



Entwicklung nachhaltiger katalytischer Verfahren

Chemische Nutzung nachwachsender Rohstoffe

und

atomökonomische Synthese von Amiden

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

'Doktor der Naturwissenschaften' genehmigte

DISSERTATION

D 386

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Sabrina Baader

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 14. Oktober 2015

Betreuer: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Zweitgutachter: Prof. Dr. Werner R. Thiel

Kaiserslautern, 2016

Promotionskommission:

Vorsitzender Prof. Dr.-Ing. Stefan Ernst

Berichterstatter Prof. Dr. Lukas J. Goßen

Berichterstatter Prof. Dr. Werner R. Thiel

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit zwischen November 2011 und Juni 2015 in den Laboratorien des Fachbereichs Chemie an der Technischen Universität Kaiserslautern.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und 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 04.04.2016

Sabrina Baader

Danksagung

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Lukas J. Goößen für seine Unterstützung, die guten Anregungen und Diskussionen sowie für das Verständnis für nachhaltige Chemie, welches er mit auf den Weg gegeben hat. Herrn Prof. Dr. David Cole-Hamilton danke ich herzlich für die phantastische Zusammenarbeit während meines Forschungsaufenthalts in seiner Arbeitsgruppe in St. Andrews.

Weiterhin danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- meinen Kollegen für die tolle Arbeitsatmosphäre im Labor sowie die stetige Hilfsbereitschaft.
- Kai F. Pfister, Thilo Krause, Patricia E. Podsiadly und Stefania Trita für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der gemeinsamen Projekte.
- meinem Bruder Mathias Baader für seine kompetente und engagierte Unterstützung während unseres gemeinsamen Projekts und für die guten Ideen, die zum Gelingen der numerischen Simulation der isomerisierenden Metathese beigetragen haben.
- Julia Bartl, Mark Niebergall, Christian Schneider und Patricia E. Podsiadly für die Forschungsarbeiten im Rahmen von Praktika.
- Patrizia Mamone und Dominik M. Ohlmann für die kompetente Beratung in der Anfangsphase meiner Promotion.
- Andreas Fromm, Melanie Kim Müller und Mark Niebergall für Korrekturen dieser Arbeit.
- Dagmar Hackenberger und Christian Matheis für den Rückhalt in der stressigen Endphase meiner Promotion.

Für die Finanzierung meines Promotionsvorhabens bedanke ich mich bei der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU), die dazudem meinen Auslandsaufenthalt und Themen über das ursprünglich beantragte Forschungsvorhaben hinaus auf unkomplizierte Weise unterstützt hat.

Die vorliegenden Arbeiten wurden teilweise bereits veröffentlicht:

Publikationen und Patente

- L. J. Gooßen, S. Baader, K. F. Pfister, PAT-160309-EP-EPA, submitted **2016**, *Biofuel and method for preparation by isomerizing metathesis*.
- T. Krause, S. Baader, B. Erb, L. J. Gooßen, *Nat. Commun.*, accepted **2016**: *Atom Economic Catalytic Amide Synthesis from Amines and Carboxylic Acids Activated in situ with Acetylenes*.
- S. Baader, P. E. Podsiadly, D. J. Cole-Hamilton, L. J. Gooßen, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4885–4890: *Synthesis of Tsetse Fly Attractants from a Cashew Nut Shell Extract by Isomerising Metathesis*.
- J. Julis, S. A. Bartlett, S. Baader, N. Beresford, E. J. Routledge, C. S. C. Cazin, D. J. Cole-Hamilton, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2846–2856: *Selective Ethenolysis and Oestrogenicity of Compounds from Cashew Nut Shell Liquid*.
- S. Baader, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9807–9810: *Isomerizing Ethenolysis as an Efficient Strategy for Styrene Synthesis*.

Vorträge

- S. Baader, P. E. Podsiadly, L. J. Gooßen, *Pd/Ru Catalyzed Isomerizing Olefin Metathesis*, 5th EuCheMS Chemistry Congress, 08/2014, Istanbul, Posterkurzvortrag.
- S. Baader, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Isomerizing Metathesis of Olefinic Substrates*, 2nd International Green Catalysis Symposium, 04/2014, Rennes.
- S. Baader, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Isomerizing Metathesis of Olefinic Substrates*, 7th Workshop on Fats and Oils as Renewable Feedstock for the Chemical Industry, 03/2014, Karlsruhe.

Posterbeiträge (Auswahl)

- S. Baader, S. A. Trita, P. E. Podsiadly, L. J. Gooßen, *Chemical Valorization of Cashew Nut Shell Liquid by Isomerizing Metathesis*, 8th Workshop on Fats and Oils as Renewable Feedstock for the Chemical Industry, 03/2015, Karlsruhe.
- S. Baader, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Isomerizing Ethenolysis as an Efficient Strategy for Styrene Synthesis*, 18th European Symposium on Organic Chemistry, 08/2013, Marseille.
- S. Baader, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Pd/Ru Catalyzed Isomerizing Olefin Metathesis*, GDCh-Jahrestagung: Nachhaltigkeit in der chemischen Synthese, 09/2012, Kaiserslautern.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetylgruppe
acac	Acetylacetonat
AcOH	Essigsäure
Äquiv.	Äquivalente
Alk	Alkylrest
Ar	Arylrest
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
BINAP	(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
BiPhePhos	6,6'-[(3,3'-Di- <i>tert</i> -butyl-5,5'-dimethoxy-1,1'-biphenyl-2,2'-yl)bis(oxy)]bis(dibenzo-[d,f][1,3,2]dioxaphosphepin)
Bipy	Bipyridin
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
CAAC	Zyklisches Alkylaminocarben
CAS	Chemical Abstracts Service
CNSE	Cashew-Nussschalenextrakt
CNSL	Technisches Cashew-Nussschalenöl
COD	1,5-Cyclooctadien
COE	Cycloocten
Cy	Cyclohexyl
δ	Chemische Verschiebung
DAD	Diodenarray-Detektor
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
dtpbx	1,2-Bis[(di- <i>tert</i> -butylphosphin)methyl]benzol
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
E-Faktor	Umweltfaktor
EI	Elektronenstoß-Ionisation
EN	Europäische Norm

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Et	Ethylgruppe
EtO	Ethoxygruppe
FAME	Fettsäuremethylester
Fur	Furyl
GC	Gaschromatograph
Gew.-%	Gewichtsprozent
HATU	1-[Bis(dimethylamin)methylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]pyridinium 3-oxid hexafluorphosphat
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IL	Ionische Flüssigkeit
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
John-Phos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphenyl
Kat.	Katalysator
Konz.	Konzentration
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molarität
Me	Methylgruppe
MeCN	Acetonitril
MeO	Methoxygruppe
MeOH	Methanol
Mes	Mesitylen
min.	Minuten
mind.	mindestens
Mio.	Millionen
MKL	Mittlere Kettenlänge
m.p.	Schmelzpunkt
MS	Massenspektrometrie
NawaRo	Nachwachsender Rohstoff

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
NEt ₃	Triethylamin
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Magnetische Kernresonanz
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OAc	Acetoxygruppe
OTf	Trifluormethansulfonylgruppe
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenylgruppe
ppm	parts per million
p <i>K</i> _a	Säurekonstante
PTFE	Polytetrafluorethylen
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
R	Organischer Rest
RCM	Ringschlussmetathese
RME	Rapsölmethylester
ROMP	Ringöffnungsmetathesepolymerisation
RT	Raumtemperatur
SHOP	Shell Higher Olefin Prozess
T	Temperatur
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
THC	Tetrahydrocannabinol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Massenspektrometrie mit Flugzeitanalysator
Tol	Tolylgruppe
TON	Katalytische Produktivität
TPPTS	Tri-(natrium- <i>meta</i> -sulfonatophenyl)-phosphanligand
UV	Ultraviolettstrahlung
VCI	Verband der Chemischen Industrie
X-Phos	2-Dicyclohexylphosphin-2',4',6'-triisopropylbiphenylligand
Z	Benzyloxycarbonylgruppe

Nummerierung der Verbindungen

Die vorliegende Doktorarbeit besteht zum Teil aus originalen Veröffentlichungstexten, in denen die Verbindungen unabhängig voneinander nummeriert wurden. Zum besseren Verständnis wurde die Nummerierung der Publikationen beibehalten und die Verbindungen in den jeweiligen Unterkapiteln getrennt voneinander nummeriert. Dabei setzt sich die Nummer der einzelnen Verbindungen aus der Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer zusammen, die nach jedem Unterkapitel von neuem beginnt. Die Nummer (mit Buchstabe) ist an die Nummerierung der jeweiligen Publikation in dem entsprechenden Unterkapitel angelehnt. Wenn beispielsweise die 1. Verbindung aus der Publikation in Kapitel **4.3.2.2** die Nummer **1a** trägt, dann ist die entsprechende Nummer für diese Verbindung **4.3.2.2-1a**. Die Nummer für diese Verbindung wird für alle zusätzlich verfassten Textpassagen in diesem Unterkapitel sowie für den experimentellen Teil verwendet. Treten Verbindungen auf, die nicht in Publikationen erfasst sind, werden diese fortlaufend mit der entsprechenden Kapitelnummer versehen. Bei stark verallgemeinerten Strukturen und generellen Schemata wurde auf die Nummerierung verzichtet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Nummerierung der Verbindungen.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
1 Zusammenfassung der Arbeit	1
2 Struktur	4
3 Nachhaltigkeit in der chemischen Synthese.....	6
3.1 Herausforderungen und Chancen nachhaltiger Chemie	6
3.1.1 Katalyse – Die Schlüsseltechnologie für eine nachhaltige Entwicklung	8
3.1.1.1 <i>Historische Entwicklung</i>	8
3.1.1.2 <i>Zahlen und Fakten zur homogenen Katalyse</i>	9
3.1.2 Umweltaspekte der Katalyse – Atomökonomie und E-Faktor.....	10
4 Chemische Nutzung nachwachsender Rohstoffe.....	11
4.1 Einleitung	11
4.1.1 Bedeutung nachwachsender Rohstoffe in der chemischen Industrie	11
4.1.1.2 <i>Vorkommen und Verwendung pflanzlicher Fette und Öle</i>	13
4.1.2 Ressourceneffiziente isomerisierende Funktionalisierungen	16
4.1.2.1 <i>Prinzip der Tandemreaktion</i>	16
4.1.2.2 <i>Dynamisches Isomerisierungsgleichgewicht</i>	16
4.1.2.3 <i>Isomerisierende Funktionalisierung ungesättigter Fettsäurederivate</i>	17
4.1.3 Palladium / Ruthenium-katalysierte isomerisierende Olefinmetathese.....	20
4.1.3.1 <i>Hintergrund: Nutzungsmöglichkeiten definierter Olefinschnitte</i>	20
4.1.3.3 <i>Anfänge der isomerisierenden Olefinmetathese</i>	21
4.1.3.4 <i>Entwicklung des Palladium-/Ruthenium-Katalysatorsystems</i>	21

4.1.3.5	<i>Kooperative isomerisierende Olefinmetathese</i>	24
4.2	Aufgabenstellung und Ziele	26
4.3	Ergebnisse und Diskussion	28
4.3.1	Isomerisierende Metathese zur Generierung von Dieselersatzkraftstoffen aus Rapsölmethylester	28
4.3.1.1	<i>Gesellschaftliche Relevanz von Biokraftstoffen</i>	28
4.3.1.2	<i>Konzept zur Optimierung des Siedeverhaltens von Biodiesel</i>	29
4.3.1.3	<i>Mechanistische Betrachtung der isomerisierenden Metathese</i>	36
4.3.1.4	<i>Numerische Simulationen der Tandemreaktion</i>	38
4.3.1.5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	42
4.3.2	Isomerisierende Ethenolyse aromatischer und aliphatischer Allylverbindungen	44
4.3.2.1	<i>Zugang zu aromatischen und aliphatischen Vinylverbindungen</i>	44
4.3.2.2	<i>Isomerisierende Ethenolyse natürlich vorkommender Phenylpropanoide</i>	45
4.3.2.3	<i>Isomerisierende Ethenolyse aliphatischer Allylverbindungen mit quaternärem Kohlenstoffatom</i>	51
4.3.2.4	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	56
4.3.3	Chemische Nutzung von Cashew-Nussschalenöl mittels isomerisierender Metathese	58
4.3.3.1	<i>Synthetisches Potential der Inhaltsstoffe des Cashew-Nussschalenöls</i>	58
4.3.3.2	<i>Synthese des Tensidvorläufers 3-Nonylphenol (3-NP)</i>	60
4.3.3.3	<i>Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol</i>	71
4.3.3.4	<i>Synthese des Polymervorläufers 3,3'-Dihydroxystilben</i>	81
4.3.3.5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	86

5	Atomökonomische Synthese von Amiden	88
5.1	Einleitung	88
5.1.1	Bedeutung der Amide in der chemischen Synthese	88
5.1.2	Umweltaspekte der Amidsynthese	89
5.1.3	Synthese von Amiden: Stand der Technik	90
5.1.3.1	<i>Direkte Kondensationsreaktion</i>	90
5.1.3.2	<i>Aktivierung von Carbonsäuren für die Aminolyse</i>	90
5.1.3.3	<i>Alternative Methoden zur Synthese von Amiden</i>	92
5.2	Aufgabenstellung und Ziele	93
5.3	Ergebnisse und Diskussion	95
5.3.1	Verwendete Methoden.....	95
5.3.1.1	<i>Synthese von Enolestern aus Carbonsäuren</i>	95
5.3.1.2	<i>Synthese von Amiden aus Enolestern</i>	98
5.3.2	Sequentielles Eintopf-Verfahren zur Synthese von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen	100
5.3.2.1	<i>Katalytische Addition von Carbonsäuren an Alkine</i>	100
5.3.2.2	<i>Aminolyse von Enolestern</i>	104
5.3.2.3	<i>Kombination der Teilreaktionen</i>	106
5.3.3	Direktes Eintopf-Verfahren zur Synthese von Amiden und Peptiden.....	110
5.3.3.1	<i>Optimierung des in-situ Protokolls unter Generierung reaktiver Ketenacetale</i>	110
5.3.3.2	<i>Synthese von Carbonsäureamiden und Peptiden</i>	113
5.4	Zusammenfassung und Ausblick	118

6	Experimenteller Teil.....	121
6.1	Allgemeine Arbeitstechniken.....	121
6.1.1	Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel.....	121
6.1.2	Analytische Methoden.....	121
6.1.3	Methodik der Parallelversuche	125
6.1.4	Reaktionen unter Druck.....	127
6.1.5	Druckreaktionen in Fisher-Porter-Reaktoren	128
6.1.6	Mikrowellenreaktionen.....	129
6.2	Arbeitsvorschriften zur isomerisierenden Metathese für die Generierung von Dieseleratzkraftstoffen aus Rapsölmethylester	131
6.2.1	Allgemeines	131
6.2.2	Synthese des Isomerisierungskatalysators $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{}^t\text{Bu}_3\text{P})_2]$ (4.3.1.2-IC-1)	131
6.2.3	Allgemeine Vorschrift zur isomerisierenden Metathese von RME.....	132
6.2.4	Optimierung des Siedeverhaltens von RME	137
6.2.5	Präparativer Ansatz der isomerisierenden Metathese.....	139
6.2.7	Simulation der Produktverteilungen	141
6.2.8	Matlab-Simulationsskript zur isomerisierenden Metathese	144
6.3	Arbeitsvorschrift zur isomerisierenden Ethenolyse	149
6.3.1	Isomerisierung von 4-Phenyl-1-buten (4.3.2.2-1)	149
6.3.2	Ethenolyse und isomerisierende Ethenolyse von Aromaten mit olefinischer Seitenkette.....	149
6.3.3	Allgemeine Vorschrift zur Synthese funktionalisierter Styrole	150
6.3.4	Synthese der aromatischen und aliphatischen Allylverbindungen	158
6.4	Arbeitsvorschrift zur selektiven Ethenolyse von Cardanol(-Derivaten)	164

6.4.1	Gewinnung und Derivatisierung der Anacardinsäuren (4.3.4.2-1a-d)...	164
6.4.2	Allgemeine Vorschrift zur Ethenolyse des Esters 4.3.4.2-14.....	166
6.5	Arbeitsvorschriften zur Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe aus Cashew-Nussschalenöl-Extrakt.....	168
6.5.1	Allgemeine Vorschrift zur Ethenolyse der Anacardinsäuren (4.3.4.3-1a-d).....	168
6.5.2	Allgemeine Vorschrift zur isomerisierenden Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol (4.3.4.3-5).....	170
6.5.3	Untersuchung der Olefinfraktion nach isomerisierender Ethenolyse.....	174
6.5.4	Isomerisierende Butenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol (4.3.4.3-5).....	177
6.6	Arbeitsvorschriften zur Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens (4.3.3.4-4)	178
6.6.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens (4.3.3.4-4).....	178
6.7	Arbeitsvorschriften zur atomökonomischen Synthese von Amiden	179
6.7.1	Allgemeine Vorschrift für das sequentielle Eintopf-Verfahren	179
6.7.2	Synthese von Amiden mit dem sequentiellen Eintopf-Verfahren.....	179
6.7.3	Allgemeine Vorschrift für das direkte Eintopf-Verfahren	190
6.7.4	Synthese von Amiden mit dem direkten Eintopf-Verfahren.....	190
7	Literaturverzeichnis	212
8	Anhang.....	231

1 Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation wurden nachhaltige, homogen-katalytische Prozesse zur Einbindung nachwachsender Rohstoffe in die chemische Wertschöpfungskette und zur abfallminimierten Synthese von Amiden und Peptiden entwickelt.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die isomerisierende Metathese als Methode zur Valorisierung nachwachsender Rohstoffe etabliert. Mit einem bimetallicen Katalysatorsystem, bestehend aus dem Isomerisierungskatalysator $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]$ und NHC-basierten Ruthenium-Metathesekatalysatoren, werden Doppelbindungen ungesättigter Verbindungen kontinuierlich entlang der Kohlenwasserstoffkette verschoben und können gleichzeitig, ungeachtet ihrer Position, eine Metathese durchlaufen. Dies erlaubt die Umwandlung von zwei unterschiedlichen Olefinen in ein Gemisch mit homogener Produktverteilung und einstellbarer mittlerer Kettenlänge. Die numerische Simulation der isomerisierenden Metathese lieferte ein tiefergehendes Verständnis des Mechanismus der Tandemreaktion. Durch die Simulation unterschiedlich parametrisierter Verteilungen und dem Vergleich mit den experimentellen Daten konnten die bislang unbekannt relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Isomerisierung und der Metathese sowie deren Einfluss auf Form und Lage der Verteilung bestimmt werden.

Das synthetische Potential dieser Transformation wurde anhand der Darstellung von Dieseleratzkraftstoffen demonstriert, die vollständig auf erneuerbaren Ressourcen basieren und aufgrund ihres Siedeverhaltens in modernen Motoren in unverdünnter Form eingesetzt werden können. Die isomerisierende Olefinmetathese von herkömmlichem Biodiesel (Rapsölmethylester) und (Bio-)Ethen lieferte Gemische aus Olefinen, Mono- und Diestern mit definierter Kettenlängenverteilung. Die Reaktion wurde dahingehend modifiziert, dass das generierte Multikomponentengemisch eine gleichmäßig ansteigende Siedeverlaufskurve mit einem breiten Siedebereich von 80 bis 360 °C aufweist und sich damit ähnlich der des petrochemischen Diesels verhält. Für die Durchführung der Optimierungsarbeiten wurde mit der GC-gestützten Simulationssoftware Dragon SimDist eine geeignete Analytikmethode zur Untersuchung der Siedeverlaufskurven erarbeitet.

Der neu entwickelte Tandemprozess ermöglicht weiterhin die gezielte Kürzung olefinischer Seitenketten in Gegenwart von Ethen. Die isomerisierende Ethenolyse der natürlich vorkommenden Allylbenzole Eugenol, Allylanisol, Safrol und Methyleugenol wurde

zur Synthese wertvoller Styrole mit komplexen Substitutionsmustern eingesetzt. Die Umwandlung des Naturstoffs Eugenol (16 € / 100 g) zu dem entsprechenden Vinylbenzol (465 € / 100 g) ist ein gutes Beispiel für den möglichen wirtschaftlichen Nutzen dieser Transformation. Gleichzeitig wird hierbei Ethen in das höherwertige Propen umgewandelt. Weiterhin wurden mit diesem Verfahren aliphatische Verbindungen mit allylsubstituierten quartären Kohlenstoffatomen wie Malonate, Homoallylalkohole und ungesättigte Carbonsäuren in die sonst schwer zugänglichen und synthetisch wertvollen vinyllischen Strukturen überführt.

In einem nachfolgenden Projekt bildete die isomerisierende Ethenolyse die Schlüsseltechnologie zur Valorisierung von Cashew-Nussschalenöl. Ausgehend von dem bisher ungenutzten Abfallstoff wurde die Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol sowie des Polymervorläufers 3,3'-Hydroxystilben demonstriert. Zunächst wurden die Anacardinsäuren, die Hauptbestandteile des Nussschalenextraktes, mittels selektiver Ethenolyse gefolgt von einer Destillation in 3-(Non-8-enyl)phenol umgewandelt. Dieses stellt ein einheitliches Startmaterial für Folgereaktionen dar und ist gleichzeitig ein interessanter Tensidvorläufer. Die Lockstoffe entstanden in einer Reaktionssequenz bestehend aus isomerisierender Ethenolyse, optionaler Ethen- bzw. Butenolyse und Hydrierung. Diese können in Fliegenfallen zur ökologischen Kontrolle der Fliegenpopulation und damit zur Eindämmung der afrikanischen Schlafkrankheit eingesetzt werden. Das 3,3'-Hydroxystilben wurde in einem zweistufigen Reaktionsprotokoll, bestehend aus isomerisierender Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol, sowie der darauf folgenden Selbstmetathese der entstandenen Komponenten isoliert. Dieses wird derzeit auf seine Polymerisationseigenschaften in Polycarbonat-Synthesen und Thiol-En-Reaktionen untersucht.

Der zweite Teil dieser Doktorarbeit umfasste die rationale Entwicklung einer nachhaltigen, abfallminimierten und umweltfreundlichen Methode zur Synthese von Amidinen aus Carbonsäuren und Aminen. Dazu wurde ein hocheffektives, luft- und wasserstabiles Ru(IV)-Katalysatorsystem identifiziert, das die Addition von Carbonsäuren an Alkine unter Bildung von Enolestern sowie die weitere Umsetzung dieser Aktivester mit Aminen zu Amidinen vermittelt. Zunächst wurde ein sequentielles Eintopf-Verfahren zur Darstellung von Amidinen unter Verwendung von 1-Hexin in Wasser realisiert, bei dem das Amin zeitlich verzögert zugegeben wird. Die Anwendungsbreite dieses Verfahrens umfasst die Umsetzung einer Vielzahl aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren, einschließlich *N*-geschützter

Aminosäuren mit Benzylamin zu den korrespondierenden Amiden. Limitierungen zeigte das Protokoll im Hinblick auf die Umsetzung wenig nukleophiler Amine sowie bei der Kupplung C-geschützter Aminosäuren.

Ein einstufiges Eintopf-Verfahren zur Synthese von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen, bei dem alle Reagenzien zu Beginn der Reaktion zugegeben werden, wurde unter Verwendung von Ethoxyacetylen als Aktivierungsreagenz entwickelt. Hierbei werden die Carbonsäuren in Gegenwart eines Amins intermediär in hochreaktive Ketenacetale überführt, die nach Aminolyse die entsprechenden Amide in sehr guten Ausbeuten liefern. Die Anwendungsbreite dieses milden Reaktionsprotokolls umfasst aliphatische und aromatische Carbonsäuren mit elektronenschiebenden sowie -ziehenden Substituenten. Bemerkenswerterweise ließ das optimierte Verfahren auch die Kupplungen von *N*- und *C*-terminal geschützten Aminosäuren zu. Damit handelt es sich bei der vorgestellten Methode um das erste Beispiel eines Eintopf-Verfahrens zur Synthese von Dipeptiden, bei dem statt hochmolekularer Kupplungsreagenzien wie DCC und HOBt Ethoxyacetylen zur Aktivierung der Säuregruppe eingesetzt wird. Anstelle von schwer abtrennbaren Koppelprodukten fällt bei diesem Prozess lediglich Ethylacetat als toxikologisch unbedenkliches Nebenprodukt an.

2 Struktur

Die vorliegende Arbeit umfasst zwei große Themengebiete. Diese Gliederung hat folgende Gründe: Die Entwicklung der isomerisierenden Metathese zur Valorisierung nachwachsender Rohstoffe fand ihren Ursprung in meiner Diplomarbeit und wurde nach einer erfolgreichen Forschungsk Kooperation mit der Universität St. Andrews im Rahmen meiner Promotion weitergeführt. Parallel dazu erarbeitete ich, gefördert durch ein Promotionsstipendium der Deutschen Bundesstiftung Umwelt, ein nachhaltiges Verfahren zur Darstellung von Amiden und Peptiden.

Für beide Themenblöcke erfolgen Einleitung, Ziele und Fazit nach der übergeordneten Einleitung zur Nachhaltigkeit in der chemischen Synthese (Kapitel 3), getrennt voneinander.

Der erste Themenblock wird über die chemische Nutzung nachwachsender Rohstoffe eingeleitet (Kapitel 4.1), beinhaltet drei englische Originaltexte und einen Manuskriptentwurf (Kapitel 4.3). Zur thematischen Verknüpfung der Publikationen sowie Darlegung unveröffentlichter Ergebnisse wurden deutschsprachige Abschnitte eingefügt. Zu den jeweiligen Aufgabengebieten werden die Hintergründe und die gesellschaftliche Relevanz der Themen erläutert. Zuerst wird die Darstellung von Dieseleratzkraftstoffen aus Rapsölmethylester mittels isomerisierender Metathese diskutiert und anhand der numerischen Simulation ein Einblick in den Mechanismus der Reaktionen gegeben (Kapitel 4.3.1). Darauf folgen die Ergebnisse zur isomerisierenden Ethenolyse aromatischer und aliphatischer Allylverbindungen (Kapitel 4.3.2) und zur chemischen Nutzung des Cashew-Nussschalenöls unter Verwendung der isomerisierenden Metathese (Kapitel 4.3.3).

Für das zweite Teilprojekt werden in der Einleitung herkömmliche Verfahren zur Amid- und Peptidbindungs knüpfung vorgestellt (Kapitel 5.1). Die Entwicklung eines abfallminimierten Eintopf-Verfahrens zur Synthese von Amiden ausgehend von Carbonsäuren und Aminen wird in drei Schritten diskutiert (Kapitel 5.3). Hierbei werden zunächst die Addition der Carbonsäure an ein Alkin und die Aminolyse des Aktivesters getrennt voneinander behandelt (Kapitel 5.3.2). Im Folgenden werden die Entwicklung des sequentiellen und die Weiterentwicklung zum direkten Eintopf-Verfahren beschrieben (Kapitel 5.3.3).

Der experimentelle Teil (Kapitel 6) besteht aus den verwendeten Versuchsvorschriften, der vollständigen Charakterisierung der isolierten Verbindungen, den Spezifikationen der verwendeten Messinstrumente sowie dem Skript zur numerischen Simulation.

3 Nachhaltigkeit in der chemischen Synthese

3.1 Herausforderungen und Chancen nachhaltiger Chemie

Der Begriff der Nachhaltigkeit beinhaltet die Bildung einer Gesellschaft, welche die Bedürfnisse der lebenden Generationen deckt und gleichzeitig die Entwicklungsoptionen künftiger Generationen sichert (Generationengerechtigkeit).^[1] Dabei kommt im Idealfall den drei Säulen der Nachhaltigkeit, den ökologischen, ökonomischen und sozialen Zielsetzungen, eine gleichrangige Beachtung zu (Abbildung 1).^[2] Umwelt, Wirtschaft und Gesellschaft beeinflussen sich gegenseitig, so dass es ohne eine intakte Umwelt langfristig keinen wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Fortschritt geben wird. Ebenso wenig wird es gelingen, die Umwelt effektiv zu schützen, wenn Menschen um ihre wirtschaftliche Existenz kämpfen müssen. Damit beinhaltet das Begriffsverständnis von Nachhaltigkeit auch den Anspruch, die Zielsetzungen für alle Länder der Welt geltend zu machen (globale Gerechtigkeit).^[1,3]

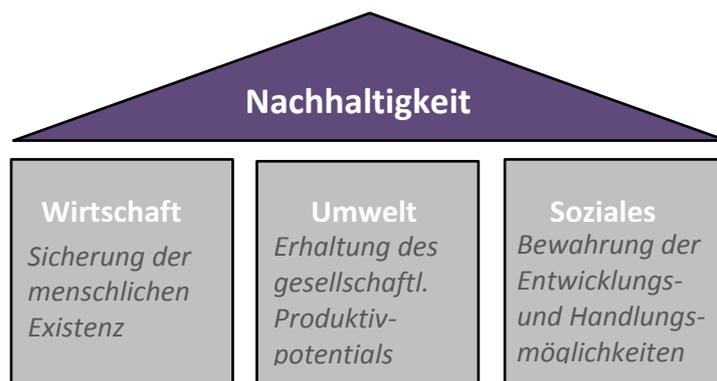


Abbildung 1. Drei-Säulen-Modell der Nachhaltigkeit.^[2]

In einer Studie des Verbands der Chemischen Industrie (VCI) von 1996 heißt es: „Wir betrachten Sustainable Development also nicht als ein einseitiges ökologisches, sondern als ein ganzheitliches Zukunftskonzept. Denn jeder dieser drei Bereiche trägt dazu bei, dass eine langfristige und tragfähige Entwicklung möglich wird.“^[4] Nachhaltige Chemie im Sinne dieser Definition beinhaltet die Nutzung stofflicher Ressourcen und deren Umwandlung ohne Schaden für zukünftige Generationen zu erforschen.^[5] Dabei ist die ganzheitliche Betrachtungsweise von Produkten und Prozessen über die gesamte Produktionslinie notwendig. Neue Entwicklungen im Bereich der Nachhaltigkeit können die Chemie zu einem zentralen Problemlöser hervorheben. Konkrete Ansatzpunkte sind beispielsweise die Entwicklung neuer katalytischer Verfahren in der Produktion sowie Energie- und

Rohstoff einsparung bei chemischen Prozessen. Letzteres kann unter anderem durch energetische und rohstoffliche Nutzung von Biomasse, die nicht in Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion steht, und durch die Einbindung von CO₂ in die chemische Wertschöpfungskette erreicht werden. Forschungs- und Entwicklungsarbeiten können zu neuen Energieträgern und zu einer nachhaltigeren Chemie beitragen. Es muss langfristig nach Lösungen gesucht werden, welche die Chemie für alle Lebensbereiche (Mobilität, Ernährung, Kleidung, Wohnen etc.) anbieten kann.

Nachhaltige Chemie lässt sich durch verschiedene Ansätze realisieren.^[6] Das wohl prominenteste Beispiel ist das durch P. T. Anastas und J. C. Warner (Mitglieder der „Environmental Protection Agency“ der USA) erarbeitete 12 Punkteprogramm - die "Prinzipien der Grünen Chemie".^[7] Dieses liefert eine Anleitung zur nachhaltigen Herstellung von Grund- und Feinchemikalien (Abbildung 2).

Green Chemistry
Everyone's Doing It!

The 12 Principles of Green Chemistry
A framework for designing or improving materials, products, processes and systems.

1. Prevent Waste
2. Atom Economy
3. Less Hazardous Synthesis
4. Design Benign Chemicals
5. Benign Solvents & Auxiliaries
6. Design for Energy Efficiency
7. Use of Renewable Feedstocks
8. Reduce Derivatives
9. Catalysis (vs. Stoichiometric)
10. Design for Degradation
11. Real-Time Analysis for Pollution Prevention
12. Inherently Benign Chemistry for Accident Prevention

*Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1998, p.30. By permission of Oxford University Press.

www.acs.org/greenchemistry

A New Kind of Chemistry

Green Chemistry is based on a set of principles that when used in the design, development and implementation of chemical products and processes, enables scientists to protect and benefit the economy, people and the planet.

Green Chemistry uses renewable, biodegradable materials which do not persist in the environment.

Green Chemistry is using catalysis and biocatalysis to improve efficiency and conduct reactions at low or ambient temperatures.

Green Chemistry is a proven systems approach.

Green Chemistry reduces the use and generation of hazardous substances.

Green Chemistry offers a strategic path way to build a sustainable future.

© 2014 ACS Green Chemistry Institute®
To catalyze and enable the implementation of green chemistry and engineering throughout the global chemical enterprise

Abbildung 2. Die 12 Prinzipien der Grünen Chemie (engl.: The 12 Principles of Green Chemistry).^[7]

Für die Übertragung der „Prinzipien der Grünen Chemie“ in die industrielle Praxis ist ein hohes Maß an Investitionen von Nöten. Viele der derzeit etablierten chemischen Prozesse laufen nach langjähriger Optimierung kostengünstig und müssen für eine nachhaltigere Prozessführung neu entwickelt werden.^[8] In Zeiten der zunehmenden Verknappung fossiler Ressourcen und steigender Energiekosten wird sich jedoch die Entwicklung grüner Verfahren langfristig rechnen und kann als Investition in die Zukunft angesehen werden.

3.1.1 Katalyse – Die Schlüsseltechnologie für eine nachhaltige Entwicklung

3.1.1.1 Historische Entwicklung

Seit der ersten Erwähnung der Katalyse durch Berzelius im Jahre 1835 hat diese bis heute stetig an Bedeutung für das weltweite wirtschaftliche und nachhaltige Wachstum gewonnen.^[9] 1894 etablierte Ostwald die Katalyse als grundlegendes Prinzip der Chemie und definierte sie als „die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes“. Damit waren die Voraussetzungen für eine wissenschaftlich fundierte Katalysatorforschung und die zielgerichtete Katalysatorentwicklung geschaffen.^[10] Zu Beginn des 20. Jahrhunderts startete die Entwicklung einer Reihe von katalytischen Prozessen, die bis heute zu den wichtigsten der chemischen Industrie zählen. Dazu gehört die von Haber, Bosch und Mittasch entwickelte Ammoniak-Synthese (1910)^[11] und das Ostwald-Verfahren (Ostwald, 1901)^[12] für die Ammoniak-Oxidation zu Salpetersäure. Letzteres hatte eine weitreichende Bedeutung für die Welternährung, da der zuvor knappe Nitrat-Dünger nun im großen Maßstab zur Verfügung stand. Das Fischer-Tropsch-Verfahren (Fischer und Tropsch, 1925) schaffte den Zugang zu höheren Alkanen und Olefinen aus Synthesegas, die als Treibstoffe eingesetzt werden.^[13] Mitte des 20. Jahrhunderts entdeckten Ziegler und Natta die stereoselektive Niederdruckpolymerisation von Ethylen (Ziegler und Natta, 1953), welche die Grundlage für die Entwicklung des wohl bedeutendsten katalytischen Verfahrens des letzten Jahrhunderts, dem Shell Higher Olefin Prozess (SHOP), bildete.^[14] Erwähnenswert sind an dieser Stelle ebenfalls die modernen Arbeiten zu asymmetrischen Hydrierungen und Oxidationen von Knowles, Noyori und Sharpless (2001), die Erfolge der Olefinmetathese begründet durch Chauvin, Grubbs und Schrock (2005) sowie die neusten Entwicklungen in katalytischen Kreuzkupplungen durch Heck, Negishi und Suzuki (2010).^[15]

3.1.1.2 Zahlen und Fakten zur homogenen Katalyse

Die Katalyse hat sich heute als nützliche Technologie etabliert, die es erlaubt, Syntheserouten zu hochwertigen Produkten abzukürzen und dabei die CO₂-Bilanz in der industriellen Prozessführung zu verbessern. Aufgrund ihrer enormen Bedeutung in den unterschiedlichen industriellen Bereichen, wie der Petroleum-, Polymer- und Elektrochemie sowie in der Herstellung von Pharmazeutika und Feinchemikalien, wird die Katalyse als eine Säule der globalen Industrietechnik bezeichnet.^[16] Diese Einstufung wird durch folgende Fakten unterstützt: Schätzungsweise durchlaufen 90% aller chemischen Produkte mindestens einen katalytischen Schritt während ihrer Herstellung;^[17] in Industrieländern stehen 15-20% der ökonomischen Aktivitäten im direkten Zusammenhang mit der Katalyse^[18] und 2005 betrug der Wert der durch katalytische Prozesse hergestellten Güter ca. 900 Milliarden US-Dollar.^[19]

Während großtechnisch die heterogene Katalyse bei Oxidationen und Hydrierungen dominiert, spielt die homogene Katalyse ihr Potential vor allem bei C-C-Bindungsknüpfungen aus.^[20] Obgleich die meisten Reaktionen heterogen katalysiert sind, bergen die homogen-katalytischen Prozesse klare Vorteile. Homogene Katalysatoren bilden durch das mechanistische Verständnis auf molekularer Ebene die Grundlage für eine gezielte Katalysatorentwicklung und -optimierung. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Komplexkatalyse ist die Variationsbreite mit der Katalysatoren entwickelt werden können, was sich in der großen Anzahl katalytisch relevanter Metalle und Liganden widerspiegelt.^[21,22] Nachteilig an diesen Systemen ist jedoch die meist schwierige Abtrennung der Produkte vom Katalysator. Diesem Problem kann mit einer Immobilisierung der Homogenkatalysatoren auf heterogenen Trägern entgegengewirkt werden.^[23]

Für die industrielle Implementierung homogen-katalytischer Prozesse muss das Katalysatorsystem eine hohe Aktivität (engl: turnover frequency, TOF) aufzeigen. Mit einem effizienten Katalysator können dessen Konzentration gering gehalten und gleichzeitig hohe Umsätze erzielt werden. Um den Katalysatorverbrauch und die damit verbundenen Kosten zu minimieren, sollte der Katalysator möglichst hohe Umsatzzahlen > 20 000 (engl: turnover numbers, TONs) aufweisen.^[24] Die Eingliederung nachwachsender Rohstoffe in die chemische Wertschöpfungskette erfordert die Entwicklung robuster Katalysatoren, die den Einsatz von Edukten technischer Qualität mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen erlauben.^[25]

3.1.2 Umweltaspekte der Katalyse – Atomökonomie und E-Faktor

Moderne Kennzahlen für die Effizienz und Selektivität erlauben die ganzheitliche Betrachtung chemischer Transformationen. In den frühen 1990er Jahren prägte B. M. Trost den Begriff Atomökonomie ($\text{Molmasse Zielprodukt} / \Sigma \text{ Molmasse Edukte}$) als ein Maß für die Nachhaltigkeit chemischer Reaktionen. Andere bekannte Maßzahlen sind der sogenannte Massenindex S^{-1} ($\Sigma \text{ Rohstoffe (kg)} / \text{Produkt (kg)}$) und der Umweltfaktor E ($\Sigma \text{ Masse Abfall} / \text{Masse Produkt}$).^[26] Die Katalyse hat einen erheblichen Einfluss auf den E-Faktor einer chemischen Transformation. In der Petrochemie sind im Grunde alle chemischen Umsetzungen katalysiert, was zu einem niedrigen E-Faktor < 0.1 führt (Abbildung 3).^[27,19]

Sektor	Volumen (t/a)	E-Faktor
Erdölraffinerie	10^6 - 10^8	<0.1
Bulkchemikalien	10^4 - 10^6	<1 -5
Feinchemikalien	10^2 - 10^4	5-50
Pharmazeutika	10^1 - 10^3	25-100

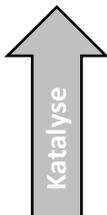


Abbildung 3. Vergleich der E-Werte in unterschiedlichen Industriezweigen.^[27]

Im Vergleich dazu sinkt der Einfluss der Katalyse mit zunehmender Wertsteigerung der Produkte. So dominieren in der Pharmaindustrie traditionelle Stufensynthesen mit stöchiometrischem Einsatz (metall-)organischer Reagenzien, was in einem hohen E-Faktor resultiert.^[28] Dabei kann die erzeugte Abfallmenge die Menge der pharmazeutisch aktiven Zielverbindung um den Faktor 25 oder mehr übersteigen. In diesem Bereich besteht weiterhin Entwicklungsbedarf zur Steigerung der Nachhaltigkeit.

Die Katalyse hat im Bereich der Nutzbarmachung nachwachsender Rohstoffe zur Herstellung von Biokraftstoffen und Feinchemikalien in den letzten Jahren einen enormen Entwicklungsschub erfahren.^[29] Das Interesse an alternativen Rohstoffquellen steigt in allen Bereichen der chemischen Industrie rapide an. Somit kann Katalyse nicht nur traditionelle Verfahren milder, selektiver und weniger abfallintensiv gestalten, sondern ebenfalls den Zugang zu neuen Produkten und Reaktivitäten bei verbesserter Atomeffizienz schaffen.

4 Chemische Nutzung nachwachsender Rohstoffe

4.1 Einleitung

4.1.1 Bedeutung nachwachsender Rohstoffe in der chemischen Industrie

Die Entwicklung der chemischen Industrie des letzten Jahrhunderts ist in erster Linie auf die Nutzung fossiler Ressourcen als Startmaterialien ausgerichtet. Während in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in Deutschland hauptsächlich Kohle zum Einsatz kam, bildete anschließend Erdöl die Basis für die chemische Wertschöpfungskette.^[30] Bis heute ist es der Zugang zu den fossilen Rohstoffen Erdöl und Erdgas, der ein stetiges und erfolgreiches Wachstum der chemischen Industrie ermöglicht. Die daraus resultierenden integrierten Wertschöpfungsketten ermöglichen die Synthesen von Produkten für breite und vielseitige Märkte und Anwendungen jeder Art. Durch den wachsenden Verbrauch endlicher fossiler Ressourcen zur Energiegewinnung (ca. 80% des Gesamtverbrauchs 2011) und Mobilität (ca. 15%) und die damit einhergehenden Preissteigerungen für diese Rohstoffe müssen zukünftig neue Möglichkeiten geschaffen werden, fossile durch erneuerbare, Biomassebasierte Rohstoffe zu ersetzen.^[31] Auch im Hinblick auf die globale Erderwärmung ist eine Neuorientierung und ein Rückgang von klimarelevanten Emissionen und Treibhausgasen unumgänglich. So forderte die durch den UN-Weltgipfel für nachhaltige Entwicklung in Johannesburg 2002 verabschiedete Agenda die Förderung der nachhaltigen Nutzung von Biomasse.^[32]

Der Begriff „nachwachsende Rohstoffe“ (NawaRos) umfasst land- und forstwirtschaftliche Rohstoffe pflanzlichen und tierischen Ursprungs, die außerhalb des Ernährungsbereiches (Nahrungs- und Futtermittel) stofflich oder energetisch genutzt werden können.^[33] Um sowohl ökonomisch als auch ökologisch mit den traditionellen, petrochemischen Wertschöpfungsketten konkurrenzfähig zu sein, sollten nicht nur die Energieträger durch Bioraffinerien generiert, sondern auch ein direkter Zugang zu hochwertigen Materialien und Feinchemikalien geschaffen werden. Die Natur legt den Grundstein für beide Nutzungsvarianten. Bedingt durch die immense strukturelle Vielfalt von Naturstoffen und ihrer theoretisch unendlichen Verfügbarkeit können diese langfristig unseren Bedarf an Rohstoffen decken. Definitionsgemäß zieht die "Einklink-Strategie" NawaRos als reine Kohlenstoffquelle heran, um aus ihnen bekannte Intermediate und Zielchemikalien zu gewinnen und damit eine Alternative zu bestehenden Wertschöpfungsketten aus fossilen Rohstoffen zu schaffen. Die "Strategie des neuen Weges"

sieht hingegen vor, dass bestehende Funktionalitäten der NawaRos genutzt und weiter ausgebaut werden. Damit kann eine neue Wertschöpfungskette etabliert werden, deren Ziel es ist, neue Intermediate und Chemikalien zu generieren.^[34]



Abbildung 4. Strategien zur Nutzung nachwachsender Rohstoffe.^[35]

Im Jahr 2011 wurden in der chemischen Industrie in Deutschland 21.6 Mio. t organische Rohstoffe umgesetzt, davon 18.9 Mio. t fossile und 2.7 Mio. t nachwachsende Rohstoffe. Biogene Rohstoffe, die vorrangig zum Einsatz kommen, sind Stärke, Zucker, Fette und Öle, Arzneipflanzen und Chemiezellstoff (Cellulose, Abbildung 5).^[30a] Eine weitere wichtige Gruppe der erneuerbaren Rohstoffe stellen Lignin, Terpene, Phenylpropanoide und CO₂ dar.^[36] Als Ausgangsstoffe zur Synthese von Grund- und Feinchemikalien eignen sich im Besonderen Abfallstoffe der Lebensmittelversorgungskette (Zitrusschalen, Fette und Öle, Backwarenreste), da sie nicht in Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion stehen.

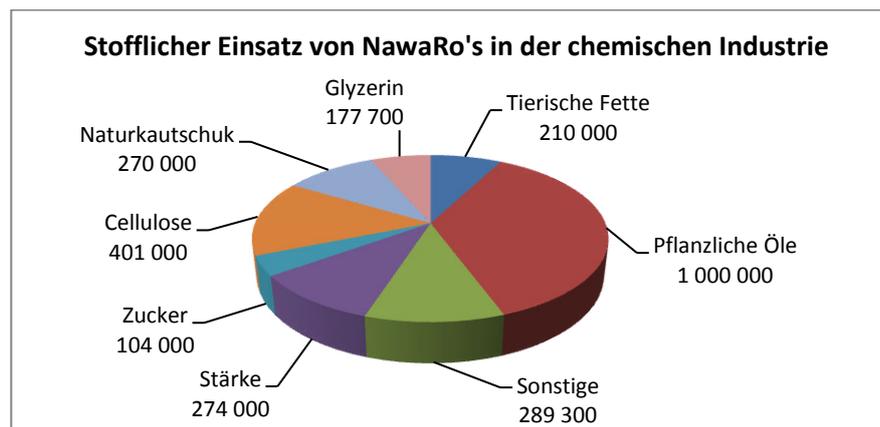
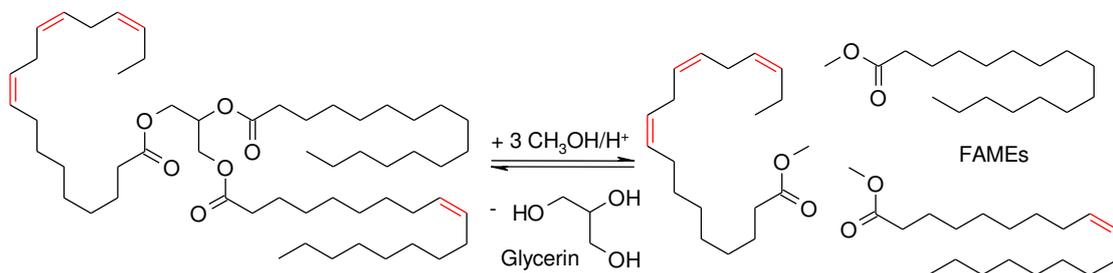


Abbildung 5. Einsatzmengen nachwachsender Rohstoffe in 1.000 Tonnen (Deutschland 2011).^[30a]

4.1.1.1 Vorkommen und Verwendung pflanzlicher Fette und Öle

Fettsäuren und deren Derivate

Fette und Öle pflanzlichen und tierischen Ursprungs sind die meist genutzten nachwachsenden Rohstoffe in der chemischen Industrie. Etablierte oleochemische Transformationen werden zu ca. 90% an der Carboxylgruppe der natürlich vorkommenden Triglyceride durchgeführt.^[37] Diese können unter Erhalt der freien Fettsäuren hydrolysiert oder unter säurekatalysierter Umesterung zu Glycerin und den entsprechenden Fettsäuremethylestern (FAMEs) gespalten werden (Schema 1).^[38]



Schema 1. Industrielle Verarbeitung natürlicher Fette und Öle.^[38]

Fettsäuren werden klassisch in Methylester (ca. 11%) oder Amine (ca. 9%) umgewandelt.^[39] Weiterhin können die freien Säuren, wie auch ihre Methylester durch Hydrierung zu den entsprechenden Fettalkoholen (ca. 25%) derivatisiert und in der Produktion von Tensiden eingesetzt werden. Im Gegensatz zu petrochemischen Alternativen ist ein stetiger Anstieg der Nutzung von Fettalkoholen aus nachwachsenden Ressourcen von ca. 50% im Jahr 2000 auf 65% in 2010 zu verzeichnen.^[40] Weiterhin werden die Basis-Oleochemikalien zu Schmierstoffen und Prozesschemikalien,^[41] Lacken und Farben^[42] sowie Kosmetika^[43] verarbeitet. Das unter säurekatalysierter Umesterung freigesetzte Glycerin ist eine interessante Ausgangsverbindung für die Produktion der Bulkchemikalien 1,2- und 1,3-Propandiol, Acrylsäure und Epichlorhydrin,^[44] während die FAMEs in erster Linie als Biodiesel eingesetzt werden. Weltweit werden jährlich schätzungsweise 11 Mio. t Pflanzenöle, die nicht zur Nahrungsmittelproduktion benötigt werden, als Biodiesel verwertet.^[45] Mögliche Rohstoffquellen zur Generierung der FAMEs sind in Europa Raps, Soja, Sonnenblumen und Kiefern, während in Asien vorwiegend Palmöl und in Afrika das nicht essbare Jatrophaöl erzeugt wird.^[45,46] Je nach Herkunft und klimatischen Bedingungen können sich die Kohlenstoffketten der Pflanzenöle bezüglich Länge, Anzahl und Position der Doppelbindungen als auch in ihrer Funktionalisierung stark unterscheiden.

Cashew-Nussschalenöl

Cashew-Nussschalenöl (engl: cashew nut shell liquid, CNSL) fällt bei der Produktion von Cashewnüssen, die vorwiegend in Indien, Vietnam und Afrika angebaut werden, jährlich in Mengen von 300.000–600.000 t an.^[47] Es besteht vorwiegend aus den langkettigen ungesättigten Anacardinsäuren (Salicylsäurederivate), den Cardanolen (Alkenylphenole) und den Cardolen (Resorcinolderivat, Abbildung 6). Die genaue Zusammensetzung des Öls hängt von der Art der Gewinnung ab. Wird es durch Lösungsmittelextraktion oder Pressen aus den Nussschalen isoliert, stellen die Anacardinsäuren mit ca. 65% den Hauptbestandteil dar. In diesem Fall sind die Cardanole in etwa 15-20% und Cardole in 10% vertreten.^[48] Die Destillation des Öls überführt die Anacardinsäuren in Cardanole, da die Säuren bei Temperaturen $> 140\text{ °C}$ protodecarboxylieren.^[49] Damit enthält das destillativ gewonnene und mehrfach aufgereinigte, technische CNSL mehr als 95% Cardanole.^[50]

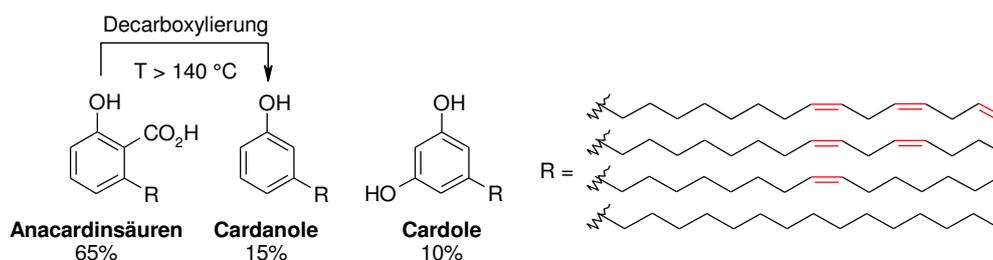


Abbildung 6. Inhaltsstoffe des unbehandelten Cashew-Nussschalenöls.^[48]

Bei den phenolischen Verbindungen handelt es sich jeweils um ein Gemisch aus Doppelbindungsisomeren. Jede dieser Verbindungen trägt eine C₁₅-Kohlenstoffkette in *meta*-Position zur Hydroxygruppe, die keine oder bis zu drei nicht-konjugierte Doppelbindungen enthalten kann. Dabei ist die erste Doppelbindung der ungesättigten Derivate stets am achten Kohlenstoffatom lokalisiert, weitere Doppelbindungen können sich am elften und vierzehnten Kohlenstoffatom befinden.

Abgesehen von der Verwendung der Cardanole als Zusatzstoff in Kunstharzen, ist keine breite industrielle Nutzung des interessanten Rohstoffgemisches bekannt.^[51] Erste Anwendungsbeispiele zeigen die Synthese von Polymeren, Epoxidharzen, Phenalkaminen als Härter für Epoxidharze, Benzoxazinen, Polyurethanen und Hightech-Materialien wie Nanoröhren, -drähte und -gele ausgehend von den Cardanolen.^[52,53]

Phenole können grundsätzlich im großen Maßstab aus Lignin gewonnen werden, doch hat sich dessen Aufschluss *via* Hydrolyse als schwierig erwiesen. Die Cardanole stellen ebenfalls einen Rohstoff mit phenolischer Grundstruktur dar.^[54] In Verbindung mit den großen Produktionsmengen birgt dies ein hohes Potential für die Nutzung des Abfallstoffes in der chemischen Synthese. Eine weitere natürlich vorkommende Substanzklasse, die dieses Strukturmotiv enthält, sind Phenylpropanoide.

Natürlich vorkommende Phenylpropanoide

Phenylpropanoide sind wie Terpene ein häufiger Bestandteil ätherischer Öle. Zu den bekannten Vertretern aus der Gruppe der Phenylpropanoide gehören: Anethol, Apiol, Zimtaldehyd, Dillapiol, Estragol und Eugenol (Abbildung 7).^[55] Sie werden im Kilotonnenmaßstab (ca. 8 000 t/a in Europa und ca. 26 000 t/a in den USA)^[56] beispielsweise aus Gewürznelken, Estragon oder Petersilie gewonnen und sind Bestandteile von Duftstoffen in Kosmetika, Seifen und Shampoos sowie von Kräutern und Gewürzen. Ein prominentes Beispiel für eine großtechnische Verwendung ist die erste industrielle Synthese von Vanillin, die auf einfach zugänglichem Eugenol basierte. Dabei wurde im ersten Verfahrensschritt Eugenol zu Isoeugenol isomerisiert und anschließend oxidiert.^[57]

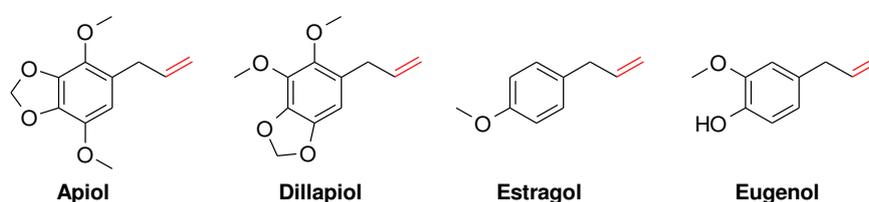


Abbildung 7. Eine Auswahl natürlich vorkommender Phenylpropanoide.^[55]

Bedingt durch die große Variationsbreite natürlich vorkommender Öle ergeben sich chemisch gesehen viele Transformationsmöglichkeiten, die unter anderem an den vorhandenen Doppelbindungen stattfinden können. Die Herausforderung bei der Entwicklung katalytischer Transformationen von Naturstoffen liegt in möglichen Verunreinigungen sowie in der unterschiedlichen Qualität und Zusammensetzung, die je nach Hersteller und Anbauregion variieren können, begründet. Dennoch wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl chemischer Transformationen entworfen, wobei der Erforschung von Tandemreaktionen besondere Beachtung zukam.^[58]

4.1.2 Ressourceneffiziente isomerisierende Funktionalisierungen

4.1.2.1 Prinzip der Tandemreaktion

Bei der Funktionalisierung nachwachsender Rohstoffe, die in Kombination mit einer Doppelbindungsmigration abläuft, handelt es sich um eine Tandemreaktion. Der Begriff Tandemreaktionen beinhaltet die Durchführung zweier oder mehrerer verschiedener chemischer Transformationen in einem Schritt, wobei keine Aufarbeitung bzw. Reinigung von Zwischenprodukten notwendig ist. Die Bezeichnung „Tandem“ wird nicht einheitlich verwendet, stattdessen existieren eine Reihe verschiedener Fachausdrücke, wie „Kaskade“, „Domino“, „Zipper“ (engl.: Reißverschluss), „One-Pot“ (engl.: Eintopf) oder „kooperative Multikatalyse“, die äquivalent genutzt werden.^[59] Grundsätzlich muss bei Eintopf-Reaktionen dieser Art zwischen der kooperativen und der sequentiellen bzw. konsekutiven Katalyse unterschieden werden.^[60]

Bei kooperativ katalysierten Reaktionen werden zwei oder mehrere verschiedene Transformationen parallel zueinander katalysiert. Dafür müssen gleichzeitig zwei oder mehrere unterschiedliche katalytisch aktive Spezies vorliegen, die sich gegenseitig tolerieren. In einer sequentiellen Prozessführung sind unterschiedliche Reaktionen nacheinander geschaltet. Dafür müssen die Reaktionsbedingungen zwischen den Teilreaktionen geändert werden, was beispielsweise durch das Hinzufügen eines neuen Reagenz oder der Änderung der Temperatur erfolgen kann. In diesem Fall wird die katalytische Spezies idealerweise so modifiziert, so dass sie nicht mehr geeignet ist, die vorhergehende Teilreaktion auszuführen.

Tandemreaktionen können die Atom- und Energieeffizienz chemischer Reaktionen steigern und zur Valorisierung nachwachsender Rohstoffe genutzt werden. Damit passen sie perfekt in die Konzeption der „Grünen Chemie“.^[58] Die intensive Untersuchung kooperativer Prozesse in den letzten Jahren demonstriert ihre zunehmende Bedeutung für die modernen Synthesechemie.^[60a,60b,61]

4.1.2.2 Dynamisches Isomerisierungsgleichgewicht

Doppelbindungsmigrationen stellen selbst wichtige Reaktionen in der organischen Chemie dar, die sowohl im Labormaßstab als auch bei Industrieprozessen Anwendung finden.^[62] Die Anzahl möglicher Transformationen und der damit zugänglichen Zielverbindungen eines Moleküls kann dadurch erweitert werden, dass die Doppelbindung mittels Isomerisierung in eine neue Position verschoben wird. Die Triebkraft dieser

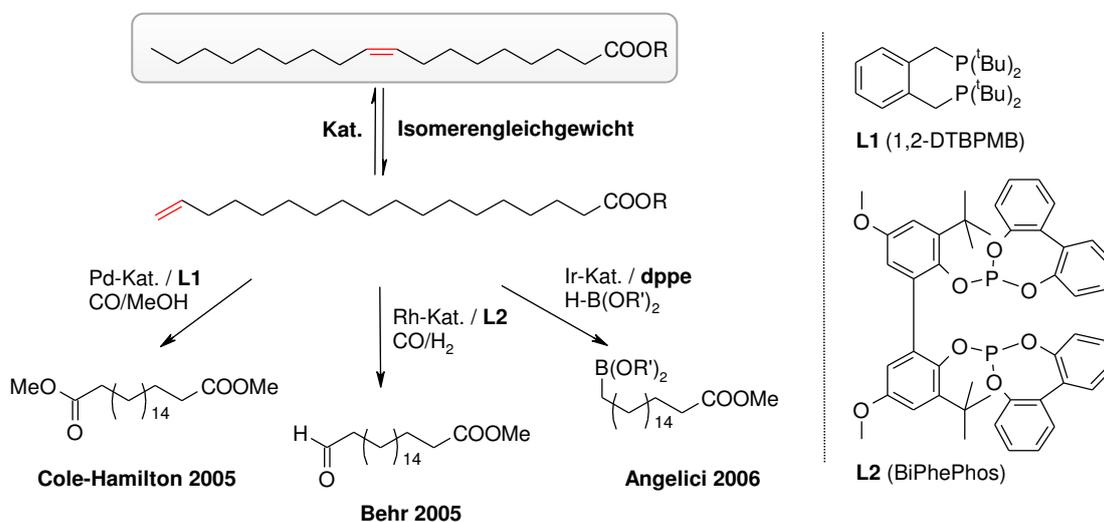
Gleichgewichtsreaktionen liegt in der thermodynamisch günstigeren Lage des Produkts. Dabei ist die Bildung des (*E*)- gegenüber dem (*Z*)-Isomer und die Verschiebung einer terminalen Doppelbindung zu einer internen begünstigt. Der Einfluss der Entropie bevorzugt hingegen die Ausbildung von Isomerengemischen bei langen Kohlenstoffketten.^[63] Wird Methyloleat einer Isomerisierung unterzogen, befindet sich die Doppelbindung mit einer ca. 95%-igen Wahrscheinlichkeit an einer beliebigen internen Position der Kohlenstoffkette.^[64] Das α,β -ungesättigte Produkt bildet sich mit einer etwas höheren relativen Wahrscheinlichkeit von ca. 5%, da es durch Ausbildung des Michael-Systems stabilisiert wird. Dagegen tritt die Doppelbindung mit einer Wahrscheinlichkeit $< 0.1\%$ an der terminalen Position auf. Wird die Doppelbindung an einer der beiden endständigen Positionen abgefangen, kann das Isomer dem Gleichgewicht mittels einer selektiven Folgereaktion entzogen und ein einheitlich funktionalisiertes Produkt gebildet werden. Die Valorisierung von Fettsäuren und Fettsäureestern mittels isomerisierenden Funktionalisierungen ist seit längerer Zeit Gegenstand der Forschung.

4.1.2.3 Isomerisierende Funktionalisierung ungesättigter Fettsäurederivate

Funktionalisierung am terminalen Kettenende

Ein bedeutendes Beispiel der isomerisierenden Funktionalisierung zur Synthese α,ω -funktionalisierter Verbindungen ausgehend von ungesättigten Fettsäuren und deren Derivaten ist die isomerisierende Alkoxylierung. Die Alkoxylierung selbst wurde ursprünglich zur Synthese von Methacrylsäuremethylester aus Ethen von Eastham *et al.* entwickelt.^[65] Das Verfahren zur Herstellung dieser Basischemikalie wurde von Lucite International als industrieller Prozess implementiert und wird durch den Pd(II)-Komplex eines sterisch anspruchsvollen Biphosphin-Liganden (dtpbx, „Lucite Ligand“) in Gegenwart einer Brønsted-Säure vermittelt.^[66] In Kombination mit der Isomerisierung konnten mit dieser Transformation langkettige lineare Diester ausgehend von Fettsäuren bzw. Fettsäureestern synthetisiert werden.^[67] Die Produkte sind interessante Monomere, die zur Synthese von Polyestern eingesetzt werden und stellen einen Zugang zu bio-basierten Polymeren dar.^[67b] Die isomerisierende Methoxycarbonylierung von Methyloleat wurde erstmals von Cole-Hamilton *et al.* demonstriert (Schema 2).^[68] Unter Verwendung von Pd(dba)₂, 1,2-(^tBu₂PCH₂)₂C₆H₄ (1,2-DTBPMP) als Liganden, Methansulfonsäure als Promotor und 30 bar Kohlenstoffmonoxid konnte der α,ω -Diester in $> 95\%$ -iger Selektivität dargestellt werden. Bis dato war die Synthese solcher Diester ausschließlich über Metathese und

enzymatische Verfahren möglich.^[69] Diese Arbeiten wurden unter anderem in der Gruppe von Mecking aufgegriffen und das Katalysatorsystem unter Zuhilfenahme mechanistischer Studien weiterentwickelt.^[64,67a-c]

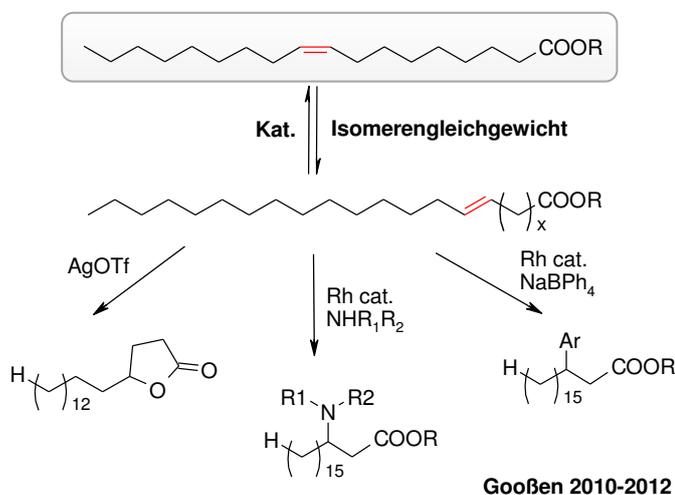


Schema 2. Isomerisierende terminale Funktionalisierung von Methyloleat.

Mit Rh(I) / BiPhePhos (**L2**) in Gegenwart von Synthesegas (20 bar) ist es möglich, einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren in einer isomerisierenden Hydroformylierung zu gesättigten ω -Fettaldehyden umzusetzen.^[70] Die Synthese dieser interessanten Polymervorläufer wurde von Behr *et al.* demonstriert. Da sowohl die Hydrierung als auch die Bildung verzweigter Produkte als Nebenreaktionen auftraten, fiel die Ausbeute des gewünschten C₁₉-Aldehyds mit 26% gering aus. Durch Einsatz von Linoleinsäure als Startmaterial konnte unter Isomerisierung ein konjugiertes Doppelbindungssystem generiert werden, das gleichzeitig den Isomerisierungskatalysator aktivierte. Mit diesem Substrat wurde die Ausbeute von *n*-selektivem Hydroformylierungsprodukt auf 34% gesteigert. Die isomerisierende Hydroborierung, eine weitere wichtige Reaktion auf diesem Gebiet, erlaubt die Synthese von ω -funktionalisierten Fettsäurederivaten und wurde von Angelici *et al.* entwickelt.^[71] Auch bei dieser Transformation wurde die Hydrierung als Konkurrenzreaktion beobachtet, so dass unter Verwendung von [Ir(COE)₂Cl]₂ / dppe als Katalysator 45% des Boratesters und 47% Stearat erhalten werden konnten. Eine Verbesserung dieses Systems zeigte die Gruppe um Zhu.^[72] Unter Verwendung eines heterogenen Nano-Iridiumkatalysators konnte die Ausbeute des linearen Hydroborierungsprodukts auf 78% gesteigert werden.

Funktionalisierung in β - und γ -Position zur Carboxylgruppe

Im Gegensatz zu den beschriebenen Tandemprozessen, bei denen die Funktionalisierungen an der terminalen Doppelbindung erfolgen, wurden auch Methoden aufgezeigt, mit denen das α,β -ungesättigte Isomer einer Additionsreaktion eingeht (Schema 3). In der Arbeitsgruppe Gooßen wurde eine isomerisierende Lactonisierung von 10-Undecensäure und anderer ungesättigter Fettsäuren entwickelt.^[73] Mit AgOTf als Katalysator konnte bei Reaktionstemperaturen von 130 °C das korrespondierende γ -Lacton in 80% Ausbeute synthetisiert werden. Das γ -Lacton der Ölsäure wurde in einem 180 g-Ansatz in einer Ausbeute von 50% dargestellt. Ein weiterer Zugang zu γ -Lactonen wurde von Kanjilal *et al.* aufgezeigt. Mittels Cholinchlorid / ZnCl₂ in einer ionischen Flüssigkeit (IL), die als Lösungsmittel und Isomerisierungskatalysator zugleich fungiert, konnten Öl- und Erucasäure in hohen Ausbeuten in die korrespondierenden Lactone überführt werden.^[74] Nach Beendigung der Reaktion konnte das Katalysatorsystem durch einfache Phasentrennung der IL von der Produktfraktion rezykliert werden. Weiterhin gelang Gooßen die isomerisierende Aza-Michael-Addition unter Einführung von Aminen und Arylsubstituenten in β -Position in Gegenwart von Rh(acac)(cod), BiPhePhos (**L2**) als Liganden und NaBPh₄ bei 100 °C.^[75]



Schema 3. Isomerisierende Funktionalisierung nach Gooßen *et al.*

Den vorgestellten Reaktionen ist gemeinsam, dass das Kohlenstoffgrundgerüst des Startmaterials erhalten bleibt. Definierte Produktverteilungen ausgehend von ungesättigten Fettsäurederivaten sind dagegen mit der Palladium / Ruthenium-katalysierten isomerisierenden Olefinmetathese zugänglich.

4.1.3 Palladium / Ruthenium-katalysierte isomerisierende Olefinmetathese

4.1.3.1 Hintergrund: Nutzungsmöglichkeiten definierter Olefinschnitte

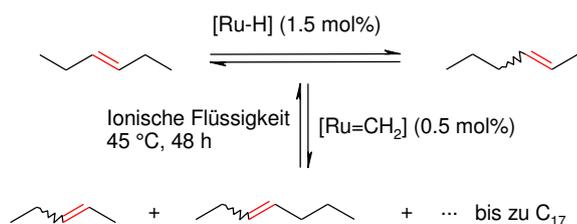
Olefin Gemische sind zentrale Intermediate für mehrere Wertschöpfungsketten, die traditionell petrochemisch aus dem Shell-Higher-Olefin-Process (SHOP) gewonnen werden. Hierbei werden Nickel-katalysiert im 100 000 Tonnen-Maßstab C₄-C₈-Olefinschnitte in Mischungen aus C₁₀-C₁₈-Olefinen überführt.^[76] Durch die Verwendung dieser Olefin Gemische als Ausgangsmaterialien^[77,78] können die Material- und Fertigungseigenschaften der entstehenden Produkte wie Polymere, Weichmacher und Tenside erheblich modifiziert werden.

Beispielsweise weisen Polymere, die auf Olefinschnitten basieren, derartige Viskositäten und Schmelzpunkte auf, dass sie in geschmolzenem Zustand extrudiert oder spritzgegossen werden können. Durch Variation der Kettenlänge ist es außerdem möglich, den Schmelzpunkt des Materials in einem definierten Bereich einzustellen.^[79] Bei Herstellung von Tensiden kann durch die Zusammensetzung des Olefin Gemisches die Viskosität, Bioabbaubarkeit, Löslichkeit, Oberflächenaktivität und die Waschleistung verbessert werden.^[80] Olefinschnitte können auch im Bereich Mobilität für die Produktion von Dieseleratzkraftstoffen genutzt werden, wobei die Zusammensetzung des Gemischs maßgebend für das Siedeverhalten ist.^[81]

Mit der isomerisierenden Olefin-Metathese wurde erstmals eine Methode aufgezeigt, SHOP-Olefine auf Basis ungesättigter, nachwachsender Rohstoffe zugänglich zu machen.^[82] Die Umsetzung von natürlich vorkommenden Fettsäuren und Fettsäureestern in einer isomerisierenden Metathese liefert definierte Verteilungen der jeweiligen Produktfraktion aus Olefinen, Mono- und Diestern. Dieses Multikomponentengemisch könnte mittels Deoxygenierung in die entsprechenden unfunktionalisierten Olefinschnitte umgewandelt werden.^[83] Darüber hinaus kann das Gemisch durch selektive Polymerisation aufgespalten werden, um die Einzelfraktionen getrennt weiter verarbeiten zu können.^[84] Die entstehenden ungesättigten Dicarboxylate können als neue Plattformchemikalien für bio-basierte Polyester oder Polyurethane sowie für Kunststoffe, Beschichtungen oder Klebstoffe dienen.^[85]

4.1.3.3 Anfänge der isomerisierenden Olefinmetathese

Die ersten Berichte zur isomerisierenden Metathese gehen zurück auf die Arbeiten von Porri *et al.* In Gegenwart eines Iridium-Silber-Katalysators wurden nach der Ringöffnungsmetathese (engl: ring-opening metathesis polymerisation, ROMP) Produktverteilungen der unfunktionalisierten Olefine anstelle der erwarteten Polyolefine beobachtet.^[86] Grubbs *et al.* verwendeten dieses Katalysatorsystem, um Methyloleat in ein Gemisch aus Olefinen sowie ungesättigten Mono- und Diestern zu überführen und damit das synthetische Potential dieser Reaktion zu demonstrieren.^[87] In Gegenwart hoher Katalysatorbeladungen (8% Ir, 20% Ag) wurden lediglich 50% Umsatz erreicht. Das Konzept der isomerisierenden Metathese wurde schließlich von Consorti und Dupont weiterentwickelt. Mit einer Ru-Hydridspezies als Isomerisierungskatalysator und einem modifizierten Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation konnte 3-Hexen in einer ionischen Flüssigkeit in langkettige Olefine mit bis zu 18 C-Atomen überführt werden (Schema 4).^[88]



Schema 4. Isomerisierende Metathese von 3-Hexen.^[88]

Auch wenn die prinzipielle Durchführbarkeit einer isomerisierenden Metathese mit diesen Beispielen bereits demonstriert wurde, war die Etablierung dieser Methodik als generelles Werkzeug zur Valorisierung nachwachsender Rohstoffe bis dato nicht denkbar. Um dies zu verwirklichen, mussten sowohl Katalysatoraktivitäten als auch die Toleranz der Systeme gegenüber funktionellen Gruppen wie Ester, Carbonsäuren und Diene verbessert werden.

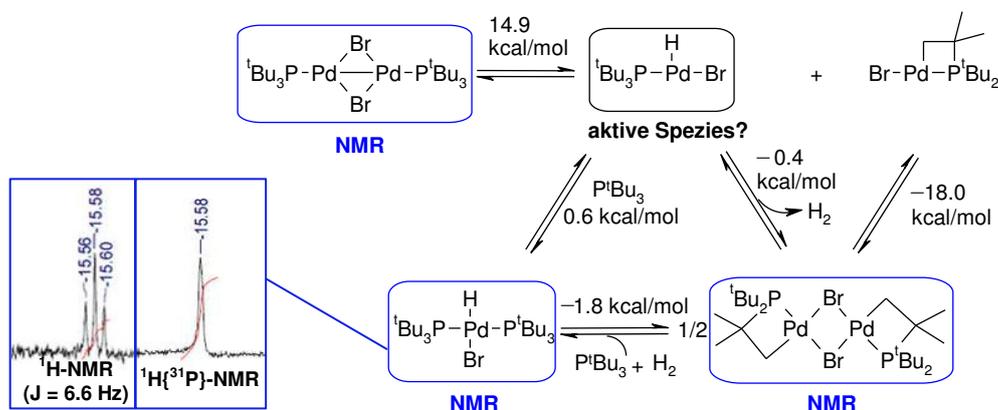
4.1.3.4 Entwicklung des Palladium- / Ruthenium-Katalysatorsystems

Ein effizientes Katalysatorsystems für die isomerisierende Metathese funktionalisierter Olefine wurde im Arbeitskreis Gooßen entwickelt. Dies gelang durch die Kombination eines dimeren Palladium(I)-Komplexes $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]_2$ als Isomerisierungskatalysator und modernsten Ruthenium-Metathesekatalysatoren auf Basis *N*-heterozyklischer Carbene (NHC).

Palladium-katalysierte Isomerisierung

Die Herausforderung bei der Entwicklung dieses kooperativen Prozesses lag in der Identifizierung eines Isomerisierungskatalysators, der unter Metathesebedingungen aktiv ist, die Aktivität des Metathesekatalysators nicht beeinträchtigt und die Substrate toleriert. Dabei trat der dimere Palladium(I)-Komplex $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]_2$ ^[89] in den Fokus der wissenschaftlichen Untersuchungen, dessen katalytische Aktivität zur Doppelbindungs-migration erstmals im Rahmen der Isomerisierung von Enolestern beobachtet wurde.^[90] Der ursprünglich von Mingos *et al.* vorgestellte dimere Komplex^[91] wurde zuvor ausschließlich in Kreuzkupplungsreaktionen verwendet.^[92] Im Gegensatz zu herkömmlichen Isomerisierungskatalysatoren, die zur Aktivierung harsche Reaktionsbedingungen, Säuren oder Säurechloride benötigen,^[93] vermittelt der Pd(I)-Komplex die Doppelbindungsmigration unter milden Reaktionsbedingungen und ohne Zusatz eines Promotors.

Um ein vertieftes mechanistisches Verständnis bezüglich der Aktivierung des Pd(I)-Komplexes zu erhalten, wurde die Isomerisierung NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei war es möglich, den Abbau des dimeren Komplexes zu dem katalytisch inaktiven bimetallicen Palladazyklus zu verfolgen. Dieser entsteht vermutlich über eine oxidative Addition des Palladiums in die C-H-Bindung eines Tri-*tert*-butylphosphin-Liganden unter Ausbildung einer intermediären Pd-Hydridspezies. Diese war selbst nicht detektierbar, konnte jedoch durch Zugabe von Tri-*tert*-butylphosphin abgefangen und damit nachgewiesen werden. Bei der hochreaktiven Hydridspezies mit freier Koordinationsstelle handelt es sich vermutlich um die katalytisch aktive Spezies (Schema 5).^[90]



Schema 5. Mechanistische Untersuchungen zum dimeren Pd(I)-Komplex.^[90]

Ruthenium-katalysierte Olefinmetathese

Im Bereich der Petrochemie ist die Olefinmetathese längst ein gut etablierter Prozess^[94] und birgt ein ebenso großes Potential für die Oleochemie.^[95] Die ersten Anwendungsbeispiele für die Metathese von Oleochemikalien gehen auf das Jahr 1972 zurück, kurze Zeit nachdem der mittlerweile anerkannte Mechanismus der Olefinmetathese von Chauvin postuliert wurde.^[96] Seitdem wurden zahlreiche Prozesse für die Selbstmetathese, die Kreuzmetathese und die Ethenolyse von Fettsäuren und deren Derivaten beschrieben. Hierbei kamen sowohl heterogene Molybdän-, Wolfram- und Rheniumkatalysatoren (z.B. MoO₃, WO₃ oder Re₂O₇ geträgert auf Al₂O₃/SiO₂) als auch homogene Prozesse, die Wolfram- und Ruthenium-katalysiert ablaufen, zum Einsatz.^[97] Bei den in homogener Phase verwendeten Carbenkomplexen handelt es sich beispielsweise um Schrock- sowie Grubbs-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation. Eine gezielte Variation der Coliganden ermöglichte ein genaues Einstellen von Aktivität und Selektivität dieser wohl definierten Einkomponenten-katalysatoren und hat zu einem vertieften Verständnis der Katalyse geführt.

Die von Grubbs und Hoveyda entwickelten Ruthenium-Katalysatoren zeigen im Vergleich zu den oxophilen Schrock'schen Alkylidenmolybdän- und -wolframkomplexen eine höhere Stabilität gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit sowie eine größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.^[98] Während die Phosphin-basierten Grubbs-Komplexe der ersten Generationen eine geringere Aktivität aufweisen, stellen die *N*-heterozyklischen Carbene sehr viel reaktivere Katalysatoren dar (Abbildung 8).^[99]

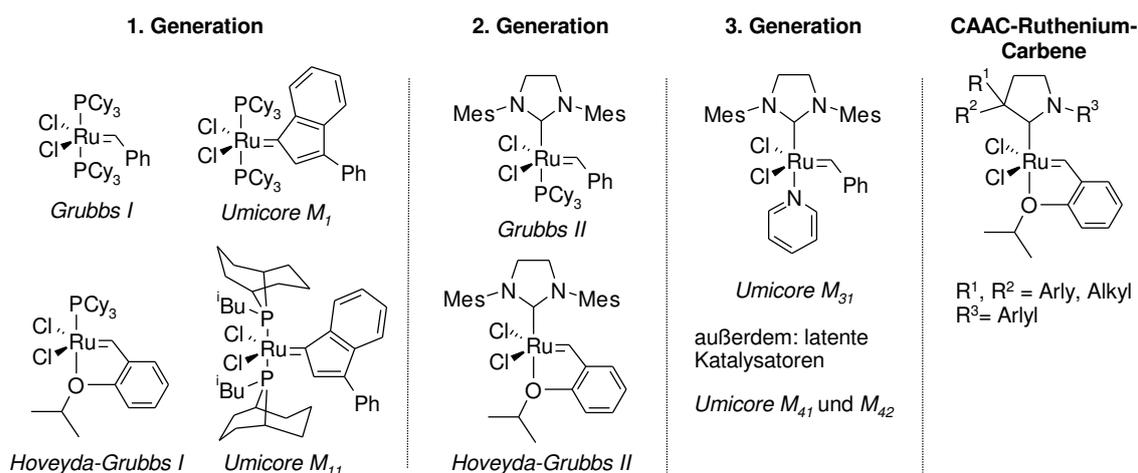


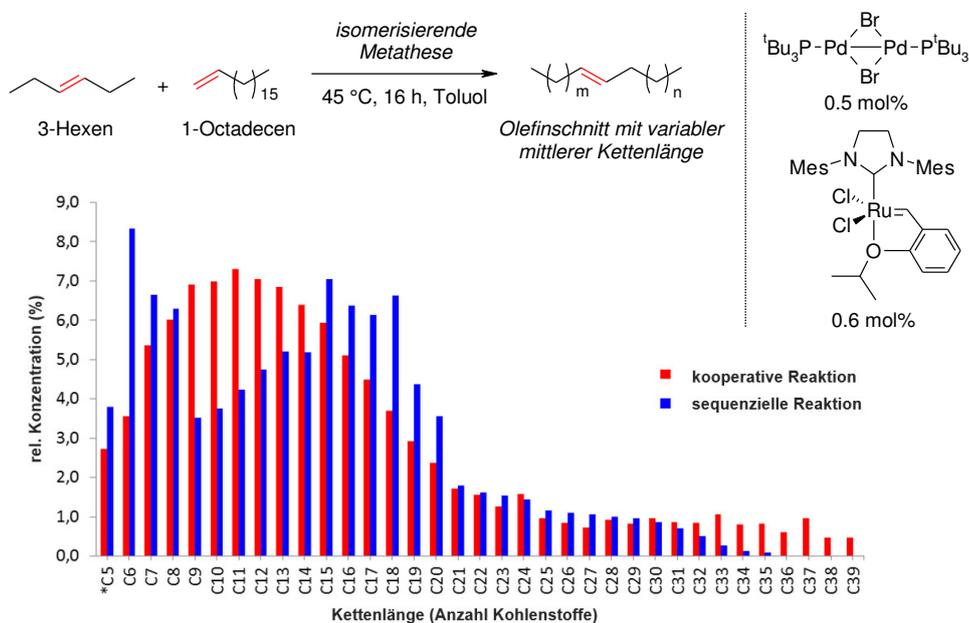
Abbildung 8. „State-of-the-art“-Ruthenium-Carben-Komplexe.^[98,99]

Diese NHC-Komplexe werden als Katalysatoren der zweiten Generation bezeichnet. Nach kontinuierlicher Weiterentwicklung der Ruthenium-basierten Metathesekatalysatoren ist heute eine große Anzahl dieser Komplexe für jeweils spezifische Anwendungen kommerziell erhältlich (beispielsweise bei Umicore und Sigma Aldrich). Erst kürzlich wurde von Grubbs *et al.* eine neue Klasse zyklischer Alkylaminocarbenen (engl: cyclic alkyl amino carbenes, CAAC) vorgestellt, die einzigartige Aktivitäten bei der Ethenolyse aufweisen (TON von 340 000, bei 1 ppm Katalysatorbeladung).^[100]

Im Hinblick auf die Entwicklung eines effizienten Katalysatorsystems für die isomerisierende Metathese fiel die Wahl auf NHC-basierte Ruthenium-Carbenkomplexe, da diese mit dem dimeren Palladium(I)-Komplex kombinierbar sind. Im Gegensatz dazu wurde in Gegenwart von Katalysatoren der 1. Generation eine Inhibierung des Palladiumsystems beobachtet, was auf die Freisetzung von Phosphinliganden zurückzuführen ist.^[90]

4.1.3.5 Kooperative isomerisierende Olefinmetathese

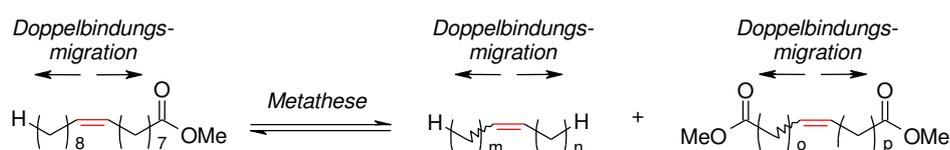
Der Unterschied zwischen einem sequentiellen (Isomerisierung gefolgt von der Metathese) und einem kooperativen Verfahren kann am Beispiel der isomerisierenden Kreuzmetathese von 3-Hexen mit 1-Octadecen verdeutlicht werden (Schema 6).^[82]



Schema 6. Isomerisierende Kreuzmetathese von 3-Hexen und 1-Octadecen.^[82]

In der kooperativen isomerisierenden Metathese werden olefinische Verbindungen kontinuierlich in ein Gleichgewichtsgemisch ihrer Doppelbindungsisomere überführt, die gleichzeitig einer Metathese unterzogen werden können. Dadurch wird eine homogene Verteilung von Olefinen unterschiedlicher Kettenlänge generiert, deren mittlere Kettenlänge dem arithmetischen Mittel aus Kettenlänge und stöchiometrischer Zusammensetzung der Startmaterialien entspricht. Das Maximum der Verteilung liegt entsprechend zwischen den Kettenlängen der eingesetzten Olefine. Dies steht im Kontrast zu einer Verteilung, die sich aus einer sequentiellen Reaktionsführung ergibt. Hierbei wird zuerst ein Isomerengemisch aus den einheitlichen Startmaterialien gebildet, das anschließend in einer Metathese reagiert. Die daraus resultierende Verteilung ist inhomogen und enthält zwei Maxima, die im Bereich der ursprünglichen Kettenlänge der Startmaterialien liegen.

Die Anwendung der isomerisierenden Metathese auf Fettsäuren und deren Methylester liefert maßgeschneiderte, industriell nützliche Multikomponentengemische (Schema 7). Der synthetische Nutzen dieser Transformation wurde anhand mehrerer Beispiele verdeutlicht. So generiert die isomerisierende Metathese aus Ölsäure und anderen Fettsäuren sowie deren Ester Olefine gemeinsam mit ungesättigten Mono- und Dicarboxylaten in Verteilungen mit einstellbarer Breite. Die isomerisierende Kreuzmetathese von Ölsäure und Ethen liefert funktionalisierte Olefinschnitte mit einer Kettenlänge $< C_{18}$, während bei einer analogen Reaktion mit Hex-3-endoicssäure vermehrt ungesättigte Dicarboxylate mit einstellbarer mittleren Kettenlänge gebildet werden.



Schema 7. Isomerisierende Selbstmetathese von Methyloleat.^[82]

Im Gegensatz dazu wurde kürzlich die Isomerisierung von 3-Hexen in Kombination mit einer selektiven Metathese terminaler C-C-Doppelbindungen von Grotjahn und Schrock beschrieben.^[101] Mit der isomerisierenden Metathese wurde eine neuartige Methode geschaffen, die ein hohes Potential birgt, Oleochemikalien und weitere olefinische nachwachsende Rohstoffe in die chemische Wertschöpfungskette einzubauen.

4.2 Aufgabenstellung und Ziele

Die erste Teilaufgabe der vorliegenden Doktorarbeit bestand darin, die Anwendungsbreite der isomerisierenden Olefin-Metathese durch die Einbindung unterschiedlicher Rohstoffe aus nachwachsenden Quellen in die chemische Wertschöpfungskette zu demonstrieren. Die Aufgabe ließ sich in drei Teilbereiche untergliedern:

- I. Die Optimierung des Siedeverhaltens von Rapsöl-basiertem Biodiesel sollte durch eine gezielte Weiterentwicklung der Pd- / Ru-katalysierten isomerisierenden Metathese erreicht werden. Die Siedeverlaufskurve des Multikomponentengemischs bestehend aus Olefinen, Mono- und Diestern sollte mit Hilfe einer GC-gestützten Simulationssoftware ermittelt und der Dieselreferenzkurve angenähert werden. Zur genauen Vorhersage der Produktverteilungen sollte ein numerisches Simulationsprogramm entwickelt werden, das anhand der zuvor erhaltenen Ergebnisse parametrisiert werden kann und damit ein tieferes Verständnis für den Mechanismus der Tandemreaktion ermöglicht.
- II. Das synthetische Potential der isomerisierenden Metathese sollte anhand der Verkürzung olefinischer Seitenketten von aromatischen und aliphatischen Allylverbindungen in Gegenwart von Ethen demonstriert werden. Hierfür sollte eine isomerisierende Ethenolyse zur Umwandlung natürlich vorkommender Allylbenzole in wertvolle, funktionalisierte Styrolerivate entwickelt werden. Ein weiteres Ziel ist die Darstellung schwer zugänglicher aliphatischer Vinylterivate mit quartären C-Atom aus den korrespondierenden Allylverbindungen unter Verwendung des neuen Reaktionskonzepts.
- III. Die isomerisierende Ethenolyse sollte außerdem als Schlüsseltechnologie genutzt werden, um Fein- und Basischemikalien aus langkettigen Alkenylphenolen, den Hauptbestandteilen des natürlichen Cashew-Nussschalenöls, darzustellen. Zunächst galt es, eine selektive Ethenolyse zu entwickeln, die es erlaubt, die gemischten Alkenylphenole in das einheitliche Startmaterial 3-(Non-8-enyl)phenol zu überführen. Dieses diente als Vorläufer zur Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propenylphenol, die mittels einer Reaktionssequenz aus isomerisierender Ethenolyse / optionaler nicht-isomerisierender Ethenolyse bzw. Butenolyse / Hydrierung dargestellt werden

sollten. Weiterhin sollte der Polymervorläufer 3,3'-Hydroxystilben mittels einer ähnlichen Reaktionssequenz bestehend aus isomerisierender Ethenolyse gefolgt von Selbstmetathese der entstandenen Komponenten synthetisiert werden.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Isomerisierende Metathese zur Generierung von Dieseleratzkraftstoffen aus Rapsölmethylester

4.3.1.1 Gesellschaftliche Relevanz von Biokraftstoffen

Die zunehmende Verknappung fossiler Ressourcen in Kombination mit dem gleichzeitig ansteigenden Kraftstoffverbrauch im Bereich Mobilität führt zu einer wachsenden Nachfrage nach erneuerbaren Kraftstoffen. Biodiesel stellt eine vielversprechende Alternative zu petrochemischem Diesel dar und sein Einsatz als Teilkomponente in herkömmlichem Kraftstoff ist gesetzlich reglementiert. Nach der EN 590 Norm werden derzeit 7% biogener Kraftstoff dem Dieselmotorkraftstoff beigemischt. Ursprünglich stellte die EU mit der Biokraftstoffrichtlinie einen Zeitplan zur Deckung des Kraftstoffverbrauchs durch Biokraftstoffe für den Verkehrssektor auf.^[102] Dieser sah den Einsatz von mindestens 10% Biokraftstoff bis 2020 vor. 2009 wurde die Biokraftstoffrichtlinie durch die Erneuerbare-Energien-Richtlinie abgelöst, mit der die Mitgliedstaaten der EU verbindlich den bis zum Jahr 2020 zu erreichenden Anteil von erneuerbaren Energien am Gesamtenergieverbrauch auf 20% festlegten.^[103]

Neben den positiven ökologischen Aspekten, wie der Reduktion von Treibhausgasen und der Verminderung lokaler Umweltbelastungen durch Abgasemissionen, die die Nutzung von Biodiesel mit sich bringt, birgt der vermehrte Einsatz auch Nachteile. Hierbei sind die niedrige Oxidationsstabilität, die hohe Viskosität und der Pourpointⁱ sowie die Freisetzung von Stickoxiden nennenswert.^[104] Während diesen Problemen durch Zugabe von Additiven entgegengewirkt werden kann, gibt es für das vom petrochemischen Diesel stark abweichende Siedeverhalten von Biodiesel derzeit wenig Lösungsansätze, was im Besonderen für moderne Dieselmotoren mit Rußpartikelfiltern problematisch ist.^[105]

Herkömmlicher Dieselmotorkraftstoff besteht aus einem Gemisch linearer und verzweigter Kohlenwasserstoffe und zeigt dadurch eine gleichmäßig ansteigende Siedeverlaufskurve mit einem breiten Siedebereich zwischen 190 und 390 °C.^[106] Im Gegensatz dazu weist die Kurve von Biodiesel, der hauptsächlich aus C₁₈-Fettsäuremethylestern besteht, einen schmalen

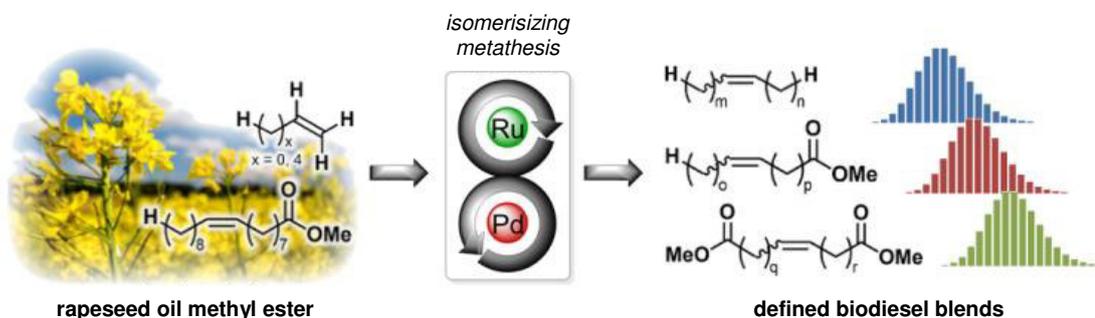
ⁱ Stockpunkt (engl. „Pourpoint“) bezeichnet nach DIN 51597 für ein flüssiges Produkt die Temperatur, bei der es bei Abkühlung gerade noch fließt.

