mittels Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 10 Minuten im Wasserbad bei 50 °C gerührt, anschließend in der Mikrowelle bei 250 °C und einer maximalen Leistung von 50 Watt für 10 Minuten erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan) lieferte Verbindung **3.40a** [CAS: 42984-87-2] als weißen Feststoff (58.8 mg, 48 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.42-7.48 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.07 (s, 4H), 2.35 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 141.8, 140.6, 138.6, 136.1, 129.9, 129.8, 128.6, 127.9, 127.4, 127.2, 126.4, 21.1 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 244 (100) [M^+], 229 (47), 215 (5), 202 (5), 114 (4), 50 (4).

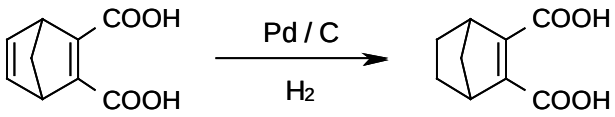
5.8.5 Synthese von Bicyclo[2.2.1] hepta-2,5-dien-2,3-dicarbonsäure 5.7



Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.[173]

Acetylendicarbonsäure (**5.6**) (2.60 g, 40.0 mmol) wurden in Diethylether (30 mL) bei Raumtemperatur unter einer Argonatmosphäre gelöst. Unter Rühren wurde tropfenweise Cyclopentadien (**5.5**) (4.50 g, 40.0 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung erwärmte sich leicht, und ein Niederschlag viel aus. Die Reaktionslösung wurde über Nacht weitergerührt, und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert. Man erhielt Verbindung **5.7** [CAS: 15872-28-3] als weißen Feststoff (3.55 g, 50 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

5.8.6 Synthese von Bicyclo[2.2.l]hept-2-en-2,3-dicarbonsäure 3.47



Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.[174]

In einen 100 mL Zweihalskolben wurde unter Argonatmosphäre Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dicarbonsäure **5.7** (3.55 g, 19.7 mmol), 5 % Pd/C (107 mg, 1.00 mmol) und Ethylacetat (40 mL) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und mit Wasserstoff rückbefüllt (2 mal). Die Reaktionslösung wurde unter Raumdruck über Nacht gerührt, anschließend über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück bleibt ein hellgelber Feststoff (3.43 g, 96 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein [CAS: 16508-04-6].

5.9 Darstellung von Malonsäurederivaten

Synthese von mono-Benzylmalonsäure (3.64)

In einen 100 mL Rundkolben werden Meldrum's Säure (8.65 g, 60.0 mmol) und Benzylalkohol (6.49 g, 60.0 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Stunden bei 120 °C refluxiert. Nach dem Abkühlen wird das entstandene Aceton im Vakuum entfernt. Zurück bleibt ein orangefarbenes Öl, das anschließend in wenig Chloroform gelöst und in stark gerührtes *n*-Hexan getropft wird. Zurück bleibt ein farbloser Feststoff (7.96 g, 68 %) [CAS: 40204-26-0]. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.31-7.40 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 3.48 (s, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.6, 166.6, 134.9, 128.7 (2x), 128.6, 128.5 (2x), 67.7, 40.9 ppm.

Synthese von Dibenzylmalonsäureester (5.8)

In einen 250 mL Rundkolben bestückt mit einem Wasserabscheider und einem Dimroth-Kühler werden Malonsäure (10.4 g, 100 mmol), Benzylalkohol (21.6 g, 100 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (19.0 mg, 0.10 mmol) in 100 mL Toluol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird für 8 Stunden refluxiert, bis 3 mL Wasser abgeschieden sind. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation (10^{-3} mbar, 170 °C) gereinigt. Zurück bleibt der Dibenzylmalonsäureester (10.6 g, 30 %) als farblose Flüssigkeit [CAS: 15014-25-2]. ^{1}H-

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.36 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 7.34 (s, 6H), 5.16-5.24 (m; 4H), 3.48 (s, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.3, 135.2, 128.6, 128.5, 128.3, 67.4, 41.6 ppm.

Kalium mono-benzylmalonat (3.64a)

In einem 250 mL Rundkolben wird der Dibenyzlmalonsäureester (10.6 g, 30.3 mmol) in 50 mL Benzylalkohol gelöst. Zu dieser Lösung wird in 50 mL Benzylalkohol gelöstes Kaliumhydroxid (1.70 g, 30.3 mmol) bei Raumtemperatur hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird für 4 Stunden gerührt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Durch die Zugabe von 100 mL Diethylether wird weiterer Feststoff ausgefällt, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird. Zurück bleibt ein farbloser Feststoff (5.42 g, 77 %) [CAS: 41087-88-1]. ^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): δ= 7.42 (s, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.32 (s, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, D_2O): δ = 174.0, 171.1, 135.6, 128.8, 128.6, 128.2, 67.2 ppm.

2-Benzylidenmalonsäure-diethylester (5.9)

In einen 100 mL Rundkolben bestückt mit einem Wasserabscheider und einem Dimroth-Kühler werden Diethylmalonat (3.20 g, 20.0 mmol), Benzaldehyd (2.11 g, 20.0 mmol), Piperidin (170 mg, 2.00 mmol) und Essigsäure (240 mg, 4.00 mmol) mit 70 mL Toluol refluxiert, bis sich kein weiteres Wasser mehr abscheidet. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase 2 mal mit halbkonzentrierter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufreinigung durch Kugelrohrdestillation (135 °C, 2,2x10^{-2} mbar) liefert den Benzylidenmalonsäure-diethylester als farblose Flüssigkeit (3.45 g, 71 %) [CAS: 5292-53-5]. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.40-7.45 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 4.25-4.34 (m, 4H), 1.28 (dt, *J* = 19.1, 7.2 Hz, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.7, 164.1, 142.1, 132.9, 130.6, 129.5, 128.8, 126.3, 77.4, 77.1, 76.9, 61.7 (2x), 13.9 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 248 (4) [M^+], 204 (100), 176 (21), 159 (69), 131 (68), 108 (47); Element. Anal. für $C_{14}H_{16}O_4$: ber. C, 67.7; H, 6.5; gef. C, 67.9; H, 6.5.

