

**Studien zur Synthese von Duftstoffmolekülen unter Durchfluss-
und *batch*-Bedingungen und
chemische Funktionalisierung von Titanoberflächen**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation
von
Alexandra Seemann, M. Sc.

2021

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning
Korreferent: Prof. Dr. Holger Butenschön
Tag der Promotion: 30.03.2021

Zusammenfassung

Studien zur Synthese von Duftstoffmolekülen unter Durchfluss- und *batch*-Bedingungen und chemische Funktionalisierung von Titanoberflächen

Schlagwörter: Durchflusschemie, induktive Erwärmung, zyklische Triperoxide, Makrozyklen, Duftstoffmoleküle, STORY-Prozess, Titanimplantate, RGD, Variation der *Spacer*-Länge, Integrin-abhängige Zelladhäsion

Der erste Teil der Arbeit behandelt die Synthese von Duftstoffmolekülen unter Durchflussbedingungen. Makrozyklische Verbindungen zählen auch heute noch zu einer der wichtigsten Klassen der Moschusduftstoffe in der Parfümindustrie. Basierend auf dem STORY-Prozess wurde in der vorliegenden Arbeit ein Durchflusssystem zur eleganten Synthese von Moschusduftstoffen entwickelt. Bei den Duftstoffmolekülen handelt es sich um makrozyklische Verbindungen, welche über die Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid erhalten werden. Das entwickelte System ermöglicht die gefahrlose Handhabung der Triperoxide, da diese während des Prozesses nicht isoliert werden müssen, sondern direkt unter Verwendung induktiver Wärme in die gewünschten Makrozyklen umgesetzt werden. Des Weiteren konnte das entwickelte Durchflusssystem erfolgreich auf die Pyrolyse weiterer Triperoxid-Derivate angewandt werden, sodass unterschiedlich große Makrozyklen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern hergestellt werden konnten. Die hergestellten Makrozyklen wurden mittels präparativer Gaschromatografie erfolgreich isoliert.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Titankörper als Modell für dentale Implantate mit einem bioaktiven zyklischen RGD-Peptid modifiziert. Die Funktionalisierung sollte zu einer Verbesserung der Biokompatibilität der Oberfläche führen. Dafür wurden die Metalloberflächen in mehreren Schritten über Peptidkupplungen und eine metallfreie „Click“-Reaktion modifiziert. Durch den Einsatz unterschiedlich langer *Spacer*-Elemente sollte der optimale Abstand des bioaktiven Moleküls zur Implantatoberfläche für eine Integrin-abhängige Zelladhäsion ermittelt werden. Die erfolgreiche chemische Modifizierung der Titankörper wurde über XPS-Messungen bestätigt. Die biologischen Untersuchungen der unterschiedlichen Titankörper zeigten den positiven Effekt der Funktionalisierung auf die Zellviabilität und die osteogene Differenzierung.

Abstract

Studies towards the synthesis of fragrance molecules under flow- and batch-conditions and chemical functionalization of titanium surfaces

Key words: flow chemistry, inductive heating, cyclic triperoxides, macrocycles, fragrance molecules, Story-process, titanium implants, RGD, variation of spacer length, integrin-mediated cell adhesion

The first part of this work deals with the synthesis of fragrance molecules under flow conditions. Macrocyclic compounds still belong to the most important classes for musk compounds in fragrance industry. Based on the Story-process, a flow system was developed in the presented work, which allows an easy and elegant synthesis of musk compounds. The synthesised fragrance molecules are macrocyclic compounds which can be obtained by the pyrolysis of cyclohexanone triperoxide. The developed flow system enables a safe handling of triperoxides since the triperoxides are not isolated in this process but directly heated using inductive heating in a two-step process. The developed flow system was successfully employed in the pyrolysis of other triperoxide derivatives. As a result, a scope of macrocyclic compounds with different ring sizes and substitutions patterns could be synthesised and isolated via preparative gas chromatography.

In the second part of this work, titanium plates were used as a model system for dental implants and were modified with the bioactive cyclic RGD-peptide. The functionalisation of titanium plates should create a biocompatible surface. Therefore, the metal surface was modified using peptide couplings and a metal-free click reaction. Different length spacer molecules were applied to find the optimal distance between the bioactive molecule and the dental surface for an integrin-mediated cell adhesion. The surface modifications were confirmed by XPS measurements. Biological studies performed on the different modified titanium plates showed the positive effect of the functionalisation on cell viability and osteogenic differentiation.

Abkürzungsverzeichnis

AcOH	Essigsäure
AG	Aktiengesellschaft
ALP	Alkalische Phosphatase
APTES	3-Aminopropyltriethoxysilan
Äqu.	Äquivalente
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bpr	<i>back pressure regulator</i>
bzw.	beziehungsweise
CHX	Cyclohexanon
CPX	Cyclopentanon
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
d	Tag(e)
dest.	destilliert
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DPO	Diperoxid
DSC	Differentialthermoanalysen
EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
EPR	Elektronenspinresonanz
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EZM	extrazelluläre Matrix
FKS	fetales Kälberserum
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatografie
ges.	gesättigt
GLC	Gas-Flüssigkeits-Chromatografie
hFOB	humane fetale Osteoblasten
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMDSO	Hexamethyldisiloxan

HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IH-HF	<i>inductive heating – high frequency</i>
IS	interner Standard
k. A.	keine Angabe
LM	Lösungsmittel
Me	Methyl
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Petrolether
PEEK	Polyetheretherketon
PEG	Polyethylenglykol
pGC	präparative Gaschromatografie
PMMA	Polymethylmethacrylat
PP	Polypropylen
PTFE	Polytetrafluorethylen
quant.	quantitativ
®	registrierte Warenmarke
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RGD	Arginin-Glycin-Asparaginsäure
RT	Raumtemperatur
Runx2	<i>runt related transcription factor 2</i>
SAM	<i>self-assembled monolayers</i>
ss 316	<i>stainless steel 316</i>
TCPS	<i>tissue culture polystyrene</i>
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TG-DTA	Thermogravimetrie-Differenzthermoanalyse
THF	Tetrahydrofuran
TMSI	Trimethylsilyliodid
TPO	Triperoxid

UV Ultraviolett
XPS *x-ray photoelectron spectroscopy*

Vorbemerkungen

Die gezeigten Strukturen in den folgenden Kapiteln wurden nicht nach der IUPAC-Nomenklatur benannt. Die Nummerierung der Atome in Kapitel 4 wurde willkürlich festgelegt.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Vorbemerkungen	VI
1. Studien zur Synthese von Duftstoffmolekülen unter Durchfluss- und <i>batch</i> -Bedingungen..	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Ziel der Arbeit	25
1.3 Darstellungslegende für die Durchflusschemie.....	27
1.4 Diskussion und Ergebnisse.....	28
1.5 Zusammenfassung und Ausblick	120
2. Chemische Funktionalisierung von Titanoberflächen.....	123
2.1 Einleitung	123
2.2 Ziel der Arbeit	127
2.3 Diskussion und Ergebnisse.....	128
2.4 Zusammenfassung und Ausblick	154
3. Allgemeine Hinweise	156
4. Experimentelle Daten.....	162
4.1 Experimentelle Daten der Triperoxide	162
4.2 Experimentelle Daten der Startmaterialien zur Synthese der Triperoxide.....	172
4.3 Experimentelle Daten der Pyrolyseprodukte.....	175
4.4 Experimentelle Daten der Titanproben	186
5. Anhang	190
Danksagung	240
Lebenslauf	242
Publikationen.....	243

1. Studien zur Synthese von Duftstoffmolekülen unter Durchfluss- und *batch*-Bedingungen

1.1 Einleitung

Im Folgenden werden zunächst die Vorteile der kontinuierlichen Durchflusschemie erläutert und es wird auf unterschiedliche Heizmethoden eingegangen, im Besonderen auf die induktive Erwärmung. Außerdem befasst sich die Einleitung mit dem Duftstoff Moschus und der STORY-Reaktion, welche eine Möglichkeit zur Synthese von Moschusduftstoffen darstellt.

1.1.1 Kontinuierliche Durchflusschemie

Kontinuierliche Prozesse mit Durchflussreaktoren sind heute in der Pharma- und Feinchemikalienindustrie aber auch in akademischen Forschungslaboratorien nicht mehr wegzudenken.¹ Unter kontinuierlicher Durchflusschemie wird die Durchführung einer Reaktion bei kontinuierlichen Bedingungen unter Verwendung von Meso- bzw. Mikroreaktoren verstanden. Die verwendeten Reaktoren zeichnen sich durch definierte Kanäle mit Innendurchmessern im Bereich von 0.1–1.0 mm und Volumina zwischen wenigen μL bis einigen mL aus, wobei je nach Dimension zwischen Mikro- und Mesoreaktoren unterschieden wird.² Im Gegensatz zu Reaktionen unter *batch*-Bedingungen ermöglichen die charakteristischen Eigenschaften der Durchflussreaktoren, Reaktionen unter streng kontrollierten Bedingungen durchzuführen. Denn anders als bei der Durchführung von Reaktionen unter *batch*-Bedingungen liegt bei der Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen eine Trennung zwischen den Startmaterialien, der Reaktion und den Produkten vor. In diesem Zusammenhang ist die Definition der Stöchiometrie und der Verweilzeit von Bedeutung. Die Stöchiometrie der Reaktionspartner wird von der Konzentration der Ausgangsmaterialien und dem Verhältnis der Flussraten der unterschiedlichen Startmaterialien bestimmt. Die Verweilzeit τ ist der Quotient aus Reaktorvolumen V_R und der Gesamtflussrate \dot{v}_{ges} im Durchflusssystem:³

$$\tau = V_R / \dot{v}_{\text{ges}}$$

Die Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen hängt im Wesentlichen vom Reaktordesign ab, da dieses einen Einfluss auf die Fluidynamik und den Wärme- und

¹ S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449–3464.

² K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446.

³ J. Yoshida, *Basics of Flow Microreactor Synthesis*, Springer Japan, Tokyo, **2015**.

Massentransfer der Ströme der Chemikalien ausübt. Häufig werden röhrenförmige Geometrien als Durchflussreaktoren eingesetzt, die eine hohe radiale Vermischung, auch von unmischbaren Phasen, ermöglichen und die Rückvermischung unterdrücken. Ein weiterer wichtiger Vorteil der Durchflussschemie ist die präzise Kontrolle der Verweilzeit und der lokalen Stöchiometrie der eingesetzten Chemikalien. Durchflussreaktoren erlauben zudem einen schnellen Stoff- und Wärmetransport aufgrund des hohen Oberflächen-Volumen-Verhältnisses, womit Probleme wie unkontrollierbare Temperaturanstiege und die Bildung von *hot spots* und *runaway*-Reaktionen vermieden werden können.⁴

Außerdem bietet die kontinuierliche Durchflussschemie die einfache Möglichkeit zur Skalierung einer Reaktion durch das Parallelschalten mehrerer Reaktoren mit den gleichen Geometrien. Ein weiterer Vorteil ist die Eröffnung neuer Reaktionswege, die unter *batch*-Bedingungen nicht realisierbar sind. Dabei handelt es sich um Reaktionen, die beispielsweise toxische oder explosive Intermediate bilden und daher aus Sicherheitsgründen nicht unter *batch*-Bedingungen durchgeführt werden sollten. Im Durchflussreaktor können diese Intermediate bedenkenlos zu den ungefährlicheren Produkten umgesetzt werden, da durch die geringen Mengen an reaktiven Spezies zu einem gewissen Zeitpunkt im Reaktor ein deutlich vermindertes Sicherheitsrisiko besteht. Außerdem erlaubt die Verwendung von druckstabilen Reaktoren ein sicheres Arbeiten unter extremen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, hoher Druck).

Durch die Installation einer *inline*-Überwachung kann ein verbesserter Schutz bei der Verwendung von toxischen oder auch explosiven Verbindungen erzielt werden. Hierfür lassen sich viele Technologien (z. B. *inline*-IR oder induktives Heizen) und eine Automatisierung im Bereich der Durchflussschemie leicht miteinander kombinieren, sodass eine Überwachung als auch Kontrolle der Reaktionsparameter wie Temperatur und Druck erfolgt. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Vorteile der Durchflussschemie sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

⁴ J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4583–4592.

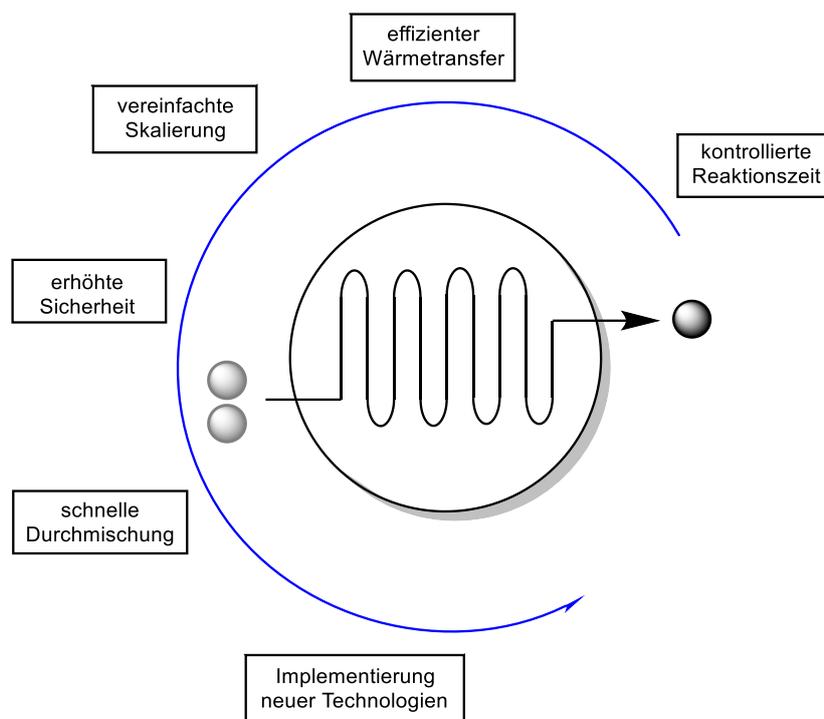


Abbildung 1: Vorteile der kontinuierlichen Durchflussschemie.

1.1.2 Heizmethoden

Typische Heiztechniken, die in Laboratorien zur Anwendung kommen, sind elektrische Widerstandsheizungen, Mikrowellenstrahlung und konvektives Heizen mittels eines Öl- oder Wasserbads.⁵ Bei den konventionellen Heizmethoden, wie elektrischer Widerstandsheizung oder Erwärmung im Ölbad, entsteht ein Temperaturgradient im Reaktionsmedium. Der Temperaturgradient ist abhängig von der Wärmeleitfähigkeit des verwendeten Materials als auch von dessen Innendurchmesser und der Wandstärke. Dies führt zu nicht optimalen Reaktionsbedingungen und kann gegebenenfalls Nebenreaktionen begünstigen.

Beim Einsatz von Mikrowellenstrahlung entsteht die Wärme direkt im Reaktionsmedium, da die Strahlung vom Lösungsmittel bzw. dem gelösten Stoff absorbiert wird und in Schwingungsenergie der Moleküle umgewandelt wird. Hierfür ist jedoch ein geeignetes Lösungsmittel bzw. Startmaterial notwendig, da die Menge der absorbierten Mikrowellenstrahlung abhängig vom Dipolmoment der Reaktionsmedien ist. Es eignen sich daher vor allem polare Lösungsmittel für die Mikrowellentechnik oder es werden Additive eingesetzt wie beispielsweise Siliciumcarbid. Nachteilig ist, dass die in der Mikrowellentechnik benötigten strahlungsdurchlässigen Materialien wie Borosilikat- oder Quarzglas nur bis zu einem bestimmten Druck eingesetzt werden können. Das führt dazu, dass bestimmte Sicherheits-

⁵ U. Kunz, T. Turek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, 70.

vorkehrungen getroffen werden müssen, um zum einen Mikrowellenstrahlung abzuschirmen und zum anderen drucklabile Reaktionsgefäße verwenden zu können.

1.1.3 Induktive Erwärmung

Eine bisher selten eingesetzte Heiztechnik in der organischen Synthese ist die induktive Erwärmung. Arbeiten im Arbeitskreis KIRSCHNING konnten aber bereits erfolgreich die Bedeutung der Technologie für die Durchflusschemie zeigen.⁶ Die Grundlage der induktiven Erwärmung bilden wechselnde elektromagnetische Felder. Hierfür werden magnetische bzw. leitende Materialien benötigt, die als Reaktormaterial oder als Heizmaterial in dem jeweiligen Reaktor eingesetzt werden. Die Erwärmung des Materials erfolgt dabei durch Anschalten eines Magnetfelds kontaktfrei. Dabei können hohe Temperaturen in kürzester Zeit erreicht werden. Induktive Erwärmung bietet einen hohen Wirkungsgrad im Vergleich zu den konventionellen Heizmethoden, da es zu keinem Wärmeverlust durch Konvektion oder Wärmestrahlung kommt. Daher wird induktive Erwärmung vor allem in der Durchflusschemie und bei der industriellen Metallverarbeitung bei Arbeiten wie Schweißen und Löten eingesetzt.⁷ Zudem wird die induktive Erwärmung auch im Bereich der Krebstherapie zur Hyperthermie eingesetzt.⁸

Zum Einsatz dieser Heizmethode wird ein Wechselstromgenerator mit einem Schwingkreis, der aus einem Kondensator und einer Kupferspule besteht, benötigt. Die Kupferspule wirkt als Elektromagnet und generiert das um einen Nullpunkt oszillierende Magnetfeld H , welches von dem in das Magnetfeld eingebrachten Material beeinflusst wird. Die erzeugte Wärme durch Induktion ist abhängig von der Permeabilität des eingebrachten Materials. Die Permeabilitätszahl μ_r ist charakteristisch für das jeweilige Material. Bei einer Permeabilitätszahl μ_r kleiner 1 handelt es sich um diamagnetische Materialien wie beispielsweise Kupfer, Silber und Gold. Diese haben die Eigenschaft, die magnetische Feldstärke abzuschwächen. Paramagnetische Stoffe wie Aluminium, Platin und Sauerstoff weisen eine Permeabilitätszahl μ_r größer 1 auf und sind nur magnetisch in Anwesenheit eines Magnets. Ist die Permeabilitätszahl μ_r wesentlich größer als 1, wird von ferromagnetischen Materialien, wie beispielsweise Eisen, Kobalt und Nickel, gesprochen.⁹ Ferromagnetische Stoffe verstärken die magnetische Feldstärke und

⁶ J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9813–9817; S. Ceylan, C. Friese, C. Lammel, K. Mazac, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8950–8953; J. Wegner, S. Ceylan, C. Friese, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *23*, 4372–4375.

⁷ L. I. Faerman, V. I. Luzgin, A. Y. Petrov, S. A. Rachkov, *Metallurgist* **1997**, *41*, 191–193.

⁸ A. Jordan, P. Wust, H. Föhling, W. John, A. Hinz, R. Felix, *Int. J. Hyperthermia* **1993**, *9*, 51–68.

⁹ J. Rybach, *Physik für Bachelors*, Carl Hanser Fachbuchverlag, München, **2013**.

weisen außerdem nach Abschalten des äußeren Magnetfelds eine Restmagnetisierung (Remanenz) auf.

Die induktive Erwärmung basiert auf der Bildung von Wirbelströmen. Bei Wirbelströmen handelt es sich um Stromfelder, die in geschlossenen Bahnen verlaufen. Diese entstehen, wenn sich ein Leiter in einem elektromagnetischen Feld befindet und ein elektrischer Strom in dem Material induziert wird. Es handelt sich hierbei um eine Widerstandserwärmung, da die entstehende Wärmemenge abhängig ist vom Widerstand des Materials bei einer gleichbleibenden Magnetfeldstärke. So lässt sich Eisen oder Stahl aufgrund des relativ hohen elektrischen Widerstands leicht erwärmen. Bei Kupfer wird aufgrund des geringeren elektrischen Widerstands eine höhere Leistung benötigt. Durch das eingesetzte Material wird ein Magnetfeld erzeugt, welches dem ursprünglichen Magnetfeld entgegengesetzt ist (LENZsche Regel). Die entgegengesetzten Magnetfelder führen zu einer Schwächung des Magnetfelds im Material, wodurch die Erwärmung vor allem im äußeren Bereich des Materials stattfindet (*Skin*-Effekt). Die Eindringtiefe (*Skin*-Tiefe), welche von dem Material, der Temperatur und der Frequenz abhängig ist, gibt die Strecke an, in der etwa $\frac{2}{3}$ der Energie absorbiert wird. Allgemein weist eine hochfrequente Induktionserwärmung eine geringere *Skin*-Tiefe auf und ist daher bei kleineren Werkstoffen effizienter.

Bei ferromagnetischen Materialien kommt ein weiterer Effekt hinzu. Hier findet nämlich zusätzlich eine Erwärmung durch Hysterese statt. Bei ferromagnetischen Materialien befinden sich die magnetischen Momente in zufälliger Anordnung in Domänen, die auch als WEISS-Bezirke bezeichnet werden. Wird nun ein externes Magnetfeld angelegt, kommt es zur Ausrichtung der magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken in Richtung des äußeren Magnetfelds und somit zu einer Magnetisierung des Materials. Sind alle magnetischen Momente entlang der Feldlinie ausgerichtet, ist die Sättigung der Magnetisierung erreicht. Das passiert bei einer ausreichend hohen Magnetfeldstärke (Punkt I). Der Kurvenverlauf, der dabei entsteht und in Abbildung 2 gezeigt ist, wird auch als Neukurve bezeichnet. Bei Abschaltung des Magnetfelds ($H = 0$), kommt es nicht zum Abfall der Magnetisierung entlang der Neukurve, da eine sogenannte Remanenz (Restmagnetisierung) des Materials bleibt (Punkt II). Um diese Restmagnetisierung zu entfernen, wird eine Koerzitivfeldstärke benötigt (Punkt III). Wird die Ausrichtung der Magnetfeldstärke umgekehrt, kommt es zu einer erneuten Sättigung (Punkt IV) und anschließend über eine weitere Remanenz (Punkt V) zur Ausbildung einer Hysterese-

schleife. Die ständige Neuausrichtung der magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken führen zu Reibungen zwischen den magnetischen Momenten und damit zur Wärmeabgabe.¹⁰

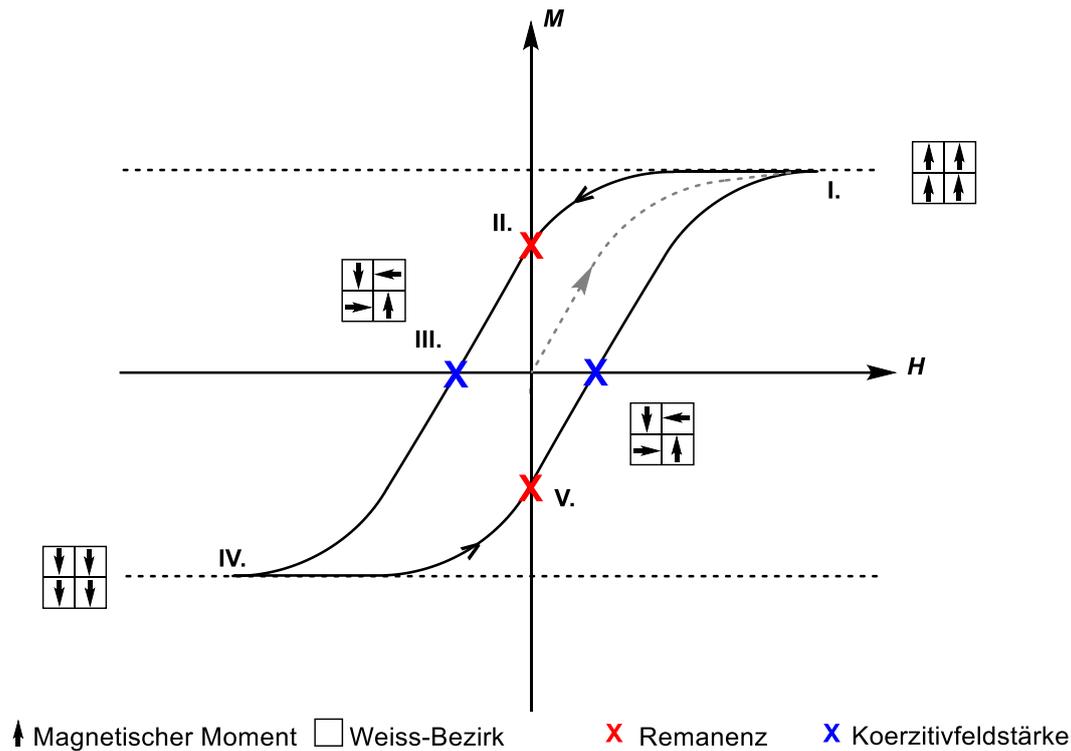


Abbildung 2: Hysteresekurve eines ferromagnetischen Materials.

Die Hysteresekurve ist charakteristisch für das ferromagnetische Material. Die Fläche, die die Hysteresekurve einschließt, steht in Abhängigkeit zur notwendigen Energie, die aufgebracht werden muss, um die Ausrichtung der magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken zu verändern. Hartmagnete weisen hohe Werte für die Koerzitivfeldstärke und die Remanenz auf und erwärmen sich daher stärker als Weichmagnete, die eine schmale Hysteresekurve besitzen. Hartmagnete, wie Alnico (Fe-Co-Ni-Al), zeichnet daher ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Demagnetisierung aus, während Weichmagnete, wie Eisen-Silicium (3% Si-Fe), leicht ummagnetisiert werden können.¹¹

Die Erwärmung, die durch die Hysterese erzeugt werden kann, wird durch die CURIE-Temperatur limitiert. Die CURIE-Temperatur ist eine stoffspezifische Kenngröße. Beim Erreichen der CURIE-Temperatur, verliert das ferromagnetische Material seine Eigenschaften. Die magnetische Permeabilität μ_r des Materials bei dieser Temperatur entspricht 1.

¹⁰ A. F. Fercher, *Medizinische Physik*, Springer, Wien, 1992.

¹¹ P. Wellmann, *Materialien der Elektronik und Energietechnik*, Springer Vieweg, Wiesbaden, 2017.

1.1.4 Moschus

Duftstoffmoleküle sind organische Verbindungen mit einem charakteristischen und meist angenehmen Duft. Die meisten natürlichen Duftstoffe stammen aus Pflanzen, lediglich wenige sind tierischen Ursprungs. Zu den bekanntesten Düften tierischen Ursprungs zählen Zibet (Zibetkatze), Ambra (Pottwal) und Moschus (Moschushirsch).¹²

Moschus hat einen besonderen Stellenwert unter den Duftstoffen. Nicht nur seine tierische Herkunft, sondern auch der facettenreiche Duft macht Moschus zu einem der wichtigsten Duftstoffe der Welt. Moschus wird häufig aufgrund seines warmen, animalischen Dufts als Basisnote in Parfümen eingesetzt. Der Duft ist außerdem sehr beliebt aufgrund seiner Eigenschaft als Fixateur, wodurch die anderen Bestandteile des Parfüms weniger schnell evaporieren und der Duft somit länger erhalten bleibt.

Die Gewinnung des natürlichen Moschusdufts erfolgt über die Brunftdrüse des erlegten männlichen Moschushirsches. Bei den Moschushirschen (*Moschus moschiferus* L.) handelt es sich um eine mit den Hirschen verwandte Familie der Paarhufer. Viele Moschusarten gelten als gefährdet, weshalb der Import des Duftstoffes gemäß des Washingtoner Artenschutzabkommens (CITES = *Convention on International Trade in Endangered Species of the Wild Fauna and Flora*) seit 1975 unter anderem auch in Europa verboten ist. Aber bereits vor dem Verbot wurden preiswertere, synthetische Moschusdüfte entwickelt, sodass fast ausschließlich synthetischer Moschus in der Parfümindustrie eingesetzt wird. Natürlicher Moschus setzt sich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen zusammen. Der einzigartige Duft im Moschus kann auf das darin in geringen Anteilen (1–2%) enthaltene (-)-Muscon (**1a**) zurückgeführt werden. Obwohl natürliches Moschus nur das (-)-Enantiomer enthält, weist auch das (+)-Enantiomer **1b** den charakteristischen Duft auf (Abbildung 3).¹³

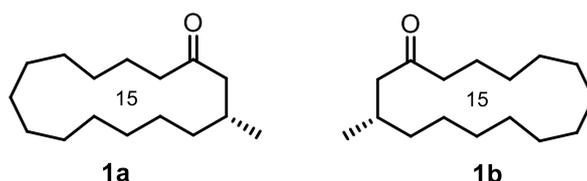


Abbildung 3: Struktur der Enantiomere (-)-Muscon (**1a**) und (+)-Muscon (**1b**).

WALBAUM gelang 1906 die Isolation von (-)-Muscon (**1a**) aus natürlichem Moschus¹⁴, aber die Struktur wurde erst 1926 von dem späteren Nobelpreisträger RUZICKA aufgeklärt.¹⁵ Er

¹² G. Ohloff, *Fortschritte der Chemischen Forschung*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.

¹³ T. Frister, S. Beutel, *Chem. Unserer Zeit* 2015, 49, 294–301.

¹⁴ H. Walbaum, *J. Prakt. Chem.* 1906, 73, 488–493.

¹⁵ L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 715–729.

erkannte, dass es sich bei den isolierten Verbindungen um eine neue Naturstoffklasse, die Makrozyklen, handelt.¹⁶

Bei den wenigen Moschusduftstoffen pflanzlichen Ursprungs handelt es sich häufig um Lactone mit einem dem Moschus sehr ähnlichen, aber frischeren Duft. Dazu zählen die von KERSCHBAUM 1927 isolierten bzw. erkannten pflanzlichen Moschusduftstoffe Ambrettolid (**2**) aus Moschuskörner-Öl (*Hibiscus abelmoschus* L.) und Oxacyclohexadecan-2-on (**3**) auch bekannt als Exaltolid (**3**), aus dem Angelika-Wurzelöl (*Archangelica officinalis* Hoffm.) (Abbildung 4).¹⁷

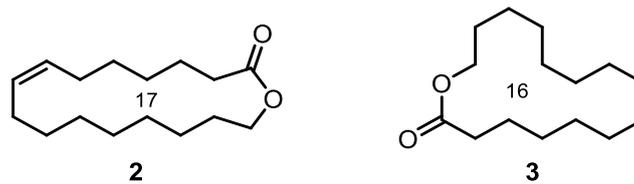


Abbildung 4: Struktur der pflanzlichen Moschusduftstoffe Ambrettolid (**2**) und Exaltolid (**3**).

Später wurden weitere makrozyklische Lactone wie Oxacyclotetradecan-2-on (**4**), Oxacyclopentadecan-2-on (**5**), Oxacycloheptadecan-2-on (**6**), Oxacyclooctadecan-2-on (**7**) und (+)-(*R*)-13-Methyloxacyclotetradecan-2-on (**8**) im Angelika-Wurzelöl entdeckt (Abbildung 5).¹⁸ Interessanterweise treten die Lactone mit einer ungeraden Anzahl an Ring-C-Atomen als Hauptbestandteile im Öl auf.

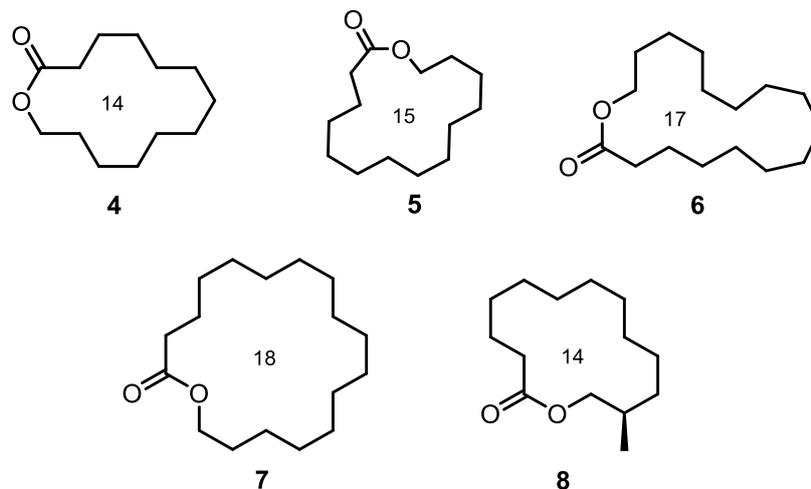


Abbildung 5: Strukturen der im Angelika-Wurzelöl entdeckten Lactone **4–8**.

¹⁶ L. Ruzicka, W. Brugger, M. Pfeiffer, H. Schinz, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 499–520.

¹⁷ M. Kerschbaum, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1927**, 60, 902–909.

¹⁸ K. Schultz, P. Kraft, *J. Essent. Oil Res.* **1997**, 9, 509–514.

Erstmals als Bestandteil eines Dufts von Blumen wurden 1999 die Macrolide Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) und Ambrettolid (**2**) im Duft von Orchideen identifiziert.¹⁹ Exaltolid (**3**) ist außerdem Bestandteil von Orienttabak und verantwortlich für dessen Moschus-Note.²⁰

Die Ketone Cyclopentadecanon (**9**), auf dem Markt als Exalton® (**9**) bekannt, und Dihydrozibeton (**10**) wurden gemeinsam mit den entsprechenden Alkoholen im Sekret der Moschusratte (*Ondatra zibethicus* L.) entdeckt (Abbildung 6).²¹

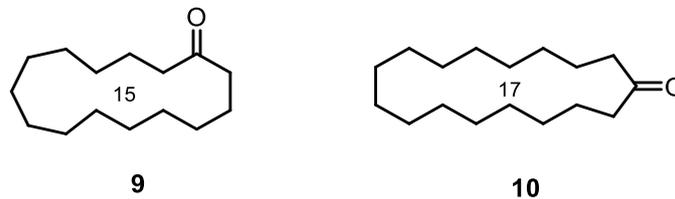


Abbildung 6: In der Moschusratte vorkommende Duftstoffe Exalton® (**9**) und Dihydrozibeton (**10**).

Bereits lange Zeit vor der Strukturaufklärung der in der Natur vorkommenden Moschusduftstoffe waren organische Verbindungen mit dem an Moschus erinnernden Duft bekannt. Nachfolgend werden einige unterschiedliche, hauptsächlich synthetische, Moschusduftstoffe vorgestellt. Ein Überblick mit den wichtigsten Moschusduftstoffen unterschiedlicher Klassen und ihre zeitliche Entdeckung ist in Abbildung 7 gezeigt.

¹⁹ S. Hirose, A. Joichi, S. Nakamura, K. Awano, *Flavour Fragr. J.* **1999**, *14*, 183–184.

²⁰ E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2318–2327.

²¹ P. G. Stevens, J. L. E. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 144–147.

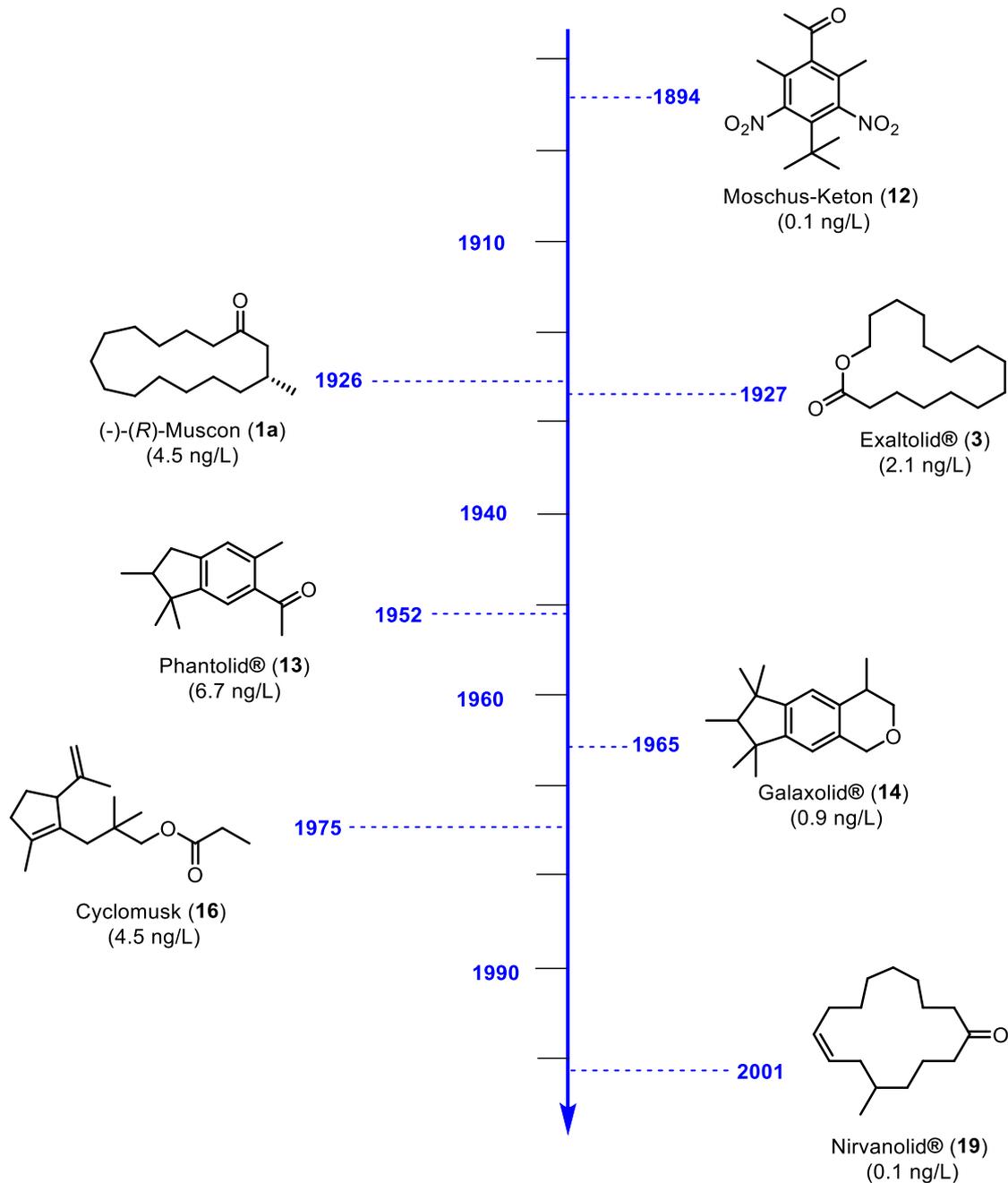


Abbildung 7: Zeitleiste mit wichtigen Moschusduftstoffen und ihren Geruchsschwellenwerten.

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts begann die Entwicklung synthetischer Moschusdüfte mit der Synthese von Moschus-Xylol (11) bei BAUR.²² Ausgehend von Moschus-Xylol (11), einem hochnitrierten Benzolderivat, wurden später viele weitere Nitro-Moschusverbindungen wie beispielsweise Moschus-Keton (12)²³ synthetisiert (Abbildung 8).

²² A. Baur, *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 2832–2843.

²³ A. Baur-Thurgau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1344–1349.

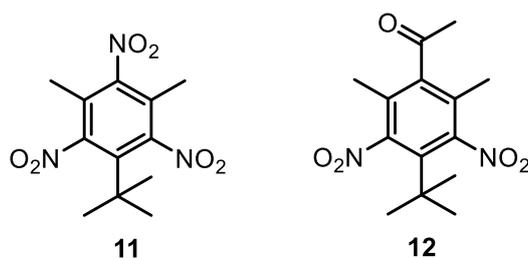


Abbildung 8: Struktur von Moschus-Xylol (**11**) und Moschus-Keton (**12**).

Moschus-Keton (**12**) hatte lange Zeit einen besonderen Stellenwert unter den Moschusduftstoffen. Der Geruch des Moschus-Ketons (**12**) soll dem des wertvollen Tonkin-Moschus des Moschustiers aus dem Himalaya von allen Nitro-Moschusverbindungen am nächsten kommen. Dabei zeichnet das Moschus-Keton (**12**) nicht nur der warme, süße Geruch aus, sondern auch der geringe Geruchsschwellenwert von 0.1 ng/L. Im Vergleich dazu weist das natürlich vorkommende (-)-(R)-Muscon (**1a**) einen Geruchsschwellenwert von 4.5 ng/L auf.²⁴

Bis zur Einschränkung in den 1980er Jahren aufgrund von Gesundheits- und Umweltbedenken fanden die preiswerten Nitro-Moschusverbindungen Einsatz in vielen Bereichen des täglichen Lebens wie Kosmetikartikeln, Reinigungsprodukten, Waschmitteln und Zigaretten. Viele Vertreter der Nitro-Moschusverbindungen erwiesen sich als phototoxisch und biologisch schwer abbaubar. Große Mengen der Verbindungen gelangten ins Abwasser und konnten nicht vollständig von den Kläranlagen entfernt werden. Einige der eingesetzten Nitro-Moschusverbindungen stehen heute zusätzlich im Verdacht, krebserregend zu sein, und dürfen daher aufgrund einer EU-Verordnung nicht mehr eingesetzt werden.²⁵ Daher verbannten deutsche Hersteller die Nitro-Moschusverbindungen in den 1990er Jahren aus ihren Produkten, sodass seit 2005 die Produktion komplett eingestellt ist.²⁶

Aber bereits bevor Bedenken zum Einsatz der Nitro-Moschusverbindungen aufkamen wurden makrozyklische Moschusverbindungen auf dem Markt eingeführt. Cyclopentadecanon (**9**) ist bereits seit 1926 als Exalton® (**9**) und Oxacyclohexadecan-2-on (**3**) seit 1927 als Exaltolid® (**3**) (Firmenich) bzw. als Macrolid® (**3**) (Symrise) erhältlich. Aufgrund der hohen Ähnlichkeit zum natürlichen Moschusduft wurde Oxacyclohexadecan-2-on (**3**) trotz des viel höheren Preises und des deutlich höheren Geruchsschwellenwerts (2.1 ng/L) im Vergleich zum Moschus-Keton (**12**) vielfach von Parfümeuren eingesetzt.

²⁴ M. Gautschi, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *CHIMIA* **2001**, *55*, 379–387.

²⁵ W. Legrum, *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft*, Springer Spektrum, Wiesbaden, **2015**.

²⁶ T. Frister, S. Beutel [13].

Jedoch fehlte ein kostengünstiger Ersatz für die sehr preiswerten Nitro-Moschusverbindungen, die zuvor verbreitet eingesetzt wurden. FUCHS entwickelte 1951 Phantolid® (**13**), welches 1952 auf den Markt kam, ohne die genaue Struktur zu kennen.²⁷ Phantolid® (**13**) zeigte sich stabil im alkalischen Niveau und war damit geeignet für den Einsatz in Detergenzien. Nitro-Moschusverbindungen dagegen sind im alkalischen Medium nicht stabil und die Dekomposition der Verbindungen führt zu Verfärbungen in den Produkten. Vier Jahre später konnte die Struktur aufgeklärt werden und es folgte die Entwicklung weiterer polyzyklischer Moschusduftstoffe wie beispielsweise Galaxolid® (**14**) oder Versalid® (**15**) (Abbildung 9).²⁸

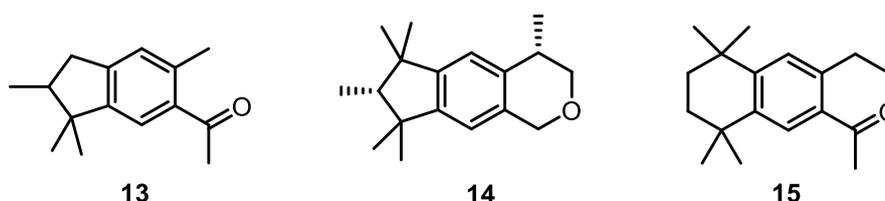


Abbildung 9: Struktur der polyzyklischen Moschusduftstoffe Phantolid® (**13**), Galaxolid® (**14**) und Versalid® (**15**).

Der langanhaltende Duft und der geringe Preis machten die polyzyklischen Verbindungen schnell beliebt. Auch in vielen höherpreisigen Parfümen der 1970er bis 1990er Jahre prägte Galaxolid® (**14**) lange den Charakter (z. B. *White Linen* von ESTEE LAUDER oder *Dune* von CHRISTIAN DIOR). Die hohe Produktionsmenge der Verbindungen und ihre chemische Stabilität stellten sich allerdings als Problem heraus. Polyzyklische Moschusersatzstoffe weisen nur eine geringe Polarität auf und sind daher kaum wasserlöslich. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften kommt es zur Anreicherung im Fettgewebe und folglich zur Bioakkumulation. In Abwasseraufbereitungsprozessen können die Verbindungen nur teilweise entfernt werden. Folglich wurden polyzyklische Moschusverbindungen in Fisch, menschlichem Fettgewebe und auch in der Brustmilch von stillenden Müttern nachgewiesen.²⁹

Die 1975 mit der Entdeckung von Cyclomusk (**16**) von HOFFMANN und VON FRAUNBERG³⁰ eingeführten linearen Moschusduftstoffe konnten sich zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung nicht gegen Galaxolid® (**14**) durchsetzen (Abbildung 10). Inzwischen bilden die linearen Moschusverbindungen aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit eine wichtige Klasse der

²⁷ M. Gautschi, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft [24]; K. Fuchs, *US 2 759 022*, **1956**.

²⁸ S. H. Weber, D. B. Spoelstra, E. H. Polak, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, 74, 1179–1196.

²⁹ www.fgg-elbe.de/files/Download-Archive/Fachberichte/Schadstoffmonitoring_allgemein/00Moschus.pdf, **12.10.2020**.

³⁰ W. Hoffmann, K. von Fraunberg, *Ger. Offen. DE 2 513 996*, **1975**.

Moschusduftstoffe. Zudem sind diese Verbindungen kostengünstiger als viele makrozyklische Moschusverbindungen und finden daher immer häufiger Anwendung in Parfümen.³¹

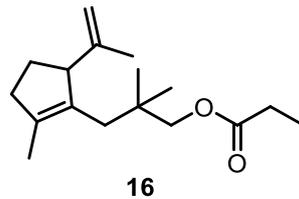


Abbildung 10: Struktur von Cyclomusk (**16**).

Große Beliebtheit erlangten Kombinationen von linearen und makrozyklischen Moschusverbindungen, wie z. B. Helvetolid® (**17**) und Habanolid® (**18**), in sogenannten *white musk*-Mischungen, die an den Geruch von frischer Baumwolle und Leinen erinnern sollen (Abbildung 11).³²

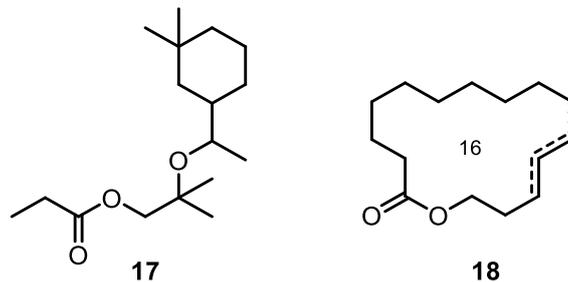


Abbildung 11: *White musk*-Komposition bestehend aus Helvetolid® (**17**) und Habanolid® (**18**).

Trotz der Entdeckung vieler neuer Klassen von synthetischen Moschusduftstoffen sind auch heute noch die makrozyklischen Moschusverbindungen von großer Bedeutung. Gründe dafür sind, dass die Substanzen aufgrund ihrer Struktur dem natürlichen Moschusduft am nächsten kommen und zusätzlich leicht biologisch abbaubar und nicht toxisch sind. Neue makrozyklische Moschusverbindungen wie z. B. Nirvanolid® (**19**) oder Cosmon® (**20**) mit sehr guten Geruchsschwellenwerten erobern daher den Markt (Abbildung 12).³³

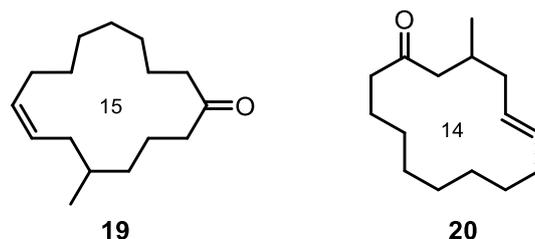


Abbildung 12: Struktur von Nirvanolid® (**19**) und Cosmon® (**20**).

³¹ T. Frister, S. Beutel [13].

³² G. Ohloff, W. Pickenhagen, P. Kraft, *Scent and chemistry*, Wiley-VCH, Zürich, Weinheim, 2012.

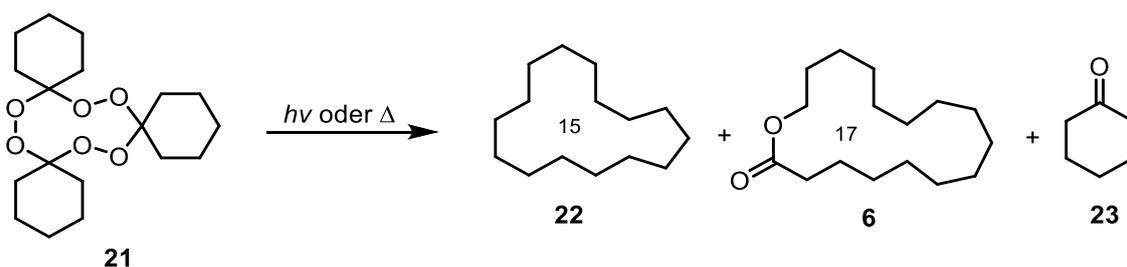
³³ G. Fräter, D. Helmliner, U. Müller, *EP 908 455 A1*, 1999.

1.1.5 Synthese von Makrozyklen – STORY-Reaktion

Die makrozyklischen Verbindungen stellen bis zum heutigen Zeitpunkt die wichtigste Klasse der Moschusduftstoffe für die Parfümindustrie dar. Die Verbindungen sind stabil, nicht toxisch und kommen dem Duft des natürlichen Moschus am nächsten. Makrozyklische Verbindungen zeichnen sich durch eine Ringstruktur mit einer hohen Anzahl an Atomen aus. Dabei gibt es keine Regel, ab wie vielen Atomen von einer makrozyklischen Verbindung gesprochen wird. Typische Moschusduftstoffe enthalten häufig einen makrozyklischen Ring mit 13–17 Kohlenstoffatomen und besitzen als funktionelle Gruppe eine Keto- oder Estereinheit.

Zu den wichtigsten industriellen Verfahren zur Herstellung von Makrozyklen zählen die Pyrolyse von Metallsalzen von langkettigen Dicarbonsäuren, Acyloin-Kondensation, Ring-Erweiterung ausgehend von Cyclododecanon, Transesterifikation (COLLAUD), Polymerisation-Depolymerisation (CAROETHERS) und die Ketonperoxidfragmentierung (STORY), auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Letztere stellt eine elegante Methode zur Synthese unterschiedlicher Makrozyklen dar. Die Methode wurde 1970 von STORY und BUSCH beschrieben und kann sowohl unter thermischen als auch photochemischen Bedingungen durchgeführt werden. Bei der photochemischen bzw. thermischen Zersetzung von Cyclohexanontriperoxid (**21**) wird Cyclopentadecan (**22**), Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) und Cyclohexanon (CHX, **23**) erhalten (Schema 1).³⁴



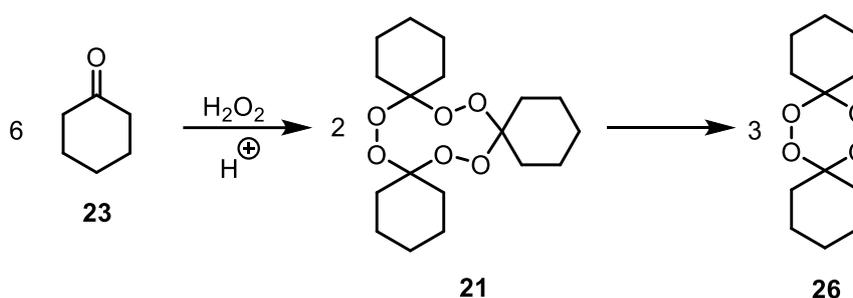
Schema 1: Die STORY-Reaktion liefert ein Gemisch aus Cyclopentadecan (**22**), Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) und Cyclohexanon (**23**).