Siedebereich von 330–400 °C auf. Aus diesem Grund kann herkömmlicher Biodiesel nicht in Kombination mit Rußpartikelfilter eingesetzt werden, was im Folgenden ausführlich erörtert wird: Für den Partikelfilterregenerations-Prozess erfolgt nach Eintrag des Kraftstoffgemischs in den Zylinder und Selbstentzündung durch Kompression eine erneute Injektion von Dieselmotorkraftstoff („Late-Injektion“).^[107] Dieser nachträglich injizierte Kraftstoff wird jedoch nicht entzündet, sondern verdampft im heißen Zylinder. Der Dampf wird anschließend mit dem Abgasstrom zum Rußpartikelfilter geleitet, was zu einer stark exothermen Reaktion an der Katalysatoroberfläche des Filters führt. Dadurch werden die Rußpartikel rückstandsfrei verbrannt. Biodiesel kann aufgrund seiner hohen mittleren Siedetemperatur nicht vollständig verdampfen und kondensiert stattdessen an den Zylinderwänden. Daraus resultiert ein Eintrag des Biodiesels ins Motoröl, wodurch sich Polymere bilden, die sich als Ölschlamm ablagern und langfristig zu einem Motorschaden führen können. Gleichzeitig kann der Partikelfilter in diesem Prozess nicht vollständig regeneriert werden. Ein Anteil von biogenen Komponenten im Kraftstoff >7%, der nach dem Dieselmotorkraftstoff-Standard zulässig ist, wird daher von den Fahrzeugherstellern als kritisch angesehen.^[108]

4.3.1.2 Konzept zur Optimierung des Siedeverhaltens von Biodiesel

Eine Anpassung des Siedeverhaltens von Biodiesel an das von fossilem Dieselmotorkraftstoff sollte zu einer besseren Kompatibilität des Biokraftstoffs mit herkömmlichen Dieselmotoren führen. Wie in den Arbeiten von Dominik M. Ohlmann gezeigt wurde, können Fettsäuren und Fettsäureester mittels der isomerisierenden Olefinmetathese in definierte Produktverteilungen aus Olefinen, Mono- und Diestern überführt werden.^[82] Unabhängig von der Beschaffenheit des Startmaterials in Bezug auf Sättigungsgrad und Lage der Doppelbindungen können mit dieser Methode maßgeschneiderte Olefinschnitte dargestellt werden, deren mittlere Kettenlänge ausschließlich von der Länge der ungesättigten Kohlenstoffketten abhängig ist. Durch die Generierung einer Vielzahl von Verbindungen mit einer homogenen Verteilung war anzunehmen, dass die Produktgemische eine kontinuierlich ansteigende Siedeverlaufskurve aufzeigen. Gleichzeitig sollte die mittlere Siedetemperatur mit der mittleren Kettenlänge der Produktverteilung korrelieren, die durch Variation der Stöchiometrie der Startmaterialien in einer isomerisierenden Co-Metathese gesteuert werden kann. Ethen, das aus Bioethanol zugänglich ist, stellt hierbei den idealen Kreuzmetathesepartner dar, um eine Erniedrigung der mittleren Siedetemperatur und die damit einhergehende Annäherung an das Siedeverhalten des herkömmlichen Dieselmotorkraftstoffs zu erreichen.

Die Optimierung des Siedeverhaltens von Rapsölmethylester (RME) wurde mit 1-Hexen als Kreuzmetathesepartner durchgeführt, da dieses im Labormaßstab einfach dosiert werden kann. Nach erfolgreicher Evaluierung der geeigneten Reaktionsparameter war es möglich, die isomerisierende Hexenolyse von RME in Gegenwart von lediglich 0.05 mol% des $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(^t\text{Bu}_3\text{P})]_2$ Isomerisierungskatalysators und des Umicore M_{42} -Metathesekatalysators lösungsmittelfrei durchzuführen. Durch kontinuierliche Erhöhung der Äquivalenten von 1-Hexen von 0 bis 1.5 wurde eine sukzessive Annäherung an die Dieselreferenzkurve erreicht. Für diese Untersuchungen wurde im Vorfeld eine geeignete GC- und Aufarbeitungsmethode entwickelt, die es ermöglichte, die Verteilungen in Histogrammen abzubilden. Aus den erhaltenen Daten konnte mittels der Simulationssoftware Dragon SimDist^[109] der Verlauf der Siedekurven der erhaltenen Produktgemische berechnet werden. Für den Einsatz von Ethen anstelle von 1-Hexen wurde im Vorfeld zur isomerisierenden Metathese eine selektive Ethenolyse des RME durchgeführt, wodurch der Eintrag von 1.0 Äquivalenten in das Reaktionsgemisch garantiert war. Das Gemisch der Ethenolyseprodukte wurde nach Destillation unter den Bedingungen der isomerisierenden Metathese eingesetzt. Das Produktgemisch zeigte ein ähnliches Siedeverhalten wie herkömmlicher Dieseldieselkraftstoff und erfüllt die Spezifikationen der Dieseldieselkraftstoffnorm EN 590 (Schema 8).



Schema 8. Graphischer Abstrakt zu *“Isomerising Metathesis to Convert Rapeseed Oil Methyl Ester into a Full Substitute for Petrodiesel with Equal Boiling Characteristics”*.

Den Großteil der Arbeiten führte ich zusammen mit meinem Kollegen Kai F. Pfister aus. Während der Schwerpunkt meiner Tätigkeit auf der Reaktionsentwicklung der isomerisierenden Metathese von RME lag, war Kai F. Pfister maßgebend an der Entwicklung einer geeigneten Analytik und der Simulation der Siedeverlaufskurven beteiligt. Zusammen mit Mathias Baader entwickelte ich das Simulationsprogramm zur isomerisierenden Metathese von funktionalisierten Olefinen, während die Parametrisierung und der Vergleich der simulierten und der gemessenen Werte zusammen mit Kai F. Pfister erfolgte.

Isomerising Metathesis to Convert Rapeseed Oil Methyl Ester into a full substitute for petrodiesel with equal boiling characteristics

Sabrina Baader,^[a,+] Kai F. Pfister,^[a,+] Mathias Baader,^[a] Patricia E. Podsiadly,^[a] Silvia Berndt,^[b] Lukas J. Gooßen^{*[a]}

Abstract: In the presence of $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]_2$ and a second-generation Grubbs-type metathesis catalyst, a mixture of rapeseed oil methyl ester (RME) and (bio)ethylene is converted into a defined olefin, mono- and diester blend via isomerizing cross-metathesis. Similarly to petrodiesel, this mixture has an evenly rising boiling point curve from 80 to 360 °C and fulfils the strict boiling specifications prescribed by the norm EN 590 for diesel fuel, which are out of reach for traditional biodiesel. The new technology thus promises to overcome a key limitation that has so far precluded the undiluted use of biodiesel in modern diesel engines.

The increasing environmental awareness and upcoming shortage of fossil oil-derived fuels have triggered a growing demand for biofuels derived from plant oils.^[1] Biodiesel is presently generated by transesterification of vegetable oils or animal fats with methanol, which transforms the triacylglycerols to fatty acid methyl esters (FAMES) and glycerol.^[2] Around 80% (107 Mt/a) of the worldwide plant oil production is required to cover food demands, the remaining 20% are converted into biofuels (11 Mt/a) or put to other industrial uses (15 Mt/a).^[3] In the European Union, a FAME content of 7% in diesel fuel is currently imposed by EN 590,^[4] and an increase to 10% is planned by 2020.^[5]

Besides being a renewable and biodegradable material of domestic origin, biodiesel has some beneficial properties over conventional diesel, such as its inherent lubricity, lower sulfur content, and higher flash point.^[6] When added in small quantities, FAMES have mostly advantageous effects on the properties of diesel fuel. However, the use of biodiesel in larger percentages or in pure form is problematic due to its instability towards oxidation, high viscosity and pour point, as well as an increased release of nitrogen oxides (NO_x).^[7] Therefore, dedicated engines able to tackle the more challenging mechanical and chemical properties are mandatory for biodiesel in its present form.^[8]

While solutions have been proposed for some issues associated with FAMES as biofuels, their unfavorable boiling behavior remains a major challenge.^[9] Petrodiesel has an evenly

raising boiling point curve in the range of around 160 to 390 °C (Figure 1).^[10] In contrast, RME, which consists mainly of C_{18} methyl esters,^[11] has a disadvantageously narrow boiling range of roughly 330 to 400 °C. The initial boiling point of biodiesel is much higher than that of petrodiesel, which affects its ignition behavior and precludes late-stage injections as are required by modern diesel engines with particulate filters.^[12]

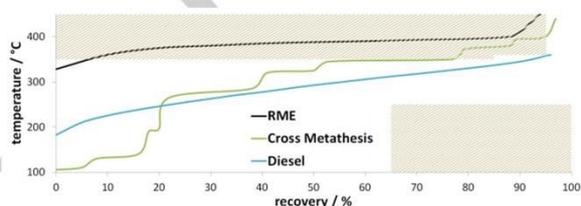


Figure 1. Schematic boiling point curves of commercial diesel as well as pure and cross-metathesized RME. The hashed areas represent the limits specified in EN 590.^[14]

The norm EN 590 for petrodiesel calls for a smoothly rising boiling point curve within the limits depicted in Figure 1 to ensure optimal fuel ignition and combustion. At present, vegetable oils need to be converted into mixtures of saturated hydrocarbons by energy-intensive hydroprocessing to comply with this norm and to allow powering standard diesel engines.^[13] In search for an alternative, Meier *et al.* have subjected RME to cross-metathesis with 1-hexene and obtained a mixture of olefins, mono- and diesters. In contrast to the smooth petrodiesel curve, however, that of the product mixture has discrete steps and is outside specifications (Figure 1).^[14]

We herein demonstrate that the concept of isomerizing olefin metathesis enables a thermoneutral conversion of vegetable oils into olefin blends with petrodiesel-like boiling points, thus obviating energy-intensive hydroprocessing.

Based on pioneering work by Porri, Grubbs, Consorti and Dupont, the concept of isomerizing olefin metathesis has recently made a substantial leap forward.^[15] Schrock *et al.* have presented an olefin isomerization combined with a selective metathesis of the terminal C–C double bonds.^[16] Our approach, by contrast, uses isomerizing metathesis catalysts that are non-selective for specific double-bond positions. It involves a uniquely efficient isomerization catalyst $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]_2$ ^[17] that constantly converts olefinic substrates into an equilibrium mixture of double-bond isomers. All of these continuously undergo olefin metathesis at an NHC-ruthenium catalyst.^[18] By this repetitive, cooperative action, the bimetallic system converts single olefins or olefin mixtures into defined blends with tunable mean chain lengths. This concept has been utilized in the

[a] S. Baader,^[+] K. F. Pfister,^[+] M. Baader, P. E. Podsiadly, Prof. Dr. L. J. Gooßen
Department of Chemistry
Technical University of Kaiserslautern
D-67663 Kaiserslautern, Germany
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

[+] These authors contributed equally to this work.
S. Berndt

[b] Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik
Albert-Einstein-Straße 2, D-18059 Rostock

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

synthesis of SHOP-type olefin blends from oleic acid,^[19] of vinyl arenes from allyl arenes,^[20] and of tsetse fly attractants from cashew nutshell oil.^[21]

When applied to RME, isomerizing self-metathesis would convert this mixture of 65% methyl oleate [18:1], 22% methyl linoleate [18:2], 8% methyl linolenate [18:3], 4% methyl stearate [16:0], and 1% methyl palmitate [18:0]^[11] into a distribution of many different olefins, mono-, and diesters with mean chain lengths of 18 carbon atoms. The product mixture should have a smoothly rising boiling point curve with a progression defined by the rates of the isomerization and metathesis steps. The mean chain length of the olefin blend and, thus, its boiling temperature, should be become lower by incorporating a short-chain olefin, ideally (bio)ethylene.^[22]

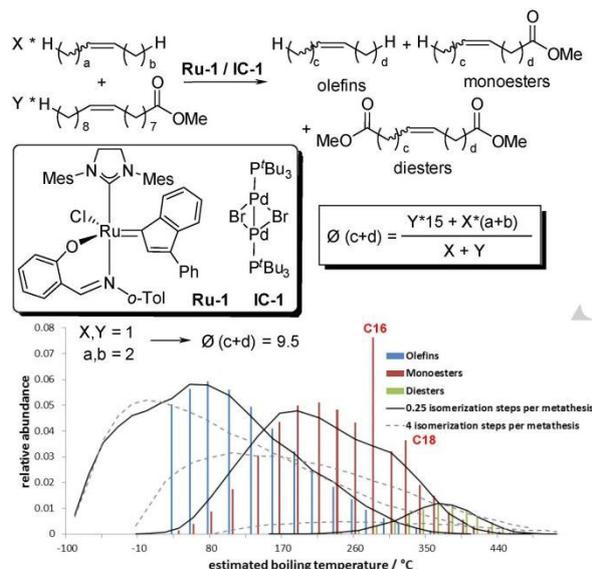


Figure 2. Boiling point histogram of the product blends after isomerizing hexenolysis of RME. Conditions: 10.0 mmol 1-hexene/RME (1:1), 0.05 mol% IC-1 and Ru-1, neat, 50 °C, 20 h. After 20 h, the mixture was hydrogenated converting all double bond isomers of a given olefinic product into the same saturated compound, thus simplifying GC analysis. The peaks were assigned by GC-MS and corrected for their mass to generate the histogram. This is overlaid with simulated curves for 1,000 molecules of both 1-hexene and RME per catalyst (\pm 0.05 mol% catalyst loading) after 30,000 metathesis steps along with the indicated number of double-bond migration steps.^[23]

In order to probe the viability of this concept, we investigated the isomerizing cross-metathesis of equivalent amounts of 1-hexene and RME obtained by transesterification of food-grade rapeseed oil with methanol. 1-Hexene was chosen because it is easier to dose than gaseous ethylene. After extensive optimization, this reaction proceeded without added solvent at 50 °C in the presence of only 0.05 mol% [Pd(μ -Br)(t Bu₃P)]₂ (IC-1) and 0.05 mol% Umicore M42, an NHC-indylidene ruthenium complex (Ru-1). The resulting distribution of olefins, mono- and diesters is depicted in Figure 2.

Close to equilibrium, the product distribution is determined by the relative abundance of C–C double bonds, functionalized,

and unfunctionalized chain termini. Thus, for the hexenolysis of pure C18 monounsaturated fatty esters, olefins, mono- and diesters should be present in a $(\frac{3}{4} * \frac{3}{4}) : (\frac{3}{4} * \frac{1}{4} * 2) : (\frac{1}{4} * \frac{1}{4}) = 9:6:1$ ratio with average chain lengths of 11.5, 12.5, and 13.5, respectively.^[24] The experimentally observed distribution of <12.9 carbons for the olefins (excluding volatiles not detectable by GC analysis), 14.4 for the monoesters and 17.5 for the diesters^[25] deviates from the equilibrium values in that the olefins and esters have a shorter, the diesters a longer average chain length. This indicates that the isomerization is slower than the metathesis. Indeed, when simulating an isomerizing metathesis for hexene and methyl oleate (1000 molecules each) with a varying number of steps, we found that the observed product distribution best fits that predicted for an average of 15 metathesis and 3.75 isomerization steps per olefin molecule. This translates to turnover numbers of 30,000 for Ru-1 and 7,500 for IC-1, which are excellent values for solvent-free reactions. The predicted average chain lengths of 10.3, 13.8 and 17.3 for olefins, mono and diesters depart only slightly from the experimentally observed values. The remaining deviation had to be expected for several reasons: RME contains saturated methyl palmitate (1%) and stearate (4%), which cannot undergo isomerizing metathesis. This explains the protruding signals of C16 and C18 esters and increases the proportion and mean chain length of the monoester fraction. The different stability and reaction rates of certain olefinic compounds, e.g. terminal or conjugated systems, are not accounted for in the calculations, and the partial evaporation of short-chain olefins from the mixture leads to larger mean chain lengths for all fractions.

The simulations for higher isomerization rates show that although the mean chain length of the diester fraction is shifted towards lower values, a broadening of the mono- and diester fractions results in an overall increase of the fraction boiling at undesirably high temperatures >380 °C. Thus, the low loading of IC-1 was maintained in subsequent experiments.

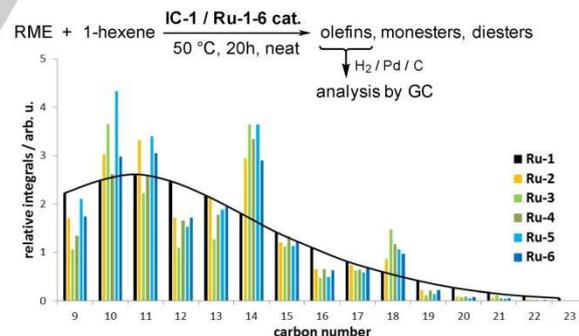


Figure 3. Olefin blends obtained by isomerizing hexenolysis of different Ru-catalysts. Conditions: 10.0 mmol 1-hexene/RME (1:1), 0.05 mol% IC-1 and Ru-cat., neat, 50 °C, 20 h. The samples were hydrogenated for GC analysis to simplify the chromatograms. Signals were corrected for molecular weight.

Comparative studies revealed that with state-of-the-art isomerization catalysts other than IC-1, including the Chaudret,^[26] Cole-Hamilton,^[27] Behr,^[28] Grotjahn / Schrock,^{[16], [29]} and Skrydstrup^[30] systems, the reaction does not proceed

satisfactorily under comparable reaction conditions.^[31] Alternative olefin metathesis catalysts were also evaluated, including second-generation indenylidene-ruthenium complexes^[32] Umicore-M41 (**Ru-2**), Umicore-M31 (**Ru-3**) and Hoveyda-type catalysts^[33] Umicore-M51 (**Ru-4**), Umicore-M72 SIMes (**Ru-5**) and Umicore-M74 SIMes (**Ru-6**). The results obtained are visualized in the superimposed histograms of the olefin fractions in Figure 3.^[34] The non-isomerized metathesis products decene, tetradecene and octadecene are overrepresented for all catalyst systems except for the **IC-1 / Ru-1** combination (black bars with superimposed black trend line). This indicates that all other metathesis catalysts adversely affect the isomerization activity of **IC-1**.

Using the optimal **Ru-1 / IC-1** catalyst system, several olefin blends were synthesized starting from different 1-hexene / RME ratios. The resulting gas chromatograms are superimposed in Figure 4, and the mean chain lengths for each product fraction are summarized in Table 1.

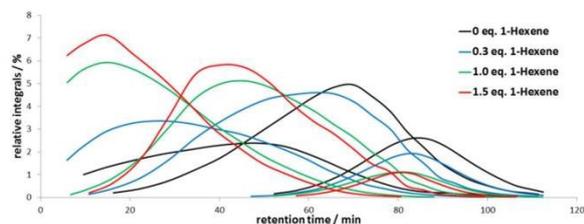


Figure 4. Olefin, mono- and diester product blends following isomerizing metathesis of RME with 1-hexene. *Conditions:* 10.0 mmol 1-hexene/RME (amounts given), 0.05 mol% **IC-1** and **Ru-1**, neat, 50 °C, 20 h. The samples were hydrogenated for GC analysis to merge double-bond isomers. Integrated GC signals corrected for molecular weight were connected at their tips to form the curves.

Table 1. Product distributions obtained from isomerizing hexenolyses.

[1-hexene] / [RME]	Mean chain lengths $\eta_{\text{equilibrium}} / \eta_{\text{simulated}}^a / \eta_{\text{found}}$		
	Olefins	Monoesters	Diesters
0.0	17.0 / 18.0 / <16.8 ^b	18.0 / 18.0 / 17.5	19.0 / 18.0 / 18.8
0.3	14.5 / 13.8 / <14.8 ^b	15.5 / 15.7 / 16.1	16.5 / 17.7 / 18.3
1.0	11.5 / 10.3 / <12.9 ^b	12.5 / 13.8 / 14.4	13.5 / 17.3 / 17.5
1.5	10.4 / 9.2 / <12.4 ^b	11.4 / 13.1 / 14.0	12.4 / 17.1 / 17.6

a) Simulated values for 2,000 olefin molecules per catalyst after 30,000 metathesis with 7,500 isomerization steps. b) Excluding volatile olefins < C8.

As expected, the olefin / monoester / diester ratio continuously increases with increasing amounts of 1-hexene, while the mean chain lengths decrease. Both factors should translate into the desired reduction of the mean boiling temperature of the product mixture. Especially at higher hexane concentrations, the experimentally observed mean chain lengths correlate better with those predicted by simulations at low isomerization rates than with the theoretical values after full equilibration.

Boiling point curves were simulated from the gas chromatograms of RME, commercial diesel^[35] and all olefin blends using the simulation software SimDist©.^[36] They all displayed the desired evenly rising shape (Figure 5). With increasing 1-hexene / RME ratio, the boiling points gradually shift towards lower temperatures and the slope becomes more even. At low 1-hexene / RME ratios, the predicted boiling points were clearly too high at >80% recovery. However, the simulated boiling point curve for the reaction of a 1:1 mixture of 1-hexene / RME approximated that of the diesel reference even at higher recoveries.

The successful model reactions were followed up with isomerizing cross-metatheses with ethylene, which is widely available from bioethanol or shale gas.^[22,37] We ensured a reproducible ethylene / RME stoichiometry of close to 1:1 by non-isomerizing ethenolysis of RME.^[38,39] This product mixture was subjected to isomerizing metathesis, resulting in the formation of a 6:5:1 mixture of olefins, monoesters and diesters with further reduced average chain lengths of 12.3, 13.2 and 15.7, respectively (c.f. Table 1, entry 3). The simulated boiling point curve shifted even further towards the desired lower temperatures (Figure 5). The product distribution is best matched with a simulation with 30,000 metathesis and 15,000 isomerization steps.

Encouraged by these results, we performed the isomerizing metathesis of RME with 1-hexene and ethylene, respectively, on 100 g scales. The catalyst was removed by washing the product mixtures with aqueous H₂O₂.^[14] Distillation analyses in an EN ISO 3405^[40] apparatus furnished experimental boiling point curves that met the expectations raised by the simulation results. Both product blends passed the ASTM D 6751^[41] specification for biodiesel, since 90% distilled below 360 °C. They also passed specifications for petrodiesel fuels detailed in EN 590,^[4] namely a recovery of <65% at 250 °C and of >85% at 350 °C. The 1-hexene / RME product showed a recovery of only 93% at 360 °C, which narrowly misses the specified value of 95%. Towards the end of the distillation, it partially decomposed with smoke formation. This is a common problem for biodiesel, caused by oxidation of sensitive polyunsaturated fatty acid derivatives, and is usually addressed by partial hydrogenation of the product fractions.^[42]

In contrast, the boiling point curve of the RME / ethylene product had a lower mean boiling temperature resulting in the desired recovery of 95% at a maximum of 360 °C, thus meeting the boiling specifications. In addition, no decomposition was visible during distillation. Further analysis using standard methods for fuel testing revealed that the material has a sulfur content of <5 mg/kg, a viscosity of 2.12 mm²/s and a lubricity of 232 μm , all values well within the specifications in EN 590. Moreover, the acid value of 0.360 mg KOH/g is below the threshold for pure biodiesel. Solely the oxidation stability analysis does not yet meet EN 590, but this may certainly be adjusted using standard anti-oxidant additives. The cloud and pour points, which are not explicitly specified, are significantly below 0 °C and thus in a good range for unmodified fuel.⁴³

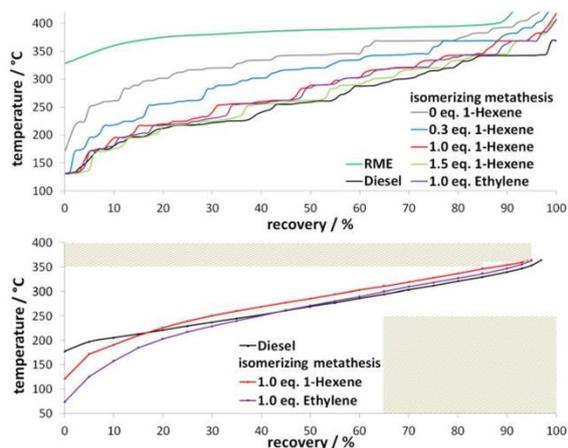


Figure 5. Simulated (top) and experimentally obtained EN ISO 3405 (bottom) boiling point curves of RME product blends. The hashed areas represent the limits specified in EN 590.^[14]

In conclusion, isomerizing olefin metathesis with (bio)ethylene allows converting RME into olefin mixtures that match the boiling behavior of diesel fuel as specified in EN 590. This technology may turn out to be a decisive breakthrough towards increasing the content of renewables in diesel fuel – ideally up to 100%.

Acknowledgements

We thank NanoKat, the Collaborative Research Centre SFB/TRR 88 “3MET”, Carl Zeiss (RCR) and the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to S.B.) for financial support, Umicore AG for the donation of chemicals and J. Bartel and A. Bernhardt for technical assistance.

Keywords: plant oils • biodiesel • isomerization • metathesis • tandem process

¹ R. Luque, J. C. Lovett, B. Datta, J. Clancy, J. M. Campelo, A. A. Romero, *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3*, 1706–1721.

² (a) M. Mittelbach, C. Remschmidt, *Biodiesel: The Comprehensive Handbook*, Martin Mittelbach, Graz, **2004**; (b) G. Knothe, J. V. Gerpen, Eds., *The Biodiesel Handbook, Second Edition*, AOCS Publishing, Urbana, Ill, **2010**.

³ (a) P. Gallezot, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1538–1558; (b) U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854–3871.

⁴ EN 590, *Automotive fuels – Diesel – Requirements and test methods*, CEN, Brussels, **2013**.

⁵ European Union, *Off. J.* **2009**, *140*, 16–62.

⁶ G. Knothe, *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 759;

⁷ (a) G. Knothe, C. A. Sharp, T. W. Ryan, *Energy Fuels* **2006**, *20*, 403–408; (b) M. Lapuerta, O. Armas, J. Rodriguezfernandez, *Prog. Energy Combust. Sci.* **2008**, *34*, 198–223.

⁸ (a) M. Mofijur, H. H. Masjuki, M. A. Kalam, A. E. Atabani, M. Shahabuddin, S. M. Palash, M. A. Hazrat, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2013**, *28*, 441–455.

⁹ (a) V. G. Semenov, *Chem. Technol. Fuels Oils* **2003**, *39*, 192–196; (b) B. L. Smith, L. S. Ott, T. J. Bruno, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 7682–7689; (c) C. Bachler, S. Schober, M. Mittelbach, *Energy Fuels* **2009**, *24*, 2086–2090.

¹⁰ (a) M. Shahabuddin, A. M. Liaquat, H. H. Masjuki, M. A. Kalam, M. Mofijur, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2013**, *21*, 623–632; (b) P. Chen, U. Ibrahim, J. Wang, *Fuel* **2014**, *130*, 286–295.

¹¹ F. Ma, M. A. Hanna, *Bioresour. Technol.* **1999**, *70*, 1–15.

¹² P. Chen, U. Ibrahim, J. Wang, *Fuel* **2014**, *130*, 286–295.

¹³ R. Sotelo-Boyas, F. Trejo-Zarraga, F. de Jesus Hernandez-Loyo, *Hydrogenation*, InTech, Rijeka, **2012**.

¹⁴ R. E. Montenegro, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2012**, *114*, 55–62.

¹⁵ (a) L. Porri, P. Diversi, A. Lucherini, R. Rossi, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 3121–3125; (b) M. B. France, J. Feldman, R. H. Grubbs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1307–1308; (c) C. S. Consorti, G. L. P. Aydos, J. Dupont, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9058–9060.

¹⁶ G. E. Dobreiner, G. Erdogan, C. R. Larsen, D. B. Grotjahn, R. R. Schrock, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3069–3076.

¹⁷ (a) V. Durà-Vilà, D. M. P. Mingos, R. Vilar, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 198–205; (b) P. Mamone, M. F. Grünberg, A. Fromm, B. A. Khan, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3716–3719.

¹⁸ R. Drozdak, **2013**, EP2280017 B1

¹⁹ D. M. Ohlmann, N. Tschauder, J.-P. Stockis, K. Gooßen, M. Dierker, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13716–13729.

²⁰ S. Baader, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 9807–9810.

²¹ S. Baader, P. E. Podsiadly, D. J. Cole-Hamilton, L. J. Goossen, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4885–4890.

²² R. Höfer, *Sustainable Solutions for Modern Economies*, Royal Society Of Chemistry, **2009**, S. 272.

²³ A. B. Littlewood, *Gas Chromatography: Principles, Techniques, and Applications, Second Edition*, Academic Press, **1970**.

²⁴ The relative abundance and the mean chain lengths of the product classes can be predicted from the 3:1 ratio of the ester and methyl termini and the ratio of carbon atoms per double bond.

²⁵ For details of the simulation program and its parametrization, see the supporting information.

²⁶ F. Bouachir, B. Chaudret, F. Dahan, F. Agbossou, I. Tkatchenko, *Organometallics* **1991**, *10*, 455–462.

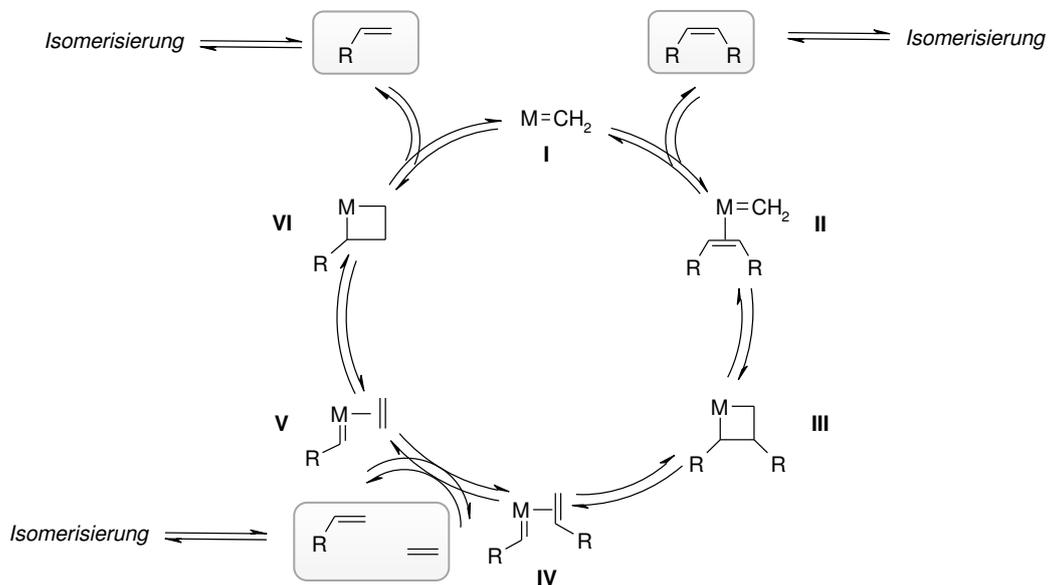
²⁷ (a) A. J. Rucklidge, G. E. Morris, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2005**, 1176–1178; (b) C. J. Rodriguez, D. F. Foster, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2004**, 1720–1721; (c) D. Quinzler, S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4306–4308.

- ²⁸ (a) A. Behr, D. Obst, A. Westfechtel, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2005**, *107*, 213–219; (b) D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, M. Dierker, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9508–9519.
- ²⁹ D. B. Grotjahn, C. R. Larsen, J. L. Gustafson, R. Nair, A. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592–9593;
- ³⁰ D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998–8009
- ³¹ See the supporting information Figures S2-S7 for details.
- ³² (a) F. W. C. Verpoort, C. B. De, **2003**, WO2003062253 A1; (b) S. Monsaert, R. Drozdak, V. Dragutan, I. Dragutan, F. Verpoort, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 432–440.
- ³³ (a) D. Arlt, M. Bieniek, R. Karch, **2008**, WO/2008/034552; (b) D. Arlt, M. Bieniek, R. Karch, **2008**, WO2008034552 A1.
- ³⁴ See the supporting information.
- ³⁵ Commercial sulfur-free diesel fuel containing up to 7% biodiesel.
- ³⁶ Envantage Inc. SimDist, can be found under <http://www.envantage.com/analytical-software/envantage-analytical-software/dragon-software/dragon-simdist/>.
- ³⁷ Y. Khojasteh Salkuyeh, T. A. Adams, *Energy Conversion and Management* **2015**, *92*, 406–420.
- ³⁸ (a) C. Thurier, C. Fischmeister, C. Bruneau, H. Olivier-Bourbigou, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 118–122; (b) K. A. Burdett, L. D. Harris, P. Margl, B. R. Maughon, T. Mokhtar-Zadeh, P. C. Saucier, E. P. Wasserman, *Organometallics* **2004**, *23*, 2027–2047.
- ³⁹ 1-decene, methyl decenoate, methyl oleate and dimethyl octadec-9-enedionate were obtained in a 82.7 : 10.0 : 5.00 ratio along with the expected minor components.
- ⁴⁰ EN ISO 3405, *Petroleum products – Determination of distillation characteristics at atmospheric pressure*, CEN, Brussels, **2011**.
- ⁴¹ ASTM D6751, *Standard Specification for Biodiesel Fuel Blend Stock (B100) for Middle Distillate Fuels*, ASTM, Pennsylvania, **2008**.
- ⁴² E. N. Frankel, *Lipid Oxidation*, Elsevier, **2014**.
- ⁴³ G. Knothe, *Fuel Process. Technol.* **2007**, *88*, 669–677.

4.3.1.3 Mechanistische Betrachtung der isomerisierenden Metathese

Die vorgestellte isomerisierende Olefinmetathese basiert auf zwei miteinander kooperierenden Katalysatoren, deren Katalysezyklen die Substrate kontinuierlich durchlaufen und die getrennt voneinander betrachtet werden können. Da es sich bei beiden Reaktionstypen um Gleichgewichtsreaktionen handelt, sind die Positionen, an denen die Zyklen ineinander laufen, fließend, was die Grundlage zur Generierung der Olefingemische bildet.

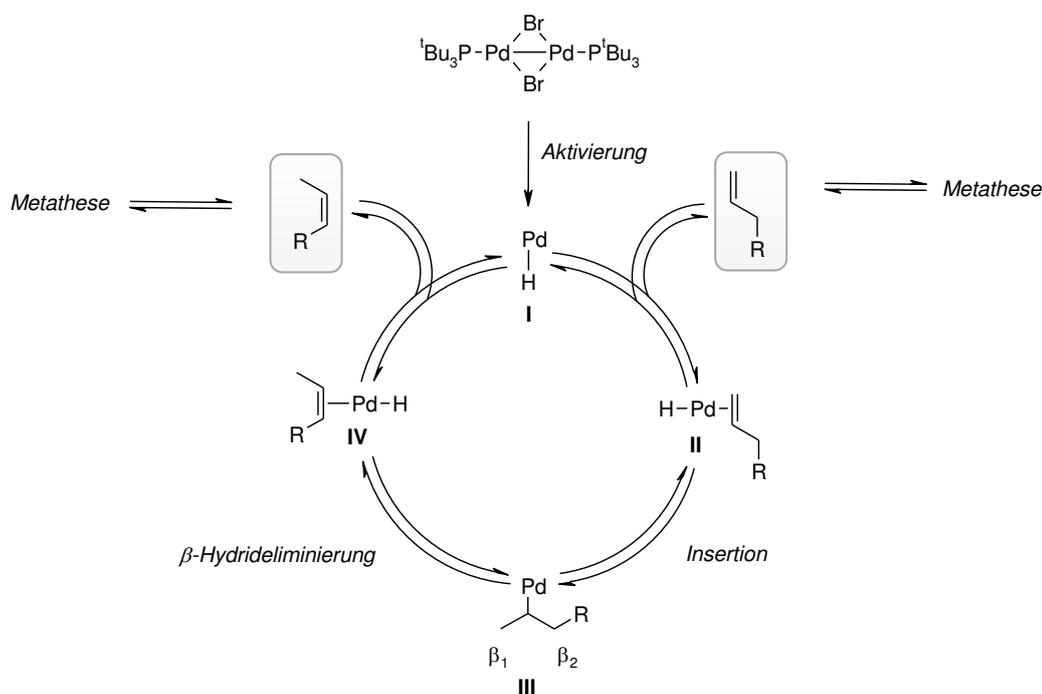
Der allgemein akzeptierte Mechanismus der Olefinmetathese basiert auf den Untersuchungen von Hérisson und Chauvin aus dem Jahr 1971 (Schema 9).^[96] An die katalytisch aktive Carbenspezies **I** koordiniert zunächst das Olefin und es entsteht der π -Komplex **II**. Bei dem nächsten Reaktionsschritt handelt es sich um eine [2+2]-Cycloaddition, wobei sich ein Metallacyclobutan **III**^[96a] bildet. Es folgt ein zweifacher Bindungsbruch des Vierrings zum η^2 -Olefinkomplex **IV**. Der Austausch des Alkenliganden durch den Metathesepartner, hier Ethen, führt zum Intermediat **V**, das dann erneut ein Metallacyclobutan **VI** ausbildet. Der finale Schritt des Zyklus liefert das Metatheseprodukt und der katalytisch aktive Metall-Carbenkomplex **I** wird regeneriert.



Schema 9. Mechanismus der Alkenmetathese nach Chauvin am Beispiel der Ethenolyse.^[96]

Alle Teilreaktionen des Zyklus sind reversibel und die gezielte Verschiebung des Gleichgewichts mit hoher Selektivität für bestimmte Produkte stellt bei diesen nahezu thermoneutralen Reaktionen eine Herausforderung dar, ähnlich wie bei der Isomerisierung.

Gemäß dem postulierten Mechanismus für Metallhydride koordiniert das Olefin an die Pd-Hydridspezies und bildet zunächst einen π -Komplex **II** (Schema 10). Dieser wandelt sich in einer Gleichgewichtsreaktion in den entsprechenden σ -Komplex **III** um, der über eine β_1 -Hydrideliminierung zum Ausgangsolefin zurückreagieren kann. Die β_2 -Hydrideliminierung führt hingegen zur Bildung des terminalen Olefins. Aus dem gebildeten Olefinkomplex **IV** wird schließlich das isomerisierte Produkt freigesetzt.^[110]



Schema 10. Postulierter Mechanismus der Palladium-katalysierten Doppelbindungs-migration.^[35]

Das direkte Zusammenwirken dieser Teilreaktionen in dem Tandemprozess der isomerisierenden Olefinmetathese unter Betrachtung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten und deren Einfluss auf die Produktverteilung kann mittels numerischer Simulation nachempfunden und verstanden werden.

4.3.1.4 Numerische Simulationen der Tandemreaktion

Um ein tiefgehendes Verständnis der Mechanismen der isomerisierenden Metathese von funktionalisierten Olefinen zu erhalten, wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Spezies im Reaktionsgemisch berechnen kann. Die Parametrisierung des Simulationsmodells wurde so gewählt, dass die Simulationsergebnisse unter Berücksichtigung der Mess- und Modellungenauigkeiten, den Messergebnissen gut entsprechen. Auf diese Weise konnten auch die bislang unbekanntenen relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Isomerisierung und der Metathese bestimmt werden.

Im Vorfeld zu diesen Arbeiten wurde im Rahmen eines Kooperationsprojekts von Goßen und Stockis ein numerisches Simulationsmodell der isomerisierenden Metathese von unfunktionalisierten Olefinen entworfen.^[82] Dieser Vorläufer unseres Modells basierte auf folgenden Annahmen:

- (1) Alle Reaktionsprodukte verbleiben in der Reaktionslösung;
- (2) Alle Doppelbindungsisomere haben die gleiche Stabilität, was bedeutet, dass sich die Doppelbindung an jeder Position der Kohlenstoffkette mit der gleichen Wahrscheinlichkeit aufhält;
- (3) Die Isomerisierung verläuft mit einer erheblich höheren Reaktionsgeschwindigkeit als die Metathese, sodass die Doppelbindungsposition unabhängig von der Vorgeschichte an jeder möglichen Position mit der gleichen Wahrscheinlichkeit anzutreffen ist. Dies bedeutet, dass die Kausalität zwischen Metathese und Isomerisierung bezüglich der Doppelbindungsposition vernachlässigt wird.

Weiterhin wurde das Programm so parametrisiert, dass die Metathese mit gleicher Reaktionsrate für jedes Doppelbindungsisomer erfolgt. Um das Fortschreiten der chemischen Reaktion zu simulieren, wurde ein Markov-Prozessⁱⁱ als Basis des Programms gewählt. Die Situation zu Beginn der Reaktion wird durch einen Vektor beschrieben, dessen Elemente die Kettenlängen der einzelnen Moleküle beinhalten. Dieser Vektor wird mit der Kettenlänge der

ⁱⁱ Die „Markov-Eigenschaft“ eines stochastischen Prozesses beschreibt, dass die Wahrscheinlichkeit des Übergangs von einem Zustand in den nächstfolgenden von der weiteren „Vorgeschichte“ nicht abhängt.

einzelnen Olefinmoleküle zum Zeitpunkt des Reaktionsbeginns initialisiert. Bei Simulationsbeginn wird ein Olefinmolekül zufällig ausgewählt und an einer beliebigen Position gespalten. Ein Teil des abgespalteten Moleküls verbleibt zunächst an der Katalysatorspezies. In jedem nachfolgenden Schritt wird dieser Rest mit einem Teil eines anderen, mit gleicher Wahrscheinlichkeit ausgewählten Olefins, vereinigt, während der andere Teil des Olefins an dem Katalysator haftet. Der Vektor der Olefinmoleküle wird dann aktualisiert und der Prozess solange wiederholt bis die gewünschte Anzahl von Iterationen erreicht ist.

Um eine isomerisierende Metathese von Methyloleat zu simulieren, musste dieses Modell weiterentwickelt werden. Im Fall der isomerisierenden Metathese eines einfachen Olefins (Molekül AA) wurde ausschließlich ein Vektor benötigt, der die Information über die Kettenlänge beinhaltet. Da Methyloleat (Molekül AB) eine endständige Estergruppe trägt, musste der Vektor in eine Matrix überführt werden, sodass durch Rekombination der unterschiedlichen Endgruppen des Startmaterials nun die drei Produktfraktionen Olefine (AA), Mono- (AB) und Diester (BB) generiert werden können. Die Matrix enthält somit nicht nur die Informationen über die Kettenlänge, sondern auch über die jeweiligen Endgruppen (AA, AB oder BB) des Moleküls. Die Parameter und die Anzahl der Moleküle AA, AB oder BB werden durch eine entsprechende Initialisierung der Matrix vorgegeben. Auf diese Weise kann auch eine isomerisierende Co-Metathese (AA reagiert mit AB) simuliert werden. Weiterhin wurde die Isomerisierung als zusätzlicher Freiheitsgrad modelliert und die Position der Doppelbindung in die Molekülmatrix aufgenommen. Die Anzahl der Isomerisierungsschritte pro Metatheseschritt ist nun variabel. Durch diesen zusätzlichen Freiheits- und höheren Detaillierungsgrad des Simulationsmodells konnte, wie im Experiment demonstriert, die Abhängigkeit der Breite der Produktklassen-Verteilung vom Verhältnis der Isomerisierungs- zur Metathesegeschwindigkeit simuliert werden. Als Basis für die Simulation der isomerisierenden Metathese wurden 2000 Moleküle gewählt, da dies der real eingesetzten Katalysatorbeladung von 0.05 mol% (1/2000) entspricht. Um die Schwankungen der Ergebnisse des simulierten Zufallsexperiments zu reduzieren, wurden 100 Simulationsläufe durchgeführt und anschließend das arithmetische Mittel der Teilergebnisse ermittelt. Dies entspricht einer realen Situation, in welcher 100 Katalysatormoleküle mit 200 000 Olefinmolekülen reagieren.

Der Vergleich der Verteilungen aus Experiment und Simulation wurde am Beispiel der isomerisierenden Hexenolyse von Rapsmethylester (RME) durchgeführt (RME / 1-Hexen : 1 / 1). Zur Vereinfachung wurde in der Simulation das Mehrkomponentengemisch RME durch seinen Hauptbestandteil Methyloleat ersetzt. Die einzelnen Produktfraktionen bestehend aus Olefinen (blaue Balken), Monoestern (rote Balken) und Diestern (grüne Balken) wurden separat in Histogrammen dargestellt und die Gesamtzahl der relativen Häufigkeiten der Einzelkomponenten für jede Produktfraktion auf 1 normiert (Abbildung 9). Für die Anpassung der simulierten Werte (schwarze Linie) an die Messwerte wurden verschiedene TONs (Turnover Numbers) für Isomerisierung und Metathese gewählt und die korrespondierenden Kurven im Hinblick auf Kurvenform und mittlere Kettenlängen der Produktfraktionen verglichen. Die beste Übereinstimmung konnte mit einer TON von 30 000 für die Metathese und 7 500 für die Isomerisierung erzielt werden (Abbildung 9). Da Olefine $< C_8$ aufgrund ihres niedrigen Siedepunktes gaschromatographisch nicht detektiert werden konnten, war die auf 1 normierte Summe der Häufigkeitsverteilungen relativ zu den simulierten Werten zu groß und musste um einen Faktor korrigiert werden (schwarze gestrichelte Linie). Die erhaltenen Daten lassen den Schluss zu, dass die Metathese unter den gewählten Bedingungen etwa viermal schneller als die Isomerisierung ist. Damit wird Annahme (3) des ursprünglichen Simulationsmodells, dass für den Fall der unfunctionalisierten Olefine eine gute Näherung lieferte, für das erweiterte Modell hinfällig.

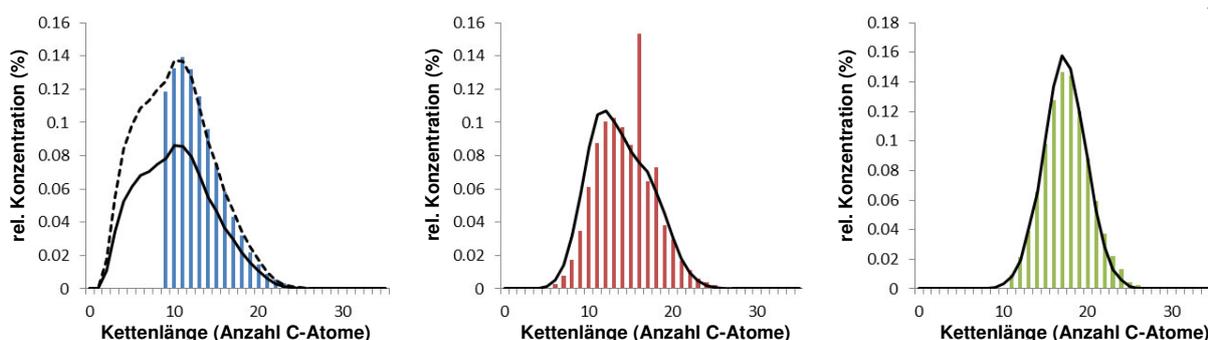


Abbildung 9. Vergleich der experimentellen und simulierten Kurven der isomerisierenden Hexenolyse von RME.

Beim Vergleich der simulierten und gemessenen mittleren Kettenlänge ist die größte Abweichung für die Olefine zu verzeichnen. Da diese gaschromatisch nicht vollständig erfasst werden konnten, ergibt sich ein Messwert < 12.9 , wobei die simulierte mittlere Kettenlänge

bei 10.3 liegt. Die mittlere Kettenlänge der Monoester ist im Experiment mit 13.8 geringfügig kleiner als der simulierte Wert von 14.4, während die Simulation einem minimal größeren Wert von 17.5 statt 17.3 für die Diester liefert. Auffällig sind die Peaks der Monoester bei C₁₆ und C₁₈, die aus der Verteilung heraustreten. Diese kommen durch das gesättigte Methylpalmitat und -stearat des RME zustande, die nicht in der isomerisierenden Metathese reagieren können. Sonstige geringfügige Abweichung von simulierten und experimentell erhaltenen Werten lassen sich durch mehrere Faktoren plausibilisieren, die nicht im Simulationsmodell erfasst sind: Kurzkettige Olefine mit einer Kettenlänge < C₅ können aufgrund ihrer Flüchtigkeit während der Reaktion partiell verdampfen. Weiterhin wurde für mehrfach ungesättigte Verbindungen, wie Linolensäure, in Gegenwart eines Metathesekatalysators die Bildung des 1,4-Cyclohexadien beschrieben. Dieses ist so stabil, dass es in der isomerisierenden Metathese nicht weiterregiert und somit dem Reaktionsgleichgewicht entzogen wird.

Eine Annäherung an das arithmetische Mittel, das im Falle eines 1:1-Gemisches aus Methyloleat und 1-Hexen eine mittlere Kettenlänge von 11.5 für die Olefine, 12.5 für die Monoester und 14.5 für die Diester liefert, kann durch eine Erhöhung der Isomerisierungsgeschwindigkeit erreicht werden. Damit verändert sich die Kurvenform von einer Normalverteilung hin zu einer „Boltzmann-ähnlichen“ Verteilung (siehe Manuskript, Figure 2). Weiterhin liegen bei einer isomerisierenden Hexenolyse von Methyloleat Olefine, Mono- und Diester in einem $(\frac{3}{4} \cdot \frac{3}{4}) : (\frac{3}{4} \cdot \frac{1}{4} \cdot 2) : (\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4}) = 9 : 6 : 1$ -Verhältnis vor. Im Gegensatz zur mittleren Kettenlänge ist dieses Verhältnis konstant und wird nicht von der Gleichgewichtslage der Reaktion beeinflusst.

Weitere Vergleiche zwischen experimentell erhaltenen und simulierten Verteilungen sowie das Skript für eine numerische Simulation in MATLAB befinden sich in Kapitel 6.2.8.

4.3.1.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teilprojekt zur chemischen Nutzung nachwachsender Rohstoffe wurden Rapsölmethylester (RME) und Ethen mittels Pd / Ru-katalysierter isomerisierender Olefinmetathese in ein definiertes Gemisch aus Olefinen, Mono- und Diestern umgewandelt. Dieses Multikomponentengemisch weist eine gleichmäßig ansteigende Siedeverlaufskurve auf, die ähnlich zu der des petrochemischen Diesels verläuft.

Zur Umwandlung der langkettigen Fettsäureester des RME in ein homogen-verteiltes Multikomponentengemisch wurde ein geeignetes Katalysatorsystem identifiziert. Die Kombination des Isomerisierungskatalysators $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})]_2$ mit dem NHC-basierten Grubbs-Metathesekatalysator Umicore M_{42} vermittelt die isomerisierende Metathese von RME unter lösungsmittelfreien Bedingungen und Katalysatorbeladungen von 0.05 mol%. Aus den generierten Olefinschnitten wurde unter Verwendung der GC-gestützten Simulationssoftware Dragon SimDist die Siedeverlaufskurve des Olefingemisches ermittelt. Diese zeigte bereits für den Fall der isomerisierenden Selbstmetathese von RME einen einheitlich ansteigenden Siedeverlauf von 230 °C bis 380 °C. Die mittlere Siedetemperatur von ca. 340 °C war jedoch deutlich höher als die der Dieselreferenz. Eine Anpassung an die Dieselreferenzkurve unter Absenkung der mittleren Siedetemperatur erfolgte durch das Beimischen kurzkettiger Olefine als Kreuzmetathese-Partner. In Gegenwart von 1.0 Äquivalenten 1-Hexen wurde die mittlere Kettenlänge des Gemischs zu kürzeren Kohlenstoffzahlen verschoben, was in einer Erniedrigung der mittleren Siedetemperatur des Kraftstoffes auf 270 °C resultierte. Eine nicht-isomerisierende Ethenolyse des RME ermöglichte das genaue Dosieren des gasförmigen Kreuzmetathese-Partners. Die darauffolgende isomerisierende Metathese des Produktgemisches aus der selektiven Ethenolyse von RME lieferte schließlich eine Produktverteilung aus RME mit 1.0 Äquivalenten Ethen, deren Siedebereich zwischen 80 und 360 °C lag. Die Analyse des Kraftstoffes mittels ISO 3405 ergab eine Siedeverlaufskurve, welche die durch die Dieselmotoren-Norm EN 590 festgelegten Grenzwerte erfüllt.

Mit diesem neuartigen Reaktionskonzept wurde ein universelles System entwickelt, mit dem Dieseleratzkraftstoffe mit reproduzierbaren Siedeverlaufskurven vollständig aus den erneuerbaren Ressourcen RME und (Bio-)Ethen zugänglich sind. Dies ermöglicht letztlich den Einsatz von Biodiesel-basierten Kraftstoffen in modernen Dieselmotoren in unverdünnter Form, was für herkömmlichen Biodiesel bisher undenkbar war.

Durch die Entwicklung eines numerischen Simulationsprogramms zur Untersuchung der isomerisierenden Metathese wurde ein vertieftes Verständnis für den Mechanismus der Tandemreaktion erhalten und die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten von Isomerisierung und Metathese ermittelt. Durch den Vergleich von experimentellen und simulierten Verteilungen konnte bei 0.05 mol% Katalysatorbeladung eine TON von 30 000 für die Metathese und 7 500 für die Isomerisierung bestimmt werden. Weiterhin wurde der Einfluss der relativen Geschwindigkeiten der beiden Teilreaktionen auf die Form und die mittleren Kettenlängen der Verteilungen der einzelnen Produktfraktionen demonstriert.

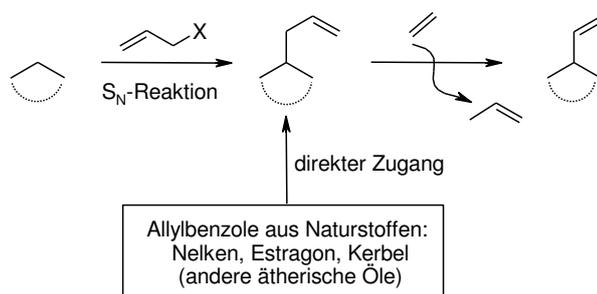
Durch die Identifizierung der Parameter der numerischen Simulation ist es möglich, auch für andere Startmaterialien die resultierenden Häufigkeitsverteilungen zu ermitteln. Diese Ergebnisse können dann als Eingangsdaten für die Simulation der Siedeverlaufskurven (z.B. mit Dragon SimDist) verwendet werden. Durch diese Kombination beider Simulationsprogramme kann die Optimierung des Siedeverhaltens verschiedener Kraftstoffe (z.B. Sommer- und Winterbenzin, Flugzeugbenzin, Kerosin) ohne die experimentelle Durchführung der isomerisierenden Metathese erfolgen.

Neben den klassischen pflanzlichen Ölen wie Raps- oder Sojaöl, stellen Algenextrakte, die sogenannten Biokraftstoffe der 3. Generation,^[111] gute Ausgangsstoffe für die Modifizierung durch isomerisierende Metathese dar. Große Erwartungen können auch an die Einbindung von Nutzpflanzen wie Jatropha geknüpft werden, die sich in landwirtschaftlich schwer nutzbaren Regionen anbauen lassen und daher nicht in Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion stehen.^[46b]

4.3.2 Isomerisierende Ethenolyse aromatischer und aliphatischer Allylverbindungen

4.3.2.1 Zugang zu aromatischen und aliphatischen Vinylverbindungen

Eine weitere Anwendung der isomerisierenden Metathese ist das kontinuierliche Verkürzen einer olefinischen Seitenkette in Gegenwart von Ethen. In diesem Prozess werden Olefine kontinuierlich in ihre Doppelbindungsisomere umgewandelt und parallel dazu einer Co-Metathese mit Ethen unterzogen. Wird der Reaktionsmischung Ethen im Strom oder im Überschuss zugegeben, resultiert daraus ein stufenweises Verkürzen der olefinischen Seitenkette. Aus Aromaten mit olefinischer Seitenkette können mit diesem Verfahren die entsprechenden Styrolerivate zusammen mit kurzkettigen Olefinen erhalten werden. Die isomerisierende Ethenolyse natürlich vorkommender Allylbenzole kann zur Synthese wertvoller Styrole mit komplexen Substitutionsmustern genutzt werden, die nicht ohne Weiteres auf herkömmlichem Wege zugänglich sind (Schema 11).^[112] Die Umwandlung des Naturstoffs Eugenol (16 € / 100 g) zu dem entsprechenden Vinylbenzol (465 € / 100 g) ist ein gutes Beispiel für den möglichen wirtschaftlichen Nutzen dieser Transformation.^[113]

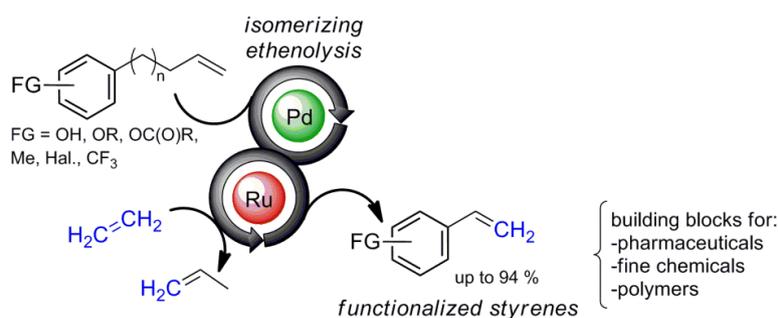


Schema 11. Umwandlung von Allylgruppen in Vinylgruppen.

Das Verfahren ermöglicht auch die Umwandlung von leicht zugänglichen Verbindungen mit allylsubstituierten quartären Kohlenstoffatomen in die entsprechenden Vinylderivate, zum Beispiel allylierte Malonate, Homoallylalkohole und ungesättigte Carbonsäuren. Hierbei profitiert die Strategie der isomerisierenden Ethenolyse von dem breiten Spektrum effizienter chemo-, regio- und stereoselektiver Allylierungsmethoden.^[114] Dieser einfache synthetische Zugang zu Allylverbindungen ermöglicht die nachhaltige Synthese der sonst schwer zugänglichen Vinylverbindungen.

4.3.2.2 Isomerisierende Ethenolyse natürlich vorkommender Phenylpropanoide

Für die Entwicklung der isomerisierenden Ethenolyse von Allylbenzolen unter Generierung der korrespondierenden Styrole wurde zunächst die selektive Ethenolyse β -substituierter Styrolderivate untersucht. Unter Verwendung von Isoeugenol als Modellsubstrat konnten Hoveyda-Grubbs-Komplexe der 2. Generation als effiziente Katalysatoren für die Ethenolyse dieser Verbindungen identifiziert werden. Die Bildung von Nebenprodukten, wie des Dehydroisoeugenols, wurde durch Verwendung von polaren, aprotischen Lösungsmitteln vollständig unterdrückt. Durch Kombination dieses Katalysatorsystems mit dem Palladium(I)-Dimer $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})]_2$ als Isomerisierungskatalysator wurde die isomerisierende Ethenolyse von Allylbenzolen erfolgreich demonstriert. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnten eine Vielzahl natürlich vorkommender und synthetisch dargestellter Allylbenzole in die korrespondierenden Styrole überführt und in sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Am Beispiel von 4-Phenyl-1-buten wurde weiterhin modellhaft demonstriert, dass das stufenweise Verkürzen einer olefinischen Seitenkette über mehrere Stufen möglich ist. Betrachtet man die Isomerisierung des Startmaterials, so erhält man die Isomere 4-Phenyl-2-buten und 4-Phenyl-3-buten in einem 1 : 3-Verhältnis (siehe NMR-Experiment, Kapitel 6.5.1). Das Gleichgewicht kann dementsprechend nur in Richtung des Styrols verschoben werden, wenn Isomerisierung und Ethenolyse parallel zueinander ablaufen (Schema 12).



Schema 12. Graphischer Abstrakt zur Veröffentlichung *“Isomerizing Ethenolysis as a Efficient Strategy for Styrene Synthesis“*.

Die Arbeiten zu diesem Projekt begannen im Rahmen meiner Diplomarbeit unter der Betreuung von Dominik Ohlmann. Die Ergebnisse, die in der nachfolgenden Veröffentlichung dargestellt sind, wurden jedoch ausschließlich von mir während meiner Promotion entwickelt.

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

License Number	3695370299598
License date	Aug 24, 2015
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Chemistry - A European Journal
Licensed Content Title	Isomerizing Ethenolysis as an Efficient Strategy for Styrene Synthesis
Licensed Content Author	Sabrina Baader, Dominik M. Ohlmann, Lukas J. Gooßen
Licensed Content Date	Jun 17, 2013
Pages	4
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Entwicklung nachhaltiger katalytischer Verfahren zur chemischen Nutzung nachwachsender Rohstoffe und atomökonomischen Darstellung von Amiden
Expected completion date	Sep 2015
Expected size (number of pages)	200
Requestor Location	Sabrina Baader Erwin-Schrödinger-Str. 54 Kaiserslautern, Germany 67663 Attn: Sabrina Baader
Billing Type	Invoice
Billing Address	Sabrina Baader Erwin-Schrödinger-Str. 54 Kaiserslautern, Germany 67663 Attn: Sabrina Baader
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Isomerizing Ethenolysis as an Efficient Strategy for Styrene Synthesis

Sabrina Baader, Dominik M. Ohlmann, and Lukas J. Goossen^{*,[a]}

Functionalized styrenes are valuable building blocks for the synthesis of pharmaceutically active compounds,^[1] fine chemicals,^[2] and polymers.^[3] Classically, styrenes are accessed by elimination reactions, carbonyl alkenylation (by using phosphorus-, silicon-, or titanium-based reagents), or the partial reduction of terminal alkynes.^[4] Contemporary methods^[5] for the synthesis of functionalized styrenes include transition-metal-catalyzed cross-couplings of aryl electrophiles with vinyltin,^[6] -silicon,^[7] or -boron reagents,^[8] or of arylmagnesium^[9] or -boron reagents^[10] with vinyl electrophiles, as well as Heck reactions of aryl electrophiles with ethylene or its synthons.^[11] However, all of these established synthetic methods have inherent limitations such as the formation of large quantities of waste salts resulting from the use of aryl halide substrates or stoichiometric amounts of organometallic reagents.

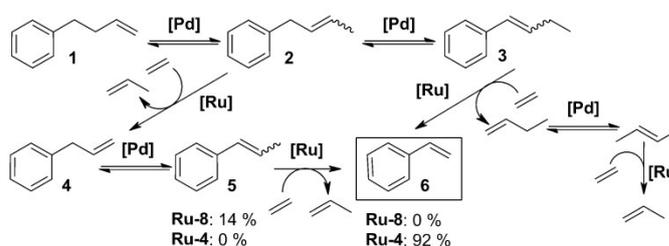
In many cases, arenes with longer alkenyl chains, particularly allylarenes, are more easily accessible than their vinyl counterparts.^[12,13] Several allylarenes are available from natural sources, for example, eugenol, safrol, estragol, or methyleugenol.^[14] A potential method to tap into this substrate class as a resource for the synthesis of valuable, functionalized styrenes would be to first migrate the double bond into conjugation with the arene, and then perform a cross-metathesis with ethylene.^[15]

However, even if performed in two separate steps, substantial hurdles would have to be overcome before such a process could be achieved. Although the conjugated position would be expected to be favored, the double-bond migration step is still likely to result in a hard-to-separate equilibrium mixture of isomers, especially when performed at elevated temperatures.^[16] Moreover, β -substituted vinylarenes are tough sub-

strates for cross-metathesis, and there are only a few reports of successful ethenolysis reactions.^[17]

A one-pot process for the isomerization and ethenolysis of alkenylarenes with orthogonal tandem catalysis^[18] appeared even further out of reach. The recent discovery that the dimeric palladium(I) complex $[[\text{Pd}(\mu\text{-Br})\text{tBu}_3\text{P}]_2]$ ^[19] is a uniquely active isomerization catalyst,^[20] which retains its activity in the presence of state-of-the-art alkene metathesis catalysts without lessening their activity, finally set the stage for the development of efficient one-pot isomerizing alkene metatheses.^[21] This catalyst promotes self- and cross-metathesis reactions of unsaturated fatty acids, for example, with ethylene, thus giving access to alkenes and unsaturated mono- and dicarboxylates with adjustable chain-length distributions.^[22]

Starting from arenes bearing unsaturated side chains as the substrate, an isomerizing ethenolysis may, in contrast, be directed so that rather than a product mixture, vinylarenes are formed selectively. Although the double bond migrates towards the arene ring, the alkyl substituent on the alkene could be removed continuously by ethenolysis. With excess ethylene, vinylarenes should finally form along with a mixture of volatile alkenes, as exemplified in Scheme 1.



Scheme 1. General principle of an isomerizing ethenolysis.

To probe the viability of this concept, 4-phenyl-1-butene (**1**) was treated with excess ethylene in the presence of the Pd/Ru catalyst combination employed in the isomerizing ethenolysis of fatty acids (Scheme 1).^[21] Unfortunately, the reactions stopped at the propenylarene **5** stage. Control experiments revealed that $[[\text{Pd}(\mu\text{-Br})\text{tBu}_3\text{P}]_2]$ effectively promotes the double-bond migration in **2**, so that an equilibrium mixture containing predominantly the conjugated isomer **3** forms within minutes. Consequently, the stalling of the reaction had to be caused by insufficient activity of the ruthenium catalyst (**Ru-8**, Figure 1) for mediating the final

[a] S. Baader, Dr. D. M. Ohlmann, Prof. Dr. L. J. Goossen
Fachbereich Chemie, Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Straße 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
Fax: (+49) 631-205-3921
E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201301336>.

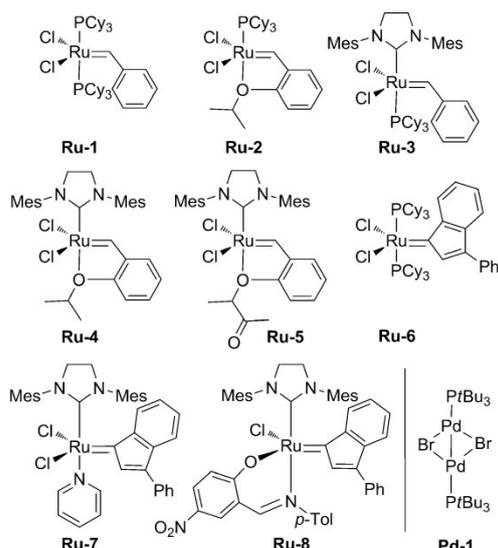


Figure 1. Metathesis and isomerization catalysts (Cy = cyclohexyl, Mes = mesityl, Tol = tolyl).

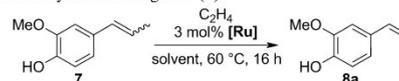
step, that is, the ethenolysis of the less reactive, conjugated double bond in **3** or **5**.

We thus approached the development of the desired transformation by examining the final ethenolysis step alone, and used the alk-2-enylarene isoeugenol (**7**) as the model substrate. The unprotected hydroxy group in **7** presents a particular challenge for the catalyst.^[23] Numerous ruthenium-based catalysts were investigated (Figure 1), in particular, those that are known to promote ethenolysis.^[24] These include first- and second-generation Grubbs- and Hoveyda-type catalysts (**Ru-1**,^[25] **Ru-2**,^[26] **Ru-3**,^[27] **Ru-4**,^[28] and **Ru-5**^[29]), and indenylidene ruthenium complexes, such as **Ru-6**,^[30] **Ru-7**,^[31] and **Ru-8**.^[32]

Under the reaction conditions used for the isomerizing ethenolysis of fatty acids (toluene, 60 °C, ethylene (10 bar), **Ru-8** (3 mol %), **Pd-1** (0.75 mol %)) most catalysts gave low conversions (Table 1, entries 1, 2, and 6–8). With **Ru-3**, **Ru-4**, and **Ru-5**, the yields were better, but dimerization of **7**, with formation of dehydrodiisoeugenol,^[33] became a major side reaction (Table 1, entries 3–5). This and other unwanted side reactions, for example, stilbene formation, were effectively suppressed by switching to polar, aprotic solvents such as ethers (Table 1, entries 9–12). With the use of catalyst **Ru-4** in combination with THF as the solvent, full conversion and near-quantitative yield of **8a** was finally achieved (Table 1, entry 13).

As a next step, we combined the optimal catalyst **Ru-4** with the isomerization catalyst **Pd-1** and attempted the synthesis of **8a** through isomerizing ethenolysis starting directly from eugenol (**9a**). This transformation is a good example of the potential economic impact of this transformation, as the vinylarene **8a** (465 €/100 g) is of substantially higher

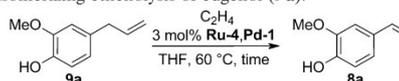
Table 1. Ethenolysis of isoeugenol (**7**).^[a]



Entry	Ru catalyst	Solvent	Conversion [%]	8a [%]
1	Ru-1	toluene	46	39
2	Ru-2	toluene	51	35
3	Ru-3	toluene	> 99	44 ^[b]
4	Ru-4	toluene	> 99	55 ^[b]
5	Ru-5	toluene	> 99	47 ^[b]
6	Ru-6	toluene	30	26
7	Ru-7	toluene	57	31
8	Ru-8	toluene	41	35
9	Ru-4	MeOH	82	6 ^[b]
10	Ru-4	NMP	62	62
11	Ru-4	acetone	82	80
12	Ru-4	diglyme	> 99	93
13	Ru-4	THF	> 99	96

[a] Reaction conditions: compound **7** (0.25 mmol), Ru catalyst (3 mol %), solvent (1 mL), ethylene (10 bar), 60 °C, 16 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as the internal standard. [b] Dehydrodiisoeugenol was detected as a side product.

Table 2. Isomerizing ethenolysis of eugenol (**9a**).^[a]



Entry	<i>p</i> [bar]	<i>t</i>	Pd-1 [mol %]	Conversion [%]	8a [%]
1	10	16 h	0.5	> 99	97
2	10	16 h	0.1	> 99	92
3 ^[b]	10	16 h	0.5	> 99	91
4	10	4 h	0.5	> 99	87
5	5	16 h	0.5	> 99	83
6 ^[c]	10	15 min	0.5	> 99	90
7	10	16 h	0	44	33

[a] Reaction conditions: compound **9a** (0.25 mmol), **Ru-4** (3 mol %), THF (1 mL), ethylene (10 bar), 60 °C, 16 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as internal standard. [b] **Ru-4** (1 mol %). [c] By using microwave irradiation.

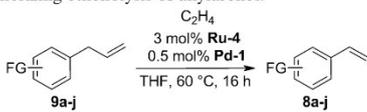
commercial value than the starting material eugenol (**9a**, 16 €/100 g).^[34]

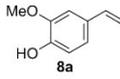
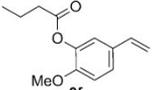
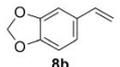
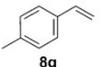
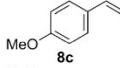
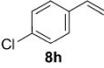
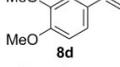
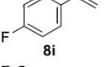
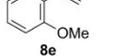
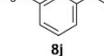
The desired transformation proceeded in near-quantitative yield even when the Pd loading was reduced to 0.1 mol % or the Ru loading to 1 mol % (Table 2, entries 1–3). At 10 bar and 60 °C, the conversion approached completion after only 4 h, whereas the reaction required 16 h at 5 bar (Table 2, entries 4 and 5). Microwave irradiation strongly accelerated the reaction; thus, compound **9a** was converted in high yield in only 15 min, even when using only 5 bar of ethylene (Table 2, entry 6). A control experiment revealed that in the absence of the isomerization catalyst, the desired product was also formed in small quantities. This was not unexpected as the metathesis catalyst **Ru-4** itself promotes double-bond migration, albeit at low reaction rates (Table 2, entry 7).^[35]

When the new protocol (**Ru-4** (3 mol%), **Pd-1** (0.5 mol%), THF, 60 °C, ethylene (10 bar)) was applied to the previously unsuccessful isomerizing ethenolysis of 4-phenyl-1-butene (**1**), quantitative conversion was observed, and styrene was obtained in 92% yield (Scheme 1). This result demonstrates that the catalyst is sufficiently active to convert even longer-chain alkenylarenes into the corresponding vinylarenes through a cooperative isomerization/metathesis process.

The scope of the new transformation was further investigated by starting from various allylarenes bearing a wide range of functionalities, such as hydroxy, ether, ester, and halo groups (Table 3). The substrates include the natural

Table 3. Isomerizing ethenolysis of allylarenes.^[a]

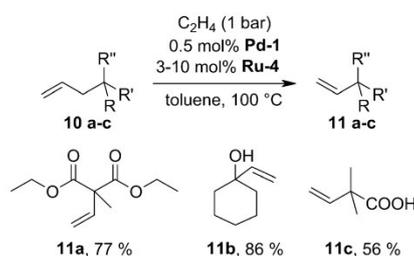


Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	85 87 ^[b]		93
	92		94
	89		92
	90		95 ^[c]
	87		95 ^[c]

[a] Reaction conditions: **9a-j** (1 mmol), **Ru-4** (3 mol%), **Pd-1** (0.5 mol%), THF (4 mL), ethylene (10 bar), 60 °C, 16 h. [b] On a 10 mmol scale. [c] For this volatile styrene, the yield was determined by GC analysis using *n*-hexadecane as the internal standard.

products eugenol (**9a**), safrol (**9b**), estragol (**9c**), and methyleugenol (**9d**). In all cases, high yields were obtained. For **9a**, it was confirmed that good yields are also obtained on a preparative scale.

The applications of isomerizing ethenolyses are not limited to the synthesis of vinylarenes. After minimal optimization, the protocol allowed the conversion of easily accessible molecules with allyl-substituted quaternary carbon atoms into the corresponding vinyl derivatives (Scheme 2). Examples include allylated malonates, homoallyl alcohols, and unsaturated carboxylic acids. This indicates that isomerizing metatheses may evolve into a generally applicable synthetic tool to introduce vinyl groups into organic molecules. This strategy benefits from the broad spectrum of efficient chemo-, regio-, and stereoselective allylation methods.^[36]



Scheme 2. Isomerizing ethenolysis of other allylic substrates.

In conclusion, isomerizing ethenolysis with a bimetallic ruthenium/palladium catalyst system has been shown to be an advantageous strategy for accessing vinylarenes and related compounds. It is of particular value in the context of incorporating naturally occurring allylarenes, some of which are available on the ton scale, into the chemical value chain. After a reasonable amount of optimization, a cost-effective process for this transformation should be possible. Potential future applications of this reaction type include the conversion of allyl chains that have been enantioselectively installed at quaternary carbon centers^[37] into their vinyl counterparts.

Experimental Section

General procedure: A headspace vial (10 mL) with a stirring bar was charged with metathesis catalyst **Ru-4** (18.8 mg, 3.00 mol%) and isomerization catalyst **Pd-1** (4.08 mg, 0.50 mol%), closed with a septum cap, and purged with ethylene. THF (4 mL) and the allylarene (1.00 mmol) were added through a syringe. The reaction vessel was placed in an autoclave, pressurized with ethylene (10 bar), and stirred at 60 °C for 16 h. After cooling and depressurizing, the solvent was removed in vacuo, and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, diethyl ether/*n*-pentane gradient).

Acknowledgements

We thank NanoKat, the Collaborative Research Centre SFB/TRR 88 “3MET” and the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to S.B.) for financial support, and Umicore AG for the donation of chemicals. We also thank Patricia Podsiadly for technical assistance.

Keywords: ethenolysis • isomerization • olefin metathesis • renewable resources • styrenes

- [5] S. E. Denmark, C. R. Butler, *Chem. Commun.* **2009**, 20–33.
- [6] a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040; b) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343–6348.
- [7] a) A. Hallberg, C. Westerlund, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1993–1994; b) S. E. Denmark, C. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690–3704.
- [8] a) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875–1883; b) C. M. Coleman, D. F. O'Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4054–4055; c) E. Alacid, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321–2327.
- [9] a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376; b) W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 135–138.
- [10] a) J. Lindh, J. Sävmarker, P. Nilsson, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4630–4636; b) T. M. Gøgsig, L. S. Søjberg, A. T. Lindhardt, K. L. Jensen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3404–3410.
- [11] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526; b) C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3854–3858; c) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1285–1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241.
- [12] For Friedel–Crafts allylations, see: M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 6.
- [13] For examples of catalytic allylations, see: a) R. Singh, M. S. Viciu, N. Kramareva, O. Navarro, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1829–1832; b) S. E. Denmark, N. S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16382–16393; c) M. Mayer, W. M. Czaplik, A. Jacobi von Wangelin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2147–2152.
- [14] *Flavours and Fragrances: Chemistry, Bioprocessing and Sustainability* (Ed.: R. G. Berger), Springer, Heidelberg, **2007**, p. 81.
- [15] For the use of alkene cross-metathesis in the valorization of renewable resources, see: a) M. A. R. Meier, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 1073–1079; b) A. Rybak, P. A. Fokou, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 797–804; c) R. Malacea, P. H. Dixneuf in *Green Metathesis Chemistry* (Eds.: V. Dragutan, A. Demonceau, I. Dragutan, E. Sh. Finkelshtein), Springer, Heidelberg, **2010**, p. 185; for sequential isomerization/cross-metathesis of eugenol derivatives with ruthenium catalysts, see: d) H. Bilel, N. Hamdi, F. Zagrouba, C. Fischmeister, C. Bruneau, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 9584–9589.
- [16] The isomerization of some allylarenes, for example, anethole, is employed on commercial scales. Anethole has been used in cross-metathesis reactions with acrylates: a) J. A. M. Lummiss, K. C. Oliveira, A. M. T. Prankeviccius, A. G. Santos, E. N. Dos Santos, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18889–18891; for double-bond migrations with palladium catalysts and applications in bioresources, see: b) T. Kochi, T. Hamasaki, Y. Aoyama, J. Kawasaki, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16544–16547; c) C. Jimenez Rodriguez, D. F. Foster, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2004**, 1720–1721.
- [17] a) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370; b) J. Spekrijse, J. Le Nôtre, J. Van Haveren, E. L. Scott, J. P. M. Sanders, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2747.
- [18] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379.
- [19] For its synthesis and application, see: a) V. Durà-Vilà, D. M. P. Mingos, R. Vilar, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 198–205; b) F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5842–5843; c) T. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2009**, *53*, 183–188.
- [20] P. Mamone, M. F. Grünberg, A. Fromm, B. A. Khan, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3716–3719.
- [21] For pioneering work on isomerizing olefin metathesis, see: a) L. Porri, P. Diversi, A. Lucherini, R. Rossi, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 3121–3125; b) M. B. France, J. Feldman, R. H. Grubbs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1307; c) C. S. Consorti, G. L. P. Aydos, J. Dupont, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9058.
- [22] D. M. Ohlmann, N. Tschauer, J.-P. Stockis, K. Gooßen, M. Dierker, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13716–13729.
- [23] R. Sovish, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1345–1347.
- [24] a) C. Thurier, C. Fischmeister, C. Bruneau, H. Olivier-Bourbigou, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 118–122; b) R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7490–7496; c) K. A. Burdett, L. D. Harris, P. Margl, B. R. Maughon, T. Mokhtar-Zadeh, P. C. Saucier, E. P. Wasserman, *Organometallics* **2004**, *23*, 2027–2047; d) G. S. Forman, A. E. McConnell, M. J. Hanton, A. M. Z. Slawin, R. P. Tooze, W. J. Van Rensburg, W. H. Meyer, C. Dwyer, M. M. Kirk, D. W. Serfontein, *Organometallics* **2004**, *23*, 4824–4827.
- [25] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041.
- [26] J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343–2351.
- [27] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- [28] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [29] D. Arlt, M. Bieniek, R. Karch (Sasol Technology UK and Umicore AG and Co KG, Hanau), WO 2008/034552A1, **2008**.
- [30] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811–4820.
- [31] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8029–8036.
- [32] F. W. C. Verpoort, B. De Clercq, Universiteit Gent, WO 2003062253, **2003**.
- [33] R. S. Drago, B. B. Corden, C. W. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2453–2454.
- [34] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog>.
- [35] a) M. Arisawa, Y. Terada, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4926–4928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732–4734; b) T. J. Donohoe, T. J. C. O'Riordan, C. P. Rosa, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1032–1035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1014–1017.
- [36] a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms, and Structure*, 6th ed., Wiley, Hoboken, **2007**, p. 615 and 996, and references therein; b) G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079–4094.
- [37] For a review, see: Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297.

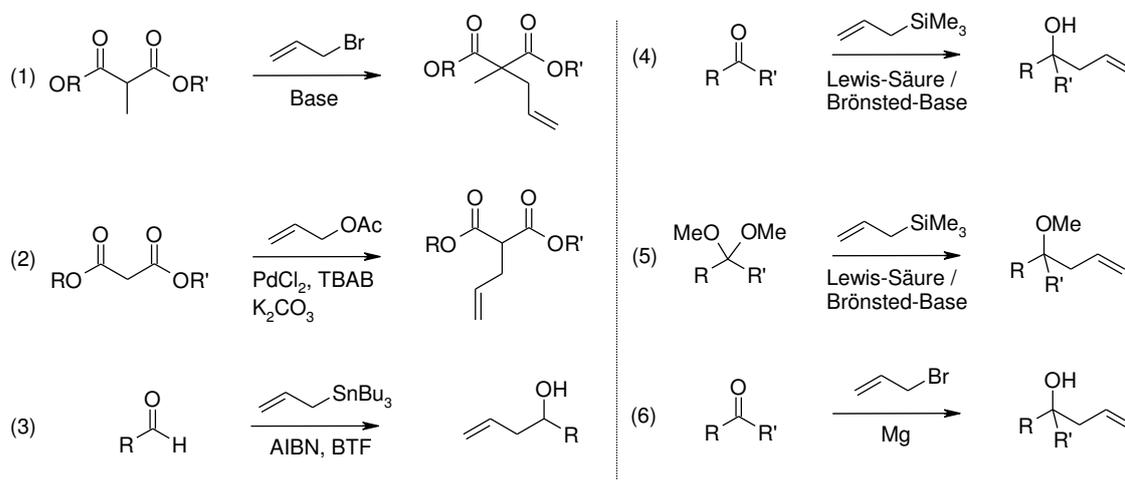
Received: April 9, 2013

Published online: June 17, 2013

4.3.2.3 Isomerisierende Ethenolyse aliphatischer Allylverbindungen mit quaternärem Kohlenstoffatom

Bedeutung und Synthese aliphatischer Allyl- und Vinylverbindungen

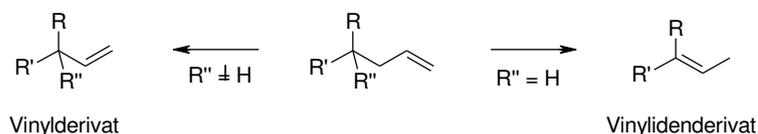
Die Vinylgruppe hat eine große Bedeutung als Baustein in der organischen Chemie, im Besonderen für die Synthese von Naturstoffen. Dabei kann die Doppelbindung entweder als reaktive Gruppe einer Zwischenstufe fungieren oder aber Bestandteil der Zielverbindung sein.^[115] Durch weitere Funktionalisierung der Doppelbindung in Vinylposition kann eine Vielzahl von Verbindungen synthetisiert werden, die auf anderem Wege schwer zugänglich sind. Die Doppelbindung kann beispielsweise durch Ozonolyse, Epoxidierung, Dihydroxylierung, Hydroborierung, Hydroformylierung oder auch Cycloaddition transformiert werden.^[116] Die vinylierten Produkte sind ebenfalls interessante Monomere für die Polymerchemie. Die Möglichkeiten zur direkten Einführung von Vinylgruppen an sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome sind sehr eingeschränkt. Die Reppe-Carbonylierung, die zur Synthese von Acrylsäure bzw. Acrylsäureester^[117] verwendet wird, ist neben der Palladium-katalysierten Stille-Kupplung mit Vinyltributylstannat^[118] die einzige bekannte Reaktion. Da sich die Allylierung aliphatischer Verbindungen in der Regel als deutlich einfacher erweist (Schema 13), könnte die isomerisierende Ethenolyse einen Zugang zu den schwer darstellbaren Vinylderivaten schaffen.



Schema 13. Ausgewählte Beispiele für Allylierungs-Reaktionen [(1)+(2): Substitution an elektronenarmen Kohlenstoffatomen;^[119] (3): radikalische Keck-Allylierung;^[120] (4)+(5): Hosomi-Sakurai-Reaktion;^[121] (6): Barbier-Typ Reaktion^[122]].

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Um mit einer isomerisierenden Ethenolyse die gewünschten Vinyllderivate zu erhalten, muss die Allylgruppe an einem quartären C-Atom lokalisiert sein. Andernfalls erfolgt die Isomerisierung zu dem entsprechenden Vinylidenderivat (Schema 14).



Schema 14. Produktbildung in Abhängigkeit des Substitutionsmusters.

Aus diesem Grund wurde das leicht darstellbare Diethyl-2-methylallylmalonat (**4.3.2.2-10a**) als Modellsubstrat gewählt. Während die isomerisierende Ethenolyse von Allylbenzolen direkt für viele funktionelle Gruppen ohne eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen anwendbar war, führte eine Übertragung der Reaktionsbedingungen (3 mol% **4.3.2.2-Ru-4**, 0.5 mol% **4.3.2.2-Pd-1**, THF, 60 °C, 12 h) auf die sterisch anspruchsvolle aliphatische Allylverbindung nicht zu der Bildung des gewünschten Vinylprodukts. Der Einfluss der einzelnen Reaktionsparameter musste daher systematisch untersucht werden (Tabelle 1).

Zu Beginn der Versuchsreihe wurde durch ein Kontrollexperiment ausgeschlossen, dass der chelatisierende Charakter des Allylmalonats **4.3.2.2-10a** das Katalysatorsystem inhibiert. Hierbei wurde die Modellverbindung **4.3.2.2-10a** der Referenzreaktion der isomerisierenden Ethenolyse von Eugenol zugesetzt. Für die Optimierung der isomerisierenden Ethenolyse von Diethyl-2-methyl-allylmalonat (**4.3.2.2-10a**) wurde auf Toluol als Lösungsmittel und zu höheren Reaktionstemperaturen übergegangen. Diese Bedingungen zeigten in einigen Fällen der Ringschlussmetathese (RCM) sterisch anspruchsvoller, elektronenarmer Verbindungen höhere Umsätze. Die erhöhten Ausbeuten im aromatischen, organischen Lösungsmittel können auf die π - π -Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittelmolekülen und den aromatischen Gruppen des NHC-Liganden zurückgeführt werden. Durch diese Interaktion wird die Wechselwirkung zwischen NHC und Benzyliden geschwächt, wodurch es zu einem Anstieg der konformativen Freiheitsgrade und damit zu einer erhöhten Reaktivität kommt.^[123]

Tabelle 1. Variation der Reaktionsbedingungen in Gegenwart von 10 bar Ethen.

10 bar C₂H₄
4.3.2.2-Ru-4
4.3.2.2-Pd-1
Toluol, 12 h

4.3.2.2-10a 4.3.2.2-11a 4.3.2.2-12a

Eintrag	T / °C	Kat-Beladung / mol%	Ausbeute / % ^a			Verhältnis -12a : -11a
			4.3.2.2-10a	-11a	-12a	
1 ^[b]	60	3	15	7	75	1 / 0.09
2	100	"	15	18	64	1 / 0.28
3	"	5	21	38	41	1 / 0.93
4		10	17	32	51	1 / 0.62
5	120	5	7	35	58	1 / 0.60

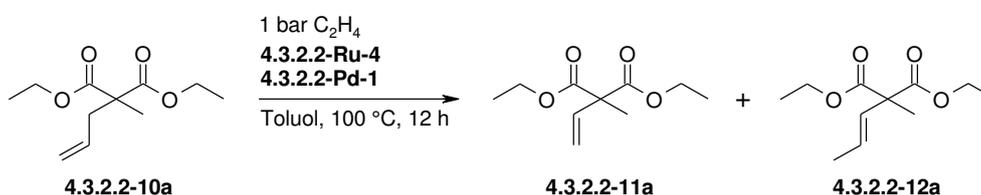
Reaktionsbedingungen: 0.25 mmol **4.3.2.2-10a**, 3-10 mol% **4.3.2.2-Ru-4**, 0.5 mol% **4.3.2.2-Pd-1**, 1 mL Toluol, 10 bar Ethen, 12 h; [a] Umsatz und Ausbeute wurde mittels GC und *n*-Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] 1 mL THF.

Durch Verwendung von Toluol als Lösungsmittel konnte bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C die Ausbeute an Diethyl-2-methylvinylmalonat (**4.3.2.2-11a**) von 7% auf 18% gesteigert werden (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% resultierte in einem 1:1-Verhältnis des Produktgemisches aus **4.3.2.2-11a** und **4.3.2.2-12a** (Eintrag 3), während die Verwendung von 10 mol% Katalysator und einer Reaktionstemperatur von 120 °C zu keiner signifikanten Verbesserung der Ausbeute des Vinylderivates **4.3.2.2-11a** führte (Einträge 4 und 5). Auch durch Variation der Metathese-Katalysatoren konnte die Selektivität bezüglich des Vinylderivates **4.3.2.2-11a** nicht gesteigert werden.

Weiterhin wurde der Einfluss des Ethendruckes auf die isomerisierende Ethenolyse untersucht. Sanders *et al.* zeigten, dass sich ein hoher Ethendruck bei der Synthese von Styrol über Ethenolyse von Zimtsäurederivaten negativ auf die Reaktivität der Metathesekatalysatoren auswirkt.^[124] Durch den hohen Ethenüberschuss in Gegenwart elektronenarmer und sterisch anspruchsvoller Substrate ist die Selbstmetathese von Ethen bevorzugt, so dass der Katalysator verbraucht wird, ohne die gewünschte Transformation zu vermitteln.

Bei der isomerisierenden Ethenolyse tritt die Kreuzmetathese des gebildeten Propens als Konkurrenzreaktion auf, wenn Ethen nicht im Überschuss vorliegt. Dieser Trend wird durch die höhere Löslichkeit des gebildeten Propen im Vergleich zu Ethen in Toluol verstärkt.^[125] Ein Lösungsansatz sieht daher vor, die Diffusion der Reaktionsgase in die und aus der Reaktionslösung zu ermöglichen, was durch die Reaktion unter Ethenatmosphäre in größeren Reaktionsgefäßen verwirklicht werden soll. Bei Einsatz gleicher Reaktionsvolumina in unterschiedlich großen Reaktionsgefäßen stehen unterschiedlich große Oberflächen und Gasvolumina für die Gasdiffusion zur Verfügung, so dass die entsprechenden Einflüsse demonstriert werden können (Tabelle 2).

Tabelle 2. Variation der Ethenäquivalente bei 1 bar Ethen.



Eintrag	Reaktionsgefäß / mL	Zeit / h	Ausbeute / % ^a 4.3.2.2-11a	Verhältnis -12a / -11a
1	20 (4 Äquiv. Ethen)	12	51	2.31 / 1
2 ^[b]	20 (Äquiv. Ethen > 4)	"	58	2.73 / 1
3	50 (10 Äquiv. Ethen)	"	61	2.74 / 1
4	"	20	62	2.81 / 1
5 ^[c]	"	"	77	3.35 / 1

Reaktionsbedingungen: 0.25 mmol **4.3.2.2-10a**, 5 mol% **4.3.2.2-Ru-4**, 0.5 mol% **4.3.2.2-Pd-1**, 2 mL Toluol, 100 °C, 1 bar Ethen; [a] Umsatz und Ausbeute wurde mittels GC und *n*-Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] nach 1, 2 und 5 h wurde Ethen in die Reaktionslösung geleitet; [c] 10 mol% **4.3.2.2-Ru-4**, isolierte Ausbeute.

Durch die Reduktion des Ethendruckes konnte die Ausbeute der Zielverbindung **4.3.2.2-11a** erheblich gesteigert werden (Tabelle 2, Einträge 1–5). Dabei konnte in Gegenwart einer erhöhten Ethenmenge durch Zufuhr im Gasstrom oder durch Verwendung eines größeren Reaktionsgefäßes ein positiver Effekt verzeichnet werden (Einträge 2 und 3). Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden wurde schließlich das gewünschte Diethyl-1-methylvinylmalonat (**4.3.2.2-11a**) in Gegenwart von 10 mol% Katalysator in einer Ausbeute von 77% isoliert (Eintrag 5).

Isolierung der Vinylderivate

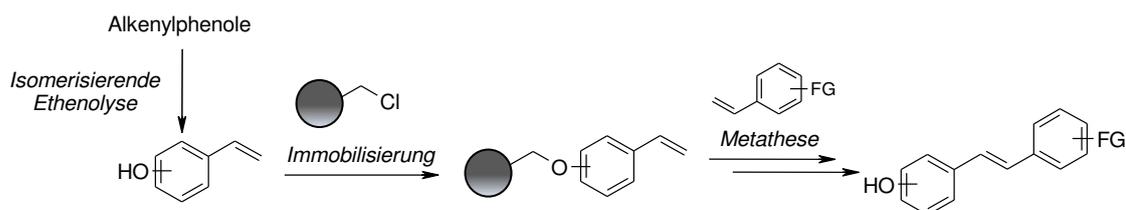
Mit den optimierten Bedingungen konnten drei aliphatische Verbindungen mit Allyl-Funktionalität an einem quartären C-Atom zu den entsprechenden Vinylderivaten in hohen Ausbeuten umgesetzt und isoliert werden (siehe Manuskript Kapitel 4.3.2.2, Scheme 2). Die Anwendungsbreite der Reaktion umfasst allylierte Malonate, Homoallylalkohole und Carbonsäuren.

Diethyl-2-allyl-2-methylmalonat (**4.3.2.2-10a**) und 2,2-Dimethyl-pent-4-ensäure (**4.3.2.2-10c**) wurden mit 10 mol% **4.3.2.2-Ru-4** in Gegenwart von 10 Äquivalenten Ethen umgesetzt, wobei jedoch keine vollständige Selektivität bezüglich der korrespondierenden Vinylderivate **4.3.2.2-11a** und **4.3.2.2-11c** erreicht werden konnte. Dies führte zu Schwierigkeiten bei der Isolierung der Verbindungen. Die Ausbeuten der Rohprodukte wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt, wobei keine Auftrennung zwischen Allyl- und Vinylverbindung möglich war. Eine Trennung der Verbindungen wurde letztlich mittels präparativer HPLC erreicht. Der kommerziell erhältliche Alkohol 1-Allyl-cyclohexanol (**4.3.2.2-10c**) konnte mit 3 mol% **4.3.2.2-Ru-4** und einer Reaktionsdauer von 12 Stunden vollständig zum gewünschten Produkt 1-Vinyl-cyclhexanol (**4.3.2.2-11c**) umgesetzt werden. Dieser wurde jedoch aufgrund seiner hohen Flüchtigkeit nur in 86% isoliert.

4.3.2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Konzept der isomerisierenden Ethenolyse zur Kürzung olefinischer Seitenketten demonstriert. Anhand von Isoeugenol als Modellsubstrat wurden zunächst die optimalen Bedingungen für die Ethenolyse β -substituierter Styrolerivate evaluiert. Durch die Kombination eines Grubbs-Hoveyda-Katalysators der zweiten Generation mit dem Isomerisierungskatalysator $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]_2$ konnte anschließend die Isomerisierung von Alkenylphenolen in Gegenwart von Ethendruck realisiert und die entsprechenden Vinylbenzole unter Abspaltung kurzketziger Olefine gebildet werden. Auf diese Weise konnten natürlich vorkommende Phenylpropanoide wie Eugenol, Methyleugenol, Safrol und Allylanisol vollständig in wertvolle Styrolerivate mit komplexen Substitutionsmustern überführt werden. Propen stellt das einzige Nebenprodukt der Reaktion dar, womit die in der Reaktion eingesetzten Edukte zwei Wertprodukte hervorbringen. Das Katalysatorsystem vermittelt die isomerisierende Ethenolyse auch über mehrere Bindungen. Das Testsubstrat 4-Phenyl-1-buten wurde nahezu quantitativ zu Styrol umgesetzt.

Die auf diesem Wege zugänglichen Styrolerivate sind beispielsweise für Polymeranwendungen interessant.^[126] Außerdem sind sie ideale Ausgangsstoffe zur Synthese von Stilbenen mittels Metathese. Hydroxystilbene wie Resvervatrol (3,4',5-Trihydroxystilben) und seine Derivate sind nachweislich gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen wirksam und auch aufgrund anderer Eigenschaften für die Pharmazie und die Kosmetikindustrie von Interesse.^[127] Die Herausforderung bei der Entwicklung eines Protokolls zur Synthese gemischter Hydroxystilbene, liegt in der Kontrolle der Chemoselektivität der Metathese begründet. Diese bringt ein Gemisch aus Homo- und Heterokupplungsprodukten hervor, das lediglich durch den Überschuss einer der beiden Reaktionskomponenten zu beeinflussen ist. Eine weitaus effizientere Methode ist die Festphasen-Kreuzmetathese (Schema 15).^[128]



Schema 15. Festphasen-Technik zur Kreuzmetathese von Styrolen.^[128]

Hierbei wird die Selbstmetathese des geträgerten Styrols unterbunden und die Trennung der Produkte vom Reaktionsgemisch stark vereinfacht. Die Synthese verschiedener Hydroxystilbene mit Hilfe von Merrifield-Harz könnte zukünftig für die Kupplung verschiedener Styrolerivate untersucht werden.

