

Nachhaltigkeit in der organischen Synthese

Stoffliche Nutzung nachwachsender Rohstoffe

und Alkoxylierung terminaler Alkine

vom Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern zur Verleihung des akademischen
Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

genehmigte Dissertation

D 386



vorgelegt von

Dipl.-Chem. Benjamin Erb

angefertigt im Arbeitskreis von

Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Kaiserslautern, 15.07.2016

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Stefan Ernst

Berichterstatter: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Berichterstatter: Prof. Dr. Werner Thiel

Meinen Eltern

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

Promotionskommission

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Stefan Ernst

Berichterstatter: Prof. Dr. Lukas J. Goßen

Berichterstatter: Prof. Dr. Werner Thiel

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 15.07.2016

Eidesstattliche Erklärung

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

Kaiserslautern, den _____

Benjamin Erb

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Lukas J. Goßen für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für seine stetige Unterstützung, die anregenden Diskussionen und das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Frau Dr. Käthe Goßen gebührt mein Dank für die Unterstützung beim Durchsehen und Korrigieren der Manuskripte.

Herrn Professor Dr. Werner Thiel danke ich für seine Tätigkeit als Zweitgutachter dieser Arbeit.

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

Besonderer Dank gilt Dr. Filipe Costa, der mich seit dem ersten OC-Praktikum begleitet hat, stets zur Seite stand und zu einem wertvollen Mentor und Freund wurde.

Ich danke den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises für die großartige Arbeitsatmosphäre und die Freundschaften, die ich im Laufe meiner Doktorarbeit knüpfen konnte. Mein besonderer Dank gilt Eugen Risto, Timo Wendling und Dr. Matthias Grünberg, die mir immer hilfreich zur Seite standen und das tägliche Leben im Labor durch zahlreiche Gespräche und Kaffeepausen angenehmer gemacht haben. Besonders hervorheben möchte ich auch Matthias für die Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Weiterhin bin ich Christophe Heitz zu großem Dank verpflichtet, der mich im Rahmen seines Forschungspraktikums tatkräftig im Labor unterstützt hat.

Meinen Koautoren Eugen Risto, Timo Wendling, Thilo Krause und Dr. Dominik M. Ohlmann danke ich für die angenehme und produktive Zusammenarbeit bei den gemeinsamen Kooperationsprojekten.

Den Serviceabteilungen des Instituts, der Chemikalienausgabe und unserer Sekretärin Susanne Zeigner bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet.

Besonderer Dank gebührt meiner Lebensgefährtin Roberta und meinen Eltern Konny und Klaus für ihren Rat, ihre liebevolle Unterstützung, ihre Rücksichtnahme und ihren Rückhalt während dieser Arbeit.

Abkürzungsverzeichnis

i. Vak.	im Vakuum
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IR	Infrarot
ppm	parts per million
Smp	Schmelzpunkt
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
EI	Elektronenstoßionisation
DMSO	Dimethylsulfoxid
VCI	Verband der Chemischen Industrie e.V.
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Me	Methyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Alk	Alkylrest
DCM	Dichlormethan
rt	Raumtemperatur
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
BOP	Benzotriazoloxyltris(dimethylamino)- phosphoniumhexafluorphosphat
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorphosphat
tby	Terpyridyl
DMA	Dimethylacetamid
DCE	Dichlorethan
PC	Propylencarbonat
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
TMDS	1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan
Triphos	Bis(diphenylphosphinethyl)phenylphosphin
T	Temperatur
Kat.	Katalysator
NNDMA	N,N-Dimethylacrylamid
COD	1,5-Cyclooctadien
DMC	Dimethylcarbonat

Nummerierung der Verbindungen

Die vorliegende Doktorarbeit besteht zu einem großen Teil aus originalen Veröffentlichungstexten, in denen alle Verbindungen unabhängig voneinander nummeriert wurden. Zum besseren Verständnis wurde die Nummerierung der Publikationen beibehalten und die Verbindungen in den jeweiligen Unterkapiteln getrennt voneinander nummeriert. Werden Verbindungen in einem Unterkapitel hinzugefügt, die nicht in einer Publikation enthalten sind, dann werden diese im entsprechenden Kapitel entweder neu nummeriert oder die Nummerierung knüpft an der letzten erwähnten Nummer einer vorhandenen Publikation an.

Die Bezeichnung setzt sich jeweils aus der Nummer der dritten Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer zusammen, sodass Doppelbenennungen vermieden werden. Beispielsweise trägt die 4. Verbindung aus Unterkapitel 4.1.2 die Nummer **4.1.2-4**.

Stark verallgemeinerte Strukturen in Schemata, die Reaktionsprinzipien erläutern, wurden nicht nummeriert.

Veröffentlichungen

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

1. B. Erb, M. Dierker, D. M. Ohlmann, L. J. Gooßen, *Eur. J. Lipid. Sci. Tech.* **2016**, *118*, 111–116: *Selective synthesis of propenyl-branched diunsaturated fattyesters via catalytic codimerization of ethyl linoleate and propylene*
2. T. Krause, S. Baader, B. Erb, L. J. Gooßen, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11732: *Atom-Economic Catalytic Amide Synthesis from Amines and Carboxylic Acids Activated in situ with Acetylenes*
3. B. Erb, E. Risto, T. Wendling, L. J. Gooßen, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 1442-1448: *Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen*
4. T. Wendling, E. Risto, B. Erb, L. J. Gooßen, **2016**, Manuskript in Vorbereitung: *Synthesis of β -Substitued (E)- β -Alkoxyacrylates from Terminal Alkynes and Alkyl Carbonates Catalyzed by Alkoxides*

Inhaltsverzeichnis

1	Struktur der Doktorarbeit.....	1
2	Einleitung.....	3
2.1	Der Begriff der Nachhaltigkeit	3
2.1.1	Katalyse als Instrument für nachhaltige Synthesen	7
2.2	Nachwachsende Rohstoffe.....	8
2.3	Industrielle Nutzung von Fettsäuren und Fettsäureestern.....	13
2.3.1	Alkylverzweigte Fettsäuren	18
2.3.2	Fettalkoholether in der chemischen Industrie	20
2.4	Bedeutung von Amiden in der chemischen Industrie	24
3	Aufgabenstellung	29
4	Ergebnisse und Diskussion	31
4.1	Alkylverzweigung in der Fettsäurekette	31
4.1.1	Hintergrund.....	31
4.1.2	Heterodimerisierung zweier Olefine.....	33
4.1.3	Kationische Codimerisierung.....	38
4.1.4	Propyl-verzweigte Fettsäureester über eine katalytische Codimerisierung von Linolsäureethylester und Propen.....	42
4.2	Hydrierung von Fettsäuren und Fettsäureestern zu Ethern.....	53
4.2.1	Hintergrund.....	53
4.2.2	Reduktive Ethersynthese ausgehend von Fettsäuren und Fettsäureestern mit Alkoholen unter Zuhilfenahme von molekularem Wasserstoff.....	55
4.3	Atomökonomische katalytische Amidsynthesen	67

4.3.1	Hintergrund	67
4.3.2	Atomökonomische katalytische Amidsynthese ausgehend von Aminen und Carbonsäuren	68
4.4	Alkoxylierung von terminalen Alkinen	77
4.4.1	Hintergrund	77
4.4.2	Synthese von (<i>E</i>)- β -Alkoxyacrylaten aus terminalen Alkinen und Alkylcarbonaten katalysiert durch Alkoxide	78
5	Zusammenfassung und Ausblick	85
6	Experimenteller Teil	89
6.1	Allgemeine Anmerkungen	89
6.1.1	Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel	89
6.1.2	Durchführung von Parallelreaktionen	89
6.1.3	Autoklavenreaktionen	91
6.2	Analytische Methoden	91
6.2.1	Dünnschichtchromatographie	91
6.2.2	Säulenchromatographische Methoden	91
6.2.3	Gaschromatographie	92
6.2.4	Massenspektroskopie	92
6.2.5	Infrarotspektroskopie	92
6.2.6	Kernresonanzspektroskopie	93
6.2.7	Elementaranalysen	93
6.2.8	Schmelzpunktbestimmungen	93
6.3	Propyl-verzweigte Fettsäureester	95

6.4	Reduktive Ethersynthesen.....	97
6.5	Atomökonomische katalytische Amidsynthesen	103
6.6	Synthesen von (<i>E</i>)- β -Alkoxyacrylaten	135
7	Literaturverzeichnis	149
8	Lebenslauf.....	159

1 Struktur der Doktorarbeit

Die vorliegende kumulative Doktorarbeit besteht aus vier eigenständigen Themengebieten. Dabei sind nachhaltige Transformationen in der organischen Synthese der Schwerpunkt in allen Themen. Die Themengebiete „Alkylverzweigung in der Fettsäurekette“ und „Hydrierung von Fettsäuren und Fettsäureestern zu Ethern“ bilden dabei den Hauptteil der Arbeit und fokussieren sich zudem auf die Nutzung nachwachsender Rohstoffe. Die atomökonomischen Amidsynthesen und die Alkoxylierung terminaler Alkine sind jeweils nur kleinere Projekte.

Aufgrund der kumulativen Promotionsform enthält diese Ausarbeitung drei englische Originaltexte sowie einen Manuskriptentwurf eigener wissenschaftlicher Veröffentlichungen, sowie ergänzende deutschsprachige Einführungen in die Thematik und unveröffentlichte Ergebnisse.

Kapitel 2 besteht aus einer Einleitung, in der auf den Hauptteil der Arbeit eingegangen wird. Die Zielsetzung und Aufgabenstellungen der einzelnen Projekte werden in Kapitel 3 formuliert und anschließend die erhaltenen Ergebnisse in Kapitel 4 diskutiert.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit (Kapitel 6) enthält neben den Spezifikationen der eingesetzten Messinstrumente auch alle verwendeten Versuchsvorschriften und die Charakterisierungen der Verbindungen.

2 Einleitung

2.1 Der Begriff der Nachhaltigkeit

Der Begriff der Nachhaltigkeit ist zu Beginn des 18. Jahrhunderts durch Hans Carl von Carlowitz in der Forstwirtschaft entstanden. Danach beruhte eine nachhaltige Forstwirtschaft „auf dem Grundsatz, dass in einem bestimmten Zeitraum nur so viel Holz geschlagen werden darf, wie durch Baumneupflanzungen nachwachsen kann“.^[1-3] Heutzutage wird der Begriff weiter gefasst und dient als Leitbegriff in der chemischen Synthese, aber auch bei politischem und wirtschaftlichem Handeln.^[4]

Die UNO hat im Juni 1972 die erste Weltkonferenz über die menschliche Umwelt in Stockholm durchgeführt, die als der eigentliche Beginn einer internationalen Umweltpolitik gilt.^[5,6] Auf dieser Konferenz trafen sich über 1200 Vertreter aus 112 Staaten und verabschiedeten eine Deklaration mit 26 Prinzipien für Umwelt und Entwicklung. Außerdem wurden 109 Handlungsempfehlungen aufgestellt, die die Umsetzung dieser Prinzipien genauer beschreiben.^[6]

Auf europäischer Ebene wurden 1996 in der „*IVU-Richtlinie zur Integrierten Vermeidung und Verminderung von Umweltverschmutzungen*“ zwölf Leitgedanken zur nachhaltigen Produktion verfasst, die wie folgt lauten:

1. „Einsatz abfallarmer Technik,
2. Einsatz weniger gefährlicher Stoffe,
3. Förderung der Rückgewinnung und Wiederverwertung der bei den einzelnen Verfahren erzeugten und verwendeten Stoffe und gegebenenfalls der Abfälle,
4. vergleichbare Verfahren, Vorrichtungen und Betriebsmethoden, die mit Erfolg im industriellen Maßstab erprobt wurden,
5. Fortschritte in der Technik und in den wissenschaftlichen Erkenntnissen,
6. Art, Auswirkungen und Menge der jeweiligen Emissionen,
7. Zeitpunkte der Inbetriebnahme der neuen oder der bestehenden Anlagen,
8. für die Einführung einer besseren verfügbaren Technik erforderliche Zeit,

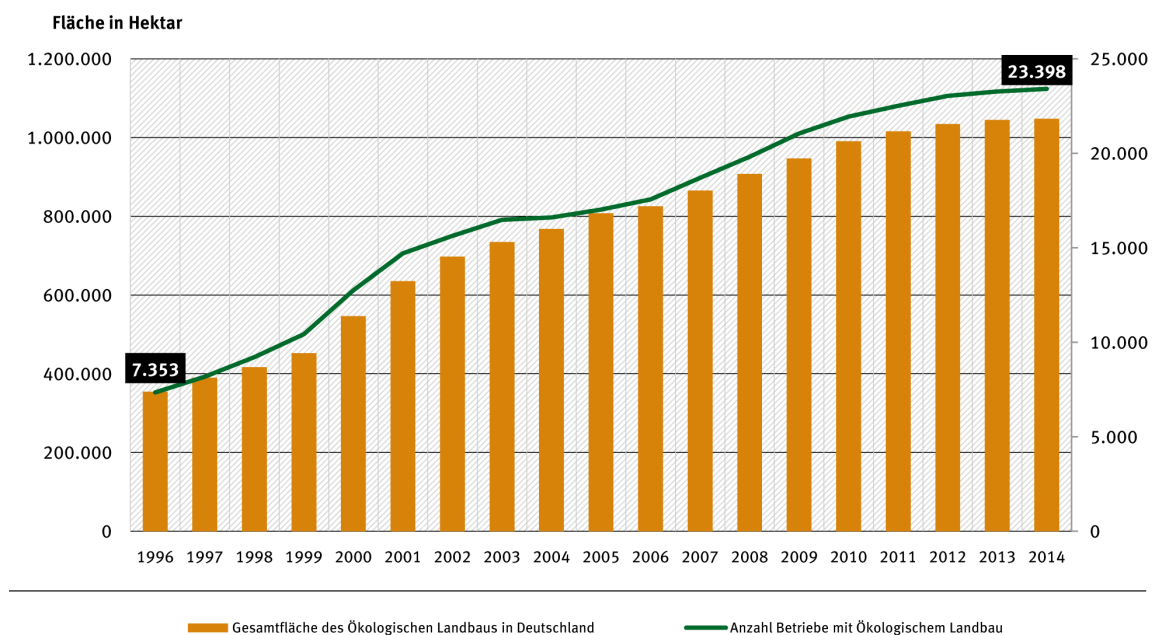
9. Verbrauch an Rohstoffen und Art der bei den einzelnen Verfahren verwendeten Rohstoffe (einschließlich Wasser) sowie Energieeffizienz,
10. die Notwendigkeit, die Gesamtwirkung der Emissionen und die Gefahren für die Umwelt so weit wie möglich zu vermeiden oder zu verringern,
11. die Notwendigkeit, Unfällen vorzubeugen und deren Folgen für die Umwelt zu verringern,
12. die von der Kommission gemäß Artikel 16 Absatz 2 oder von internationalen Organisationen veröffentlichten Informationen.^{[[7]}

Neben Gesetzen und Vorschriften für die chemische Industrie, die sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene gebildet werden, gibt es auch eine weltweite Initiative namens „*Responsible Care*“, gegründet 1985 in Kanada. 1991 ist auch ein deutsches „*Responsible Care*“-Programm begonnen worden. Heute nehmen fast 60 Länder und über 800 Unternehmen an diesem Programm teil.^[8] Diese Initiative ist eine freiwillige Verpflichtung von Chemieverbänden in Sachen Umweltschutz, Sicherheit und Gesundheitsschutz mehr zu tun, als durch Gesetze vorgeschrieben wird und die Nachhaltigkeit mehr zu fördern. Die Verbände verpflichten sich zudem, jährlich ihren Fortschritt in Zahlen zu veröffentlichen.

Auch wenn das Thema Nachhaltigkeit sehr präsent ist, gibt es selbst heute noch keine eindeutige Erklärung dieses Begriffes und verschiedenste Ansichten zu diesem Thema. Die Initiative *Chemie*³ als Nachhaltigkeitsinitiative der deutschen Chemie, gegründet durch den Verband der Chemischen Industrie e.V., der Industriegewerkschaft Bergbau, Chemie, Energie und des Bundesarbeitgeberverbandes Chemie im Jahre 2013, versteht den Begriff der Nachhaltigkeit „als Verpflichtung gegenüber den jetzigen und künftigen Generationen und als Zukunftsstrategie, in der wirtschaftlicher Erfolg mit sozialer Gerechtigkeit und ökologischer Verantwortung verknüpft ist.“^[9]

Nachhaltigkeit ist nicht nur direkt in der chemischen Industrie ein wichtiger Aspekt sondern auch in der Landwirtschaft. In diesem Zusammenhang ist der ökologische Landbau zu erwähnen. Dieser soll nach dem Prinzip der Nachhaltigkeit besonders ressourcenschonend und umweltverträglich betrieben werden. Dabei wird zum Beispiel darauf geachtet, dass keine chemischen Pflanzenschutzmittel verwendet werden und auf Gentechnik verzichtet wird.^[10] Da eine ökologische Landwirtschaft auch beim Thema nachwachsende Rohstoffe (siehe

Kapitel 2.2) zum Tragen kommt, ist diese wiederum auch eine Grundvoraussetzung für eine nachhaltige, ressourcenschonende chemische Industrie. Aus einem Bericht des Umweltbundesamtes ist zu entnehmen, dass in den letzten Jahren die Zahl der Betriebe mit ökologischem Landbau und die Gesamtfläche des ökologischen Landbaus in Deutschland stetig gestiegen sind (Abbildung 1).^[11]



Quelle: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (Hrsg.), Statistisches Jahrbuch über Ernährung, Landwirtschaft und Forsten der Bundesrepublik Deutschland, Münster-Hiltrup, verschiedene Jahrgänge. BMEL 2015, <http://www.bmel.de> (Stand 27.08.2015)

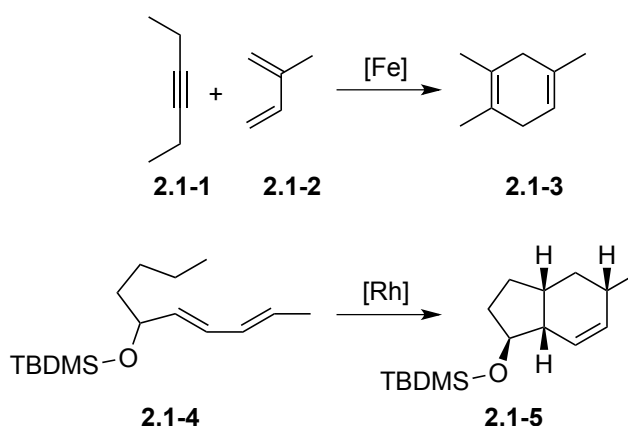
Abbildung 1. Betriebe und Fläche des Ökologischen Landbaus in Deutschland.^[11]

Nachhaltigkeit in der Chemie wird oft auch im Zusammenhang mit dem Begriff der „Grünen Chemie“ erwähnt. Dieser Begriff wurde vor allem durch die Amerikaner Paul T. Anastas und John C. Warner geprägt. Sie haben dafür in ihren zwölf Prinzipien der „Grünen Chemie“ 1998 ein Konzept beschrieben, wie Chemikalien, Prozesse und Produkte umweltbewusster gemacht werden.^[12,13]

Bei genauerer Betrachtung des Begriffes der grünen Chemie, geht es um die Verringerung der Umweltverschmutzung, der Energieeinsparung und der Betrachtung eines chemischen Prozesses als Ganzes. Umweltfreundlich kann eine Reaktion nur dann sein, wenn alle Schritte, von der Eduktsynthese bis hin zur Produktaufreinigung umweltfreundlich sind.^[14]

Um chemische Transformationen sachlich beurteilen zu können, bedient man sich heutzutage moderner Kennzahlen, um Aussagen über die Effizienz der Reaktionen machen zu

können. Neben der Reaktionsausbeute wird auch die Bildung von Nebenprodukten berücksichtigt. Barry Trost prägte in den frühen 1990er Jahren den Begriff der *Atomökonomie* (Molmasse Zielprodukt / Σ Molmasse Edukte), als ein Maß für die Nachhaltigkeit chemischer Transformationen.^[15] Der Aspekt der Atomökonomie ist eines der Prinzipien von Anastas und Warner.^[12] Ein perfektes Beispiel für effiziente Synthese komplexer organischer Moleküle sind Cycloadditionsreaktionen. Es finden sich alle Atome eines Reaktanden A in dem Zielmolekül B wieder und es entsteht kein Abfall (Schema 1).^[15] Weitere verwendete Maßzahlen sind der sogenannte *Massenindex* S^{-1} (Σ Rohstoffe (kg) / Produkt (kg)) und der *Umweltfaktor* E (Σ Abfall (kg) / Produkt (kg)).^[16-19]



Schema 1: Atomökonomische Synthesen nach Trost.^[15]

In der chemischen Synthese werden klassisch oft Schutz- und Abgangsgruppen eingesetzt, um Chemo-, Regio- oder Stereoselektivitäten zu kontrollieren. Diese benötigt man, um funktionelle Gruppen in komplizierten, oft mehrstufigen Synthesen zu schützen, da diese unter bestimmten Reaktionsbedingungen verloren gehen würden oder andere Reaktionsverläufe hervorrufen würden. Solche Reaktionen verlaufen zwangsläufig unter Bildung unerwünschter Koppelprodukte, die, verbunden mit höheren Kosten, abgetrennt und entsorgt werden müssen.

Moderne Verfahren nutzen Katalysatoren, um solche Schutzgruppen und die damit verbundenen Abfälle zu umgehen. Sie bieten damit eine hervorragende Möglichkeit zur Anwendung einer grünen und nachhaltigen Synthese in der organischen Synthese. Mit Hilfe von katalytischen Reaktionen lassen sich Produkte schneller, energieärmer und somit kostenreduziert herstellen.

2.1.1 Katalyse als Instrument für nachhaltige Synthesen

Die Anfänge der Katalyse gehen bis in das frühe 19. Jahrhundert zurück. Sir Humphry Davy beobachtete bereits 1816 die erste Katalyse, eine Reaktion zwischen Luft und Wasserstoff katalysiert durch einen Platin-Draht.^[20] Jöns Jacob Berzelius definierte als erster Chemiker 1835 die Begriffe Katalyse und Katalysator. Friedrich Wilhelm Ostwald definierte im Jahre 1894 die Katalyse genauer als „die Beschleunigung eines langsam verlaufenden Vorganges durch die Gegenwart eines fremden Stoffes.“^[21–23] In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden immer häufiger Katalysatoren für die verschiedensten chemischen Prozesse eingesetzt und die Katalyse immer weiter erforscht. Zu den heute wichtigsten katalytischen Prozessen in der chemischen Industrie gehören der Claus-Prozess zur Herstellung von Schwefel,^[24] die Fetthydrierung zur Margarineherstellung,^[25] die als Haber-Bosch-Verfahren bekannte Ammoniaksynthese,^[26] die Methanolsynthese aus Synthesegas,^[27] das katalytische Cracken in der Erdölverarbeitung,^[28] das Fischer-Tropsch-Verfahren zur Herstellung von Kohlenwasserstoffen aus Synthesegas,^[29] das katalytische Reforming zur Verbesserung der Kraftstoffqualität,^[30] das Ziegler-Natta-Verfahren zur Ethylenpolymerisation^[31] und der Shell-Higher-Olefin-Process (SHOP) zur Gewinnung von α -Olefinen.^[32]

Katalysatoren sind in der Lage die Reaktionsgeschwindigkeit von chemischen Reaktionen zu beschleunigen, indem sie die Aktivierungsenergie herabsetzen, ohne jedoch das chemische Gleichgewicht zu verändern. Die Katalysatoren gehen dabei unverändert wieder aus der Reaktion hervor und können somit wiederverwendet werden. Während einer Reaktion durchlaufen diese mehrere Katalysezyklen. Die Aktivität von Katalysatoren wird mit Hilfe der „Turnover Number“ (TON), welche angibt, wie viel Produkt pro Katalysatormenge gebildet wird, und der „Turnover Frequency“ (TOF), welche angibt, wie viel Katalysezyklen durchlaufen werden, bestimmt. Durch den Einsatz von Katalysatoren können Produkte günstiger und atomökonomischer hergestellt und sogar weniger reaktive Substrate umgesetzt werden. Ebenso können abfallintensive Aktivierungsreagenzien vermieden werden. Katalyse wird heutzutage in drei Bereiche unterteilt, der homogenen, der heterogenen und der Biokatalyse. Bei der heterogenen Katalyse liegt der Katalysator als Feststoff vor und es findet mit den Reaktanden eine Chemisorption statt. Katalysator und Reaktanden liegen bei diesen Reaktionen in unterschiedlichen Phasen (fest-flüssig, fest-gasförmig) vor.^[33] Bei der homogenen Katalyse liegen Reaktanden und Katalysator in der gleichen Phase vor. Homogen katalysierte Reaktionen sind wesentlich jünger und haben klare

Vorteile gegenüber der heterogenen Katalyse. Durch das mechanistische Verständnis können viel gezielter Katalysatoren entwickelt und optimiert werden. Ebenso weisen homogen katalysierte Reaktionen in der Regel wesentlich höhere Selektivitäten auf. In der Biokatalyse dienen Enzyme als biologische Katalysatoren.

Man geht davon aus, dass heutzutage 90 % aller chemischen Prozesse katalysiert ablaufen, angefangen in Raffinerien, in der chemischen Industrie, der Energieerzeugung, sowie im Umweltschutz.^[27,34] Der Großteil der katalytischen Reaktionen hingegen sind heterogen katalysiert.

Bedingt durch den sich vollziehenden Rohstoffwandel von fossilen zu nachwachsenden Rohstoffen, ist es von großer Bedeutung, dass mit Hilfe der katalytischen Umwandlung von nachwachsenden Rohstoffen diese in der chemischen Industrie oder als Energieträger nutzbar gemacht werden können.^[35] Damit sind verschiedene biogene Rohstoffe, wie zum Beispiel Öle und Fette, Zucker und Terpene, zur Herstellung von Wertstoffen einsetzbar.^[36] Katalysatoren, die bei nachwachsenden Rohstoffen eingesetzt werden sollen, müssen besondere Anforderungen erfüllen. So müssen sie tolerant gegenüber Verunreinigungen sein, da nachwachsende Rohstoffe möglichst ohne Aufreinigung eingesetzt werden sollten. Ebenso sind zum Beispiel bei Fettsäuren als Rohstoffquelle unterschiedlichste Kettenlängen und Sättigungsgrade der Säuren zu erwarten, was auch als Verunreinigung gesehen werden muss. Solche Verunreinigungen dürfen jedoch die Katalysatoraktivität nicht beeinflussen.^[37]

2.2 Nachwachsende Rohstoffe

Nachwachsende Rohstoffe sind Rohstoffe pflanzlichen oder auch tierischen Ursprungs, die im Gegensatz zu fossilen Rohstoffen keine endlichen Ressourcen sind. Die Nutzung von Biomasse ist im Gegensatz zu fossilen Brennstoffen CO₂-neutral. Das heißt, bei Verwendung solcher Energieträger wird nur so viel Kohlenstoffdioxid frei, wie die jeweilige Pflanze im Laufe ihres Lebens selbst aufgenommen hat. Es entsteht also kein zusätzlicher Treibhauseffekt. Man geht davon aus, dass fossile Energieträger noch rund 100 Jahre ausreichen könnten, sofern es gelingen würde, alle Ressourcen zu bergen.^[38]

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts basierten chemische Grundstoffe noch ausschließlich auf nachwachsenden Rohstoffen. Ab Mitte des 19. Jahrhunderts wurden dann vermehrt fossile Rohstoffe eingesetzt, zuerst Kohle und etwa ein Jahrhundert später Erdöl, was seitdem die wichtigste Rohstoffquelle darstellt.^[39] Gerade in Deutschland, als Land mit geringen fossilen

Rohstoffquellen, ist es von entscheidender Bedeutung auf Alternativen zurückzugreifen, um, neben dem Aspekt der Nachhaltigkeit, unabhängig von erdölproduzierenden Staaten zu werden.

Spätestens seit der Ölkrise 1973 weiß man, was für wirtschaftliche Auswirkungen die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen wie Erdöl haben kann. Bei nachwachsenden Rohstoffen handelt es sich um organische Rohstoffe, die aus land- und forstwirtschaftlicher Produktion stammen und nicht als Nahrungs- oder Futtermittel verwendet werden.^[40] Neben der Unabhängigkeit von fossilen Rohstoffen, haben nachwachsende Rohstoffe weitere, entscheidende Vorteile. Sie ermöglichen eine CO₂-neutrale energetische Nutzung, reduzieren den Einsatz von mineralischen Düngern und tragen zum Erhalt eines artenreichen Grünlandes bei. Natürlich muss auch beim Anbau von Nutzpflanzen, genauso wie bei Nahrungsmittelpflanzen auch, darauf geachtet werden, dass Bodenstrukturen nicht geschädigt werden und kein einseitiger Anbau von Pflanzen erfolgt.^[41]

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland rund 20 Millionen Tonnen Rohstoffe für die organische Chemie produziert, wovon 74 % auf Erdöl, 13 % auf nachwachsenden Rohstoffen, 11 % auf Erdgas und 2 % auf Kohle basierten (Abbildung 2).^[42] Von diesen rund 2,7 Millionen Tonnen nachwachsender Rohstoffe ist gut ein Drittel auf pflanzliche Öle zurückzuführen (Abbildung 3). Öle und Fette gehören demnach zu den wichtigsten Vertretern der nachwachsenden Rohstoffe und bieten viele Möglichkeiten für industrielle Anwendungen.^[43,44] Zu den chemischen Grundstoffen, die neben den pflanzlichen Ölen aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden können, gehören Fettsäuren, Zucker, Stärke, Cellulose, Naturfasern, Proteine, Harze und Wachse.

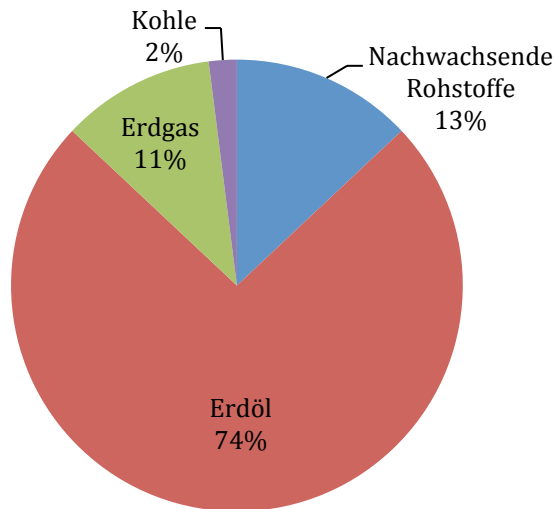


Abbildung 2: Organische Chemieproduktion 2013 in Deutschland.^[42]

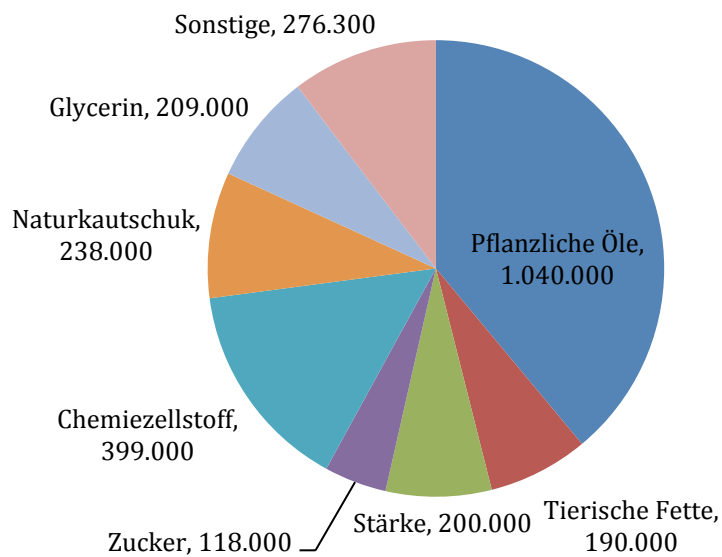


Abbildung 3: Einsatzmengen nachwachsender Rohstoffe in der deutschen chemischen Industrie 2013 (in Tonnen).^[42]

In den letzten Jahren ist eine steigende Tendenz des Einsatzes von nachwachsenden Rohstoffen zu erkennen. Dies spiegelt sich auch in den Anbauflächen für nachwachsende Rohstoffe der letzten 10 Jahre wieder (Abbildung 4).^[45]

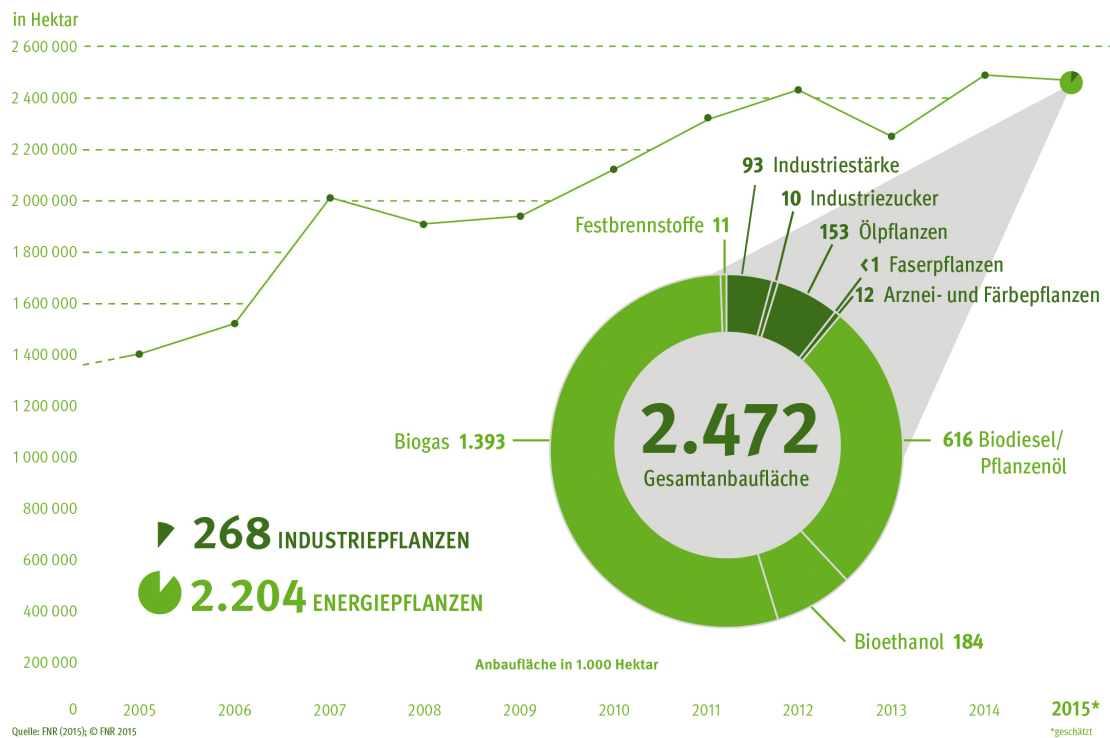


Abbildung 4. Anbauflächen nachwachsender Rohstoffe in Deutschland.^[45]

Bei nachwachsenden Rohstoffen wird generell zwischen Industrie- und Energiepflanzen unterschieden. Industripflanzen sind dabei solche Pflanzen, die zur stofflichen Nutzung in der chemischen Industrie verwendet werden. Diese werden heutzutage für vielerlei Anwendungen genutzt. Sie finden Verwendung bei der Herstellung von Kunststoffen, Waschmitteln, Kosmetika, Lacke und Schmierstoffen.^[42] Energiepflanzen sind Pflanzen, die speziell zur energetischen Nutzung angebaut werden. Als klassisches Beispiel für Energiepflanzen gilt Raps zur Produktion von Biodiesel.

Dass nachwachsende Rohstoffe und Nachhaltigkeit nicht nur von wirtschaftlichem Interesse sondern auch von politischem Interesse sind, zeigt das Bundesministerium für Ernährung und Umwelt, welches 1993 die *Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V.* zur Koordination von Forschungs-, Entwicklungs- und Demonstrationsprojekte im Bereich nachwachsender Rohstoffe gegründet hat. Diese soll einen wirksamen Beitrag zu nachwachsenden Rohstoffen und Nachhaltigkeitskonzepten liefern.^[46] Mit dieser Initiative wurde auch ein *Förderprogramm Nachwachsende Rohstoffe* ins Leben gerufen. Durch dieses Programm sollen „angewandte Forschung und Entwicklung im Bereich der nachhaltigen Erzeugung und der Nutzung nachwachsender Ressourcen gefördert werden.“^[47]

Dieses Programm fördert sämtliche Ziele, die in Zusammenhang „mit der nachhaltigen Erzeugung und Bereitstellung, der effizienten und umweltschonenden Ressourcennutzung, einschließlich der Vermeidung von Treibhausgasen bzw. deren Bindung und dem Erhalt der natürlichen Ressourcen (Biodiversität), der nachhaltigen Produktion von Industrie- und Konsumgütern sowie von Energie und Energieträgern, dem Recycling und der Kaskadennutzung, der Entwicklung neuer Technologien und integrierter Nutzungskonzepte entlang der gesamten Wertschöpfungskette, z. B. im Rahmen von Bioraffineriekonzepten, der Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der heimischen Wirtschaft insbesondere im ländlichen Raum durch neue und/oder verbesserte Prozesse und Produkte, der Entwicklung von umsetzbaren Nachhaltigkeitskonzepten sowie möglichst Sektor übergreifenden Nachhaltigkeitsstandards im internationalen Kontext, der besseren Wahrnehmung globaler Verantwortung für eine umwelt- und sozialverträgliche Gestaltung der biobasierten Wirtschaft, der Stärkung der internationalen Zusammenarbeit, dem Ausbau von internationalen Forschungs-, Technologie- und Rohstoffkooperationen, der Verbesserung des gesamtgesellschaftlichen Dialogs zu den Potenzialen einer nachhaltigen Bioökonomie und der Schaffung und Sicherung von Arbeitsplätzen, insbesondere im ländlichen Raum“ stehen.^[47] Bereits 2008 standen durch diese Initiative eine Gesamtfördersumme von 92,5 Mio € für insgesamt 341 Projekte zur Verfügung, wovon 23 % für die Entwicklung des Bionergie-Bereichs verwendet werden sollte.^[48] Für das Jahr 2016 stehen dem *Förderprogramm Nachhaltende Rohstoffe* 61 Millionen Euro und zusätzlich 24,7 Millionen Euro für den Bioenergie-Bereich zur Verfügung.^[49] Dies zeigt die Relevanz der Nachhaltigkeit und der Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen in Deutschland sehr deutlich.

In den letzten Jahren wurden in der chemischen Industrie immer mehr Prozesse zur Herstellung von Brennstoffen und Chemikalien entwickelt, die auf Biomasse beruhen (Tabelle 1). So werden zum Beispiel Dimethylfuran, welches als potentielle Ablösung für Ethanol in Biokraftstoffen gilt, und Alkane mit Kettenlängen von C₇ bis C₁₅ aus biobasierten Kohlenhydraten gewonnen. Durch Fermentation von Glucose können u.a. Milchsäure und Bernsteinsäure gewonnen werden. Ausgehend von Triglyceriden, die aus pflanzlichen oder tierischen Ölen und Fetten gewonnen werden, sind u.a. Fettsäuren, Fettalkohole, Fettamine, Glycerol und Biodiesel zugänglich.^[50–53] Auf die Nutzung von Fettsäuren und Fettsäureestern wird im Kapitel 2.3 noch näher eingegangen.