2-Benzylidenmalonsäure-mono-ethylester (3.68)

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.[175] In einem 50 mL Rundkolben wird Natriumhydroxid (322 mg, 8.06 mmol) in 10 mL THF und 10 mL Wasser gelöst. In dieses Gemisch wird der Benzylidenmalonsäure-diethylester (2.00 g, 8.06 mmol) bei Raumtemperatur hinzugetropft und für 4 Stunden gerührt. Anschließend wird das THF im

Vakuum entfernt und zur zurückbleibenden wässrigen Phase wird eine 5 % -ige $NaHCO_3$-Lösung gegeben und der überschüssige Diester mit DCM rausgewaschen. Danach wird die wässrige Phase mit 1N HCl auf pH 1 angesäuert und das Produkt mit DCM extrahiert. Nach Trocknung mit $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein farbloser Feststoff zurück (1.28 g, 72 %) [CAS: 24302-10-1]. Cis-Trans-Gemisch: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 13.31 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 5H), 4.26 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.09 Hz, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ= 166.8, 165.3, 141.0, 133.2, 131.0, 129.6, 129.4, 127.8, 61.6, 14.2 ppm; Element. Anal. für $C_{14}H_{16}O_4$: ber. C, 65.4; H, 5.5; gef. C, 64.8; H, 5.8; Schmelzpunkt: 76-77 °C aus DCM.

5.10 Darstellung von Arylessigsäurederivaten

5.10.1 Durchführung der Katalysereihenversuche

Die Boronsäure (1.00 mmol), $Pd(dba)_2$ (1.73 mg, 3.00 µmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (2.74 mg, 9.00 µmol), Benzyltriethylammoniumbromid (27.8 mg, 0.10 mmol) und Kaliumfluorid (174 mg, 3.00 mmol) werden in ein 20 mL Vial unter Luftsauerstoff gegeben. Das Gefäß wird verschlossen, 3mal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Ethylbromacetat (167 mg, 166 µL, 1.50 mmol) und 2 mL THF (trocken, entgast mit Argon) werden unter Rühren hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 60 °C für 24 Stunden gerührt. Nach abgelaufener Reaktionszeit wird abgekühlt, *n*-Tetradecan (50 µL) hinzugegeben, eine 0.25 mL Probe entnommen, in 3 mL Ethylacetat und 2 mL Wasser gewaschen, 0.25 mL entnommen, durch eine Pipette mit Celite und basischem Aluminiumoxid gefiltert und anschließend per GC analysiert.

Aufarbeitung: *Methode A*: Die Reaktionslösung wird über eine Celite / bas. Aluminium (1:2) Kombination filtriert. Der Filterkuchen wird mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und mittels Säulenchromatographie (5:1, Hexan / Ethylacetat, Kieselgel) gereinigt. Zurück bleibt das Produkt.

Methode B: Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat verdünnt, mit destilliertem Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und mittels Säulenchromatographie (Hexan / Ethylacetat, Kieselgel) gereinigt.

Beide Aufarbeitungsmethoden sind als gleichwertig einzustufen.

5.10.2 Darstellung von Arylessigsäurederivaten aus Boronsäuren

Synthese von 2,6-Dimethylphenylessigsäureethylester (3.74a)

Verbindung **3.74a** [CAS: 105337-15-3] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,6-Dimethylphenylboronsäure (1.50 g, 10.0 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74a** als farblose Flüssigkeit (1.57 g, 82 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.04-7.12 (m, 3H), 4.14-4.20 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.24-1.30 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 170.8, 136.9, 131.6, 127.8, 126.7, 60.3, 35.2, 19.9, 13.9 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 192 (21) [M^+], 146 (13), 119 (100), 91 (26), 77 (10); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2981 (w), 1712 (s), 16.38 (m), 1311 (m), 1202 (m), 1176 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 74.97, H = 8.39; gef. C = 74.84, H = 8.29.

Synthese von Phenylessigsäureethylester (3.74b)

Verbindung **3.74b** [CAS: 101-97-3] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Phenylboronsäure (122 mg, 1.00 mmol) und Tri-(1-naphthyl)phosphin (3.71 mg, 9.00 µmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74b** als farblose Flüssigkeit (121 mg, 74 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.28-7.39 (m, 5H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.25-1.32 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 171.5, 134.3, 129.2, 128.5, 127.0, 60.8, 41.5, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 164 (12) [M^+], 136 (5), 91 (100), 65 (16), 40 (3); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2982 (w), 1736 (s), 1254 (w), 1158 (m), 1030 (m) cm^{-1}.

Synthese von 2-Methylphenylessigsäureethylester (3.74c)

Verbindung **3.74c** [CAS: 40291-39-2] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Methylphenylboronsäure (136 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.66c** als farblose Flüssigkeit (98.8 mg, 56 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.18 (s, 4H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.21-1.31 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ= 171.9, 137.3, 133.4, 130.7, 130.6, 127.8, 126.5, 61.2, 39.7, 20.0, 14.6 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 178 (15) [M^+], 132 (15), 105 (100), 78 (11), 51 (7); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2980 (s), 1735 (s), 1155 (m), 1031 (m), 746 (m) cm^{-1}.

Synthese von 4-Methylphenylessigsäureethylester (3.66d)

Verbindung **3.74d** [CAS: 14062-19-2] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Methylphenylboronsäure (136 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulen-chromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74d** als farblose Flüssigkeit (124 mg, 69 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.10-7.22 (m, 4H), 4.09-4.22 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21-1.32 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ= 172.2, 137.0, 131.6, 129.7, 129.5, 61.2, 41.5, 21.5, 14.6, ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 178 (24) [M^+], 105 (100), 77 (14), 91 (3), 50 (4); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2981 (m), 2926 (w), 1736 (s), 1515 (m), 1153 (m), 1032 (m) cm^{-1}.

Synthese von 2-Ethylphenylessigsäureethylester (3.74e)

Verbindung **3.74e** [CAS: 105337-78-8] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Ethylphenylboronsäure (150 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74e** als farblose Flüssigkeit (120 mg, 61 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.17-7.32 (m, 4H), 4.15-4.28 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24-1.36 (m, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ= 172.2, 143.0, 132.6, 130.8, 129.0, 127.9, 126.4, 61.2, 39.1, 26.2, 15.3, 14.6 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 192 (9) [M^+],146 (36), 119 (100), 103 (14), 91 (42); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2968 (m), 2935 (w), 2875 (w), 1735 (s), 1153 (m), 1031 (m) cm^{-1}.

Synthese von 2,4-Dimethylphenylessigsäureethylester (3.74f)

Verbindung **3.74f** [CAS: 105337-16-4] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,4-Dimethylphenylboronsäure (150 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74f** als farblose Flüssigkeit (105 mg, 55 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.06-7.15 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.31 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 1.21-1.32 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ= 172.1, 137.3, 137.0, 131.6, 130.5, 130.3, 127.2, 61.1, 39.3, 21.4, 19.9, 14.6 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 192 (27) [M^+], 146 (6), 119 (100), 91 (15), 65 (3); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2980 (m), 2923 (m), 1735 (s), 1154 (s), 1032 (m) cm^{-1}; Element. Anal: ber. C = 74.97, H = 8.39; gef. C = 75.24, H = 8.40.