Aliphatische Verbindungen mit allylsubstituierten quartären Kohlenstoffatomen erwiesen sich als weniger reaktive Substrate in der isomerisierenden Ethenolyse. Unter Verwendung von Allylmalonat als Modellsubstrat wurde das Reaktionsprotokoll modifiziert, sodass auch die Umsetzung der sterisch anspruchsvollen, elektronenarmen Substrate möglich war. Der Schlüssel der Optimierung lag in der Erniedrigung des Ethendrucks und der Erhöhung der Reaktionstemperatur. Die Anwendungsbreite umfasste allylierte Malonate, Homoallylalkohole und ungesättigte Carbonsäuren, wobei die Strategie der isomerisierenden Ethenolyse von dem breiten Spektrum effizienter chemo-, regio- und stereoselektiver Allylierungsmethoden profitiert.^[114a,129] Allylverbindungen, die leicht mit solchen Verfahren erhalten werden, können nun in synthetisch wertvolle und sonst schwer zugängliche vinylische Strukturen umgewandelt werden.

Die Entwicklung der isomerisierenden Ethenolyse zur Kürzung olefinischer Seitenketten bildete die Basis für die chemische Nutzung des natürlichen Cashew-Nussschalenöls.

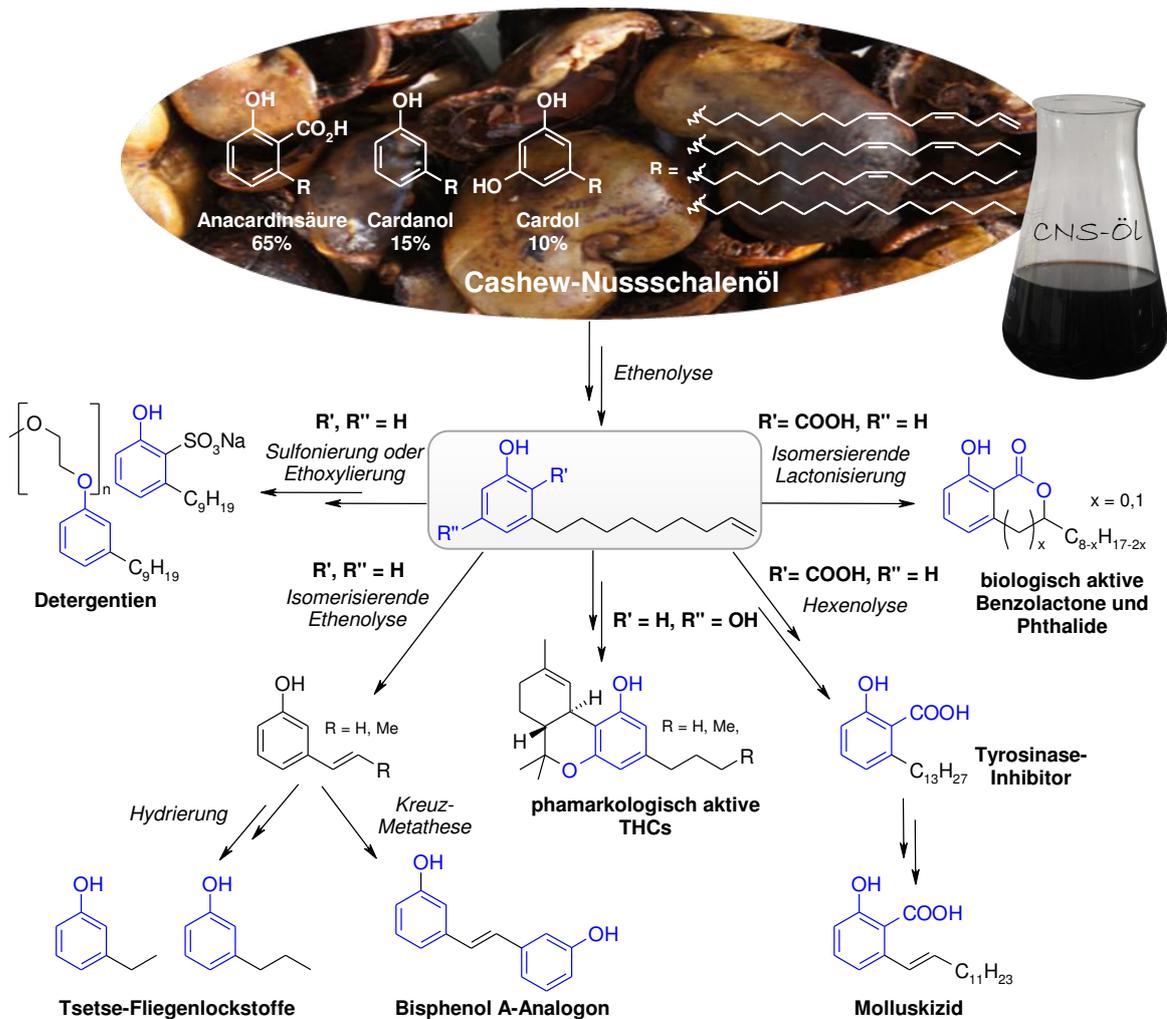
4.3.3 Chemische Nutzung von Cashew-Nussschalenöl mittels isomerisierender Metathese

4.3.3.1 Synthetisches Potential der Inhaltsstoffe des Cashew-Nussschalenöls

Die Bestandteile des natürlichen, kalt gepressten Cashew-Nussschalenöls bieten aufgrund der strukturellen Beschaffenheit der Einzelkomponenten eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten in der chemischen Synthese. Die phenolischen Hauptbestandteile des Öls Anacardinsäuren, Cardole und Cardanole stellen jeweils ein Gemisch aus Doppelbindungsisomeren dar (siehe Kapitel 3.1.2).^[48] Jede dieser Verbindungen trägt eine C₁₅-Kohlenstoffkette in *meta*-Position zur Hydroxygruppe, die null bis drei nichtkonjugierte Doppelbindungen enthalten kann. Durch die Positionierung der ersten Doppelbindung der ungesättigten Derivate am achten Kohlenstoffatom ist es möglich, die Mehrkomponenten-Gemische mittels einer Ethenolyse in einheitliche Startmaterialien zu überführen. Gleichzeitig stellen die durch die Ethenolyse gebildeten Olefine wertvolle Nebenprodukte dar.

Die entsprechend verkürzten (Non-8-enyl)phenole sind interessante Ausgangsstoffe für eine Vielzahl von Wirk- und Effektstoffen sowie Feinchemikalien (Schema 16). 3-(Non-8-enyl)phenol ist ein potentieller Vorläufer für sulfonierte oder ethoxylierte Detergentien, das anstelle des endokrin-aktiven 4-Nonylphenol (4-NP) eingesetzt werden könnte.^[130] Weiterhin kann 3-(Non-8-enyl)phenol aufgrund seines Substitutionsmusters zur Synthese der potenten Tsetse-Fliegenlockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol verwendet werden.^[131] Für die Kürzung der olefinischen Seitenkette kann die isomerisierende Ethenolyse zum Einsatz kommen. Gefolgt von einer nicht-isomerisierenden Butenolyse / Ethenolyse und abschließender Hydrierung könnte so ein potentieller Zugang zu den Zielmolekülen geschaffen werden. Ebenso wäre es denkbar, das Reaktionsgemisch aus der isomerisierenden Ethenolyse einer Selbstmetathese zu unterziehen, um das korrespondierende Hydroxystilben zu bilden. Resveratrol-derivate, wie das 3,3'-Dihydroxystilben, sind interessante pharmakologisch aktive Verbindungen.^[132] Diese Substratklasse stellt außerdem einen potentiellen Polymervorläufer für Polycarbonate und warm aushärtende Harze als Alternative zu Bisphenol A dar.^[133] Die Alkylresorcinol-Substruktur des 5-(Non-8-enyl)-1,3-benzoldiols ist in pharmakologisch aktiven, natürlich vorkommenden Cannabinoiden zu finden. Der bekannteste Vertreter Marinol wird zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapien eingesetzt.^[134] Im Allgemeinen wirken Tetrahydrocannabinole (THCs) schmerzlindernd, entzündungshemmend und können die Verbreitung von Krebszellen eindämmen. Das Salicylsäure-Derivat 2-Hydroxy-6-(non-8-

enyl)benzoesäure kann als Vorstufe zur Synthese eines Tyrosinase-Inhibitors und eines Molluskizids dienen,^[135] das als Pestizid gegen Weichtiere in der Landwirtschaft oder im Gartenbau verwendet werden kann. Hierbei könnte die selektive Kreuzmetathese mit 1-Hexen die entscheidende Synthesestufe darstellen. Die biologisch aktiven Benzolactone^[136] und Phthalide^[137] könnten hingegen über eine isomerisierende Lactonisierung gebildet werden, was exemplarisch in der Gruppe von Cole-Hamilton demonstriert wurde.^[138]

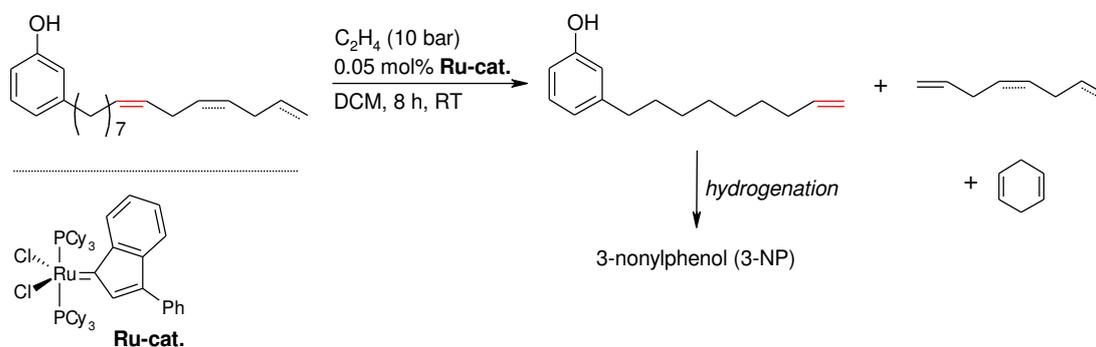


Schema 16. Synthetisches Potential des Cashew-Nusschalenöls.

Die Synthese des Tensidvorläufers 3-Nonylphenol, der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol und des 3,3'-Hydroxystilbens konnten im Rahmen meiner Doktorarbeit erfolgreich demonstriert werden und die Ergebnisse sind in den folgenden Unterkapiteln beschrieben. Die restlichen Teile des Synthesepans werden derzeit von Jacqueline Pollini und Andrada S. Trita unter meiner Betreuung bearbeitet.

4.3.3.2 Synthese des Tensidvorläufers 3-Nonylphenol (3-NP)

Die selektive Ethenolyse der Cardanole wurde unter Verwendung einer Vielzahl von Metathese-Katalysatoren untersucht. Die besten Aktivitäten und Selektivitäten konnten mit einem Indenyliden-Ruthenium-Katalysator der 1. Generation Umicore M₁ erzielt werden. Die ungesättigten Cardanole wurden in Gegenwart dieses Katalysatorsystems fast vollständig in 1-Octen und 3-(Non-8-enyl)phenol, einen potentiellen Tensidvorläufer, überführt. Eine detaillierte Untersuchung des Reaktionssystems zeigte, dass die hohe Aktivität und Selektivität auf die Kombination von Ethenolyse und interner Selbstmetathese des dreifach ungesättigten Cardanols zurückzuführen ist. Die Selbstmetathese des dreifach ungesättigten Cardanol-Isomers führte zur Bildung von 3-(Non-8-enyl)phenol und 1,4-Cyclohexadien. Letzteres ermöglicht durch seinen koordinativen Charakter eine Stabilisierung des Ru-Metathesekatalysators. Eine erhöhte Aktivität des Grubbs I-Katalysators in Gegenwart von 1,4-Cyclohexadien wurde auch bei der Umsetzung weiterer Substrate wie Methyloleat beobachtet. Durch Hydrierung konnte das gewünschte 3-Nonylphenol (3-NP) dargestellt werden, das im Vergleich zu 4-NP (Isomerengemisch) eine 150-mal niedrigere endokrine Wirkung aufweist.



Schema 17. Graphischer Abstrakt zur Veröffentlichung *“Selective ethenolysis and oestrogenicity of compounds from cashew nut shell liquid“*.

Der Schwerpunkt meiner Arbeit bei diesem Projekt lag in der Entwicklung des Ethenolyse-Protokolls für Methyl-2-methoxy-6-pentadecenylbenzoat, den Methylestern der Anacardinsäuren. Dieses Substrat ließ sich nicht unter den im Vorfeld entwickelten Bedingungen umsetzen. Nach der Untersuchung verschiedener Metathesekatalysatoren der 1. und 2. Generation wurde mit dem Hoveyda-Grubbs I-Komplex ein effizienter Katalysator für die selektive Co-Metathese mit Ethen identifiziert. Dieses Ergebnis bildete die Basis für die spätere Entwicklung der Ethenolyse der freien Anacardinsäuren.

Selective ethenolysis and oestrogenicity of compounds from cashew nut shell liquid†

Cite this: *Green Chem.*, 2014, **16**, 2846

Jennifer Julis,^a Stuart A. Bartlett,^a Sabrina Baader,^b Nicola Beresford,^c Edwin J. Routledge,^c Catherine S. J. Cazin^a and David J. Cole-Hamilton^{*a}

The ethenolysis of cardanol (**2**), a waste product from cashew kernel production, was carried out using a variety of metathesis catalysts. Surprisingly, the best activities and selectivities could be observed with ruthenium based 1st generation type catalysts converting cardanol (**2**) almost completely to the corresponding 1-octene (**6**) and 3-non-8-enylphenol (**4**), a potential detergent precursor. Detailed investigation of the reaction system showed that the high activity and selectivity were due to a combination of ethenolysis and internal self-metathesis of the unsaturated cardanol mixture, **2**. Self-metathesis of cardanol (**2**) containing three double bonds led to the formation of 3-non-8-enylphenol (**4**) and 1,4-cyclohexadiene (**7**). The latter was crucial for a high selectivity and activity in the ethenolysis, not only of cardanol (**2**), but also of other substrates like methyl oleate (**10**) when using ruthenium based 1st generation catalysts. The endocrine disrupting properties of 3-nonylphenol and related compounds are compared.

Received 21st January 2014.
Accepted 14th March 2014

DOI: 10.1039/c4gc00111g

www.rsc.org/greenchem

Introduction

In the last decade the up-grading of renewable resources has received increasing attention. Not only the diminishing fossil resources and the increasing anthropogenic CO₂-emission, but also the rising conscience of society regarding global warming have intensified the efforts to establish new supply chains based on sustainable resources. To avoid competition between food and chemicals for land use, it is especially attractive to use waste products, like agricultural waste, as sustainable resources rather than renewable feedstocks which are also part of the food supply chain.

In this context, cashew nut shell liquid (CNSL) is a very interesting biodegradable and renewable natural resource, which is obtained as a by-product during processing of cashew nuts. Although 300 000 t per annum of CNSL are currently available, only few applications exist and most of this raw material is considered as a waste stream.¹

CNSL is a phenolic mixture, which consists of three major compounds, namely anacardic acid (**1**), cardanol (**2**) and cardol (**3**) (Fig. 1). Their proportion depends on the processing

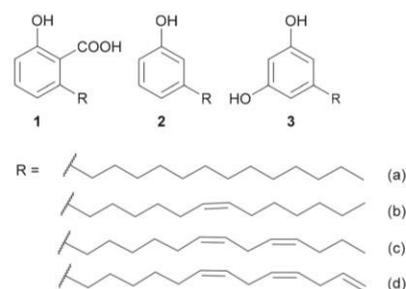


Fig. 1 Components of CNSL.

method of the cashew nuts. Solvent extraction of the nuts gives predominately anacardic acid whilst roasting of the nuts gives mainly cardanol (**2**) due to the decarboxylation of anacardic acid on heating. All three components have a fifteen carbon linear chain in the *meta*-position to the phenolic group with a varying degree of saturation, dependant on the origin of the cashew nuts.^{2–4}

Anacardic acid (**1**) can be isolated from CNSL by precipitation with calcium hydroxide. Separation and acidification of the calcium anacardate gives the pure acid **1**, which can be transformed to cardanol (**2**) by heating to 200 °C.⁵ Further purification by vacuum distillation gives pure cardanol (**2**) without alteration of the side-chain. Its versatility as a renewable starting material arises from its structure. Due to the phenol group and the unsaturated side-chain in the *meta*-posi-

^aEaStICHEM, School of Chemistry, University of St. Andrews, St. Andrews, KY16 9ST, UK. E-mail: djc@st-and.ac.uk; Fax: +44 (0)-1334-463808; Tel: +44 (0)-1334-463805

^bFachbereich Chemie, Organische Chemie, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Straße 54, 67663 Kaiserslautern, Germany

^cInstitute for the Environment, Brunel University, Cleveland Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH, UK

† Electronic supplementary information (ESI) available: Origin of the products of metathesis of cardanol, ¹H and ¹³C NMR spectra and GC analysis of selected reactions. See DOI: 10.1039/c4gc00111g

tion, it can be easily modified to valuable chemicals by introducing novel functionalities.

Several applications of cardanol (**2**) or CNSL are known. For example, the synthesis of biscardanol derivatives as monomers, additives in surface coatings and resins⁶ and the synthesis of sodium cardanol sulfate as detergents⁷ have all been reported. **2** can also be functionalised to its corresponding ethers, which have been used as polymer additives⁸ or in nanofibers.⁹ However, the selective homogeneous catalysed transformation of cardanol (**2**) to valuable intermediates is only rarely described and just a few examples like the double bond metathesis of cardanol (**2**) exist.^{6,9} Due to its unsaturated side-chain, metathesis is an attractive tool for functionalising **2** to intermediates of higher added-value. Vasapollo *et al.* reviewed the transformation of cardanol (**2**) to new fine chemicals as well as new hybrid functional materials, such as cardanol porphyrins, cardanol phthalocyanines and cardanol fullerenes *via* alkene-metathesis.⁹ However, no applications of the newly synthesised materials have been reported. Therefore, it is of particular interest to convert cardanol (**2**) selectively to intermediates which can be used directly as substitutes in the value-added chain. We have recently reported the selective synthesis of kairomone and other chemicals from **2**.¹⁰ Amongst other reactions, we reported that ethenolysis of cardanol (**2**), in that case with a high monoene (**2b**) content, could lead to 3-non-8-enylphenol (**4**) and 1-octene (**6**), which are both potentially important products. 1-Octene **6**, is mainly used as a comonomer for polyethylene with annual sales of 600 000 worth \$ 1.2 billion¹¹ and 3-nonylphenol has the potential for replacement of 4-nonylphenol, which makes an excellent detergent *via* ethoxylation, but has been banned in Europe because of its endocrine disrupting properties.^{12,13} Using a Grubbs-Hoveyda type catalyst for the ethenolysis of cardanol (**2**), the selectivity towards the desired products was moderate.¹⁰

In a recent study, Grubbs-Hoveyda catalysts containing unsymmetrical *N*-heterocyclic carbenes where one *N* substituent is alkyl and the other aryl have been shown to be highly selective catalysts for the ethenolysis of methyl oleate, the best having di(2-propyl)phenyl and norbornyl substituents at loadings as low as 50 ppm, although conversions and reaction rates are moderate (conversion 47%, selectivity to ethenolysis products 98% at 500 ppm catalyst loading).¹⁴

We now report a detailed study of the selective ethenolysis of cardanol (**2**). Unexpectedly, first generation catalysts give very high selectivity to the desired products and very high conversions. We also report oestrogenicity studies on 3-nonylphenol which show that it is 2 orders of magnitude less oestrogenic than commercial 4-nonylphenol.

Results

As homogeneous metathesis catalysts are very sensitive towards impurities, cardanol (**2**) was purified prior to use. Following a known literature procedure anacardic acid (**1**) was

isolated from CNSL and heated to 200 °C for 3 h.³ After decarboxylation a brown viscous liquid remained, which was further purified by distillation at 230 °C under vacuum. **2** could be isolated as a pale yellow, slightly viscous liquid, which was stored under nitrogen atmosphere. GC-MS and ¹H-NMR analysis showed almost pure cardanol (**2**), which contained 38% monoene **2b**, 20% diene **2c**, 38% triene **2d** and 5% saturated cardanol **2a**. Separation of these various unsaturated compounds *via* column chromatography proved difficult, so the cardanol mixture **2** was used without further purification.

Cardanol ethenolysis

In a first set of experiments various homogeneous metathesis catalysts were tested in the ethenolysis of cardanol **2**. During ethenolysis, a propagating methylidene species is formed, which reacts with cardanol (**2**) to release a terminal alkene 3-non-8-enylphenol (**4**) in the case of mono-unsaturated cardanol **2b**.¹⁵ Most alkene metathesis catalysts are unstable as methylidene complexes and undergo rapid decomposition, which affects the selectivity and productivity of the ethenolysis reaction.¹⁴ Therefore, 1st generation type, 2nd generation type and Grubbs-Hoveyda type catalysts were screened in order to identify a suitable catalyst system for the selective ethenolysis of cardanol (Fig. 2).

Due to their varying stability and activity the performance of the metathesis catalyst was investigated at various temperatures. Beside the expected ethenolysis products, 3-non-8-enylphenol (**4**) and 1-octene (**6**), which are formed by cross-metathesis of ethene with **2** containing only 1 double bond, 1,4-cyclohexadiene (**7**), 3-dodecadienylphenol (**5**) and various isomeric ethenolysis products were also observed in the reaction mixture (Fig. 3).

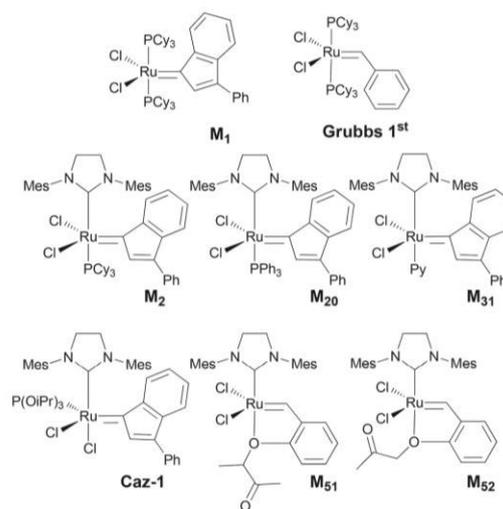


Fig. 2 Homogeneous metathesis catalysts tested for the ethenolysis of cardanol (**2**).

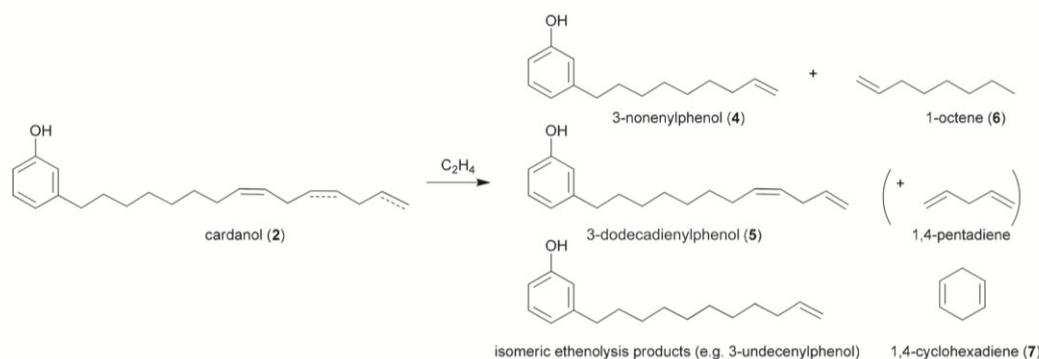


Fig. 3 Cross-metathesis of cardanol (2) with ethene.

The isomeric ethenolysis products are mainly formed *via* isomerisation of the mono-unsaturated cardanol (2b), followed by cross-metathesis with ethene. Ethenolysis at the unsaturated C₁₁-position of the diene (2c) and triene (2d) leads to the side-product 3-dodeca-8,11-dienylphenol (5). However, due to their volatility the corresponding side-products 1,4-pentadiene and 1-pentene were not observed.

Reacting 2 with **M**₁ at room temperature in the absence of ethene gives almost exclusive conversion (43%) to 3-non-8-enylphenol (4, 81% selectivity) and its isomers together with 1,4-cyclohexadiene (7), the remaining unreacted cardanol (2) contains no 2d (absence of peaks with *m/z* 298, [M]⁺; entry 2, Table 1). This reaction shows that 7 can be formed by direct internal self-metathesis of the triene (2d) to 7 and 4. However, in the presence of ethene, 7 might also be formed from the ethenolysis of the triene (2d) at the unsaturated C_{8,9}-position, giving 3-non-8-enylphenol (4) and 1,4,7-octatriene, followed by the internal self-metathesis of the 1,4,7-triene to ethene and 7 (see ESI, Fig. S1†).

Because of the high percentage of triene (2d) in the starting material, the amount of 1,4-cyclohexadiene (7) is significant and almost in the same range as 1-octene (6). The reactions that are believed to occur during ethenolysis of cardanol (2) are summarised in the ESI, Fig. S1.†

As some of the side-products such as the diene (7) and the linear alkenes with an alkyl chain < C7 are volatile, it was not possible reliably to determine their exact amounts *via* GC analysis. Therefore, we analysed the distribution of the corresponding alkenylphenols.

The results in Table 1 show that the conversion and the selectivity in the ethenolysis of cardanol (2) strongly depend on the metathesis catalyst and the reaction temperature. Quite unexpectedly the best results were obtained with the **M**₁ and the **Grubbs 1st** generation catalysts (entries 1–6, Table 1). Both catalytic systems exhibited an excellent performance in the ethenolysis with yields and selectivities >90% towards the desired product, 4 (catalyst loading, 0.05 mol%). Only a minor influence of the temperature on the activity was observed

Table 1 Conversion and selectivity in the ethenolysis of cardanol (2) using a variety of ruthenium based catalysts^a

Entry	Catalyst	T/°C	Conv./%	4/%	5/%	Isomeric products/%
1	M ₁	20	95	94	2	4
2 ^b		20	43	81	0	19
3	Grubbs 1st	40	96	93	3	4
4 ^c		20	84	87	8	5
5	M ₂	20	90	91	5	4
6		40	91	90	5	5
7	M ₂₀	20	57	19	14	67
8		40	61	34	12	54
9	M ₃₁	70	84	68	12	20
10		20	26	43	25	32
11	Caz-1	40	83	54	20	27
12		70	87	49	15	37
13	M ₅₁	20	67	46	24	30
14		40	83	53	19	28
15	M ₅₂	70	87	59	22	20
16		40	61	9	12	79
17	M ₅₁	70	58	22	14	65
18		90	92	75	12	13
19	M ₅₂	20	82	50	12	38
20		40	93	16	4	80
21	M ₅₂	70	90	22	6	72
22		20	88	23	7	70
23	M ₅₂	40	95	24	10	66
24		70	89	22	7	72

^a 2 (0.54 mmol), C₂H₄ (8 bar), CH₂Cl₂ (1.35 mL), catalyst (0.05 mol%), analysis *via* GC using *n*-tetradecane as internal standard 6 h. ^b No ethene. ^c Toluene (1.35 mL) as solvent.

(entries 1 and 3, 5 and 6, Table 1) and changing to the more environmentally acceptable solvent, toluene from CH₂Cl₂ was only slightly detrimental (entry 4, Table 1). Furthermore, the metathesis reaction of cardanol (2) with **M**₁, but with no ethene present, showed that 2 can undergo self-metathesis to form 1,4-cyclohexadiene (7) and the desired 3-non-8-enylphenol (4) (entry 2, Table 1). Only the tri-unsaturated cardanol (2d) is able to react to give 4 and 7 *via* self-metathesis, hence the conversion of the reaction (43%) is similar to the amount of tri-unsaturated cardanol (2d) in the substrate mixture (38%;

the slight difference is within the experimental error of the GC measurements). This result indicates that metathesis of **2** with **M**₁ and ethene probably proceeds by a combination of self-metathesis (for **2d**) and ethenolysis (for **2b** and **2c**).

The N-heterocyclic carbene (NHC) bearing 2nd generation type^{16–19} catalysts **M**₂, **M**₂₀, **M**₃₁ and **Caz-1** (entries 7–18, Table 1) were generally less active and selective in the ethenolysis of cardanol (**2**) compared to the **Grubbs 1st** generation catalyst and **M**₁, especially at 20 °C where the conversion and the selectivity were much lower in comparison to the 1st generation type catalysts. With increasing temperature the activity and selectivity improved with **M**₂ (entries 8 and 9, Table 1) and **Caz-1** (entries 17 and 18, Table 1) catalysts giving good performances at 70 °C and 90 °C respectively.

This increased activity with higher reaction temperature could be related to the activation energy of the catalyst since it is known that the latent **Caz-1** must isomerise from *cis* to *trans* before it becomes active.^{20,21} For the metathesis reaction the catalyst must provide a free coordination site, which is generated *via* dissociation of a ligand. In contrast to the tricyclohexylphosphine ligands, which readily dissociate at room temperature, phosphite ligands are much less labile and need higher temperature to leave the metal center.^{20,21} Nevertheless, even at elevated temperature the activities of the 2nd generation type catalysts are lower than those of the 1st generation and **M**₁ catalysts. The reduced activity in the ethenolysis is not only visible in the lower conversion, but is also seen in the lower selectivities to product **4**.

The Grubbs–Hoveyda type catalysts show even less selectivity in the ethenolysis of cardanol (**2**). Only in the case of **M**₅₁ is significant selectivity towards the desired 3-non-8-enylphenol (**4**) observed at 20 °C (entry 19, Table 1). Furthermore, the activity and selectivity of **M**₅₁ and **M**₅₂ show only minor dependencies on the reaction temperature (entries 19–24, Table 1). Both catalytic systems are active at 20 °C and 40 °C respectively, but catalyse mainly the self-metathesis reactions of **2**. In comparison to the 2nd generation type catalysts, the boomerang-type ligand in **M**₅₁ and **M**₅₂ can easily dissociate to generate a free coordination site. It has been proposed that the ligand remains close to the metal centre and re-coordinates after the catalytic cycle to stabilise the complex,¹⁵ but this recoordination has been disputed.²² In any case, they are much more active in the conversion of **2** than the 2nd generation type catalysts. In general, NHC-based ruthenium catalysts are known to be more active and stable than the first-generation catalyst but are significantly less selective in ethenolysis, as they tend to promote self-metathesis.¹⁴

Forman *et al.* showed that the performance of certain alkene metathesis reactions by 1st generation catalysts could be enhanced by the addition of phenols.²³ In the presence of phenol only small quantities of undesired by-products were detected and the activity of the catalytic system was significantly increased. We reasoned, therefore, that the phenol present in cardanol (**2**) might be responsible for the excellent activity and selectivity provided by 1st generation and **M**₁ catalysts in the ethenolysis reaction. However, adding phenol to

the ethenolysis reaction of **2** with **M**₁ did not improve the catalytic performance. In contrast, we observed no conversion of **2** indicating that, in our case, the addition of phenol inhibits the cross-metathesis of ethene and cardanol (**2**).

Metathesis of methyl protected cardanol 8. The effect of the phenolic group in cardanol (**2**) was further tested by etherification of the phenolic –OH with methyl iodide (Fig. 4).²⁴ The methyl cardanol (**8**) was tested in the ethenolysis with **M**₁ under standard reaction conditions. In comparison to the unprotected cardanol (**2**) the conversion (62%) and selectivity towards the desired 3-non-8-enylphenylmethylether (**9**) (84%) were both lower than when using cardanol (**2**) itself as substrate, but higher than when using any of the other metathesis catalysts shown in Fig. 2. The result shows that, although the phenolic structure of **2** may have some beneficial effect on the ethenolysis reaction, there must also be some other reason for the excellent results obtained when using **M**₁ or **Grubbs 1st** generation catalysts.

Ethenolysis of mono-unsaturated cardanol (2b). Further information as to the important influences involved in the ethenolysis reactions came from a study of mono-unsaturated cardanol (**2b**), which was originally initiated to avoid the formation of 1,4-cyclohexadiene (**7**) and to maximise the production of 1-octene (**6**).

Recently, Perdriau *et al.* reported the selective transfer hydrogenation of a cardanol mixture **2** to mono-unsaturated compound **2b** with RuCl₃·xH₂O in 2-propanol.²⁵ The transfer-hydrogenation gives access to almost pure **2b**, although some double bond isomerisation occurs during the transfer hydrogenation reaction. The mono-unsaturated cardanol **2b** was tested in the ethenolysis with **M**₁, **Caz-1** and **M**₅₁ under the standard reaction conditions (Table 2).

The reaction was somewhat dependent upon the batch of starting material, but surprisingly, we only observed zero or very low conversion of the mono-unsaturated cardanol with **M**₁ (entry 1, Table 2 and footnote *b*, Table 2). The catalytic system **Caz-1** (entry 2, Table 1) and **M**₅₁ (entry 3, Table 2) showed some conversion in the ethenolysis, but in comparison to the unsaturated cardanol mixture **2** the activity and selectivity were also much lower. This observation indicates that the di- and tri-unsaturated cardanol (**2c** and **2d**) are highly beneficial for

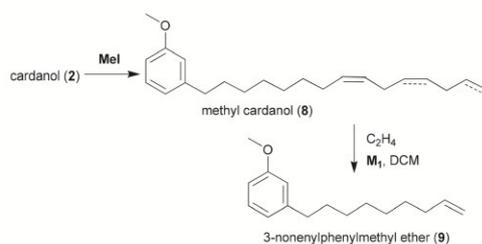


Fig. 4 Synthesis of methyl cardanol (**8**) and ethenolysis to 3-nonylphenylmethylether (**9**).

Table 2 Ethenolysis with mono-unsaturated cardanol (**2b**)^a

Entry	Catalyst	T/°C	Conversion/%	4/%	Isomeric products/%
1	M ₁ ^b	0	0	0	60
2	Caz-1	70	28	13	87
3	M ₅₁	70	72	9	93

^a Conditions as in Table 1. ^b Using a different batch of **2b**, the conversion was 12% and **4** made up 40% of the alkyl phenols.

Table 4 Ethenolysis of mono-unsaturated cardanol **2b** with different catalysts with or without 1,4-cyclohexadiene (**7**)^a

Entry	Catalyst	Conversion/%	4/%	Isomeric products/%
1 ^b	Caz-1	28	13	87
2 ^b	Caz-1 + 1,4-CHD	78	11	90
3 ^c	M ₅₁	72	7	93
4 ^c	M ₅₁ + 1,4-CHD	64	2	98

^a Conditions as in Table 1. ^b 70 °C. ^c 40 °C.

the ethenolysis of cardanol. Especially in the case of **M**₁ their presence seems to be essential.

A major difference between the mono-unsaturated compound **2b** and the natural cardanol mixture (**2**) is the formation of 1,4-cyclohexadiene (**7**) during the metathesis reaction of **2d** in the latter. To analyse the role of 1,4-cyclohexadiene (**7**) in the ethenolysis reaction, we added 0.1 equivalent of 1,4-cyclohexadiene (**7**) to **2b** and repeated the metathesis reaction under the standard reaction conditions (Table 3).

The addition of 1,4-cyclohexadiene (**7**) had a major impact on the ethenolysis of mono-unsaturated cardanol (**2b**) (compare entries 1 and 2 in Table 3 and footnotes *b* and *c* in Table 3). In the presence of 1,4-cyclohexadiene **2b** (64%) underwent metathesis and 3-non-8-enylphenol (**4**) was formed (55% selectivity). The other products were mainly different chain length metathesis products, which arose from double bond positional isomers of the monoene (**2b**) that were formed during the transfer hydrogenation reaction.²⁵ Since without diene **7** we observed no or very little reaction, these results indicate that **7** has a positive effect on the **M**₁ catalyst during the ethenolysis reaction. We also tested other dienes as additives in the metathesis of mono-unsaturated cardanol **2b** (entries 3–5, Table 3). With all three additives we could see an improved activity of the **M**₁ catalyst in the ethenolysis of **2b**. The effect of 1,5-cyclooctadiene on the catalytic activity was less pronounced, giving a lower conversion (31%, entry 4, Table 1). This is possibly because 1,5-cyclooctadiene can coordinate through both double bonds to the metal centre and hence may block coordination of the double bond in **2b**. However, it still gives better catalysis than is obtained in its absence. These results suggest that the formation of 1,4-cyclohexadiene (**7**) in the ethenolysis of the natural cardanol

mixture **2** is very important for the stabilisation of **M**₁ and its activity in the metathesis reaction of cardanol (**2**) with ethene.

Caz-1 and **M**₅₁ were also tested in the ethenolysis of mono-unsaturated cardanol (**2b**) with and without 1,4-cyclohexadiene (**7**) as additive, see Table 4.

In the case of **Caz-1** the addition of **7** leads to an increase in conversion of **2b** up to 80%. However, mainly isomeric products of cardanol (**2**) were formed and only 10.5% of the desired 3-non-8-enylphenol (**4**) was detected. With **M**₅₁ no enhancement of the catalytic performance was observed. These results indicate that the effect of the diene (**7**) strongly depends on the ethenolysis catalyst employed.

Due to its positive effect in the ethenolysis of mono-unsaturated cardanol **2b** with **M**₁, we also analysed the influence of 1,4-cyclohexadiene (**7**) on the ethenolysis of **2b** protected *via* etherification with methyl iodide (see Table 5).

In contrast to the results of Tables 3 and 4, the addition of 1,4-cyclohexadiene (**7**) to the reaction mixture only led to a minor improvements of the catalytic activity when using methyl protected monounsaturated cardanol **8b** as the substrate.

Ethenolysis of oleate **10 and linoleate esters **12**.** The highly beneficial combination of **M**₁ + 1,4-cyclohexadiene (**7**) was also tested in the ethenolysis of oleate and linolenate based substrates (Fig. 5).

The results in Table 6 show that **7** also has a positive effect in the ethenolysis of methyl oleate (**10**) (entries 1 and 2, Table 6), increasing the conversion of **10** to the ethenolysis product methyl 9-decenoate by more than 25%. However, **M**₁ is inactive for the metathesis of methyl linolenate (**12**) in the presence or absence of the diene **7** (entries 5 and 6, Table 6).

To confirm that it was not the phenol in cardanol (**2**) that was allowing the excellent results obtained in ethenolysis reac-

Table 3 Ethenolysis of mono-unsaturated cardanol (**2b**) with additives^a

Entry	Additive	Conversion/%	4/%	Isomeric products/%
1	None ^b	0	0	0
2	1,4-Cyclohexadiene (7) ^c	64	55	46
3	1,4-Hexadiene	63	46	55
4	1,5-Cyclooctadiene	31	47	53
5	1,7-Octadiene	69	46	54

^a Conditions as in Table 1; additive (0.1 equiv.). ^b Using a different batch of **2b**, the conversion was 12% and **4** made up 40% of the alkyl phenols. ^c Using the batch of **2b** used for the reaction described in footnote *b*, the conversion was 49% and **4** made up 38% of the alkyl phenols.

Table 5 Ethenolysis of methyl-protected mono-unsaturated cardanol **8b** with different catalysts and **7** as additive^a

Entry	Catalyst	Conversion/%	4/%	Isomeric products/%
1 ^b	M ₁	53	50	50
2 ^b	M ₁ + 1,4-CHD	56	53	37
3 ^c	Caz-1	71	6	94
4 ^c	Caz-1 + 1,4-CHD	80	8	92
5 ^d	M ₅₁	77	2	98
6 ^d	M ₅₁ + 1,4-CHD	86	3	97

^a Conditions as in Table 1. ^b rt. ^c 70 °C. ^d 40 °C.

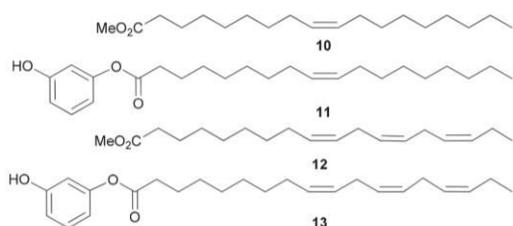


Fig. 5 Oleate (10) and linoleate ester (11).

Table 6 Ethenolysis of different olefinic substrates (10–13, Fig. 5) with M_1^a

Entry	Substrate	Conversion/%	Selectivity/%
1	10	47	89
2	10 + 1,4-CHD	76	94
3	11	7	62
4	11 + 1,4-CHD	13	57
5	12	—	—
6	12 + 1,4-CHD	—	—
7	13	36	75
8	13 + 1,4-CHD	5	—

^a Conditions as in Table 1.

tions using M_1 , we synthesised the resorcinol esters of oleic (11) and linolenic (13) acids (Fig. 5). Introducing the phenol moiety into the oleic ester dramatically reduced the conversion and the selectivity towards the desired dec-9-enoic acid ester (entry 3, Table 6), a result that was hardly improved by adding 7 (entry 4, Table 6). In the case of linolenate, there was some small improvement as a result of using the resorcinol ester 13 (entry 7, Table 6), but this was nullified by adding the diene (7) (entry 8, Table 6). Overall, the results of these ethenolysis reactions with oleate and linoleate esters 10–13 confirm that the phenol moiety is at best neutral or inhibiting to the reactions, but that 1,4-cyclohexadiene (7) can provide a positive effect.

Ethenolysis of anacardic acid (1) and its derivatives. Anacardic acid (1) can also be obtained directly from CSNL, but using fewer steps than are required for the isolation of cardanol (2). It can potentially give the desired 3-non-8-enylphenol (4) by ethenolysis followed by decarboxylation. Preliminary studies on the ethenolysis of anacardic acid itself using M_1 catalyst (conditions reported in entry 1, Table 1) showed no evidence for reaction. We therefore methylated anacardic acid at both the phenolic and acidic positions. The ester 14 could then be purified by distillation without decarboxylation of the carboxyl group. Because of the lower activity of M_1 in the ethenolysis of methyl cardanol (8, see above), we directly investigated a range of Grubbs–Hoveyda type catalysts shown in Fig. 1 and 6 which showed high efficiency in our previously investigated isomerising ethenolysis of methyl oleate²⁶ and of alkenyl benzenes.²⁷

The results of these studies, collected in Table 7, show that of all the catalysts tested only the phosphine containing catalyst, HG_1 , shows high activity and selectivity at 25 °C and a

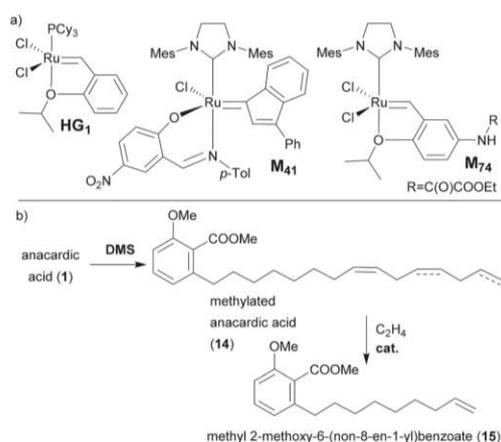


Fig. 6 (a) Catalysts used for the ethenolysis of methylated anacardic acid (14); (b) synthesis and ethenolysis of 14. DMS = dimethylsulfate.

Table 7 Ethenolysis of dimethylated anacardic acid 14^a

Entry	Metathesis catalyst	$T/^\circ\text{C}$	Conversion/%	Selectivity/%
1	HG_1	25	93	93
2	M_{31}	25	17	13
3	M_{41}	25	30	18
4	M_{51}	25	96	36
5	M_{74}	25	90	37
6 ^b	HG_1	60	74	57
7 ^b	M_{51}	60	88	16
8 ^b	M_{31}	60	56	11
9 ^b	M_{41}	60	44	19
10 ^b	M_{74}	60	93	7
11 ^{c,d}	HG_1	25	98	92
12 ^{c,e}	HG_1	25	92	93
13 ^{c,f}	HG_1	25	78	93

^a Conditions: 14 (0.25 mmol), cat. (1 mol%), CH_2Cl_2 (1 mL), 16 h; yields were determined using *n*-dodecane as internal standard. ^b THF (1 mL). ^c Reaction time 6 h. ^d Cat. (0.5 mol%). ^e Cat. (0.1 mol%). ^f Cat. (0.05 mol%).

catalyst loading of 1 mol% over 16 h (entry 1, Table 7). Amongst the other catalysts (entries 2–5, Table 7), only M_{51} and M_{74} show good activity (entries 4 and 5, Table 7), but their selectivity towards the desired product 15 bearing an 8-nonenyl substituent is low. There is little or no improvement for any of the catalysts at higher temperature (entries 6–10, Table 7) but HG_1 is adversely affected. At 25 °C HG_1 performs well even at lower catalyst loadings (entries 11–13, Table 7) with a slight drop in activity but with the high selectivity being retained.

Test for oestrogenicity

Due to their excellent properties, ethoxylated alkylphenols (APE) are widely used in various applications, for example as emulsifiers, detergents or surfactants in household products. Nevertheless, they are being replaced by ethoxylated alcohols because of environmental concerns. One of the most impor-

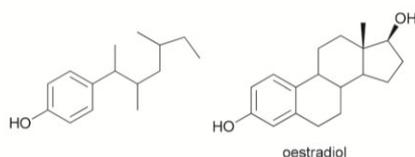


Fig. 7 One isomer of 4-nonylphenol showing how it can adopt a structure related to that of oestradiol.

tant APES has been banned in Europe because its precursor, 4-nonylphenol is an endocrine disrupter.^{12,13} For example, it has been shown to induce testes-ova, and intersex condition, in the post-hatching stages of development of male Japanese Medaka fish.²⁸ The form of 4-nonylphenol used has a variety of differently branched C₉ chains in the 4 position of the phenol and its endocrine disrupting properties have been attributed to its ability to mimic the structure of oestradiol (Fig. 7).

We reasoned that 3-nonylphenol might be less endocrine disrupting than 4-nonylphenol since it has a linear C₉ chain in the 3-position and should not so readily mimic oestradiol. Some of us have shown¹³ that the oestrogenicity of alkyl phenols increases in the order 2 < 3 < 4 alkyl substitution on the ring and primary ~ secondary < tertiary. Linear 4-nonyl phenol has been studied before¹³ and is known to show lower oestrogenicity than the commercial 4-nonylphenol with mixed alkyl chains, but 3-nonyl phenol has not been examined.

In order to test our hypothesis that 3-nonylphenol might show less oestrogenicity than either the linear or the branched 4-nonylphenol, we have carried out a yeast oestrogen screen (YES) assay which is specific for oestradiol mimics. For comparison, we also tested oestradiol, 4-nonylphenol with mixed C₉ chains (4-NP), 4-nonylphenol with a linear chain (4-*n*-NP), 3-nonylphenol (3-NP) prepared in this study by hydrogenation of 3-non-8-enylphenol, cardanol and crude cashew nut shell liquid. We appreciate that oestrogenicity is only one environmental hazard and further testing of any compounds that show promise for reducing oestrogenicity would be required. This aspect is discussed in more detail in the concluding section of the paper.

Fig. 8 shows the oestrogenic response of 3-NP and 4-*n*-NP tested over a concentration range of 1×10^{-3} mol dm⁻³ to 5×10^{-7} mol dm⁻³. Consistent with previous reports,¹³ moving the linear alkyl group from the 4- to the 3-position resulted in a 10-fold reduction in oestrogenic activity to produce a full dose response curve with a potency approximately 1.5×10^6 and 300-fold less than 17 β -oestradiol and 4-NP (mixed isomers), respectively. The initial sample of 3-NP, which had been obtained using Pd/C as the hydrogenation catalyst contained small amounts of ring hydrogenated product as a result of over hydrogenation. A second sample was prepared using [RhCl(PPh₃)₃] as the hydrogenation catalyst. This sample which did not contain any ring hydrogenation products, exhibited a 2-fold increase in oestrogenicity, which was still 150 times lower than that of 4-NP mixed isomers. The reason

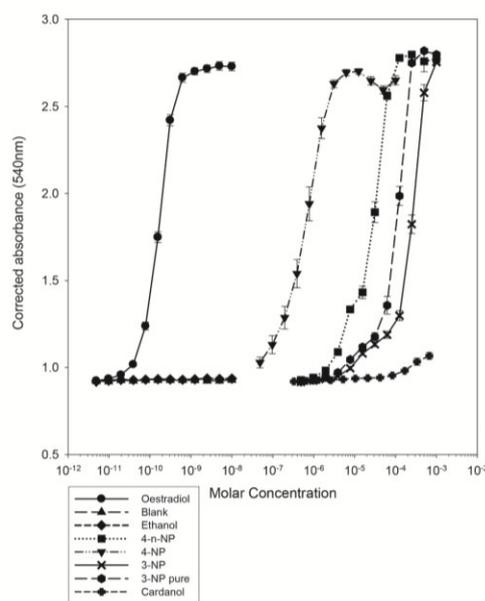


Fig. 8 Oestrogenic response curves for a variety of substrates obtained using a YES assay.

for the difference between the pure and contaminated samples is unknown, but may suggest that impurities containing saturated rings in the sample may have contributed to the loss of oestrogenicity, and/or that the ring hydrogenated products are less oestrogenic.

Cardanol produced a very weak oestrogenic response at the highest concentrations tested whereas the cashew nut shell liquid was not oestrogenic in the YES assay when tested over the same concentration range (Fig. 9).

Experimental

All reagents were purchased from Sigma-Aldrich and used as received unless otherwise stated. 17 β -Oestradiol ($\geq 98\%$ pure) was purchased from Sigma Chemical Company Ltd (Dorset, UK) and ethanol ($>99.7\%$) was purchased from Hayman Speciality Products (Essex, UK). All other solvents were purchased from Sigma-Aldrich and were distilled under N₂ using the appropriate drying reagent.²⁹ CNSL was extracted from shells collected from Naliendele in Mtwara, Tanzania. Anacardic acid was obtained from the oil by a literature method³ and cardanol (2) from the anacardic acid (1) as previously published.¹⁰ The cardanol (2) was vacuum dried before it was subjected to ethenolysis reactions.

Instrumentation

All weighing manipulations of air- and moisture-sensitive chemicals were carried out in the glovebox of model type

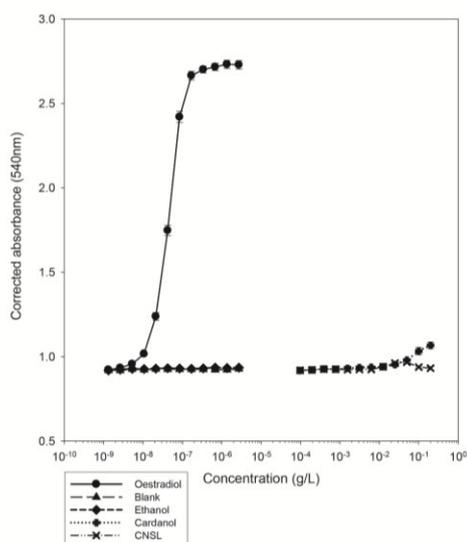


Fig. 9 YES assay for cardanol and CNSL compared with oestradiol.

FF100 Recirc 13649 series, where the port was evacuated for 30 minutes and flooded with nitrogen gas for 3 cycles. All reactions which used air sensitive chemicals were carried out under nitrogen atmosphere using standard Schlenk line and catheter techniques.

GC-MS analyses were carried out using a Hewlett-Packard 6890 series gas chromatograph instrument equipped with a flame ionization detector for quantitative analysis and a Hewlett-Packard 5973 series mass selective detector fitted with hp1 film for mass spectral identification of products. Helium was used as the carrier gas with initial flow of 1 mL min^{-1} . The ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AM 400 NMR spectrometer at 400 and 100 MHz or a Bruker AM 300 spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. Samples were dissolved in deuterated solvents which were referenced internally relative to tetramethylsilane (TMS) at $\delta = 0$ ppm. Chemical shifts, δ , are reported in ppm relative to TMS. All ^{13}C NMR spectra were proton-decoupled.

Analysis of cardanol (2). Cardanol was analysed *via* GC and NMR. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.93–1.00 (m, 1.9 H, CH_3/CH_2), 1.33–1.45 (m, 12.4 H, CH_2), 2.05–2.14 (m, 2.1 H, CH_2), 2.57–2.62 (m, 3.1 H, CH_2), 2.83–2.92 (m, 1.9 H, CH_2), 5.03–5.16 (m, 0.8 H, CH), 5.33–5.56 (m, 4.0 H, CH), 5.82–5.95 (m, 0.4 H, CH), 6.70–7.22 (m, 4H, Ar-H) ppm. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 14.3, 14.6 (CH_3), 32.1, 23.3, 26.0, 26.1, 27.6, 27.7, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 30.1, 30.1, 30.2, 31.7, 32.0, 32.2, 36.3 (CH_2), 127.3, 128.0, 128.4, 128.6, 129.7, 129.8 (CH), 130.4, 130.6, 130.8, 137.3, 145.3, 155.8 (Ar-C) ppm. The integration of the ^1H NMR-signals did not result in even numbers, as cardanol is a mixture of compounds of different saturation. Furthermore, more than 21 C-signals can be observed due to the different

degrees of saturation. The composition of saturated, mono-, di- and tri-unsaturated cardanol was calculated from integration of the olefinic proton signals the protons adjacent to the double binds and the aromatic protons.

Monounsaturated cardanol (2d).²⁵ $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 1.1 mmol) was dissolved in 2-propanol (5 mL) and cardanol (0.5 g, 1.66 mmol) was added. The reaction was refluxed for 18 h under an N_2 atmosphere. The resulting brown solution was cooled to room temperature and the solvent removed to give a viscous brown oil. The oil was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and filtered over a 5 cm^3 plug of silica to give a yellow oil. Yield: 0.43 g, 1.4 mmol (86%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.9 (t, 3H, CH_3); 1.3 (m, 16 H, CH_2); 2.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$); 2.6 (m, 2H, Ar- CH_2 -); 5.4 (m, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$); 6.7–7.2 (m, 4H, Ar) ppm. MS (m/z): 302, 304 (saturated cardanol).

Methyl protected monounsaturated cardanol (8b).²⁴ Mono-unsaturated cardanol (1 g, 3.3 mmol) and potassium carbonate (0.9 g, 6.6 mmol) were suspended in dry acetone (15 mL). Methyl iodide (0.4 mL, 6.6 mmol) was added dropwise and the mixture allowed to reflux for 6 h. The reaction was then allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with water (3×20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give a yellow oil. The oil was then purified over a silica column using hexane-EtOAc (5 : 1). Yield: 55%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.9 (t, 3H, CH_3); 1.3 (m, 16 H, CH_2); 2.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$); 2.6 (m, 2H, Ar- CH_2 -); 3.8 (s, 3H, OCH_3); 5.4 (m, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$); 6.7–7.2 (m, 4H, Ar) ppm. MS (m/z): 316.

Methyl linolenate (12). Oleic acid (0.92 g, 3.5 mmol) and polyethyleneglycol-750 (1.24 g) were dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL). KOH (0.37 g) was added and, after stirring for 1 h, MeI (0.5 g, 0.22 mL, 3.4 mmol). After stirring for 5 h, during which time a white precipitate formed, water was added followed by NaCl to break the emulsion. The organic phase was collected combined with CH_2Cl_2 washings of the aqueous phase (2×5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated to dryness. The product was separated on a silica column using hexane-EtOAc (4 : 1). GCMS analysis of the product showed it to be contaminated with up to 50% methyl linoleate and traces of methyl oleate. NMR integration also suggests that significant amounts of methyl linoleate are present.

3-Hydroxyphenyl oleate (11). Oleic acid (1.6 g, 4.21 mmol) and resorcinol (1.6 g, 14.82 mmol) were dissolved in THF (10 mL). The reaction mixture was cooled to 0°C and slowly *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (991 mg, 4.81 mmol) and DMAP (22 mg, 0.18 mmol) were added. The reaction mixture turned turbulent and a white precipitate was formed. The suspension was allowed to warm and was stirred for 85 h at room temperature. Ethyl acetate (25 mL) was added to the mixture and the precipitate was collected by filtration. The filtrate was evaporated and the remaining residue was purified *via* column chromatography with hexane-EtOAc (4 : 1) as eluent. Yield: 62%. ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.91 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.27–1.45 (m, 20 H, CH_2), 1.75–1.79 (m, 2 H, CH_2), 2.01–2.07 (m, 4 H, CH_2), 2.57 (t, $^3J = 7.8$ Hz, CH_2), 5.36–5.42 (m, 2 H,

ethanol to achieve final concentrations of 1×10^{-8} mol dm $^{-3}$ to 4.88×10^{-12} mol dm $^{-3}$ in the wells).

The plates were incubated at 32 °C for 3 days, after which absorbance readings were taken at 540 and 620 nm (the second absorbance being a measure of cell density and hence yeast growth). The absorbance values were corrected for cell density using the following equation:

$$\text{Corrected value} = \text{chemical}_{540 \text{ nm}} - (\text{chemical}_{620 \text{ nm}} - \text{ethanol blank}_{620 \text{ nm}}).$$

All chemicals were tested in duplicate and each YES was carried out at least three times.

Conclusion

M₁ and **Grubbs' 1st** generation catalysts are very active and selective for the ethenolysis of cardanol (**2**) to 3-non-8-enylphenol (**4**), an intermediate for potential surfactants. The unexpectedly high catalytic performance of **M₁** is due to the side-product 1,4-cyclohexadiene (**7**), which is formed during the ethenolysis from the tri-unsaturated component of cardanol (**2d**). 1,4-Cyclohexadiene (**7**) stabilises the catalytically active species and prevents inhibition by the phenolic group. Absence of **7** leads to a complete deactivation of **M₁**, as the results of the ethenolysis of mono-unsaturated cardanol showed. The positive impact of **7** on the catalytic performance was also observed with other substrates such as methyl oleate. It also enables the use of less expensive homogeneous metathesis catalysts in the ethenolysis reaction, one of the most challenging reactions in metathesis.

One application of 3-non-8-enylphenol (**4**) is for it to be hydrogenated to 3-nonylphenol for use as a possible replacement for 4-nonylphenol which has been banned in many countries on the basis of its endocrine disrupting properties. A YES assay shows that 3-nonylphenol prepared by ethenolysis of cardanol followed by hydrogenation using [RhCl(PPh₃)₃] is at least 150 times less potent in oestrogenicity than the banned substance and some 10 $^{-6}$ times as oestrogenic as 17 β-oestradiol. Cardanol and cashew nut shell liquid are even less potent showing very little oestrogenicity in the YES assay. We recognise that the >150-fold reduction in oestrogenic activity between 4-NP and 3-NP, although desirable, is not enough to secure the long-term use of 3-NP as a replacement for use in alkylphenol ethoxylate surfactants where non-estrogenic alternatives (including alcohol ethoxylates) already exist. However, in countries lacking restrictions on the use and release of 4-NP into the environment, or in industrial applications where alternatives are not readily available, the reduction in oestrogenicity of 3-NP over 4-NP may be seen a useful stop-gap measure in the transition away from 4-NP use. The significance of the loss of oestrogenicity of 3-NP in terms of its safety in use can only be determined following robust investigations on its fate and persistence in the environment, further knowledge of the wider biological/toxicological hazard

of 3-NP³³ and following the outcomes of internationally agreed and validated OECD test methods developed for the identification of endocrine disruptors, including oestrogenicity, (anti)-androgenicity and thyroid disruption. Finally, this work is an example of how green chemistry can be used to design endocrine disruption out of the next generation of chemicals as proposed in the Tiered Protocol for Endocrine Disruption (TiPED) approach.³⁴

Acknowledgements

We thank the EPSRC for Postdoctoral and other funding (J. J. and S. A. B.) and Deutsche Bundesstiftung Umwelt (Fellowship to S. B.). We also thank Umicore AG for the donation of chemicals. C. S. J. C. thanks the Royal Society for a University Research Fellowship.

Notes and references

- S. H. Azam-Ali and E. C. Judge, *Small scale cashew nut processing*, Food and Agriculture Organisation, Rome, 2004.
- J. H. P. Tyman, *Chem. Soc. Rev.*, 1979, **8**, 499.
- R. Paramashivappa, P. P. Kumar, P. J. Vithayathil and A. S. Rao, *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 2548.
- P. P. Kumar, R. Paramashivappa, P. J. Vithayathil, P. V. S. Rao and A. S. Rao, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 4705.
- L. P. L. Logrado, C. O. Santos, L. A. S. Romeiro, A. M. Costa, J. R. O. Ferreira, B. C. Cavalcanti, O. Manoel de Moraes, L. V. Costa-Lotufó, C. Pessoa and M. L. dos Santos, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 3480.
- Y.-C. Guo, G. Mele, F. Martina, E. Margapoti, G. Vasapollo and W.-J. Xiao, *J. Organomet. Chem.*, 2006, **691**, 5383.
- P. Peungjitton, P. Sangvanich, S. Pornpakakul, A. Petsom and S. Roengsumran, *J. Surfactants Deterg.*, 2009, **12**, 85.
- R. K. Paul and C. K. S. Pillai, *Synth. Met.*, 2000, **114**, 27.
- G. Vasapollo, G. Mele and R. Del Sole, *Molecules*, 2011, **16**, 6871.
- J. A. Mmongoyo, Q. A. Mgani, S. J. M. Mdachi, P. J. Pogorzelec and D. J. Cole-Hamilton, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 2012, **114**, 1183.
- <http://www.icis.com/Articles/2007/08/06/9050162/chemical-profile-1-octene.html>.
- F. L. P. Gabriel, E. J. Routledge, A. Heidlberger, D. Rentsch, K. Guenther, W. Giger, J. P. Sumpter and H.-P. E. Kohler, *Environ. Sci. Technol.*, 2008, **42**, 6399.
- E. J. Routledge and J. P. Sumpter, *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 3280.
- R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 7490.
- D. Astruc, *New J. Chem.*, 2005, **29**, 42.
- L. Ackermann, A. Furstner, T. Weskamp, F. J. Kohl and W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4787.
- J. K. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan and J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 2674.

- 18 M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee and R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953.
- 19 M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan and R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2247.
- 20 X. Bantreil, A. Poater, C. A. Urbina-Blanco, Y. D. Bidal, L. Falivene, R. A. M. Randall, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin and C. S. J. Cazin, *Organometallics*, 2012, **31**, 7415.
- 21 X. Bantreil, T. E. Schmid, R. A. M. Randall, A. M. Z. Slawin and C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7115.
- 22 T. Vorfalt, K. J. Wannowius, V. Thiel and H. Plenio, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 12312.
- 23 G. S. Forman, A. E. McConnell, R. P. Tooze, W. J. van Rensburg, W. H. Meyer, M. M. Kirk, C. L. Dwyer and D. W. Serfontein, *Organometallics*, 2005, **24**, 4528.
- 24 R. Holzwarth, R. Bartsch, Z. Cherkaoui and G. Solladie, *Chem.-Eur. J.*, 2004, **10**, 3931.
- 25 S. Perdriau, S. Harder, H. J. Heeres and J. G. de Vries, *ChemSusChem*, 2012, **5**, 2427.
- 26 D. M. Ohlmann, N. Tschauder, J. P. Stockis, P. Goossen, M. Dierker and L. J. Goossen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 13716.
- 27 S. Baader, D. M. Ohlmann and L. J. Goossen, *Chem.-Eur. J.*, 2013, **19**, 9807.
- 28 M. A. Gray and C. D. Metcalfe, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1997, **16**, 1082.
- 29 C. L. L. C. Wilfred and L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, North Holland, 2003.
- 30 J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young and G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, 1966, 1711.
- 31 R. Paramashivappa, P. P. Kumar, P. V. S. Rao and A. S. Rao, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 7709.
- 32 E. J. Routledge and J. P. Sumpter, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1996, **15**, 241.
- 33 R. R. Tice, C. P. Austin, R. J. Kavlock and J. R. Bucher, *Environ. Health Perspect.*, 2013, **121**, 756.
- 34 T. T. Schug, R. Abagyan, B. Blumberg, T. J. Collins, D. Crews, P. L. DeFur, S. M. Dickerson, T. M. Edwards, A. C. Gore, L. J. Guillette, T. Hayes, J. J. Heindel, A. Moores, H. B. Patisaul, T. L. Tal, K. A. Thayer, L. N. Vandenberg, J. C. Warner, C. S. Watson, F. S. vom Saal, R. T. Zoeller, K. P. O'Brien and J. P. Myers, *Green Chem.*, 2013, **15**, 181.

4.3.3.3 Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol

Eindämmung der Tsetsefliegen-Population durch Verwendung von Lockstoffen

Die Tsetsefliege überträgt Parasiten der Gattung *Trypanosoma*, die Verursacher der *Afrikanischen Trypanosomiasis* (Schlafkrankheit) sind. Die Erreger befallen das Gehirn und das zentrale Nervensystem, was bei Menschen zu Verwirrtheit, Wahrnehmungsstörungen und Koordinationsschwierigkeiten führt.^[139] Unbehandelt endet die Krankheit, nach einer Phase der Apathie, immer tödlich, kann jedoch im Frühstadium der Erkrankung mit Medikamenten, wie Suramin-Natrium, Pentamidin oder Melarsoprol, kuriert werden.^[140]

Um die Verbreitung der Krankheit in Afrika einzudämmen, ist es notwendig, die Population der Tsetsefliegen zu kontrollieren und so die Rate an Neuinfektionen herabzusetzen. Durch eine fortwährende Eindämmung der Fliegen ist die Zahl der Neuerkrankungen von 1998-2012 um ca. 80% zurückgegangen.^[141] Hierfür erfolgte eine flächendeckende „Reinigung“ der Vegetation und das Versprühen von persistenten Pestiziden (z.B. DDT) auf die heute aufgrund ökologischer Bedenken verzichtet wird. Neuere Verfahren bedienen sich künstlicher Fallen wie in Abbildung 10 gezeigt, welche sowohl mit Lockstoffen als auch mit Insektiziden imprägniert sind, um die Fliegen anzulocken und zu töten.^[142] Kurzkettige Alkylphenole, wie 3-Ethyl- und 3-Propylphenol, wurden als potente Lockstoffe identifiziert, die in urbanen Regionen Afrikas allerdings schwer verfügbar sind.^[143]



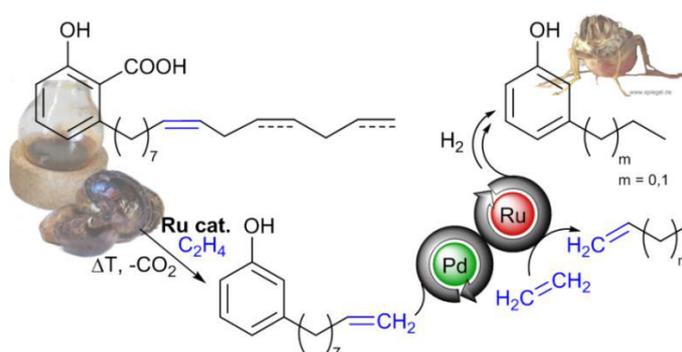
Abb. 10. Tsetsefliegen-Falle.

In Feldstudien wurde gezeigt, dass 3-Ethylphenol besonders anziehend auf Fliegen der Gattung *Glossina morsitans morsitans* wirkt und 3-Propylphenol auf *Glossina pallidipes*.^[144] Diese Verbindungen haben einen charakteristischen Geruch, der an Rinderurin erinnert. In den ländlichen Regionen Afrikas kommt Rinderurin zum Einsatz, aus dem die Phenole durch Mikroorganismen aus den Sulfaten und Glucuronaten langsam in geringen Mengen freigesetzt werden.^[145] Dies hat jedoch hygienische und olfaktorische Nachteile. Ein synthetischer Zugang zu diesen Verbindungen könnte die Lebensbedingungen einer breiten Bevölkerungsschicht Afrikas nachhaltig verbessern. Eine auf Cashew-Nusschalenöl basierende Syntheseroute wäre unabhängig von petrochemischen Ressourcen und hätte den Vorteil, dass das Abfallprodukt direkt im subtropischen Krisengebiet genutzt werden könnte, wo die Cashew-Nüsse angebaut werden.

Entwicklung einer effizienten Eintopf-Synthese zur Synthese der Lockstoffe

Die Entwicklung einer geeigneten Reaktionskaskade zur Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol erfolgte ausgehend von den Anacardinsäuren (Schema 18). Diese wurden zunächst als Calcium-Salz aus dem Cashew-Nussschalen-Extrakt gefällt und ohne weitere Aufreinigung in der Ethenolyse eingesetzt. Wie bereits für die Cardanole beschrieben (Kapitel 5.3.2), stellt diese den Schlüsselschritt zur Bereitstellung eines einheitlichen Substrats dar. In Gegenwart des Hoveyda-Grubbs I-Katalysators und Ethen wurden die einfach-, zweifach- und dreifach-ungesättigten Seitenketten der Anacardinsäuren vollständig bis zum neunten Kohlenstoffatom verkürzt. Die thermische Decarboxylierung lieferte das gewünschte 3-(Non-8-enyl)phenol, das destillativ von dem gesättigten Derivat abgetrennt und in 89% Ausbeute isoliert werden konnte.

Eine effiziente Eintopf-Synthese bestehend aus isomerisierender Ethenolyse gefolgt von einem optionalen Metathese-Schritt und Hydrierung der olefinischen Seitenkette, wurde durch die effiziente Kombination des $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})_2]_2$ -Isomerisierungskatalysator mit dem Hoveyda-Grubbs II-Metathesekatalysator Umicore M_{51} vermittelt. Da die mittlere Kettenlänge des Produktgemisches nach isomerisierender Ethenolyse durch das Stoffmengenverhältnis von 3-(Non-8-enyl)phenol und Ethen einstellbar ist, wurden 3-Ethenyl- und 3-Propenylphenol in einem Verhältnis von 0.8–3.3 : 1 gebildet. Diese konnten nach Zugabe von Aktivkohle und Methanol in Gegenwart von Wasserstoff direkt hydriert und die gewünschten Alkylphenole als Gemisch in 85% Ausbeute isoliert werden.



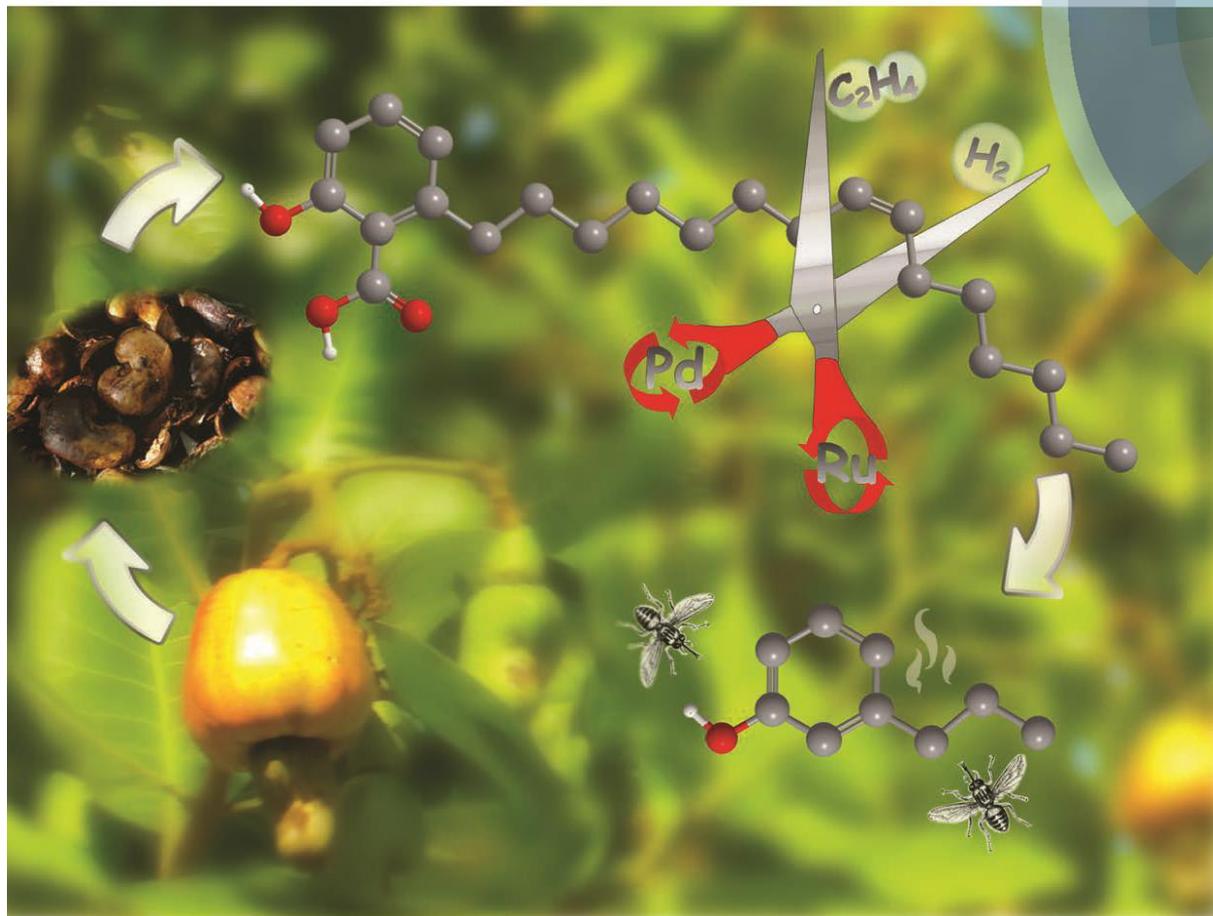
Schema 18. Graphischer Abstrakt zur Veröffentlichung "Synthesis of tsetse fly attractants from a cashew nut shell extract by isomerising metathesis".

Die selektive Synthese von 3-Ethyl- und 3-Propylphenol, die nach Hydrierung ebenfalls in sehr guten Ausbeuten isoliert wurden, gelang mit einer sequentiellen, nicht-isomerisierenden Butenolyse bzw. Ethenolyse. Während die Butenolyse des 3-Ethenyl/Propenyl-Gemischs nach Austausch der Gasphase gegen 50 Äquivalente Buten realisiert werden konnte, musste das Reaktionsgemisch für eine sequentielle Ethenolyse filtriert und erneut Metathesekatalysator zugesetzt werden.

Bei der Bearbeitung dieses Projekts unterstütze mich Patricia Podsiadly, die unter meiner Betreuung ihre Diplomarbeit zum Thema „*Isomerisierende Metathese: Eine Schlüsseltechnologie zur chemischen Nutzung von Cashew-Nussschalenöl*“ anfertigte.

Green Chemistry

Cutting-edge research for a greener sustainable future
www.rsc.org/greenchem



ISSN 1463-9262



PAPER
David J. Cole-Hamilton, Lukas J. Goossen *et al.*
Synthesis of tsetse fly attractants from a cashew nut shell extract by isomerising metathesis



Cite this: *Green Chem.*, 2014, **16**, 4885

Received 7th July 2014,
Accepted 27th August 2014
DOI: 10.1039/c4gc01269k
www.rsc.org/greenchem

Synthesis of tsetse fly attractants from a cashew nut shell extract by isomerising metathesis†

S. Baader,^a P. E. Podsiadly,^a D. J. Cole-Hamilton^{*b} and L. J. Goossen^{*a}

Starting from a purified cashew nut shell extract containing mostly anacardic acid derivatives, the tsetse fly attractants 3-ethyl- and 3-propylphenol were selectively synthesised. The mixture was first converted into 3-(non-8-enyl)phenol in 98% purity *via* ethenolysis and distillation with concomitant decarboxylation. The olefinic side chain was then shortened by isomerising cross-metathesis with short-chain olefins in the presence of a [Pd(μ-Br)(^tBu₃P)]₂ isomerisation catalyst and a second-generation Hoveyda–Grubbs catalyst, and the synthesis was completed by a hydrogenation step.

Introduction

Cashew nut shell liquid (CNSL) is a by-product of cashew nut processing, and is available on a scale of 450 000 tonnes per year.¹ It is an excellent representative of an unused, non-eatable natural resource for which no competition occurs between land use for food or raw material production.² When CNSL is extracted from the cashew nut shells *via* cold-press or solvent extraction, it consists predominantly of anacardic acids (1a–d) and other phenolic compounds such as cardanol (3-pentadecenylphenol) and cardol (5-pentadecenylbenzene-1,3-diol).³ Each of these has a 15-carbon side chain with a varying degree of saturation, located in the *meta*-position relative to the hydroxy group. Anacardic acids (1) are promising substrates for various decarboxylative and decarbonylative transformations.⁴ Upon distillation, they are known to decarboxylate with formation of cardanol (2) and other phenols. The structurally related kairomones 3-ethyl- (2) and 3-propylphenol (3) are potent tsetse fly attractants (Fig. 1).⁵

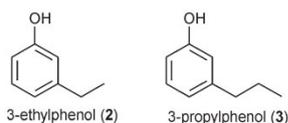


Fig. 1 Kairomones used as tsetse fly attractants.

^aFachbereich Chemie, Organische Chemie, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Straße 54, 67663 Kaiserslautern, Germany. E-mail: goossen@chemie.uni-kl.de; Fax: +49 (631) 205-2046; Tel: +49 (631) 205-3921

^bEaStICHEM, School of Chemistry, University of St. Andrews, St. Andrews, Fife, KY16 9ST Scotland, UK. E-mail: djc@st-andrews.ac.uk

† Electronic supplementary information (ESI) available: General methods and spectroscopic data. See DOI: 10.1039/c4gc01269k

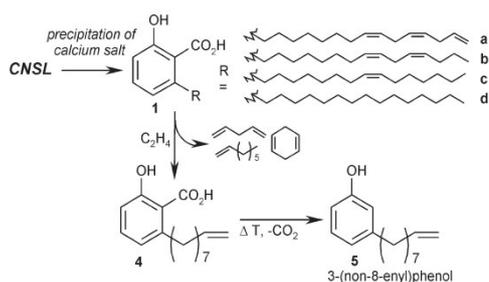
Tsetse flies, the main vector of African sleeping sickness (trypanosomiasis), inhabit sub-Saharan Africa, the region where CNSL is predominantly produced in Africa (Nigeria, Ivory Coast, and Tanzania).⁶ Traps charged with the kairomones (2 and 3) are used as a sustainable and eco-friendly way to control the tsetse fly population. Both kairomones are worthwhile synthetic targets, because each works best to attract a certain type of vector tsetse fly, 2 for *Glossina morsitans morsitans*, and 3 for *G. pallidipes*.⁷

Various strategies for the synthesis of 3-propylphenol (3) have been reported. These include multi-step reactions with waste-intensive key steps, *e.g.* Wittig and Grignard reactions of 3-hydroxybenzaldehyde.⁸ 3 has also been synthesised from cardanol *via* isomerisation of the double bond into the benzylic position, followed by metathesis with 2-butene.⁹ However, the isomerisation step resulted in a mixture of isomers, among which the desired product with the double bond conjugated with the aromatic ring made up for only 40%. As a consequence, the overall yield of 3-propylphenol (3) remained unsatisfactory (11% based on cardanol).

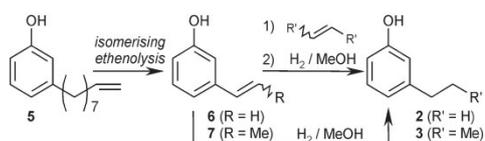
More efficient syntheses of 3-propyl- (3) and 3-ethylphenol (2) directly from CNSL would, thus, be highly desirable. We envisioned that isomerising olefin metathesis could be the key technology to access kairomones from CNSL, either as a mixture of 2 and 3 that might directly be usable in the fly traps, or in pure form.

Our strategy was to start with a basic extraction of CNSL, which would serve to remove side components such as the resorcinolic derivative cardol and lead to anacardic acids (1), a mixture of salicylic acids 1a–d with saturated, mono-, di- and tri-unsaturated C₁₅ side chains in the 6-position of the aromatic ring (Scheme 1).³ Since the side-chain double bond closest to the ring is positioned at C₈ in all unsaturated isomers, it should be possible to convert this mixture into a reasonably pure single compound by ethenolysis followed by crack distillation with





Scheme 1 Selective conversion of anacardic acids (**1**) to 3-(non-8-enyl)phenol (**5**).



Scheme 2 From 3-(non-8-enyl)phenol (**5**) to the tsetse fly attractants **2** and **3**.

concomitant decarboxylation. Regardless of the number of double bonds on the far side of C₈, the ethenolysis would shorten all unsaturated side chains to ω-nonenyl groups. In the distillation, the carboxylate group would be removed and the main product 3-(non-8-enyl)phenol (**5**) separated from the low-boiling olefins formed during ethenolysis, as well as the higher-boiling saturated cardanol derivative 3-pentadecylphenol (**1d**).

Subsequent isomerising ethenolysis of **5** would shorten the olefinic side chain stepwise in a statistical fashion (Scheme 2). Depending on the ethene pressure and catalyst system, the side-chain-length distribution of the resulting product mixture should be adjustable so that a mixture of **6** and **7** is obtained reasonably free of other components, which could be hydrogenated *in situ* to the kairomones **2** and **3**.

An additional, non-isomerising cross-metathesis step with pure ethene or 2-butene prior to hydrogenation should allow directly accessing either product **6** or **7** in pure form, since the thermodynamically favoured conjugated double-bond isomers **6** and **7** should be the main components in the equilibrated isomerising metathesis mixture. Subsequent hydrogenation would give access to pure **2** or **3**.

Results and discussion

Ethenolysis of anacardic acids

Based on these considerations, we approached the synthetic procedure starting from the cashew nut shells. An extraction of 400 g of nut shells with diethyl ether yielded 90 g of CNSL (23 wt% based on the nut shells). The acids were separated from other phenolic components by precipitation of their calcium salts using calcium hydroxide followed by acidifica-

tion, which led to 52 g (58 wt% based on the ethereal extract) of the acid mixture **1**.

Next, we investigated the ethenolysis step. As a starting point, we used the **Ru-1** catalyst, and stirred a solution of **1** and **Ru-1** in dichloromethane under 10 bar ethene pressure at 23 °C (Table 1, entry 1). These conditions had previously been shown to work well for the ethenolysis of the decarboxylated derivative cardanol.¹⁰ However, for the anacardic acids **1**, ethenolysis proceeded with unsatisfactory yields even at a relatively high catalyst loading of 1 mol% **Ru-1**.

We started optimising the ethenolysis by testing numerous ruthenium-based catalysts (Fig. 2), with a focus on complexes known to promote ethenolysis.¹¹ These include first- and second-generation Grubbs- and Hoveyda-type catalysts (**Ru-2**,¹² **Ru-3**,¹³ **Ru-4**,¹⁴ and **Ru-5**¹⁵), and the indenylidene-ruthenium complexes **Ru-6**¹⁶ and **Ru-7**.¹⁷

As can be seen from Table 1, other phosphine-ligated catalysts (**Ru-2** and **Ru-3**) were more efficient than **Ru-1**, and near-quantitative yield was achieved with the first-generation Hoveyda-Grubbs catalyst **Ru-3** (entries 2 and 3). Among the NHC-ligated catalysts, the second-generation Grubbs catalyst **Ru-4** was most effective, giving 77% yield of **4** (entries 4–7). In contrast, a low yield of the desired product **4** was obtained using **Ru-5** (entry 5). Second-generation indenylidene catalysts were inferior (**Ru-7**; entry 6) or completely inactive (**Ru-6**; entry 7).

With the best ruthenium catalyst **Ru-3**, it was possible to reduce the loading to 0.05 mol% and still achieve good yields of the desired product **5** (entries 8–10). The finding that phosphine-based metathesis catalysts outperform modern NHC systems is remarkable but not unprecedented, since **Ru-3** has been reported to be optimal also for the ethenolysis of 2-methoxy-6-pentadecenylbenzoic acid methyl esters.¹⁰

Table 1 Selective ethenolysis of anacardic acids (**1**)

Entry	Ru-cat.	Loading/mol%	Yield 4/%	Conversion 1/%
1	Ru-1	1.0	46	70
2	Ru-2	1.0	78	83
3	Ru-3	1.0	92	>94
4	Ru-4	1.0	77	83
5	Ru-5	1.0	21	82
6	Ru-6	1.0	0	87
7	Ru-7	1.0	47	56
8	Ru-3	0.5	71/89 ^a	81/99 ^a
9	Ru-3	0.1	65	76
10	Ru-3	0.05	61	71

Conditions: 0.25 mmol **1**, 1 mol% metathesis catalyst, 1 mL DCM, 10 bar ethene, 23 °C, 16 h. Yields were determined by GC analysis. In the GC injector, **4** quantitatively decarboxylates to **5**, which was quantified using *n*-hexadecane as an internal standard. ^a Preparative-scale reaction (2.50 g, 7.30 mmol).



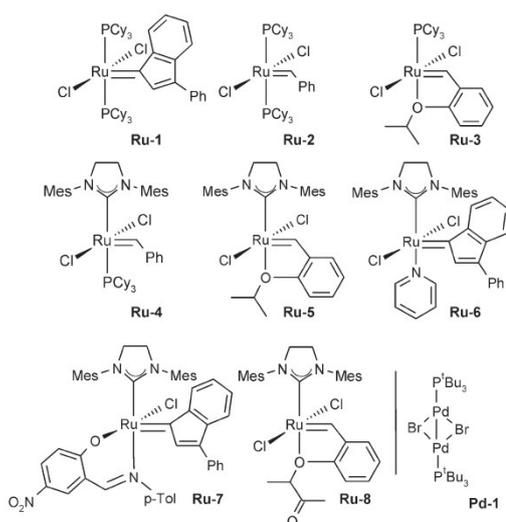


Fig. 2 Isomerisation and metathesis catalysts.

The results were even better on a preparative scale (2.50 g, 7.30 mmol). In the presence of 0.5 mol% **Ru-3**, compound **4** was formed in near-quantitative yield. Upon distillation at above 140 °C,¹⁸ **4** decarboxylated quantitatively to 3-(non-8-enyl)phenol (**5**) which was isolated in 89% yield and 98% purity while the saturated compound **1d** remained in the distillation residue. This corresponds to an overall yield of 7 wt% of **5** based on the cashew nut shells.

Isomerising ethenolysis of 3-(non-8-enyl)phenol

The key step in our synthesis of the tsetse fly attractants **2** and **3** is the shortening of the olefinic side chains by isomerising cross-metathesis. We have recently demonstrated that isomerising metathesis is a valuable synthetic concept for the valorisation of oleic acid derivatives and of naturally occurring allylarenes.¹⁹ In this context, the dimeric palladium(i) complex [Pd(μ -Br)(^tBu₃P)]₂ (**Pd-1**)²⁰ had proven to be a uniquely effective isomerisation catalyst, fully compatible with state-of-the-art ruthenium metathesis catalysts.²¹

In an isomerising cross-metathesis, the olefinic substrates are continuously converted into an equilibrium mixture of double-bond isomers, which constantly undergo olefin metathesis until olefin blends with a homogeneous chain-length distribution are formed. The mean chain length is determined by the average number of side chain carbons for each substrate weighted with its molar equivalents.

Thus, in the isomerising cross-metathesis of 3-(non-8-enyl)phenol (**5**) with ethene, an equilibrium mixture of non-volatile aryl alkenes and volatile unsubstituted alkenes with an identical chain length distribution should ideally form. If all double-bond isomers had the same thermodynamic stability and reactivity, their mean chain length should equal $\frac{[ethene] \cdot 2 +$

$[5] \cdot 9}{[5] + [ethene]}$, calculated from the concentration of each alkene substrate and its respective chain length. This standard formula for the calculation of an arithmetic mean only roughly approximates the reaction outcome. The chain length distribution is more accurately assessed using the simulation program described in ref. 19.

In search for an effective catalyst system, we stirred a THF solution of 3-(non-8-enyl)phenol (**5**) under 6 bar ethene pressure (corresponding to an ethene/5 ratio of roughly 22 : 1 and an expected mean chain length of 2.3) with the Pd-based isomerisation catalyst and a Ru-metathesis catalyst for 16 h at 50 °C. For 1.5 mol% **Ru-5** and 1.5 mol% **Pd-1**, a system that had been reported to be optimal for the isomerising ethenolysis of allyl arenes, 24% 3-hydroxystyrene (**6**) and 53% 3-(prop-1-enyl)phenol (**7**) were obtained along with minor quantities of longer-chain homologues. However, the mean chain length of 3.2, which was calculated from the GC-integrals, indicates that the reaction did not go to completion (Table 2, entry 1).

Phosphine-based first-generation catalysts and NHC-based indenylidene complexes were found to be ineffective, which is understandable from their low activity in non-isomerising styrene cross-metatheses.²² With the second-generation Grubbs catalyst **Ru-4**, only unsatisfactory yields were obtained, which can be explained by a release of phosphine from the pre-catalyst, which is known to inhibit the isomerisation catalyst **Pd-1**.^{19,21} Best results were obtained with the Hoveyda-type NHC catalyst **Ru-8** (entries 3–4). After slightly increasing the catalyst loading to 2 mol%, the desired ethenyl- and propenylarenes **6** and **7** were almost exclusively formed within 16 h along with only trace amounts of longer-chain derivatives (entry 4). The mean chain length was found to be 2.4. One would expect that the low solubility of ethene in the reaction solvent leads to an accumulation of more soluble longer-chain

Table 2 Isomerising ethenolysis of 3-(non-8-enyl)phenol (**3**)

Entry	Ru-cat./mol%	C ₂ H ₄ /bar	Yield/%		
			6	7	R ≥ CH ₃
1	Ru-5 (1.5)	6	24	53	23
2	Ru-4 (1.5)	6	0	17	82
3	Ru-8 (1.5)	6	22	56	23
4	Ru-8 (2.0)	6	56	40	Traces
5 ^a	Ru-8 (2.0)	6	77	23	Traces
6 ^b	Ru-8 (2.0)	6	37	58	4
7	Ru-8 (2.0)	2	45	54	Traces
8	Ru-8 (2.0)	1	27	67	5

Conditions: 0.5 mmol **5**, 1.5 mol% **Pd-1**, metathesis catalyst (amount given), 2 mL THF, 50 °C, 16 h. Yields were determined by GC using *n*-decane as an internal standard. ^a 4 mL THF. ^b 8 h.



olefins in the liquid phase, thus shifting the solution equilibrium towards longer chains.²³

Indeed, GC analysis revealed that the relative ratio of ethene/propene/butene is 3.5/2.2/1 in the gas phase and 1/2.8/4.6 in the liquid phase of the equilibrated reaction mixture. Upon increasing the amount of solvent and thereby reducing the gas-phase and increasing the liquid-phase volume, the equilibrium concentration of 6 and 7 changed to 77% and 23%, respectively, which corresponds to a mean chain length of 2.2 (entry 5). Control experiments revealed that it takes more than 8 h until this equilibrium concentration is reached (entry 6).

When lowering the ethene excess to 9:1 (2.0 bar ethene, calculated mean chain length: 2.7), 7 was obtained as the main product and the mean chain length increased to 2.6 (entry 7). At only 6:1 ethene/5 ratio (1.0 bar ethene, calculated mean chain length: 3.0), the mean chain length was found to be 2.8 but the concentration of the longer-chain homologues increased to an undesirably high level (entry 8).

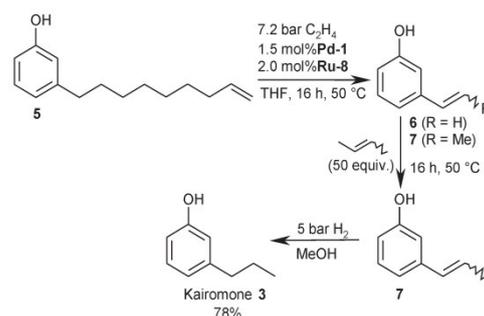
Synthesis of an 3-ethyl- and 3-propylphenol mixture

When performing the isomerising ethenolysis using the optimal catalyst system and substrate ratio (1.0 mmol 5, 1.5 mol% Pd-1, 2.0 mol% Ru-8, 4 mL THF, 50 °C, 16 h, approx. 9:1 ethene/5, 5.0 bar ethene),²⁴ a mixture of the ethenylarene 6 (43%) and the propenylarene 7 (56%) was formed. Upon exchanging the olefin atmosphere above the reaction mixture for hydrogen (3.0 bar) and adding charcoal to prevent agglomeration of the metal catalyst, the product mixture was directly hydrogenated to the corresponding saturated kairomones, which were isolated in a combined 85% yield (2/3 = 1:1.3).

Selective synthesis of the tsetse fly attractants 3-propyl- and 3-ethylphenol

Since both kairomones target different tsetse flies, this approach, which produces 2 and 3 in similar amounts, should be advantageous for the application in fly traps. For the selective synthesis of the widely used kairomone 3, an additional butenolysis step is required. Thus, the isomerising ethenolysis of 5 was first allowed to reach its equilibrium. After 16 h, the metathesis catalyst was still fully active, but the isomerisation catalyst had lost most of its reactivity. At this stage, the reaction mixture, which consisted mostly of the conjugated isomers of 3-propenylphenol and of 3-ethenylphenol, was purged with 2-butene (approx. 50:1 ratio 2-butene/6 + 7, 2.0 bar) and stirred for another 16 h at 50 °C. This way, 7 was obtained in 92% overall yield and 95% purity.

For a preparative-scale (4.0 mmol), one-pot synthesis of 3-propylphenol (3), the isomerising ethenolysis was performed using only a 7:1 ethene/5 ratio (7.5 bar, the pressure limit of the reactor). After 16 h, the gas phase was first exchanged for 2-butene (approx. 50 equiv., 2.0 bar) and after 16 h for hydrogen (5.0 bar). This way, the desired kairomone 3 was obtained in 78% yield (Scheme 3). This one-pot synthesis of 3-propylphenol (3), which does not require purification of intermediates and delivers the desired product 3 in 69% yield based on anacardic acids (1a-d), compares favourably even with the pre-



Scheme 3 Preparative-scale one-pot synthesis of the kairomone 3.

viously reported isomerisation/butenolysis/hydrogenation sequence.⁹

3-Ethylphenol (2) was also synthesised in pure form from the mixture of 6 and 7 that was obtained in the isomerising metathesis step. The synthetic strategy is identical to the one outlined for the 3-propylphenol (3), only that the 2-butene used in the terminal cross-metathesis step was replaced by ethene. This way, 2 was obtained in an overall yield of 84%.

Isomerising butenolysis of 3-(non-8-enyl)phenol

We also tried whether performing the isomerising metathesis using a vast excess of 2-butene would lead to formation of 3 in satisfactory selectivity. However, even when stirring 5 with approx. 50 equivalents 2-butene (2.0 bar), 3 was formed in only 64% yield along with the higher homologues butenyl- and pentenylphenol. We also attempted to shorten the reaction sequence by performing an isomerising ethenolysis of the anacardic acids (1). Unfortunately, the isomerisation catalyst quickly lost its activity for this rather impure substrate. It could not yet be determined which impurity is responsible for this effect.