Tabelle 1. Übersicht einiger Chemikalien, die bereits 2011 auf Grundlage von nachwachsenden Rohstoffen produziert wurden.^[50]

Chemikalie	Marktvolumen (Mio. t / Jahr)	Rohstoff
Essigsäure	9,0	Ethanol
Acrylsäure	4,2	Glycerin oder Glucose
Ethanol	60	Glucose
Ethen	110	Ethanol
Ethylenglycol	20	Glucose oder Xylit
Glycerin	1,5	Pflanzenöl
Oleochemikalien	10–15	Pflanzenöl / -fett
Propen	80	Glucose

Die Forderung nach verstärktem Einsatz nachwachsender Rohstoffe in allen Bereichen hat auch die Lebensmittelindustrie erreicht. In der Lebensmittelverfahrenstechnik wurden Fraktionierungsverfahren entwickelt, die es ermöglichen, nachwachsende Rohstoffe zur Gewinnung von wertvollen Inhaltsstoffen und im Lebens- und Futtermittelbereich einzusetzen. Ebenso in der pharmazeutischen Industrie finden solche Verfahren Anwendung.^[54]

2.3 Industrielle Nutzung von Fettsäuren und Fettsäureestern

Fettsäuren und Fettsäureester werden aus den Triglyceriden pflanzlicher Öle und Fette gewonnen, wobei je nach Ursprung des Öls unterschiedliche Kettenlängen und Sättigungsgrade der Fettsäuren vorliegen können. Kettenlängen variieren von C₈ bis C₂₀, wobei sich der Großteil auf C₁₈-Derivate beläuft. Die Fettsäuren können dabei vollständig gesättigt oder im Falle von C₁₈ auch einfach, zweifach und dreifach ungesättigt vorliegen. Da Fette und Öle mit Hilfe von Sonnenenergie durch CO₂ und Wasser in C₂ Einheiten gebildet wird, findet man auch nur Kettenlängen mit gerader Kohlenstoffanzahl vor.^[55]

Zu den heimischen Ölpflanzen, aus denen Fettsäuren gewonnen werden, gehören hauptsächlich Raps und Soja, aber zum Teil auch Sonnenblumen und Öllein.^[56] Weitere wichtige Pflanzenöle werden aus Ölpalmen (Palmöl, Palmkernöl), Kokospalmen, Baumwollsamens, Erdnüssen und Oliven gewonnen. Weltweit wurden im Jahr 2015/2016 fast

530 Millionen Tonnen dieser Ölsaaten produziert. Aus diesen Ölsaaten wurden ca. 180 Millionen Tonnen der entsprechenden Öle gewonnen.^[57] Asien hat mit 52 % den größten Anteil an der weltweiten Ölproduktion.^[58]

In Deutschland wurden 2014 etwa 13,3 Millionen Tonnen Ölsaaten verarbeitet, davon 9,6 Mio. Tonnen Raps und 3,3 Mio. Tonnen Sojabohnen. Da die Ölsaatproduktion in Deutschland beschränkt ist, wurden 8,1 Mio. Tonnen Ölsaat importiert und etwa 5,1 Mio. Tonnen selbst produziert (Abbildung 5). Die wichtigsten Produkte, die aus Ölen und Fetten in Deutschland hergestellt werden sind Speiseöle und -fette, Margarine, Backwaren, Farben und Lacke, Schmierstoffe, Seifen und Waschmittel, Pharmazeutische Produkte und Biodiesel.^[59]

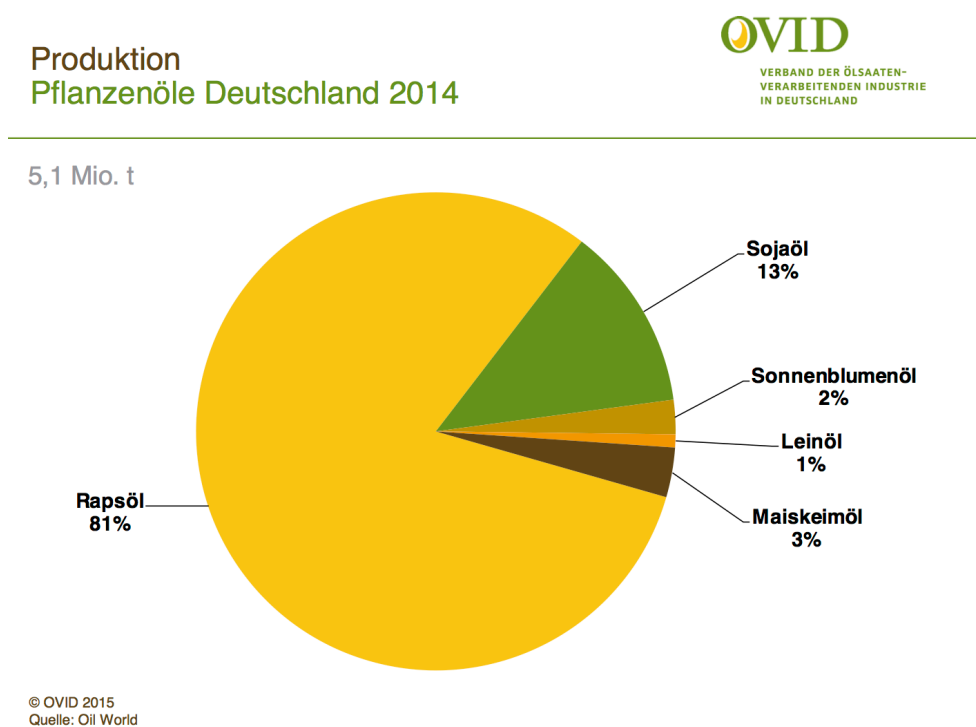


Abbildung 5. Pflanzenölproduktion in Deutschland 2014.^[60]

Der *Verband der ölsaatenverarbeitenden Industrie in Deutschland e. V.* hat die Entwicklung des Umstellungsprozess der chemischen Industrie, weg von fossilen Rohstoffen hin zu nachwachsenden Rohstoffen, vor allem zu Pflanzenölen, sehr anschaulich in einer Grafik (siehe Abbildung 6) dargestellt. Es zeigt den Verbrauch der 8 wichtigsten Pflanzenöle weltweit in den Jahren von 1994 bis 2014. Im Jahr 1994 wurden noch 63 Millionen Tonnen verbraucht, wohingegen 20 Jahre später der Pflanzenölverbrauch auf 166 Millionen Tonnen gestiegen ist.

Verbrauch 8 wichtigste Pflanzenöle weltweit 1994 - 2014

OVID
VERBAND DER ÖLSAATEN-
VERARBEITENDEN INDUSTRIE
IN DEUTSCHLAND

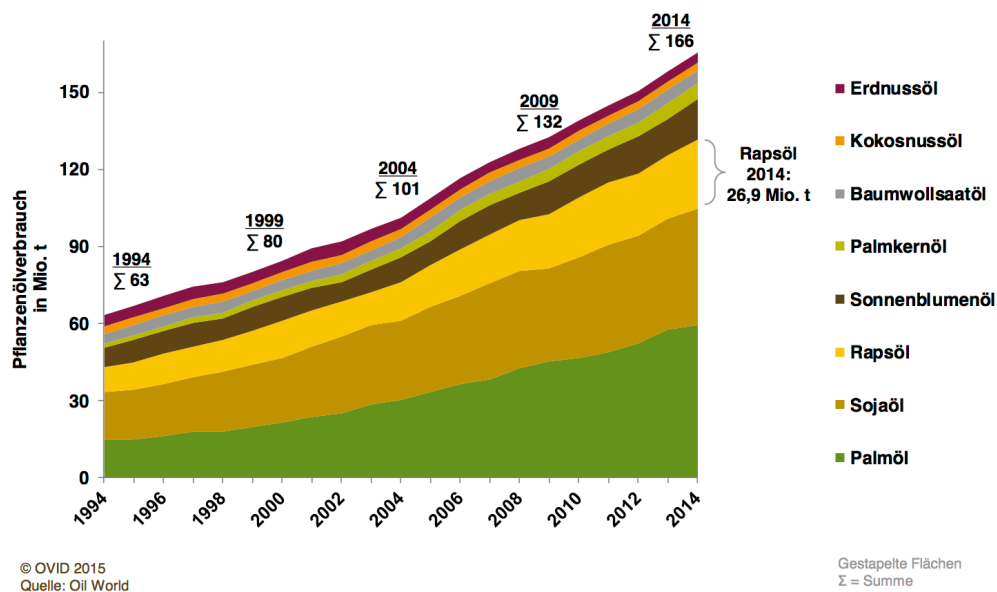


Abbildung 6. Verbrauch der 8 wichtigsten Pflanzenöle weltweit.^[61]

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Vertreter der Pflanzenöle mit ihren unterschiedlichen Kettenlängen und Sättigungsgrade gezeigt.

Tabelle 2. Zusammensetzung der wichtigsten Pflanzenöle (Gehaltsangaben in %).^[58]

Öl	Kettenlänge							C ₁₈ Doppelbindungen			
	8	10	12	14	16	18	20	0	1	2	3
Kokosnussöl	8	7	48	17	9	10		2	15	1	
Palmkernöl	4	5	50	15	7	18		2	41	1	
Palmöl				2	42	56		5	15	10	
Rapsöl					4	90	2	1	60	20	9
Sonnenblumenöl					4	93		4	84	5	
Sojaöl					8	91		4	28	53	6

Die strukturelle Vielfaltigkeit der Fettsäuren wird in Abbildung 7 gezeigt.^[62,63] Palmitinsäure (**2.3-1**) ist eine vollständig gesättigte C₁₆-Säure die aus Stillingiaöl (Gehalt 60–70 %) und vor allem aus Palmöl (41–46 %) gewonnen wird.^[64] Stearinsäure (**2.3-2**) ist eine gesättigte C₁₈-Säure die aus tierischen Fetten oder aus Kakaobutter gewonnen wird.

Ölsäure (**2.3-3**), welche vor allem aus Olivenöl (Gehalt 64–86 %) gewonnen wird, ist die am häufigsten vorkommende ungesättigte Fettsäure, gefolgt von Ricinolsäure (**2.3-7**), gewonnen aus Ricinusöl, und die doppelt ungesättigte Linolsäure (**2.3-4**), die aus Traubenkernöl, Distelöl, Hanföl und Sojaöl gewonnen werden kann.^[65] Die dreifach ungesättigte Linolensäure (**2.3-5**) gehört zur Gruppe der Omega-3-Fettsäuren und kann u.a. aus Sojaöl (4–11 %), Leinöl (35–56 %), Rapsöl (4–16 %) und Hanföl (28 %) gewonnen werden.^[66] Weitere ungesättigte Fettsäuren sind die Erucasäure (**2.3-6**), die α -Eleostearinsäure (**2.3-8**) und die Punicinsäure (**2.3-9**). Eine ungewöhnliche Struktur zeigt sich in der Vernolsäure (**2.3-10**), die sowohl eine Doppelbindung als auch eine Epoxygruppe aufweist.

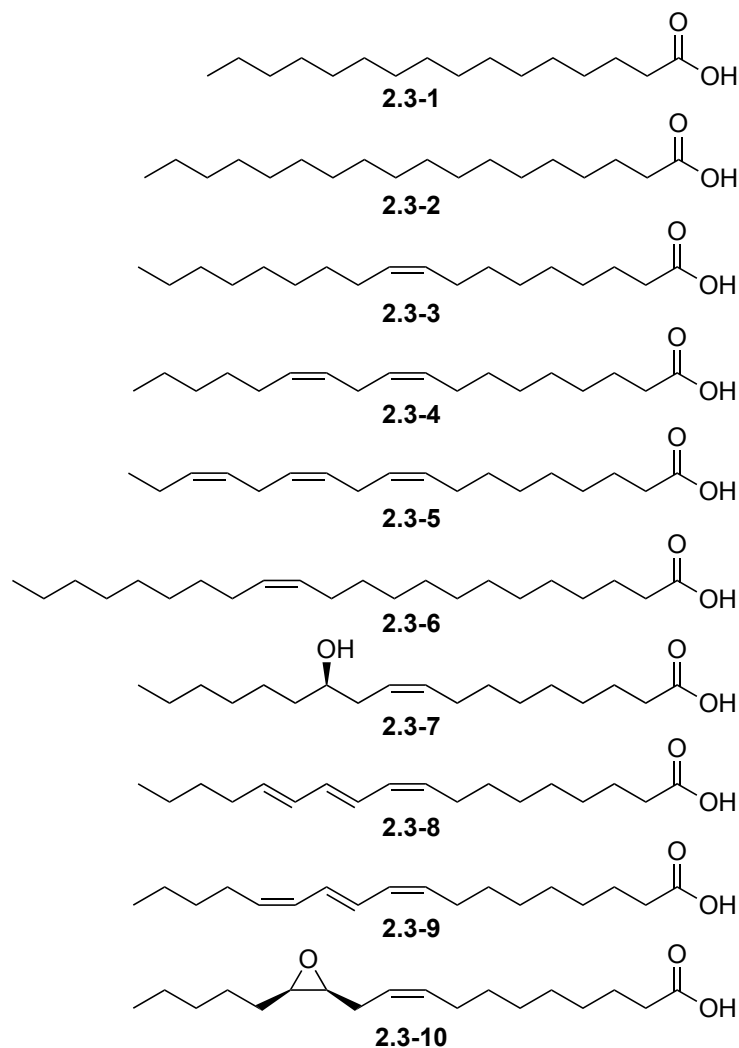
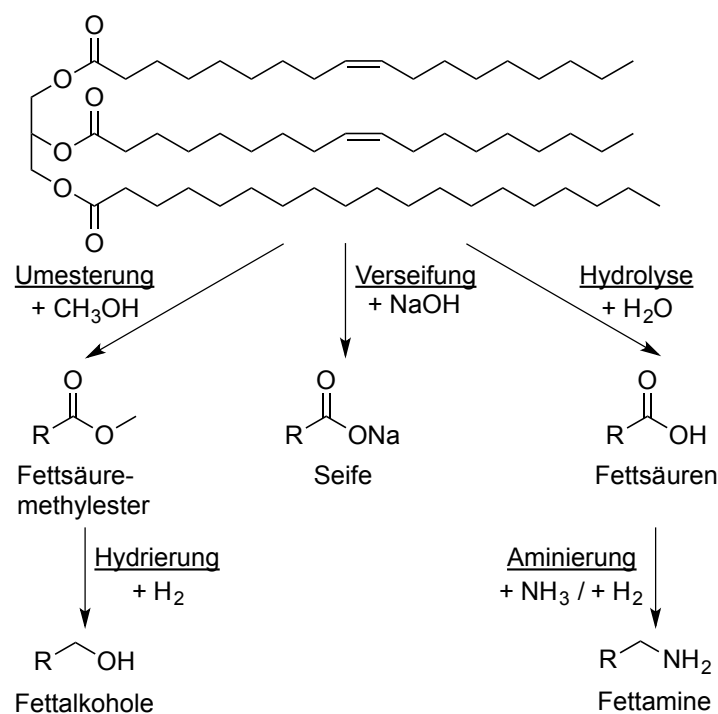


Abbildung 7. Vielfältigkeit der Fettsäuren.

Die Gewinnung der Öle aus den jeweiligen Pflanzen erfolgt durch einen mehrstufigen Prozess. Zuerst erfolgt eine Aufbereitung der Rohstoffe durch Reinigen, Trocknen, Schälen, Zerkleinern, Konditionieren und Strukturieren. Bei dieser ersten Aufbereitung werden Mehle

und Schalen abgetrennt. Im nächsten Schritt erfolgt die eigentliche Ölgewinnung. Diese kann durch Direktextraktion mit Lösemitteln, Pressen oder Extrudieren, durch kombinierte Verfahren aus Vorpressen und Restentölung oder auch durch eine wässrige Verdrängungsextraktion erfolgen.^[54]

In den jeweiligen Ölen liegen die verschiedenen Fettsäuren als Triglyceride vor, welche dann gespalten werden, um die entsprechenden Fettsäurederivate zu erhalten (Schema 2). Durch Umesterung werden die Fettsäuremethylester gewonnen, die u.a. Anwendung in Biodiesel, Lösungsmitteln und Schmierstoffen finden. Eine weitere Hydrierung führt zu den jeweiligen Alkoholen, die als Waschmittel oder als Ausgangsstoffe für Fettalkohol-Phosphate, -Ethoxylate und -Ethersulfate nützlich sein können. Salze der Fettsäuren werden durch Verseifung hergestellt und zum Beispiel als Seifen eingesetzt. Zugang zu den freien Fettsäuren erhält man durch Hydrolyse. Fettsäuren können vielfältig an der Carboxygruppe oder an der Doppelbindung funktionalisiert werden und finden dadurch diverse Anwendungen u.a. als Tenside, Emulgatoren, Schmierstoffen, in Kosmetika, in Agrarchemikalien, in Duftstoffen, als Zusatzstoffe in Lebensmitteln und Pharmazeutika.^[58,67,68]



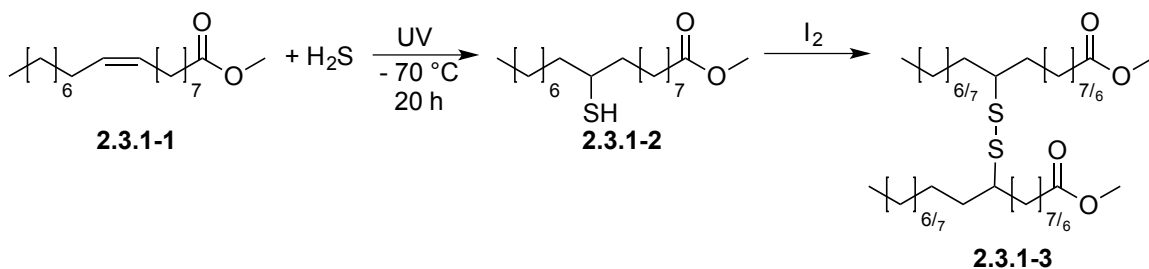
Schema 2. Spaltung von Triglyceriden.

2.3.1 Alkylverzweigte Fettsäuren

Ungesättigte Fettsäuren oder Fettsäureester, die an ihrer Doppelbindung eine Verzweigung aufweisen, sind für industrielle Produkte aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften von großer Bedeutung. Eine Alkylverzweigung in der Fettsäurekette beeinflusst die physikalischen Eigenschaften der Produkte, so werden der Stockpunkt und die Viskosität herabgesetzt, wohingegen die Löslichkeit verbessert wird. Ebenso werden alkylverzweigte Fettsäuren stabiler gegenüber Oxidationen, weisen eine verbesserte Formulierungsflexibilität auf und die biologische Abbaubarkeit wird verbessert.^[69–73] Diese Änderung der physikalischen Eigenschaften machen verzweigte Fettsäuren interessant für den Einsatz in Schmiermitteln, Kosmetika, Kunststoffen und Beschichtungen.^[74,75]

In der Literatur sind einige Synthesen mit unterschiedlichen Ansätzen zur Herstellung von verzweigten Fettsäurederivaten beschrieben worden.^[71] Die ersten Verfahren wurden bereits in den 40er und 50er Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben. Johnston ließ sich 1944 ein Verfahren patentieren, bei dem er mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Fettsäureester mit Hilfe von Tonerde-Katalysatoren und Temperaturen von 300 °C dimerisierte.^[76] Ein ähnliches Verfahren zur Dimerisierung von Ricinolsäure wurde 1947 von De Groote patentiert.^[77] 1985 wurde erstmals ein Verfahren zur Modifizierung von Ölsäure beschrieben. Bei 230 °C wurde Ölsäure in Gegenwart von Tonerde- und Co-Katalysatoren erhitzt und dabei wurden 27 % alkylierte Fettsäurederivate und 25 % Di- und Trimere der Fettsäure erhalten.^[78]

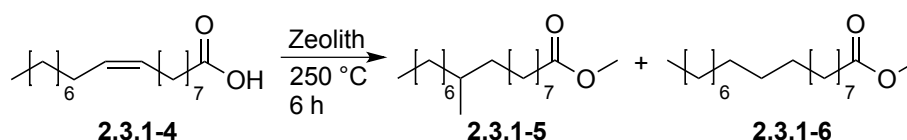
Ein anderer Ansatz zur Verzweigung von Fettsäuren wurde erstmals 1989 durch Metzger *et al.* beschrieben, der Radikale an die Ölsäuredoppelbindung (**2.3.1-1**) addierte.^[79] Dabei wurden sowohl elektrophile als auch nucleophile Schwefel-, Phosphor- und Kohlenstoff-Radikale mit Hilfe von Initiatoren und Kupfer- oder Mangansalzen addiert (Schema 3). Nur zwei bzw. drei Jahre später wurde ebenfalls durch Metzger dieses Protokoll noch erweitert und auch Perfluoralkyliodide an ungesättigte Fettsäuren addiert.^[80,81]



Schema 3. Radikalische Verzweigung von Ölsäure nach Metzger *et al.*

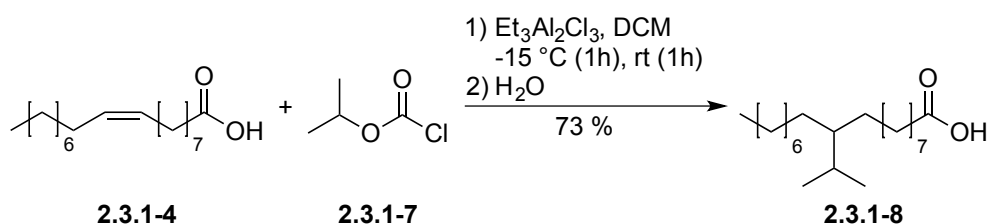
Neuss *et al.* patentierten 1994 eine Methode, bei der Öl- und Linolsäure mit terminalen Alkenen einer Kettenlänge von C₅ bis C₂₀ zu alkylverzweigten Fettsäurederivaten umgesetzt wurden. Dabei setzten sie Schichtsilikate und Aktivkohle ein.^[82]

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von verzweigten Fettsäurederivaten wurde 1997 von Tomifuji *et al.* beschrieben. Sie entwickelten eine Zeolith-katalysierte Isomerisierung von Fettsäuren zu ihren Methyl-verzweigten Derivaten in Gegenwart von Wasser oder Alkoholen bei Temperaturen von 150 bis 350 °C. Im Falle der Ölsäure wurden 69 % des entsprechenden Isomers erhalten.^[83] Eine Weiterentwicklung dieser Methode beschrieben 2007 Ngo *et al.*, die Ölsäure mit modifizierten Ferrietit-Zeolithen in guten Selektivitäten von 85 % bei 250 °C zu Methyl-verzweigten Methylestern (**2.3.1-5**) umsetzten (Schema 4).^[84]



Schema 4. Zeolith-katalysierte isomerisierende Methyl-Verzweigung.

Metzger und Biermann verfolgten 1999 einen weiteren Ansatz, indem sie eine Friedel-Crafts Alkylierung an Alkene entwickelten, insbesondere auch an Ölsäure (**2.3.1-4**).^[85] Dabei werden mit Hilfe von Triethylaluminiumtrichlorid Carbeniumionen ausgehend von Isopropylchlorformiat (**2.3.1-7**) erzeugt, welche dann an die Doppelbindung der Ölsäure addieren (Schema 5). Diese Reaktionsführung bietet allerdings erhebliche Nachteile. Zum einen müssen die entsprechenden Chlorformiate vorher hergestellt werden und zum anderen werden bei der Reaktion sehr toxische und hochreaktive Reagenzien verwendet. Triethylaluminiumtrichlorid selbst ist hochreaktiv, selbstentzündlich an Luft und giftig. Chlorformiate sind schon in geringen Konzentrationen sehr giftig, schwerer als Luft, korrosiv und zersetzen sich bei Hitze u.a. in Phosgen.



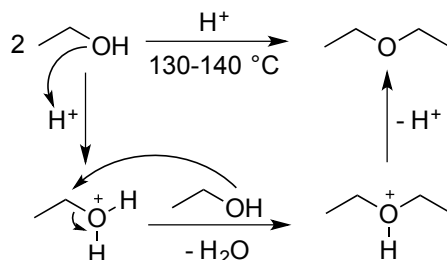
Schema 5. Triethylaluminiumtrichlorid induzierte Addition von Isopropylchlorformiat.

Dieses Verfahren wurde ebenfalls von Metzger und Biermann 2004 noch weiter verbessert und die Anwendungsbreite erweitert. Dabei konnten nicht nur Isopropylchlorformiat sondern auch weitere Alkylformiate erfolgreich umgesetzt werden.^[86]

2.3.2 Fettalkoholether in der chemischen Industrie

Die Ethergruppe gehört zu einer häufig vorkommenden Funktionalität organischer Moleküle. Ether sind in der Natur weit verbreitete Verbindungen, so finden sich zum Beispiel in der cyclischen Halbacetalform von Zuckern Etherbindungen wieder, ebenso in Aromastoffen wie Anisol und Eugenol. Aufgrund ihrer Reaktionsträgheit und chemischen Stabilität werden Ether häufig als Lösungsmittel verwendet.^[87]

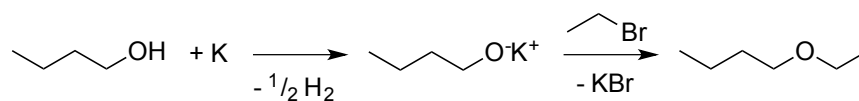
Die Synthese von Ethern kann auf verschiedenen Wegen erfolgen.^[88] Traditionell werden symmetrische Ether durch eine säurekatalysierte, bimolekulare Dehydratisierung von Alkoholen gewonnen (Schema 8, **A**).^[88] Auf diese Weise können mit Hilfe sehr günstiger Chemikalien Diethylether ausgehend von Ethanol und Schwefelsäure hergestellt werden. Der Nachteil an dieser Reaktionsdurchführung ist, dass sich lediglich symmetrische Ether herstellen lassen (Schema 6).



Schema 6. Säurekatalysierte Ethersynthese.

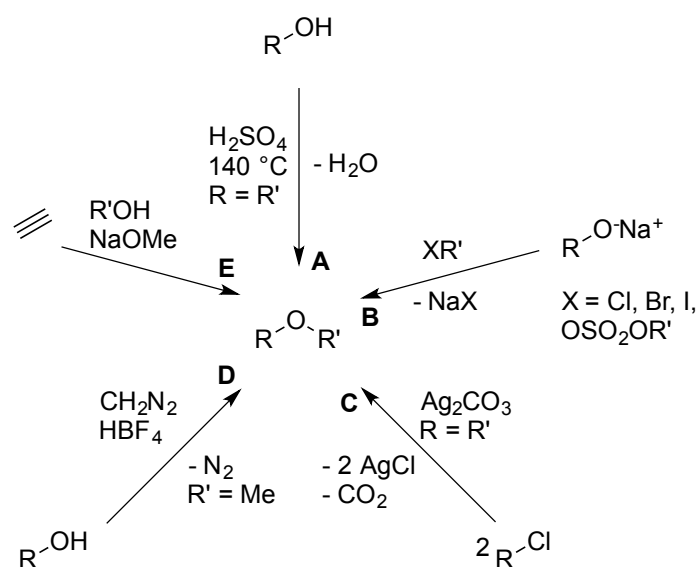
Unsymmetrische Ether werden durch die als Williamson-Synthese bekannte Reaktion hergestellt (**B**).^[88] Dabei erfolgt in einem zweistufigen Prozess eine nucleophile Substitution von Halogenalkanen durch Alkoholate. Im ersten Schritt wird der Alkohol mit Hilfe von Kalium oder Natrium zur Herstellung des Alkoholates umgesetzt. Im zweiten Schritt greift das Alkoholat (Nucleophil) ein Alkylhalogenid (Elektrophil) an (Schema 7). Diese Synthese dient sowohl zur Herstellung symmetrischer als auch unsymmetrischer Ether und wurde durch Alexander Williamson Mitte des 19. Jahrhunderts entwickelt.^[89] Der ökologische Aspekt dieser klassischen Reaktion ist allerdings desaströs, da zum einen Alkylhalogenide, welche die Ozonschicht schädigen, eingesetzt werden und zum anderen stöchiometrische

Mengen an Salzabfällen produziert werden, die aufwendig entsorgt werden müssen. Ebenso nachteilig ist der Einsatz sehr starker Basen zur Bildung der Alkoholatspezies.



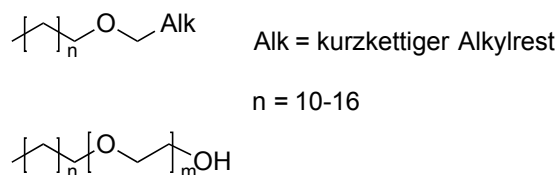
Schema 7. Williamson-Ethersynthese.

Zur Synthese von Ethern von sekundären und tertiären Alkylgruppen eignet sich die Reaktion von Halogenalkanen mit Silbercarbonat oder Silberoxid (**C**).^[88] Weitere klassische Zugänge sind die Methylierung von Alkoholen durch Diazomethan (**D**), und zur Herstellung von Vinylethern die Addition von Alkoholen an Alkine (**E**).^[88]



Schema 8. Traditionelle Synthesemethoden von Ethern.

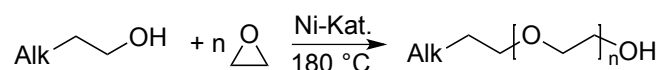
Langkettige Alkylether und Polyglycoether haben aufgrund ihrer Eigenschaften, wie dem niedrigeren Schmelzpunkt und der geringen Viskosität, eine hohe Anwendungsbreite für industrielle Verwendungen.^[90,91] Dabei bestehen die Ether aus einem langkettigen Fettalkoholteil, mit einer Kohlenstoffkettenlänge von 12–18, und einem kurzkettigen Alkyl- oder Polyethylenglycolrest (Schema 9).



Schema 9. Allgemeine Strukturen langkettiger Alkylether und Polyglycoether.

Diese Ether werden als Zusatzstoffe in Duftstoffen, Schmiermittel, Kosmetika und nichtionischen Tensiden verwendet.^[92–94] Besonders zur Nutzung als Tenside sind langkettige Polyglycoether in der Industrie weit verbreitet, da sie die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten herabsetzen und somit Emulsionen ermöglichen, also als Emulgatoren dienen. Als Emulgatoren werden diese Ether in Kosmetika, Pestiziden und in der Textilverarbeitung verwendet. Aber auch als Lebensmittelzusatzstoffe, die mit E-Nummern auf Verpackungen gekennzeichnet sind, finden diese eine breite Anwendung. Jährlich werden weltweit rund 13 Millionen Tonnen Tenside hergestellt, wovon etwa 850.000 Tonnen Polyglycoether ausmachen.^[95,96]

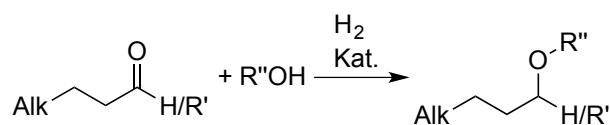
Bereits 1934 wurde von den deutschen Chemikern Conrad Schöller und Max Wittwer ein Verfahren zur Herstellung langkettiger Fettalkoholethoxylate für die Textilindustrie patentiert. Dabei wurden Alkohole mit einer Kettenlänge von 6 bis zu 30 Kohlenstoffatomen mit Ethylenoxid in Gegenwart eines Nickelkatalysators bei 180 °C umgesetzt.^[97] Nachteilig bei dieser Reaktion ist das Verwenden von Nickelkatalysatoren, die häufig Auslöser für Kontaktallergien sind und das Risiko für Lungenkrebs erhöhen. Des Weiteren müssen die Fettalkohole, die als Startmaterial verwendet werden, vorher aus den entsprechenden Fettsäuren hergestellt werden.



Schema 10. Synthese von Fettalkoholethoxylaten nach Schöller und Wittwer.

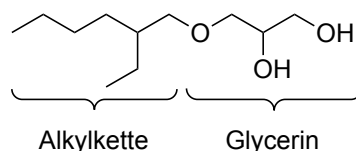
Noch heute werden industriell auf diese Weise Ethoxylierungen von Alkoholen durchgeführt. Dabei werden die Reaktionen absatzweise bei Temperaturen von 120 bis 180 °C und einem Ethylenoxiddruck von 5-7 bar durchgeführt. Die Schwierigkeit bei dieser Reaktion liegt in der Anfälligkeit des Ethylenoxids zur spontanen Polymerisation. Computergestützte Kontrollsysteme sollen diese Reaktion überwachen und im Falle einer Polymerisation wird der Prozess gestoppt. Feuchtigkeit und Sauerstoff während der Reaktionsdurchführung sind ebenfalls problematisch, da beides die Nebenreaktion begünstigt wird.^[98]

Alternativ zur industriell angewandten Ethoxylierung von Fettalkoholen können langkettige, unsymmetrische Ether auch ausgehend von den entsprechenden Aldehyden oder Ketonen gewonnen werden. Dabei werden diese mit Hilfe von heterogenen Palladium- oder Platinkatalysatoren und Lewis-Säuren in Gegenwart von Alkoholen umgesetzt.^[99–104] Auch hier besteht der Nachteil darin, dass die Startmaterialien, in diesem Fall Ketone oder Aldehyde, vorher aus den entsprechenden Fettsäuren synthetisiert werden müssen.



Schema 11. Reduktive Ethersynthesen ausgehend von Aldehyden und Ketonen.

Eine weitere Gruppe bedeutender langkettiger Ether stellen die Alkylglycerylether dar. Alkylglycerylether werden als Zusätze in Deodorants, als Tenside und in Feuchtigkeitscremes eingesetzt. Ethylhexylglycerin zum Beispiel verhindert die Entstehung und Ausbreitung von geruchsbildenden Bakterien.^[105] Das strukturelle Merkmal dieser Ether ist die Etherverbrückung eines Alkylrestes mit Glycerin. Dabei bildet der Glycerinrest die hydrophile Kopfgruppe und die Alkylkette den hydrophoben Schwanz (Schema 12).



Schema 12. Alkylglycerylether am Beispiel des Ethylhexylethers.

Betrachtet man Glycerin als Startmaterial zur Synthese von Alkylglycerethern, dann stellt die Monoveretherung offensichtlich eine Herausforderung dar, da sich drei Hydroxygruppen zur Veretherung anbieten. Monoether des Glycerins sind jedoch aufgrund ihrer zwei

verbleibenden freien Hydroxygruppen chemisch wesentlich interessanter als die entsprechenden Triether. Go und Branen entwickelten bereits 1975 eine Methode um ausgehend von Glycerin mit Hilfe von Bortrifluorid-Etherat und Lithiumaluminiumhydrid sowohl langkettige Mono- als auch Triether herzustellen.^[106] Nachteilig hierbei sind wiederum die Abfallmengen und die schlechte Selektivität bezüglich der gewünschten Monoether.

In der Gruppe von Jérôme wurde 2007 ein heterogen katalysiertes Verfahren zur selektiven Monoetherbildung entwickelt. Unter Zuhilfenahme von Sulfonsäure-funktionalisiertem Silica konnten aromatische Alkohole mit Glycerin in Ausbeuten bis zu 96 % hergestellt werden. Als langkettiger Alkylalkohol wurde versucht Dodecanol umzusetzen, was allerdings nicht zum gewünschten Ether führte.^[107] Erfolgreicher wurde die selbe Gruppe 2011, als sie einen Dodecylbenzolsulfonat-Katalysator nutzten, um langkettige Alkohole mit Glycerin zu den entsprechenden Monoethern umzusetzen.^[108]

All diese genannten Systeme nutzten Glycerin als Ausgangsmaterial, welches aber aus den Triglyceriden aus zum Beispiel Sonnenblumenöl gewonnen werden muss. Aus ökologischer Sicht ist es wesentlich sinnvoller direkt die Triglyceride zu den entsprechenden Ethern umzusetzen. Dies gelang 2013 der Gruppe von Lemaire.^[109] Sie entwickelten eine Synthese von 1-*O*-Alkyl(di)glycerylether durch selektive Pd/C katalysierte Reduktion von Monoglyceriden. Diese Monoglyceride wurden entweder vorher hergestellt oder während der Reaktion aus Glycerin und Estern durch Umesterung gewonnen. Dieser Prozess ist allerdings auf Substrate mit mindestens zwei Hydroxygruppen beschränkt, da Palladium diese zur Bildung eines Chelatkomplexes benötigt.

2.4 Bedeutung von Amid en in der chemischen Industrie

Die Amidgruppe ist eine der am häufigsten vorkommenden funktionellen Gruppe in der organischen Chemie. Sie ist allgegenwärtig in biologischen Systemen und spielt eine wichtige Rolle in Proteinen und Pharmazeutika.^[110-112] Das Besondere an der Amidbindung ist die Tatsache, dass die beteiligten Atome planar vorliegen, eine hohe Polarität aufweisen und aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters die C–N-Bindung wesentlich verkürzt vorliegt und dadurch eine erhöhte chemische Stabilität hervorgerufen wird. Außerdem haben sie die Möglichkeit sowohl als Wasserstoffbrückendonator als auch -akzeptor zu fungieren.

Neben tertiären Aminen und der Hydroxygruppe ist die Carbonsäureamidfunktion die am häufigsten vorkommende Funktionalität in Arzneimitteln.^[113] Im Jahr 2015 wurden im Arzneimittelmarkt weltweit über 900 Billionen US\$ umgesetzt.^[114] Auf der Liste der 100 umsatzstärksten Pharmazeutika finden sich als Amid-haltige Substanzen unter anderem Abilify (**2.4-1**) (Platz 1), welches zur Behandlung von Schizophrenie genutzt wird, und Januvia (**2.4-2**) (Platz 14), ein Arzneistoff zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Abbildung 8).^[115-117]

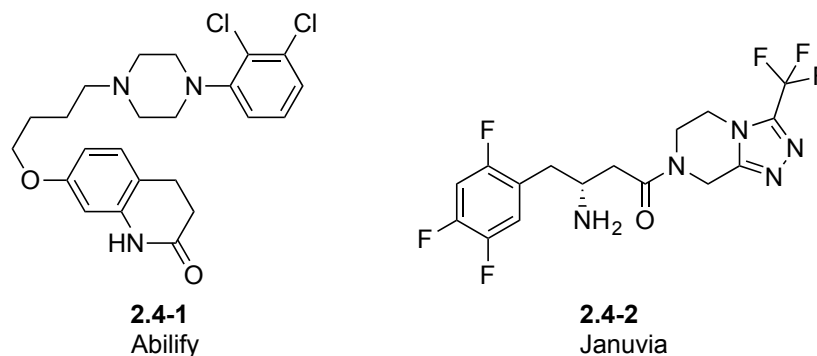


Abbildung 8. Umsatzstarke Arzneimittel mit Amidbindung.

Amidbindungen sind ebenso Basis für vielseitige und häufig verwendete synthetische Polymere, den Polyamiden. Als Abgrenzung zu natürlich vorkommenden Polyamiden, den Peptiden, Proteinen und Polypeptiden, sind mit dem Begriff Polyamid in der Regel synthetische Polyamide, die zum Großteil thermoplastische Polymere sind, gemeint. Zu den bekanntesten synthetischen Polyamiden gehören Nylon (**2.4-3**) (Polyhexamethylenadipinsäureamid), Perlon (**2.4-4**) (Polycaprolactam) und Kevlar (**2.4-5**) (Poly(*p*-phenylenterephthalamid)) (Abbildung 9).^[118]

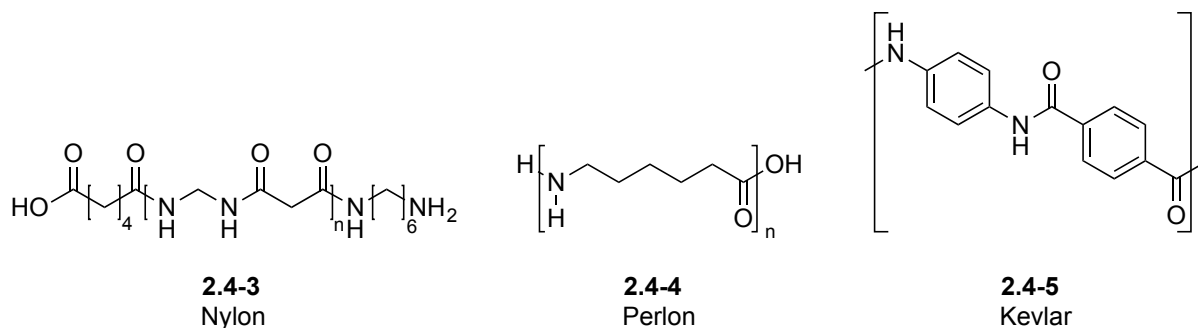
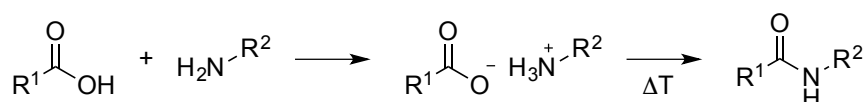


Abbildung 9. Strukturen von Nylon, Perlon und Kevlar.

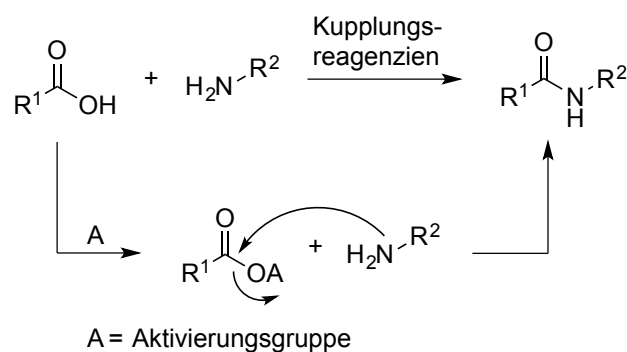
Die Amidbindungsknüpfung stellt auch heute noch eine große Herausforderung dar. In lebenden Organismen werden Amidbindungen mit Hilfe komplexer Ribosomen geformt.

Synthetisch sind gängige Synthesen üblicherweise sehr abfallintensiv, dementsprechend nicht sehr atomökonomisch, und machen oft Gebrauch von toxischen Reagenzien, somit sind diese extrem umweltbelastend und nicht im Sinne der Grünen Chemie. Aufgrund dieser Tatsache wurde 2005 der ACS GCI Pharmaceutical Roundtable, ein Treffen der American Chemical Society, des Green Chemistry Institute und einiger weltweit führenden Pharmaunternehmen, ins Leben gerufen. Bei Sitzungen des *Roundtables* werden über Innovationen gesprochen, die die Arzneimittelentwicklung und -produktion im Sinne der Grünen Chemie nachhaltiger und umweltentlastender machen sollen. Ebenso wurde beim *Roundtable* eine Liste an Forschungsgebieten erstellt, die Alternativen für bekannte, umweltbelastende Synthesen liefern sollen. Auf dieser Liste steht die Amidsynthese an erster Stelle.^[119] Dies zeigt die Dringlichkeit, umweltschonende Amidsynthesen in der organischen Chemie zu entwickeln.