Synthese von 2,4,6-Trimethylphenylessigsäureethylester (3.74g)

Verbindung **3.74g** [CAS: 5460-08-2] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,4,6-Trimethylphenylboronsäure (164 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74g** als farblose Flüssigkeit (127 mg, 62 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 6.89 (s, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.27-2.37 (m, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ= 171.9, 137.4, 136.8, 129.3, 129.2, 61.1, 35.6, 21.3, 20.6, 14.7 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 206 (23) [M^+], 160, (7), 133 (100), 105 (10) 91 (11); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2978 (m), 2867 (w), 1732 (s), 1157 (m), 1031 (m) cm^{-1}.

Synthese von 2,6-Diethyl-4-methylphenylessigsäureethylester (3.74h)

Verbindung **3.74h** wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,6-Diethyl-4-methylphenylboronsäure (194 mg, 1.00 mmol), $Pd(dba)_2$ (5.75 mg, 0.01 mmol) und Tri-*o*-tolyphosphin (9.13 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74h** als farblose Flüssigkeit (126 mg, 54 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 6.91 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.61-2.69 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 9H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.9, 143.0, 136.7, 127.2, 127.1, 60.6, 34.0, 26.4, 21.1, 15.1, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 234 (37) [M^+], 161 (100), 147 (33), 133 (40), 119 (13); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2966 (s), 1739 (s), 1458 (w), 1156 (m), 1032 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 76.88, H = 9.46; gef. C = 75.85, H = 9.38.

Synthese von 4-Chlor-2,6-dimethylphenylessigsäureethylester (3.74i)

Verbindung **3.74i** wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Chlor-2,6-dimethylphenylboronsäure (186 mg, 1.00 mmol), $Pd(dba)_2$ (5.75 mg, 0.01 mmol) und Tri-*o*-tolyphosphin (9.13 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.66i** als farblose Flüssigkeit (163 mg, 72 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.02 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 0 7. Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.2 HZ, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 170.8, 139.0, 132.2, 131.6, 130.3, 127.9, 113.6, 60.8, 35.0, 20.1, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 226 (22) [M^+], 180 (9), 153 (100), 115 (17), 91 (11); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 2980 (m), 1733 (s), 1328 (w), 1155 (m), 1030 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 63.58, H = 6.67; gef. C = 63.30, H = 6.78.

Synthese von 1-Naphtylessigsäureethylester (3.74j)

Verbindung **3.74j** [CAS: 2122-70-5] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 1-Naphthalinboronsäure (172 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74j** als farblose Flüssigkeit (166 mg, 77 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.23-1.27 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 171.7, 133.9, 132.2, 130.8, 128.8, 128.1, 128.0, 126.4, 125.8, 125.6, 123.9, 61.0, 39.4, 14.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 214 (100) [M^+], 141 (34), 115 (45), 89 (9), 63 (6); IR (NaCl): ϋ = 3047 (w), 2981 (m), 1733 (s), 1173 (m), 1029 (m) cm^{-1}¸ Element. Anal.: ber. C = 78.48, H = 6.59; gef. C = 78.35, H = 6.86.

Synthese von 2-Fluorphenylessigsäureethylester (3.74k)

Verbindung **3.74k** [CAS: 584-74-7] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Fluorphenylboronsäure (140 mg, 1.00 mmol) und Kaliumcarbonat (415 mg, 3.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74k** als farblose Flüssigkeit (33.1 mg, 18 %). ^{1}H-NMR (4600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.04-7.14 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.3, 160.7, 159.9, 131.4, 131.3, 128.9, 124.0, 121.7, 115.4, 60.9, 34.5, 14.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 182 (9) [M^+], 109 (100), 83 (17), 63 (4), 57 (5); IR (NaCl): ϋ = 2983 (m), 1738 (s), 1494 (s), 1234 (m), 1030 (m) cm^{-1}.

Synthese von 4-Fluorphenylessigsäureethylester (3.74l)

Verbindung **3.66l** [CAS: 587-88-2] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Fluorphenylboronsäure (140 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74l** als farblose Flüssigkeit (60.5 mg, 33 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.25-7.29 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 171.5, 162.8, 161.2, 130.0, 130.8, 129.9, 115.5, 115.4, 61.0, 40.6, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 182 (17) [M^+], 109 (100), 83 (15), 57 (5), 40 (2); IR (NaCl): ϋ = 2984 (m), 1736 (s), 1510 (s), 1155 (m), 1031 (m) cm^{-1}.

Synthese von 4-Chlorphenylessigsäureethylester (3.74m)

Verbindung **3.74m** [CAS: 14062-24-9] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Chlorphenylboronsäure (156 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74m** als farblose Flüssigkeit (114 mg, 58 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.30-7.33 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 4.15-4.19 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.25-1.29 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.2, 133.0, 132.6, 130.7, 129.2, 129.0, 128.7, 61.1, 40.7, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 198 (25) [M^+], 125 (100), 89 (22), 73 (3), 63 (11); IR (NaCl): ϋ = 2983 (m), 1735 (s), 1493 (s), 1158 (m), 1031 (m) cm^{-1}.

Synthese von 4-Trifluormethylphenylessigsäureethylester (3.74n)

Verbindung **3.74n** [CAS: 721-63-1] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Trifluormethylphenylboronsäure (190 mg, 1.00 mmol) und Kaliumfluorid (290 mg, 5.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74n** als farblosen Feststoff (61.2 mg, 26 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.21-1.28 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ= 170.6, 138.2, 129.7, 129.6, 125.5 (2x), 125.4 (2x), 122.8, 61.1, 41.1, 14.1 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 232 (2) [M^+], 213 (11), 204 (11), 159 (100), 109 (20); IR (KBr): ϋ= 2992 (w), 1720 (s), 1329 (m), 1115 (m), 1020 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 56.90, H = 4.77; gef. C = 56.98, H = 4.89; Schmelzpunkt: 34°C.

Synthese von 4-Acetylphenylessigsäureethylester (3.74o)

Verbindung **3.74o** [CAS: 1528-42-3] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Acetylphenylboronsäure (164 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74o** als farblosen Feststoff (124 mg, 60 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.20-1.27 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ= 197.7, 170.8, 139.5, 136.0, 129.6, 128.6, 61.1, 41.3, 26.6, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 192 (100),164 (16), 134 (14), 105 (19), 89 (11); IR (KBr): ϋ = 2981 (w), 1735 (s), 1682 (m), 1274 (m), 1178 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 69.89, H = 6.84; gef. C = 69.95, H = 6.99. Schmelzpunkt: 55-56°C.