Experimental

General methods

All reactions were performed in oven-dried glassware containing a Teflon-coated stirring bar. Solvents were purified, dried by standard procedures, and degassed by three freeze-pump-thaw cycles prior to use. All reactions were monitored by GC using *n*-hexadecane or *n*-decane as an internal standard. Response factors of the products with regard to *n*-(hexa-)decane were obtained experimentally by analysing known quantities of the substances. GC analyses were carried out using a HP6890 with an HP-5 capillary column (phenyl methyl siloxane 30 m × 320 × 0.25, 100/2.3-30-300/3) and a time program beginning with 2 min at 60 °C, followed by a 30 °C min⁻¹ ramp to 300 °C, then 3 min at this temperature. Headspace GC analyses were carried out using a Perkin Elmer AutoSystem XL with Supelco packed column (80/100 Poropak, 6 FT × 1/8 In. S.S.). Commercial substrates were used as received unless otherwise stated. The metathesis catalysts used herein are available commercially,



for example, from Sigma-Aldrich or Umicore. But-2-ene was obtained from Apollo Scientific Ltd as a mixture of *E/Z*-isomers (purity: 99% by GC, ratio of *E/Z*-isomers: 68%/31%) and ethene from Air Liquide GmbH (purity: 99.9%).

Extraction of anacardic acids (1) from cashew nut shells

Cashew nut shells (400 g) were ground into ~1 mm small particles which were then extracted in a Soxhlet apparatus with Et₂O (500 mL) for 6 h. Removal of the solvent *in vacuo* resulted in a highly viscous brown oil (90.0 g, 23 wt%). 40 g of this crude extract were dissolved in 5% aqueous methanol (240 mL), and calcium hydroxide (20.0 g, 259 mmol) was added in portions under stirring. The temperature of the reaction mixture was then raised to 50 °C, and stirring was continued for 2.5 h leading to precipitation of calcium anacardate. The precipitate was filtered off and washed with methanol (200 mL). It was then suspended in distilled water (200 mL), and the anacardic acids were liberated by treatment with HCl (30 mL, 12 M) and stirring for 1 h at RT. The mixture was then extracted with EtOAc (2 × 200 mL) and the combined organic phases were washed with distilled water (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield a mixture of anacardic acids as a viscous, dark brown oil (23.1 g, 58 wt%).

Preparative scale synthesis of 3-(non-8-enyl)phenol (5) from anacardic acids (1)

In a glovebox, a PTFA-lined steel autoclave with a stirring bar was charged with the metathesis catalyst **Ru-3** (21.6 mg, 36.0 μmol), dichloromethane (30 mL), and the anacardic acid mixture (1) (2.50 g, 7.30 mmol). The autoclave was then purged with ethene three times and pressurised to 10 bar. The resulting mixture was stirred for 16 h at RT. Then, the solvent was removed *in vacuo*. Crack distillation of the crude product mixture in a Kugelrohr (120 °C, 10⁻² mbar) yielded 3-(non-8-enyl)phenol (5) as light yellow oil (1.41 g, 6.46 mmol, 89%, GC-purity: >98%). The analytical data matched those reported in the literature.¹⁰

Preparative scale synthesis of 3-propylphenol (3) from 3-(non-8-enyl)phenol (5)

In a glove box, an oven-dried 70 mL Fisher-Porter vessel with a stirring bar was charged with **Pd-1** (40.4 mg, 52.0 μmol), **Ru-8** (52.5 mg, 80.0 μmol), THF (16 mL) and 3-(non-8-enyl)phenol (5) (950 mg, 4.00 mmol). The vessel was removed from the glovebox and pressurised with ethene (7.5 bar). The mixture was stirred at 50 °C for 16 h. After cooling to -78 °C, the pressure was slowly released under inert conditions. The vessel was warmed to 0 °C and 2-butene (11.2 g, 200 mmol) was condensed in. The mixture was allowed to stir overnight at 50 °C. Subsequently, the reaction mixture was cooled to 0 °C and the pressure was slowly released. Hydrogenation was performed by adding methanol (25 mL) and activated charcoal (300 mg), and stirring the reaction mixture for 3 h at 50 °C under hydrogen pressure (5.0 bar). After slowly releasing the pressure, the mixture was filtered through Celite (1 cm³), the solvent was removed by distillation over a Vigreux column, and the residue was dissolved in Et₂O, filtered through a plug of silica gel

(5 cm³). Removal of the solvent yielded the desired product 3 as a bright yellow oil (425 mg, 3.12 mmol, 78%). The analytical data matched those reported in the literature.⁸

Synthesis of 3-ethylphenol (2) from 3-(non-8-enyl)phenol (5)

In a glove box, an oven-dried 35 mL Fisher-Porter vessel with a stirring bar was charged with **Pd-1** (10.0 mg, 13.0 μmol), **Ru-8** (13.2 mg, 20.0 μmol), THF (4 mL) and 3-(non-8-enyl)phenol (5) (250 mg, 1.00 mmol). The vessel was removed from the glovebox and pressurised with ethene (5.0 bar). The mixture was stirred at 50 °C for 16 h. After cooling to -78 °C, the pressure was slowly released. The reaction mixture was then filtered through a plug of silica gel and the solvent removed *in vacuo*. Under inert conditions, **Ru-8** (13.2 mg, 20.0 mmol) and THF (4 mL) were added to the mixture of 3-ethenyl- (2) and 3-(prop-2-enyl)phenol (3) (~1 : 1) in a Fisher-Porter vessel, which was pressurised with ethene (4.0 bar). The mixture was allowed to stir overnight at 50 °C. Subsequently, the reaction mixture was cooled to 0 °C and the pressure was slowly released. Hydrogenation was performed by adding methanol (5 mL) and activated charcoal (100 mg), and stirring the reaction mixture for 3 h at 50 °C under hydrogen pressure (5.0 bar). After slowly releasing the pressure, the mixture was filtered through Celite (1 cm³), the solvent was removed by distillation over a Vigreux column, the residue was dissolved in Et₂O and filtered through a plug of silica gel (5 cm³). Removal of the solvent yielded the desired product 2 as a colourless oil (101 mg, 0.84 mmol, 84%). The analytical data matched those reported in the literature.²⁵

Conclusions

Isomerising olefin cross-metathesis enabled the synthesis of the tsetse fly attractants 3-ethylphenol (2) and 3-propylphenol (3) from an anacardic acid mixture (1) extracted from cashew nut shells. The key towards providing a uniform substrate is the ethenolysis of the anacardic acids followed by thermal decarboxylation. This way, mono-, di- and tri-unsaturated side chains are all shortened to nine carbons, and the 3-(non-8-enyl)phenol is separated from derivatives with saturated side chains. A one-pot sequence consisting of isomerising ethenolysis followed by an optional butenolysis or ethenolysis and hydrogenation of the olefinic side chain, all effectively mediated by a combination of the isomerisation catalyst [Pd(μ-Br)(tBu₃P)]₂ and a second-generation Hoveyda-Grubbs metathesis catalyst, furnishes the desired 3-ethylphenol (2) and 3-propylphenol (3) either in pure form or as a mixture. This concise reaction sequence underlines the high potential of isomerising cross-metathesis as a key technology in the chemical valorisation of non-food, renewable resources.

Acknowledgements

We thank NanoKat, the Collaborative Research Centre SFB/TRR 88 "3MET", Carl Zeiss (RCR) and the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (fellowship to S.B.) for financial support, and



Resonanz der chemischen Gesellschaft

Die Idee, einen Prozess zur Synthese von Tsetse-Fliegenlockstoff basierend auf dem in subtropischen Afrika vorkommenden Cashew-Nussschalenöl, einen bisher wenig genutzten Abfallstoff, Ethen und Wasserstoff zu entwickeln, begeisterte eine breite Leserschaft. Dies spiegelte sich in der Auszeichnung der Arbeiten durch Annahme mehrerer Vorträge auf internationalen Konferenzen und zwei Posterpreise wieder. Nach der Veröffentlichung von „*Synthese von Tsetse Fly Attractants from a Cashew Nut Shell Extract by Isomerising Metathesis*“ in Green Chemistry und der Einladung zur Gestaltung des „Inside Frontcovers“ interviewten uns Journalisten aus internationalen Kreisen zu den Hintergründen unserer Arbeit und berichteten darüber in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, die unter anderem als Informationsquelle über Wissenschaft und Technologie für die globale Entwicklung dienen.

Charlie Quigg legte in seinem Artikel „*Sleeping sickness fly trap in a nutshell*“, der am 14. November 2014 in Chemistry World erschien, den Fokus auf die Vorstellung des Tandemprozesses, der die Nutzung des Cashew-Nussschalenöls einbezieht.^[146] Ein Experte der metallorganischen Komplexkatalyse der Universität Renn, Christian Bruneau, kommentierte diesen Betrag mit:

„The diversity of functionalities present in natural products and the availability of a variety of selective green reactions that can be put into action together in a tandem or sequential manner give a glimpse of a rich future for this sustainable chemistry”.

In einem Artikel zum Thema „*Cashew nut by-product may help cut sleeping sickness*“ vom 24. Dezember 2014 in SciDev.Net diskutierte Alex Abudu neben den ökologischen auch die ökonomischen Aspekte der vorgestellten Methode.^[147] David J. Cole-Hamilton machte in einem Interview den Vorschlag, die Herstellung der Lockstoffe mit lukrativem Verkauf von 1-Octen, das bei der Herstellung als Koppelprodukt gebildet wird, zu finanzieren. Andrew J. Nok, ein Biochemiker aus Nigeria, lobte unsere Arbeiten, merkte jedoch kritisch an, dass die Fliegen lernen könnten, die Lockstoffe zu ignorieren und hält eine Ausrottung der Krankheit mittels Fliegenfallen für fraglich. Vor der Weiterentwicklung des katalytischen Prozesses zur Synthese der Lockstoffe sollte daher das Potential dieser zur Eindämmung der Fliegenpopulation durch zusätzliche Teststudien bestätigt werden.

4.3.3.4 Synthese des Polymervorläufers 3,3'-Dihydroxystilben

Zur Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens als nachhaltige Alternative zu Bisphenol A wurde die bereits vorgestellte Reaktionssequenz bestehend aus einer selektiven Ethenolyse gefolgt von einer isomerisierender Ethenolyse ausgehend von den Cardanolen um eine zusätzlichen Metathese-Stufe weiterentwickelt. Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden gemeinsam mit Stefania A. Trita erarbeitet. Die Eignung des Stilbens als Monomer in Polycarbonat-Synthesen wird derzeit in der Arbeitsgruppe von Michael Meier am Karlsruher Institut für Technologie untersucht.

Bisphenol A (BPA) ist eines der meist genutzten Polymerbausteine und wird jährlich im 3 Mio. t-Maßstab hergestellt.^[148] Damit gehört die Kondensationsreaktion von zwei Äquivalenten Phenol mit Aceton zu den bedeutendsten Prozessen der industriellen Chemie.^[149] Aus der symmetrischen, aromatischen und sterisch anspruchsvollen Struktur mit zwei Hydroxygruppen in *para*-Position ergeben sich die ausgezeichneten thermischen, mechanischen, optischen und elektrischen Eigenschaften des Bisphenols im Hinblick auf die Polymersynthese.^[150] Derzeit wird es hauptsächlich für die Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen, Epoxidharzen und Polysulfonen eingesetzt.^[151] BPA-basierte Polymere sind farblos und transparent, was sie z.B. für den Einsatz in Lacken, Kunststoffbehältern, Flaschen, medizinischen Produkten und Spielzeug eignet.^[152] Darüber hinaus findet BPA Anwendung bei der Herstellung von Thermopapier, das in der Produktion von Büchern sowie Zeitungen und Lebensmittelkartons eingesetzt wird.^[153] Trotz seiner hervorragenden Vielseitigkeit in der Polymerisation bestehen Nachteile, die in der Struktur des BPAs begründet sind. So wurde dieses als Xenooestrogen identifiziert.^[154] Wie auch bei anderen *para*-substituierten Phenolen ist die endokrine Wirkung der Substanzen mit der Bindung der Hydroxylgruppe an Östrogenrezeptoren verknüpft.^[155] Abbildung 11 zeigt die strukturelle Ähnlichkeit zwischen den beiden amphiphilen Verbindungen Östrogen und BPA.

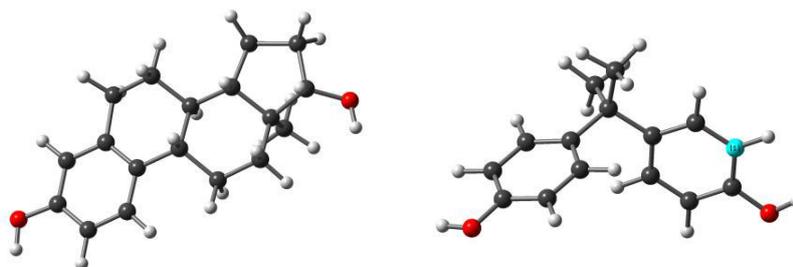
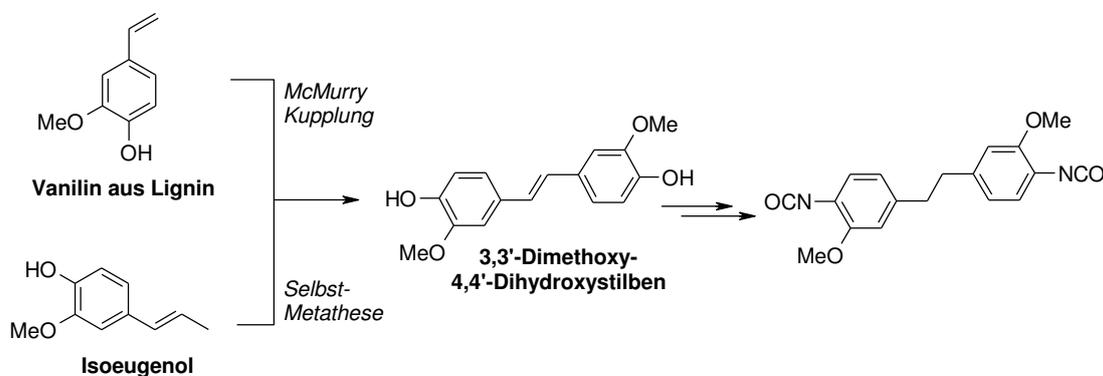


Abbildung 11. Dreidimensionale Strukturen von Östrogen (links) und BPA (rechts).

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass BPA aus den Kunststoffbehältern in Speisen und Getränke gelangen kann.^[156] Dadurch erhöht sich für den Menschen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen,^[157] bei Frauen kann Unfruchtbarkeit auftreten^[158] und bei Föten und Säuglingen können Erbgutschäden ausgelöst werden.^[159] Aus diesen Gründen ist es dringend notwendig, BPA durch weniger schädliche Alternativen zu ersetzen.

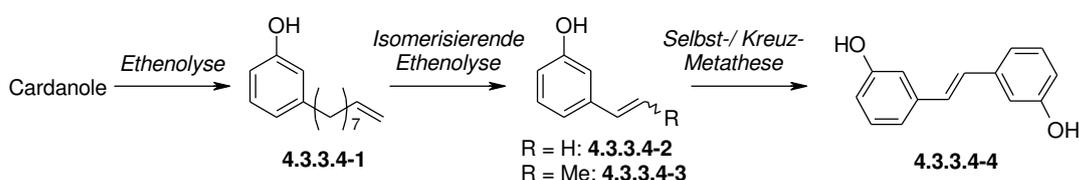
Neben BPA wurden auch Petrochemie-basierte 4,4'-Hydroxystilbene in Polycarbonat-Synthesen untersucht.^[160] Diese haben den Vorteil, dass sie über die zusätzliche Doppelbindungsfunktionalität auch quer vernetzbar sind.^[161] Traditionell können Hydroxystilbene durch abfallintensive, mehrstufige Aldolkondensationen,^[162] Wittig- und Grignard-Reaktionen^[163], McMurry-Kupplungen^[164] oder Kreuzkupplungen (z.B. Heck oder Suzuki)^[165] synthetisiert werden.^[166] Diese Synthesemethoden sind jedoch oftmals abfallintensiv, haben eine niedrige Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, benötigen präformierte Startmaterialien oder den Einsatz toxischer Reagenzien. Im Zusammenhang mit der Suche nach alternativen Zugängen zu Hydroxystilbenen hat kürzlich das 3,3'-Dimethoxy-4,4'-Dihydroxystilben, welches aus den erneuerbaren Ressourcen Lignin und Isoeugenol erhalten werden kann, Aufmerksamkeit erreicht (Schema 19).^[167]



Schema 19. Bisphenol und Biscyanatester aus nachwachsenden Rohstoffen.^[167]

Alternativ ist auch der Einsatz des nicht-planaren, hydrierten Bisphenols denkbar, dessen (Bis)cyanatester Duroplasten liefert, die bezüglich ihrer Formbeständigkeit mit Hochleistungspolymeren vergleichbar sind. Die bisher genannten Beispiele enthalten jedoch alle das BPA-ähnliche aromatische Substitutionsmuster. Im Gegensatz dazu sind aus den Cardanolen *meta*-substituierte Bisphenole denkbar, die bisher nicht in Polymerisationsreaktionen untersucht wurden (Schema 19).

Ausgehend von 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.3.4-1**) liefert die im Vorfeld entwickelte isomerisierende Ethenolyse ein Reaktionsgemisch aus 3-Hydroxystyrol (**4.3.3.4-2**) und 3-Propenylphenol (**4.3.3.4-3**) in einstellbaren Verhältnissen (siehe Kapitel 4.3.3.2). Wird dieses Reaktionsgemisch einer weiteren nicht-isomerisierenden Metathese unterzogen, kann das korrespondierende 3,3'-Dihydroxystilben (**4.3.3.4-4**) zusammen mit Ethen und Propen dargestellt werden (Schema 20). Die Entwicklung dieser Reaktionssequenz erfolgte in Einzelschritten: Zunächst wurde die Selbst-Metathese von 3-Propenylphenol (**4.3.3.4-3**) untersucht und dabei das ideale Katalysatorsystem evaluiert. Dieses wurde im Anschluss mit der vorgeschalteten isomerisierenden Ethenolyse kombiniert.

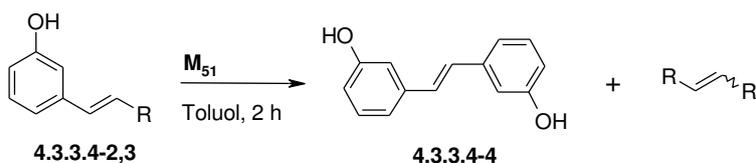


Schema 20. Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens **4.3.3.4-4** ausgehend von Cardanolen.

In Voruntersuchungen wurde der Umicore-Katalysator der 2. Generation M_{51} (siehe Kapitel **4.3.3.3-Ru-3**) für die gewünschte Metathese als effizientester Ruthenium-Komplex identifiziert. Da dieser Katalysator auch in der isomerisierenden Ethenolyse von **4.3.3.4-1** als bester Vertreter hervorging, schien er geeignet, um die Kombination der beiden Teilreaktionen zu realisieren. Toluol wurde als Lösungsmittel gewählt, da es zum einen ein geeignetes Reaktionsmedium für Metathesenreaktionen darstellt und das gebildete Hydroxystilben **4.3.3.4-4** darin unlöslich ist. Damit wird das Produkt **4.3.3.4-4** der Reaktionslösung entzogen, was zur Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts zugunsten der gewünschten Transformation führt (Tabelle 3).

Die Ergebnisse aus Tabelle 3 zeigen, dass die Reaktion am besten bei Raumtemperatur verläuft (Tabelle 3, Einträge 1–3). Mittels Druckausgleich unter Verwendung eines Blasenzählers, was das Entweichen der kurzkettigen Olefine ermöglicht und damit der Konkurrenzreaktion entgegenwirkt, wurde keine Ausbeutesteigerung erzielt. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass das Stilben **4.3.3.4-4** aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in Toluol dem Reaktionsmedium vollständig entzogen wird und damit keine Metathese mit Olefinen eingeht.

Tabelle 3. Optimierung der Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens.



Eintrag	R	M ₅₁ / mol%	T / °C	Zeit / h	Ausbeute / % ^a 4.3.3.4-4
1	R = Me	0.1	25	2	42 (35)
2	"	"	60	"	37 (38)
3	"	"	100	"	40 (40)
4	"	"	25	20	61
5	"	0.5	"	2	66
6	"	"	"	20	72
7	"	1	"	2	67
8	R = H	0.5	"	"	24
9 ^b	R = H, Me (1 : 3)	0.5	"	20	47

Reaktionsbedingungen: 1 mmol **4.3.3.4-2,3** M₅₁ (Menge angegeben), 1 mL Toluol; [a] isolierte Ausbeuten; [b] 2-stufige Synthese ausgehend von **4.3.3.4-1**. Ausbeuten in Klammern wurden im offenen System mit Blasenähler erhalten.

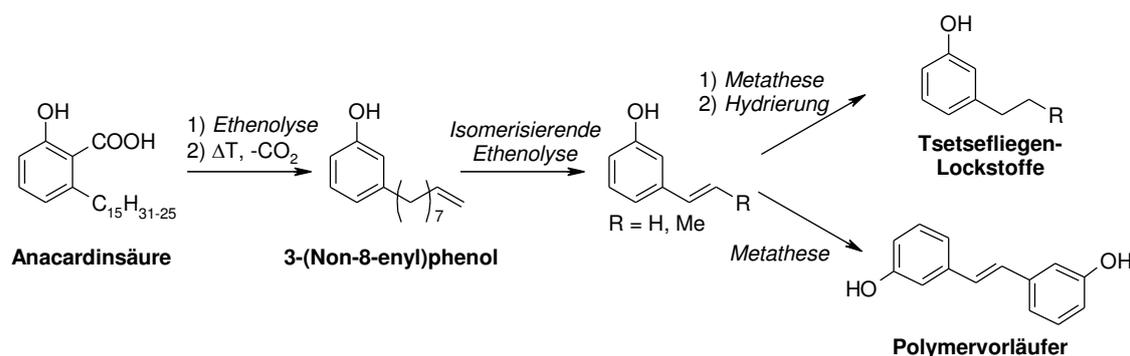
Die Erhöhung der Reaktionszeit von 2 auf 20 Stunden führte in Gegenwart von 0.1 mol% M₅₁ zu einer deutlichen Ausbeutesteigerung von 42% auf 61% (Einträge 1 und 4), während sich die Reaktionszeit bei höherer Katalysatorbeladung weniger stark auswirkte (Einträge 5 und 6). Die beste Ausbeute von 72% konnte mit einer Katalysatorbeladung von 0.5 mol% erhalten werden (Eintrag 6). Eine weitere Erhöhung der Katalysatormenge zeigte wenig Verbesserung (Eintrag 7). Im Gegensatz zu dem Propenylphenol **4.3.3.4-3** verlief die Reaktion mit dem korrespondierenden Styrolderivat **4.3.3.4-2** mit nur 24% Ausbeute deutlich schlechter (Eintrag 8). Dies ist auf den elektronenschiebenden Effekt der β -substituierten Methylgruppe zurückzuführen, die einen positiven Effekt auf die Metathese hat. Um ausgehend vom Styrol / Propenyl-Gemisch (**4.3.3.4-2** / **-3**) aus isomerisierender Ethenolyse das 3,3'-Hydroxystilben darzustellen, sollte das Verhältnis möglichst klein sein. Wie in Kapitel 4.3.3.3 beschrieben, kann dies durch das Dosieren der Ethen-Äquivalente erreicht werden. Das Reaktionsgemisch der isomerisierender Ethenolyse wurde über Silica filtriert und in einem Verhältnis von 1 : 3 / **4.3.3.4-2** : **-3** in der Metathese umgesetzt. In diesem zweistufigen Verfahren konnte das gewünschte Hydroxystilben **4.3.3.4-4** abfiltriert und somit

ohne weitere Aufarbeitungsschritte in 47%-iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 9). Das nicht umgesetzte Startmaterial konnte aus der Reaktionslösung vollständig zurückgewonnen werden.

Neben der Untersuchung des Stilbens **4.3.3.4-4** in der Polymerisation wäre es von Interesse, dessen endokrine Aktivität zu bestimmen und mit der des ebenfalls aus nachwachsenden Rohstoffen darstellbaren 3,3'-Dimethoxy-4,4'-Dihydroxystilbens zu vergleichen. Da es sich bei letzterem wie auch bei Bisphenol A um ein *para*-substituiertes Bisphenol handelt, sind für Verbindung **4.3.3.4-4** bessere Werte zu erwarten. Der notwendige Östrogentest kann mittels eines YES Assays (Yeast Estrogen Screen) durchgeführt werden.

4.3.3.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Teilprojektes wurden Bestandteile des Cashew-Nussschalenöls, ein bisher wenig genutzter Abfallstoff der Cashew-Nussproduktion, in wertvolle Fein- und Basischemikalien überführt. Während sich für die Synthese des Tensidvorläufers 3-(Non-8-enyl)phenol die selektive Ethenolyse als Methode der Wahl herausstellte, hat sich die isomerisierende Ethenolyse als Schlüsseltechnologie zur Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe 3-Ethyl- und 3-Propylphenol und des Polymervorläufers 3,3'-Dihydroxystilben bewährt (Schema 21).



Schema 21. Valorisierung der Anacardinsäuren mittels isomerisierender Metathese.

Zunächst wurden sowohl für die aus Cashew-Nussschalen extrahierten Anacardinsäuren als auch die unter Protodecarboxylierung erhaltenen Cardanole ideale Ethenolyse-Bedingungen ermittelt. Auf diese Weise konnte ausgehend von den Isomerengemischen das verkürzte Phenolderivat 3-(Non-8-enyl)phenol in 98%-iger Reinheit und hohen Ausbeute isoliert werden. 3-(Non-8-enyl)phenol wurde mittels Hydrierung in den potentiellen Tensidvorläufer 3-Nonylphenol (3-NP) überführt, für das eine 150-fach geringere endokrine Wirkung als für das in Europa verbotene 4-NP gefunden wurde.^[168]

Zur Kürzung der olefinischen Seitenkette von 3-(Non-8-enyl)phenol kam die isomerisierende Ethenolyse zum Einsatz. Diese wurde dahingehend optimiert, dass die mittlere Kettenlänge des entstehenden Produktgemisches über die Wahl des Stoffmengenverhältnisses von 3-(Non-8-enyl)phenol zu Ethen eingestellt werden kann. So wurden nach Erreichen des Reaktionsgleichgewichts vorwiegend 3-Ethenyl- und 3-Propenylphenol in unterschiedlichen relativen Verhältnissen gebildet. Das erhaltene Produktgemisch konnte direkt, durch Zugabe von Aktivkohle, Methanol und Wasserstoff, hydriert werden. Auf diese Weise wurde das Gemisch der 3-Alkylphenole in einer

Gesamtausbeute von 85% isoliert. Eine optionale, sequenzielle und nicht-isomerisierende Metathese mit einem Überschuss Ethen oder 2-Buten konnte zur selektiven Synthese der Lockstoff-Vorläufer eingesetzt werden. Diese Reaktionssequenz gefolgt von der Hydrierung wurde als Eintopf-Reaktion durchgeführt und lieferte die Tsetsefliegen-Lockstoffe in reiner Form in 78% (3-Ethylphenol) bzw. 84% (3-Propylphenol) Ausbeute. Diese können in subtropischen afrikanischen Krisengebieten in Fliegenfallen zur ökologischen Kontrolle der Fliegenpopulation eingesetzt werden. Ein synthetischer Zugang zu diesen Verbindungen, basierend auf dem Abfallprodukt Cashew-Nussschalenöl, Ethen und Wasserstoff kann die Lebensbedingungen einer breiten Bevölkerungsschicht Afrikas nachhaltig verbessern.

Das 3,3'-Hydroxystilben konnte in einem zweistufigen Reaktionsprotokoll bestehend aus isomerisierender Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol gefolgt von der Selbstmetathese der Komponenten des Reaktionsgemisches in 47% Ausbeute isoliert werden. Um das Reaktionsgleichgewicht in Richtung des gewünschten Produktes zu verschieben, wurde mit Toluol ein Reaktionsmedium gewählt, in dem das Startmaterial nicht, das gebildete Stilben aber gut löslich ist. Das 3,3'-Dihydroxystilben wird in naher Zukunft bezüglich seiner Eignung in Polycarbonat-Synthesen untersucht. Ein Östrogentest soll außerdem Aufschluss darüber geben, ob für das *meta*-Hydroxystilben im Vergleich zu den *para*-substituierten Derivaten wie Bisphenol A (BPA) eine geringere endokrine Aktivität vorliegt. Dies wurde bereits für die langkettigen Alkylphenole demonstriert.^[155c] Würde der neue Polymervorläufer als weniger gesundheitsschädlich eingestuft, wäre damit eine „grüne“ Alternative zu BPA auf Basis nachwachsender Rohstoffe geschaffen.

Wann immer die Verkürzung einer Alkenylkette durch isomerisierende Ethenolyse erfolgt, wird gleichzeitig Ethen in höherwertige Olefine, meist in das vergleichsweise teure Propen umgewandelt. Wenn Propen selektiv aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird, würde die isomerisierende Ethenolyse auch einen nachhaltigen Zugang zu Propen eröffnen wie derzeit im Philipps Triolefin Prozess praktiziert.^[169] Anstelle der Produktion von Propen aus fossilem Ethen und 2-Buten, könnte dieses aus Bioethanol-basiertem Ethen^[170] und ungesättigten langkettigen Molekülen aus beliebigen erneuerbaren Quellen, einschließlich Fettsäuren, CNSE und vielen anderen zugänglich werden. Die zentrale Herausforderung in der Entwicklung eines solchen Prozesses läge in der Identifizierung geeigneter Katalysatoren, die sich als sehr reaktiv und gleichzeitig ausreichend stabil erweisen, um die Anwesenheit von Verunreinigungen tolerieren zu können, die in natürlichen Rohstoffen unvermeidbar sind.

5 Atomökonomische Synthese von Amidem

5.1 Einleitung

5.1.1 Bedeutung der Amide in der chemischen Synthese

Carbonsäureamide sind chemische Verbindungen, die in der Natur allgegenwärtig sind und in einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe und Pharmazeutika vorkommen.^[171] Die durch den partiellen Doppelbindungscharakter bedingte hohe chemische Stabilität in Kombination mit der Polarität der Bindung und der Möglichkeit sowohl als Wasserstoffbrückenakzeptor sowie als -donor wirken können, macht die Amidfunktion zu einer der wichtigsten chemischen Bausteine. Aus Studien geht hervor, dass ca. 25% aller bekannten Pharmazeutika eine Amidbindung aufweisen.^[172] Das Medikament Atorvastatin, das zur Regulierung der Biosynthese von Cholesterin eingesetzt wird, ist eines der meistverkauften Medikamente auf dem Markt (Abbildung 12).^[173] Während Fentanyl in der Anästhesie als starkes Analgetikum Verwendung findet,^[174] wird Lidocain in der Lokalanästhesie benötigt.^[175] Aripiprazol, ein Arzneistoff aus der Gruppe der Neuroleptika zur Behandlung von Schizophrenie, ist das umsatzstärkste Medikament des Jahres 2014.^[176]

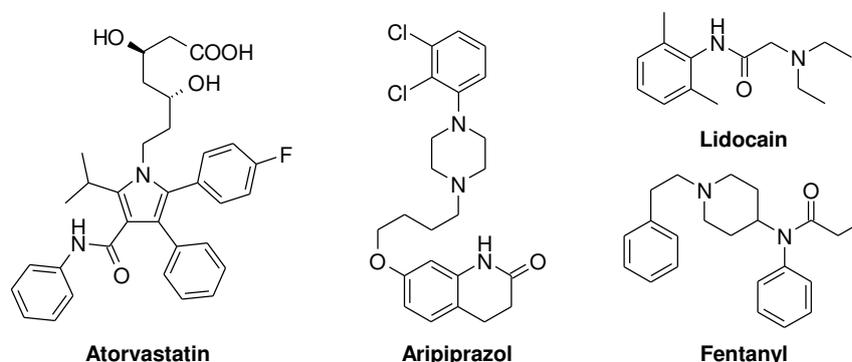


Abbildung 12. Arzneimittel auf Amidbasis.^[173-175]

Besonders viele Amidbindungen müssen beim Aufbau von Oligo- und Polypeptiden geknüpft werden. Als Beispiel für ein biologisch aktives Oligopeptid sei das aus den 13 Aminosäuren (pyroGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH) bestehende Neuropeptin genannt.^[177] Dieses Neuropeptid, das im Zentralnervensystem und in den N-Zellen des Dünndarms gebildet wird, fungiert als Intestinal-Hormon und hemmt als solches die Säuresekretion des Magens und stimuliert die Darmkontraktion. Der selektive Aufbau solcher Polypeptide ist eine zentrale Aufgabe der präparativen Biochemie. Gängige Synthesemethoden, wie die von Merrifield entwickelte Festphasensynthese, sind

hocheffizient, aber durch die Verwendung von Schutzgruppen und Kupplungsreagenzien überaus abfallintensiv.^[178] Amide sind jedoch nicht nur die chemischen Schlüsselverbindungen in Proteinen, sie kommen zudem in einer Vielzahl synthetischer Polymere vor und bilden die Grundlage für zahlreiche Funktionsmaterialien (Abbildung 13).^[179]

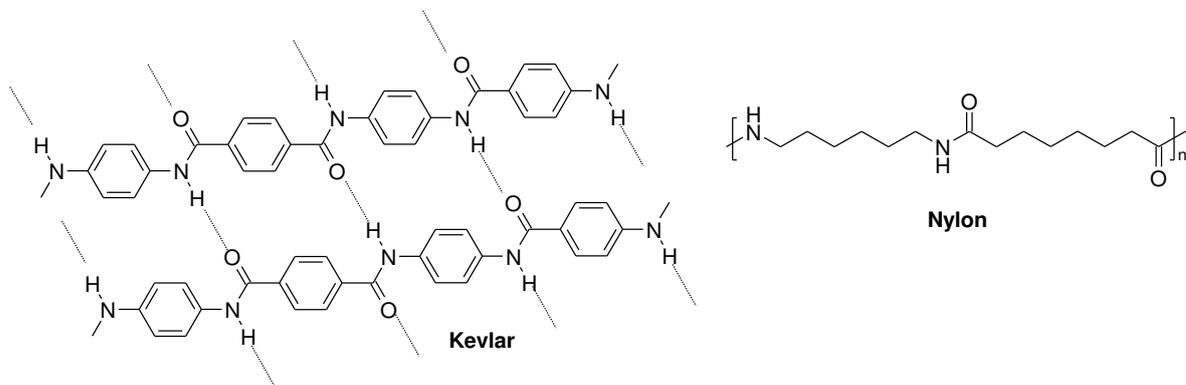


Abbildung 13. Struktur von Amiden in Funktionsmaterialien.^[179]

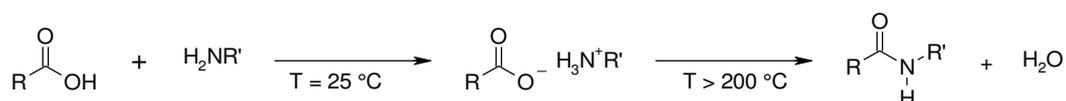
5.1.2 Umweltaspekte der Amidsynthese

Trotz des weitverbreiteten Auftretens der Amide in modernen Arzneimittel und biologisch aktiven Verbindungen sowie Strukturmaterialien, wird die Herausforderung ihrer Synthese meist unterschätzt. Bestehende Synthesemethoden kommen an ihre inhärenten Grenzen und Bedenken bezüglich der Abfallmengen und Kosten, die mit der Amidsynthese einhergehen, werden stetig größer. Im Jahre 2005 erstellte ein zu diesem Zweck gegründeter „Roundtable“ der American Chemical Society, des Green Chemistry Institute und Vertreter weltweit führender Pharma-Unternehmen eine Liste industriell vielfach genutzter Reaktionen, die besonders umweltbelastend sind.^[180] Diese Liste sollte Forschern und Fördergesellschaften als Orientierungshilfe bei der Wahl von Zielen für die Entwicklung nachhaltiger Alternativmethoden dienen. Auf dieser Liste steht die Knüpfung von Amidbindungen an erster Stelle. Eine umweltschonendere Synthese funktionalisierter Amide zu entwickeln, ist daher ein Schwerpunkt der modernen organisch-chemischen Syntheseforschung.

5.1.3 Synthese von Amidem: Stand der Technik

5.1.3.1 Direkte Kondensationsreaktion

Die direkte Reaktion von Carbonsäuren mit Aminen wäre eine ideale Synthesemethode für Carbonsäureamide, da Carbonsäuren in großer struktureller Vielfalt aus natürlichen und synthetischen Quellen zugänglich und einfach in ihrer Handhabung sind.^[181] Eine solche atomökonomische Synthese ist jedoch nur in den seltensten Fällen möglich, da Carbonsäuren mit den basischen Aminen stabile Ammoniumsalze bilden. Erst bei Temperaturen oberhalb von 200 °C können sich daraus unter Abspaltung von Wasser die Amide bilden (Schema 22).^[182] Diese Bedingungen sind allerdings zur Umsetzung von empfindlichen Substraten ungeeignet, da bereits unterhalb der Reaktionstemperaturen eine thermische Zersetzung erfolgt.

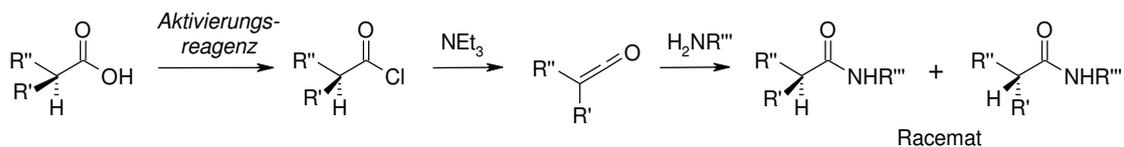


Schema 22. Direkte Kondensationsreaktion.

Erst wenn die Hydroxy-Gruppe der Carbonsäure in eine nicht deprotonierbare, gute Abgangsgruppe umgewandelt wird, ist eine Umsetzung mit Aminen zu Amidem möglich. Beispiele für derartig aktivierte Carbonsäurederivate sind Säurechloride, Anhydride, Aktivester oder Imidazolide.^[183]

5.1.3.2 Aktivierung von Carbonsäuren für die Aminolyse

Einfache Amide werden großtechnisch zumeist über die Säurechloride erzeugt.^[180] Dazu ist ein zusätzlicher Reaktionsschritt erforderlich, in dem die Carbonsäuren mit reaktiven und toxischen Chlorierungsreagenzien, wie Phosgen, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, umgesetzt werden.^[184] Bei dieser Amidsynthese werden korrosive und toxische Gase, wie beispielsweise Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid, freigesetzt. Weiterhin bringen Säurechloride den Nachteil mit sich, dass ihre α -ständigen Chiralitätszentren racemisieren (Schema 23).^[185] Dies geschieht durch eine *in situ*-Eliminierung von Chlorwasserstoff, die zu der Ausbildung eines Ketens als Zwischenprodukt führt. Dieses reagiert in Gegenwart von Aminen zu racemischen Amid-Gemischen weiter.



Schema 23. Prinzip des Aktivierungsprozesses für eine Amidbindungsbildung.^[185]

Empfindliche Substrate, wie Aminosäuren, erfordern den Einsatz milderer Reaktionsverfahren. Dabei wird die Säuregruppe mit stöchiometrischen Mengen verhältnismäßig kostspieliger Reagenzien aktiviert. Mittlerweile steht eine Vielzahl an zuverlässigen und ausbeutestarken Methoden zur Verfügung (Abbildung 14).^[186] Die dabei eingesetzten Kupplungsreagenzien besitzen allerdings eine recht hohe Molmasse. Nach erfolgter Kupplung bleibt dementsprechend viel Abfall übrig, der aufwändig entsorgt werden muss.

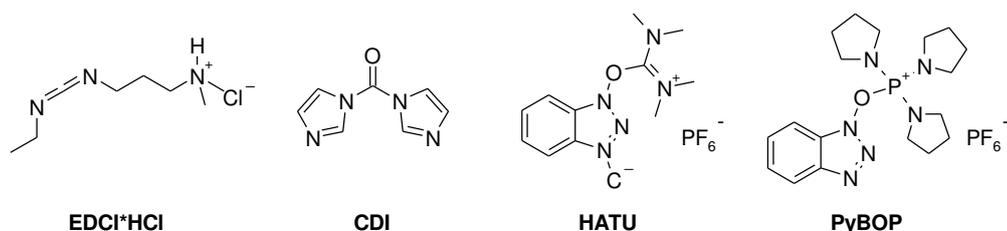
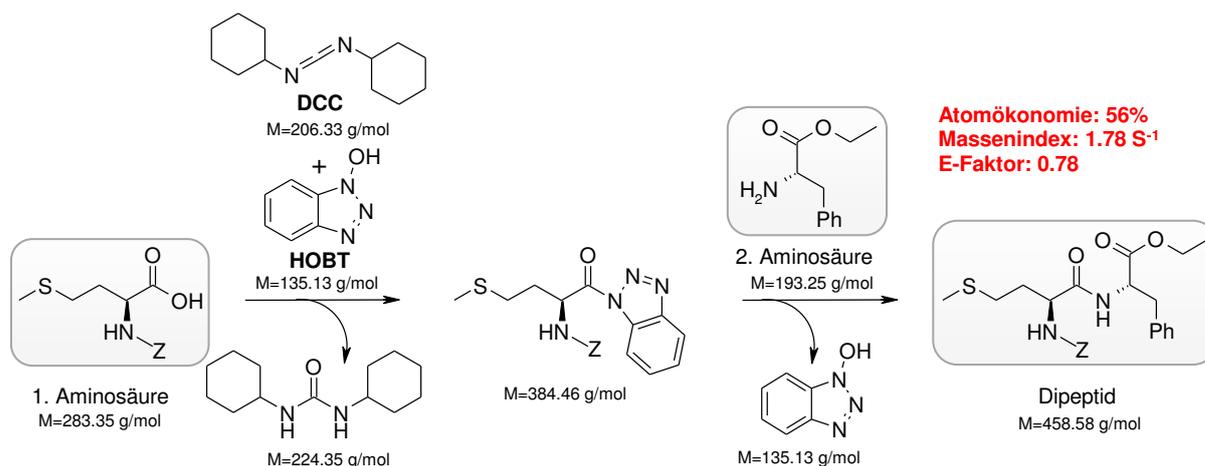


Abbildung 14. Gängige Kupplungsreagenzien der Peptidsynthese.^[186]

Moderne Kennzahlen für die Effizienz chemischer Transformationen berücksichtigen neben der Reaktionsausbeute auch die Bildung solcher Koppelprodukte (siehe Kapitel 2.1.2). Die Abfallproblematik typischer Amidsynthesen über Kupplungsreagenzien ist in Schema 24 illustriert. Darin wird eine *N*-terminal geschützte Aminosäure mit einer stöchiometrischen Menge Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und dem Hilfsreagenz *N*-Hydroxybenzotriazol (HOBT) in einen Aktivester überführt. Bei der nachfolgenden Kupplung mit einer *C*-geschützten Aminosäure zum Dipeptid werden das HOBT und ein Molekül Dicyclohexylharnstoff freigesetzt. Eine Anwendung dieser Indizes zeigt, warum derartige Amidsynthesen als wenig nachhaltig eingestuft werden müssen. Weiterhin sind die entstehenden Harnstoffderivate schlecht abzutrennen und erschweren damit die Isolierung der Produkte, was in keinem der verwendeten Indizes erfasst ist.

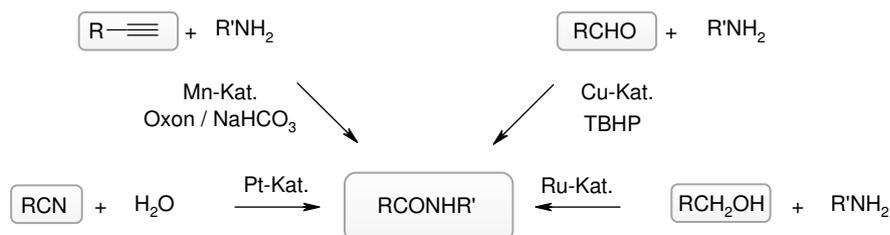


Schema 24. Herstellung von Peptiden über gängige Kupplungsreagenzien.

5.1.3.3 Alternative Methoden zur Synthese von Amidien

Es hat in den letzten Jahren nicht an Versuchen gemangelt, alternative Methoden zur Synthese von Amidien aus Carbonsäuren zu etablieren. In diesem Zusammenhang wurden vielerlei stöchiometrische Reagenzien, wie z.B. Arylboronsäuren,^[187] Bis[bis(trimethylsilyl)-amino]zinn(II),^[188] Titan-tetrachlorid,^[189] Trimethylaluminium,^[190] Lawesson's Reagenz,^[191] Dimethylphosphorylchlorid,^[192] Tetrazol,^[193] Benzoxazol^[194] und Oxalat entwickelt.^[195] Jedes dieser Reagenzien hat jedoch spezifische Nachteile wie z.B. geringe Stabilität, Toxizität, hohe Kosten oder limitierte Verfügbarkeit, und so hat sich keines dieser Verfahren wirklich durchgesetzt.^[196]

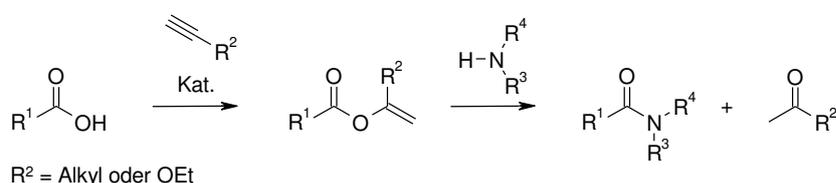
Darüber hinaus gibt es einige übergangsmetallkatalysierte Amidsynthesen. Allerdings dienen dabei nicht die einfach verfügbaren Carbonsäuren als Substrate, sondern Nitrile,^[197] Aldehyde,^[198] Alkohole^[197] und terminalen Alkine (Schema 25).^[199] Dies ist insbesondere bei Peptidsynthesen von Nachteil, da die den natürlichen Aminosäuren entsprechenden Derivate nur eingeschränkt und zu hohen Preisen verfügbar sind.



Schema 25. Zugang zu Amidien ausgehend von verschiedenen Startmaterialien.^[197–199]

5.2 Aufgabenstellung und Ziele

Die zweite Teilaufgabe des Promotionsvorhabens umfasste die rationale Entwicklung einer nachhaltigen, abfallminimierten und umweltfreundlichen Methode zur Synthese von Amid en aus Carbonsäuren und Aminen. Dazu sollte ein effektives Katalysatorsystem entwickelt werden, das die Addition von Carbonsäuren an Alkine unter Bildung von Enolestern sowie die weitere Umsetzung dieser Aktivester mit Aminen zu Amid en vermittelt. Bei dieser Reaktion würden, im Vergleich zum Einsatz konventioneller Kupplungsreagenzien, als einziges Nebenprodukt leichter abtrennbare und toxikologisch weniger bedenkliche Aldehyde bzw. Ketone freigesetzt (Schema 26).



Schema 26. Amidsynthese ausgehend von Carbonsäuren.

Das angestrebte Verfahren sollte in mehreren Teilschritten entwickelt werden:

- I. Der erste Schritt beinhaltet die Addition von Carbonsäuren an Alkine unter Bildung von Enolestern. Diese Teilreaktion sollte zunächst anhand der Addition von Benzoesäure an 1-Hexin als Modellreaktion optimiert und anschließend auf die Verwendung anderer niedermolekularer Alkine ausgedehnt werden. Im Hinblick auf die Realisierung eines Eintopf-Verfahrens sollte die Optimierung dieses Reaktionsschrittes auch die Verträglichkeit des Systems mit basischen Aminen mit einbeziehen.
- II. Im zweiten Schritt erfolgt die nukleophile Substitution durch ein Amin unter Ausbildung des korrespondierenden Amids. Diese Aminolyse sollte anhand der Reaktion von Hex-1-en-2-ylbenzoat mit Benzylamin entwickelt werden. Nach erfolgreicher Optimierung der Teilreaktionen sollten diese in einem Reaktionsgefäß, in einer sogenannten Eintopf-Synthese, kombiniert werden. Voraussetzung dafür ist, dass sich die Katalysatorsysteme der beiden Teilreaktionen nicht inhibieren. Bei erfolgreicher Umsetzung würde dieses toxisch

unbedenklichere und effizientere Verfahren eine ökologische und ökonomische Alternative zu herkömmlichen Methoden der Amidbindungsknüpfung darstellen.

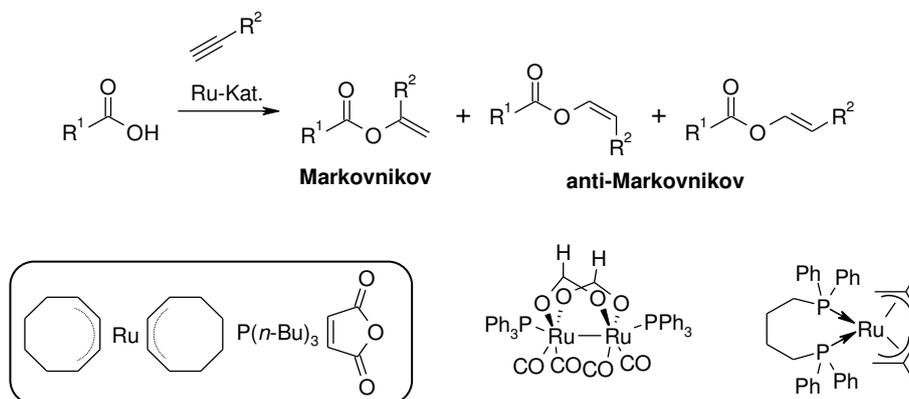
- III. Die Anwendungsbreite des Verfahrens sollte anhand der Kupplung unterschiedlich substituierter aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren mit primären und sekundären Aminen demonstriert werden. Weiterhin sollte der Prozess im Hinblick auf die Kupplung *N*- und *C*-geschützter Aminosäuren optimiert und eine Auswahl an Dipeptiden dargestellt werden.

5.3 Ergebnisse und Diskussion

5.3.1 Verwendete Methoden

5.3.1.1 Synthese von Enolestern aus Carbonsäuren

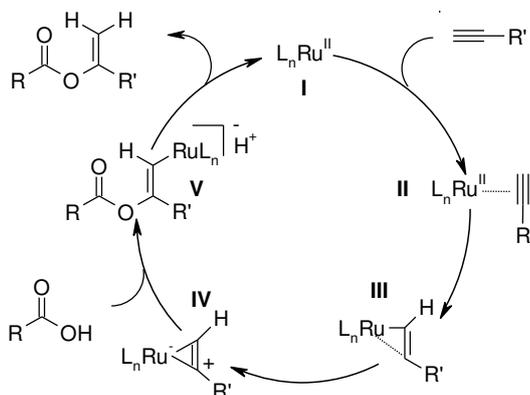
Die Synthese von Enolestern durch die Addition der Carbonsäure an die Dreifachbindung eines Alkin wurde in der Vergangenheit durch zahlreiche Protokolle beschrieben. Die Gruppe von Rotem berichtete bereits 1983, dass man Carbonsäuren mit terminalen Alkinen in einer katalytischen Reaktion mit $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ zu Enolestern umsetzen kann (Schema 27).^[200] Dixneuf, Mitsudo und andere entwickelten diese abfallfreie Additionsreaktion weiter und entdeckten immer effizientere Ruthenium-Katalysatoren, wie den Biscyclooctadienyl-Ruthenium(II)-Komplex mit Tri(*n*-butyl)phosphin und Maleinsäureanhydrid (Schema 27, links).^[201]



Schema 27. Ruthenium-katalysierte Addition von Carbonsäuren an Alkine.^[200–202]

Mit den effizientesten Systemen, z.B. $(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2)\text{Ru}(\text{methallyl})_2$ (Schema 27, rechts) gelingt diese Umsetzung mit einer Vielzahl von Carbonsäuren, darunter auch *N*-geschützte Aminosäuren in ausgezeichneten Ausbeuten bereits bei 50 °C.^[202] Allerdings wird mit diesen Systemen nicht die gewünschte Markovnikov-Selektivität erreicht, mit der die reaktiven Enolester gebildet würden, sondern ausschließlich die korrespondierenden anti-Markovnikov-Produkte. Neben einfachen Alkinen, wie Propin, können auch Alkoxyacetylene umgesetzt werden, wobei als Produkte hochreaktive Ketenacetale entstehen. Nach Acylierung eines Nukleophils werden bei Markovnikov-Konstitutionsisomeren stabile und toxikologisch unbedenkliche Ketone gebildet.^[203]

In der Arbeitsgruppe Gooßen wurden besonders preisgünstige und einfach handhabbare Katalysatorsysteme mit ausgesprochen hohen Aktivitäten entwickelt. Mit diesen Systemen wurde erstmals eine Markovnikov-selektive Umsetzung erreicht. Die Basis für diese Entwicklung bildete ein genaues mechanistisches Studium dieser katalytischen Reaktion (Schema 28).

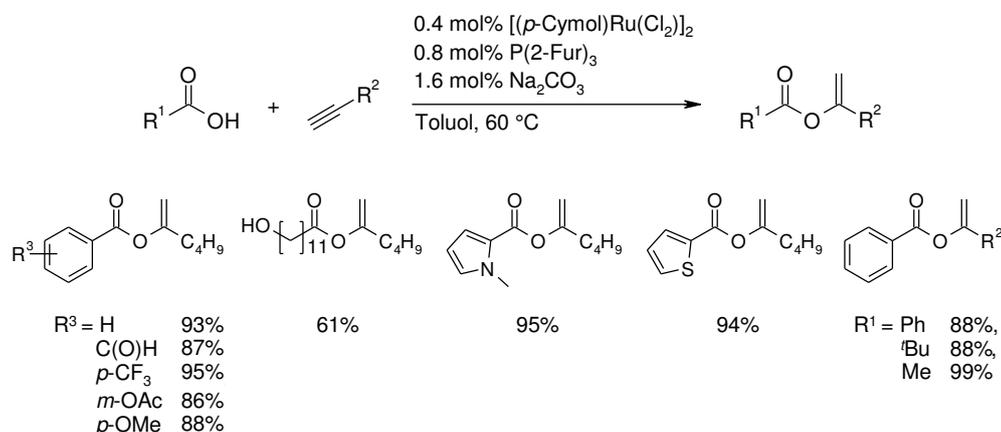


Schema 28. Postulierter Mechanismus der Markovnikov-selektiven Addition von Carbonsäuren an Alkine.

Das Alkin koordiniert dabei an eine elektrophile Ruthenium(II)-Spezies **I** unter Ausbildung eines π -Komplexes **II**. Da es sich in diesem Fall um einen elektronenarmen Ruthenium-Komplex handelt, bleibt die π -Koordination bestehen. Diese Spezies kann aber auch als ein Ruthenacyclopropen **III** dargestellt werden. Diese Form ist bevorzugt, da so mehr Elektronendichte an das Ruthenium abgegeben wird. Die Synthese des Komplexes **III** als Intermediat **IV** verdeutlicht die Ausbildung einer positiven Partiaalladung am Alkin. Durch den +I-Effekt des Restes R' erfolgt die Ausbildung der Partiaalladung nach Markovnikov. Im nächsten Reaktionsschritt greift die Carbonsäure nukleophil an das elektrophile Zentrum an und es bilden sich der Vinylkomplex **V** sowie eine Ruthenium-Hydrid-Spezies. Nach reduktiver Eliminierung des Komplexes **V** wird das Markovnikov-Produkt gebildet.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist der Angriff der Carbonsäure an das koordinierte Alkin. Dieser kann durch den Zusatz katalytischer Mengen milder Basen deutlich beschleunigt werden.^[204] Die Koordinationsfähigkeit der Base bestimmt dabei darüber, ob Markovnikov- oder anti-Markovnikov-Produkte erhalten werden. In Gegenwart einer sterisch anspruchsvollen organischen Base, wie DMAP, erfolgt eine Komplexierung des Rutheniums ähnlich zu der mit bidentaten Phosphinliganden (Schema 27, rechts) woraus die Bildung von

anti-Markovnikov-Estern resultiert. Im optimierten Verfahren für die Synthese von Markovnikov-Enolestern wird die Carbonsäure in Toluol gelöst, dann wird Alkin in Gegenwart katalytischer Mengen ((*p*-Cymol)RuCl₂)₂, Tri(2-Furyl)phosphin und Na₂CO₃ zugesetzt (Schema 29).



Schema 29. Anwendungsbreite der Ruthenium-katalysierten Markovnikov-Addition von Carbonsäuren an Alkine.^[201]

Dieses System ist so aktiv, dass selbst gasförmiges Propin unter Normaldruck mit vielen Carbonsäuren in hohen Ausbeuten zu den korrespondierenden Isopropenylestern umgesetzt werden kann. Dass diese Isopropenylester wie Säurechloride reagieren können, wurde anhand einer decarbonylierenden Heck-Reaktion demonstriert.^[205] Da es sich bei den vorgestellten Katalysatorsystemen um luft- und feuchtigkeitsempfindliche Systeme handelt, die nicht in der Lage sind, *N*-geschützte Aminosäuren zu den entsprechenden Enolestern umzusetzen, war eine Weiterentwicklung der Katalysatoren unumgänglich.

Cadierno *et al.* berichteten kürzlich von der hohen Aktivität von Ru(IV)-Komplexen in Markovnikov-selektiven Additionsreaktionen von Carbonsäuren an Alkine, Diene, Enine und Propargylalkohol unter Verwendung von Elektronen-Donor-Liganden. Hierbei wurde der dimere Bis(allyl)ruthenium(IV)-Komplex $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ (C₁₀H₁₆ = 2,7-dimethylocta-2,6-dien-1,8-diyl) beziehungsweise dessen monomere Derivate, wie der *Trans*-[RuCl₂(η³:η³-C₁₀H₁₆)(L)]-Komplex eingesetzt (Abbildung 15, links).^[206] Im Gegensatz zu Ru(II)-Komplexen, die zuvor für diese Transformation verwendet wurden, sind Ru(IV)-Spezies wesentlich unempfindlicher gegenüber Sauerstoff, was die Reaktionsführung

in Wasser oder Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln erlaubt. Die Umsetzung geschützter Aminosäuren war jedoch auch für dieses System nicht demonstriert.

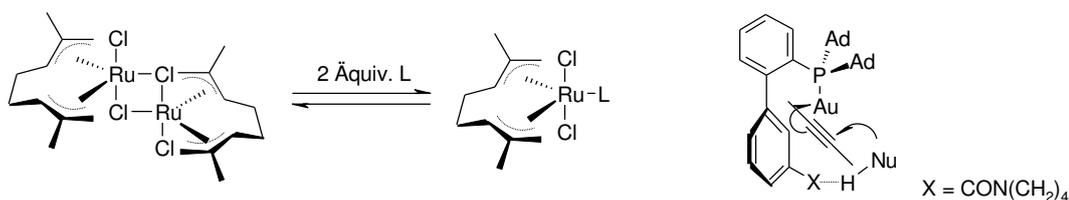
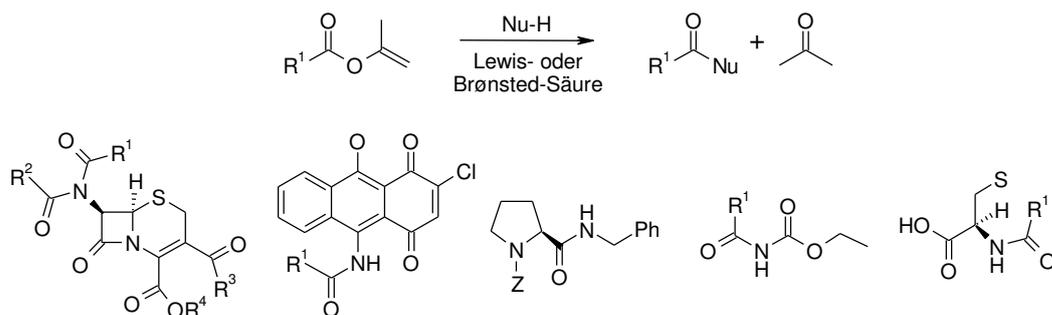


Abbildung 15. Struktur des Bis(allyl)ruthenium(IV)-Komplexes und seiner mononuklearen Derivate, L = 2-Elektronen-Donor-Ligand (rechts); (1,1'-biphenyl)-2-ylphosphin-basierte Ligandstruktur (links).^[206,207]

Parallel zu unseren Arbeiten wurde ein Gold-katalysiertes Verfahren für diese Additionsreaktion von Carbonsäuren and Alkine realisiert. Durch den gezielten Aufbau eines (1,1'-Biphenyl)-2-ylphosphinliganden mit einer Amidgruppe in 3'-Position wird der nukleophile Angriff an das goldkomplexierte Alkin so unterstützt, dass TONs von bis zu 99 000 erreicht wurden (Abbildung 15, rechts).^[207]

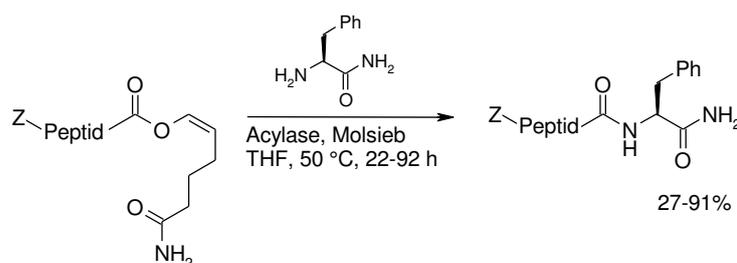
5.3.1.2 Synthese von Amidem aus Enolestern

Es gibt in der Literatur eine ganze Reihe von Beispielen für die Umsetzung von Enolestern mit Aminen zu Amidem. Sie verfügen über ein Enol, das als Abgangsgruppe fungiert und nach seiner Abspaltung *via* Keto-Enol-Tautomerie zum entsprechenden Keton umgewandelt wird. Diese Umlagerung nimmt der Abgangsgruppe den nukleophilen Charakter und zieht sie somit aus dem Gleichgewicht. Im Vergleich zu herkömmlichen Kupplungsreagenzien, bei denen meist Harnstoffderivate als Nebenprodukte gebildet werden, lassen sich die entstehenden Ketone leicht abtrennen. Zusätzlich können diese Aktivester durch Katalysatoren wie Lewis- oder Brønsted-Säuren aktiviert werden, was deren Aminolyse bei milden Reaktionsbedingungen erlaubt (Schema 30.). Es war überaus ermutigend, zu sehen, wie komplex und vielfältig funktionalisiert die dabei eingesetzten Verbindungen sein können.^[208]



Schema 30. Synthese von Amidem ausgehend von Enolestern.^[208]

Die Gruppe um Pelagalli demonstrierte kürzlich die Synthese von Essigsäureamiden ausgehend von preisgünstigen, kommerziell erhältlichem Isopropenylacetat mit verschiedenen Aminen.^[209] Hierbei wurde das reaktive Acylierungsreagenz als Lösungsmittel eingesetzt und weder Additive noch ein Katalysator verwendet. Nachteilig an diesem Protokoll ist die limitierte Anwendungsbreite, die sich auf die Synthese der *N*-Acetylamide beschränkt. Ein enzymatisches Enolester-basiertes Verfahren zur Peptidsynthese wurde von Breinbauer *et al.* veröffentlicht. Durch Verwendung des kommerziell erhältlichen Enzyms Acylase lassen sich *C*-geschützte Aminosäuren bzw. Peptide mit dem *N*-Terminus freier Aminosäuren kuppeln (Schema 31). Bei dieser Kupplung ist als problematisch anzusehen, dass die Enolester entsprechend präformiert sein müssen, damit sie in der Kavität des Enzyms platziert und so gespalten werden können. Dadurch wird das vorgestellte Verfahren teuer.



Schema 31. Amylase-vermittelte Peptidsynthese.^[209]

Diese Literaturbeispiele ließen vermuten, dass für diesen zweiten Reaktionsschritt weitaus geringerer Optimierungsbedarf besteht als für die Addition der Carbonsäure an Alkine. Es erschien wahrscheinlich, dass die Aminolyse auch in Gegenwart des Katalysators für den ersten Reaktionsschritt gelingen und eine Kombination der Carbonsäure-Aktivierung mit der Amidkupplung in einer Eintopf-Reaktion möglich sein sollte, was bisher nicht beschrieben wurde.

5.3.2 Sequentielles Eintopf-Verfahren zur Synthese von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen

5.3.2.1 Katalytische Addition von Carbonsäuren an Alkine

Zur Realisierung des Forschungsvorhabens musste ein stabiles sowie einfach zu handhabendes Katalysatorsystem entwickelt werden, das die selektive Umsetzung von Carbonsäuren, einschließlich *N*-geschützter Aminosäuren, zu den entsprechenden Enolestern in Wasser erlaubt. Als Modellreaktion wurde die Addition von Benzoesäure (**5.3-1a**) an 1-Hexin (**5.3-2a**) gewählt, da dieses im Gegensatz zu seinen niedrigeren Homologen günstig verfügbar, bei Raumtemperatur flüssig und damit im Labormaßstab einfach dosierbar ist. Im Rahmen seiner Diplomarbeit zum Thema „Katalytische Aktivierung von Carbonsäuren: Ein atomökonomischer Zugang zu Carbonsäureamiden über Enolester“ begann Benjamin Erb mit der Untersuchung von Ru(IV)-Katalysatoren, nachdem diese Spezies als überaus stabil und reaktiv beschrieben worden war.^[206] Das kommerziell erhältliche Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium(IV) **5.3-Ru-1** wurde als aktivster Katalysator identifiziert, der im Gegensatz zu dem von Cadierno *et al.* demonstrierten System keine Präformierung mit einem Liganden erforderte (Abbildung 16).

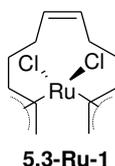


Abbildung 16. Dichloro[(2,6,10-dodecatriene)-1,12-diyl]ruthenium(IV) **5.3-Ru-1**.^[210]

Da sich elektronenreiche Liganden in Kombination mit Ru(IV)-Komplexen für die Markovnikov-selektive Addition von Carbonsäuren an Alkine bewährt hatten, wurde in erster Linie der Einfluss von Elektronen-Donor-Liganden getestet (Tabelle 4, Einträge 1–10). Mit dem Ruthenium-Vorläufer **5.3-Ru-1** und *p*-Tolylphosphin als Liganden und Na₂CO₃ als Base wurde nach 1.5 Stunden bei 80 °C ein vollständiger Umsatz der Benzoesäure (**5.3-1a**) zu dem entsprechenden Markovnikov-Produkt erreicht (Eintrag 5). Geringe Ausbeuteverluste waren hingegen bei niedrigerer Reaktionstemperatur von 60 °C zu verzeichnen. Liganden mit höherem sterischen Anspruch, höherer Nucleophilie wie auch Chelat-Liganden führten zu niedrigeren Ausbeuten (Einträge 7–10). Interessanterweise brach der Umsatz unter Verwendung des wasserlöslichen TPPTS-Liganden fast vollständig ein (Eintrag 11). Dieser Effekt wurde bereits von Cadierno beobachtet. Während der Reaktion verwandelt sich das

zweiphasige Reaktionsgemisch in eine Emulsion. Durch den Einsatz eines Phasentransferkatalysators wie Natriumdodecylsulfat wurden ebenso wie bei Verwendung von organischen Lösungsmitteln Ausbeuteverluste beobachtet. Da jedoch auch mit lösungsmittelfreier Reaktionsführung eine verringerte katalytische Aktivität zu verzeichnen war, kann davon ausgegangen werden, dass der sogenannte „on-water-Effekt“ einen reaktionsbeschleunigten Einfluss hat.

Tabelle 4. Untersuchung verschiedener Liganden für die Addition von Benzoesäure an 1-Hexin.

Eintrag	Ligand	Ausbeute / % ^a 5.3-3aa	Ausbeute / % ^{a,b} 5.3-3ab
1	PCy ₃	88	2 (0:1)
2	PPh ₃	86	3 (0:1)
3	P(<i>m</i> -Tol) ₃	86	2 (0:1)
4	P(<i>p</i> -Tol) ₃	92	2 (0:1)
5 ^c	"	96	3 (0:1)
6 ^d	"	90	3 (0:1)
7	P(2-Fur) ₃	41	4 (1:1)
8	X-Phos	69	3 (0:1)
9	John-Phos	2	3 (1:1)
10	BINAP	9	3 (0:1)
11	TPPTS	0	-

Reaktionsbedingungen: 0.5 mmol Benzoesäure (**5.3-1a**), 0.75 mmol 1-Hexin (**5.3-2a**), 1.5 mol% **5.3-Ru-1**, 3 mol% Ligand, 4 mol% Na₂CO₃, 2 mL Wasser, 60 °C, 2 h; [a] Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; [b] *E/Z*-Verhältnis ist in Klammern angegeben (bestimmt mittels GC); [c] 80 °C, 1.5 h; [d] 80 °C, 1 h.

Weiterhin wurde der Einfluss unterschiedlicher Additive auf die Reaktivität des Katalysatorsystems untersucht und es zeigte sich, dass sowohl Basen (MK₂CO₃, MKOH, Benzylamin; M = Metall) als auch Lewis-Säuren toleriert werden (Tabelle 5). Ein besonderes Interesse lag darin, herauszufinden, ob die Reaktion in Gegenwart von Lewis-Säuren abläuft, da diese gegebenenfalls benötigt würden, um den nächsten Schritt des Prozesses, die Aminolyse der Enolester, zu vermitteln.

Tabelle 5. Einfluss verschiedener Additive auf die Additionsreaktion.

$1.5 \text{ mol\% } \mathbf{5.3-Ru-3}$
 $3 \text{ mol\% } \text{P}(p\text{-Tol})_3$
 4 mol\% Additive
 $\text{H}_2\text{O}, 80 \text{ }^\circ\text{C}, 12 \text{ h}$

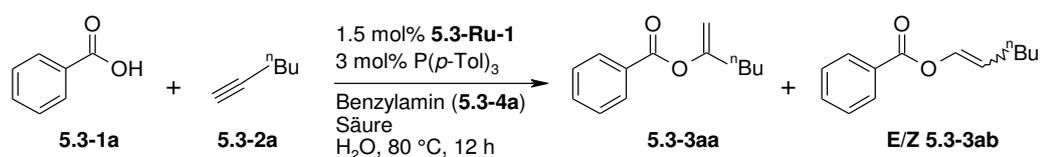
Eintrag	Additive	Ausbeute / % ^a 5.3-3aa	Ausbeute / % ^{a,b} 5.3-3ab
1	Na ₂ CO ₃	90 (0) ^c	3 (0:1)
2	K ₂ CO ₃	86	4 (0:1)
3	NaOH	90	3 (0:1)
4	KOH	92	2 (0:1)
5	AgOTf	93	3 (0:1)
6	Benzylamin	81	4 (0:1)
7	Al(OTf) ₃	89	3 (0:1)
8	In(OTf) ₃	94	3 (0:1)
9	-	90	4 (0:1)

Reaktionsbedingungen: 0.5 mmol Benzoesäure (**5.3-1a**), 0.75 mmol 1-Hexin (**5.3-2a**), 1.5 mol% **5.3-Ru-1**, 3 mol% P(*p*-Tol)₃, 4 mol% Base oder Säure, 2 mL Wasser, 80 °C, 1 h; [a] Ausbeuten wurden per GC mit *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; [b] E/Z-Verhältnis ist in Klammern angegeben (bestimmt mittels GC); [c] 0.5 mmol Na₂CO₃.

Die Verwendung katalytischer Mengen Additive zeigte keinen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion, was im Hinblick auf die Kombinierbarkeit mit der Aminolyse als positives Ergebnis gewertet werden konnte (Tabelle 5, Einträge 1–9). Stöchiometrische Mengen Natriumcarbonat hingegen inhibierten die Reaktion vollständig (Eintrag 1). Leichte Ausbeuteeinbußen von ca. 10% waren durch den Zusatz von Benzylamin zu verzeichnen, wobei die Selektivität bezüglich der Bildung des Markovnikov-Produkts durch die Koordinationsfähigkeit der Base nicht beeinträchtigt wurde (Eintrag 6). In Gegenwart von Indiumtriflat konnte eine leichte Steigerung der Ausbeute und damit vollständiger Umsatz der Benzoesäure (**5.3-1a**) nach einer Stunde Reaktionszeit erreicht werden (Eintrag 8). Unter den optimierten Bedingungen (1.5 mol% **5.3-Ru-1**, 3 mol% P(*p*-Tol)₃, 3 mol% In(OTf)₃, Wasser, 80 °C, 12 h) gelang die Markovnikov-selektive Umsetzung einer Vielzahl aromatischer und aliphatischer Verbindungen mit elektronenreichen sowie -armen Substituenten einschließlich *N*-geschützter Aminosäuren zu den korrespondierenden Enolestern.^[211] Im Besonderen bei der Additionsreaktion der Aminosäuren wurde der positive Effekt der verwendeten Lewis-Säure deutlich.^[212] Lewis-Säuren können an den Carbonylsauerstoff der Aminosäure koordinieren, somit deren Acidität erhöhen und die Reaktivität in Additionsreaktionen steigern.

Um eine Eintopf-Reaktion durchzuführen, bei der alle Verbindungen zu Beginn der Reaktion zugesetzt werden, müsste die erste Teilreaktion auch in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Amin ablaufen. Zur Untersuchung des Systems bezüglich der Verträglichkeit mit basischen Aminen, wurde der Modellreaktion Benzylamin (**5.3-4a**) zugesetzt und weiterhin der Einfluss unterschiedlich starker Brønsted-Säuren auf das System getestet (Tabelle 6).

Tabelle 6. Addition von Benzoesäure an 1-Hexin in Gegenwart von Benzylamin.



Eintrag	Säure	pK_a	Aquiv. Säure	Ausbeute / % ^{a,b}	
				5.3-3aa	5.3-3ab
1	-	4.2	1.2	0	0
2 ^c	Me Glycinat·HCl		“	0	0
3	HCl	-6.0	“	0	0
4	^t BuCOOH	5.0	“	9	1 (0:1)
5	C ₂ H ₅ COOH	4.87	“	36	3 (0:1)
6	CH ₃ COOH	4.76	“	29	0
7	“	“	3	56	3 (0:1)
8	“	“	5	64	5 (1:3)
9	“	“	10	92	6 (0:1)

Reaktionsbedingungen: 0.5 mmol Benzoesäure (**5.3-1a**), 0.75 mmol 1-Hexin (**5.3-2a**), 1.5 mol% **5.3-Ru-1**, 3 mol% P(*p*-Tol)₃, 0.6 mmol Benzylamin (**5.3-4a**), 2 mL Wasser, 80 °C, 12 h; [a] Ausbeuten wurden mittels GC mit *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; [b] E/Z-Verhältnis ist in Klammern angegeben (bestimmt mittels GC); [c] ohne **5.3-4a**.

Wie von den vorherigen Experimenten zu erwarten war (Tabelle 5, Eintrag 1), inhibiert der stöchiometrische Zusatz einer Base die Additionsreaktion vollständig. In Gegenwart von 1.2 Äquivalenten Benzylamin (**5.3-4a**) wird die Carbonsäure **5.3-1a** in das entsprechende Ammoniumcarboxylat überführt. Dieses löst sich in Wasser und wird somit der Reaktion, die „on-water“ stattfindet, entzogen (Tabelle 6, Eintrag 1). Der Zusatz einer geschützten Aminogruppe als Hydrochlorid sowie stöchiometrische Mengen HCl führten nicht zum gewünschten Umsatz der Startmaterialien. (Einträge 2 und 3). In Gegenwart von milderen organischen Säuren (pK_a 4.76–5.00) hingegen wird die Aminogruppe protoniert, wodurch die

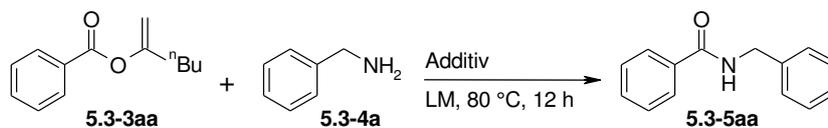
Esterbildung erfolgen kann (Einträge 4–6). Durch die sukzessive Erhöhung der Essigsäuremenge stieg die Ausbeute der Ester **5.3-3aa** und **5.3-3ab** bis schließlich unter Verwendung von 10 Äquivalenten vollständiger Umsatz erreicht wurde (Einträge 6–9). Auch in Gegenwart eines kommerziell erhältlichen Kaliumhydrogenphthalat/Salzsäure-Puffers (pH = 4) konnte der Ester **5.3-3aa** gebildet werden, ohne die Bildung des Amids zu beobachten. Dieses Ergebnis stellte zwar einen Erfolg für die Realisierung der ersten Teilreaktion in Gegenwart eines Nukleophils dar, lässt jedoch vermuten, dass selbst milde Säuren die Aminolyse inhibieren. Aus diesem Grund erschien eine „one-pot-, one-step“-Prozedur für die Esterbildung gefolgt von der Aminolyse sowohl mit als auch ohne den Zusatz einer Säure nicht möglich. Der Fokus folgender Arbeiten wurde daher auf der Entwicklung einer sequentiellen Eintopf-Methode gelegt, bei der die Startmaterialien nacheinander zugegeben werden. Hierfür wurde zunächst die zweite Teilreaktion, die Aminolyse, separat optimiert.

5.3.2.2 Aminolyse von Enolestern

Die Umsetzung der präformierten Enolester zu den korrespondierenden Amidien sollte anhand der Reaktion von Benzylamin (**5.3-4a**) mit 1-Hexen-2-yl-bezoat (**5.3-3aa**) als Modellsystem untersucht werden. Es wurden eine Vielzahl von Lösungsmitteln in Kombination mit verschiedenen Katalysatorsystemen, darunter Lewis-Säuren, Lewis-Basen und *N*-heterozyklische Verbindungen, getestet (Tabelle 7).

Als Startpunkt für die Untersuchungen wurde das geeignete Lösungsmittel eruiert. Die höchsten Ausbeuten des Benzylbenzamids **5.3-5aa** von 46% wurden in Acetonitril als Lösungsmittel erzielt, aber auch in Wasser war ein ähnlich guter Umsatz zu verzeichnen (Tabelle 7, Einträge 1 und 11). Andere polare und nicht-polare Lösungsmittel (DMSO, THF, Toluol und Alkohole) führten sowohl in reiner Form aber auch in Kombination mit Wasser zu niedrigen Ausbeuten des gewünschten Produkts **5.3-5aa**. Der Einfluss verschiedener Lewis-Säuren auf die Reaktivität der Reaktion wurde in Acetonitril als Lösungsmittel getestet. Dabei zeigte sich, dass weiche bzw. oxophile Lewis-Säuren generell eine negative Auswirkung auf die Umsetzung zugunsten des Amids **5.3-5aa** haben (Einträge 2–8). Dahingegen war zu beobachten, dass FeCl₃ als harte Lewis-Säure die Reaktion nicht inhibierte (Eintrag 6).

Tabelle 7. Lewis-Säuren und Basen als Additive und Einfluss der Konzentration auf die Aminolyse von 1-Hexen-2-yl-bezoat.



Eintrag	Lösungsmittel	Additiv	Konz. 5.3-5aa (mol / L)	Ausbeute / % ^a 5.3-5aa
1	MeCN	-	0.25	50
2	''	AgBF ₄	''	31
3	''	Ag(OTf)	''	34
4	''	CuCl ₂	''	30
5	''	Cu(OTf) ₂	''	33
6	''	FeCl ₃	''	50
7	''	In(OTf) ₃	''	35
8	''	Yb(OTf) ₃	''	36
9	''	DBU/Triazol	''	91
10	''	NaSPh	''	16
11	Wasser	-	''	49
12	''	NaSPh	''	74
13	''	NaSCN	''	60
14	''	-	0.5	56
15	''	-	1	58
16 ^b	''	-	''	96

Reaktionsbedingungen: 0.25 mmol 1-Hexen-2-yl-bezoat (**5.3-3aa**), 0.3 mmol Benzylamin (**5.3-4a**), 5 mol% Additiv, 1 mL Lösungsmittel, 80 °C, 12 h; [a] Ausbeuten wurden mittels GC mit *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; [b] 0.75 mmol **5.3-4a**.

Auch Lewis-Basen wurden in der Literatur als Vermittler von Acylierungsreaktionen aktivierter Ester beschrieben. Die Gruppe von Yang nutzte das 1,2,4-Triazolanion als Acylierungstransferkatalysator in Aminolysen und Umesterungen.^[213] Der katalytische Effekt dieses Systems basiert auf der Deprotonierung des Nucleophils durch das Triazol, was durch DBU als Base unterstützt wird. Motiviert durch die Arbeiten von Dixneuf *et al.*,^[214] die einen positiven Effekt von Cyaniden in Aminolysen von Enolestern demonstrierten, testeten wir verschiedene schwache Basen, die gleichzeitig starke Nucleophile sind, wie beispielsweise Natriumthiophenolat und Thiocyanide.

In Gegenwart von 5 mol% DBU/Triazol wurde in Acetonitril eine Ausbeute von 90% der Zielverbindung **5.3-5aa** erreicht (Eintrag 9), während der Zusatz von Thiophenolat zu einer niedrigeren Ausbeute von 16% führte (Eintrag 10). Dagegen wurden in Wasser als Lösungsmittel sowohl mit Thiophenolat als auch mit Isothiocyanat gute Ausbeuten erhalten (Einträge 11-13).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Konzentration des Reaktionsgemisches ein entscheidender Parameter ist (Einträge 11, 14–16). Als die Reaktion bei erhöhter Konzentration von **5.3-5aa** (1 M) durchgeführt wurde, konnte in Gegenwart von zwei Äquivalenten Amin bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C nach 12 Stunden vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 16). Diese Beobachtungen finden Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die Pelagalli für die Acylierung von Aminen mit Isopropenylacetat berichtete. Hierbei wurden in reinem Isopropenylacetat in Gegenwart von primären oder sekundären Aminen bei 60 °C nach drei Stunden quantitative Umsätze erreicht.^[215] Somit konnte auf Lewis-Basen als Additive verzichtet werden, was einen Vorteil für die Durchführung des Eintopf-Protokolls darstellte, da lediglich das Amin dem Reaktionsgemisch aus der katalytischen Additionsreaktion aus Carbonsäuren und Alkinen zugeführt werden musste.

5.3.2.3 Kombination der Teilreaktionen

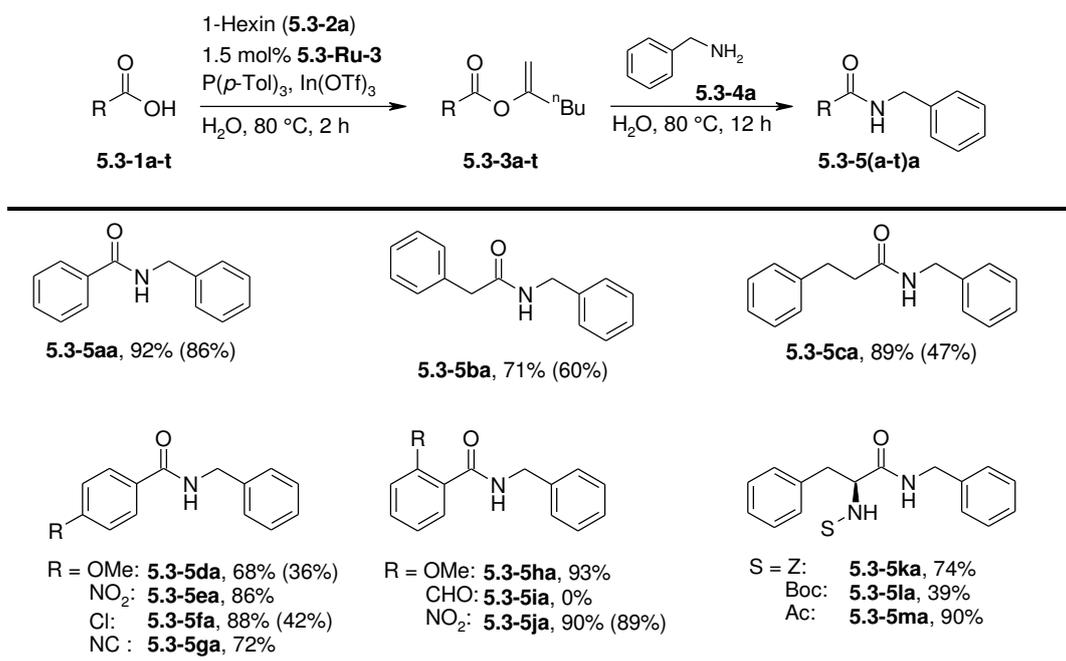
Mit dem derzeitigen Katalysatorsystem schien eine Kombination der beiden Teilreaktionen zu einem Einstufen-Protokoll nicht möglich zu sein. Mit 1-Hexin (**5.3-2a**) als Aktivierungsreagenz sollte daher eine sequenzielle Prozedur entwickelt werden, bei der die Reaktanden nacheinander zugegeben werden. Dabei würde die Reaktion noch immer in einem Reaktionsgefäß („one-pot“) und ohne Aufarbeitung ablaufen.

Wie zuvor beschrieben, wurde ausgehend von Benzoesäure (**5.3-1a**) und 1-Hexin (**5.3-2a**) die Enolestersynthese in Wasser durchgeführt und nach vollständigem Ablauf des ersten Reaktionsschritts Benzylamin (**5.3-4a**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C gerührt, bis vollständiger Umsatz erreicht wurde. Kürzere Reaktionszeiten und bessere Ausbeuten konnten bei höheren Substratkonzentrationen erzielt werden. In einer 2 M-Lösung wurde der Ester **5.3-3aa** mit 94% Ausbeute erhalten. In einem parallel dazu ausgeführten Experiment wurde das Amin **5.3-4a** nach zwei Stunden zugegeben und das Amid **5.3-6aa** nach weiteren 12 Stunden Reaktionszeit in einer Ausbeute von 92% dargestellt.

Nachdem dieses Einstufen-Protokoll ohne Probleme umsetzbar war, sollte die Anwendungsbreite bezüglich unterschiedlicher Carbonsäuren untersucht werden. Als Kupplungspartner wurde Benzylamin (**5.3-4a**) verwendet (Tabelle 8). Es war zu erwarten, dass sich eine erhöhte Elektronendichte positiv auf die Addition der Säure an das Alkin im ersten Reaktionsschritt auswirkt, während für die nukleophile Substitution des Enolesters im zweiten Schritt elektronenarme Substrate bessere Ausbeuten versprachen. Um die Grenzen dieses Verfahrens zu eruieren, wurde neben aliphatischen auch eine Vielzahl funktionalisierter aromatischer Carbonsäuren zu den entsprechenden Amiden umgesetzt.

Für *ortho*- und *para*-substituierte Benzoesäuren mit elektronenschiebenden und -ziehenden funktionellen Gruppen wie -OMe, -NO₂, -Cl und -CN, wurden gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt (**5.3-1d–h,j**). Ebenso konnten aliphatische Verbindungen wie die Hydrozimtsäure (**5.3-1b**) und ihr höheres Homolog (**5.3-1c**) sowie *N*-geschützte Aminosäuren erfolgreich umgesetzt werden (**5.3-1k–m**). Substrate mit +M-Effekt in *para*-Position reagierten weniger reaktiv in der Aminolyse, so dass die Erhöhung der Äquivalenten des zugesetztenamins einen enormen Effekt auf die Verbesserung der Ausbeute hatte (**5.3-1d** und **5.3-1f**). Der +M-Effekt in *ortho*-Position zeigte hingegen einen geringeren Einfluss auf die Aminolyse (**5.3-1h**). Diese Tatsache lässt sich gegebenenfalls durch die Koordination der Lewisäure In(OTf)₃ an sowohl den Carbonylsauerstoff als auch die *ortho*-ständige Methoxyfunktion des gebildeten Enolesters erklären. Bei dem entsprechenden Konstitutionsisomer besteht diese Möglichkeit nicht, was eine erhöhte Elektronendichte und damit eine langsamere Aminolyse erklären könnte. Bei der Umsetzung von *para*-Cyanobenzoessäure (**5.3-1g**) konnte neben dem gewünschten Produkt auch der entsprechende Enolester in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden, was auf eine geringere Reaktivität im Aminolyseschritt schließen lässt.

Tabelle 8. Anwendungsbreite der Einstufen-Amidierung ausgehend von Carbonsäuren.

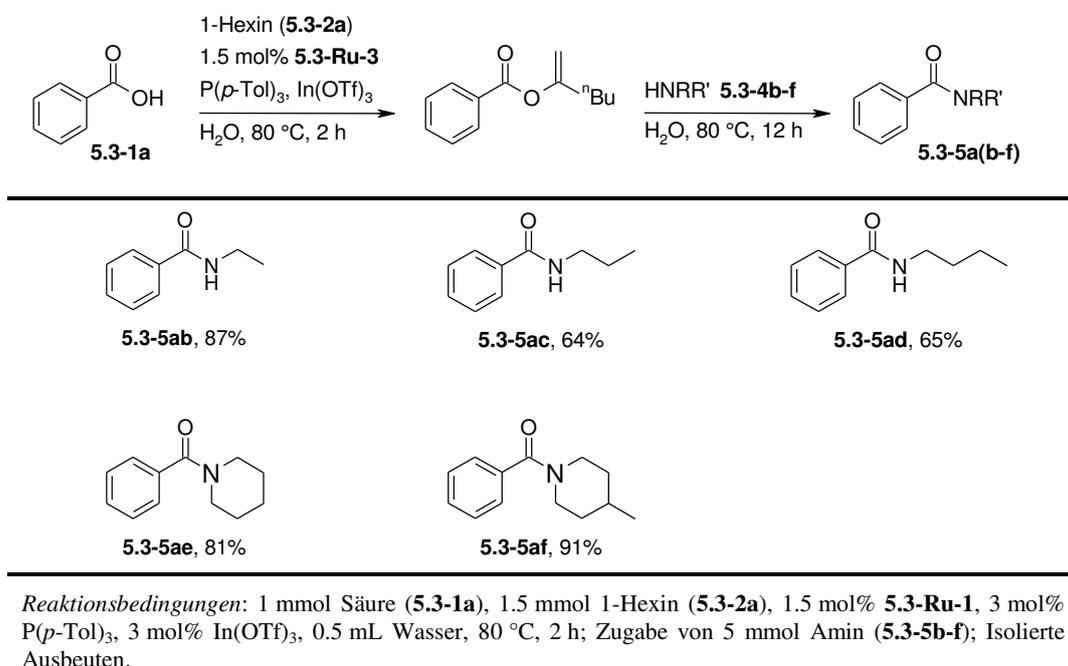


Anhand von Phenylalaninen als Beispiel für eine *N*-geschützte Aminosäure wurde der Einfluss der Schutzgruppe untersucht (**5.3-1k–m**). Die Verwendung von *N*-Boc-geschütztem Phenylalanin (**5.3-1l**) lieferte lediglich 39% Ausbeute, was auf die Abspaltung der labilen Schutzgruppe zurückzuführen ist und bereits in den Vorarbeiten zur Enolestersynthese beobachtet wurde. Für *N*-Acetyl- und -*Z*-geschütztes Phenylalanin (**5.3-1k**, **m**) wurden bessere Ausbeuten beobachtet. Während die Verwendung der Acetylgruppe (**5.3-1m**) zur höchsten Ausbeute des korrespondierenden Amids führte, werden zu deren Abspaltung auch die harschesten Reaktionsbedingungen benötigt, was sie für den Einsatz in der Peptidchemie weniger interessant macht.

Die Limitierung dieses Reaktionsprotokolls wurde bei Überprüfung der Anwendungsbreite der Amine deutlich (Tabelle 9). Während bei der Kupplung von Benzoesäure (**5.3-1a**) mit Benzylamin (**5.3-4a**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen vollständiger Umsatz erreicht wurde, brachen die Ausbeuten bei Verwendung von primären aliphatischen Aminen mit 64-87% deutlich ein (**5.3-5ab–ad**). Eine leichte Steigerung der Ausbeute war hingegen bei der Kupplung zyklischer Alkylamine zu verzeichnen (**5.3-5ae–af**). Der Einsatz von Anilin und dessen Derivate führte genau wie bei sekundären,

offenkettigen Aminen zu keiner Produktbildung. Die Umsetzung von C-geschützten Aminosäuren als Aminbaustein war ebenfalls nicht möglich.

Tabelle 9. Anwendungsbreite der Amidbildung ausgehend von Benzoesäure.



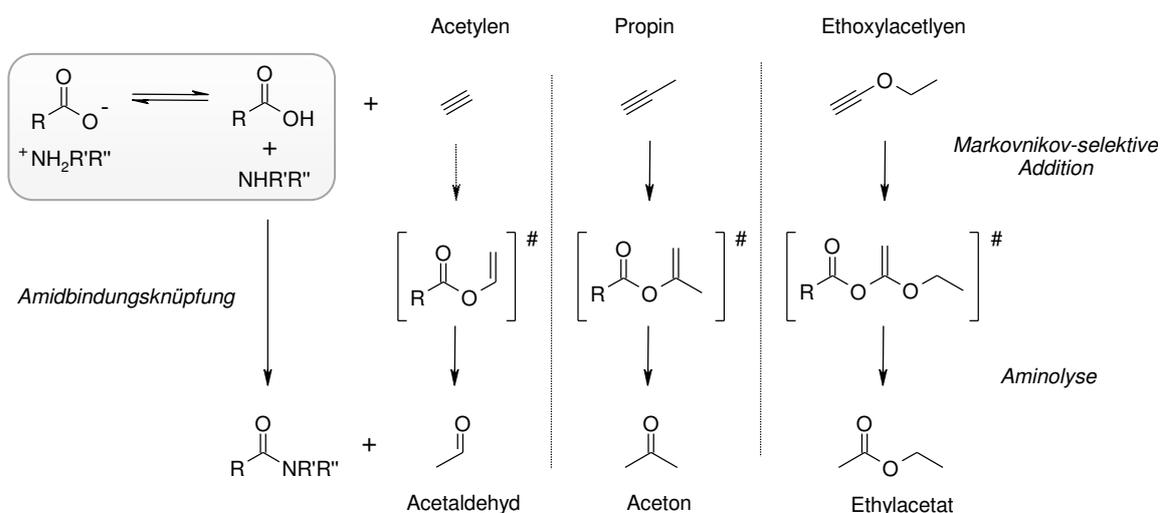
Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen für Benzylamin (**5.3-4a**) zeigte die Variation der Amine nur für eine limitierte Anzahl von Substraten gute Ausbeuten. Dennoch konnte die prinzipielle Durchführbarkeit des katalytischen Einstufen-Protokolls für die Synthese von Amidinen ausgehend von Carbonsäuren hiermit demonstriert werden. Weitere Optimierung für eine breitere Anwendbarkeit der Reaktion, auch im Hinblick auf die Peptidverknüpfung von Aminosäuren, ist jedoch unumgänglich. Eine Verbesserung des Reaktionsprotokolls sollte durch Verwendung reaktiverer Alkine erfolgen.