Wünschenswert wäre eine direkte Kondensation einer freien Carbonsäure mit dem entsprechenden Amin, welche beide in großer Vielzahl in der Natur vorliegen, allerdings ist dies aufgrund der Säure-Base Reaktivität nicht möglich. Erst bei sehr hohen Temperaturen von über 200 °C kann die Amidbindung geknüpft werden (Schema 13).^[120–123] Dies schränkt die strukturelle Vielfalt der Amide stark ein, da diese oftmals empfindliche funktionelle Gruppen aufweisen, die solch hohe Temperaturen nicht überstehen würden. Die Temperaturen können zwar mit Hilfe von Lewis-Säuren oder Boronsäurederivaten reduziert werden, allerdings sind selbst damit die Systeme auf wenige Amine beschränkt.^[124–129]



Schema 13. Direkte Reaktion von Carbonsäuren mit Aminen.



Schema 14. Amidsynthese über eine Aktivierung der Carbonsäure.

Um die strukturelle Vielfalt der gewünschten Amide aufrecht halten zu können, werden üblicherweise Aminolysen von aktivierten Carbonsäurederivaten durchgeführt. Aktivierte Carbonsäurederivate können Acylhalogenide sein, die vorher aus den entsprechenden Carbonsäuren mit Hilfe von Thionylchlorid, Phosphorpentoxid oder mit Triphenylphosphin in Tetrachlormethan (**2.4-6**) hergestellt werden.^[130] Unter Zuhilfenahme von Aziden (**2.4-7**) können ebenso reaktive Carbonsäurederivate hergestellt werden, die dann für die Amidsynthese genutzt werden können.^[131] Kerekes *et al.* entwickelten 1973 eine Methode, um Carbonsäurefluoride aus der Carbonsäure und Cyanurfluorid (**2.4-8**), einem sehr giftigen Fluorierungsreagenz, herzustellen.^[132] Die Idee der Carbonsäurefluoride wurde in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts erneut aufgegriffen. Fluor-*N,N,N',N'*-tetramethylformamidiniumhexafluorphosphat (**2.4-9**) und Deoxo-Fluor (**2.4-10**), zwei weitere Fluorierungsreagenzien, werden noch heute zur Peptidsynthese eingesetzt.^[133–135] Neben Carbonsäurefluoriden können auch Carbonsäurechloride als aktivierte Carbonsäurederivate eingesetzt werden, die zum Beispiel mit Hilfe von Hexachloraceton (**2.4-11**) hergestellt werden.^[136] All diese Methoden haben den entscheidenden Nachteil, dass die aktivierten Carbonsäurederivate in einem vorherigen Schritt synthetisiert werden müssen und die verwendeten Reagenzien zumeist sehr reaktiv, giftig und abfallintensiv sind (Abbildung 10).

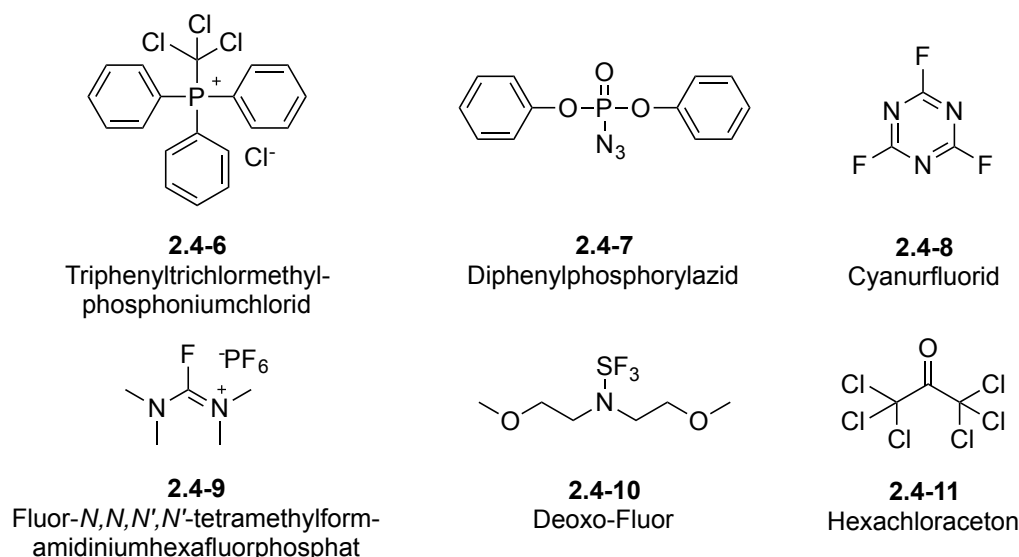


Abbildung 10. Bekannte Reagenzien zur Aktivierung von Carbonsäuren.

Eine andere Strategie zur Synthese von Amidinen ist die *in situ* Aktivierung von Carbonsäuren mit Peptidkupplungsreagenzien (Abbildung 11). Hierzu werden häufig Carbodiimide, wie das Dicyclohexylcarbodiimid, verwendet. Carbonsäuren addieren schnell an die Doppelbindung der Carbodiimide, wobei *O*-Acylisoharnstoffe als hochreaktive Ester

gebildet werden. Den Carbodiimiden werden oftmals 1-Hydroxybenzotriazole zugesetzt, da diese Racemisierungen der Peptide herabsetzen.^[137–140] Andere sehr reaktive Ester werden mit Hilfe von Pentafluorphenol hergestellt. Diese Pentafluorphenylester werden jedoch auch erst unter Zuhilfenahme von DCC (**2.4-12**) zugänglich.^[141,142] Carbodiimide sind jedoch giftig, sensibilisierend und die entstandenen Harnstoffe sind oftmals schwer abzutrennen. Alternativ zu DCC-aktivierten Carbonsäuren werden auch Phosphoniumsalze zur Aktivierung von Carbonsäuren verwendet.^[143] Als Beispiele seien hier die 1990 von Castro entwickelten Reagenzien BOP (Benzotriazolyl-oxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat) (**2.4-13**) oder PyBOP (Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorphosphat) (**2.4-14**) genannt.^[144,145] Ein generelles Problem von Phosphoniumsalzen ist, dass sie in sehr giftige Phosphane zerfallen können. Bei der Verwendung von BOP entsteht zudem das karzinogene Hexamethylphosphorsäuretriamid.

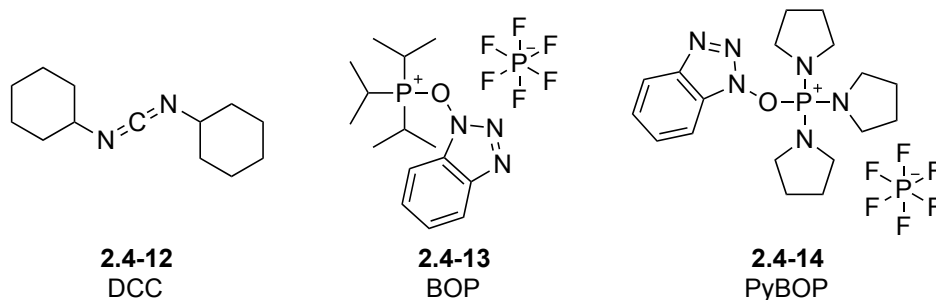


Abbildung 11. Aktivierungsreagenzien DCC, BOP und PyBOP.

All diese genannten Methoden, seien es die Reaktionspfade über Acylhalogenide, Anhydride, Aktivester oder Phosphoniumsalze, sind mittlerweile hochoptimiert und liefern Zugang zu fast allen gewünschten Amidstrukturen in nahezu quantitativen Ausbeuten unter Erhalt der stereochemischen Informationen. In der modernen Proteinsynthese werden diese Methoden noch durch effiziente enzymkatalysierte Ligationen ergänzt.^[146–151]

3 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war es, neue katalytische Transformationen für nachhaltige organische Synthesen zu entwickeln. Dabei sollte ein Schwerpunkt auf die Nutzung nachwachsender Rohstoffe wie Fettsäuren und derer Ester gesetzt werden. Diese erlangen eine immer größere Bedeutung als Rohstoffquelle in der chemischen Industrie.

Im ersten Teilprojekt sollte in Kooperation mit BASF Personal Care and Nutrition ein neues Syntheseverfahren zur Alkylverzweigung von ungesättigten Fettsäuren entwickelt werden. Diese sind für industrielle Produkte aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften von großer Bedeutung. Die industrielle Anwendbarkeit und der Aspekt der Nachhaltigkeit standen hierbei im Fokus. Zu Beginn sollte die Übertragung des Konzeptes der Heterodimerisierung zweier unterschiedlicher Olefine auf ungesättigte Fettsäurederivate untersucht werden. Zunächst sollte ein *in situ* generiertes Katalysatorsystem entwickelt werden, bei dem die Ausgangsstoffe kommerziell erhältlich sind und das System weder luft- noch feuchtigkeitsempfindlich ist. Diese Methode sollte vorerst auf einfache Modellverbindungen angewandt und im weiteren Verlauf so optimiert werden, dass eine Alkylverzweigung von Fettsäuren bei milden Reaktionsbedingungen ermöglicht wird.

In einem weiteren Projekt sollte eine selektive Hydrierung von Fettsäuren, Fettsäureestern und Triglyceriden entwickelt werden. Damit sollte ein Zugang zu industriell bedeutenden langkettigen unsymmetrischen Alkylethern aus nachwachsenden Rohstoffen ermöglicht werden. Bei dieser Reaktion sollte mit Hilfe einer Ruthenium-katalysierten Hydrierung molekularer Wasserstoff als abfallarmes und kostengünstiges Reduktionsmittel genutzt werden. Das Protokoll sollte sowohl Fettsäuren und Fettsäureester, in reiner Form oder auch in Mischungen, als auch Triglyceride aus Rapsöl umsetzen können.

Weiterhin sollte eine nachhaltige und abfallarme Methode zur Synthese von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen entwickelt werden. Im Vorfeld wurde bereits ein breit anwendbares Verfahren zur Ruthenium-katalysierten Enolestersynthese entwickelt. Diese Aktivester sollten in einem weiteren Schritt mit Aminen zu Amiden umgesetzt werden und als einziges Nebenprodukt leicht abtrennbare und toxikologisch unbedenkliche Ketone oder Aldehyde freisetzen. Nach Optimierung der Teilreaktionen sollten diese in einem einzigen Syntheseschritt kombiniert werden.

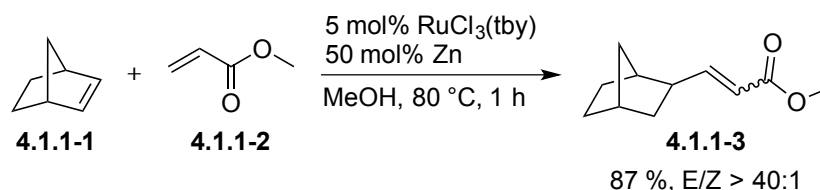
Im letzten Projekt sollte eine basenkatalysierte, kostengünstige und metallfreie Alkoxylierung von terminalen Alkinen entwickelt werden, die Zugang zu biologisch aktiven (*E*)- β -Methoxyacrylaten ermöglicht. Dabei sollte die als Nebenreaktion stattfindende Ketalbildung komplett unterdrückt werden. Die Synthese sollte, wenn möglich, auf langkettige Derivate angewendet werden, um eine alternative Herangehensweise für verzweigte Fettsäure-ähnliche Verbindungen zu gewinnen. Abschließend sollte die Anwendungsbreite der Reaktion anhand repräsentativer Verbindungen bestimmt werden.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Alkylverzweigung in der Fettsäurekette

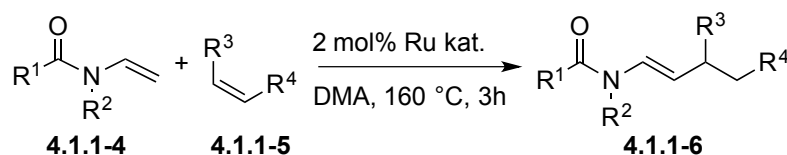
4.1.1 Hintergrund

Zu Beginn der Arbeiten zur Alkylverzweigung in der Fettsäurekette richtete sich unser Interesse zunächst auf die Ruthenium-katalysierte Heterodimerisierung zweier unterschiedlicher Olefine.^[152] Die selektive Heterodimerisierung zweier Alkene setzt voraus, dass die Homodimerisierung eines jeden Reaktionspartners wirksam unterdrückt wird und auch Oligomerisierungen weitgehend unterbleiben. Für den speziellen Fall der Nickel-katalysierten Codimerisierung von Alkenen mit Ethylen ist dies schon länger bekannt und wird in Hydrovinylierungsreaktionen präparativ genutzt.^[153] Erste Arbeiten, in denen eine selektive Heterodimerisierung auch mit anderen Alkenen als Ethen gelang, wurden von Mitsudo *et al.* durchgeführt. Ein *in situ* generierter Ruthenium-Katalysator aus (Terpyridyl)RuCl₃ und Zinkstaub ist in der Lage Norbonenderivate mit Acrylsäureestern umzusetzen und das entsprechende Heterodimer zu erhalten (Schema 15).^[154] Hierbei werden vorzugsweise lineare Reaktionsprodukte in Ausbeuten bis zu 87 % und einem E/Z-Verhältnis von > 40:1 erhalten.



Schema 15. RuCl₃(tby)-katalysierte Heterodimerisierung.

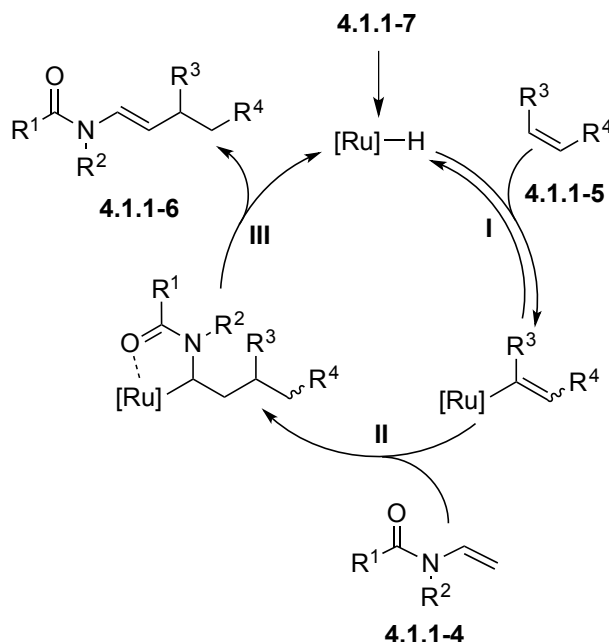
In späteren Arbeiten von Ura *et al.* wurden auch erfolgreich sekundäre Enamide aus Ethen, Norbornen, Acrylaten, Fumaraten und Vinylketonen gewonnen (Schema 16).^[155]



Schema 16. Ruthenium-katalysierte Heterodimerisierung.

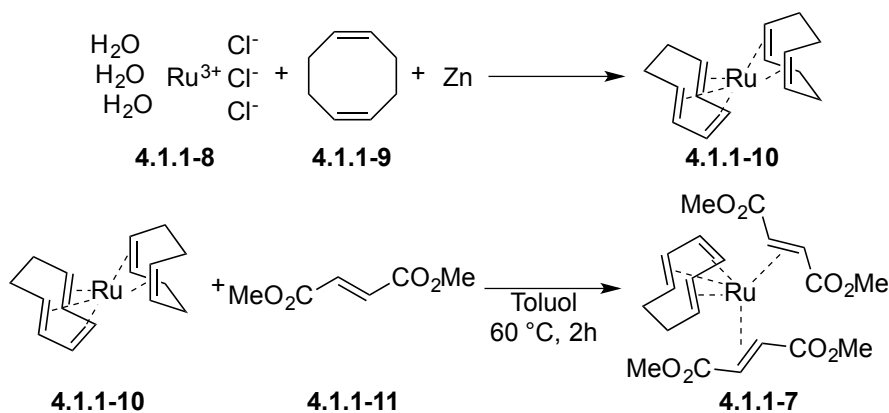
Als Präkatalysator wurde Bis(η^2 -fumarsäuredimethylester)(η^6 -1,3,5-cyclododecatrien)-ruthenium(0) (**4.1.1-7**) eingesetzt, welcher *in situ* in eine Rutheniumhydrid-Spezies übergeht.

Anschließend findet eine reversible Addition des Alkens in die Ru–H Bindung statt (Schema 17, **I**), gefolgt von einer Insertion des *N*-Vinylacetamids in die Ru–C Bindung (**II**). Im letzten Schritt wird unter β -Hydrideliminierung das Produkt gebildet und die Rutheniumhydridspezies wiedergewonnen (**III**).



Schema 17. Postulierter Mechanismus der Ru(0)-katalysierten Heterodimerisierung.

Der in dieser Reaktion eingesetzte Ru(0)-Katalysator ist durch seine Luft- und Wasserempfindlichkeit jedoch für den industriellen Einsatz völlig ungeeignet und zudem nur über eine aufwendige zweistufige Synthese mit schlechten Ausbeuten zugänglich (Schema 18). Zudem waren die Ergebnisse aus der Literatur nicht vollständig reproduzierbar.

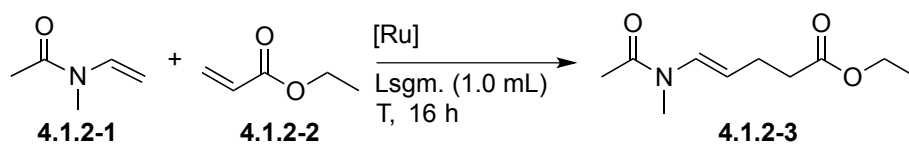


Schema 18. Synthese des Ruthenium(0)-Katalysators.

4.1.2 Heterodimerisierung zweier Olefine

Als Lösungsansatz sollte ein *in situ* generiertes Katalysatorsystem dienen, bei dem die Ausgangsstoffe kommerziell erhältlich sind und das System weder luft- noch feuchtigkeitsempfindlich ist. Zur Entwicklung eines effizienten Katalysatorsystems wurde *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid und Acrylsäureethylester als Modellsystem gewählt. Als Präkatalysator sollte Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II), der auch bei den typischen Reaktionsbedingungen von 160 °C in Dimethylacetamid und 3 mol% Katalysatorbeladung erste gute Ausbeuten von 54 % liefern konnte (Tabelle 3).

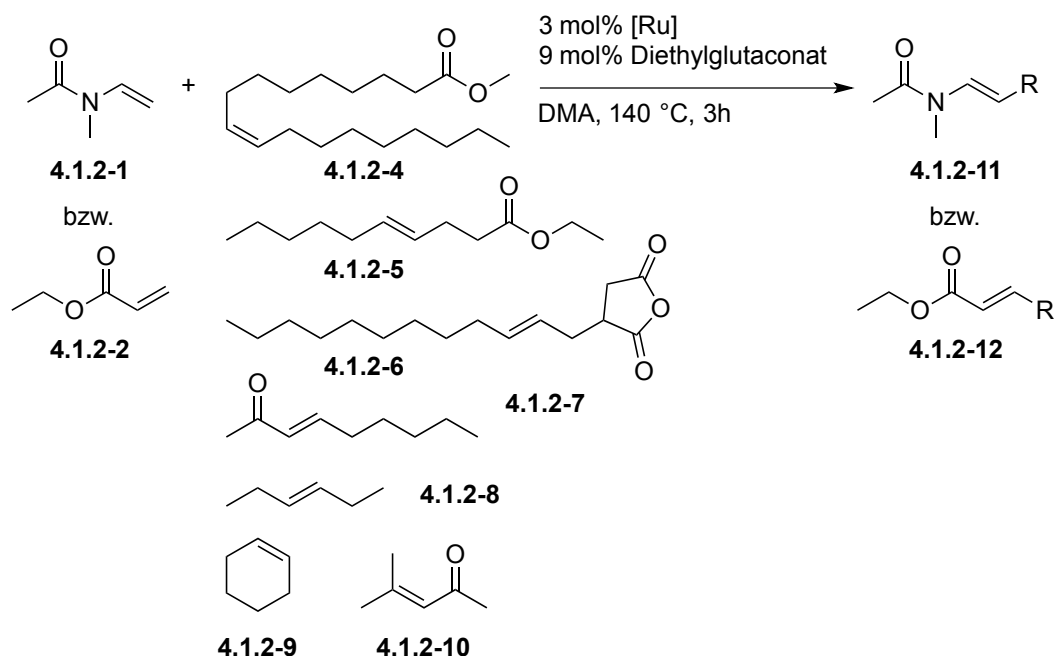
Es folgte die rationale Katalysatoroptimierung, bei der zunächst die Effekte des Ru-Vorläufers untersucht wurden. Dabei konnten nur mit Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) Umsätze erzielt werden (Tabelle 3, Einträge 1 bis 3). Der Zusatz von Dimethylfumarat, was als Ligand beim Ruthenium(0)-Katalysator diente, konnte die Ausbeute minimal auf 59 % steigern (Einträge 4 bis 6). Sowohl die systematische Variation der Lösungsmittel als auch der Temperaturen konnte keine Ausbeutesteigerung bewirken (Einträge 7 bis 11). Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf lediglich 3 h von ehemals 16 h wirkte sich nicht auf die Ausbeute aus (Eintrag 12). Verändert man das Additiv und nimmt statt Dimethylfumarat Diethylglutaconat, steigt die Ausbeute auf 66 % an (Eintrag 16).

Tabelle 3. *In situ* generiertes Katalysatorsystem zur Heterodimerisierung.

Eintrag	Lsgm.	Temp. [°C]	Additiv	Add. [mol%]	4.1.2-3 [%] ^a
1	DMA	160	-	-	54
2 ^b	“	“	-	-	0
3 ^c	“	“	-	-	0
4	“	“	Dimethylfumarat	6	58
5	“	“	“	3	55
6	“	“	“	9	59
7	Mesitylen	“	“	“	56
8	Diglyme	“	“	“	56
9	Chinolin	“	“	“	49
10	DMA	140	“	“	59
11	“	120	“	“	52
12 ^d	“	140	“	“	59
13	“	“	NNDMA	“	58
14	“	“	Dimethylmaleat	“	51
15	“	“	Crotonsäureanhydrid	“	0
16	“	“	Diethylglutaconat	“	66
17	“	“	COD	“	54
18	“	“	COD/Zn	“	48

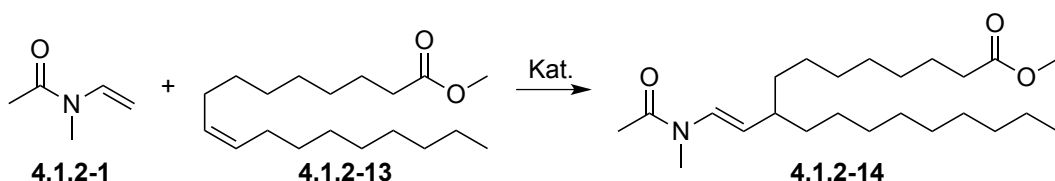
Reaktionsbedingungen: 0.55 mmol **4.1.2-1**, 0.50 mmol **4.1.2-2**, 3 mol% (cod)Ru(met)₂, Additiv, 1 mL Lsgm., Temp.; a) GC-Ausbeuten von **4.1.2-3** mit *n*-Tetradecan als internem Standard; b) Kat: [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂; c) Kat: [(Benzol)RuCl₂]₂; d) 3h.

Dieses System, bestehend aus 3 mol% Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) und 9 mol% Diethylglutaconat in 1 mL DMA bei 140 °C, sollte im nächsten Schritt als Grundlage dienen, um terminale Olefine mit verschiedenen internen Olefinen umzusetzen (Schema 19).



Schema 19. Umsetzung von **4.1.2-1** und **4.1.2-2** mit unterschiedlichen internen Olefinen.

Keines dieser Olefine konnte erfolgreich mit *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid oder Acrylsäuremethylester verknüpft werden. In weiteren Experimenten wurde untersucht, ob ein anderer Präkatalysator als Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) in der Lage ist *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid mit Ölsäuremethylester umzusetzen (Schema 20).

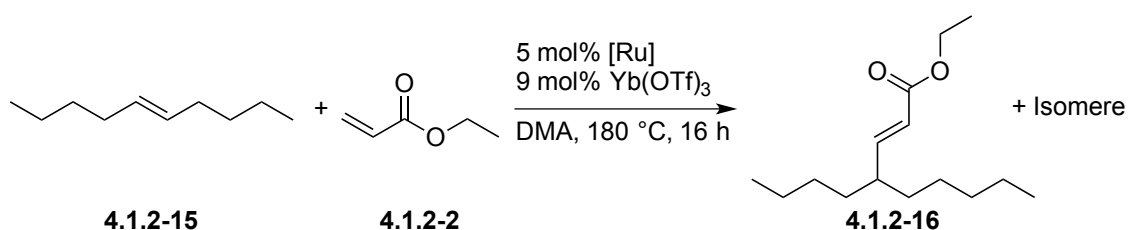


Schema 20. Umsetzung von *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid mit Ölsäuremethylester.

Dabei wurden systematisch unterschiedliche Ruthenium(0)-, Ruthenium(II)-, Ruthenium(IV)-, Eisen-, Kupfer-, Iridium-, Palladium-, Platin-, Nickel-, Gold- und Silberpräkatalysatoren getestet. Keines dieser Übergangsmetalle war in der Lage die Reaktion erfolgreich durchzuführen. Auch der Versuch Ölsäuremethylester mit Acrylaten, Vinylethern,

Vinylacetaten, Enolen, unfunktionalisierten terminalen Olefinen und terminalen Alkinen umzusetzen blieb erfolglos.

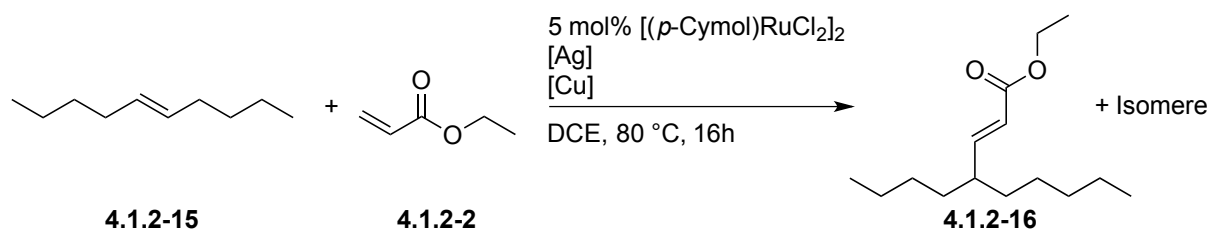
Im weiteren Verlauf des Projektes wurde das unfunktionalisierte 5-Decen (**4.1.2-15**) als neues Modellsubstrat für ein Olefin mit interner Doppelbindung verwendet, um ausschließen zu können, dass die Esterfunktionalität des Ölsäuremethylesters die Reaktion hindert. In den nächsten Reaktionen wurde systematisch versucht, 5-Decen zunächst mit unterschiedlichen terminalen Olefinen und verschiedensten Präkatalysatoren und Additiven umzusetzen. Ein erster Teilerfolg konnte mit einem System aus 5 mol% Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II), 9 mol% Ytterbium(III)triflat in 1 mL DMA bei 180 °C verbucht werden. Dabei wurden 14 % des gewünschten Adduktes erhalten (Schema 21).



Schema 21. Umsetzung von 5-Decen mit Acrylsäureethylester.

In weiteren Reaktionen wurde dieses System durch systematisches Screening von Lösungsmitteln, Additiven, Phosphinen, anderer Präkatalysatoren und Temperaturen optimiert. Dabei zeigten sich Systeme aus Di- μ -chlor(*p*-cymol)ruthenium(II)dimer, Kupfer und Silber als vielversprechend (Tabelle 4). Die Elemente der 11. Hauptgruppe (Cu, Ag, Au) nehmen eine zunehmend wichtigere Rolle in der homogenen Katalyse ein.^[156] Durch ihre C,C-Doppelbindungs-Affinität könnten sie bei der Heterodimerisierung eine entscheidende Rolle als Promotor spielen, und so die Addition an ungesättigte Fettsäuren unter möglichst milden Reaktionsbedingungen ermöglichen.

Tabelle 4. Katalysatoroptimierung mit Silber- und Kupfersystemen.

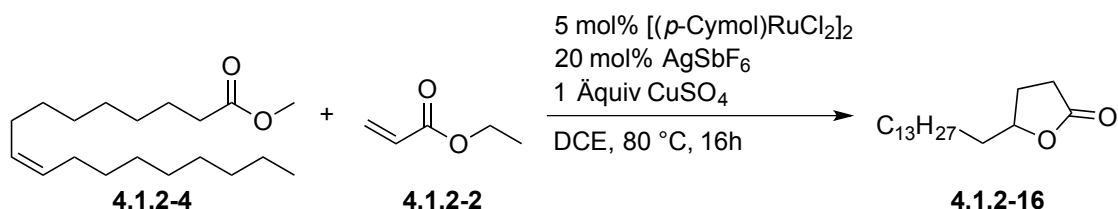


Eintrag	[Ag] (mol%)	[Cu] (mol%)	Umsatz [%] ^a
1	AgSbF ₆ (20)	Cu(OAc) ₂ (100)	69
2	AgSbF ₆ (10)	Cu(OAc) ₂ (100)	52
3	-	Cu(OAc) ₂ (100)	0
4	AgNO ₃ (20)	Cu(OAc) ₂ (100)	0
5	AgSbF ₆ (20)	CuCl ₂ (100)	0
6	AgSbF ₆ (20)	CuSO ₄ (100)	89
7	AgSbF ₆ (50)	CuSO ₄ (100)	88

Reaktionsbedingungen: 0.50 mmol **4.1.2-15**, 0.60 mmol **4.1.2-2**, 5 mol% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂, Kupferquelle, 1 mL DCE, 80 °C; a) GC-Umsätze von **4.1.2-15** mit *n*-Tetradecan als internem Standard.

Es stellte sich heraus, dass ein System aus 5 mol% Di- μ -chlor(*p*-cymol)ruthenium(II)dimer, 20 mol% Silberhexafluorantimonat und einem Äquivalent Kupfersulfat in 1,2-Dichlorethan bei 80 °C einen Umsatz von 89 % des 5-Decens zu den gewünschten Adduktisomeren ermöglicht.

Im nächsten Schritt wurde versucht, dieses optimierte System auf Ölsäuremethylester als Substrat zu übertragen. Dabei stellte sich heraus, dass nicht das Acrylat reagiert, sondern das Silber die Säurefunktion lactonisiert.



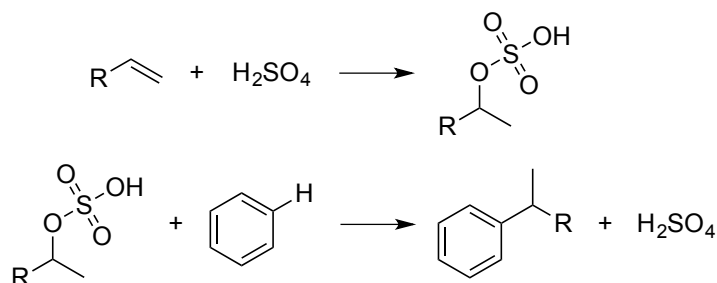
Schema 22. Lactonisierung von Ölsäuremethylester.

In weiteren Experimenten wurde versucht, die Addition von Acrylsäureethylester und anderen terminalen Olefinen an Ölsäuremethylester zu erreichen. Dies war jedoch nicht möglich. Entweder fand eine Lactonisierung statt oder keinerlei Reaktion. In Kontrollexperimenten mit 5-Decen konnte gezeigt werden, dass ohne die Silberkomponente keine Heterodimerisierung möglich ist. In der Reaktion mit Ölsäuremethylester bewirkt Silber allerdings die Lactonisierung.

4.1.3 Kationische Codimerisierung

Über den Ansatz der Heterodimerisierung konnten auch in vielen weiteren Versuchen keine Verbesserungen erzielt werden, weshalb ein neuer Ansatz zur Alkylverzweigung in der Fettsäurekette gefunden werden musste.

Bereits in den 30er und 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden durch verschiedene Forschungsgruppen säurekatalysierte Alkylierungen an Benzol beschrieben.^[157–160] Dazu wurden zumeist Schwefelsäure-katalysiert Olefine wie Propen, Isobuten und 1-Penten sowohl einfach als auch mehrfach an Benzol addiert. Dabei wird mit Hilfe der Schwefelsäure die Doppelbindung des Olefins aktiviert und anschließend an Benzol addiert, woraufhin die Schwefelsäure zurückgewonnen wird (Schema 23).



Schema 23. Schwefelsäure-katalysierte Addition von Alkenen an Benzol.

West *et al.* entdeckten 2012 zufällig, dass die Supersäure Trifluormethansulfonimid (**4.1.3-1**) ein effektiver Katalysator für eine Friedel-Crafts Cyclisierung von einfachen, nichtpolarisierten Alkenen darstellt (Abbildung 12).^[161]

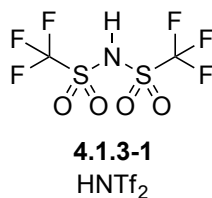
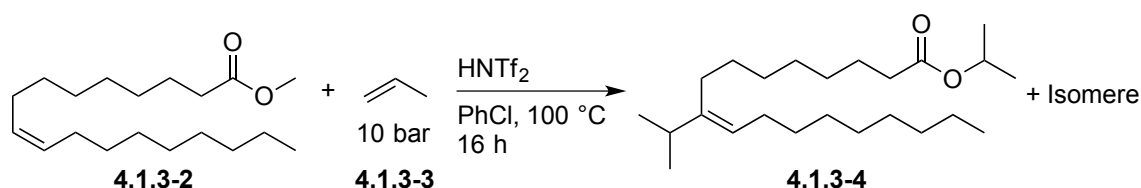


Abbildung 12. Supersäure Trifluormethansulfonimid.

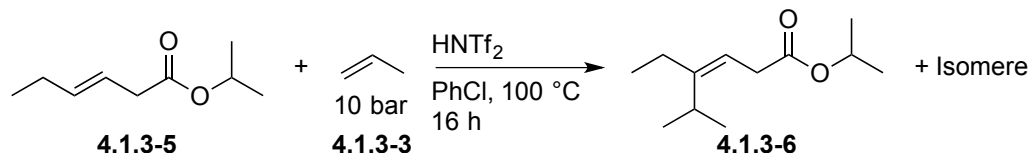
Diese Idee sollte als Startpunkt für weitere Untersuchungen zur Alkylierung von Fettsäuren dienen. Dabei wurde als Modellreaktion die Umsetzung von Ölsäuremethylester (**4.1.3-2**) mit Propen (**4.1.3-3**) gewählt, wobei eine Umesterung zum Isopropylester (**4.1.3-4**) zu erwarten ist (Schema 24).



Schema 24. Säurekatalysierte Codimerisierung von Propen an Methyloleat.

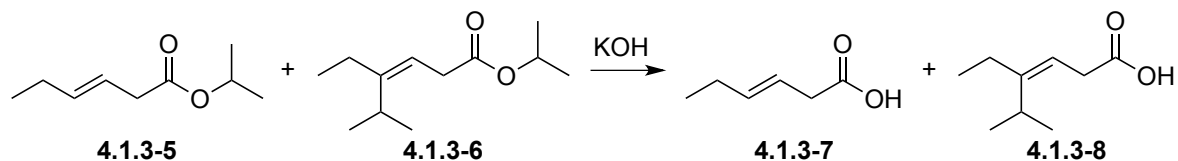
In ersten Reaktionen war es möglich, 86 % des Methyloleats bei 10 bar Propendruck und einem Äquivalent Trifluormethansulfonimid in Chlorbenzol (1 mL) bei 100 °C umzusetzen. Zudem entstanden 44 % Isopropyleat und 14 % nicht umgesetztes Methyloleat blieben zurück. Massenspektren deuteten daraufhin, dass sowohl die gewünschten Produktisomere als auch propyliertes Lösungsmittel gebildet wurden. Problematisch war zu diesem Zeitpunkt jedoch, dass das NMR nicht auswertbar war, da selbst nach mehreren Extraktionen und Destillationen sehr viele nicht zuordenbare Signale die Auswertung erschwerten. Um die Problematik etwas einzugrenzen, wurde die Reaktion ausgehend von Isopropyleat durchgeführt, damit eine Umesterung des Startmaterials unterbunden wird. Auch in diesem Fall war das Massenspektrum passend zum gewünschten Produkt, allerdings die NMR-Spektren nachwievor nicht auswertbar. Andere starke Säuren wie Schwefelsäure, Trifluormethansulfonsäure oder Methansulfonsäure konnten diese Reaktion nicht katalysieren.

Alternativ wurde die Modellreaktion noch weiter vereinfacht und statt an Isopropyleat wurde die Codimerisierung von Propen an Hex-3-ensäureisopropylester (**4.1.3-5**) durchgeführt (Schema 25).



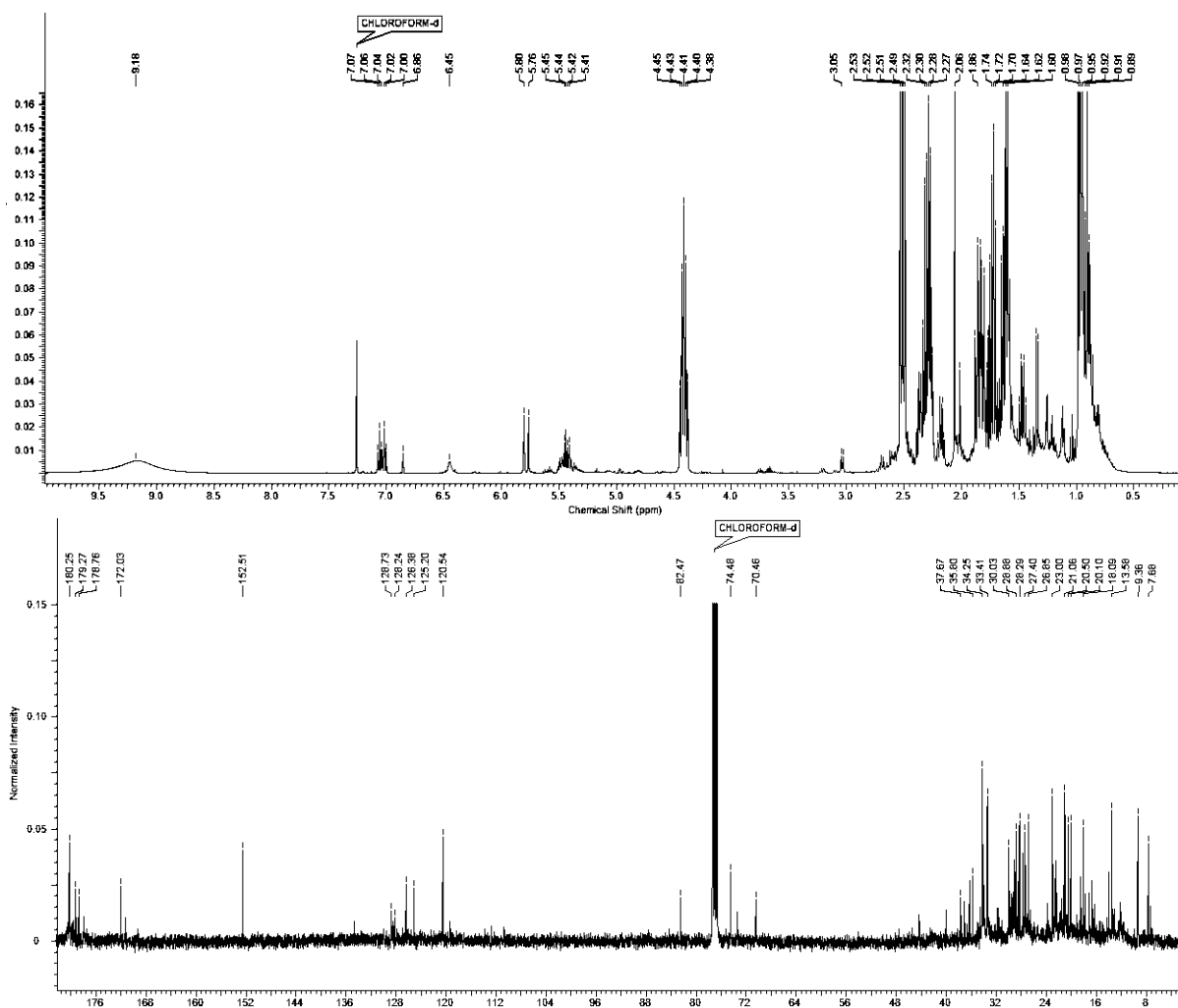
Schema 25. Säurekatalysierte Codimerisierung von Propen an Isopropylhexenoat.