Die Methode beschränkt sich dabei nicht auf das gezeigte Triperoxid (TPO) **21**. Mit dieser Methode kann eine Bandbreite unterschiedlicher Makrozyklen synthetisiert werden, sofern die Synthese der entsprechenden Ketonperoxide als Ausgangsmaterial ermöglicht wird. Die Schwierigkeit der STORY-Reaktion liegt daher in der Synthese der Ketonperoxide um die gewünschten Makrozyklen zu erhalten.

³⁴ P. Busch, P. R. Story, *Synthesis* **1970**, 4, 181–183.

1.1.5.1 Synthese von Ketonperoxiden

LEDAAL und Mitarbeiter beschrieben 1967 eine einfache Synthese von dimeren Ketonperoxiden durch Behandlung verschiedener Ketone mit 34%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Anwesenheit von Perchlorsäure.³⁵ Es wurde beschrieben, dass unter diesen Bedingungen die dimeren Peroxide (DPO) für Cyclohexanon (**23**) und Cycloheptanon (**24**) erhalten wurden und bei Verwendung von Cyclopentanon (CPX, **25**) das entsprechende trimere Ketonperoxid (TPO) hergestellt wurde. 1970 veröffentlichten STORY *et al.* die Synthese von Cyclohexanotriperoxid (**21**).³⁶ Dabei stellten sie fest, dass sich unter den zuvor in der Literatur beschriebenen Bedingungen zunächst das Triperoxid **21** bildet und sich dieses anschließend in das Diperoxid **26** umwandelt (Schema 2).



Schema 2: Synthese von Cyclohexanotriperoxid (**21**) und Cyclohexanondiperoxid (**26**) aus Cyclohexanon (**23**) und Wasserstoffperoxid unter sauren Bedingungen.

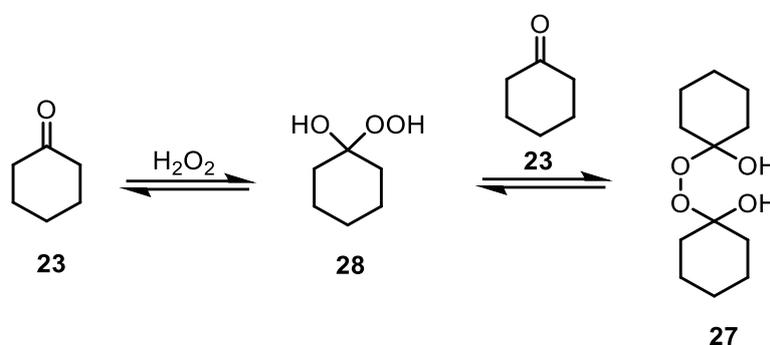
In dem Versuch wird Cyclohexanon (**23**) bei Raumtemperatur mit Wasserstoffperoxid und einer katalytischen Menge Perchlorsäure in Acetonitril versetzt. Die Autoren vermuteten, dass bereits eine etwas erhöhte Temperatur ($> 30\text{ °C}$) zur Bildung des Diperoxids **26** führen kann. Eine weitere mögliche Erklärung, weshalb LEDAAL und Mitarbeiter unter diesen Bedingungen das Diperoxid **26** erhielten, könnte an der Aufarbeitungsmethode liegen. Die Vorschrift nach LEDAAL beinhaltet die Umkristallisierung in Petrolether. Durch die zugeführte Wärme bei der Umkristallisation könnte das Triperoxid **21** in das Dimer **26** überführt worden sein. Daher vermuteten STORY *et al.*, dass Cyclohexanotriperoxid (**21**) das kinetisch kontrollierte Produkt und Cyclohexanondiperoxid (**26**) das thermodynamisch kontrollierte Produkt sein muss. Obwohl Cyclohexanotriperoxid (**21**) als Vorläufer der Synthese des Diperoxids **26** auftreten kann, muss die Bildung von TPO **21** nicht der Synthese des DPO **26** vorausgehen.

Bei den Methoden zur Synthese von Cyclohexanotriperoxid (**21**) wird eine katalytische Menge einer Säure hinzugefügt. Wird Cyclohexanon (**23**) jedoch unter neutralen Bedingungen mit

³⁵ T. Ledaal, T. Solbjör, E. Thom, E. Stoll, G. Eriksson, R. Blinc, S. Paušak, L. Ehrenberg, J. Dumanović, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 1656–1657.

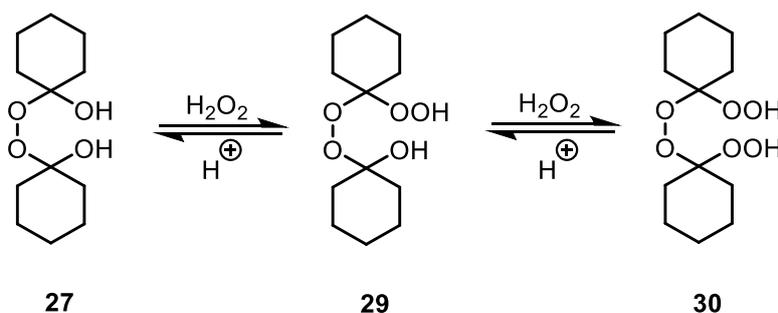
³⁶ P. R. Story, B. Lee, C. E. Bishop, D. D. Denson, P. Busch, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3059–3062.

Wasserstoffperoxid versetzt, entsteht 1,1'-Dihydroperoxydicyclohexylperoxid (**27**) (Schema 3). Diese Beobachtung wurde von KHARASCH und SOSNOVSKY auch unter Zugabe eines Überschusses von Wasserstoffperoxid gemacht. Das von ihnen angenommene Intermediat **28** konnten die Autoren jedoch nicht isolieren. Anders als Intermediat **28** konnten jedoch die α -halogenierten Derivate ausgehend von 2-Chlorcyclohexanon und 2-Bromcyclohexanon erhalten werden.³⁷



Schema 3: Reaktion von Cyclohexanon (**23**) mit Wasserstoffperoxid unter neutralen Bedingungen.

Unter sauren Bedingungen entstehen in Abhängigkeit von der Säurekonzentration aus dem Vorläufer **27** die höher peroxidierten Verbindungen **29** und **30** (Schema 4).

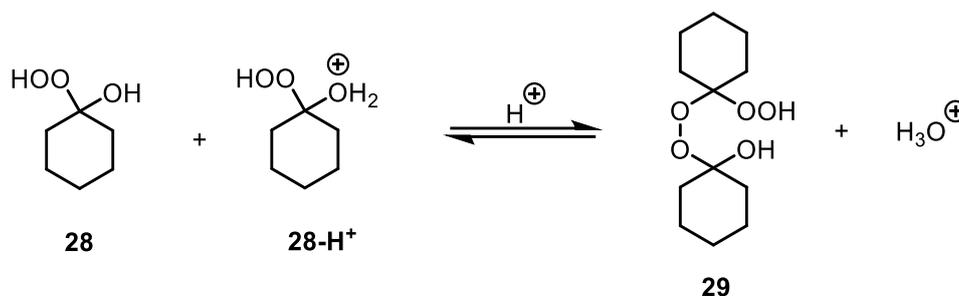


Schema 4: Bildung von peroxidierten Verbindungen aus Vorläufer **27**.

ANTONOVSKII *et al.* nahmen jedoch an, dass sich die Verbindung **29** direkt aus 1-Hydroperoxycyclohexan-1-ol (**28**) unter bereits leicht sauren Bedingungen bilden kann (Schema 5). Die Annahme basiert jedoch lediglich auf der Beobachtung der Autoren, dass die Umwandlung von Verbindung **29** zum Peroxid **30** langsamer verläuft als die Bildung vom Peroxid **30** direkt aus Cyclohexanon (**23**) und Wasserstoffperoxid unter sauren Bedingungen.³⁸

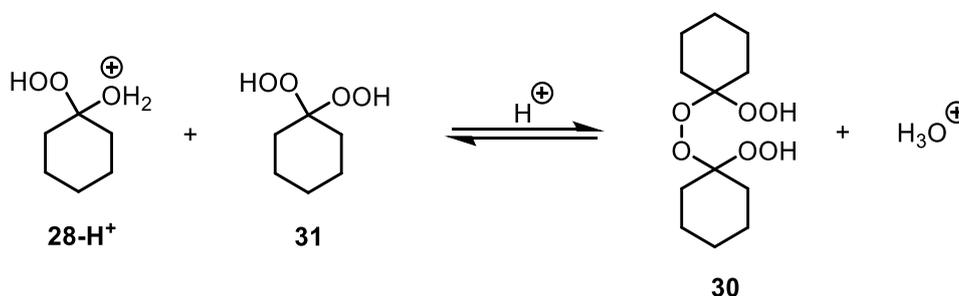
³⁷ M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1322–1326.

³⁸ V. L. Antonovskii, A. F. Nesterov, O. K. Lyashenko, *J. Appl. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1967**, *40*, 2555–2561.



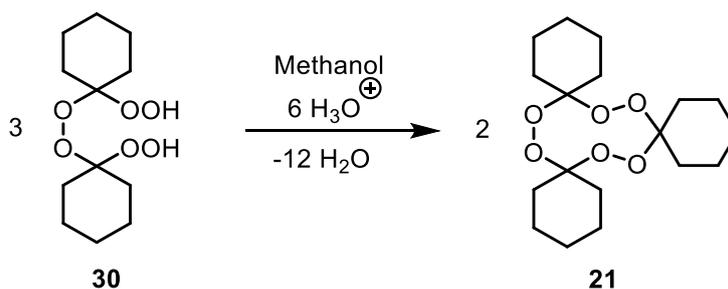
Schema 5: Möglicher Mechanismus zur Bildung von Verbindung **29** aus 1-Hydroperoxycyclohexan-1-ol (**28**) unter sauren Bedingungen.

ANTONOVSKII *et al.* nahmen weiterhin an, dass bei höheren Säurekonzentrationen, auch bei weniger Äquivalenten Wasserstoffperoxid, als Hauptprodukt die zweifach peroxidierte Verbindung **30** erhalten wird. Unter stark sauren Bedingungen wird Verbindung **28** in das *gem*-Dihydroxyperoxid **31** umgewandelt, welches zur Bildung des Peroxids **30** führen kann (Schema 6). Die Annahmen wurden von den Autoren jedoch nicht mit analytischen Daten belegt.



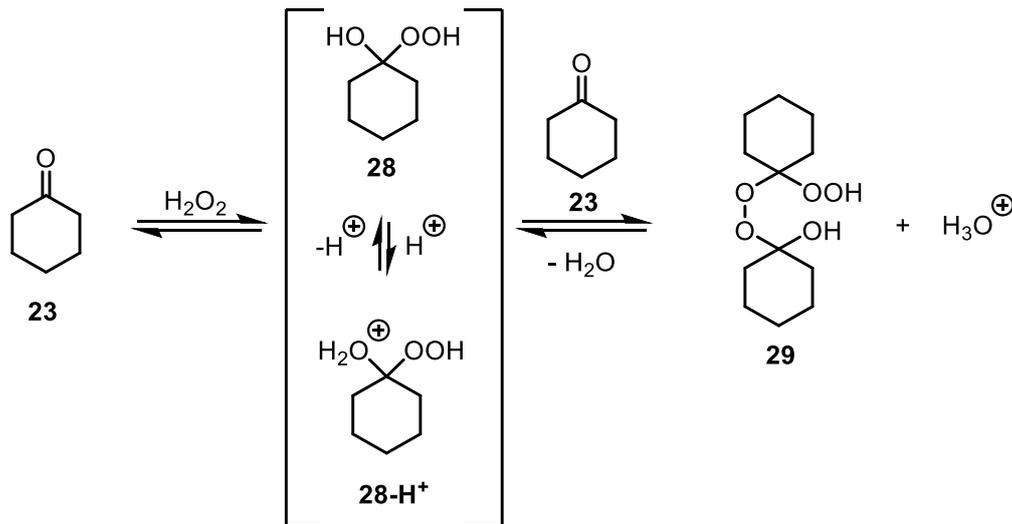
Schema 6: Möglicher Reaktionsweg zur Bildung von Verbindung **30** in stark saurer Lösung aus *gem*-Dihydroxyperoxid **31**.

Interessanterweise wird Verbindung **30** spontan in das Triperoxid **21** beim Lösen in Methanol umgewandelt (Schema 7). Dabei erwärmt sich die Lösung zunächst leicht und dann unter Rückfluss, was auf eine stark exotherme Reaktion hindeutet. Hierfür reichen schon katalytische Mengen einer Säure, die bereits aus der Synthese des Edukts vorliegen können. Das Triperoxid **21** wird dabei in 81% Ausbeute erhalten.



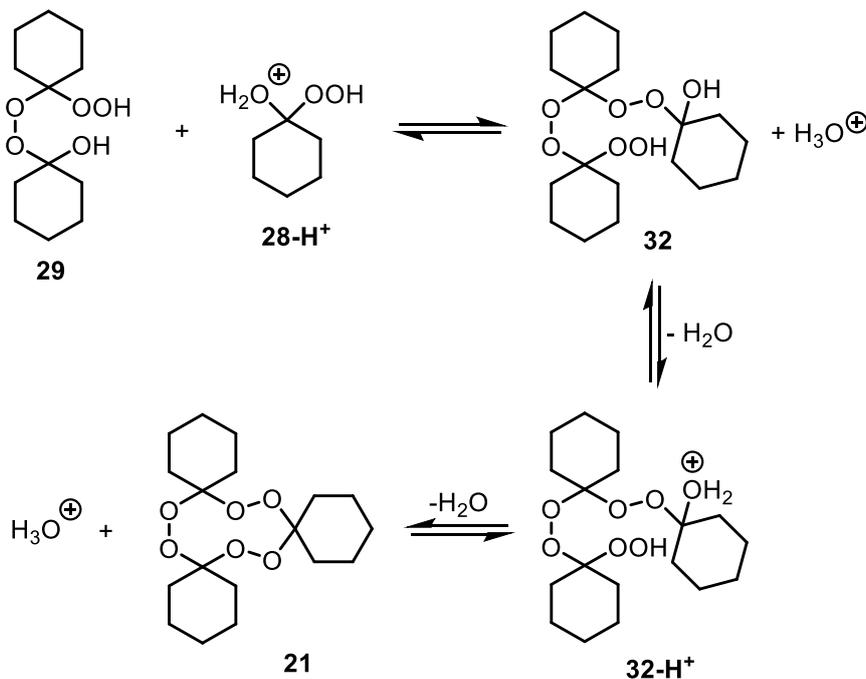
Schema 7: Exotherme Reaktion von Peroxid **30** zum Triperoxid **21** in Methanol.

Laut HARDING und WHALEN könnte der in Schema 8 gezeigte Reaktionsweg zur Bildung des Vorläufers **29** führen.³⁹



Schema 8: Bildung des Vorläufers **29** nach HARDING *et al.*

Ein möglicher Reaktionsweg zur Synthese von Cyclohexanontriperoxid (**21**) ausgehend von der Peroxyverbindung **29** ist in Schema 9 gezeigt. Unter sauren Bedingungen kommt es bei der Reaktion von Verbindung **29** mit dem protonierten Peroxid **28-H⁺** unter Eliminierung eines Hydronium-Ions zur Bildung von Verbindung **32**. Nach Protonierung und Wasserabspaltung kommt es zur Generierung von Cyclohexanontriperoxid (**21**).

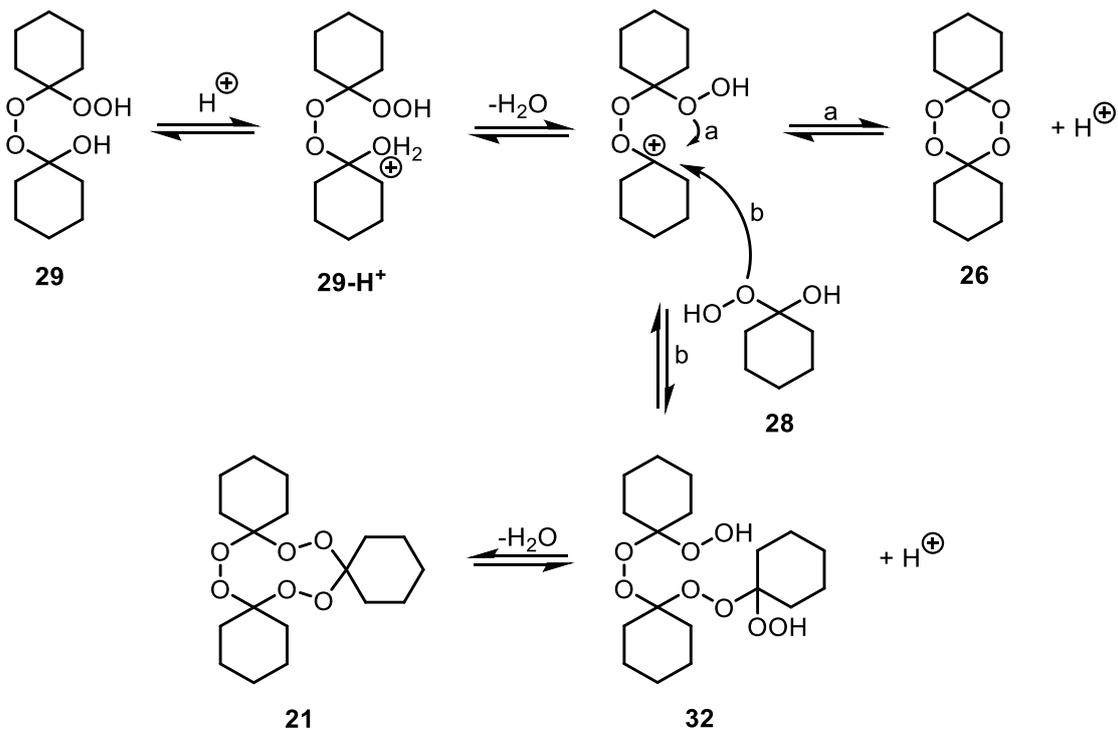


Schema 9: Mechanismus zur Bildung von Cyclohexanontriperoxid (**21**) nach HARDING und WHALEN.

³⁹ M. J. C. Harding, D. M. Whalen, *Ind. Eng. Chem.* **1975**, *14*, 232–239.

Die höchste Ausbeute für Cyclohexanontriperoxid (**21**) erhielten HARDING und Mitarbeiter in Acetonitril unter Zugabe 70%-iger Perchlorsäure bei einer Reaktionstemperatur von 20 °C. Die Reaktion in 125 mL Acetonitril pro Mol Cyclohexanon (**23**) ergab eine Ausbeute von 79% für Cyclohexanontriperoxid (**21**) und 4% für Cyclohexanondiperoxid (**26**). Wichtig ist der Einsatz äquimolarer Mengen Wasserstoffperoxid, da sonst die Bildung der Dihydroperoxide begünstigt ist.⁴⁰

Der nachfolgende postulierte Mechanismus von HARDING und WHALEN zeigt, wie es zur Synthese des Triperoxids **21** und Diperoxids **26** kommt (Schema 10).⁴¹



Schema 10: Mechanismus zur Bildung von DPO **26** und TPO **21**.

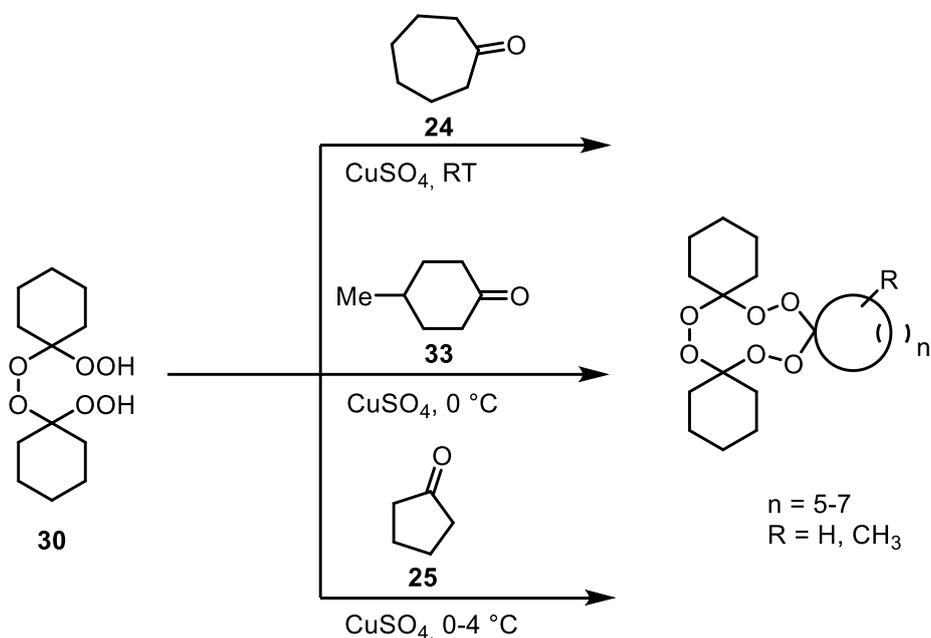
Demnach kontrollieren zwei Faktoren die Synthese ausgehend von Verbindung **29**. Zum einen ist der intramolekulare Ringschluss (Reaktionsweg a) aufgrund der Peroxid-Sauerstoffatome sterisch gehindert. Die Reaktion mit dem Peroxy-Vorläufer **28** (Reaktionsweg b) eröffnet die Synthese der Verbindung **32**, welches leicht zu TPO **21** zyklisieren kann. Des Weiteren ist TPO **21** im Vergleich zu DPO **26** instabiler gegenüber Säuren, da die Sauerstoffatome in dem Fall weniger entschirmt sind als im DPO **26**. HARDING und WHALEN nahmen an, dass der intramolekulare Ringschluss des Vorläufers zur Bildung des Triperoxids **21** weniger sterisch gehindert ist als zur Bildung des Diperoxids **26**.

⁴⁰ V. L. Antonovskii, A. F. Nesterov, O. K. Lyashenko [38].

⁴¹ M. J. C. Harding, D. M. Whalen [39].

1.1.5.2 Synthese von gemischten Ketonperoxiden

STORY *et al.* entwickelten eine Methode zur Darstellung von gemischten Triperoxiden ausgehend von 1,1'-Dihydroperoxydi(cyclohexyl)peroxid (**30**) (Schema 11).⁴² Die Methode zur Darstellung gemischter Triperoxide (Heterotrimere) führt zur Erweiterung des Portfolios unterschiedlicher Makrozyklen nach der Pyrolyse.



Schema 11: Synthese von gemischten Triperoxiden ausgehend von Diperoxid **30**.

Die Vorschrift zur Synthese von Verbindung **30** wurde hierfür optimiert, sodass unter Verwendung von 90%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung sehr gute Ausbeuten von 94% erzielt wurden.⁴³ Zur Synthese der gemischten Triperoxide ausgehend von Peroxid **30** wurde Kupfer(II)-Sulfat als Dehydratisierungsreagenz eingesetzt. Die Methode wurde anschließend auf unterschiedlich große Ketone erweitert und ermöglichte damit die Synthese substituierter Makrozyklen. Jedoch ist die Methode auf den Einsatz flüssiger Ketone beschränkt und liefert nur niedrige Ausbeuten nach häufig langen Reaktionszeiten (14 Tage). Inzwischen stehen optimierte Methoden zur Synthese gemischter Triperoxide in guten Ausbeuten und verkürzten Reaktionszeiten zur Verfügung (siehe Kapitel 1.4.7.2).⁴⁴

⁴² P. Busch, P. R. Story [34].

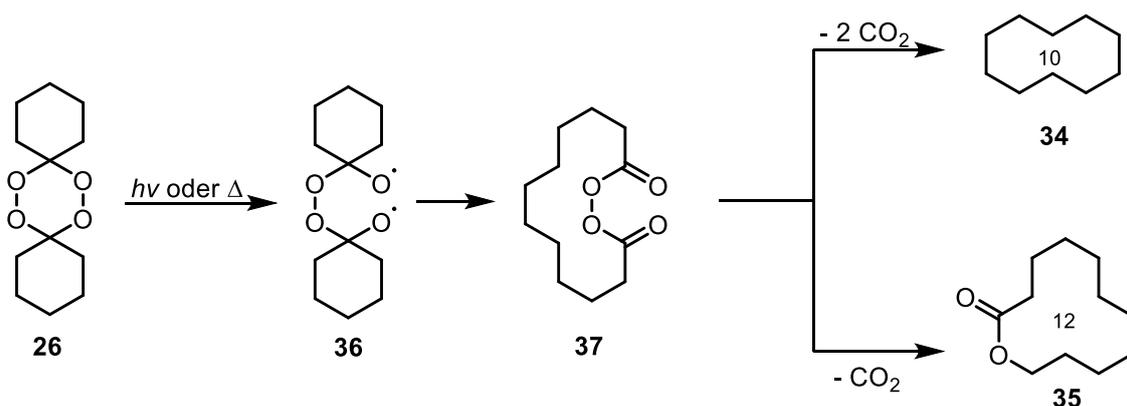
⁴³ Ebd.

⁴⁴ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7237–7243.

1.1.5.3 Thermale bzw. photochemische Zersetzung von Ketonperoxiden

STORY und Mitarbeiter stellten fest, dass die thermale bzw. photochemische Zersetzung der Peroxide einen allgemeinen und leichten Zugang zu Makrozyklen darstellt.⁴⁵

Bei der thermischen bzw. photochemischen Zersetzung von DPO **26** werden die beiden Makrozyklen **34** und **35** erhalten (Schema 12). Bei der thermalen bzw. photochemischen Zersetzung von DPO **26** kommt es zur doppelten β -Spaltung und anschließender Homolyse der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung. Eine erneute β -Spaltung führt zu Alkyl-Radikalen, die eine Radikalrekombination eingehen und damit neue C-C-Bindungen knüpfen.

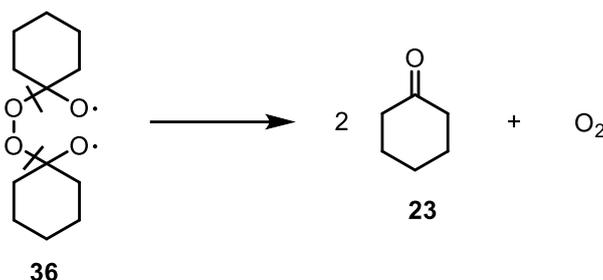


Schema 12: Synthese der Makrozyklen **34** und **35** ausgehend von Diperoxid **26**.

Cyclodecan (**34**) entsteht durch die Abspaltung von zwei Molekülen Kohlenstoffdioxid aus dem Acylperoxyintermediat **37**. Die Bildung des Lactons **35** geht auf eine Carboxy-Inversion zurück. Die Photolyse von Cyclohexanondiperoxid (**26**) in Methanol ergab 14% für Cyclodecan (**34**), 10% für Oxacyclododecan-2-on (**35**) und 20% für Cyclohexanon (**23**). Die Thermolyse in einer Ampulle für 30 min bei 150 °C ergab etwas höhere Ausbeuten (44% Cyclodecan (**34**), 23% Oxacyclododecan-2-on (**35**), 21% Cyclohexanon (**23**)).⁴⁶ Die vermehrte Bildung von Cyclohexanon (**23**) kann auf eine zweifache β -Spaltung der Sauerstoff-Kohlenstoffbindung zurückgeführt werden. Dabei kommt es zur Bildung von Sauerstoff und zwei Molekülen Cyclohexanon (**23**) (Schema 13).

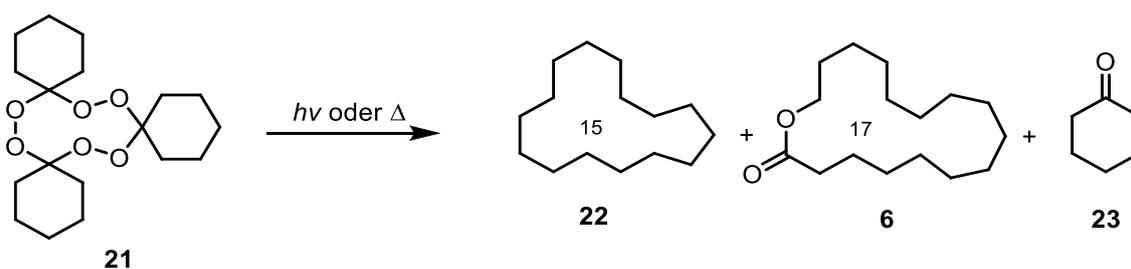
⁴⁵ P. R. Story, D. D. Denson, C. E. Bishop, B. C. Clark, J. C. Farine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 817–818.

⁴⁶ Ebd.



Schema 13: β -Spaltung im Peroxidradikal und Rückbildung von Cyclohexanon (**23**).

Die thermische bzw. photochemische Zersetzung von Cyclohexanontriperoxid (**21**) führt zur Bildung der Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**). Wie zuvor bei der Pyrolyse von Diperoxid **26** bildet sich auch im Fall der Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) Cyclohexanon (**23**) als Nebenprodukt (Schema 14).



Schema 14: Thermische bzw. photochemische Zersetzung von Cyclohexanontriperoxid (**21**).

STORY und BUSCH erhielten 25% für Cyclopentadecan (**22**) und 17% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) beim Erhitzen einer Cyclohexanontriperoxid-Lösung (**21**) über 3 h bei einer Temperatur über 170 °C.⁴⁷ WHALEN und HARDING erzielten eine Ausbeute von 22% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**). Dabei wurde eine 5%-ige TPO-Lösung **21** in dem Lösungsmittel Soltrol 200 bei 225 °C erhitzt. Die Reaktion war bereits nach 2 min abgeschlossen. Die Pyrolyse wurde auch in eher flüchtigen Lösungsmitteln wie Cyclohexan und Benzol erprobt, um höher konzentrierte TPO-Lösungen **21** einsetzen zu können. Dafür wurde TPO **21** direkt mit dem heißen Lösungsmittel vermischt. Obwohl die Ausbeute von Cyclopentadecan (**22**) wie zuvor 25% betrug, fiel die Ausbeute des Lactons **6** bei 225 °C auf 13%.⁴⁸

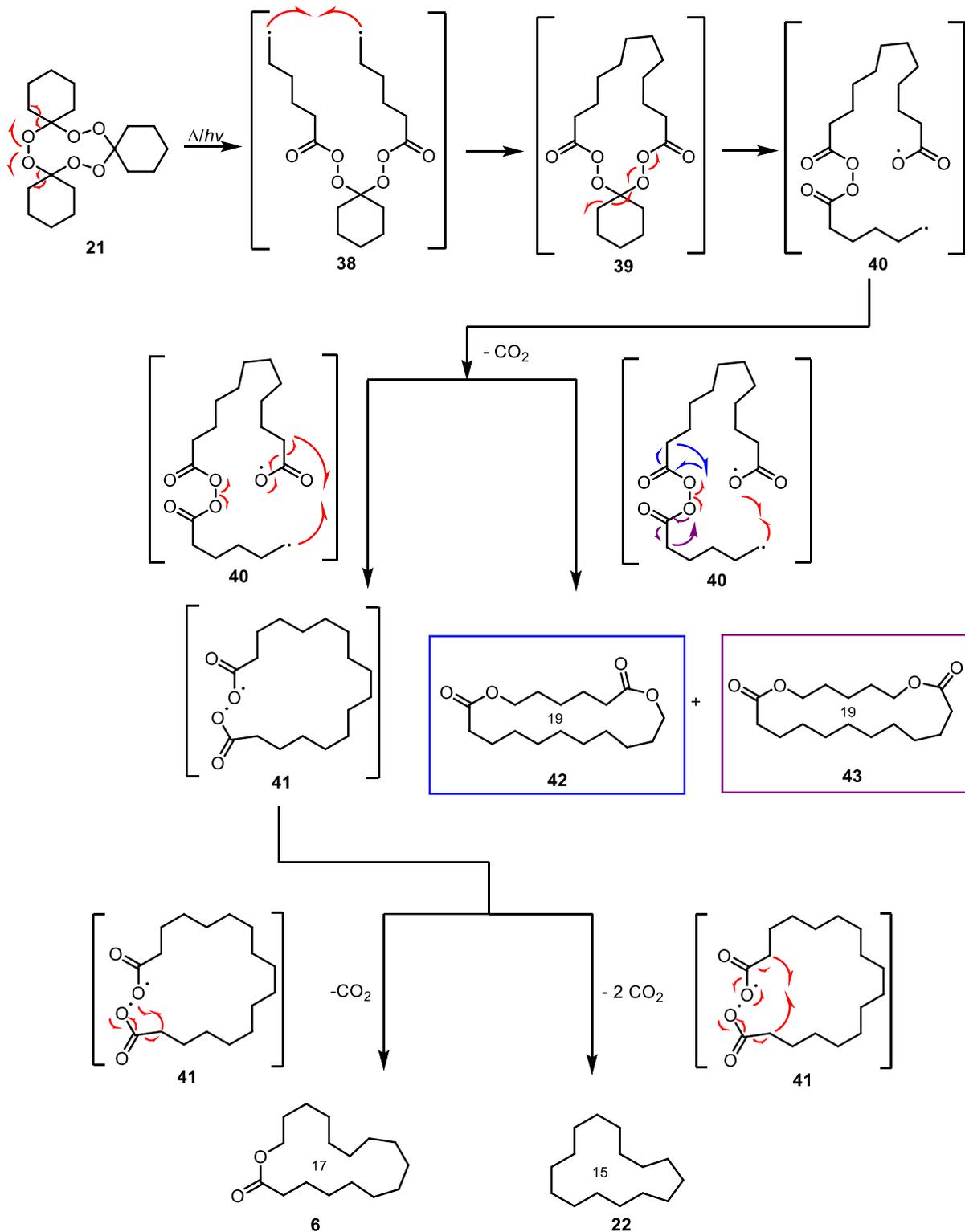
NIKITIN *et al.* postulierten den in Schema 15 gezeigten Reaktionsmechanismus für die Zersetzung von Cyclohexanontriperoxid (**21**).⁴⁹ Der Mechanismus wurde über Elektronenspinresonanz-Versuche (EPR) bei der photochemischen Zersetzung von Cyclohexanon-

⁴⁷ P. Busch, P. R. Story [34].

⁴⁸ M. J. C. Harding, D. M. Whalen [39].

⁴⁹ E. K. Starostin, A. V. Aleksandrov, A. V. Ignatenko, G. I. Nikitin, *Russ. Chem. Bull.* **1982**, *31*, 133–136.

triperoxid (**21**) aufgeklärt. Da dieselben Produkte auch bei der Pyrolyse erhalten werden, kann der Reaktionsweg auch auf die thermische Zersetzung übertragen werden.



Schema 15: Mechanismus der Pyrolyse/Photolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**).

Der Mechanismus basiert auf einem radikalischen Prozess, bei dem es zunächst zur homolytischen Spaltung einer Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung im Triperoxid **21** kommt. Die

Umlagerungen an zwei Cyclohexyl-Ringen führen zur Bildung eines Diradikals **38**. Durch Rekombination der Radikale kommt es zur Ausbildung von kovalenten Bindungen in Verbindung **39**. Die Wiederholung der homolytischen Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung und der Umlagerung zum freien Carbonsäureradikal liefert unter Freisetzung eines Kohlenstoffdioxidmoleküls ein doppeltes Acylperoxyradikal **40**. Dieses kann durch Umlagerung und Termination des Radikalprozesses sowohl die beiden Dilactone **42** und **43** als auch ein weiteres zweifaches Carbonsäureradikal **41** erzeugen. Durch eine einfache bzw. doppelte Decarboxylierung entstehen aus dem Diradikal **41** schließlich die Makrozyklen Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) und Cyclopentadecan (**22**). Kleinere Fragment-Radikale, die dem Käfig entfliehen, führen zur Bildung von Nebenprodukten wie beispielsweise Hexansäure, Cyclopentan, Pentadecen, Cyclohexanon (**23**) oder ϵ -Caprolacton.

Die thermale Zersetzung wird gegenüber der photochemischen Dekomposition aus mehreren Gründen bevorzugt. Die Pyrolyse erfolgt in kürzeren Reaktionszeiten und in höheren Ausbeuten. Zudem findet die thermische Zersetzung unter Verwendung von geringeren Lösungsmittelvolumen statt, da die photochemische Reaktion in der Regel in hoher Verdünnung durchgeführt werden muss. Die Pyrolyse wird bei einer Temperatur zwischen 170 °C und 200 °C durchgeführt.⁵⁰ Meist wird Dekan als Lösungsmittel gewählt, da dieses einen Siedepunkt von 174 °C aufweist und die Reaktion somit bei Atmosphärendruck durchgeführt werden kann.

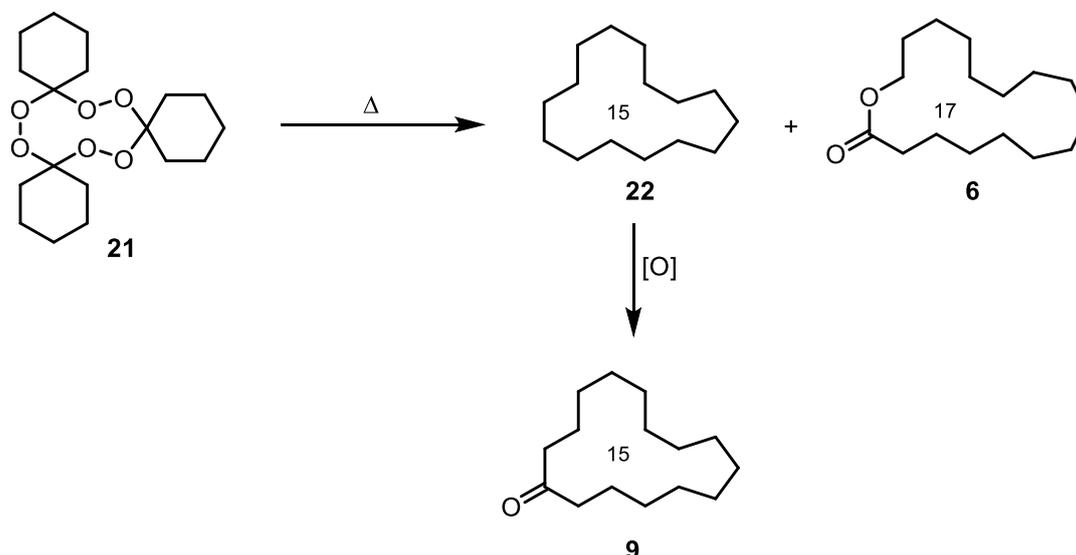
WHALEN und HARDING führten die Pyrolyse bereits 1975 unter Durchflussbedingungen in einem Glasreaktor durch.⁵¹ Dabei stellten sie fest, dass bei Verwendung höherer Konzentrationen einer TPO-Lösung **21** ein öliges Polymer gebildet wurde, welches bei Verwendung einer 20%-igen TPO-Lösung **21** den Reaktor komplett verstopfte. Eine gaschromatografische Analyse legte die Vermutung nahe, dass es sich bei der öligen Substanz um ϵ -Caprolacton und dessen Oligomere handelt.

⁵⁰ P. R. Story, P. Busch, *Adv. Org. Chem.* **1972**, 8, 67–95.

⁵¹ M. J. C. Harding, D. M. Whalen [39].

1.2 Ziel der Arbeit

Die in der Natur vorkommenden Makrozyklen Cyclopentadecanon (**9**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) sind trotz der Vielfalt an verfügbaren synthetischen Moschusduftstoffen auch heute noch wichtige Verbindungen in der Parfümindustrie. Die Thermolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) nach STORY ermöglicht die Synthese der Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**), wobei Ersteres nachträglich zu Cyclopentadecanon (**9**) oxidiert werden kann (Schema 16).



Schema 16: Thermolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) nach STORY *et al.*

Die Thermolyse bzw. photochemische Zersetzung von Triperoxiden ist ein sehr eleganter und einfacher Reaktionsweg, um unterschiedlich große Makrozyklen zu erhalten. Jedoch birgt das Arbeiten mit großen Mengen TPO **21** ein erhöhtes Gefahrenpotential, sodass das Verfahren für eine industrielle Anwendung nur bedingt geeignet ist. Die Planung und Durchführung der Reaktion unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen kann jedoch einen sicheren Reaktionsweg für eine industrielle Anwendung der Reaktion eröffnen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, ein technisch sicheres Verfahren zu entwickeln, bei dem sowohl die Bildung des Cyclohexanontriperoxids (**21**) als auch die thermische Spaltung des Triperoxids **21** in die Makrozyklen **22** und **6** unter Durchflussbedingungen erfolgt, ohne dass dabei das reaktive und potentiell gefährliche Triperoxid **21** isoliert werden muss.

Hierzu sollen in dieser Arbeit zunächst die Oxidation zu TPO **21** und die Pyrolyse von TPO **21** getrennt voneinander untersucht werden. Dieses dient zur besseren Analyse des Cyclohexanontriperoxids **21** aus der ersten Stufe. Anschließend soll die Pyrolyse unter Durchflussbedingungen optimiert werden. Damit beide Stufen miteinander kombinierbar sind

und um einen *in-line*-Prozess zu gewährleisten, soll ein Phasenseparator in das System implementiert werden. Der Phasenseparator ermöglicht die Abtrennung der wässrigen Phase aus dem Zweiphasengemisch. Die organische Phase enthält das gelöste Triperoxid **21** und kann nach dem Separator in den nächsten Reaktor weitergeleitet und dort schließlich erhitzt werden. Nach erfolgreicher Entwicklung des *in-line*-Prozesses kann das System für weitere TPO-Derivate getestet werden, um so einen leichten Zugang zu unterschiedlich großen Makrozyklen zu ermöglichen.

1.3 Darstellungslegende für die Durchflusschemie

Die eingesetzten Komponenten bei der Durchführung von Reaktionen unter Durchflussbedingungen sind in den Fließschemata der Reaktionen angegeben. In Abbildung 13 sind die schematischen Darstellungen der einzelnen Bauteile, die im Rahmen dieser Arbeit genutzt wurden, zusammengefasst.

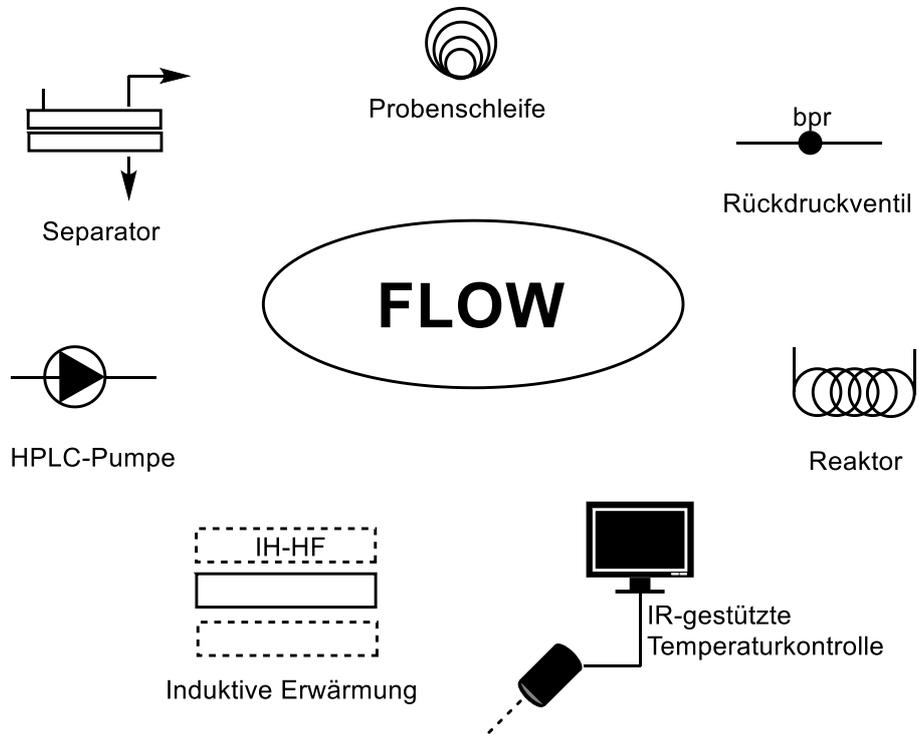
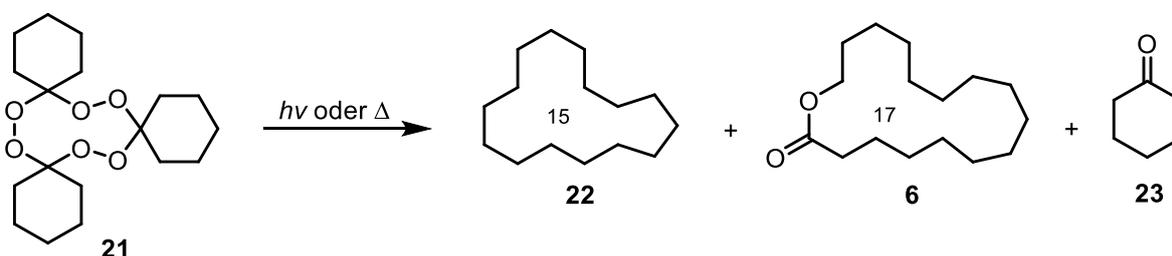


Abbildung 13: Schematische Darstellung der verwendeten Bauteile unter Durchflussbedingungen.

1.4 Diskussion und Ergebnisse

HARDING und WHALEN untersuchten bereits 1975 die Ketonperoxidfragmentierung von Cyclohexanontriperoxid (**21**) (STORY-Reaktion) zur kommerziellen Produktion der Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**).⁵²



Schema 17: STORY-Prozess zur Synthese der Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**).

GIVAUDAN veröffentlichte bereits 2014 ein Patent, in dem die Herstellung und Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) beschrieben wird. Dieses Patent stellt den Ausgangspunkt dieser Arbeit zur Entwicklung eines *in-line*-Prozesses zur Nutzung der STORY-Reaktion für die Bildung von Makrozyklen dar.

1.4.1 Beschreibung des Patents GB 1124872 A von GIVAUDAN Schweiz AG

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Patents GB 1124872 A von GIVAUDAN Schweiz AG kurz zusammengefasst.

1.4.1.1 Angaben zur Oxidation

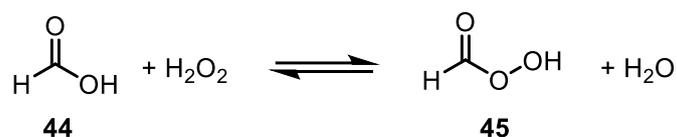
2014 wurde ein Patent zur Synthese von Makrozyklen von der Schweizer Firma GIVAUDAN angemeldet.⁵³ In dem Patent wird die Oxidation zum Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen beschrieben. In dem Verfahren werden drei Kolbenpumpen mit unterschiedlichen Lösungen über einen statischen Mischer miteinander verbunden und die Reaktionsmischung anschließend in einen Reaktor gepumpt. Durch die erste Pumpe wird Ameisensäure, durch die zweite Pumpe Wasserstoffperoxid und eine Brønstedsäure (in diesem Fall Salpetersäure) sowie durch eine dritte Pumpe Cyclohexanon (**23**) in einem synthetischen Isoparaffin-Lösungsmittel mit Dodecan als interner Standard befördert.

Es wird erwähnt, dass unter den gewählten Bedingungen unerwünschte BAEYER-VILLIGER-Nebenprodukte wie ϵ -Caprolacton und 6-Hydroxyhexansäure entstehen können. Diese entstehen aus den *in situ* hergestellten Peroxyverbindungen. Laut Patent herrschen BAEYER-

⁵² M. J. C. Harding, D. M. Whalen [39].

⁵³ P. N. Davey, S. Ellwood, J. A. Elings, *GB 2512836 A*, **2014**.

VILLIGER-Konditionen vor, wenn Cyclohexanon (**23**) mit einer Peroxycarbonsäure **45**, dargestellt aus Wasserstoffperoxid und einem Überschuss von Ameisensäure (**44**) (Schema 18), reagiert.



Schema 18: Bildung von Peroxycarbonsäure **45** aus Wasserstoffperoxid und Ameisensäure (**44**).

Interessanterweise wird in dem Patent beschrieben, dass durch Ausführung des Versuchs unter Durchflussbedingungen die Entstehung der BAEYER-VILLIGER-Produkte verhindert werden kann, da durch die Einstellung unterschiedlicher Ströme die Bedingungen dahingehend optimiert werden können.

Der beschriebene Versuchsaufbau im Patent besteht aus drei Kolbenpumpen (Reglo-CPF-Digital ISMATEC), zwei T-Stücken aus Teflon, zwei Drucksensoren, einem statischen Mischer aus Polypropylen (PP) (Länge = 6.5 cm, Ø = 4.8 mm, 16 Elemente pro Länge) in einem Rohr aus Edelstahl 316 (Länge = 2.5 m, Ø = 5.0 mm). Die Elemente des statischen Mixers befinden sich in einem Wasserbad, eingestellt auf 25 °C, und das Gesamtvolumen des Reaktors wird mit 38 mL angegeben.

Die verwendeten Chemikalien und Konzentrationen der Lösungen der drei Pumpen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Verwendete Lösungen und Flussraten im Patent.

	Pumpe 1	Pumpe 2	Pumpe 3
Chemikalie	Cyclohexanon (99.9 g) IsoPar G (300 g) Dodecan (12.0 g)	Ameisensäure 98%	Wasserstoffperoxid 50% (70.2 g) Salpetersäure 65% (12.1 g)
Dichte	0.78 g/mL	1.22 g/mL	1.21 g/mL
Temperatur	k. A.	k. A.	5 °C
Flussrate	0.78 mL/min	0.37 mL/min	0.10 mL/min
Molares Verhältnis	1.0 Äqu.	1.0 Äqu.	6.5 Äqu.

Aus den angegebenen Daten ergibt sich eine Gesamtflussrate von 1.25 mL/min und die Verweilzeit wird mit 29 min angegeben. Im Patent wird berichtet, dass die Mischung zunächst von Ameisensäure und Wasserstoffperoxid günstig ist. Dabei sollte die Mischung in weniger als 60 s bzw. sogar 10 s erfolgen. Hierfür wurden die Pumpen 2 und 3 zunächst über ein T-

Stück miteinander kombiniert und dann anschließend über ein weiteres T-Stück mit Pumpe 1. Folgende Ausbeuten wurden mittels Pyrolyse-Gaschromatografie-Analyse (Injektor 300 °C) berechnet: 43.3% TPO **21**, 5.2% DPO **26** und 3.4% Cyclohexanon (**23**).

Wurden alle drei Pumpen direkt miteinander kombiniert und die Bedingungen ansonsten beibehalten, wurden folgende Ausbeuten mittels internen Standards ermittelt: 75–76% TPO **21**, 9.6–9.8% DPO **26** und 4.7–5.7% Cyclohexanon (**23**).

Laut Patent sollte die Konzentration von Cyclohexanon (**23**) bei 20–30% im Lösungsmittel liegen. Die Wasserstoffperoxid-Konzentration sollte zwischen 25% und 80% betragen. Als Brønstedsäure kommen starke Mineralsäuren wie Salpetersäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Perchlorsäure oder Wolframatophosphorsäure in Frage. Salpetersäure wird aufgrund der niedrigen Kosten bevorzugt. Die Konzentration der Säure im Reaktor sollte bei 5–10% liegen. Die Menge der verwendeten Ameisensäure im Durchflussreaktor sollte 1–10 mL pro mL Cyclohexanon (**23**) betragen.

Die Durchflussraten sollten am besten so gewählt werden, dass folgendes molares Verhältnis besteht:

$$\text{Cyclohexanon (23) : Wasserstoffperoxid : Ameisensäure} = 1.0/1.0/6.5.$$

Die Verweilzeit sollte bei 20–30 min liegen und die Temperatur zwischen 10 °C und 60 °C gehalten werden. Mit den aufgeführten Bedingungen soll Cyclohexanotriperoxid (**21**) in Ausbeuten von 80% erhalten werden können. Die Entstehung der BAEYER-VILLIGER-Produkte ist laut Patent bei Verwendung von Ameisensäure und Wasserstoffperoxid nicht begünstigt und liegt bei unter 10%.