Die hier vorliegenden Ergebnisse wurden gemeinsam mit Benjamin Erb und Thilo Krause entwickelt, die unter meiner Betreuung ihre Diplomarbeiten zu den Themen „Katalytische Aktivierung von Carbonsäuren – Ein atomökonomischer Zugang von Carbonsäureamidinen über Enolester“ und „Knüpfung von Amidbindungen über katalytische Aktivierung von Carbonsäuren“ anfertigten.

5.3.3 Direktes Eintopf-Verfahren zur Synthese von Amid- und Peptiden

5.3.3.1 Optimierung des *in-situ* Protokolls unter Generierung reaktiver Ketenacetale

Die Herausforderung bei der Entwicklung eines Reaktionsprotokolls zur Synthese von Amid- und Peptiden ausgehend von Carbonsäuren und Aminen, bei dem alle Teilkomponenten zu Beginn der Reaktion zugesetzt werden, liegt in der Aktivierung der Carbonsäure durch die Addition an ein Alkin. Die Carbonsäure und das Amin liegen mit dem korrespondierenden Ammoniumcarboxylat im Gleichgewicht, was sich hinderlich auf die Ausbildung des Enolesters auswirkt. Es wurde daher nach einem Alkin gesucht, dessen korrespondierender Aktivester auch in Gegenwart von Aminen gebildet werden kann. Ist dieser so reaktiv, dass er ein Nucleophil direkt acyliert, wird die freie Säure kontinuierlich in den Aktivester überführt, abgefangen und damit dem Carboxylatgleichgewicht entzogen (Schema 32). Die selektive Addition der Carbonsäure an das Alkin steht in Konkurrenz mit der Hydroaminierung. Diese mögliche Nebenreaktion zu unterdrücken, stellt eine weitere Herausforderung dieses Projektes dar.



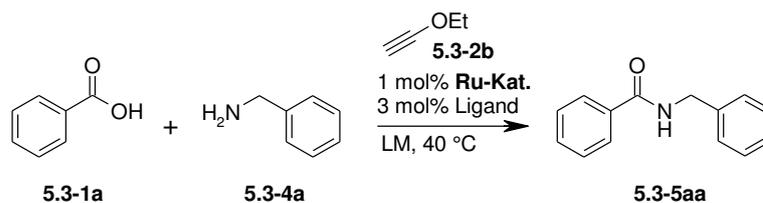
Schema 32. Amidbindungsknüpfung unter Verwendung verschiedener Alkine.

Geeignete Alkine für diese Transformation, auch im Hinblick auf die Atomökonomie der geplanten Transformation, sind Acetylen, Propin und Ethoxyacetylen. Findet im Vorfeld eine Markovnikov-selektive Addition statt, wird der Aktivester in ein Amid und die Abgangsgruppe aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie in ein Keton bzw. Aldehyd umgewandelt. Damit wird Acetylen in Acetaldehyd, Propin in Aceton und Ethoxyacetylen in Ethylacetat überführt.

Acetylen bietet den Vorteil, dass es als Basischemikalie sowohl aus Erdgas oder den leichten bis mittleren Erdölfraktionen mittels Hochtemperaturpyrolyse bzw. aus Kohle über das hydrolytische Calciumcarbidverfahren gewonnen werden kann.^[216] Damit ist es weltweit zu günstigen Preisen und jährlich im 100 000 t-Maßstab erhältlich.^[206b] Die Verfügbarkeit von Propin stellt sich dagegen problematisch dar. Technisch wird das Gas aus der C3-Fraktion von Crackgasen mittels Lösungsmittlextraktion gewonnen, ist jedoch derzeit nicht in großen Mengen auf dem freien Markt verfügbar und kann nur zu hohen Preisen beschafft werden.^[217] Als Syntheseprodukt ist Ethoxyacetylen verhältnismäßig teuer, hat jedoch im Gegensatz zu Acetylen und Propin wesentliche Vorteile, da es bei Raumtemperatur flüssig ist.^[218] Dadurch kann es bei der Reaktionsoptimierung einfach und kontrolliert dosiert werden. Weiterhin wurde die Bildung hochreaktiver Ketenacetale aus Ethoxyacetylen und Carbonsäuren bereits beschrieben.^[219] Der bei der Amidsynthese bzw. Peptidsynthese als Nebenprodukt entstehende Essigsäureethylester ist als nicht-toxisches und chemisch stabiles Lösungsmittel leicht entfernbar und gegebenenfalls sogar wiederverwertbar.

Die Optimierung des neuen Reaktionsprotokolls, bei dem alle Komponenten zu Beginn der Reaktion zugesetzt werden, sollte anhand eines Modellsystems aus Benzoesäure (**5.3-1a**) und Benzylamin (**5.3-4a**) mit Ethoxyacetylen (**5.3-2b**) als Aktivierungsreagenz erfolgen. Für die Entwicklung des Eintopf-Verfahrens wurde ein breites Katalysatorscreening durchgeführt, dessen Ergebnisse in Tabelle 10 zusammengefasst sind. Zu Beginn der Optimierung wurde der Fokus auf die Evaluierung eines geeigneten Lösungsmittels gelegt, in dem sich das präformierte Ammoniumcarboxylat löst, ohne das Salz durch eine Solvathülle zu stabilisieren. Hierfür schienen die polar aprotischen Lösungsmittel (wie beispielsweise Dioxan, EtOAc, NMP) am besten geeignet. Dennoch wurden auch polar protische Lösungsmittel (Alkohole und Wasser) sowie unpolare Lösungsmittel (Toluol) untersucht (Tabelle 10, Einträge 1–6). Mit dem im Vorfeld verwendeten Ru(IV)-Komplex, Triphenylphosphin als Liganden und Ethoxylacetylen als Aktivierungsreagenz konnte das gewünschte Produkt bei 40 °C nach 12 Stunden unter Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel beobachtet werden. Die beste Ausbeute mit 71% an **5.3-5aa** wurde in NMP als Lösungsmittel erhalten (Eintrag 4), jedoch wurde das gewünschte Produkt selbst in Wasser in 42%-iger Ausbeute detektiert (Eintrag 6).

Tabelle 10. Eintopf-Amidierung von Carbonsäuren mit Ethoxyacetylen.



Eintrag	Ru-Kat.	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute / % ^a
1	5.3-Ru-1	PPh ₃	EtOAc	52
2	"	"	1,4-Dioxan	68
3	"	"	NMP	73
4	"	"	EtOH	61
5	"	"	Wasser	34
6	"	"	Toluol	54
7	5.3-Ru-2	"	NMP	69
8	5.3-Ru-3	"	"	67
9	RuO₂	"	"	2
10	5.3-Ru-1	P(<i>p</i> -Tol) ₃	"	70
11	"	P(<i>o</i> -Fur) ₃	"	54
12	"	P(OPh) ₃	"	52
13	"	PCy ₃	"	52
14	"	DMAP	"	81
15	"	Bipy	"	82
16	"	-	"	86
17 ^b	"	-	"	81
18 ^c	"	-	"	86
19 ^d	"	-	"	44
20 ^e	"	-	"	93
21 ^f	"	-	"	97 (99) ^g

Reaktionsbedingungen: 0.5 mmol Benzoesäure (**5.3-1a**), 0.75 mmol Benzylamin (**5.3-4a**), 0.75 mmol Ethoxyacetylen (**5.3-2b**), 1 mol% **Ru-Kat.**, 1 mol% Ligand, 1 mL LM, 40 °C, 4 h; [a] Ausbeuten wurden mittels HPLC mit Anisol als internem Standard bestimmt, [b] 1.0 mmol Ethoxyacetylen (**5.3-2b**); [c] 1.0 mmol Benzylamin (**5.3-4a**); [d] 25 °C; [e] 60 °C; [f] 1.5 mol% **5.3-Ru-1**; [g] Isolierte Ausbeute.

Aufgrund der hohen Ausbeute und der guten Löslichkeit der Startmaterialien in NMP wurde dieses als Lösungsmittel für die Untersuchung weiterer Katalysatorsysteme mit elektronenreichen Liganden beibehalten. Andere Ru(IV)-Komplexe wie der Bis(allyl)ruthenium(IV)-Komplex $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ **5.3-Ru-2** beziehungsweise die präformierte monomere Spezies **5.3-Ru-3** (siehe Abbildung 14) lieferten eine leicht

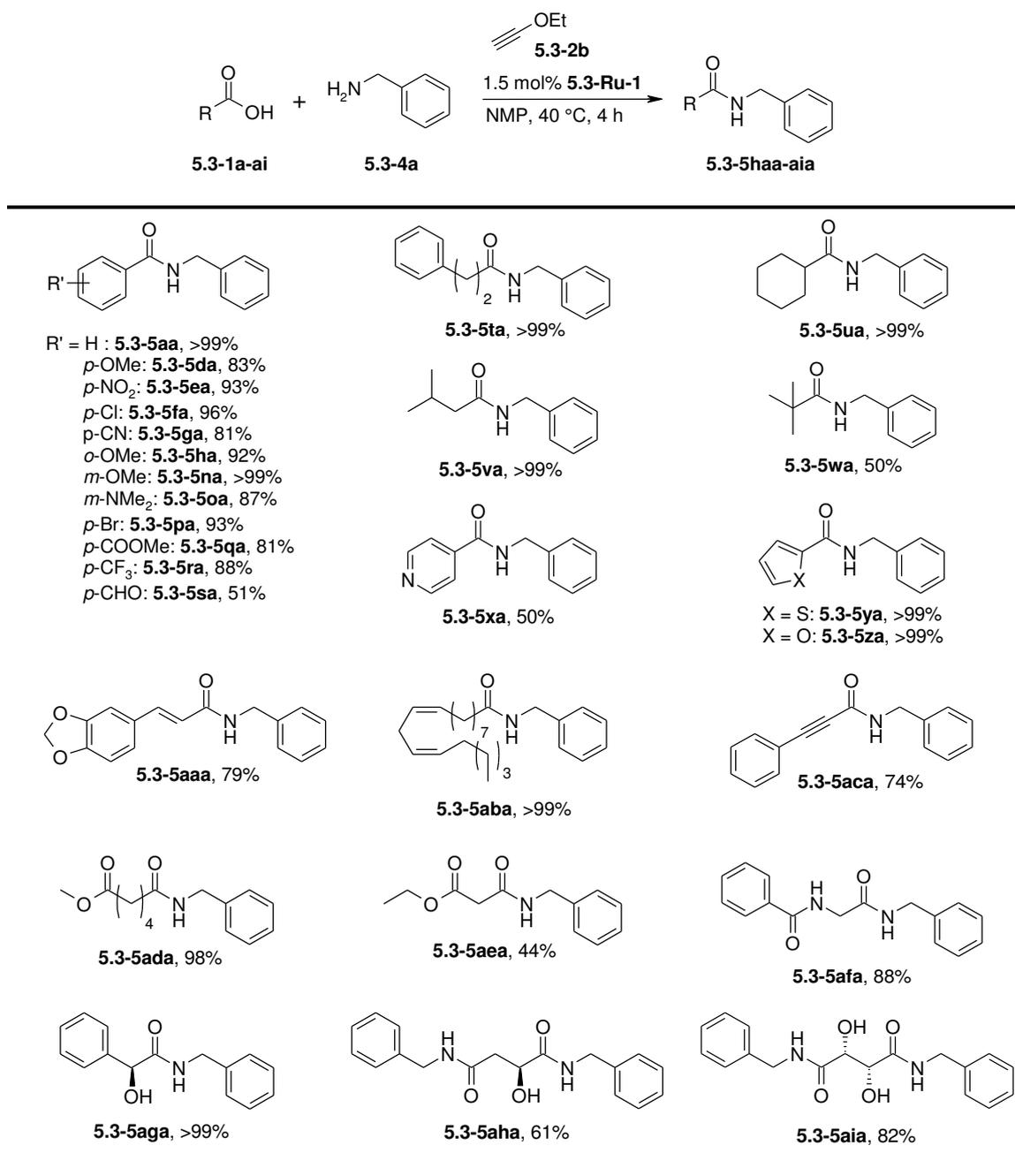
geringere Ausbeute des gewünschten Produkts (Einträge 7 und 8). RuO₂, das ebenfalls in der Oxidationsstufe IV vorliegt, katalysierte die Amidbildung nicht (Eintrag 9). Unter Verwendung anderer Phosphin-basierter Liganden konnte die Ausbeute nicht signifikant gesteigert werden, während Stickstoff-Donor-Liganden wie 4-Dimethylaminopyridin oder Bipyridin zu einer leichten Steigerung der katalytischen Aktivität führten, so dass Ausbeuten um 80% erreicht wurden (Einträge 11-15). Das Kontrollexperiment ohne Ligand lieferte eine vergleichbare Ausbeute erreicht (Eintrag 16). Bei Zugabe von Benzylamin (**5.3-4a**) war ein deutlicher Farbumschlag des Reaktionsgemisches von braun nach rot erkennbar, was die Vermutung zulässt, dass das Amin selbst als Ligand fungiert. Durch die Erhöhung der Äquivalente an Benzylamin (**5.3-4a**) und Ethoxyacetylen (**5.3-2b**) konnte keine Ausbeutesteigerung erreicht werden (Einträge 17 und 18), während bei erhöhter Reaktionstemperatur von 60 °C eine leichte Verbesserung festzustellen war (Eintrag 20). Letztlich konnte in Gegenwart von 1.5 mol% **5.3-Ru-1** vollständiger Umsatz zugunsten des Amids **5.3-5aa** erreicht werden (Eintrag 21).

Zur Überprüfung, ob sich während der Reaktion tatsächlich der gewünschte Markovnikov-Ester und damit Ethylacetat als einziges Nebenprodukt bildet, wurde die Reaktionsmischung NMR-spektroskopisch vermessen. Hierbei wurde tatsächlich 1 Äquivalent Ethylacetat detektiert (siehe Experimenteller Teil). Da der entsprechende Enolester aufgrund seiner hohen Reaktivität als Acylierungsreagenz in Gegenwart von Benzylamin (**5.3-4a**) nicht erhalten werden konnte, wurde die Referenzreaktion mit der nicht nukleophilen Aminbase Triethylamin durchgeführt und konnte in diesem Kontrollexperiment eindeutig identifiziert werden.

5.3.3.2 Synthese von Carbonsäureamiden und Peptiden

Unter Verwendung der optimalen Reaktionsbedingungen sollte die Anwendungsbreite der direkten Amidierung in Gegenwart von Ethoxyacetylen als Aktivierungsreagenz untersucht werden. Hierfür wurde eine Vielzahl aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren mit Benzylamin (**5.3-4a**) gekuppelt (Tabelle 10). Es zeigte sich, dass das System eine große Vielfalt funktioneller Gruppen toleriert. Sowohl aromatische als auch aliphatische Carbonsäuren wurden quantitativ zu den korrespondierenden Amiden umgesetzt, darunter elektronenreiche sowie -arme aromatische Säuren (**5.3-5a-s**) sowie N-, S-, und O-Heterozyklen (**5.3-5x-z**).

Tabelle 11. Untersuchung der Anwendungsbreite unter Verwendung unterschiedlicher Carbonsäuren.

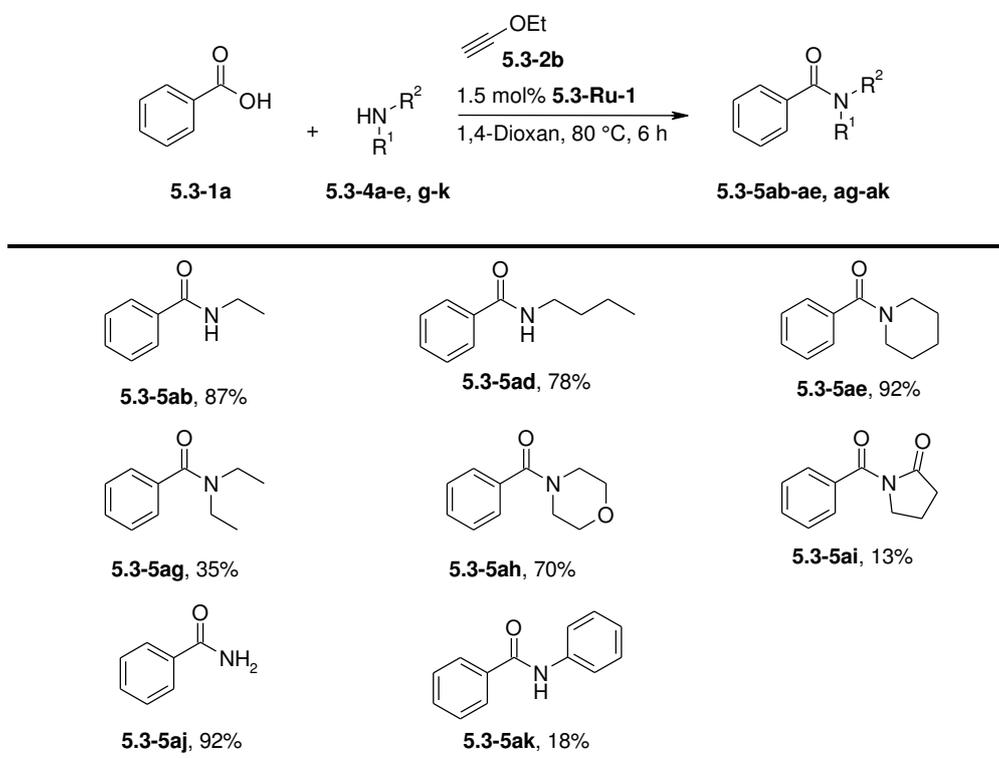


Auch mit unfunktionalisierten aliphatischen Verbindungen erfolgte die gewünschte Transformation quantitativ (**5.3-5t–v**), lediglich mit der sterisch anspruchsvollen Dimethylpropansäure (**5.3-5w**) fiel die Ausbeute mit 50% Amid geringer aus. Bei dem Einsatz aliphatischer Säuren wurden Ester-, Amide- und Hydroxygruppen toleriert

(**5.3-3ad–ah**). Die sensiblen chiralen Verbindungen, wie Mandelsäure (**5.3-3ag**), Apfelsäure (**5.3-3ah**) und Weinsäure (**5.3-3ai**), konnten mit hohen Ausbeuten unter Erhalt des chiralen Zentrums umgesetzt werden. Bei Verwendung der Disäuren wurden entsprechend doppelte Mengen an Amin und aktivierendes Alkin eingesetzt. Hohe Selektivität wurde auch für die Amidierung des olefinischen Linolsäureesters **5.3-3ab** erhalten, wobei keine Isomerisierung der Doppelbindung, wie sie in Gegenwart des Ru-Katalysatorsystems denkbar waren, detektiert werden konnte. Bei der Umsetzung von Phenylacetylen (**5.3-3ac**) erfolgte keine unerwünschte Addition an das interne Alkin und das entsprechende Amid wurde selektiv gebildet.

Bei Verwendung anderer Amine wurden unter den gegebenen Bedingungen (1.5 mol% **5.3-Ru-1**, NMP, 40 °C, 4 h) nur befriedigende Ausbeuten erreicht. Aus diesem Grund wurde die Reaktionszeit auf 6 Stunden und die Temperatur auf 80 °C erhöht. In Dioxan als Lösungsmittel konnten schließlich unter den angepassten Bedingungen eine Vielzahl aliphatischer Amine in hohen Ausbeuten zu den korrespondierenden Amidinen umgesetzt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12. Untersuchung der Anwendungsbreite unter Verwendung unterschiedlicher Amine.

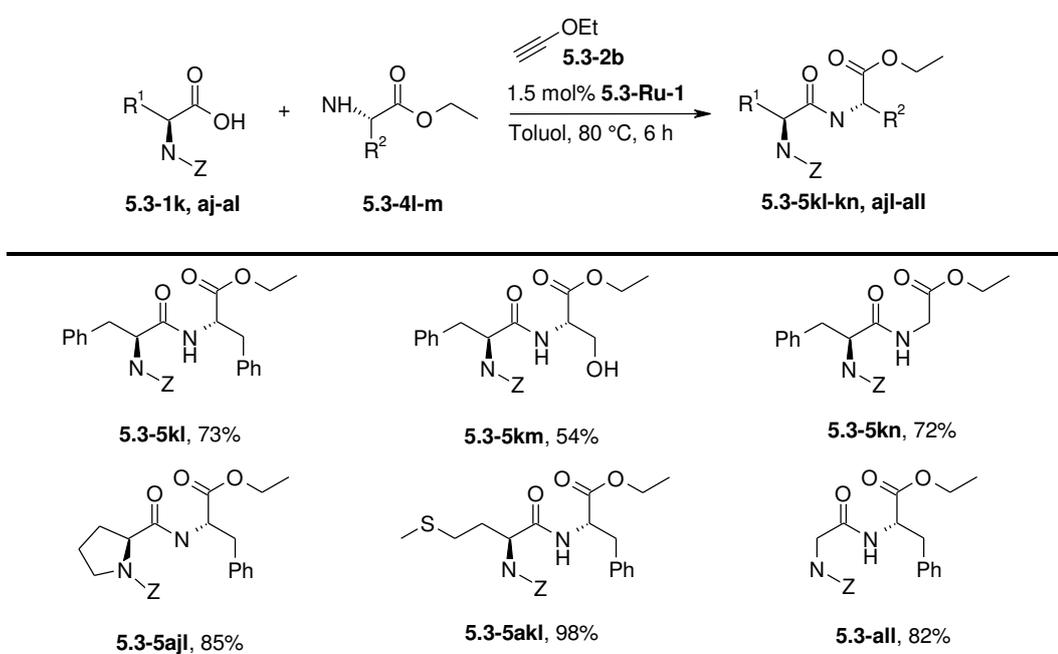


Reaktionsbedingungen: 1 mmol Benzoesäure (**5.3-1a**), 1.5 mmol Amin (**5.3-4b–e, g–k**), 1.5 mmol Ethoxyacetylen (**5.3-2b**), 1.5 mol% **5.3-Ru-1**, 1 mL 1,4-Dioxan, 80 °C, 6 h; Isolierte Ausbeuten.

Der pK_a -Bereich von allen erfolgreich umgesetzten Substraten lag zwischen 8 und 12 (**5.3-4a–e, g–k**). In der Regel verlief die Kupplung primärer aliphatischer Amine wie Ethyl- (**5.3-4b**), Butylamin (**5.3-4d**) und Ammoniak (**5.3-4j**) mit Ausnahme von Piperidin (**5.3-4e**) effizienter als die der sekundären Amine **5.3-4g–i**. Sterisch anspruchsvolle Substrate, wie *tert*-Butylamin, ergaben im Vergleich zu dem pK_a -ähnlichen *n*-Butylamin (**5.3-4d**) eine deutlich geringere Ausbeute an Produkt. Interessanterweise war es auch möglich, sehr elektronenarme Amine wie Pyrrolidon (**5.3-4i**) und Anilin (**5.3-4k**) in der Amidierung umzusetzen. Amine, wie Ammoniak (**5.3-4j**) und Ethylamin (**5.3-4b**), die der Reaktion als wässrige Lösungen zugesetzt wurden, ergaben bemerkenswert hohe Ausbeuten.

Nachdem es mit dem optimierten Reaktionsprotokoll möglich war eine breite Vielfalt von elektronischen und sterisch variierenden Carbonsäuren und Aminen unterschiedlicher Nukleophilie in einer Eintopf-Reaktion zu koppeln, sollte nun die Anwendbarkeit im Hinblick auf die Umsetzung geschützter Aminosäuren untersucht werden. Dass sich bereits die strukturell ähnliche Hippursäure (**5.3-1af**) in guten Ausbeuten in das korrespondierende Amid umwandeln ließ, war ein guter Anhaltspunkt für die Tragfähigkeit dieses Ansatzes. Im Folgenden sollte die Kupplung unterschiedlicher *N*- und *C*-geschützter Aminosäuren untersucht werden (Tabelle 13).

Tabelle 13. Anwendungsbreite der Dipeptidsynthese.



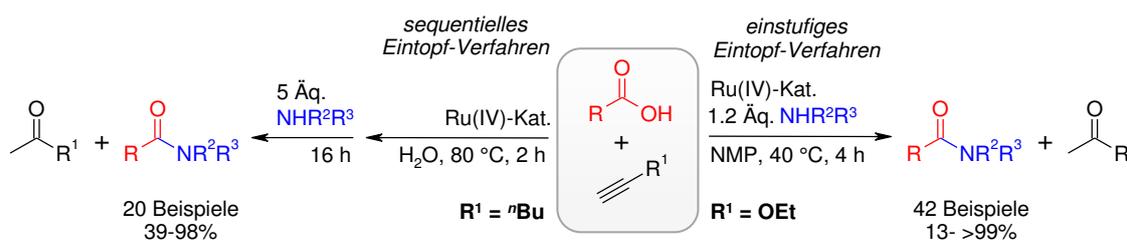
Reaktionsbedingungen: 1 mmol *N*-geschützte Aminosäure (**5.3-1k, aj-al**), 1.5 mmol *C*-geschützte Aminosäure (**5.3-4l-m**), 1.5 mmol Ethoxyacetylen (**5.3-2b**), 3 mmol NEt_3 , 1.5 mol% **5.3-Ru-1**, 2 mL Toluol, 80 °C, 6 h; Isolierte Ausbeuten.

Unter Verwendung von NMP als Lösungsmittel konnte bei der Kupplung des *N*-Z-geschützten Phenylalanins (**5.3-1k**) mit dem Phenylalaninethylester (**5.3-4l**) 51% Ausbeute erzielt werden. Dahingegen konnte die Ausbeute in Toluol auf 73% **5.3-5kl** gesteigert werden. Damit eine gute Durchmischung der anfänglichen Suspension gewährleistet war, musste das Reaktionsvolumen auf 2 mL Toluol erhöht werden. Durch Zusatz von 3 Äquivalenten Triethylamin als Hydrochlorid-Fänger konnten die kommerziell erhältlichen *N*-geschützten Kupplungspartner direkt und ohne Vorbehandlung als Hydrochloride in der Reaktion eingesetzt werden. Letztlich konnte anhand sechs Dipeptiden (**5.3kl–m**, **ajl–all**), die in moderaten bis sehr guten Ausbeuten gebildet wurden, die generelle Anwendbarkeit des Kupplungssystems für die Peptidsynthese demonstriert werden. Die Isolierung der Produkte erfolgte säulenchromatographisch, wobei Nebenprodukte vollständig abgetrennt und die Dipeptide rein erhalten wurden. Allerdings wurde NMR-spektroskopisch vereinzelt eine partielle Racemisierung der Produkte nachgewiesen. Um die Diastereomerenreinheit quantitativ zu bestimmen, muss zukünftig eine chirale HPLC-Methode entwickelt werden. Mit einer geeigneten Analytik sollte es möglich sein, das Katalysatorsystem dahingehend zu optimieren, die Racemisierung vollständig zu unterdrücken. Dies ist im Hinblick auf die Synthese pharmazeutisch aktiver Polypeptide dringend notwendig. Ein Ansatz hierfür könnte der katalytische Zusatz spezieller Alkohole sein, die intermediär-reaktivere Aktivester bilden. Diese erleichtern den Angriff des Amins durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung. Es wird vermutet, dass die Bildung von Anhydriden, die wiederum in Ketene umgewandelt werden können, reduziert und damit die Racemisierung unterdrückt wird (siehe Schema 23). In Peptidsynthesen werden zu diesem Zweck meist HOBt,^[220] *p*-Nitrophenol^[221] oder Pentafluorphenol^[222] eingesetzt.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Experimente wurden gemeinsam mit Thilo Krause geplant und durchgeführt. Die dargestellten Carbonsäureamide (Tabelle 11 und 12) sowie Peptide (Tabelle 13) wurden ebenfalls gemeinsam mit Thilo Krause isoliert und charakterisiert.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes wurde ein hoch effektives, luft- und wasserstabiles Katalysatorsystem für die sequentielle Synthese von Amidien ausgehend von Carbonsäuren und Aminen entwickelt. Hierfür wurden die Ru(IV)-katalysierte Markovnikov-selektive Addition von Carbonsäuren an 1-Hexin unter Ausbildung der korrespondierenden Enolester sowie die Aminolyse der Ester unter Generierung der gewünschten Amide getrennt voneinander optimiert. Im Anschluss wurden die beiden Teilreaktionen zu einem sequentiellen Eintopf-Verfahren kombiniert, bei dem das Amin zeitlich verzögert zugegeben wurde. Die Reaktion verläuft ohne Verwendung eines organischen Lösungsmittels „on-water“ und erlaubt die Umsetzung einer Vielzahl aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren, einschließlich *N*-geschützter Aminosäuren mit Benzylamin zu den korrespondierenden Amidien (Schema 33, links). Limitierungen zeigte das Protokoll im Hinblick auf die Umsetzung weniger nukleophiler Amine und bei der Kupplung *C*-geschützter Aminosäuren.

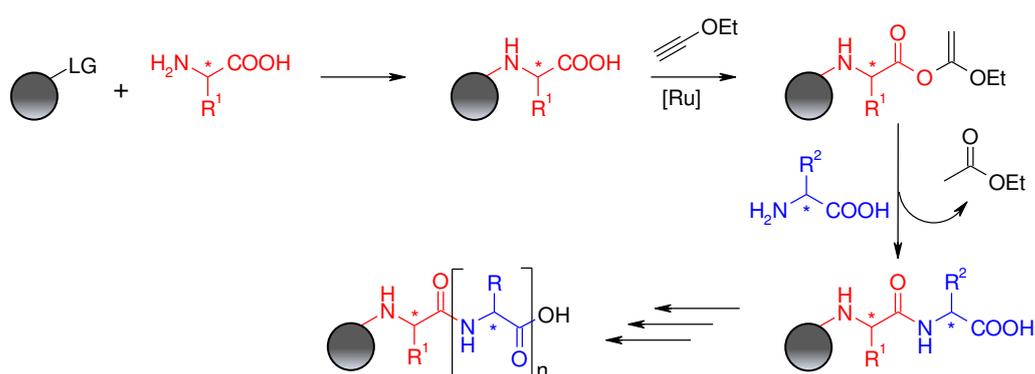


Schema 33: Sequentielles und einstufiges Eintopf-Verfahren der Amidsynthese.

Ein einstufiges Eintopf-Verfahren zur Synthese von Amidien aus Carbonsäuren und Aminen, bei dem alle Reagenzien zu Beginn der Reaktion zugegeben werden, wurde unter Verwendung von Ethoxyacetylen als Aktivierungsreagenz realisiert (Schema 33, rechts). Hierbei werden die Carbonsäuren in Gegenwart eines Amins intermediär in hochreaktive Ketenacetale überführt, die nach Aminolyse die entsprechenden Amide in sehr guten Ausbeuten liefern. Die Anwendungsbreite dieses milden Reaktionsprotokolls umfasst aliphatische und aromatische Carbonsäuren mit elektronenschiebenden sowie -ziehenden Substituenten. Nach geringer Modifikation der Reaktionsbedingungen konnten außerdem verschiedene Benzoessäureamide ausgehend von primären und sekundären Aminen unterschiedlicher Nukleophilie in guten Ausbeuten dargestellt werden. Bemerkenswerterweise ließ das optimierte Verfahren auch die Kupplungen von *N*- und *C*-terminal geschützten Aminosäuren zu. Damit handelt es sich bei der vorgestellten Methode um das erste Beispiel eines Eintopf-Verfahrens zur Synthese von Dipeptiden, bei dem

Ethoxyacetylen anstelle hochmolekularer Kupplungsreagenzien zur Aktivierung der Säuregruppe eingesetzt wird. Anstelle von schwer abtrennbaren Koppelprodukten fällt bei diesem Prozess lediglich Ethylacetat als toxikologisch unbedenkliches Nebenprodukt an. Dieses ist leicht abtrennbar und könnte gegebenenfalls in Folgeprozessen weiterverwendet werden. Die Ermittlung der Kennzahlen für das Beispiel der Dipeptidsynthese, wie sie bereits in Schema 24 für die herkömmliche Kupplungsmethode mit DCC und HOTB illustriert wurde, verdeutlicht die Vorteile einer solchen Vorgehensweise gegenüber der Verwendung klassischer Kupplungsreagenzien: Die Atomökonomie verbessert sich von 56% auf 82%, der Massenindex S^{-1} von 1.78 auf 1.22 und der Umweltfaktors E von 0.78 auf 0.20. Für das einstufige Eintopf-Verfahren mit Ethoxyacetylen als Aktivierungsreagenz wurden die Kennzahlen mit 98% Ausbeute bestimmt (siehe Kapitel 5.1.3.2, Schema 24).

Zukünftige Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet sollten sich auf die Weiterentwicklung der Ethoxyacetylen-vermittelten Kupplung von Aminosäuren fokussieren. Hierbei soll ein Schwerpunkt auf der Unterdrückung der partiellen Racemisierung der Produkte liegen, was beispielsweise durch den katalytischen Zusatz von elektronenziehenden Alkoholen wie HOBT, *p*-Nitrophenol oder Pentafluorphenol erreicht werden könnte.^[220] Weiterhin wäre eine Merrifield-analoge Reaktionsführung erstrebenswert, bei der immobilisierte Aminosäuren durch Zugabe des Alkyls aktiviert und die so gebildeten Ketenacetale nach einem Waschprozess mit freien Aminosäuren zur Reaktion gebracht würden (Schema 34).



Schema 34: Merrifield-analoge Peptidsynthese mit Ethoxyacetylen.^[223]

Mit einem solchen Verfahren wäre der Einsatz ungeschützter Aminosäuren möglich, womit die Verwendung von Schutzgruppen sowie die aufwendigen Waschverfahren der klassischen Merrifield-Synthese überflüssig würden.

Der Einsatz anderer niedermolekularer Alkine wie Acetylen, Propin und TMS-Acetylen wurde von Thilo Krause im Rahmen seiner Doktorarbeit untersucht. Hierbei hat sich Acetylen als ein weiteres Alkin bewährt, mit dem die Amidkupplung *in situ* möglich ist. Auch wenn derzeit das Substratspektrum noch eingeschränkt ist, bildet das günstig verfügbare Acetylen eine interessante Alternative zu Ethoxyacetylen.

Letztlich sollte im Hinblick auf die Synthese pharmazeutisch aktiver Amide und Peptide nach alternativen Katalysatorsystemen für die Enolestersynthese gesucht werden, bei denen statt Ruthenium ein toxikologisch unbedenklicheres und kostengünstigeres Metall eingesetzt wird. In diesem Zusammenhang könnte Eisen ein attraktives Alternative bilden, da es als leichteres Homolog eine ähnliche Reaktivität wie Ruthenium besitzen sollte. In der Tat wurden bereits Eisenkomplexe eingesetzt, um Nukleophile an Alkine zu addieren. Die Gruppe von Reger demonstrierte 1984, dass stöchiometrische Mengen an kationischen Eisenkomplexen interne Alkine für die Reaktionen mit präformierten Kohlenstoff- und Schwefelnukleophilen aktivieren, wobei die entsprechenden Eisenenolate erhalten wurden.^[224] Darüber hinaus könnte die Addition von einfachen Carbonsäuresalzen an präformierte Eisen-Alkin-Komplexe untersucht werden. Würden bei diesen stöchiometrischen Umsetzungen die entsprechenden Eisen-Enolester-Komplexe erhalten, könnten aus diesen die Enolester durch Protonolyse zugänglich werden. Zuletzt müsste untersucht werden, ob diese Reaktion auch in der Gegenwart von freien Carbonsäuren durchführbar ist. Die Entwicklung einer Eisen-katalysierten Methode, die es erlaubt, Carbonsäuren mit Alkinen zu aktivieren und anschließend mit Aminen umzusetzen, wäre ein Durchbruch bei der Entwicklung nachhaltiger Amidierungsverfahren.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitstechniken

6.1.1 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden bei einer Reinheit von $\geq 95\%$ direkt eingesetzt, ansonsten wurden diese destillativ aufgereinigt. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Verbindungen wurden unter Schutzatmosphäre, meist Stickstoff oder Argon, gelagert. Extrem empfindliche Stoffe wurden mit Hilfe von Standard-Schlenk-Techniken unter Stickstoff gehandhabt. In der Regel wurden Feststoffe an der Luft eingewogen, im Ölpumpenvakuum ($< 10^{-3}$ mbar) von Luft und Feuchtigkeit befreit und anschließend die Reaktionsapparatur mit Stickstoff rückbefüllt. Reaktionen, die unter Schutzatmosphäre durchgeführt wurden, sind als solche gekennzeichnet. Flüssige Reagenzien wurden in der Regel mittels Durchleiten von Argon (mind. 15 min.) von Sauerstoff befreit. Die Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Verfahren getrocknet und über aktivierten Molsieben der Porengröße 3 \AA gelagert.^[225] Die verwendeten Molsiebe wurden in einem Mikrowellenofen (3×2 min., 600 W) erhitzt und heiß im Ölpumpenvakuum ($< 10^{-3}$ mbar) auf Umgebungstemperatur abgekühlt.

6.1.2 Analytische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Es kamen DC-Alufolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck KGaA* zum Einsatz. Zur Detektion der Substanzen wurden die Fluoreszenzlösungen bei 254 nm oder Anfärbereagenzien wie KMnO_4 -Lösung (3 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 15 g NaOH, 300 mL Wasser), Ioddampf, schwefelsaures *p*-Anisaldehyd (10 mL *p*-Anisaldehyd, 10 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL EtOH) oder FeCl_3 (1 Gew-% in abs. EtOH) verwendet.

Säulenchromatographische Methoden

Die Isolierung der meisten Verbindungen wurde mit Hilfe der Combi Flash Companion-Chromatographieanlage der Firma *Isco-Systems* vorgenommen.



Abbildung 17. Companion Flash Chromatographie-System.

Der Combi Flash Companion besteht aus seiner Chromatographiesäule mit Probenaufgabeeinheit und einem Fraktionensammler mit DAD-Detektor (Abbildung 17). Als Säulen wurden die käuflichen *Reveleries*[®] Kartuschen der Firma Grace in den Größen 12 g und 40 g verwendet. Die individuellen Parameter für die jeweilige Säulengröße wurden über das Softwareprogramm *Peak Track* eingestellt. Die Zusammensetzung des Eluenten kann durch die Steuerungssoftware über zwei Kolbenpumpen auch während der Trennung variiert werden. Im Auswertungsprogramm wird das Detektorsignal in Echtzeit dargestellt. Ab einer definierten Signalintensität wurden die unterschiedlichen Fraktionen gesammelt und auf dem Display farblich getrennt dargestellt.

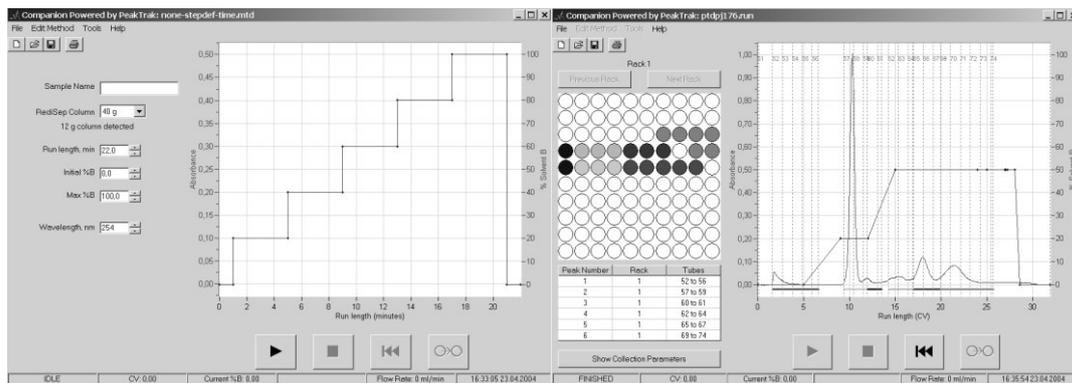


Abbildung 18. Peak Track-Steuerungssoftware des Combi Flash Companion.

Im Gegensatz zu der im Laboralltag verwendeten Flash-Chromatographie, die im Vergleich zum *Companion-Flash-Chromatographie-System* sehr zeitaufwendig ist, ergibt sich

somit die Möglichkeit, bei auftretenden Trennproblemen direkt auf das Mischungsverhältnis des Eluenten einzuwirken und somit eine verbesserte Trennleistung zu erzielen.

Gaschromatographie

Für GC-Analysen wurde ein *Hewlett Packard 5890 Series II* Chromatograph mit Autosampler und Flammenionisationsdetektor (FID) verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff mit einer Flussrate von 149 mL / min. (0.5 bar Druck). Das Split-Verhältnis betrug 1:100, die Detektortemperatur 330 °C. Zur Trennung wurde eine HP-5-Säule mit 5% Phenyl-Methyl-Siloxan (30 m × 320 µm × 1.0 µm, 100/2.3–30–300/3) der Firma *Agilent* verwendet. Für Moleküle mit einer Kettenlänge < C₁₄ kam folgendes Temperaturprogramm zum Einsatz: Inlettemperatur 220 °C, Anfangstemperatur 60 °C (2 min. halten), linearer Temperaturanstieg (30 °C / min.) auf 300 °C, Endtemperatur 300 °C (3 min. halten). Bei länger-kettigen Molekülen wurde das Programm so abgeändert, dass die Inlettemperatur 260 °C betrug und die Endtemperatur von 300 °C für 10 min. gehalten wurde.

Für spezielle GC-Trennprobleme, z.B. die Analyse von funktionalisierten Olefingemischen, kamen speziell angepasst Messmethoden zum Einsatz. Mit einem Temperaturprogramm beginnend bei 4 min. und 60 °C, gefolgt von einer 2 °C / min. Rampe bis 300 °C, mit anschließendem 10 min. Halten der Temperatur, konnte eine optimale Trennung der Produktkomponenten erreicht werden. Für eine entsprechende Zuordnung der Substanzen wurden die Retentionszeiten der Referenzsubstanzen ermittelt. Die erhalten Gaschromatogramme bildeten die Grundlage für die Simulation von Siedeverlaufkurven mittels des *Envantage Dragon SimDist* Programms.

Für die gaschromatographische Headspace-Analytik wurde ein *Perkin Elmer AutoSystem XL* in Kombination mit einer gepackten Poropak Säule (80/100, 6 FT × 1/8 In. S.S.) der Firma *Supelco* verwendet. Die Messungen wurden unter isothermen Bedingungen (150 °C) mit einem Trägergasstrom (Helium) von 30 mL / min. durchgeführt. Die Injektion erfolgte manuell. Als Detektor wurde ein Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD) eingesetzt.

Massenspektrometrie

Die Messung von Massenspektren erfolgte an einem GC-MS Saturn 2100 T Massenspektrometer der Firma *Varian*. Die Ionisierung erfolgte per EI-AGC. Die angegebenen Intensitäten der Signale beziehen sich auf das Verhältnis zum intensivsten Peak. Für Fragmente mit einer Isotopenverteilung ist jeweils nur der intensivste Peak eines Isotopomers aufgeführt. HRMS-Messungen erfolgten an einem *Wassers* GCT Premier mit orthogonal-beschleunigendem-Flugzeit-(oa-TOF)-Massendetektor.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Für HPLC-Messungen wurde ein *Shimadzu LC-2010A* High Performance Liquid Chromatograph mit einer *Merck Reversed Phase LiChroCart® PAH C 18* Säule (Partikeldurchmesser: 5 μm) genutzt. Dieser Chromatograph ist mit einem UV-Detektor ausgestattet, mit dem Produkte bei unterschiedlichen Wellenlängen (190–600 nm) detektiert werden können. Es wurde hauptsächlich eine Wellenlänge von 235 nm und 240 nm verwendet. Als Eluenten dienten Acetonitril und Wasser mit einer Flussrate von 1.5 ml/ min. bei einer konstanten Ofentemperatur von 60 °C und einem Druck von 120 bar. Gradient: 10% Acetonitril, linearer Anstieg auf 70% innerhalb von 23 min., Abfall auf 10% innerhalb von 1 min. und 2 min. Halten. Es wurden immer 5 μL der Probe injiziert. Diese Menge kann je nach Bedarf manuell im verwendeten Steuerungs- und Auswertungsprogramm *Shimadzu Class-VP* verändert werden (bis zu 10 μL). Als interner Standard wurde Anisol verwendet, mit dem auch die jeweiligen Responsefaktoren bestimmt wurden.

Die Aufreinigung mittels präparativer HPLC erfolgte unter Verwendung eines *Dionex UltiMate 3000* in Kombination mit einer *Ascentis C 18*-Säule (250 \times 21.2 mm, 5 μm) der Firma *Supelco Analytical*. Als Eluent wurde Wasser sowie Acetonitril (MeCN) verwendet. Die Flussrate betrug 12 mL/min. Es wurde folgender Gradient verwendet: 50% MeCN (2 min. halten), linearer Anstieg auf 100% MeCN (über 33 min.), konstant 100% MeCN (2 min halten), lineare Absenkung auf 50% MeCN (über 3 min.), konstant 50% MeCN (3 min.halten).

Infrarotspektroskopie

Infrarot-Schwingungsspektren (IR) wurden an einem Fourier-Transform-Infrarot-spektrometer FT/IR der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Feststoffe wurden entweder zur Herstellung von Presslingen mit trockenem Kaliumbromid verrieben oder als Reinsubstanz mit Hilfe einer ATR-Einheit vermessen. Zu vermessende Flüssigkeiten wurden als dünner Film zwischen NaCl-Platten gebracht. Die Angabe der Schwingungsbandenlage erfolgt in Wellenzahlen (1 / cm).

Kernresonanzspektroskopie

^1H -NMR-, Breitband-entkoppelte $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - und ^{31}P -Kernresonanzspektren wurden bei Raumtemperatur an FT-NMR-Spektrometern DPX 200, DPX 400 und Avance 600 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in ppm-Einheiten der δ -Skala angegeben, als interner Standard dienen die Resonanzsignale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei ^1H -Spektren (CDCl_3 : 7.25 ppm, D_2O : 4.79 ppm, DMSO: 2.49 ppm) und die entsprechenden Resonanzsignale bei $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Spektren (Chloroform: 77.0 ppm, DMSO 39.16 ppm). Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd = Dublett eines Doppeldubletts, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplet, q = Quartett, quint = Quintett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

6.1.3 Methodik der Parallelversuche

Alle Reihenversuche wurden in Headspace-Vials mit 10 mL, 20 mL oder 50 mL, Fassungsvermögen durchgeführt, welche mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflonbeschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden (beides erhältlich z.B. bei der Firma *VWR*). Die verwendeten Bördelkappen waren, wenn nicht anders angegeben, mit einer Perforation als Sollbruchstelle für Überdrücke von mehr als 0.5 bar versehen. Zur Temperierung der Gefäße wurden 8 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke verwendet, wobei letztere in ihrem Durchmesser genau dem der Heizplatten von Labor-Magnetrührwerken (z.B. *Heidolph* Mr 2002) entsprechen. Die Aluminiumblöcke wurden mit zehn je 7 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße und einer Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen. Zum gleichzeitigen Evakuieren und Rückfüllen von zehn Gefäßen wurden Vakuumverteiler zum Anschluss an den Schlenk-Verteiler

angefertigt (Abbildung 19). Dazu wurden zehn vakuumfeste PTFE-Schläuche (Durchmesser 3 mm) jeweils an einem Ende mit Adaptern zur Aufnahme von *Luer-Lock*-Spritzennadeln verbunden und mit dem anderen Ende an ein Stahlrohr angeschlossen, welches über einen Vakuumschlauch mit dem Schlenk-Verteiler verbunden werden kann.

Zur Durchführung von Katalyse-Reihenversuchen wurden die festen Einsatzstoffe in der Regel an der Luft in die Reaktionsgefäße eingewogen, 10 mm-Magnet-Rührstäbchen zugegeben und die Gefäße mittels einer Bördelzange mit Septumkappen luftdicht verschlossen. Jeweils zehn Reaktionsgefäße wurden in die Bohrungen eines Aluminiumblocks gestellt und über Hohladeln, die durch die Septenkappen gebohrt wurden, mit dem Vakuumverteiler verbunden. Die Reaktionsgefäße wurden danach gemeinsam an einem Vakuumverteiler je dreimal evakuiert, mit Stickstoff befüllt und der Druckausgleich mit der Außenatmosphäre über ein Öl-Blasenzählerventil hergestellt. Per Spritze wurden flüssige Reagenzien und Lösungsmittel durch die Septenkappen hindurch injiziert. Danach wurden die Nadeln des Vakuumverteilers entfernt und der Aluminiumblock auf Reaktionstemperatur gebracht. Alle Temperaturangaben beziehen sich auf die Temperaturen der Heizblöcke, die erfahrungsgemäß um etwa 2 °C von den Temperaturen in den Reaktionsgefäßen abweichen. Reaktionen zur Quantifizierung per Gaschromatographie wurden in Gegenwart des internen Standards (*n*-Tetradecan, wenn nicht anders angegeben) durchgeführt.

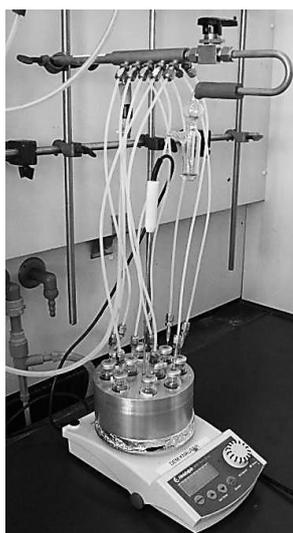


Abbildung 19. Zehnfach-Heizblock mit Rührwerk und Anschluss an einen Vakuumverteiler.

Nach Ende der Reaktionszeit wurden die Gefäße nach dem Abkühlen geöffnet, eine bestimmte Lösungsmittelmenge (meist 3 mL) zur Verdünnung zugegeben und mit Hilfe von Einwegpipetten Proben 0.25 mL entnommen. Dabei wurde darauf geachtet, eine möglichst hohe Homogenität des Reaktionsgemisches zu gewährleisten. Die Proben wurden in 6 mL-Rollrandgefäße überführt, die 3 mL eines geeigneten Lösungsmittels, in der Regel destilliertes EtOAc, und 3 mL einer geeigneten wässrigen Phase enthielten. Die beiden Phasen wurden mit Hilfe der Pipette zunächst gut durchmischt und die Phasentrennung abgewartet. Anschließend wurden jeweils 2 mL der organischen Phasen durch trockenes Magnesiumsulfat in 2 mL GC-Probengläschen hinein filtriert. Dabei wurden Pasteurpipetten als Filter verwendet, die mit einem Wattepfropfen versehen waren. Nachdem die Umsätze und Selektivitäten der Reaktionen relativ zum internen Standard auf diese Weise per GC ermittelt worden waren, wurden Reaktionsgemische, für die die isolierten Ausbeuten bestimmt werden sollten, mit den für die Analytik entnommenen Proben und Aufarbeitungsrückständen kombiniert und mit Hilfe von Standardverfahren quantitativ aufgearbeitet.

Mit Hilfe der neu entwickelten Versuchsapparaturen lassen sich Reihenversuche in einem Bruchteil der Zeit durchführen, die bei der Verwendung von Standardtechniken erforderlich wäre. Nur durch die Anwendung dieser Parallelisierungstechniken und durch die Verwendung eines elektronischen Laborjournals^[226] war es möglich, die für die Entwicklung der neuen Methoden benötigte Zahl an Experimenten innerhalb kurzer Zeit durchzuführen und rechnergestützt auszuwerten. Aufgrund der großen Anzahl kann bei den Reihenversuchen nur auf die wichtigsten Einzelergebnisse näher eingegangen werden.

6.1.4 Reaktionen unter Druck

Reihenexperimente unter Druck wurden in einem Edelstahllautoklaven mit 380 mL Innenvolumen durchgeführt, der in den technischen Metallwerkstätten der TU Kaiserslautern hergestellt wurde (Abbildung 20). 10 mL-Reaktionsgefäße aus Glas wurden mit Reaktanden und Lösemittel befüllt und mit einer Septumkappe verschlossen. Zur Temperierung der Gefäße wurden 8 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke verwendet, die in ihrem Durchmesser genau dem der Heizplatten von Labor-Magnetrührern (z.B. *HeidolphMr* 2002) entsprechen. Diese Aluminiumblöcke wurden mit zehn 7 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße und einer Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen.



Abbildung 20. 380 mL-Edelstahlautoklav.

Die Septenkappen wurden mit gewendelten Kanülen (12 cm) durchstoßen, der Block im Autoklaven platziert und dieser wurde mit acht Schrauben verschlossen (Drehmomentschlüssel). Zum Ausschluss von Feuchtigkeit, Sauerstoff und Fremdgasen wurde die Atmosphäre im Autoklaven dreimal mit dem Reaktivgas gespült und schließlich der gewünschte Druck aufgebracht. Der Autoklav wurde auf einem Magnetrührer platziert und die Reaktionstemperatur eingestellt, wobei der Temperaturfühler durch eine Bohrung in das Autoklaveninnere ragte. Nach Abkühlen auf 20 °C wurde der Autoklav in Eis gestellt und sehr langsam entspannt, um Substanzaustrag zu vermeiden. Die Reaktionen wurden nach den zuvor beschriebenen Methoden für analytische und präparative Zwecke aufgearbeitet.

6.1.5 Druckreaktionen in Fisher-Porter-Reaktoren

Die isomerisierende Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol **4.3.4.3-5** wurde in einem eigens entwickelten Fisher-Porter-Druckreaktor durchgeführt. Er ermöglichte die Durchführung analytischer Ansätze (0.5–1.0 mmol) zur Optimierung der Reaktionsbedingungen in einem geschlossenen System, sodass die Gleichgewichtseinstellung gemäß der erwarteten statistischen Verteilung der Reaktionsprodukte erfolgen und überprüft werden konnte. Außerdem wurde mittels dieses Reaktionsgefäßes eine Durchführung der Gasreaktionen unter inerten Bedingungen sowie ein kontrollierter Gasaustausch ermöglicht. Als Vorbild des selbst entwickelten Reaktors diente ein Fischer-Porter-Schlenkrohr. Dabei handelt es sich um ein dickwandiges Glasgefäß mit Schraubdeckel, in dem Reaktionen unter Druck durchgeführt werden können. Solche Komplettsysteme mit Verschraubungen, Manometern und sonstigem Zubehör sind käuflich zu Preisen von 1400 € zu erwerben. Im Hinblick auf die Tatsache, dass zur Parallelisierung der Reaktionen mehrere dieser Reaktoren benötigt wurden, musste eine günstigere Alternative gefunden werden. Die Wahl fiel auf

druckfeste Glasflaschen der Firma *Ace Glass*, die in verschiedenen Größen zu Preisen zwischen 50–90 € erhältlich sind und Drücken bis 12 bar standhalten. Die Gefäße werden mit einem Schraubdeckel aus PTFE geliefert, der eine O-Ring Dichtung enthält (Abbildung 21, links).



Abbildung 21. Handelsübliche Ace Glass Pressure tube (links) und modifizierter Deckel (rechts).

Es wurden drei Reaktionsgefäße mit einem Volumen von ~35 mL (17.8 cm × 25.4 mm) und eines mit ~70 mL (30.5 cm × 25.4 mm) gewählt. Der Schraubdeckel musste für eine Reaktionsführung unter inerten Bedingungen und Ethendruck optimiert werden. Dafür wurde der Deckel mit einer Durchgangsbohrung (2 mm) und einem Gewinde (UNF ¼" 28G) versehen. Zudem wurde der mitgelieferte O-Ring gegen einen aus Perfluor-Kautschuk (*Kalrez*, der Firma *DuPont*) ausgetauscht, da dieses Material eine hohe Verträglichkeit mit cyclischen Ethern wie THF aufweist. Über die Bohrung wurde der Schraubdeckel mit einem Dreieegehahn aus PTFE versehen, der eine Druckfestigkeit bis 8 bar besitzt. An diesen kann man sowohl eine Vakuum-Linie, mit Hilfe eines *Luer-Lock*-Adapters, als auch die Gasflasche über einen PTFE-Schlauch anschließen. Letzterer trägt auf der einen Seite eine *Swagelok*-Überwurfmutter und auf der anderen Seite eine PTFE-Hohlschraube (Abbildung 21, rechts). Bei den Verschraubungen und Adaptern handelt es sich um Standard-HPLC-Zubehör aus PTFE der Firma *BOLA*.

6.1.6 Mikrowellenreaktionen

Die Reaktionen wurden in einem *Initiator* Mikrowellenreaktor der Firma *Biotage* in ausgeheizten Reaktionsgefäßen der Größen 0.2–0.5 mL, 0.5–2.0 mL, 2.0–5.0 mL bzw. 10–20 mL mit einem teflonbeschichteten Rührkern unter Stickstoff durchgeführt. Die

Steuerung erfolgte mit der Software-Version 2.5. Die Reaktionszeit beginnt mit Erreichen der Reaktionstemperatur. Die Messung der Reaktionstemperatur erfolgt über einen IR-Sensor, der die Temperatur an der Glaswand bestimmt. Eine Kühlung der Reaktionsgefäße durch einen Pressluftstrom erfolgte erst nach Ablauf der Reaktionszeit. In der Regel wurden feste Startmaterialien in das Reaktionsgefäß eingewogen, mit einem Rührkern versehen, mit einer Aluminium-Bördelkappe verschlossen und gleich den Parallelreaktionen unter Inertgas angesetzt. Ein Ethen-Druck bis zu 5 bar konnte über eine dünne Kanüle im Reaktionsgefäß angelegt werden. Nach Abschluss des Experiments wurde die Probe analysiert und gegebenenfalls mit geeigneten Verfahren aufgearbeitet. Die verwendeten Parameter sind beim jeweiligen Experiment angegeben.

6.2 Arbeitsvorschriften zur isomerisierenden Metathese für die Generierung von Dieseleratzkraftstoffen aus Rapsölmethylester

6.2.1 Allgemeines

1-Hexen wurde in 99% Reinheit ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die hier verwendeten Katalysatoren sind kommerziell beispielsweise bei *Sigma-Aldrich* oder *Umicore* bei erhältlich:

4.3.1.2-Ru-1, 1,3-bis(mesityl)-2-imidazolidinylidene]-[2-[(2-methylphenyl) imino]-methyl]-phenolyl]-[3-phenyl-indenyliden]-ruthenium-(II)chloride, CAS: 934538-12-2; **4.3.1.2-Ru-2**, 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene-[2-[(4-methylphenyl) imino]-ethyl]-4-nitrophenolyl]-[3-phenyl-1*H*-inden-1-ylid-ene]ruthenium(II)chloride, CAS: 934538-04-2; **4.3.1.2-Ru-3**, 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro-(3-phenyl-1*H*-inden-1-ylidene)(pyridyl)-ruthenium(II), CAS: 1031262-76-6; **4.3.1.2-Ru-4**, [1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro[[2-(1-methyl-2-oxopropoxy)-phenyl]methylene]ruthenium-(II), CAS: 10312 62-71-1, **4.3.1.2-Ru-5**, [1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene] dichloro[(2-isopropoxy)(5-pentafluorobenzoyl-amido) benzylidene]ruthenium(II), CAS: 1030618-02-0; **4.3.1.2-Ru-6** [1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro[5-(2-ethoxy-2-oxoethanamido)-2-isopropoxybenzylidene]-ruthenium(II), CAS: 1030618-11-1. Hoveyda Grubbs I catalyst Dichloro(*o*-isopropoxyphenylmethylene)(tricyclohexyl-phosphine)ruthenium(II), CAS: 203714-71-0.

6.2.2 Synthese des Isomerisierungskatalysators [Pd(μ -Br)(^tBu₃P)]₂ (4.3.1.2-IC-1)

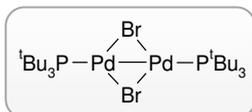
6.2.2.1 Synthese von Bis-(tri-*tert*-butylphosphin)palladium(0)



In einem 20 mL-Reaktionsgefäße aus Glas wurde eine Lösung von 1,3-Divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxanepalladium(0) in 2,4,6,8-Tetramethylcyclotetrasiloxane (2.00 g Lösung, 1.00 mmol Pd) vorgelegt und das Reaktionsgefäß mit Argon gespült. Nach der Zugabe von Tri-*tert*-butylphosphin (454 mg, 2.20 mmol) fiel ein weißer Feststoff aus, der mit kaltem, entgastem Pentan (4 mL) gewaschen wurde. Die gelbliche Lösung wurde direkt abkanüliert und der hellgelbe Rückstand im Vakuum getrocknet. Bis-(tri-*tert*-butylphosphin)palladium(0) wurde in einer Ausbeute von 68% (348 mg, 680 μ mol) erhalten und ohne weitere

Aufarbeitung in der nächsten Stufe umgesetzt. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.43\text{--}1.65$ (m, 54 H) ppm; $^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3): $\delta = 86.63$ (s, 1 P) ppm.

6.2.2.2 Synthese von *Di- μ -bromobis(tri-tert-butylphosphin)-dipalladium(I)* (4.3.1.2-IC-1)



Unter Argonatmosphäre wurde Palladiumbromid (272 mg, 1.00 mmol) in Aceton (20 mL) suspendiert und für 48 Stunden bei 40 °C gerührt. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels konnte ein brauner Feststoff erhalten werden, der 2 Stunden im Vakuum bei 120 °C ausgeheizt wurde. Unter Rühren wurde eine Lösung von Bis-(tri-tert-butylphosphin)palladium(0) (348 mg, 680 μmol) in Toluol (30 mL) zugegeben. Nach der Zugabe von weiterem Toluol (20 mL) wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 25 °C gerührt. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit Toluol gewaschen (3×10 mL) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Palladium(I)-Dimer-Komplex **4.3.1.2-IC-1** konnte schließlich als dunkelgrüner Feststoff in einer Ausbeute von 80% (420 mg, 540 μmol) erhalten werden. $^{31}\text{P-NMR}$ (400 MHz, C_6H_6): $\delta = 86.38$ ppm.

6.2.3 Allgemeine Vorschrift zur isomerisierenden Metathese von RME

6.2.3.1 Synthese von Rapsölmethylester

Kommerziell erhältliches Rapsöl (*EDEKA, gut und günstig*) und Methanol wurden zunächst über Molsieben getrocknet (3 Å, 48 Stunden). Anschließend wurde eine Lösung aus NaOH (2.00 g, 50.0 mmol) in Methanol (500 mL) vorgelegt und das Rapsöl (500 mL) unter Rühren zugegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT, wurde die methanolische Glycerinphase abgetrennt und das restliche Methanol im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mit kaltem Wasser (2×100 mL) gewaschen und destillativ aufgereinigt ($3 \cdot 10^{-3}$ mbar, 150 °C).

6.2.3.2 Generelle Prozedur zur isomerisierenden Hexenolyse von RME

In einer Glovebox wurde ein ausgeheiztes 20 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen mit **4.3.1.2-IC-1**, **Ru-Kat.**, RME und 1-Hexen befüllt. Das Glasgefäß wurde mit einem Teflonseptum verschlossen, aus der Glovebox genommen und das Reaktionsgemisch 20

Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde das Glasgefäß geöffnet und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (3 mL) verdünnt. Die GC-Analyse des Reaktionsgemisches lieferte das benötigte Chromatogramm für die *SimDist*-Simulation. Die Hydrierung des verdünnten Produktgemisches erfolgte in Gegenwart von Pd/C (0.10 mmol) und Wasserstoff (10 bar) unter 3-stündigem Rühren bei 40 °C. Nach Ablassen des Wasserstoffdrucks wurde die Probe über MgSO₄ filtriert und gaschromatographisch untersucht. Aus diesen Daten erfolgte die Angabe der massenkorrigierten Intergrale der einzelnen Produkte des Multikomponentengemisches.

6.2.3.3 Untersuchung der Metathesekatalysatoren

Die isomerisierende Hexenolyse von RME (1.65 g, 5.00 mmol, 1.88 mL) mit einem Äquivalent 1-Hexen (420 mg, 5.00 mmol, 558 µL) wurde gemäß der generellen Prozedur in Gegenwart von **4.3.1.2-IC-1** (3.89 mg, 5.00 µmol) und **Ru-Kat.** (5.00 µmol) durchgeführt. Die entsprechenden Olefinschnitte, die mit den in Abbildung 22 gezeigten Metathesekatalysatoren erhalten wurden, sind in Abbildung 22 dargestellt (Details können der Tabelle A1 im Anhang entnommen werden).

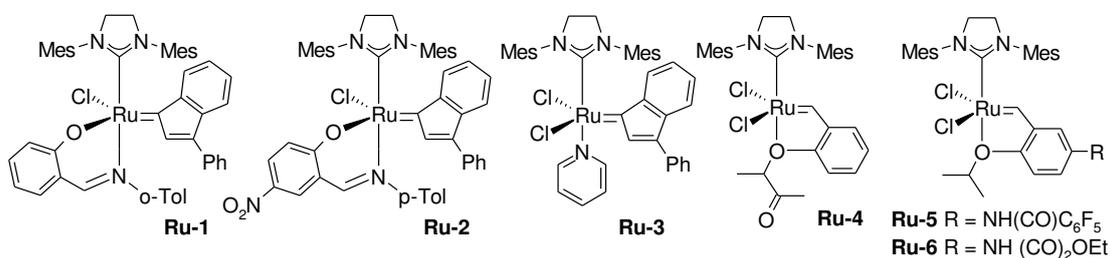


Abbildung 22. Ruthenium-basierte Metathesekatalysatoren.

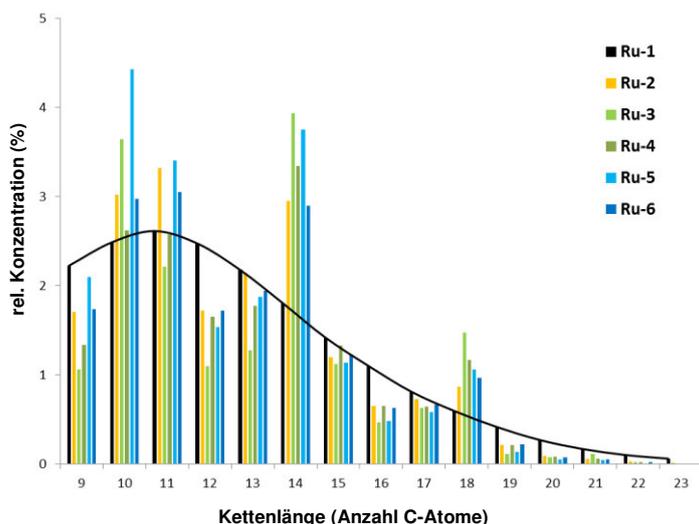


Abbildung 23. Olefinschnitte der isomerisierenden Hexenolyse unter Verwendung verschiedener Metathesekatalysatoren.

6.2.3.4 Untersuchung verschiedener Isomerisierungskatalysatoren

Die isomerisierende Hexenolyse von RME (1.65 g, 5.00 mmol, 1.88 mL) mit 1-Hexen (420 mg, 5.00 mmol, 558 μL) wurde gemäß der generellen Prozedur unter Verwendung von **IC-Kat.** (5.00 μmol), **4.3.1.2-Ru-1** (4.22 mg, 5.00 μmol) durchgeführt. Die resultierenden Produktfraktionen (Gaschromatogramme nach Hydrierung), die mit den in Abbildung 24 gezeigten Isomerisierungskatalysatoren erhalten wurden, sind in Abbildung 25–29 dargestellt.

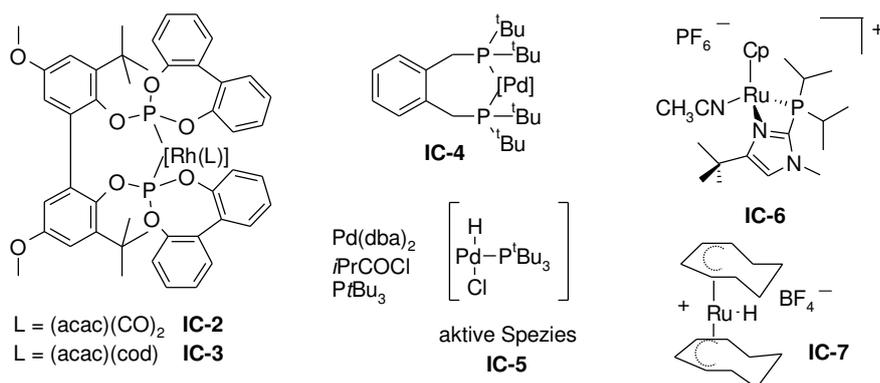


Abbildung 24. Rh-, Ru- und Pd-basierte Isomerisierungskatalysatoren.

4.3.1.2-IC-2 und **4.3.1.2-IC-4** wurden unter den zuvor unter folgenden Bedingungen getestet: 3.0 mmol Methyloleat (90%-ige Reinheit), 0.5 mol% **IC-Kat.**, 0.2 mol% **4.3.1.2-Ru-1**, lösungsmittelfrei, 20 h, 45 °C für Rh-katalysierte bzw. 70 °C für Pd-katalysierte Reaktionen; **4.3.1.2-IC-2**: keine Isomerisierung, ca. 10% Selbstmetatheseprodukte; **4.3.1.2-**

IC-4 keine Isomerisierung, ca. 50% Selbst-Metatheseprodukte, siehe D. M. Ohlmann, N. Tschauer, J.-P. Stockis, K. Gooßen, M. Dierker, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13716–13729.

Für eine detaillierte Beschreibung der Katalysatoren siehe: **4.3.1.2-IC-2**, **-IC-3**: (a) A. Behr, D. Obst, A. Westfechtel, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2005**, *107*, 213–219; (b) D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, M. Dierker, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9508–9519; (c) Y. Yuki, K. Takahashi, Y. Tanaka, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17393–17400; [Rh]/BiPhePhos: 1/10. **4.3.1.2-IC-4**: (a) A. J. Rucklidge, G. E. Morris, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2005**, 1176–1178; (b) C. J. Rodriguez, D. F. Foster, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2004**, 1720–1721; (c) D. Quinzler, S. Mecking, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4402–4404; (d) D. Quinzler, S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4306–4308. **4.3.1.2-IC-5**: D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998–8009. **4.3.1.2-IC-6**: (a) D. B. Grotjahn, C. R. Larsen, J. L. Gustafson, R. Nair, A. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592–9593; (b) D. Grotjahn, **2013**, US8501032 (B2); (c) G. E. Dobereiner, G. Erdogan, C. R. Larsen, D. B. Grotjahn, R. R. Schrock, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3069–3076. **4.3.1.2-IC-7**: F. Bouachir, B. Chaudret, F. Dahan, F. Agbossou, I. Tkatchenko, *Organometallics* **1991**, *10*, 455–462.

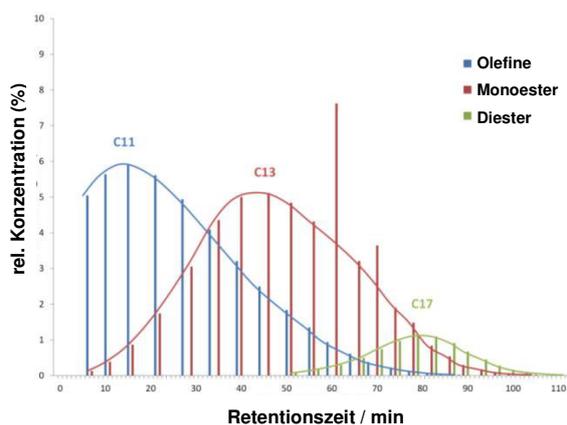


Abbildung 25. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit **4.3.1.2-IC-1**.

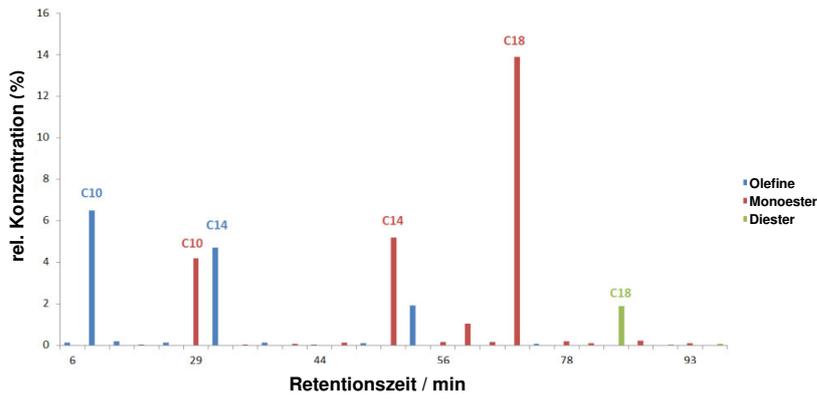


Abbildung 26. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 4.3.1.2-IC-3.

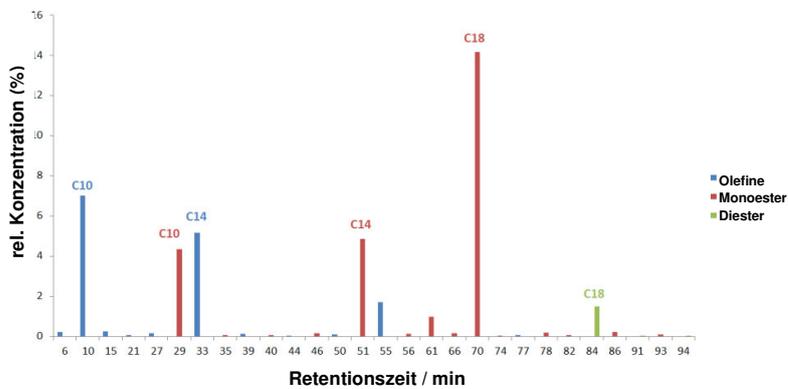


Abbildung 27. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 4.3.1.2-IC-5.

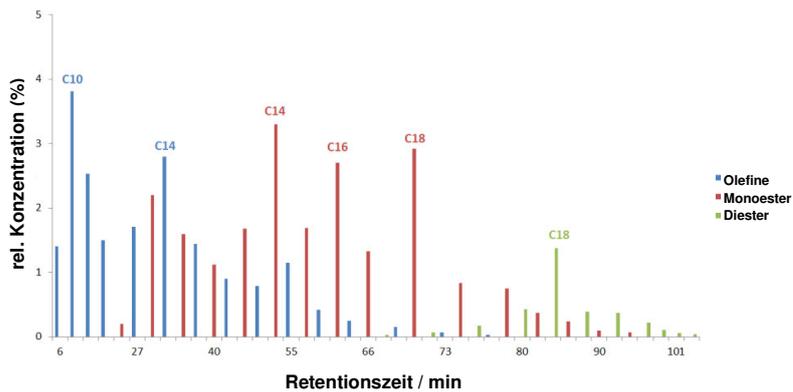


Abbildung 28. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit IC-6.

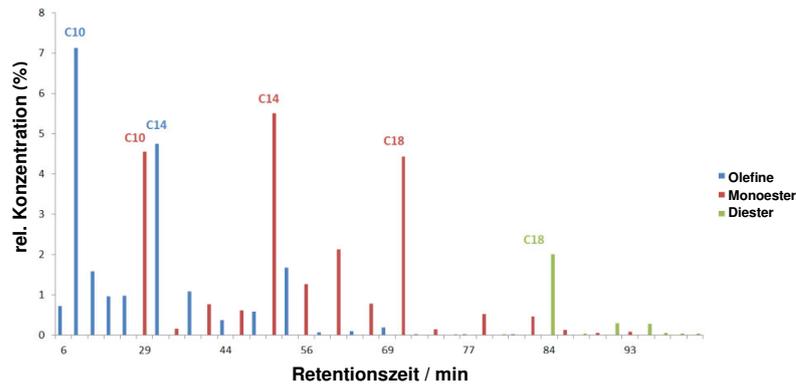


Abbildung 29. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 4.3.1.2-IC-7.

6.2.4 Optimierung des Siedeverhaltens von RME

Die gewünschten Produktverteilung wurden nach der allgemeinen Vorschrift zur isomerisierenden Hexenolyse mit unterschiedlichen Äquivalenten 1-Hexen generiert (0, 0.3, 1.0, 1.5 Äquivalente). Die resultierenden Verteilungen (Gaschromatogramme nach Hydrierung) sind in Abbildung 30–33 dargestellt (Anhang Tabelle A2 und A3). Die GC-Rohdaten, die zur Simulation der Siedeverlaufkurven genutzt wurden, sind in Tabellen A5–A8 im Anhang dargestellt. Ebenso ist die *SimDist*-Referenzbibliothek zur Siedepunkt-Kalibrierung im Anhang zu finden.

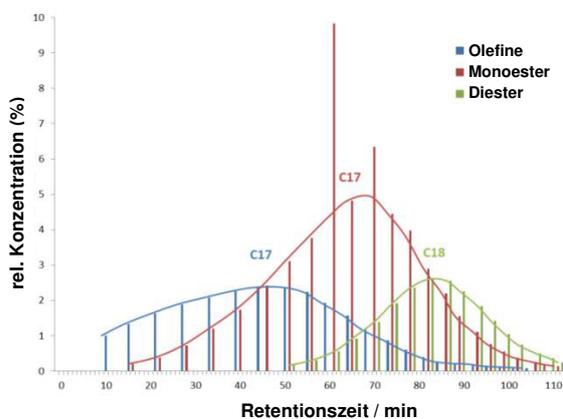


Abbildung 30. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 0 Äquiv. 1-Hexen.

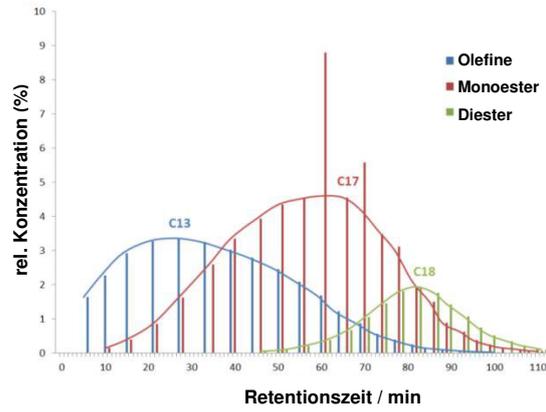


Abbildung 31 Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 0.3 Äquiv. 1-Hexen.

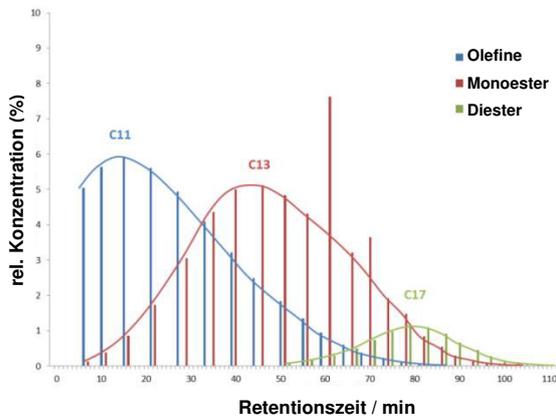


Abbildung 32. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 1.0 Äquiv. 1-Hexen.

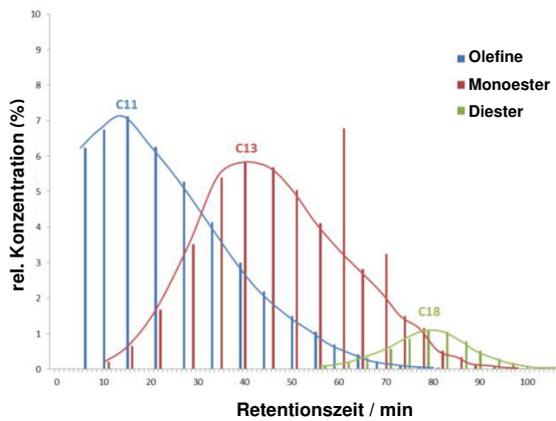


Abbildung 33. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit 1.5 Äquiv. 1-Hexen.

6.2.5 Präparativer Ansatz der isomerisierenden Metathese

6.2.5.1 Isomerisierende Metathese von RME mit 1.0 Äquiv. 1-Hexen

In einer Glovebox wurde unter Stickstoffatmosphäre ein 100 mL-Autoklav (*Büchi md 075 miniclave drive*) mit RME (26.4 g, 30.1 mL, 80.0 mmol), 1-Hexen (6.73 g, 9.93 mL, 80.0 mmol), **4.3.1.2-IC-1** (62.2 mg, 80.0 μ mol) und **4.3.1.2-Ru-1** (67.5 mg, 80.0 μ mol) befüllt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wurde der Reaktor auf Raumtemperatur abgekühlt, das Produktgemisch entnommen und langsam unter starkem Rühren (1000 rpm, KPG-Rührer) bei 0 °C mit einer 30%-igen wässrigen H₂O₂-Lösung (16.3 mL, 160 mmol) versetzt. Die organische Phase wurde über Molsieben (3 Å) getrocknet und anschließend über eine MgSO₄/Celite-Säule filtriert. Da es sich bei RME um ein Gemisch aus verschiedenen Verbindungen handelt, konnte die Ausbeute lediglich basierend auf das Volumen der Ausgangsverbindungen angegeben werden. Ausgehend von 30.1 mL RME und 9.93 mL 1-Hexen, wurden 32.0 mL Produktgemisch isoliert (80%).

6.2.5.2 Ethenolyse von RME

Unter Argonatmosphäre wurde in einem 1 L-Autoklaven (*Parr*) Hoveyda-Grubbs I Katalysator (CAS: 301224-40-8, 3.60 g, 600 μ mol) und RME (178 g, 200 mL, 600 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend unter Ethendruck (10 bar) 16 Stunden bei 25 °C gerührt. Der Reaktor wurde auf -20 °C gekühlt und der Ethendruck langsam abgelassen, so dass keine leichtflüchtigen Komponenten verloren gingen. Nachdem das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreicht hatte, wurde es über Silica filtriert und unter Vakuum destilliert ($1 \cdot 10^{-3}$ mbar, bis 250 °C), was ein hellgelbes Öl lieferte. Dieses wurde als Gemisch aus 1-Decen/Methyldecenoat : Methyloleat : Dimethyloctadec-9-enedioat mit einem Verhältnis von 82.7 : 10.0 : 5.00 identifiziert. Weiterhin enthielt dieses eine geringe Menge an zusätzlichen Olefinen, die aus der Ethenolyse der mehrfachungesättigten Komponenten des RME resultierten. Bei der Ethenolyse handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, weshalb unter den beschriebenen lösungsmittelfreien Bedingungen (Überschuss an Ethen im Reaktionsgemisch zu gering) kein vollständiger Umsatz zugunsten der Ethenolyseprodukte erreicht werden konnte.

6.2.5.3 Isomerisierende Metathese des Reaktionsgemisches aus Ethenolyse von RME

In einer Glovebox wurde unter Stickstoff-Atmosphäre ein 100 mL-Autoklav (*Büchi md 075 miniclave drive*) mit Produktgemisch aus Ethenolyse von RME (siehe oben, 54.0 g, 60.0 mL), **4.3.1.2-IC-1** (303 mg, 390 μ mol) und **4.3.1.2-Ru-1** (329 mg, 390 μ mol) befüllt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wurde der Reaktor auf Raumtemperatur abgekühlt, das Produktgemisch entnommen und langsam unter starken Rühren (1000 rpm, KPG-Rührer) bei 0 °C mit einer 30%-igen wässrigen H₂O₂-Lösung (27.6 mL, 270 mmol) versetzt. Die organische Phase wurde über Molsieben (3 Å) getrocknet und anschließend über eine MgSO₄/Celite-Säule filtriert. Ausgehend von 60 mL Startmaterial, konnten nach der Aufarbeitung 50 mL des resultierenden Produktgemisches als hellbraunes Öl isoliert werden (83%). Das resultierende Produktgemisch ist in Abbildung 34 (Anhang Tabelle A4) dargestellt. Die zur Simulation der Siedeverlaufskurve verwendeten GC-Daten befinden sich im Anhang in Tabelle A9.

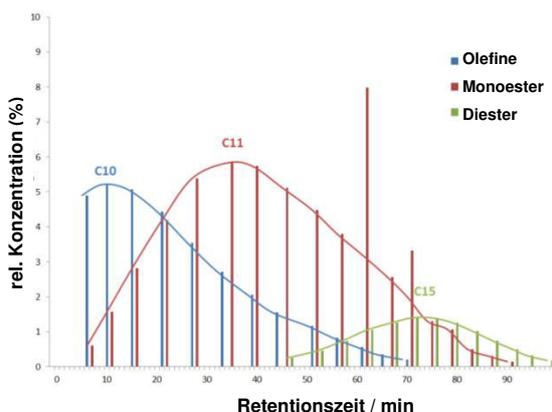


Abbildung 34. Massenkorrigiertes Gaschromatogramm mit Ethen.

6.2.7 Simulation der Produktverteilungen

Um die experimentell erhaltenen Produktverteilungen mit den Verteilungen der Simulation zu vergleichen, wurden die einzelnen Produktfraktionen, Olefine (blaue Histogramme), Monoester (rot) und Diester (grün) separat in den unten gezeigten Histogrammen aufgetragen (TON M, I = Turn over number der Metathese, Isomerisierung; MKL = Mittlere Kettenlänge).

6.2.7.1 Teil I: Beispiel des 1 : 1-Gemisches aus Methyloleat und 1-Hexen

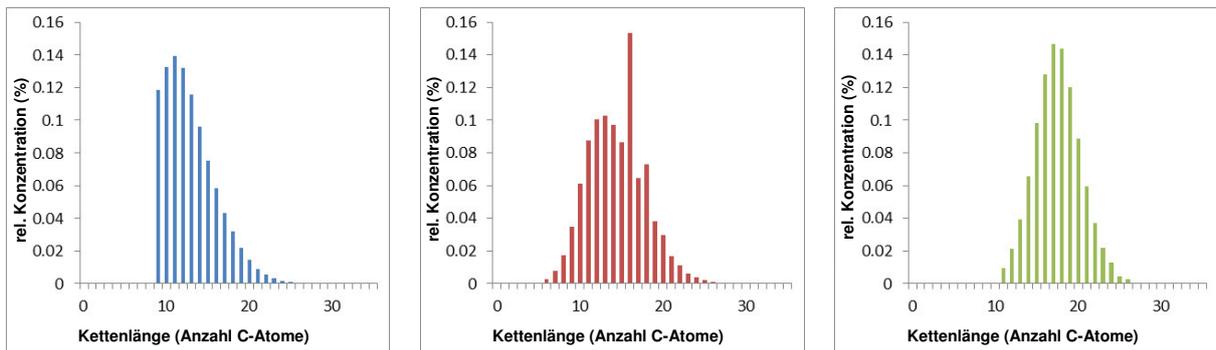


Abbildung 35. Experimentelle Kettenlängenverteilung; MKL: 12.9; 14.4; 17.5.

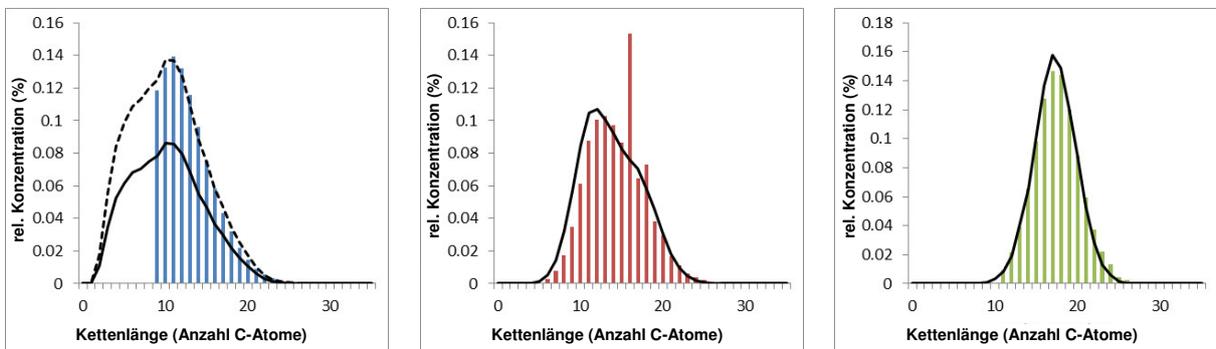


Abbildung 36. Simulierte Verteilungen; TON M = 30 000; TON I = 7 500; MKL: 10.3; 13.8; 17.3

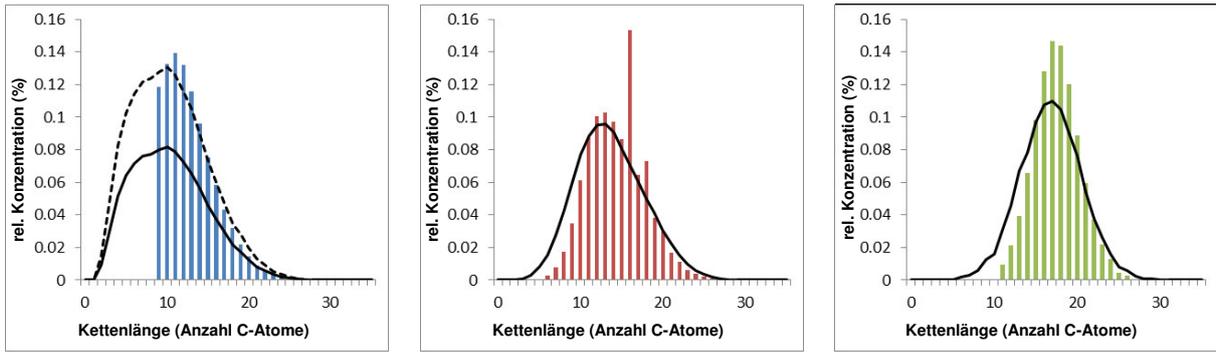


Abbildung 37. Simulierte Verteilungen; TON M = 30 000; TON I = 15 000; MCL: 10.4; 13.7; 16.8.

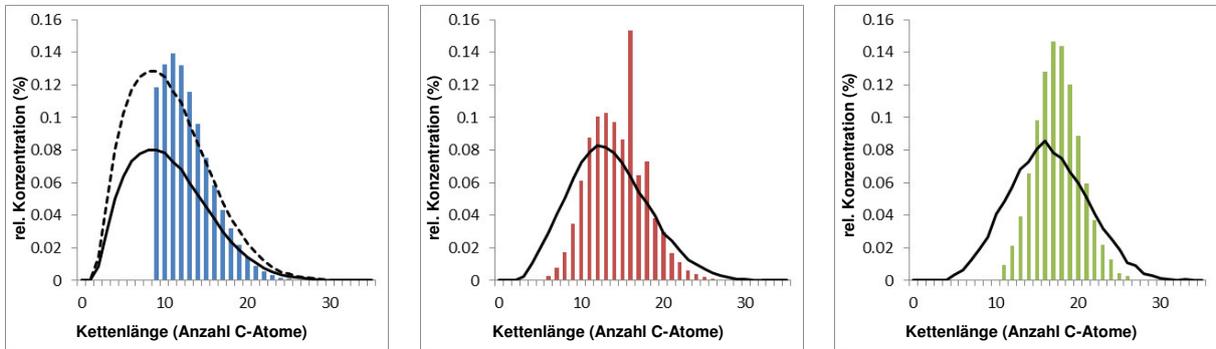


Abbildung 38. Simulierte Verteilungen; TON M = 30 000; TON I = 30 000; MKL: 10.5; 13.5; 16.4.

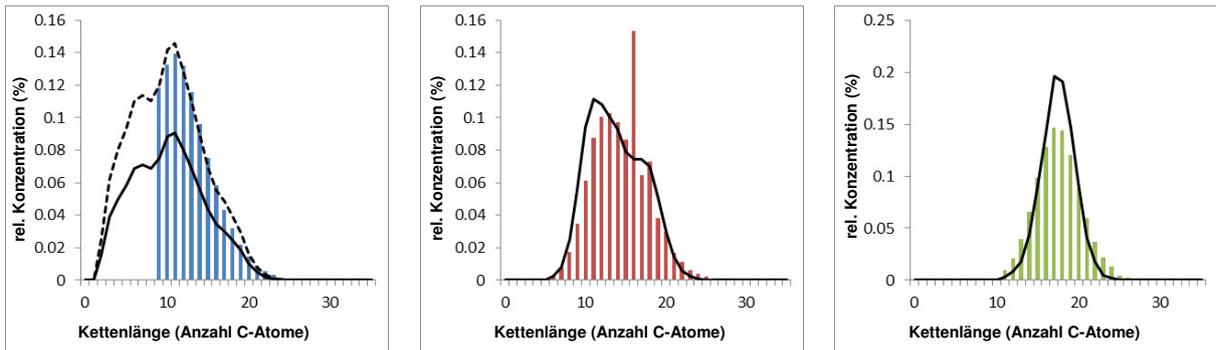


Abbildung 39. Simulierte Verteilungen; TON M = 20 000; TON I = 5 000; MKL: 10.2; 13.8; 17.5.

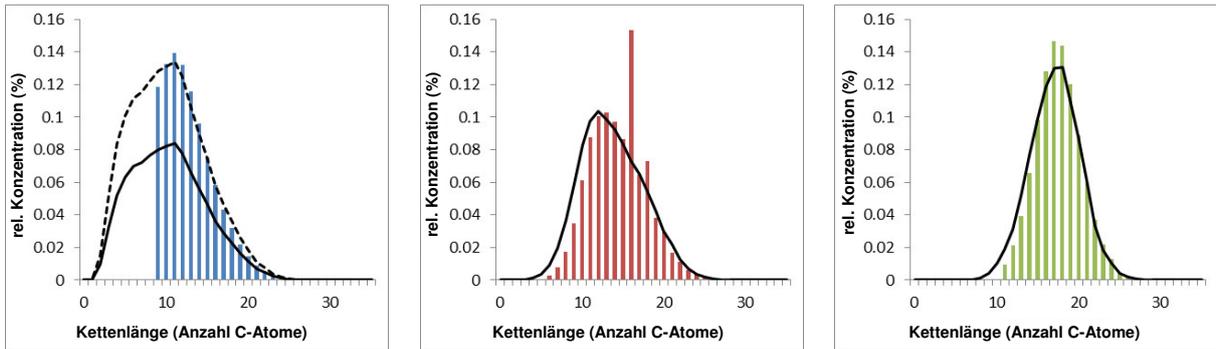


Abbildung 40. Simulierte Verteilungen; TON M = 40 000; TON I = 10 000; MKL: 10.3; 11.7; 15.1.

6.2.7.2 Teil II: Beispiel mit einem 1 : 0.83 Gemisch Methyloleat und Ethen

Die Simulation wurde in diesem Fall für eine isomerisierende Ethenolyse von Methyloleat parametrisiert. Das Verhältnis von Methyloleat und Ethen wurde entsprechend der Produktverhältnisse der nicht-isomerisierenden Ethenolyse korrigiert (83% Ethenolyseprodukte). Um von diesem Gemisch als Startmaterial in der isomerisierenden Metathese auszugehen, müsste theoretisch ein nicht-isomerisierender Co-Metatheseschritt für jedes Molekül Methyloleat, das mit Ethen reagiert, in die Parametrisierung der Simulation aufgenommen werden. Dieser Schritt wurde in der Simulation vernachlässigt.