Der Umsatz der Reaktion ist bei dieser Reaktion auf 20 % zurückgegangen, jedoch weisen auch in diesem Fall Massenspektren auf die Bildung des gewünschten Produktes hin. NMR-Spektren sind weiterhin nicht auswertbar. Als nächster Schritt wurde das Rohprodukt durch Verseifung mit Kaliumhydroxid zur freien Säure überführt, um anschließend mit Hilfe von weiteren Extraktionen eventuelle Nebenprodukte zu entfernen (Schema 26).



Schema 26. Verseifung des Rohproduktes.

Auch nach diesem Schritt konnten wieder passende Massenspektren erhalten werden, die NMR-Spektren zeigten auch passende Protonen der Säure, jedoch waren die Spektren immer noch nicht auswertbar (Abbildung 13).

Abbildung 13. ^1H - und ^{13}C -NMR der freien Säure.

Aus den bisher erhobenen Daten und durchgeführten Reaktionen können jedoch einige Rückschlüsse gezogen werden. Die Massenspektren passen sowohl bei den Estern also auch bei der freien Säure. Durch die Verseifung ist im NMR die Säuregruppe nachweisbar. Die Doppelbindung bleibt bei den Reaktionen erhalten. Die NMR-Daten weisen auf einen Flip der Doppelbindung in α -Position der Carboxylgruppe hin (Abbildung 14).

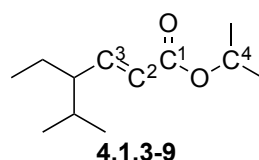


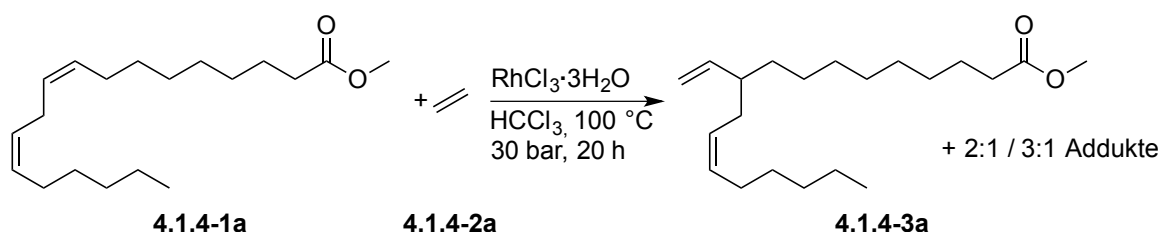
Abbildung 14. Doppelbindungsflip des Hexenoats.

Die Kohlenstoffatome C^1 - C^4 können im ^{13}C -NMR eindeutig zugeordnet werden. Entsprechende Protonen an C^2 und C^3 stimmen auch. Ein 2D-NMR-Spektrum ist nicht

vollständig auswertbar, jedoch zeigt das HMBC ausgehend von C² zwei verschiedene Signale, welches auf eine Verzweigung hindeuten könnte. Jedoch ist auch nicht auszuschließen, dass ebenso ²J- und ⁴J-Kopplungen sichtbar sind. Sämtliche Signale im aliphatischen Bereich sind aufgrund der Vielzahl von Peaks nicht zuordenbar. Abschließend lässt sich zu dem Ansatz der säurekatalysierten Codimerisierung festhalten, dass kein 100 %iger Nachweis der Produktbildung erfolgt ist. Möglicherweise unterliegt das Produkt unter Einfluss der sehr starken Säure einer schnellen Zersetzung. Eine weitere Möglichkeit der vielen aliphatischen Peaks ist ein Polymerisationsprodukt des Propens, welches nicht abtrennbar ist.

4.1.4 Propyl-verzweigte Fettsäureester über eine katalytische Codimerisierung von Linolsäureethylester und Propen

Behr und Laufenberg haben bereits 1991 ein Protokoll entwickelt, mit dem es möglich war Linolsäuremethylester (**4.1.4-1a**) mit Ethen (**4.1.4-2a**) und Propen (**4.1.4-2**) Rhodiumkatalysiert zu verzweigen.^[162] Mit einem System aus 2 mol% Rhodium(III)-chlorid Trihydrat, 2 mol% Triphenylphosphit und einem Ethendruck von 30 bar konnten sie bei 100 °C in Hexan 59 % Ethenaddukte erhalten. Bei Verwendung von konjugiertem Linoleat konnten 95 % Ethenaddukte ohne Zusatz von Liganden bei 40 bar Ethendruck hergestellt werden (Schema 27).



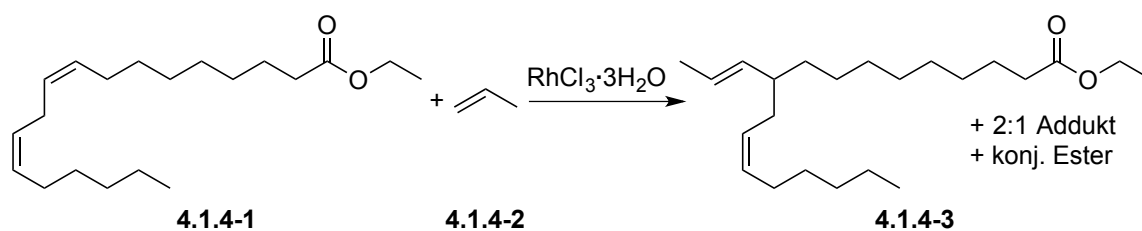
Schema 27. Alkylverzweigung von Linolsäuremethylester nach Behr und Laufenberg.

Die Arbeiten von Behr und Laufenberg sollten als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen. Das vorgestellte System wurde erfolgreich reproduziert und auf 78 % Umsatz von nicht-konjugiertem Linolsäureethylester (**4.1.4-1**) optimiert. Dabei wurden mit Hilfe von 3 mol% Rhodium(III)-chlorid Trihydrat, einem Ethendruck von 30 bar bei 100 °C in Dioxan sowohl das 1:1-, 2:1- und 3:1 Ethenaddukt als auch konjugiertes Linoleat erhalten. Erste Versuche mit diesem System 1-Hexen und andere terminale Alkene mit Linolsäureethylester umzusetzen blieben erfolglos, weshalb eine schrittweise Verlängerung des Alkylrestes

angestrebt wurde. Aus diesem Grund wurde als nächstes Ethen durch Propen ersetzt, womit erste Erfolge erzielt werden konnten.

Die ersten Ergebnisse der Umsetzung von Linolsäureethylester mit Propen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Erste Ergebnisse zur Addition von Propen an Ethyllinoleat.



Eintrag	Ligand	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	4.1.4-3 [%] ^a
1	-	100	Dioxan	33
2	-	120	Dioxan	24
3	-	140	Dioxan	12
4	-	100	MeOH	0
5	-	100	Toluol	43
6	-	100	DMA	0
7	-	100	PC	12
8	PPh ₃	100	Toluol	0
9	PPyPh ₂	100	Toluol	0
10	P(<i>p</i> -tol) ₃	100	Toluol	7
11	PCy ₃	100	Toluol	0
12	P(OPh) ₃	100	Toluol	0
13	Yb(OTf) ₃	100	Toluol	11

Reaktionsbedingungen: 0.50 mmol **4.1.4-1**, 10 bar **4.1.4-2**, 2 mol% RhCl₃·3 H₂O, 4 mol% Ligand, 1 mL Lsgm., 16 h; a) GC-Ausbeuten von 1:1- und 2:1-Propenaddukt mit *n*-Hexadecan als internem Standard; b) GC-Ausbeuten des konjugierten Esters mit *n*-Hexadecan als internem Standard.

Die Ergebnisse in Tabelle 5 zeigen, dass es möglich ist, Linolsäureethylester mit Propen zum gewünschten Addukt umzusetzen. Mit einem System aus 2 mol% Rhodium(III)-chlorid Trihydrat, einem Propendruck von 10 bar bei 100 °C in Toluol (Tabelle 5, Eintrag 5) konnten

bereits 43 % des gewünschten Addukts erhalten werden. Die schlechteren Ausbeuten könnten an dem niedrigeren Druck des Propens im Vergleich zu Ethen liegen, da Propen nur in Druckgasflaschen bis zu 10 bar geliefert wird.

Alle weiteren Optimierungsarbeiten, sowie der postulierte Reaktionsmechanismus sind in der nachfolgenden Publikation aufgeführt. Die Arbeiten wurden komplett eigenständig durchgeführt. In regelmäßigen Abständen gab es Treffen mit den Kooperationspartnern Herrn Dr. Markus Dierker und Herrn Dr. Dominik M. Ohlmann, bei denen Ergebnisse präsentiert wurden und über weitere Vorgehensweisen diskutiert wurden. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte durch mich, wobei die Herren Ohlmann und Dierker das Manuskript Korrektur gelesen haben.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2016 in *European Journal of Lipid Science and Technology*, Vol. 118, 111–116 publiziert, für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt.

This Agreement between Benjamin Erb ("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	3870780859193
License date	May 16, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	European Journal of Lipid Science and Technology
Licensed Content Title	Selective synthesis of propenyl-branched diunsaturated fatty esters via catalytic codimerization of ethyl linoleate and propylene
Licensed Content Author	Benjamin Erb, Markus Dierker, Dominik M. Ohlmann, Lukas J. Gooßen
Licensed Content Date	Aug 6, 2015
Pages	6
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

Research Article

Selective synthesis of propenyl-branched diunsaturated fatty esters via catalytic codimerization of ethyl linoleate and propyleneBenjamin Erb¹, Markus Dierker², Dominik M. Ohlmann² and Lukas J. Gooßen¹¹ Department of Organic Chemistry, TU Kaiserslautern, Kaiserslautern, Germany² BASF Personal Care and Nutrition GmbH, Düsseldorf, Germany

A bimetallic catalyst system consisting of RhCl_3 and $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ efficiently promotes the conversion of ethyl linoleate selectively to mono-propenylated diunsaturated products. The reaction proceeds in high yields under mild conditions. The key advantage of the new process is that it is based on the readily available linoleate rather than a preformed conjugated acid ester.

Practical applications: The new protocol opens up a high yielding and environmentally friendly method for the introduction of side chains with a defined length into fatty acid derivatives. The products are of profound potential interest for industrial applications, e.g., in lubricants, cosmetics, plastics, and coatings, as branched fatty acids are known to have a lower solidifying point and viscosity and an increased solubility than their linear counterparts.

Keywords: Branched fatty acid esters / Codimerization / Palladium / Renewable raw materials / Rhodium

Received: June 8, 2015 / Revised: July 9, 2015 / Accepted: July 20, 2015

DOI: 10.1002/ejlt.201500197



Supporting information available online <http://dx.doi.org/10.1002/ejlt.201500197>

1 Introduction

Introduction of alkyl branching into fatty acids profoundly affects their physical properties. In comparison to linear fatty acids, alkyl-branched derivatives have a lower solidifying point and viscosity, as well as an increased solubility [1–3]. This makes this class of fatty acids valuable for industrial applications, e.g., in lubricants, cosmetics, plastics, and coatings [4, 5]. To access such compounds, long-chain unsaturated fatty acids are particularly attractive raw materials because they are widely available from renewable sources [6, 7].

Various strategies for the conversion of linear fatty acids into their branched derivatives have been reported [3]. Upon heating oleic acid to 230°C in the presence of clay catalysts, it undergoes skeletal rearrangements with formation of 27% alkylated fatty acids along with 35% dimeric and trimeric acids [8]. In 1994, Neuss et al. patented a reaction of oleic or linoleic acid with C5–C20 terminal alkenes leading to branched fatty acid derivatives catalyzed by layer silicates and charcoal [9]. Tomifuji et al. described a rearrangement of unsaturated fatty acids to their methyl-branched derivatives catalyzed by zeolite in the presence of water at 280°C. Oleic acid gives 69% yield using this process [10]. Particularly good selectivities of 85% for the methyl-branched isomers were achieved using modified ferrierite zeolite catalysts at 250°C [11].

Other strategies for the selective synthesis of branched fatty acid derivatives include alkene radical additions as reported by Metzger [12–17] and others [18], palladium(0)-catalyzed nucleophilic additions of dimethyl malonate, nitromethane and methyl acetylacetate [19], zeolite-mediated isomerizations of oleic or tallow fatty acids leading to methyl- and ethyl-branched unsaturated fatty acids [20], and electrophilic additions of alkyl chloroformates in the presence

Correspondence: Prof. Lukas J. Gooßen, Department of Organic Chemistry, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany

E-mail: gooßen@chemie.uni-kl.de

Fax: +49 (631) 205-3921

Abbreviations: **Ac**, acetyl; **Alk**, alkyl; **COD**, 1,5-cyclooctadiene; **Cp***, pentamethylcyclopentadienyl; **Cy**, cyclohexyl; **diglyme**, bis(2-methoxyethyl)ether; **Et**, ethyl; **GC**, gas chromatography; **MeCN**, acetonitrile; **OTf**, triflate; **p.A.**, pro analysi; **R**, residue

of Lewis acids such as ethylaluminum sesquichloride [21, 22].

In 1991, Laufenberg and Behr introduced a novel strategy for the synthesis of branched fatty acid derivatives. Their key discovery was that RhCl_3 catalyzes the incorporation of ethylene into methyl linoleate isomers with conjugated C–C double bonds (conjuenic acid esters) to give mixtures of branched diunsaturated derivatives containing 1 (27%), 2 (51%), and 3 (18%) ethylene molecules [2]. This co-oligomerization could be combined in one pot with an isomerization of readily available methyl linoleate to its conjugated ester (Fig. 1, R=H, Alk=methyl).

This approach is particularly promising for applications in the cosmetic industry, because it is based on ethylene rather than expensive, toxic, corrosive and/or highly flammable reagents.

Unfortunately, the selectivity in favor of a single ethylene insertion could not be improved beyond a 4:2:1 product ratio. An analogous addition of propylene was found to be somewhat more selective, but was only achieved when starting from preformed conjuenic acid esters. In 2014, Behr et al. described a homogeneous process for the production of branched linoleic acid derivatives with ethylene on miniplant scale. They were able to recycle the catalyst using an elegant

process design based on temperature-dependent solvation, a concept that should be applicable also to this catalyst [23].

The goal of our investigations was to develop a high yielding and environmentally friendly method for the introduction of side chains with a defined length into alkyl linoleate in a single step. We hypothesized that by optimizing the catalyst system and reaction conditions, an isomerization of alkyl linoleate to conjuenic acid esters could be combined with a single insertion of propylene, resulting in the selective formation of codimerization products.

2 Materials and methods

2.1 Materials

Ethyl linoleate (Speziol EL80) was donated by BASF. Propene (N25 grade, 99.5%) was purchased from Air Liquide. Rhodium(III) chloride trihydrate (39.06%, Rh) and dichloro(pentamethylcyclopentadienyl) rhodium(II) dimer (33.15%, Rh) were donated by Umicore. Triphenylphosphite (97%), chloro(1,5-cyclooctadiene) rhodium(I) dimer (98%), tris(triphenylphosphine) rhodium(I) chloride, dichloro(*p*-cymene) ruthenium(II) dimer, potassium phosphate tribasic ($\geq 98\%$), and *n*-hexadecane (99%) were purchased from Sigma–Aldrich. Lithium chloride was purchased from VWR International, sodium carbonate (p.A.) and chlorobenzene from Merck, and dichlorobis-(tricyclohexyl-phosphine) palladium(II) (99%) from Strem Chemicals. These chemicals were used without further purification.

Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) [24] and bis-(acetonitrile) palladium(II) chloride [25] were prepared according to literature procedures.

Toluene and diglyme were purchased from Fisher Scientific and 1,4-dioxane (for synthesis, ACS) from Bernd Kraft. They were dried following standard procedures and degassed by bubbling argon through the solvents prior to use.

2.2 General methods

All reactions were performed in oven-dried 10 mL crimp-cap vessels with a Teflon-coated magnetic stirrer bar under a nitrogen atmosphere. The solvent (1 mL) and ethyl linoleate (1) (200 μL , 0.50 mmol) were added via syringe to the reaction vessel containing catalysts and additives. The vessel was placed in an autoclave, pressurized to 10 bar with propene (2) and stirred at a given temperature for a defined time. After cooling and depressurizing, the reaction mixtures were analyzed by gas chromatography using *n*-hexadecane as an internal standard. The response factor of ethyl linoleate relative to *n*-hexadecane was obtained experimentally by analyzing known quantities of the substance. GC analyses were carried out using a HP6890 with an HP-5 capillary column (phenyl methyl siloxane

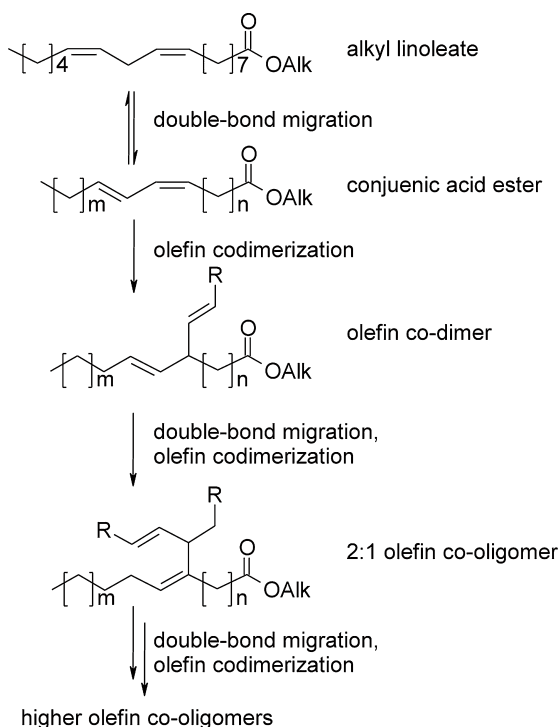


Figure 1. Isomerization/co-oligomerization of ethylene and alkyl linoleate.

30 m × 320 × 0.25) and a time program beginning with 2 min at 60°C, followed by a 30°C/min ramp to 300°C, then 3 min at this temperature.

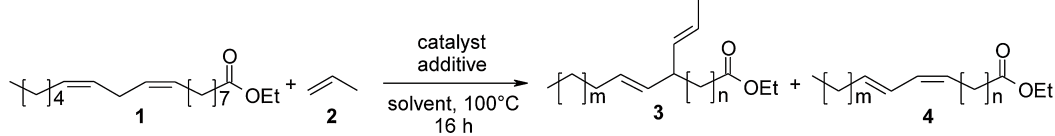
2.3 Optimized procedure for the synthesis of propenyl-branched diunsaturated fatty esters

Under a nitrogen atmosphere, an oven-dried 10 mL crimp-cap vessel with a Teflon-coated magnetic stirrer bar was charged with rhodium(III) chloride trihydrate (4.61 mg, 4 mol%) and bis(acetonitrile) palladium(II) chloride (2.66 mg, 2 mol%). Chlorobenzene (1 mL) and ethyl linoleate (1) (200 µL, 0.50 mmol) were added via syringe. The reaction vessel was placed in an autoclave, pressurized to 10 bar with propene (2) and stirred at 100°C for 16 h. After cooling and depressurizing, the solvent was removed in vacuo yielding a mixture of propenyl-branched diunsaturated fatty esters.

To simplify NMR characterization, this mixture (224 µL) was hydrogenated. It was dissolved in methanol (2 mL), and 5% palladium on activated charcoal (0.53 mg, 1 mol%) was added. The reaction vessel was placed in an autoclave, pressurized to 10 bar with hydrogen and stirred at 40°C for 16 h. After cooling and depressurizing, the solvent was removed in vacuo. During this step, quantitative trans-esterification with methanol took place. The resulting product mixture was characterized by NMR (¹H, ¹³C, APT, DEPT) and mass spectrometry.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79–0.94 (m, 6H), 1.06–1.13 (m, 2H), 1.15–1.35 (m, 26H), 1.44–1.53 (m, 2H), 1.57–1.64 (m, 2H), 1.73–1.79 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.65 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.10, 14.53, 19.79, 22.67, 23.82, 24.94, 26.65, 28.56, 29.14, 29.25, 29.35, 29.44, 29.58, 29.65, 29.58, 31.91, 32.31, 33.64, 34.08, 45.96, 51.40, and

Table 1. Optimization of catalyst and reaction conditions.



Entry	Catalyst (mol%)	Additive (mol%)	Solvent	3 (%) ^a	4 (%) ^b
1	RhCl ₃ · 3H ₂ O (2)	P(OPh) ₃ (2)	Chloroform	0	0
2	RhCl ₃ · 3H ₂ O (2)	P(OPh) ₃ (2)	Toluene	0	0
3	RhCl ₃ · 3H ₂ O (2)	–	Toluene	43	4
4	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	–	Toluene	63	0
5	[RhCp ⁺ Cl ₂] ₂ (4)	–	Toluene	0	0
6	RhCl(PPh ₃) ₃ (4)	–	Toluene	19	30
7	[Rh(COD)Cl] ₂ (4)	–	Toluene	0	7
8	[(p-cymene)RuCl ₂] ₂ (4)	–	Toluene	4	3
9	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	LiCl (8)	Toluene	56	0
10	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	K ₃ PO ₄ (8)	Toluene	0	0
11	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Na ₂ CO ₃ (8)	Toluene	0	15
12	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	AgOTf (8)	Toluene	0	18
13	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	AcOH (0.50M)	Toluene	3	19
14	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂ (2)	Toluene	74	4
15	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2)	Toluene	76	0
16	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(PPh ₃) ₄ (2)	Toluene	71	0
17	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2)	1,4-Dioxane	77	0
18	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2)	Diglyme	60	0
19	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2)	Chlorobenzene	81	0
20	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2)	Chlorobenzene	43	8 ^c
21	RhCl ₃ · 3H ₂ O (4)	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2)	Chlorobenzene	54	0 ^d

Reaction conditions: Ethyl linoleate 1 (0.50 mmol), catalyst, additive, solvent (1 mL), propene 2 (10 bar), 100°C, 16 h.

^aSummarized yield of all propene adduct isomers 3 determined by GC analysis using *n*-hexadecane as internal standard.

^bLeftover conjugenic acid ester 4.

^cAddition of water (5 µL).

^dNo degassing of solvent.

174.31 ppm; MS (Ion trap, EI): m/z (%): 340 [M^+] (44), 297 (100), 281 (10), 265 (39).

3 Results and discussion

3.1 Reaction development

In search of a protocol that allows the selective codimerization of ethyl linoleate (**1**) and propylene (**2**), we systematically investigated various catalysts and reaction conditions starting from Behr's protocol [2]. Using the literature conditions for the codimerization of pre-formed conjugated acid ethyl esters (**4**) (2 mol% $RhCl_3$, 2 mol% triphenyl phosphite), neither the desired propenyl-branched diunsaturated fatty esters (**3**) nor conjugated acid esters (**4**) were detected, indicating that double-bond migration did not take place (Table 1, entries 1 + 2).

The activity of rhodium(III) chloride for double-bond migration improved in the absence of triphenyl phosphite, but the yields were not satisfactory (entry 3). At a catalyst loading increased to 4 mol%, the conversion remained incomplete, but some monopenylenated product was observed. Remarkably, no higher propylene co-oligomers were detected (entry 4). Further studies revealed that the activity of $RhCl_3$ was unique, whereas other rhodium or ruthenium complexes led to inferior results (entries 5–8). Both Brønsted or Lewis acids and carbonate or phosphate bases adversely affected the conversion (entries 9–13).

A significant step-up in the yields was achieved by adding 2 mol% of a Pd complex, the best co-catalyst being $Pd(MeCN)_2Cl_2$ (entries 14–16). Control experiments revealed that the Pd catalyst is inactive in the codimerization step but mediates the double-bond migration at twice the rate of the $RhCl_3$.

Among the solvents tested, chlorobenzene was found to be optimal, but the more environmentally benign toluene gave only marginally lower yields (entries 16 and 19). Small quantities of either air or water do not substantially affect the reaction outcome (entries 20 and 21).

Under optimal conditions (4 mol% $RhCl_3 \cdot 3H_2O$, 2 mol% $Pd(MeCN)_2Cl_2$, chlorobenzene, 100°C, 16 h), the desired product (**3**) was obtained in 81% yield. Four major isomers were detected by GC and NMR analysis. Residual non-propenylated material, which makes up for the remaining 19%, contains mostly isomers with isolated double bonds. This was observed in the NMR spectrum of the reaction mixture (Fig. 2). The typical signal of the starting material **1** at 2.74 ppm had disappeared, and only very low signals were detected in the area of 6 ppm, where one would expect to see protons attached to conjugated π systems. This indicates that even with additional isomerization catalyst, the codimerization step is more facile than the double-bond conjugation.

We next probed whether the new catalyst is suitable also for the codimerization of ethyl linoleate (**1**) with alkenes other than propylene. Under the optimized conditions, the reaction with

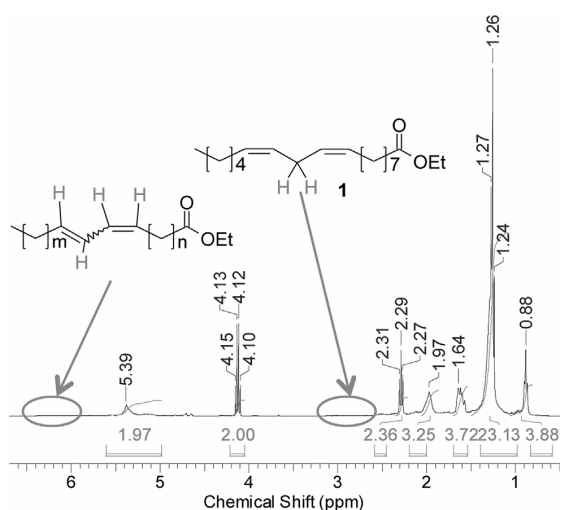


Figure 2. Crude NMR spectrum confirming full conversion of ethyl linoleate with negligible content of conjugated acid esters.

ethylene gave 81% conversion, but the doubly ethenylated product was predominantly formed with remarkable selectivity, along with 5% conjugated ester. The 1:1 and 3:1 ethylene/linoleate adducts were not observed. Longer olefins, e.g., 1-butene, 1-hexene, and styrene, did not give codimerization products, presumably due to high-steric hindrance.

3.2 Proposed mechanism

At this stage, we can merely speculate on the mechanism of this complex transformation. We assume that the synthesis of propenyl-branched products involves two cooperative catalytic processes. In the first reaction (**A**), one of the double bonds migrates into conjugation with the other [26], and in the second (**B**), codimerization with propylene takes place.

Metal-catalyzed double-bond migrations usually proceed either via reversible addition-elimination of metal hydride species to alkenes, or via formation and rearrangement of π -allylmetal hydride complexes (**A**) [27].

As the experimentally observed effect of Brønsted acids on the reaction outcome was negligible, the depicted mechanism involving π -allylmetal species appears more likely for palladium (Fig. 3, cycle **A**). For rhodium, a hydride mechanism is more likely.

In principle, the double bond can migrate in either direction along the carbon chain. However, migration toward the other double bond in the molecule should thermodynamically be favored, because the resulting isomers with conjugated double bonds are more stable. Whenever one double bond migrates away from the other, the resulting unwanted isomers require several further isomerization steps

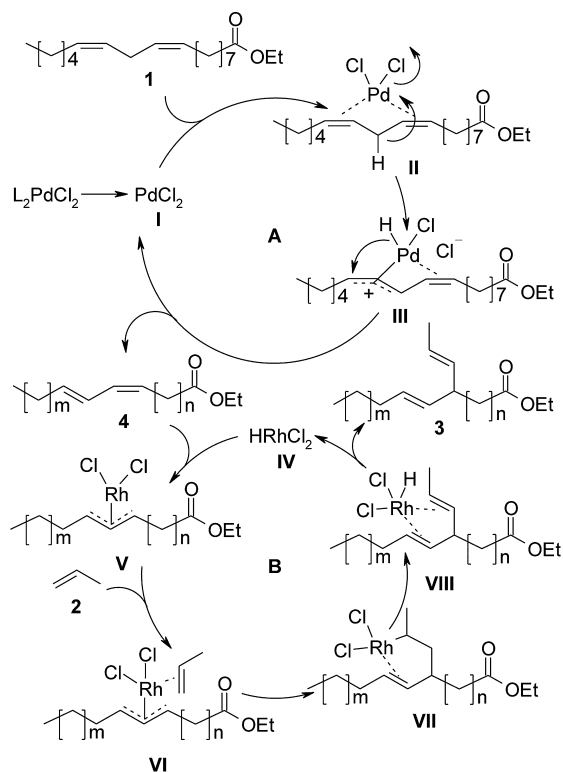


Figure 3. Postulated mechanism of the palladium(II)-catalyzed C, C-double-bond isomerization (cycle A) and the rhodium(III)-catalyzed codimerization (cycle B), $m + n = 12$.

before they are able to undergo codimerization. Such byproducts with non-conjugated double bonds were experimentally found to accumulate to an extent of 19%, thereby preventing full conversion to the branched products.

The most abundant conjugated double-bond isomers are expected to be 9,11- and 10,12-diunsaturated. A single flip of either the double bond in position C9 or that in position C12 toward the other is sufficient for their formation.

The subsequent codimerization of olefins with dienes at rhodium catalysts (B) has been described by the groups of Cramer [28] and Bochmann [29]. Their proposed mechanism, adapted to the codimerization of conjugenic acid ethyl ester with propylene, is depicted in Fig. 3B. The active catalyst, a rhodium(III) hydride species IV, adds to the π -system of the conjugenic acid ester to give the rhodium(III) allyl complex V. Alternatively, intermediate V is accessible also directly from ethyl linoleate by addition of the Rh-H species across one of the isolated double bonds and subsequent $\eta^1-\eta^3$ -rearrangement.

Within the coordination sphere of the rhodium, propene (2) then inserts into the rhodium-carbon bond with formation of π -complex VII. The codimerization product

is released after β -hydride elimination, regenerating the active rhodium species IV.

A possible explanation for the observed greater selectivity of the codimerization with propylene than with ethylene is that the newly introduced double bond is in an internal position for the propenylated product (3), whereas it is in a terminal position for an ethylene codimerization product. This reduces both the accessibility and the reactivity of this double bond toward subsequent isomerization, which would initiate the insertion of further olefin molecules.

4 Conclusions

In conclusion, a bimetallic rhodium/palladium catalyst efficiently promotes the conversion of ethyl linoleate selectively to mono-propenylated doubly unsaturated products. The new protocol opens up a high yielding and environmentally friendly method for the introduction of side chains with a defined length into alkyl linoleate. Further work will be directed toward elucidating the mechanism of this complex transformation and understanding the cooperativity of the two catalyst metals.

We thank BASF Personal Care and Nutrition GmbH and NanoKat for financial support and Umicore AG for the donation of chemicals.

The authors have declared no conflicts of interest.

References

- [1] Aylesworth, R. D., Kadesch, R. G., Krabacher, B. R., Sonntag, N. O. V., US3074981A, Esters of structurally stabilized acids, 1963.
- [2] Behr, A., Laufenberg, A., Synthese neuer verzweigter Fettsäureester durch homogene Rhodiumkatalyse. *Fat. Sci. Technol.* 1991, 93, 20–24.
- [3] Biermann, U., Metzger, J. O., Synthesis of alkyl-branched fatty acids. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2008, 110, 805–811.
- [4] Haase, K. D., Taylor, G., Smith, P. A., Isostearinsäure für kosmetische Anwendungen. *SÖFW Seifen Öle Fette Wachs* 1988, 114, 231–233.
- [5] Kinsman, D. V., Isostearic and other branched acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1979, 56, 823A–827A.
- [6] Baumann, H., Bühler, M., Fochem, H., Hirsinger, F., et al., Natürliche Fette und Öle - nachwachsende Rohstoffe für die chemische Industrie. *Angew. Chem.* 1988, 100, 41–62.
- [7] Biermann, U., Bornscheuer, U., Meier, M. A. R., Metzger, J. O., Schäfer, H. J., Fette und Öle als nachwachsende Rohstoffe in der Chemie. *Angew. Chem.* 2011, 123, 3938–3956.
- [8] Nakano, Y., Foglia, T. A., Kohashi, H., Perlstein, T., Serota, S., Thermal alteration of oleic acid in the presence of clay catalysts with co-catalysts. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1985, 62, 888–891.

- [9] Neuss, M., Eierdanz, H., US5364949, Process for the production of branched fatty acids and esters thereof, 1994.
- [10] Tomifuji, T., Abe, H., Matsumura, Y., Sakuma, Y., US5677473, Process for the preparation of branched chain fatty acids and alkyl esters thereof, 1997.
- [11] Ngo, H. L., Nuñez, A., Lin, W., Foglia, T. A., Zeolite-catalyzed isomerization of oleic acid to branched-chain isomers. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2007, 109, 214–224.
- [12] Biermann, U., Metzger, J. O., Catalytic C,C-bond forming additions to unsaturated fatty compounds. *Top. Catal.* 2004, 27, 119–130.
- [13] Metzger, J. O., Linker, U., New results of free radical additions to unsaturated fatty compounds. *Lipid Fett.* 1991, 93, 244–249.
- [14] Metzger, J. O., Mahler, R., Radical additions of activated haloalkanes to alkenes initiated by electron transfer from copper in solvent-free systems. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 902–904.
- [15] Metzger, J. G. O., Riedner, U., Radikalische Additionen an ungesättigte Fettstoffe. *Fat. Sci. Technol.* 1989, 91, 18–23.
- [16] Metzger, J. O., Linker, U., Synthese linearer und verzweigter perfluoralkylierter Carbonsäuren durch radikalische Addition von Perfluoralkyliodiden an ungesättigte Fettsäuren. *Liebigs Ann. Chem.* 1992, 1992, 209–216.
- [17] Biermann, U., Linker, U., Metzger, J. O., Manganese(III) acetate induced radical addition of azide to unsaturated fatty compounds. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2013, 115, 94–100.
- [18] Aikens, J., Dix, T. A., Peroxyl radical (HOO·) initiated lipid peroxidation. The role of fatty acid hydroperoxides. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 15091–15098.
- [19] Schäfer, H. J., Zobel, M., Palladium(0)-catalyzed reactions of nucleophiles with allyl carbonates of unsaturated fatty acids. *Recent Dev. Synth. Fat. Acid Deriv.* 1999, 59–79.
- [20] Zhang, Z. C., Dery, M., Zhang, S., Steichen, D., New process for the production of branched-chain fatty acids. *J. Surfactants Deterg.* 2004, 7, 211–215.
- [21] Biermann, U., Metzger, J. O., Friedel-crafts alkylation of alkenes: Ethylaluminum sesquichloride induced alkylations with alkyl chloroformates. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 3675–3677.
- [22] Biermann, U., Metzger, J. O., Alkylation of alkenes: Ethylaluminum sesquichloride-mediated hydro-alkyl additions with alkyl chloroformates and di-tert-butylpyrocarbonate. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10319–10330.
- [23] Behr, A., Witte, H., Kämper, A., Haßelberg, J., Nickel, M., Entwicklung und Untersuchung eines Verfahrens zur Herstellung verzweigter Fettstoffe im Miniplant-Maßstab. *Chem. Ing. Tech.* 2014, 86, 458–466.
- [24] Angelici, R. J., Reagents for transition metal complex and organometallic syntheses. *Inorganic Syntheses* 1990, 28, 108.
- [25] Angelici, R. J., Reagents for transition metal complex and organometallic syntheses. *Inorganic Syntheses* 1990, 28, 61.
- [26] Sen, A., Lai, T. W., Mechanism of palladium(II)-catalyzed carbon-carbon double bond isomerization in olefins. *Inorg. Chem.* 1984, 23, 3257–3258.
- [27] Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Wiley, New York 1988.
- [28] Cramer, R., Olefin coordination compounds of rhodium. IV. The mechanisms of the synthesis of 1, 4-hexadiene from ethylene and butadiene and of its isomerization to 2,4-hexadiene. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1633–1639.
- [29] Bochmann, M., Thomas, M., Promoter effects in homogeneous catalysis: Catalyst activation and deactivation in the codimerisation of butadiene with 2,7-octadienes. *J. Mol. Catal.* 1984, 26, 79–88.

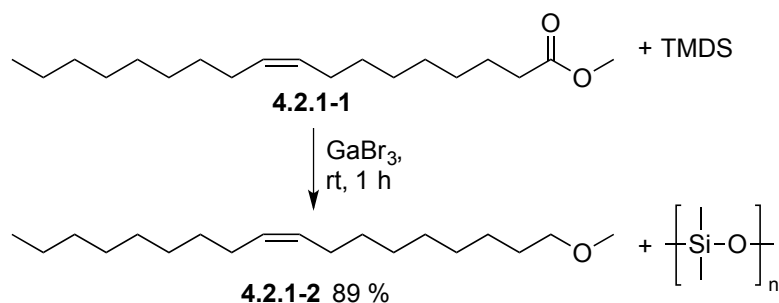
4.2 Hydrierung von Fettsäuren und Fettsäureestern zu Ethern

4.2.1 Hintergrund

Fettsäuren und Fettsäureester gehören aufgrund ihrer großen Verfügbarkeit für eine Vielzahl von chemischen Derivatisierungen zu einer beliebten Substratklasse. Langkettige Alkylether, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften eine hohe Anwendungsbreite für industrielle Verwendungen haben, können ebenso aus Fettsäuren hergestellt werden.

Die direkte Reduktion der Ester, im besten Falle sogar aus Triglyceriden, ist hierbei ein wünschenswerter Zugang zu den entsprechenden Ethern und wurde bereits 1975 durch Go und Branen beschrieben.^[106] Sie entwickelten eine Synthese von langkettigen Alkylglycerylethern ausgehend von Triglyceriden mit Hilfe einer Kombination von Lithiumaluminiumhydrid und Bortrifluoriddiethyletherat. Glyceryltriether, Glycerylmonoether und aliphatische Alkohole sind dabei die Hauptprodukte mit Ausbeuten von 2-3 %, 9-19 % und 43-75 %. Dieses Protokoll ist dabei aber weder selektiv noch abfallarm, da hohe Mengen an Salzen entstehen.

Eine katalytische Hydrosilylierung von Fettsäureestern zu Ethern ist ein weiteres wichtiges Beispiel für eine direkte Reduktion und wurde bereits durch die Gruppen von Sakai, Beller und Metzger beschrieben.^[163-165] Metzger und Biermann sind mit ihrem in 2014 veröffentlichten Protokoll in der Lage, Ölsäuremethylester (**4.2.1-1**) mit katalytischen Mengen Gallium(III)bromid und 1.1 Äquivalenten 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan (TMDS) bei Raumtemperatur innerhalb von einer Stunde unter Erhalt der Doppelbindung zum Methylether (**4.2.1-2**) zu reduzieren (Schema 28).^[165]

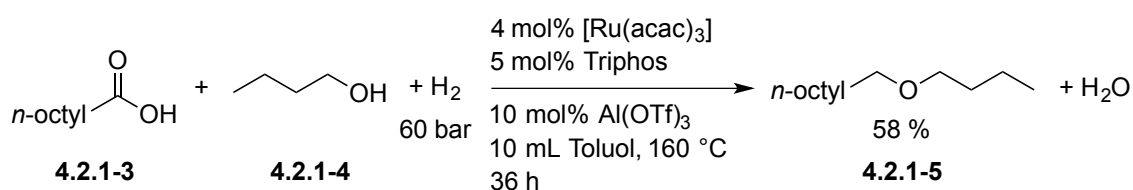


Schema 28. Reduktion von Methyloleat mit TMDS.

Diese Reaktionsführung ermöglicht unter milden Bedingungen und bei Raumtemperatur den Zugang zu diversen Ethern ausgehend von Fettsäureestern und auch Triglyceriden.

Nachteilig ist jedoch, dass überstöchiometrische Mengen des Reduktionsmittels benötigt werden und entsprechende Mengen Siloxanabfälle generiert werden.

Molekularen Wasserstoff als Reduktionsmittel zu verwenden statt Silanen würde hier eine kostengünstigere, nachhaltigere und abfallärmere Alternative darstellen. Beller *et al.* haben 2015 eine Aluminiumtriflat-unterstützte Ruthenium-katalysierte selektive Hydrierung von einfachen Carbonsäuren, Carbonsäureestern und Lactonen zu den entsprechenden Ethern entwickelt.^[166,167] Der Versuch aliphatische Carbonsäuren (**4.2.1-3**) direkt mit Alkoholen (**4.2.1-4**) unter Wasserstoffdruck zu kuppeln gelang jedoch nur in geringen Ausbeuten von 58 % des Butylnonylethers (**4.2.1-5**) nach 36 h (Schema 29).

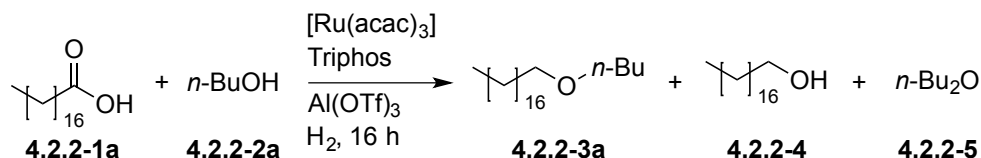


Schema 29. Reduktive Kupplung von Nonansäure mit Butanol.