1.4.1.2 Angaben zur Pyrolyse

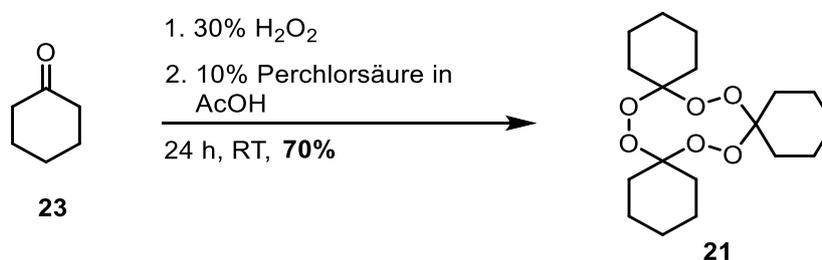
Neben der Oxidation unter Durchflussbedingungen wurde in dem Patent auch die Pyrolyse des Cyclohexanotriperoxids (**21**) zu Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) beschrieben. Cyclopentadecan (**22**) kann zu Cyclopentadecanol (**46**) oxidiert und anschließend zu Cyclopentadecanon (**9**) dehydriert werden. Die Mischung von Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) und Cyclopentadecanon (**9**) wird kommerziell als *musk mixture* bzw. *Silvanone Supra* (GIVAUDAN) vertrieben.

Anders als die Oxidation wird die Pyrolyse des Cyclohexanotriperoxids (**21**) nicht unter Durchflussbedingungen, sondern in einem Autoklav durchgeführt. In dem beschriebenen Verfahren wird ein 300 mL-Autoklav mit Lösungsmittel befüllt (25–50 mL), mit Stickstoff geflutet, auf 302 °C und 15 bar unter Rühren eingestellt. Der Autoklav wird mit 25–50 mL einer

etwa 9 w/w% TPO-Lösung **21** befüllt und im Vakuum für 15 min gerührt. Die Reaktion wird durch schnelles Abkühlen (etwa 60 s) auf eine Temperatur von 150 °C beendet. Die Ausbeuten der Makrozyklen werden mit 16.7% für Cyclopentadecan (**22**) und 12.1% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) angegeben.

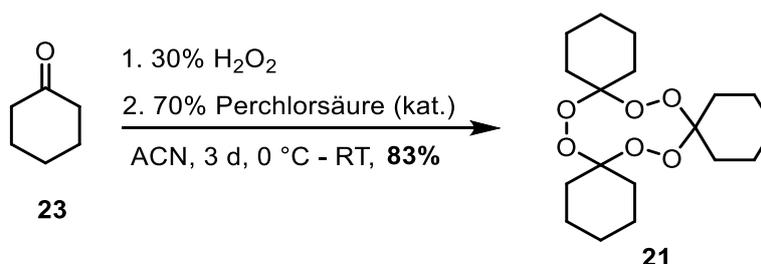
1.4.2 Synthese von Cyclohexanotriperoxid (**21**) unter *batch*-Bedingungen

Damit der Nachweis von TPO **21** in der Reaktionslösung erbracht werden konnte, wurde TPO **21** zunächst unter *batch*-Bedingungen hergestellt. Dies ermöglichte zudem die Untersuchung der thermischen Spaltung von TPO **21** unter Durchflussbedingungen. Hierfür wurde nach einer Versuchsvorschrift von STORY *et al.*⁵⁴ das TPO **21** sowohl in einer KHARASCH-SOSNOVSKY-Typ-Reaktion als auch in einer LEDAAL-Typ-Reaktion erfolgreich dargestellt. Die KHARASCH-SOSNOVSKY-Typ-Reaktion lieferte TPO **21** in einer Ausbeute von 70% (Schema 19). Bei der Reaktion findet die Umsetzung von Cyclohexanon (**23**) mit Wasserstoffperoxid unter sauren Bedingungen bei Raumtemperatur statt.



Schema 19: Synthese von TPO **21** nach KHARASCH-SOSNOVSKY.

Die Umsetzung von Cyclohexanon (**23**) mit Wasserstoffperoxid unter LEDAAL-Bedingungen⁵⁵ lieferte TPO **21** in einer Ausbeute von 83%. Auch unter diesen Bedingungen wurde Perchlorsäure als Säure eingesetzt. Bei dieser Reaktion wurde das Reaktionsgemisch für mehrere Tage an der Luft stehen gelassen und Triperoxid **21** kristallisierte aus der Lösung aus (Schema 20).



Schema 20: Synthese von TPO **21** nach LEDAAL.

⁵⁴ P. R. Story, B. Lee, C. E. Bishop, D. D. Denson, P. Busch [36].

⁵⁵ T. Ledaal, T. Solbjör, E. Thom, E. Stoll, G. Eriksson, R. Blinc, S. Paušak, L. Ehrenberg, J. Dumanović [35].

Als Nebenprodukt entstand in beiden Fällen Cyclohexanondiperoxid (**26**). Eine gaschromatografische Analyse ermöglichte die Bestimmung des Verhältnisses zwischen gebildeten TPO **21** und DPO **26**. Die GC-Analyse des TPO **21**, welches unter LEDAAL-Bedingungen dargestellt wurde (Schema 20), ergab eine Reinheit von 99.083% für TPO **21** (Retentionszeit $t_R = 13.163$ min). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass DPO **26** (Retentionszeit $t_R = 8.654$ min) in weniger als 1% als Nebenprodukt gebildet wurde (Abbildung 14).

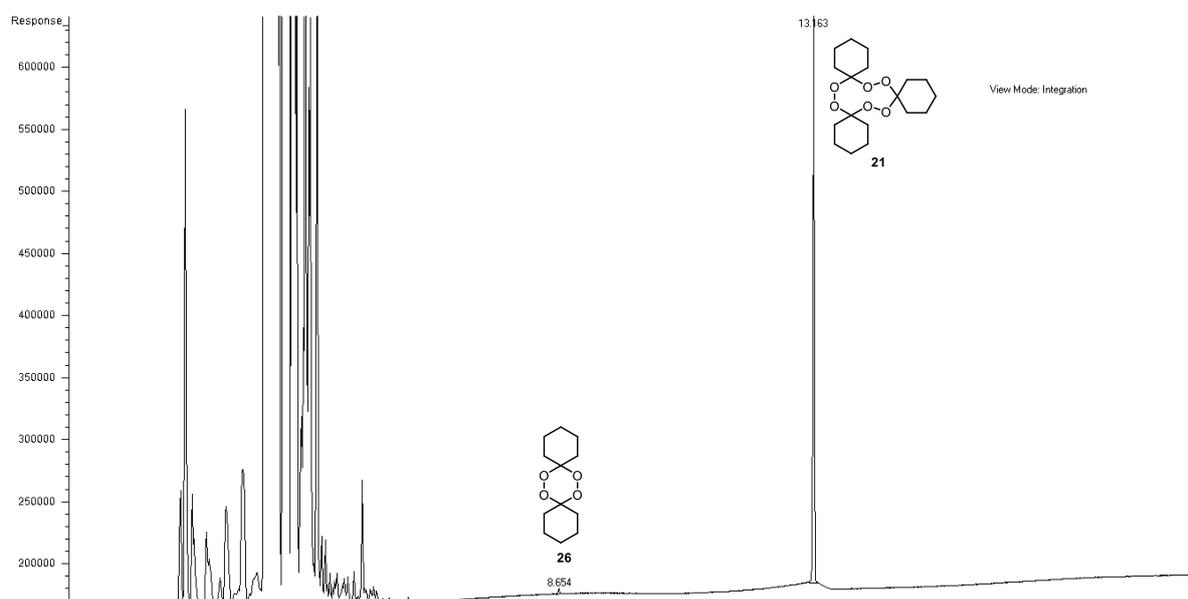


Abbildung 14: Chromatogramm von Cyclohexanontriperoxid (**21**) in Dodecan; Peaks bis 6 min gehören zum verwendeten Lösungsmittel Dodecan (technische Reinheit).

Thermogravimetrie-Differenzthermoanalysen (TG-DTA) und Differentialthermoanalysen (DSC) wurden für einzelne Kristalle von Cyclohexanontriperoxid (**21**) von AWASTHI *et al.* durchgeführt.⁵⁶ Sie stellten dabei fest, dass Cyclohexanontriperoxid (**21**) bis zum Schmelzpunkt von 92.24 °C stabil ist und es bei höheren Temperaturen (ab 120 °C) zur Zersetzung kommt. Eine weitere Studie zur isothermalen Dekomposition von reinem Cyclohexanontriperoxid (**21**) von SEMPERE *et al.* führt aus, dass keine Reaktion bei Temperaturen unter 103 °C (nach 12 Stunden Reaktionszeit) stattfindet und dass eine vollständige Umsetzung von TPO **21** erst bei Temperaturen über 137 °C erreicht ist.⁵⁷ Daher bestand keine erhöhte Sicherheitsgefahr bei Umgang und Lagerung kleiner Mengen Cyclohexanontriperoxids (**21**).

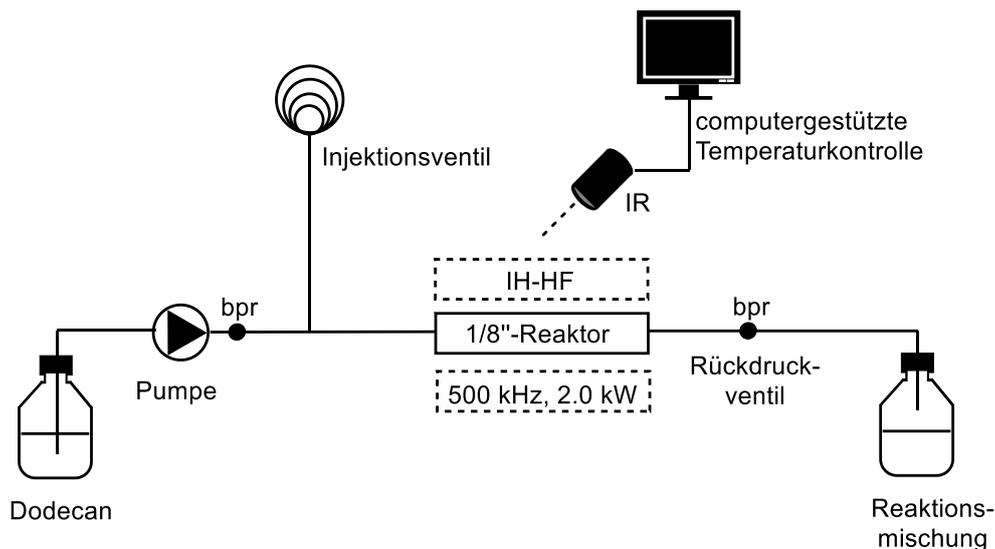
1.4.3 Studien zur Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**)

Die anschließenden Experimente zur thermischen Spaltung des Cyclohexanontriperoxids (**21**) unter Durchflussbedingungen wurden mit dem in Schema 21 gezeigten Versuchsaufbau

⁵⁶ C. S. Neupane, S. K. Awasthi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6067–6070.

⁵⁷ N. Ferrer, E. Serra, R. Nomen, J. Sempere, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, 134, 1293–1298.

durchgeführt. Hierfür wurde das unter *batch*-Bedingungen synthetisierte TPO **21** (Schema 20) eingesetzt.



Schema 21: Fließschema des Durchflusssystems zur Pyrolyse von Cyclohexanotriperoxid (**21**).

Das eingesetzte Durchflusssystem bestand aus einer HPLC-Pumpe, einer Injektionsschleife und einem Reaktor. Als Verbindungselemente kamen Stahlkapillaren zum Einsatz. Nachdem das Durchflusssystem etwa 30 min bei den gewählten Reaktionsbedingungen mit dem Lösungsmittel Dodecan gespült wurde, wurde eine gelöste Probe von Cyclohexanotriperoxid (**21**) (20–25 mg) in Dodecan (3 mL) über die Probenschleife ($V = 3.5$ mL) injiziert und im Reaktor induktiv im hochfrequenten Bereich erwärmt. Zum Einsatz als Lösungsmittel kam technisches Dodecan, da es sich um eines der kostengünstigen höheren Alkane handelt. Der Temperaturabgleich fand über ein IR-Pyrometer statt. Anschließend wurden jeweils 15 mL Proben der Reaktionslösung gesammelt.

Die Proben wurden mittels Gaschromatografie (GC) analysiert und die Ausbeuten der Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) mithilfe eines Standards ermittelt. Die Verwendung eines Standards ermöglichte die Quantifizierung der Reaktion. Als Standard wurde Cyclopentadecanon (**9**) eingesetzt. Hierzu wurde Cyclopentadecanon (**9**) bereits zur gelösten TPO-Probe **21** beigefügt, um Probenverlusten bei der Analyse entgegenzuwirken. Cyclopentadecanon (**9**) eignete sich als interner Standard, da es physikalische und chemische Ähnlichkeit zu den vorhandenen Makrozyklen **22** und **6** in der Reaktionslösung aufweist. Außerdem zeigte sich Cyclopentadecanon (**9**) inert bei den verwendeten Reaktionsbedingungen in der Reaktionslösung. Die Kalibriergeraden für die Makrozyklen **22** und **6** wurden durch Auftragen des Stoffmengenverhältnisses

(Analyt/Standard) gegen das Signalflächenverhältnis (Analyt/Standard) erhalten. In Abbildung 15 ist die ermittelte Kalibriergerade für Cyclopentadecan (**22**) gezeigt.

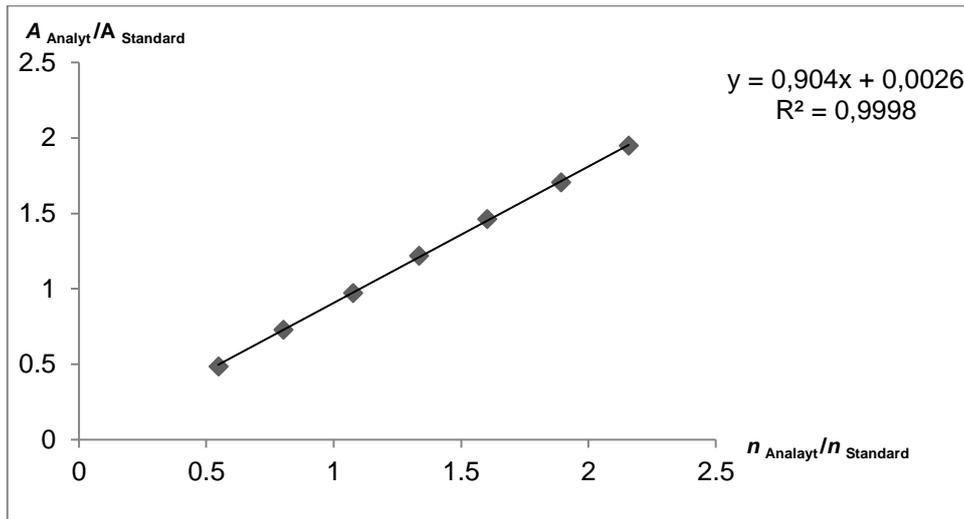


Abbildung 15: Kalibriergerade zur Bestimmung der Ausbeute von Cyclopentadecan (**22**).

Die ermittelte Kalibriergerade für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) ist in Abbildung 16 gezeigt.

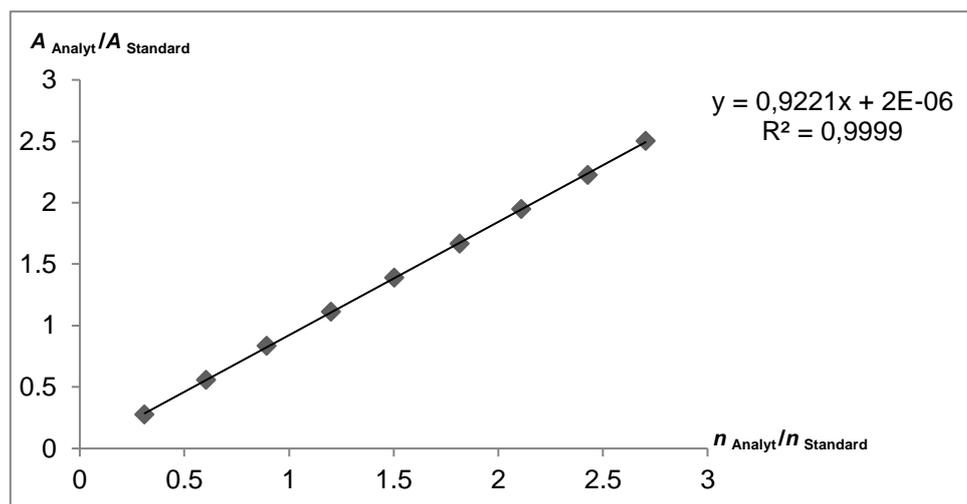


Abbildung 16: Kalibriergerade zur Bestimmung der Ausbeute von Oxacycloheptadecan-2-on (**6**).

Die Kalibriergeraden bildeten die Grundlagen zur Berechnung der Ausbeuten der beiden Makrozyklen **22** und **6** nach der Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen.

1.4.3.1 Studien zu Reaktormaterialien und Reaktorgeometrie

Für die Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen wurden unterschiedliche Reaktortypen erprobt.

Versuche mit einem Kupfer-Schleifenreaktor ($V = 2.0 \text{ mL}$)

Zunächst wurde Kupfer als Reaktormaterial für die Pyrolyse unter Durchflussbedingungen eingesetzt. Es sollte untersucht werden, ob das Material einen positiven Effekt auf die Ausbeuten der Makrozyklen **22** und **6** ausübt. Als Reaktortyp wurde ein Schleifenreaktor mit einem Volumen von 2.0 mL aus Kupfer verwendet (Abbildung 17).

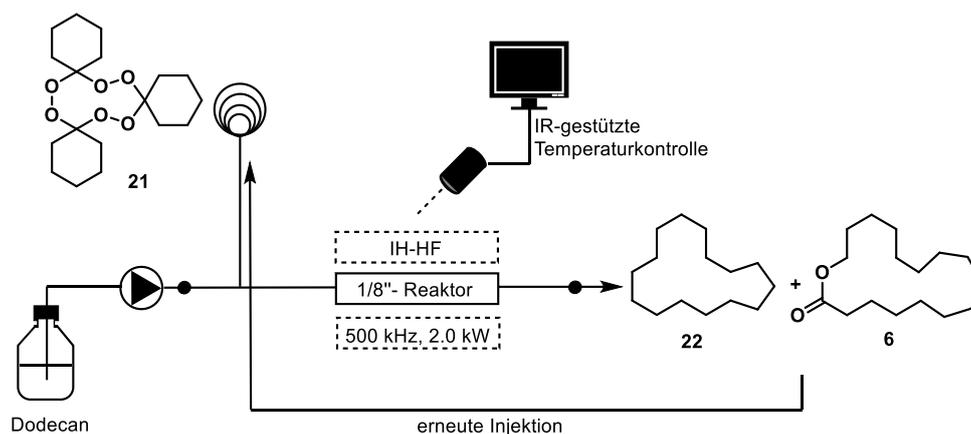


Abbildung 17: 1/8"-Kupferschleifenreaktor (4 Schleifen, $V = 2.0 \text{ mL}$).

Bei Verwendung dieses Reaktortyps befand sich nicht der komplette Reaktor innerhalb der Induktorhalterung. Aufgrund der Reaktorgeometrie passierte die Reaktionslösung jedoch

mehrere Male den Reaktor im Zentrum der Induktorhalterung. Bei der Verwendung des Reaktors aus Kupfer konnte nur eine maximale Temperatur von 180 °C erreicht werden. Daher wurden alle Versuche im Kupfer-Schleifenreaktor bei der maximal erreichbaren Temperatur von 180 °C durchgeführt. Aufgrund der Limitierung der Temperatur sollte die Verweilzeit der Reaktionsmischung im Reaktor verlängert werden. Hierfür wurden die im Kolben gesammelten Reaktionsmischungen jeweils zwei weitere Male über die Probenschleife injiziert. Die Versuchsbedingungen und Ausbeuten können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Auswahl an Versuchen im Kupferschleifenreaktor ($V = 2.0 \text{ mL}$) bei 180 °C.



Eintrag	\dot{v} mL/min	τ min	Interner Standard	TPO 21	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	0.2	10	11.5 mg	22.0 mg	7	6
2	0.2	20	3 mL Reaktionsmischung		9	8
3	0.2	30	3 mL Reaktionsmischung		9	9
4	0.4	5	1.5 mg	21.8 mg	5	4
5	0.4	10	3 mL Reaktionsmischung		7	7
6	0.4	15	3 mL Reaktionsmischung		9	8
7	0.2	10	2.5 mg	21.0 mg	7	7
8	0.2	20	3 mL Reaktionsmischung		10	10
9	0.2	30	3 mL Reaktionsmischung		11	11
10	0.4	5	2.5 mg	22.4 mg	7	6
11	0.4	10	3 mL Reaktionsmischung		9	8
12	0.4	15	3 mL Reaktionsmischung		10	10

*Ermittelt mit Cyclopentadecanon (9) als interner Standard.

Bei der kleineren Flussrate (0.2 mL) und damit längeren Verweilzeiten (bis insgesamt 30 min) im Reaktor, wurden mit jeweils 11% die höchsten Ausbeuten für die Makrozyklen **22** und **6**

erzielt (Tabelle 2, Eintrag 9). Ab einer Verweilzeit von 10 min unterschieden sich die erhaltenen Ausbeuten kaum voneinander und lagen sowohl bei den Flussraten 0.2 mL als auch 0.4 mL zwischen 7% und 11%. Eine weitere Erhöhung der Verweilzeit hatte keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute. Die relativ geringen Ausbeuten konnten auf die niedrige Temperatur von 180 °C zurückgeführt werden. Um die Pyrolyse bei einer höheren Temperatur durchführen zu können, wurde daher anschließend ein anderes Reaktordesign gewählt.

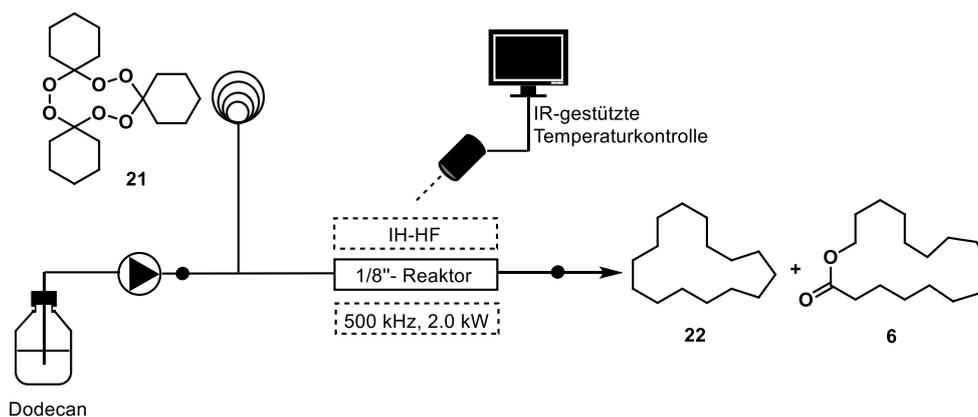
Versuche mit einem gewickelten Kupferreaktor ($V = 2.0$ mL)

Da bei der Verwendung eines Schleifenreaktors aus Kupfer eine Limitierung der Temperatur beobachtet wurde, wurde der Reaktor durch einen gewickelten 1/8"-Kupferreaktor mit dem Volumen 2.0 mL ersetzt. Aufgrund der Geometrie des Reaktors konnte der gewickelte Kupferreaktor fast vollständig innerhalb der Induktorhalterung platziert werden. Das führte dazu, dass der Reaktor induktiv bis auf 300 °C erwärmt werden konnte. In Abbildung 18 ist der gewickelte Kupferreaktor neben dem Schleifenreaktor gezeigt.



Abbildung 18: Schleifenreaktor (oben) und gewickelter Reaktor (unten).

Die Versuche wurden bei Temperaturen zwischen 200 °C und 300 °C durchgeführt. Als Verweilzeit wurden 5 min bzw. 10 min gewählt. Die Reaktionsbedingungen und die ermittelten Ausbeuten können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Versuche in einem gewickelten Kupferreaktor ($V = 2.0$ mL).

Eintrag	\dot{v} mL/min	T °C	τ min	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	0.4	200	5	11	10
2	0.2	200	10	9	8
3	0.4	210	5	10	9
4	0.2	230	10	10	9
5	0.4	230	5	13	12
6	0.4	250	5	13	11
7	0.2	250	10	13	12
8	0.4	270	5	14	12
9	0.2	270	10	14	13
10	0.4	300	5	14	12

*Ermittelt mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard.

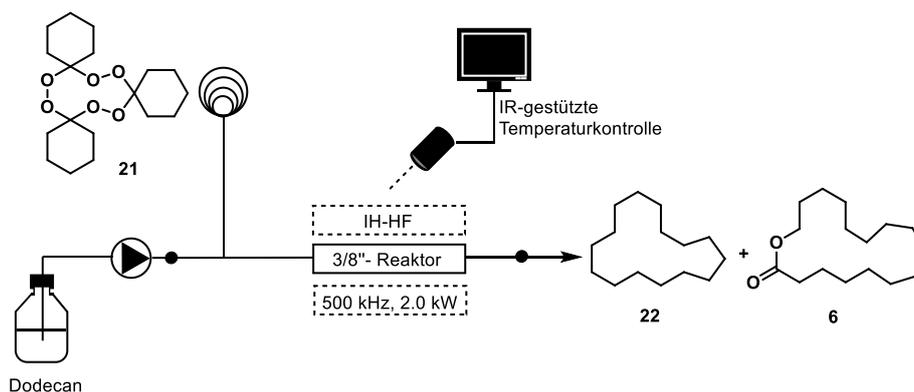
Die erhaltenen Ausbeuten für Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) lagen zwischen 8% und 14%. Es konnten maximal 14% für Cyclopentadecan (**22**) und 13% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) bei einer Temperatur von 270 °C und einer Flussrate von 0.2 mL/min ($\tau = 10$ min) erzielt werden (Tabelle 3, Eintrag 9). Aus Tabelle 3 kann entnommen werden, dass bei der Wahl dieses Reaktortyps bereits ab einer Temperatur von 230 °C die maximalen Ausbeuten der Makrozyklen **22** und **6** erreicht wurden und eine weitere Temperaturerhöhung keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute ausübte. Auch die Verweilzeit ($\tau = 5$ min bzw. 10 min) der Reaktionslösung im Reaktor schien keinen entscheidenden Effekt auf die Ausbeute zu haben. Bei der Auswertung der Gaschromatogramme der Reaktionslösungen zeigte sich, dass vermehrt Oligomere bei der Verwendung von Kupfer als Reaktormaterial entstanden. Die Bildung von Oligomeren konnte eine der Ursachen für die niedrigen Ausbeuten der Makrozyklen darstellen. Da kein positiver Einfluss von Kupfer

auf die Reaktion beobachtet werden konnte, wurde von dem Einsatz von Kupfer als Material für die Reaktoren in den weiteren Arbeiten abgesehen. Für die weiteren Versuche wurden daher ausschließlich Edelstahlreaktoren verwendet.

Versuche unter Verwendung eines Stabreaktors aus Edelstahl ($V = 2.5 \text{ mL}$)

Zunächst kam als Edelstahlreaktor ein einfacher 3/8"-Stabreaktor mit einem Volumen von 2.5 mL zum Einsatz. Die Versuche zur Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) wurden bei 200 °C bzw. 260 °C und 0.2 mL/min bzw. 0.4 mL/min durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen und die erzielten Ausbeuten für die Makrozyklen **22** und **6** können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Ausgewählte Versuche mit Stabreaktor (Edelstahl, $V = 2.5 \text{ mL}$).



Eintrag	\dot{v} mL/min	T °C	τ min	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	0.2	200	13	15	14
2	0.4	200	6	15	14
3	0.4	260	6	16	14
4	0.6	260	4	17	13

*Ermittelt mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard.

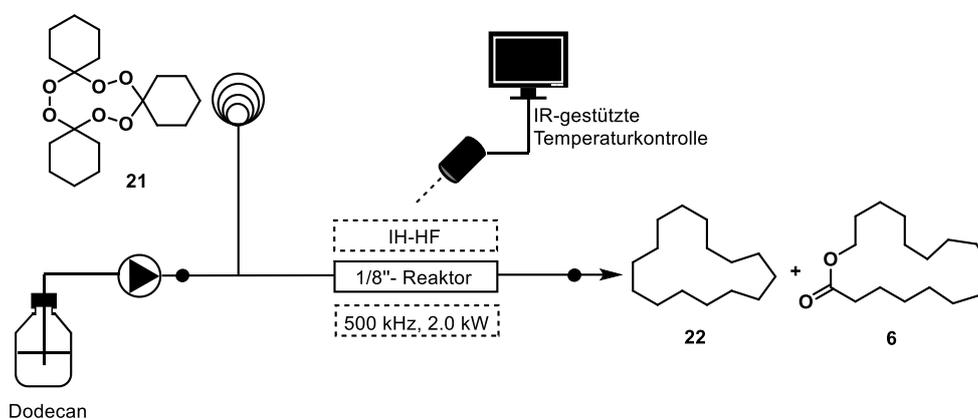
Bei der Verwendung eines Stabreaktors aus Edelstahl wurden Ausbeuten zwischen 13% und 17% für die Makrozyklen **22** und **6** erhalten. Somit konnten die Ausbeuten durch die Verwendung von Edelstahl anstelle von Kupfer als Reaktormaterial bereits etwas erhöht werden. Genau wie bei der Verwendung eines Schleifenreaktors konnte aufgrund der Länge des Stabreaktors ($L = 20 \text{ cm}$) nicht der komplette Reaktor innerhalb der Induktorspule ($L = 10 \text{ cm}$) platziert werden. Das führte dazu, dass nur der mittlere Teil des Reaktors induktiv erwärmt wurde und die Temperaturen an den Enden des Reaktors bereits deutlich geringer waren. Ein weiterer Unterschied lag im Durchmesser des Reaktors. Die für die Versuche angegebene Temperatur gibt nur die Temperatur auf der Reaktoroberfläche wieder. Daher bestand die Möglichkeit, dass ein Temperaturgradient zur Reaktorwand bei der Pyrolyse vorlag.

Außerdem konnte die schlechtere Durchmischung der Reaktionslösung einen Effekt auf die Pyrolyse haben. Daher wurden anschließend die weiteren Reaktorgeometrien untersucht.

Versuche in einem gewickelten Edelstahlreaktor ($V = 2.5 \text{ mL}$)

Mit dem zuvor eingesetzten gewickelten Kupferreaktor konnten für die Makrozyklen **22** und **6** nur maximale Ausbeuten von 14% bzw. 13% erreicht werden. Die Versuche wurden daher unter Verwendung eines gewickelten Edelstahlreaktors erneut durchgeführt. Der Edelstahlreaktor wies mit $V = 2.5 \text{ mL}$ ein etwas größeres Volumen auf. Für die Reaktionen wurden Temperaturen zwischen $190 \text{ }^\circ\text{C}$ und $260 \text{ }^\circ\text{C}$ gewählt. Die Verweilzeiten der Reaktionslösung im Reaktor lagen zwischen 3 min und 13 min. Die Reaktionsbedingungen und die erhaltenen Ausbeuten für die Makrozyklen **22** und **6** unter Verwendung eines Edelstahlreaktors sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen bei Verwendung eines gewickelten Edelstahlreaktors ($V = 2.5 \text{ mL}$).



Eintrag	T $^\circ\text{C}$	\dot{v} mL/min	τ min	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	190	0.6	4	17	14
2	200	0.6	4	16	12
3	200	1.0	3	15	12
4	190	0.4	6	16	13
5	200	0.4	6	15	14
6	210	0.6	4	18	13
7	220	0.6	4	20	13
8	260	0.6	4	24	19
9	260	0.4	6	20	16
10	200	0.2	13	15	13
11	220	0.2	13	17	15

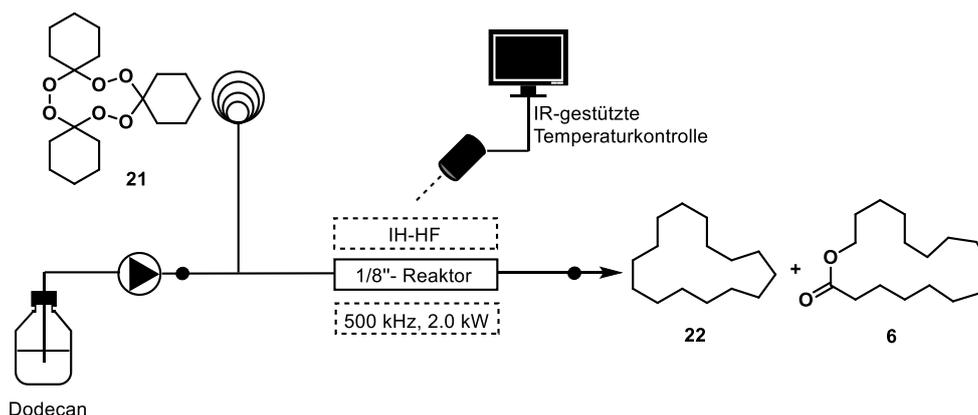
*Ausbeuten wurden mit Cyclopentadecanon (**9**) als Standard bestimmt.

Bei einer Temperatur von 260 °C und einer Flussrate von 0.6 mL/min wurden die höchsten Ausbeuten für Cyclopentadecan (**22**) mit 24% und für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) mit 19% erhalten (Tabelle 5, Eintrag 8). Die Verweilzeit der Reaktion lag bei 4 min. Bei Verlängerung der Verweilzeit auf 6 min bei der gleichen Temperatur (260 °C) sanken die Ausbeuten der Makrozyklen leicht (Tabelle 5, Eintrag 9). Die erzielten Ausbeuten der Makrozyklen waren höher als bei Verwendung von Kupfer als Reaktormaterial. Daher wurde anschließend untersucht, ob ein Schleifenreaktor aus Edelstahl einen positiven Effekt auf die Ausbeuten der Makrozyklen ausübt.

Versuche mit Edelstahlschleifenreaktor ($V = 2.0$ mL)

Da mit dem Kupferschleifenreaktor keine hohen Temperaturen erreicht werden konnten, wurde ein 1/8"-Schleifenreaktor aus Edelstahl zur Pyrolyse getestet. Das Besondere bei der Verwendung eines Schleifenreaktors im Gegensatz zu einem gewickelten Edelstahlreaktor war, dass mit einem Temperaturgradienten gearbeitet werden konnte. Das lag daran, dass der Schleifenreaktor länger als die Induktorhalterung war und somit wie beim Stabreaktor nur der mittlere Teil des Reaktors induktiv erwärmt wurde. Die Reaktionslösung wurde beim Befördern durch den Reaktor mehrere Male erhitzt und wieder abgekühlt. Anschließend wurde untersucht, ob ein Temperaturgradient einen positiven Effekt auf die Ausbeuten der Makrozyklen **22** und **6** aufwies.

Im Gegensatz zum Kupferschleifenreaktor konnten Temperaturen über 300 °C beim Einsatz des Edelstahlschleifenreaktors erreicht werden. Der verwendete 1/8"-Schleifenreaktor wies ein Volumen von 2.0 mL auf. Für die Versuche wurden Temperaturen zwischen 190 °C und 300 °C gewählt. Die Verweilzeiten lagen bei 5 min bzw. 10 min. Die Reaktionsbedingungen und ermittelten Ausbeuten sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen in einem Schleifenreaktor aus Edelstahl ($V = 2.0$ mL).

Eintrag	T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	200	0.4	5	16	15
2	190	0.4	5	8	9
3	230	0.4	5	24	22
4	270	0.4	5	25	20
5	230	0.2	10	24	21
6	200	0.2	10	19	18
7	190	0.2	10	15	15
8	250	0.2	10	26	20
9	270	0.2	10	27	20
10	300	0.2	10	24	17

*Ermittelt mit Cyclopentadecanon (9) als interner Standard.

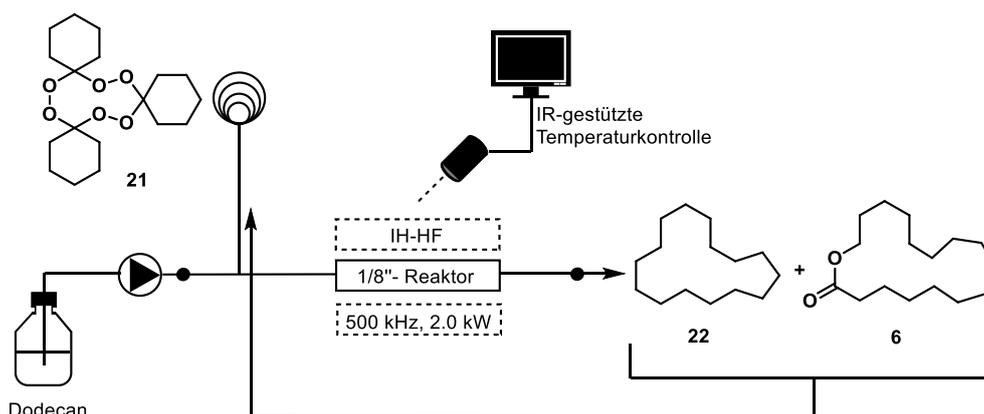
In dem Schleifenreaktor aus Edelstahl konnten bei Temperaturen zwischen 250 °C und 270 °C hohe Ausbeuten für die Makrozyklen **22** und **6** erzielt werden. So konnte die Ausbeute von Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) mit 20% und für Cyclopentadecan (**7**) mit 26–27% bestimmt werden (Tabelle 6, Einträge 8 und 9). Bei einer weiteren Erhöhung der Temperatur auf 300 °C sank die Ausbeute der Makrozyklen **22** und **6** wieder leicht (Tabelle 6, Eintrag 10). Die zwei ausgewählten Verweilzeiten (5 min und 10 min) schienen keinen Unterschied auf die Ausbeuten auszuüben, da die Ausbeuten vergleichbar waren (siehe Tabelle 6, Einträge 4 und 9).

Versuche mit einem vergrößerten Edelstahl-Schleifenreaktor ($V = 4.8$ mL)

Zuvor konnten hohe Ausbeuten (27% für Cyclopentadecan (**22**) und 20% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**)) in einem Schleifenreaktor aus Edelstahl (4 Schleifen, $V = 2.0$ mL) erzielt

werden. Daher sollte untersucht werden, ob ein größeres Reaktorvolumen des Schleifenreaktors und damit eine längere Verweilzeit der Reaktionsmischung bei der eingestellten Temperatur die Ausbeuten der Makrozyklen **22** und **6** erhöhen würde. Hierfür wurde ein Edelstahl-schleifenreaktor mit 7 Schleifen und einem Volumen von 4.8 mL verwendet. Damit die Verweilzeit noch weiter erhöht werden konnte, wurden die gesammelten Reaktionsmischungen zwei weitere Male über die Probeschleife injiziert. Dadurch konnte die dreifache Verweilzeit bei den gewählten Bedingungen untersucht werden. Da die höchsten Ausbeuten mit Edelstahl als Reaktormaterial bisher zwischen 250 °C und 270 °C erzielt werden konnten, wurden diese Temperaturen auch bei diesem Reaktortyp gewählt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Versuche im Schleifenreaktor aus Edelstahl ($V = 4.8$ mL).



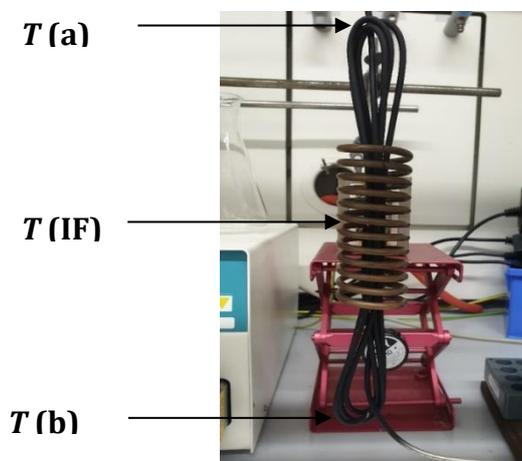
#	T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Standard	TPO 16	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	250	0.4	12	3.2 mg	23.5 mg	29	21
2	250	0.4	24	3 mL Reaktionsmischung		29	21
3	250	0.4	36	3 mL Reaktionsmischung		30	21
4	270	0.4	12	2.6 mg	25.7 mg	28	19
5	270	0.4	24	3 mL Reaktionsmischung		28	19
6	270	0.4	36	3 mL Reaktionsmischung		Zu verdünnt	
7	250	0.4	12	4.7 mg	28.4 mg	27	20
8	250	0.4	24	3 mL Reaktionsmischung		27	20
9	250	0.4	36	3 mL Reaktionsmischung		Zu verdünnt	
10	250	0.2	24	4.8 mg	26.7 mg	27	19
11	250	0.2	48	3 mL Reaktionsmischung		27	19

*Ermittelt mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass die Ausbeuten im Vergleich zu den Ausbeuten bei den Versuchen mit dem kleineren Edelstahlschleifenreaktor ($V = 2.0 \text{ mL}$, $\dot{v} = 0.2 \text{ mL/min}$, $270 \text{ °C}/250 \text{ °C}$, 27% für Verbindung **22** und 20% für Verbindung **6**) für Cyclopentadecan (**22**) auf 30% und für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) auf 21% gesteigert werden konnten. Die gesammelte Reaktionsmischung erneut in das System zu injizieren und wieder den Temperaturgradienten des Schleifenreaktors passieren zu lassen, führte zu keiner weiteren Steigerung der Ausbeuten der beiden Makrozyklen **22** und **6**.

Wie bereits oben beschrieben ergab sich aufgrund der unterschiedlichen Längen des eingesetzten Schleifenreaktors ($L = 25 \text{ cm}$) und der Induktorhalterung ($L = 10 \text{ cm}$) ein Temperaturgradient für die Lösung innerhalb des Reaktors. In Tabelle 8 sind die Temperaturdifferenzen an der Reaktoroberfläche an drei unterschiedlichen Punkten gezeigt.

Tabelle 8: Temperaturgradient im Edelstahlschleifenreaktor ($V = 4.8 \text{ mL}$).



Eintrag	\dot{v} mL/min	τ min	T (IF) °C	T (a) °C	T (b) °C
1	0.1	48	327	35	122
2	0.1	48	250	24	117
3	0.1	48	190	30	110
4	0.5	10	190	51	129
5	0.6	8	190	53	120
6	0.8	6	190	60	120
7	0.9	5	190	63	115
8	1.0	5	190	68	120
9	1.1	4	190	70	130

Die Temperaturen wurden mit einem Hand-IR-Pyrometer an zwei Punkten (a und b) am Reaktor außerhalb der Induktorhalterung bei unterschiedlichen Verweilzeiten gemessen (siehe Tabelle 8). Bei den gemessenen Temperaturen handelte es sich nur um die Temperatur auf der Reaktoroberfläche und nicht um die tatsächliche Temperatur in der Reaktionslösung. Aus den Ergebnissen der Tabelle 8 konnte geschlossen werden, dass es vor allem bei niedrigeren Flussraten (0.1 mL/min) und somit langen Verweilzeiten (48 min) der Reaktionslösung im Reaktor zu einer raschen Abkühlung der Reaktionslösung außerhalb der Induktorhalterung kam.

1.4.3.2 Zusammenfassung der Reaktortypen und Ergebnisse

In Abbildung 19 sind die Reaktionsbedingungen bei Erhalt der höchsten Ausbeuten für die Makrozyklen **22** und **6** in den jeweiligen Reaktortypen zusammengefasst.

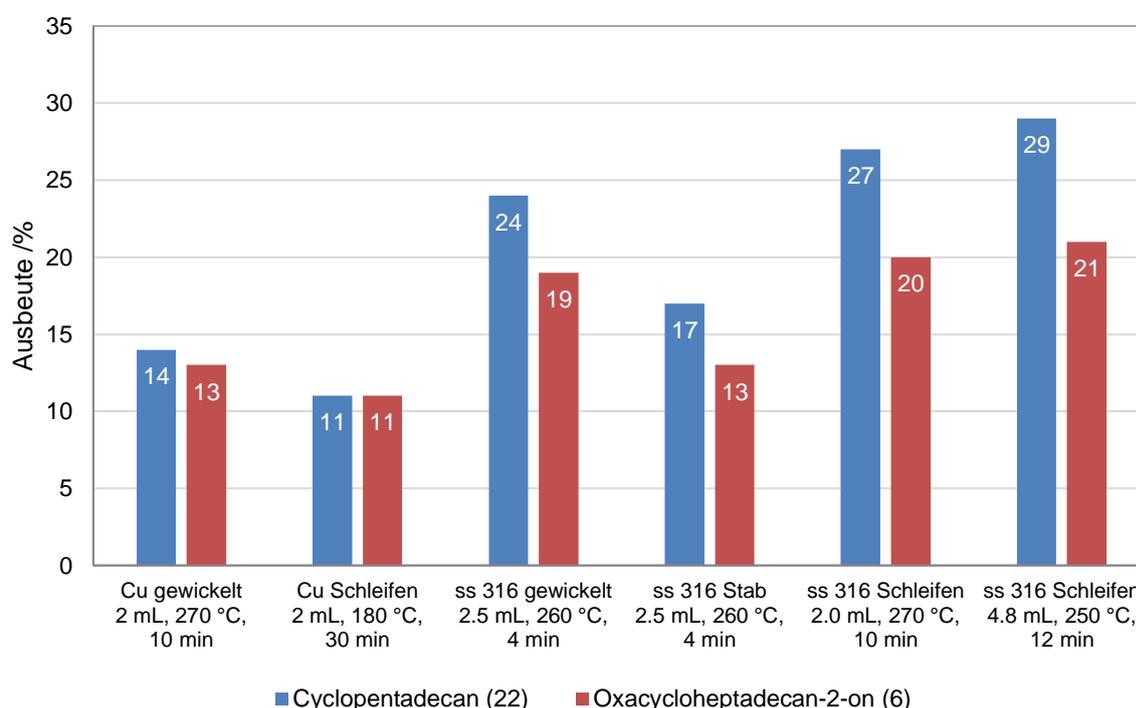


Abbildung 19: Zusammenfassung der besten Ergebnisse der untersuchten Reaktortypen unter Angabe der Reaktionsbedingungen Temperatur T und Verweilzeit τ .

Die höchsten Ausbeuten für die Makrozyklen **22** und **6** nach der Pyrolyse von TPO **21** konnten in den beiden Edelstahlschleifenreaktoren ($V = 2.0$ mL und $V = 4.8$ mL) erzielt werden. Folglich konnte für Cyclopentadecan (**22**) eine Ausbeute von 29% (30%) und für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) eine Ausbeute von 21% erreicht werden. Damit konnten die im Patent von GIVAUDAN erhaltenen Ausbeuten von 17% für Cyclopentadecan (**22**) und 12% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) bei Durchführung der Reaktion unter Durchflussbedingungen und dem Einsatz von

induktiver Wärme deutlich übertroffen werden. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurden für die weiteren Versuche der Aufbau der Pyrolyse mit dem Edelstahlschleifenreaktor ($V = 4.8 \text{ mL}$) beibehalten.

1.4.3.3 Optimierung der Bedingungen im Edelstahlschleifenreaktor

Nachdem in den vorherigen Versuchen unterschiedliche Reaktortypen für die Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen erprobt wurden, sollten anschließend die optimalen Bedingungen (Temperatur und Verweilzeit) für den ausgewählten Versuchsaufbau gefunden werden. Als Variablen wurden die Temperatur und die Flussrate gewählt. In ersten Experimenten wurde bereits festgestellt, dass Dodecan ein geeignetes Lösungsmittel für den Prozess darstellt. Das Lösungsmittel musste auch für die Oxidation zu Cyclohexanontriperoxid (**21**) geeignet sein, da letztendlich ein *in-line*-Prozess geschaffen werden sollte.

Mithilfe der statistischen Versuchsplanung sollte eine Optimierung hinsichtlich der höchsten Ausbeuten der beiden Makrozyklen **22** und **6** in dem beschriebenen Durchflusssystem mit Edelstahlschleifenreaktor ($V = 4.8 \text{ mL}$) durchgeführt werden. Bei der statistischen Versuchsplanung (SVP) bzw. *Design of Experiments* (DoE) handelt es sich um eine Methodik zur Planung und statistischen Auswertung von Versuchen.

Bei der klassischen Vorgehensweise (Ein-Faktor-Methode) wird in einer Versuchsreihe jeweils nur eine einzige Einflussgröße variiert und die anderen Einflussgrößen werden konstant gehalten (siehe Versuche zu den Reaktortypen). Bei diesem Ansatz wird vorausgesetzt, dass der maximale Ertragswert bezüglich einer Variablen unabhängig von der Größe der anderen Variablen ist. Die Annahme wird in der Realität nur selten erfüllt und führt daher nicht immer zum globalen Optimum. Bei der statistischen Versuchsplanung können mehrere Einflussgrößen gleichzeitig variiert werden. Ziel der statistischen Versuchsplanung ist es, mit möglichst wenigen Einzelexperimenten einen Zusammenhang zwischen mehreren Einflussfaktoren (Variablen wie z. B. Temperatur, Konzentration, Reaktortyp) und einzelnen Zielgrößen (Variablen wie z. B. Ausbeute, Selektivität) zu erhalten. Der Versuchsumfang steht dabei in Relation zu der Anzahl der Parameter, die untersucht werden sollen und den Abhängigkeiten zwischen den Parametern.

Die Anwendung statistischer Methoden ermöglicht es, eine Aussage darüber zu treffen, wie signifikant die Parameter sind und ob die durchgeführten Experimente ausreichen, um eine statistische Signifikanz festzustellen. Dafür wird die Reihenfolge der Einzelexperimente randomisiert und im Verlauf der Versuchsserie werden von einigen Experimenten

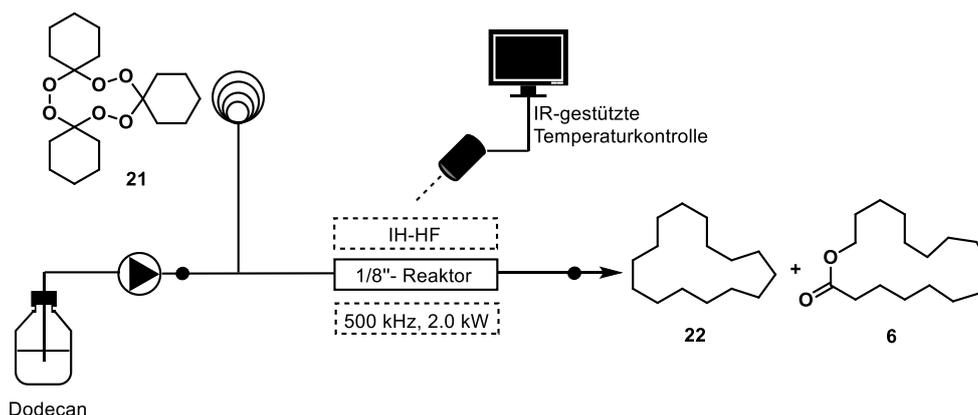
Mehrfachbestimmungen durchgeführt. Damit soll ausgeschlossen werden, dass äußere, möglicherweise unberücksichtigte Faktoren eine Wirkung auf die Reaktion ausüben.⁵⁸ Mit DoE lassen sich Hyperflächen erzeugen, welche mehrere Datensets vereinen und damit die Interpretation der Ergebnisse vereinfachen. Das hilft leichter vorherzusagen, wie signifikant ein Parameter auf die Ergebnisse ist.

Für die statistische Versuchsplanung wurde die kommerzielle Software Design-Expert der Firma STAT-EASE genutzt. Als Variablen wurde die Temperatur (180 °C–321 °C) und die Flussrate (0.1 mL/min–1.15 mL/min) vorgegeben. Der Versuchsplan wurde anschließend von dem Programm über ein *Central Composite Design* (CCD) erstellt. Die Versuche wurden in der vorgegebenen Reihenfolge des Versuchsplans durchgeführt und die Daten anschließend mithilfe der *Response Surface*-Methode (RSM) analysiert, um eine funktionale Beziehung zwischen den Einflussgrößen und Zielgrößen zu bestimmen. Die Methode ermöglichte die Auffindung von globalen Optima und konnte eine Aussage zur Robustheit des Prozesses geben.