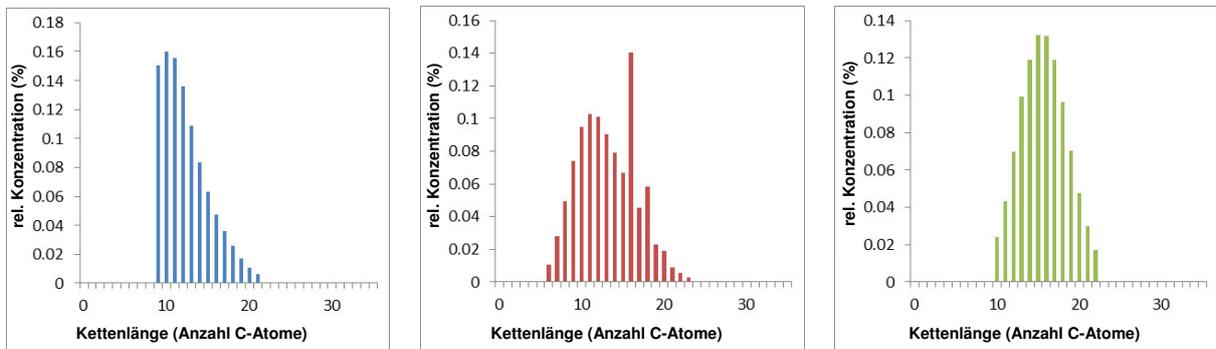


Abbildung 41. Experimentelle Kettenlängenverteilung; MKL: 12.3; 13.2; 15.7.

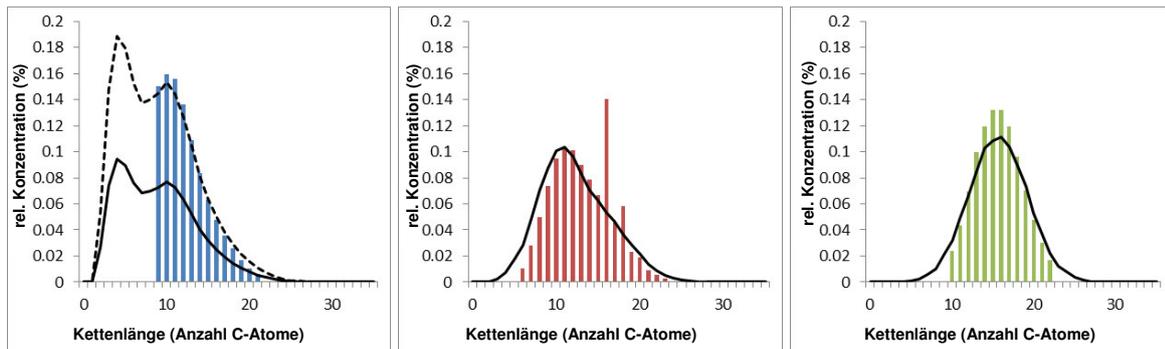


Abbildung 42. Simulierte Verteilungen; TON M = 30 000; TON I = 15 000; MKL: 8.9; 12.3; 15.7.

6.2.8 Matlab-Simulationsskript zur isomerisierenden Metathese

Das Skript ist für das Beispiel der isomerisierenden Kreuzmetathese von Hexen (AA) mit Methyloleat (AB) abgebildet, kann jedoch für jede beliebige isomerisierende Kreuzmetathese von Olefinen, Mono- und Diestern genutzt werden (A klassifiziert hierbei eine olefinische Endgruppe und B die Endgruppe eines Esters). Dafür muss die Anzahl der an der Reaktion beteiligten C-Atome angepasst werden. Dabei ist zu beachten, dass die jeweiligen endständigen Kohlenstoffatome sowie der Kohlenstoff in α -Position zur Carbonylgruppe nicht aktiv reagieren und damit von der Gesamtzahl der Kohlenstoffe des beteiligten Moleküls abgezogen werden muss. Es gilt: **C_Anzahl_AA** entspricht $C_{\text{gesamt}} - 2C$ für das Olefin (4 im Fall Hexen), **C_Anzahl_AB** entspricht $C_{\text{gesamt}} - 3C$ für den Monoester (15 im Fall Methyloleat) und **C_Anzahl_BB** entspricht $C_{\text{gesamt}} - 4C$ für den Diester

```
%{
Ausschnitt aus Matlab-Dokumentation bzgl. der Funktion randi():
randi Uniformly distributed pseudorandom integers Description:
r = randi(imax,n) returns an n-by-n matrix containing pseudorandom
integer values drawn from the discrete uniform distribution on
1:imax. r = randi(imax,m,n) or r = randi(imax,[m,n]) returns
an m-by-n matrix. r = randi(imax,m,n,p,...) or r = randi(imax,[m,n,p,...])
returns an m-by-n-by-p-by-... array. r = randi(imax) returns a scalar. r =
randi(imax,size(A)) returns an array the same size as A.
%}

%***Konsole initialisieren*****
clear all;
close all;

y1_ges=0;
y2_ges=0;
y3_ges=0;
Anz_AA_ges=0;
```

EXPERIMENTELLER TEIL

```
Anz_AB_ges=0;
Anz_BB_ges=0;

%***Definition der Anfangsbedingungen*****
n_ab=1000;      %Anzahl der Moleküle AB 0 .. + inf
n_aa=1000;      %Anzahl der Moleküle AA 0 .. + inf
n_bb=0;         %Anzahl der Moleküle BB 0 .. + inf
o=20000;        %Anzahl der Metathesereaktionen 0 .. + inf
k=10;           %Anzahl der Wiederholungen zur Reduktion der Fluktuation
C_Anzahl_ab=15; %Anzahl der an der Reaktion beteiligten C-Atome des
                %Start-Moleküles AB
C_Anzahl_aa=4;  %Anzahl der an der Reaktion beteiligten C-Atome des
                %Start-Moleküles AA
C_Anzahl_bb=4;  %Anzahl der an der Reaktion beteiligten C-Atome des
                %Start-Moleküles BB
Faktor_Kat=1;   %Anzahl der Isomerisierungsreaktionen pro Metathesereaktion
                %1/n .. n wobei n = 1 .. +inf aber ganzzahlig

%***Das gesamte Zufallsexperiment k-mal durchführen*****
for j=1:k
    %***Initialisierung für das j-te Zufallsexperiment*****
    u=0;
    %X-Matrix initialisieren
    %In der linken Spalte ist die Anzahl der C-Atome und in der rechten
    %Spalte die Information zum Ende (0=A-Ende; 1=B-Ende) enthalten
    if (n_ab>0)
        X(1:n_ab,1)=round(C_Anzahl_ab/2);
        X(1:n_ab,2)=0;
    end
    if (n_aa>0)
        X((n_ab+1):(n_ab+n_aa),1)=C_Anzahl_aa;
        X((n_ab+1):(n_ab+n_aa),2)=0;
    end
    if (n_bb>0)
        X((n_ab+n_aa+1):(n_ab+n_aa+n_bb),1)=round(C_Anzahl_bb/2);
        X((n_ab+n_aa+1):(n_ab+n_aa+n_bb),2)=1;
    end

    %Y-Matrix initialisieren
    %In der linken Spalte ist die Anzahl der C-Atome und in der rechten
    %Spalte die Information zum Ende (0=A-Ende; 1=B-Ende) enthalten
    if (n_ab>0)
        Y(1:n_ab,1)=C_Anzahl_ab-round(C_Anzahl_ab/2);
        Y(1:n_ab,2)=1;
    end
    if (n_aa>0)
        Y((n_ab+1):(n_ab+n_aa),1)=0;
        Y((n_ab+1):(n_ab+n_aa),2)=0;
    end
    if (n_bb>0)
        Y((n_ab+n_aa+1):(n_ab+n_aa+n_bb),1)= ...
        C_Anzahl_bb-round(C_Anzahl_bb/2);
        Y((n_ab+n_aa+1):(n_ab+n_aa+n_bb),2)=1;
    end

    %Das n-te Molekül setzt sich nun aus der n-ten Zeile der X und Y Matrix
    %zusammen. Bsp.: [ X Y ] = [ 5 0 4 1 ] Dieses Molekül besitzt
    %5+4=9 C-Atome und ein A-Ende und ein B-Ende

    %K-Matrix für den Katalysator bestimmen:
```

```

%Dazu wird zunächst zufällig bestimmt ob der Katalysator ein A-Ende
%oder B-Ende im initialen Zustand trägt und danach wird zufällig
%bestimmt wie viele C-Atome er trägt
A_oder_B=randi(2);
if (A_oder_B==1)
    K=[randi(C_Anzahl_aa+1)-1 0];
else
    K=[randi(C_Anzahl_ab+1)-1 1];
end

%***o Metathesereaktionen simulieren*****
%START DER REAKTION
for i=1:o
    %ISOMERISIERUNG
    if Faktor_Kat>=1
        for t=1:Faktor_Kat
            Richtung=randi(2); %Richtung der Doppelbindungsverschiebung
                                %zufällig bestimmen
            AM=randi(n_ab+n_aa); %Molekül für die Isomerisierung
                                %zufällig bestimmen

            if Richtung==1
                if X(AM,1)>0
                    X(AM,1)=X(AM,1)-1;
                    Y(AM,1)=Y(AM,1)+1;
                else
                    if Y(AM,1)>0
                        X(AM,1)=X(AM,1)+1;
                        Y(AM,1)=Y(AM,1)-1;
                    end;
                end
            else
                if Y(AM,1)>0
                    Y(AM,1)=Y(AM,1)-1;
                    X(AM,1)=X(AM,1)+1;
                else
                    if X(AM,1)>0
                        Y(AM,1)=Y(AM,1)+1;
                        X(AM,1)=X(AM,1)-1;
                    end;
                end
            end
        end
    else
        if (u>=round(1/Faktor_Kat))
            u=0;
            Richtung=randi(2); %Richtung der Doppelbindungsverschiebung
                                %zufällig bestimmen
            AM = randi(n_ab+n_aa); %Molekül für die Isomerisierung
                                %zufällig bestimmen

            if Richtung==1
                if X(AM,1)>0
                    X(AM,1)=X(AM,1)-1;
                    Y(AM,1)=Y(AM,1)+1;
                else
                    if Y(AM,1)>0
                        X(AM,1)=X(AM,1)+1;
                        Y(AM,1)=Y(AM,1)-1;
                    end;
                end
            else
                if Y(AM,1)>0
                    Y(AM,1)=Y(AM,1)-1;
                end
            end
        end
    end
end

```

```

        X(AM,1)=X(AM,1)+1;
    else
        if X(AM,1)>0
            Y(AM,1)=Y(AM,1)+1;
            X(AM,1)=X(AM,1)-1;
        end;
    end
end
end
end
u=u+1;
%METATHESE
AM=randi(n_ab+n_aa); %Molekül für die Methathese
                    %zufällig bestimmen

BM1 = X(AM,:);
BM2 = Y(AM,:);

wahl=randi(2); %zufällig gleichverteilt bestimmen
              %wie die Reaktion ablaufen soll
if wahl==1
    X(AM,:)=K;
    Y(AM,:)=BM2;
    K=BM1;
end
if wahl==2
    X(AM,:)=BM1;
    Y(AM,:)=K;
    K=BM2;
end
end
end

%***Ergebnis bestimmen und Vektoren sortieren*****
E=[ X(:,1)+Y(:,1) X(:,2)+Y(:,2) ];
Es=sortrows(E,2);
aa_start=find(Es(:,2)==0,1,'first');
aa_end=find(Es(:,2)==0,1,'last');
ab_start=find(Es(:,2)==1,1,'first');
ab_end=find(Es(:,2)==1,1,'last');
bb_start=find(Es(:,2)==2,1,'first');
bb_end=find(Es(:,2)==2,1,'last');
AA=Es(aa_start:1:aa_end,1)+2; %Korrektur bzgl. nicht reaktiver C-Atome
AB=Es(ab_start:1:ab_end,1)+3; %Korrektur bzgl. nicht reaktiver C-Atome
BB=Es(bb_start:1:bb_end,1)+4; %Korrektur bzgl. nicht reaktiver C-Atome

%Ergebnis in 60 Klassen für Histogramm einsortieren
[y1,a]=hist(AA,0:1:60);
[y2,a]=hist(AB,0:1:60);
[y3,a]=hist(BB,0:1:60);

%Ergebnis der j-ten äußeren Schleife wegschreiben
y1_ges = y1_ges + y1';
y2_ges = y2_ges + y2';
y3_ges = y3_ges + y3';

Anz_AA_ges = Anz_AA_ges + size(AA);
Anz_AB_ges = Anz_AB_ges + size(AB);
Anz_BB_ges = Anz_BB_ges + size(BB);

end

```

```

***arithmetisches Mittel der k Zufallsexperimente berechnen*****
y1 = y1_ges ./ k;
y2 = y2_ges ./ k;
y3 = y3_ges ./ k;

Anz_AA = Anz_AA_ges / k;
Anz_AB = Anz_AB_ges / k;
Anz_BB = Anz_BB_ges / k;

***Plot ausgeben*****
bar(0:1:60, [y1./(n_ab+n_aa) y2./(n_ab+n_aa) y3./(n_ab+n_aa)]);
legend('AA', 'AB', 'BB')

%Achsen beschriften
xlabel('carbon numbers')
ylabel('relative frequency')
%Achsenkalibrierung anpassen
max_ = max([y1./(n_ab+n_aa) ; y2./(n_ab+n_aa); y3./(n_ab+n_aa)]);
axis([0 50 0 max_+max_/25] );

label_ = ['AA : AB : BB = ' num2str(Anz_AA/Anz_BB) ' : ' ...
          num2str(Anz_AB/Anz_BB) ' : ' num2str(Anz_BB/Anz_BB)];
text(25, max_*3/4, label_);

***Ergebnis als .csv exportieren*****
GESAMT_ERGEBNIS = [ (0:1:60)' , [y1./(n_ab+n_aa) ...
                               y2./(n_ab+n_aa) y3./(n_ab+n_aa)]];
dlmwrite('Methathese_Isomerisierung_Erg.csv', GESAMT_ERGEBNIS , ';');

```

6.3 Arbeitsvorschrift zur isomerisierenden Ethenolyse

6.3.1 Isomerisierung von 4-Phenyl-1-buten (4.3.2.2-1)

Ein ausgeheiztes 20 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})^t\text{Bu}_3\text{P}]_2$ (4.3.2.2-Pd-1, 0.50 mol%, 1.02 mg) befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen und dreimal mit Argon gespült. Per Spritze wurde THF- d_8 (1.0 mL) und 4-Phenyl-1-buten (4.3.2.2-1) (250 μmol) zugegeben und das Gemisch für 2 Stunden bei 60 °C gerührt. NMR-Untersuchungen des Reaktionsgemisches lieferten ein 4 : 1-Verhältnis von 4-Phenyl-3-buten (4.3.2.2-3) / 4-Phenyl-2-buten (4.3.2.2-2) (Abbildung 43). Das gemessene Verhältnis der beiden Produkte veränderte sich auch in 16 Stunden Reaktionszeit nicht mehr.

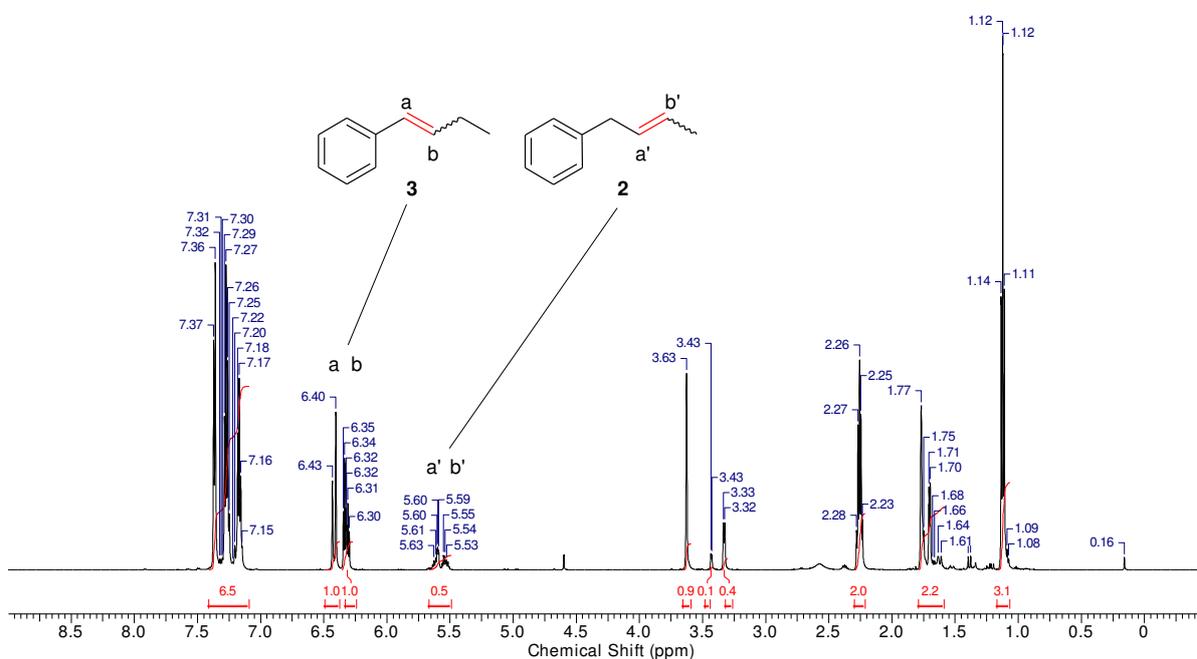


Abbildung 43. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, THF- d_8).

6.3.2 Ethenolyse und isomerisierende Ethenolyse von Aromaten mit olefinischer Seitenkette

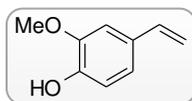
Ein ausgeheiztes 10 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Katalysator befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen und dreimal mit Ethen gespült. Per Spritze wurden THF (1.0 mL) und die olefinische Verbindung (250 μmol) unter Ethenatmosphäre zugegeben. Die Gefäße wurden in einen Autoklaven platziert, der verschlossen und mit Ethen gespült wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei 60 °C und 10 bar Ethendruck gerührt. Nach Abkühlen des Stahlautoklaven auf 0 °C, wurde der Druck langsam abgelassen

und *n*-Hexadecan (50 μ L) als interner Standard zugegeben. Die Probe wurde gaschromatographisch untersucht.

6.3.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese funktionalisierter Styrole

Ein ausgeheiztes 10 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Metathesekatalysator **4.3.2.2-Ru-4** (18.8 mg, 3.00 mol%) und Isomerisierungskatalysator **4.3.2.2-Pd-1** (4.08 mg, 0.50 mol%) befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen, dreimal evakuiert und mit Ethen rückbefüllt. Das Lösungsmittel wurde mir drei „freeze-pump-thaw“ Zyklen entgast. Unter Ethenatmosphäre wurden THF (4.0 mL) und die funktionalisierten Allylbenzole (1.00 mmol) über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Stahlautoklaven platziert und unter Ethenatmosphäre gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde bei 60 °C und 10 bar Ethendruck für 16 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Autoklaven wurde der Druck langsam abgelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan Gradient).

6.3.3.1 Synthese von 3-Methoxy-4-Hydroxystyrol (**4.3.2.2-8a**)



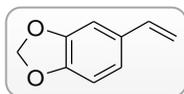
Verbindung **4.3.2.2-8a** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9a** (166 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 4) ergab **4.3.2.2-8a** als farbloses Öl (125 mg, 850 μ mol, 85%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.86–6.97 (m, 3 H), 6.65 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.60 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 146.6, 145.6, 136.6, 130.2, 120.0, 114.3, 111.4, 108.0, 55.9 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3540, 3532 (s), 3518 (s), 1659 (w), 1605 (m), 1513 (s), 1463 (m), 1453 (m), 1429 (m), 1417 (m), 1272 (s), 1238 (m), 1208 (m), 1154 (m), 1122 (m), 1032 (m), 990 (w) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 150 [M⁺] (100), 135 (82), 107 (53), 79 (16), 77 (40), 51 (10). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₉H₁₀O₂, 150.0681; gefunden, 150.0687. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-Methoxy-4-Hydroxystyrol (**4.3.2.2-8a**) überein.^[227] [CAS: 7786-61-0]

6.3.3.2 Präparativer Ansatz der Synthese von Verbindung 4.3.2.2-8a

In einer Glovebox wurden in einem Teflonbecher mit Rührfisch Metathese-Katalysator **4.3.2.2-Ru-4** (188 mg, 3.00 mol%) und Isomerisierungskatalysator **4.3.2.2-Pd-1** (40.8 mg, 0.50 mol%) vorgelegt. Anschließend wurden THF (40 mL, entgast *via* drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen) und Eugenol **4.3.2.2-9a** (10.0 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Autoklaven platziert und das System unter Ethenatmosphäre gesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 60 °C unter 10 bar Ethendruck 16 Stunden gerührt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1:4) ergab **4.3.2.2-8a** als hellgrünes Öl (1.94 g, 8.70 mmol, 87%).

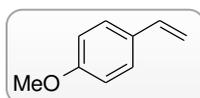
6.3.3.3 Synthese von 3,4-Methylenedioxytyrol (4.3.2.2-8b)



Verbindung **4.3.2.2-8b** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9b** (167 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 4) ergab **4.3.2.2-8b** als farbloses Öl (136 mg, 920 µmol, 92%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.64 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 5.59 (dd, *J* = 17.5, 0.6 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 148.0, 147.3, 136.3, 132.1, 121.0, 112.0, 108.2, 105.4, 101.0 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3084 (w), 3007 (w), 2960 (w), 2890 (m), 1503 (s), 1488 (s), 1444 (s), 1350 (m), 1248 (s), 1041 (s) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 148 [M⁺] (65), 147 (100), 91 (18), 89 (32), 63 (18), 62 (8). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₉H₈O₂, 148.0524; gefunden 148.0524. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3,4-Methylenedioxytyrol (**4.3.2.2-8b**) überein.^[228] [CAS: 7315-32-4]

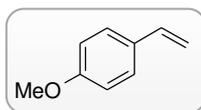
6.3.3.4 Synthese von 4-Methoxytyrol (4.3.2.2-8c)



Verbindung **4.3.2.2-8c** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9b** (151 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 9) ergab **4.3.2.2-8c** als farbloses Öl (120 mg, 890 μmol, 89%).

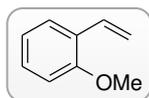
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25–7.32 (m, 2 H), 6.76–6.82 (m, 2 H), 6.60 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.54 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1 H), 5.06 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 159.3, 136.2, 130.4, 127.4, 113.9, 111.5, 55.3 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 2955 (w), 2934 (w), 2835 (w), 1626 (w), 1607 (m), 1510 (s), 1462 (w), 1251 (s), 1174 (m) 1039 (m) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 134 [M⁺] (100), 119 (60), 91 (60), 65 (25), 63 (10), 40 (10). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₉H₁₀O, 134.0732; gefunden 134.0741. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 4-Methoxystyrol (**4.3.2.2-8c**) überein.^[229] [CAS: 637-69-4]

6.3.3.5 Synthese von 3,4-Dimethoxystyrol (**4.3.2.2-8d**)



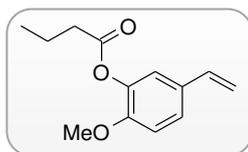
Verbindung **4.3.2.2-8d** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9d** (180 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 9) ergab **4.3.2.2-8d** als farbloses Öl (147 mg, 900 μmol, 90%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.91–7.00 (m, 2 H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.62 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 10.7, 1.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 148.9, 148.9, 136.4, 130.6, 119.3, 111.7, 110.9, 108.4, 55.8, 55.7 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3000 (w), 2934 (w), 2835 (w), 1514(s), 1505 (m), 1469 (m), 1462 (m), 1454 (m) 1416 (m), 1262 (s), 1237 (s), 1155 (w), 1138 (m), 1025 (m) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 164 [M⁺] (100), 149 (36), 121 (26), 103 (21), 93 (16), 91 (28), 77 (22). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₀H₁₂O₂, 164.0837; gefunden 164.0836. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3,4-Dimethoxystyrol (**4.3.2.2-8d**) überein.^[230] [CAS: 6380-23-0]

6.3.3.6 *Synthese von 2-Methoxystyrol (4.3.2.2-8e)*

Verbindung **4.3.2.2-8e** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9e** (151 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 9) ergab **4.3.2.2-8d** als farbloses Öl (116 mg, 870 μmol, 87%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.31–7.42 (m, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 17.7, 11.3 Hz, 1 H), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 5.90 (dd, *J* = 17.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.42 (dd, *J* = 11.2, 1.7 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.7, 131.7, 128.8, 126.8, 126.5, 120.6, 114.4, 110.8, 55.4 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3074 (w), 3004 (w), 2959 (w), 2836 (m), 1626 (w), 1625 (m), 1598 (s), 1488 (s), 1464 (s), 1438 (m), 1291 (m), 1244 (s), 1110 (s), 1036 (m), 997 (m), 909 (m), 750 (s) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 134 [M⁺] (74), 119 (100), 103 (12), 91 (94), 65 (23), 63 (10). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₉H₁₀O, 134.0732; gefunden 134.0733. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 2-Methoxystyrol (**4.3.2.2-8e**) überein.^[231] [CAS: 612-15-7]

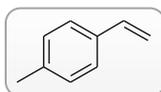
6.3.3.7 *Synthese von 4-(*n*-Propylcarbonyloxy)-3-Methoxystyrol (4.3.2.2-8f)*

Verbindung **4.3.2.2-8f** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9f** (234 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 9) ergab **4.3.2.2-8f** als farbloses Öl (204 mg, 930 μmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.99–7.05 (m, 3 H), 6.71 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.73 (dd, *J* = 17.6, 0.8 Hz, 1 H), 5.27 (dd, *J* = 10.7, 0.8 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.83 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.6, 151.0, 139.5, 136.4, 136.2, 122.7, 118.8, 113.9, 109.8, 55.7, 35.8, 18.5, 13.5 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3088 (w), 3064 (w), 3007 (w), 2967 (s), 2938 (m), 2877 (m),

2841 (m), 1759 (s), 1600 (s), 1505 (m) 1464 (m), 1414 (m), 1273 (m), 1146 (m), 1097 (m), 1033 (s), 990 (s), 914 (m), 856 (m), 831 (m), 796 (m), 756 (s) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, ED): m/z (%) = 151 (11), 150 (100), 135 (30), 107 (9), 77 (8), 71 (5), 43 (6). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 220.1099; gefunden 220.1096.

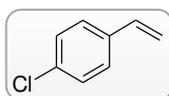
6.3.3.8 Synthese von 4-Methylstyrol (4.3.2.2-8g)



Verbindung **4.3.2.2-8g** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9g** (132 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (basisches Al_2O_3 , *n*-Pentan) ergab **4.3.2.2-8g** als farbloses Öl (111 mg, 940 μmol , 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.75 (dd, J = 17.6, 1.2 Hz, 1 H), 5.24 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 137.6, 136.7, 134.8, 129.2, 126.1, 112.7, 21.2 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3087 (m), 3084 (w), 3020 (w), 3008 (m), 2922 (m), 1739 (w), 1629 (m), 1512 (s), 1404 (w), 1116 (m), 990 (s), 908 (s) 824 (s), 734 (s). **MS** (Ionenfalle, ED): m/z (%) = 118 [M^+] (61), 117 (100), 115 (41), 91 (34), 65 (12), 63 (12), 51 (12) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C_9H_{10} , 118.0782; gefunden 118.0768. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 4-Methylstyrol (**4.3.2.2-8g**) überein.^[232] [CAS: 622-97 9]

6.3.3.9 Synthese von 4-Chlorstyrol (4.3.2.2-8h)

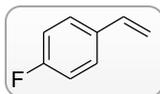


4.3.2.2-8h wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9h** (153 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (basischem Al_2O_3 , *n*-Pentan) ergab **4.3.2.2-8h** als farbloses Öl (128 mg, 920 μmol , 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.25–7.39 (m, 4 H) 6.69 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 18.1 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 10.9 Hz, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3):

$\delta = 136.0, 135.6, 133.4, 128.6, 127.4, 114.4$ ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 3089$ (w), 1630 (w), 1596 (w), 1491 (s), 1396 (m), 1090 (s), 1013 (m), 988 (m), 912 (m), 834 (s). **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 138 [M^+] (91), 103 (100), 102 (22), 77 (30), 51 (15), 50 (19) cm^{-1} . **HRMS-EI** (TOF): berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}$, 138.0236; gefunden 138.0242. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 4-Chlorstyrol (**4.3.2.2-8h**) überein.^[233] [CAS: 1073-67-2]

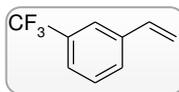
6.3.3.10 Synthese von 4-Fluorstyrol (4.3.2.2-8i)



Verbindung **4.3.2.2-8i** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9i** dargestellt. Die Ausbeute wurde mittels GC und *n*-Hexadecan als internem Standard bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.44$ (m, 2 H), 6.95–7.07 (m, 2 H), 6.69 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.7, 135.7, 127.8, 127.7, 115.5, 115.3, 113.51, 113.49$. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 122 [M^+] (100), 121 (59), 101 (51), 96 (55), 75 (21), 50 (20). **HRMS-EI** (TOF): (m/z) [M^+] berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}$, 122.0532; gefunden 122.0525. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 4-Fluorstyrol (**4.3.2.2-8i**) überein.^[234] [CAS: 405-99-2]

6.3.3.11 Synthese von 3-(Trifluormethyl)styrol (4.3.2.2-8j)

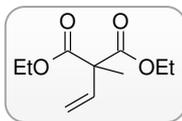


Verbindung **4.3.2.2-8j** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.2.2-9j** dargestellt. Die Ausbeute wurde mittels GC und *n*-Hexadecan als internem Standard bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (s, 1 H), 7.56–7.63 (m, 1 H), 7.37–7.55 (m, 2 H), 6.76 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1 H), 5.84 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 5.38 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3, 135.6, 131.0$ (q, $J = 31.7$ Hz), 129.3 (d, $J = 1.82$ Hz), 129.0, 124.3 (q, $J = 3.60$ Hz), 124.1 (q, $J = 272.50$ Hz), 122.9 (q, $J = 3.60$ Hz), 115.6 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 172 [M^+] (100), 171 (18), 153 (14), 151 (21), 103

(44), 77 (16), 50 (14). **HRMS-EI** (TOF): (m/z) [M^+] berechnet für $C_9H_7F_3$, 172.0500; gefunden 172.0490. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-(Trifluormethyl)styrol (**4.3.2.2-8j**) überein.^[235] [CAS: 402-24-4]

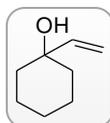
6.3.3.12 Synthese von Diethyl-1-Methylvinylmalonat (4.3.2.2-11a)



In einem ausgeheizten 200 mL-Bördelrandgefäß mit Rührfisch wurden Metathesekatalysator **4.3.2.2-Ru-4** (63.4 mg, 10.0 mol%) und Isomerisierungskatalysator **4.3.2.2-Pd-1** (4.08 mg, 0.50 mol%) vorgelegt. Das Gefäß wurde mit einer Bördelkappe verschlossen und das System mit Ethen gespült. Unter Ethenatmosphäre wurde Toluol (8.0 mL) und 1-Methylallylmalonat **4.3.2.2-10a** (214 mg, 1.00 mmol) über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend unter bei 100 °C für 12 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 25 °C wurde das Reaktionsgefäß geöffnet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , EtOAc/*n*-Hexan Gradient) lieferte ein blassgelbes Öl (216 mg, davon 707 μ mol, 77% **4.3.2.2-11a** und Spuren anderer Isomere). Anschließende Aufreinigung des Produkts erfolgte mittels präparativer HPLC.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.31 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1 H), 5.15–5.31 (m, 2 H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 4 H), 1.56 (s, 3 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.0, 136.0, 116.0, 61.5, 56.2, 19.6, 14.0 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2985 (s), 2905 (m), 1735 (vs), 1463 (w), 1415 (w), 1375 (w), 1263 (s), 1111 (m), 1023 (w), 927 (w), 859 (w), 776 (w), 704 (w) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 200 [M^+] (89), 127 (34), 126 (100), 99 (77), 82 (45), 70 (20), 43 (28). **CHN**: berechnet für $C_{10}H_{16}O_4$: C, 59.98%; H, 8.05%; gefunden: C, 59.64%; H, 7.98%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Diethyl-1-methylvinylmalonat (**4.3.2.2-11a**) überein.^[236] [CAS: 64770-16-7]

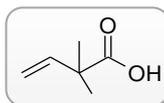
6.3.3.13 Synthese von 1-Vinylcyclohexanol (4.3.2.2-11b)



In einem ausgeheizten 50 mL-Bördelrandgefäß mit Rührfisch wurden Metathesekatalysator **4.3.2.2-Ru-4** (19.0 mg, 3.00 mol%) und Isomerisierungskatalysator **4.3.2.2-Pd-1** (4.08 mg, 0.50 mol%) vorgelegt. Das Gefäß wurde mit einer Brödelkappe verschlossen und das System mit Ethen gespült. Unter Ethenatmosphäre wurde Toluol (6.0 mL) und 1-Allyl-1-cyclohexanol (145 mg, 1.00 mmol) über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend unter bei 100 °C für 12 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 25 °C wurde das Reaktionsgefäß geöffnet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung des Reaktionsgemisches (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan Gradient) ergab ein hellgelbes Öl (108 mg, 860 μmol, 86%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1 H), 5.25 (dd, *J* = 17.4, 1.5 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1 H), 1.45–1.71 (m, 9 H), 1.25–1.45 (m, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 146.0, 111.5, 71.7, 37.6, 25.5, 22.0 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3380 (s), 2929 (vs), 2853 (s), 1639 (w), 1447 (w), 1315 (w), 1295 (w), 1263 (w), 1175 (w), 1151 (w), 1051 (w), 959 (w), 919 (w), 903 (w), 851 (w), 836 (w), 664 (w) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 126 [M⁺] (5), 110 (65), 108 (17), 97 (27), 67 (16), 55 (100), 43 (21), 41 (18). CHN: berechnet für C₈H₁₄O: C, 76.14%; H, 11.18%; gefunden: C, 75.90%; H, 11.18%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 1-Vinyl-cyclohexanol (**4.3.2.2-11b**) überein.^[237] [CAS: 1940-19-8]

6.3.3.14 Synthese von 3,3-Dimethyl-but-3-ensäure (**4.3.2.2-11c**)



In einem ausgeheizten 200 mL-Bördelrandgefäß mit Rührfisch wurden Metathesekatalysator **4.3.2.2-Ru-4** (63.4 mg, 10.0 mol%) und Isomerisierungskatalysator **4.3.2.2-Pd-1** (4.08 mg, 0.50 mol%) vorgelegt. Das Gefäß wurde mit einer Brödelkappe verschlossen und das System mit Ethen gespült. Unter Ethenatmosphäre wurden Toluol (8.0 mL) und 2,2-Dimethyl-pent-4-ensäure (**4.3.2.2-10c**) (128 mg, 1.00 mmol) über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei 100 °C für 12 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 25 °C wurde das Reaktionsgefäß geöffnet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung des Reaktionsgemisches (SiO₂, EtOAc/*n*-Hexan Gradient) ergab ein blass

gelbes Öl (113 mg, davon 56% **4.3.2.2-11c** und Spuren anderer Isomere). Anschließend Aufreinigung des Produkts erfolgte mittels präparativer HPLC.

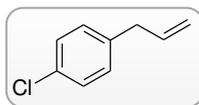
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.06 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1 H), 5.09–5.20 (m, 2 H), 1.34 (s, 6 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 182.6, 141.9, 113.4, 44.7, 24.4 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3089 (m), 2981 (m), 2877 (m), 1703 (vs), 1471 (m), 1419 (m), 1403 (w), 1291 (m), 1167 (m), 919 (m), 867 (w), 756 (w), 672 (w), 532 (w) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF) des entsprechenden Ethylesters: berechnet C₈H₁₄O₂ [M-H]⁺, 141.0916; gefunden 141.0910. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Diethyl-3,3-dimethyl-but-3-ensäure (**4.3.2.2-11c**) überein.^[238] [CAS: 10276-09-2]

6.3.4 Synthese der aromatischen und aliphatischen Allylverbindungen

6.3.4.1 Generelle Prozedur der eisenkatalysierten Allylierung von Aryl-Grignard-Verbindungen

In einem 50 mL-Bördelrandgefäß mit Rührfisch wurden Magnesiumspähe (822 mg, 33.8 mmol) und getrocknetes LiCl (1.45 g, 33.8 mmol) vorgelegt. Das Gefäß wurde mit einer Bördelkappe verschlossen und das System mit Argon gespült. Frisch destilliertes THF (40 mL) und das entsprechende Arylbromid (27.3 mmol) wurden über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Stunden bei 25 °C gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Unter Eisbadkühlung wurde eine Lösung aus Fe(acac)₃ (473 mg, 1.30 mmol, 5.00 mol%) in trockenem THF (20 mL) zum dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, die Lösung für 5 min. gerührt und schließlich Allylacetat (2.63 mg, 26.0 mmol) zugetropft. Nach 45-minütigem Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) gequencht und die Lösung mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt destilliert.

6.3.4.2 Synthese von 1-Allyl-4-chlorbenzol (**4.3.2.2-9h**)

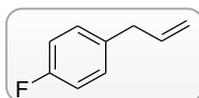


Verbindung **4.3.2.2-9h** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von 1-Brom-4-chlorbenzol (3.69 g, 32.8 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung mittels

Vakuumdestillation (60 °C, 20 mbar) ergab **4.3.2.2-9h** als farbloses Öl (2.06 g, 17.1 mmol, 52%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.18–7.37 (m, 2 H), 6.99–7.18 (m, 2 H), 5.93 (ddt, J = 16.8, 10.3, 6.8, Hz, 1 H), 4.97–5.16 (m, 2 H), 3.35 (dt, J = 6.8, 1.7 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.4, 136.9, 131.8, 129.9, 128.5, 116.2, 39.5 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 3007 (w), 2980 (m), 2905 (m), 2837 (w), 1640 (m), 1491 (s), 1433 (m), 1406 (m), 1090 (s), 1016 (s), 993 (m), 917 (s), 837 (m), 799 (s), 585 (m) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 152 [M⁺] (65), 117 (100), 116 (17), 115 (81), 91 (20), 89 (21). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₉H₉Cl, 152.0393; gefunden 152.0399. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 1-Allyl-4-chlorobenzol (**4.3.2.2-9h**) überein.^[239] [CAS: 1745-18-2]

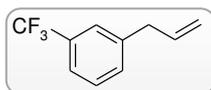
6.3.4.3 Synthese von 1-Allyl-4-fluorobenzol (4.3.2.2-9i)



Verbindung **4.3.2.2-9i** wurde entsprechend der generellen Vorschrift zur eisenkatalysierten Allylierung von Aryl-Grignard Verbindungen ausgehend von 1-Brom-4-fluorobenzol (4.83 g, 27.3 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung mittels Vakuumdestillation (48 °C, 20 mbar) ergab **4.3.2.2-9i** als farbloses Öl (1.46 g, 11.2 mmol, 41%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14–7.23 (m, 2 H), 6.96–7.07 (m, 2 H), 5.93–6.06 (m, 1 H), 5.07–5.16 (m, 2 H), 3.40 (d, J = 6.6 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (d, J = 247.0 Hz), 135.7, 133.7, 127.7 (d, J = 8.2 Hz), 115.4 (d, J = 20.9 Hz), 113.49 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3042 (w), 3006 (w), 2980 (w), 2907 (w), 1660 (w), 1641 (w), 1602 (m), 1509 (vs), 1436 (w), 1417 (w), 1223 (vs), 1158 (m), 1017 (w), 995 (w), 966 (w), 917 (m), 849 (m), 821 (m), 787 (w), 771 (w), 624 (w), 591 (w) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 136 [M⁺] (57), 135 (100), 133 (19), 115 (42), 109 (48), 83 (23), 57 (12). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₉H₉F, 136.0688; gefunden 136.0686. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 1-Allyl-4-Fluorobenzol (**4.3.2.2-9i**) überein.^[239] [CAS: 1737-16-2]

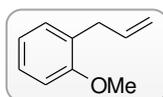
6.3.4.4 Synthese von 1-Allyl-3-trifluormethylbenzol (4.3.2.2-9j)



Verbindung **4.3.2.2-9j** wurde entsprechend der generellen Vorschrift zur eisenkatalysierten Allylierung von Aryl-Grignard Verbindungen ausgehend von 1-Brombenzotrifluorid (6.26 g, 27.3 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung mittels Vakuumdestillation (52 °C, 20 mbar) ergab **4.3.2.2-9j** als farbloses Öl (2.26 g, 12.8 mmol, 47%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.53 (m, 4 H), 5.98 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 5.06–5.20 (m, 2 H), 3.47 (dt, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 140.9, 136.3, 132.0, 130.7 (q, *J* = 32.1 Hz), 128.8, 125.3 (q, *J* = 3.6 Hz), 122.9–123.1 (m), 124.2 (q, *J* = 272.5 Hz) 116.7, 39.9 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3083 (m), 3011 (w), 2983 (m), 2912 (m), 1642 (m), 1616 (w), 1597 (w), 1494 (w), 1450 (s), 1435 (m), 1415 (w), 1333 (vs), 1192 (vs), 1165 (vs), 1127 (vs), 1076 (vs), 994 (m), 918 (s), 866 (w), 798 (s), 754 (w), 703 (s), 679 (m) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 186 [M⁺] (96), 185 (15), 167 (21), 165 (17), 117 (100), 115 (52), 109 (14). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₀H₉F₃, 186.0656; gefunden 186.0665. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 1-Allyl-3-trifluormethylbenzol (**4.3.2.2-9j**) überein.^[240] [CAS: 1813-96-3]

6.3.4.5 Synthese von 2-Allyl-1-methoxybenzol (4.3.2.2-9e)

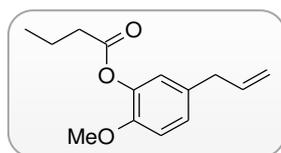


In einem 100 mL-Bördelrandgefäß mit Rührfisch wurde 2-Allylphenol (511 mg, 3.73 mmol) in Aceton gelöst (40 mL) und K₂CO₃ (2.06 g, 14.9 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt und das Gefäß anschließend mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40 °C erhitzt und Methyljodid (2.12 g, 14.9 mmol) zugegeben. Nach 20 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohgemisch in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit Wasser gewaschen (3 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, *n*-Pentan) und der Methylester **4.3.2.2-9e** als farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit erhalten (348 mg, 2.35 mmol, 63%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.20–7.31 (m, 2 H), 6.98 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.08 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.5 Hz, 1 H), 5.09–5.15 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 157.2, 137.0, 129.7, 128.5, 127.3, 120.4, 115.3, 110.2, 55.3, 34.2 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3075 (m), 3024 (w), 2976 (m), 3001 (m), 2976 (m), 2905 (m), 2936 (m), 2834 (m), 1638 (w), 1600 (m), 1588 (m), 1491 (s), 1463 (s), 1438 (m), 1289 (w), 1243 (w), 1126 (w), 1113 (w), 1049 (s), 1031 (s) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 148 [M⁺] (77), 119 (37), 105 (43), 91 (63), 77 (35), 43 (100), 40 (40). HRMS-EI (TOF): (*m/z*) [M⁺] berechnet für C₁₀H₁₂O, 148.0888; gefunden 148.0897. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 2-Allyl-1-methoxybenzol (**4.3.2.2-9e**) überein.^[241] [CAS: 3698-28-0]

6.3.4.6 Synthese von 4-(*n*-Propylcarbonyloxy)-3-methoxyallylbenzol (**4.3.2.2-9f**)

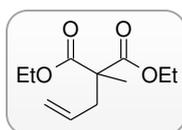


In einem 10 mL-Bördelrandgefäß mit Rührfisch wurde Eugenol **4.3.2.2-9a** (3.32 g, 20.0 mmol) in THF gelöst (5 mL). Zu der Lösung wurden Butyrylchlorid (2.39 g, 22.0 mmol) und Pyridin (19.1 g, 24.0 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 °C gerührt. Nach 24 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 × 30 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, EtOAc/*n*-Hexane 2 : 3) **4.3.2.2-9f** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (4.42 g, 18.8 mmol, 94%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.76–6.82 (m, 2 H), 5.94–6.02 (m, 1 H), 5.08–5.16 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.39 (dt, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2 H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.77–1.87 (m, 2 H), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 171.8, 150.8, 138.8, 138.0, 137.0, 122.4, 120.6, 116.0, 112.6, 55.7, 40.0, 35.8, 18.5, 13.5 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2967 (m), 2937 (m), 2877 (w), 2744 (w), 1639

(w), 1605 (m), 1465 (m), 1420 (m), 1269 (s), 1203 (m), 1185 (m), 1124 (s), 1078 (w), 1036 (m), 996 (w), 917 (w) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 165 [M^+] (11), 164 (100), 149 (24), 133 (10), 132 (11), 131 (11), 43 (9). **HRMS-EI** (TOF): (m/z) [M^+] berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.1256; gefunden 234.1246.

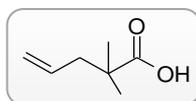
6.3.4.7 Synthese von Diethyl 2-allyl-2-methylmalonat (4.3.2.2-10a)



In einem 50 mL-Bördelrandgefäß mit Septum wurde zu einer gerührten Lösung aus Natriumethoxid, hergestellt aus Natrium (740 mg, 30.6 mmol) und Ethanol (7 mL), Diethylmethylmalonat (3.48 g, 20.0 mmol) zugegeben und das Gemisch für 20 min. gerührt. Zu der Lösung wurde Allylbromide (2.66 g, 22.0 mmol) tropfenweise zugegen und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum aufkonzentriert, mit 5%-iger wässriger Salzsäure (50 mL) und mit CHCl_3 (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts lieferte **4.3.2.2-10a** als farbloses Öl (3.12 g, 14.6 mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 5.57–5.82 (m, 1 H), 5.01–5.19 (m, 2 H), 4.06–4.28 (m, 4 H), 2.58–2.66 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (50 MHz, CDCl_3): δ = 171.9, 132.6, 119.0, 61.2, 53.4, 40.0, 19.7, 14.0 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2981 (vs), 2909 (m), 1735 (vs), 1463 (m), 1447 (w), 1379 (w), 1295 (m), 1247 (s), 1207 (m), 1147 (m), 1111 (m), 1023 (w), 923 (w), 859 (w), 652 (w) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 214 [M^+] (97), 214 (97), 140 (95), 139 (100), 122 (33), 112 (77), 95 (39), 67 (35). **CHN**: berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$: C, 61.66%; H, 8.47%; gefunden: C, 61.69%; H, 8.30%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Diethyl-2-allyl-2-methylmalonat (**4.3.2.2-10a**) überein.^[242] [CAS: 53651-72-2]

6.3.4.8 Synthese von 2,2-Dimethyl-pent-4-ensäure (4.3.2.2-10c)



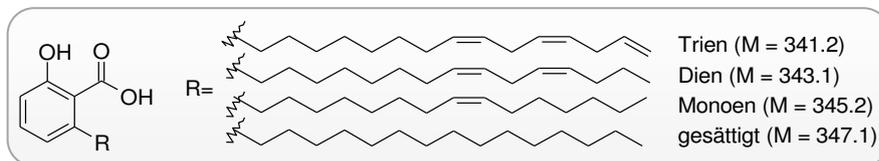
In einem 100 mL-Rundkolben mit Hahn wurde unter Argonatmosphäre *n*-Butyllithium (1.60 mol/l in *n*-Hexan, 11.8 g, 22.0 mmol) zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung aus Diisopropylamin (2.25 g, 22.0 mmol) in THF (20 mL) zugetropft. Die entstandene gelbe Lösung wurde 30 min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Ethylisobutyrat (2.35 g, 20.0 mmol) in THF (10 mL) über 30 min. zu der Reaktionslösung zugetropft und das Gemisch eine weitere Stunde gerührt. Nach Zugabe von Allylbromid (2.66 g, 22.0 mmol) wurde die Reaktionslösung 1 Stunde gerührt. Mit der Zugabe einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (20 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion gequencht und das Gemisch mit Diethylether (100 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen (50 mL) und die vereinigten wässrigen Phasen mit Diethylether extrahiert ($2 \times 100\text{ mL}$). Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Destillation des Rückstands lieferte Methyl- 2,2-dimethyl-pent-4-enoat (2.83 g, 18.1 mmol, 93%). Der Methylester (2.76 g, 17.5 mmol) wurde in Methanol (15 mL) und Wasser (15 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von Natriumhydroxid (1.39 g, 34.6 mmol) wurde die Lösung bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, wurde das Methanol destillativ entfernt, die wässrige Phase mit 10%-iger wässriger H_2SO_4 angesäuert und mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt und lieferte **4.3.2.2-10c** (1.60 g, 12.5 mmol, 64%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.69\text{--}5.87$ (m, 1 H) $5.02\text{--}5.15$ (m, 2 H) 2.31 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2 H) 1.21 (s, 6 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 184.4, 133.9, 118.2, 44.4, 42.1, 24.6$ ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu} = 2980$ (vs), 1703 (s), 1475 (m), 1451 (w), 1407 (m), 1367 (w), 1315 (m), 1235 (m), 1183 (m), 995 (w), 919 (m), 859 (w), 680 (w), 644 (w), 540 (w) cm^{-1} . **CHN**: berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 65.60%; H, 9.44%; gefunden: C, 65.65%; H, 9.48%. **HRMS-EI** (TOF): berechnet für den korrespondierenden Etyhlester $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$, 156.1150; gefunden 156.1140. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 2,2-Dimethyl-pent-4-ensäure (**4.3.2.2-10c**) überein.^[243] [CAS: 16386-93-9]

6.4 Arbeitsvorschrift zur selektiven Ethenolyse von Cardanol(-Derivaten)

6.4.1 Gewinnung und Derivatisierung der Anacardinsäuren (4.3.4.2-1a–d)

6.4.1.1 Isolierung aus Cashew-Nussschalen



Cashew-Nussschalen (400 g), gesammelt in Naliendele in Mtwara, Tansania, wurden in ~1 mm kleine Stücke zerkleinert und in einer Soxhlet-Apparatur mit Diethylether (500 mL) 6 Stunden extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittel wurde der Extrakt als viskoses braunes Öl erhalten (90.0 g, 23 Gew.-%). Das Rohöl (40.0 g) wurde ohne weitere Aufarbeitung in 5%-iger wässriger Methanol-Lösung (240 mL) aufgenommen und unter Rühren portionsweise mit Calciumhydroxid (20.0 g, 259 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Suspension 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Das ausgefallene Calciumsalz der Anacardinsäure wurde abfiltriert, mit Methanol (200 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff in destilliertem Wasser (200 mL) suspendiert und nach Zugabe von HCl (30 mL, 12 M) 1 Stunde gerührt. Anschließend erfolgte die Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3 × 100 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt (23.1 g, 58 Gew.-%) als viskoses braunes Öl erhalten. Es handelt sich dabei um ein Gemisch aus Anacardinsäuren mit gesättigter, einfach, zweifach und dreifach ungesättigter Seitenkette in 6 Positionen des Aromaten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.97 (br. s., 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 5.77–5.88 (m, 0.2 H), 5.31–5.45 (m, 3.2 H), 4.97–5.08 (m, 0.4 H), 2.98–3.01 (m, 2 H), 2.77–2.85 (m, 1.6 H), 2.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.1 H), 2.00–2.07 (m, 3.6 H), 1.58–1.73 (m, 2.2 H), 1.27–1.43 (m, 13.6 H), 0.87–1.00 (m, 2.5 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 176.2, 163.6, 147.8, 136.8, 135.5, 130.4, 130.1, 129.9, 129.9, 129.8, 129.3, 128.1, 128.0, 127.6, 126.8, 122.8, 115.9, 114.7, 110.3, 36.5, 32.0, 31.8, 31.5, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.2, 27.2, 25.6, 25.5, 22.8, 22.6, 14.1, 13.8 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3008 (w), 2923 (s), 2853 (m), 2593 (vw), 2537 (vw), 1644 (s), 1607 (s), 1576 (w), 1446 (s), 1300 (m), 1244 (s), 1207 (s), 1166 (m), 1125 (w), 991 (w), 909

(m), 822 (m), 784 (m), 706(s) cm^{-1} . **HRMS-EI (TOF)**: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$, 342.2195; gefunden 342.2223. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Anacardinsäuren (**4.3.4.2-1a–d**) überein.^[244]

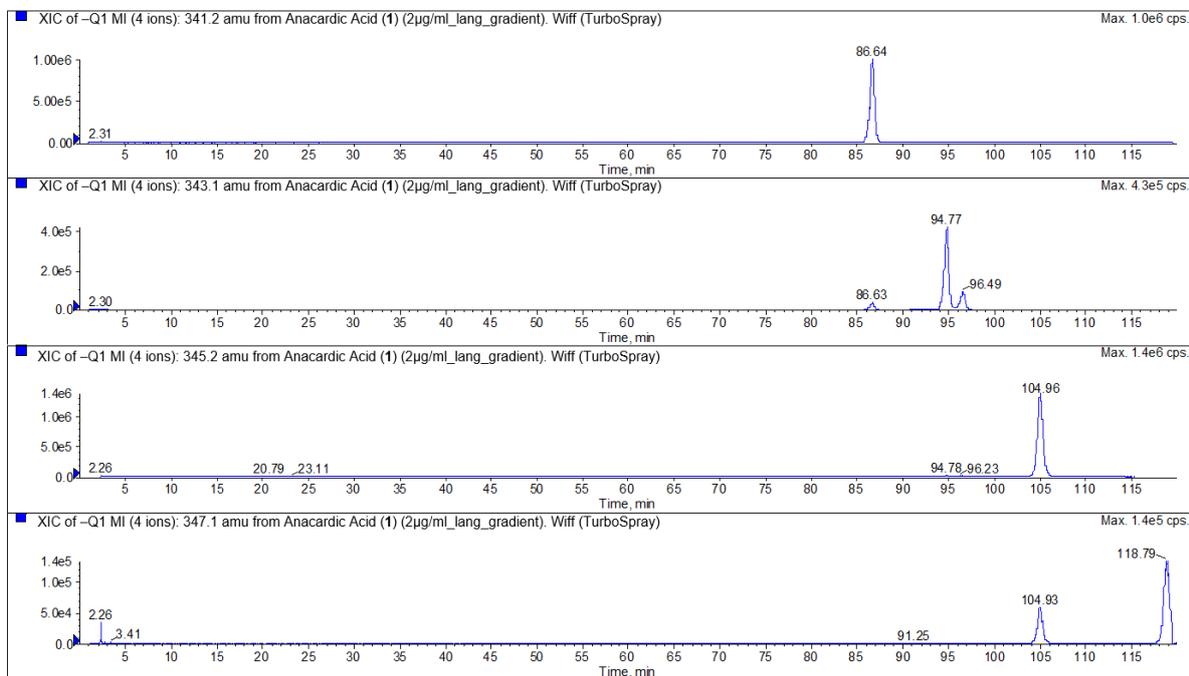


Abbildung 44. HPLC-MS-Chromatogram der Anacardinsäuren (**4.3.4.2-1a–d**).

6.4.1.2 Synthese von Methyl-2-methoxy-6-pentadecenylbenzoat (**4.3.4.2-14**)



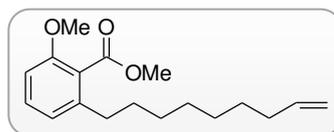
In einem 100 mL-Bördelrandgefäß wurden die Anacardinsäuren (**4.3.4.2-1a–d**) (5.00 g, 14.6 mmol) in Aceton (30 mL) gelöst und unter Rühren mit Kaliumcarbonat (8.07 g, 58.4 mmol) versetzt. Dimethylsulfat (3.72 g, 29.2 mmol) wurde in einem Zeitraum von 10 min. portionsweise zugegeben und anschließend 4 Stunden refluxiert. Die Reaktion wurde dann mit wässriger NH_4Cl -Lösung (10 mL) gequench, mit destilliertem Wasser (30 mL) versetzt und mit EtOAc extrahiert (3 × 30 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (1 × 10 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kugelrohrdestillation (270 °C, 1×10^{-3} mbar) des Rohprodukts wurde lieferte **4.3.4.2-14** (4.31 g, 11.6 mmol, 80%) als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.83 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.2 Hz, 1 H), 5.30–5.49 (m, 2 H), 5.08 (q, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.04 (q, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.00 (q, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 4.98 (q, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 2.76–2.86 (m, 2 H), 2.51–2.58 (m, 2 H), 2.03 (dq, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 4 H), 1.53–1.64 (m, 2 H), 1.23–1.45 (m, 8 H) ppm (Trien). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.9, 156.2, 141.3, 136.8, 130.4, 130.2, 129.9, 129.3, 126.8, 121.5, 120.0, 114.7, 108.3, 55.8, 52.1, 33.5, 31.1, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.2, 25.5 ppm (Trien). MS (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 344 (3), 165 (14), 152 (100), 91 (8), 79 (9), 67 (10), 55 (6). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2924 (m), 2853 (w), 1736 (m), 1664 (s), 1608 (w), 1577 (w), 1448 (s), 1346 (w), 1314 (m), 1249 (vs), 1210 (s), 1165 (m), 1114 (m), 1075 (w), 947 (w), 911 (w), 815 (m), 709 (vs) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF): berechnet für das Monoen C₂₄H₃₄O₃, 374.2821, gefunden 374.2821; berechnet für das Trien C₂₄H₃₄O₃, 370.2508, gefunden 370.2531. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Methyl-2-methoxy-6-pentadecenylbenzoat (**4.3.4.2-14**) überein.^[245]

6.4.2 Allgemeine Vorschrift zur Ethenolyse des Esters **4.3.4.2-14**

Ein ausgeheiztes 10 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Metathesekatalysator befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen und dreimal mit Ethen gespült. Per Spritze wurden DCM (1.0 mL) und Verbindung **4.3.4.2-14** (250 mmol) unter Ethenatmosphäre zugegeben. Die Gefäße wurden in einen Autoklaven platziert, der verschlossen und mit Ethene gespült wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei 25 °C unter Ethendruck (10 bar) gerührt. Nach Abkühlen des Stahlautoklaven auf 0 °C, wurde der Druck langsam abgelassen und *n*-Hexadecan (50 µL) als interner Standard zugegeben. Die Probe wurde gaschromatographisch untersucht.

6.4.2.1 Synthese von Methyl-2-methoxy-6-(non-8-enyl)benzoat **4.3.4.2-15**



In einer Glovebox wurde in einem Teflonbecher mit Rührfisch Metathesekatalysator **4.3.4.2-HG₁** (15.0 mg, 0.50 mol%), DCM (15.0 mL, entgast durch 10-minütiges Durchleiten von Ethen) und der Ester **4.3.4.2-14** (1.95 g, 5.00 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Autoklaven platziert und das System unter Ethenatmosphäre gesetzt. Das

Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Ethendruck (10 bar) 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt. Kugelrohr-Destillation (180 °C, 10⁻³ mbar) ergab **4.3.4.2-15** als farbloses Öl (980 mg, 3.38 mmol, 68%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H) 5.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 4.90–5.04 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 2.48–2.59 (m, 2 H) 2.00–2.08 (m, 2 H) 1.50–1.67 (m, 3 H) 1.22–1.44 (m, 9 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 155.9, 141.0, 138.9, 129.9, 123.1, 121.2, 113.8, 108.0, 55.5, 51.8, 33.5, 33.1, 32.2, 30.8, 29.1, 28.9, 28.7 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2853 (w), 1732 (s), 1584 (w), 1471 (m), 1431 (w), 1263 (vs), 1109 (m), 1072 (s), 965 (w), 909 (w), 827 (w), 792 (w), 748 (w) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 259.1 (81), 180.1 (78), 179.2 (40), 175.2 (44), 162.0 (38), 161.2 (100), 148.2 (53). **CHN**: berechnet für C₁₈H₂₆O₃: C, 74.75%; H, 9.02%; gefunden: C, 74.75%; H, 9.30%.

6.5 Arbeitsvorschriften zur Synthese der Tsetsefliegen-Lockstoffe aus Cashew-Nusschalenöl-Extrakt

6.5.1 Allgemeine Vorschrift zur Ethenolyse der Anacardinsäuren (4.3.4.3-1a-d)

Ein ausgeheiztes 10 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Metathesekatalysator befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen, dreimal evakuiert und mit Ethen rückbefüllt. Das Lösungsmittel wurde mir drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen entgast. Unter Ethenatmosphäre wurden DCM (1.0 mL) und Anacardinsäuren (4.3.4.3-1a-d) (85.6 mg, 250 μ mol) über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Stahlautoklaven platziert und unter Ethenatmosphäre gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C und Ethendruck (10 bar) für 16 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Stahlautoklaven auf 0 °C, wurde der Druck langsam abgelassen und *n*-Hexadecan (50 μ L) als interner Standard zugegeben. Die Probe wurde gaschromatographisch untersucht.

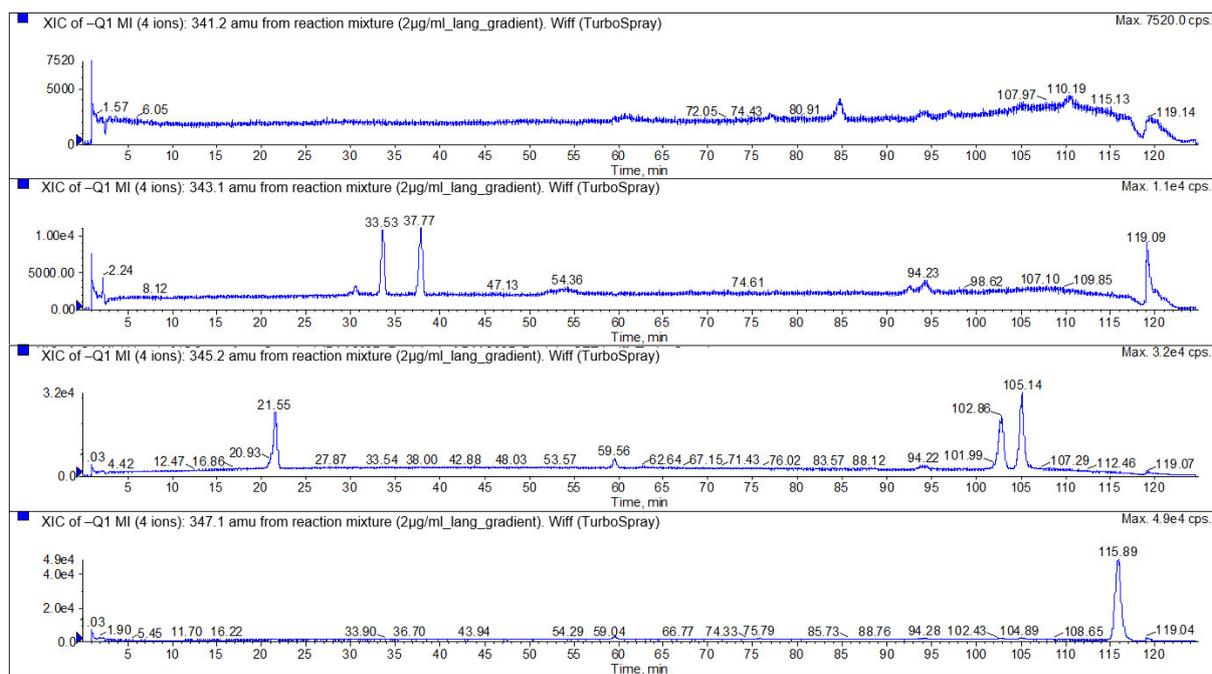
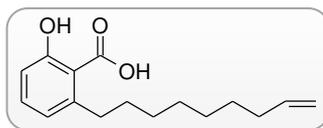


Abbildung 45. HPLC-MS des Reaktionsgemisches nach Ethenolyse von 4.3.4.3-1a-d.

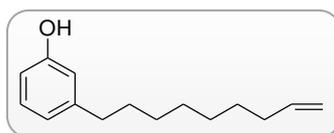
6.5.1.1 Synthese von 2-Hydroxy-6-(non-8-enyl)benzoesäure (4.3.4.3-4)



Verbindung **4.3.4.3-4** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.4.3-1a–d** dargestellt. Die Aufreinigung mittels präparativer HPLC ergab **4.3.4.3-4** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (t, 1 H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.82 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.03–4.93 (m, 2 H), 3.00 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 2.08–2.03 (m, 2 H), 1.64–1.58 (m, 2 H), 1.41–1.34 (m, 8 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 176.3, 163.5, 147.8, 139.2, 135.4, 122.8, 115.9, 114.1, 110.4, 36.4, 33.8, 31.9, 29.7, 29.3, 29.1, 28.9 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 2981 (w), 2920 (m), 2850 (m), 2712 (w), 2595 (w), 2545 (w), 1649 (s), 1603 (s), 1596 (w), 1487 (w), 1444 (vs), 1308 (m), 1243 (vs), 1222 (s), 1204 (s), 1168 (m), 1128 (w), 1110 (w), 1067 (w), 994 (w), 916 (m), 896 (m), 828 (m), 811 (m), 787 (w), 732 (vs), 707 (vs) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₁₆H₂₂O₃, 262.1569; gefunden 262.1578. **CHN**: berechnet: C, 73.25%; H, 8.43%; gefunden: C, 73.06%; H, 8.37%. **Schmp.**: 86.7 °C.

6.5.1.2 Synthese von 3-(Non-8-enyl)phenol (4.3.4.3-5)



In einer Glovebox wurde in einem Teflonbecher mit Rührfisch Metathesekatalysator **4.3.4.3-Ru-3** (21.6 mg, 0.50 mol%), DCM (30.0 mL, entgast durch 10-minütiges Durchleiten von Ethen) und Anacardinsäuren **4.3.4.3-1a–d** (2.50 g, 7.30 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Autoklaven platziert und das System unter Ethenatmosphäre gesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Ethendruck (10 bar) 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt. Kugelrohr-Destillation (130 °C, 10⁻³ mbar) ergab **4.3.4.3-5** als hellgelbes Öl (1.41 g, 6.46 mmol, 89%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.10–7.22 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.56–6.71 (m, 2 H), 5.84 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 4.90–5.13 (m, 2 H), 4.84 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 2.47–2.65 (m, 2 H), 1.96–2.20 (m, 2 H), 1.50–1.72 (m, 2 H), 1.19–1.45 (m,

8 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.7, 144.3, 138.6, 128.7, 120.3, 114.6, 113.5, 111.8, 35.1, 33.1, 30.6, 28.7, 28.6, 28.4, 28.3$ ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3328$ (m), 3076 (w), 2925 (s), 2854 (m), 1640 (w), 1610 (m), 1588 (s), 1487 (m), 1455 (s), 1350 (w), 1262 (m), 1234 (m), 1153 (m), 998 (w), 908 (s), 874 (w), 778 (s), 749 (m), 723 (w), 693 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 218 [M^+] (22), 135 (18), 121 (33), 120 (21), 107 (100), 79 (15), 77 (27). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$, 218.3360; gefunden 218,1664. **CHN**: berechnet: C, 82.52%; H, 10.16%; gefunden: C, 82.15%; H, 9,97%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.4.3-5**) überein.^[246]

6.5.2 Allgemeine Vorschrift zur isomerisierenden Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.4.3-5**)

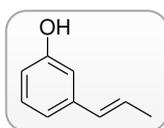
In einer Glovebox wurden in einem 35 mL-Fisher-Porter-Druckreaktor mit Magnetrührstäbchen wurde Di- μ -bromobis(tri-*tert*-butylphosphin)-palladium(I) **4.3.4.3-Pd-1** (5.00 mg, 1.50 mol%) und ein Ruthenium-basierter Metathesekatalysator vorgelegt. Anschließend wurden THF und 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3-5**) (125 mg, 92 Gew.-%, 500 μmol) zugegeben, der Druckreaktor verschlossen und aus der Glovebox genommen. Der Reaktor wurde Ethen bedruckt und das Reaktionsgemisch bei gegebener Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C, wurde der Druck langsam entlassen und *n*-Decan (50.0 μL) als interner Standard hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (3 mL) verdünnt und eine Probe (0.5 mL) mit Wasser (3 mL) gewaschen und mit EtOAc (3 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und durch eine Pipette filtriert. Die Probe wurde gaschromatographisch untersucht.

6.5.2.1 Synthese eines Gemisches aus 3-Ethyl- (**4.3.4.3-2**) und 3-Propylphenol (**4.3.4.3-3**)

Das Gemisch der Verbindungen **4.3.4.3-2** und **4.3.4.3-3** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.4.3-5** (250 mg, 92 Gew.-%, 1.00 mmol) in Gegenwart von **4.3.4.3-Ru-8** (13.2 mg, 2.00 mol%) und **4.3.4.3-Pd-1** (10.0 mg, 1.50 mol%) in THF (4.0 mL) dargestellt. Die Reaktionslösung wurde unter Ethendruck (5.0 bar) 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt und der Überdruck vorsichtig entlassen. Die Hydrierung wurde durch Zugabe von Methanol (4.0 mL), Aktivkohle (20 mg) und Wasserstoff (5.0 bar) durchgeführt. Dabei wurde die Reaktionslösung 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Gemisch wurde über Celite (0.3 cm^3) filtriert und das Lösungsmittel destillativ entfernt (Vigreux). Der Überstand wurde

in Diethylether aufgenommen und über Silica filtriert (5 cm³). Destillatives Entfernen des Lösungsmittels lieferte ein gelbliches Öl. Die Zusammensetzung des Gemischs wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt: 1 : 1.3 / 3-Ethyl- (**4.3.4.3-2**) zu 3-Propylphenol (**4.3.4.3-3**) (103 mg, 850 μ mol, 85%).

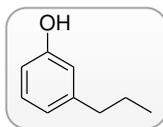
6.5.2.2 Synthese von 3-(Prop-1-enyl)phenol (**4.3.4.3-7**)



Verbindung **4.3.4.3-7** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.4.3-5** (250 mg, 92 Gew.-%, 1.00 mmol) in Gegenwart von **4.3.4.3-Pd-1** (10.0 mg, 1.50 mol%) und **4.3.4.3-Ru-8** (13.2 mg, 2.00 mol%) in THF (4.0 mL) dargestellt. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei Ethendruck (2 bar) bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C, wurde der Druck langsam unter Inertbedingungen abgelassen und das Gemisch auf 0 °C erwärmt. Anschließend wurde 2-Buten (2.80 g, 50.0 mmol) einkondensiert und das Reaktionsgemisch bei 50 °C über Nacht gerührt. Nachfolgend wurde die resultierende Lösung auf 0 °C gekühlt und der Druck langsam abgelassen. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan) ergab **4.3.4.3-7** als farbloses Öl (123 mg, 920 μ mol, 92%). Weitere Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H) 6.80–6.84 (m, 1 H) 6.68 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1 H) 6.32–6.39 (m, 1 H) 6.18–6.28 (m, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 1.88 (dd, J = 6.5, 1.4 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.6, 139.7, 130.6, 129.7, 126.3, 118.7, 113.7, 112.4, 18.4 ppm. IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3323 (m), 3025 (w), 2970 (w), 2934 (w), 2913 (w), 2877 (w), 2852 (w), 1739 (m), 1655 (w), 1581 (s), 1491 (m), 1443 (s), 1365 (m), 1293 (m), 1230 (s), 1154 (vs), 1078 (w), 959 (s), 907 (m), 864 (m), 766 (vs), 684 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 134.0 (100), 133.0 (83), 105.0 (52), 91.0 (43), 79.0 (30), 77.0 (47), 51.0 (25). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₉H₁₀O, 134.0732; gefunden: 134.0733. Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten für 3-(Prop-1-enyl)phenol (**4.3.4.3-7**) überein.^[247] [CAS: 79755-53-6].

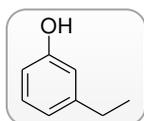
6.5.2.3 Präparative Synthese von 3-Propylphenol (4.3.4.3-3)



In einer Glovebox wurde ein 70 mL-Fischer-Porter-Druckreaktor mit Magnetrührstäbchen mit **4.3.4.3-Pd-1** (40.4 mg, 1.50 mol%), **4.3.4.3-Ru-8** (52.5 mg, 2.00 mol%), THF (16.0 mL) und 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.4.3-5**) (950 mg, 4.00 mmol) befüllt. Außerhalb der Glovebox wurde die Reaktionsmischung mit Ethendruck (7.2 bar) versehen. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C, wurde der Druck langsam unter Inertbedingungen abgelassen und das Gemisch auf 0 °C erwärmt. Anschließend wurde 2-Buten (11.2 g, 200 mmol) einkondensiert und das Reaktionsgemisch bei 50 °C über Nacht gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und der Druck langsam abgelassen. Die Hydrierung erfolgte durch Zugabe von Methanol (25.0 mL), Aktivkohle (300 mg) und Wasserstoff (5.0 bar). Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 50 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite (1 cm³) filtriert. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt (Vigreux), der Überstand in Diethylether aufgenommen und über Silica filtriert (5 cm³). Nach destillativen Entfernen des Lösungsmittels wurde **4.3.4.3-3** als hellgelbes Öl (25 mg, 3.12 mmol, 78%) erhalten. Weitere Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13–7.20 (m, 8 H) 6.76–6.81 (m, 8 H) 6.65–6.71 (m, 17 H) 5.06 (br. s., 6 H) 2.52–2.59 (m, 17 H) 1.59–1.70 (m, 18 H) 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 26 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.3, 144.7, 129.3, 121.0, 115.3, 112.5, 37.9, 24.3, 13.8 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3317 (m), 3039 (w), 2959 (m), 2930 (m), 2871 (w), 1712 (w), 1588 (s), 1489 (w), 1453 (s), 1378 (w), 1340 (w), 1250 (s), 1152 (s), 1097 (w), 1066 (w), 1000 (w), 940 (m), 873 (m), 774 (vs), 748 (m), 718.4 (w), 692 (vs) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 135.9 (52), 120.9 (16), 108.0 (47), 107.0 (100), 79.0 (19), 77.0 (47), 51.0 (11). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₉H₁₂O: 136.0888; gefunden 136.0880. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-Propylphenol (**4.3.4.3-3**) überein.^[248] [CAS: 621 27-2]

6.5.2.4 Synthese von 3-Ethylphenol (4.3.4.3-2)



Verbindung **4.3.4.3-2** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **4.3.4.3-5** (250 mg, 92 Gew.-%, 1.00 mmol) in Gegenwart von **4.3.4.3-1** (10.0 mg, 1.50 mol%) und **4.3.4.3-Ru-8** (13.2 mg, 2.00 mol%) in THF (4.0 mL) dargestellt. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden unter Ethendruck (4.0 bar) bei 50 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt und der Überdruck vorsichtig entlassen. Die Reaktionslösung wurde über Silica (5 cm³ SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1 : 1) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde das Produktgemisch aus 3-Hydroxystyrol (**4.3.4.3-6**) und 3-(Prop-2-enyl)phenol (**4.3.4.3-7**) (1 : 1, 127 mg, 1.00 mmol) einer Ethenolyse Reaktion unterworfen. Dafür wurde das Gemisch mit **4.3.4.3-Ru-8** (13.2 mg, 2.00 mol%) in THF (4.0 mL) unter Ethendruck (4.0 bar) 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt und der Überdruck vorsichtig entlassen. Die Hydrierung erfolgte durch Zugabe von Methanol (5.0 mL), Aktivkohle (100 mg) und Wasserstoff (4.0 bar). Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 50 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite (0.3 cm³) filtriert. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt (Vigreux), der Überstand in Diethylether aufgenommen und über Silica filtriert (5 cm³). Nach destillativem Entfernung des Lösungsmittels wurde **4.3.4.3-2** als hellgelbes Öl (101 mg, 840 μmol, 84%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1 H), 6.63-6.72 (m, 2 H), 4.82 (s, 1 H), 2.62 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.5, 146.2, 129.5, 120.4, 114.7, 112.5, 28.7, 15.4 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2966 (w), 2931 (w), 2873 (w), 1739 (w), 1588 (s), 1492 (w), 1456 (s), 1366 (w), 1253 (m), 1229 (m), 1153 (s), 1052 (w), 984 (w), 905 (s), 862 (w), 778 (m), 725 (m), 691 (vs) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 121.8 (58), 107.8 (7), 106.9 (100), 91.0 (9), 78.9 (14), 76.9 (35), 50.9 (8). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₈H₁₀O, 122.0723; gefunden 122.0723. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-Ethylphenol (**4.3.4.3-2**) überein.^[249] [CAS: 620-17-7]

6.5.3 Untersuchung der Olefinfraktion nach isomerisierender Ethenolyse

Das in Abbildung 46 gezeigte GC-Spektrum der Reaktionslösung nach isomerisierender Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.4.3-5**). Der Peak bei einer Retentionszeit von $t_R = 10.648$ min entspricht dem gesättigten Cardanol, welches in einer isomerisierenden Metathese nicht umgesetzt werden kann. Die beiden Hauptpeaks konnten mit Hilfe von GC-MS Messungen eindeutig den Produkten 3-(Prop-2-enyl)phenol (**4.3.4.3-7**) ($t_R = 6.373$ min) und 3-Hydroxystyrol (**4.3.4.3-6**) ($t_R = 6.106$ min) zugeordnet werden.

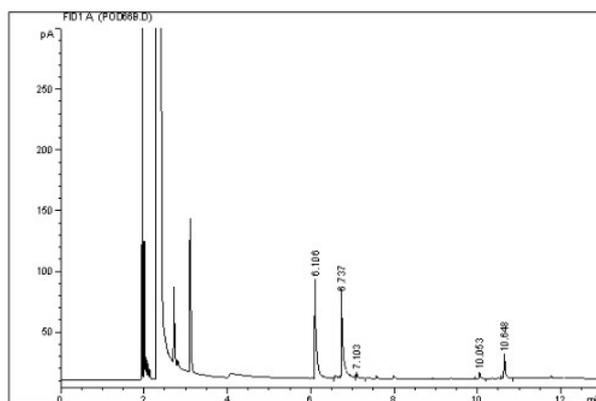


Abbildung 46. GC-FID Chromatogramm der Reaktionslösung nach isomerisierender Ethenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.4.3-5**).

Zur Untersuchung der Olefinfraktion nach isomerisierender Ethenolyse wurden sowohl die Reaktionslösung als auch die Gasphase oberhalb der Reaktionslösung gaschromatographisch unter Verwendung einer gepackten Säule analysiert. Die Messung wurde unter isothermen Bedingungen (150 °C) mit einem Trägergasstrom (Helium) von 30 mL / min. durchgeführt. Die erwarteten gasförmigen Produkte und Edukte (Ethen, Propen und 2-Buten) wurden ebenfalls als Referenzsubstanzen vermessen. Die Injektion der Proben erfolgte manuell, wobei entweder 1.00 µL einer flüssigen oder 5.00 µL einer gasförmigen Probe injiziert wurde.

Tabelle 14. Daten zur Analyse der Gasphase.

Verbindung	Zeit / min	Fläche / $\mu\text{V}\cdot\text{s}$	Fläche / %	Fläche excl. Luft / %
Luft	0.324	187004.27	14.63	--
Ethen	0.493	391889.59	30.65	35.90
Propen	0.888	660348.55	51.65	60.49
Buten	0.2015	39362.03	3.08	3.61
		1278604.45	100.00	100.00

Tabelle 15. Daten zur Analyse der Flüssigphase.

Gas	Zeit / min	Fläche / $\mu\text{V}\cdot\text{s}$	Fläche / %	Fläche excl. Luft/ %
Luft	0.326	1952.86	0.22	--
Ethen	0.495	82698.68	9.16	9.18
Propen	0.891	649133.87	71.91	72.07
Buten	0.2017	168938.34	18.71	18.75
		902723.75	100.00	100.00

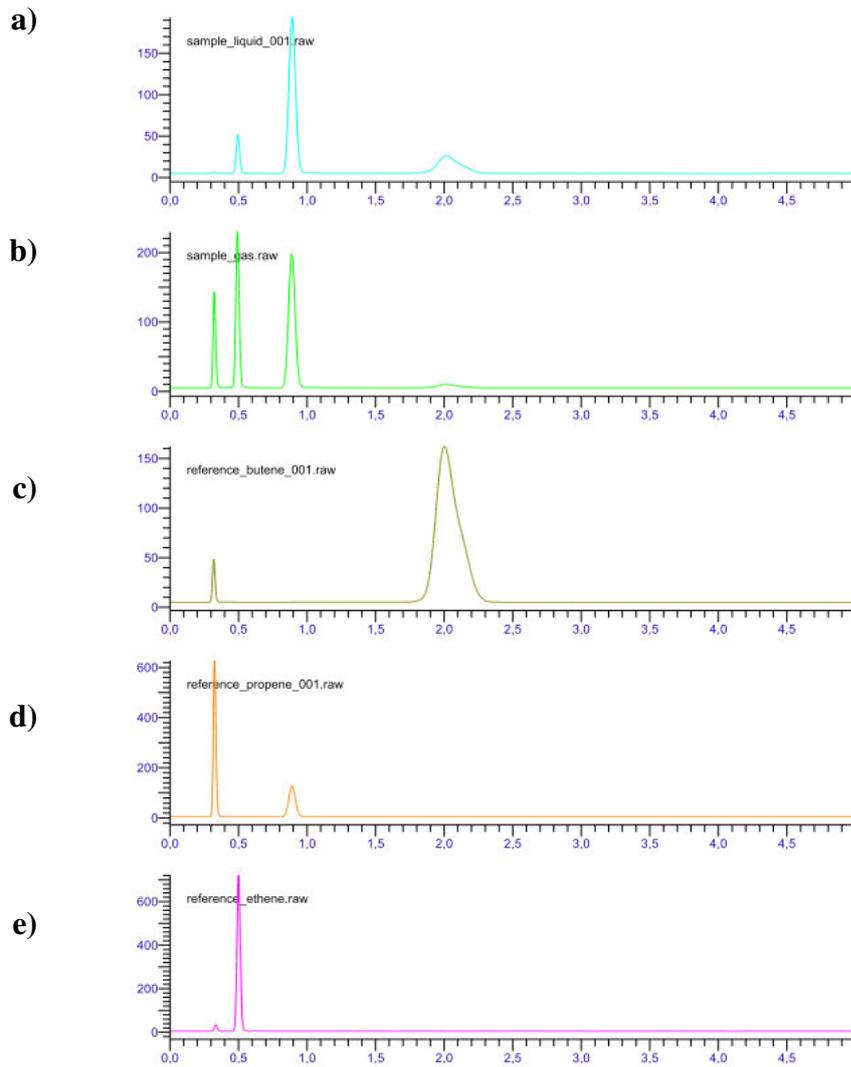


Abbildung 47. Headspace-GC-TCD Chromatogramme a) der Reaktionslösung, b) der Gasphase oberhalb der Lösung, c) Buten, d) Propen und e) Ethen.

Der Anteil der einzelnen Gase in der Flüssigphase würde wie folgt berechnet:

$$\text{Fläche}_{\text{Fl}} / \text{Fläche}_{\text{Fl}} + \text{Fläche}_{\text{Gas}}$$

Das normierte Verhältnis der Gase in der Flüssigphase entspricht der relative Löslichkeit der Gase: Ethen / Propen / Buten = 1 : 2.8 : 4.6

6.5.4 Isomerisierende Butenolyse von 3-(Non-8-enyl)phenol (4.3.4.3-5)

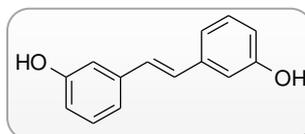
In einer Glovebox wurden in einem 35 mL-Fisher-Porter-Druckreaktor mit Magnetrührstäbchen wurden **4.3.4.3-Pd-1** (5.00 mg, 1.50 mol%) und **4.3.4.3-Ru-8** (6.50 mg, 2.0 mol%) vorgelegt. Anschließend wurde THF und 3-(Non-8-enyl)phenol (**4.3.4.3-5**) (125 mg, 92 Gew.-%, 500 μ mol) zugegeben, der Druckreaktor verschlossen und aus der Glovebox genommen. Der Reaktor bei 0 °C mit 2-Buten (1.40 g, 25 mmol) befüllt und das Reaktionsgemisch bei 50 °C über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurde der Druck langsam entlassen und *n*-Decan (50.0 μ L) als interner Standard hinzugegeben. Gaschromatische Untersuchung der Reaktionslösung ergab folgende Zusammensetzung der Produkte: Ethenyl- (6%), Propenyl- (64%), Butenyl- (16%), Pentenylphenol (11%) und Spuren höherer Homologe.

6.6 Arbeitsvorschriften zur Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens

6.6.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens (4.3.3.4-4)

Ein ausgeheiztes 20 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit **4.3.3.2-Ru-3** befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen und dreimal mit Argon gespült. Per Spritze wurde 3-Ethenylphenol (**4.3.3.4-2**) (121 mg, 1.00 mmol) bzw. 3-Propenylphenol (**4.3.3.4-3**) (134 mg, 1.00 mmol) und Toluol (1.0 mL) zugegeben und das Gemisch für die angegebene Zeit und bei entsprechender Reaktionstemperatur gerührt. Anschließend wurde das Produkt abfiltriert und mit *n*-Pentan (10 mL) gewaschen.

6.6.1.1 Synthese des 3,3'-Dihydroxystilbens (4.3.3.4-4)



Verbindung **4.3.3.4-4** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von einem 1 : 3-Gemisch aus **4.3.3.4-2** und **4.3.3.4-3** (20.0 mmol Lösung in Et₂O, 80% NMR-Ausbeute) in Gegenwart von **4.3.3.2-Ru-3** (131 mg, 0.50 mol%) und Toluol (20.0 mL) dargestellt. Nach 20 Stunden Reaktionszeit wurde das Produkt abfiltriert und gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurde ein hellbrauner Feststoff (2.80 g, 13.2 mmol, 66%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.43 (s, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.06 (s, 2H), 7.02 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 2 H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.68 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 2.5 Hz, J = 0.8 Hz, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.8, 138.5, 129.8, 128.6, 117.7, 115.0, 113.2 ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3231 (w), 1591 (s), 1450 (vs), 1375 (w), 1282 (s), 1219 (s), 1181 (m), 1157 (s), 1082 (w), 954 (vs), 858 (s), 778 (s), 746 (w), 684 (vs). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₁₄H₁₂O₂, 212.0837; gefunden 212.0835. **CHN**: berechnet: C, 79.23%; H, 5.70%; gefunden: C, 79.05%; H, 5.74%. **Schmp.**: 148.6 °C.

6.7 Arbeitsvorschriften zur atomökonomischen Synthese von Amiden

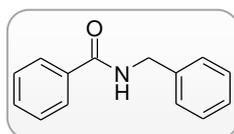
6.7.1 Allgemeine Vorschrift für das sequentielle Eintopf-Verfahren

Ein ausgeheiztes 20 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit der Carbonsäure (1.00 mmol), Tri-*p*-tolylphosphin (10.5 mg, 3.00 mol%), **5.3-Ru-1** (5.20 mg, 1.50 mol%) und Indiumtriflat (18.8 mg, 3.00 mol%) befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Das Lösungsmittel wurde mit Argon im Ultraschallbad entgast. Unter Schutzgasatmosphäre wurden Wasser (1.0 mL) und 1-Hexin (126 mg, 1.56 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend für 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dieser Reaktionszeit wurde das entsprechende Amin (5.00 mmol) mit einer Spritze injiziert und die Reaktionsmischung für weitere 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde *n*-Tetradecan (50.0 µL) als interner Standard zugegeben und die Probe gaschromatographisch untersucht.

6.7.2 Synthese von Amiden mit dem sequentiellen Eintopf-Verfahren

Die Experimente wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift des sequentiellen Eintopf-Verfahrens durchgeführt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (30 mL), HCl (1 M, 30 mL) und wässriger gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

6.7.2.1 Synthese von *N*-Benzylbenzamid (5.3-5aa)

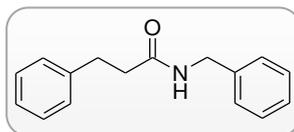


Verbindung **5.3-5aa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (124 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aa** als farblosen Feststoff (194 mg, 920 µmol, 92%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78–7.83 (m, 2 H) 7.27–7.53 (m, 8 H) 6.56 (br. s., 1 H) 4.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.3, 138.2, 134.3, 131.5, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 126.9, 44.1 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3062 (w), 3030

(w), 1738 (w), 1637 (m), 1601 (w), 1546 (s), 1490 (m), 1452 (m), 1417 (m), 1363 (m), 1315 (m), 1261 (m), 1217 (w), 1151 (w), 1075 (w), 1055 (w), 1027 (w), 986 (w), 929 (w), 905 (w), 805 (w), 726 (m), 692 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 211 (25), 210 (100), 105 (71), 77 (47), 51 (19), 50 (14), 44 (7). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 79.59%; H, 6.20%; N, 6.63%; gefunden: C, 79.49%; H, 6.21%; N, 6.66%. **Schmp.**: 105,5 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzylbenzamid (**5.3-5aa**) überein.^[250] [CAS: 1485-70-7]

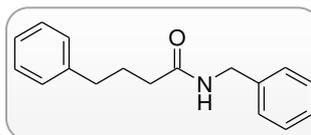
6.7.2.2 Synthese von *N*-Benzyl-3-phenylpropionamid (**5.3-5ba**)



Verbindung **5.3-5ba** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1b** (158 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ba** als gelben Feststoff (170 mg, 710 μmol , 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.11–7.33 (m, 9 H) 5.82 (br. s., 1 H) 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2 H) 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2 H) 2.51 (t, J = 7.7 Hz, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 171.9, 140.8, 138.2, 128.6, 128.6, 128.4, 127.7, 127.4, 126.3, 43.6, 38.5, 31.7 ppm. **IR** (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3290, 3027, 1638, 1542, 1453, 692 cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 239 (20), 238 (100), 147 (72), 106 (43), 90 (36), 76 (17), 43 (35). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 80.30%; H, 7.16%; N, 5.85%; gefunden: C, 80.36%; H, 7.12%; N, 5.93%. **Schmp.**: 81.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-3-phenylpropionamid (**5.3-5ba**) überein.^[251] [CAS: 10264-10-5]

6.7.2.3 Synthese von *N*-Benzyl-4-phenylbutanamid (**5.3-5ca**)

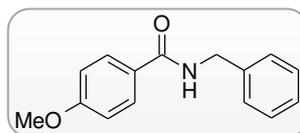


Verbindung **5.3-5ca** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1c** (182 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die

Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ca** als farblosen Feststoff (226 mg, 890 μmol, 89%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.12–7.38 (m, 10 H) 5.76 (br. s., 1 H) 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H) 4.32–4.34 (m, 1 H) 4.10–4.70 (m, 1 H) 2.69–2.71 (m, 1 H) 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H) 2.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H) 2.01 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 141.4, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 126, 43.6, 35.9, 35.2, 27.1 ppm. IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3285, 2921, 1642, 1543, 694 cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 252 (31), 149 (11), 148 (100), 147 (20), 105 (30), 90 (44), 44 (33). CHN: berechnet für C₁₆H₁₇NO: C, 80.60%; H, 7.56%; N, 5.53%; gefunden: C, 80.59%; H, 7.44%; N, 5.63%. Schmp.: 79.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-4-phenylbutanamid (**5.3-5ca**) überein.^[251] [CAS: 10264-10-5]

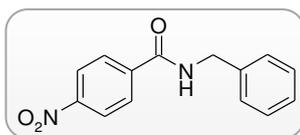
6.7.2.4 Synthese von *N*-Benzyl(4-methoxy)benzamid (**5.3-5da**)



Verbindung **5.3-5da** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1d** (152 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5da** als farblosen Feststoff (214 mg, 890 μmol, 89%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66–7.73 (m, 2 H), 7.18–7.31 (m, 5 H), 6.79–6.90 (m, 2 H), 6.49 (br. s., 1 H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.9, 162.1, 138.4, 128.7, 128.7, 127.8, 127.4, 126.6, 113.7, 55.3, 44.0 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3252 (w), 3058 (w), 3023 (w), 2956 (w), 2931 (w), 2837 (w), 1738 (w), 1631 (m), 1605 (m), 1560 (m), 1507 (s), 1450 (m), 1420 (m), 1364 (m), 1326 (m), 1249 (s), 1177 (s), 1120 (w), 1054 (w), 1029 (m), 990 (m), 842 (s), 722 (vs), 686 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 241 (100), 135 (10), 134 (91), 106 (18), 91 (10), 76 (35), 43 (72). CHN: berechnet für C₁₅H₁₅NO: C, 74.67%; H, 6.27%; N, 5.80%; gefunden: C, 74.70%; H, 6.32%; N, 5.79%. Schmp.: 130.7 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl(4-methoxy)benzamid (**5.3-5da**) überein.^[252] [CAS: 7465-87-4]

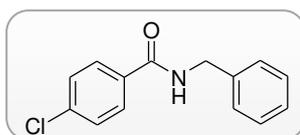
6.7.2.5 Synthese von *N*-Benzyl(4-nitro)benzamid (5.3-5ea)



Verbindung **5.3-5ea** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1e** (167 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ea** als farblosen Feststoff (221 mg, 860 μmol, 86%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11–8.22 (m, 2 H), 7.77–7.90 (m, 2 H), 7.14–7.36 (m, 5 H), 6.75 (br. s., 1 H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 165.4, 149.5, 139.8, 137.4, 128.9, 128.2, 127.9, 127.9, 123.7, 44.4 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3277 (w), 3033 (w), 1739 (w), 1629 (m), 1596 (m), 1534 (s), 1509 (vs), 1484 (m), 1453 (m), 1345 (vs), 1280 (m), 1218 (m), 1104 (w), 1060 (w), 1031 (w), 1011 (w), 871 (m), 852 (m), 796 (w), 752 (m), 725 (m), 697 (s), 661 (s) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 105 (34), 78 (17), 77 (100), 74 (8), 52 (9), 51 (40), 50 (42). CHN: berechnet für C₁₄H₁₂N₂O₃: C, 65.62%; H, 4.72%; N, 10.93%; gefunden: C, 65.85%; H, 4.97%; N, 10.92%. Schmp.: 142.3 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl(4-nitro)benzamid (**5.3-5ea**) überein.^[253] [CAS: 2585-26-4]

6.7.2.6 Synthese von *N*-Benzyl(4-chloro)benzamid (5.3-5fa)

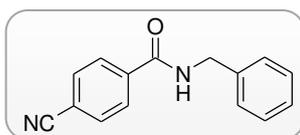


Verbindung **5.3-5fa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1f** (158 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5fa** als gelben Feststoff (217 mg, 880 μmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60–7.71 (m, 2 H), 7.17–7.38 (m, 6 H), 6.50 (br. s., 1 H), 4.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.3, 137.9, 137.7, 132.7, 128.8, 128.4, 127.9, 127.7, 44.2 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3309 (w), 3029 (w), 1739 (w), 1638 (s), 1593 (m), 1546 (s), 1486 (m), 1450 (m), 1421 (m), 1361 (w), 1318 (m), 1278 (m),

1256 (m), 1232 (w), 1152 (w), 1091 (m), 1054 (w), 1013 (m), 990 (w), 903 (w), 848 (s), 761 (m), 736 (m), 711 (vs), 669 (s) cm^{-1} . MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 246 (64), 245 (58), 244 (42), 140 (35), 139 (100), 110 (37), 44 (28). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NOCl}$: C, 68.44%; H, 4.92%; N, 5.70%; gefunden: C, 68.64%; H, 5.09%; N, 5.80%. **Schmp.**: 164.8 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl(4-chlor)benzamide (**5.3-5fa**) überein.^[254] [CAS-Nr: 7461-34-9]

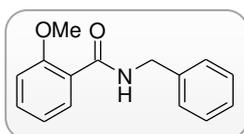
6.7.2.7 Synthese von *N*-Benzyl(4-cyano)benzamid (**5.3-5ga**)



Verbindung **5.3-5ga** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1g** (149 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ga** als gelben Feststoff (170 mg, 720 μmol , 72%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76–7.85 (m, 2 H), 7.58–7.66 (m, 2 H), 7.20–7.33 (m, 5 H), 6.79 (br. s., 1 H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 165.6, 138.2, 137.5, 132.3, 128.8, 127.8, 127.8, 127.7, 117.9, 115.0, 44.2 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311 (m), 3087 (w), 3029 (w), 2970 (w), 2233 (w), 1738 (m), 1643 (vs), 1550 (s), 1495 (m), 1450 (m), 1423 (m), 1360 (m), 1311 (m), 1286 (m), 1253 (w), 1217 (m), 1055 (w), 1019 (w), 990 (w), 864 (s), 770 (w), 720 (vs), 673 cm^{-1} . MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 237 (18), 236 (100), 235 (49), 130 (49), 106 (23), 102 (34), 44 (26). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NOCN}$: C, 76.25%; H, 5.12%; N, 11.71%; gefunden: C, 75.90%; H, 5.33%; N, 11.71%. **Schmp.**: 151.4 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl(4-cyano)benzamid (**5.3-5ga**) überein.^[255] [CAS: 17922-99-5]

6.7.2.8 Synthese von *N*-Benzyl(2-methoxy)benzamid (**5.3-5ha**)

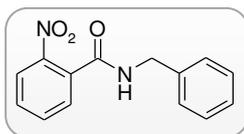


Verbindung **5.3-5ha** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1h** (155 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die

Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ha** als braunes Öl (112 mg, 930 μmol, 93%).