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

In Anlehnung an Beller's Ruthenium-katalysierte reduzierende Kupplung von Carbonsäuren mit Alkoholen wurde Stearinsäure (**4.2.2-1a**) als Modellsubstrat gewählt und zunächst unter den beschriebenen Bedingungen mit Butanol (**4.2.2-2a**) umgesetzt (Tabelle 6).

Tabelle 6. Reduktive Ethersynthese ausgehend von Stearinsäure und Butanol.



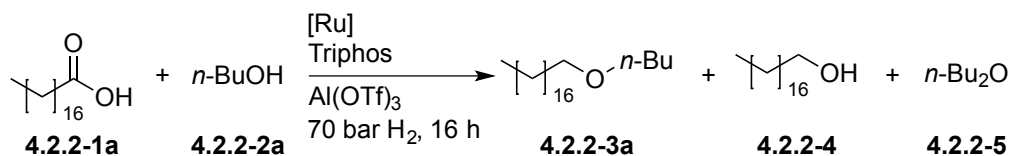
Eintrag	Äquiv. 4.2.2-2a	Toluol [mL]	Druck [bar]	4.2.2-3a [%] ^a
1	20	5	60	10
2	“	“	70	15
3	“	2	“	21
4	“	-	“	30
5	10	-	“	31

Reaktionsbedingungen: 1.0 mmol **4.2.2-1a**, **4.2.2-2a**, 4 mol% Ru(acac)₃, 10 mol% Al(OTf)₃, Toluol, 160 °C, H₂, 16 h; a) GC-Ausbeuten **4.2.2-3a** mit *n*-Hexadecan als internem Standard.

Bereits unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgte die Produktbildung des Butylethers (**4.2.2-3a**) in 10 % Ausbeute nach nur 16 h Reaktionszeit (Eintrag 1). Durch Erhöhung des Wasserstoffausgangsdrucks um 10 bar auf 70 bar konnte eine Ausbeutensteigerung auf 15 % erzielt werden (Eintrag 2). Um die Durchführung dieser Reaktion nachhaltiger zu gestalten, wurde sukzessive die Menge des Lösungsmittels reduziert. Durch vollständiges Weglassen des Lösungsmittels konnte sogar eine Ausbeute von 30 % erzielt werden (Einträge 3 und 4). Eine Verringerung der Butanolmenge um die Hälfte hatte keinerlei Auswirkungen auf den Reaktionsausgang (Eintrag 5). Eine weitere Verringerung der Alkoholmenge bewirkte eine schlechte Durchmischung der Reaktionslösung und hatte nicht reproduzierbare Ergebnisse zur Folge, weshalb 10 Äquivalente Alkohol als Mindestmenge angesehen werden, da es auch als Lösungsmittel dient.

Ein Screening der Rutheniumquelle zeigte, dass neben Ru(acac)₃ nur Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) in der Lage war, die Reaktion zu katalysieren und bewirkte eine Steigerung der Ausbeute auf 36 % (Tabelle 7, Eintrag 6)

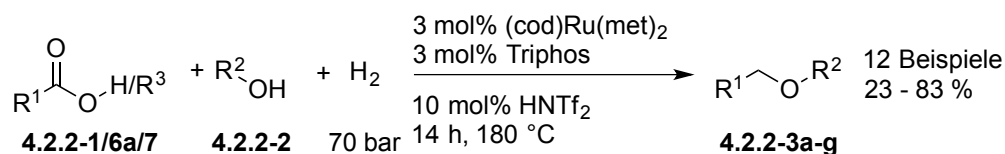
Tabelle 7. Katalysatoroptimierung zur reduktiven Ethersynthese.



Eintrag	Ru-Quelle	4.2.2-3a [%] ^a
1	Ru(acac) ₃	31
2	Ru ₂ (<i>p</i> -Cymol) ₂ Cl ₂	0
3	RuCl ₃	0
4	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	0
5	RuH(CO)(PPh ₃) ₃	0
6	(cod)Ru(met) ₂	36

Reaktionsbedingungen: 1.0 mmol **4.2.2-1a**, 10 mmol **4.2.2-2a**, 5 mol% Kat., 10 mol% Al(OTf)₃, 160 °C, 70 bar H₂, 16 h; a) GC-Ausbeuten **4.2.2-3a** mit *n*-Hexadecan als internem Standard.

In weiterführenden Studien optimierten wir das Katalysatorsystem und untersuchten die Anwendungsbreite der Reaktion.



Schema 30. Reduktive Ethersynthese.

Alle weiteren Optimierungsarbeiten, sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Reaktionsmechanismus sind in der nachfolgenden Publikation aufgeführt. Die Katalysatoroptimierung erfolgte dabei zu gleichen Teilen durch Herrn Risto und mich. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte zum Großteil durch mich, während Herr Risto unterstützend mitwirkte und sich um die mechanistischen Studien kümmerte. Timo Wendling

entwickelte zusammen mit Eugen Risto eine Methode zur Isolierung der Produkte. Die anschließende Isolierung der Produkte erfolgte durch Herrn Risto, Herrn Wendling und mich.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2016 in ChemSusChem publiziert, für dieses Manuskript angepasst und mit Erlaubnis der John Wiley & Sons, Inc. beigefügt.

This Agreement between Benjamin Erb ("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	3875200814649
License date	May 24, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ChemSusChem
Licensed Content Title	Reductive Etherification of Fatty Acids or Esters with Alcohols using Molecular Hydrogen
Licensed Content Author	Benjamin Erb, Eugen Risto, Timo Wendling, Lukas J. Gooßen
Licensed Content Date	May 23, 2016
Licensed Content Pages	1
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

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

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

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

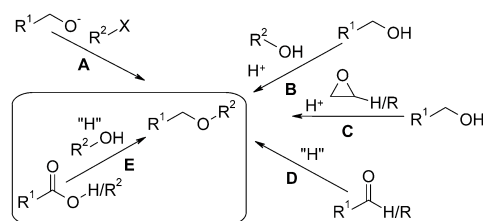
chain ether fragrances, lubricants, and surfactants from renewable sources. The reaction protocol is extended to various fatty acids and esters both in pure form and as mixtures, for example, tall oil acids or rapeseed methyl ester (RME). Even the mixed triglyceride rapeseed oil was converted in one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

Introduction

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

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

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



Scheme 1. Ester hydrogenation and other ether syntheses.

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

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

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

[†] These authors contributed equally to this work.

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

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

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

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

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

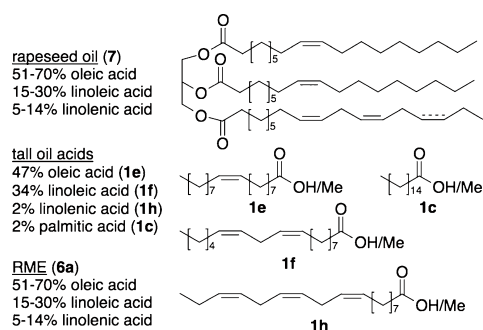


Figure 1. Various sources for fatty acids, esters, and triglycerides.

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

$$R^1-O-C(=O)-H/R^1 + R^2-OH + H_2 \xrightarrow[14h, 180^\circ C]{3 mol\% (cod)Ru(met)_2, 3 mol\% triphos, 10 mol\% HNTf_2, 70 bar} R^1-O-R^2$$

1 / 6a / 7 **2** **3**

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

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

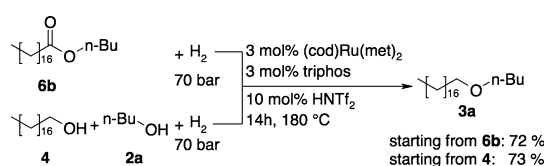
To our delight, the reaction can also be performed with fatty esters. Rapeseed oil methyl ester (RME), a mixture consisting mostly of saturated, monounsaturated, and diunsaturated C₁₈ methyl esters, was converted into **3a** in as much as 75% yield. Even triglycerides are converted cleanly. High yields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

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

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

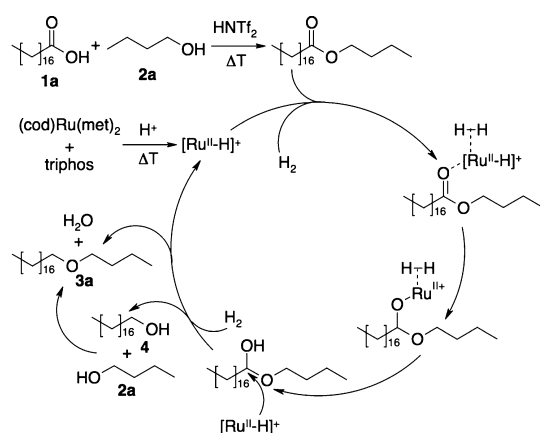
with 52% of 1-octadecanol (**4**). With ethylene glycol and glycerol, only small quantities of the ethers were detected. The low reactivity of these vicinal polyols explains why the direct etherification of triglyceride **7** with 1-butanol to form **3a** proceeded in such high selectivity.

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



Scheme 4. Control reactions.

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



Scheme 5. Proposed reaction mechanism.

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

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

Conclusions

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

Experimental Section

General methods

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

General procedure for the etherification of fatty acids

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

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

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

From stearic acid: Compound **3a** was prepared from **1a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (272 mg, 83%). From oleic acid: Compound **3a** was prepared from **1e** (314 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (270 mg, 83%). From linoleic acid: Compound **3a** was prepared from **1f** (312 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (240 mg, 74%). From ricinoleic acid: Compound **3a** was prepared from **1g** (373 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL) by following the general procedure for the etherification. Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3a** as a colorless solid (170 mg, 52%). M.p. 31 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.40 (td, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 4H, CH₂), 1.56 (m, 4H, CH₂), 1.21–1.44 (m, 32H, CH₂), 0.83–0.98 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2917, 2849, 2800, 1740, 1467, 1375, 1302, 1230, 1130, 896, 842, 722 cm⁻¹; MS (lon trap, EI): *m/z* (%): 110.8 (32), 96.9 (44), 82.9 (36), 69.0 (28), 56.9 (100), 55.0 (32), 41.0 (50); HRMS-EI (TOF): *m/z*: calcd for C₂₂H₄₂O: 325.3470 [*M*-H]⁺; found: 325.3495; elemental analysis calcd (%) for C₂₂H₄₂O (326.60): C 80.91, H 14.20; found: C 80.91, H 14.10.

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

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

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

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

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

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

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

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

Compound **3d** was prepared by the general procedure for etherification from **1d** (202 mg, 1.00 mmol) and **2a** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (200 °C, 1 × 10⁻³ mbar) yielded **3d** as a colorless oil (152 mg, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.23–3.51 (m, 8H, OCH₂), 1.48–1.64 (m, 8H, CH₂), 1.26–1.42 (m, 16H, CH₂), 0.92 ppm (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 70.9, 70.6, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.2, 19.4, 13.9 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2927, 2853, 2795, 1740, 1464, 1434, 1370, 1301, 1230, 1113, 896, 842, 737, 722 cm⁻¹; MS (lon trap, EI): *m/z* (%): 287.1 (*M*⁺, 52), 95.0 (48), 83.0 (51), 81.0 (67), 56.9 (100), 55.0 (61), 41.0 (67); HRMS-EI (TOF): *m/z*: calcd for C₁₈H₃₅O₂: 285.2794 [*M*-H]⁺; found: 285.2784; elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₃₈O₂ (286.49): C 75.46, H 13.37; found: C 75.28, H 13.38.

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

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

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

Methyl *n*-octadecyl ether (3 f)

Compound **3 f** was prepared by the general procedure for etherification from **1 a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2 c** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (200 °C, 1×10^{-3} mbar) yielded **3 f** as a colorless solid (141 mg, 50%). M.p. 33 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 3.27–3.44 (m, 5H, OCH_2 , OCH_2), 1.51–1.66 (m, 2H, CH_2), 1.18–1.43 (m, 30H, CH_2), 0.85–0.94 ppm (m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 73.0, 58.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.1, 22.7, 14.0 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2916, 2849, 2808, 1740, 1467, 1386, 1229, 1213, 1197, 1185, 1163, 1120, 1077, 945, 890, 721 cm^{-1} ; MS (ion trap, El): m/z (%): 110.9 (67), 97.0 (100), 83.0 (79), 69.0 (66), 55.0 (68), 45.0 (51), 41.0 (52); HRMS-El (TOF): m/z : calcd for $C_{19}H_{37}$: 253.2895 $[M-OMe]^+$; found: 253.2869; elemental analysis calcd (%) for $C_{19}H_{40}O$ (284.52): C 80.21, H 14.17; found: C 79.99, H 14.29.

Isopropyl *n*-octadecyl ether (3 g)

Compound **3 g** was prepared by the general procedure for etherification from **1 a** (293 mg, 1.00 mmol) and **2 d** (1 mL). Purification by Kugelrohr distillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) yielded **3 g** as a colorless solid (73 mg, 23%). M.p. 30 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 3.54 (m, J = 6.1 Hz, 1H, OCH), 3.33–3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H, OCH_2), 1.22–1.36 (m, 30H, CH_2), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H, CH_3), 0.85–0.92 ppm (m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 71.2, 68.3, 31.9, 30.2, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 22.1, 14.1 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2852, 1740, 1465, 1378, 1366, 1334, 1217, 1147, 1128, 1084, 918, 826, 7221 cm^{-1} ; MS (ion trap, El): m/z (%): 96.9 (49), 85.0 (98), 71.0 (100), 57.0 (95), 55.0 (47), 43.1 (85), 41.0 (65); elemental analysis calcd (%) for $C_{21}H_{44}O$ (312.57): C 80.69, H 14.19; found: C 80.87, H 14.36.

Acknowledgements

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

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

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

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

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

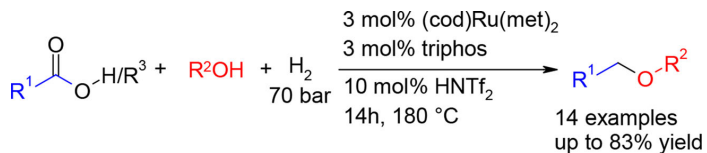
- [25] Chemoxy International Ltd (<http://www.chemoxy.co.uk/wp-content/uploads/2014/04/Tech-Article-DnBE.pdf>).

Received: March 11, 2016
Revised: April 8, 2016
Published online on ■ ■ ■ ■. 0000

FULL PAPERS

B. Erb, E. Risto, T. Wendling, L. J. Gooßen*

■■ - ■■

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

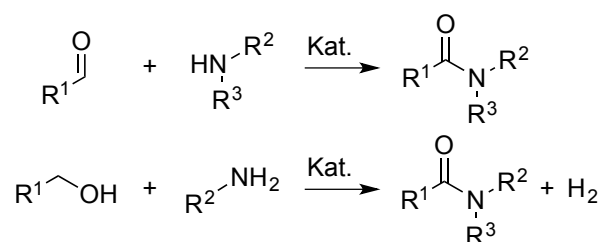
Into the ether: In the presence of a catalyst system consisting of a Ru/triphos complex and the Brønsted acid trifluoromethanesulfonimide, mixtures of fatty acids and aliphatic alcohols are convert-

ed into the corresponding ethers at 70 bar H₂. The protocol allows the sustainable one-step synthesis of valuable long-chain ether fragrances, lubricants, and surfactants from renewable sources.

4.3 Atomökonomische katalytische Amidsynthesen

4.3.1 Hintergrund

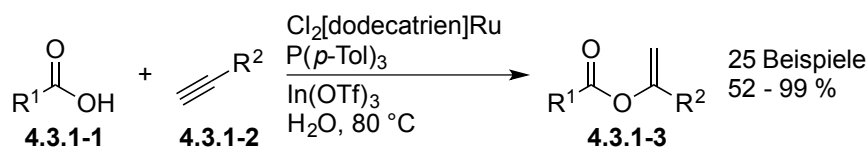
Die klassische Amidsynthese, wie sie bereits in Kapitel 2.4 beschrieben wurde, ist sehr abfallintensiv und keineswegs nachhaltig. In den letzten Jahren wurden einige Verfahren entwickelt, um einen nachhaltigeren, abfallärmeren Zugang zu Amiden zu erlangen. Aldehyde können dafür zum Beispiel oxidativ mit Aminen zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden.^[168–173] Alternative Verfahren stellen Amide aus der Umsetzung von Alkoholen mit Aminen oder Nitrilen her (Schema 31).^[174–180]



Schema 31. Direkte Synthese von Amiden aus Aldehyden und Alkoholen.

Eine noch wesentlich elegantere Methode stellt die direkte Umsetzung von Carbonsäuren mit Aminen dar, da beides vielfältig vorhandene Substrate in der organischen Chemie darstellen. Allerdings muss hier die Aktivierung der Carbonsäure atomökonomisch und mit Aktivierungsreagenzien durchgeführt werden, die nicht umweltbelastend sind und man im Idealfall für andere Synthesen verwenden kann.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit erfolgten bereits erste Untersuchungen für ein breit anwendbares Übergangsmetallkatalysiertes Verfahren, das einen atomökonomischen und abfallminimierten Zugang zu Carbonsäureamiden eröffnet. Die Carbonsäuren (4.3.1-1) werden zunächst in einer Ruthenium-katalysierten Hydroacylierung in reaktive Enolester (4.3.1-3) überführt (Schema 32). Diese Ergebnisse wurden bereits in meiner Diplomarbeit niedergeschrieben. Diese Enolester sind sehr reaktiv und sollten leicht durch Zugabe mit Aminen zu den entsprechenden Amiden reagieren. In der darauffolgenden Aminolyse werden lediglich unbedenkliche Aldehyde oder Ketone als Nebenprodukte freigesetzt.



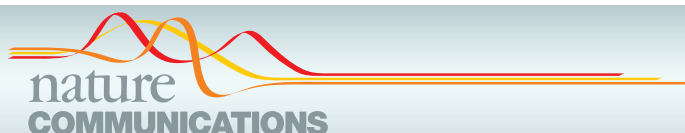
Schema 32. Ru(IV)-katalysierte Addition von Carbonsäuren an terminale Alkine.

Im nächsten Schritt erfolgten durch Thilo Krause und Sabrina Baader die weiteren Untersuchungen zur Durchführbarkeit der Amidknüpfung.

4.3.2 Atomökonomische katalytische Amidsynthese ausgehend von Aminen und Carbonsäuren

Alle Optimierungsarbeiten, sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Reaktionsmechanismus sind in der nachfolgenden Publikation aufgeführt. Die Optimierung der Ruthenium-katalysierten Enolestersynthesen erfolgte bereits in eigenständiger Arbeit während meiner Diplomarbeit. Die Katalysatoroptimierung für die weiteren Schritte erfolgte dabei durch Thilo Krause und Sabrina Baader. Herr Krause führte den Großteil der Synthesen zusammen mit Frau Baader durch. Mein Beitrag bestand im Durchführen von Zusatzexperimenten und der anteiligen Durchführung der mechanistischen Studien. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte durch Herrn Krause. Beim Schreiben der Supporting Information unterstützte ich Herrn Krause.

Die hier gezeigten Resultate wurden 2016 zur Veröffentlichung in Nature Communications akzeptiert, für dieses Manuskript angepasst und beigefügt.



ARTICLE

Received 9 Dec 2015 | Accepted 25 Apr 2016 | Published xx xxx 2016

DOI: 10.1038/ncomms11732

OPEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Results

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

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

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

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

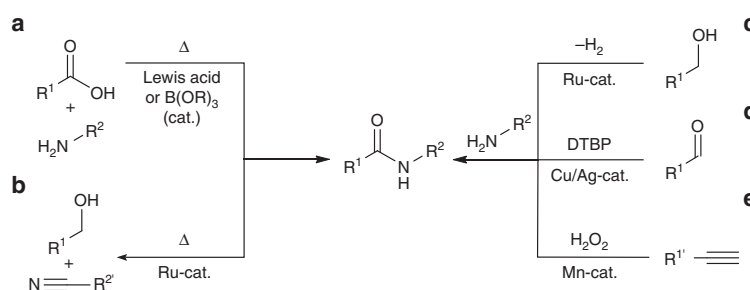


Figure 1 | Atom-efficient approaches to amide bond formation. (a) Thermal or Lewis acid-mediated dehydration of ammonium carboxylates. (b) Catalytic addition of alcohols to nitriles. (c) Dehydrogenative coupling of alcohols with amines. (d) Oxidative coupling of aldehydes and amines. (e) Oxidative coupling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

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

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

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

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

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

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

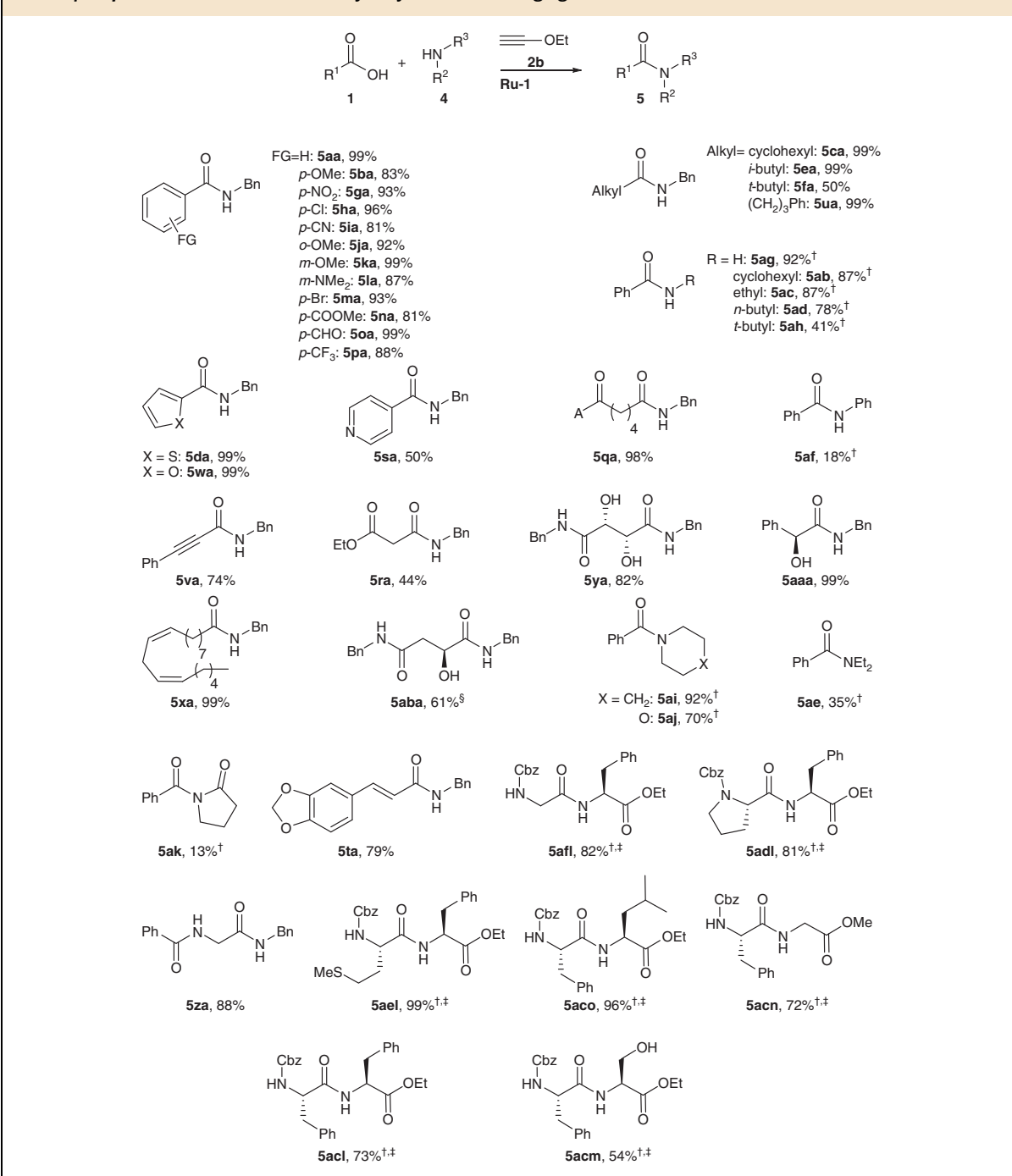
^{*}Reaction conditions: 1.0 mmol **6**, 0.5 mmol **4**, 1.7 bar acetylene, 2 mol% **Ru-1**, 1 ml 1,4-dioxane, 80 °C, 6 h. Isolated yields.

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

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

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

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

Table 3 | Scope of the amidation with ethoxyacetylene as activating agent*.*Reaction conditions: 1.0 mmol **1**, 1.5 mmol **4**, 1.5 mmol **2b**, 1.5 mol% **Ru-1**, 2 ml NMP, 40 °C, 4 h. Isolated yields.

†80 °C, 6 h.

‡2 ml of toluene instead of NMP.

§3 mmol **2b** and **4a**.

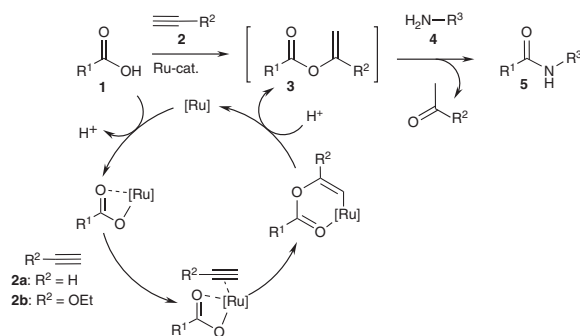


Figure 2 | Catalytic amide condensation via enol esters. The proposed catalytic cycle starts with the coordination of a carboxylate and an alkyne to the ruthenium catalyst, followed by an addition of the carboxylate to the alkyne. After protonolysis, the enol ester intermediate is released, which then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

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

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

Mechanistic considerations. The reaction mechanism was investigated by *in situ* nuclear magnetic resonance spectroscopy. The experiments confirmed the intermediacy of enol esters, which formed within minutes and were consumed in the course of the reaction (see Supplementary Table 6 and Supplementary Fig. 1 respectively). We thus conclude that as outlined in Fig. 2, the reaction proceeds via a Ru-catalysed hydroacyloxylation via a standard catalytic cycle^{67,71} followed by aminolysis. In ESI MS investigations of the reaction mixture, species with *m/z* values of 754 and 647 were dominant. These were identified as $[\text{RuCl}_2(\text{benzyl amine})_3(\text{ethoxyacetylene})_2(\text{benzoate})]^+$ and $[\text{RuCl}_2(\text{benzyl amine})_2(\text{ethoxyacetylene})_2(\text{benzoate})]^+$. In tandem mass spectrometry (MS) experiments, these adducts fragmented with loss of benzyl amine ligands and formation of the six-coordinate $[\text{RuCl}_2(\text{benzyl amine})_1(\text{ethoxyacetylene})_2(\text{benzoate})]^+$ complex, which we believe to be the catalyst resting state. It is reasonable to assume that it is a Ru(IV)-complex, since it bears three anions and is still positively charged. These investigations suggest the intermediacy of high-valent Ru-species, which explains why Ru^{IV} precursors have a higher activity than the Ru^{II} and Ru⁰ precursors employed in other catalytic additions. For the details of the spectroscopic investigation, see Supplementary Figs 2–5. In-depth, studies are required to clarify whether the carboxylate addition proceeds via Ru-complexes with η^2 -coordinated alkynes or via Ru-alkylidene complexes.

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

Methods

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

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

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

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

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

References

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

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

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

Acknowledgements

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

Author contributions

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

Additional information

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

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

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

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



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

4.4 Alkoxylierung von terminalen Alkinen

4.4.1 Hintergrund

Bei Arbeiten zur Carboxylierung von terminalen Alkinen, durchgeführt von Timo Wendling, wurde der Einsatz von Dimethylcarbonat als Carboxylierungsreagenz getestet. DMC sollte dabei eine Alternative zu Kohlenstoffdioxid darstellen. Die gewünschte Carboxylierung mit Hilfe von DMC blieb jedoch aus, stattdessen wurde als Nebenprodukt (*E*)- β -Methoxyacrylat erhalten.

Aufgrund ihrer Leitstruktur findet man (*E*)- β -Methoxyacrylate in einer Vielzahl von biologisch aktiven Naturstoffen wie Dihydrocavain (4.4.1-1),^[181] Tetronsäure^[182] und ähnlichen fünf- oder sechsgliedrigen cyclischen Lactonen^[183-190], sowie in darauf basierenden Antibiotika, wie zum Beispiel Melithiazol (4.4.1-2) und Cystothiazol (4.4.1-3) (Abbildung 15).^[191-193]

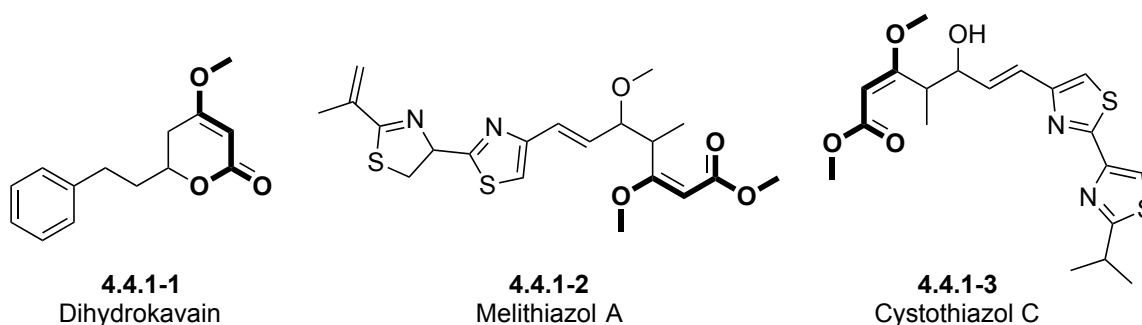


Abbildung 15. Biologisch aktive β -Methoxyacrylate.

Strobilurine sind eine besondere Substanzklasse der β -Methoxyacrylate, die in den letzten Jahren als Fungizide immer mehr an Bedeutung gewonnen haben und u.a. von der BASF in großem Maßstab produziert werden.^[194-199] Natürlich vorkommende, durch einige Pilze hergestellte Strobilurine sind das Strobilurin A und B (Abbildung 16).

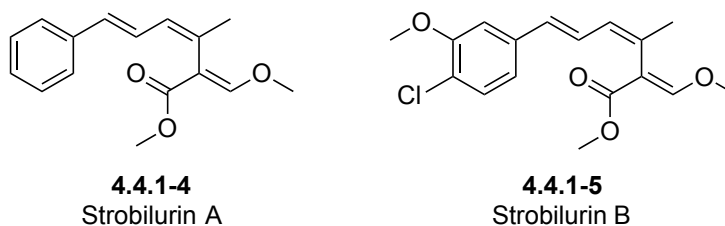
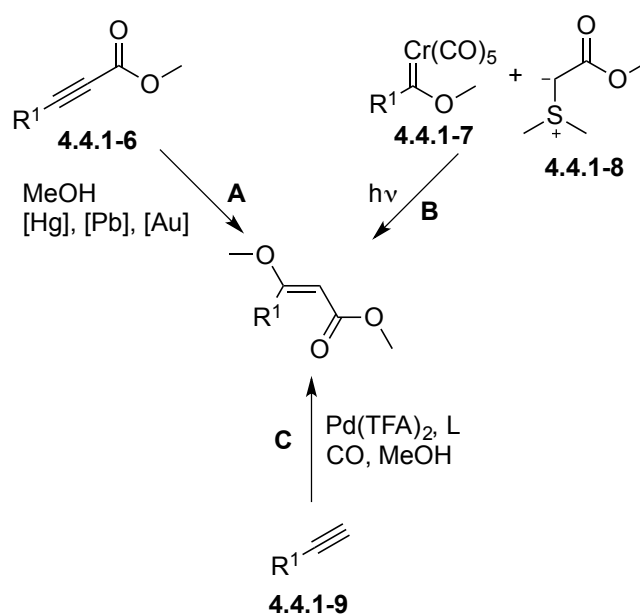


Abbildung 16. Natürlich vorkommende Strobilurine.

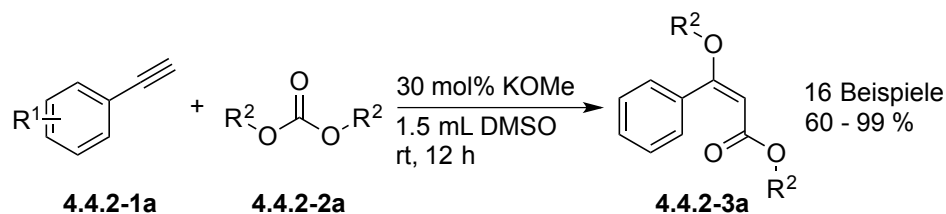
Trotz der immensen Bedeutung von β -Methoxyacrylaten sind klassische Synthesen zu diesen Produkten sehr eingeschränkt (Schema 33). Die Addition von Methanol an Propargylestern (**4.4.1-6**) (**A**) ist ein durch Quecksilber,^[200] Blei^[201] oder Gold^[202] katalysierte Reaktion, die unter toxischen oder teuren Katalysatoren und ihrer schlechten Chemoselektivität leidet. Eine Alternative stellt die Wittig-ähnliche Reaktion von Schwefel-Yliden (**4.4.1-8**) mit Chrom-Fischer-Carbenkomplexen (**4.4.1-7**) dar. Diese führt zu jedoch unselektiven *E/Z*-Mischungen und stöchiometrischen Mengen Sulfoxiden und Chromabfällen (**B**).^[203–205] Eine direkte Methoxycarbonylierung von terminalen Alkinen (**4.4.1-9**) wurde 2009 durch Motodate und Kato beschrieben. Diese wurde jedoch unter Verwendung von toxischen Kohlenstoffmonoxid und stöchiometrischen Mengen Benzochinon als Oxidans durchgeführt (**C**).^[206–208]



Schema 33. Klassische Syntheserouten zu β -Methoxyacrylaten.

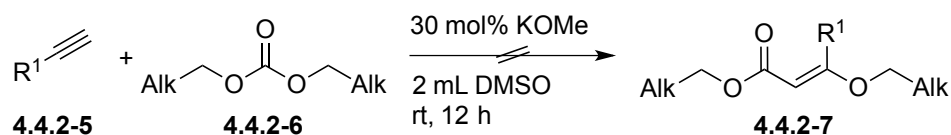
4.4.2 Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten aus terminalen Alkinen und Alkylcarbonaten katalysiert durch Alkoxide

In weiterführenden Studien entwickelte Herr Wendling eine basenkatalysierte Methoxylierung von Phenylacetylen. Als Nebenprodukt konnte, je nach Reaktionsbedingungen, eine Ketalbildung (**4.4.2-4a**) festgestellt werden. Diese wurde aber unter optimierten Bedingungen nahezu vollständig unterdrückt.



Schema 34. Basenkatalysierte Synthese von (*E*)- β -Methoxyacrylaten aus terminalen Alkinen.

Dieses optimierte Protokoll sollte daraufhin auf langkettige Fettalkoholcarbonate angewendet werden, als Idee, eine alternative Herangehensweise für verzweigte Fettsäure-ähnliche Verbindungen zu gewinnen (Schema 35). Diese Reaktion konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden.



Schema 35. Versuch der Synthese von langkettigen Alkoxyacrylaten.

Alle Optimierungsarbeiten, sowie die Untersuchungen zur Anwendungsbreite und zum Reaktionsmechanismus sind im nachfolgenden Manuskriptentwurf aufgeführt. Die Katalysatoroptimierung erfolgte dabei durch Herrn Wendling. Mein Beitrag bestand in der anteiligen Synthese der Alkoxyacrylate. Das Schreiben des Manuskripts erfolgte durch Herrn Wendling, während Eugen Risto die Supporting Information geschrieben hat. Herr Risto und ich entwickelten eine Methode zur Isolierung der Produkte. Die anschließende Isolierung der Produkte erfolgte zu gleichen Teilen durch Herrn Wendling, Herrn Risto und mich.



Green Chemistry

COMMUNICATION

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

140
Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

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

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

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

Introduction

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

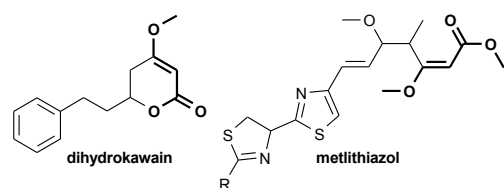
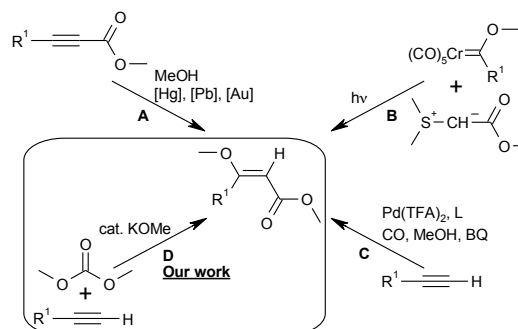


Figure 1 Bioactive natural compounds bearing a β -methoxyacrylate moiety.

Despite the benefits of β -methoxyacrylate bearing molecules, direct synthetic routes are limited (Scheme 1). Addition of methanol to propargylic esters (A), which have to be

synthesized primarily, catalysed by mercury,²⁰ lead,²¹ or gold complexes,^{22–23} are known, but suffer from toxic or expensive catalysts and low chemoselectivity. The Wittig-type reaction of sulfur ylides with chromium Fischer carbene complexes (B) yields, upon irradiation, an *E/Z*-mixture, along with stoichiometric amounts of sulfoxide and toxic chromium waste.^{24–26} Furthermore, a multistep synthesis *via* Claisen condensation of a lactone with methyl formate, methylation with dimethyl carbonate (DMC) and subsequent ring opening also leads to the desired products.²⁷ A direct methoxycarbonylation of terminal alkynes under palladium catalysis was reported by Kato and Akita (C).^{28–30} The major drawback for this approach is the use of toxic carbon monoxide and stoichiometric amounts of benzoquinone as the oxidant.



Scheme 1 Synthetic routes to β -methoxyacrylates.

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

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

Please do not adjust margins

COMMUNICATION

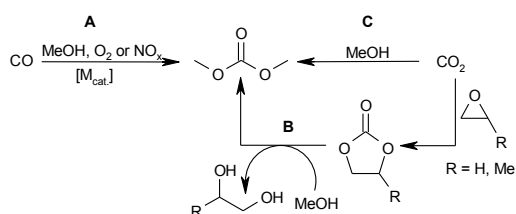
Journal Name

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

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

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

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



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

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

Results and Discussion

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

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

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

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

Table 1 Optimization of base and the reaction conditions.

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

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

Please do not adjust margins

Please do not adjust margins

Journal Name

COMMUNICATION

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

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

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

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

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

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

This journal is © The Royal Society of Chemistry 20xx

J. Name., 2013, 00, 1-3 | 3

	87		77
	92		60
	90		72
	72		60
	76		63

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

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

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

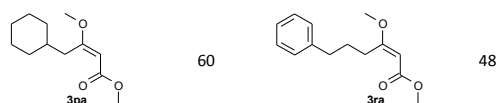
Product	Yield ^b (%)	Product	Yield ^b (%)
	56		58

Please do not adjust margins

Please do not adjust margins

COMMUNICATION

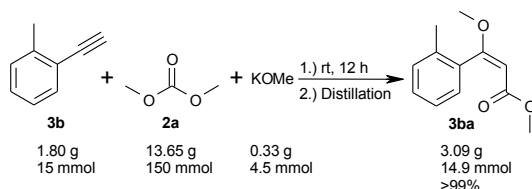
Journal Name



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

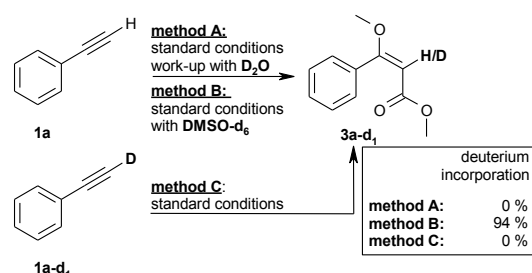
We were able to proof the scalability of the reaction by performing the synthesis of **3ba** on a large 15 mmol scale, in which the use of DMSO as solvent was avoided by taking an excess of DMC (10 eq) (Scheme 3). Subsequent filtration and distillation yielded the pure product **3ba** quantitatively.

As mentioned before in the introductory part, the E-factor is another important metric for the determination of the sustainability. Taking the example in Scheme 3, the E-factor for our reaction is about 4.1. This is an excellent value in comparison to E-factors in chemical industry for the production of fine chemicals or pharmaceuticals, which are in the range of 5–50 or 25–100, respectively.⁴⁴



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

Deuterium labelling experiments were performed to get an insight into the reaction mechanism and to clarify the origin of the olefinic proton (Scheme 4). Obviously, it does not arise from the aqueous work up, as no deuterium incorporation was observed, when deuterium oxide was used in the work up (method A). In contrast, the use of deuterated DMSO as the solvent showed almost quantitative deuterium labeling, thus showing the olefinic proton origins from the solvent (method B). When d₁-phenylacetylene was used as the starting material, no deuterium incorporation in the product was observed (method C).