Das unter *batch*-Bedingungen hergestellte Cyclohexanotriperoxid (**21**) wurde in einem Gemisch aus einigen Tropfen Methyl-*tert*-butylether (MTBE) und Dodecan gelöst und über die Probenschleife in das System injiziert. MTBE wurde hinzugegeben, um die Löslichkeit von TPO **21** in Dodecan zu verbessern. Als Reaktor wurde der 1/8"-Schleifenreaktor aus Edelstahl ($V = 4.8$ mL) eingesetzt. Das Produktgemisch wurde gesammelt und anschließend gaschromatografisch untersucht.

Die Bedingungen und die ermittelten Ausbeuten können der Tabelle 9 entnommen werden. Wie zuvor wurden die Ausbeuten durch den Einsatz eines internen Standards ermittelt. Anders als bei den beschriebenen Versuchen zuvor wurde als interner Standard nicht Cyclopentadecanon (**9**), sondern Eicosan eingesetzt. Grund hierfür war, dass ein Standard eingesetzt werden sollte, der später auch für den *in-line*-Prozess geeignet wäre. Eicosan verhielt sich in beiden Stufen inert und reagierte nicht mit den Reaktionspartnern.

⁵⁸ R. Leardi, *Anal. Chim. Acta* **2009**, 652, 161–172.

Tabelle 9: DoE-Optimierung für Cyclohexanontriperoxid (**21**) in Dodecan.

#	T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %	Selektivität Lacton 6
1	250	0.11	45	32	21	0.39
2	250	0.63	8	27	17	0.39
3	200	0.26	18	28	22	0.43
4	200	1.00	5	16	13	0.45
5	250	0.63	8	31	20	0.39
6	179	0.63	8	7	7	0.48
7	300	0.26	18	32	20	0.38
8	250	0.63	8	31	20	0.40
9	321	0.63	8	35	21	0.38
10	250	1.15	4	33	22	0.41
11	250	0.63	8	31	20	0.40
12	250	0.63	8	31	21	0.40
13	300	1.00	5	37	22	0.37

*Ausbeuten mit Eicosan als interner Standard ermittelt.

Aus den erhaltenen Ergebnissen war zu erkennen, dass die Pyrolyse bei hohen Flussraten erst bei einer Temperatur über 180 °C in höheren Ausbeuten stattfand. Bei 179 °C und einer Verweilzeit von 8 min im Reaktor wurden die Makrozyklen in Ausbeuten unter 10% erhalten (Tabelle 9, Eintrag 6). Vermutlich war die Verweilzeit bei zu hohen Flussraten zu niedrig für eine vollständige Umsetzung zu den Makrozyklen. Die Ausbeute von Cyclopentadecan (**22**) nahm mit steigender Temperatur zu. So wurden die höchsten Ausbeuten für Cyclopentadecan (**22**) bei 300 °C und 321 °C erzielt (Tabelle 9, Einträge 9 und 13). Eine Temperaturerhöhung ab 250 °C hatte keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute von Oxacycloheptadecan-2-

on (6). Diese beiden Beobachtungen wurden auch bereits in der Literatur⁵⁹ beschrieben, jedoch nicht unter Durchflussbedingungen. Die Experimente 9 und 13 (Tabelle 9) lieferten mit 35–37% für Cyclopentadecan (**22**) und 21–22% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) interessanterweise für beide Makrozyklen die höchsten Ausbeuten. Die Gesamtausbeute der beiden Makrozyklen entsprach in beiden Fällen knapp 60%.

Die Ergebnisse sind jeweils für beide Makrozyklen in einer zweidimensionalen Darstellung visualisiert (Abbildungen 20 und 21). Bei der zweidimensionalen Darstellung wurde die Flussrate in y-Richtung und die Temperatur in x-Richtung aufgetragen. Die Ausbeute wurden vergleichbar einer Landkarte mit Höhenlinien dargestellt. Über die erzeugten Hyperflächen (*Counter Plots*) konnten die optimalen Parametereinstellungen ermittelt werden.

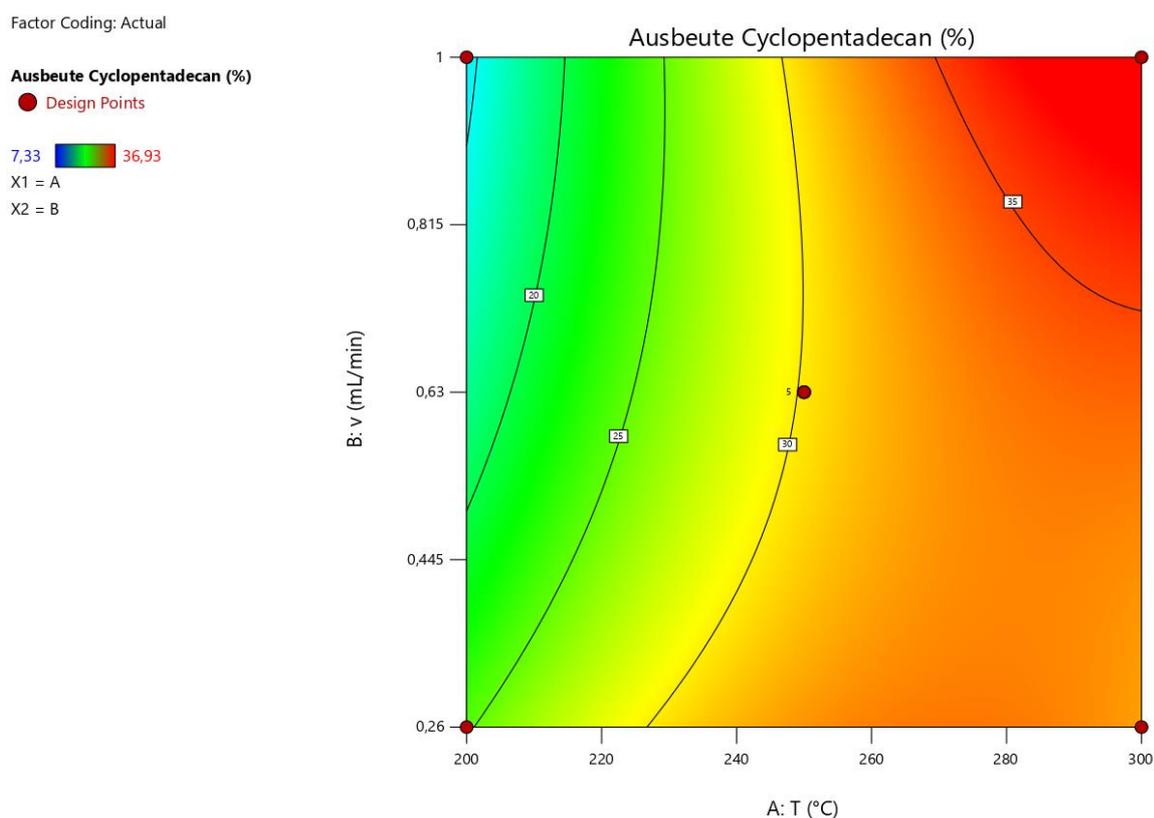


Abbildung 20: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Cyclopentadecan (**22**) in Dodecan. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Die Abbildung 20 zeigt, dass vor allem eine Erhöhung der Temperatur zu höheren Ausbeuten von Cyclopentadecan (**22**) in Dodecan führte. Die Verweilzeit im Reaktor dagegen schien keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute zu haben, da bei höheren Temperaturen sowohl bei kleineren als auch größeren Flussraten gute Ausbeuten für Cyclopentadecan (**22**) erzielt

⁵⁹ M. J. C. Harding, D. M. Whalen [39].

werden konnten. Jedoch wurde bei einer kürzeren Verweilzeit ($\tau = 5$ min) bei 300 °C eine etwas höhere Ausbeute für Cyclopentadecan (**22**) erzielt (Tabelle 9, Eintrag 13).

Factor Coding: Actual

Ausbeute Oxacycloheptadecan-2-on (%)

● Design Points

6,76 22,47

X1 = A

X2 = B

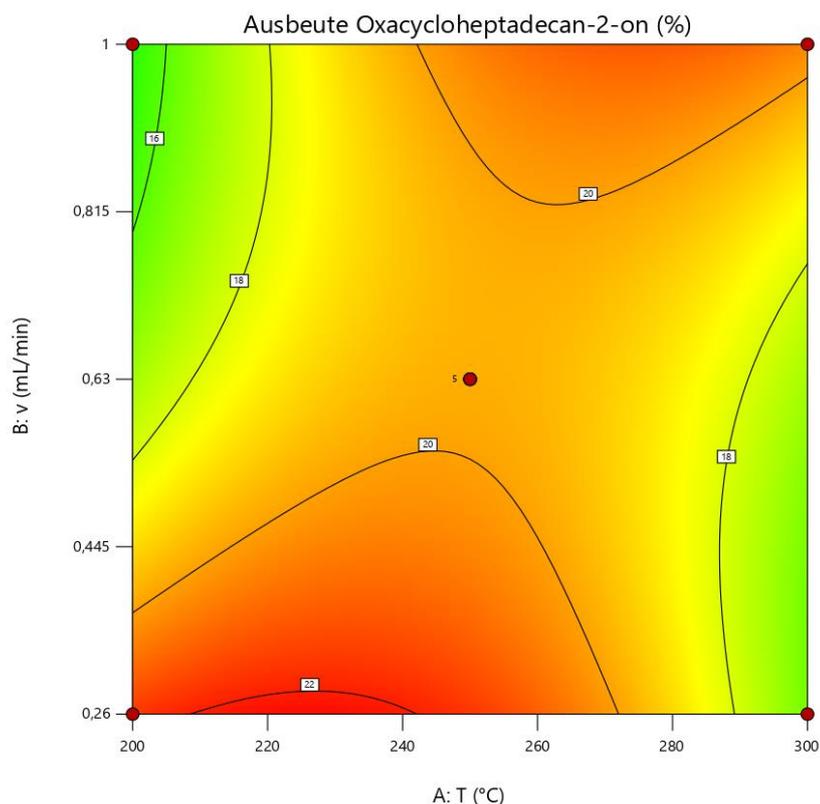


Abbildung 21: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) in Dodecan. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Die höchste Ausbeute für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) wurde bei einer mittleren Temperatur von 250 °C und einer hohen Flussrate (1.15 mL/min) erhalten. Abbildung 21 zeigt, dass eine weitere Temperaturerhöhung keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute von Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) ausübte.

Mithilfe der statistischen Versuchsplanung konnten in einer überschaubaren Anzahl von Experimenten die optimalen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Flussrate bzw. Verweilzeit) zum Erhalt hoher Ausbeuten der beiden Makrozyklen **22** und **6** gefunden werden. Vor allem die Ausbeute von Cyclopentadecan (**22**) konnte mit 37% noch einmal deutlich gesteigert werden.

Die Durchführung der Pyrolyse von Cyclohexanotriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen verminderte das Sicherheitsrisiko des Versuchs, da nur kleine Mengen des Triperoxids **21** zum selben Zeitpunkt im Reaktor erhitzt und nur druckstabile Materialien eingesetzt wurden. In diesem Kapitel konnte außerdem gezeigt werden, dass die Pyrolyse von Cyclohexanotriperoxid (**21**) unter Verwendung von induktiver Wärme und unter Durchfluss-

bedingungen zu hohen Ausbeuten der Makrozyklen **22** (37%) und **6** (22%) führte. Die im Patent von GIVAUDAN angegebenen Ausbeuten konnten für beide Makrozyklen deutlich übertroffen werden.

1.4.4 Studien zur Oxidation unter Durchflussbedingungen

Nachdem das optimale Reaktordesign und die optimalen Reaktionsbedingungen (Temperatur und Flussrate) zum Erhalt guter Ausbeuten der Makrozyklen **22** und **6** nach der Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) gefunden wurden, sollte anschließend die Oxidation zu Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen untersucht werden.

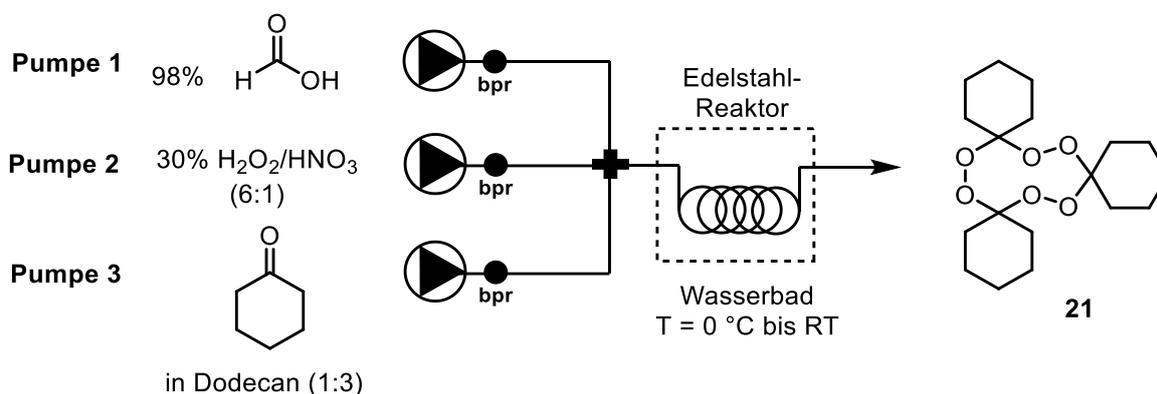
1.4.4.1 Erste Versuche unter Verwendung von Edelstahlkapillaren

Cyclohexanontriperoxid (**21**) konnte unter *batch*-Bedingungen aus Cyclohexanon (**23**) und Wasserstoffperoxid unter sauren Bedingungen in hohen Ausbeuten (83%) hergestellt werden (Schema 20). Die entwickelte Synthese von Cyclohexanontriperoxid (**21**) aus Cyclohexanon (**23**) und Wasserstoffperoxid eignete sich aufgrund von Sicherheitsaspekten jedoch nur bedingt für einen *Scale-up*. Beim *Scale-up* der Reaktion unter *batch*-Bedingungen könnten große Mengen hoch konzentrierten Wasserstoffperoxids zu unkontrollierten exothermen Reaktionen führen. AVILÉS und Mitarbeiter führten 2004 Studien zur Sicherheitsbewertung der Reaktion in einem *Scale-up*-Prozess durch.⁶⁰ Dabei entwickelten sie einen Prozess mit 35%-igem Wasserstoffperoxid und der weniger gefährlichen Säure Wolframatophosphorsäure.

Dennoch handelt es sich bei der Reaktion um einen Prozess, der im industriellen Maßstab nur unter Durchflussbedingungen gefahrlos durchgeführt werden kann. Eine isotherme Reaktionsführung ist unter Durchflussbedingungen erleichtert, wodurch sowohl exotherme als auch endotherme Reaktionen besser kontrolliert und die Bildung von *hot spots* vermieden werden können. Insgesamt kann somit die Effizienz eines Prozesses verbessert werden, was vor allem für eine industrielle Herstellung von großer Bedeutung ist. Reaktive Intermediate wie im Falle des Cyclohexanontriperoxids (**21**) können unter kontinuierlichen Bedingungen erzeugt und direkt in weiteren Reaktionen umgesetzt werden. Außerdem wird aufgrund des kleinen Reaktorvolumens die Menge an den reaktiven und korrosiven Startmaterialien (30% Wasserstoffperoxid, 98% Ameisensäure, 65% Salpetersäure) und Produkten geringgehalten.

⁶⁰ R. Nomen, J. Sempere, K. Avilés, F. Pieper, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2003**, 72, 991–1003.

Der in Schema 22 dargestellte Versuchsaufbau wurde für die erste Stufe, die Oxidation zu TPO **21**, gewählt. Der Aufbau orientierte sich an dem im Patent von GIVAUDAN beschriebenen Prozess und lieferte den Startpunkt zur Studie.



Schema 22: Fließschema zum ersten Versuchsaufbau zur Oxidation unter Durchflussbedingungen.

Drei HPLC-Pumpen wurden über ein T-Stück miteinander kombiniert und beförderten das Reaktionsgemisch in einen Kapillarreaktor. Der Kapillarreaktor wurde mithilfe eines Wasserbads gekühlt. Pumpe 1 beförderte konzentrierte Ameisensäure, Pumpe 2 eine Mischung aus Wasserstoffperoxid und Salpetersäure und Pumpe 3 Cyclohexanon (**23**) in Dodecan. Anders als im Patent beschrieben, wurde in diesem Aufbau zunächst auf einen statischen Mischer verzichtet. Die Durchmischung sollte durch die Verwendung eines Kapillarreaktors realisiert werden. Weitere Veränderungen, die zum Aufbau im Patent gemacht wurden, können der Tabelle 10 entnommen werden. Neben der Wahl eines Kapillarreaktors unterschied sich vor allem das Reaktorvolumen von 2.4 mL bzw. 7.9 mL stark von dem angegebenen Volumen im Patent (38 mL).

Tabelle 10: Veränderungen des Aufbaus im Vergleich zum Patent.

	Patent	Arbeit
Durchmischung	Statischer Mischer	Kapillarreaktor
Reaktor	Edelstahlrohr ($\varnothing = 5.0$ mm, $L = 2.5$ m) mit statischen Mischereinheiten	Edelstahlrohr ($\varnothing = 1.0$ mm, $L = 3.0$ m bzw. 10 m)
Volumen	38 mL	2.4 mL bzw. 7.9 mL
Lösungsmittel	Isopar G TM und Dodecan als interner Standard	Dodecan
Temperatur	Statischer Mischer im Wasserbad bei 25 °C	Reaktor im Wasserbad bei 10 °C und 25 °C

In dieser Arbeit wurden häufig Kapillarreaktoren anstelle von statischen Mischern eingesetzt, um eine gute Durchmischung der Startmaterialien zu gewährleisten. Kapillarreaktoren zählen zu den Mikroreaktoren und zeichnen sich durch kleine Innendurchmesser (≤ 1 mm) aus. Aufgrund der geringen Innendurchmesser werden verbesserte Stoffübergänge erreicht.⁶¹ Das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis ist deutlich größer, sodass sehr große spezifische Austauschflächen möglich sind. Zudem kann eine gute Wärmezufuhr und -abfuhr gewährleistet werden, da die Wärmeübertragungsfläche im Vergleich zum Fluid verhältnismäßig groß ist. Das ist in diesem Fall vor allem wichtig, da es sich bei der Reaktion zu TPO **21** um eine exotherme Reaktion handelt. Die Temperatur der Reaktion kann durch die Kühlung des Kapillarreaktors von außen konstant gehalten werden.

Die Durchmischung in diesen Reaktoren basiert auf Verwirbelungs- und Diffusionsprozessen. Mischungsprozesse auf Grundlage von Diffusion können über das FICKSche Gesetz beschrieben werden. Die Diffusion durch einen Konzentrationsgradienten innerhalb der Reaktionsmischung ist die häufigste Ursache für Vermischungen in Mesoreaktoren ($\varnothing < 100$ mm). Turbulente Strömungen führen zu Verwirbelungsdurchmischungen und finden bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten statt. Sie werden in Mesoreaktoren jedoch nur selten erreicht. Mithilfe der Reynoldszahl (Re) kann ermittelt werden, ob eine turbulente oder eine laminare Strömung vorliegt. Liegt die dimensionslose Kennzahl Re bei Werten die kleiner sind als 2300, liegt eine laminare Strömung und bei $Re > 2300$ eine turbulente Strömung vor. Wird wie in diesem Fall ein Zweiphasengemisch (Cyclohexanon/Dodecan und Wasserstoffperoxid/Ameisensäure) durch einen Kapillarreaktor ($\varnothing \leq 1$ mm) befördert, kommt es in der Regel zur laminaren (*laminar flow*) bzw. Pfropfenströmung (*slug flow*). Eine laminare Strömung kann bei einem Zweiphasengemisch auftreten, wenn die Phasen über ein Y-Stück kombiniert werden und die Strömungen parallel, ohne sich dabei zu stören, in Flussrichtung laufen. Am häufigsten kommt es jedoch zur Pfropfenströmung (*slug flow*). Die Pfropfenströmung ist vor allem begünstigt, wenn die beiden Phasen über ein T-Stück miteinander kombiniert werden. Treffen die beiden Phasen im T-Stück aufeinander, kann es in Flussrichtung zum Druckaufbau kommen, wodurch es zur Ausbildung einzelner *slugs* kommt (Abbildung 22).⁶²

⁶¹ G. Emig, E. Klemm, *Mikroreaktionstechnik: Technische Chemie - Einführung in die chemische Reaktions-technik*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **2005**.

⁶² M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.

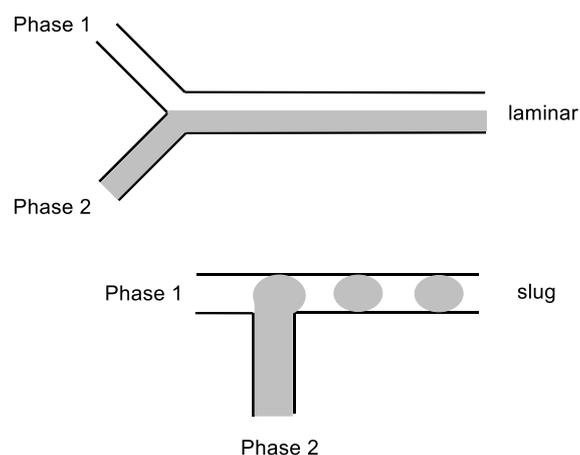
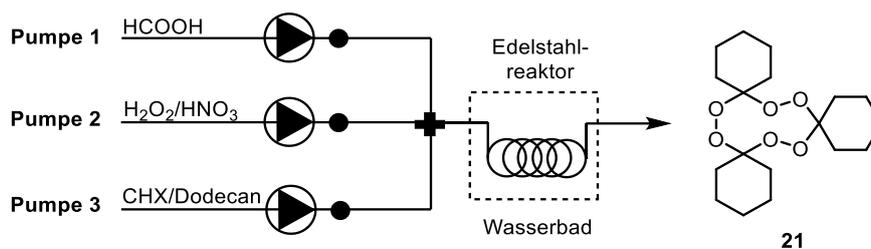


Abbildung 22: Laminare und *slug*-Strömung bei nicht mischbaren Zweiphasensystemen in Kapillaren.

Im Reservoir für die erste Pumpe wurde konzentrierte Ameisensäure (98%), für die zweite Pumpe eine Mischung aus 30%-igem Wasserstoffperoxid und 65%-iger Salpetersäure im Volumenverhältnis 6:1 und für die dritte Pumpe Cyclohexanon (**23**) in Dodecan im Volumenverhältnis 1:3 vorgelegt. Die Mischung aus Wasserstoffperoxid und Salpetersäure wurde auf 5 °C vorgekühlt. Die drei Pumpen wurden über ein 4-Port-Verbindungsstück (ebenfalls aus Edelstahl 316) miteinander verbunden, sodass die Reaktionsmischung anschließend durch einen 3 m bzw. 10 m-langen Edelstahlreaktor ($\varnothing = 1$ mm, Edelstahl 316) gepumpt wurde. Der Reaktor wurde von außen mithilfe eines Wasserbads auf 0 °C gekühlt. Nachdem das System etwa 30 min bei den gewählten Reaktionsbedingungen gespült wurde, um einen Gleichgewichtszustand im System zu erreichen, wurden jeweils 10 mL Proben gesammelt. Die gesammelten Reaktionsmischungen wurden mit einer Natriumsulfit-Lösung (0.5 M) reduziert und die organische Phase mit Natriumhydroxid-Lösung (0.2 M) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mittels Gaschromatografie analysiert. Die gewählten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 11 gezeigt.

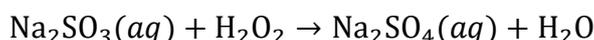
Tabelle 11: Reaktionsbedingungen bei Verwendung von Edelstahl als Reaktormaterial.

Eintrag	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	<i>T</i>	<i>V</i> mL	<i>τ</i> min
1	0.37 mL/min	0.1 mL/min	0.78 mL/min	0 °C	2.4	1.9
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.4 mol/L			
	5.1 Äqu.	0.4/0.1 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.37 mL/min	0.1 mL/min	0.78 mL/min	RT	7.9	6.3
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.4 mol/L			
	5.1 Äqu.	0.4/0.1 Äqu.	1.0 Äqu.			
3	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	RT	7.9	5.9
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.4 mol/L			
	5.1 Äqu.	0.9/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.			
4*	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	RT	7.9	5.9
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.4 mol/L			
	5.1 Äqu.	0.9/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Keine Aufarbeitung mit Na₂SO₃-Lösung; nach einigen Tagen fielen Kristalle aus der Lösung aus; CHX = Cyclohexanon (**23**).

Die Chromatogramme der gesammelten Reaktionslösungen wurden zunächst auf die Pyrolyseprodukte Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) untersucht. Bei der verwendeten gaschromatografischen Methode wurden die Proben auf 300 °C erhitzt. Dabei erfolgte die Pyrolyse von TPO **21** in die einzelnen Spaltprodukte. Da die Spaltung während der Messung erfolgte, traten im Chromatogramm keine scharfen Peaks sondern nur breite Banden auf. Mithilfe der Referenzsubstanzen und durch Vergleich der Fragmentierungsmuster mit der Datenbank der GC-Software konnte eine eindeutige Zuordnung erfolgen. Die Fragmentierungsmuster in den Chromatogrammen der Experimente 3 und 4 (Tabelle 11) konnten den Pyrolyseprodukten Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) zugeordnet werden. Da die Chromatogramme der Experimente 1 und 2 (Tabelle 11) die Fragmentierungsmuster nicht aufwiesen, wurde davon ausgegangen, dass in diesen Fällen kein Cyclohexanontriperoxid (**21**) gebildet wurde. Eine quantitative Aussage konnte zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht getroffen werden.

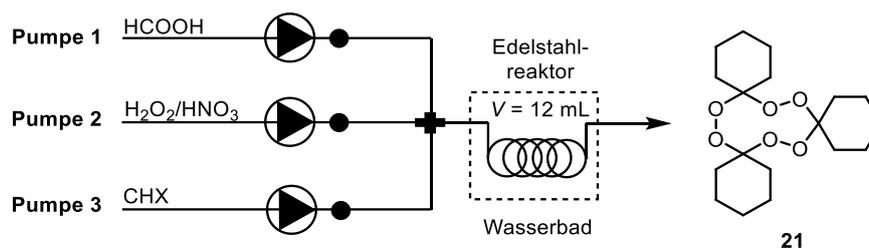
Diese ersten Versuche zeigten, dass bei einer erhöhten Flussrate des Wasserstoffperoxid-Gemisches das gewünschte Produkt TPO **21** erzeugt werden konnte. Ein molares Verhältnis nahe bei 1:1 ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{CHX } \mathbf{23}$) schien notwendig zu sein, um TPO **21** erfolgreich herstellen zu können. Die Beobachtung wird von der Literatur gestützt.⁶³ Es konnte außerdem gezeigt werden, dass TPO **21** nicht von der Na_2SO_3 -Lösung reduziert wurde und daher zur Entfernung unerwünschter Peroxide genutzt werden konnte. Bei der Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Natriumsulfit-Lösung entstand eine wässrige Natriumsulfat-Lösung:



Im Nachfolgenden wurde untersucht, ob die Wahl des Lösungsmittels einen Einfluss auf die Oxidation ausübt. Die gebildeten Peroxide werden in hochsiedenden Kohlenwasserstoffen stabilisiert. Daher erfolgt im Patent von GIVAUDAN die Stabilisierung der Peroxide mittels IsoparTM G. Hierbei handelt es sich um ein Gemisch aus verzweigten Kohlenwasserstoffen C10-C11 und $\leq 0.01\%$ aromatischen Kohlenwasserstoffen. Des Weiteren wurde IsoparTM G gewählt, da es für die Verwendung in Körperpflegeprodukten zugelassen ist.⁶⁴ Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit und den geringen Kosten wurde anstelle von IsoparTM G in dieser Arbeit technisches Dodecan eingesetzt. Andere Lösungsmittel, die für die Oxidation getestet wurden, waren Toluol, Benzol und Cyclohexan. Da bei der Verwendung von Toluol und Benzol Nebenprodukte auftraten, wurde die Verwendung dieser Lösungsmittel nicht weiterverfolgt. Das niedrig siedende Cyclohexan als Lösungsmittel hat den Vorteil, dass die Abtrennung von TPO **21** aus der Lösung erleichtert wurde. Zudem wurden einige Versuche ohne Lösungsmittel durchgeführt. Die Bedingungen können der Tabelle 12 entnommen werden. Alle Reaktionen wurden sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 0 °C durchgeführt. Die Länge des verwendeten Reaktors betrug 15 m und das Volumen 12 mL. Die Verweilzeit lag damit bei 9 min (bzw. 10 min bei Eintrag 2, Tabelle 12).

⁶³ V. L. Antonovskii, A. F. Nesterov, O. K. Lyashenko [38].

⁶⁴ www.exxonmobilchemical.com/en/library/library-detail/2889/isopar_fluids_factsheets_en, **21.10.2020**.

Tabelle 12: Reaktionsbedingungen mit Cyclohexan bzw. ohne Lösungsmittel.

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/LM	Verhältnis CHX/LM	τ min
1	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min		
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	4.8 mol/L	1:1	9
	2.6 Äqu.	0.4/0.1 Äqu.	1.0 Äqu.		
2	0.37 mL/min	0.1 mL/min	0.78 mL/min		
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	4.8 mol/L	1:1	10
	2.6 Äqu.	0.2/0.05 Äqu.	1.0 Äqu.		
3	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min		
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	3.2 mol/L	1:2	9
	3.8 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.		
4	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min		
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.4 mol/L	1:3	9
	5.1 Äqu.	0.9/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.		
5	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min		
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	6.5 mol/L	2:1	9
	1.9 Äqu.	0.3/0.08 Äqu.	1.0 Äqu.		
6	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min		
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	9.7 mol/L	Ohne LM	9
	1.3 Äqu.	0.2/0.05 Äqu.	1.0 Äqu.		

CHX = Cyclohexanon (**23**), LM = Lösungsmittel, in diesem Fall Cyclohexan.

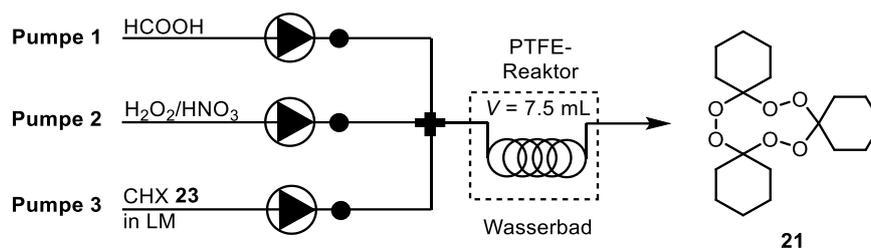
Nur bei den Experimenten 3 und 4 (Tabelle 12) lagen die Äquivalente von Wasserstoffperoxid nahe bei 1, so wie es notwendig für die Reaktion zu TPO **21** ist. Dementsprechend wurden auch nur bei diesen beiden Experimenten die Pyrolyseprodukte Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) detektiert. Aus den gesammelten Proben konnte durch Stehenlassen an der Luft ein kristallines Gemisch aus DPO **26** und TPO **21** erhalten werden. Die Durchführung der Reaktion ohne Lösungsmittel bzw. mit Cyclohexan als Lösungsmittel führte zu einigen Problemen. In beiden Fällen fielen bereits aus der Lösung Kristalle aus, womit ein erhöhtes Risiko des Verstopfens des Reaktors bestand. Vor allem am Reaktorauslass konnte die Kristallbildung eines Feststoffs beobachtet werden. Daher eignete sich Cyclohexan aufgrund der Leichtflüchtigkeit nicht für den Einsatz in der Oxidation. Des Weiteren wurde

festgestellt, dass sich Edelstahl nicht als Reaktormaterial für den Einsatz in der Oxidation zu TPO **21** unter Durchflussbedingungen eignet. Die Edelstahlkapillaren wurden durch das aggressive Reaktionsgemisch bestehend aus Wasserstoffperoxid und Salpetersäure angegriffen. Das führte zu einer vermehrten Gasbildung und zu nicht verlässlichen Flussraten. Im weiteren Verlauf der Studien wurden die Lösungsmittel Dodecan und *n*-Decan für die Oxidation in Betracht gezogen.

1.4.4.2 Verwendung von PTFE als Reaktormaterial für die Oxidation

Bereits nach den ersten Experimenten stellte sich heraus, dass Edelstahl als Reaktormaterial ungeeignet ist. Es konnte beobachtet werden, dass das aggressive Reaktionsmedium zur Korrosion des Reaktormaterials führte. Daher wurden alle Edelstahlelemente durch Verbindungsstücke aus Polytetrafluorethylen (PTFE) oder Polyetheretherketon (PEEK) ersetzt. Der neue Reaktorschlauch aus PTFE hatte einen Innendurchmesser von 0.5 mm, eine Länge von 38.4 m und somit ein Volumen von 7.5 mL. Das Reaktormaterial ist bis zu einem Druck von 24 bar stabil. Neben der chemischen Beständigkeit gegenüber der eingesetzten Reaktionslösung hatte der Einsatz von PTFE als Reaktormaterial den Vorteil, dass die Handhabung erleichtert wurde. Die einzelnen Elemente aus PTFE konnten leichter ausgetauscht werden und die Reaktion ließ sich visuell verfolgen, da der Schlauch lichtdurchlässig war. Bei einer zu hohen Konzentration der Säure verfärbte sich die Reaktionslösung gelb. Vermutlich aufgrund von Gasbildung und folgendem Druckaufbau im Reaktor kam es häufig zum Stoppen der HPLC-Pumpe für Wasserstoffperoxid. Bei PTFE und PEEK handelt es sich um Materialien, die im Gegensatz zu Edelstahlkapillaren, leicht brechen. Im Falle eines zu starken Druckaufbaus im System konnte somit eine Explosion verhindert werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber Edelstahlkapillaren war die chemische Beständigkeit von PTFE gegenüber der korrosiven Reaktionslösung.

Die durchgeführten Reaktionen im Edelstahlreaktor (Tabelle 12) wurden im PTFE-Reaktor mit Dodecan und Cyclohexan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur und unter Kühlung wiederholt. Das Reaktorvolumen betrug 7.5 mL und die Verweilzeit lag bei 6 min. Die Gaschromatogramme wurden auf die Pyrolyseprodukte untersucht. Außerdem wurde die Umsetzung des Startmaterials Cyclohexanon (**23**) überprüft (Tabelle 13).

Tabelle 13: Versuche im PTFE-Reaktor.

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/LM	LM	CHX/ LM	T °C	Umsatz CHX
1a	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min				
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	Dodecan	1:2.3	RT	98%
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.				
1b	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min				
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	Dodecan	1:2.3	8 °C	65%
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.				
2a	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min				
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	Cyclohexan	1:2.3	RT	69%
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.				
2b	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min				
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	Cyclohexan	1:2.3	15 °C	20%
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.*				

CHX = Cyclohexanon (**23**); LM = Lösungsmittel; *vorgekühlt auf 15 °C.

Bei Kühlung der Reaktionslösung nahm die Reaktivität der Reaktanden ab und es wurde deutlich weniger Cyclohexanon (**23**) umgesetzt. Die Reaktivität wurde bereits bei einer Kühlung unter 15 °C herabgesetzt. Der Effekt wurde sowohl in Dodecan (Tabelle 13, Einträge 1a/b) als auch in Cyclohexan (Tabelle 13, Einträge 2a/b) beobachtet. Die Reaktion lief bei niedrigen Temperaturen langsamer ab und die Verweilzeit von 6 min reichte nicht für eine vollständige Umsetzung des Cyclohexanons (**23**) aus. Daher musste vor allem bei einer niedrigen Reaktionstemperatur die Verweilzeit verlängert werden. Die Umsetzung von Cyclohexanon (**23**) bei Raumtemperatur mit Dodecan verlief mit 98% fast vollständig ab, wohingegen die Umsetzung in Cyclohexan unter den gleichen Bedingungen nur bei 69% lag. Die höheren Alkane erwiesen sich erneut als besser geeignete Lösungsmittel für die Oxidation. Bei dem Reaktionsgemisch, welches nach der Oxidation erhalten wurde, handelte es sich um ein Zweiphasengemisch mit einer stark sauren wässrigen Phase. In der organischen Phase befand sich das gebildete Cyclohexanotriperoxid (**21**) und das Nebenprodukt Cyclohexanodiperoxid (**26**). Das Zweiphasengemisch war aufgrund des Wasserstoffperoxids und der gebildeten Peroxide reaktiv und musste mit Natriumsulfit-Lösung aufgearbeitet werden. Damit

eine Kombination der Oxidation und der Pyrolyse des Cyclohexanontriperoxids (**21**) in einer Durchflussanlage realisiert werden konnte, war es nötig, eine Möglichkeit zur Abtrennung der wässrigen Phase nach der ersten Stufe, der Oxidation, zu finden. Ein Verbleib der wässrigen Phase im Reaktionsgemisch hätte zur Folge gehabt, dass diese in einem Zweiphasengemisch während der Pyrolyse sehr hohen Temperaturen ausgesetzt wäre. Abgesehen von dem sehr hohen Sicherheitsrisiko würde dies ebenso zu unkontrollierter Nebenproduktbildung führen. Die Abtrennung der wässrigen Phase sollte durch die Implementierung eines Membranseparators realisiert werden.

1.4.4.3 Implementierung eines Membranseparators

Die Versuche zur Oxidation im PTFE-Reaktor zeigten, dass Cyclohexanontriperoxid (**21**) erfolgreich unter Durchflussbedingungen hergestellt werden konnte. Um die Aufarbeitung der Reaktionslösung zu vereinfachen und die Kombination mit der Pyrolyse unter Durchflussbedingungen zu ermöglichen, sollte im nächsten Schritt ein membranbasierter Phasenseparator zum Einsatz kommen.⁶⁵

Die membranbasierte Phasentrennung kann in zwei unterschiedliche Methoden eingeteilt werden. Bei einer Trennung über die Porengröße wird von Ultrafiltration bei Porengrößen $< 1 \mu\text{m}$ und von Mikrofiltration bei einer Porengröße $> 0.1 \mu\text{m}$ gesprochen. Diese Methode der Trennung kommt bei Flüssigkeitsgemischen selten zur Anwendung, da Flüssigkeiten in der Regel ähnliche Eigenschaften aufweisen. Hier eignet sich eine Trennung aufgrund der Oberflächeneigenschaften einer Membran. Eine geeignete Membran zur Phasentrennung aufgrund von Oberflächeneigenschaften muss bestimmte Kriterien erfüllen. Wichtig ist, dass die verwendete Membran chemisch inert gegenüber den verwendeten Chemikalien ist. Außerdem muss eine Benetzbarkeit durch das Lösungsmittel erfolgen und die Membran sollte kompatibel mit den angestrebten Durchflussraten sein. Die Benetzbarkeit der Membran durch das verwendete Lösungsmittel ist entscheidend, da ansonsten das Lösungsmittel die Membran nicht passieren kann. Folglich kann es sonst nicht zur Separation kommen. Die Benetzbarkeit einer Membran kann mithilfe des Benetzungswinkels θ beschrieben werden. Bei Benetzungswinkeln größer 90° findet keine oder nur eine unvollständige Benetzung der Membran statt. Der Benetzungswinkel muss kleiner 90° sein, damit die Flüssigkeit die Membran passieren kann (Abbildung 23). Bei Benetzungswinkeln kleiner 30° wird von superhydrophoben bzw. superhydrophilen Membranen gesprochen.

⁶⁵ K. Wang, G. Luo, *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *169*, 18–33.

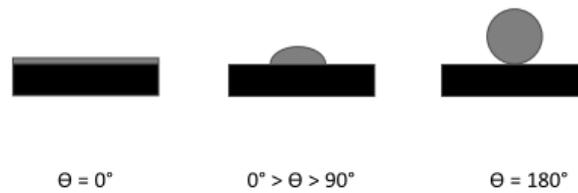


Abbildung 23: $\theta = 0^\circ$ vollständige Benetzung (dünner Film), $\theta < 90^\circ$ positive Benetzungsspannung (Festkörper benetzt), $\theta > 90^\circ$ negative Benetzungsspannung (nicht oder unvollständig benetzt), $\theta = 180^\circ$ absolute Unbenetzbarkeit.

Wichtig für die Membranfiltration ist neben dem Benetzungswinkel auch die Druckdifferenz der beiden Membranseiten. Bei einer zu hohen Druckdifferenz wird die Trennleistung herabgesetzt.

Für viele Anwendungen sind bereits unterschiedliche Separatoren auf dem Markt. Ein kommerziell erhältlicher Separator ist der ZAIPUT Liquid-Liquid-Separator SEP10 der Firma ZAIPUT FLOW TECHNOLOGIES.⁶⁶ Dieser Separator kann mit Gesamtflussraten zwischen 0–12 mL/min und max. 20 bar betrieben werden. Als Membran fungiert eine hydrophobe PTFE-Membran mit einer Porengröße von 0.5 μm .

In dieser Arbeit wurde ein membranbasierter Phasenseparator verwendet, der auf Grundlage von JAMISON *et al.* nachgebaut wurde.⁶⁷ Das Zuschneiden und Fräsen der Stahlblöcke wurde von der TCI-Werkstatt der Leibniz Universität Hannover übernommen. Zwischen die Stahlblöcke wurde anschließend eine hydrophobe PTFE-Membran platziert. In beide Separatorteile wurde eine schlangenförmige Vertiefung von 0.2 mm gefräst (Abbildung 24). Die eingefräste Rinne hatte eine Wegstrecke von 157 mm. An den Enden der Strecke befanden sich auf der oberen Separatorhälfte zwei Auslässe und auf der unteren Separatorhälfte nur ein Auslass. Durch den Auslass auf der unteren Separatorhälfte wurde die organische Phase durchgeführt. Die wässrige Phase konnte die Membran nicht passieren und wurde durch den Auslass der oberen Separatorhälfte gedrückt.

⁶⁶ <https://www.zaiput.com/product/liquid-liquid-gas-separators/>, aufgerufen am 11.10.2020.

⁶⁷ D. R. Snead, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2822–2827 (SI).

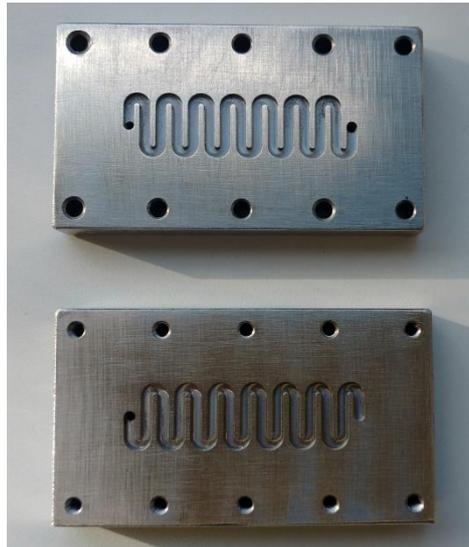


Abbildung 24: Ober- und Unterseite des Phasenseparators (Tiefe = 0.2 mm, Wegstrecke = 157 mm, 40 x 70 mm).

Die verwendeten hydrophoben PTFE-Membranen wurden für den Phasenseparator zurechtgeschnitten. Eine Separatorhälfte mit aufgelegter Membran ist in Abbildung 25 gezeigt.



Abbildung 25: Separatorfläche und hydrophobe PTFE-Membran.

Der Phasenseparator bestand aus korrosionsbeständigem Edelstahl CNC. Es wurden zehn 32 UNF-Gewinde für die Anschlüsse gefertigt. Die Separatorhälften wurden mittels zehn M3-Gewindeschrauben miteinander verbunden, um einen gleichmäßigen Druck auf der gesamten Oberfläche der Membran zu erhalten. Der Phasenseparator hatte die Maße 70 mm × 40 mm × 20 mm (Länge × Breite × Höhe). Beide Hälften hatten eine Höhe von 10 mm.

Der schematische Aufbau und die Funktionsweise des Phasenseparators mit einer hydrophoben PTFE-Membran sind in der nachfolgenden Abbildung 26 gezeigt.

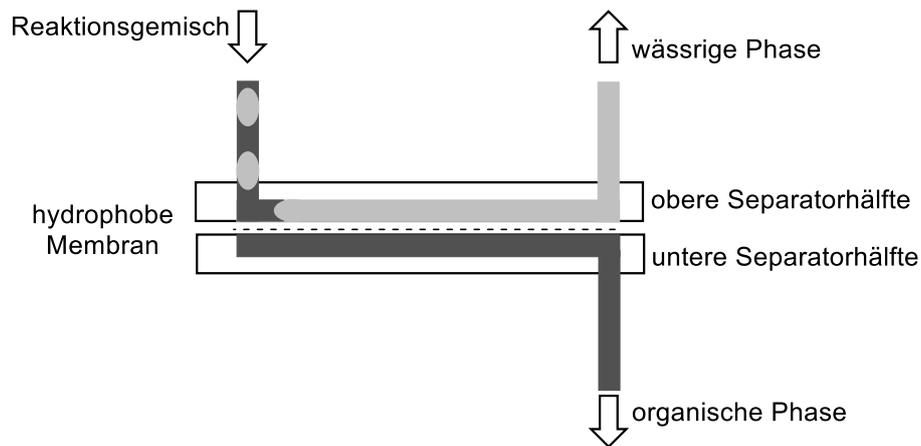
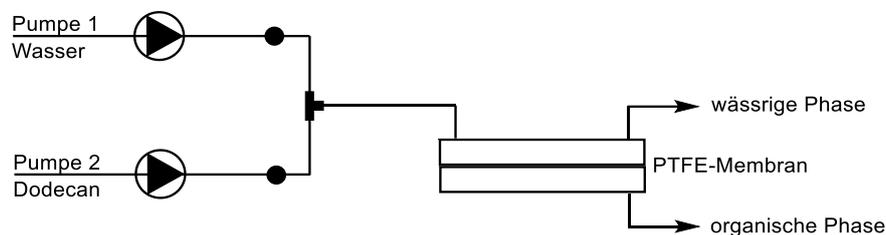


Abbildung 26: Funktionsweise eines Phasenseparators mit hydrophober PTFE-Membran.

Um den Phasenseparator erfolgreich in das Durchflusssystem zur Oxidation von Cyclohexanon (**23**) zu TPO **21** zu implementieren, wurde zunächst ein Testsystem mit zwei HPLC-Pumpen für Wasser und Dodecan entwickelt (Schema 23).



Schema 23: Fließschema zum Testsystem zur Phasentrennung von Wasser und Dodecan.

Um die Phasentrennung visuell beurteilen zu können, wurde mit Tinte gefärbtes Wasser verwendet. Wasser und Dodecan wurden als Lösungsmittel gewählt, da sie dem Lösungsmittelgemisch der Versuche entsprachen. Dodecan weist keine Mischbarkeit mit Wasser auf und sollte daher durch den Phasenseparator abgetrennt werden können. Dabei wurde betrachtet bis zu welcher Gesamtflussrate eine Phasentrennung stattfindet. Außerdem sollte der Einfluss unterschiedlicher Flussraten der beiden Pumpen und damit der Einfluss unterschiedlicher Phasenverhältnisse auf die Trennleistung untersucht werden. Der tatsächliche Versuchsaufbau ist in Abbildung 27 gezeigt.



Abbildung 27: Versuchsaufbau mit Phasenseparator zum Trennen von Wasser (mit Tinte gefärbt) und Dodecan.

Bei den getesteten Membranen handelte es sich um kommerziell erhältliche hydrophobe PTFE-Membranen mit unterschiedlichen Porengrößen ($0.1 \mu\text{m}$, $0.2 \mu\text{m}$, $0.45 \mu\text{m}$, $1.2 \mu\text{m}$, $5 \mu\text{m}$) der Firma SARTORIUS. Die unterschiedlichen Membranen wurden für die Fläche im Separator zurechtgeschnitten und zwischen die beiden Separatorhälften gelegt. Um einen gleichmäßigen Druck auf der Membran sicherzustellen, wurden die Schrauben diagonal zueinander festgezogen. Die Membranen wurden mit unterschiedlichen Flussraten getestet, um zu sehen bis zu welcher Flussrate die Membranen eine vollständige Trennleistung zeigen. Bei einer zu hohen Flussrate für die jeweilige Membran wurde die wässrige Phase von der organischen Phase verschleppt.

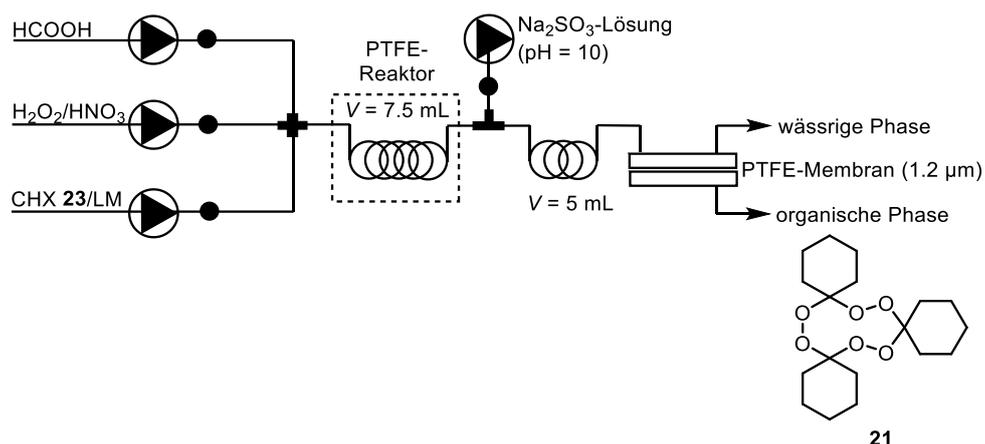
Die Membran mit einer Porengröße von $5 \mu\text{m}$ konnte die beiden Phasen bis zu einer Gesamtflussrate von 1.8 mL/min trennen. Dahingegen konnte die Membran mit der Porengröße $1.2 \mu\text{m}$ bis zu einer Gesamtflussrate von 5.0 mL/min die Phasen vollständig voneinander trennen. Mit zunehmender Porengröße ist das Durchdringen der Poren vermutlich vereinfacht, ohne dass es dabei zu Wechselwirkung mit der Oberfläche kommt. Damit nimmt der Einfluss der Oberflächeneigenschaften auf das System ab und verschlechtert die Trennleistung bei höheren Gesamtflussraten. Die Membran mit der Porengröße $0.45 \mu\text{m}$ zeigte bis zu einer Gesamtflussrate von 4.0 mL/min eine vollständige Separation und die Membranen mit den kleinsten Porengrößen ($0.2 \mu\text{m}$ und $0.1 \mu\text{m}$) bis zu einer Gesamtflussrate von 2.6 mL/min . Die $0.1 \mu\text{m}$ PTFE-Membran besaß eine rückseitige Beschichtung, womit sie eine höhere Stabilität und bessere Handhabbarkeit aufwies. Jedoch könnte es bei zu kleinen Porengrößen und hohen Flussraten dazu kommen, dass nicht genug Zeit für das Reaktionsgemisch vorhanden ist, um die Poren zu passieren.

Anschließend wurden mit den Membranen ($1.2 \mu\text{m}$ und $0.1 \mu\text{m}$ aufgrund der Beschichtung), welche für den Versuchsaufbau interessant sind, weitere Versuche durchgeführt. Die Versuche

sollten zeigen, ob unterschiedliche Lösungsmittelverhältnisse einen Effekt auf die Trennleistung der Membran haben. Dafür wurden verschiedene Lösungsmittelverhältnisse des Testsystems Wasser/Dodecan überprüft. Dabei zeigte sich, dass ausschließlich der Gesamtvolumenstrom einen Einfluss auf die Trennleistung der Membran hatte. Wahrscheinlich wurde ab einem bestimmten Volumenstrom der anliegende Druck auf der Oberfläche überschritten, sodass die Membran in den Kanal gepresst und somit das weitere Passieren des Lösungsmittels verhindert wurde. Denkbar ist auch, dass die Diffusion des Lösungsmittels durch die Membran relativ langsam stattfand, sodass bei höheren Strömen die Austauschfläche für ein vollständiges Passieren nicht ausreichte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich prinzipiell alle getesteten Membranen zur Phasentrennung eigneten. In den Versuchen wurde die hydrophobe Membran mit einer Porengröße 1.2 μm eingesetzt. Die Membran eignete sich für die Versuche vor allem, da sie bis zu einer Gesamtflussrate von 5.0 mL/min eingesetzt werden konnte. Dabei konnte gezeigt werden, dass nur die Gesamtflussrate entscheidend für eine erfolgreiche Phasentrennung war und sie nicht abhängig von den vorliegenden Phasenverhältnissen war.