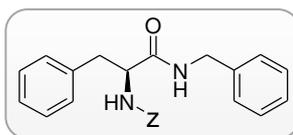
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 7.36 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.22–7.30 (m, 4 H), 7.15–7.21 (m, 1 H), 6.97–7.02 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.3, 157.4, 138.7, 132.8, 132.3, 128.6, 127.4, 127.2, 121.3, 121.3, 111.2, 55.9, 43.7 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395 (w), 3028 (w), 2942 (w), 1738 (w), 1643 (vs), 1599 (m), 1525 (vs), 1482 (vs), 1454 (s), 1293 (s), 1235 (vs), 1181 (m), 1105 (m), 1019 (s), 753 (vs), 697 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 248 (32), 247 (26), 246 (100), 245 (30), 139 (50), 111 (14), 106 (14). CHN: berechnet für C₁₅H₁₅NO₂: C, 74.67%; H, 6.27%; N, 5.80%; gefunden: C, 74.59%; H, 6.54%; N, 6.05%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl(2-methoxy)benzamid (**5.3-5ha**) überein.^[255] [CAS: 183198-63-2]

6.7.2.9 Synthese von *N*-Benzyl(2-nitro)benzamid (**5.5-5ja**)



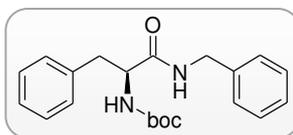
Verbindung **5.3-5ja** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1j** (170 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ja** als gelben Feststoff (227 mg, 890 μmol, 90%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1 H) 7.44–7.67 (m, 3 H) 7.18–7.39 (m, 5 H) 6.44 (br. s., 1 H) 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 146.4, 137.5, 133.7, 132.8, 130.5, 128.8, 128.7, 128, 127.7, 124.5, 44.2 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3268, 1641, 1524, 1351, 697 cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 165 (86), 134 (100), 106 (68), 104 (76), 65 (62), 51 (55), 50 (56) cm⁻¹. CHN: berechnet für C₁₄H₁₂N₂O₃: C, 65.62%; H, 4.72%; N, 10.93%; gefunden: C, 65.62%; H, 4.98%; N, 10.88%. Schmp.: 123.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl(2-nitro)benzamid (**5.3-5ja**) überein.^[256] [CAS: 52745-10-5]

6.7.2.10 *Synthese von N-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalaninbenzylamid (5.3-5ka)*

Verbindung **5.3-5ka** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1k** (302 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ka** als farblosen Feststoff (287 mg, 740 μmol, 74%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23–7.51 (m, 11 H) 7.13–7.23 (m, 2 H) 7.08 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2 H) 6.04 (br. s., 1 H) 5.30–5.51 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 4.35 (dd, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 2 H) 3.16 (dd, *J* = 13.6, 6.2 Hz, 1 H) 3.06 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 137.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.0, 67.1, 56.4, 43.5, 38.7 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3284, 3031, 1644, 1529, 1239, 696 cm⁻¹. CHN: berechnet für C₂₄H₂₄N₂O₃: C, 74.21%; H, 6.23%; N, 7.21%; gefunden: C, 73.88%; H, 6.20%; N, 7.19%. Schmp.: 158.0 °C.

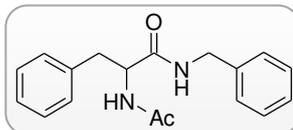
6.7.2.11 *Synthese von N-Tert-butoxycarbonyl-L-phenylalaninbenzylamid (5.3-5la)*

Verbindung **5.3-5la** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1l** (265 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5la** als farblosen Feststoff (138 mg, 390 μmol, 39%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.17–7.32 (m, 8 H) 6.99–7.16 (m, 2 H) 6.16 (br. s., 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 4.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H) 3.04–3.16 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.0, 155.4, 137.6, 136.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.6, 127.4, 126.9, 56.0, 43.4, 38.5, 28.2 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3342, 2928, 1659, 1520, 1294, 1236, 1169, 1026, 696 cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 355 (12), 281 (23), 149 (53), 105 (51), 91 (72), 77 (15). CHN: berechnet für C₂₁H₂₆N₂O₃: C, 71.16%; H, 7.39%; N, 7.90%; gefunden: C, 71.20%; H, 7.21%; N, 7.93%. Schmp.: 130.0 °C. Die analytischen Daten

stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Tertbutoxycarbonyl-*L*-phenylalaninbenzylamid (**5.3-5la**) überein.^[257] [CAS: 33662-25-8]

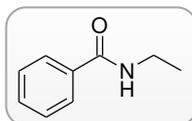
6.7.2.12 Synthese von *N*-Acetyl-*L*-phenylalaninbenzylamid (**5.3-5ma**)



Verbindung **5.3-5ma** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1m** (209 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (536 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ma** als farblosen Feststoff (268 mg, 900 μmol, 90%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15–7.32 (m, 10 H) 7.05 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 2 H) 6.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 6.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H) 4.65 (td, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1 H) 4.31 (qd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 2 H) 2.97–3.15 (m, 2 H) 1.96 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 70.6, 169.9, 137.4, 136.5, 129.3, 128.7, 128.6, 127.6, 127.5, 127.0, 54.8, 43.5, 38.7, 23.2 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3271, 3028, 2924, 1636, 1541, 1291, 1248, 1030, 740, 692 cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 296 (7), 281 (11), 149 (53), 120 (42), 106 (71), 105 (35), 91 (100), 77 (36), CHN: berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₂: C, 72.99%; H, 6.80%; N, 9.45%; gefunden: C, 71.17%; H, 6.82%; N, 8.82%. Schmp.: 157.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Acetyl-*L*-phenylalaninbenzylamid (**5.3-5ma**) überein.^[258] [CAS: 67509-08-4]

6.7.2.13 Synthese von *N*-Ethylbenzamid (**5.3-5ab**)

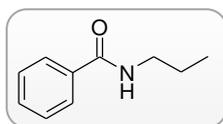


Verbindung **5.3-5ab** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-5b** (322 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ab** als farblosen Feststoff (129 mg, 870 μmol, 87%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.75–7.79 (m, 2 H), 7.41–7.53 (m, 2 H), 6.12 (br. s., 1 H), 3.52 (qd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 2 H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz,

CDCl_3): $\delta = 134.8, 131.3, 128.5, 126.8, 34.9, 14.9$ ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3315$ (w), 3081 (w), 2978 (w), 2935 (w), 1737 (w), 1634 (m), 1602 (w), 1545 (vs), 1487 (w), 1432 (w), 1310 (s), 1145 (m), 1088 (w), 1040 (w), 929 (w), 868 (m), 804 (w), 719 (m), 692 (vs), 658 (s) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 150.0 (16), 148.9 (19), 148.1 (44), 105.0 (100), 77.1 (47), 51.0 (20), 50.0 (12). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$, 148.0762; gefunden 148.0757; **Schmp**: 69.6 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Ethylbenzamid (**5.3-5ab**) überein.^[259] [CAS: 614-17-5]

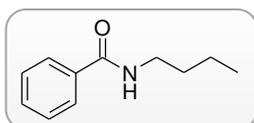
6.7.2.14 Synthese von *N*-Propylbenzamid (**5.3-5ac**)



Verbindung **5.3-5ac** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-5c** (298 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ac** als braunes Öl (104 mg, 640 μmol , 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74\text{--}7.80$ (m, 2 H) 7.40–7.53 (m, 3 H) 6.16 (br. s., 1H) 3.44 (td, $J = 7.2, 5.8$ Hz, 2 H) 1.65 (sxt, $J = 7.3$ Hz, 2 H) 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 134.9, 131.3, 128.5, 126.8, 41.8, 23, 11.5$ ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3298, 2933, 1632, 1548, 1315, 695$ cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 164 (7), 163 (62), 162 (7), 105 (100), 104 (9), 77 (7), 51 (6). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 73.59%; H, 8.03%; N, 8.58%; gefunden: C, 73.44%; H, 8.33%; N, 8.45%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Propylbenzamid (**5.3-5ac**) überein.^[259] [CAS: 10546-70-0]

6.7.2.15 Synthese von *N*-Butylbenzamid (**5.3-5ad**)

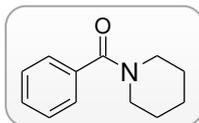


Verbindung **5.3-5ad** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-5d** (370 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die

Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ad** als blassgelbes Öl (116 mg, 650 μmol, 65%).

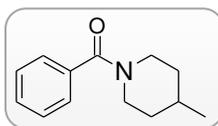
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74–7.79 (m, 2 H), 7.39–7.53 (m, 3 H), 6.15 (br. s., 1 H), 3.41–3.51 (m, 2 H), 1.56–1.68 (m, 2 H), 1.36–1.48 (m, 2 H), 0.97 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.5, 134.8, 131.3, 128.5, 126.8, 39.8, 31.7, 20.1, 13.8 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3304 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2871 (w), 1635 (s), 1538 (s), 1490 (m), 1435 (w), 1306 (m), 1153 (w), 1075 (w), 1026 (w), 946 (w), 851 (w), 803 (w), 692 (vs) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 178.0 (13), 134.9 (12), 134.0 (17), 106.0 (8), 105.0 (100), 77.1 (31), 51.0 (13). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₁₂H₁₅NO, 177.1154; gefunden 117.1152. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Butylbenzamid (**5.3-5ad**) überein.^[260] [CAS: 1696-17-9]

6.7.2.16 Synthese von *N*-Benzoylpiperidin (**5.3-5ae**)



Verbindung **5.3-5ae** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-5e** (430 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ae** als farbloser Feststoff (154 mg, 810 μmol, 81%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (s, 5 H), 3.71 (br. s., 2 H), 3.34 (br. s., 2 H), 1.68 (br. s., 4 H), 1.52 (br. s., 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 136.5, 129.3, 128.4, 126.7, 48.7, 43.1, 26.5, 25.6, 24.6 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 2854 (w), 1623 (vs), 1428 (vs), 1273 (vs), 1109 (w), 1027 (w), 1002 (m), 955 (w), 883 (w), 853 (w), 786 (m), 730 (m), 706 (vs) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI) *m/z* (%) = 190 (12), 188 (29), 105 (100), 77 (65), 51 (26), 50 (12), 44 (28). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₁₂H₁₅NO, 189.1153; gefunden 189.1150. **CHN**: berechnet: C, 76.16%; H, 7.99%; N, 7.40%; gefunden: C, 75.80%; H, 7.99%; N, 7.50%. **Schmp.**: 50.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzoylpiperidin (**5.3-5ae**) überein.^[261] [CAS: 1696-17-9]

6.7.2.17 *Synthese von N-Benzoyl-4-methylpiperidin (5.3-5af)*

Verbindung **5.3-5af** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4f** (496 mg, 5.00 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5af** als blassgelbes Öl (184 mg, 910 μmol, 91%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (s, 5 H), 4.53–4.78 (m, 1 H), 3.59–3.83 (m, 1 H), 2.96 (br. s., 1 H), 2.75 (br. s., 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.62 (br. s., 2 H), 1.23 (br. s., 1 H), 1.11 (br. s., 1 H), 0.92–1.01 (m, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 136.5, 129.4, 128.4, 126.8, 48.1, 42.5, 34.8, 33.9, 31.2, 21.8 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 1626, 1428, 1249, 970, 706 cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 204 (100), 203 (13), 202 (6), 105 (41), 104 (5). CHN: berechnet für C₁₃H₁₇NO: C, 76.81%; H, 8.43%; N, 6.89%; gefunden: C, 76.66%; H, 8.40%; N, 6.88%. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzoyl-4-methylpiperidin (**5.3-5af**) überein.^[262] [CAS: 17037-68-2]

6.7.3 Allgemeine Vorschrift für das direkte Eintopf-Verfahren

In einem ausgeheiztes 20 mL-Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde eine Carbonsäure (1.00 mmol) und **5.3-Ru-1** (5.20 mg, 1.50 mol%) vorgelegt. Das Gefäß wurde mit einem Teflonseptum verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff befüllt. Das Lösungsmittel wurde mit Argon im Ultraschallbad entgast. Unter Schutzgasatmosphäre wurde NMP (1 mL), ein Amin (1.20 mmol) und Ethoxyacetylen (40%-ig in Hexan, 210 mg, 299 μ l, 1.5 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend für 4 Stunden bei 40 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Anisol (50 μ L) als interner Standard zugegeben und die Probe mittels HPLC untersucht.

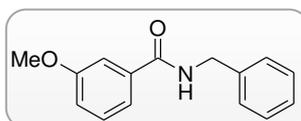
Für die Untersuchung der Anwendungsbreite der Amide (**5.3-5ab**, **ad–ae**, **ag–ak**) wurde 1,4-Dioxan anstelle von NMP als Lösungsmittel verwendet, die Reaktionstemperatur auf 80 °C und die Reaktionsdauer auf 6 Stunden erhöht. Die Dipeptide (**5.3-5kl–kn**, **ajl–all**) wurden in Gegenwart von Toluol (2 mL), Triethylamin (3 mmol) und der korrespondierenden Hydrochloride der C-geschützten Aminosäuren bei 80 °C innerhalb 6 Stunden Reaktionszeit dargestellt.

Die charakteristischen Daten der Verbindungen, die bereits im Rahmen des sequentiellen Eintopf-Verfahrens beschrieben wurden, werden im folgenden experimentellen Teil nicht erneut aufgeführt. Die Charakterisierung der Dipeptide erfolgt aufgrund der gefunden partiellen Racemisierung ohne konkreten Verweis auf die Literatur.

6.7.4 Synthese von Amidien mit dem direkten Eintopf-Verfahren

Die entsprechenden Experimente wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift des direkten Eintopf-Verfahrens durchgeführt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (30 mL), HCl (1M, 30 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

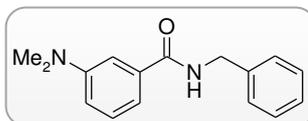
6.7.4.1 Synthese von *N*-Benzyl-3-methoxybenzamid (**5.3-5na**)



Verbindung **5.3-5na** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1n** (155 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5na** als farblosen Feststoff (238 mg, 990 μmol, 99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16–7.45 (m, 7 H), 6.96 (td, *J* = 4.6, 2.8 Hz, 1 H), 6.58 (br. s., 1 H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.2, 159.8, 138.1, 135.8, 129.5, 128.7, 127.8, 127.5, 118.7, 117.7, 112.3, 55.4, 44.1 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3305 (w), 3029 (w), 2938 (w), 2835 (w), 1738 (w), 1636 (m), 1581 (s), 1533 (s), 1485 (s), 1453 (m), 1427 (m), 1286 (s), 1238 (s), 1131 (w), 1038 (m), 995 (w), 875 (w), 777 (w), 750 (m), 725 (m), 689 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 242.0 (25), 241.0 (100), 135.8 (54), 134.9 (74), 108.0 (36), 107.0 (33), 77.1 (41). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₅H₁₅NO₂, 241.1107; gefunden 241.1103. Schmp.: 43.3 °C Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-3-methoxybenzamid (**5.3-5na**) überein.^[263] [CAS: 82082-48-2]

6.7.4.2 Synthese von 3-(Dimethylamino)-*N*-(phenylmethyl)benzamid (**5.3-5oa**)

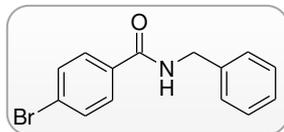


Verbindung **5.3-5oa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1o** (169 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5oa** als blassbraunen Feststoff (222 mg, 870 μmol, 87%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22–7.32 (m, 7 H), 6.88–6.95 (m, 1 H), 6.76 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.40 (br. s., 1 H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 2.91 (s, 6 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.1, 150.7, 138.3, 135.2, 129.1, 128.7, 127.8, 127.5, 115.3, 113.9, 111.4, 44.0, 40.5 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3333 (w), 2919 (w), 2807 (w), 1637 (m), 1600 (m), 1572 (m), 1534 (vs), 1495 (vs), 1438 (m), 1364 (m), 1314 (m), 1291 (m), 1233 (m), 1187 (w), 1083 (w), 1063 (w), 1029 (w), 986 (w), 954 (w), 882 (w), 858 (w), 797 (w), 737 (vs), 689 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 254.2 (96), 149.0 (58), 148.2 (21), 121.2 (70), 120.2 (100), 91.1 (22), 77.1 (25). CHN: berechnet für C₁₆H₁₈N₂O: C, 75.56%; H, 7.13%; N, 11.01%; gefunden: C, 75.57%; H, 7.09%; N, 10.95%. Schmp.: 135.8 °C. Die analytischen

Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-(Dimethylamin)-*N*-phenylmethylbenzamid (**5.3-5oa**) überein.^[264] [CAS: 793730-46-8]

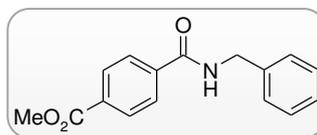
6.7.4.3 Synthese von *N*-Benzyl-4-brombenzamid (**5.3-5pa**)



Verbindung **5.3-5pa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1p** (205 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5pa** als farblosen Feststoff (270 mg, 930 μmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.85–7.94 (m, 2 H), 7.62–7.72 (m, 2 H), 7.20–7.38 (m, 5 H), 4.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.3, 139.4, 133.5, 131.3, 129.4, 128.2, 127.2, 126.7, 125.0, 42.8 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3307 (w), 3085 (w), 3059 (w), 3028 (w), 1739 (m), 1637 (s), 1588 (m), 1546 (vs), 1482 (m), 1450 (m), 1420 (m), 1361 (m), 1319 (s), 1256 (m), 1217 (m), 1151 (w), 1071 (m), 1010 (m), 902 (w), 846 (s), 820 (w), 758 (m), 730 (vs), 700 (vs), 669 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 291.1 (100), 290.2 (53), 289.3 (82), 288.5 (27), 185.2 (50), 183.2 (45), 106.3 (27). CHN: berechnet für C₁₄H₁₂BrNO: C, 57.95%; H, 4.71%; N, 4.83%; gefunden: C, 57.87%; H, 4.26%; N, 4.83%. Schmp.: 169.9 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-4-brombenzamide (**5.3-5pa**) überein.^[265] [CAS:80311-89-3]

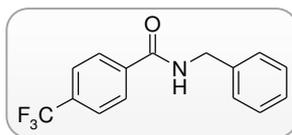
6.7.4.4 Synthese von *N*-Benzylterephthalamicsäuremethylester (**5.3-5qa**)



Verbindung **5.3-5qa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1q** (180 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5qa** als farblosen Feststoff (218 mg, 810 μmol, 81%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (dt, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 2 H), 7.85 (dt, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 2 H), 7.27–7.39 (m, 5 H), 6.60 (br. s., 1 H), 4.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.4, 166.4, 139.6, 138.8, 132.4, 129.8, 128.9, 128.1, 127.7, 127.4, 53.0, 43.2 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3298 (w), 2950 (w), 1713 (vs), 1640 (s), 1552 (s), 1495 (m), 1441 (m), 1362 (m), 1281 (vs), 1193 (m), 1151 (w), 1110 (s), 1054 (w), 1017 (m), 991 (w), 963 (w), 871 (m), 810 (w), 730 (m), 701 (vs), 666 (m) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 270.1 (17), 269.2 (100), 268.3 (38), 254.3 (13), 163.1 (58), 104.1 (15), 77.1 (15). **CHN**: berechnet für C₁₆H₁₅NO₃: C, 71.36%; H, 5.61%; N, 5.20%; gefunden: C, 71.41%; H, 5.58%; N, 5.08%. **Schmp.**: 152.1°C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzylterephthalamicsäuremethylester (**5.3-5qa**) überein.^[266] [CAS: 349491-81-2]

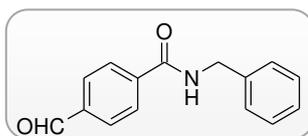
6.7.4.5 Synthese von *N*-Benzyl-4-(trifluoromethyl)benzamide (**5.3-5ra**)



Verbindung **5.3-5ra** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1r** (194 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ra** als farblosen Feststoff (246 mg, 880 μmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (m, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.59 (m, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.27 (s, 5 H), 6.56 (br. s., 1 H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 137.7, 137.6, 133.3 (q, *J* = 32.7 Hz), 128.9, 127.9, 127.8, 127.4, 125.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.6 (q, *J* = 272.5 Hz), 44.3 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3323 (w), 3033 (w), 2970 (w), 1739 (m), 1642 (m), 1547 (s), 1497 (w), 1454 (w), 1421 (w), 1364 (m), 1309 (m), 1256 (m), 1230 (m), 1156 (s), 1121 (vs), 1068 (s), 1015 (m), 989 (m), 861 (s), 775 (m), 728 (s), 670 (vs) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 280.1 (22), 279.2 (100), 278.3 (42), 173.1 (61), 145.1 (27), 106.2 (15), 77.1 (12). **CHN**: berechnet für C₁₅H₁₂F₃NO: C, 64.51%; H, 4.33%; N, 5.02%; gefunden: C, 64.40%; H, 4.36%; N, 4.99%. **Schmp.**: 170.8 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-4-(trifluoromethyl)benzamid (**5.3-5ra**) überein.^[267] [CAS: 365274-70-0]

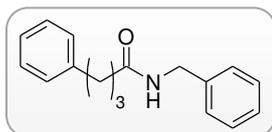
6.7.4.6 Synthese von *N*-(phenylmethyl)-4-formylbenzamid (5.3-5sa)



Verbindung **5.3-5sa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1s** (155 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5sa** als farblosen Feststoff (123 mg, 510 μmol, 51%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.80–7.96 (m, 4 H), 7.23–7.37 (m, 5 H), 6.54 (br. s., 1 H), 4.54–4.66 (m, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 191.5, 166.2, 139.5, 138.2, 137.7, 129.8, 128.9, 128.0, 127.8, 127.7, 44.3 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3308 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 1739 (vs), 1638 (w), 1547 (w), 1454 (w), 1366 (s), 1217 (s), 990 (w), 847 (w), 801 (w), 758 (w), 727 (w), 696 (w), 667 (w) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 240.1 (19), 239.1 (100), 238.2 (38), 133.0 (63), 105.0 (25), 76.9 (34), 51.0 (18). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₅H₁₃NO₂, 239.0946; gefunden 239.0945. Schmp.: 109.1 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-(Phenylmethyl)-4-formylbenzamid (**5.3-5sa**) überein.^[268] [CAS: 129242-08-6]

6.7.4.7 Synthese von *N*-benzyl-4-phenylbutanamid (5.3-ta)

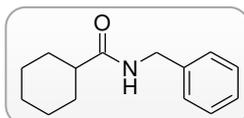


Verbindung **5.3-5ta** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1t** (166 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ta** als farblosen Feststoff (253 mg, 990 μmol, >99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19–7.35 (m, 7 H), 7.08–7.18 (m, 3 H), 5.62 (br. s., 1 H), 4.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.85–2.02 (m, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.4, 141.4, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 126.0, 43.6, 35.9, 35.2, 27.1 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3285 (w), 3062 (w), 3023 (w), 2950 (w), 2921 (w), 2873 (w), 1642 (m), 1543 (m), 1495 (w), 1452 (m), 1414 (w), 1384 (w),

1268 (w), 1214 (m), 1077 (w), 1029 (w), 1002 (w), 904 (w), 740 (m), 694 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 253.1 (18), 149.1 (100), 148.3 (24), 106.1 (34), 91.1 (58), 65.1 (19), 40.0 (13); **CHN**: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 80.60%; H, 7.64%; N, 5.39%; gefunden: C, 80.40%; H, 7.64%; N, 5.39%. **Schmp.**: 79.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-4-phenylbutanamid (**5.3-5ta**) überein.^[269] [CAS: 10264-10-5]

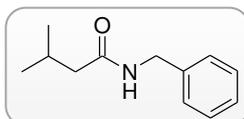
6.7.4.8 Synthese von *N*-(phenylmethyl)-cyclohexancarboxamide (**5.3-5ua**)



Verbindung **5.3-5ua** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1u** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ua** als farblosen Feststoff (206 mg, 950 μmol , 95%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.16–7.33 (m, 5 H), 5.74 (br. s., 1 H), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.06 (tt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1 H), 1.83 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 2 H), 1.67–1.78 (m, 2 H), 1.57–1.67 (m, 1 H), 1.41 (qd, J = 12.2, 2.8 Hz, 2 H), 1.11–1.28 (m, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 175.9, 138.5, 128.6, 127.7, 127.4, 45.5, 43.3, 29.7, 25.7 (s, 2C) ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3280 (w), 3085 (w), 3030 (w), 2924 (w), 2850 (w), 1738 (w), 1641 (m), 1619 (m), 1551 (m), 1489 (m), 1446 (m), 1377 (m), 1327 (w), 1257 (m), 1218 (s), 1104 (w), 1081 (w), 1029 (m), 972 (w), 926 (w), 897 (w), 848 (w), 810 (m), 742 (m), 693 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 218.0 (48), 217.0 (93), 202.1 (25), 162.0 (98), 106.0 (30), 91.1 (100), 55.0 (45). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 77.38%; H, 8.81%; N, 6.45%; gefunden: C, 76.98%; H, 8.87%; N, 6.24%. **Schmp.**: 111.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-(Phenylmethyl)-cyclohexancarboxamid (**5.3-5ua**) überein.^[270] [CAS: 35665-26-0]

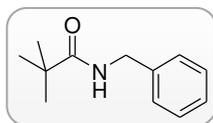
6.7.4.9 Synthese von 3-Methyl-*N*-benzylbutyramid (**5.3-5va**)



Verbindung **5.3-5va** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1v** (102 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5va** als farblosen Feststoff (191 mg, 990 μmol, >99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16–7.33 (m, 5 H), 5.78 (br. s., 1 H), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 1.96–2.19 (m, 3 H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.3, 138.4, 128.7, 127.8, 127.4, 46.1, 43.5, 26.1, 22.5 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3067 (w), 2956 (w), 2868 (w), 1634 (m), 1544 (s), 1498 (w), 1453 (m), 1378 (w), 1352 (w), 1298 (w), 1251 (w), 1215 (w), 1169 (w), 1131 (w), 1064 (w), 1032 (w), 887 (w), 733 (s), 694 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 192.2 (100), 191.2 (30), 149.2 (28), 148.2 (14), 107.2 (15), 106.3 (30), 91.3 (20). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₂H₁₇NO, 191.1310; gefunden 191.1301. Schmp.: 57.7 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-Methyl-*N*-benzylbutyramid (**5.3-5va**) überein.^[271] [CAS: 98379-78-3]

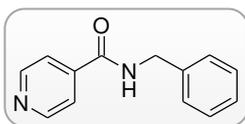
6.7.4.10 Synthese von *N*-Benzyl-2,2-dimethylpropanamid (**5.3-5wa**)



Verbindung **5.3-5wa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1w** (103 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5wa** als farblosen Feststoff (95.0 mg, 500 μmol, 50%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15–7.32 (m, 5 H), 5.87 (br. s., 1 H), 4.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 1.11–1.21 (m, 9 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 178.3, 138.6, 128.7, 127.6, 127.4, 43.6, 38.7, 27.6 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (w), 2969 (w), 2923 (w), 1738 (w), 1633 (m), 1542 (s), 1480 (m), 1453 (m), 1428 (w), 1365 (m), 1313 (w), 1218 (s), 1068 (w), 1028 (w), 999 (m), 906 (w), 734 (vs), 692 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 192.1 (26), 191.1 (71), 149.1 (20), 91.1 (100), 65.1 (17), 57.0 (34), 41.1 (21). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₂H₁₇NO, 191.1310; gefunden 191.1326. Schmp.: 91.6 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-2,2-dimethylpropanamid (**5.3-5wa**) überein.^[272] [CAS: 26209-45-0]

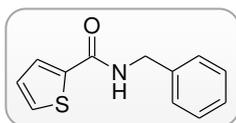
6.7.4.11 Synthese von Isonicotinsäure-*N*-benzylamide (5.3-5xa)



Verbindung **5.3-5xa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-x** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5xa** als farblosen Feststoff (105 mg, 500 μmol, 50%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.36 (br. s., 1 H), 8.67–8.82 (m, 2 H), 7.75–7.90 (m, 2 H), 7.30–7.43 (m, 4 H), 7.22–7.29 (m, 1 H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.7, 150.3, 141.2, 139.1, 128.4, 127.3, 126.9, 121.3, 42.7 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320 (w), 3029 (w), 1737 (w), 1645 (m), 1542 (s), 1489 (m), 1451 (m), 1422 (w), 1362 (w), 1315 (m), 1251 (m), 1217 (w), 1156 (w), 1066 (w), 1030 (w), 989 (w), 850 (m), 757 (m), 728 (s), 695 (s), 661 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 212.2 (100), 211.2 (33), 106.0 (49), 91.1 (22), 79.0 (24), 78.0 (40), 51.0 (32). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₃H₁₂N₂O, 212.0950; gefunden 212.0852. Schmp.: 91.6 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Isonicotinsäure-*N*-benzylamid (**5.3-5xa**) überein.^[273] [CAS: 6320-63-4]

6.7.4.12 Synthese von Thiophen-2-carbonsäurebenzylamid (5.3-5ya)

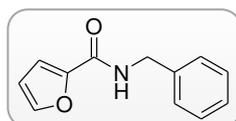


Verbindung **5.3-5ya** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1y** (129 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ya** als farblosen Feststoff (117 mg, 990 μmol, >99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.56 (m, 2 H), 7.28–7.40 (m, 5 H), 7.05–7.11 (m, 1 H), 6.32 (br. s., 1 H), 4.60–4.67 (m, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161.7, 138.7, 138.0, 130.0, 128.8, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 44.0 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349 (m), 3089 (w), 3059 (w), 3029 (w), 2931 (w), 1738 (w), 1619 (m), 1542 (vs), 1510 (m), 1454 (w),

1421 (s), 1354 (m), 1300 (s), 1246 (m), 1143 (w), 1078 (w), 1023 (w), 962 (w), 861 (m), 715 (vs), 650 cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 218.0 (41), 217.0 (100), 111.0 (95), 106.2 (41), 91.1 (17), 77.1 (14), 51.0 (10). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$: C, 66.33%; H, 5.10%; N, 6.45%; S, 14.76%; gefunden: C, 66.14%; H, 5.10%; N, 6.46%; S, 14.59%. **Schmp.**: $120.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Thiophen-2-carbonsäurebenzylamid (**5.3-5ya**) überein.^[274] [CAS: 10354-43-5]

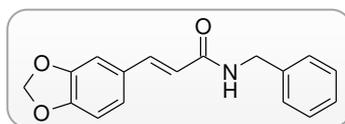
6.7.4.13 Synthese von *N*-Benzylfuran-2-carbonsäureamid (**5.3-5za**)



Verbindung **5.3-5za** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1z** (114 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5za** als farblosen Feststoff (201 mg, 990 μmol , >99%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 10 H), 7.28–7.39 (m, 5 H), 7.16 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.51 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 158.2, 147.9, 143.9, 138.0, 128.7, 127.9, 127.6, 114.4, 112.2, 43.1 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3283 (m), 3125 (w), 3062 (w), 3029 (w), 1737 (w), 1638 (s), 1571 (s), 1542 (vs), 1475 (m), 1455 (w), 1431 (m), 1372 (w), 1316 (s), 1249 (m), 1191 (m), 1144 (w), 1083 (w), 1037 (w), 991 (m), 924 (w), 885 (w), 838 (w), 735 (s), 698 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 202.1 (30), 201.1 (100), 106.1 (49), 95.0 (47), 91.1 (14), 79.1 (11), 77.1 (13). **CHN**: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 71.63%; H, 5.51%; N, 6.96%; gefunden: C, 71.44%; H, 5.58%; N, 6.86%. **Schmp.**: $111.6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzylfuran-2-carbonsäureamid (**5.3-5za**) überein.^[275] [CAS: 10354-48-0].

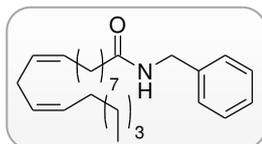
6.7.4.14 Synthese von 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-*N*-(phenylmethyl)-2-propenamid (**5.3-5aaa**)



Verbindung **5.3-5aaa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1aa** (194 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aaa** als farblosen Feststoff (221 mg, 790 μmol, 79%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 7.20–7.32 (m, 5 H), 6.89–6.94 (m, 2 H), 6.72–6.76 (m, 1 H), 6.19 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 5.86 (br. s., 1 H), 4.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 149.1, 148.2, 141.1, 138.2, 129.1, 128.7, 127.9, 127.6, 123.9, 118.4, 108.5, 106.3, 101.4, 43.8 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3082 (w), 2970 (w), 2897 (w), 2784 (w), 1738 (m), 1655 (m), 1619 (s), 1560 (m), 1488 (s), 1445 (vs), 1375 (m), 1327 (m), 1249 (vs), 1218 (vs), 1103 (m), 1037 (s), 972 (s), 926 (m), 848 (m), 810 (s), 741 (vs), 681 (m) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 281.2 (24), 214.3 (20), 147.1 (17), 146.1 (69), 91.1 (100), 73.2 (31). CHN: berechnet für C₁₇H₁₅NO₃: C, 72.58%; H, 5.37%; N, 4.98%; gefunden: C, 72.38%; H, 5.58%; N, 4.89%. Schmp.: 136.6 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-*N*-(phenylmethyl)-2-propenamid (**5.3-5aaa**) überein.^[276] [CAS: 73080-05-4]

6.7.4.15 Synthese von (9*Z*,12*Z*)-*N*-Benzyl-octadeca-9,12-dienamid (**5.3-5aba**)

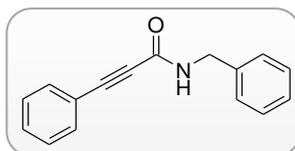


Verbindung **5.3-5aba** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ab** (312 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aba** als gelbes Öl (370 mg, 990 μmol, >99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14–7.38 (m, 5 H), 5.65 (br. s., 1 H), 5.19–5.41 (m, 4 H), 4.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.05–2.22 (m, 2 H), 2.00 (q, *J* = 7.3 Hz, 4 H), 1.58–1.64 (m, 2 H), 1.19–1.37 (m, 14 H), 0.70–0.95 (m, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.9, 160.2, 138.4, 130.2, 130.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 43.6, 36.8, 31.5, 29.6, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 27.2, 25.7, 25.6, 22.6, 14.1 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925 (m), 2855 (w), 1737 (m), 1644 (m), 1544 (m), 1455 (m), 1365 (m), 1217

(m), 1080 (w), 1029 (w), 973 (w), 727 (m), 697 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 370 (1), 396 (4), 341 (98), 281 (52), 267 (23), 231 (18), 209 (23), 149 (22), 106 (8), 91 (23), 73 (100), 44 (55). **HRMS-EI** (TOF): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}$, 396.3032; gefunden 396.3047. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für (9Z, 12Z)-*N*-Benzyloctadeca-9,12-dienamid (**5.3-5aba**) überein.^[277] [CAS: 18286-71-0]

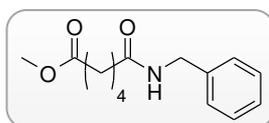
6.7.4.16 Synthese von *N*-Benzyl-3-phenylpropiolamid (**5.3-5aca**)



Verbindung **5.3-5aca** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ac** (149 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aca** als farblosen Feststoff (170 mg, 720 μmol , 72%, 9 : 1 Gemisch der Rotamere A und B).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49–7.65 (m, 2 H, Rotamer A), 7.28–7.48 (m, 8 H, Rotamer B), 6.20–6.48 (m, 1 H, Rotamere A+B), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, Rotamer A), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2 H, Rotamer B) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 153.3, 137.3, 132.6, 132.5, 130.4, 130.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 120.1, 85.1, 82.9, 47.4, 43.9 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270 (m), 3064 (w), 2218 (w), 1633 (vs), 1546 (s), 1488 (m), 1454 (w), 1423 (w), 1299 (m), 1226 (m), 1081 (w), 1028 (w), 996 (w), 919 (w), 881 (w), 761 (s), 723 (m), 679 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 235.1 (67), 234.2 (66), 129.1 (91), 73.0 (84), 40.0 (100). **CHN** berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 81.68%; H, 5.57%; N, 5.95%; gefunden: C, 81.38%; H, 5.71; N, 5.94%. **Schmp.**: 136.6 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Benzyl-3-phenylpropiolamid (**5.3-5aca**) überein.^[278] [CAS: 55330-55-7]

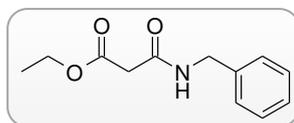
6.7.4.17 Synthese von 6-Oxo-6-(benzylamino)hexansäuremethylester (**5.3-5ada**)



Verbindung **5.3-5ada** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ad** (163 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ada** als farblosen Feststoff (245 mg, 980 μmol, 98%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24–7.38 (m, 5 H), 7.03 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.59–1.70 (m, 4 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.6, 172.5, 138.3, 128.2, 127.2, 126.9, 51.2, 42.9, 35.6, 33.3, 24.8, 24.1 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3290 (m), 3067 (w), 2953 (w), 1729 (vs), 1634 (vs), 1546 (s), 1464 (m), 1436 (m), 1379 (m), 1357 (m), 1268 (m), 1231 (m), 1176 (s), 1082 (w), 1034 (w), 1003 (w), 978 (w), 908 (w), 884 (w), 734 (m), 691 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 250.0 (16), 218.1 (12), 161.0 (11), 160.0 (10), 107.1 (11), 106.0 (100), 91.1 (31). CHN: berechnet für C₁₄H₁₉NO₃: C, 67.45%; H, 7.68%; N, 5.62%; gefunden: C, 67.31%; H, 7.47%; N, 5.80%. Schmp.: 47.1 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 6-Oxo-6-(benzylamino)hexansäuremethylester (**5.3-5ada**) überein.^[279] [CAS: 1094692-14-4]

6.7.4.18 Synthese von Ethyl-(*N*-benzylcarbamoyl)acetat (**5.3-5aea**)

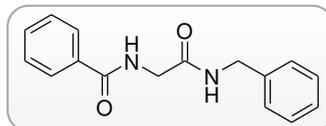


Verbindung **5.3-5aes** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ae** (136 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aea** als farblosen Feststoff (92 mg, 420 μmol, 42%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (br. s., 1 H), 7.16–7.28 (m, 5 H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.5, 164.9, 137.8, 128.7, 127.7, 127.5, 61.6, 43.5, 41.0, 14.0 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3290 (w), 2970 (w), 1737 (vs), 1651 (vs), 1541 (m), 1455 (m), 1368 (m), 1334 (m), 1217 (m), 1188 (m), 1154 (s), 1029 (m), 847 (w), 732 (m), 698 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 221.0 (13), 118.1 (15), 107.1 (13), 106.0 (100), 91.1 (33), 79.1 (14), 77.1 (11). HRMS-EI (TOF): berechnet für C₁₂H₁₅NO₃, 221.1052; gefunden 221.1054.

Schmp.: 47.9 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Ethyl-(*N*-benzylcarbamoyl)acetat (**5.3-5aea**) überein.^[280] [CAS: 29689-63-2]

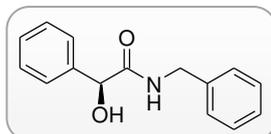
6.7.4.19 Synthese von *N*-(2-Benzylamino-2-oxoethyl)benzamid (**5.3-5afa**)



Verbindung **5.3-5afa** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1af** (183 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5afa** als farblosen Feststoff (237 mg, 880 μmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (s, 1 H), 7.73–7.75 (m, 1 H), 7.20–7.52 (m, 10 H), 4.45–4.45 (m, 1 H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 4.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.9, 167.8, 137.7, 133.3, 131.8, 128.7, 128.6, 127.7, 127.5, 127.1, 43.8, 43.6 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3286 (w), 3067 (w), 3032 (w), 2911 (w), 1737 (w), 1665 (m), 1637 (s), 1546 (vs), 1492 (m), 1454 (m), 1398 (w), 1366 (m), 1315 (m), 1243 (m), 1080 (w), 1010 (m), 987 (w), 870 (w), 802 (w), 745 (w), 688 cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 269 (7), 268 (13), 162 (59), 134 (57), 106 (54), 105 (100), 91 (38), 77 (68), 65 (11), 44 (17), 40 (27). CHN: berechnet für C₁₆H₁₆N₂O₂: C, 71.62%; H, 6.01%; N, 10.44%; gefunden: C, 71.47%, H, 6.01%; N, 10.43%. **Schmp.:** 162.1 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-(2-Benzylamino-2-oxoethyl)benzamid (**5.3-5afa**) überein.^[281] [CAS: 3392-91-4]

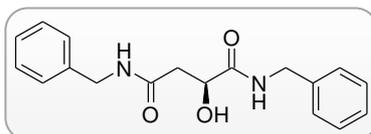
6.7.4.20 Synthese von (*S*)-(+)-*N*-Benzylmandelamid (**5.3-5aga**)



Verbindung **5.3-5aga** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ag** (155 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aga** als farblosen Feststoff (241 mg, 990 μmol, >99%).

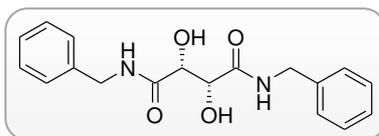
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22–7.42 (m, 7 H), 7.14–7.21 (m, 2 H), 6.52 (br. s., 1 H), 5.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.44 (dd, *J* = 14.9, 5.9 Hz, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 139.3, 137.6, 128.9, 128.7, 127.6, 127.6, 126.8, 74.2, 43.5 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3405 (w), 3176 (w), 1738 (w), 1648 (s), 1535 (m), 1493 (w), 1441 (w), 1340 (w), 1288 (w), 1238 (w), 1207 (w), 1095 (w), 1066 (m), 1029 (w), 923 (w), 852 (w), 757 (s), 736 (m), 704 (vs) cm⁻¹. **MS** (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 241 (1), 207 (8), 107 (16), 106 (10), 91 (32), 79 (34), 65 (9), 51 (10), 40 (99); **CHN**: berechnet für C₁₅H₁₅NO₂: C, 74.67%; H, 6.27%; N, 5.80%; gefunden: C, 74.45%; H, 6.33%; N, 5.74%. **Schmp.**: 135.2 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für (S)-(+)-*N*-Benzylmandelamid (**5.3-5aga**) überein.^[282] [CAS: 82270-62-0]

6.7.4.21 Synthese von *N,N'*-Dibenzyl-*L*-succinamid (**5.3-5aha**)



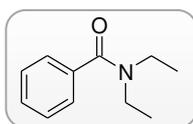
Verbindung **5.3-5aha** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ah** (134 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aha** als einen farblosen Feststoff (189 mg, 610 μmol, 61 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 7.19–7.38 (m, 11 H), 5.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.23–4.44 (m, 4 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.6, 172.1, 137.7, 137.5, 128.7, 128.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 69.5, 43.4, 43.0, 38.1 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2970 (w), 2929 (w), 1738 (m), 1649 (w), 1619 (m), 1528 (s), 1492 (m), 1455 (m), 1425 (m), 1362 (m), 1303 (m), 1277 (m), 1232 (m), 1079 (m), 1056 (m), 1020 (w), 884 (w), 738 (s), 695 (vs) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₃: 312.1474; gefunden: 312.1489. **CHN**: berechnet: C, 69.21%; H, 6.45%; N, 8.97%; gefunden: C, 68.87%; H, 6.65%; N, 8.77%. **Schmp.**: 155.7°C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N,N'*-Dibenzyl-*L*-succinamid (**5.3-5aha**) überein.^[283] [CAS: 173654-52-9]

6.7.4.22 *Synthese von (S,S)-N,N'-Dibenzyltartramid (5.3-5aia)*

Verbindung **5.3-5aia** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ai** (152 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4a** (161 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aia** als farblosen Feststoff (270 mg, 0.82 mmol, 82%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 7.26–7.32 (m, 8 H), 7.22 (dq, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 2 H), 5.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.27–4.42 (m, 6 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.2, 139.5, 128.1, 127.1, 126.6, 72.8, 41.9 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349 (m), 3310 (m), 3064 (w), 3034 (w), 2926 (w), 1738 (w), 1625 (m), 1541 (m), 1493 (m), 1455 (m), 1425 (m), 1361 (m), 1320 (m), 1279 (m), 1243 (m), 1217 (m), 1094 (m), 1066 (s), 1026 (m), 922 (w), 816 (w), 739 (vs), 693 (vs) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 240.1 (19), 239.1 (100), 238.2 (38), 133.0 (63), 105.0 (25), 76.9 (34), 51.0 (18). CHN: berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₄: C, 65.84%; H, 6.14%; N, 8.53%; gefunden: C, 65.66%; H, 6.15%; N, 8.53%. Schmp.: 202.1 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für (S,S)-N,N'-Dibenzyltartramid (**5.3-5aia**) überein.^[284] [CAS: 108321-43-3]

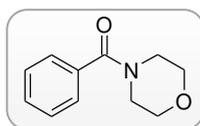
6.7.4.23 *Synthese von N,N-Diethylbenzamid (5.3-5ag)*

Verbindung **5.3-5ag** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4g** (111 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ag** als braunes Öl (53 mg, 300 μmol, 30%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.42 (m, 32 H), 3.55 (br. s., 13 H), 3.27 (br. s., 2 H), 1.26 (br. s., 3 H), 1.12 (br. s., 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 137.1, 128.9, 128.2, 126.1, 43.1, 39.1, 14.1, 12.8 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2935 (w), 1717 (w), 1626 (s), 1426 (m), 1365 (m), 1286 (m), 1218 (m), 1096 (m), 1070 (w), 1027 (w),

943 (w), 872 (w), 784 (m), 704 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 177.0 (10), 176.1 (48), 106.0 (8), 105.0 (100), 77.1 (38), 51.0 (13), 50.0 (7). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$: 177.1154; gefunden 177.1159. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N,N*-Diethylbenzamide (**5.3-5ag**) überein.^[285] [CAS: 1696-17-9]

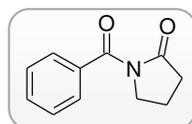
6.7.4.24 Synthese von 4-Benzoylmorpholin (**5.3-5ah**)



Verbindung **5.3-5ah** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4h** (132 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ah** als farblosen Feststoff (133 mg, 700 μmol , 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.38–7.48 (m, 5 H), 3.36–3.93 (m, 8 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 170.4, 135.3, 129.9, 128.5, 127.0, 66.9, 48.2, 42.6 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2911 (w), 2858 (w), 1624 (s), 1577 (w), 1424 (s), 1298 (w), 1270 (s), 1147 (w), 1110 (s), 1064 (w), 1019 (m), 933 (m), 889 (w), 839 (m), 796 (m), 735 (m), 710 (vs) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 192.0 (20), 191.0 (12), 190.0 (43), 105.0 (100), 77.1 (45), 56.1 (12), 51.0 (21). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 191.0946; gefunden 191.0934; **Schmp.**: 73.5 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für 4-Benzoylmorpholin (**5.3-5ah**) überein.^[286] [CAS: 1468-28-6]

6.7.4.25 Synthese von Benzoylpyrrolidin-2-al (**5.3-5ai**)

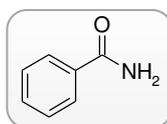


Verbindung **5.3-5ai** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4i** (128 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ai** als braunen Feststoff (24 mg, 130 μmol , 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58–7.66 (m, 2 H), 7.38–7.56 (m, 3 H), 3.97 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.08–2.19 (m, 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz,

CDCl_3): $\delta = 174.6, 170.7, 134.3, 133.5, 131.9, 130.1, 128.9, 128.4, 127.7, 46.5, 33.3, 17.6$ ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 2900 (w), 1740 (s), 1661 (vs), 1600 (w), 1447 (w), 1363 (m), 1307 (vs), 1232 (s), 1190 (s), 1027 (m), 931 (w), 889 (w), 827 (w), 792 (m), 734 (s), 701 (vs), 655 (s) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 188.9 (24), 188.1 (27), 106.0 (10), 105.0 (100), 77.1 (52), 51.0 (21), 50.0 (12). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 189.0789; gefunden 189.0803. **Schmp.**: 85.2 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für Benzoylpyrrolidin-2-al (**5.3-5ai**) überein.^[287] [CAS: 2399-66-8]

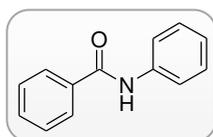
6.7.4.26 Synthese von Benzamid (5.3-5aj)



Verbindung **5.3-5aj** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4j** (25%-ige wässrige Ammoniak-Lösung, 210 mg, 1.5 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5aj** als farblosen Feststoff (111 mg, 920 μmol , 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79\text{--}7.86$ (m, 2 H), 7.50–7.57 (m, 10 H), 7.40–7.49 (m, 20 H), 6.25 (br. s., 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6, 133.3, 132.0, 128.6, 127.3$ ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3363$ (m), 3164 (m), 3065 (w), 1739 (w), 1655 (s), 1623 (s), 1577 (s), 1448 (m), 1396 (s), 1298 (m), 1217 (m), 1180 (w), 1143 (m), 1122 (m), 1025 (w), 1001 (w), 925 (w), 769 (s), 683 (vs), 650 (s) cm^{-1} . **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 100.0 (100), 99.0 (24), 98.0 (64), 70.1 (18), 44.1 (39), 42.1 (36), 41.1 (21). **CHN**: berechnet für $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$: C, 69.41%; H, 5.82%; N, 11.56%; gefunden: C, 69.50%; H, 6.02%; N, 11.23%. **Schmp.**: 124.2 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten Benzamid (**5.3-5aj**) überein.^[288] [CAS: 55-21-0]

6.7.4.27 Synthese von N-Phenylbenzamid (5.3-5ak)

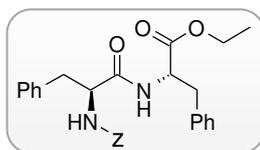


Verbindung **5.3-5ak** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1a** (123 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4k** (140 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die

Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ak** farblosen Feststoff (35 mg, 350 μmol, 18%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.25 (s, 1 H), 7.90–8.00 (m, 2 H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2 H), 7.49–7.63 (m, 3 H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2 H), 7.06–7.15 (m, 1 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.6, 139.2, 135.0, 131.5, 128.6, 128.4, 127.6, 123.7, 120.4 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2056 3342 (w), 3052 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1747 (w), 1654 (m), 1599 (m), 1525 (s), 1490 (m), 1436 (s), 1320 (m), 1257 (m), 1178 (w), 1113 (w), 1075 (w), 1027 (m), 1001 (w), 978 (w), 909 (w), 885 (w), 791 (w), 747 (vs), 714 (s), 688 (vs), 650 (s) cm⁻¹. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 197.8 (12), 196.8 (83), 104.9 (100), 77.0 (56), 64.9 (10), 51.0 (17), 49.9 (11). HRMS-EI (TOF) berechnet für C₁₃H₁₁NO, 197.0841; gefunden 197.0843. Schmp.: 160.0 °C. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten für *N*-Phenylbenzamid (**5.3-5ak**) überein.^[289] [CAS: 93-98-1]

6.7.4.28 Synthese von *N*-Carboxybenzoyl-*L*-phenylalanyl-*L*-phenylalanineethylester (**5.3-5kl**)

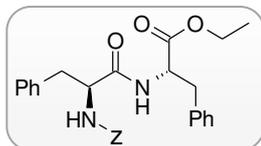


Verbindung **5.3-5kl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1k** (299 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4l**·HCl (347 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5kl** als farblosen Feststoff (344 mg, 730 μmol, 73%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.16–7.36 (m, 45 H), 4.93 (s, 5 H), 4.44–4.51 (m, 3 H), 4.23–4.33 (m, 3 H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 5 H), 2.91–3.08 (m, 8 H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 11.0 Hz, 3 H), 1.06–1.11 (m, 3 H). ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.8, 171.3, 155.8, 138.0, 137.0, 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 128.0, 127.7, 127.4, 127.4, 126.8, 126.6, 126.3, 65.2, 60.5, 55.8, 53.7, 37.4, 36.7, 26.4, 14.0, 13.9 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3296 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2927 (w), 1728 (m), 1695 (m), 1649 (s), 1533 (m), 1495 (w), 1452 (w), 1370 (w), 1346 (w), 1285 (s), 1242 (s), 1183 (m), 1039 (m), 745 (m), 695 (vs), 669 (m) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF) berechnet für C₂₈H₃₀N₂O₅, 474.2154; gefunden 366.1660 [M⁺ - C₇H₇O]. CHN: berechnet:

C, 70.87%; H, 6.37%; N, 5.90%; gefunden: C, 70.78%, H, 6.26%; N, 5.86%. **Schmp.:** 162.4 °C. [CAS: 5276-63-1]

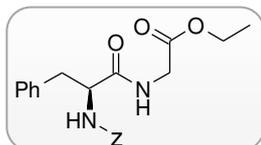
6.7.4.29 Synthese von *N*-(*N*-Carbobenzoxy-*L*-phenylalanyl)-*L*-serinethylester (5.3-5km)



Verbindung **5.3-5km** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1k** (199 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4m**·HCl (257 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5km** als farblosen Feststoff (223 mg, 540 μmol, 54%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.06–7.39 (m, 10 H), 5.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.89–4.95 (m, 2 H), 4.31–4.44 (m, 2 H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.71–3.81 (m, 1 H), 3.62–3.71 (m, 1 H), 3.05 (dd, *J* = 13.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 13.7, 11.4 Hz, 1 H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.0, 170.5, 155.9, 138.2, 137.0, 129.3, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.8, 126.2, 65.2, 61.2, 60.6, 55.9, 54.8, 37.5, 14.1 ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (w), 2970 (w), 2940 (w), 1740 (s), 1695 (m), 1649 (s), 1535 (s), 1455 (w), 1375 (m), 1260 (s), 1206 (vs), 1125 (m), 1042 (s), 911 (w), 865 (w), 746 (s), 696 (vs) cm⁻¹. HRMS-EI (TOF) berechnet für C₂₂H₂₆N₂O₆, 396.1685; gefunden 369.1680 [M⁺–H₂O]. CHN: berechnet: C, 63.76%; H, 6.32%; N, 6.76; gefunden: C, 63.82%; H, 6.32%; N, 6.68%. **Schmp.:** 121.4 °C.

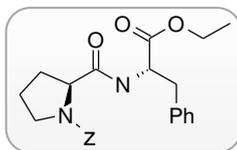
6.7.4.30 Synthese von *N*-(*N*-Carbobenzoxy-*L*-phenylalanyl)glycinethylester (5.3-5kn)



Verbindung **5.3-5kn** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1k** (299 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4n**·HCl (188 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5kn** als farblosen Feststoff (267 mg, 720 μmol, 72%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.52 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.19–7.34 (m, 9 H), 4.89–4.97 (m, 2 H), 4.30 (ddd, J = 10.9, 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 17.3, 5.9 Hz, 1 H), 3.86 (dd, J = 17.3, 5.9 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.03 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1 H), 2.75 (dd, J = 13.8, 11.2 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.2, 170.3, 155.9, 138.2, 137.0, 129.2, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.3, 65.2, 56.0, 51.7, 40.6, 37.4 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (w), 3029 (w), 2970 (w), 2949 (w), 1740 (vs), 1691 (m), 1645 (s), 1539 (s), 1435 (w), 1373 (m), 1351 (m), 1311 (m), 1262 (s), 1218 (vs), 1142 (w), 1048 (m), 1007 (w), 909 (w), 847 (w), 741 (m), 700 (s), 677 (s) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF): berechnet 370.1529; gefunden 262.0957 [M^+ - C₇H₈O]. **CHN**: berechnet: C, 64.85%; H, 5.99%; N, 7.56%; gefunden: C, 64.55%; H, 6.06%; N, 7.50%. **Schmp.**: 116.6 °C. [CAS: 2778-34-9]

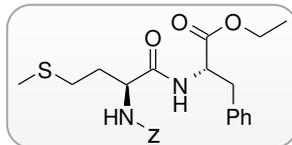
6.7.4.31 Synthese von *N*-Carboxybenzoyl-*L*-prolyl-*L*-phenylalaninethylester (5.3-5ajl)



Verbindung **5.3-5ajl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1aj** (252 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4l**-HCl (347 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5ajl** als farbloses Öl (345 mg, 810 μ mol, 81%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.28–8.42 (m, 1 H), 7.10–7.41 (m, 10 H), 5.06 (dd, J = 31.7, 12.6 Hz, 1 H), 4.94 (dd, J = 70.1, 13.5 Hz, 2 H), 4.38–4.54 (m, 1 H), 4.19–4.27 (m, 1 H), 3.94–4.05 (m, 2 H), 3.36–3.49 (m, 2 H), 3.26–3.32 (m, 32 H), 2.84–3.07 (m, 2 H), 1.98–2.14 (m, 1 H), 1.65–1.79 (m, 2 H), 1.07–1.07 (m, 1 H), 1.05–1.12 (m, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.2, 171.4, 154.0, 137.2, 137.0, 129.2, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.5, 127.0, 127.0, 126.8, 126.5, 126.4, 65.9, 65.7, 60.5, 60.4, 59.6, 59.2, 53.6, 53.3, 47.0, 46.4, 36.5, 31.0, 29.8, 26.3, 23.6, 22.8, 13.9 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2978 (w), 1738 (m), 1675 (s), 1526 (w), 1498 (w), 1412 (s), 1353 (s), 1182 (s), 1115 (s), 1028 (m), 984 (w), 918 (w), 861 (w), 741 (m), 697 cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₄H₂₈N₂O₅, 424.1998; gefunden 424.1991. **CHN**: berechnet: C, 67.91%; H, 6.65%; N, 6.60%; gefunden: C, 67.56%; H, 6.84%; N, 6.50%. [CAS: 18532-06-4]

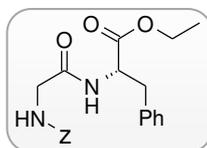
6.7.4.32 Synthese von *N*-(*N*-Carbobenzoxy-*L*-methionyl)-*L*-phenylalaninethylester (5.3-5akl)



Verbindung **5.3-5akl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1ak** (289 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4l**·HCl (347 mg, 1.50 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5akl** als farblosen Feststoff (453 mg, 980 μmol, 98%).

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

6.7.4.33 Synthese von *N*-(*N*-Carbobenzoxy-*L*-glyciny)-*L*-phenylalaninethylester (5.3-5all)



Verbindung **5.3-5all** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von **5.3-1al** (211 mg, 1.00 mmol) und **5.3-4l**·HCl (347 mg, 1.5 mmol) dargestellt. Die Aufreinigung *via* Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat Gradient) ergab **5.3-5all** als braunes viskoses Öl (301 mg, 820 μmol, 82%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.16–7.39 (m, 10 H), 5.02 (s, 2 H), 4.41–4.51 (m, 1 H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 9 H), 3.52–3.69 (m, 2 H), 2.84–3.03 (m, 2 H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.4, 169.2, 156.4, 137.0, 137.0, 129.1, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 126.6, 65.4, 60.5, 53.6, 43.1, 36.9, 13.9 ppm. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3291 (w), 3063 (w), 1734 (m), 1693 (m), 1662 (s), 1532 (m), 1455 (m), 1375 (w), 1212 (s), 1157 (m), 1042 (m), 909 (w), 740 (s), 697 (vs), 650(m) cm⁻¹. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₁H₂₄N₂O₅: 384.1685; gefunden 384.1714. **Schmp.**: 87.0 °C. [CAS: 3956-78-3]

7 Literaturverzeichnis

- [1] F. Ekaradt, *Das Prinzip Nachhaltigkeit: Generationengerechtigkeit und globale Gerechtigkeit*, C.H. Beck, München **2005**.
- [2] a) I. Pufé, *Nachhaltigkeit*, UVK-Verl.-Ges., Konstanz, **2012**, S. 109.
- [3] a) Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages: *Nachhaltigkeit, Der aktuelle Begriff*; **2004** (http://webarchiv.bundestag.de/archive/2008/0506/wissen/analysen/2004/2004_04_06.pdf, abgerufen am 08.09.2015); b) Aachener Stiftung Kathy Beys, *Lexikon der Nachhaltigkeit* (https://www.nachhaltigkeit.info/artikel/definitionen_1382.htm, abgerufen am 08.09.2015).
- [4] IFOK (Institut für Organisationskommunikation), *Bausteine für ein zukunftsfähiges Deutschland*, Diskursprojekt im Auftrag des VCI und IG Chemie-Papier-Keramik, Wiesbaden, **1997**.
- [5] a) K. Engel, *Nachr. Chem. Wirt.* **2013**, 5–8.
- [6] U. Müller-Eisen, H. Hulpke, *Sustainability and the Chemical Industry | Ethical Aspects and Approaches*, in: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [7] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry – Theory and Practice*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1998**; b) P. T. Anastas, I. T. Horváth, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2167–2168; c) P. T. Anastas, *Handbook of green chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [8] H. Welzer, K. Wiegandt, *Perspektiven einer nachhaltigen Entwicklung: Wie sieht die Welt im Jahr 2050 aus?*, Fischer-Taschenbuch-Verl., Frankfurt am Main, **2012**.
- [9] N. A. Mittasch, *Kurze Geschichte der Katalyse in Praxis und Theorie*, Springer, Berlin, **2013**.
- [10] a) L. Lloyd, *Handbook of Industrial Catalysts*, Springer, New York, **2011**; b) I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) M. Sinnott, *Comprehensive Biological Catalysis*, Academic Press, San Diego, **1998**; d) G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; e) B. Cornils, W. A. Herrmann, R. Schlögl, C.-H. Wong, *Catalysis from A to Z – A Concise Encyclopedia*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [11] R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 5760–5763.
- [12] F. Kuhlmann, *Ann. Pharm.* **1839**, *29*, 272–291.
- [13] H. Schulz, *Appl. Catal. A* **1999**, *186*, 3–12.
- [14] J. Weitkamp, R. Gläser in Winnacker/Küchler, *Chemische Technik: Prozesse und Produkte*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 3–5.

- [15] a) C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825–1864; b) Nobel Prize Home Page (http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates, abgerufen am 08.09.2015).
- [16] F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, 40, 92–103.
- [17] German Catalysis Society, *Roadmap der deutschen Katalyseforschung; Katalyse, eine Schlüsseltechnologie für nachhaltiges Wirtschaftswachstum*, Dechema, Frankfurt, **2010**, S. 3.
- [18] A. Behr, *Angewandte Homogene Katalyse*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 26.
- [19] J. Heveling, *J. Chem. Educ.* **2012**, 89, 1530–1536.
- [20] M. Röper, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, 40, 126–135.
- [21] L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, Univ. Sci. Books, Sausalito, **1999**, S. 2.
- [22] B. M. Trost, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 11.
- [23] J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 231
- [24] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 11.
- [25] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3854–3871.
- [26] R. A. Sheldon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, 68, 381–388.
- [27] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1437–1451.
- [28] C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825–1864.
- [29] J. G. de Vries, S. D. Jackson, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 2009–2009.
- [30] a) Verband der chemischen Industrie, *Daten und Fakten zum Thema: Rohstoffbasis der chemischen Industrie*, Stand: 01.06.2015 (<https://www.vci.de/vci/downloads-vci/top-thema/daten-fakten-rohstoffbasis-der-chemischen-industrie-de.pdf>, abgerufen am 08.09.2015); b) K. Weissmerl, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [31] a) H. Frank, L. Campanella, F. Dondi, J. Mehlich, E. Leitner, G. Rossi, K. Ndjoko Ioset, G. Bringmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8482–8490; b) C. H. Christensen, J. Rass-Hansen, C. C. Marsden, E. Taarning, K. Egeblad, *ChemSusChem* **2008**, 1, 283–289.
- [32] Bericht des Weltgipfels für nachhaltige Entwicklung Johannesburg (Südafrika), **2002** (<http://www.un.org/esa/sustdev>, abgerufen am 08.09.2015).

- [33] M. Menner, K. Müller, C. Pickardt, P. Eisner, *Chem. Ing. Techn.* **2009**, *81*, 1743–1756.
- [34] P. N. R. Vennestrøm, C. M. Osmundsen, C. H. Christensen, E. Taarning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10502–10509.
- [35] D. Ohlmann, *Neue katalytische Reaktionen zur Funktionalisierung ungesättigter Fettsäuren und ihrer Derivate*, Technische Universität Kaiserslautern, **2011**.
- [36] A. Behr, A. J. Vorholt, L. Johnen, *Nachr. Chem.* **2009**, *57*, 757–761.
- [37] F. D. Gunstone, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2001**, *103*, 307–314.
- [38] D. J. Anneken, S. Both, R. Christoph, G. Fieg, U. Steinberner, A. Westfechtel, *Fatty Acids*, in: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [39] F. D. Gunstone, *Basic oleochemicals, Oleochemical products and new industrial oils, Oleochemical Manufacture and Applications*, Academic, Sheffield, **2001**, S. 1–22.
- [40] a) K. Noweck, W. Grafahrend, *Fatty Alcohols*, in: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) W. Rupilius, S. Ahmad, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2007**, *109*, 433–439.
- [41] a) H. Wagner, R. Luther, T. Mang, *Appl. Catal. A* **2001**, *221*, 429–442; b) M. P. Schneider, *J. Sci. Food Agric.* **2006**, *86*, 1769–1780.
- [42] F. N. Jones, *Alkyd Resins*, in: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [43] F. D. Gunstone, *Lipid Technol.* **2009**, *21*, 164.
- [44] a) B. M. Bell, J. R. Briggs, R. M. Campbell, S. M. Chambers, P. D. Gaarenstroom, J. G. Hippler, B. D. Hook, K. Kearns, J. M. Kenney, W. J. Kruper, *Clean* **2008**, *36*, 657–661; b) R. Beerthuis, G. Rothenberg, N. R. Shiju, *Green Chem.* **2015**, *17*, 1341–1361; c) A. Martin, U. Armbruster, H. Atia, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2012**, *114*, 10–23.
- [45] a) P. Gallezot, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1538–1558; b) U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854–3871.
- [46] a) J. O. Metzger, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, *113*, 1–2; b) C.-Y. Yang, Z. Fang, B. O. Li, Y.-F. Long, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2012**, *16*, 2178–2190.
- [47] A. Velmurugan, M. Loganathan, *World Acad. Sci. Eng. Technol.* **2011**, *5*, 738–743.
- [48] V. S. Balachandran, S. R. Jadhav, P. K. Vemula, G. John, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 427–438.
- [49] I. Risfaheri, T. T. Irawadi, M. A. Nur, I. Sailah, *Indones. J. Agric.* **2008**, *2*, 11–22.

- [50] G. Vasapollo, G. Mele, R. Del Sole, *Molecules* **2011**, *16*, 6871–6882.
- [51] a) Produkte der Cardolite Corporation (<http://www.cardolite.com/?q=products>, abgerufen am 08.09.2015); b) C. K. S. Pillai, V. S. Prasad, J. D. Sudha, S. C. Bera, A. R. R. Menon, *J. Appl. Polym. Sci.* **1990**, *41*, 2487–2501.
- [52] C. Voirin, S. Caillol, N. V. Sadavarte, B. V. Tawade, B. Boutevin, P. P. Wadgaonkar, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 3142–3162.
- [53] V. S. Balachandran, S. R. Jadhav, P. K. Vemula, G. John, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 427–438.
- [54] M. P. Pandey, C. S. Kim, *Chem. Eng. Technol.* **2011**, *34*, 29–41.
- [55] R. G. Berger, *Flavours and Fragrances: Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*, Springer, Heidelberg, **2007**.
- [56] WHO Food Additives Series: 60, *Safety evaluation of certain food additives*, World Health Organisation, Genf, **2009** (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44063/1/9789241660600_eng.pdf, abgerufen am 08.09.2015).
- [57] G. M. Lampman, J. Andrews, W. Bratz, O. Hanssen, K. Kelley, D. Perry, A. Ridgeway, *J. Chem. Ed.* **1977**, *54*, 776–778.
- [58] A. Behr, A. J. Vorholt, K. A. Ostrowski, T. Seidensticker, *Green Chem.* **2014**, *16*, 982–1006.
- [59] a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; b) D. E. Fogg and E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379; c) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker and G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; d) S. E. Denmark and A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137–166.
- [60] a) L. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *105*, 137–170; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; c) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 3842–3848; d) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754–3760.
- [61] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, L. Friedjan, *Domino reactions in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173; d) R. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; e) N. Hall, *Science* **1994**, *266*, 32–34; f) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 7292–7344; g) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- [62] a) R. C. van der Drift, E. Bouwman, E. Drent, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 1–24; b) N. Kuznik, S. Krompiec, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 222–233; c) D. B. Grotjahn, C. R. Larsen, J. L.

- Gustafson, R. Nair, A. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592–9593; d) T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660.
- [63] a) J. J. Snyder, F. P. Tise, R. D. Davis, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3609–3611; b) C. R. Larsen, D. B. Grotjahn, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1015–1018.
- [64] P. Roesle, C. J. Dürr, H. M. Möller, L. Cavallo, L. Caporaso, S. Mecking, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17696–17703.
- [65] a) W. Clegg, M. R. J. Elsegood, G. R. Eastham, R. P. Tooze, X. L. Wang, K. Whiston, *Chem Commun.* **1999**, *31*, 1877–1878; b) R. P. Tooze, G. R. Eastham, K. Whiston, L. Wang, WO 1996019434A1, **1996**; c) G. R. Eastham, R. P. Tooze, B. T. Heaton, J. A. Iggo, R. Whyman, S. Zacchini, *Chem. Commun.* **2000**, 609–610; d) G. R. Eastham, R. P. Tooze, M. Kilner, D. F. Foster, D. J. Cole-Hamilton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1613–1617.
- [66] A. H. Tullo, *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 22–23.
- [67] a) D. Quinzler, S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4306–4308; b) D. J. Cole-Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8564–8566; c) S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1078–1085.
- [68] a) C. Jiménez-Rodríguez, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 878–881; b) C. Jiménez-Rodríguez, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2004**, 1720–1721; c) G. R. Eastham, C. Jiménez-Rodríguez, D. J. Cole-Hamilton, WO2004014834A1, **2004**; d) C. Jimenez-Rodríguez, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, C. J. Rodriguez, C. Jiménez-Rodríguez, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 878–881.
- [69] U. Scheller, T. Zimmer, D. Becher, F. Schauer, W. H. Schunck, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 32528–32534.
- [70] A. Behr, D. Obst, A. Westfechtel, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2005**, *107*, 213–219.
- [71] D. P. Klein, A. Ellern, R. J. Angelici, *Organometallics* **2004**, *23*, 5662–5670.
- [72] Y. Zhu, S. H. A. Jang, Y. H. Tham, O. B. Algin, J. A. Maguire, N. S. Hosmane, *Organometallics* **2012**, *31*, 2589–2596.
- [73] a) L. J. Gooßen, D. M. Ohlmann, M. Dierker, *Green Chem.* **2010**, *12*, 197–200; b) L. J. Gooßen, D. M. Ohlmann, M. Dierker, T. Löhl, EP 10/2241562, **2010**.
- [74] S. Akula, P. P. Kumar, R. B. N. Prasad, S. Kanjilal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3471–3473.
- [75] a) D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, M. Dierker, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9508–9519; b) L. Gooßen, D. Ohlmann, M. Dierker, WO 2012055455, **2012**.

- [76] H.-J. Arpe, *Industrielle organische Chemie: Bedeutende Vor- und Zwischenprodukte*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 94–95.
- [77] a) K. Schmitt, F. Gude, US 3723350, **1973**; b) E. J. Vandenberg, US 058963, **1962**; c) H. P. Rath, H. Mach, M. Röper, J. Stephan, J. Karl, R. Blackborow, WO 016290A2, **2002**.
- [78] K. Maenz, D. Stadermann, *Angew. Makromol. Chem.* **1996**, *242*, 183–197.
- [79] J. A. M. Van Broekhoven, E. Drent, E. Klei, N. Nozaki, US 4880903, **1989**.
- [80] N. Bottke, J. Tropsch, T. Narbeshuber, J. Stephan, M. Roeper, T. Heidemann, U. Steinbrenner, R. Benfer, WO 2005061447, **2005**.
- [81] B. B. Marvey, *Int. J. Mol. Sci.* **2008**, *9*, 1393–1406.
- [82] D. M. Ohlmann, N. Tschauder, J.-P. Stockis, K. Gooßen, M. Dierker, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13716–13729.
- [83] a) P. Mäki-Arvela, I. Kubickova, M. Snåre, K. Eränen, D. Y. Murzin, *Energy Fuels* **2007**, *21*, 30–41; b) E. Santillan-Jimenez, M. Crocker, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2012**, *87*, 1041–1050.
- [84] G. Heublein, H. Hartung, M. Helbig, D. Stadermann, *J. Macromol. Sci. Chem. A* **1982**, *17*, 821–845.
- [85] a) R. W. Johnson, *Fatty acids in industry: processes, properties, derivatives, applications*, Marcel Dekker Inc., New York, **1989**; b) S. Huf, S. Krügener, T. Hirth, S. Rupp, S. Zibek, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, *113*, 548–561; c) J. Schindler, F. Meussdoerffer, H. Giesel-Buehler, *Forum Mikrobiol.* **1990**, *13*, 274–281; d) S. Picataggio, T. Rohrer, K. Deanda, D. Lanning, R. Reynolds, J. Mielenz, L. D. Eirich, *Nat. Biotechnol.* **1992**, *10*, 894–898.
- [86] L. Porri, P. Diversi, A. Lucherini, R. Rossi, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 3121–3125.
- [87] M. B. France, J. Feldman, R. H. Grubbs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1307–1308.
- [88] C. S. Consorti, G. L. P. Aydos, J. Dupont, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9058–9060.
- [89] V. Durà-Vilà, D. M. P. Mingos, R. Vilar, A. J. P. White and D. J. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 198–205.
- [90] P. Mamone, M. F. Grünberg, A. Fromm, B. A. Khan, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3716–3719.
- [91] a) V. Durà-Vilà, D. M. P. Mingos, R. Vilar, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 198–205; b) V. Durà-Vilà, D. M. P. Mingos, R. Vilar, A. J. P. White, D. J.

Williams, *Chem. Commun.* **2000**, 1525–1526; c) F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5842–5843.

[92] a) T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2009**, *53*, 183–188; C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676–707; b) F. Proutiere, M. Aufiero, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 606–612.

[93] a) T. W. Gibson, P. Strassburger, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 791–793; b) N. Catozzi, M. G. Edwards, S. A. Raw, P. Wasnaire, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8343–8354; c) V. Bohrsch, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2006**, 1968–1970; d) E. Larionov, H. Li, C. Mazet, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9816–9826; e) M. Hassam, A. Taher, G. E. Arnott, I. R. Green, W. A. L. van Otterlo, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5462–5569.

[94] J. C. Mol, *Industrial Applications of Olefin Metathesis*, in: *Novel Metathesis Chemistry: Well-Defined Initiator Systems for Specialty Chemical Synthesis, Tailored Polymers, and Advanced Material Applications*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, **2003**.

[95] J. C. Mol, *Green Chem.* **2002**, *4*, 5–13.

[96] a) C. Elschenbroich, *Organometallics*, Teubner, Wiesbaden, **2005**; b) J. L. Hérrison, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161–176.

[97] a) J. C. Mol, *Top. Catal.* **2004**, *27*, 97–104; b) B. B. Marvey, *Int. J. Mol. Sci.* **2008**, *9*, 1393–1406; c) A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411–2502; d) Dixneuf, *Green Metathesis Chemistry*, Springer, Heidelberg, **2010**, S. 185–206.

[98] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041; b) J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343–2351.

[99] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250.

[100] V. M. Marx, A. H. Sullivan, M. Melaimi, S. C. Virgil, B. K. Keitz, D. S. Weinberger, G. Bertrand, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1919–1923.

[101] G. E. Dobereiner, G. Erdogan, C. R. Larsen, D. B. Grotjahn, R. R. Schrock, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3069–3076.

[102] Richtlinie 2003/30/EG der Europäischen Parlaments und des Rates: European Union, *Off. J. L.* **2003**, *123*, 42–46.

[103] Richtlinie 2009/28/EG der Europäischen Parlaments und des Rates: European Union, *Off. J.* **2009**, *140*, 16–62.

- [104] a) G. Knothe, C. A. Sharp, T. W. Ryan, *Energy Fuels* **2006**, *20*, 403–408; b) M. Lapuerta, O. Armas, J. Rodriguezfernandez, *Prog. Energy Combust. Sci.* **2008**, *34*, 198–223.
- [105] a) G. Wenzel, P. Schulze Lammers, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 4748–4752; b) V. G. Semenov, *Chem. Technol. Fuels Oils* **2003**, *39*, 192–196; c) B. L. Smith, L. S. Ott, T. J. Bruno, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 7682–7689; d) C. Bachler, S. Schober, M. Mittelbach, *Energy Fuels* **2009**, *24*, 2086–2090.
- [106] a) M. Shahabuddin, A. M. Liaquat, H. H. Masjuki, M. A. Kalam, M. Mofijur, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2013**, *21*, 623–632; b) P. Chen, U. Ibrahim, J. Wang, *Fuel* **2014**, *130*, 286–295.
- [107] R. Kotrba, *Understanding the Post-Injection Problem*, in: *Biodiesel Magazine*, **2008** (<http://www.biodieselmagazine.com/articles/2290/understanding-the-post-injection-problem>, abgerufen am 08.09.2015).
- [108] a) M. Alibert, T. Bartels, J. Couet, A. Dardin, D. H. Deneen, B. Hess, M. Müller, C. D. G. Neveu, G. Renner, T. Stöhr, EP 2633011, **2013**; b) D. Buono, A. Senatore, M. V. Prati, *Appl. Therm. Eng.* **2012**, *49*, 147–153; c) M. Mofijur, H. H. Masjuki, M. A. Kalam, A. E. Atabani, M. Shahabuddin, S. M. Palash, M. A. Hazrat, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2013**, *28*, 441–455; d) M. A. Fazal, A. S. M. A. Haseeb, H. H. Masjuki, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2011**, *15*, 1314–1324; e) Volkswagen AG, *Biodiesel Statement* (<http://www.volkswagen.co.uk/assets/common/pdf/general/biodiesel.pdf>, **2010**, abgerufen am 08.09.2015).
- [109] Simualtionssoftware Dragon Simdist (<http://www.envantage.com/analytical-software/envantage-analytical-software/dragon-software/dragon-simdist>, abgerufen am 08.09.2015).
- [110] a) C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3020–3022; b) T. Karlen, A. Ludi, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1604–1606.
- [111] A. Demirbas, M. Fatih Demirbas, *Energy Convers. Manage.* **2011**, *52*, 163–170.
- [112] S. E. Denmark, C. R. Butler, *Chem. Commun.* **2009**, 20–33.
- [113] Chemikalien-Katalog Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog>, abgerufen am 08.09.2015).
- [114] a) M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**, S. 615, 996; b) G. E. Keck; E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079–4094.
- [115] a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095–4129; b) P. M. Tadross, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550–3577; c) H. Pellissie, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442–524.
- [116] Autorenkollektiv, *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 288 ff.

- [117] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart **2004**, S. 105.
- [118] W. J. Scott, J. K. Stille. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040.
- [119] a) S. Lakkakula, O. D. Mitkin, R. A. Valiulin, A. G. Kutateladze, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1077–1079; b) G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, *19*, 4079–4094.
- [120] B. C. Ranu, K. Chattopadhyay, L. Adak, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4595–4598.
- [121] D. Kampen, B. List, *Synlett* **2006**, 2589–2592.
- [122] S. Li, J.-X. Wang, X. Wen, X. Ma, *Tetrahedron* **2011**, *5*, 849–855.
- [123] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236–3253.
- [124] J. Spekrijse, J. Le Nôtre, J. van Haveren, E. L. Scott, J. P. M. Sanders, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2747–2751.
- [125] A. Detig, *Charakterisierung von Katalysatorsystemen in der Ziegler-Natta-Polymerisation und der Cross-Metathese-Reaktion*, Herbert Utz Verlag, München, **1998**, S. 118.
- [126] a) N. Kawabata, Y. Taketani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2986–2989; b) K. E. Uhrich, E. Reichmanis, S. A. Heffner, J. M. Kometani, *Macromol.* **1994**, *27*, 4936–4940; c) R. Schwalm, D. Funhoff, H. Binder, H. Smuda, EP 93120857, **1993**.
- [127] a) K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3319–3325; b) J. Velder, S. Ritter, J. Lex, H. G. Schmalz, *Synthesis* **2006**, 273–278; c) C. Courbiere, S. Kravtchenko, F. Pruche, EP 1029530A1, **2002**; d) K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3319–3325.
- [128] S. Chang, Y. Na, H. J. Shin, E. Choi, L. S. Jeong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7445–7448.
- [129] G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 40799–4094.
- [130] a) J. Hitce, M. Crutizat, C. Bourdon, A. Vivès, X. Marat, M. Dalko-Csiba, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3756–3761; b) F. L. P. Gabriel, E. J. Routledge, A. Heidlberger, D. Rentsch, K. Guenther, W. Giger, J. P. Sumpter, H.-P. E. Kohler, *Env. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 6399–6408; c) E. J. Routledge, J. P. Sumpter, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 3280–3288.
- [131] a) M. L. A. Owaga, *Int. J. Trop. Insect Sci.* **1985**, *6*, 561–566; b) M. L. A. Owaga, A. Hassanali, P. G. McDowell, *Int. J. Trop. Insect Sci.* **1988**, *9*, 95–100; c) M. Okech, A. Hassanali, *Int. J. Trop. Insect Sci.* **1990**, *11*, 363–368; d) J. A. Mmongoyo, Q. A. Mgani, S. J. M. Mdachi, P. J. Pogorzelec, D. J. Cole-Hamilton, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2012**, *114*, 1183–1192.

- [132] J. J. Hitce, M. Crutizat, C. Bourdon, A. Vivès, X. Marat, M. Dalko-Csiba, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3756–3761.
- [133] a) L. N. Vandenberg, M. V. Maffini, P. R. Wadia, C. Sonnenschein, B. S. Rubin, A. M. Soto, *Endocrinology* **2007**, *148*, 116–127; b) N. Benachour, A. Aris, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2009**, *241*, 322–328.
- [134] RxList, The Internet Drug Index, Marinol (<http://www.rxlist.com/marinol-drug.html>, abgerufen am 08.09.2015)
- [135] Y. Fu, S. Hong, D. Li, S. Liu, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 5347–5352.
- [136] F. Miao, R. Yang, D. Chen, Y. Wang, B.-F. Qin, X.-J. Yang, L. Zhou, *Molecules* **2012**, *17*, 14091–14098.
- [137] a) B. Xiao, J. Yin, M. Park, J. Liu, J. Lin Li, E. La Kim, J. Hong, H. Young Chung, J. H. Jung, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4954–4961; b) A. Motamedi, E. Sattari, P. Mirzaei, M. Armaghan, A. Bazgir, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2366–2368.
- [138] J. E. Mgaya, E. B. Mubofu, Q. A. Mgani, D. B. Cordes, A. M. Slawin, D. J. Cole-Hamilton, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2015**, *117*, 190–199.
- [139] S. Mogk, A. Meiwes, C. M. Boßelmann, H. Wolburg, M. Duszenko, *Trends Parasitol.* **2014**, *30*, 470–477.
- [140] M. Schlitzer, *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 552.
- [141] WHO Fact sheet N 259, World Health Organisation, Genf, **2015** (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en>, abgerufen am 08.09.2015).
- [142] a) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, *Nature* **1973**, *244*, 456–457; b) B. Bauer, S. Amsler-Delafosse, P. H. Clausen, I. Kabore, J. Petrich-Bauer, *Trop. Med. Parasitol.* **1995**, *46*, 183–189; c) J. B. Rayaisse, J. Esterhuizen, I. Tirados, D. Kaba, E. Salou, A. Diarrassouba, G. A. Vale, M. J. Lehane, S. J. Torr, P. Solano, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, 1332.
- [143] G. A. Vale, *Bull. Entomol. Res.* **1980**, *70*, 563–570.
- [144] E. Bursell, A. J. E. Gough, P. S. Beevor, A. Cork, D. R. Hall, G. A. Vale, *Bull. Entomol. Res.* **1988**, *78*, 281–291.
- [145] M. Okech, A. Hassanali, *Int. J. Trop. Insect Sci.* **1990**, *11*, 363–368.
- [146] C. Quigg, *Sleeping sickness fly trap in a nutshell*, in: *chemistryworld*, **2014** (<http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/11/cashew-african-sleeping-sickness-tsetse-fly>, abgerufen am 08.09.2014).

- [147] A. Abudo, *Cashew nut by-product may help cut sleeping sickness*, in: *scidev.net*, **2014** (<http://www.scidev.net/global/disease/news/cashew-nut-sleeping-sickness.html>, abgerufen am 08.09.2014).
- [148] A. Gardner, *Studies Report: More Harmful Effects From BPA*, in: *U.S. News and Worldreport, Helath*, **2009** (<http://health.usnews.com/health-news/family-health/heart/articles/2009/06/10/studies-report-more-harmful-effects-from-bpa>, abgerufen am 08.09.2015).
- [149] C. V. Uglea, I. I. Negulescu, *Synthesis and characterization of oligomers*, Boca Raton, Fla: CRC Press, **1991**.
- [150] M. Ueda, *Polym. Eng. Sci.* **2004**, *44*, 1877–1884.
- [151] a) A. M. Nelson, T. E. Long, *Polym. Int.* **2012**, *61*, 1485–1491; b) G. Käumpf, D. Freitag, W. Witt, *Angew. Makromol. Chem.* **1990**, *183*, 243–272; c) G. J. Pratt, M. J. A. Smith, *Dielectric Spectroscopy of Bisphenol-A Polycarbonate and Some of Its Blends*, in: *Struct. Prop. Glas. Polym.*, American Chemical Society, Washington DC, **1999**, S. 144–157; c) E. V. Antonakou, D. S. Achilias, *Waste Biomass Valor.* **2012**, *4*, 9–21.
- [152] a) C. A. Staples, P. B. Dome, G. M. Klecka, S. T. Oblock, L. R. Harris, *Chemosphere* **1998**, *36*, 2149–2173; b) C. Kubwabo, I. Kosarac, B. Stewart, B. R. Gauthier, K. Lalonde, P. J. Lalonde, *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **2009**, *26*, 928–937; c) J. Michałowicz, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2014**, *37*, 738–758; d) T. Yoshida, M. Horie, Y. Hoshino, H. Nakazawa, *Food Addit. Contam.* **2001**, *18*, 69–75; e) J. L. Carwile, H. T. Luu, L. S. Bassett, D. A. Driscoll, C. Yuan, J. Y. Chang, X. Ye, A. M. Calafat, K. B. Michels, *Environ. Health Perspect.* **2009**, *117*, 1368–1372.
- [153] a) T. Mendum, E. Stoler, H. VanBenschoten, J. C. Warner, *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 81–86; b) S. Biedermann, P. Tschudin, K. Grob, *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *398*, 571–576.
- [154] a) E. C. Dodds, W. Lawson, *Nature* **1936**, *137*, 996–996; b) E. C. Dodds, W. Lawson, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1938**, *125*, 222–232.
- [155] a) L.-C. Xu, H. Sun, J.-F. Chen, Q. Bian, J. Qian, L. Song, X.-R. Wang, *Toxicology* **2005**, *216*, 197–203; b) S. Takayanagi, T. Tokunaga, X. Liu, H. Okada, A. Matsushima, Y. Shimohigashi, *Toxicol. Lett.* **2006**, *167*, 95–105; c) J. Julis, S. A. Bartlett, S. Baader, N. Beresford, E. J. Routledge, C. S. J. Cazin, D. J. Cole-Hamilton, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2846–2856; d) G. G. Kuiper, J. G. Lemmen, B. Carlsson, J. C. Corton, S. H. Safe, P. T. van der Saag, B. van der Burg, J. A. Gustafsson, *Endocrinology* **1998**, *139*, 4252–4263; e) S. Kitamura, T. Suzuki, S. Sanoh, R. Kohta, N. Jinno, K. Sugihara, S. Yoshihara, N. Fujimoto, H. Watanabe, S. Ohta, *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* **2005**,

84, 249–259; f) T. Ogawa, K. Ohta, T. Iijima, T. Suzuki, S. Ohta, Y. Endo, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1109–1117.

[156] a) S. S. Andra, K. C. Makris, J. P. Shine, C. Lu, *Environ. Int.* **2012**, *38*, 45–53; b) B. L. L. Tan, A. M. Mustafa, *Asia. Pac. J. Public Health* **2003**, *15*, 118–123; c) K. L. Howdeshell, P. H. Peterman, B. M. Judy, J. A. Taylor, C. E. Orazio, R. L. Ruhlen, F. S. Vom Saal, W. V. Welshons, *Environ. Health Perspect.* **2003**, *111*, 1180–1187; d) J. A. Brotons, M. F. Olea-Serrano, M. Villalobos, V. Pedraza, N. Olea, *Environ. Health Perspect.* **1995**, *103*, 608–612; e) Y. Takao, H. C. Lee, S. Kohra, K. Arizono, *J. Health Sci.* **2002**, *48*, 331–334; f) S. Johnson, P. Saxena, R. Sahu, *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B Biol. Sci.* **2013**, *85*, 131–135; g) J. Muncke, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *127*, 118–127; h) C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792; i) J. Muncke, *Sci. Total Environ.* **2009**, *407*, 4549–4559; j) Z. Brenn-Struckhofova, M. Cichna-Markl, *Food Addit. Contam.* **2006**, *23*, 1227–1235.

[157] a) D. Melzer, N. J. Osborne, W. E. Henley, R. Cipelli, A. Young, C. Money, P. McCormack, R. Luben, K.-T. Khaw, N. J. Wareham, *Circulation* **2012**, *125*, 1482–1490; b) J. Michałowicz, K. Mokra, A. Bąk, *Toxicol. In Vitro* **2015**, *29*, 1464–1472; c) S. Bae, J. H. Kim, Y.-H. Lim, H. Y. Park, Y.-C. Hong, *Hypertension* **2012**, *60*, 786–793.

[158] a) M. Chen, R. Tang, G. Fu, B. Xu, P. Zhu, S. Qiao, X. Chen, B. Xu, Y. Qin, C. Lu, *J. Hazard. Mater.* **2013**, *250–251*, 115–121; b) S. Ehrlich, P. L. Williams, S. A. Missmer, J. A. Flaws, K. F. Berry, A. M. Calafat, X. Ye, J. C. Petrozza, D. Wright, R. Hauser, *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120*, 978–983; c) E. Mok-Lin, S. Ehrlich, P. L. Williams, J. Petrozza, D. L. Wright, A. M. Calafat, X. Ye, R. Hauser, *Int. J. Androl.* **2010**, *33*, 385–393.

[159] a) C. Philippat, M. Mortamais, C. Chevrier, C. Petit, A. M. Calafat, X. Ye, M. J. Silva, C. Brambilla, I. Pin, M.-A. Charles, *Environ. Health Perspect.* **2011**, *120*, 464–470; b) M. Miao, W. Yuan, G. Zhu, X. He, D.-K. Li, *Reprod. Toxicol.* **2011**, *32*, 64–68.

[160] a) A. L. Bluhm, P. Cebe, H. L. Schreuder-Gibson, J. T. Stapler, W. Yeomans, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A: Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1994**, *239*, 123–140; b) V. Percec, T. D. Shaffer, H. Nava, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1984**, *22*, 637–647; c) A. Roviello, S. Santagata, A. Sirigu, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1983**, *4*, 281–284; d) J. C. Morris, W. J. J. Jr, US 4824931A, **1998**.

[161] a) G. W. Calundann, H. A. A. Rasoul, H. K. H. Jr, US 4654412A, **1987**; b) S. E. Bales, R. E. H. Jr, R. Singh, US 5614599A, **1997**; c) A. Ravikrishnan, P. Sudhakara, P. Kannan, *Polym. Degrad. Stab.* **2008**, *93*, 1564–1570; d) K.-B. Heo, H.-J. Lee, H.-J. Kim, B.-S. Kim, S.-Y. Lee, E. Cho, I.-H. Oh, S.-A. Hong, T.-H. Lim, *J. Power Source* **2007**, *172*, 215–219; e) G. G. Barclay, C. K. Ober, K. I. Papatomas, D. W. Wang, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1992**, *30*, 1831–1834.

- [162] a) R. E. Buckles, K. Bremer, *Org. Synth.* **1953**, 33, 70; b) H. Stobbe, O. Zeitschel, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 1963–1968.
- [163] a) H. Adkins, W. Zartman, *Org. Synth.* **1937**, 17, 89; b) F. R. S. Clark, R. O. C. Norman, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1230–1231; c) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61–63; d) T. Bosanac, J. Yang, C. S. Wilcox, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1875–1879.
- [164] a) Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1041–1044; b) J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4708–4709.
- [165] a) B. A. Patel, C. B. Ziegler, N. A. Cortese, J. E. Plevyak, T. C. Zebovitz, M. Terpko, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3903–3907; b) K. D. Belfield, C. Chinna, K. J. Schafer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6131–6134.
- [166] a) K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2323–2336; b) K. B. Becker, *Synthesis* **1983**, 341–368.
- [167] B. G. Harvey, A. J. Guenther, H. A. Meylemans, S. R. L. Haines, K. R. Lamison, T. J. Groshens, L. R. Cambrea, M. C. Davis, W. W. Lai, *Green Chem.* **2015**, 17, 1249–1258.
- [168] a) F. L. P. Gabriel, E. J. Routledge, A. Heidlberger, D. Rentsch, K. Guenther, W. Giger, J. P. Sumpter and H.-P. E. Kohler, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, 42, 6399–6408; b) E. J. Routledge and J. P. Sumpter, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 3280–3288.
- [169] a) R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 1964, 3, 170–173; b) J. C. Mol, *J. Mol. Catal.* 2004, 213, 39–45.
- [170] Y. Kikuchi, M. Hirao, K. Narita, E. Sugiyama, S. Oliveira, S. Chapman, M. M. Arakaki, C. M. Cappra, *J. Chem. Eng. Jap.* **2013**, 46, 319–325.
- [171] A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman, *The Amide Linkage: Structural Significance*, in: *Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-Interscience, New York, Chichester, **2000**.
- [172] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55–68.
- [173] A. Graul, J. Castaner, *Drugs Future* **1997**, 22, 956–968.
- [174] Elviva, *Fentanyl Wirkung* (<http://www.ellviva.de/Gesundheit/Fentanyl-AWD-Matrix-12-Mikrogramm-h.html>, abgerufen am 08.09.2015).
- [175] Onmeda, *Lidocain Wirkung* (<http://medikamente.onmeda.de/Wirkstoffe/Lidocain/wirkung-medikament-10.html>, abgerufen am 08.09.2015).