Scheme 4 Deuterium labeling experiments.

Conclusions

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

Acknowledgments

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

Notes and references

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

- 1 A. G. van Veen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1939, **58**, 521–527.
- 2 A. Zografos and D. Georgiadis, *Synthesis*, 2006, **19**, 3157–3188.
- 3 C. Li, M. V. Nitka, J. B. Gloer, J. Campbell and C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.*, 2003, **66**, 1302–1306.
- 4 N. G. Clemo and G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 585–588.
- 5 K. Umezawa, M. Tachibana, C. Matsui, Y. Takeuchi and E. Suzuki, *HETEROCYCLES*, 2008, **76**, 1561.
- 6 K. Kobayashi and T. Ui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 774a–774a.
- 7 M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams, M. I. Toekes and G. E. Cronheim, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, **1**, 95–103.
- 8 K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Irschik and H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, **49**, 71–75.
- 9 H. Achenbach and G. Wittmann, *Tetrahedron Lett.*, 1970, **11**, 3259–3262.
- 10 T. Hashimoto, M. Saganuma, H. Fujiki, M. Yamada, T. Kohno and X. Asakawa, *Phytomedicine*, 2003, **10**, 309–317.
- 11 Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou and S. Yamanaka, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 11399–11404.
- 12 F. Sasse, B. Böhlendorf, M. Herrmann, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach and M. Hermann, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1999, **52**, 721–729.
- 13 K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach and W. Trowitzsch, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1980, **33**, 1474–1479.
- 14 T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich and G. Schramm, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1977, **30**, 806–810.
- 15 G. Schramm, W. Steglich, T. Anke and F. Oberwinkler, *Chem. Ber.*, 1978, **111**, 2779–2784.
- 16 T. Anke, H. Besl, U. Mocek and W. Steglich, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1983, **36**, 661–666.
- 17 H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem.*, 1999, **111**, 1416–1438.

Please do not adjust margins

Please do not adjust margins

Journal Name

COMMUNICATION

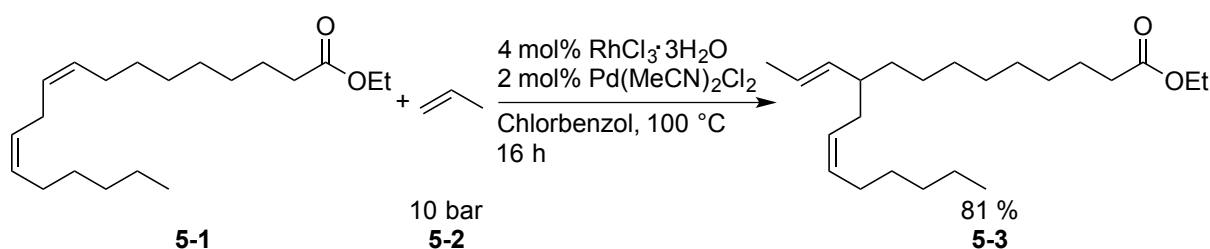
- 18 H. Sauter, W. Steglich and T. Anke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1328–1349.
- 19 RÖMPP Online, <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-06-02102>, (accessed April 2016).
- 20 M. Bassetti and B. Floris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1988, 227–233.
- 21 A. G. Davies and R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. C Org.*, 1968, 1479–1483.
- 22 J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem.*, 1998, **110**, 1475–1478.
- 23 J. H. Teles, S. Brode and M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1415–1418.
- 24 B. Alcaide, G. Dominguez, J. Rodriguez-Lopez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1992, **11**, 1979–1981.
- 25 B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Domínguez and M. A. Sierra, *Organometallics*, 1996, **15**, 4612–4617.
- 26 R. Chaudhuri and U. Kazmaier, *Synlett*, 2014, **25**, 693–695.
- 27 W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke and M. Witschel, *Modern Crop Protection Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- 28 K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi and H. Akita, *Angew. Chem.*, 2009, **121**, 3376–3378.
- 29 K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi and H. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3326–3328.
- 30 S. Motodate, T. Kobayashi, M. Fujii, T. Mochida, T. Kusakabe, S. Katoh, H. Akita and K. Kato, *Chem. – Asian J.*, 2010, **5**, 2221–2230.
- 31 D. J. C. Constable, A. D. Curzons and V. L. Cunningham, *Green Chem.*, 2002, **4**, 521–527.
- 32 B. M. Trost, *Science*, 1991, **254**, 1471–1477.
- 33 B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 259–281.
- 34 R. A. Sheldon, *Chem. Ind. Lond.*, 1992, 903–906.
- 35 R. A. Sheldon, *Chem. Ind. Lond.*, 1997, 12–15.
- 36 P. Tundo and M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 706–716.
- 37 Environmental Protection Agency, 2009, (EPA-HQ-OAR-2006-0948), Research Triangle Park, NC 27711.
- 38 B. A. V. Santos, V. M. T. M. Silva, J. M. Loureiro and A. E. Rodrigues, *ChemBioEng Rev.*, 2014, **1**, 214–229.
- 39 US Pat., US4218391, 1980.
- 40 U. Romano, R. Tesel, M. M. Mauri and P. Rebora, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1980, **19**, 396–403.
- 41 Eur. Pat., EP0425197 A2, 1991.
- 42 US Pat., US4691041, 1987.
- 43 W. J. Croxall and H. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1257–1260.
- 44 R. A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273–1283.

Please do not adjust margins

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden neue Konzepte zu nachhaltigen Transformationen entwickelt. Ein Schwerpunkt der bearbeiteten Themen lag dabei auf der Nutzung von Fettsäuren und ihrer Derivate als nachwachsende Rohstoffe. Ein weiterer Fokus lag auf nachhaltigen Amidknüpfungen und Alkoxylierungen von terminalen Alkinen.

Im ersten Projekt wurde in Kooperation mit BASF Personal Care and Nutrition eine nachhaltige Methode zur Alkylverzweigung einer Fettsäurekette an ihrer Doppelbindung entwickelt. Alkylverzweigte Fettsäurederivate sind z.B. in Schmiermitteln, Kosmetika, Kunststoffen und Beschichtungen von hohem Interesse. Dafür wurde ein bimetallisches Katalysatorsystem aus RhCl_3 und $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ genutzt, um die selektive Umsetzung von Linolsäureethylester (**5-1**) zu mono-propylierten, zweifach ungesättigten Fettsäureestern (**5-3**) zu ermöglichen.

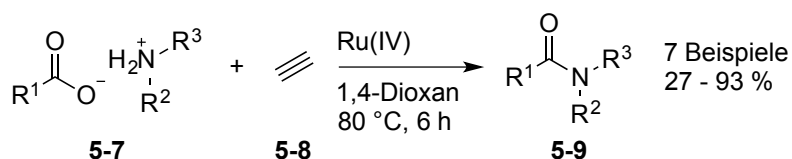


Schema 36. Katalytische Codimerisierung von Ethyllinoleat mit Propen.

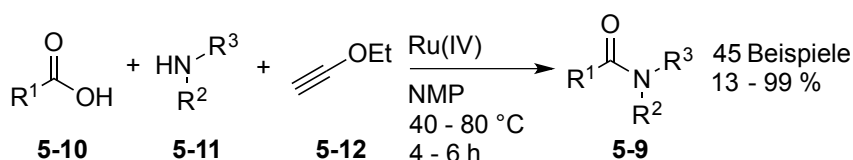
Die Reaktion verläuft in hohen Ausbeuten und unter milden Bedingungen. Der entscheidende Vorteil dieses neuen Prozesses ist, dass er auf leicht erhältlichem Linoleat anstatt auf präformiertem Konjuensäureester basiert. Diese Methode ermöglicht eine umweltfreundliche Einführung einer Alkylverzweigung in Fettsäurederivate.

Zukünftige Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet sollten sich mit der Erforschung günstigerer Katalysatoren und einer niedrigeren Katalysatorbeladung befassen. Die hier entwickelte Methode ist aufgrund der Katalysatorbeladung mit hohen Kosten verbunden, insbesondere im Hinblick auf die Hochskalierung für industrielle Prozesse. Weiterhin nachteilig ist die Einschränkung der Reaktion auf eine C_3 -Alkylkette. Für eine längere Alkylkette müssten ebenso noch aktivere Katalysatoren entwickelt werden.

Ein weiteres Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Thilo Krause und Sabrina Baader durchgeführt. Aufbauend auf meiner Diplomarbeit wurde eine nachhaltige und abfallarme Methode zur Amidknüpfung aus Carbonsäuren und Aminen in nur einem Syntheseschritt entwickelt. Mit Hilfe des Ru(IV)-Katalysators Dichlor[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium konnten sowohl Carboxylatsalze von primären und sekundären Aminen (**5-7**) mit Acetylen (**5-8**) als auch Carbonsäuren (**5-10**) mit Aminen (**5-11**) und Ethoxyacetylen (**5-12**) umgesetzt werden.



Schema 38. Ru(IV)-katalysierte Amidknüpfung ausgehend von Carboxylatsalzen und Acetylen.

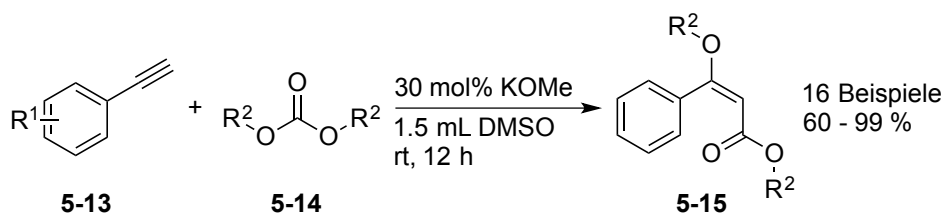


Schema 39. Ru(IV)-katalysierte Amidknüpfung ausgehend von Carbonsäuren und Aminen mit Ethoxyacetylen.

Die Anwendungsbreite dieser Reaktion konnte anhand zahlreicher Amide demonstriert werden. Sogar Dipeptide konnten mit diesem Prozess synthetisiert werden.

Weiterführende Forschungsvorhaben sollten sich unter anderem mit der Unterdrückung der Racemisierung der Produkte beschäftigen. Weiterhin wäre die Durchführbarkeit der Reaktion mit freien Aminosäuren wünschenswert. Dies würde den Einsatz von Schutzgruppen überflüssig und den Prozess dadurch noch atomökonomischer und kostengünstiger machen. Für den Einsatz der Reaktion in der Pharmazie wäre ein alternatives Katalysatorsystem wünschenswert. Toxikologisch unbedenklicheres und günstigeres Eisen stellt einen attraktiven Ersatz für Ruthenium dar. Da Eisen in der selben Gruppe wie Ruthenium liegt, sollte es als leichteres Homolog des Rutheniums eine ähnliche Reaktivität aufweisen.

Im letzten Teilprojekt dieser Arbeit, das in Zusammenarbeit mit Timo Wendling und Eugen Risto erfolgte, wurde ein kostengünstiger Zugang zu biologisch aktiven (*E*)- β -Alkoxyacrylaten (**5-15**) ermöglicht. Es wurde eine basenkatalysierte, metallfreie Alkoxylierung von terminalen Alkinen (**5-13**) mittels einfacher Carbonate (**5-14**) entwickelt.



Schema 40. Basenkatalysierte Synthese von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten aus terminalen Alkinen.

Aromatische Alkine konnten mit Hilfe von katalytischen Mengen der Base Kaliummethoxid schon bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Die Bildung von Ketalen als Nebenprodukt konnte dabei nahezu vollständig unterdrückt werden. Aliphatische Alkine wurden unter Zuhilfenahme von Kalium-*tert*-butoxid bei 90°C erfolgreich umgesetzt. Die Skalierbarkeit dieses Prozesses wurde durch eine 15 mmol Synthese und einer Ausbeute von 99 % demonstriert. Eine einfache Destillation des Reaktionsgemisches reichte als Aufreinigung aus. Die Anwendungsbreite der Reaktion konnte anhand zahlreicher repräsentativer Verbindungen demonstriert werden.

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

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Anmerkungen

6.1.1 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Bei Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre wurden Standard-Schlenk-Techniken mit Stickstoff als Schutzgas verwendet. Feste Einsatzstoffe wurden an Luft eingewogen, dann in den entsprechenden Glasgeräten im Ölpumpenvakuum von Luft- oder Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff begast. Flüssige Einsatzstoffe wurden mittels 20 minütigem Durchleiten von Argon entgast.

Kommerziell erhältliche Ausgangschemikalien wurden, wenn nicht anders angegeben, bei einer Reinheit von $\geq 95\%$ direkt eingesetzt oder nach Standardverfahren aufgereinigt.^[209]

Alle Lösungsmittel wurden über Molsiebe (3 \AA) gelagert, die zuvor im Ofen bei $120 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und im Vakuum (10^{-3} mbar) abgekühlt wurden.

6.1.2 Durchführung von Parallelreaktionen

Alle Reihenversuche wurden in 20 mL Bördelrandgefäßen für die Gaschromatographie durchgeführt, die mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden (beides erhältlich z.B. bei der Firma *Sigma Aldrich*).

Zur Temperierung der Gefäße wurden 8 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke verwendet, die in ihrem Durchmesser genau dem der Heizplatten von Labor-Magnetrührern (z.B. *Heidolph* Mr 2002) entsprechen. Diese Aluminiumblöcke wurden mit zehn 7 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße und einer Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen.

Zum gleichzeitigen Evakuieren und Rückfüllen von jeweils zehn Gefäßen wurden Vakuumverteiler zum Anschluss an die Schlenk-Linie angefertigt. Dazu wurden jeweils zehn vakuumfeste 3 mm Teflonschläuche jeweils an einem Ende mit Adaptern zur Aufnahme von Luer-Lock-Spritzennadeln verbunden und dem anderen Ende an ein Stahlrohr angeschlossen, das über einen Vakuumschlauch mit der Schlenk-Linie verbunden werden kann.

Zur Durchführung von Katalyse-Reihenversuchen wurden die festen Einsatzstoffe in der Regel an der Luft in die Reaktionsgefäße eingewogen, 20 mm Magnet-Rührkerne zugegeben

und die Gefäße mittels einer Bördelzange mit Septumkappen luftdicht verschlossen. Jeweils zehn Reaktionsgefäße wurden in die Bohrungen eines Aluminiumblocks gesteckt und über Hohnadeln, die durch die Septenkappen gestochen wurden, mit dem Vakuumverteiler verbunden.

Die Reaktionsgefäße wurden danach gemeinsam dreimal hintereinander evakuiert und mit Stickstoff begast. Nachdem die Reaktionsgefäße auf diese Weise mit einer Inertgasatmosphäre versehen waren, wurde an der Vakuumlinie über ein Überdruckventil ein Druckausgleich mit der Außenatmosphäre hergestellt. Mit Hilfe von Spritzen wurden flüssige Reagenzien und Lösungsmittel durch die Septenkappen hindurch injiziert. Danach wurde der Aluminiumblock auf Reaktionstemperatur gebracht. Alle Temperaturangaben beziehen sich auf die Temperaturen der Heizblöcke, die erfahrungsgemäß ± 2 °C von den Temperaturen in den Reaktionsgefäßen abwichen. Reaktionen zur Quantifizierung per Gaschromatographie wurden in Gegenwart des internen Standards (*n*-Hexadecan, wenn nicht anders angegeben) durchgeführt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Gefäße nach dem Abkühlen vorsichtig geöffnet, zur Analyse per Gaschromatograph mit geeignetem organischem Lösungsmittel verdünnt und mit Hilfe von Einwegpipetten 0.25 mL Proben entnommen. Dabei wurde stets auf die Homogenität des Reaktionsgemisches geachtet. Die Proben wurden in 6 mL Rollrandgefäße verbracht, die 3 mL des Lösungsmittels und 2 mL einer wässrigen Lösung enthielten. Die beiden Phasen wurde mit Hilfe der Pipette zunächst gut durchmischt und dann die Phasentrennung abgewartet. Anschließend wurden jeweils 1.5 mL der organischen Phasen durch 0.3 mL trockenes Magnesiumsulfat in 2 mL GC-Probengläschen hinein filtriert. Dabei wurden Einwegpipetten als Filter verwendet, die mit einem Wattepfropfen versehen waren.

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

Mit Hilfe der 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 war es möglich, die für die Entwicklung der neuen Katalysereaktionen benötigte Zahl an Experimenten innerhalb von so kurzer Zeit durchzuführen und auszuwerten.

6.1.3 Autoklavenreaktionen

Reaktionen unter Druck wurden in einem Edelstahlautoklaven mit 380 mL Innenvolumen durchgeführt, der in den technischen Metallwerkstätten der TU Kaiserslautern hergestellt wurde. Reaktanden und Lösungsmittel wurden in 10 mL Bördelrandgefäßen für die Gaschromatographie gefüllt, mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen und in einen speziellen Aluminiumblock mit acht Bohrungen gestellt. Die Septen wurden mit gedrehten Kanülen (7 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 Stickstoff gespült und schließlich der gewünschte Druck des Reaktivgases aufgepresst. Der Autoklav wurde in einem Aluminiummantel auf einem Magnetrührer platziert und die Reaktionstemperatur eingestellt, wobei der Temperaturfühler durch eine Bohrung in das Autoklaveninnere ragte. Nach Beenden der Reaktion wurde der Autoklav auf Raumtemperatur mit Hilfe von Eis abgekühlt und der Druck langsam rausgelassen. Die Reaktionen wurden nach den zuvor beschriebenen Methoden für analytische und präparative Zwecke aufgearbeitet.

6.2 Analytische Methoden

6.2.1 Dünnschichtchromatographie

Es wurden Kieselgel 60 Dünnschichtplatten auf Aluminium- oder Kunststofffolie der Firmen *Merck* und *Macherey & Nagel* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden in der Regel die Fluoreszenzlösungen bei 254 nm genutzt.

6.2.2 Säulenchromatographische Methoden

Säulenchromatographische Trennung der Produkte wurde mit Hilfe eines *Combi Flash Companion-Chromatographie-Systems* der Firma *Isco-Systems* vorgenommen. Das System besteht aus einer Chromatographiesäule mit Probenaufgabeeinheit und einem Fraktionssammler mit einem Diodenarray-Detektor. Als Säulen werden kommerziell erhältliche Flashchromatographie-Kartuschen 12 g Kieselgelfüllungen verwendet. Individuelle Parameter für das Trennproblem werden über die Software *PeakTrak*

eingegeben. Die Zusammensetzung des Eluenten kann während der Trennung an das Trennproblem angepasst werden. Die Software *PeakTrak* zeigt das Echtzeitdetektorsignal und die Zusammensetzung des Eluenten an. Wird eine bestimmte Signalintensität überschritten, beginnt das Gerät die Fraktion zu sammeln und zeigt diese farblich getrennt im Display an. Zur Probenvorbereitung werden in der Regel die Rohprodukte als Lösung in Chloroform auf wenige Gramm Kieselgel adsorbiert, getrocknet, auf eine Kieselgelvorsäule beladen und in die Probenaufgabereinheit eingestellt. Nach beendeter Chromatographie werden die erhaltenen Fraktionen gaschromatographisch oder per Dünnschichtchromatographie analysiert und konzentriert.

6.2.3 Gaschromatographie

Zur gaschromatographischen Analyse wurden ein *Hewlett Packard 6890* und ein *Hewlett Packard 5890 Series II* Chromatograph verwendet. Zur Trennung wurden HP-5-Säulen oder vergleichbare Säulen mit 5 % Phenyl-Methyl-Siloxan ($30\text{ m} \times 320\ \mu\text{m} \times 1.0\ \mu\text{m}$) der Firmen *Agilent*, *Macherey & Nagel* und *Perkin Elmer* verwendet. Die Injektortemperatur betrug $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ und die des Detektors $330\text{ }^{\circ}\text{C}$. In der Regel wurde ein Temperaturprogramm mit einer Anfangstemperatur von $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 2 min, einem linearen Temperaturanstieg auf $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Rate von $30\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ und 3 min bei dieser Temperatur verwendet.

6.2.4 Massenspektroskopie

Massenspektren wurden an einem *GC-MS Saturn 2100 T* der Firma *Varian* aufgenommen. Die Ionisation erfolgte per Elektronenstoßionisation (EI). 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.

6.2.5 Infrarotspektroskopie

Infrarot-Schwingungsspektren wurden an einem *Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR* Spektrometer gemessen. Der Messbereich liegt zwischen 4000–450 Wellenzahlen. Die Angabe der Schwingungen erfolgt in Wellenzahlen (cm^{-1}). Die Intensität der Signale ist mit vs (very strong), s (strong), m (medium) und w (weak) angegeben. Breite Signale sind als solche gekennzeichnet.

6.2.6 Kernresonanzspektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden bei Raumtemperatur mit einem *Bruker* AMX 400 System gemessen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der δ -Skala angegeben [ppm], als Referenz dienen die Signale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei ^1H -Spektren (Chloroform: 7.25 ppm) bzw. die entsprechenden Resonanzsignale bei ^{13}C -Spektren (Chloroform: 77.0 ppm). Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplet, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben. Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programmen: *ACD-Labs 7.0* (Advanced Chemistry Development Inc.) bzw. *ACD-Labs 12.0*.

6.2.7 Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden mit einem *Elemental Analyzer vario Micro cube* durchgeführt.

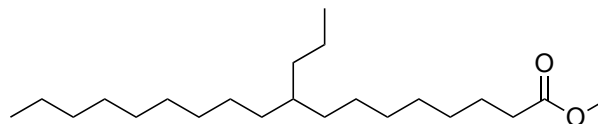
6.2.8 Schmelzpunktbestimmungen

Schmelzpunkte wurden mit einem *Mettler* FP61 bestimmt.

6.3 Propyl-verzweigte Fettsäureester

Synthese von 9/10-Propyl-octadecansäuremethylester (4.1.4-5)

[CAS: 13197-22-3]



Ein ausgeheiztes 10 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Rhodium(III)chlorid-Hydrat (4.61 mg, 4.00 mol%) und Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid (2.66 mg, 4.00 mol%) befüllt, mit einem Teflonseptum verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Chlorbenzol (1.0 mL) und Linolsäureethylester (174 mg, 0.50 mmol) wurden über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Stahlautoklaven platziert, die Atmosphäre dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und 10 bar Propen (4.1.4-2) aufgespresst. Das Reaktionsgemisch wurde bei 100 °C für 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck langsam abgelassen. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Da das Produkt als Doppelbindungsisomerenmischung mit verbliebendem Edukt vorlag, wurden in einem weiteren Schritt die Doppelbindungen des zweifach ungesättigten Propyl-verzweigten Fettsäureethylesters (4.1.4-3) hydriert. Hierfür wurde in einem ausgeheizten 10 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen 5 % Palladium auf Aktivkohle (0.53 mg, 1 mol%) und die Reaktionsmischung (224 µl) in Methanol (2 mL) gelöst. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Stahlautoklaven platziert, die Atmosphäre dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und 10 bar Wasserstoff aufgespresst. Das Reaktionsgemisch wurde bei 40 °C für 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck langsam abgelassen. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Während diesem Schritt fand eine Umesterung zum Methyl ester statt.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 3.65 (s, 3 H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.73–1.79 (m, 1 H), 1.57–1.64 (m, 2 H), 1.44–1.53 (m, 2 H), 1.15–1.35 (m, 26 H), 1.06–1.13 (m, 2 H), 0.79–0.94 (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.31, 51.40, 45.96, 34.08, 33.64, 32.31, 31.91, 29.58, 29.65, 29.58, 29.44, 29.35, 29.25, 29.14, 28.56, 26.65, 24.94, 23.82, 22.67, 19.79, 14.53, 14.10 ppm; **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 340 [M^+] (44), 297 (100), 281 (10), 265 (39).

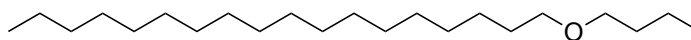
6.4 Reduktive Ethersynthesen

Allgemeine Vorschrift zur reduktiven Ethersynthese ausgehend von Fettsäuren

Ein ausgeheiztes 10 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit der Fettsäure (**4.2.2-1/6/7**) (1 mmol), Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) (9.56 mg, 0.03 mmol), 1,1,1-Tris(diphenylphosphinmethyl)ethan (18.7 mg, 0.03 mmol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und eine Stammlösung von Bis(trifluormethan)sulfonamid (28.4 mg, 0.10 mmol) im entsprechenden Alkohol (**4.2.2-2**) (1.0 mL) wurde über eine Spritze hinzugegeben. Im Fall von flüssigen Fettsäuren wurden diese nach Zugabe der Stammlösung ebenfalls über eine Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Stahlautoklaven platziert, die Atmosphäre dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und Wasserstoff (70 bar) aufgepresst. Das Reaktionsgemisch wurde bei 180 °C für 14 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck langsam abgelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Silica mit Cyclohexan/Ethylacetat 100:5 filtriert um den langkettigen Alkohol zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

Synthese von Butyloctadecylether (**4.2.2-3a**)

[CAS: 111082-35-0]



Ausgehend von Stearinsäure:

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Stearinsäure (**4.2.2-1a**) (293 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3a** (272 mg, 83 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausgehend von Ölsäure:

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Ölsäure (**4.2.2-1e**) (314 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3a** (270 mg, 83 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausgehend von Linolsäure:

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Linolsäure (**4.2.2-1f**) (312 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3a** (240 mg, 74 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausgehend von Rizinolsäure:

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Rizinolsäure (**4.2.2-1g**) (373 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3a** (170 mg, 52 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.40 (td, J = 6.7, 3.9 Hz, 4 H), 1.56 (m, 4 H), 1.21–1.44 (m, 32 H), 0.83–0.98 (m, 6 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm. **Smp.** 31 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 110.8 (32), 96.9 (44), 82.9 (36), 69.0 (28), 56.9 (100), 55.0 (32), 41.0 (50). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₂H₄₅O [M-H]⁺: 325.3495. Gefunden: 325.3470. **CHN** Analyse berechnet für C₂₂H₄₆O: C: 80.91 %; H: 14.20 %. Gefunden: C: 80.91 %; H: 14.10 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2917, 2849, 2800, 1740, 1467, 1375, 1302, 1230, 1130, 896, 842, 722 cm⁻¹.

8 mmol Synthese von Butyloctadecylether (4.2.2-3a)

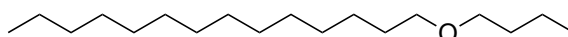
[CAS: 111082-35-0]

In einem Stahlautoklaven mit Tefloninlet und Teflon-beschichtetem Rührstäbchen wurden Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) (76.7 mg, 0.24 mmol) und 1,1,1-Tris(diphenylphosphinmethyl)ethan (150 mg, 0.24 mmol) vorgelegt. Eine Stammlösung von Bis(trifluormethan)sulfonamid (227 mg, 0.80 mmol) in 1-Butanol (**4.2.2-2a**) (7.40 mL) und

Ölsäure (**4.2.2-1e**) (2.51 g, 8.00 mmol) wurden hinzugegeben. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und Wasserstoff (70 bar) aufgespresst. Die Reaktionsmischung wurde bei 180 °C für 14 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck langsam abgelassen. Das verbliebende Butanol und der gebildete Dibutylether wurden unter Vakuum entfernt und der Rückstand durch Kugelrohrdestillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt. **4.2.2-3a** wurde als farbloser Feststoff (1.98 g, 76 %) erhalten.

Synthese von Butyltetradecylether (**4.2.2-3b**)

[CAS: 111082-34-9]

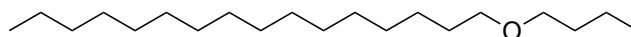


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Myristinsäure (**4.2.2-1b**) (233 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1 mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (180 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3b** (183 mg, 68 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.33\text{--}3.47$ (m, 4 H), $1.49\text{--}1.64$ (m, 4 H), $1.22\text{--}1.42$ (m, 24 H), $0.84\text{--}0.97$ (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 71.0, 70.6, 31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9$ ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 110.8 (26), 97.0 (34), 83.0 (34), 69.0 (32), 56.9 (100), 55.0 (36), 41.0 (54). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}$ $[\text{M-H}]^+$: 269.2844. Gefunden: 269.2858. **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}$: C: 79.72 %; H: 14.02 %. Gefunden: C: 79.93 %; H: 14.16 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu} = 2957, 2922, 2853, 2796, 1739, 1464, 1374, 1301, 1232, 1115, 841, 721$ cm^{-1} .

Synthese von Butylhexadecylether (**4.2.2-3c**)

[CAS: 18302-77-7]



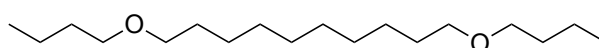
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Palmitinsäure (**4.2.2-1c**) (256 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1 mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (210 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3c** (200 mg, 67 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.33\text{--}3.48$ (m, 4 H), 1.56 (dd, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 4 H), $1.21\text{--}1.44$ (m, 28 H), $0.82\text{--}1.00$ (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 71.0, 70.6,$

31.9, 31.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 19.4, 14.1, 13.9 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 299.1 (M^+ , 100), 297.3 (49), 295.8 (24), 110.9 (23), 57.0 (31), 41.0 (21). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{20}H_{41}O$ $[M-H]^+$: 297.3157. Gefunden: 297.3155. **CHN** Analyse berechnet für $C_{20}H_{42}O$: C: 80.44 %; H: 14.17 %. Gefunden: C: 80.46 %; H: 14.18 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2922, 2852, 2795, 1740, 1465, 1373, 1302, 1231, 1116, 896, 842, 721 cm^{-1} .

Synthese von 1,10-Dibutoxydecan (4.2.2-3d)

[CAS: 1621343-61-0]

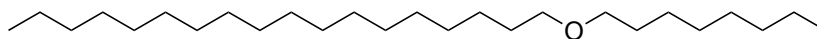


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Sebacinsäure (**4.2.2-1d**) (202 mg, 1.00 mmol) mit Butanol (**4.2.2-2a**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (200 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3d** (152 mg, 53 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.23–3.51 (m, 8 H), 1.48–1.64 (m, 8 H), 1.26–1.42 (m, 16 H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 70.9, 70.6, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.2, 19.4, 13.9 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 287.1 (M^+ , 52), 95.0 (48), 83.0 (51), 81.0 (67), 56.9 (100), 55.0 (61), 41.0 (67). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{18}H_{37}O_2$ $[M-H]^+$: 285.2794. Gefunden: 285.2784. **CHN** Analyse berechnet für $C_{18}H_{38}O_2$: C: 74.46 %; H: 13.37 %. Gefunden: C: 75.28 %; H: 13.38 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2927, 2853, 2795, 1740, 1464, 1434, 1370, 1301, 1230, 1113, 896, 842, 737, 722 cm^{-1} .

Synthese von Octyloctadecylether (4.2.2-3b)

[CAS: 858238-55-8]

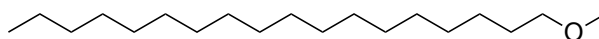


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Stearinsäure (**4.2.2-1a**) (293 mg, 1.00 mmol) mit Octanol (**4.2.2-2b**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (230 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3e** (267 mg, 70 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 4 H), 1.57 (s, 4 H), 1.23–1.34 (m, 40 H), 0.85–0.92 (m, 6 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 71.0, 31.9, 31.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.2, 22.7, 22.7, 14.1 ppm. **Smp.** 37 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₆H₅₃O [M-H]⁺: 381.4096. Gefunden: 381.4065. **CHN** Analyse berechnet für C₂₆H₅₄O: C: 81.60 %; H: 14.22 %. Gefunden: C: 81.43 %; H: 14.30 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2956, 2917, 2848, 2802, 1741, 1484, 1471, 1463, 1376, 1300, 1258, 1230, 1215, 1121, 891, 729, 719 cm⁻¹.

Synthese von Methyloctadecylether (4.2.2-3b)

[CAS: 6838-81-9]

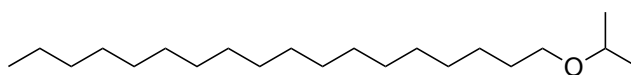


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Stearinsäure (**4.2.2-1a**) (293 mg, 1.00 mmol) mit Methanol (**4.2.2-2c**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (200 °C, 1x10⁻³ mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3f** (141 mg, 50 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.27–3.44 (m, 5 H), 1.51–1.66 (m, 2 H), 1.18–1.43 (m, 30 H), 0.85–0.94 (m, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 73.0, 58.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.1, 22.7, 14 ppm. **Smp.** 33 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 110.9 (67), 97.0 (100), 83.0 (79), 69.0 (66), 55.0 (68), 45.0 (51), 41.0 (52). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₁₉H₃₇ [M-OMe]⁺: 253.2895. Gefunden: 253.2869. **CHN** Analyse berechnet für C₁₉H₃₀O: C: 80.20 %; H: 14.17 %. Gefunden: C: 79.99 %; H: 14.29 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2956, 2916, 2849, 2808, 1740, 1467, 1386, 1229, 1213, 1197, 1185, 1163, 1120, 1077, 945, 890, 721 cm⁻¹.

Synthese von Isopropyloctadecylether (4.2.2-3b)

[CAS: 65018-62-4]



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift wurde Stearinsäure (**4.2.2-1a**) (293 mg, 1.00 mmol) mit Isopropanol (**4.2.2-2d**) (1mL) umgesetzt und das Rohprodukt durch

Kugelrohrdestillation (220 °C, 1×10^{-3} mbar) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.2.2-3g** (73 mg, 23 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.54 (m, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.33–3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.22–1.36 (m, 30 H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz 6 H), 0.85–0.92 (m, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 71.2, 68.3, 31.9, 30.2, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 22.1, 14.1 ppm. **Smp.** 30 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 96.9 (49), 85.0 (98), 71.0 (100), 57.0 (95), 55.0 (47), 43.1 (85), 41.0 (65). **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}$: C: 80.69 %; H: 14.19 %. Gefunden: C: 80.87 %; H: 14.36 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2921, 2852, 1740, 1465, 1378, 1366, 1334, 1217, 1147, 1128, 1084, 918, 826, 7221 cm^{-1} .

6.5 Atomökonomische katalytische Amidsynthesen

Allgemeine Vorschrift zur Acetylen-vermittelten Amidsynthese (Durchführung A)

Ein ausgeheiztes 10 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit dem entsprechenden Ammoniumcarboxylatsalz (**4.3.2-6**) (1 mmol) und Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15 μ mol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und anschließend wurde über eine Spritze *N*-Methylpyrrolidon (1 ml) und das entsprechende Amin (0.50 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Stahllautoklaven platziert, die Atmosphäre zweimal mit Acetylen ausgetauscht und Acetylen (**4.3.2-2a**) (1.7 bar) aufgespresst. Das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck langsam abgelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat) aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Ethoxyacetylen-vermittelten Amidsynthese verschiedener Carbonsäuren (Durchführung B)

Ein ausgeheiztes 20 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit der entsprechenden Carbonsäure (**4.3.2-1**) (1 mmol) und Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15 μ mol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und anschließend wurde über eine Spritze *N*-Methylpyrrolidon (1 ml), Benzylamin (**4.3.2-4a**) (164 mg, 167 μ l, 1.5 mmol) und Ethoxyacetylen (**4.3.2-2b**) (40 wt.-%-Lösung in Hexan) (210 mg, 299 μ l, 1.5 mmol) wurden in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 40 °C für 4 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat) aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Ethoxyacetylen-vermittelten Amidsynthese verschiedener Amine (Durchführung C)

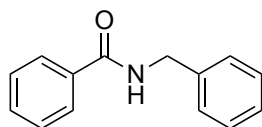
Ein ausgeheiztes 20 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Benzoesäure (**4.3.2-1a**) (123 mg, 1 mmol) und Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15 µmol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und anschließend wurde über eine Spritze *N*-Methylpyrrolidon (2 ml), das entsprechende Amin (**4.3.2-4**) (1.5 mmol) und Ethoxyacetylen (**4.3.2-2b**) (40 wt.-%-Lösung in Hexan) (210 mg, 299 µl, 1.5 mmol) wurden in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat) aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Ethoxyacetylen-vermittelten Dipeptidsynthese (Durchführung D)

Ein ausgeheiztes 20 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit der entsprechenden *N*-geschützten Aminosäure (**4.3.2-1**) (1 mmol), der entsprechenden *C*-geschützten Aminosäure (**4.3.2-4**) (1.5 mmol) und Dichloro[(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diyl]ruthenium (5.06 mg, 15 µmol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht und anschließend wurde über eine Spritze Toluol (2 ml), Triethylamin (304 mg, 415 µL, 3 mmol) und Ethoxyacetylen (**4.3.2-2b**) (40 wt.-%-Lösung in Hexan) (210 mg, 299 µl, 1.5 mmol) wurden in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat) aufgereinigt.

Synthese von *N*-Benzylbenzamid (4.3.2-5aa)

[CAS: 1485-70-7]

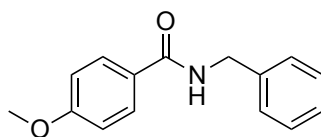


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder B) wurde Benzoesäure (**4.3.2-1a**) (122 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5aa** (A: 181 mg, 86 %; B: 211 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73–7.75 (m, 1 H), 7.71–7.73 (m, 1 H), 7.40–7.45 (m, 1 H), 7.31–7.37 (m, 2 H), 7.19–7.29 (m, 5 H), 6.59 (br. s., 1 H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.4, 138.2, 134.3, 131.5, 128.7, 128.5, 127.8, 127.5, 126.9, 44.0 ppm. **Smp.** 105.5 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 211 (25), 210 (100), 105 (71), 77 (47), 51 (19), 50 (14), 44 (7). **CHN** Analyse berechnet für C₁₄H₁₃NO: C: 79.59 %; H: 6.20 %; N: 6.63 %. Gefunden: C: 79.49 %; H: 6.21 %; N: 6.66 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3062 (w), 3030 (w), 1738 (w), 1637 (m), 1601 (w), 1546 (s), 1490 (m), 1452 (m), 1417 (m), 1363 (m), 1315 (m), 1261 (m), 1217 (w), 1151 (w), 1075 (w), 1055 (w), 1027 (w), 986 (w), 929 (w), 905 (w), 805 (w), 726 (m), 692 (vs) cm⁻¹.

Synthese von *N*-Benzyl-4-methoxybenzamid (4.3.2-5ba)

[CAS: 7465-87-4]



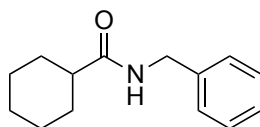
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder B) wurde 4-Methoxybenzoesäure (**4.3.2-1b**) (152 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ba** (A: 180 mg, 75 %; B: 201 mg, 83 %) als hellbrauner Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 130.7 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 241 (100), 135 (10), 134 (91), 106 (18), 91

(10), 76 (35), 43 (72). **CHN** Analyse berechnet für C₁₅H₁₅NO₂: C: 74.67 %; H: 6.27 %; N: 5.80 %. Gefunden: C: 74.70 %; H: 6.32 %; N: 5.79 %. **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.

Synthese von *N*-Benzylcyclohexancarboxamid (4.3.2-5ca)

[CAS: 35665-26-0]

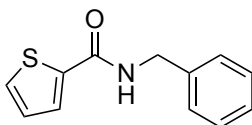


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder B) wurde Cyclohexancarbonsäure (4.3.2-1c) (128 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt 4.3.2-5ca (A: 193 mg, 89 %; B: 206 mg, 95 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, CDCl₃): δ = 175.9, 138.5, 128.6, 127.7, 127.4, 45.5, 43.3, 29.7, 25.7 ppm. **Smp.** 111.0 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₄H₁₉NO: C: 77.38 %; H: 8.81 %; N: 6.45 %. Gefunden: C: 76.98 %; H: 8.87 %; N: 6.24 %. **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.

Synthese von Thiophen-2-carbonsäurebenzamid (4.3.2-5da)

[CAS: 10354-43-5]

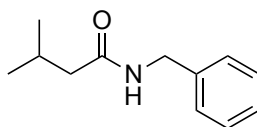


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder B) wurde Thiophen-2-carbonsäure (**4.3.2-1d**) (129 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5da** (A: 96 mg, 44 %; B: 117 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 161.7, 138.7, 138.0, 130.0, 128.8, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 44.0 ppm. **Smp.** 120.5 °C. **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** Analyse 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. **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} .

Synthese von 3-Methyl-N-benzylbutyramid (4.3.2-5ea)

[CAS: 98379-78-3]



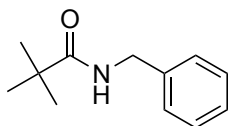
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 3-Methylbutansäure (**4.3.2-1e**) (102 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ea** (191 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 172.3, 138.4, 128.7, 127.8, 127.4, 46.1, 43.5, 26.1, 22.5 ppm. **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 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$: 191.1310. Gefunden: 191.1301. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-2,2-dimethylpropanamid (4.3.2-5fa)

[CAS: 26209-45-0]

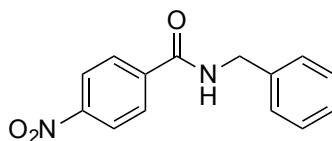


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Pivalinsäure (**4.3.2-1f**) (103 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5fa** (95.0 mg, 50 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 178.3, 138.6, 128.7, 127.6, 127.4, 43.6, 38.7, 27.6 ppm. **Smp.** 91.6 °C. **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 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$: 191.1310. Gefunden: 191.1326. **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** (Ion trap, EI): m/z (%) = 192.1 (26), 191.1 (71), 149.1 (20), 91.1 (100), 65.1 (17), 57.0 (34), 41.1 (21) cm^{-1} .