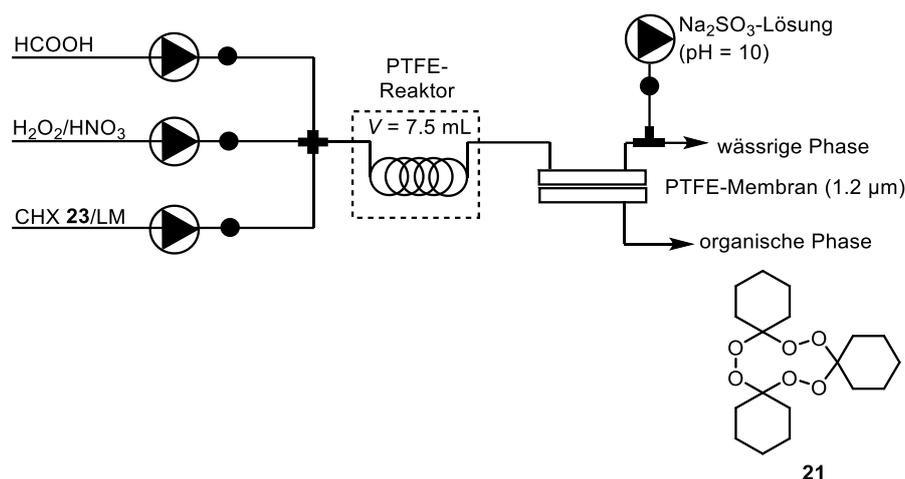
Das Implementieren des Membranseparators in das Durchflusssystem zur Erzeugung von TPO **21** erlaubte die Kombination der ersten und zweiten Stufe zur Synthese der Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**). Überlegt wurde, dass das Sicherheitsrisiko der Oxidation noch weiter verringert werden könnte, indem nach Abschluss der Reaktion im ersten Reaktor ein zweiter Reaktor zur Reduktion offenkettiger Peroxide in das Durchflusssystem integriert wird. Als Reduktionslösung kam eine basische Natriumsulfit-Lösung in Frage, die über eine weitere HPLC-Pumpe in das Durchflusssystem integriert wird. Die nach dem Separator erhaltene organische Phase könnte dann direkt für die zweite Stufe eingesetzt werden. Die wässrige Phase würde keine Peroxide mehr enthalten und könnte verworfen werden. Hierfür wurde der in Tabelle 14 gezeigte Versuchsaufbau erdacht. In dem Versuchsaufbau wurden zwei PTFE-Reaktoren eingesetzt. Im ersten PTFE-Reaktor ($\emptyset = 0.5 \text{ mm}$, $V = 7.5 \text{ mL}$) fand die Oxidation zu TPO **21** statt. Im zweiten PTFE-Reaktor ($\emptyset = 1.0 \text{ mm}$, $V = 5.0 \text{ mL}$) kam es zur Reaktion der basischen Natriumsulfit-Lösung mit dem Reaktionsgemisch. Die Verweilzeit im ersten Reaktor betrug $\tau = 6 \text{ min}$ und im zweiten Reaktor $\tau = 2 \text{ min}$.

Tabelle 14: Versuchsaufbau mit Phasenseparator und HPLC-Pumpe für Natriumsulfit-Lösung.

Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/ Dekan	Pumpe 4 Na ₂ SO ₃ -Lösung
0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	1.0 mL/min
25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	1.0 mol/L
4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.	0.4 Äqu.

*CHX = Cyclohexanon (**23**).

Nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes im System ($\tau = 18$ min) wurde die wässrige Phase nach dem Phasenseparator mit einem Peroxidteststreifen auf noch vorhandene Peroxide getestet. Die Flussrate der basischen 1 M Natriumsulfit-Lösung lag bei 1.0 mL/min. Die Flussrate sollte auch nicht weiter erhöht werden, um den Volumenstrom am Separator möglichst niedrig zu halten. Leider zeigte sich beim Öffnen des Separators bei den beschriebenen Versuchen eine Kristallbildung auf der Membran. Vermutlich kam es zum Ausfällen von Natriumsulfat an der Phasengrenze. Da die Salze die Membran und die Kapillaren verstopfen konnten, wurde von dem Versuchsaufbau abgesehen. Stattdessen sollte die Reduktion der Peroxide erst nach der Phasentrennung erfolgen. Die Separation der Phasen setzte bereits das Sicherheitsrisiko herab, da die Peroxide in der wässrigen Phase abgetrennt wurden. Daher wurde die HPLC-Pumpe zur Peroxidzersetzung wie in Tabelle 15 gezeigt, erst nach dem Phasenseparator am Ausgang der wässrigen Phase implementiert. Da die wässrige Lösung stark sauer war, wurde eine Pumpe mit einer basischen Natriumsulfit-Lösung nachgeschaltet. Somit wurde die Entsorgung der wässrigen Phase vereinfacht.

Tabelle 15: Versuchsaufbau mit Phasenseparator und nachgeschalteter HPLC-Pumpe mit Natriumsulfit-Lösung.

Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/ <i>n</i> -Dekan	Pumpe 4 Na ₂ SO ₃ -Lösung
0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	1.5 mL/min
25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	1.0 mol/L
4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.	0.7 Äqu.

*CHX = Cyclohexanon (**23**).

Zur Vereinfachung des Versuchsaufbaus wurde im Nachfolgenden jedoch auf die HPLC-Pumpe nach dem Phasenseparator verzichtet. Stattdessen wurde die wässrige Phase in einen Kolben mit eiskalter basischer Natriumsulfit-Lösung geleitet. Das führte zu zwei wesentlichen Vorteilen. So fand keine Reaktion im PTFE-Schlauch statt, wodurch ein mögliches Auskristallisieren eines Feststoffs im Schlauch ausgeschlossen werden konnte. Außerdem fand kein zusätzlicher Druckaufbau aufgrund einer weiteren HPLC-Pumpe am Phasenseparator statt.

Nach dem der Phasenseparator erfolgreich in das Durchflusssystem zur Oxidation zu Cyclohexanotriperoxid (**21**) implementiert werden konnte, wurden die Reaktionen anschließend unter Bestimmung der Ausbeuten von TPO **21** durchgeführt. Die erfolgreiche Installation einer gaschromatografischen Analyse ermöglichte die Berechnung der Ausbeuten unter Verwendung eines internen Standards. Die Bestimmung der Ausbeuten von Cyclohexanotriperoxid (**21**) nach der Oxidation unter Durchflussbedingungen wurde mit Eicosan, welches sich unter den Reaktionsbedingungen als inert erwies, als Standard durchgeführt. Die in Abbildung 28 gezeigte Geradengleichung wurde zur Berechnung der Ausbeute eingesetzt.

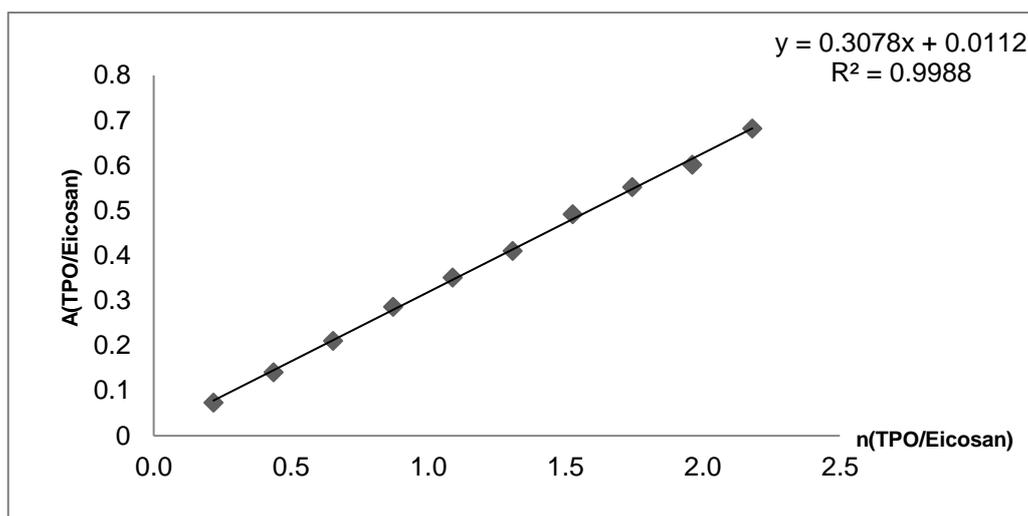
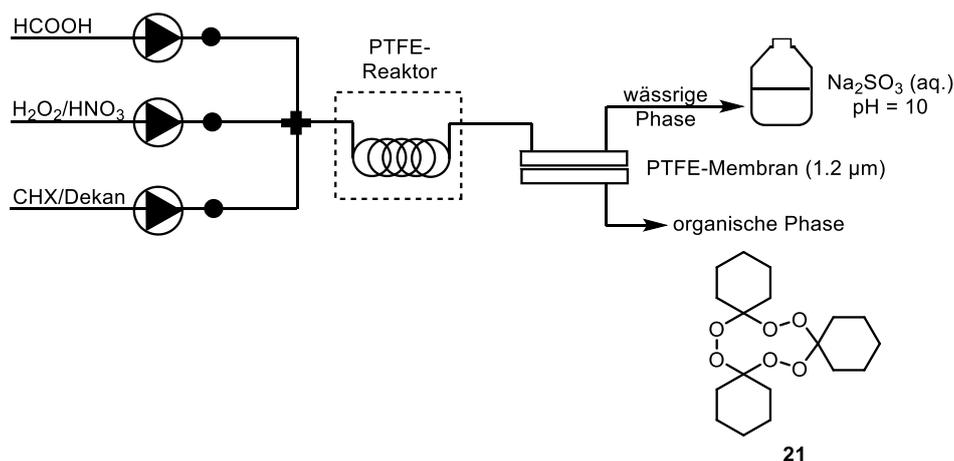


Abbildung 28: Geradengleichung zur Bestimmung der Ausbeute von TPO **21** in der Reaktionslösung.

Die Reaktionsbedingungen und erhaltenen Ausbeuten unter Verwendung zweier unterschiedlicher Reaktorvolumen ($\varnothing = 0.5$ mm, $V = 7.5$ mL, $V = 24.5$ mL) können der nachfolgenden Tabelle 16 entnommen werden. Die Versuche wurden, wenn nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 16: Versuche in zwei unterschiedlichen PTFE-Reaktoren ($V = 7.5$ mL, 24.5 mL).



#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/ <i>n</i> -Dekan	<i>V</i> mL	τ min	Ausbeute* %
1	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	7.5	6	30–38
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L			
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	24.5	18	39–48
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L			
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ermittelt mit Eicosan als interner Standard.

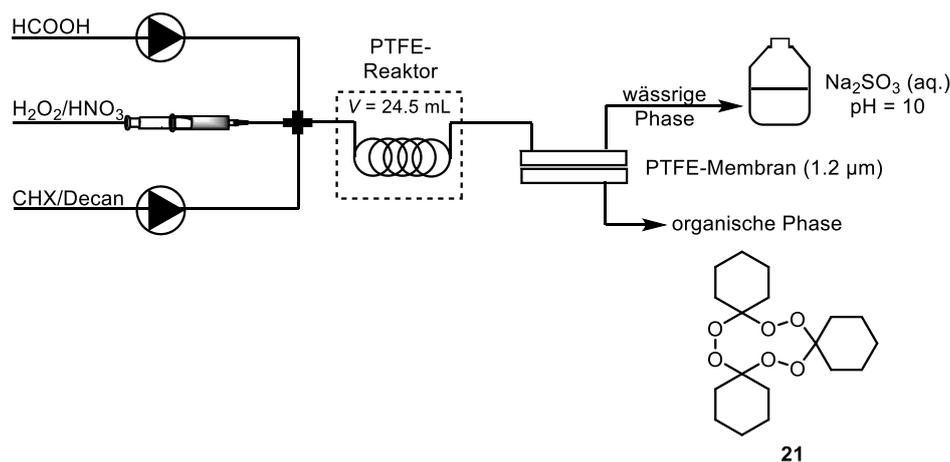
Im kleineren PTFE-Reaktor ($V = 7.5 \text{ mL}$) konnten für TPO **21** Ausbeuten bis zu 38% erreicht werden. Im größeren PTFE-Reaktor ($V = 24.5 \text{ mL}$) wurden für TPO **21** Ausbeuten bis zu 48% erzielt. Aufgrund des geringen Durchmessers ($\varnothing = 0.5 \text{ mm}$) des Reaktorschlauchs konnte von einer guten Durchmischung ausgegangen werden. Die Verlängerung der Verweilzeit durch den Einsatz eines größeren Reaktorvolumens hatte einen positiven Effekt auf die Ausbeute von TPO **21**. Die Versuche wurden jeweils dreimal durchgeführt und wiesen eine Schwankung im Bereich von bis zu 9 Prozentpunkten auf. Für die Schwankungen war vor allem eine Fehlerquelle verantwortlich. Die aggressive Reaktionsmischung aus 30% Wasserstoffperoxid und 65% Salpetersäure führte nach einer gewissen Reaktionszeit dazu, dass die Pumpe nicht mehr gleichmäßig förderte oder das Befördern komplett einstellte. Die Pumpe musste dann zunächst mit Wasser freigespült werden. Daher konnten sich nach einiger Zeit, vor allem bei längeren Verweilzeiten, die Äquivalente im Reaktor verändern.

Die Versuche wurden ohne den Einsatz eines Membranseparators wiederholt. Hierbei wurde beobachtet, dass die Ausbeuten nur geringfügig höher als mit dem Membranseparator ausfielen. Die Membran und der Phasenseparator zeigten sich unter den verwendeten Bedingungen trotz aggressiver Reaktionsmedien stabil. Der eingesetzte Separator war in der Lage, die Phasen über einen langen Zeitraum voneinander zu trennen. Die PTFE-Membran wurde dabei nicht zersetzt.

1.4.4.4 Einsatz einer Spritzenpumpe

Wie oben beschrieben, wurde beobachtet, dass die HPLC-Pumpe, die die Mischung aus Wasserstoffperoxid und Salpetersäure befördert, von dem Reaktionsmedium angegriffen wird und bereits nach kurzer Zeit nicht mehr verlässlich pumpt. Das Problem wurde vor allem bei der Wahl von längeren Verweilzeiten beobachtet. Daher wurde getestet, die HPLC-Pumpe der Wasserstoffperoxid-Lösung durch eine Spritzenpumpe mit einer gasdichten Glasspritze zu ersetzen. Damit ein Druckaufbau auf die Spritzenpumpe vermieden werden konnte, wurden alle Rückdruckventile aus dem Durchflusssystem entfernt.

Für den Versuchsaufbau wurde der größere PTFE-Reaktor mit dem Volumen $V = 24.5 \text{ mL}$ verwendet, sodass eine Verweilzeit von 18 min vorlag. Die Versuchsbedingungen können der Tabelle 17 entnommen werden. Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 17: Versuchsaufbau und Bedingungen unter Verwendung einer Spritzenpumpe.

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/ <i>n</i> -Dekan	V mL	τ min	Ausbeute* %
	0.37 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min			
1	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	2.9 mol/L	24.5	18	11–32
	4.2 Äqu.	0.7/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ermittelt mit Eicosan als interner Standard.

Beim Einsatz einer Spritzenpumpe anstelle einer HPLC-Pumpe für die Wasserstoffperoxid-Lösung konnten für TPO **21** Ausbeuten zwischen 11% und 32% erzielt werden. Die starken Schwankungen in den Ausbeuten sind vermutlich auf mehrere Fehlerquellen zurückzuführen. Die Mischung aus 30% Wasserstoffperoxid-Lösung und 65% Salpetersäure erzeugte einen Druckaufbau in der Glasspritze. Das führte zu einem ungleichmäßigen Befördern der Lösung. Aufgrund des entstehenden Gegendrucks am Membranseparator stoppte die Spritzenpumpe nach einiger Zeit das Befördern. Für eine verlässliche Aussage sollten vermutlich alle drei Pumpen durch Spritzenpumpen ersetzt werden. Davon wurde in dieser Arbeit abgesehen.

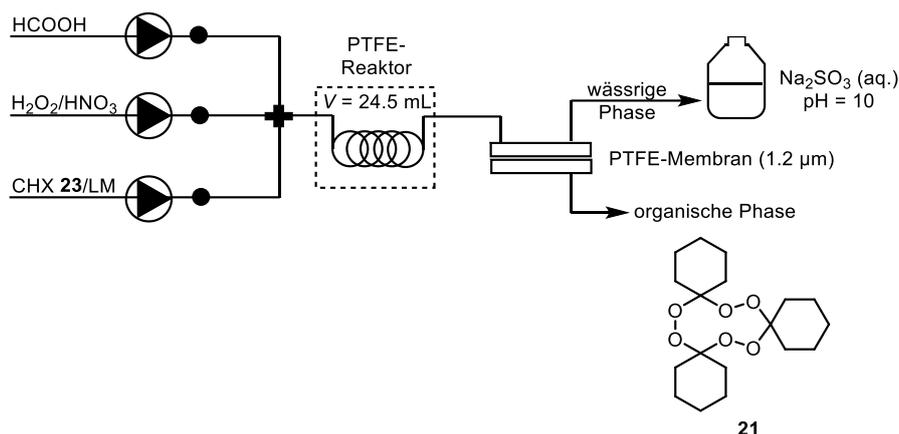
Aufgrund der Gasentwicklung eigneten sich Spritzenpumpen nicht für das in dieser Arbeit entwickelte Durchflusssystem. In Zukunft sollte auf Pumpen zurückgegriffen werden, bei denen das Pumpenmaterial nicht in Berührung mit den Chemikalien kommt (z. B. Pistonpumpen oder Membranpumpen). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass vor allem die erste Stufe komplett drucklos stattfinden sollte. Die eingesetzten HPLC-Pumpen sind grundsätzlich chemikalienresistent, hielten aber der verwendeten korrosiven Mischung aus Wasserstoffperoxid und Salpetersäure nicht stand und mussten folglich bei jeder Reaktion nach einiger Zeit wieder freigespült werden. Ein weiteres Problem könnte gewesen sein, dass sich die Kugelventile mit Salzen aus der Lösung zusetzten und daher das Befördern einstellten. Daher ließen sich Reaktionen nur mühsam mit verlässlichen Ergebnissen durchführen. Der Massenanteil von Wasserstoffperoxid lag im verwendeten Gemisch mit konzentrierter

Salpetersäure bei 26%. Anschließend sollte untersucht werden, ob durch Variation der Konzentration von Wasserstoffperoxid das Problem umgangen werden kann.

1.4.4.5 Variation der Flussrate und der Konzentration von Wasserstoffperoxid

Wie im Abschnitt 1.4.4.4 beschrieben, zeigte sich, dass die Verlässlichkeit der Ergebnisse stark von den eingesetzten HPLC-Pumpen abhing. Vor allem die HPLC-Pumpe, welche die Wasserstoffperoxid/Salpetersäure-Lösung beförderte, pumpte nach kurzer Zeit nicht mehr zuverlässig. Das lag vor allem an der Gasentwicklung innerhalb der Kapillaren und der kleinen Flussrate der HPLC-Pumpe ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{HNO}_3$) von 0.2 mL/min. Um die Problematik der HPLC-Pumpe zu umgehen, wurden Reaktionen in verdünnter Lösung von Cyclohexanon (**23**) in Dodecan durchgeführt. Die Konzentration von TPO **21** sollte vor allem bei der Pyrolyse möglichst unter 10 w/w% liegen. Für die Versuchsanordnung wurde ein molares Verhältnis von 1.0 Äquivalente Cyclohexanon (**23**) zu 2.5 Äquivalente Wasserstoffperoxid eingestellt.

Anschließend wurde untersucht, ob die Erhöhung der Flussrate und somit eine Erhöhung der Äquivalente von Wasserstoffperoxid einen positiven Einfluss auf die Ausbeute von TPO **21** hat (Tabelle 18). Durch die Erhöhung der Flussrate wurde erhofft, dass die HPLC-Pumpe zuverlässiger befördert. Die Erhöhung der Flussrate einer Pumpe hat zur Folge, dass die Verweilzeit im Reaktor sinkt. Die Versuchsreihe wurde mit dem großen PTFE-Reaktor mit dem Volumen von 24.5 mL durchgeführt.

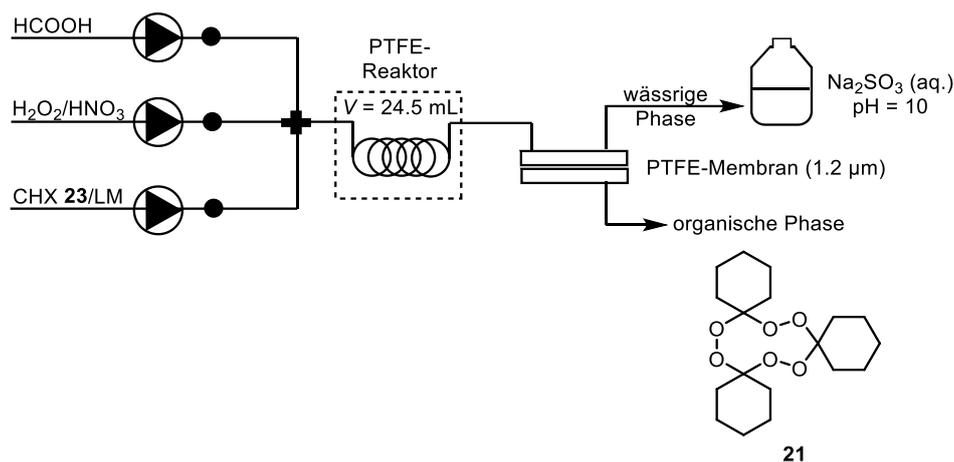
Tabelle 18: Versuchsaufbau und Bedingungen bei Variation der Flussrate von Wasserstoffperoxid (30%).

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	\dot{v}_{gesamt} mL/min	τ min	Ausbeute* %
1	0.35 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	1.33	18	40–51
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	2.4/0.7 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.35 mL/min	0.3 mL/min	0.78 mL/min	1.43	17	29–32
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	3.6/1.1 Äqu.	1.0 Äqu.			
3	0.35 mL/min	0.5 mL/min	0.78 mL/min	1.63	15	24–32
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	6.0/1.8 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ermittlung mit Eicosan als interner Standard; CHX = Cyclohexanon (**23**).

Tabelle 18 zeigt, dass Versuche mit 2.4 Äquivalenten Wasserstoffperoxid eine Ausbeute zwischen 40% und 51% für Triperoxid **21** lieferten. Die Schwankung innerhalb der Versuche lag bei 11%. Wurden die Äquivalente weiter auf 3.6 bzw. 6.0 Äquivalente erhöht, sank die Ausbeute von TPO **21** wieder (Tabelle 18, Einträge 2 und 3). Die Ausbeute lag in diesen Fällen nur noch zwischen 24% und 32%. Bei einer erhöhten Flussrate von Wasserstoffperoxid und dementsprechend höheren Äquivalenten von Wasserstoffperoxid wurden vermutlich vermehrt Dihydroxydicyclohexylperoxide (**27**) gebildet. Diese können aus der Lösung ausfallen und zum Verstopfen des Reaktors führen.

Da die Erhöhung der Äquivalente von Wasserstoffperoxid zu einer Herabsenkung der Ausbeute von TPO **21** führte, sollte anschließend getestet werden, ob eine stärker konzentrierte Wasserstoffperoxid-Lösung, in Form einer 50%-igen Lösung, einen Einfluss auf die Ausbeute von TPO **21** hat. Nach Mischung mit 65% Salpetersäure lag der Massenanteil von Wasserstoffperoxid bei 43%. Die durchgeführten Experimente sind in Tabelle 19 gezeigt. Der Versuchsaufbau war ansonsten identisch mit den zuvor beschriebenen Versuchen.

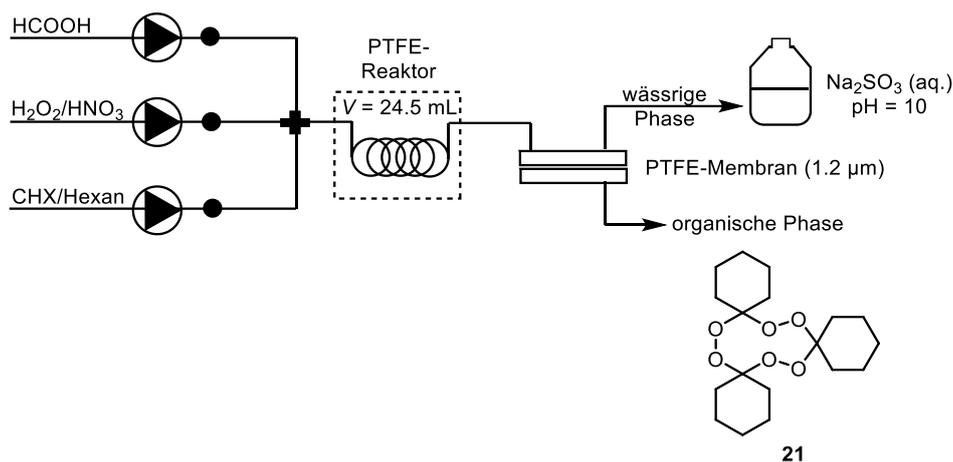
Tabelle 19: Versuche mit 50%-igen Wasserstoffperoxid.

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	\dot{v}_{gesamt} mL/min	τ min	Ausbeute* %
1	0.35 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	1.33	18	28–39
	25.9 mol/L	15.0/2.4 mol/L	2.9 mol/L			
	4.0 Äqu.	1.3/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.35 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	1.33	18	31–49
	25.9 mol/L	15.0/2.4 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	4.3/0.7 Äqu.	1.0 Äqu.			
3	0.35 mL/min	0.3 mL/min	0.78 mL/min	1.43	17	31–38
	25.9 mol/L	15.0/2.4 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	6.4/1.1 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ausbeute mittels internen Standards (Eicosan) berechnet.

Die Versuche wurden bei den jeweiligen Bedingungen mehrere Male durchgeführt. Die Äquivalente von Wasserstoffperoxid lagen zwischen 1.3 und 6.4 bezogen auf Cyclohexanon (**23**). Die Ausbeute konnte unter Verwendung von höher konzentriertem Wasserstoffperoxid nicht erhöht werden und entsprach den Ausbeuten, die mit 30%-igem Wasserstoffperoxid und erhöhten Flussraten (0.3–0.5 mL/min) erzielt wurden. Somit besaßen die stärker oxidierenden Eigenschaften des Wasserstoffperoxids keinen positiven Einfluss auf die Ausbeute von TPO **21**.

Die Versuche mit höher konzentriertem Wasserstoffperoxid wurden ebenfalls mit Hexan als Lösungsmittel anstelle von Dodecan durchgeführt. Die berechneten Ausbeuten können Tabelle 20 entnommen werden.

Tabelle 20: Verwendung von 50% Wasserstoffperoxid-Lösung und Hexan als Lösungsmittel.

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Hexan	\dot{v}_{gesamt} mL/min	τ min	Ausbeute* %
1	0.35 mL/min	0.2 mL/min	0.78 mL/min	1.33	18	48–54
	25.9 mol/L	15.0/2.4 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	4.2/0.7 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.35 mL/min	0.3 mL/min	0.78 mL/min	1.43	17	18–22
	25.9 mol/L	15.0/2.4 mol/L	0.9 mol/L			
	12.9 Äqu.	6.4/1.1 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ausbeute mittels internen Standards (Eicosan) berechnet.

Bei der Verwendung von Hexan als Lösungsmittel wurde ein ähnlicher Effekt wie bei den Versuchen zuvor mit Dodecan beobachtet. Bei Erhöhung der Flussrate von Wasserstoffperoxid und somit den Äquivalenten bezogen auf Cyclohexanon (**23**) wurde eine geringere Ausbeute für TPO **21** erhalten. Jedoch lag die Ausbeute mit 48–54% für TPO **21** etwas höher als bei der Verwendung von Dodecan als Lösungsmittel. Bei der Verwendung weniger flüchtiger Lösungsmittel wie Hexan wurde die Beobachtung gemacht, dass an den Enden der Schläuche bereits kristallines Material ausfiel, welches unter Umständen auch zum Verstopfen des Reaktors führen kann. Daher eigneten sich wie bereits erwähnt die höher siedenden Lösungsmittel wie Dodecan besser für die Oxidation. Bei erhöhten Äquivalenten von Wasserstoffperoxid wurde das Ausfallen eines Feststoffs beobachtet, welcher weder Cyclohexanotriperoxid (**21**) noch Cyclohexanondiperoxid (**26**) entsprach. Auch in diesem Fall könnte es zur Bildung von Dihydroxydicyclohexylperoxiden (**27**) kommen.⁶⁸

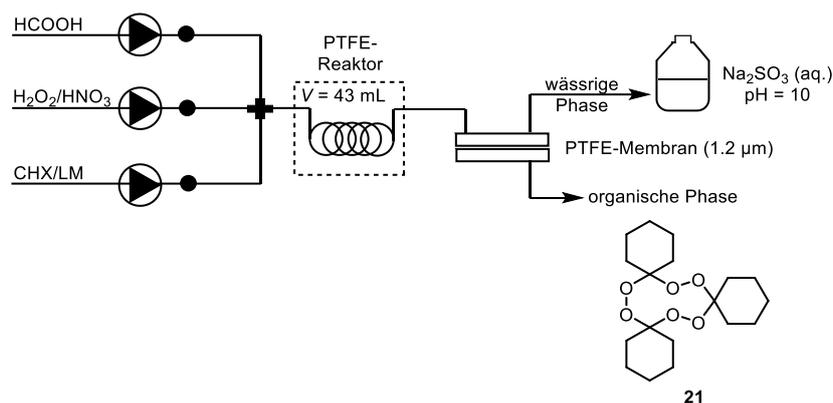
Da das Verstopfen des Separators vermieden werden sollte, wurde auf die Verwendung von 50%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung im weiteren Verlauf verzichtet. Außerdem wurde wie bereits zuvor unter Verwendung von 30%-iger Lösung ein diskontinuierliches Befördern der

⁶⁸ M. J. C. Harding, D. M. Whalen [39].

HPLC-Pumpe beobachtet. Die Problematik wurde durch den Einsatz der höher konzentrierten Lösung sogar noch verstärkt.

1.4.4.6 Erhöhung des Reaktorvolumens und Anpassung der Äquivalente

Um eine vollständige Umsetzung von Cyclohexanon (**23**) zu TPO **21** zu erreichen, sollte die Verweilzeit im Reaktor erhöht werden. Dafür wurde das Reaktorvolumen auf 43 mL vergrößert. Der bisher genutzte PTFE-Reaktor besaß ein Volumen von 24.5 mL mit einem Schlauchinnendurchmesser von $\varnothing = 0.5$ mm. Der kleine Innendurchmesser wurde zuvor gewählt, um eine gute Durchmischung der beiden Phasen zu gewährleisten. Jedoch führte der nur sehr kleine Innendurchmesser bei einer Verlängerung des Reaktors zu einem erhöhten Druckaufbau innerhalb des Reaktors. Das führte dazu, dass vor allem an den Verbindungselementen der Schlauch sehr leicht abplatzte. Um dieses Problem zu verhindern, wurde für das größere Reaktorvolumen ($V = 43$ mL) ein größerer Schlauchinnendurchmesser von $\varnothing = 1.0$ mm gewählt. Die Konzentration von Ameisensäure wurde auf etwa 34% herabgesenkt. Außerdem wurden die Flussraten und Konzentrationen der Startmaterialien so angepasst, dass ein molares Verhältnis von 2.4:2:1 für Ameisensäure/Wasserstoffperoxid/Cyclohexanon (**23**) vorlag. Der Versuchsaufbau und die gewählten Bedingungen sind in Tabelle 21 gezeigt. Der Versuch wurde sowohl unter Kühlung auf 4 °C als auch bei Raumtemperatur durchgeführt.

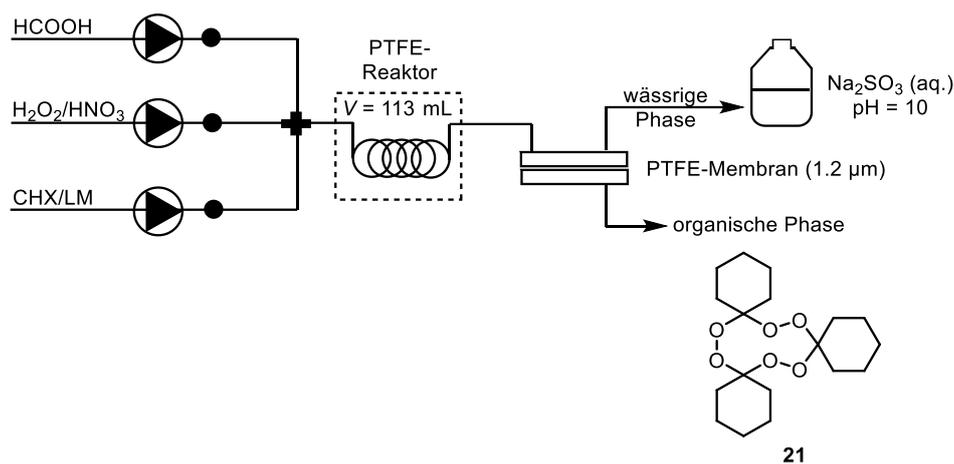
Tabelle 21: Versuchsaufbau und Reaktionsbedingungen bei PTFE-Reaktor ($V = 43 \text{ mL}$, $\varnothing = 1.0 \text{ mm}$).

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	T	τ min	Ausbeute* %
1	0.61 mL/min	0.2 mL/min	0.93 mL/min	RT	25 min	42–51
	7.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.88 mol/L			
	2.4 Äqu.	2.0/0.5 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.61 mL/min	0.2 mL/min	0.93 mL/min	4 °C	25 min	34–40
	7.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.88 mol/L			
	2.4 Äqu.	2.0/0.5 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ausbeute mittels internen Standards (Eicosan) berechnet.

Die Versuche wurden bei den jeweiligen Bedingungen mehrere Male wiederholt. Bei Verwendung des PTFE-Reaktors mit dem Volumen $V = 43 \text{ mL}$ und dem molaren Verhältnis 2.4:2.0:1.0 (Ameisensäure/Wasserstoffperoxid/Cyclohexanon (**23**)) konnten für TPO **21** Ausbeuten bis zu 51% erzielt werden. Die Kühlung der Reaktion führte zu niedrigeren Ausbeuten von TPO **21** (34–40%).

Damit die Verweilzeiten im Reaktor noch weiter erhöht werden konnten, wurde ein PTFE-Reaktor mit dem Volumen $V = 113 \text{ mL}$ eingesetzt. Da der Systemdruck in der Durchflussanlage jedoch nicht weiter erhöht werden sollte, wurde ein noch größerer Schlauchinnendurchmesser ($\varnothing = 2.4 \text{ mm}$) für den Reaktor verwendet. Die Reaktionsbedingungen können der Tabelle 22 entnommen werden.

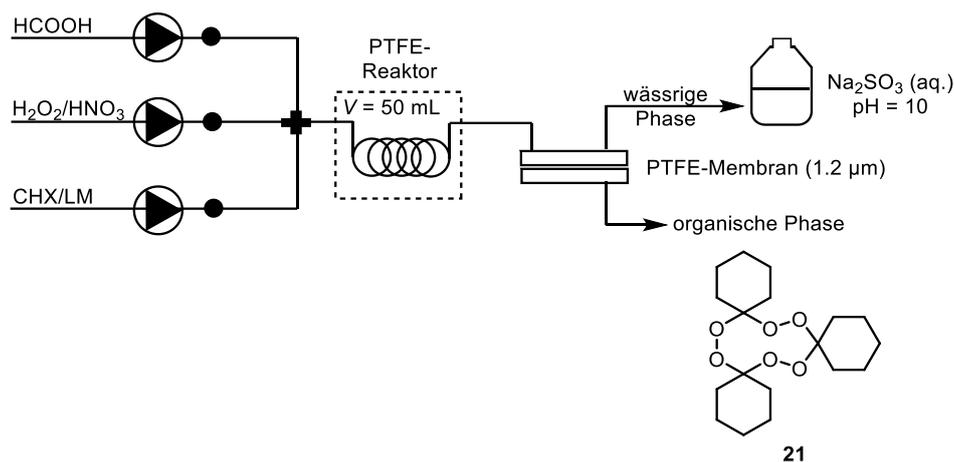
Tabelle 22: Reaktionsbedingungen und Versuchsaufbau mit PTFE-Reaktor ($V = 113 \text{ mL}$, $\varnothing = 2.4 \text{ mm}$).

#	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	<i>T</i>	τ min	Ausbeute* %
1	0.61 mL/min	0.2 mL/min	0.93 mL/min	RT	65	46–51
	7.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.88 mol/L			
	2.4 Äqu.	2.0/0.5 Äqu.	1.0 Äqu.			
2	0.61 mL/min	0.2 mL/min	0.93 mL/min	4 °C	65	29–41
	7.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	0.88 mol/L			
	2.4 Äqu.	2.0/0.5 Äqu.	1.0 Äqu.			
3	0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.84 mL/min	RT	93	39–48
	25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	1.94 mol/L			
	2.7 Äqu.	1.0/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ausbeute mittels internen Standards (Eicosan) berechnet.

Die Oxidation in dem PTFE-Reaktor mit dem größeren Volumen ($V = 113 \text{ mL}$) ergab ähnliche hohe Ausbeuten wie in dem kleineren PTFE-Reaktor ($V = 43 \text{ mL}$). Bei Raumtemperatur konnten Ausbeuten bis zu 50% für Cyclohexanotriperoxid (**21**) erzielt werden. Bereits ein Äquivalent Wasserstoffperoxid bezogen auf Cyclohexanon (**23**) ergab Ausbeuten zwischen 39% und 48% (Tabelle 22, Eintrag 3). Da die lange Verweilzeit in manchen Fällen zu einem diskontinuierlichen Befördern von Wasserstoffperoxid führte, ist vermutlich die Verwendung von mehr als einem Äquivalent Wasserstoffperoxid in diesen Fällen günstig um den Fehler auszugleichen.

Damit möglichst ein kontinuierliches Befördern gewährleistet werden konnte, wurde ein kleineres Reaktorvolumen ($V = 50 \text{ mL}$, $\varnothing = 1.6 \text{ mm}$) erprobt (Tabelle 23). Als molares Verhältnis wurde 2.9:1.1:1.0 (HCOOH/H₂O₂/Cyclohexanon (**23**)) eingestellt. Die Verweilzeit im Reaktor lag bei 39 min.

Tabelle 23: Reaktionsbedingungen im PTFE-Reaktor ($V = 50 \text{ mL}$).

Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	\dot{v}_{gesamt} mL/min	τ min	Ausbeute* %
0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.93 mL/min			
25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	1.61 mol/L	1.3	39	41–48
2.9 Äqu.	1.1/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ermittlung mit Eicosan als Standard.

Unter den gewählten Bedingungen konnten für Cyclohexanotriperoxid (**21**) Ausbeuten bis zu 48% erzielt werden.

Die Verwendung des PTFE-Reaktors ($V = 50 \text{ mL}$) mit einem etwas größeren Innendurchmesser ($\varnothing = 1.6 \text{ mm}$) erwies sich für die Oxidation am geeignetsten. Vorausgesetzt die HPLC-Pumpen befördern kontinuierlich während der gesamten Reaktion, sollte ein molares Verhältnis von Wasserstoffperoxid zu Cyclohexanon (**23**) nahe bei 1 angestrebt werden.

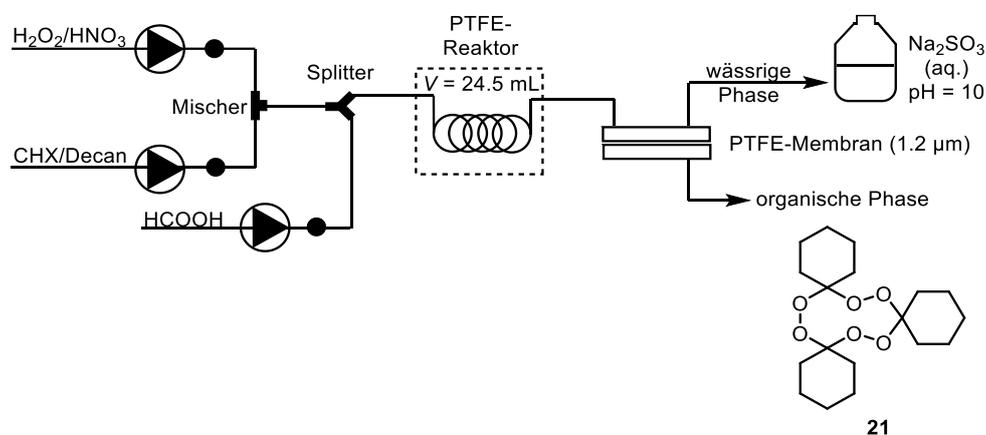
1.4.4.7 Modifizierter Versuchsaufbau für die Oxidation zu Cyclohexanotriperoxid (**21**)

Bei den durchgeführten Reaktionen zeigte sich, dass vor allem das diskontinuierliche Befördern der Startmaterialien zu Schwankungen in den erhaltenen Ausbeuten für TPO **21** führte. Daher wurden für die Oxidation zu Cyclohexanotriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen unterschiedliche Versuchsaufbauten auf ihre Durchführbarkeit und praktische Handhabung getestet.

Bei den bisher beschriebenen Versuchsaufbauten werden alle drei Ströme der HPLC-Pumpen in einem 4-Port-Verbindungsstück zusammengebracht und anschließend in einen PTFE-Reaktor geleitet. Direkt nach den HPLC-Pumpen sind jeweils 100 psi Rückdruckventile eingebaut. Diese dienen zur Generierung des Drucks im System und dazu, eine Rückströmung der Flüssigkeiten in die Pumpen zu verhindern. Nach dem Schlauchreaktor aus PTFE wurde ein Phasenseparator aus Edelstahl geschaltet, welcher die wässrige Phase von der organischen

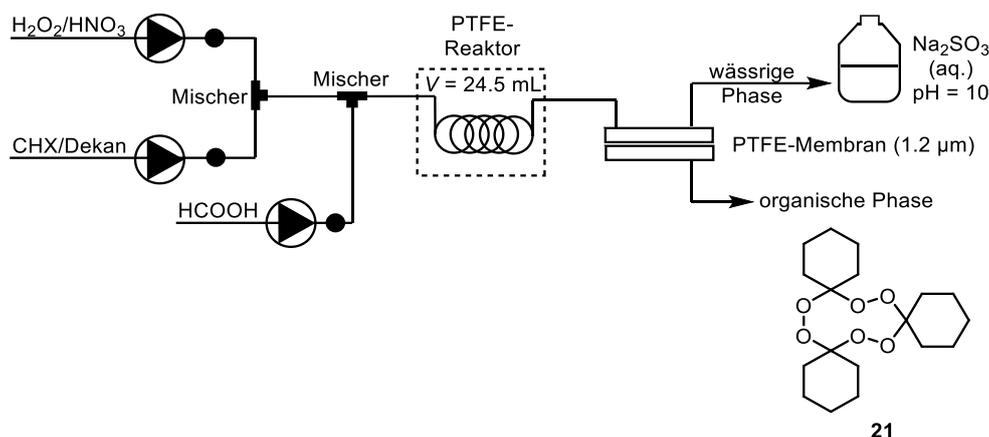
Phase abtrennte. Der in Tabelle 23 gezeigte Versuchsaufbau lieferte die bisher zuverlässigsten Ergebnisse. Die HPLC-Pumpe, welche die Wasserstoffperoxid/Salpetersäure-Lösung beförderte, stellte nach einiger Zeit das Pumpen ein. Ob die Pumpe die Lösung beförderte, konnte während des laufenden Versuchs nicht beurteilt werden. Alle bisher vorgenommenen Modifizierungen führten nicht zur Behebung dieses Problems. Daher wurden alternative Versuchsaufbauten für die Oxidation unter Durchflussbedingungen erprobt.

Es wurde ein Versuchsaufbau erdacht, bei dem zunächst die Ströme der HPLC-Pumpen des Wasserstoffperoxids und des Cyclohexanons (**23**) über einen statischen Mischer miteinander verknüpft wurden. Anschließend wurde über ein Y-Verbindungsstück die HPLC-Pumpe der Ameisensäure implementiert. Die Versuche wurden mit dem kleineren PTFE-Reaktor ($V = 24.5 \text{ mL}$, $\varnothing = 0.5 \text{ mm}$) durchgeführt. Der Versuchsaufbau ist im nachfolgenden Schema 24 gezeigt.



Schema 24: Fließschema zum Versuchsaufbau unter Verwendung eines statischen Mixers.

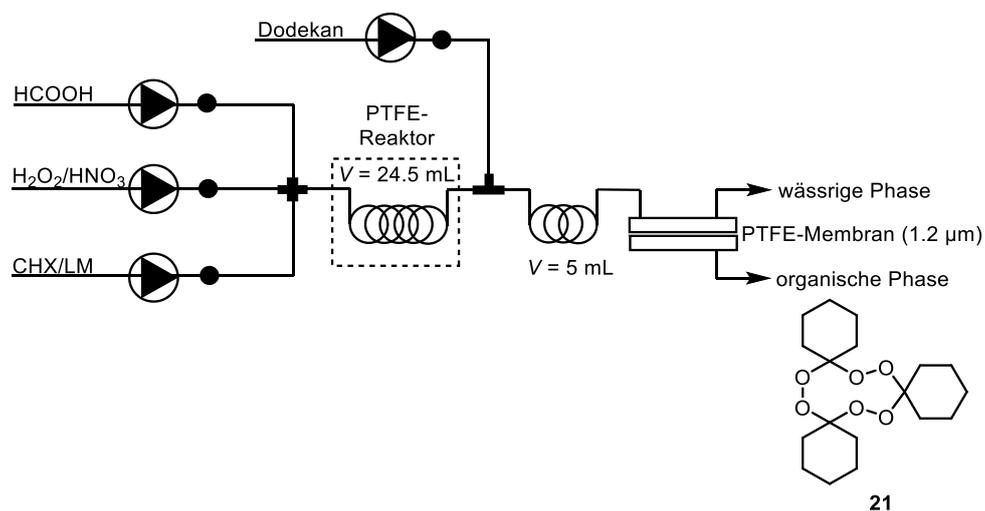
Bei diesem Versuchsaufbau wurde ein kommerziell erhältlicher statischer Mischer zum Mischen der Wasserstoffperoxid-Lösung und der Cyclohexanon (**23**)-Lösung eingesetzt. Bei dem statischen Mischer handelt es sich um ein T-Stück mit eingebauter Fritte zum Mischen von kleinen Flüssigkeiten. Eingebaut ist eine $10 \mu\text{m}$ UHMWPE-Fritte. Das Totvolumen beträgt $2.2 \mu\text{L}$ und der Maximaldruck liegt bei 345 bar. Der Einsatz des statischen Mixers sollte zu einer verbesserten Durchmischung beider Phasen beitragen. Anschließend wurde über die dritte HPLC-Pumpe (Ameisensäure) über einen Y-Splitter die wässrige Phase im Reaktionsgemisch erhöht. Das Reaktionsgemisch wurde nachfolgend in den PTFE-Reaktor weitergeleitet. In der Handhabung des Versuchsaufbaus konnte kein wesentlicher Unterschied zum vorherigen Versuchsaufbau festgestellt werden. Die Versuche lieferten ähnliche Ergebnisse für die Ausbeute von Cyclohexanotriperoxid (**21**). Daraufhin wurde der Y-Splitter durch einen zweiten statischen Mischer ersetzt. Der Versuchsaufbau ist in Schema 25 gezeigt.



Schema 25: Fließschema zum Versuchsaufbau unter Verwendung von zwei statischen Mixern.

Die Verwendung von zwei statischen Mixern und die Entkopplung der HPLC-Pumpe der Ameisensäure von den anderen beiden HPLC-Pumpen führten ebenfalls zu keiner stabileren Reaktionsführung. Die beiden statischen Mixer sollten eine verbesserte Vermischung der Zweiphasenlösung herbeiführen. Die Durchführbarkeit der Versuche wurde durch den Versuchsaufbau nur unwesentlich verbessert. Es wurden ähnliche Ausbeuten für Cyclohexanotriperoxid (**21**) erhalten. Jedoch waren die Schwankungen in den erhaltenen Ausbeuten mit bis zu 15% zwischen unterschiedlichen Versuchen sogar etwas höher. Außerdem wurde vermehrt die Bildung von Nebenprodukten festgestellt.

Ein weiterer Versuchsaufbau beinhaltete die Implementierung einer weiteren HPLC-Pumpe für Dodecan nach dem PTFE-Reaktor. Da unter manchen Bedingungen die Bildung eines Feststoffs auf der Membran des Phasenseparators beobachtet wurde, sollte die Pumpe die Möglichkeit zur Verdünnung der organischen Phase liefern. Damit könnte die gewünschte Konzentration von Cyclohexanotriperoxid (**21**) in Dodecan nach der Reaktion eingestellt werden und das Risiko des Blockierens des Phasenseparators gesenkt werden (Schema 26).



Schema 26: Einbau einer HPLC-Pumpe zur Verdünnung der organischen Phase nach der Reaktion.

Problematisch bei dem in Schema 26 gezeigten Versuchsaufbau war jedoch, dass nach einiger Zeit der anliegende Druck am Phasenseparator stieg. Grundsätzlich erschwert jede zusätzliche HPLC-Pumpe, die in das System integriert wird, die Handhabung. Die vielen Störfaktoren beeinflussen sich gegenseitig und die Suche nach der Fehlerquelle wird erschwert.

Um eine längere Verweilzeit im Reaktor zu erhalten, war es nötig, das Reaktorvolumen zu erhöhen. Bei Verwendung längerer PTFE-Schläuche mit kleineren Innendurchmessern ($\varnothing = 0.5 \text{ mm}$, 1 mm) stieg der Systemdruck sehr schnell an und es kam zum Loslösen der Schläuche. Daher wurden als Reaktoren PTFE-Schläuche mit größeren Innendurchmessern ($\varnothing = 1.6 \text{ mm}$, 2.4 mm) eingesetzt. Da die statischen Mischer-Elemente nur $1/16''$ -Anschlüsse besaßen, wurde auf ein 4-Port-Verbindungsstück mit $1/8''$ -Anschlüssen zurückgegriffen. Damit konnte der Systemdruck deutlich gesenkt werden. Da keines der getesteten Modifizierungen des Durchflusssystem eine erleichterte Reaktionsführung lieferte, wurde das ursprüngliche System beibehalten.

1.4.4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Oxidation

Für die Oxidation zu Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Durchflussbedingungen wurden einige unterschiedliche Versuchsaufbauten getestet. Diese sollten vor allem die Handhabung des Systems erleichtern. Eine verlässliche Versuchsdurchführung oder eine Erhöhung der Ausbeuten konnte mit keinem der modifizierten Versuchsaufbauten beobachtet werden. Daher wurde der anfängliche Versuchsaufbau mit 4-Port-Verbindungsstück beibehalten.

Bei Einstellung des molaren Verhältnisses auf 2.4:2.0:1.0 (Ameisensäure/Wasserstoffperoxid/Cyclohexanon (**23**)) konnten Ausbeuten bis zu 51% für Cyclohexanontriperoxid (**21**) erzielt werden. Aber bereits die Verwendung von einem Äquivalent Wasserstoffperoxid bezogen auf Cyclohexanon (**23**) führte zu ähnlich hohen Ausbeuten und ist bei Gewährleistung eines kontinuierlichen Beförderns der HPLC-Pumpen bevorzugt. Damit die Bildung von Nebenprodukten verhindert wird, sollten die Äquivalente von Wasserstoffperoxid und Cyclohexanon (**23**) 1 betragen. Außerdem zeigte sich, dass eine längere Verweilzeit und somit der Einsatz eines größeren PTFE-Reaktors mit einem größeren Innendurchmesser ($\varnothing = 1.6 \text{ mm}$) von Vorteil waren. Die Ergebnisse der jeweiligen Durchflusssysteme mit den höchsten Ausbeuten für Cyclohexanontriperoxid (**21**) sind in Abbildung 29 dargestellt.