Synthese von Ethyl-(4-ethoxycarbonylphenyl)acetat (3.74p)

Verbindung **3.74p** [CAS: 36076-26-3] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Ethoxycarbonylphenylboronsäure (194 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulen-chromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74p** als gelbe Flüssigkeit (168 mg, 71 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 1.36-1.42 (m, 4H), 1.22-1.26 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.9, 166.4, 139.2, 130.2, 129.8, 129.4, 129.3, 127.2, 61.1, 61.0, 41.4, 14.4, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 237 (6) [M^+], 191 (39), 163 (100), 135 (39), 118 (13); IR (NaCl): ϋ = 2982 (m), 2938 (w), 1735 (s), 1718 (s) 1277 (s) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 66.09, H = 6.83; gef. C = 65.98, H = 7.05.

Synthese von 4-Methoxyphenylessigsäureethylester (3.74q)

Verbindung **3.74q** [CAS: 14062-18-1] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Methoxyphenylboronsäure (152 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulen-chromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74q** als farblose Flüssigkeit (151 mg, 77 %). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.13-4.26 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.24-1.26 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.3, 159.1, 130.7, 126.7, 114.4, 61.1, 55.6, 40.9, 14.6 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 194 (24) [M^+], 121 (100), 91 (8), 77 (10), 51 (4); IR (NaCl): ϋ = 2981 (m), 2836 (w), 1732 (s), 1513 (s), 1247 (m), 1032 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 68.02, H = 7.27; gef. C = 67.91, H = 7.18.

Synthese von 1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-phenylethanon (3.74r)

Verbindung **3.74r** [CAS: 23592-90-7] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,6-Dimethylphenylboronsäure (150 mg, 1.00 mmol) 2-Bromacetophenon (299 mg, 1.50 mmol), $Pd(dba)_2$ (5.75 mg, 0.01 mmol) und Tri-*o*-tolyphosphin (9.13 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 5:1) erhält man **3.74r** als hellgelben Feststoff (106 mg, 47 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 196.9, 137.4, 137.0, 133.1, 132.5, 128.7, 128.1, 128.0, 126.9, 39.7, 20.4 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 223 (100) [M^+], 131 (3), 105 (49),

103 (38), 77 (47); IR (KBr): ϋ = 1675 (s), 1654 (m), 1560 (w), 1449 (w), 1219 (s) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 85.68, H = 7.19; gef. C = 85.39, H = 7.22.

Synthese von 2-(2,6-Dimethylphenyl)-1-(1-piperidyl)ethanon (3.74s)

Verbindung **3.74s** wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,6-Dimethylphenylboronsäure (150 mg, 1.00 mmol) *N*-(Bromacetyl)-piperidin (309 mg, 1.50 mmol) $Pd(dba)_2$ (5.75 mg, 0.01 mmol), Tri-*o*-tolyphosphin (9.13 mg, 0.03 mmol) und Kaliumfluorid (290 mg, 5.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Hexan / Ethylacetat, 2:3) ergibt **3.74s** als farbloser Feststoff (134 mg, 58 %). ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.01-7.07 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.26(s, 6H), 1.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 4H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.5, 136.9, 133.5, 128.0, 126.6, 46.8, 43.2, 34.0, 26.7, 25.8, 24.7, 20.4 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 231 (48) [M^+], 217 (16), 119 (24), 112 (100), 84 (14), 69 (60); IR (KBr): ϋ = 2935 (m), 2854 (w), 1636 (s), 1443 (m), 1219 (m), 771 (w) cm^{-1}; Element. Anal. für $C_{15}H_{21}NO$: ber. C = 77.88, H = 9.15, N = 6.05; gef.: C = 76.94, H = 8.82, N = 6.05; Schmelzpunkt: 72-73 °C.

Synthese von *N*-(Bromacetyl)-piperidin (3.80a)

In einen 50 mL Kolben werden Piperidin (852 mg, 10.0 mmol) und Triethylamin (1.11 g, 11.0 mmmol) in 20 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Bromacetylbromid (2.06 g, 10.0 mmol) hinzugetropft. Nach 20 Minuten auf 0 °C wird auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (25 mL), 5-%iger Zitronensäurelösung und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, eingeengt und mittels Kugelrohrdestillation ($4x10^{-3}$ mbar, 145 °C) gereinigt. Zurück bleibt eine gelbe Flüssigkeit (1.47 g, 71 %) [CAS: 1796-25-4]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein (B. C. Gorske, B. L. Bastian, G. D. Geske, H. E. Blackwell, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8926-8929). ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.78 (s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.4, 48.3, 43.6, 26.6, 26.6, 25.8, 24.6 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 206 (4) [M^+], 126 (100), 98 (4), 84 (16), 56 (10), 42 (14).

5.11 Decarboxylierende Olefinierung aromatischer Carbonsäuren

5.11.1 Allgemeine Versuchsvorschrift für die Katalysereihenversuche

In ein ofengetrocknetes 20 mL Vial wurde das Kaliumcarboxylat **3.84** (1.50 mmol), Kupfer(II)fluorid (203 mg, 2.00 mmol), Palladium(II)acetat (4.58 mg, 0.02 mmol), 1,4,5-Triazanaphthalin (5.25 mg, 0.04 mmol), *p*-Benzochinon (54.0 mg, 0.50 mmol) und 3Å Molekularsiebe (350 mg, pulverisiert und in der Mikrowelle getrocknet) unter Luftsauerstoff eingewogen. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wurde eine Lösung aus dem entsprechenden Kupplungspartner **3.86** (1.00 mmol) in NMP (2.0 mL, trocken) mit Hilfe einer Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei 130 °C für 24 Stunden gerührt, danach abgekühlt, mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt, über Celite / Kieselgel filtriert, mit wässriger HCl (1N, 20 mL), $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Eine säulenchromatische Aufarbeitung (SiO2, Hexan / Ethylacetat Gradient) lieferte abschließend das gewünschte Produkt.

5.11.2 Darstellung von Vinylarenen aus Carbonsäuren

Synthese von 2-Nitrostilben (3.87aa)

Verbindung **3.87aa** [CAS: 4264-29-3] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol), Styrol (**3.86a**) (104 mg, 1.00 mmol) und Kupfer(II)fluorid (152 mg, 1.50 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87aa** als orangefarbenes Öl (220 mg, 90 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d. *J* = 7.7 Hz, 1H). 7.57-7.61 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 148.0, 136.5, 133.9, 133.1 (2x), 129.4, 128.9, 128.7, 128.2, 128.0, 127.1, 124.8, 123.6 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 208 (36), 180 (29), 165 (18), 152 (25), 92 (100), 77 (38); IR (NaCl): $\tilde{\upsilon}$ = 1522 (s), 1344 (m), 958 (m), 755 (m), 699 (w), 526 (w) cm^{-1}.