Synthese von *N*-Benzyl-4-nitrobenzamid (4.3.2-5ga)

[CAS: 2585-26-4]



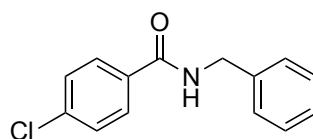
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-Nitrobenzoesäure (**4.3.2-1g**) (167 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ga** (239 mg, 93 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 165.4, 149.5, 139.8, 137.4, 128.9, 128.2, 127.9, 127.9, 123.7, 44.4 ppm. **Smp.** 142.3 °C. **MS**

(Ionenfalle, EI): m/z (%) = 105 (34), 78 (17), 77 (100), 74 (8), 52 (9), 51 (40), 50 (42). **CHN** Analyse berechnet für $C_{14}H_{12}N_2O_3$: C: 65.62 %; H: 4.72 %; N: 10.93 %. Gefunden: C: 65.85 %; H: 4.97 %; N: 10.92 %. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-4-chlorbenzamid (4.3.2-5ha)

[CAS: 7461-34-9]

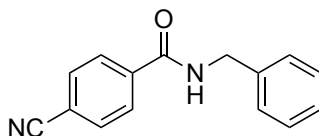


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-Chlorbenzoesäure (4.3.2-1h) (158 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ha** (235 mg, 96 %) als hellbrauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.60–7.71 (m, 2 H), 7.17–7.38 (m, 7 H), 6.50 (br. s., 1 H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.3, 137.9, 137.7, 132.7, 128.8, 128.4, 127.9, 127.7, 44.2 ppm. **Smp.** 164.8 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 246 (64), 245 (58), 244 (42), 140 (35), 139 (100), 110 (37), 44 (28). **CHN** Analyse berechnet für $C_{14}H_{12}NOCl$: C: 68.44 %; H: 4.92 %; N: 5.70 %. Gefunden: C: 68.64 %; H: 5.09 %; N: 5.80 %. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-4-cyanobenzamid (4.3.2-5ia)

[CAS: 17922-99-5]

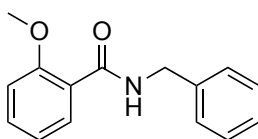


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-Cyanobenzoesäure (**4.3.2-1i**) (149 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ia** (191 mg, 81 %) als hellbrauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, CDCl₃): δ = 165.6, 138.2, 137.5, 132.3, 128.8, 127.8, 127.8, 127.7, 117.9, 115.0, 44.2 ppm. **Smp.** 151.4 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 237 (18), 236 (100), 235 (49), 130 (49), 106 (23), 102 (34), 44 (26). **CHN** Analyse berechnet für C₁₅H₁₂N₂O: C: 76.25 %; H: 5.12 %; N: 11.71 %. Gefunden: C: 75.90 %; H: 5.33 %; N: 11.71 %. **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.

Synthese von *N*-Benzyl-2-methoxybenzamid (4.3.2-5ja)

[CAS: 183198-63-2]



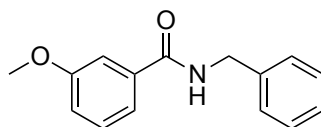
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 2-Methoxybenzoesäure (**4.3.2-1j**) (155 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ja** (221 mg, 92 %) als braunes Öl erhalten.

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. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 248 (32), 247 (26), 246 (100), 245 (30), 139 (50), 111 (14), 106 (14). **CHN** Analyse berechnet für $C_{15}H_{15}NO_2$: C: 74.67 %; H: 6.27 %; N: 5.80 %. Gefunden: C: 74.59 %; H: 6.54 %; N: 6.05 %. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-3-methoxybenzamid (4.3.2-5ka)

[CAS: 82082-48-2]

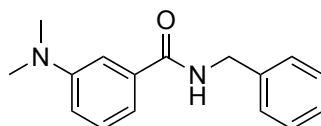


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 3-Methoxybenzoesäure (**4.3.2-1k**) (155 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ka** (238 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.2, 159.8, 138.1, 135.8, 129.5, 128.7, 127.8, 127.5, 118.7, 117.7, 112.3, 55.4, 44.1 ppm. **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 $C_{15}H_{15}NO_2$: 241.1107. Gefunden: 241.1103. **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} .

Synthese von 3-Dimethylamino-*N*-benzylbenzamid (4.3.2-5la)

[CAS: 793730-46-8]

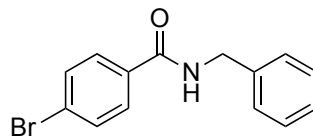


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 3-Dimethylaminobenzoensäure (**4.3.2-1l**) (169 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5la** (222 mg, 86 %) als hellbrauner Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 135.8 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₆H₁₈N₂O: C: 75.56 %; H: 7.13 %; N: 11.01 %. Gefunden: C: 75.57 %; H: 7.09 %; N: 10.95 %. **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.

Synthese von *N*-Benzyl-4-brombenzamid (4.3.2-5ma)

[CAS: 80311-89-3]

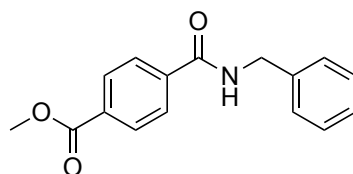


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-Brombenzoesäure (4.3.2-1m) (205 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt 4.3.2-5ma (270 mg, 93 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆): δ = 165.3, 139.4, 133.5, 131.3, 129.4, 128.2, 127.2, 126.7, 125.0, 42.8 ppm. **Smp.** 169.9 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₄H₁₂BrNO: C: 57.95 %; H: 4.71 %; N: 4.83 %. Gefunden: C: 57.87 %; H: 4.46 %; N: 4.83 %. **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.

Synthese von Methyl-4-(benzylcarbamoyl)benzoat (4.3.2-5na)

[CAS: 349491-81-2]

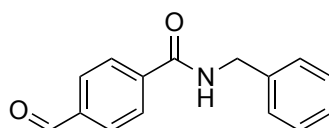


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Monomethylterephthalat (**4.3.2-1n**) (180 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5na** (218 mg, 81 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05–8.11 (m, 2 H), 7.82–7.87 (m, 2 H), 7.28–7.39 (m, 4 H), 6.60 (br. s., 1 H), 4.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 166.3, 138.2, 137.8, 132.7, 129.8, 128.8, 128.0, 127.8, 127.0, 52.4, 44.3 ppm. **Smp.** 152.1 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₆H₁₅NO₃: C: 71.36 %; H: 5.61 %; N: 5.20 %. Gefunden: C: 71.41 %; H: 5.58 %; N: 5.08 %. **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.

Synthese von *N*-Benzyl-4-formylbenzamid (4.3.2-5oa)

[CAS: 129242-08-6]



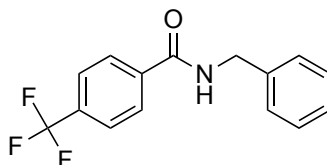
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-Formylbenzoesäure (**4.3.2-1o**) (155 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5oa** (245 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 109.1 °C. **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 $C_{15}H_{13}NO_2$: 239.0946. Gefunden: 239.0945. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-4-(trifluormethyl)benzamid (4.3.2-5pa)

[CAS: 365274-70-0]

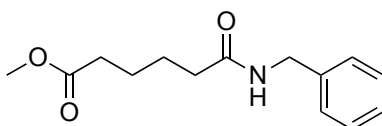


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-(Trifluormethyl)benzoesäure (**4.3.2-1p**) (194 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5pa** (246 mg, 89 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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, $CDCl_3$): 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. **Smp.** 170.8 °C. **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** Analyse berechnet für $C_{15}H_{12}F_3NO$: C: 64.51 %; H: 4.33 %; N: 5.02 %. Gefunden: C: 64.40 %; H: 4.36 %; N: 5.02 %. **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} .

Synthese von 6-Oxo-6-(benzylamin)hexansäuremethylester (4.3.2-5qa)

[CAS: 1094692-14-4]

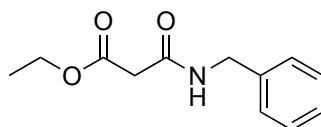


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Monomethyladipat (**4.3.2-1q**) (163 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5qa** (245 mg, 98 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 47.1 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₄H₁₉NO₃: C: 67.45 %; H: 7.68 %; N: 5.62 %. Gefunden: C: 67.31 %; H: 7.47 %; N: 5.80 %. **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.

Synthese von *N*-Benzylmalonsäureethylester (4.3.2-5ra)

[CAS: 29689-63-2]

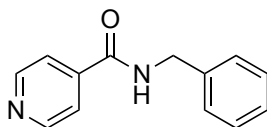


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Monoethylmalonsäureester (**4.3.2-1r**) (136 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5r** (92 mg, 42 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **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. **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.

Synthese von *N*-Benzylpyridin-4-carboxamid (4.3.2-5sa)

[CAS: 6320-63-4]

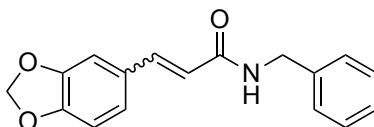


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Isonikotinsäure (**4.3.2-1s**) (123 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5sa** (105 mg, 50 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 91.6 °C. **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. **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.

Synthese von 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-benzyl-propenamid (4.3.2-5ta)

[CAS: 73080-05-4]



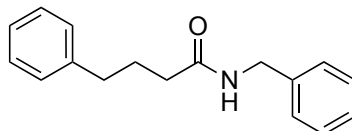
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde (E)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)acrylsäure (**4.3.2-1t**) (194 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ta** (221 mg, 79 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 136.6 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 281.2 (24), 214.3 (20), 147.1 (17), 146.1 (69), 91.1 (100), 73.2 (31). **CHN** Analyse berechnet für C₁₇H₁₅NO₃: C: 72.58 %; H: 5.37 %; N: 4.98 %.

Gefunden: C: 72.38 %; H: 5.58 %; N: 4.89 %. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-4-phenylbutanamid (**4.3.2-5ua**)

[CAS: 179923-27-4]

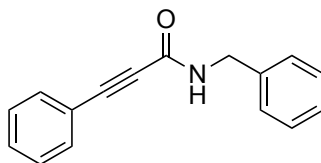


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 4-Phenylbutansäure (**4.3.2-1u**) (166 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ua** (253 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 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, CDCl_3): δ = 172.4, 141.4, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 126.0, 43.6, 35.9, 35.2, 27.1 ppm. **Smp.** 79.0 °C. **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** Analyse 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 %. **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} .

Synthese von *N*-Benzyl-3-phenylpropiolamid (4.3.2-5va)

[CAS: 55330-55-7]

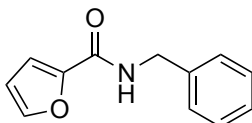


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 3-Phenylpropiolsäure (**4.3.2-qv**) (149 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5va** (170 mg, 72 %) als weißer Feststoff in einem 9:1 Verhältnis der Rotamere A und B erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, Rotamer 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. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 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. **Smp.** 136.6 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 235.1 (67), 234.2 (66), 129.1 (91), 73.0 (84), 40.0 (100). **CHN** Analyse berechnet für C₁₆H₁₃NO: C: 81.68 %; H: 5.57 %; N: 5.95 %. Gefunden: C: 81.38 %; H: 5.71 %; N: 5.95 %. **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.

Synthese von *N*-Benzyl-2-furancarboxamid (4.3.2-5wa)

[CAS: 10354-48-0]



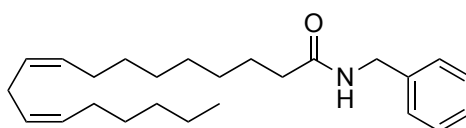
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde 2-Furancarbonsäure (**4.3.2-1w**) (114 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5wa** (201 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.2, 147.9, 143.9, 138.0, 128.7, 127.9, 127.6, 114.4, 112.2, 43.1 ppm. **Smp.** 111.6 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₂H₁₁NO₂: C: 71.63 %; H: 5.51 %; N: 6.96 %. Gefunden: C: 71.44 %; H: 5.58 %; N: 6.86 %. **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.

Synthese von (9Z,12)-N-Benzyl-octadeca-9,12-dienamid (4.3.2-5xa)

[CAS: 18286-71-0]

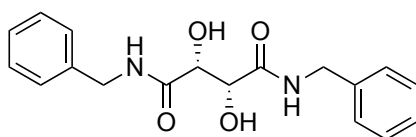


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Linolsäure (4.3.2-1x) (312 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5xa** (370 mg, 99 %) als gelbes Öl erhalten.

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. **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 C₂₅H₃₉NO: 396.3032. Gefunden: 396.3047. **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.

Synthese von (S,S)-N,N'-Dibenzyltartaramid (4.3.2-5ya)

[CAS: 108321-43-3]

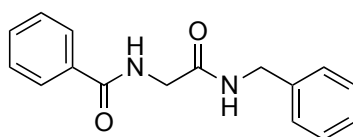


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde L-(+)Weinsäure (**4.3.2-1y**) (152 mg, 1.00 mmol), 3 mmol Ethoxyacetylen und Benzylamin umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ya** (270 mg, 82 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 172.2, 139.5, 128.1, 127.1, 126.6, 72.8, 41.9 ppm. **Smp.** 202.1 °C. **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** Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C: 65.84 %; H: 6.14 %; N: 8.53 %. Gefunden: C: 65.66 %; H: 6.15 %; N: 8.53 %. **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} .

Synthese von Hippursäurebenzamid (4.3.2-5za)

[CAS: 3392-91-4]



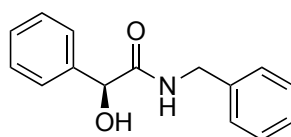
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde Hippursäure (**4.3.2-1z**) (183 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5za** (237 mg, 88 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.81 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.88–7.92 (m, 2 H), 7.45–7.56 (m, 3 H), 7.21–7.34 (m, 4 H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 169.0, 166.5, 139.5, 134.0, 131.3, 128.3, 128.2, 127.4, 127.2, 126.7, 42.8, 42.0 ppm. **Smp.** 162.1 °C. **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** Analyse berechnet für $C_{16}H_{16}N_2O_2$: C: 71.62 %; H: 6.01 %; N: 10.44 %. Gefunden: C: 71.47 %; H: 6.01 %; N: 10.43 %. **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} .

Synthese von (S)-(+)-*N*-Benzylmandelamid (4.3.2-5aaa)

[CAS: 82270-62-0]

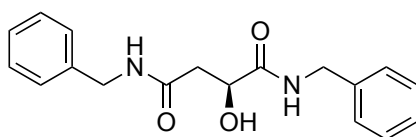


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde (S)- α -hydroxyphenylelessigsäure (4.3.2-1aa) (155 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt 4.3.2-5aaa (241 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.0, 139.3, 137.6, 128.9, 128.7, 127.6, 127.6, 126.8, 74.2, 43.5 ppm. **Smp.** 135.2 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 241 (1), 207 (8), 107 (16), 106 (10), 91 (32), 79 (34), 65 (9), 51 (10), 40 (99). **CHN** Analyse berechnet für $C_{15}H_{15}NO_2$: C: 74.67 %; H: 6.27 %; N: 5.80 %. Gefunden: C: 74.45 %; H: 6.33 %; N: 5.74 %. **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} .

Synthese von *N,N'*-Dibenzyl-L-malamid (4.3.2-5aba)

[CAS: 173654-52-9]

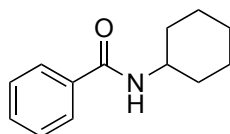


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung B) wurde L-(-)-Malonsäure (**4.3.2-1ab**) (134 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5aba** (189 mg, 61 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 7.19–7.38 (m, 10 H), 5.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.23–4.44 (m, 6 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.2, 139.5, 128.3, 127.1, 126.6, 72.8, 41.8 ppm. **Smp.** 155.7 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₃: 312.1474. Gefunden: 312.1489. **CHN** Analyse berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₃: C: 69.21 %; H: 6.45 %; N: 8.97 %. Gefunden: C: 68.87 %; H: 6.65 %; N: 8.77 %. **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.

Synthese von *N*-Cyclohexylbenzamid (4.3.2-5ab)

[CAS: 1759-68-8]



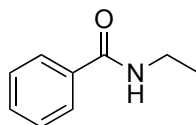
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder C) wurde Cyclohexylamin (**4.3.2-4b**) (150 mg, 133 μL, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ab** (A: 21 mg, 10 %; C: 176 mg, 87 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73–7.79 (m, 2 H), 7.39–7.51 (m, 3 H), 5.93–6.17 (m, 1 H), 3.94–4.07 (m, 1 H), 1.98–2.08 (m, 2 H), 1.71–1.81 (m, 2 H), 1.66 (dt, *J* = 12.9, 3.7 Hz, 1 H), 1.35–1.49 (m, 2 H), 1.14–1.31 (m, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.6, 135.1, 131.2, 128.4, 126.8, 48.6, 33.2, 25.5, 24.9 ppm. **Smp.** 149.2 °C. **MS** (Ionenfalle, ED): *m/z* (%) = 204.0 (24), 203.0 (40), 122.0 (67), 105.0 (100), 79.1 (11), 77.1 (39), 51.0 (13).

CHN Analyse berechnet für C₁₃H₁₇NO: C: 67.81 %; H: 8.43 %; N: 6.89 %. Gefunden: C: 67.63 %; H: 8.40 %; N: 6.78 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3324 (w), 3072 (w), 2928 (m), 2851 (m), 1812 (w), 1627 (vs), 1577 (m), 1530 (vs), 1489 (m), 1446 (m), 1328 (s), 1291 (m), 1255 (m), 1152 (m), 1084 (m), 1030 (w), 971 (w), 924 (w), 891 (m), 846 (w), 804 (w), 721 (m), 692 (vs), 656 (s) cm⁻¹.

Synthese von *N*-Ethylbenzamid (4.3.2-5ac)

[CAS: 614-17-5]

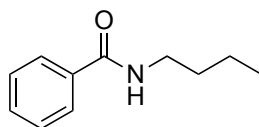


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder C) wurde Ethylamin (4.3.2-4c) (97 mg, 112 μ L, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt 4.3.2-5ac (A: 51 mg, 34 %; C: 130 mg, 87 %) als weißer Feststoff erhalten.

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, CDCl₃): δ = 134.8, 131.3, 128.5, 126.8, 34.9, 14.9 ppm. **Smp.** 69.6 °C. **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 C₉H₁₁NO: 148.0762. Gefunden: 148.0757. **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.

Synthese von *N*-(*n*-butyl)benzamid (4.3.2-5ad)

[CAS: 2782-40-3]

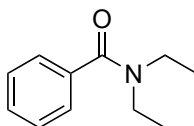


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung A oder C) wurde *n*-Butylamin (4.3.2-4d) (111 mg, 150 μ L, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt 4.3.2-5ad (A: 48 mg, 27 %; C: 138 mg, 78 %) als hellgelbes Öl erhalten.

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. **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: 177.1152. **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.

Synthese von *N,N*-Diethylbenzamid (4.3.2-5ae)

[CAS: 1696-17-9]

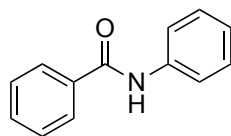


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde Diethylamin (**4.3.2-4e**) (111 mg, 156 μL, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ae** (53 mg, 30 %) als braunes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.42 (m, 5 H), 3.55 (br. s., 2 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. **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). **CHN** Analyse berechnet für C₁₁H₁₅NO: C: 74.54 %; H: 8.53 %; N: 7.90 %. Gefunden: C: 74.24 %; H: 8.56 %; N: 7.65 %. **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.

Synthese von *N*-Phenylbenzamid (4.3.2-5af)

[CAS: 93-98-1]

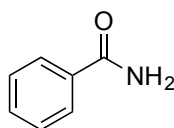


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde Anilin (**4.3.2-4f**) (140 mg, 137 μ L, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5af** (35 mg, 18 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (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. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 165.6, 139.2, 135.0, 131.5, 128.6, 128.4, 127.6, 123.7, 120.4 ppm. **Smp.** 160.0 °C. **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 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$: 197.0841. Gefunden: 197.0843. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3342 (w), 3052 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1747 (w), 1654 (m), 1599 (m), 1525 (s), 1490 (m), 1436 (s), 1320 (m), 1257 (m), 1178 (w), 1113 (w), 1075 (w), 1027 (m), 1001 (w), 978 (w), 909 (w), 885 (w), 791 (w), 747 (vs), 714 (s), 688 (vs), 650 (s) cm^{-1} .

Synthese von Benzamid (4.3.2-5ag)

[CAS: 55-21-0]



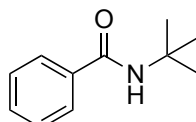
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde wässrige Ammoniaklösung (**4.3.2-4g**) (25 wt%, 210 mg, 232 μ L, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ag** (111 mg, 92 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79–7.86 (m, 2 H), 7.50–7.57 (m, 1 H), 7.40–7.49 (m, 2 H), 6.25 (br. s., 2 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 169.6, 133.3, 132.0, 128.6, 127.3 ppm. **Smp.** 124.2 °C. **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** Analyse 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 %. **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} .

Synthese von *N*-*tert*-butylbenzamid (4.3.2-5ah)

[CAS: 5594-65-5]

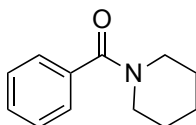


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde *tert*-Butylamin (**4.3.2-4h**) (110 mg, 157 μL , 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ah** (72 mg, 41 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68–7.76 (m, 2 H), 7.37–7.51 (m, 3 H), 5.95 (br. s., 1 H), 1.48 (s, 9 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.9, 135.9, 131.1, 128.5, 126.7, 51.6, 28.8 ppm. **Smp.** 132.9 °C. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 176.8 (10), 161.8 (28), 122.0 (10), 106.0 (8), 105.0 (100), 77.1 (30), 51.0 (12). **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$: C: 74.54 %; H: 8.53 %; N: 7.90 %. Gefunden: C: 74.24 %; H: 8.56 %; N: 7.65 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3319 (w), 3064 (w), 2966 (w), 1739 (w), 1634 (s), 1530 (vs), 1491 (m), 1451 (m), 1392 (w), 1360 (m), 1311 (s), 1217 (s), 1079 (w), 1028 (w), 937 (w), 876 (w), 805 (w), 716 (s), 693 (vs), 668 (m), 650 (m) cm^{-1} .

Synthese von 4-Benzoylpiperidin (4.3.2-5ai)

[CAS: 776-75-0]

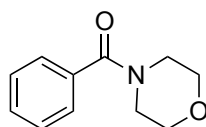


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde Piperidin (**4.3.2-4i**) (129 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ai** (173 mg, 91 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 50.0 °C. **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** Analyse berechnet für C₁₂H₁₅NO: C: 76.16 %; H: 7.99 %; N: 7.40 %. Gefunden: C: 75.80 %; H: 7.99 %; N: 7.50 %. **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.

Synthese von 4-Benzoylmorpholin (4.3.2-5aj)

[CAS: 1468-28-6]

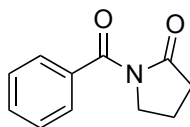


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde Morpholin (**4.3.2-4j**) (132 mg, 133 μ L, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5aj** (133 mg, 70 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.48 (m, 5 H), 3.36–3.93 (m, 8 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 135.3, 129.9, 128.5, 127.0, 66.9, 48.2, 42.6 ppm. **Smp.** 73.5 °C. **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 C₁₀H₁₂NO₂: 191.0946. Gefunden: 191.0934. **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.

Synthese von Benzoylpyrrolidin-2-on (4.3.2-5ak)

[CAS: 2399-66-8]

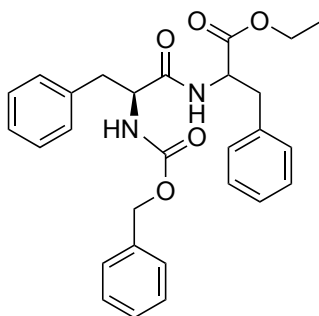


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung C) wurde 2-Pyrrolidin (**4.3.2-4k**) (128 mg, 116 μ L, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ak** (24 mg, 13 %) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (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): δ = 174.6, 170.7, 134.3, 133.5, 131.9, 130.1, 128.9, 128.4, 127.7, 46.5, 33.3, 17.6 ppm. **Smp.** 85.2 $^\circ\text{C}$. **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. **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} .

Synthese von *N*-Carboxybenzoyl-L-phenylalanyl-L-phenylalaninethylester (4.3.2-5acl)

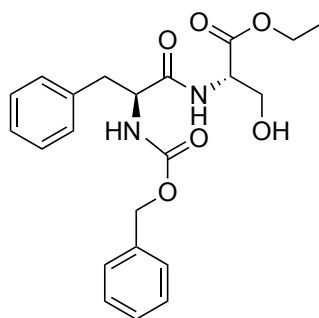
[CAS: 5276-63-1]



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-L-phenylalanin (**4.3.2-4l**) (299 mg, 1.00 mmol) und L-Phenylalaninethylester (347 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5acl** (344 mg, 73 %) als weißer Feststoff erhalten.

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) ppm. **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. **Smp.** 162.4 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₈H₃₀N₂O₅: 474.2154. Gefunden: 366.1660 [M⁺-C₇H₇O]. **CHN** Analyse berechnet für C₂₈H₃₀N₂O₅: C: 70.87 %; H: 6.37 %; N: 5.90 %. Gefunden: C: 70.78 %; H: 6.26 %; N: 5.86 %. **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.

Synthese von *N*-(*N*-carboxybenzoxyl-L-phenylalanyl)-L-serinethylester (**4.3.2-5acm**)



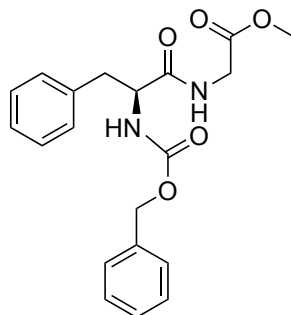
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-L-phenylalanin (**4.3.2-1ac**) (299 mg, 1.00 mmol) und L-Serinethylester (**4.3.2-4m**) (257 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5acm** (223 mg, 54 %) als weißer Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 121.4 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₂H₂₆N₂O₆: 396.1685. Gefunden: 369.1680 [M⁺-H₂O]. **CHN** Analyse berechnet für C₂₂H₂₆N₂O₆: C: 63.76 %; H: 6.32 %; N: 6.76 %. Gefunden: C: 63.82 %; H: 6.32 %; N: 6.68 %. **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} .

Synthese von *N*-(*N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanyl)-*L*-glycinmethylester (4.3.2-5cn)

[CAS: 4818-07-9]

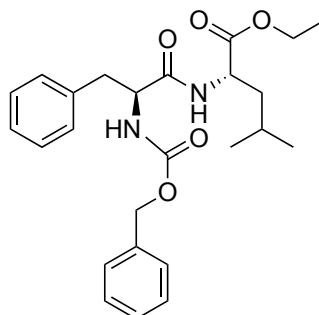


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-*L*-phenylalanin (**4.3.2-1c**) (299 mg, 1.00 mmol) und Glycinmethylester (**4.3.2-4n**) (188 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5cn** (267 mg, 72 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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. **Smp.** 116.6 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 370.1529. Gefunden: 262.0957 [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$]. **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C: 64.85 %; H: 5.99 %; N: 7.56 %. Gefunden: C: 64.55 %; H: 6.06 %; N: 7.50 %. **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} .

Synthese von *N*-(*N*-carboxybenzoyl-*L*-phenylalanyl)-*L*-leucinethylester (**4.3.2-5aco**)

[CAS: 2953-42-6]

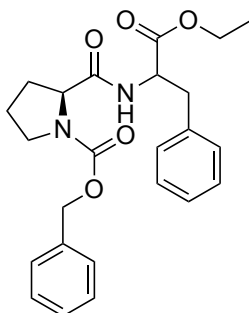


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-*L*-phenylalanin (**4.3.2-1c**) (299 mg, 1.00 mmol) und *L*-Leucinethylesterhydrochlorid (**4.3.2-4n**) (297 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5aco** (424 mg, 96 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.15–7.38 (m, 10 H), 4.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 4.25–4.35 (m, 2 H), 4.03–4.14 (m, 2 H), 3.01 (dd, *J* = 13.9, 3.7 Hz, 1 H), 2.74 (dd, *J* = 13.8, 10.9 Hz, 1 H), 1.63–1.73 (m, 1 H), 1.48–1.63 (m, 2 H), 1.14–1.21 (m, 3 H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.4, 171.9, 155.8, 138.1, 137.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.3, 65.1, 60.4, 55.8, 50.5, 40.0, 39.9, 39.8, 39.6, 39.4, 39.2, 39.1, 37.4, 24.2, 22.8, 21.3, 14.0 ppm. **Smp.** 111.0 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₅H₃₂N₂O₅: 440.2311. Gefunden: 440.2322. **CHN** Analyse berechnet für C₂₅H₃₂N₂O₅: C: 68.16 %; H: 7.32 %; N: 6.36 %. Gefunden: C: 67.71 %; H: 6.97 %; N: 6.32 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3306 (w), 2953 (w), 1728 (s), 1692 (s), 1652 (s), 1524 (s), 1454 (m), 1368 (m), 1282 (s), 1230 (s), 1207 (s), 1132 (m), 1038 (s), 1001 (m), 910 (w), 747 (s), 696 (vs), 656 (s) cm⁻¹.

Synthese von *N*-Carboxybenzoyl-L-prolyl-L-phenylalaninethylester (4.3.2-5adl)

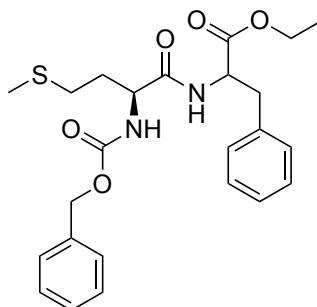
[CAS: 18532-06-4]



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-L-prolin (**4.3.2-1ad**) (252 mg, 1.00 mmol) und L-Phenylalaninethylesterhydrochlorid (**4.3.2-4l**) (347 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5adl** (345 mg, 81 %) als farbloses Öl erhalten.

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. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₄H₂₈N₂O₅: 424.1998. Gefunden: 424.1991. **CHN** Analyse berechnet für C₂₄H₂₈N₂O₅: C: 67.91 %; H: 6.65 %; N: 6.60 %. Gefunden: C: 67.56 %; H: 6.84 %; N: 6.50 %. **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.

Synthese von *N*-(*N*-carboxybenzoyl-L-methionyl)-L-phenylalaninethylester (4.3.2-5ael)

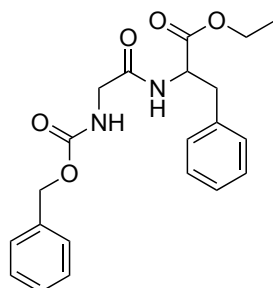


Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-L-methionin (**4.3.2-1ae**) (289 mg, 1.00 mmol) und L-Phenylalaninethylesterhydrochlorid (**4.3.2-4I**) (347 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5ael** (453 mg, 99 %) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (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. $^{13}\text{C-NMR}$ (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. **Smp.** 81.3 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 458.1875. Gefunden: 458.1879. **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C: 62.86 %; H: 6.59 %; N: 6.11 %. Gefunden: C: 62.92 %; H: 6.52 %; N: 6.05 %. **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} .

Synthese von *N*-(*N*-carboxybenzoyl-*L*-glycinyl)-*L*-phenylalaninethylester (4.3.2-5afl)

[3956-78-3]



Nach der allgemeinen Synthesevorschrift (Durchführung D) wurde *N*-Carboxybenzoyl-*L*-glycine (**4.3.2-1af**) (211 mg, 1.00 mmol) und *L*-Phenylalaninethylesterhydrochlorid (**4.3.2-4l**) (347 mg, 1.50 mmol) umgesetzt und das Produkt **4.3.2-5afl** (301 mg, 82 %) als brauner Feststoff erhalten.

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. **Smp.** 87.0 °C. **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₂₁H₂₄N₂O₅: 384.1685. Gefunden: 384.1714. **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.

6.6 Synthesen von (*E*)- β -Alkoxyacrylaten

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten

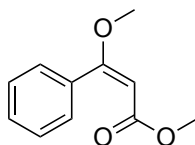
Ein ausgeheiztes 20 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Kaliummethanolat (21.0 mg, 0.30 mmol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht, anschließend DMSO (1.0 mL) und das entsprechende Carbonat (**4.4.2-2**) (1.20 mmol) über eine Spritze hinzugegeben. Eine Stammlösung des terminalen Alkins (**4.4.2-1**) (1.00 mmol) in DMSO (1.0 mL) wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe über innerhalb von 45 min hinzugetropft. Im Fall von festen Alkinen wurden diese direkt mit der Base eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Gradient) aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von aliphatischen (*E*)- β -Methoxyacrylaten

Ein ausgeheiztes 20 mL Bördelrandgefäß mit Rührstäbchen wurde mit Kalium-*tert*-butanolat (135 mg, 1.20 mmol) befüllt und mit einem Teflonseptum verschlossen. Die Atmosphäre wurde dreimal mit Stickstoff ausgetauscht, anschließend Di-*n*-buthylether (1.0 mL), Dimethylcarbonat (**4.4.2-2a**) (255 μ L, 3.00 mmol) und das Alkin (**4.4.2-1**) (1.00 mmol) über eine Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90 °C für 12 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Gradient) aufgereinigt.

Synthese von (E)-3-methoxy-3-phenylprop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3aa)

[CAS: 60456-20-4]

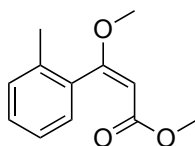


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde Phenylacetylen (**4.4.2-1a**) (102 mg, 110 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Toluol/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3aa** (144 mg, 75 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.49 (m, 5 H), 5.29 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.6, 167.1, 135.0, 129.7, 128.6, 128.6, 127.7, 127.7, 91.9, 56.3, 50.9 ppm. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 193.0 (24), 192.0 (M⁺, 30), 191.0 (81), 161.0 (100), 131.0 (22), 115.1 (30), 105.0 (25). HRMS-EI (TOF) berechnet für C₁₁H₁₂O₃ [M]⁺: 192.0786. Gefunden: 192.0786. CHN Analyse berechnet für C₁₁H₁₂O₃: C: 68.74 %; H: 6.29 %. Gefunden: C: 68.47 %; H: 6.30 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3062, 2988, 2948, 2840, 1717, 1696, 1619, 1597, 1577, 1495, 1434, 1380, 1262, 1219, 1194, 1154, 1112, 1025, 985, 919, 820, 765, 695 cm⁻¹.

Synthese von (E)-3-methoxy-3-(2-methylphenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ba)

[CAS: 147498-91-7]



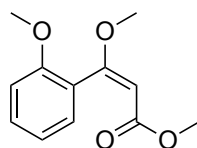
Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Methylphenylacetylen (**4.4.2-1b**) (120 mg, 130 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Toluol/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ba** (188 mg, 91 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.28 (m, 1 H), 7.24–7.16 (m, 3 H), 5.37 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.9,

166.7, 135.5, 135.4, 129.8, 129.1, 128.2, 125.3, 93.1, 56.2, 50.9, 19.0 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 190.9 (23), 174.9 (100), 149.0 (17), 130.8 (25), 115.0 (24), 102.8 (20), 90.9 (19). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{12}H_{14}O_3$ $[M]^+$: 206.0943. Gefunden: 206.0948. **CHN** Analyse berechnet für $C_{12}H_{14}O_3$: C: 69.89 %; H: 6.84 %. Gefunden: C: 69.82 %; H: 6.86 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3071, 3021, 2950, 1721, 1621, 1599, 1436, 1373, 1264, 1192, 1153, 1122, 1098, 1031, 921, 823, 758, 727 cm^{-1} .

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(2-methoxy)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ca)

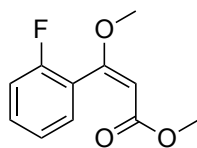
[CAS: 82700-88-7]



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Methoxyphenylacetylen (**4.4.2-1c**) (136 mg, 134 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ca** (196 mg, 88 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35–7.39 (m, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.93–7.00 (m, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.7, 166.9, 156.5, 130.6, 129.6, 124.7, 120.2, 110.9, 93.7, 56.2, 55.7, 50.8 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 192.0 (13), 190.8 (100), 148.9 (17), 130.9 (23), 120.9 (20), 90.9 (15), 76.9 (14). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{12}H_{14}O_4$ $[M]^+$: 222.0892. Gefunden: 222.0890. **CHN** Analyse berechnet für $C_{12}H_{14}O_4$: C: 64.85 %; H: 6.35 %. Gefunden: C: 64.76 %; H: 6.35 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3012, 2947, 2840, 1720, 1698, 1625, 1595, 1495, 1460, 1435, 1374, 1246, 1216, 1151, 1123, 1099, 1024, 920, 809, 751 cm^{-1} .

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(2-fluorphenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3da)



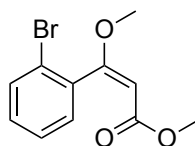
Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Fluorphenylacetylen (**4.4.2-1d**) (124 mg, 117 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das

Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3da** (182 mg, 87 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37–7.43 (m, 1 H), 7.32 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.08–7.13 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (d, J = 111 Hz), 160.7, 158.2, 131.2 (d, J = 9.1 Hz), 129.9 (d, J = 2.7 Hz), 123.7 (d, J = 3.6 Hz), 123.5, 115.4 (d, J = 21.8 Hz), 94.5, 56.5, 51.0 ppm. ¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) -114.7 ppm. MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 211.0 (M⁺, 16), 210.0 (35), 209.1 (46), 179.1 (100), 149.0 (17), 123.0 (16), 115.0 (22). CHN Analyse berechnet für C₁₁H₁₁FO₃: C: 62.85 %; H: 5.27 %. Gefunden: C: 62.83 %; H: 5.43 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3015, 2950, 2840, 1719, 1633, 1607, 1490, 1452, 1437, 1374, 1267, 1225, 1194, 1149, 1121, 1095, 1028, 987, 922, 826, 758 cm⁻¹.

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(2-bromphenyl)-prop-2-ensäuremethylester (**4.4.2-3ea**)

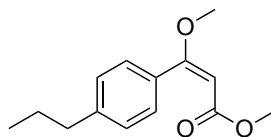
[CAS: 147498-95-1]



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Bromphenylacetylen (**4.4.2-1e**) (185 mg, 127 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ea** (250 mg, 92 %) als oranges Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58–7.64 (m, 1 H), 7.32–7.38 (m, 1 H), 7.23–7.30 (m, 2 H), 5.39 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 166.4, 137.0, 132.5, 130.3, 129.8, 127.0, 121.7, 94.0, 56.6, 51.0 ppm. MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 241.0 (9), 238.9 (10), 192.1 (12), 191.1 (100), 148.1 (9), 89.1 (9), 75.0 (7). CHN Analyse berechnet für C₁₁H₁₁BrO₃: C: 48.73 %; H: 4.09 %. Gefunden: C: 48.75 %; H: 4.18 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3062, 2991, 2948, 2837, 1718, 1698, 1627, 1588, 1475, 1435, 1372, 1280, 1220, 1194, 1156, 1117, 1047, 1025, 984, 921, 825, 757, 721, 658 cm⁻¹.

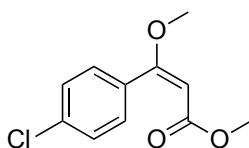
Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(4-propylphenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3fa)



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 4-Propylphenylacetylen (**4.4.2-1f**) (147 mg, 162 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Toluol/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3fa** (210 mg, 90 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (m, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.21 (m, J = 8.3 Hz, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 1.66 (sxt, J = 7.4 Hz, 2 H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 171.7, 167.3, 144.6, 132.2, 128.6, 128.6, 127.8, 127.8, 91.5, 56.3, 50.9, 38.0, 24.3, 13.9 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 235.0 (100), 234.1 (M^+ , 47), 233.2 (70), 203.2 (71), 191.0 (96), 149.2 (45), 131.0 (38). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [M] $^+$: 234.1256. Gefunden: 234.1250. **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C: 71.77 %; H: 7.74 %. Gefunden: C: 71.88 %; H: 7.46 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3012, 2991, 2954, 2839, 1718, 1616, 1591, 1568, 1494, 1459, 1431, 1401, 1385, 1259, 1196, 1156, 1116, 1107, 1085, 1016, 984, 922, 831, 819, 783, 739, 722, 665 cm^{-1} .