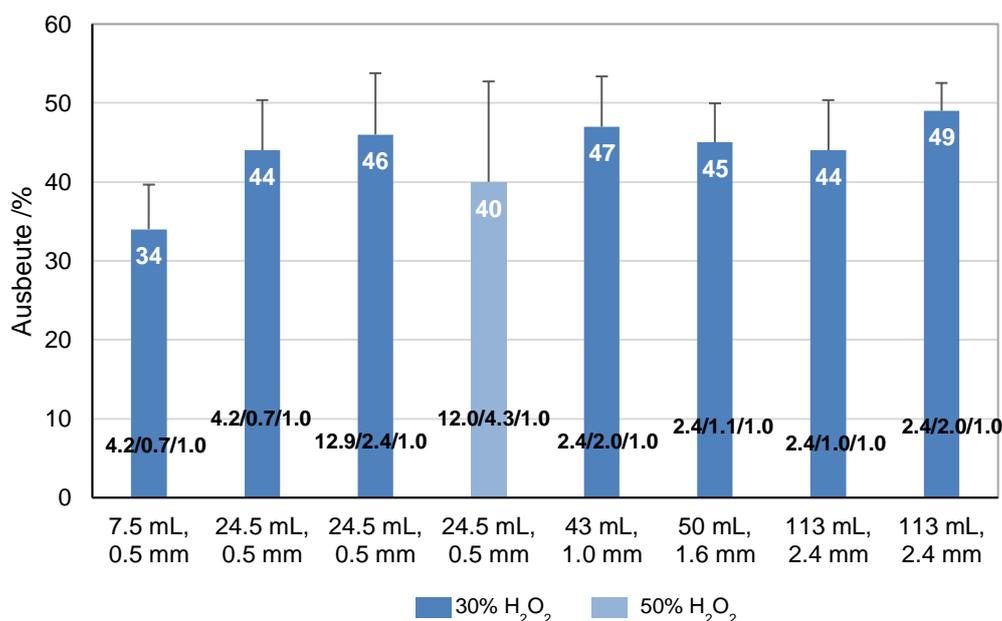


Abbildung 29: Gegenüberstellung der Ausbeuten der Oxidation zu Cyclohexanontriperoxid (**21**) in den unterschiedlichen Durchflusssystemen (Äquivalentenverhältnis HCOOH/H₂O₂/CHX auf den Balken dargestellt).

Die größte Schwierigkeit bei der Durchführung der Oxidation lag in der Einstellung eines kontinuierlichen Beförderns der verwendeten HPLC-Pumpen. Vor allem die aggressive Reaktionsmischung von 30% Wasserstoffperoxid mit 65% Salpetersäure führte dazu, dass die

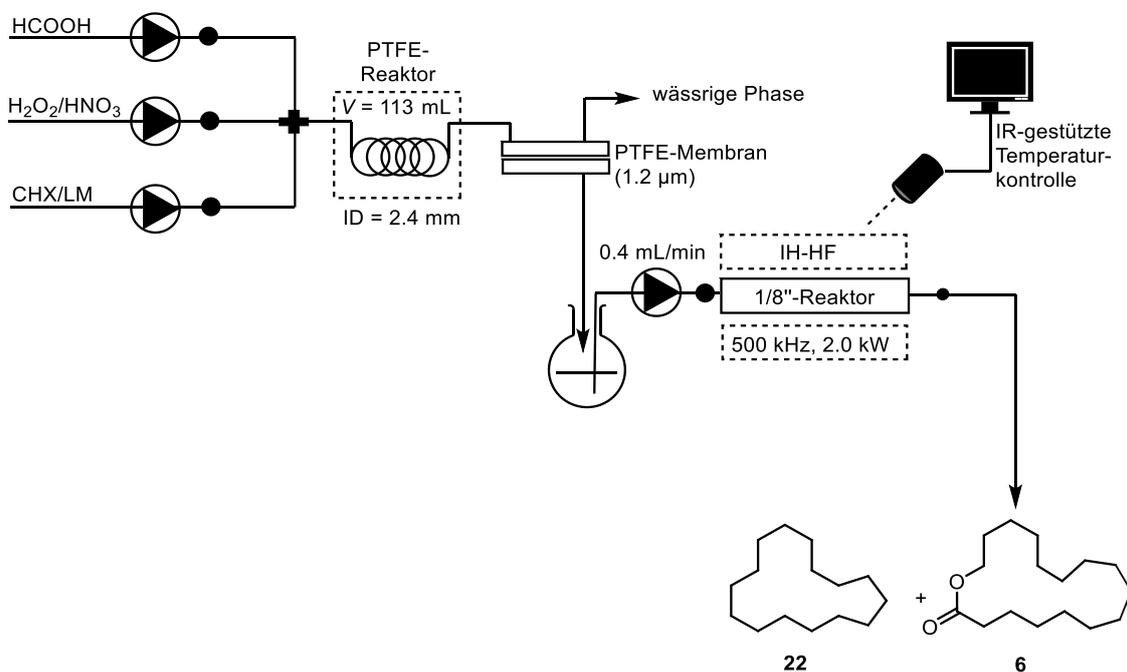
HPLC-Pumpe nach einiger Zeit die Förderung einstellte. Bei der Kombination von drei HPLC-Pumpen über ein 4-Port-Verbindungsstück, konnte dies nicht kontrolliert werden. Das diskontinuierliche Befördern der HPLC-Pumpe von Wasserstoffperoxid ist vermutlich eine der größten Fehlerquellen und Ursache für die Schwankungen in den erzielten Ausbeuten. Es handelt sich hierbei aber um ein technisches Problem, welches durch den Einsatz geeigneter Pumpen, wie beispielsweise Piston- oder Membranpumpen, umgangen werden kann.

Trotz der Schwierigkeiten konnte gezeigt werden, dass die Oxidation unter Durchflussbedingungen durchgeführt werden konnte und Ausbeuten bis zu 51% für Cyclohexanontriperoxid (**21**) erzielt werden konnten. Außerdem konnte die Oxidation unter Durchflussbedingungen durch die erfolgreiche Implementierung eines Phasenseparators den industriellen Sicherheitsanforderungen entsprechend angepasst werden. Die wässrige Phase, welche Wasserstoffperoxid und wasserlösliche Peroxide enthält, konnte vereinfacht abgetrennt und mit Natriumsulfit-Lösung umgesetzt werden. Die Abtrennung der wässrigen Phase ermöglichte eine vereinfachte Erweiterung der Durchflussanlage und die Möglichkeit, die Oxidation mit der Pyrolyse zu kombinieren (*Telescoping*).

1.4.5 Studien zum *Telescoping*

Nachdem sowohl die Oxidation zu Cyclohexanontriperoxid (**21**) als auch dessen Pyrolyse unter Durchflussbedingungen optimiert werden konnten, wurden die beiden Reaktionen und der Separationsschritt im Folgenden kombiniert. Der in Tabelle 24 gezeigte Versuchsaufbau wurde genutzt, um die Makrozyklen **22** und **6** ohne Isolierung von Cyclohexanontriperoxid (**21**) zu erhalten. Die Oxidation wurde in dem 113 mL-PTFE-Reaktor ($\phi = 2.4$ mm) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Verweilzeit der 1. Stufe lag bei 93 min. Die Pyrolyse der gesammelten Reaktionslösung fand in einem Edelstahlschleifenreaktor bei 270 °C statt. Die Verweilzeit der 2. Stufe lag bei 12 min. Das entsprach einer Gesamtverweilzeit von 105 min über beide Stufen.

Tabelle 24: Versuchsaufbau zur Kombination der Oxidation und der Pyrolyse unter Durchflussbedingungen.



Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	Pumpe 4 Dodecan	τ_{gesamt} min
0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.84 mL/min		
25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	1.94 mol/L	0.4 mL/min	105
2.7 Äqu.	1.0/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.		

Der tatsächliche Versuchsaufbau ist in Abbildung 30 gezeigt.

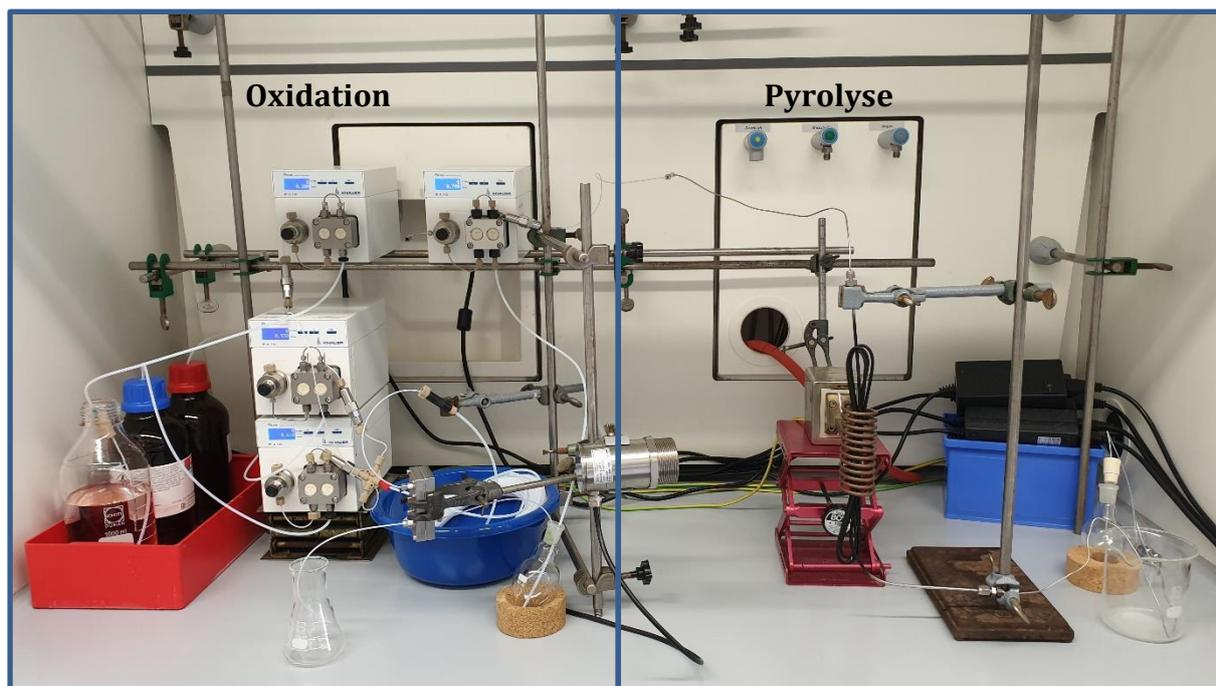


Abbildung 30: Tatsächlicher Versuchsaufbau zur Synthese der Makrozyklen **22** und **6**.

Bei dem Versuchsaufbau wurde das Reaktionsgemisch aus der ersten Stufe in einem Kolben aufgefangen. Das Sammeln der Reaktionsmischung der ersten Stufe in einem Reaktionskolben hatte den Vorteil, dass die Lösung zunächst drucklos aufgefangen werden konnte und das Durchflusssystem der zweiten Stufen keinen rückwirkenden Effekt auf die erste Stufe ausüben konnte. Dieses führte zu einer besseren Handhabbarkeit der Reaktion, da beide Stufen nicht voneinander abhängen und somit getrennt überwacht werden konnten. Anschließend wurde das Gemisch über eine weitere HPLC-Pumpe in den Edelstahlreaktor befördert und dort schließlich bei höheren Temperaturen pyrolysiert. Die erhaltene Lösung wurde gaschromatografisch auf die Produkte **22** und **6** analysiert. Als interner Standard wurde Eicosan verwendet, welcher bereits zur Lösung von Cyclohexanon (**23**) in Dodecan zugegeben wurde. Die Berechnung der Ausbeuten erfolgte alternativ auch durch Zugabe eines Standards zur Produktlösung nach erfolgter Reaktion.

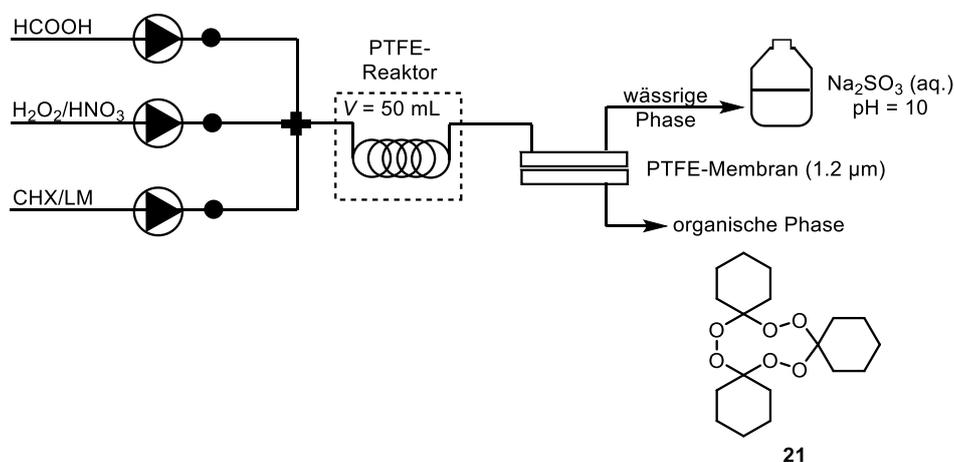
Die Experimente wurden mehrere Male wiederholt. Unter Verwendung von 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung wurde eine Ausbeute von 30% für TPO **21** und 10% für DPO **26** bestimmt (Tabelle 25). Cyclohexanon (**23**) wurde unter den Bedingungen vollständig umgesetzt. Über zwei Stufen konnte eine Ausbeute von 19% für Cyclopentadecan (**22**) und 10% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) ermittelt werden.

Tabelle 25: Berechnete Ausbeuten der jeweiligen Stufen.

#	Stufe	Startmaterial	Produkt* 1	Produkt* 2
1	Oxidation	kein CHX	30% TPO 21	10% DPO 26
2	Telescoping	kein TPO/DPO	19% Cyclopentadecan (o2s)	10% Oxacycloheptadecan-2-on (o2s)

*Ermittlung mit Eicosan als Standard; o2s = Ausbeute wurde über zwei Stufen bestimmt.

Die sehr lange Verweilzeit der Oxidation führte dazu, dass die HPLC-Pumpe häufig bereits vor Ende der Verweilzeit das kontinuierliche Befördern stoppte. Um die Problematik des diskontinuierlichen Förderns der HPLC-Pumpe mit der Wasserstoffperoxid-Lösung bei zu langen Verweilzeiten zu umgehen, wurde eine weitere Reaktion in einem kleineren PTFE-Reaktor ($V = 50 \text{ mL}$, $\phi = 1.6 \text{ mm}$) durchgeführt. Somit wurde die Verweilzeit der 1. Stufe von 93 min auf 39 min gesenkt. Der Versuchsaufbau und die Bedingungen können Tabelle 29 entnommen werden.

Tabelle 26: Reaktionsbedingungen im PTFE-Reaktor ($V = 50 \text{ mL}$).

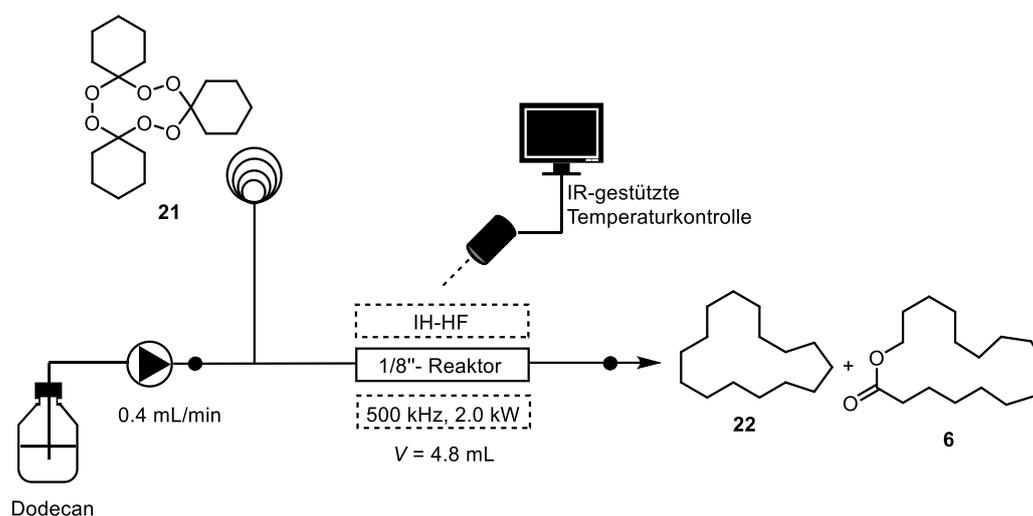
Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CHX/Dodecan	\dot{v}_{gesamt} mL/min	τ min	Ausbeute* %
0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.93 mL/min			
25.9 mol/L	8.4/2.0 mol/L	1.61 mol/L	1.3	39	25
2.9 Äqu.	1.1/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.			

*Ermittlung mit Eicosan als Standard.

Für die Berechnungen der Ausbeute wurde Eicosan nach der Reaktion zur Probe hinzugeben. Mit Eicosan als Standard wurde eine Ausbeute von 25% für TPO **21** ermittelt. Die TPO-Lösung **21** aus dem zuvor durchgeführten Experiment (Tabelle 26) wurde für eine anschließende Pyrolyse eingesetzt. Für die Ausbeute von TPO **21** (Durchfluss-Bedingungen) wurden 25% angenommen. Zum Vergleich wurde die Pyrolyse außerdem unter denselben

Reaktionsbedingungen mit im Kolben synthetisierten TPO **21** (*batch*-Bedingungen) durchgeführt. Der Versuchsaufbau ist in Tabelle 27 gezeigt. Über eine HPLC-Pumpe wurde Dodecan mit einer Flussrate von 0.4 mL/min in den Reaktor geleitet. Die Proben wurden über eine Injektionsschleife in das System gegeben. Als Reaktor kam der Edelstahlschleifenreaktor ($V = 4.8$ mL) zum Einsatz. Der Reaktor wurde induktiv auf 270 °C geheizt. Die Verweilzeit lag bei 12 min.

Tabelle 27: Versuchsaufbau zur Pyrolyse von TPO **21** (*batch*-Bedingungen) und TPO **21** (Durchfluss-Bedingungen).



Eintrag	TPO 21	T °C	τ min	Ausbeute* 22 %	Ausbeute* 6 %
1	<i>batch</i> - Bedingungen	270	12	23 (22)	14 (14)
2	Durchfluss- Bedingungen	270	12	25 (23)	14 (13)

*Mit Eicosan (Cyclopentadecanon (**9**)) als interner Standard bestimmt.

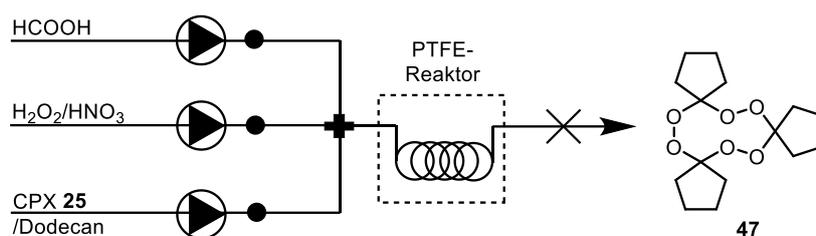
Um einen Einfluss des Standards ausschließen zu können, wurden zwei unterschiedliche Reagenzien, nämlich Eicosan und Cyclopentadecanon (**9**), als Standard eingesetzt. Die Verbindungen entstehen weder bei der Pyrolyse noch reagieren sie unter den Bedingungen. Die eingesetzten Verbindungen wurden zur Lösung der Proben gegeben und durch die Probenschleife injiziert. Beim Einsatz der TPO-Probe **21**, welche unter *batch*-Bedingungen hergestellt wurde, wurde eine Ausbeute zwischen 22% und 23% für Cyclopentadecan (**22**) und 14% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) ermittelt. Die Pyrolyse der TPO-Mischung **21**, welche unter Durchflussbedingungen erhalten wurde, ergab eine Ausbeute zwischen 23% und 25% für Cyclopentadecan (**22**) und von 13–14% für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**). Da die Ausbeuten nahezu identisch sind, kann davon ausgegangen werden, dass die vorherige Berechnung der TPO-Ausbeute mithilfe einer Eicosan-Stammlösung korrekt war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das *Telescoping* des beschriebenen Prozesses erfolgreich umgesetzt werden konnte. Die Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) zu den gewünschten Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) ließ sich ohne die Isolierung des Triperoxids **21** in guten Ausbeuten realisieren. Cyclohexanontriperoxid (**21**) lag in dem beschriebenen Prozess unter 10 w/w% in Dodecan vor und wurde aus dem Kolben direkt in den Edelstahlreaktor zur Pyrolyse weitergeleitet. Vor allem große Mengen Cyclohexanontriperoxid (**21**) stellen ein potentiell Sicherheitsrisiko dar. Das entwickelte Durchflusssystem vermeidet diese potentielle Gefahr und erlaubt die Möglichkeit zur industriellen Anwendung des bekannten STORY-Prozesses.

1.4.6 Synthese von Triperoxid-Derivaten unter Durchflussbedingungen

Nachdem erfolgreich ein System etabliert werden konnte, um die Makrozyklen Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) aus einfachen Startmaterialien wie Cyclohexanon (**23**) und Wasserstoffperoxid zu generieren, sollte das System nun auf die Synthese weiterer Makrozyklen erweitert werden. Für die Herstellung von Cyclopentanontriperoxid (**47**) wurde Cyclohexanon (**23**) gegen Cyclopentanon (**25**) als Startmaterial ersetzt. Die anderen Reaktionspartner und Parameter wurden zunächst beibehalten. Der Versuchsaufbau und die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 28: Versuchsaufbau und Bedingungen zur Synthese von Cyclopentanontriperoxid (**47**).



#	PTFE-Reaktor	τ min	Pumpe 1 HCOOH	Pumpe 2 H ₂ O ₂ /HNO ₃	Pumpe 3 CPX/Dodecan
1	50 mL	43	0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.80 mL/min
	$\varnothing = 1.6$ mm		25.9 mol/L	8.2/2.4 mol/L	1.9 mol/L
	RT/0 °C		2.9 Äqu.	1.1/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.
2	113 mL	97	0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.80 mL/min
	$\varnothing = 2.4$ mm		25.9 mol/L	8.2/2.4 mol/L	1.9 mol/L
	RT/0 °C		2.9 Äqu.	1.1/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.
3	113 mL	97	0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.80 mL/min
	$\varnothing = 2.4$ mm		25.9 mol/L	6.0/1.8 mol/L	1.9 mol/L
	RT/0 °C		2.9 Äqu.	0.8/0.2 Äqu.	1.0 Äqu.
4	113 mL	97	0.17 mL/min	0.2 mL/min	0.80 mL/min
	$\varnothing = 2.4$ mm		25.9 mol/L	8.2/2.4 mol/L	1.5 mol/L
	RT/0 °C		3.7 Äqu.	1.4/0.3 Äqu.	1.0 Äqu.

CPX = Cyclopentanon (**25**).

Dabei stellte sich bereits nach wenigen Versuchen heraus, dass die zuvor optimierten Bedingungen der Oxidation nicht so einfach auf das Startmaterial Cyclopentanon (**25**) übertragen werden konnten. In einem ersten Versuchsaufbau wurde ein PTFE-Reaktor mit einem Innendurchmesser $\varnothing = 1.6$ mm und einem Reaktorvolumen $V = 50$ mL verwendet. Das führte aber bereits vor dem Erreichen der Verweilzeit ($\tau = 43$ min) zum kompletten Verstopfen des Reaktors. Auch die Verwendung eines PTFE-Reaktors mit einem größeren

Innendurchmesser (2.4 mm) und einem größeren Reaktorvolumen (113 mL) führte zu der gleichen Problematik. Bei beiden Reaktoren ($\emptyset = 1.6$ mm, $\emptyset = 2.4$ mm) kam es bereits vor Ablauf der Verweilzeit zum Verstopfen und somit auch zum Blockieren des Reaktors (Tabelle 28, Einträge 1 und 2). Der im Reaktor ausgefallene Feststoff im Reaktor entsprach dabei weder dem Diperoxid noch dem Triperoxid des Cyclopentanons (**25**). Die gebildeten Peroxide konnten nicht eindeutig identifiziert werden. Auch eine Herabsenkung der Wasserstoffperoxid-Konzentration führte nicht zur Bildung des gewünschten Triperoxids **47** und ebenfalls zum Verstopfen des Reaktors (Tabelle 28, Eintrag 3). In einem weiteren Versuch (Tabelle 28, Eintrag 4) wurde eine weniger konzentrierte Lösung Cyclopentanon (**25**) in Dodecan verwendet, um das Volumen von Dodecan in dem Reaktor zu erhöhen. Auch hier kam es zum Blockieren des Systems und es bestand keine Möglichkeit, die Reaktoren wieder frei zu spülen.

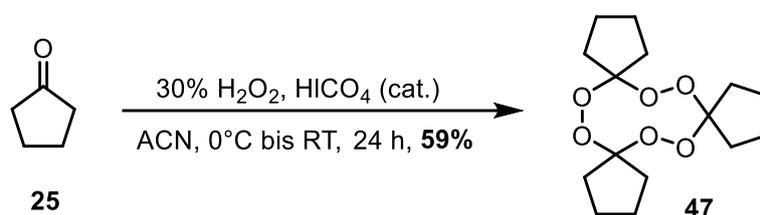
1.4.7 Synthese der Triperoxid-Derivate unter *batch*-Bedingungen

Die Übertragung des Versuchsaufbaus und der Reaktionsbedingungen von Cyclohexanon (**23**) als Startmaterial auf Cyclopentanon (**25**) erwies sich nicht als erfolgreich, da es schnell zum Blockieren des Reaktors kam. Damit dennoch gezeigt werden konnte, dass der Versuchsaufbau geeignet ist, um Makrozyklen unterschiedlicher Ringgrößen und mit unterschiedlichen Substitutionsmustern zu erhalten, sollten unterschiedliche gemischte und nicht gemischte Triperoxid-Derivate unter *batch*-Bedingungen hergestellt werden. Die Pyrolyse der Triperoxide sollte anschließend unter Durchflussbedingungen erfolgen. Die Vorgehensweise hatte den Vorteil, dass zunächst leicht eine Vielzahl unterschiedlicher gemischter und nicht gemischter Triperoxid-Derivate hergestellt werden konnte, da keine zeitaufwendige Optimierung der Oxidation nötig war. Die nach der Pyrolyse erhaltenen Makrozyklen sollten anschließend olfaktorisch durch die SYMRISE AG untersucht werden. Sollte eines der Makrozyklen olfaktorisch interessant sein, könnte speziell für das Triperoxid die Oxidation unter Durchflussbedingungen optimiert werden.

1.4.7.1 Synthese der nicht-gemischten Triperoxide (Homotrimere) unter batch-Bedingungen

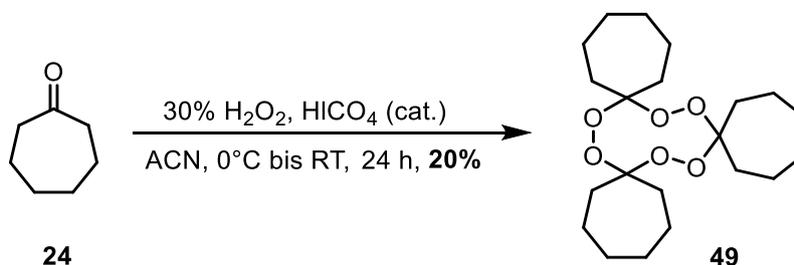
Zur Synthese weiterer Triperoxide wurden als Ausgangsverbindungen die Ketone Cyclopentanon (**25**), Cycloheptanon (**24**), 4-Methylcyclohexanon (**33**) und 4-*tert*-Butylcyclohexanon (**48**) ausgewählt. Die Synthesen wurden wie zuvor für Cyclohexanontriperoxid (**21**) mit der Methode von LEDAAL durchgeführt.⁶⁹ Hierfür wurde das jeweilige Keton mit 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung und einer katalytischen Menge Perchlorsäure bei einer Temperatur unter 20 °C in Acetonitril gerührt (1 h) und anschließend für mehrere Tage an der Luft stehen gelassen. Dabei fiel das jeweilige Triperoxid als kristalliner Feststoff aus der Lösung aus. Je nach Wahl des Ketons und der vorliegenden Reaktionstemperatur kam es ebenfalls zur Bildung des Diperoxids.

Die Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Cyclopentanon (**25**) in Anwesenheit von Perchlorsäure ergab Cyclopentanontriperoxid (**47**) in einer Ausbeute von 59% (Schema 27). Die Bildung von Cyclopentanondiperoxid wurde in diesem Fall nicht beobachtet.



Schema 27: Synthese von Cyclopentanontriperoxid (**46**) unter *batch*-Bedingungen.

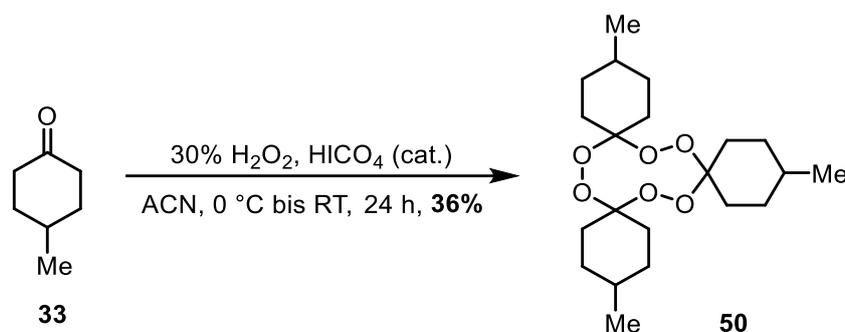
Auch Cycloheptanontriperoxid (**49**) konnte mit der Methode nach LEDAAL synthetisiert werden. Nach Umkristallisation in Methanol wurde das Triperoxid **49** in 20% Ausbeute erhalten (Schema 28).



Schema 28: Synthese von Cycloheptanontriperoxid (**49**) unter *batch*-Bedingungen.

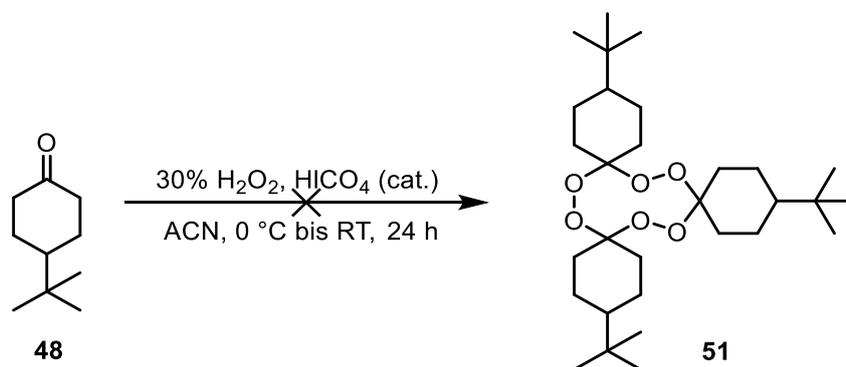
Auch die Synthese ausgehend von 4-Methylcyclohexanon (**33**) als Startmaterial lieferte das entsprechende Triperoxid **50** nach Umkristallisation in Methanol in einer Ausbeute von 36% (Schema 29).

⁶⁹ T. Ledaal, T. Solbjør, E. Thom, E. Stoll, G. Eriksson, R. Blinc, S. Paušak, L. Ehrenberg, J. Dumanović [35].



Schema 29: Synthese von 4-Methylcyclohexanontriperoxid (**50**) unter *batch*-Bedingungen.

Die säurekatalysierte Umsetzung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon (**48**) mit Wasserstoffperoxid war nicht erfolgreich. So konnte Triperoxid **51** unter LEDAAL-Bedingungen nicht dargestellt werden (Schema 30). Auch nach einer längeren Reaktionszeit von 14 Tagen konnte nur das Startmaterial aus der Reaktionslösung isoliert werden.



Schema 30: Keine Umsetzung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon (**48**) zum Triperoxid **51**.

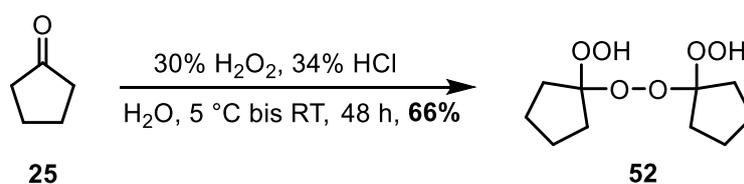
Vermutlich ist aufgrund der sterischen Hinderung durch die *tert*-Butyl-Gruppen die Bildung des Triperoxids **51** unter den gewählten Bedingungen erschwert. Eine alternativ getestete Vorschrift⁷⁰ zur Umsetzung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon (**48**) in TFE mit Wasserstoffperoxid und dem Einsatz von Methyltrioxorhenium (MTO) lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt **51**. Auch in diesem Fall konnte nur das Startmaterial isoliert werden.

⁷⁰ K. Žmitek, S. Stavber, M. Zupan, D. Bonnet-Delpon, J. Iskra, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1479–1484.

1.4.7.2 Synthese der gemischten Triperoxide (Heterotrimere) unter batch-Bedingungen

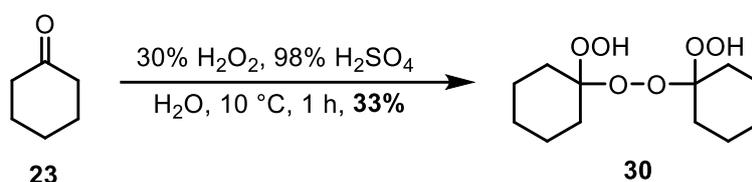
Um die Bandbreite an Makrozyklen mit unterschiedlichen Ringgrößen und Substitutionsmustern zu erweitern, sollten Triperoxide erzeugt werden, die sich aus unterschiedlichen Ketonen zusammensetzen. Hierfür wurden zunächst die drei Peroxide 1,1'-Dihydroperoxydi(cyclopentyl)peroxid (**52**), 1,1'-Dihydroperoxydi(cyclohexyl)peroxid (**30**) und 1,1'-Dihydroperoxydi(cycloheptyl)peroxid (**53**) nach den Vorschriften von TERENCEV *et al.*⁷¹ synthetisiert. Die Methode ermöglicht die einfache Erzeugung der Diperoxide **30**, **52** und **53** in moderaten bis guten Ausbeuten unter Verwendung von 30% Wasserstoffperoxid. Bei den Diperoxiden **30**, **52** und **53** handelt es sich um die Vorstufen zur Synthese der gemischten Triperoxide.

Das Diperoxid **52** wurde durch die Umsetzung von Cyclopentanon (**25**) mit Wasserstoffperoxid unter Säurekatalyse in einer Ausbeute von 66% erhalten (Schema 31).



Schema 31: Synthese von 1,1'-Dihydroperoxydi(cyclopentyl)peroxid (**52**).

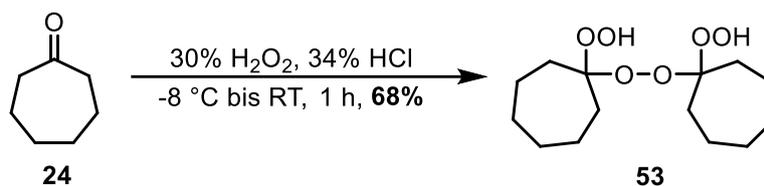
Die Reaktion von Cyclohexanon (**23**) mit Wasserstoffperoxid unter Zusatz von Schwefelsäure bei einer Temperatur von 10 °C ergab nach 1 h Reaktionszeit das Diperoxid **30** in 33% Ausbeute (Schema 32).



Schema 32: Synthese von 1,1'-Dihydroperoxydi(cyclohexyl)peroxid (**30**).

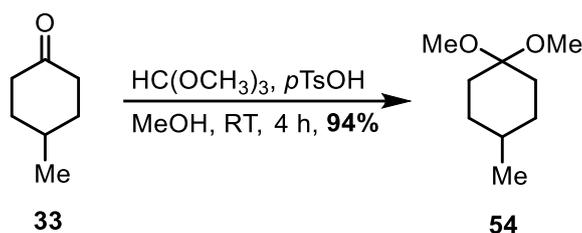
Peroxid **52** wurde in 68% Ausbeute bei Umsetzung von Cycloheptanon (**24**) mit Wasserstoffperoxid unter Zugabe von konzentrierter Salzsäure bei -8 °C erhalten (Schema 33).

⁷¹ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].



Schema 33: Synthese von 1,1'-Dihydroperoxydi(cycloheptyl)peroxid (**53**).

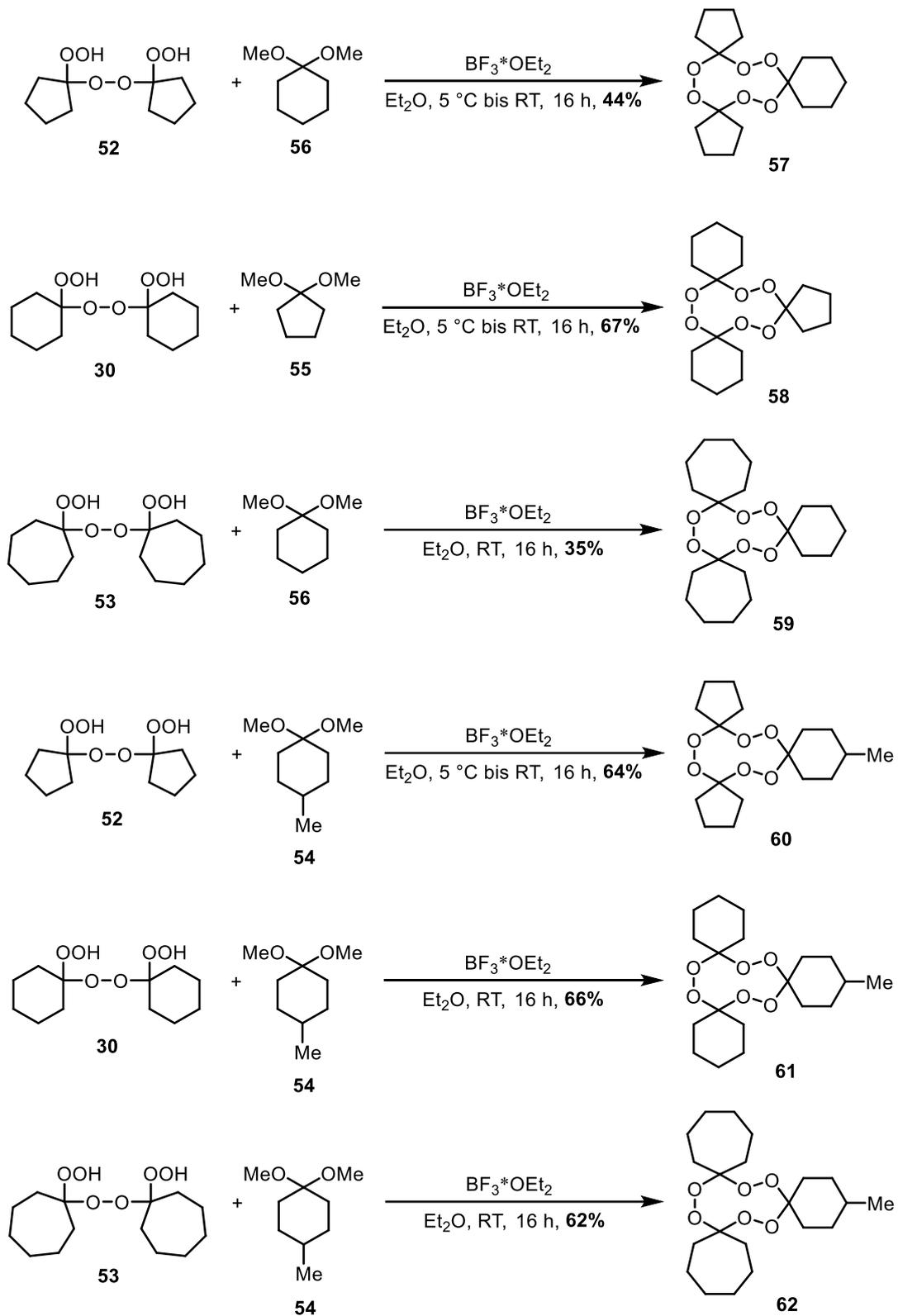
Die hergestellten Verbindungen **30**, **52** und **53** wurden anschließend mit den Ketalen 1,1-Dimethoxy-4-methylcyclohexan (**54**), 1,1-Dimethoxycyclopentan (**55**) und 1,1-Dimethoxycyclohexan (**56**) umgesetzt. Die Synthese von 1,1-Dimethoxy-4-methylcyclohexan (**54**) erfolgte durch die Behandlung von 4-Methylcyclohexanon (**33**) mit Orthoameisensäure-trimethylester und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol (Schema 34).



Schema 34: Synthese des Ketals **54**.

Anschließend konnten die in Schema 35 gezeigten gemischten Triperoxide **57–62** nach der Vorschrift von TERENT'EV *et al.*⁷² hergestellt werden. Bei der Reaktion wird das entsprechende Dimer mit einem Ketal unter Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat in Diethylether bei 5 °C bzw. Raumtemperatur für 16 h gerührt. Für die Reaktion wurden die Ketale **54**, **55** und **56** und die Dimere **30**, **52** und **53** jeweils so kombiniert, dass die entsprechend hergestellten Triperoxide anschließend in der Pyrolyse Makrozyklen unterschiedlicher Ringgrößen ergaben.

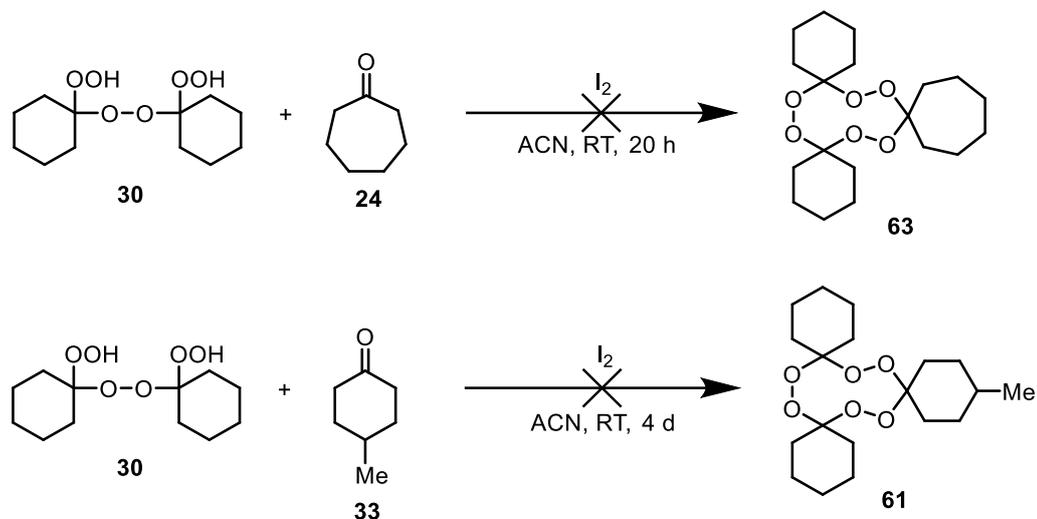
⁷² A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin, [44].



Schema 35: Synthese der Heterotrimere **57–62**.

TERENT'EV und Mitarbeiter veröffentlichten eine weitere Methode zur Synthese von gemischten Triperoxiden, die den Einsatz von Ketonen erlaubt ohne eine vorherige Umsetzung

zu den entsprechenden Ketalen.⁷³ Unter Anwendung dieser Methode wurden die jeweiligen Carbonylverbindungen **24** und **33** mit Peroxid **30** bei Raumtemperatur mit katalytischen Mengen Iod umgesetzt (Schema 36).



Schema 36: Nicht erfolgreiche Versuche zur Erzeugung von Heterotrimeren unter Iod-Katalyse.

In beiden Fällen wurden nur geringe Ausbeuten für die gemischten Triperoxide **61** und **63** erhalten. Außerdem erwies sich die Abtrennung des Iods als Hürde. Daher wurde dieser Reaktionsweg nicht weiterverfolgt.

⁷³ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, I. B. Krylov, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 335–338.

1.4.7.3 Zusammenfassung der hergestellten Triperoxid-Derivate

Die Homotrimeren **21**, **47**, **49**, **50** konnten unter LEDAAL-Bedingungen in einer Stufe aus dem jeweiligen Keton mit Wasserstoffperoxid und einer katalytischen Menge Perchlorsäure dargestellt werden. Dabei wurden Ausbeuten zwischen 20% und 83% erzielt. Für die Heterotrimeren **57–62** mussten zunächst die jeweiligen Diperoxide **30**, **52** und **53** synthetisiert werden. Die Reaktion mit dem entsprechenden Ketal unter Zusatz von Bortrifluoriddiethylether lieferte die Heterotrimeren **57–62**. Die erfolgreich unter *batch*-Bedingungen hergestellten Triperoxid-Derivate und die erzielten Ausbeuten sind in Abbildung 31 zusammengefasst. Für die Heterotrimeren **57–62** sind jeweils die erzielten Ausbeuten der finalen Stufe angegeben und in Klammern die erzielten Ausbeuten über die längste lineare Sequenz.

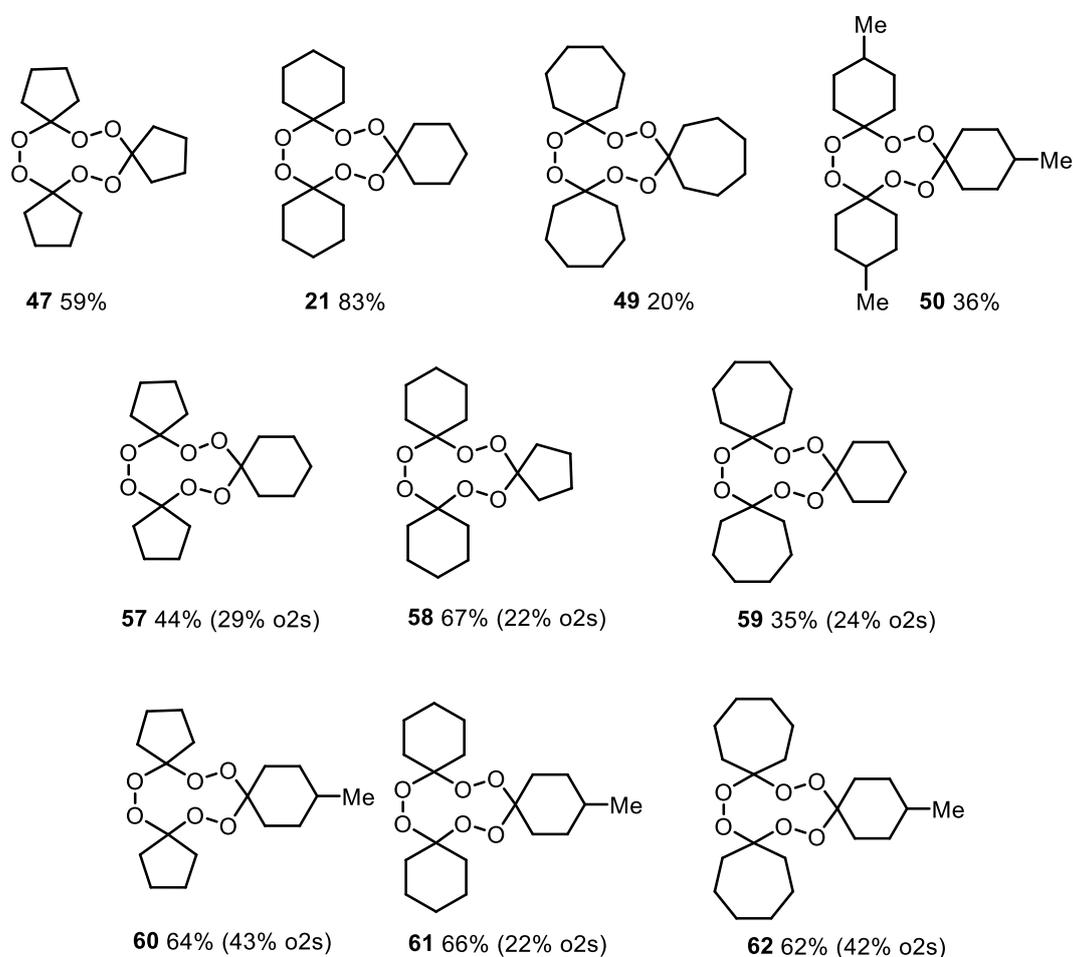
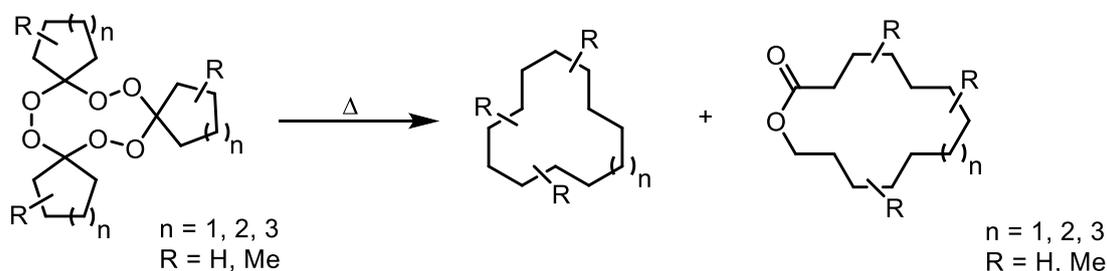


Abbildung 31: Dargestellte Homotrimeren **21**, **47**, **49** und **50** und Heterotrimeren **57–62** und die erzielten Ausbeuten unter *batch*-Bedingungen.

Nachdem neun unterschiedliche Triperoxid-Derivate unter *batch*-Bedingungen hergestellt werden konnten, wurde anschließend die Pyrolyse der Derivate unter Durchflussbedingungen untersucht.

1.4.8 Pyrolyse der TPO-Derivate unter Durchflussbedingungen

Nach der erfolgreichen Synthese der Triperoxid-Derivate **21**, **47**, **49**, **50** (Homotrimere) und **57–62** (Heterotrimere) wurde die Pyrolyse der Verbindungen unter Durchflussbedingungen durchgeführt. Entsprechend dem bereits in Schema 15 gezeigten Mechanismus zur Bildung der Pyrolyseprodukte aus Cyclohexanontriperoxid (**21**) wurden die im Schema 37 gezeigten Hauptprodukte für die TPO-Derivate erwartet.



Schema 37: Erwartete Makrozyklen als Hauptprodukte nach der Pyrolyse von TPO-Derivaten.

Um mit möglichst wenigen Versuchen die Bedingungen zu finden, bei denen die Ausbeuten der gewünschten Makrozyklen am höchsten sind, wurde eine statistische Versuchsplanung durchgeführt. Hierfür wurde das Programm Design-Expert der Firma STAT-EASE genutzt. Für die Reaktion wurde der Versuchsaufbau genutzt, der sich bereits für die Pyrolyse von Cyclohexanontriperoxid (**21**) bewährt hatte. Der Versuchsaufbau setzte sich aus einer HPLC-Pumpe für das Lösungsmittel, einer Injektionsschleife ($V = 3.5 \text{ mL}$) und einem Schleifenreaktor aus Edelstahl ($V = 4.8 \text{ mL}$) zusammen. Der Reaktor wurde induktiv auf die gewünschte Temperatur erhitzt. Das Startmaterial wurde in einer Mischung aus einigen Tropfen MTBE und dem jeweiligen Lösungsmittel des Experiments zusammen mit Cyclopentadecanon (**9**) bzw. Eicosan als interner Standard über die Probenschleife injiziert.