Synthese von 2-Nitro-4'-methylstilben (3.87ab)

Verbindung **3.87ab** [CAS:823809-31-0] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol) und *p*-Methylstyrol (**3.86b**) (118 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87ab** als orangefarbenes Öl (209 mg, 87 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d. *J* = 7.8 Hz, 1H). 7.51-7.60 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 148.1, 138.7, 133.9, 133.8, 133.2, 132.9, 129.5, 128.0, 127.7, 127.1, 124.7, 122.4, 21.3 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 222 (44), 207 (69), 194 (24), 119 (100), 92 (100), 77 (23); IR (NaCl): ϋ = 3023 (w), 1603 (m), 1519 (s), 1344 (s) 962 (m), 803 (m) cm^{-1}.

Synthese von 2-Nitro-zimtsäure-*tert*-butylester (3.87ac)

Verbindung **3.87ac** [CAS: 906552-00-9] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol) und Acrylsäure-*tert*-butylester (128 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87ac** als beigefarbenen Feststoff (202 mg, 81 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.98 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 2 H), 7.47-7.54 (m, 1H), 6.28 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.0, 148.5, 138.6, 133.3, 130.8, 130.0, 129.1, 125.4, 124.8, 81.1, 28.2 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 176 (94), 147 (26), 130 (100), 104 (14), 76 (21), 57 (98); IR (KBr): ϋ = 2980 (w), 1703 (m), 1525 (m), 1342 (m), 1155 (m), 791 (w) cm^{-1}; Schmelzpunkt: 55-56 °C.

Synthese von 2-Nitro-zimtsäure-methylester (3.87ad)

Verbindung **3.87ad** [CAS: 39228-29-0] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol) und Acrylsäuremethylester (86.1 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 7:3) lieferte **3.87ad** als braunen Feststoff (178 mg, 86 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.09 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.1, 148.4, 140.0, 133.4, 130.6, 130.3, 129.1, 124.9, 122.9, 51.9 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 176 (32), 161 (53), 130 (88), 118 (34), 92 (100), 65 (66); IR (KBr): ϋ = 2953 (w), 1718 (s), 1636 (m), 1522 (s), 1346 (m), 1196 (m) cm^{-1}; Schmelzpunkt: 54-55 °C.

Synthese von 2-Nitro-zimtsäure-ethylester (3.87ae)

Verbindung **3.87ae** [CAS: 24393-59-7] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol) und Acrylsäureethylester (100 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87ae** als hellbraunes Öl (178 mg, 86 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.99-8.10 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.7, 148.4, 133.4, 130.6, 130.2, 129.1, 124.8, 123.4, 60.9, 14.2 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 176 (44), 147 (54), 130 (100), 92 (81), 76 (36), 65 (66); IR (NaCl): ϋ = 2983 (w), 1715 (s), 1639 (w), 1525 (s), 1346 (m), 1183 (m), 756 (m) cm^{-1}.

Synthese von 2-Nitro-zimtsäure-*n*-butylester (3.87af)

Verbindung **3.87af** [CAS: 410074-36-1] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol) und Acrylsäurebutylester (128 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 7:3) lieferte **3.87af** als braunes Öl (211 mg, 85 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.70-7.77 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.33-1.42 (m, 2H), 1.07-1.17 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.5, 148.1, 140.6, 139.4, 133.1, 133.0, 132.7, 130.8, 130.4, 129.9, 128.8, 128.6, 124.6, 124.9, 123.3, 122.1, 121.2, 64.5, 30.4, 18.9, 13.4 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 207 (10), 176 (34), 147 (61), 130 (100), 119 (23), 76 (25); IR (NaCl): ϋ = 2960 (m), 2873 (w), 1716 (s), 1526 (s), 1346 (s), 1180 (s) cm^{-1}.

Synthese von 2-Nitro-zimtsäure-*N*-isopropylamid (3.87ag)

Verbindung **3.87ag** [CAS: 159534-85-7] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-2-nitrobenzoat (**3.84a**) (307 mg, 1.50 mmol) und *N*-Isopropylacrylamid (113 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 1:4) lieferte **3.87ag** als hellbraunen Feststoff (167 mg, 71 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.93-8.02 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.0, 148.4, 135.5, 133.2, 131.2; 129.6, 129.1, 126.7, 124.7, 120.0, 41.8, 22.7 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 235 (4), 188 (44), 176 (47), 130 (100), 102 (33), 77 (20); IR (KBr): ϋ = 3300 (w), 2965 (w), 1654 (m), 1623 (m), 1522 (m), 1339 (m) cm^{-1}; Schmelzpunkt: 125-126 °C.

Synthese von 4-Methyl-2-nitrostilben (3.87ba)

Verbindung **3.87ba** [CAS: 1054567-62-2] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-4-methyl-2-nitrobenzoat (**3.84b**) (329 mg, 1.50 mmol), Styrol (**3.86a**) (104 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87ba** als gelbes Öl (220 mg, 90 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 145.9, 136.7, 133.5, 133.3, 128.8, 128.7, 128.5, 127.1, 125.0, 124.1, 21.5 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 222 (32), 207 (19), 194 (24), 165 (20), 133 (100), 77 (45); IR (NaCl): ϋ = 3059 (w), 2923 (w), 1605 (m), 1581 (m), 1515 (s), 1343 (s) cm^{-1}.

Synthese von 5-Methyl-2-nitrostilben (3.87ca)

Verbindung **3.87ca** [CAS: 861631-64-3] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**3.84c**) (329 mg, 1.50 mmol), Styrol (**3.86a**) (104 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87ca** als gelbes Öl (205 mg, 85 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 145.5, 143.7, 136.3, 133.1, 132.8, 128.3, 128.2, 128.0, 126.6, 124.5, 123.6, 21.0 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 240 (12) [M$^-$], 223 (16), 195 (31), 179 (15), 134 (89), 104 (100); IR (NaCl): ϋ = 3060 (w), 3025 (w), 1605 (m), 1581 (m), 1514 (s), 1340 (s) cm^{-1}.