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(4-chlorphenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ga)

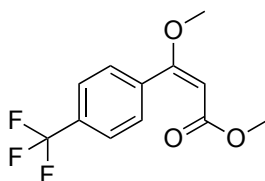


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 4-Chlorphenylacetylen (**4.4.2-1g**) (137 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Toluol/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ga** (163 mg, 72 %) als farblose Nadeln erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32–7.44 (m, 4 H), 5.28 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 170.2, 166.9, 135.7, 133.3, 130.2, 130.2, 127.9, 127.9, 92.2, 56.4, 51.0 ppm. **Smp.** 67.5 $^\circ\text{C}$. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 227.0 (27),

226.0 (M^+ , 32), 225.1 (76), 197.0 (37), 195.0 (100), 139.0 (27), 115.1 (27). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{11}H_{11}ClO_3$ $[M]^+$: 226.0397. Gefunden: 226.0398. **CHN** Analyse berechnet für $C_{11}H_{11}ClO_3$: C: 58.29 %; H: 4.89 %. Gefunden: C: 58.47 %; H: 5.02 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3012, 2991, 2954, 2839, 1718, 1616, 1591, 1568, 1494, 1459, 1431, 1401, 1385, 1259, 1196, 1156, 1116, 1107, 1085, 1016, 984, 922, 831, 819, 783, 739, 722, 665 cm^{-1} .

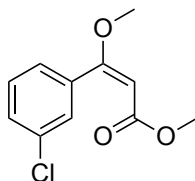
Synthese von (E)-3-methoxy-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ha)



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 4-(Trifluormethyl)phenylacetylen (**4.4.2-1h**) (170 mg, 164 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Cyclohexan/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ha** (198 mg, 76 %) als oranger Feststoff erhalten wurde.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.66 (m, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.55 (m, J = 8.3 Hz, 2 H), 5.35 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.9, 166.8, 138.5, 131.4 (q, $^2J(C,F)$ = 32.7 Hz), 129.2, 129.2, 124.7 (q, $^3J(C,F)$ = 3.6 Hz), 124.7 (q, $^3J(C,F)$ = 3.6 Hz), 124.3 (q, $^1J(C,F)$ = 271.6 Hz), 92.8, 56.5, 51.1 ppm. **^{19}F -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) -62.8 ppm. **Smp.** 37.5 $^{\circ}C$. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 260.0 (M^+ , 26), 259.0 (58), 240.9 (19), 229.0 (100), 145.0 (17), 68.8 (18), 58.8 (20). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{12}H_{11}FO_3$ $[M]^+$: 260.0660. Gefunden: 260.0643. **CHN** Analyse berechnet für $C_{12}H_{11}FO_3$: C: 55.39 %; H: 4.26 %. Gefunden: C: 55.46 %; H: 4.47 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3080, 3036, 3012, 2985, 2948, 2845, 1713, 1664, 1631, 1608, 1520, 1458, 1437, 1408, 1382, 1325, 1277, 1196, 1153, 1104, 1061, 1034, 1019, 983, 922, 841, 830, 748, 721 cm^{-1} .

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(3-chlorphenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ia)

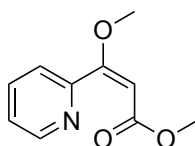


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 3-Chlorphenylacetylen (**4.4.2-1i**) (141 mg, 127 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Toluol/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ia** (163 mg, 72 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.43 (m, 1 H), 7.38–7.41 (m, 1 H), 7.32–7.33 (m, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.8, 166.8, 136.6, 133.6, 129.7, 128.9, 128.7, 127.1, 92.5, 56.4, 51.0 ppm. MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 226.9 (M⁺, 33), 225.9 (26), 225.0 (60), 197.0 (25), 195.0 (100), 44.0 (28), 40.0 (29). HRMS-EI (TOF) berechnet für C₁₁H₁₁ClO₃ [M]⁺: 226.0397. Gefunden: 226.0385. CHN Analyse berechnet für C₁₁H₁₁ClO₃: C: 58.29 %; H: 4.89 %. Gefunden: C: 58.32 %; H: 5.03 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3018, 2982, 2950, 2840, 1716, 1620, 1593, 1567, 1435, 1374, 1258, 1159, 1117, 1034, 990, 924, 816, 787, 698 cm⁻¹.

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(2-pyridyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ja)

[CAS: 147498-91-7]

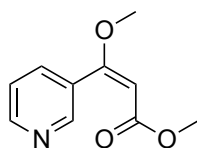


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Ethynylpyridin (**4.4.2-1j**) (105 mg, 103 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ja** (139 mg, 72 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.73 (td, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.43 (td, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.1, 166.9, 153.5, 149.2, 136.0, 124.0, 123.9,

93.4, 56.6, 51.1 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 193.8 (M^+ , 50), 177.8 (43), 161.9 (60), 147.8 (56), 133.9 (46), 103.9 (100), 77.9 (50). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{10}H_{11}NO_3$ [M] $^+$: 193.0739. Gefunden: 192.0661 [$M-H^+$]. **CHN** Analyse berechnet für $C_{10}H_{11}NO_3$: C: 61.87 %; H: 6.03 %; N: 7.27 %. Gefunden: C: 61.97 %; H: 5.98 %; N: 7.23 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3068, 3015, 2991, 2948, 2843, 1714, 1625, 1584, 1568, 1474, 1434, 1375, 1283, 1222, 1194, 1165, 1124, 1031, 986, 922, 825, 798, 777, 746 cm^{-1} .

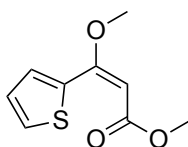
Synthese von (E)-3-methoxy-3-(3-pyridyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ka)



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (E)- β -Alkoxyacrylaten wurde 3-Ethynylpyridin (**4.4.2-1k**) (105 mg, 164 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat Gradient/Triethylamin) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ka** (131 mg, 68 %) als weißer Feststoff erhalten wurde.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.62–8.66 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31–7.33 (m, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H) ppm. **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.5, 166.8, 150.5, 149.5, 136.3, 130.9, 122.4, 93.2, 56.5, 51.1 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 192.9 (M^+ , 24), 192.0 (70), 162.0 (100), 118.1 (19), 91.0 (20), 78.0 (21), 50.0 (23). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{10}H_{11}NO_3$ [M] $^+$: 193.0739. Gefunden: 193.0733. **CHN** Analyse berechnet für $C_{10}H_{11}NO_3$: C: 62.17 %; H: 5.74 %; N: 7.25 %. Gefunden: C: 62.19 %; H: 5.90 %; N: 7.19 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3033, 2988, 2950, 2846, 1709, 1611, 1586, 1460, 1437, 1616, 1377, 1274, 1191, 1157, 1122, 1044, 1024, 983, 920, 818, 782, 710 cm^{-1} .

Synthese von (E)-3-methoxy-3-(2-thiophenyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3la)



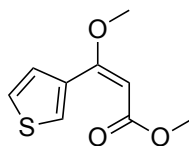
Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (E)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Ethynylthiophen (**4.4.2-1l**) (114 mg, 99.9 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das

Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3la** (153 mg, 77 %) als braunes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.9, 162.2, 135.4, 131.5, 128.8, 126.8, 91.2, 56.2, 51.0 ppm. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 198.0 (M⁺, 20), 125.8 (49), 110.9 (100), 82.9 (22), 45.0 (28), 43.9 (34), 43.0 (41). HRMS-EI (TOF) berechnet für C₉H₁₀O₃S [M]⁺: 198.0351. Gefunden: 198.0351. CHN Analyse berechnet für C₉H₁₀O₃S: C: 54.53 %; H: 5.08 %; S: 16.18 %. Gefunden: C: 54.76 %; H: 4.97 %; S: 16.27 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3107, 2955, 1736, 1657, 1519, 1436, 1412, 1357, 1325, 1273, 1217, 1146, 1062, 1017, 926, 859, 723 cm⁻¹.

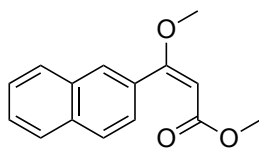
Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(3-thiophenyl)-prop-2-ensäuremethylester (**4.4.2-3ma**)

[CAS: 1161948-25-9]



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)-β-Alkoxyacrylaten wurde 3-Ethynylthiophen (**4.4.2-1m**) (112 mg, 101 μL, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Toluol/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ma** (119 mg, 60 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.22–7.28 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 165.4, 134.9, 128.3, 128.2, 124.0, 91.5, 56.0, 50.9 ppm. MS (Ionenfalle, EI): *m/z* (%) = 197.8 (M⁺, 79), 166.9 (100), 123.8 (43), 110.8 (33), 96.8 (25), 68.8 (23), 44.9 (32). HRMS-EI (TOF) berechnet für C₉H₁₀O₃S [M]⁺: 198.0351. Gefunden: 198.0356. CHN Analyse berechnet für C₉H₁₀O₃S: C: 54.53 %; H: 5.08 %; S: 16.18 %. Gefunden: C: 54.52 %; H: 5.13 %; S: 15.99 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3110, 3009, 2947, 2843, 1712, 1605, 1435, 1345, 1253, 1191, 1143, 1107, 1034, 992, 924, 867, 793, 681 cm⁻¹.

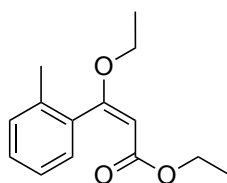
Synthese von (E)-3-methoxy-3-(2-naphthyl)-prop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3na)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Ethynyl-naphthalin (**4.4.2-1n**) (152 mg, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Dichlormethan Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3na** (161 mg, 72 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (s, 1 H), 7.85–7.89 (m, 3 H), 7.48–7.55 (m, 3 H), 5.37 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.4, 167.2, 133.8, 132.6, 132.4, 128.6, 128.5, 127.7, 127.1, 126.8, 126.2, 126.1, 92.2, 56.5, 51.0 ppm. MS (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 241.9 (M⁺, 100), 241.1 (52), 211.0 (51), 169.0 (19), 168.1 (19), 155.1 (26), 152.2 (18). CHN Analyse berechnet für C₁₅H₁₄O₃: C: 74.36 %; H: 5.82 %. Gefunden: C: 74.17 %; H: 6.00 %. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3059, 3024, 2947, 2831, 1715, 1696, 1613, 1594, 1575, 1502, 1472, 1434, 1383, 1358, 1264, 1215, 1190, 1148, 1129, 1102, 1033, 995, 946, 921, 857, 815, 748 cm⁻¹.

Synthese von (E)-3-methoxy-3-(2-methylphenyl)-prop-2-ensäureethylester (4.4.2-3bb)

[CAS: 147499-01-2]

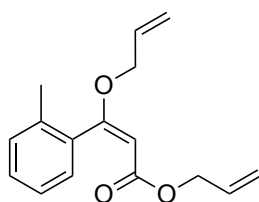


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Methylphenylacetylen (**4.4.2-1b**) (120 mg, 130 μ L, 1.00 mmol) mit Diethylcarbonat (**4.4.2-2b**) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Toluol/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3bb** (140.0 mg, 60 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27–7.33 (m, 1 H), 7.14–7.26 (m, 3 H), 5.34 (s, 1 H), 4.00 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) ppm. ¹³C-

NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.0, 166.6, 136.0, 135.6, 129.8, 129.0, 128.3, 125.3, 93.9, 84.7, 59.4, 19.1, 14.3, 14.1 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 235.0 (M⁺, 55), 219.1 (44), 189.1 (100), 161.2 (25), 119.0 (48), 118.1 (29), 91.1 (23). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₁₄H₁₈O₃ [M]⁺: 234.1256. Gefunden: 234.1267. **CHN** Analyse berechnet für C₁₄H₁₈O₃: C: 71.8 %; H: 7.7 %. Gefunden: C: 71.6 %; H: 7.7 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3065, 2982, 1718, 1695, 1620, 1599, 1446, 1374, 1355, 1262, 1262, 1217, 1201, 1155, 1123, 1095, 1043, 1021, 896, 815, 761, 726 cm⁻¹.

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-(2-methylphenyl)-prop-2-ensäureallylester (4.4.2-3bc)

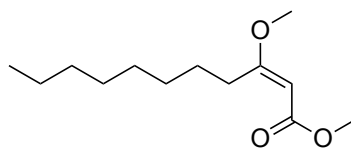


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aromatischen (*E*)- β -Alkoxyacrylaten wurde 2-Methylphenylacetylen (**4.4.2-1b**) (120 mg, 130 μ L, 1.00 mmol) mit Diallylcarbonat (**4.4.2-2c**) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Toluol/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3bc** (162 mg, 63 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20–7.24 (m, 1 H), 7.12–7.15 (m, 3 H), 5.88–5.98 (m, 1 H), 5.66–5.76 (m, 1 H), 5.30–5.35 (m, 2 H), 5.21–5.25 (m, 1 H), 5.04–5.11 (m, 2 H), 4.36–4.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.8, 165.9, 135.6, 135.4, 132.5, 131.7, 129.9, 129.1, 128.4, 125.3, 118.8, 117.6, 94.2, 69.8, 64.3, 19.1 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 120.0 (9), 119.0 (100), 91.0 (36), 65.0 (14). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₁₆H₁₈O₃ [M]⁺: 258.1256. Gefunden: 258.1267. **CHN** Analyse berechnet für C₁₆H₁₈O₃: C: 74.40 %; H: 7.02 %. Gefunden: C: 74.43 %; H: 7.02 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3080, 3023, 2923, 2872, 1720, 1695, 1619, 1599, 1380, 1260, 1155, 1119, 1090, 1029, 987, 925, 822, 767, 728 cm⁻¹.

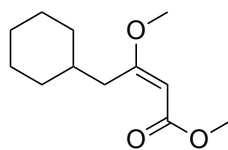
Synthese von (E)-3-methoxy-3-octanylprop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3oa)

[CAS: 1161948-21-5]



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aliphatischen (*E*)- β -Methoxyacrylaten wurde 1-Decin (**4.4.2-1o**) (146 mg, 190 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3oa** (128 mg, 56 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.98 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.53 (quin, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.26–1.33 (m, 2 H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 177.2, 168.0, 89.9, 55.3, 50.7, 32.0, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 27.5, 22.7, 14.1 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 197.0 (40), 142.9 (90), 129.8 (68), 111.0 (60), 101.0 (100), 87.0 (57), 72.0 (45). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [M-OMe] $^+$: 197.1542. Gefunden: 197.1547. **CHN** Analyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C: 68.38 %; H: 10.59 %. Gefunden: C: 68.63 %; H: 10.69 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2927, 2856, 1714, 1620, 1435, 1378, 1136, 1113, 1053, 930, 819 cm^{-1} .

Synthese von (E)-3-methoxy-3-cyclohexylmethylprop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3pa)

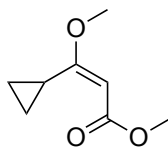
Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aliphatischen (*E*)- β -Methoxyacrylaten wurde 2-Propin-1-ylcyclohexan (**4.4.2-1p**) (126 mg, 149 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3pa** (127 mg, 60 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.02 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.65 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.63–1.69 (m, 6 H), 1.11–1.26 (m, 3 H), 0.95–1.03 (m, 2 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 176.0, 168.1, 90.8, 55.2, 50.7, 39.1, 36.6, 32.9, 26.3, 26.1 ppm. **MS**

(Ionenfalle, EI): m/z (%) = 131.0 (79), 129.8 (100), 89.0 (50), 87.0 (63), 72.0 (61), 55.0 (51), 40.0 (64). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_{11}H_{17}O_2$ $[M-OMe]^+$: 181.1229. Gefunden: 181.1234. **CHN** Analyse berechnet für $C_{12}H_{20}O_3$: C: 67.89 %; H: 9.50 %. Gefunden: C: 67.67 %; H: 9.51 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2923, 2851, 1713, 1618, 1435, 1376, 1288, 1249, 1191, 1172, 1140, 1120, 1052, 1012, 930, 894, 817, 747 cm^{-1} .

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-cyclopropylprop-2-ensäuremethylester (4.4.2-qa)

[CAS: 182617-98-7]

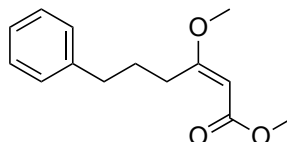


Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aliphatischen (*E*)- β -Methoxyacrylaten wurde Ethinylcyclopropan (**4.4.2-1q**) (68.1 mg, 87.3 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3qa** (90.0 mg, 58 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.06 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.16–3.22 (m, 1 H), 0.92–0.96 (m, 2 H), 0.77–0.82 (m, 2 H) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.6, 168.8, 89.7, 55.3, 50.7, 11.6, 7.19 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 127.9 (100%), 125.0 (15), 113.0 (39), 96.9 (20), 68.9 (13), 67.0 (16), 53.0 (12). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für $C_8H_{12}O_3$ $[M]^+$: 156.0786. Gefunden: 156.0780. **CHN** Analyse berechnet für $C_8H_{12}O_3$: C: 61.5 %; H: 7.7 %. Gefunden: C: 61.5 %; H: 7.6 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3097, 3014, 2950, 1706, 1602, 1435, 1405, 1282, 1235, 1189, 1145, 1104, 1044, 989, 915, 812, 768 cm^{-1} .

Synthese von (*E*)-3-methoxy-3-phenylpropylprop-2-ensäuremethylester (4.4.2-3ra)

[CAS: 1161948-18-0]



Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von aliphatischen (*E*)- β -Methoxyacrylaten wurde 4-Pentyl-1-ylbenzol (**4.4.2-1r**) (144 mg, 152 μ L, 1.00 mmol) umgesetzt und das

Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat Gradient) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.4.2-3ra** (112 mg, 48 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26–7.30 (m, 2 H), 7.18–7.22 (m, 3 H), 5.01 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.85–1.93 (m, 2 H) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 176.5, 168.0, 142.2, 128.4, 128.2, 125.7, 90.3, 55.4, 50.7, 36.6, 31.8, 29.2 ppm. **MS** (Ionenfalle, EI): m/z (%) = 129.8 (67), 111.0 (69), 104.0 (100), 101.1 (65), 99.0 (78), 97.9 (66), 91.1 (68). **HRMS-EI** (TOF) berechnet für C₁₄H₁₈O₃ [M-OMe]⁺: 203.1072. Gefunden: 203.1082. **CHN** Analyse berechnet für C₁₄H₁₈O₃: C: 71.77 %; H: 7.74 %. Gefunden: C: 71.77 %; H: 7.74 %. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3065, 3027, 2981, 2937, 2905, 1719, 1696, 1620, 1599, 1492, 1477, 1445, 1375, 1355, 1283, 1263, 1217, 1202, 1155, 1124, 1098, 1045, 1021, 1000, 981, 816, 763, 727 cm⁻¹.

7 Literaturverzeichnis

- [1] J. Kopfmüller, V. Brandl, J. Jörisen, M. Paetau, G. Banse, R. Coenen, A. Grundwald, *Nachhaltige Entwicklung Integrativ Betrachtet - Konstitutive Elemente, Regeln, Indikatoren*, **2001**.
- [2] Helge Majer, *Ulm. Initiat. Nachhalt. Wirtsch. EV* **2004**.
- [3] P. Carnau, *Nachhaltigkeitsethik: Normativer Gestaltungsansatz für eine global zukunftsfähige Entwicklung in Theorie und Praxis*, Rainer Hampp Verlag, **2011**.
- [4] Lexikon der Nachhaltigkeit, Internetquelle: https://www.nachhaltigkeit.info/artikel/definitionen_1382.htm, Abfragedatum: 29.04.2016.
- [5] United Nations Environment Programme, Internetquelle: <http://www.unep.org/Documents.multilingual/Default.asp?DocumentID=97&ArticleID=1503>, Abfragedatum: 04.05.2016.
- [6] Lexikon der Nachhaltigkeit, Internetquelle: https://www.nachhaltigkeit.info/artikel/uno_konferenz_stockholm_1972_688.htm, Abfragedatum: 04.05.2016.
- [7] Umweltbundesamt, Internetquelle: <http://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/chemikalien-management/nachhaltige-chemie>, Abfragedatum: 18.04.2016.
- [8] Verband der Chemischen Industrie, *Internetquelle*: <https://www.vci.de/nachhaltigkeit/responsible-care/rc-initiative/25-jahre-responsible-care-programm-in-der-deutschen-chemie-vci-zieht-bilanz.jsp>, Abfragedatum: 05.05.2016.
- [9] Verband der Chemischen Industrie - Chemiehoch3 Initiative, Internetquelle: <https://www.vci.de/vci/downloads-vci/publikation/leitlinien-nachhaltigkeit.pdf>, Abfragedatum: 18.04.2016.
- [10] Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Internetquelle: http://www.bmel.de/DE/Landwirtschaft/Nachhaltige-Landnutzung/Oekolandbau/oekolandbau_node.html, Abfragedatum: 05.05.2016.
- [11] Umweltbundesamt, Internetquelle: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/landforstwirtschaft/landwirtschaft/oekologischer-landbau>, Abfragedatum: 05.05.2016.
- [12] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, 30.
- [13] Paul T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.

- [14] P. T. Anastas, T. S. Williamson, *Am. Chem. Soc.* **1996**.
- [15] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [16] R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381–388.
- [17] A. D. Curzons, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer, *Green Chem.* **2001**, *3*, 1–6.
- [18] D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chem.* **2002**, *4*, 521–527.
- [19] M. Eissen, J. O. Metzger, *Chem. – Eur. J.* **2002**, *8*, 3580–3585.
- [20] RÖMPP, Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-11-00605>, Abfragedatum: 06.05.2016.
- [21] I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley, **2003**.
- [22] W. Ostwald *Über Katalyse.*, Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, *200*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig **1923**.
- [23] D. von Lothar, *Chem. Unserer Zeit* **1982**, *16*, 186–196.
- [24] B. Schreiner, *Chem. Unserer Zeit* **2008**, *42*, 378–392.
- [25] A. Philippaerts, P. A. Jacobs, B. F. Sels, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5328–5334.
- [26] R. Schlögl, in *Handb. Heterog. Catal.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**.
- [27] F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 92–103.
- [28] J. Weitkamp, L. Puppe, Eds., *Catalysis and Zeolites*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1999**.
- [29] F. Fischer, H. Tropsch, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1926**, *59*, 830–831.
- [30] C. E. Slyngstad, *Ind. Eng. Chem.* **1959**, *51*, 993–996.
- [31] L. L. Böhm, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5162–5183.
- [32] W. Keim, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12722–12726.
- [33] J. Heveling, *J. Chem. Educ.* **2012**, *89*, 1530–1536.
- [34] J. G. de Vries, S. D. Jackson, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2009–2009.
- [35] DECHEMA, Internetquelle: https://www.gdch.de/fileadmin/downloads/Netzwerk_und_Strukturen/Fachgruppen/Katalyse/Katalyse_Roadmap_2010_final_deutsch.pdf, Abfragedatum: 06.05.2016.
- [36] DECHEMA, Internetquelle: http://dechema.de/dechema_media/36_4284connecat_roadmapv2-p-2657-view_image-1-called_by-dechema-original_site-dechema_eV-original_page-124930.pdf, Abfragedatum: 06.05.2016.

- [37] M. Beller, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 789–796.
- [38] WirtschaftsWoche, Internetquelle: <http://green.wiwo.de/studie-fossile-energietraeger-reichen-noch-100-jahre/>, Abfragedatum: 06.05.2016.
- [39] H. Baumann, M. Bühler, H. Fochem, F. Hirsinger, H. Zobelein, J. Falbe, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 41–62.
- [40] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe, Internetquelle: <http://www.fnr.de/nachwachsende-rohstoffe/ueberblick/>, Abfragedatum: 21.04.2016.
- [41] Bayerisches Landesamt für Umwelt, Internetquelle: <http://www.lfu.bayern.de/natur/nawaro/index.htm>, Abfragedatum: 06.05.2016.
- [42] Verband der Chemischen Industrie, Internetquelle: <https://www.vci.de/vci/downloads-vci/top-thema/daten-fakten-rohstoffbasis-der-chemischen-industrie-de.pdf>, Abfragedatum: 22.04.2016.
- [43] U. Biermann, W. Friedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüschen, Klaas, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2206–2224.
- [44] U. Biermann, W. Friedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüschen, Klaas, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292–2310.
- [45] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe, Internetquelle: <https://mediathek.fnr.de/grafiken/daten-und-fakten/anbauflache-fur-nachwachsende-rohstoffe.html>, Abfragedatum: 06.05.2016.
- [46] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe, Internetquelle: <http://www.fnr.de/fnr-ueberuns/fnr/>, Abfragedatum: 08.05.2016.
- [47] Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Internetquelle: http://www.fnr.de/fileadmin/allgemein/pdf/broschueren/foerderprogramm_2015.pdf, Abfragedatum: 19.04.2016.
- [48] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe, Internetquelle: <http://veranstaltungen.fnr.de/fileadmin/allgemein/pdf/veranstaltungen/nachwuchsgruppen/holst.pdf>, Abfragedatum: 09.05.2016.
- [49] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe, Internetquelle: <http://www.fnr.de/projektfoerderung/>, Abfragedatum: 09.05.2016.
- [50] P. N. R. Vennestrøm, C. M. Osmundsen, C. H. Christensen, E. Taarning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10502–10509.
- [51] A. Corma, S. Iborra, A. Velyt, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411–2502.
- [52] Y. Román-Leshkov, C. J. Barrett, Z. Y. Liu, J. A. Dumesic, *Nature* **2007**, *447*, 982–985.

- [53] G. W. Huber, J. N. Chheda, C. J. Barrett, J. A. Dumesic, *Science* **2005**, *308*, 1446–1450.
- [54] M. Menner, K. Müller, C. Pickardt, P. Eisner, *Chem. Ing. Tech.* **2009**, *81*, 1743–1756.
- [55] D. J. Anneken, S. Both, R. Christoph, G. Fieg, U. Steinberner, A. Westfechtel, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
- [56] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe, Internetquelle: <http://fnr.de/marktanalyse/marktanalyse.pdf>, Abfragedatum: 09.05.2016.
- [57] United States Department of Agriculture, Internetquelle: <http://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/oilseeds.pdf>, Abfragedatum: 09.05.2016.
- [58] A. Behr, J. P. Gomes, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, *112*, 31–50.
- [59] Verband der Ölsaaten-verarbeitenden Industrie in Deutschland, Internetquelle: <http://www.ovid-verband.de/unsere-branche/daten-und-grafiken/>, Abfragedatum: 10.05.2016.
- [60] Verband der Ölsaaten-verarbeitenden Industrie in Deutschland, Internetquelle: http://www.ovid-verband.de/fileadmin/user_upload/ovid-verband.de/images/Diagramme_Oktober_2015/Pflanzenoele_Produktion_D_14.pdf, Abfragedatum: 10.05.2016.
- [61] Verband der Ölsaaten-verarbeitenden Industrie in Deutschland, Internetquelle: http://www.ovid-verband.de/fileadmin/user_upload/ovid-verband.de/images/Diagramme_Oktober_2015/Pflanzenoele_Verbrauch_weltweit_94-14.pdf, Abfragedatum: 10.05.2016.
- [62] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854–3871.
- [63] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3938–3956.
- [64] RÖMPP, Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-16-00128>, Abfragedatum: 10.05.2016.
- [65] RÖMPP, Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-15-00354>, Abfragedatum: 10.05.2016.
- [66] RÖMPP, Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-12-01236>, Abfragedatum: 10.05.2016.
- [67] N. A. Ruston, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1952**, *29*, 495–498.
- [68] Aleksandra Zielinska, Izabela Nowak, *CHEMIK* **2014**, *68*, 2, 103–110.
- [69] R. D. Aylesworth, R. G. Kadesch, B. R. Krabacher, N. O. V. Sonntag, *Esters of Structurally Stabilized Acids*, **1963**, US3074981 A.

- [70] A. Behr, A. Laufenberg, *Lipid Fett* **1991**, *93*, 20–24.
- [71] U. Biermann, J. O. Metzger, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 805–811.
- [72] Z. C. Zhang, M. Dery, S. Zhang, D. Steichen, *J. Surfactants Deterg.* **2004**, *7*, 211–215.
- [73] S. N. Sin, H. Chua, *Chemosphere* **2000**, *41*, 149–153.
- [74] K. D. Haase, G. Taylor, P. A. Smith, *SÖFW Seifen Öle Fette Wachse* **1988**, *114*, 231–233.
- [75] D. V. Kinsman, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1979**, *56*, 823A–827A.
- [76] W. B. Johnston, *High Molecular Weight Polyhydric Alcohol*, **1944**, US2347562 A.
- [77] M. De Groote, *Oxidized Dimer of 9,11-Linolo-Diricinolein and Method of Making Same*, **1945**, US2426489.
- [78] Y. Nakano, T. A. Foglia, H. Kohashi, T. Perlstein, S. Serota, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1985**, *62*, 888–891.
- [79] J. G. O. Metzger, U. Riedner, *Lipid Fett* **1989**, *91*, 18–23.
- [80] J. O. Metzger, U. Linker, *Lipid Fett* **1991**, *93*, 244–249.
- [81] J. O. Metzger, U. Linker, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 209–216.
- [82] M. Neuss, H. Eierdanz, *Process for the Production of Branched Fatty Acids and Esters Thereof*, **1994**, US5364949.
- [83] T. Tomifuji, H. Abe, Y. Matsumura, Y. Sakuma, *Process for the Preparation of Branched Chain Fatty Acids and Alkyl Esters Thereof*, **1997**, US5677473.
- [84] H. L. Ngo, A. Nuñez, W. Lin, T. A. Foglia, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2007**, *109*, 214–224.
- [85] U. Biermann, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3675–3677.
- [86] U. Biermann, J. O. Metzger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10319–10330.
- [87] RÖMPP, Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-05-01891>, Abfragedatum: 27.04.2016.
- [88] Eberhard Breitmaier, Günther Jung, *Organische Chemie*, Thieme, **2005**.
- [89] A. Williamson, *Philosophical Magazin* **1850**, *37*, 350–356.
- [90] W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3055–3057.
- [91] W. J. Baumann, H. K. Mangold, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 498–500.
- [92] D. Hoorne, D. Chasin, L. Rogiers, in *Pestic. Formul. Appl. Syst. Twelfth Vol.* (Eds.: B. Devisetty, D. Chasin, P. Berger), ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, **1993**, pp. 3–3–19.
- [93] D. H. Hutson, *Metabolic Pathways of Agrochemicals: Herbicides and Plant Growth Regulators*, Royal Society Of Chemistry, **1998**.

- [94] M. Rieger, L. D. Rhein, *Surfactants in Cosmetics, Second Edition*, CRC Press, **1997**.
- [95] G. O. Reznik, P. Vishwanath, M. A. Pynn, J. M. Sitnik, J. J. Todd, J. Wu, Y. Jiang, B. G. Keenan, A. B. Castle, R. F. Haskell, et al., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *86*, 1387–1397.
- [96] B. Fabry, *Chem. Unserer Zeit* **1991**, *25*, 214–222.
- [97] Schöller, Conrad, Wittwer, Max, *Assistants for the Textile and Related Industries*, **1934**, US1970578A.
- [98] J. Texter, *Reactions And Synthesis In Surfactant Systems*, CRC Press, **2001**.
- [99] M. Verzele, M. Acke, M. Anteunis, *J. Chem. Soc. Resumed* **1963**, 5598–5600.
- [100] M. J. Verhoef, E. J. Creighton, J. A. Peters, *Chem. Commun.* **1997**, 1989–1990.
- [101] L. Gooßen, C. Linder, *Synlett* **2006**, *2006*, 3489–3491.
- [102] N. Komatsu, J. Ishida, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7219–7222.
- [103] V. Bethmont, C. Montassier, P. Marecot, *J. Mol. Catal. Chem.* **2000**, *152*, 133–140.
- [104] K. Iwanami, H. Seo, Y. Tobita, T. Oriyama, *Synthesis* **2005**, *2005*, 183–186.
- [105] Cosmetic Ingredient Review, *Internetquelle: <http://www.cir-safety.org/sites/default/files/ethylh122011finalx.pdf>*, Abfragedatum: 28.04.2016. **2011**.
- [106] H. C. Go, A. L. Branen, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1975**, *52*, 427–429.
- [107] Y. Gu, A. Azzouzi, Y. Pouilloux, F. Jérôme, J. Barrault, *Green Chem.* **2008**, *10*, 164–167.
- [108] P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 719–722.
- [109] M. Sutter, E. D. Silva, N. Duguet, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8609–8651.
- [110] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
- [111] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471–479.
- [112] E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.
- [113] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.
- [114] Statista, *Internetquelle: <http://www.statista.com/statistics/272181/world-pharmaceutical-sales-by-region/>*, Abfragedatum: 12.05.2016.
- [115] Drugs.com, *Internetquelle: <http://www.drugs.com/stats/top100/sales>*, Abfragedatum: 12.05.2016.
- [116] Psychiatrie to go, *Internetquelle: <https://psychiatrietogo.de/2013/06/08/abilify-3/>*, Abfragedatum: 12.05.2016.
- [117] PatientenInfoService, *Internetquelle: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-154>*

liste/j/januvia-100-mg-filmtabletten/, Abfragedatum: 12.05.2016.

- [118] M. B. Polk, S. Kumar, *J. Elastomers Plast.* **1998**, *30*, 45–54.
- [119] D. 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, et al., *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- [120] B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761–2770.
- [121] J. A. Mitchell, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1879–1883.
- [122] L. Gooßen, D. Ohlmann, P. Lange, *Synthesis* **2009**, *2009*, 160–164.
- [123] C. L. Allen, A. R. Chhatwal, J. M. J. Williams, *Chem Commun* **2012**, *48*, 666–668.
- [124] P. Nelson, A. Pelter, *J. Chem. Soc. Resumed* **1965**, 5142.
- [125] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
- [126] F. Tinnis, H. Lundberg, H. Adolfsson, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2531–2536.
- [127] C. L. Allen, A. R. Chhatwal, J. M. J. Williams, *Chem Commun* **2012**, *48*, 666–668.
- [128] T. Mohy El Dine, W. Erb, Y. Berhault, J. Rouden, J. Blanchet, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532–4544.
- [129] H. Lundberg, H. Adolfsson, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3271–3277.
- [130] J. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3440–3441.
- [131] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205.
- [132] I. Kerekes, M. Nojima, G. A. Olah, *Synthesis* **1973**, *1973*, 487–488.
- [133] L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401–5402.
- [134] L. A. Carpino, M. Beyermann, H. Wenschuh, M. Bienert, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268–274.
- [135] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054.
- [136] G. B. Villeneuve, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6489–6492.
- [137] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
- [138] G. Windridge, E. C. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6318–6319.
- [139] M. Mikozlajczyk, P. Kiezlasiński, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233–284.
- [140] L. A. Carpino, A. El-Faham, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6813–6830.
- [141] L. Kisfaludy, I. Schön, T. Szirtes, O. Nyéki, M. Löw, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1785–1786.
- [142] L. Kisfaludy, I. Schön, *Synthesis* **1983**, *1983*, 325–327.
- [143] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.
- [144] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208.

- [145] R. Seyer, A. Aumelas, A. Caraty, P. Rivaille, B. Castro, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 465–472.
- [146] P. Dawson, T. Muir, I. Clark-Lewis, S. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776–779.
- [147] J. W. Bode, R. M. Fox, K. D. Baucom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248–1252.
- [148] Y. Zhang, C. Xu, H. Y. Lam, C. L. Lee, X. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 6657–6662.
- [149] B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939–1941.
- [150] H. Noda, G. Erős, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5611–5614.
- [151] M. Fouché, F. Masse, H.-J. Roth, *Org. Lett.* **2015**, 151001164047006.
- [152] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7544–7546.
- [153] L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3775–3778.
- [154] T. Mitsudo, T. Suzuki, S.-W. Zhang, D. Imai, K. Fujita, T. Manabe, M. Shiotsuki, Y. Watanabe, K. Wada, T. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1839–1850.
- [155] Y. Ura, H. Tsujita, K. Wada, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6623–6628.
- [156] M. Harmata, P. A. Wender, *Silver in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, **2010**.
- [157] H. L. Wunderly, F. J. Sowa, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1007–1009.
- [158] W. M. Potts, L. L. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 663–664.
- [159] V. N. IPATIEFF, H. PINES, L. SCHMERLING, *J. Org. Chem.* **1940**, *05*, 253–263.
- [160] A. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 320–323.
- [161] S. A. Bonderoff, F. G. West, M. Tremblay, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4600–4603.
- [162] A. Behr, A. Laufenberg, *Fat Sci Technol* **1991**, *93*, 20–24.
- [163] N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920–5922.
- [164] S. Das, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10742–10744.
- [165] U. Biermann, J. O. Metzger, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 644–649.
- [166] Y. Li, C. Topf, X. Cui, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5285–5289.
- [167] Y. Li, C. Topf, X. Cui, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5196–5200.
- [168] Y. Tamaru, Y. Yamada, Z. Yoshida, *Synthesis* **1983**, *1983*, 474–476.
- [169] A. Tillack, I. Rudloff, *Eur. J. Org. ...* **2001**.
- [170] W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064–13065.
- [171] K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 6302–6315.
- [172] S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995.
- [173] H. Miyamura, H. Min, J.-F. Soulé, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 156

7564–7567.

- [174] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790–792.
- [175] N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 73–75.
- [176] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
- [177] C. Chen, S. H. Hong, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 20–26.
- [178] B. Kang, Z. Fu, S. H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11704–11707.
- [179] L. Zhang, W. Wang, A. Wang, Y. Cui, X. Yang, Y. Huang, X. Liu, W. Liu, J.-Y. Son, H. Oji, et al., *Green Chem.* **2013**, *15*, 2680.
- [180] F. Li, J. Ma, L. Lu, X. Bao, W. Tang, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1953–1960.
- [181] A. G. van Veen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1939**, *58*, 521–527.
- [182] A. Zografos, D. Georgiadis, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3157–3188.
- [183] C. Li, M. V. Nitka, J. B. Gloer, J. Campbell, C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1302–1306.
- [184] N. G. Clemons, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 585–588.
- [185] K. Umezawa, M. Tachibana, C. Matsui, Y. Takeuchi, E. Suzuki, *HETEROCYCLES* **2008**, *76*, 1561.
- [186] K. Kobayashi, T. Ui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 774a–774a.
- [187] M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams, M. I. Toekes, G. E. Cronheim, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 95–103.
- [188] K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1996**, *49*, 71–75.
- [189] H. Achenbach, G. Wittmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3259–3262.
- [190] T. Hashimoto, M. Suganuma, H. Fujiki, M. Yamada, T. Kohno, X. Asakawa, *Phytomedicine* **2003**, *10*, 309–317.
- [191] Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou, S. Yamanaka, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11399–11404.
- [192] F. Sasse, B. Böhlendorf, M. Herrmann, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Hermann, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1999**, *52*, 721–729.
- [193] K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach, W. Trowitzsch, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1980**, *33*, 1474–1479.
- [194] T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich, G. Schramm, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1977**, *30*, 806–810.
- [195] G. Schramm, W. Steglich, T. Anke, F. Oberwinkler, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2779–2784.

- [196] T. Anke, H. Besl, U. Mocek, W. Steglich, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1983**, *36*, 661–666.
- [197] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438.
- [198] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1328–1349.
- [199] RÖMPP, *Internetquelle: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-06-02102>*,
Abfragedatum: 20.05.2016. **2005**.
- [200] M. Bassetti, B. Floris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 227–233.
- [201] A. G. Davies, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. C Org.* **1968**, 1479–1483.
- [202] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478.
- [203] B. Alcaide, G. Dominguez, J. Rodriguez-Lopez, M. A. Sierra, *Organometallics* **1992**,
11, 1979–1981.
- [204] B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Domínguez, M. A. Sierra, *Organometallics* **1996**, *15*,
4612–4617.
- [205] R. Chaudhuri, U. Kazmaier, *Synlett* **2014**, *25*, 693–695.
- [206] K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi, H. Akita, *Angew. Chem.* **2009**, *121*,
3376–3378.
- [207] K. Kato, S. Motodate, T. Mochida, T. Kobayashi, H. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2009, *48*, 3326–3328.
- [208] S. Motodate, T. Kobayashi, M. Fujii, T. Mochida, T. Kusakabe, S. Katoh, H. Akita, K.
Kato, *Chem. – Asian J.* **2010**, *5*, 2221–2230.
- [209] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon
Press, Oxford, **1996**.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Benjamin Erb

Nationalität: deutsch

Universitäts- und Schullaufbahn

Seit 02/2013 Promotion an der TU Kaiserslautern, Fachbereich Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas J. Goößen

10/2007 bis 09/2012 Studium der Chemie an der Technischen Universität Kaiserslautern, Schwerpunkt Organische Chemie, Abschluss Diplom

03/2007 Abitur am Geschwister-Scholl-Gymnasium Daun

Berufserfahrungen

02/2013 bis 07/2016 Wissenschaftlicher Mitarbeiter (TU Kaiserslautern) im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Goößen

11/2012 bis 01/2013 Industriepraktikum bei BASF SE in Ludwigshafen am Rhein

Praktikum in der Pflanzenschutzforschung, Synthese von Fungiziden

Grundwehrdienst

04/2007 bis 12/2007 Grundwehrdienst,

3-monatige Grundausbildung im
Luftwaffenausbildungsregiment Germersheim, anschließend
Stabsdienst Technische Gruppe Jagdbombergeschwader 33
Cochem