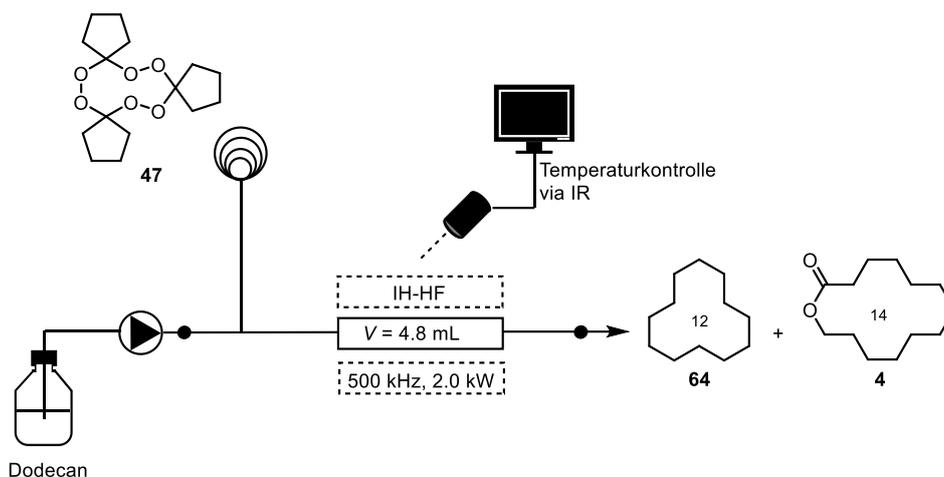
1.4.8.1 Pyrolyse von Cyclopentanontriperoxid (**47**)

Für die Planung der Pyrolyse von Cyclopentanontriperoxid (**47**) wurden als variierende Parameter die Flussrate ($0.1 \text{ mL}–1.1 \text{ mL/min}$) und die Temperatur des Reaktors ($190 \text{ °C}–330 \text{ °C}$) ausgewählt. Die Flussrate entsprach umgekehrt proportional der Verweilzeit ($48 \text{ min}–4 \text{ min}$).

Entsprechend dem postulierten Mechanismus für die thermische bzw. photolytische Zersetzung von Cyclohexanontriperoxid (**21**) (Schema 15) wurden für die thermische Zersetzung von TPO **46** die Pyrolyseprodukte Cyclododecan (**64**) und Oxacyclotetra-decan-2-on (**4**) erwartet. Dementsprechend wurden die Gaschromatogramme der erhaltenen Reaktionslösungen auf die beiden Hauptprodukte der Pyrolyse Cyclododecan (**64**) und Oxacyclotetradecan-2-on (**4**)

untersucht. In Tabelle 29 sind die Reaktionsbedingungen und die erhaltenen Ausbeuten bei den jeweiligen Bedingungen gezeigt.

Tabelle 29: DoE für die Pyrolyse von Cyclopentanontriperoxid (**47**).



#	T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Ausbeute* 64 %	Ausbeute* 4 %	Selektivität 4
1	251	0.68	7	44	15	0.25
2	301	0.75	6	45	14	0.23
3	190	0.25	19	37	13	0.26
4	251	0.68	7	43	14	0.24
5	190	0.25	19	34	12	0.26
6	278	0.10	48	51	15	0.23
7	190	1.10	4	31	11	0.27
8	310	1.10	4	40	12	0.24
9	327	0.10	48	43	13	0.24
10	310	1.10	4	38	12	0.24
11	330	0.45	11	43	13	0.23
12	330	0.45	11	42	13	0.23
13	250	1.10	4	38	13	0.26
14	238	0.33	15	52	14	0.25
15	190	0.68	7	31	11	0.27
16	251	0.68	7	39	13	0.24

*Ausbeuten mittels GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

Bei der Pyrolyse von Cyclopentanontriperoxid (**47**) unter Durchflussbedingungen konnten für das Produkt Cyclododecan (**64**) Ausbeuten über 50% erzielt werden. Die hohen Ausbeuten wurden vor allem bei hohen Temperaturen über 230 °C erhalten. So wurden sowohl bei einer

Temperatur von 238 °C (Tabelle 29, Eintrag 14) als auch bei 278 °C (Tabelle 29, Eintrag 6) Ausbeuten über 50% erreicht. Neben dem Temperatureinfluss führten auch niedrige Flussraten zu höheren Ausbeuten. Eine Verweilzeit von 15 min war vermutlich bereits für eine vollständige Umsetzung des Triperoxids **47** ausreichend. Mithilfe des Programms Design-Expert wurden die Ergebnisse visuell veranschaulicht. Das Wirkungsflächendiagramm für Cyclododecan (**64**) ist in Abbildung 32 dargestellt. Die Temperatur ist auf der x-Achse, die Flussrate auf der y-Achse und die Ausbeute als Wirkungsfläche dargestellt.

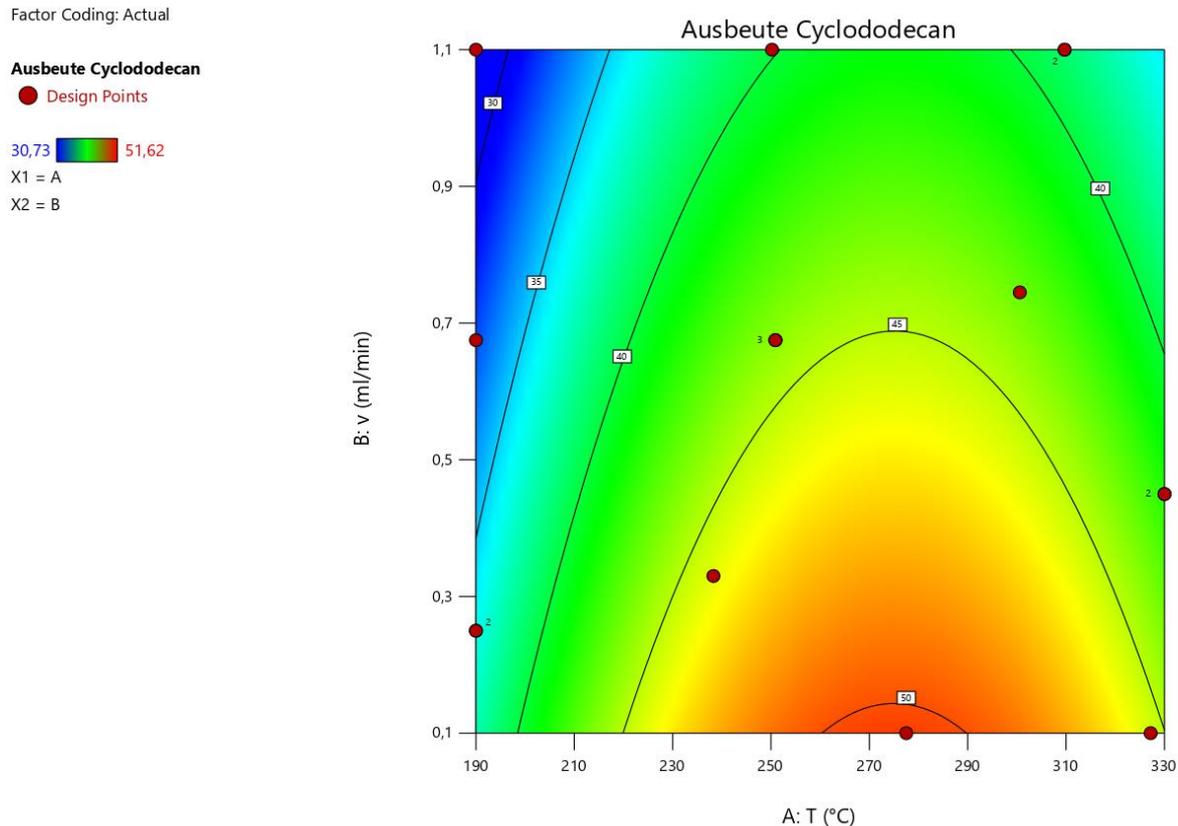


Abbildung 32: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Cyclododecan (**64**) in Dodecan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Die höchsten Ausbeuten für Oxacyclotetradecan-2-on (**4**) wurden mit 15% bei 251 °C und 278 °C erzielt (Tabelle 29, Einträge 1 und 6). Auch bei dem Lacton **4** zeigte sich, dass die lange Verweilzeit von 48 min nicht notwendig war, um eine Ausbeute von 15% zu generieren. Bereits bei einer Verweilzeit von 7 min wurde die Ausbeute von 15% erreicht. Die Wirkungsfläche für Oxacyclotetradecan-2-on (**4**) ist in Abbildung 33 gezeigt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute Oxacyclotetradecan-2-on

● Design Points

11,1809  14,959

X1 = A

X2 = B

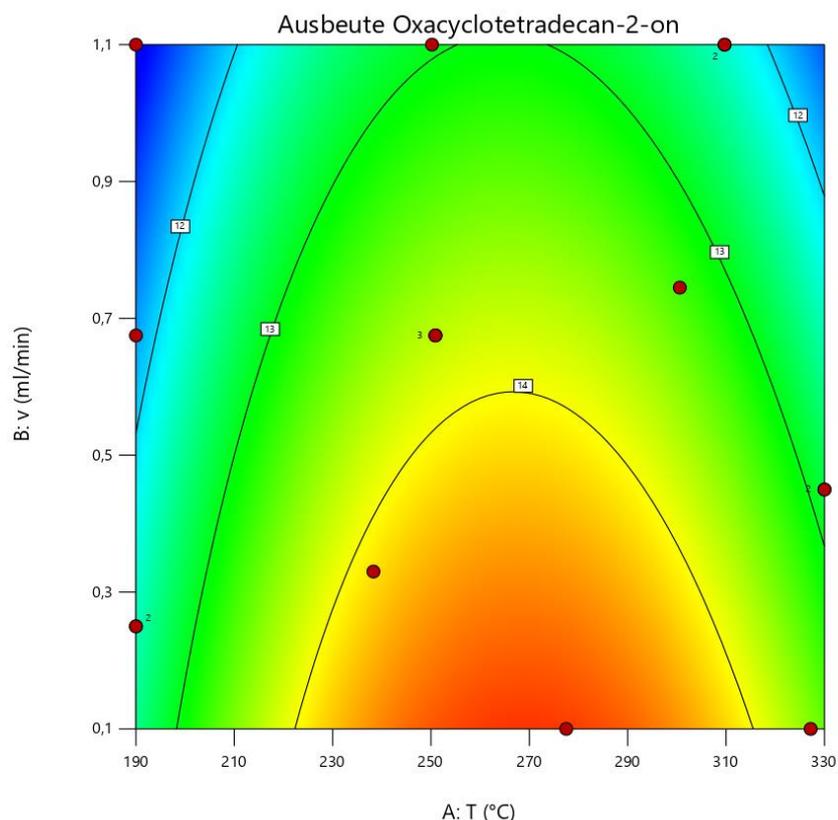


Abbildung 33: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Oxacyclotetradecan-2-on (**4**) in Dodecan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

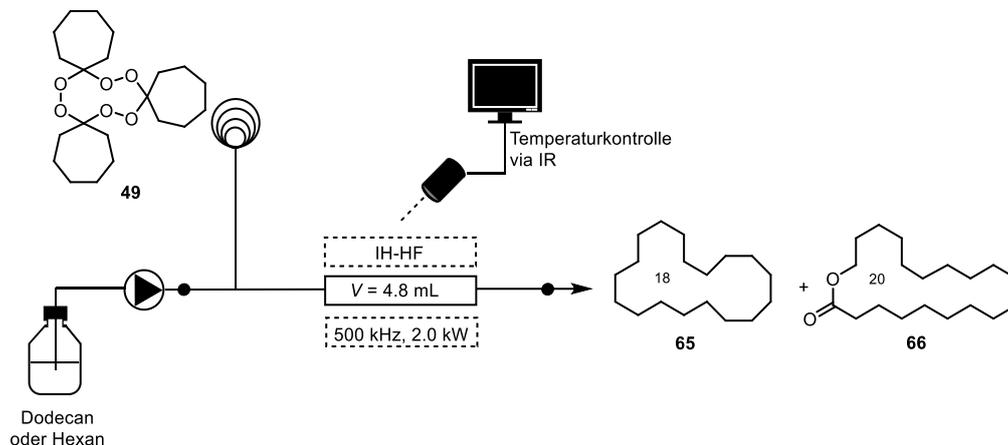
Die höchsten Ausbeuten für beide Makrozyklen lieferte der Versuch mit der Temperatur 278 °C und der Flussrate 0.1 mL/min ($\tau = 48$ min). Bei dem Versuch wurde eine Gesamtausbeute von 65% erzielt (Tabelle 29, Eintrag 6). Ein Vergleich der Wirkungsflächendiagramme in den Abbildungen 32 und 33 zeigte, dass sich die Ausbeuten der beiden Makrozyklen **64** und **4** sehr ähnlich in Abhängigkeit der Variablen Temperatur und Flussrate verhielten.

1.4.8.2 Pyrolyse von Cycloheptanontriperoxid (**49**)

Für die Versuchsplanung der Pyrolyse von Cycloheptanontriperoxid (**49**) wurden als zu variierende Parameter die Flussrate (0.2 mL–1.1 mL/min), Temperatur des Reaktors (190 °C–330 °C) und Wahl des Lösungsmittels (Dodecan, Hexan) gewählt. Die Flussrate entsprach umgekehrt proportional der Verweilzeit (24 min–4 min). Entsprechend dem postulierten Mechanismus zur Pyrolyse von Triperoxiden wurden als Pyrolyseprodukte Cyclooctadecan (**65**) und Oxacycloicosan-2-on (**66**) erwartet. Die Gaschromatogramme der erhaltenen Reaktionslösungen wurden dementsprechend auf die beiden Hauptprodukte der Pyrolyse Cyclooctadecan (**65**) und Oxacycloicosan-2-on (**66**) untersucht. In Tabelle 30 sind die Versuchsbedingungen und die erhaltenen Ausbeuten bei den jeweiligen Bedingungen gezeigt. Die Ausbeuten wurden mit Eicosan als interner Standard bestimmt, da sich das Signal von

Cyclopentadecanon (**9**) im Chromatogramm mit den Signalen der Pyrolyseprodukte überschnitt.

Tabelle 30: DoE für die Pyrolyse von Cycloheptanontriperoxid (**49**).



#	T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungs- mittel	Ausbeute* CH-Ring %	Ausbeute* Lacton %	Selektivität Lacton
1	244	0.20	24	Hexan	21	7	0.24
2	190	1.10	4	Hexan	9	1	0.12
3	242	0.54	9	Dodecan	25	14	0.35
4	190	1.10	4	Dodecan	17	13	0.43
5	330	1.10	4	Dodecan	29	14	0.33
6	330	0.20	24	Dodecan	27	12	0.31
7	190	0.20	24	Dodecan	10	8	0.43
8	271	0.70	7	Dodecan	32	15	0.31
9	268	0.72	7	Dodecan	29	16	0.35
10	281	1.10	4	Hexan	29	7	0.20
11	190	0.64	8	Hexan	17	3	0.13
12	260	0.68	7	Hexan	32	6	0.16
13	210	0.68	7	Hexan	23	4	0.14
14	210	1.10	4	Hexan	14	3	0.18

*Ausbeuten mittels GC mit Eicosan als interner Standard berechnet; CH = Cyclooctadecan (**65**), Lacton = Oxacycloicosan-2-on (**66**).

Den größten Effekt auf die Ausbeute von Cyclooctadecan (**65**) im Lösungsmittel Hexan übte eine Temperaturerhöhung aus. Die Ausbeute für Cyclooctadecan (**65**) stieg bei erhöhten Temperaturen. Die höchste Ausbeute im Lösungsmittel Hexan mit 32% für Cyclooctadecan (**65**) wurde bei einer Temperatur von 260 °C und einer Flussrate von 0.68 mL/min ($\tau = 7$ min) erzielt (Tabelle 30, Eintrag 12).

In Abbildung 34 ist die Wirkungsfläche von Cyclooctadecan (**65**) in Hexan als Lösungsmittel dargestellt.

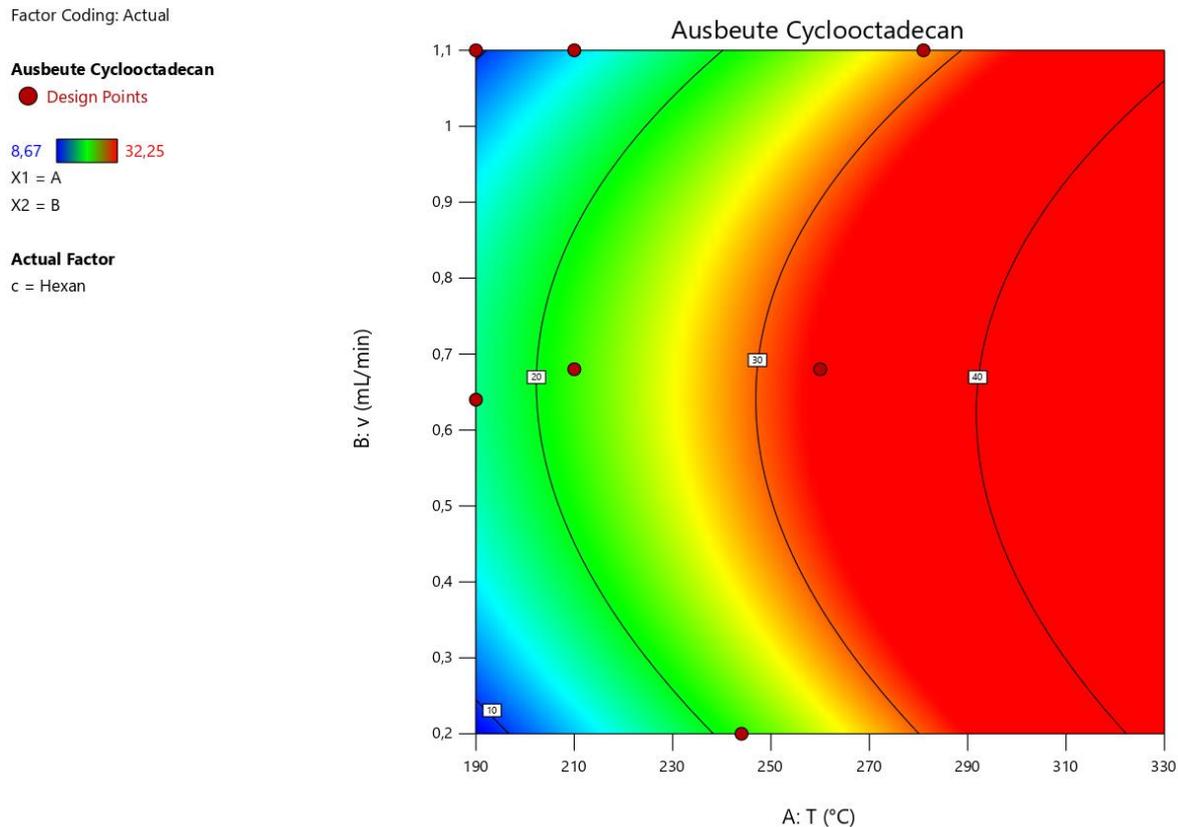


Abbildung 34: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Cyclooctadecan (**65**) in Hexan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Die höchste Ausbeute im Lösungsmittel Dodecan für Cyclooctadecan (**65**) mit 32% wurde bei einer Temperatur von 271 °C und einer Flussrate 0.70 mL/min ($\tau = 7$ min) erzielt (Tabelle 30, Eintrag 8). Die erzielten Ausbeuten in den Lösungsmitteln waren vergleichbar, sodass geschlussfolgert wurde, dass die Wahl des Lösungsmittels keine große Auswirkung auf die Ausbeute von Cyclooctadecan (**65**) besaß. Zudem zeigte sich im Fall von Dodecan als Lösungsmittel, dass die Verweilzeit kaum einen Effekt auf die Ausbeute von Cyclooctadecan (**65**) hatte. Bei der Temperatur von 330 °C wurden bei den Verweilzeiten $\tau = 4$ min und $\tau = 24$ min fast identische Ausbeuten (29% und 27%) für den Makrozyklus **65** erhalten (Tabelle 30, Einträge 6 und 7). Das Wirkungsflächendiagramm für Cyclooctadecan (**65**) in Dodecan ist in Abbildung 35 gezeigt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute Cyclooctadecan

● Design Points

8,67  32,25

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

c = Dodecan

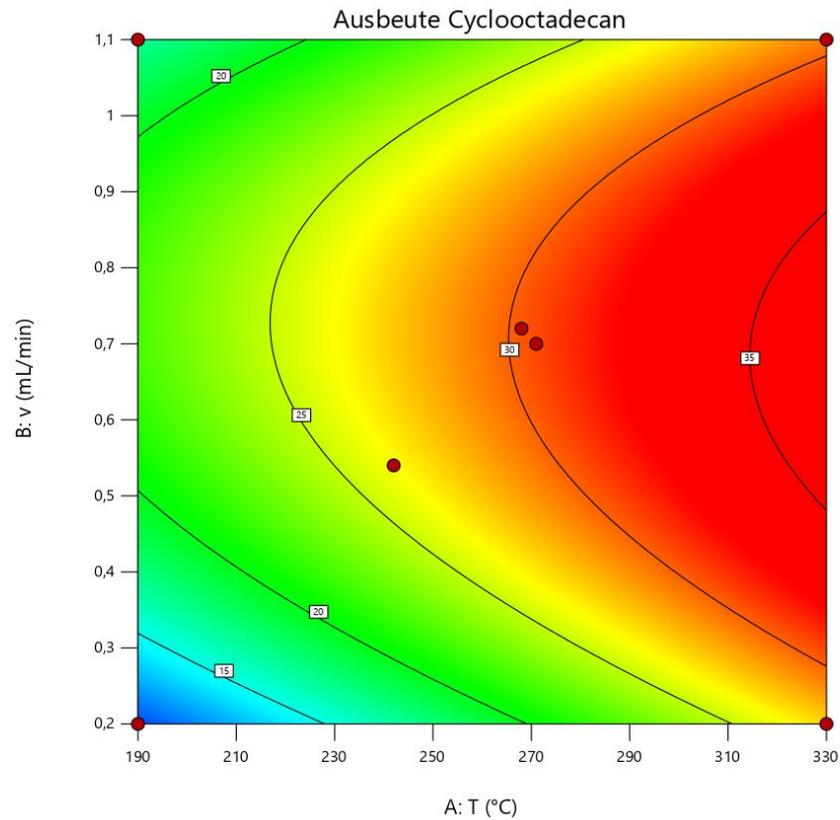


Abbildung 35: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Cyclooctadecan (**65**) in Dodecan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Bei Verwendung von Hexan als Lösungsmittel lag die höchste Ausbeute für Oxacycloicosan-2-on (**66**) lediglich bei 7% (Tabelle 30, Eintrag 10). Die Ausbeute wurde bei einer Temperatur von 281 °C und 1.10 mL/min ($\tau = 4$ min) erzielt. Da bei dem oben beschriebenen Experiment (Tabelle 30, Eintrag 10) die Ausbeute von Cyclooctadecan (**65**) sehr hoch war, konnte in diesem Fall auch ein Fehler bei der Injektion der Reaktionslösung ausgeschlossen werden. Die Ausbeuten von Oxacycloicosan-2-on (**66**) im Lösungsmittel Hexan befanden sich im Bereich 1–7%. Das Wirkungsflächendiagramm für Lacton **66** in Hexan ist in Abbildung 36 gezeigt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute Oxacycloicosan-2-on

● Design Points

1,19  15,64

Ausbeute Oxacycloicosan-2-on = 6,86

Std # 7 Run # 1

X1 = A = 244

X2 = B = 0,2

Actual Factor

c = Hexan

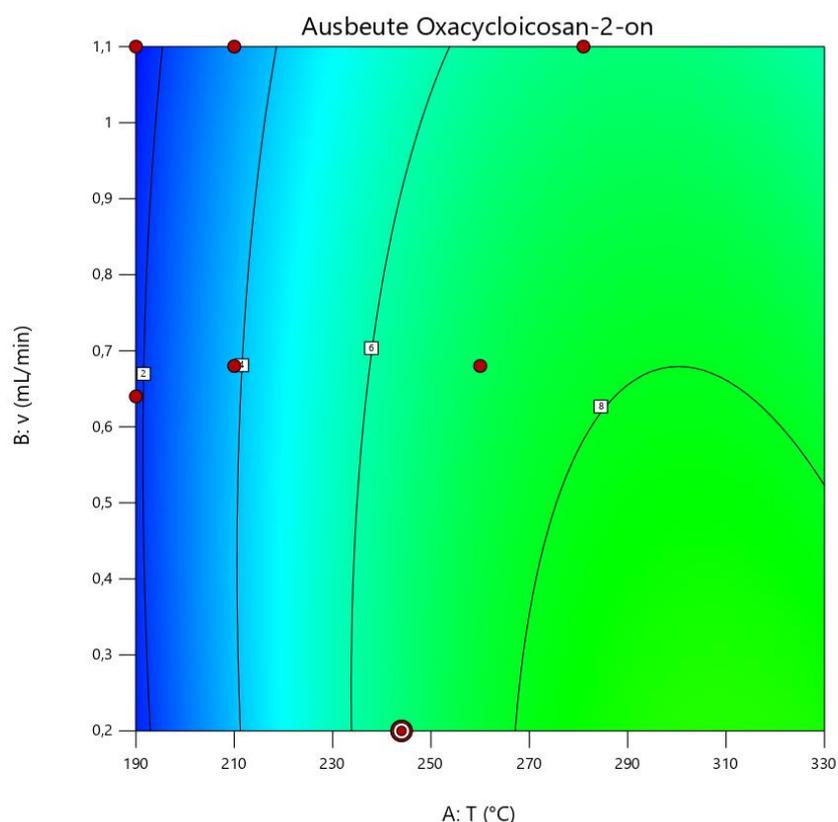


Abbildung 36: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Oxacycloicosan-2-on (**66**) in Hexan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

In Dodecan wurden deutlich höhere Ausbeuten für Oxacycloicosan-2-on (**66**) erzielt. Im Fall des Lactons **66** zeigte sich, dass die Wahl des Lösungsmittels einen deutlichen Effekt auf die Ausbeute ausübte. Die niedrigste Ausbeute mit 8% wurde in Dodecan bei einer Flussrate von 0.2 mL/min ($\tau = 24$ min) erhalten (Tabelle 30, Eintrag 7). Vermutlich war die Temperatur von 190 °C zu niedrig für eine vollständige Pyrolyse von TPO **49**. Die höchste erzielte Ausbeute für Oxacycloicosan-2-on (**66**) in Dodecan lag bei knapp 16%. Die Ausbeute wurde bei einer Temperatur von 268 °C und einer Flussrate von 0.72 mL/min ($\tau = 7$ min) erreicht (Tabelle 30, Eintrag 9). Für die Pyrolyse zum Lacton **66** schien eine hohe Temperatur mit erhöhter Flussrate (somit kurze Verweilzeit) günstig zu sein. Interessanterweise wurden die höchsten Ausbeuten für beide Makrozyklen in denselben Experimenten erzielt (Tabelle 30, Einträge 8 und 9). Das Wirkungsflächendiagramm für Lacton **66** in Dodecan ist in Abbildung 37 gezeigt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute Oxacycloicosan-2-on

● Design Points

1,19

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

c = Dodecan

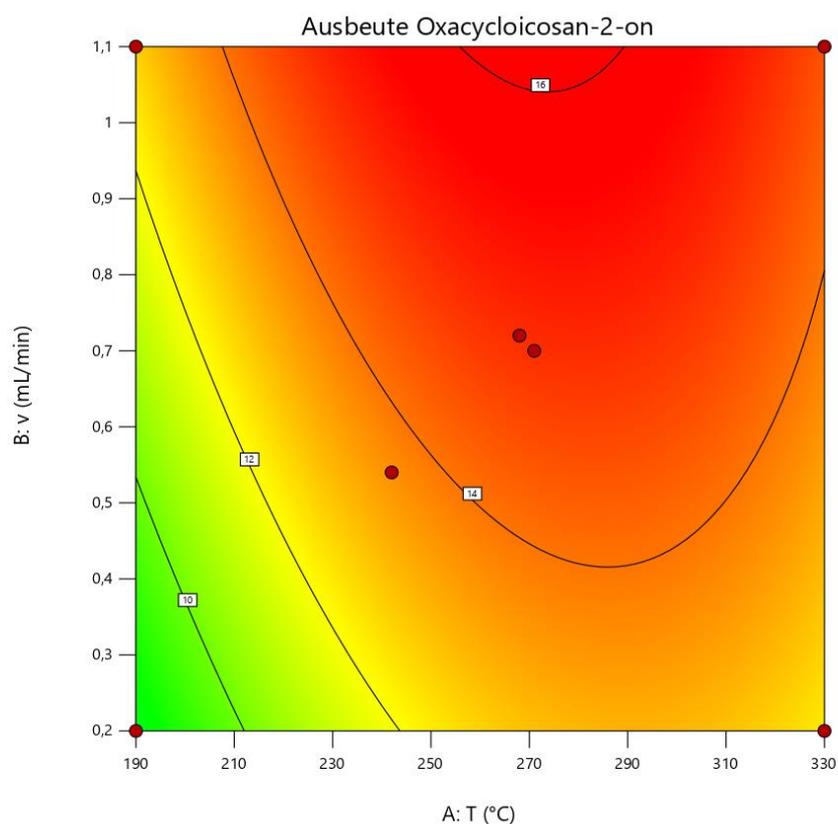
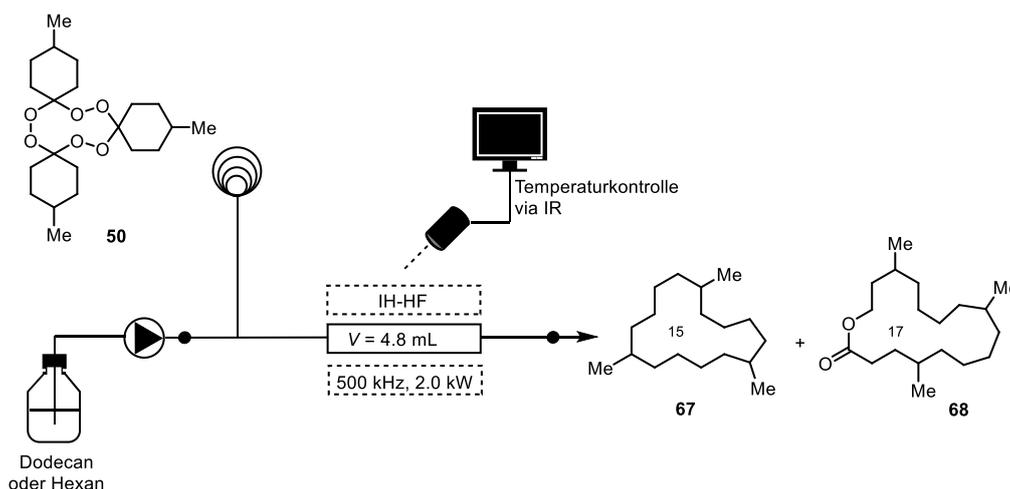


Abbildung 37: Wirkungsfläche für die Ausbeute von Oxacycloicosan-2-on (**66**) in Dodecan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

1.4.8.3 Pyrolyse von 4-Methylcyclohexanotriperoxid (**50**)

Die Versuchsplanung der Pyrolyse von 4-Methylcyclohexanotriperoxid (**50**) wurde mit den zu variierenden Parametern Flussrate (0.2 mL–1.1 mL/min), Temperatur des Reaktors (190 °C–330 °C) und Wahl des Lösungsmittels (Dodecan, Hexan) durchgeführt. Die Flussrate entsprach indirekt umgekehrt der Verweilzeit (24 min–4 min). Die Gaschromatogramme der erhaltenen Reaktionslösungen wurden auf die beiden erwarteten Hauptprodukte der Pyrolyse, 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**) und 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (**68**), untersucht. In Tabelle 31 sind die Versuchsbedingungen und die erhaltenen Ausbeuten bei den jeweiligen Bedingungen gezeigt.

Tabelle 31: DoE für die Pyrolyse von 4-Methylcyclohexanontriperoxid (**50**).

#	T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungs- mittel	Ausbeute* CH-Ring %	Ausbeute* Lacton %	Selektivität Lacton
1	330	0.20	24	Hexan	42	15	0.27
2	260	0.65	7	Hexan	33	14	0.30
3	260	0.65	7	Hexan	28	13	0.31
4	190	1.10	4	Hexan	33	11	0.25
5	190	0.20	24	Hexan	43	8	0.16
6	260	0.65	7	Hexan	29	12	0.29
7	330	1.10	4	Hexan	16	14	0.47
8	259	0.64	7	Dodecan	27	20	0.43
9	330	1.10	4	Dodecan	27	19	0.41
11	281	0.20	24	Dodecan	30	21	0.41
12	190	0.20	24	Dodecan	14	15	0.52
13	243	1.10	4	Dodecan	26	20	0.43
14	330	0.54	9	Dodecan	33	20	0.39
15	330	0.20	24	Dodecan	32	21	0.39
16	210	0.79	6	Dodecan	19	17	0.48

*Ausbeuten mittels GC mit Eicosan als interner Standard bestimmt; für die Berechnung der Ausbeute wurde die Reinheit vom Startmaterial berücksichtigt; CH-Ring = 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**), Lacton = 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (**68**).

In Hexan als Lösungsmittel konnten für 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**) deutlich höhere Ausbeuten als in Dodecan erzielt werden (Tabelle 31, Einträge 1 und 15). Bei denselben Bedingungen ($T = 330$ °C, $\tau = 24$ min) wurde in Hexan als Lösungsmittel eine um 10 Prozentpunkte höhere Ausbeute für Verbindung **67** als in Dodecan erzielt. Interessanterweise wurden die höchsten Ausbeuten für Verbindung **67** in Hexan bei der niedrigsten Flussrate (0.2 mL/min) und somit bei der höchsten Verweilzeit (24 min) bei 190 °C als auch bei 330 °C erreicht. Somit

schien vor allem eine lange Verweilzeit im Reaktor günstig für die Bildung von 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**) gewesen zu sein. Die höchsten Ausbeuten für den Makrozyklus **67** lagen bei 42% bzw. 43% (Tabelle 31, Einträge 1 und 5). Die Wirkungsfläche mit Hexan als Lösungsmittel ist in Abbildung 38 gezeigt. Die Abbildung veranschaulicht, dass vor allem eine niedrige Flussrate und somit eine hohe Verweilzeit im Reaktor günstig für eine hohe Ausbeute war.

Factor Coding: Actual

Ausbeute 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan

● Design Points

13,7 42,9

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

c = Hexan

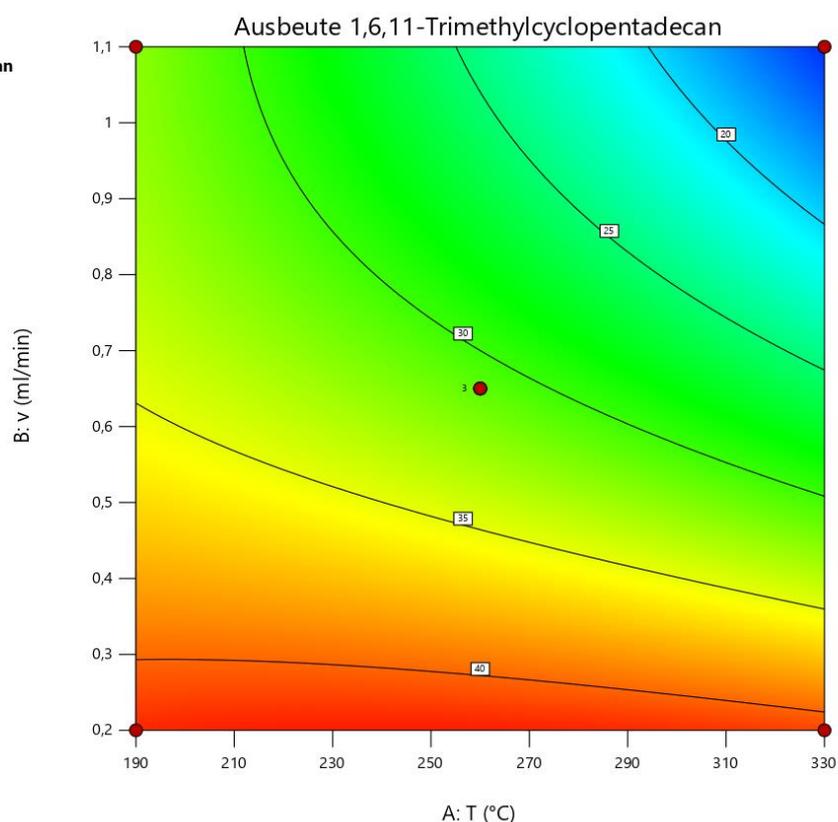


Abbildung 38: Wirkungsfläche für die Ausbeute von 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**) in Hexan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

In Dodecan lagen die höchsten Ausbeuten für 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**) bei 32–33% (Tabelle 31, Einträge 14 und 15). Bei Verwendung von Dodecan als Lösungsmittel schienen vor allem höhere Temperaturen ab 240 °C einen positiven Effekt auf die Ausbeute von Verbindung **67** gehabt zu haben. Die erhaltenen hohen Ausbeuten für Verbindung **67** in Hexan (43%) konnten in Dodecan nicht erreicht werden. Die Wirkungsfläche mit Dodecan als Lösungsmittel ist für den Makrozyklus **67** in Abbildung 39 gezeigt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan

● Design Points

13,7 42,9

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

c = Dodecan

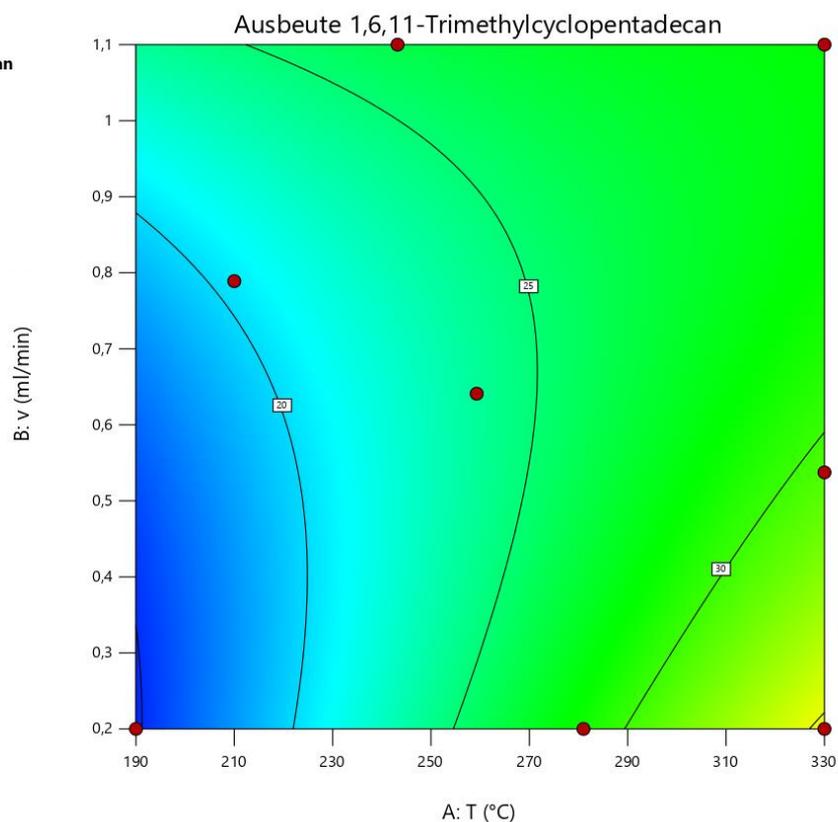


Abbildung 39: Wirkungsfläche für die Ausbeute von 1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (**67**) in Dodecan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Im Fall von 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (**68**) waren die erzielten Ausbeuten in Hexan deutlich niedriger als in Dodecan. Die höchsten erzielten Ausbeuten in Hexan lagen bei 14–15% und wurden bei der höchsten Temperatur (330 °C) erreicht (Tabelle 31, Einträge 1 und 7). Die Verweilzeiten lagen dabei bei 4 min und 24 min. Somit schien die Verweilzeit keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute des Lactons **68** auszuüben. Die Wirkungsfläche für 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (**68**) in Hexan ist in Abbildung 40 dargestellt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on

● Design Points

8  21,5

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

c = Hexan

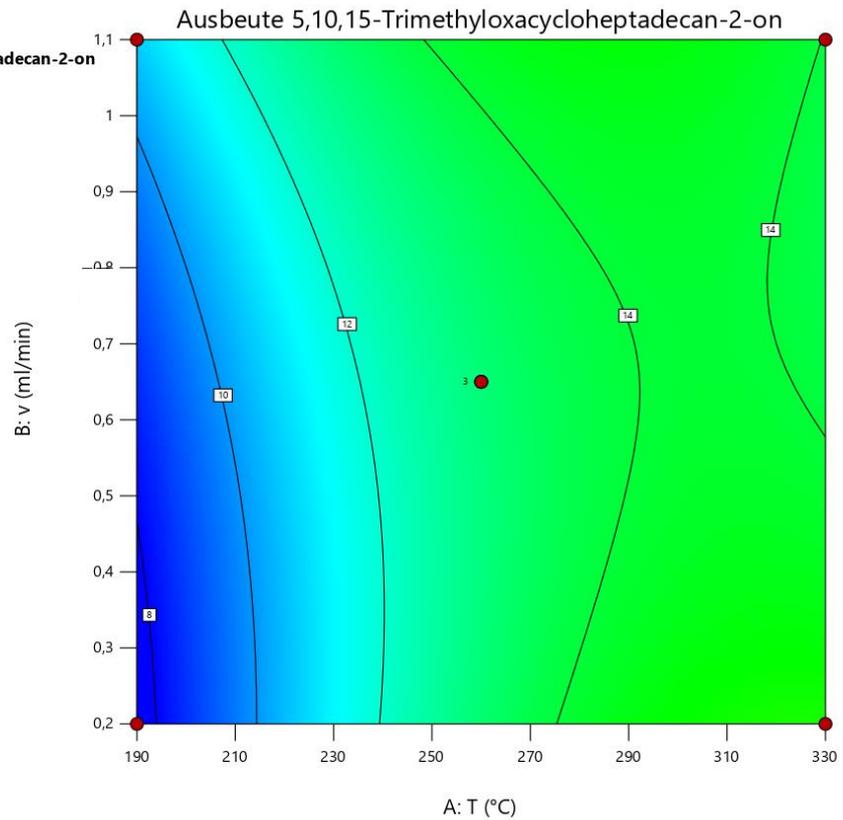


Abbildung 40: Wirkungsfläche für die Ausbeute von 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (**68**) in Hexan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Die höchsten Ausbeuten mit 20–21% wurden für das Lacton **68** bei höheren Temperaturen (240–330 °C) in Dodecan erzielt. Die Verweilzeiten schienen wie bereits bei Hexan als Lösungsmittel keine signifikante Auswirkung auf die erzielten Ausbeuten des Lactons **68** zu haben. Dennoch sollte die Verweilzeit bei mindestens 7 min liegen. In Abbildung 41 ist die Wirkungsfläche in Dodecan für Verbindung **68** dargestellt.

Factor Coding: Actual

Ausbeute 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on

● Design Points

8  21,5

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

c = Dodecan

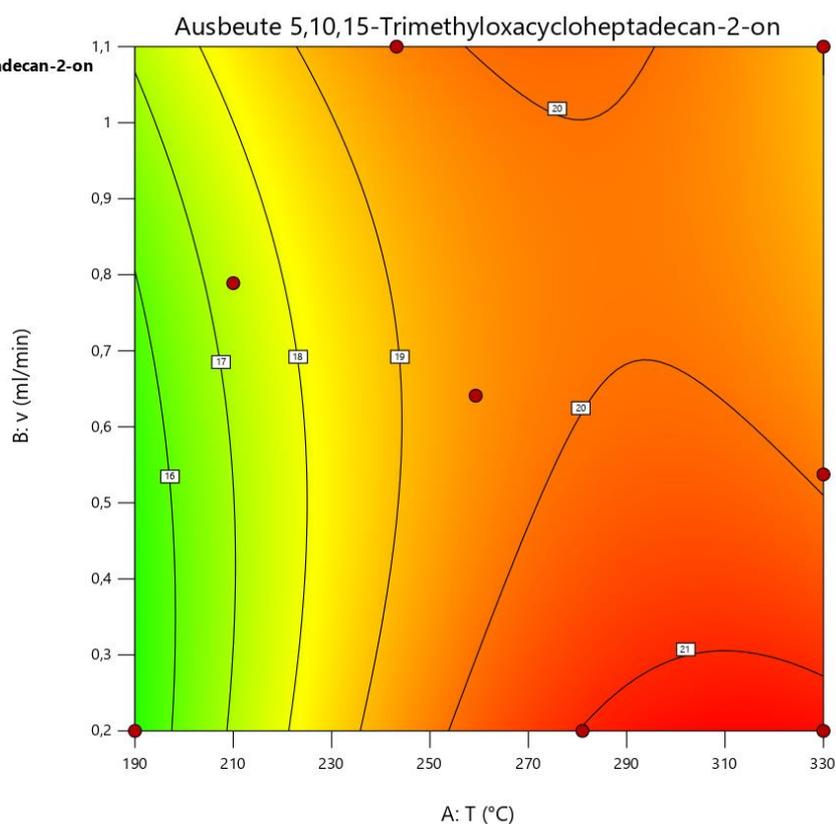


Abbildung 41: Wirkungsfläche für die Ausbeute von 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (**68**) in Dodecan als Lösungsmittel. Diagramm Flussrate vs. Temperatur.

Sowohl bei der Auswertung der NMR-Spektren als auch der Gaschromatogramme der Reaktionslösung nach der Pyrolyse von 4-Methylcyclohexanotriperoxid (**50**) konnte festgestellt werden, dass die Makrozyklen als Stereoisomere vorliegen. Die Peaks der Makrozyklen **67** und **68** tauchten im Gaschromatogramm als verbreitete Banden auf. Die Stereoisomere konnten mittels präparativer Gaschromatografie nicht voneinander getrennt werden. Aufgrund der Ringgröße und der freien Beweglichkeit des Rings ließ sich keine Aussage zur absoluten Konfiguration machen.

Des Weiteren wurde bei der Pyrolyse von 4-Methylcyclohexanotriperoxid (**50**) bei niedrigen Temperaturen (190 °C) in Dodecan als Lösungsmittel vermehrt die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet. In Hexan als Lösungsmittel wurde die Bildung jedoch nicht beobachtet. Für das Nebenprodukt wurde eine Masse von m/z 340 gefunden, sodass aufgrund des angenommenen Reaktionsmechanismus der Pyrolyse von Triperoxiden die in Abbildung 42 gezeigten Strukturen in Frage kamen.

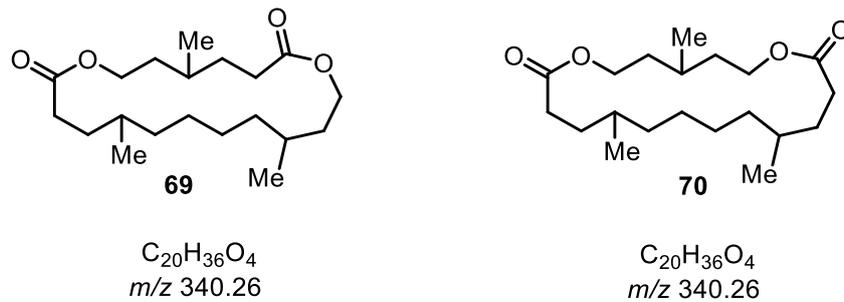
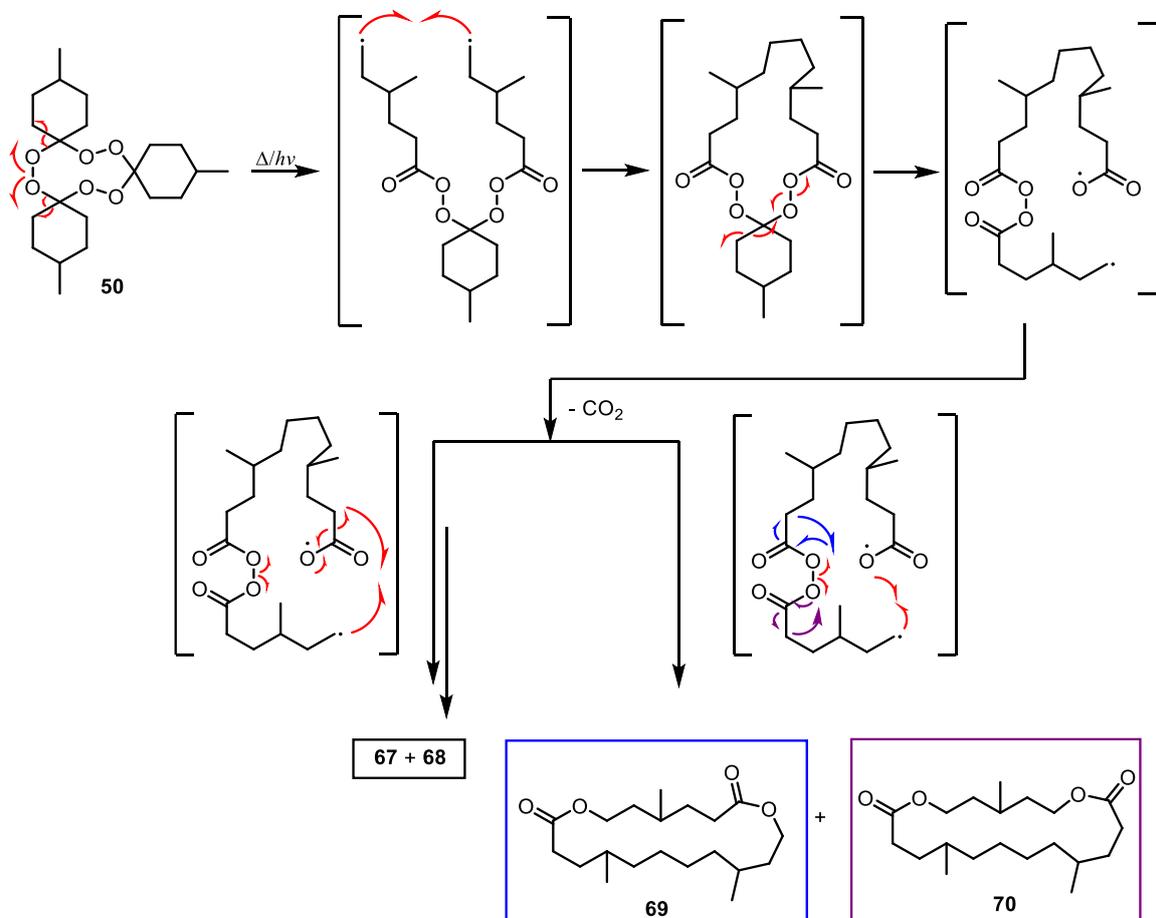


Abbildung 42: Mögliche Nebenprodukte **69** und **70** der Pyrolyse von 4-Methylcyclohexanotriperoxid (**50**) bei 190 °C in Dodecan.

Wie schon bei den anderen Homotrimeren beobachtet, schien die Bildung von Lactonen in Dodecan gegenüber Hexan bevorzugt. Bei den vermuteten Nebenprodukten handelte es sich vermutlich ebenfalls um Lactone, die bei der Durchführung der Reaktion in Hexan nicht beobachtet wurden. Ein möglicher Mechanismus zur Bildung der Nebenprodukte **69** und **70** ist in Schema 38 gezeigt.



Schema 38: Möglicher Mechanismus zur Bildung der Lactone **69** und **70**.