- [176] a) H. G. El-Sayeh, *Br. J. Psychiatry* **2006**, *189*, 102–108; b) Liste der umsatzstärksten Medikamente (https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_largest_selling_pharmaceutical_products, abgerufen am 08.09.2015)
- [177] R. Carraway, S. E. Leeman, *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6854–6861.
- [178] H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*. Verlag Chemie, Weinheim **1982**, S. 204–222.
- [179] G. S. Brady, H. R. Clauser, J. A. Vaccari, *Materials Handbook*, McGraw-Hill, New York, **2002**, S. 66.
- [180] J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
- [181] a) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 1081; b) E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie II*, Georg Thieme, Stuttgart, New York, **1982**, S. 194.
- [182] a) B. S. Jursic, Z. Zdravkodki, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761–2770; b) L. J. Gooßen, D. M. Ohlmann, P. P. Lange, *Synthesis* **2009**, 160–164.
- [183] F. A. Carry, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1995**, S. 891.
- [184] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**, S. 419.
- [185] F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *Usp. Khim.* **1969**, 1072–1088.
- [186] E. M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631.
- [187] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
- [188] C. Burnell-Curty, E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5193–5196.
- [189] J. D. Wilson, H. Weingarten, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 983–986.
- [190] J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989–993.
- [191] M. Thorsen, T. P. Andersen, U. Pedersen, B. Yde, S. Lawesson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5633–5636.
- [192] Z. M. Jászay, I. Petneházy, L. Töke, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2761–2768.
- [193] U. Schmidt, M. Diestsche, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 143–144.
- [194] M. Ueda, H. Oikawa, N. Kawaharasaki, Y. Imai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2485–2489.

- [195] K. Takeda, I. Sawada, A. Suzuki, H. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4451–4454.
- [196] E. Valeur, M. Brandley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 338–351.
- [197] C. Guanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- [198] W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064–13065.
- [199] W.-K. Chan, C.-M. Ho, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796–14797.
- [200] M. Rotem, Y. Shvo, *Organometallics* **1983**, *2*, 1689–1691.
- [201] 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; c) H. Doucet, J. Höfer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 850–851; d) H. Doucet, B. Martin-Vanca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247–7255.
- [202] H. Doucet, B. Martin-Vanca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247–7255.
- [203] S. Y. Attia, J. P. Berry, K. M. Koshy, Y. K. Leung, E. P. Lyznicki Jr., V. J. Nowlan, K. Oyama, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3401–3408.
- [204] L. J. Goossen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem Commun.* **2003**, 706–707.
- [205] L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 1115–1118.
- [206] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Organometallics* **2011**, *30*, 852–862.
- [207] Y. Wang, Z. Wang, Y. Li, G. Wu, Z. Cao, L. Zhang, *Nature Commun.* **2014**, *5*, 3470.
- [208] a) J. B. Jones, J. M. Young, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1176–1182; b) C. Ruppin, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5365–5368.
- [209] H. Schröder, G. A. Strohmeier, M. Leypold, T. Nuijens, P. J. L. M. Quaedflieg, R. Breinbauer, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1799–1807.
- [210] H. Nagashima, T. Ohshima, K. Itoh, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 789–792.
- [211] B. Erb, *Katalytische Aktivierung von Carbonsäuren: Ein Atomökonomischer Zugang zu Carbonsäureamiden über Enolester*, Technische Universität Kaiserslautern, **2012**.
- [212] a) S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209–217; b) S. Kobayashi, *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, Springer, Heidelberg, **1999**, S. 63.
- [213] X. Yang, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1499–1502.
- [214] C. Bruneau, M. Neveux, Z. Kabouche, C. Ruppin, P. H. Dixneuf, *Synlett* **1991**, 755–763.
- [215] R. Pelagalli, I. Chiarotto, M. Feroci, S. Vecchio, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2251–2255.

- [216] a) H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie: Bedeutende Vor- und Zwischenprodukte*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 9; b) H. Schobert, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1743–1760.
- [217] K. Buckl, A. Meiswinkel, in: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [218] a) S. Raucher, B. L. Bray, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2332–2333; b) Chemikalien-Katalog Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/271365?lang=de®ion=DE>, abgerufen am 08.09.2015).
- [219] a) Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *1* 2999–3005; b) Y. Kita, S. Akai, N. Ajimura, M. Yoshigi, T. Tsugoshi, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4150–4158.
- [220] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
- [221] G. M. Gangwar, T. Pauletti, J. Siahaan, V. J. Stella, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1356–1362.
- [222] L. Kisfaludy, I. Schön, T. Szirtes, O. Nyéki, M. Lów, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *19*, 1785–1786.
- [223] T. Krause, *Knüpfung von Amidbindungen über katalytische Aktivierung von Carbonsäuren: Ein atomökonomischer Zugang zu Carbonsäureamiden über Enolester*, Technische Universität Kaiserslautern, **2013**.
- [224] D. L. Reger, K. A. Belmore, E. Mintz, P. J. McElligott, *Organometallics* **1984**, *3*, 134–140.
- [225] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratorial Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **1997**.
- [226] F. Rudolphi, L. J. Gooßen, *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *52*, 293–301.
- [227] E. Nomura, A. Hosoda, H. Mori, H. Taniguchi, *Green Chem.* **2005**, *7*, 863–866.
- [228] B. Sun, J. Hoshino, K. Jermihov, L. Marler, J. M. Pezzuto, A. D. Mesecar, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5352–5366.
- [229] M. Davi, H. Lebel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 41–44.
- [230] F. Nagashima, Y. Murakami, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1101–1104.
- [231] T. Yamamoto, T. J. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3603–3605.
- [232] C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1102–1110.
- [233] F. L. Cozens, S. F. Lancelot, N. P. Schepp, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10022–10028.

- [234] N. M. Lakin, G. Pietraperzia, M. Becucci, E. Castellucci, M. Coreno, A. Giardini-Guidoni, A. Van der Avoird, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 1836.
- [235] F. Gao, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10961–10963.
- [236] S. K. Ghosh, R. Singh, G. C. Singh, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4141–4147.
- [237] Q. Zhao, D. P. Curran, M. Malacria, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9911–9914.
- [238] P. D. O'Connor, U. B. Kim, M. A. Brimble, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4405–4411.
- [239] M. Mayer, W. M. Czaplik, A. Jacobi von Wangelin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2147–2152.
- [240] P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1043–1045.
- [241] M. J. Gresser, S. M. Wales, P. A. Keller, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6965–6976.
- [242] S. Lakkakula, O. D. Mitkin, R. A. Valiulin, A. G. Kutateladze, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1077–1079.
- [243] C. Schnabel, K. Sterz, H. Müller, J. Rehbein, M. Wiese, M. Hiersemann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 512–522.
- [244] R. Paramashivappa, P. P. Kumar, P. J. Vithayathil, A. S. Rao, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 2548–2551.
- [245] R. Paramashivappa, P. P. Kumar, P. V. S. Rao, A. S. Rao, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 7709–7713.
- [246] J. A. Mmongoyo, Q. A. Mgani, S. J. M. Mdachi, P. J. Pogorzelec, D. J. Cole-Hamilton, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2012**, *114*, 1183–1192.
- [247] H. O. House, W. A. Kleschick, E. J. Zaiko, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3653–3661.
- [248] I. Ujvary, G. Mikite, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 585–587.
- [249] R. Shen, T. Chen, Y. Zhao, R. Qiu, Y. Zhou, S. Yin, X. Wang, M. Goto, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037–17044.
- [250] G. Pathak, L. Rokhum, *ACS Comb. Sci.* **2015**, DOI: 10.1021/acscombsci.5b00086.
- [251] E. Nomura, A. Hosoda, H. Mori, H. Taniguchi, *Green Chem.* **2005**, *7*, 863–866.
- [252] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5370–5373.
- [253] Y. Kawagoe, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3971–3977.
- [254] Y.-J. Bian, C.-Y. Chen, Z.-Z. Huang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1129–1133.
- [255] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5370–5373.

- [256] P. Zhichkin, E. Kesicki, J. Treiberg, L. Bourdon, M. Ronsheim, H. C. Ooi, S. White, A. Judkins, D. Fairfax, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1415–1418.
- [257] D. C. Lenstra, D. T. Nguyen, J. Mecinović, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5547–5553.
- [258] J. D. Conley, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 567–574.
- [259] H. K. Harvill, R. M. Herbst, E. C. Schreiner, C.W. Roberts, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 662–670.
- [260] J. K. Cermak, K. Kolar, V. Cirkva, *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 126–130.
- [261] N. Kokare, R. Nagawade, V. Rane, D. Shinde, *Synthesis* **2007**, 766–772.
- [262] M. Arefi, D. Saberi, M. Karimi, A. Heydari, *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 341–347.
- [263] B. Roberts, D. Liptrot, L. Alcaraz, T. Luker, M. J. Stocks, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4280–4283.
- [264] F. Rombouts, D. Franken, C. Martínez-Lamenca, M. Braeken, C. Zavattaro, J. Chen, A. A. Trabanco, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4815–4818.
- [265] Y. Kawagoe, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3971–3977.
- [266] Y. Oda, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 950–953.
- [267] R. M. Lanigan, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512–4523.
- [268] G. A. Molander, M.-A. Hiebel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4876–4879.
- [269] B. Štefane, S. Polanc, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2339–2343.
- [270] H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018–2021.
- [271] P. Starkov, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1320–1323.
- [272] L. Zhou, W. Lu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 508–511.
- [273] A. R. Katritzky, A. M. Monro, *J. Chem. Soc.* **1958**, 150–153.
- [274] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5370–5373.
- [275] N. Gernigon, R. M. Al-Zoubi, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386–8400.
- [276] Y.-H. Kuo, M.-J. Su, US 2009/143397A1, **2009**.
- [277] H. Wu, C. J. Kelley, A. Pino-Figueroa, H. D. Vu, T. J. Maher, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5188–5197.
- [278] H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018–2021.

- [279] Y. Saito, H. Ouchi, H. Takahata, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11129–11135.
- [280] M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223–5230.
- [281] K. C. Nadimpally, K. Thalluri, N. B. Palakurthy, A. Saha, B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2579–2582.
- [282] G. Blay, I. Fernández, A. Marco-Aleixandre, J. Pedro, *Synthesis* **2007**, 3754–3757.
- [283] R. P. C. Cousins, A. D. M. Curtis, W. C. Ding, R. J. Stoodley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8689–8692.
- [284] W. Chen, Y. Liu, Z. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1665–1668.
- [285] S. O. de Silva, J. N. Reed, R. J. Billedeau, X. Wang, D. J. Norris, V. Snieckus, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4863–4878.
- [286] Y. Tamaru, Y. Yamada, Z. Yoshida, *Synthesis* **1983**, 474–476.
- [287] W. Huang, M. Wang, H. Yue, *Synthesis* **2008**, 1342–1344.
- [288] P. Tong, D. Yang, Y. Li, B. Wang, J. Qu, *Organometallics* **2015**, *34*, 3571–3576.
- [289] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, N. Nowrouzi, D. Khalili, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3893–3899.

8 Anhang

Daten zu den Histogrammen der Olefinschnitte

Tabelle A1. Daten der Olefinschnitte aus der Untersuchung der Metathesekatalysatoren (Abb. 23).

Zeit / min	Massenkorigierte relative Integrale / arb. u.						Kohlenstoff-Zahl
	Ru-1	Ru-2	Ru-3	Ru-4	Ru-5	Ru-6	
5.90	2.22	1.70	1.06	1.34	2.10	1.74	9
9.71	2.49	3.02	3.64	2.62	4.43	2.98	10
14.93	2.61	3.32	2.22	2.57	3.41	3.05	11
20.81	2.48	1.72	1.10	1.65	1.53	1.72	12
27.00	2.18	2.14	1.28	1.78	1.88	1.94	13
33.12	1.80	2.95	3.94	3.34	3.75	2.90	14
38.81	1.42	1.20	1.12	1.33	1.13	1.23	15
44.29	1.10	0.65	0.47	0.65	0.48	0.63	16
49.61	0.81	0.73	0.63	0.64	0.59	0.67	17
54.69	0.60	0.87	1.48	1.16	1.06	0.97	18
59.37	0.42	0.21	0.11	0.21	0.13	0.22	19
63.95	0.27	0.09	0.08	0.08	0.05	0.08	20
68.36	0.17	0.06	0.11	0.06	0.04	0.05	21
72.58	0.10	0.03	0.02	0.02	0.00	0.02	22
76.63	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	23

Tabelle A2. Daten der Chromatogramme der isomerisierenden Metathese mit 0 und 0.3 Äquiv. 1-Hexen (nach Hydrierung, Abb. 30 und 31).

0 Äquiv. 1-Hexen				0.3 Äquiv. 1-Hexen			
Zeit / min	Fläche% (mk)	Kategorie	Kohlenstoff-Zahl	Zeit / min	Fläche% (mk)	Kategorie	Kohlenstoff-Zahl
9.61	1.0092	1	10	5.89	1.6377	1	9
14.76	1.3302	1	11	9.65	2.2637	1	10
16.29	0.2082	2	8	10.84	0.1427	2	7
20.70	1.6280	1	12	14.85	2.9163	1	11
22.28	0.3884	2	9	16.25	0.3995	2	8
26.86	1.8921	1	13	20.82	3.2732	1	12
28.41	0.7200	2	10	22.29	0.8563	2	9
32.91	2.0846	1	14	26.99	3.3616	1	13
34.41	1.2065	2	11	28.48	1.6301	2	10
38.73	2.2628	1	15	33.04	3.2571	1	14
40.18	1.7408	2	12	34.54	2.5957	2	11
44.29	2.3682	1	16	38.86	3.0206	1	15
45.70	2.4298	2	13	40.35	3.3482	2	12
49.60	2.3790	1	17	44.41	2.7988	1	16
50.99	3.1137	2	14	45.89	3.9316	2	13
52.24	0.1696	3	11	47.09	0.0548	3	10
54.65	2.2429	1	18	49.70	2.4627	1	17
56.03	3.7675	2	15	51.17	4.3445	2	14
57.19	0.3094	3	12	52.22	0.0934	3	11
59.47	1.9386	1	19	54.74	2.0854	1	18
61.00	9.8343	2	16	56.19	4.5114	2	15
61.94	0.5603	3	13	57.18	0.2149	3	12

64.07	1.5718	1	20	59.54	1.6804	1	19
65.46	4.8279	2	17	61.20	8.7904	2	16
66.50	0.9232	3	14	61.99	0.3781	3	13
68.47	1.1868	1	21	64.12	1.2201	1	20
69.91	6.3510	2	18	65.62	4.5522	2	17
70.89	1.4021	3	15	66.55	0.6737	3	14
72.69	0.8746	1	22	68.50	0.8656	1	21
74.07	4.4484	2	19	70.08	5.5806	2	18
75.12	1.9201	3	16	70.99	1.0522	3	15
76.74	0.6077	1	23	72.72	0.5709	1	22
78.11	3.9723	2	20	74.19	3.4817	2	19
79.18	2.3598	3	17	75.21	1.4528	3	16
80.64	0.3990	1	24	76.76	0.3953	1	23
81.97	2.8935	2	21	78.24	3.1101	2	20
83.08	2.5999	3	18	79.29	1.8033	3	17
84.40	0.2766	1	25	80.66	0.2491	1	24
85.69	2.2065	2	22	82.03	1.9272	2	21
86.82	2.5632	3	19	83.18	1.9396	3	18
88.02	0.2210	1	26	84.42	0.1646	1	25
89.27	1.5533	2	23	85.76	1.5006	2	22
90.41	2.2666	3	20	86.90	1.7632	3	19
91.52	0.1992	1	27	88.02	0.1079	1	26
92.73	1.1082	2	24	89.30	0.8796	2	23
93.86	1.8442	3	21	90.47	1.4316	3	20
94.90	0.1475	1	28	91.51	0.0724	1	27
96.08	0.7733	2	25	92.76	0.6269	2	24
97.20	1.4204	3	22	93.90	1.0662	3	21
98.17	0.1236	1	29	94.89	0.0497	1	28
99.33	0.5555	2	26	96.08	0.3791	2	25
100.42	1.0593	3	23	97.22	0.7510	3	22
101.35	0.1082	1	30	98.16	0.0354	1	29
102.47	0.3845	2	27	99.32	0.2528	2	26
103.56	0.7486	3	24	100.42	0.5120	3	23
104.41	0.0894	1	31	101.32	0.0237	1	30
105.53	0.2671	2	28	102.45	0.1653	2	27
106.59	0.5055	3	25	103.54	0.3426	3	24
108.49	0.2094	2	29	105.50	0.1138	2	28
109.54	0.3684	3	26	106.55	0.2252	3	25
111.39	0.1479	2	30	108.48	0.0791	2	29
112.42	0.2432	3	27	109.50	0.1551	3	26
114.19	0.1053	2	31	111.35	0.0515	2	30
115.21	0.1712	3	28	112.39	0.0984	3	27
116.92	0.0771	2	32	114.15	0.0341	2	31
117.92	0.1589	3	29	115.18	0.0652	3	28
119.57	0.0783	2	33	116.88	0.0226	2	32
120.58	0.0965	3	30	117.90	0.0425	3	29
				119.55	0.0155	2	33

mk = massenkoriert; Kategorie = 1 (Olefin), 2 (Monoester), 3 (Diester); Kohlenstoff-Zahl der Olefinkette (z.B Kategorie 1: C18 entspricht Octadecanoat, Kategorie 2: C18 entspricht Methylstearat)

Tabelle A3. Daten der Chromatogramme der isomerisierenden Metathese mit 1 und 1.5 Äquiv. 1-Hexen (nach Hydrierung, Abb. 32 und 33).

1 Äquiv. 1-Hexen				1.5 Äquiv. 1-Hexen			
Zeit / min	Fläche% (mk)	Kategorie	Kohlenstoff-Zahl	Zeit / min	Fläche% (mk)	Kategorie	Kohlenstoff-Zahl
5.92	5.0440	1	9	5.91	6.2331	1	9
6.70	0.1315	2	6	9.70	6.7491	1	10
9.72	5.6395	1	10	10.83	0.2064	2	7
10.81	0.3867	2	7	14.91	7.1214	1	11
14.94	5.9277	1	11	16.24	0.6466	2	8
16.26	0.8660	2	8	20.87	6.2635	1	12
20.91	5.6146	1	12	22.31	1.6751	2	9
22.35	1.7416	2	9	27.01	5.2785	1	13
27.06	4.9411	1	13	28.54	3.5096	2	10
28.58	3.0560	2	10	33.04	4.1446	1	14
33.09	4.0922	1	14	34.61	5.4002	2	11
34.64	4.3603	2	11	38.82	3.0028	1	15
38.88	3.2123	1	15	40.40	5.8177	2	12
40.43	5.0039	2	12	44.34	2.1925	1	16
44.41	2.4969	1	16	45.90	5.6891	2	13
45.96	5.1137	2	13	49.60	1.5001	1	17
49.68	1.8410	1	17	51.14	5.0423	2	14
51.22	4.8394	2	14	54.63	1.0587	1	18
52.23	0.0727	3	11	56.12	4.1138	2	15
54.69	1.3518	1	18	57.19	0.0806	3	12
56.22	4.3202	2	15	59.42	0.6900	1	19
57.18	0.1611	3	12	61.04	6.7770	2	16
59.49	0.9413	1	19	61.91	0.1687	3	13
61.18	7.6242	2	16	64.00	0.4119	1	20
61.97	0.2964	3	13	65.45	2.8177	2	17
64.06	0.6122	1	20	66.45	0.3292	3	14
65.55	3.2138	2	17	68.38	0.2211	1	21
66.52	0.4980	3	14	69.87	3.2456	2	18
68.44	0.3830	1	21	70.85	0.5763	3	15
69.98	3.6469	2	18	72.61	0.1217	1	22
70.92	0.7461	3	15	73.97	1.4957	2	19
72.65	0.2294	1	22	75.05	0.8634	3	16
74.08	1.9096	2	19	76.67	0.0696	1	23
75.14	0.9723	3	16	77.99	1.1514	2	20
76.70	0.1365	1	23	79.12	1.0833	3	17
78.09	1.4878	2	20	80.58	0.0467	1	24
79.19	1.1131	3	17	81.81	0.5159	2	21
80.60	0.0795	1	24	82.99	1.0568	3	18
81.90	0.8393	2	21	85.54	0.3380	2	22
83.07	1.0946	3	18	86.71	0.7788	3	19
84.36	0.0466	1	25	89.14	0.1489	2	23
85.61	0.5428	2	22	90.27	0.5137	3	20
86.77	0.9138	3	19	92.62	0.0994	2	24
87.97	0.0274	1	26	93.72	0.3016	3	21
89.18	0.2997	2	23	95.99	0.0512	2	25
90.34	0.6728	3	20	97.06	0.1756	3	22
92.64	0.1813	2	24	99.27	0.0343	2	26
93.78	0.4531	3	21	100.31	0.0990	3	23
96.00	0.1013	2	25	103.48	0.0443	3	24
97.12	0.2813	3	22	106.57	0.0475	3	25
99.25	0.0584	2	26				
100.33	0.1681	3	23				
102.41	0.0340	2	27				
103.47	0.0998	3	24				
105.47	0.0270	2	28				

109.49	0.0353	3	25
112.38	0.0189	3	26

mk = massenkorrigiert; Kategorie = 1 (Olefin), 2 (Monoester), 3 (Diester); Kohlenstoff-Zahl der Olefinkette (z.B Kategorie 1: C18 entspricht Octadecanoat, Kategorie 2: C18 entspricht Methylstearat)

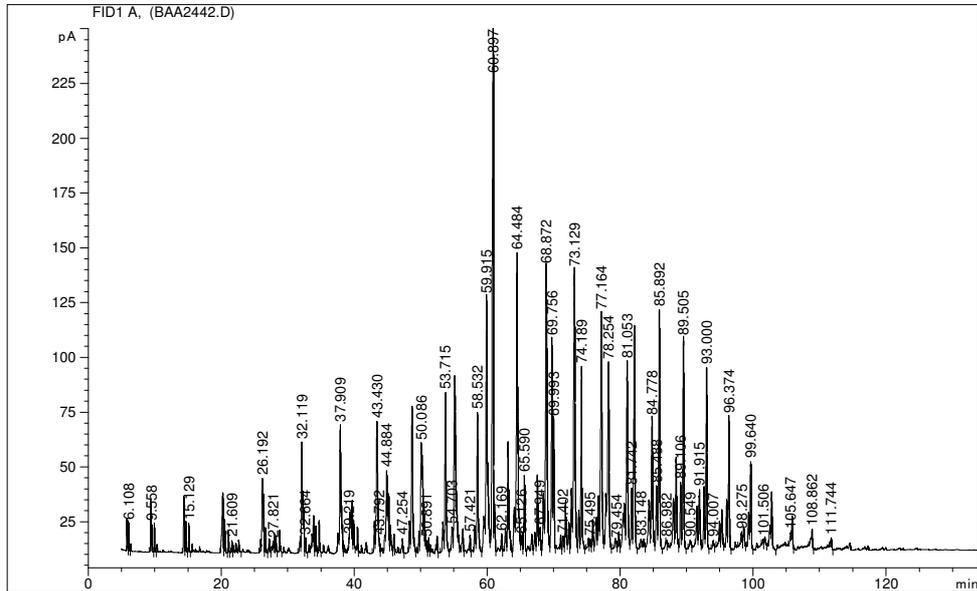
Tabelle A4. Daten der Chromatogramme der isomerisierenden Metathese mit 1 Äquiv. Ethen (nach Hydrierung, Abb. 34).

1 Äquiv. Ethen							
Zeit / min	Fläche% (mk)	Kategorie	Kohlenstoff-Zahl	Zeit / min	Fläche% (mk)	Kategorie	Kohlenstoff-Zahl
5,803	5,6774	1	9	68,717	0,2415	1	21
6,631	0,6972	2	6	70,013	3,8444	2	18
9,506	6,0338	1	10	71,161	1,6238	3	15
10,715	1,8256	2	7	74,206	1,5110	2	19
14,671	5,8817	1	11	75,378	1,6192	3	16
16,158	3,2606	2	8	78,289	1,2416	2	20
20,648	5,1369	1	12	79,427	1,4607	3	17
22,243	4,8626	2	9	82,19	0,5866	2	21
26,839	4,1128	1	13	83,312	1,1809	3	18
28,455	6,2398	2	10	85,98	0,3636	2	22
32,92	3,1509	1	14	87,07	0,8652	3	19
34,507	6,7507	2	11	89,633	0,1731	2	23
38,777	2,3932	1	15	90,734	0,5827	3	20
40,312	6,6470	2	12	94,259	0,3677	3	21
44,371	1,8005	1	16	97,666	0,2100	3	22
45,86	5,9295	2	13	71,161	1,6238	3	15
47,305	0,2926	3	10	74,206	1,5110	2	19
49,695	1,3538	1	17	75,378	1,6192	3	16
51,136	5,1912	2	14	78,289	1,2416	2	20
52,463	0,5326	3	11	79,427	1,4607	3	17
54,78	0,9676	1	18	82,19	0,5866	2	21
56,159	4,3959	2	15	83,312	1,1809	3	18
57,437	0,8552	3	12	85,98	0,3636	2	22
59,635	0,6453	1	19	87,07	0,8652	3	19
61,071	9,2492	2	16	89,633	0,1731	2	23
62,199	1,2214	3	13	90,734	0,5827	3	20
64,276	0,4025	1	20	94,259	0,3677	3	21
65,581	2,9745	2	17	97,666	0,2100	3	22
71,161	1,6238	3	15				

mk = massenkorrigiert; Kategorie = 1 (Olefin), 2 (Monoester), 3 (Diester); Kohlenstoff-Zahl der Olefinkette (z.B Kategorie 1: C18 entspricht Octadecanoat, Kategorie 2: C18 entspricht Methylstearat).

GC-Daten der simulierten Siedeverlaufskurven

Tabelle A5. GC-Daten der isomerisierenden Metathese von RME.

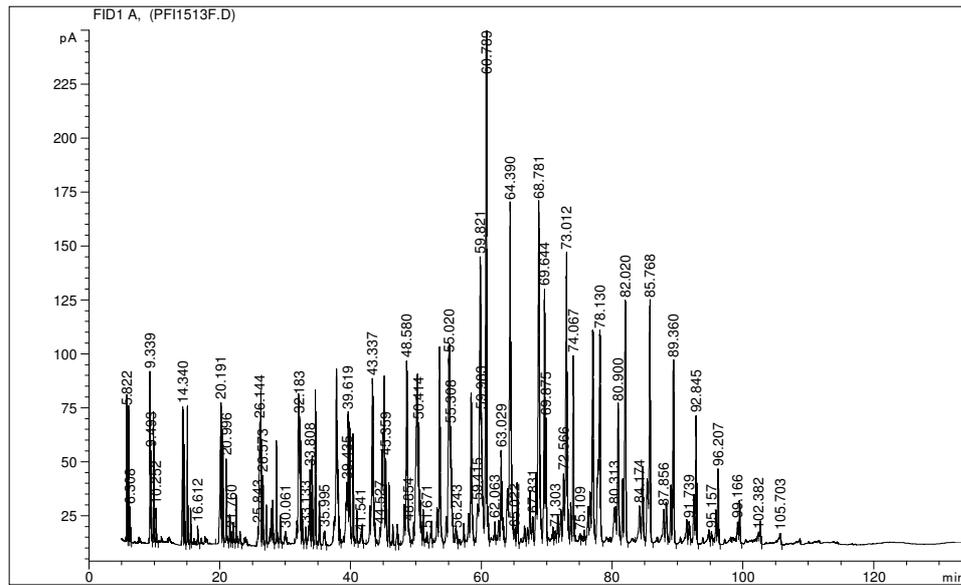


Peak #	Ret. Zeit / min	Breite / min	Fläche / pA*s	Höhe / pA	Fläche / %
1	5.811	0.0415	38.72337	14.35342	0.07304
2	5.876	0.0571	55.76699	13.80902	0.10518
3	6.108	0.052	43.77517	12.7678	0.08256
4	9.4	0.0764	119.98948	23.98298	0.22631
5	9.558	0.0811	67.97485	12.56993	0.12821
6	9.932	0.0765	65.98936	13.16047	0.12446
7	14.405	0.1452	235.24164	25.60637	0.44369
8	14.647	0.1008	93.75788	14.23607	0.17684
9	15.129	0.0943	82.34837	13.29182	0.15532
10	20.255	0.193	401.53052	27.38841	0.75733
11	20.532	0.1129	112.74563	15.12828	0.21265
12	21.082	0.1034	69.77203	10.25169	0.1316
13	21.609	0.1097	41.06275	5.5898	0.07745
14	22.636	0.1307	53.8087	5.88144	0.10149
15	25.923	0.1036	43.02773	6.30858	0.08115
16	26.192	0.178	388.38226	33.82505	0.73253
17	26.366	0.1028	182.27072	26.97017	0.34378
18	26.651	0.1186	92.51733	11.65984	0.1745
19	27.203	0.1223	54.39999	6.58768	0.1026
20	27.821	0.1236	47.71282	5.59155	0.08999
21	27.989	0.1058	64.48379	8.97383	0.12162
22	28.189	0.1371	70.5779	7.6887	0.13312
23	28.781	0.1279	90.71284	10.38931	0.17109
24	31.88	0.1557	83.56429	7.75403	0.15761
25	32.119	0.1192	413.98569	50.74972	0.78082
26	32.257	0.0916	172.78496	28.15639	0.32589
27	32.405	0.1045	148.44734	20.98136	0.27999
28	32.664	0.1285	62.52853	7.1181	0.11794
29	33.661	0.103	63.32395	8.90373	0.11944
30	33.888	0.1476	188.3688	17.2294	0.35528
31	34.197	0.1301	114.0177	12.53677	0.21505
32	34.723	0.1179	120.34009	14.95898	0.22697
33	37.534	0.1039	71.71275	9.3079	0.13526
34	37.672	0.0968	52.90688	8.24729	0.09979

35	37.909	0.134	612.62134	58.58879	1.15547
36	38.081	0.0975	152.99779	21.91186	0.28857
37	38.214	0.094	87.91061	13.14922	0.16581
38	39.219	0.0932	44.67833	7.31855	0.08427
39	39.388	0.133	175.74301	18.81852	0.33147
40	39.525	0.1016	125.09899	17.44888	0.23595
41	39.702	0.1126	183.73965	24.19689	0.34655
42	39.916	0.1376	144.77837	15.13075	0.27307
43	40.477	0.1125	102.69675	12.15802	0.1937
44	43.047	0.1379	131.13809	14.7214	0.24734
45	43.43	0.1822	815.19873	60.11983	1.53755
46	43.629	0.0822	83.15161	14.22166	0.15683
47	43.792	0.1015	51.67539	7.05077	0.09747
48	44.623	0.1386	88.59579	8.42802	0.1671
49	44.884	0.1564	421.07947	37.68467	0.7942
50	45.065	0.1014	176.83374	25.96977	0.33353
51	45.188	0.1134	225.85204	27.04425	0.42598
52	45.454	0.1596	147.31633	12.8597	0.27785
53	45.967	0.123	74.52872	8.78633	0.14057
54	47.254	0.1473	76.89304	6.83304	0.14503
55	48.323	0.1558	162.79066	14.86316	0.30704
56	48.694	0.1679	872.59271	67.00342	1.6458
57	48.964	0.1284	77.52262	7.76698	0.14622
58	49.743	0.125	85.22887	10.2509	0.16075
59	50.086	0.2494	1041.84717	50.35041	1.96504
60	50.498	0.1247	191.34242	23.09561	0.36089
61	50.703	0.1167	87.41305	10.33451	0.16487
62	50.891	0.116	56.44814	5.9849	0.10647
63	51.193	0.1276	69.68132	7.2836	0.13143
64	52.448	0.1358	75.02122	7.96817	0.1415
65	53.33	0.1776	184.44308	14.19466	0.34788
66	53.715	0.1553	899.64075	73.26468	1.69682
67	54.703	0.1716	169.80847	11.82109	0.32028
68	55.104	0.192	1228.13916	80.51472	2.3164
69	55.386	0.1648	343.90091	27.70361	0.64863
70	55.708	0.1158	76.27559	8.25357	0.14386
71	56.324	0.1623	148.47545	11.22471	0.28004
72	57.421	0.124	78.5526	8.18429	0.14816
73	58.136	0.1637	158.85368	12.54718	0.29962
74	58.532	0.1681	802.04523	64.05418	1.51274
75	59.5	0.1989	271.78146	16.61225	0.51261
76	59.915	0.2036	1882.93811	117.11341	3.55142
77	60.897	0.1378	3111.80835	298.14334	5.8692
78	61.08	0.1417	237.51964	23.14425	0.44799
79	62.169	0.119	85.08939	8.78131	0.16049
80	62.741	0.1551	140.37434	11.44053	0.26476
81	63.146	0.1479	573.92139	50.76103	1.08248
82	63.42	0.1372	101.70061	9.95634	0.19182
83	64.078	0.1951	317.75183	20.93392	0.59931
84	64.484	0.1846	2092.06592	136.69466	3.94586
85	65.126	0.1034	59.9203	7.32403	0.11302
86	65.289	0.1152	78.54662	8.87819	0.14815
87	65.59	0.1464	412.00253	35.25167	0.77708
88	66.708	0.1423	97.32856	8.4555	0.18357
89	67.157	0.1623	127.57358	9.52337	0.24062
90	67.548	0.1496	411.6445	35.41312	0.77641
91	67.949	0.1703	155.77135	11.33847	0.2938
92	68.457	0.1727	374.98438	27.22843	0.70726
93	68.872	0.1949	2131.35498	130.26279	4.01996
94	69.756	0.1367	1028.16943	97.77368	1.93924
95	69.993	0.1396	623.68762	60.85476	1.17634
96	71.064	0.1417	85.33085	7.91839	0.16094

97	71.402	0.1656	105.04766	7.58334	0.19813
98	71.793	0.1673	294.08737	23.60588	0.55468
99	72.284	0.1729	184.01071	13.68375	0.34706
100	72.684	0.1461	350.80396	29.20969	0.66165
101	73.129	0.1916	1981.26843	128.72958	3.73689
102	73.781	0.1312	204.62909	19.06582	0.38595
103	74.189	0.1357	942.05945	84.74519	1.77683
104	75.224	0.209	107.93427	6.52364	0.20358
105	75.495	0.1665	83.19909	6.04757	0.15692
106	75.866	0.1674	188.45529	14.71603	0.35545
107	76.444	0.191	236.70058	15.78132	0.44644
108	76.726	0.1567	324.73969	25.82156	0.61249
109	77.164	0.1885	1618.42651	109.45411	3.05253
110	77.828	0.1282	260.55869	26.60931	0.49144
111	78.254	0.1904	1352.85095	86.54118	2.55162
112	79.253	0.1909	96.40922	6.2177	0.18184
113	79.454	0.1588	63.73312	5.06476	0.12021
114	79.782	0.1744	127.14524	9.25015	0.23981
115	80.439	0.1811	261.53052	17.62559	0.49327
116	80.643	0.1478	271.4744	22.3386	0.51203
117	81.053	0.1755	1234.92749	87.03427	2.32921
118	81.742	0.1498	337.5896	28.99347	0.63673
119	82.147	0.1602	1346.68103	103.21591	2.53999
120	83.148	0.1831	87.98943	5.92899	0.16596
121	83.554	0.1801	89.03201	5.96486	0.16792
122	84.349	0.2405	478.91821	23.82928	0.90329
123	84.778	0.1796	888.98865	61.15545	1.67673
124	85.488	0.164	391.72488	30.06682	0.73884
125	85.892	0.1441	1325.60803	110.4118	2.50024
126	86.982	0.1308	56.83109	5.39945	0.10719
127	88.018	0.2109	403.96616	23.92977	0.76192
128	88.412	0.1778	606.20642	43.18422	1.14337
129	89.106	0.1564	369.7735	31.62687	0.69743
130	89.505	0.1416	1148.21045	97.35622	2.16565
131	90.549	0.2715	122.94366	5.40238	0.23188
132	91.547	0.1613	275.45224	20.69902	0.51953
133	91.915	0.1686	396.47003	28.44076	0.74779
134	92.609	0.1404	340.81155	29.58666	0.64281
135	93.000	0.1381	920.22583	83.78789	1.73564
136	94.007	0.2364	102.00575	5.16427	0.19239
137	94.934	0.2152	248.69681	13.86908	0.46907
138	95.294	0.172	265.05185	18.8516	0.49992
139	96.037	0.1592	287.17795	23.72408	0.54165
140	96.374	0.1314	672.22461	61.57253	1.26789
141	98.275	0.2648	194.84006	8.99302	0.36749
142	98.583	0.1934	180.08925	11.45813	0.33967
143	99.304	0.1571	230.78648	17.59013	0.43529
144	99.64	0.1569	472.73807	40.8913	0.89163
145	101.506	0.2158	95.77881	5.48329	0.18065
146	101.75	0.2186	119.11357	6.59931	0.22466
147	102.554	0.1854	184.4967	11.99564	0.34798
148	102.797	0.1442	320.94415	27.09074	0.60534
149	105.647	0.1832	127.13676	8.46509	0.23979
150	105.859	0.1551	193.29788	15.98249	0.36458
151	108.862	0.2442	203.01981	9.94266	0.38292
152	111.744	0.2115	102.0668	5.96888	0.19251

Tabelle A6. GC-Daten der isomerisierenden Metathese von RME mit 0.3 Äquiv. 1-Hexen.

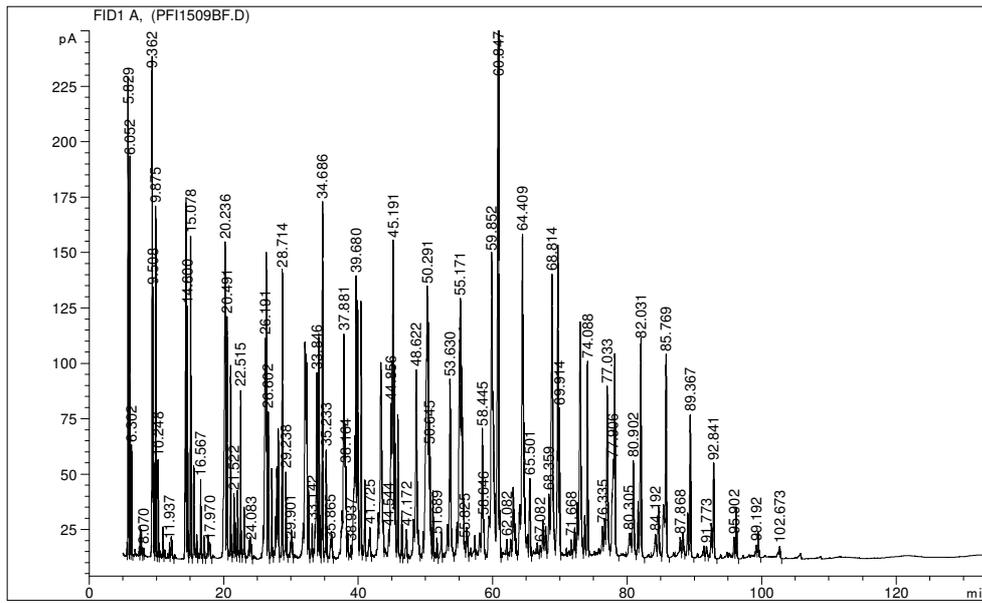


Peak #	Ret. Zeit / min	Breite / min	Fläche / pA*s	Höhe / pA	Fläche / %
1	5.758	0.0416	184.14867	67.89777	0.29305
2	5.822	0.0532	227.50912	61.37199	0.36205
3	6.049	0.0502	205.95724	62.95253	0.32776
4	6.308	0.0571	59.93439	16.22394	0.09538
5	9.339	0.0766	400.12122	79.69855	0.63674
6	9.493	0.0787	231.25209	43.00715	0.36801
7	9.862	0.0761	304.61615	61.20013	0.48476
8	10.252	0.0869	98.54657	16.68794	0.15683
9	14.34	0.1459	579.17395	63.78868	0.92169
10	14.575	0.0974	293.79886	46.68497	0.46755
11	15.052	0.0925	389.26526	64.39423	0.61947
12	15.531	0.0938	106.13474	17.24833	0.1689
13	16.612	0.1137	72.22679	8.99205	0.11494
14	20.191	0.1853	902.39337	66.07143	1.43605
15	20.454	0.114	391.48865	53.12386	0.62301
16	20.996	0.1166	303.86908	40.02284	0.48357
17	21.521	0.1151	114.06135	14.28736	0.18151
18	21.76	0.1306	60.30093	6.4778	0.09596
19	22.07	0.1342	101.55045	10.74926	0.16161
20	22.508	0.1131	183.74432	23.54022	0.29241
21	23.084	0.1484	71.53391	6.81814	0.11384
22	25.843	0.1121	68.10127	9.01453	0.10838
23	26.144	0.1394	648.80219	57.6102	1.03249
24	26.298	0.1019	503.82748	71.77612	0.80178
25	26.573	0.1239	261.84125	32.53706	0.41669
26	27.115	0.1118	143.48074	19.05584	0.22833
27	27.726	0.1342	80.24136	7.92023	0.12769
28	27.891	0.1035	118.72199	17.41555	0.18893
29	28.08	0.1314	183.50859	21.11754	0.29203
30	28.668	0.1199	375.34314	48.69665	0.59731
31	29.246	0.1316	131.09131	13.9588	0.20862
32	30.061	0.1172	55.51504	6.80531	0.08835
33	31.795	0.1774	148.48227	11.59422	0.23629
34	32.042	0.1222	592.59576	70.40106	0.94305
35	32.183	0.1018	427.83569	59.57676	0.68085
36	32.326	0.0994	329.69382	48.42393	0.52467
37	32.582	0.1353	155.0847	16.86651	0.2468
38	33.133	0.1432	90.00043	8.80916	0.14322

39	33.579	0.0967	60.55397	9.20489	0.09636
40	33.808	0.1461	350.58243	35.22745	0.55791
41	34.099	0.1265	352.89041	41.77664	0.56158
42	34.62	0.1154	527.57489	72.03199	0.83957
43	35.219	0.1227	167.9821	20.70566	0.26732
44	35.995	0.1703	83.3543	6.93018	0.13265
45	37.445	0.1139	84.33776	10.94623	0.13421
46	37.588	0.1015	98.26857	13.41558	0.15638
47	37.837	0.147	875.5014	81.68156	1.39326
48	37.996	0.0968	277.37332	40.04339	0.44141
49	38.124	0.1038	170.93195	24.39042	0.27202
50	38.385	0.1385	77.59681	7.63808	0.12349
51	39.302	0.1252	197.90215	19.7016	0.31494
52	39.435	0.1122	232.31506	29.40355	0.3697
53	39.619	0.1183	478.89371	61.89128	0.7621
54	39.825	0.1317	526.68329	57.06517	0.83815
55	40.375	0.1238	433.62048	51.71456	0.69006
56	40.952	0.1366	151.10588	16.53511	0.24047
57	41.541	0.1147	41.40934	5.09896	0.0659
58	41.708	0.1571	108.17811	9.2059	0.17215
59	42.956	0.1546	203.22453	18.44327	0.32341
60	43.337	0.1747	1103.5918	77.22496	1.75623
61	43.542	0.0745	116.7666	20.47978	0.18582
62	43.691	0.1156	84.23638	10.97027	0.13405
63	44.527	0.1391	94.00443	8.49505	0.1496
64	44.805	0.1401	434.1163	44.39709	0.69084
65	44.98	0.0786	327.98685	52.69129	0.52195
66	45.118	0.1282	713.59479	78.4254	1.1356
67	45.359	0.136	394.29822	40.33609	0.62748
68	45.853	0.1228	236.23485	29.07947	0.37594
69	46.448	0.1283	82.22643	9.75925	0.13085
70	47.158	0.1595	116.05783	9.84402	0.18469
71	48.198	0.1706	236.69138	19.09791	0.37667
72	48.58	0.1637	1112.43274	85.56741	1.7703
73	48.854	0.1458	116.30036	9.98906	0.18508
74	49.641	0.1332	94.51408	10.89111	0.15041
75	50.143	0.1755	1008.29431	69.41026	1.60458
76	50.235	0.0987	574.01691	79.07884	0.91348
77	50.414	0.1235	474.58966	56.77162	0.75525
78	50.598	0.1112	211.11449	25.88332	0.33596
79	50.792	0.125	86.93578	9.14037	0.13835
80	51.088	0.1286	156.46251	16.8048	0.24899
81	51.671	0.1668	75.1068	6.40532	0.11952
82	52.35	0.1452	120.58829	11.42094	0.1919
83	53.225	0.2023	256.65683	17.58448	0.40844
84	53.614	0.1614	1091.04602	91.31734	1.73627
85	54.679	0.1739	187.41121	13.50822	0.29824
86	55.02	0.1006	682.80219	87.88811	1.0866
87	55.111	0.1205	914.80963	93.22395	1.45581
88	55.308	0.1619	689.97821	55.19077	1.09802
89	55.604	0.1033	122.12516	14.94582	0.19435
90	56.091	0.1136	73.99677	8.17721	0.11776
91	56.243	0.1167	61.57809	6.73319	0.09799
92	57.311	0.1709	134.48643	10.25965	0.21402
93	58.014	0.1676	196.53671	14.92655	0.31276
94	58.423	0.1721	881.36267	70.36769	1.40258
95	59.415	0.1571	249.52937	19.26949	0.3971
96	59.53	0.0643	86.87457	17.37471	0.13825
97	59.821	0.1529	1704.15613	133.54655	2.71196
98	59.983	0.1703	813.00677	61.48121	1.2938
99	60.789	0.1382	3083.54199	289.61035	4.90709
100	60.962	0.1475	200.05542	18.02125	0.31836

101	62.063	0.1621	128.47026	11.01309	0.20445
102	62.634	0.1739	156.42166	11.85612	0.24893
103	63.029	0.1519	519.50183	43.94153	0.82672
104	63.314	0.154	143.72374	12.70321	0.22872
105	63.997	0.1898	404.25183	26.2264	0.64332
106	64.39	0.1969	2569.67676	158.72617	4.08933
107	65.022	0.109	56.25814	7.05847	0.08953
108	65.192	0.1351	73.96817	8.21357	0.11771
109	65.47	0.1401	331.41843	29.27396	0.52741
110	66.596	0.1722	122.04797	9.11568	0.19422
111	67.048	0.167	110.37988	8.09974	0.17566
112	67.421	0.1625	301.29678	25.38668	0.47948
113	67.831	0.1747	182.94403	13.27811	0.29113
114	68.358	0.1657	453.22012	33.53099	0.72125
115	68.781	0.1908	2436.65942	159.02124	3.87765
116	69.644	0.1413	1213.06506	118.60843	1.93045
117	69.875	0.1346	557.95477	58.83198	0.88792
118	70.947	0.1575	105.59197	8.58186	0.16804
119	71.303	0.1931	103.48611	6.8171	0.16469
120	71.668	0.157	178.0947	14.32847	0.28342
121	72.162	0.1938	257.70691	16.71968	0.41011
122	72.566	0.1502	403.06235	33.07123	0.64143
123	73.012	0.1989	2032.53259	135.60698	3.23453
124	73.644	0.1529	207.59727	19.71325	0.33037
125	74.067	0.1405	891.65814	87.76367	1.41897
126	75.109	0.1682	75.51036	5.42968	0.12017
127	75.721	0.1726	97.66656	7.18538	0.15542
128	76.317	0.1866	264.63406	17.89229	0.42113
129	76.618	0.1568	311.21683	24.7355	0.49526
130	77.016	0.1741	1394.12341	99.12371	2.21858
131	77.721	0.1021	249.24121	30.90897	0.39664
132	77.873	0.1045	333.42267	39.50456	0.5306
133	78.13	0.177	1333.23438	99.07811	2.12168
134	80.313	0.1932	274.24765	17.27496	0.43643
135	80.492	0.1523	224.08627	17.8758	0.35661
136	80.9	0.162	862.90112	65.36772	1.3732
137	81.589	0.1388	340.24231	30.8149	0.54145
138	82.02	0.1571	1404.01428	112.88723	2.23432
139	84.174	0.27	411.56781	18.04895	0.65496
140	84.624	0.1796	532.45123	36.62356	0.84733
141	85.368	0.1884	475.6261	30.41593	0.7569
142	85.768	0.1495	1298.46655	113.44189	2.06635
143	87.856	0.2328	326.45386	16.64818	0.51951
144	88.263	0.1861	286.52298	19.87983	0.45597
145	88.969	0.1493	307.04834	27.71123	0.48863
146	89.36	0.1485	927.59717	85.54012	1.47616
147	91.389	0.1648	156.08206	11.76229	0.24839
148	91.739	0.1903	169.02811	10.93474	0.26899
149	92.48	0.1601	294.25061	23.49827	0.46826
150	92.845	0.1429	618.45892	59.69878	0.9842
151	94.8	0.1706	97.28281	7.15629	0.15481
152	95.157	0.1983	98.24252	6.28763	0.15634
153	95.866	0.1522	195.23599	16.24964	0.31069
154	96.207	0.149	374.18121	34.93424	0.59546
155	99.166	0.1756	151.03856	10.77119	0.24036
156	99.46	0.1525	230.5289	20.30013	0.36686
157	102.382	0.2003	100.79562	5.98948	0.1604
158	102.645	0.1374	120.48975	11.20685	0.19174
159	105.703	0.1448	65.46819	5.50406	0.10418

Tabelle A7. GC-Daten der isomerisierenden Metathese von RME mit 1.0 Äquiv. 1-Hexen.



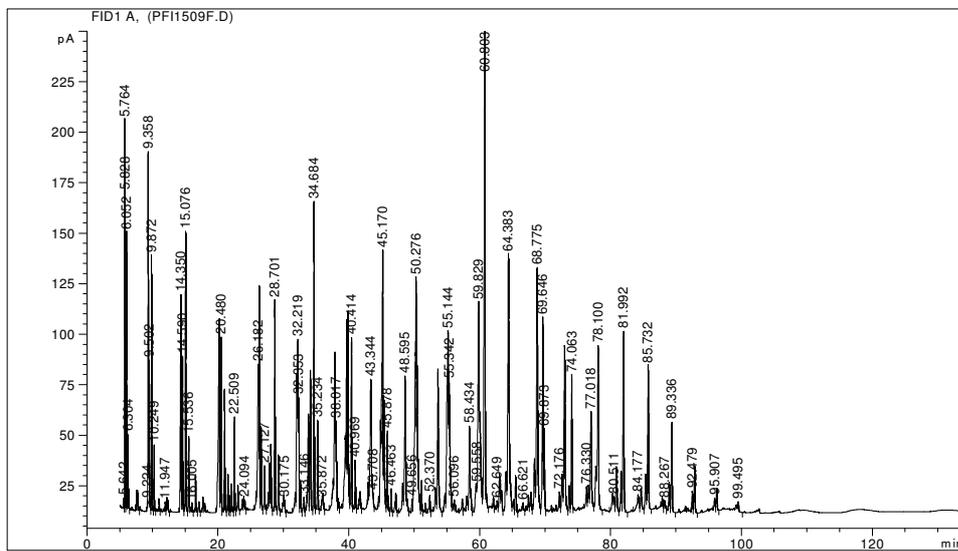
Peak #	Ret. Zeit / min	Breite / min	Fläche / pA*s	Höhe / pA	Fläche / %
1	5.640	0.0530	2.634.002	748.665	0.03231
2	5.765	0.0467	64.269.684	21.611.620	0.78834
3	5.829	0.0491	68.263.678	20.370.619	0.83733
4	6.052	0.0499	58.731.439	18.063.351	0.72041
5	6.302	0.0551	18.892.845	5.118.536	0.23174
6	7.445	0.0718	2.775.555	560.522	0.03405
7	7.584	0.0618	6.023.371	1.470.161	0.07388
8	7.745	0.0827	7.916.911	1.344.422	0.09711
9	8.070	0.0891	3.159.815	504.103	0.03876
10	9.225	0.0586	2.392.680	625.418	0.02935
11	9.362	0.0794	119.254.688	22.656.244	146.279
12	9.508	0.0777	60.450.385	12.226.200	0.74149
13	9.875	0.0751	75.164.142	15.905.090	0.92197
14	10.248	0.0759	22.161.536	4.463.101	0.27184
15	10.972	0.0840	8.242.284	1.457.619	0.10110
16	11.937	0.0904	4.295.648	732.575	0.05269
17	12.211	0.0746	5.142.573	1.023.081	0.06308
18	12.312	0.0920	5.632.629	864.214	0.06909
19	14.378	0.1443	148.988.794	16.048.738	182.752
20	14.600	0.0953	69.398.700	11.359.670	0.85125
21	15.078	0.0922	84.978.540	14.532.700	104.236
22	15.535	0.0982	26.801.065	4.215.567	0.32875
23	15.973	0.0999	7.108.121	1.092.738	0.08719
24	16.567	0.0961	22.172.974	3.586.735	0.27198
25	17.048	0.1248	9.368.452	1.042.727	0.11491
26	17.683	0.1044	7.707.869	1.090.899	0.09455
27	17.839	0.0900	4.665.751	755.628	0.05723
28	17.970	0.1130	5.422.012	695.160	0.06651
29	20.236	0.1769	187.084.375	14.274.873	229.480
30	20.491	0.1074	76.299.170	10.936.877	0.93590
31	21.020	0.1076	59.556.158	8.728.383	0.73052
32	21.522	0.1194	22.574.591	2.944.664	0.27690
33	21.723	0.1136	12.364.540	1.647.136	0.15167
34	22.052	0.1150	23.059.189	3.093.712	0.28285
35	22.515	0.1032	50.307.364	7.604.985	0.61708
36	23.037	0.1157	17.983.185	2.340.057	0.22058
37	23.770	0.1045	5.821.805	843.308	0.07141

38	23.940	0.1047	7.149.748	1.008.327	0.08770
39	24.083	0.1114	5.223.946	682.039	0.06408
40	25.850	0.1241	12.565.366	1.526.114	0.15413
41	26.191	0.1561	119.432.849	9.948.322	146.498
42	26.347	0.1004	92.830.133	13.810.278	113.867
43	26.602	0.1174	50.781.393	6.626.910	0.62289
44	27.130	0.1137	30.720.193	4.087.199	0.37682
45	27.704	0.1322	15.829.922	1.919.741	0.19417
46	27.901	0.1092	29.004.358	4.168.693	0.35577
47	28.100	0.1150	45.952.841	5.890.780	0.56366
48	28.714	0.1063	93.900.244	13.001.634	115.179
49	29.238	0.1255	32.840.756	3.930.594	0.40283
50	29.901	0.1022	5.270.968	766.505	0.06465
51	30.058	0.1569	15.520.471	1.323.049	0.19038
52	31.814	0.1609	19.592.107	1.622.194	0.24032
53	32.074	0.1373	90.026.624	9.785.638	110.428
54	32.225	0.1088	65.494.336	9.231.394	0.80336
55	32.368	0.0998	58.971.198	8.844.608	0.72335
56	32.603	0.1229	25.433.044	3.125.037	0.31197
57	33.142	0.1320	14.509.705	1.596.392	0.17798
58	33.588	0.1011	10.676.609	1.574.760	0.13096
59	33.846	0.1401	80.719.489	8.401.171	0.99012
60	34.149	0.1260	83.751.776	9.974.921	102.731
61	34.686	0.1076	120.817.957	16.085.510	148.197
62	35.233	0.1087	36.580.411	4.921.671	0.44870
63	35.865	0.0908	4.791.862	747.020	0.05878
64	36.009	0.1538	14.618.350	1.255.752	0.17931
65	37.472	0.1094	10.112.688	1.319.845	0.12404
66	37.610	0.1051	17.076.576	2.186.096	0.20946
67	37.881	0.1537	111.149.084	10.155.901	136.337
68	38.032	0.1051	42.082.684	6.053.676	0.51619
69	38.164	0.0967	27.487.592	4.179.923	0.33717
70	38.412	0.1354	10.899.005	1.183.581	0.13369
71	38.937	0.1242	5.289.168	641.201	0.06488
72	39.324	0.1059	25.621.494	3.053.725	0.31428
73	39.475	0.1412	52.979.834	5.556.116	0.64986
74	39.680	0.1157	102.408.032	12.754.250	125.615
75	39.893	0.1345	105.928.210	11.608.411	129.933
76	40.434	0.1156	92.481.281	11.532.479	113.439
77	40.972	0.1259	29.922.638	3.566.277	0.36704
78	41.563	0.1057	5.342.952	744.580	0.06554
79	41.725	0.1565	15.759.004	1.431.194	0.19330
80	42.973	0.1508	22.844.200	2.101.031	0.28021
81	43.366	0.1841	131.948.572	8.841.180	161.850
82	43.570	0.0888	19.507.462	3.215.405	0.23928
83	43.720	0.1103	13.609.204	1.759.004	0.16693
84	44.544	0.1456	14.409.303	1.317.589	0.17675
85	44.856	0.1268	70.216.235	7.013.230	0.86128
86	45.191	0.1913	198.534.082	14.356.549	243.525
87	45.422	0.1316	78.791.254	8.701.007	0.96646
88	45.891	0.1195	52.167.242	6.512.328	0.63989
89	46.462	0.1275	16.175.769	1.896.196	0.19841
90	47.172	0.1614	16.131.894	1.331.011	0.19788
91	48.236	0.1606	22.976.869	1.803.717	0.28184
92	48.622	0.1903	116.930.225	8.511.330	143.428
93	48.899	0.1479	15.330.664	1.356.332	0.18805
94	49.659	0.1229	11.497.316	1.254.199	0.14103
95	50.291	0.2505	233.456.592	12.240.865	286.361
96	50.478	0.1185	87.821.112	10.617.908	107.723
97	50.645	0.1093	36.551.782	5.001.200	0.44835
98	50.803	0.1051	11.785.171	1.445.335	0.14456
99	51.109	0.1206	25.422.784	3.071.067	0.31184

100	51.689	0.1276	8.225.720	944.873	0.10090
101	52.371	0.1680	14.927.716	1.226.060	0.18311
102	53.242	0.1908	22.954.134	1.567.777	0.28156
103	53.630	0.1663	106.926.978	8.086.565	131.158
104	54.692	0.1674	23.151.164	1.673.574	0.28398
105	55.171	0.2132	203.847.449	11.703.992	250.042
106	55.361	0.1745	112.354.663	8.706.968	137.816
107	55.631	0.0946	20.880.991	2.750.969	0.25613
108	55.825	0.1169	6.505.397	782.978	0.07980
109	56.107	0.1346	14.728.946	1.424.854	0.18067
110	56.250	0.0994	7.645.147	997.603	0.09378
111	57.325	0.1919	16.707.805	1.060.038	0.20494
112	58.044	0.1880	17.510.077	1.174.175	0.21478
113	58.445	0.1394	63.896.576	5.850.540	0.78376
114	58.646	0.1211	15.562.364	1.795.283	0.19089
115	59.433	0.1486	23.002.197	1.935.534	0.28215
116	59.555	0.0897	11.615.526	1.790.879	0.14248
117	59.852	0.1636	185.817.554	13.756.822	227.926
118	60.030	0.1423	84.297.168	7.549.072	103.400
119	60.271	0.0971	21.106.313	2.962.861	0.25889
120	60.448	0.0400	2.895.547	1.054.710	0.03552
121	60.847	0.1466	379.165.649	34.385.678	465.090
122	61.001	0.1350	22.553.128	2.413.808	0.27664
123	62.082	0.1348	9.662.218	888.888	0.11852
124	62.646	0.1576	11.500.702	897.122	0.14107
125	63.046	0.1628	40.460.144	3.214.829	0.49629
126	63.342	0.1631	19.093.332	1.578.569	0.23420
127	64.035	0.2010	37.124.167	2.446.756	0.45537
128	64.409	0.2215	262.832.104	14.635.542	322.394
129	65.041	0.1131	8.182.224	962.834	0.10036
130	65.206	0.1291	9.785.212	1.107.041	0.12003
131	65.501	0.1495	41.042.773	3.640.432	0.50344
132	66.611	0.2055	11.657.307	725.477	0.14299
133	67.082	0.1858	9.192.036	609.948	0.11275
134	67.433	0.1489	20.522.731	1.775.113	0.25173
135	67.623	0.0673	3.604.060	685.510	0.04421
136	67.845	0.1748	20.683.281	1.482.414	0.25370
137	68.359	0.1664	39.663.110	2.921.635	0.48651
138	68.814	0.2052	216.831.348	12.825.851	265.968
139	69.686	0.1445	148.523.950	14.139.838	182.182
140	69.914	0.1333	61.192.053	6.781.892	0.75059
141	71.668	0.1471	10.104.193	872.796	0.12394
142	72.177	0.1868	21.158.603	1.396.378	0.25953
143	72.579	0.1559	30.803.448	2.498.191	0.37784
144	73.005	0.1830	162.035.706	10.680.315	198.755
145	73.665	0.1372	20.461.485	1.968.885	0.25098
146	74.088	0.1395	89.692.834	8.905.087	110.019
147	76.335	0.1914	23.008.327	1.447.814	0.28222
148	76.623	0.1630	24.063.896	1.834.431	0.29517
149	77.033	0.1826	108.090.393	7.755.161	132.585
150	77.758	0.1131	23.876.752	2.929.709	0.29288
151	77.906	0.1321	45.390.228	4.410.941	0.55676
152	78.129	0.1623	118.622.241	9.208.080	145.504
153	80.305	0.1925	18.237.401	1.140.802	0.22370
154	80.519	0.1659	15.014.214	1.168.855	0.18417
155	80.902	0.1636	59.936.139	4.435.686	0.73519
156	81.612	0.1328	28.148.364	2.590.498	0.34527
157	82.031	0.1566	116.412.500	9.801.050	142.793
158	84.192	0.2649	24.113.103	1.112.282	0.29577
159	84.661	0.1911	33.199.683	2.346.374	0.40723
160	85.386	0.1994	39.022.311	2.428.969	0.47865
161	85.769	0.1326	99.809.106	9.200.332	122.427

162	87.868	0.2481	20.013.478	972.493	0.24549
163	88.263	0.1840	18.136.926	1.202.245	0.22247
164	88.989	0.1394	23.301.918	2.068.831	0.28582
165	89.367	0.1361	70.017.023	6.479.544	0.85884
166	91.411	0.1543	7.261.504	586.988	0.08907
167	91.773	0.1932	8.710.635	566.947	0.10685
168	92.501	0.1595	19.241.544	1.609.701	0.23602
169	92.841	0.1272	42.192.438	4.272.489	0.51754
170	95.902	0.1462	11.275.491	965.692	0.13831
171	96.217	0.1313	23.347.325	2.282.285	0.28638
172	99.192	0.1663	8.601.566	626.154	0.10551
173	99.482	0.1536	14.149.083	1.217.770	0.17355
174	102.673	0.1592	6.520.308	562.591	0.07998

Tabelle A8. GC-Daten der isomerisierenden Metathese von RME mit 1.5 Äquiv. 1-Hexen.



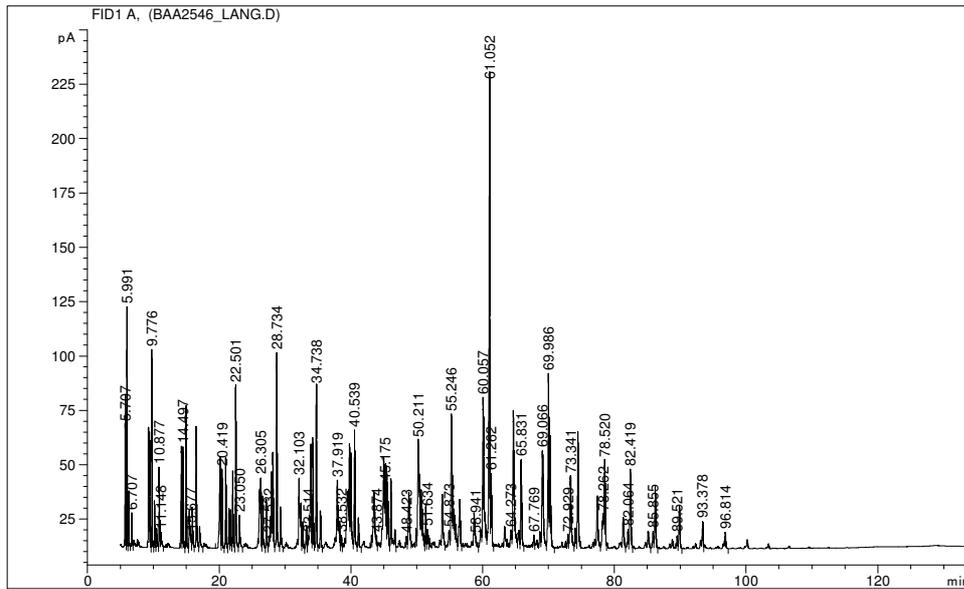
Peak #	Ret. Zeit / min	Breite / min	Fläche / pA*s	Höhe / pA	Fläche / %
1	5.642	0.0774	42.75552	7.40349	0.07299
2	5.764	0.0467	578.24811	194.22031	0.98722
3	5.828	0.0495	536.15967	158.40311	0.91537
4	6.052	0.0497	448.27872	138.54703	0.76533
5	6.304	0.0605	154.56007	38.7795	0.26387
6	7.588	0.062	46.53043	11.31108	0.07944
7	7.748	0.0891	73.30602	11.39436	0.12515
8	9.224	0.0622	25.25437	5.87242	0.04312
9	9.358	0.0799	917.00848	178.70102	1.56558
10	9.502	0.0788	394.31204	75.66879	0.6732
11	9.872	0.0733	604.04608	127.43332	1.03127
12	10.249	0.0789	176.00972	33.74447	0.3005
13	11	0.0974	49.98698	7.1684	0.08534
14	11.947	0.0963	36.24168	5.68929	0.06187
15	12.219	0.0793	41.74866	7.9432	0.07128
16	12.322	0.1119	52.86684	6.70841	0.09026
17	14.35	0.1484	1022.29572	108.02457	1.74533
18	14.59	0.0972	485.341	77.40651	0.82861
19	15.076	0.0925	818.73657	139.3679	1.3978
20	15.536	0.0959	241.51263	38.10711	0.41233
21	16.005	0.116	40.79613	5.06206	0.06965
22	16.58	0.1023	130.9285	19.01535	0.22353
23	17.092	0.1688	63.03302	5.70748	0.10761

24	17.691	0.1117	59.15897	8.05692	0.101
25	17.849	0.0946	33.31263	5.21002	0.05687
26	20.219	0.1686	1242.29907	96.23705	2.12093
27	20.48	0.1079	611.21973	87.02649	1.04351
28	21.012	0.1078	418.871	61.21811	0.71512
29	21.524	0.1105	140.89702	19.46032	0.24055
30	21.741	0.1115	66.999	8.73195	0.11439
31	22.062	0.118	115.30597	14.62083	0.19686
32	22.509	0.106	325.74179	47.52034	0.55613
33	23.05	0.1319	124.80781	13.75088	0.21308
34	23.773	0.1144	52.64449	6.95113	0.08988
35	23.947	0.1143	62.56131	8.26247	0.10681
36	24.094	0.1379	65.53654	6.48405	0.11189
37	25.849	0.1529	124.59994	10.93407	0.21273
38	26.182	0.1461	846.11725	73.60911	1.44455
39	26.332	0.1062	791.92395	112.40996	1.35202
40	26.592	0.125	355.51569	42.77177	0.60696
41	27.127	0.1352	218.52701	23.33764	0.37308
42	27.718	0.1322	97.46488	10.31728	0.1664
43	27.899	0.1075	172.46486	24.67407	0.29444
44	28.092	0.1233	278.21185	34.05277	0.47498
45	28.701	0.1124	762.55676	105.40618	1.30189
46	29.243	0.1203	237.66011	28.79121	0.40575
47	30.061	0.1136	72.71257	9.25664	0.12414
48	30.175	0.099	44.91482	6.47178	0.07668
49	31.816	0.1725	128.75435	10.39783	0.21982
50	32.061	0.1165	572.22076	69.20152	0.97693
51	32.219	0.1133	672.87933	85.96986	1.14878
52	32.353	0.0939	363.14261	57.35458	0.61998
53	32.598	0.1339	133.68625	15.6148	0.22824
54	33.146	0.1193	67.72079	7.95496	0.11562
55	33.59	0.1031	61.14396	9.02107	0.10439
56	33.828	0.1376	477.60312	49.06091	0.81539
57	34.129	0.1236	601.68677	70.46252	1.02724
58	34.684	0.1118	1185.93054	154.06091	2.0247
59	35.234	0.1239	361.47443	45.8783	0.61713
60	35.872	0.1043	45.26693	6.58071	0.07728
61	36.008	0.1823	138.94621	9.9863	0.23722
62	37.474	0.1826	132.18864	9.60495	0.22568
63	37.619	0.115	136.53117	17.13056	0.23309
64	37.861	0.144	841.76123	79.17928	1.43711
65	38.017	0.0998	320.14917	45.67173	0.54658
66	38.152	0.1046	166.55168	25.35962	0.28435
67	38.4	0.1528	82.36314	7.23499	0.14062
68	39.458	0.1681	496.92728	38.10656	0.84839
69	39.659	0.113	755.2442	94.72796	1.2894
70	39.875	0.13	905.74683	99.70515	1.54635
71	40.414	0.1251	706.38062	86.67172	1.20598
72	40.969	0.1305	229.89351	26.15449	0.39249
73	41.558	0.1241	58.64072	6.97147	0.10012
74	41.723	0.174	134.38458	10.73493	0.22943
75	42.976	0.1418	153.74934	15.48352	0.26249
76	43.344	0.1892	935.85248	66.0991	1.59775
77	43.556	0.1082	134.26035	19.04598	0.22922
78	43.708	0.1193	87.67645	10.10163	0.14969
79	44.554	0.1468	90.96677	8.36782	0.1553
80	44.84	0.1291	422.69858	46.04089	0.72166
81	45.17	0.1698	1690.12659	129.87079	2.88549
82	45.39	0.134	525.93671	55.78484	0.89791
83	45.878	0.1214	338.33292	40.53765	0.57762
84	46.463	0.1305	105.41396	12.00167	0.17997
85	47.175	0.1436	98.90401	9.81009	0.16886

86	48.211	0.1529	185.43567	14.73171	0.31659
87	48.595	0.1609	852.75891	67.71832	1.45589
88	48.886	0.1508	83.54596	7.33893	0.14264
89	49.656	0.1276	57.93966	7.07166	0.09892
90	50.276	0.2071	1871.48499	116.675	3.19512
91	50.452	0.1122	575.22559	72.78004	0.98206
92	50.624	0.1092	200.0856	26.76537	0.3416
93	50.81	0.1353	87.57583	9.51982	0.14952
94	51.103	0.1298	138.955	16.23613	0.23723
95	52.37	0.149	100.48872	8.81553	0.17156
96	53.226	0.1683	172.43459	12.7054	0.29439
97	53.618	0.1407	784.26648	71.07808	1.33895
98	54.714	0.1683	131.37088	9.80592	0.22428
99	55.144	0.1962	1452.00745	90.02412	2.47896
100	55.342	0.1705	794.48157	65.06561	1.35639
101	55.623	0.0908	82.83942	12.92069	0.14143
102	56.096	0.133	61.45029	6.57674	0.10491
103	57.322	0.1764	97.49316	6.91772	0.16645
104	58.031	0.1834	116.54271	8.42204	0.19897
105	58.434	0.1386	444.99133	43.05509	0.75972
106	58.643	0.1064	94.78175	11.46771	0.16182
107	59.435	0.1408	166.79541	14.4359	0.28476
108	59.558	0.0821	86.72251	13.65276	0.14806
109	59.829	0.1654	1296.45801	104.03786	2.2134
110	59.985	0.1786	729.90118	49.92649	1.24613
111	60.803	0.1392	2956.2002	284.66339	5.04702
112	60.967	0.1669	168.29662	12.8381	0.28733
113	62.071	0.1525	97.31013	7.75158	0.16613
114	62.649	0.1894	89.24657	6.07528	0.15237
115	63.029	0.1628	245.72505	19.53153	0.41952
116	63.328	0.1463	123.42494	11.22526	0.21072
117	64.029	0.1896	312.1337	20.50825	0.53289
118	64.383	0.1688	1764.2124	128.01096	3.01198
119	64.715	0.1105	121.35075	14.98729	0.20718
120	65.204	0.1218	58.09214	6.65995	0.09918
121	65.482	0.1415	206.23117	18.58074	0.35209
122	66.621	0.1984	74.35971	5.21456	0.12695
123	67.427	0.137	94.14595	8.9314	0.16073
124	67.836	0.164	134.34102	10.31332	0.22936
125	68.363	0.1588	333.64154	26.87253	0.56961
126	68.775	0.1732	1654.97192	121.28066	2.82548
127	69.646	0.1379	942.73767	96.60379	1.6095
128	69.873	0.1335	361.51758	41.55426	0.61721
129	72.176	0.1699	148.39337	10.5599	0.25335
130	72.585	0.1634	240.31386	19.01734	0.41028
131	72.974	0.1773	1111.85718	82.48003	1.89823
132	73.652	0.1239	136.04994	13.69208	0.23227
133	74.063	0.1234	628.61993	68.27601	1.07322
134	76.33	0.1976	217.21136	13.22431	0.37084
135	76.621	0.178	199.24742	13.67461	0.34017
136	77.018	0.1777	694.54919	50.12286	1.18578
137	77.719	0.1319	248.39281	23.01196	0.42407
138	77.859	0.0577	84.81308	19.12157	0.1448
139	78.1	0.1607	1054.63489	82.72993	1.80054
140	80.32	0.2024	153.06792	9.68689	0.26133
141	80.511	0.1483	96.43101	8.134	0.16463
142	80.886	0.1662	304.53174	23.03336	0.51992
143	81.604	0.1418	221.34158	20.52393	0.37789
144	81.992	0.141	979.43805	90.00054	1.67216
145	84.177	0.2982	223.95319	9.06488	0.38235
146	84.633	0.1966	198.42328	12.14719	0.33876
147	85.351	0.1671	249.1897	19.24538	0.42543

148	85.732	0.1343	787.43915	72.72562	1.34437
149	87.882	0.198	125.31735	7.77718	0.21395
150	88.267	0.1979	102.72451	6.24627	0.17538
151	88.982	0.145	168.94078	15.28307	0.28843
152	89.336	0.1397	444.69846	44.83158	0.75922
153	92.479	0.1369	121.33913	10.81264	0.20716
154	92.837	0.1381	231.25104	23.23764	0.39481
155	95.907	0.164	102.64173	7.57709	0.17524
156	96.218	0.1588	151.42505	12.20422	0.25852
157	99.495	0.1785	79.89754	5.73472	0.13641

Tabelle A9. GC-Daten der isomerisierenden Metathese von RME mit 1.0 Äquiv. Ethen.

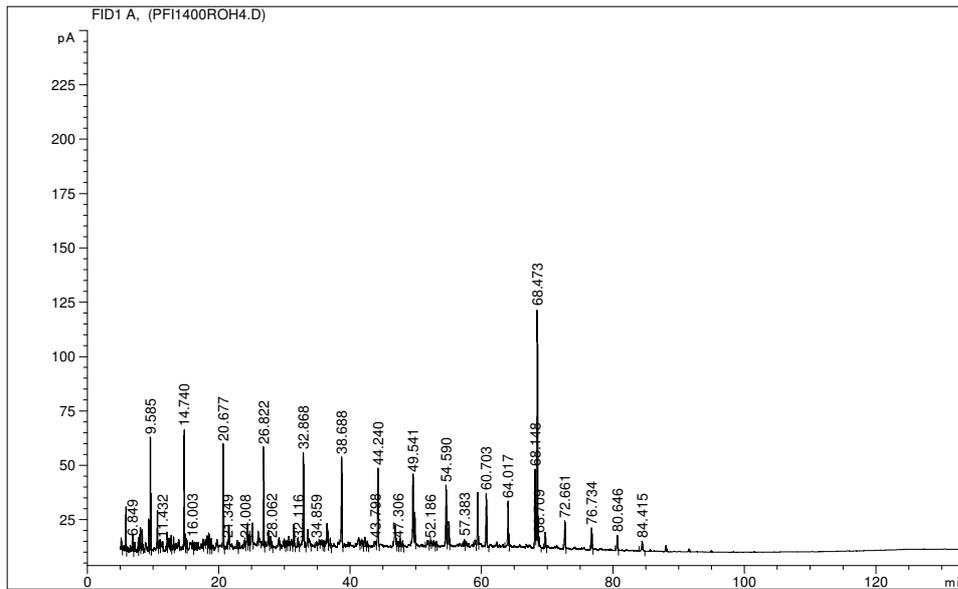


Peak #	Ret. Zeit / min	Breite / min	Fläche / pA*s	Höhe / pA	Fläche / %
1	5.707	0.0428	160.55205	57.0383	0.49274
2	5.769	0.0584	293.35696	70.75957	0.90032
3	5.991	0.0564	403.67096	110.97363	1.23888
4	6.246	0.0685	123.66026	26.48857	0.37952
5	6.707	0.0822	94.40335	16.14448	0.28973
6	9.256	0.0806	289.45975	55.70806	0.88836
7	9.408	0.0824	287.05103	53.68082	0.88097
8	9.776	0.0745	442.54492	91.42936	1.35819
9	10.168	0.0854	122.95037	21.94666	0.37734
10	10.473	0.1207	83.19139	9.45382	0.25532
11	10.877	0.0854	216.44753	37.44372	0.66429
12	11.148	0.158	86.90673	7.45424	0.26672
13	14.27	0.1232	392.71729	47.1488	1.20527
14	14.497	0.0998	303.4628	46.6782	0.93134
15	14.977	0.095	399.56879	65.6149	1.22629
16	15.466	0.0881	103.06067	18.19164	0.3163
17	15.566	0.0808	55.93536	10.07233	0.17167
18	15.677	0.1112	46.78513	6.40618	0.14359
19	15.907	0.111	141.6945	19.00082	0.43487
20	16.508	0.0998	374.06024	56.08685	1.14801
21	17.016	0.1548	111.94638	10.13634	0.34357
22	20.15	0.1621	505.85931	42.11237	1.5525
23	20.419	0.114	269.40363	36.55639	0.82681
24	20.97	0.1062	280.32965	41.84481	0.86034

25	21.491	0.1144	139.4897	18.41938	0.4281
26	21.71	0.1111	133.99062	17.94469	0.41122
27	22.033	0.1124	263.9404	35.64939	0.81004
28	22.501	0.1087	532.51166	75.1013	1.6343
29	23.05	0.1434	151.40785	15.30409	0.46468
30	26.147	0.1494	305.38007	27.52746	0.93722
31	26.305	0.1086	234.9413	32.41088	0.72104
32	26.595	0.1245	197.97116	23.92963	0.60758
33	27.145	0.1097	174.34422	22.68135	0.53507
34	27.532	0.1034	37.7302	5.8412	0.1158
35	27.77	0.118	123.87633	14.7513	0.38018
36	27.935	0.1046	236.77701	35.14986	0.72668
37	28.131	0.1231	365.31961	43.89279	1.12118
38	28.734	0.1126	668.96088	90.1301	2.05307
39	29.298	0.1318	171.41087	18.90809	0.52607
40	32.103	0.1193	252.07683	32.20317	0.77363
41	32.243	0.0938	125.18591	18.77096	0.3842
42	32.393	0.1135	161.70532	21.08362	0.49628
43	32.658	0.1284	107.48659	12.25194	0.32988
44	33.211	0.1149	89.84874	10.39348	0.27575
45	33.514	0.1001	41.56792	6.05424	0.12757
46	33.678	0.109	108.70944	15.28002	0.33363
47	33.908	0.1395	484.19165	48.09481	1.486
48	34.204	0.1226	422.15396	50.96784	1.29561
49	34.738	0.1196	573.03625	74.61558	1.75867
50	35.343	0.1386	158.88008	17.38081	0.48761
51	37.919	0.1359	340.87775	31.58193	1.04617
52	38.114	0.1005	92.24184	13.04384	0.28309
53	38.252	0.111	90.67145	11.62195	0.27827
54	38.532	0.1292	56.89393	5.96874	0.17461
55	39.431	0.1533	320.53235	26.08942	0.98373
56	39.585	0.1031	196.64107	26.96246	0.6035
57	39.765	0.115	367.93323	48.21848	1.1292
58	39.978	0.1256	411.13904	43.7634	1.2618
59	40.539	0.1256	455.63541	54.44217	1.39836
60	41.129	0.1269	131.59813	14.10255	0.40388
61	43.128	0.1382	61.13831	6.35978	0.18764
62	43.471	0.201	396.8732	25.86101	1.21802
63	43.709	0.0722	40.34948	7.5693	0.12383
64	43.874	0.1121	51.00977	5.94581	0.15655
65	44.979	0.172	583.42023	41.50645	1.79054
66	45.175	0.0765	177.88129	29.45169	0.54592
67	45.294	0.1115	354.17816	39.16353	1.08699
68	45.555	0.1408	302.47806	30.21759	0.92832
69	46.072	0.1129	261.39499	31.46934	0.80223
70	46.663	0.1269	81.68996	8.74876	0.25071
71	48.423	0.1391	59.66653	5.56567	0.18312
72	48.787	0.1906	393.45428	25.70431	1.20753
73	49.879	0.1162	77.37225	9.19174	0.23746
74	50.211	0.1764	727.6217	49.8238	2.2331
75	50.423	0.0763	166.76091	26.91917	0.5118
76	50.626	0.108	231.93269	27.06143	0.71181
77	50.837	0.1084	155.1666	18.02622	0.47621
78	51.024	0.1188	60.7505	6.76356	0.18645
79	51.345	0.125	188.1559	20.50746	0.57746
80	51.634	0.1197	82.33855	8.76021	0.2527
81	53.858	0.1593	323.11444	24.91991	0.99165
82	54.873	0.1786	114.10218	8.18797	0.35018
83	55.246	0.1797	830.85291	61.48552	2.54992
84	55.57	0.1272	171.21152	17.64871	0.52546
85	55.691	0.0857	99.18649	15.29187	0.30441
86	55.907	0.1476	130.70607	11.24414	0.40114

87	56.523	0.1836	317.582	22.64401	0.97467
88	58.702	0.1519	199.87556	16.43066	0.61343
89	58.941	0.1432	63.66142	5.41433	0.19538
90	59.685	0.1827	132.30255	8.73777	0.40604
91	60.057	0.1335	767.53125	69.16624	2.35558
92	60.245	0.1368	197.51529	17.88968	0.60618
93	60.536	0.1068	70.83662	8.36325	0.2174
94	61.052	0.1321	2131.58545	214.22916	6.54192
95	61.262	0.1437	382.69263	34.43393	1.1745
96	63.319	0.1648	139.42273	10.11662	0.42789
97	64.273	0.1751	120.0452	8.48117	0.36842
98	64.655	0.1731	885.34698	62.54511	2.71717
99	65.38	0.1052	61.42516	7.22196	0.18852
100	65.522	0.1038	71.04988	8.47703	0.21805
101	65.831	0.1484	485.78024	40.94206	1.49088
102	67.769	0.1434	71.7589	6.27758	0.22023
103	68.695	0.1588	102.85937	7.856	0.31568
104	69.066	0.1879	674.68585	44.7468	2.07064
105	69.986	0.1185	774.79565	80.33667	2.37788
106	70.236	0.1416	546.99677	51.64048	1.67876
107	72.929	0.1355	66.88824	6.21992	0.20528
108	73.341	0.1797	494.01584	33.17568	1.51615
109	74.062	0.1367	107.9966	9.63828	0.33145
110	74.449	0.122	533.34833	53.62494	1.63687
111	77.41	0.1608	315.99237	23.81885	0.96979
112	78.262	0.1596	212.42726	15.9311	0.65195
113	78.52	0.1535	511.23633	40.43353	1.56901
114	81.324	0.1637	183.01794	14.26549	0.56169
115	82.064	0.1463	100.59293	8.73746	0.30872
116	82.419	0.1396	416.56351	36.37709	1.27845
117	85.099	0.1568	104.16576	8.06089	0.31969
118	85.855	0.1487	95.97673	7.8445	0.29456
119	86.183	0.1353	315.49826	28.02503	0.96828
120	89.521	0.1331	62.59604	5.93262	0.19211
121	89.845	0.1317	212.52502	19.72204	0.65225
122	93.378	0.1304	132.22241	12.40323	0.4058
123	96.814	0.1368	81.77471	7.295	0.25097

Tabelle A10. GC-Daten der Diesel-Referenzmessung.



Peak #	Ret. Zeit / min	Breite / min	Fläche / pA*s	Höhe / pA	Fläche / %
1	5.168	0.0606	22.65208	5.22203	0.18345
2	5.865	0.0492	65.30608	20.50753	0.52888
3	6.849	0.0737	30.83115	6.02706	0.24968
4	6.939	0.072	41.46801	8.33904	0.33583
5	7.756	0.0839	38.80569	6.66687	0.31426
6	7.969	0.0764	44.93589	8.40259	0.36391
7	8.064	0.0796	60.88804	11.52884	0.4931
8	8.336	0.0941	68.04372	10.4374	0.55105
9	9.346	0.0784	82.20003	15.35788	0.66569
10	9.585	0.0714	242.05798	52.84304	1.96029
11	10.647	0.0893	117.47857	19.21057	0.95139
12	11.05	0.0876	35.73233	5.98865	0.28938
13	11.432	0.1187	43.49529	5.13971	0.35224
14	12.124	0.1194	77.11911	9.42708	0.62454
15	12.405	0.1129	54.37237	6.54534	0.44033
16	12.571	0.1008	44.62006	6.28907	0.36135
17	12.761	0.093	49.2311	7.86277	0.39869
18	13.107	0.1101	53.11919	7.19975	0.43018
19	13.903	0.1333	54.90175	5.96715	0.44462
20	14.74	0.0973	361.88748	56.07224	2.93072
21	15.094	0.1228	53.18353	6.27791	0.4307
22	16.003	0.1265	48.93817	5.56947	0.39632
23	17.627	0.1099	45.63162	6.05532	0.36954
24	17.988	0.1502	69.74643	5.97256	0.56484
25	18.215	0.1603	90.61005	7.64237	0.7338
26	18.476	0.1364	85.12115	8.83735	0.68935
27	18.856	0.1356	57.73836	6.26275	0.46759
28	19.727	0.2132	94.72287	5.84184	0.76711
29	20.677	0.1134	363.99316	49.70575	2.94777
30	21.349	0.1117	38.02151	5.05841	0.30791
31	21.514	0.1271	108.10983	12.47818	0.87552
32	22.832	0.1568	62.50016	5.40999	0.50615
33	23.893	0.1415	59.83241	5.56075	0.48455
34	24.008	0.1085	39.26467	5.06187	0.31798
35	24.327	0.1493	139.74515	12.61167	1.13171
36	24.583	0.1485	86.75826	8.26231	0.7026
37	25.112	0.1941	202.48483	13.56893	1.63981
38	25.984	0.1362	88.11783	9.86951	0.71361

39	26.14	0.2133	120.40479	6.77699	0.97509
40	26.822	0.1198	379.40961	48.22442	3.07262
41	27.58	0.1835	137.21281	10.03465	1.11121
42	27.878	0.1306	75.41972	7.41719	0.61078
43	28.062	0.1547	61.53341	5.1758	0.49832
44	29.163	0.1282	68.36368	6.74827	0.55364
45	29.908	0.1383	55.99325	5.51976	0.45346
46	30.062	0.1211	55.71075	5.64455	0.45117
47	30.369	0.1485	59.64605	5.41638	0.48304
48	30.665	0.2013	111.98727	7.36926	0.90692
49	31.058	0.1898	87.22862	5.92356	0.70641
50	31.417	0.151	141.39319	12.78282	1.14506
51	32.004	0.1304	59.32903	6.26968	0.48047
52	32.116	0.1228	50.0601	5.00133	0.40541
53	32.868	0.1319	406.14014	45.58536	3.28909
54	33.084	0.1501	60.47147	5.10697	0.48972
55	33.542	0.1548	125.56778	10.55169	1.0169
56	33.749	0.2294	114.97844	6.00373	0.93114
57	34.859	0.1755	72.80596	5.0098	0.58961
58	35.343	0.133	56.10516	5.59409	0.45436
59	35.704	0.1676	71.13628	5.77809	0.57609
60	35.968	0.1496	56.59538	5.34085	0.45833
61	36.471	0.1685	184.60892	13.25746	1.49504
62	36.958	0.192	100.01202	6.55331	0.80994
63	38.688	0.1272	429.7114	43.5143	3.47998
64	41.276	0.2077	115.72588	6.82974	0.9372
65	41.712	0.1788	85.56348	5.77559	0.69293
66	41.908	0.1418	60.08882	5.48433	0.48662
67	42.222	0.1935	109.58776	6.89094	0.88749
68	42.606	0.1656	70.60029	5.2277	0.57175
69	43.798	0.2419	101.86056	5.12518	0.82491
70	44.24	0.145	365.38968	38.40676	2.95908
71	46.837	0.2587	246.35774	12.45676	1.99511
72	47.306	0.1541	62.39296	5.12405	0.50528
73	47.607	0.1606	86.16819	6.5035	0.69783
74	47.989	0.175	75.8045	5.29652	0.6139
75	49.541	0.145	365.58118	35.24704	2.96063
76	49.801	0.1644	217.62616	18.34834	1.76243
77	51.759	0.27	122.48034	5.45436	0.9919
78	52.186	0.126	51.02126	5.0433	0.41319
79	52.29	0.1213	55.60444	5.5282	0.45031
80	52.733	0.184	81.28253	5.32659	0.65826
81	53.105	0.169	70.05902	5.1419	0.56737
82	54.59	0.1319	306.47098	30.8552	2.48193
83	54.992	0.1836	201.5576	14.19686	1.6323
84	57.383	0.1598	73.25647	5.70457	0.59326
85	58.996	0.2346	112.83832	5.75946	0.91381
86	59.405	0.1363	263.8255	27.41755	2.13657
87	60.703	0.1485	285.7182	26.77345	2.31386
88	64.017	0.1648	281.14191	23.29308	2.2768
89	68.148	0.1257	350.35428	37.96813	2.83731
90	68.473	0.1121	994.26331	111.46984	8.05196
91	68.709	0.1699	100.16091	7.1286	0.81114
92	69.679	0.1762	121.96042	9.10844	0.98769
93	72.661	0.1401	157.60326	14.13812	1.27634
94	76.734	0.1584	130.9933	11.04014	1.06084
95	80.646	0.1494	86.36702	7.66866	0.69944
96	84.415	0.1784	72.89713	5.11201	0.59035

Tabelle A11. EN ISO 3405 Destillationsdaten.

Volumen / %	Gemessene Temperaturen für Atmosphärendruck korrigiert / °C		
	Diesel	mit 1-Hexen	mit Ethen
IBP	177.8	121.0	73.7
5	197.2	171.6	125.4
10	205.7	190.7	157.1
15	213.0	209.8	184.3
20	221.2	225.9	202.8
25	229.6	239.1	217.3
30	237.3	250.2	228.9
35	245.0	259.7	240.0
40	252.3	268.8	250.5
45	261.1	277.3	261.5
50	269.6	285.7	271.3
55	277.4	294.5	280.6
60	286.1	302.8	289.6
65	294.5	310.6	299.9
70	303.6	319.2	309.4
75	311.6	327.5	318.1
80	320.8	336.3	326.9
85	329.5	346.3	336.0
90	339.6	354.1	346.5
93	346.9	359.5	355.3
95	353.4	-	362.4
FBP	364.3	-	366.2

Nach EN ISO 3405 ist die Wiederholbarkeit der Siedetemperaturen für Dieselmotorenstoffe 3.0 °C bei 95% Rückgewinnung und 2.2 °C an der Endsiedepunkt (FBP); Die Werte für die Reproduzierbarkeit liegen bei 8.5 °C bei 95% Rückgewinnung und 7.1 °C bei FBP.

Curriculum Vitae

Akademischer Werdegang

- seit 12/2015 **Postdoc, TU Dortmund**
im Arbeitskreis Prof. Dr. A. Behr, Chemieingenieurwesen /
Technische Chemie, Thema: *Entwicklung homogener-katalytischer Tandemprozesse*
- 11/2011–10/2015 **Promotion, TU Kaiserslautern**
im Arbeitskreis Prof. Dr. L. J. Gooßen, Organische Chemie,
Titel: *Entwicklung nachhaltiger katalytischer Verfahren –
chemische Nutzung nachwachsender Rohstoffe und
atomökonomische Darstellung von Amiden*
- 03–06/2013 **Forschungsaufenthalt, Universität St. Andrews (UK)**
im Arbeitskreis Prof. Dr. D. J. Cole-Hamilton, Technische
Chemie, Titel: *Veredelung von Cashew-Nussschalenöl via
isomerisierende Metathese*
- 10/2006–09/2011 **Studium der Chemie, TU Kaiserslautern**
Vertiefungsrichtung: Katalyse, Diplomarbeit bei Prof. Dr. L. J.
Gooßen, Titel: *Nachhaltige Synthese funktionalisierter Styrole
via isomerisierende Ethenolyse*
- 03–06/2010 **Auslandspraktikum, Universität Glasgow (UK)**
im Arbeitskreis Dr. A. Sutherland, Organische Chemie
- 09/1996–04/2005 **Maria-Ward-Gymnasium, Landau**
Abschluss: Abitur

Stipendien und Preise

- 06/2012–05/2015 **Promotionsstipendium der Deutschen Bundesstiftung
Umwelt (DBU)**
- 07/2012 **Diplomarbeitspreis der Kreissparkassenstiftung der TU
Kaiserslautern**
- 2012–2014 **Posterpreise**
 - GDCh-Jahrestagung: Nachhaltigkeit in der chemischen
Synthese, Kaiserslautern
 - 5th EuCheMS Chemistry Congress, Istanbul
- 2012–2014 **Reisestipendien**
 - Zwei Stipendien der GDCh e. V.
 - Zwei Stipendien des abiosus e.V.
- 03–06/2010 **Erasmus-Stipendium für ein Auslandssemester**