Synthese von 3-Methyl-2-nitrostilben (3.87da)

Verbindung **3.87da** wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat (**3.84d**) (329 mg, 1.50 mmol), Styrol (**3.86a**) (104 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87da** als gelbes Öl (96 mg, 40 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.4, 130.1, 130.0, 129.7, 128.8, 128.6, 127.0, 124.1, 121.1, 17.3 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 222 (8), 207 (10), 193 (10), 152 (10), 133 (74), 104 (100); IR (NaCl): ϋ = 3027 (w), 1602 (w), 1524 (s), 1367 (s), 958 (m), 780 (m) cm^{-1}; Element. Anal.: ber. C = 75.30, H = 5.48, N = 5.85; gef. C = 75.40, H = 5.43, N = 5.75.

Synthese von 5-Methoxy-2-nitrostilben (3.87ea)

Verbindung **3.87ea** [CAS:879124-26-2] wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-5-methoxy-2-nitrobenzoat (**3.84e**) (353 mg, 1.50 mmol), Styrol (**3.86a**) (104 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 4:1) lieferte **3.87ea** als gelben Feststoff (238 mg, 93 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 163.2, 141.1, 136.5, 136.3, 133.7, 128.8, 128.6, 127.7, 127.2, 126.0, 124.9, 114.0, 113.2, 113.0, 56.0ppm; MS (EI), *m/z* (%): 238 (12), 165 (18), 149 (51), 121 (35), 106 (100), 77 (34); IR (KBr): ϋ = 1579 (m), 1506 (s), 1333 (s), 1269 (m), 1232 (m); 1076 (m) cm^{-1}; Schmelzpunkt: 65-66 °C.

Synthese von 5-Fluor-2-nitrostilben (3.87fa)

Verbindung **3.87fa** wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**3.84f**) (335 mg, 1.50 mmol), Styrol (**3.86a**) (104 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO_2, Hexan / Ethylacetat 9:1) lieferte **3.87fa** als gelben Feststoff (106 mg, 44 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.04 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.03-7.12 (m, 2H) ppm; ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 163.5, 136.4, 136.1, 135.1, 129.0, 128.9, 127.7, 127.3, 122.9, 115.1, 114.8, 114.7, 114.5, 100.0 ppm; MS (EI), *m/z* (%): 226 (32), 197 (17), 184 (13), 171 (16), 137 (100), 91 (32); IR (KBr): ϋ = 1616 (m), 1578 (m), 1597 (s), 1347 (m), 1272 (m), 952 (m) cm-1; Element. Anal.: ber. C = 69.13, H = 4.14, N = 5.76; gef. C = 68.96, H = 4.30, N = 5.77; Schmelzpunkt: 66-67 °C.

6 Literatur

1) V. Hauff, *Unsere gemeinsame Zukunft, Der Brundtland-Bericht der Weltkommission für Umwelt und Entwicklung*, Greven, **1987**.

2) http://www.agenda21-treffpunkt.de/info/nachhalt.htm; abgerufen am 01.04.2010.

3) a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**, b) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P.T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807-810.

4) J. Clark, D. Macquarrie, *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Science Ltd. **2002**, S. 10-21.

5) J. H. Clark, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 103-111.

6) M. Lancaster, *Green chemistry an introductory text*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2002**.

7) a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376; b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a; c) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.

8) A. O. King, N. Okukado, E. I. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.

9) B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276-9282.

10) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

11) a) R. C. Larock in *Comprehensive orangic transformations*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **1999**, S. 1646-1448, S. 1986-1987; b) J. March in *Advanced Organic Chemistry*, 6th Ed., Wiley, New York, **2007**, S. 1136-1138, S. 1768-1773.

12) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144-3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100-3120.

13) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore in *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 893-943.

14) a) R.Corriu, J. Guenzet, Tetrahedron **1974**, *26*, 671-684; b) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175-4178; c) J. Guenzet, M. Camps, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 849-856

15) Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito, *Chem. Commun.* **2004**, 1620-1621.

16) J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. M. Hii, *Chem. Commun.* **2005**, 5103-5105.

17) C-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966-6967.

18) a) C-G. Yang, N. W. Reich, Z. Shi, C. He, *Org. Lett.* **2005**, *5*, 4553-4556; b) L. J. Gooßen, D. M. Ohlmann, M. Dierker, *Green Chem.* **2010**, *12*, 197-200.

19) J. J. Moiseev, M. N. Vargaftik, J. K. Sykrin, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1960**, *133*, 377.

20) a) S. Nakamura. T. Yasur, *J. Catal.* **1971**, *23*, 315-320; b)) S. Nakamura. T. Yasur, *J. Catal.* **1976**, *17*, 366-374.

21) J. Tsuji in *Palladium Reagents and Catalysts-New Perspectives for the 21st Century*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 39.

22) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5296-5300.

23) a) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756; b) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819-5824.

24) J. Eames, M. Watkinson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567-3571.

25) H.-J. Arpe in *Industrielle Organische Chemie*, 6.Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 252.

26) M. Rotem, Y. Shvo, *Organometallics* **1983**, *2*, 1689-1691.

27) a) T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1566-1568; b) T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Yamakawa, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2230-2239.

28) a) H. Doucet, J. Höfer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1993**, 850-851 ; b) H.Doucet, B. Martin-Vanca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247-7255.

29) L. J. Gooßen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, 706-707.

30) C. Bianchini, A. Meli, M. Peruzzini, F. Zanobini, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Organometallics* **1990**, *9*, 1155-1160.

31) H. Nakagawa, Y. Okimoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 103-106.

32) R. Hua, X. Tian, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5782-5784.

33) K. W. Rosenmund, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1918**, *51*, 585-593.

34) H. Wakamatsu, J. Furukawa, N. Yamakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 288.

35) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1803-1815.

36) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2002**, 836-837.

37) A. Freund, *Ann.* **1861**, *118*, 1-21.

38) a) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236; b) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112.

39) a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261; b) J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.

40) a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566-3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458-3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267; c) L. J. Gooßen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102-11114; d) L. J. Gooßen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2006**, *25*, 54-67.

41) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, *8*, 1237-1240.

42) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084-2085.

43) a) J. Tsuji, K. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3452-3453; b) J. Tsuji, K. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 94-98; c) J. Tsuji, K. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 99-107; d) J. Tsuji, K. Ohno, *Synthesis* **1969**, 157-169.

44) J. A. Miller, J. A. Nelson, M. P. Byrne, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 18-20.

45) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2004**, 724-725.

46) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6896-6901.

47) H-U. Blaser, A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267-274.

48) T. Sugihara, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1765-1772.

49) M. S. Stephan, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 688-690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 662-664.

50) L. J. Gooßen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett* **2002**, *10*, 1721-1723.

51) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1285-1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237-1241.

52) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1115-1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095-1098.

53) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665-1668.

54) a) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4783-4786; b) A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4361-4362; c) E. M. O'Brien, E. A. Bercot, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10498-10499.

55) a) X. Zhao, Z. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8136-8137; b) W. Jin, Z. Yu, W. He, W. Ye, W-J. Xiao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1317-1320.

56) Luber Stryer in *Biochemie*, 4. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**, S. 535-556.

57) P. Dimroth, *Chemie in unserer Zeit* **1987**, *21*, 112-120.

58) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore in *Organische Chemie*, 3. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 927.

59) a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250-11251; b) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433-436; c) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Mayers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323-10333.

60) P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341-2344.

61) A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083-2090.

62) a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423-426; b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998-2002; c) J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson *Acta Chem. Scan.* **1970**, *24*, 3353-3361.

63) a) A. Cairncross, W. F. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2186-2187; b) A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, A. F. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187-3190.

64) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189-3190.

65) a) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4447; b) U. Biermann, W. Friedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüsch gen. Klaas, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292-2310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2206-2224.

66) T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Word, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837-848.

67) a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469; b) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.

68) P. Kovacic, M. B. Jones, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 357-379.

69) M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.***1924**, *46*, 2339-2343.

70) P.E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613-632.

71) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

72) a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

73) a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638; b) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.*, *219*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2002**, S. 87-130.

74) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.

75) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662-664.

76) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351.

77) L. J. Gooßen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473–7476.

78) a) M. Günther, W. Schäfer, A. Stettler, H. Hartung, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 655-660; b) S. Lopez, S.W. Keller, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1883-1888; c) M. Massaux, *Acta Cryst.* **1976**, *B32*, 1586-1589; d) J.M. Knaust, D.A. Knight, S.W. Keller, *J. Chem. Cryst.* **2003**, 33, 813-823.

79) a) F. Kanamaru, K. Ogawa, I. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 422-427. b) M. Shoja, H. Gershon, D. Bray, D. D. Clarke, *Monatsheft für Chemie* 1998, *129*, 843-853.

80) G. F. Smith, *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 1534-1538.

81) A. Fromm, Diplomarbeit **2008**, *„Rationale Entwicklung eines Decarboxylierungs-katalysators“*.

82) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833.

83) L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241-2246.

84) a) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm *Chem. Commun.* **2009**, 7173-7175 b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430-442.

85) a) P. Lu, C. Sanchez, J. Cornella, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5710-5713; b) J. Cornella, C, Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176-7178.

86) J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441-2444.

87) L. J. Gooßen, T. Knauber, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631-8634.

88) a) P. Bühlmayer, F. Ostermayer, T. Schmidlin, *Eur. Pat. Appl.*, EP443983, **1991**; b) P. Bühlmayer, F. Ostermayer, T. Schmidlin, *U.S. Patent* US 5339578, **1995**; c) P. Bühlmayer, P. Furet, L. Ciscione, M. de Gasparo, S. Whitebread, T. Schmidlin, R. Lattmann, J. Wood, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1994**, *4*, 29-34.

89) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408-6443, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, **43**, 6250-6284.

90) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.

91) L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909.

92) L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P.P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674.

93) L. J. Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620-2623.

94) V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047-1062.

95) U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 370-378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, ,366-374.

96) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 2413-2416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416.

97) A. F. Littke, G. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388.

98) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830-1833.

99) a) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93–98; b) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805.

100) a) S. Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408-2409; b) T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767-3769.

101) G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561-1564, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513-1516.

102) a) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *34*, 1848-1849; b) D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588-5594.

103) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438-6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.

104) a) C. Amatore, A. Jutand, L. Mottier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1081-1085; b) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.

105) a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249; b) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349.

106) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1129-1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111-1114.

107) F. Fabris, L. Pellizzaro, C. Zonta, O. De Lucchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 283-291.

108) H. Sakurai, T. Daiko, T. Hirao, *Science* **2003**, *301*, 1878.

109) a) A. Scarso, L. Pellizzaro. O. De Lucchi, A. Linden, F. Fabris, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5060-5063, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4972-4975; b) S. Tartaggia, A. Scarso, P. Padovan, O. De Lucchi, F. Fabris, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3926-3929.

110) G. Borsato, M. Crisma, O. De Lucchi, V. Lucchini, A. Zambon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7601-7605; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7435-7439.

111) G. Borsato, S. Brussolo, M. Crisma, O. De Lucchi, V. Lucchini, A. Zambon, *Synlett* **2005**, *7*, 1125-1128.

112) A. Stanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8277-8280.

113) D. M. Rudkevich, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 568-581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 558-571.

114) a) B. K. Shahlai, H. Hart, *J. Am. Chem.* Soc. **1988**, *110*, 7136-7140; b) S. B. Singh, H. Hart, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3412-3415; c) N. L. Frank, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem.* Soc. **1995**, *117*, 2102-2103.

115) a) M. A. Pericas, A. Riera, 0. Rossell, F. Serratosa, M. Seco, *J Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 942-943; b) K. Komatsu, S. Aonuma, Y. Jinbu, R. Tsuji, C. Hirosawa, K. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 195-203.

116) a) R. Durr, S. Cossu, V. Lucchini, O. De Lucchi, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2912-2914*; Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2805-2807; b) K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1-8.

117) a) C. Zonta, S. Cossu, P. Peluso, O. De Lucchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8185-8188; b) S. Cossu, C. Cimenti, P. Peluso, A. Paulon, O. De Lucchi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4210-4213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4086-4089; c) P. Peluso, O. De Lucchi, S. Cossu, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4032-4036; d) G. Borsato, S. Brussolo, M. Crisma, O. De Lucchi, V. Lucchini, A. Zambon, *Synlett* **2005**, *7*, 1125-1128.

118) M. Shimizu, I. Nagao, Y. Tomioka, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8216-8219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8096-8099.

119) J. Wu, W. Pisula, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 718-747.

120) a) J-F. Marcoux, S. Doye, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539-10540; b) H-J. Cristau, P. Cellier, S. Hamada, J-F. Spindler, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913-916.

121) H. S. Kim, S. Gowrisankar, E. S. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6569-6572.

122) L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085-3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043-3045.

123) R. Shang, Y. Fu, J.-B. Li, S.-L. Zhang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009,** *131*, 5738-5739.

124) a) G. Dannhardt, W. Kiefer, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 109-123; b) J. R. Vane, R. M. Botting, *Inflamm. Res.* **1995**, *44*, 1-10.

125) a) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 995-998, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 953-956; b) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146.

126) a) Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 5/4, **1960**, 484; b) Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart , Band VIII, **1952,** 427.

127) C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 413-419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 413-419.

128) A. McKillop. B. P. Swann, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3340-3343.

129) a) C. Willgerodt, *Ber.* **1887**, *20*, 2467-2470; b) C. Willgerodt, *Ber.* **1888**, *21*, 534-536; c) E. Schwenk, E. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 3051-3052; d) H. E. Zaugg, R. T. Ralpala, M. T. Leffler, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3224-3228; e) E. v. Brown, *Synthesis* **1975**, 358-375; f) T. Lundstedt, R. Carlson, R. Shabana, *Acta Chem. Scand. B* **1987**, *41*, 157-163.

130) G. Tangw, B. Weinberger, H. des Abbayes, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4005-4008; b) J. B. Woell, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4005-4008.

131) T. Zincke, *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 738-740.

132) a) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 273-281; b) F. Orsini, F. Pellizzoni, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1389-1402; c) F. Orsini, F. Pellizzoni, L. M: Vallarion, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 375-382; d) M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565; e) T. Hama, X. Liu, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176-11177; f) E. Bentz, M. G. Moloney, S. M. Westaway, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7395-7397; g) T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1549-1552; h) M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1773-1775.

133) M. Kosugi, Y. Negishi, M. Kameyama, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3383-3384.

134) K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606-7607.

135) a) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2507-2517; b) S. G. Lias, P. Ausloos, *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 4833-4835; c) M. van Leeuwen, A. McKillop, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1993**, 2433-2440; d) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478.

136) a) L. J. Gooßen, *Chem. Commun.* **2001**, 669-670; b) C. Liu, C. He, W. Shi, M. Chen, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5601-5604.

137) I. Özdemir, M. Yiğit, E. Çetinkaya, B. Çetinkaya, T*etrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5823-5825.

138) R. Lantzsch ,R. Fuchs (Bayer AG), EP 0676 388 B1, **1995**.

139) a) J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273-412; b) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370.

140) a) G. A. Hall, Jr., E. S. Hanrahan, J. Phys. Chem. **1965**, *69*, 2402-2406; b) B. C. Challis, S. H. Kerr, I. R. McDermott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1974**, 1829-1832.

141) N. Miyaura in: *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219, Springer-Verlag, Berlin **2002**, S. 20-21.

142) a) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207-210; b) N. Miyaura in: *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219, Springer-Verlag, Berlin **2002**, S. 26-27.

143) S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095-6097.

144) a) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027; b) G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, 1867-1870, c) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286; d) R. A. Oliveira, *Synlett* **2009**, *3*, 505-506; e) S. Darses, J-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

145) a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; b) R. A. Batey, R. D. Quach, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 9099-9103.

146) a) M. P. Hughes, B. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4492-4499; b) E. Vedejs, R. Hayashi, S. R. Hitchcock, D. R. Powell, M. R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470.

147) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

148) a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322; b) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136.

149) a) R. F. Heck. *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts-innovations in organic Synthesis*, Wiley, Chinchester, **1995**; c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; *Angew. Chem. Int. Ed.*

1994, *32*, 2379-2411; d) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

150) a) N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679; b) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23-41; c) G. D. Frey, J. Schütz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Organometallics* **2005**, *24*, 4416-4426; d) T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.

151) a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531-5534; b) R. F. Heck *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535-5538; c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6896-6901.

152) a) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 492-495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 481-483; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000; c) K. Selvakumar, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3031-3033; d) S. S, Pröckl, W. Kleist, M. A. Gruber, K. Kohler, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1917-1918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1881-1882.

153) a) K. Kikukawa, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 159-162; b) K. Kikakuwa, K. Ikenaga, K. Kono, K. Toitagni, F. Wada, T. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 277-282; c) M. Beller, H. Fischer, K. Kühlein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8773-8776.

154) a) S. Cacchi, E. Moreau, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2271-2274; b) W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-4632.

155) A. L. Hansen, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5585-5587.

156) X. Fu, S. Zhang, J. Yin, T. L. McAllister, S. A. Jiang, C.-H. Tann. T. K. Thiruvengadam, F. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 573-576.

157) C. E. Tucker, J. G. de Vries, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 111-118.

158) a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119-1122; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166-7169; c) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1476-1477; d) M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3636-3639*; Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512-3515; e) Y-H. Zhang, B-F.Shi, J-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072-5074.

159) J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441-2444.

160) a) R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9514-9518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350-9354; b) R. Shang, Q. Xu, Y-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000-1003.

161) A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312-6314.

162) C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194-4195.

163) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159-1162.

164) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362-5367.

165) H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2009**, *4*, 806-809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 792-795.

166) J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783.

167) J.-M. Becht, C. Le Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161-3164.

168) Z. Duan, S. Ranjit, P. Zhang, X. Liu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3666-3669.

169) J. Moon, M. Jang, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1403-1406.

170) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl.; Pergamon Press, Oxford, **1980**.

171) P. Arrizabalaga, P. Castan, JP. Laurent, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4814-4818.

172) T. Yoneta, S. Shibahara, S. Fukatsu, S. Seki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1978**, *51* (11), 3296-3297.

173) D. C. Tabor, F. H. White, L. W. Collier, S. A. Evans, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1638-1643.

174) P. Barlett, A. Roof, R. Subramanyam, W. Winter, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1875-1880.

Lebenslauf

Zur Person	Bettina Zimmermann geb. Melzer
	Schwarzbachstraße 16, 66978 Clausen
	Geboren am 17. Oktober 1980 in Rodalben
	Diplom-Chemiker, verheiratet
Studium	
Seit Juni 2006	Beginn der Dissertation an der Technischen Universität Kaiserslautern im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas Gooßen; Titel: *„Neue katalytische Reaktionen von Carbonsäuren“*
November 2006– Februar 2007	Auslandspraktikum in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ottorino De Lucchi an der Università Ca' Foscari, Venedig, Italien
Mai 2006	Diplom im Fach Chemie
Oktober 2005– Mai 2006	Anfertigung der Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas Gooßen; Titel: *„Katalytische Kreuzkupplungsreaktionen aromatischer Carbonsäuren“*
April 2004 – Juni 2004	Wissenschaftliche Hilfskraft an der TU Kaiserslautern
April 2003	Vordiplom
Oktober 2000	Beginn des Studiums der Chemie an der Technischen Universität Kaiserslautern
Schulausbildung	
Juni 2000	Abitur
August 1991 – Juni 2000	Leibniz Gymnasium Pirmasens
August 1987 - Juli 1991	Grundschule Clausen / Donsieders