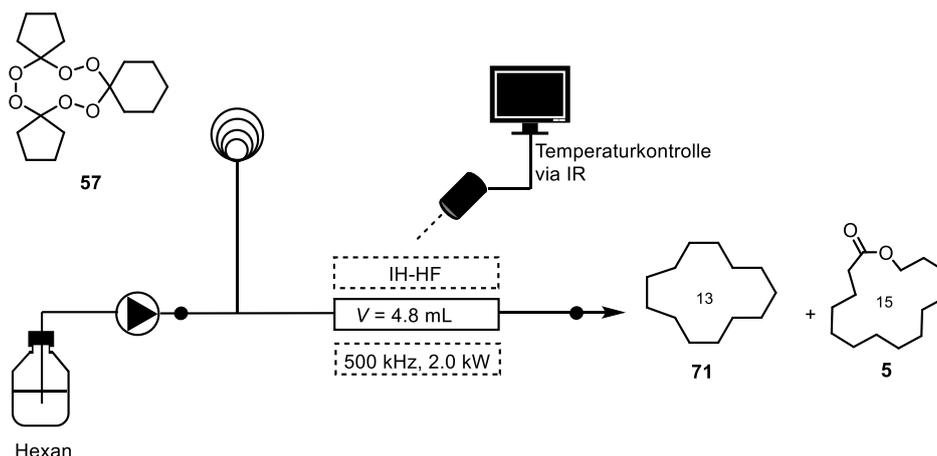
Laut postuliertem Mechanismus kommt es zur Bildung der Nebenprodukte **69** und **70**, wenn nur ein Molekül Kohlenstoffdioxid abgespalten wird.

1.4.8.4 Pyrolyse der gemischten Triperoxide (Heterotrimere)

Die Pyrolyse der gemischten Triperoxide **57–62** erfolgte mit demselben Versuchsaufbau wie zuvor für die Pyrolyse der Triperoxide **21**, **47**, **49** und **50**. Folglich wurde über eine Probenschleife ($V = 3.5 \text{ mL}$) eine Lösung des Startmaterials und des internen Standards in einem Gemisch aus einigen Tropfen MTBE und Hexan injiziert. Die Lösung gelang in den Edelstahlschleifenreaktor ($V = 4.8 \text{ mL}$) und wurde dort induktiv erwärmt.

Die Lösungsmittelwahl zur Pyrolyse der Heterotrimere **57–62** richtete sich nach der nachfolgenden Isolierung der Makrozyklen mittels präparativer Gaschromatografie (pGC). Hexan konnte leichter als Dodecan von dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Pyrolyse der gemischten Triperoxide **57–62** wurde zunächst nicht durchgeführt. Die Versuche zur Pyrolyse wurden bei den Temperaturen $260 \text{ }^\circ\text{C}$ und $270 \text{ }^\circ\text{C}$ und Flussraten 0.6 mL und 0.7 mL/min durchgeführt. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte gaschromatografisch mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard. In Tabelle 32 sind die Reaktionsbedingungen und die erhaltenen Ausbeuten nach der Pyrolyse von TPO **57** gezeigt.

Tabelle 32: Pyrolyse von TPO **57** unter Durchflussbedingungen.

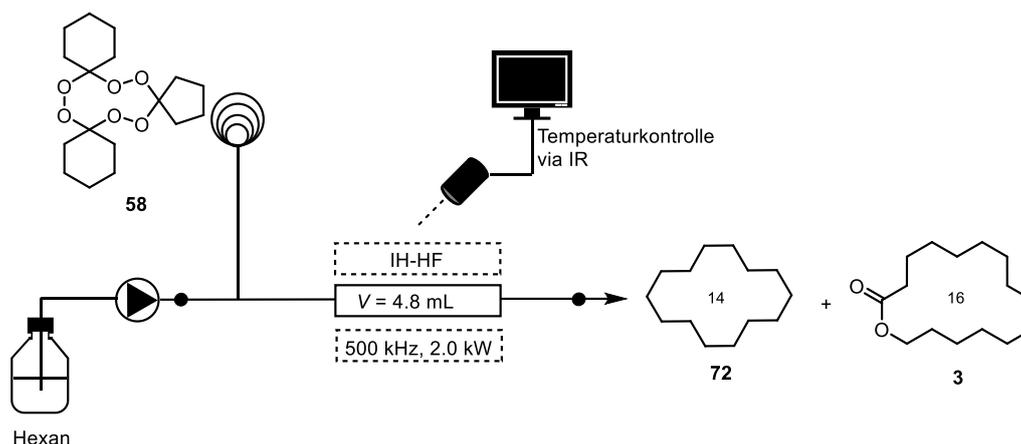


T $^\circ\text{C}$	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungsmittel	Ausbeute* 71 %	Ausbeute* 5 %
260	0.6	8	Hexan	21	10

*Ausbeuten über GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

Die Pyrolyse in Hexan ergab eine Ausbeute von 21% für Cyclotridecan (**71**) und 10% für Oxacyclopentadecan-2-on (**5**).

Der Versuchsaufbau und die Reaktionsbedingungen zur Pyrolyse des Heterotrimers **58** sind in Tabelle 33 dargestellt.

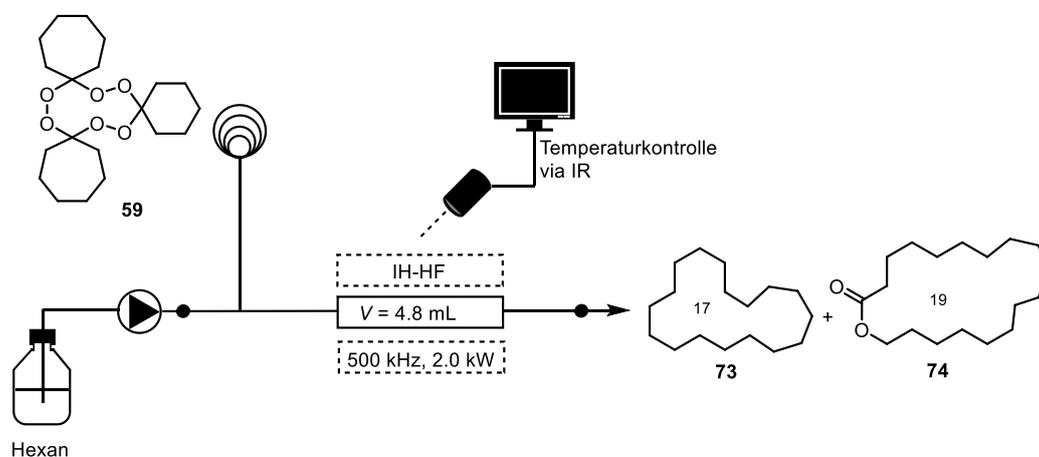
Tabelle 33: Pyrolyse von TPO **58** unter Durchflussbedingungen.

T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungsmittel	Ausbeute* 72 %	Ausbeute* 3 %
260	0.6	8	Hexan	22	10

*Ausbeuten über GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

Die Pyrolyse des Heterotrimers **57** in Hexan ergab eine Ausbeute von 22% für Cyclo-tetradecan (**72**) und 10% für Oxacyclohexadecan-2-on (**3**). Das Pyrolyseprodukt **3** ist auch unter dem Namen Exaltolid (**3**) bekannt und konnte bereits 1927 aus dem Angelika-Wurzelöl isoliert werden (siehe Kapitel 1.1.4).⁷⁴

Der Versuchsaufbau und die Reaktionsbedingungen zur Pyrolyse des Heterotrimers **59** sind in Tabelle 34 gezeigt.

Tabelle 34: Pyrolyse von TPO **59** unter Durchflussbedingungen.

T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungsmittel	Ausbeute* 73 %	Ausbeute* 74 %
270	0.7	7	Hexan	29	5

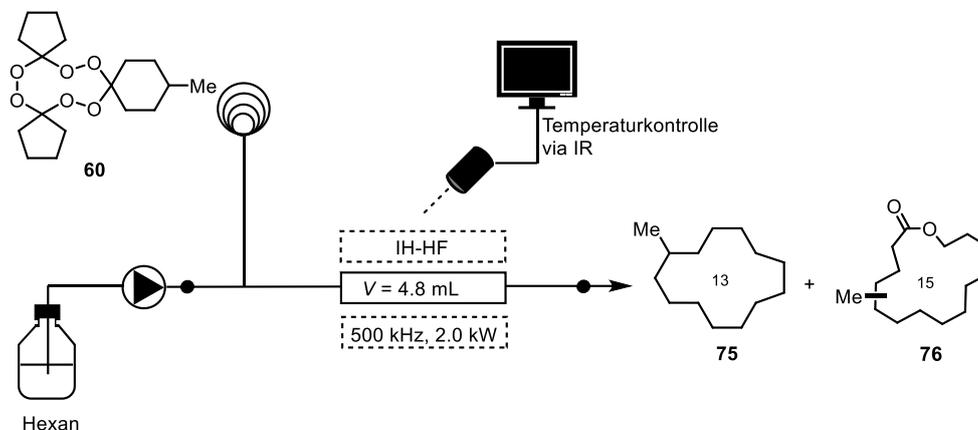
*Ausbeuten mittels GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

⁷⁴ M. Kerschbaum [17].

Die Pyrolyse von TPO **59** in Hexan ergab eine Ausbeute von 29% für Cycloheptadecan (**73**) und 5% für Oxacyclonadecan-2-on (**74**).

Die Durchführung der Pyrolyse von TPO **60** unter Durchflussbedingungen wurde bei einer Temperatur von 270 °C und einer Flussrate von 0.7 mL/min durchgeführt (Tabelle 35).

Tabelle 35: Pyrolyse von TPO **60** unter Durchflussbedingungen.



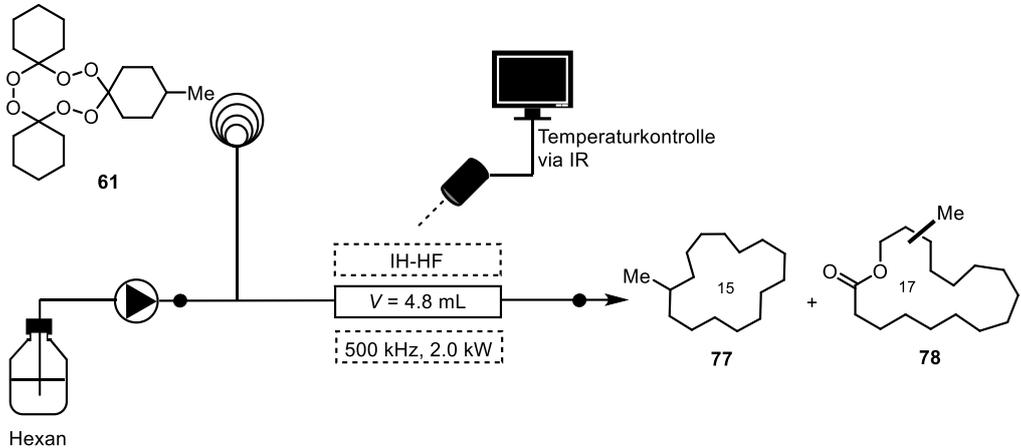
T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungs- mittel	Ausbeute* 75 %	Ausbeute* 76 %
270	0.7	7	Hexan	56	14

*Ausbeuten über GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

Die Pyrolyse von TPO **60** in Hexan ergab eine Ausbeute von 56% für Methylcyclotridecan (**75**) und 14% für Methyl-Oxacyclopentadecan-2-on (**76**).

Die Reaktionsbedingungen und der Versuchsaufbau zur Pyrolyse von TPO **61** sind in Tabelle 36 dargestellt. Die Reaktion wurde bei einer Temperatur von 270 °C und einer Flussrate von 0.7 mL/min unter Durchflussbedingungen durchgeführt.

Tabelle 36: Pyrolyse von TPO **61** unter Durchflussbedingungen.



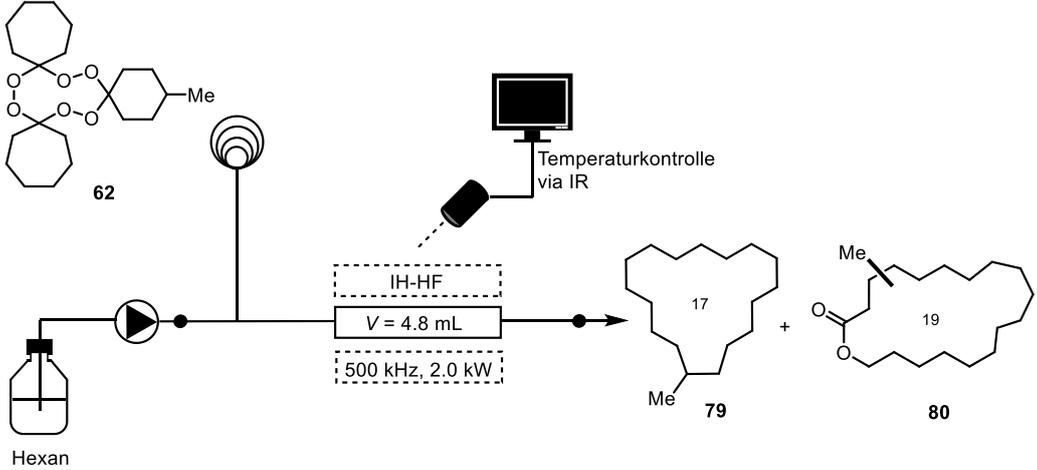
T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungs- mittel	Ausbeute* 77 %	Ausbeute* 78 %
270	0.7	7	Hexan	43	7

*Ausbeuten mittels GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

Die Pyrolyse von TPO **61** in Hexan ergab eine Ausbeute von 43% für Methylcyclopentadecan (**77**) und 7% für Methyl-Oxacycloheptadecan-2-on (**78**).

In Tabelle 37 sind die Reaktionsbedingungen und der Versuchsaufbau zur Pyrolyse von TPO **62** gezeigt.

Tabelle 37: Pyrolyse von TPO **62** unter Durchflussbedingungen.



T °C	\dot{v} mL/min	τ min	Lösungs- mittel	Ausbeute* 79 %	Ausbeute* 80 %
270	0.7	7	Hexan	28	5

*Ausbeuten mittels GC mit Cyclopentadecanon (**9**) als interner Standard berechnet.

Die Pyrolyse von TPO **62** in Hexan ergab eine Ausbeute von 28% für Methylcycloheptadecan (**79**) und 5% für Methyl-Oxacyclonadecan-2-on (**80**).

Die Pyrolyseprodukte der Homotrimere **47**, **49** und **50** und die Pyrolyseprodukte der Heterotrimere **57–62** wurden über die präparative Gaschromatografie isoliert. Von den Makrozyklen wurden jeweils 3-6 mg erhalten. Damit erfolgte die Strukturaufklärung über NMR und GC-MS. Bei den Lactonen **76**, **78** und **80** handelte es sich um Gemische aus mehreren Verbindungen. Die Peaks lagen sehr nah beieinander und konnten mittels pGC nicht voneinander getrennt werden. Eine genaue Zuordnung der Position der Methylgruppe am Ring konnte nicht gemacht werden.

Die isolierten Makrozyklen wurden der Symrise AG zur olfaktorischen Beurteilung übergeben. Eine erste Begutachtung der Proben ergab, dass die in Abbildung 43 gezeigten Lactone einen Moschusduft aufweisen.

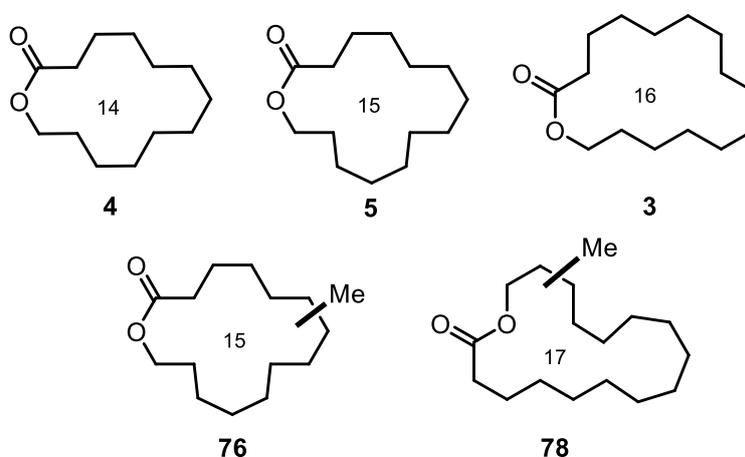


Abbildung 43: Isolierte Lactone mit Moschusduft.

Die Lactone **4**, **5** und **78** zeigten einen schwachen moschusartigen Duft und Lacton **76** einen etwas stärker ausgeprägten moschusartigen Duft in der Kopfnote. Den stärksten Moschusduft wies Lacton **3** auf. In diesem Fall wurde auch der Nachgeruch mit Moschus beschrieben. Diese erste olfaktorische Analyse der Makrozyklen zeigte, dass vor allem Lactone mit einer Ringgröße zwischen 14 und 17 Atomen einen moschusartigen Duft aufweisen. Bei den Lactonen **3**, **4** und **5** handelte es sich um bereits in der Literatur⁷⁵ bekannte und isolierte Verbindungen aus dem Angelika-Wurzelöl.

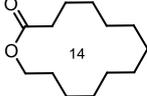
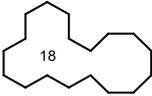
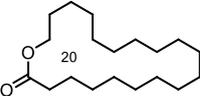
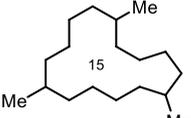
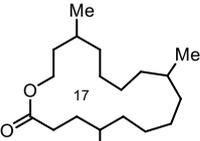
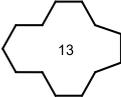
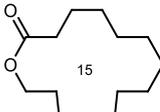
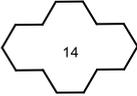
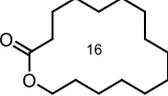
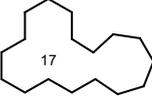
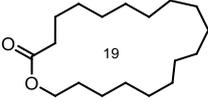
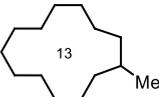
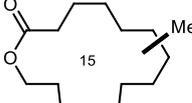
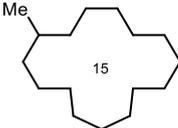
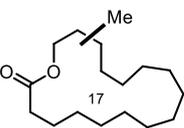
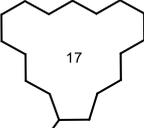
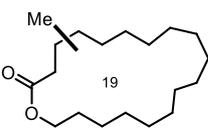
⁷⁵ M. Kerschbaum [17]; K. Schultz, P. Kraft [18].

1.4.8.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Pyrolyse der Triperoxid-Derivate

In der Tabelle 38 sind die erhaltenen Makrozyklen nach der Pyrolyse der unterschiedlichen Triperoxid-Derivate unter Durchflussbedingungen zusammengefasst. Angegeben sind die jeweiligen Versuchsbedingungen und erhaltenen Ausbeuten der Makrozyklen. Die Ausbeuten wurden mittels GC unter Zugabe eines internen Standards (Cyclopentadecanon (**9**) bzw. Eicosan) zum Startmaterial berechnet.

Die Isolierung der Pyrolyseprodukte aus der Reaktionsmischung erfolgte mithilfe der präparativen Gaschromatografie. Zur Isolierung wurden etwa 100–160 mg des jeweiligen Triperoxids in der Pyrolyse eingesetzt. Die Pyrolysen wurden in Hexan durchgeführt, da das Lösungsmittel anschließend leicht unter vermindertem Druck entfernt werden konnte. Von den Makrozyklen wurden jeweils 3–8 mg isoliert. Die isolierten Makrozyklen wurden der SYMRISE AG zur olfaktorischen Beurteilung zur Verfügung gestellt.

Tabelle 38: Zusammenfassung der erhaltenen Makrozyklen und Ausbeuten.

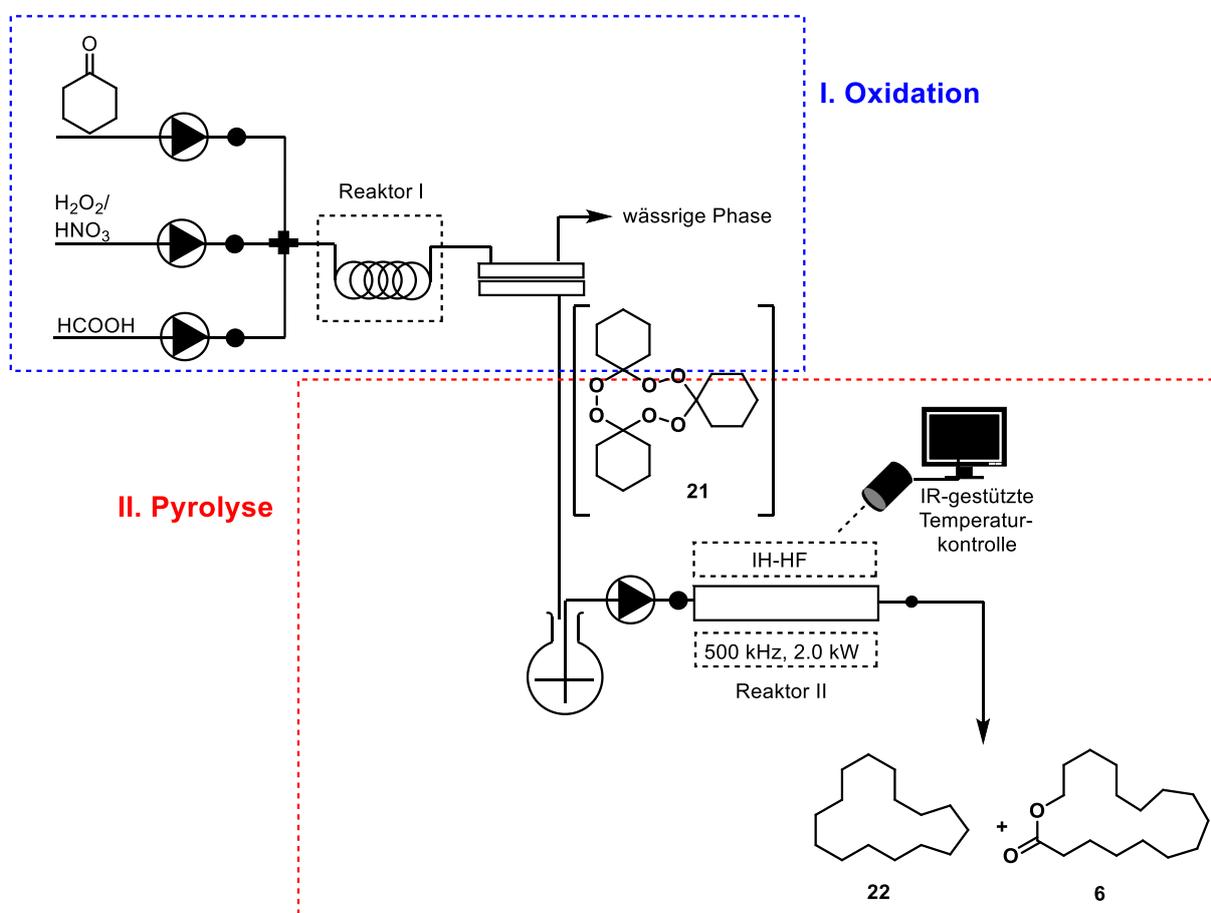
Triperoxid	Struktur und Ausbeute* CH-Ring	Struktur und Ausbeute* Lacton	Versuchsbedingungen
47	 64 (51%)	 4 (15%)	278 °C, $\tau = 48$ min, Dodecan
49	 65 (30%)	 66 (16%)	268 °C, $\tau = 7$ min, Dodecan
50	 <i>rac-67</i> (32%)	 <i>rac-68</i> (21%)	330 °C, $\tau = 24$ min, Dodecan
57	 71 (21%)	 5 (10%)	260°C, $\tau = 8$ min, Hexan
58	 72 (22%)	 3 (10%)	260°C, $\tau = 8$ min, Hexan
59	 73 (29%)	 74 (5%)	270°C, $\tau = 7$ min, Hexan
60	 75 (56%)	 76 (14%)	270°C, $\tau = 7$ min, Hexan
61	 77 (43%)	 78 (7%)	270°C, $\tau = 7$ min, Hexan
62	 79 (28%)	 80 (5%)	270°C, $\tau = 7$ min, Hexan

*Ausbeuten mittels GC mit Cyclopentadecanon (**9**) oder Eicosan als interner Standard berechnet.

1.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die makrozyklischen Moschusverbindungen bilden eine wichtige Klasse der Moschusduftstoffe für die Parfümindustrie. Die Pyrolyse von Triperoxiden, auch als STORY-Reaktion bekannt, ermöglicht die einfache Synthese von unterschiedlichen Makrozyklen. Die meisten organischen zyklischen Peroxide sind sehr empfindlich gegenüber Schlag, Reibung und Wärme. Vor allem beim Einsatz im industriellen Maßstab birgt das Arbeiten mit großen Mengen von Triperoxiden ein hohes Sicherheitsrisiko. Um die STORY-Reaktion attraktiv für die industrielle Synthese von Makrozyklen zu gestalten, sollte der Prozess unter Durchflussbedingungen optimiert werden.

Ziel dieser Arbeit war es, eine Durchflussanlage zu entwickeln, die die Synthese der Makrozyklen ohne die Isolierung der potentiell gefährlichen Triperoxide erlaubt. Am Beispiel von Cyclohexanotriperoxid (**21**) und den Pyrolyseprodukten Cyclopentadecan (**22**) und Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) wurde der in Schema 39 gezeigte Aufbau erfolgreich entwickelt.



Schema 39: Optimierter Versuchsaufbau zur Synthese der Makrozyklen **22** und **6** unter Durchflussbedingungen.

Anhand des erfolgreich entwickelten Durchflusssystems konnten die Vorteile der Durchflusschemie für die sichere Reaktionsführung demonstriert werden. Neben der verbesserten

Sicherheit, konnten weitere Vorteile der Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen gezeigt werden. Folglich ist gerade in der 1. Stufe der Reaktion, der Oxidation zu Cyclohexanotriperoxid (**21**), eine genaue Einstellung der Äquivalente der einzelnen Reaktionspartner entscheidend, um eine Nebenproduktbildung zu verhindern. Die Verwendung von Pumpen mit unterschiedlichen Flussraten erlaubt die genaue Einstellung der Molverhältnisse in der Reaktionslösung. Außerdem kann durch Verwendung von Mikro- und Mesoreaktoren ein verbesserter Wärmeaustausch gewährleistet werden. Dieser ist sowohl entscheidend, um hohe Ausbeuten von Cyclohexanotriperoxid (**21**) zu generieren als auch um zu verhindern, dass *hot spots* entstehen, die zu unkontrollierten exothermen Reaktionen führen könnten.

Auf Grundlage der vorliegenden Arbeit ist es möglich, ein *Scale-up* der Reaktion in einer Durchflussanlage für die industrielle Anwendung zu verwirklichen. Hierfür müssen einige wenige weitere Sicherheitsaspekte berücksichtigt werden. Folglich könnte die Reaktion beispielsweise nach einer Automatisierung in einem Bunker durchgeführt werden.

Des Weiteren wurde im Verlauf dieser Arbeit eine Vielzahl unterschiedlicher Triperoxide unter *batch*-Bedingungen hergestellt. Dadurch konnte eine Bandbreite unterschiedlicher Makrozyklen unter Durchflussbedingungen synthetisiert und der SYMRISE AG zur olfaktorischen Untersuchung zur Verfügung gestellt. Eine erste Begutachtung der Proben zeigte, dass die Ringgröße der Lactone einen wesentlichen Einfluss auf den Moschusduft hat. Lediglich einige Lactone mit Ringgrößen zwischen 14 und 17 Atomen wiesen einen Moschusduft auf. Die isolierten Makrozyklen sind in Abbildung 44 zusammengefasst.

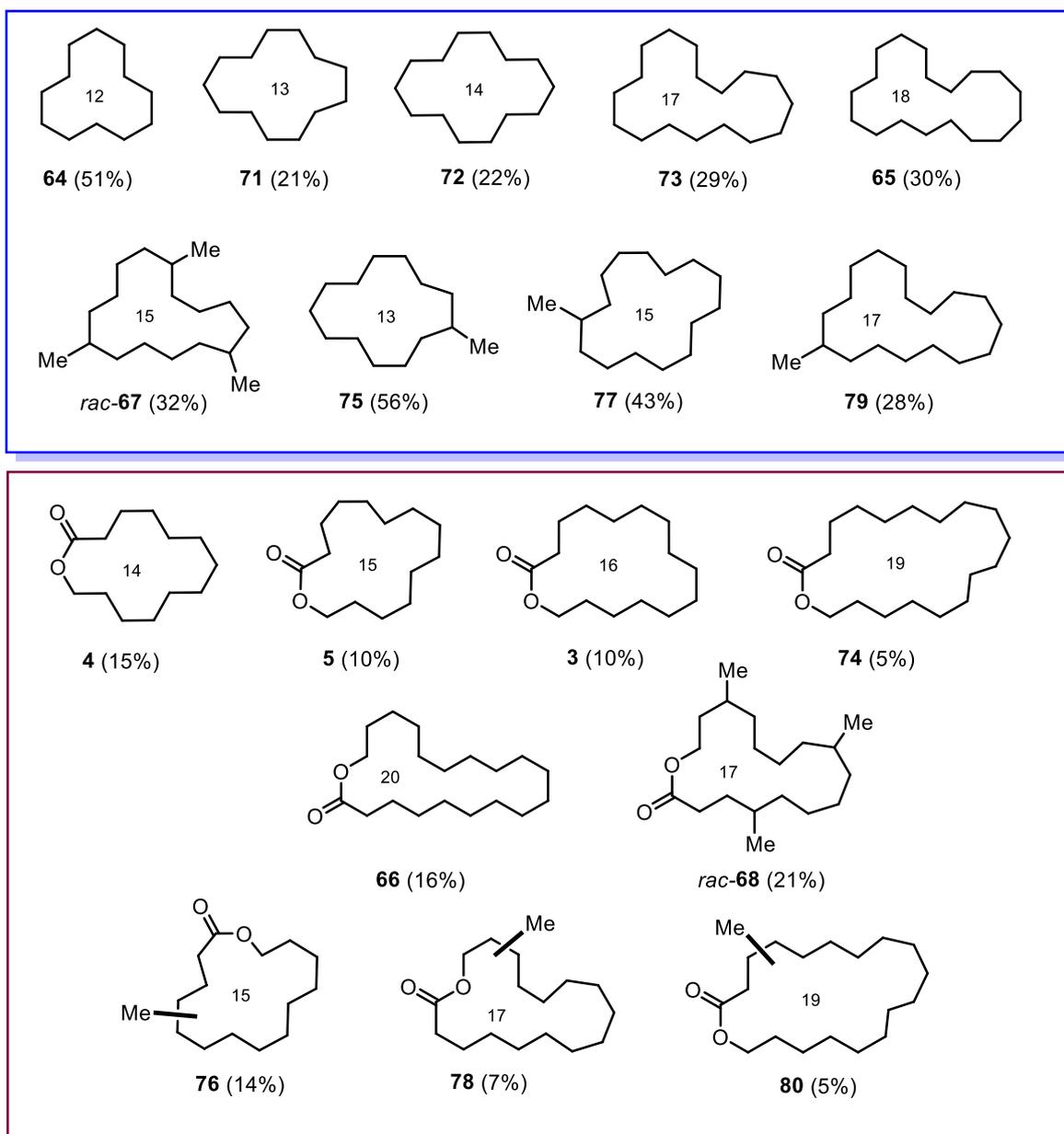


Abbildung 44: Zusammenfassung der mittels pGC isolierten Makrozyklen.

2. Chemische Funktionalisierung von Titanoberflächen

2.1 Einleitung

Dieser Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der chemischen Modifizierung von Titanoberflächen zur Verbesserung der Biokompatibilität von dentalen Titanimplantaten. Daher wird in der Einleitung zunächst auf dentale Titanimplantate und das Konzept der Biokompatibilität eingegangen.

2.1.1 Zahnimplantate

In der modernen Medizin sind Titan und Titanlegierungen sehr beliebte Werkstoffe und finden beispielsweise Verwendung in Knieprothesen, Herzschrittmachern und Knochenimplantaten. Zu den beliebtesten Titanlegierungen zählen Ti6Al4V und TiAl6Nb7, bei denen es sich um Zweiphasenlegierungen mit je 6% Aluminium und 4% Vanadium bzw. 7% Niob handelt. Reines Titan bildet spontan eine passivierende 3–7 nm dünne Oxidschicht auf der Oberfläche aus.⁷⁶ Die Oxidschicht ist in physiologischer Umgebung aufgrund der gebundenen Hydroxylgruppen schwach negativ geladen. Titan und seine Legierungen eignen sich aufgrund ihrer guten Korrosionsbeständigkeit⁷⁷ und der niedrigeren Kosten im Vergleich zu Goldlegierungen für den Einsatz in der dentalen Implantologie.⁷⁸

Zahnimplantate sind künstliche Zahnwurzeln, die in den durch Bohrung vorbereiteten Kieferknochen eingesetzt werden.⁷⁹ Entscheidend ist, dass das Implantat während der Einheilphase derart in den Kieferknochen einwächst, dass die Belastbarkeit beim Kauen gewährleistet ist. Idealerweise ist nach einer Einheilzeit von drei bis acht Monaten der Zustand der Osseointegration erreicht, bei dem lebende Knochenzellen bis an die unmittelbare Nähe der Oberfläche des Implantats herangewachsen sind.

2.1.2 Biokompatibilität

Die chemische Stabilität der auf der Titanoberfläche ausgebildeten Titandioxidschicht trägt entscheidend zur Biokompatibilität des Materials bei. Unter Biokompatibilität wird die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System verstanden.⁸⁰ Die sehr allgemeine Definition basiert auf der Vielfalt von Materialien und möglichen

⁷⁶ M. Balazic, J. Kopac, M. J. Jackson, *Int. J. Nano Biomat.* **2007**, *1*, 3–34.

⁷⁷ W. Macyk, K. Szaciłowski, G. Stochel, M. Buchalska, J. Kunczewicz, P. Łabuz, *Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2687–2701.

⁷⁸ T. Albrektsson, B. Albrektsson, *Acta Orthop. Scand* **1987**, *58*, 567–577.

⁷⁹ I. K. Karoussis, U. Brägger, G. E. Salvi, W. Bürgin, N. P. Lang, *Clin. Oral Impl. Res.* **2004**, *15*, 8–17.

⁸⁰ G. Schmalz, D. Arenholt-Bindslev, *Biocompatibility of Dental Materials*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2009**.

Einsatzgebieten, die zu unterschiedlichen Anforderungen in Bezug auf die Biokompatibilität führen. Nach SCHENK können für Knochenimplantate folgende Grade der Biokompatibilität unterschieden werden: biotolerant, bioinert und bioaktiv. Demnach wird von biotoleranten Materialien gesprochen, wenn es zur Freisetzung von Substanzen in nicht-toxischen Konzentrationen kommt und von bioinerten Materialien, wenn keine Freisetzung toxischer Substanzen stattfindet. Bioaktive Implantate zeichnen sich durch eine positive Interaktion mit dem umliegenden Gewebe und einer resultierenden Adhäsion von Knochen entlang der Grenzfläche des Implantats aus.⁸¹ Beim Einsatz bioaktiver Materialien werden die gestalteten Oberflächeneigenschaften vom Körper erkannt und rufen eine gezielte Reaktion hervor. Vor allem bei Langzeitimplantaten, wie Knochenimplantaten, ist eine gerichtete Wechselwirkung des Materials mit dem Gewebe erstrebenswert.

Integrine bilden eine der Hauptklassen der Oberflächenproteine und können nach ihrer Ligandenbindung unterschieden werden. Zu den Liganden zählen Glykoproteine wie beispielsweise Fibronectin. Das Glykoprotein Fibronectin der extrazellulären Matrix (EZM) spielt für die Zellmigration und -adhäsion eine wichtige Rolle.⁸² So führt die Bindung von Fibronectin an bestimmte Integrine zur Aktivierung von Signalwegen, die zur Zellproliferation führen. PIERSCHBACHER und Mitarbeiter identifizierten in Fibronectin eine spezielle Zellbindungsdomäne, welche den Kontakt mit Zellen ermöglicht.⁸³ Bei der minimalen essentiellen Adhäsionssequenz handelt es sich um das Tripeptid aus den drei Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparaginsäure (Arg-Gly-Asp, Einbuchstabencode: RGD). Das RGD-Motiv selbst, also die minimale Zelladhäsionssequenz, führt zu keiner spezifischen Zellantwort. Eine spezifische Antwort von bestimmten Zelltypen wird erhalten, wenn ein selektiver Ligand eingesetzt wird. Dazu gehören beispielsweise auch die zyklischen $\alpha_v\beta_3$ -Integrin-selektiven RGD-Peptide des Typs cyclo-RGDfK (f = D-Phenylalanin, K = Lysin) (Abbildung 45).⁸⁴

⁸¹ E. Wintermantel, B. Shah-Derler, A. Bruinink, M. Petitmermet, J. Blum, S.-W. Ha, *Medizintechnik*, Springer, Berlin, 2009.

⁸² E. H. Danen, K. M. Yamada, *J. Cell. Physiol.* **2001**, 189, 1–13.

⁸³ M. D. Pierschbacher, E. Ruoslahti, *Nature* **1984**, 309, 30–33.

⁸⁴ M. Kantele, D. Finsinger, J. Meyer, P. Schaffner, A. Jonczyk, B. Diefenbach, B. Nies, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 560–562.

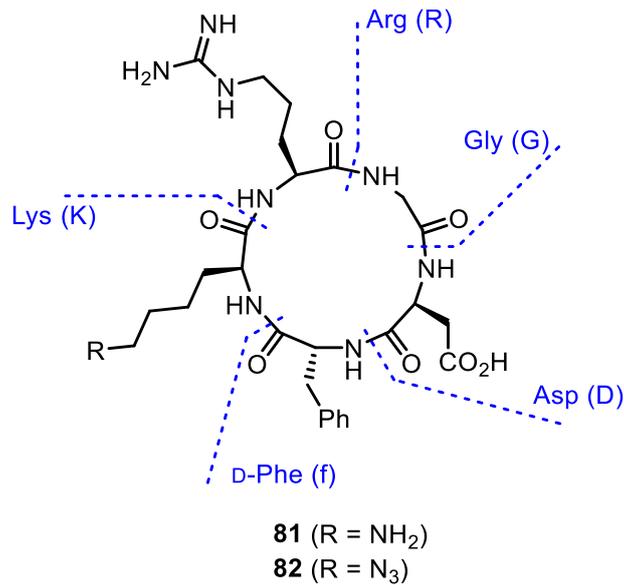


Abbildung 45: Struktur der zyklischen Pentapeptide c[RGDfK(NH₂)] (**81**) und c[RGDfK(N₃)] (**82**).

Durch die Zyklisierung des Peptids wird die RGD-Sequenz in einer spezifischen Konformation präsentiert. Dadurch steigen die Spezifität und damit Aktivität des Peptids. Außerdem führt die Zyklisierung zu einer höheren Stabilität gegenüber der Proteolyse. Die Spezifität und Aktivität ist außerdem gesteigert durch den Einsatz einer nicht-proteinogenen Aminosäure (D-Phenylalanin), wodurch die Flexibilität des Peptids eingeschränkt ist.⁸⁵ Folglich können bestimmte Proteine mit einem RGD-Motiv auf der Materialoberfläche durch Interaktionen mit Integrinen die Adhäsion von Zellen hervorrufen.⁸⁶

Die Adhäsion von Osteoblasten findet hauptsächlich über $\alpha_v\beta_3$ -Integrine statt. Die spezifische RGD-vermittelte Zelladhäsion führt zur mechanischen Verankerung von Zellen. Für eine Biofunktionalisierung von dentalen Implantaten können diese mit einer RGD-Sequenz beschichtet werden. Dabei ist die räumliche Anordnung der RGD-Peptide auf der Oberfläche für die Zelladhäsion ein wichtiger Faktor. Der Einsatz von Abstands- oder *Spacer*-Elementen ermöglicht die Einhaltung eines definierten Abstands des bioaktiven Moleküls zur Oberfläche, um so eine optimale Präsentation des Moleküls zu gewährleisten (Abbildung 46).

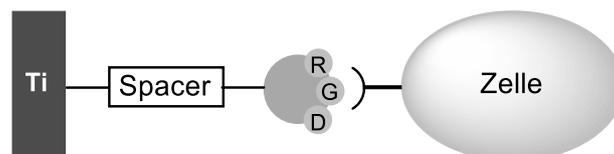


Abbildung 46: Modell zur Integrin-vermittelten Zelladhäsion an RGD-beschichteten Oberflächen.

⁸⁵ M. Gurrath, G. Müller, H. Kessler, M. Aumailley, R. Timpl, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 210, 911–921.

⁸⁶ R. Haubner, R. Gratias, B. Diefenbach, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7461–7472.

In *in vitro*-Studien konnte bereits an zahlreichen Beispielen die verbesserte Adhäsion von Osteoblasten an künstlichen Oberflächen durch Oberflächenfunktionalisierung mit RGD-Peptiden gezeigt werden.⁸⁷ Aber auch *in vivo* konnte bereits die Knochenintegration durch RGD-Beschichtung auf Implantatoberflächen beobachtet werden.⁸⁸

KANTLEHNER und Mitarbeiter zeigten am Beispiel von kovalent gebundenen c(RGDfK)-Peptiden an Polymethylmethacrylat (PMMA)-Oberflächen die erfolgreiche Stimulierung der Zelladhäsion und Proliferation von Osteoblasten *in vitro*.⁸⁹ Das zyklische RGD-Molekül wurde anhand der Lysin-Seitenkette über unterschiedlich lange *Spacer*-Elemente kovalent an das Material gebunden. Aus den Studien geht hervor, dass der Abstand des RGD-Motivs zum Material stark von der Strukturierung der Oberfläche abhängt. Elastische Oberflächen wie Proteine benötigen im Gegensatz zu porösen stark gegliederten Materialien keine *Spacer*-Elemente.

⁸⁷ M. Kantlehner, P. Schaffner, D. Finsinger, J. Meyer, A. Jonczyk, B. Diefenbach, B. Nies, G. Hölzemann, S. L. Goodman, H. Kessler, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 107–114; U. Hersel, C. Dahmen, H. Kessler, *Biomaterials* **2003**, *24*, 4385–4415.

⁸⁸ B. Elmengaard, J. E. Bechtold, K. Søballe, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3521–3526; H. Schliephake, D. Scharnweber, M. Dard, S. Rössler, A. Sewing, J. Meyer, D. Hoogestraat, *Clin. Oral Implants Res.* **2002**, *13*, 312–319.

⁸⁹ M. Kantlehner, P. Schaffner, D. Finsinger, J. Meyer, A. Jonczyk, B. Diefenbach, B. Nies, G. Hölzemann, S. L. Goodman, H. Kessler [87].

2.2 Ziel der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll eine Optimierung der Biofunktionalisierung von Titanoberflächen mit einem osteoinduktiven Molekül durchgeführt werden. Hierfür sollen Titanplättchen stellvertretend als Modell für dentale Implantate mit dem Peptid c[RGDfK(N₃)] (**82**) modifiziert werden. Das Peptid **82** kann als Erkennungsfaktor die Adhäsion von Zellen auslösen und damit das Einwachsverhalten von Implantaten verbessern.

Aufbauend auf früheren Arbeiten aus dem Arbeitskreis KIRSCHNING, soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob eine Vergrößerung des Abstandes zwischen der Titanoberfläche und dem Peptid **82** zu einer verbesserten Verfügbarkeit des RGD-Moleküls als Erkennungsfaktor führt und damit einen positiven Effekt auf die Adhäsion von Zellen ausübt. Die Variation des Abstandes soll mithilfe von zwei unterschiedlich langen PEG-Spacern realisiert werden. Die Anknüpfung des bioaktiven Moleküls soll anschließend über „Click“-Reaktion realisiert werden.

Der geplante Aufbau der chemischen Modifizierung auf der Titanoberfläche ist in Abbildung 47 gezeigt.

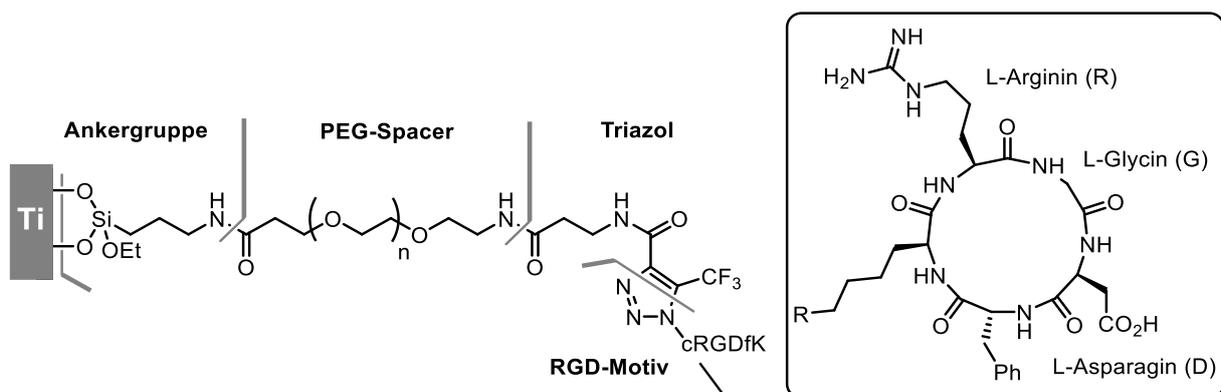


Abbildung 47: Aufbau der chemischen Modifizierung auf der Titanoberfläche.

2.3 Diskussion und Ergebnisse

In diesem Kapitel wird zunächst die Durchführung der chemischen Modifizierung der Titanoberflächen beschrieben. Es folgt die Charakterisierung der modifizierten Titanplatten mittels Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) und Kontaktwinkelmessungen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen beschrieben und diskutiert.

2.3.1 Chemische Modifizierung der Titanoberflächen

Die chemische Funktionalisierung der Titanoberflächen ausgehend von der Erprobung der Reaktionsbedingungen an Testsubstraten wurde bereits in vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis Kirschning beschrieben. In früheren Arbeiten wurden die Reaktionsbedingungen zuvor an *n*-Butylamin als Modell für die silanisierte Titanoberfläche optimiert.⁹⁰ Daher folgt in diesem Kapitel nur eine Zusammenfassung der einzelnen Schritte zur Modifizierung der Titanoberflächen. Die einzelnen Syntheseschritte wurden ausgehend von den Titanoberflächen durchgeführt. Die modulare Architektur der Modifizierung auf den Titanoberflächen ist in Abbildung 48 gezeigt.

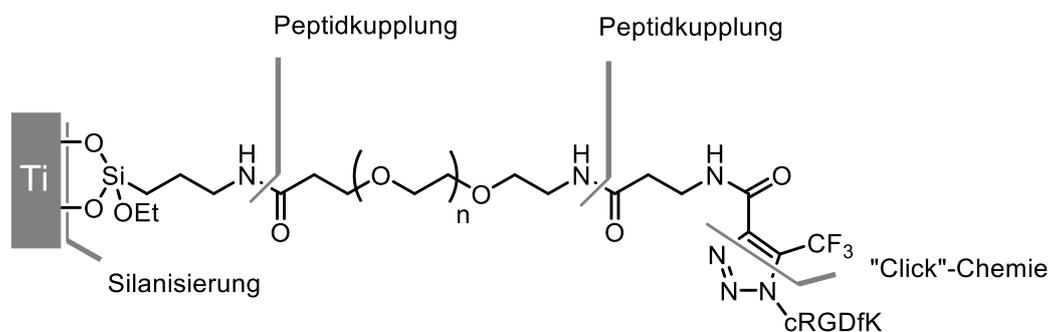


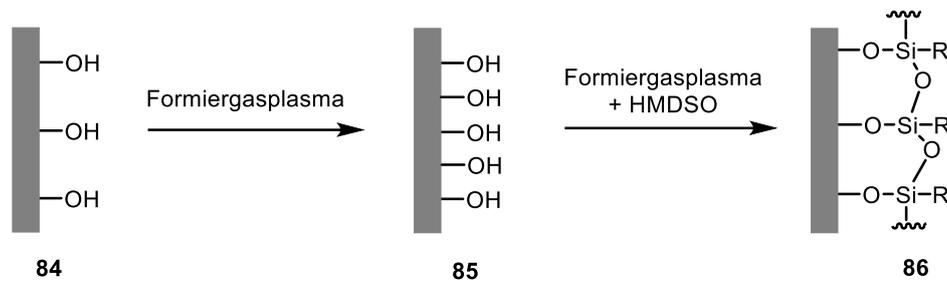
Abbildung 48: Strategie zur Funktionalisierung der Titanoberflächen.

Als Modell für die dentalen Implantate wurden 1–2 mm dicke polierte Titanplatten mit einem Durchmesser von 10 mm ausgewählt.⁹¹ Um die natürliche Oxidschicht auf den Titanoberflächen zu verstärken und eine homogene Funktionalisierung zu ermöglichen, wurden die Titanplatten zuvor mit Formiergasplasma (N_2/H_2 95:5) aktiviert und anschließend unter Verwendung des *Precursors* Hexamethyldisiloxan (HMDSO, **83**) im Plasmastrom mit Silanolgruppen funktionalisiert (Schema 40).⁹²

⁹⁰ A. Seemann, *Masterarbeit* **2016**, Leibniz Universität Hannover; J. Buchholz, *Dissertation* **2016**, Leibniz Universität Hannover.

⁹¹ Das Polieren wurde unter Anleitung von R. Werth in der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

⁹² G. F. Leu, A. Brockhaus, J. Engemann, *Surf. Coat. Technol.* **2003**, 174–175, 928–932.



Schema 40: Aktivierung der Titanoberflächen mit Formiergasplasma und HMDSO (**83**).

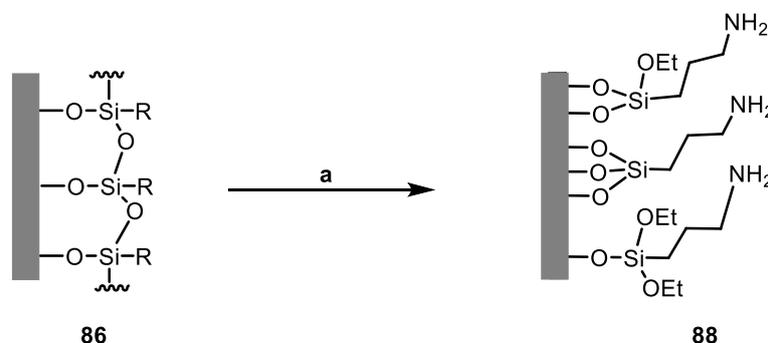
In Abbildung 49 sind die Titanproben nach den unterschiedlichen Bearbeitungsschritten gezeigt.



Abbildung 49: unpolierte Titanprobe (links), polierte Titanprobe **84** (Mitte), mit HMDSO-modifizierte Titanprobe **86** (rechts).

Die Plasmabehandlung wurde an der Anlage der Firma PLASMATREAT durchgeführt. Der Aufbau und die Bestandteile der Plasmaanlage können dem Kapitel 3 entnommen werden.

Um die Metalloberflächen mit einer Aminofunktion zur weiteren Modifizierung auszustatten, wurden die plasmabehandelten Titanplatten **86** mit 3-Aminopropyltriethoxysilan (APTES, **87**) versetzt (Schema 41). Aus Gründen der Anschaulichkeit wird im weiteren Verlauf ab Titanprobe **88** auf die schematische Darstellung der mit HMDSO (**83**) erzeugten Silanschicht (Titanprobe **86**) verzichtet.



Schema 41: Umsetzung der plasmabehandelten Titanplatten **86** mit APTES (**87**).

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) APTES, Toluol, Rückfluss, 16 h.

Die Umsetzung der Oberflächen mit APTES (**87**) wurde in wasserfreiem Toluol unter Rückfluss durchgeführt. Im Idealfall sollte es zur Ausbildung selbstorganisierender Monoschichten (SAM) auf der Oberfläche kommen. Nach der Reaktion wurden die Proben Ti-

APTES (**88**) mit Toluol und destilliertem Wasser gewaschen, um nicht gebundenes Silan von der Oberfläche zu entfernen.

Die silanisierten Titanproben Ti-APTES (**88**) wurden anschließend über eine Peptidkupplung mit unterschiedlichen PEG-*Spacern* ausgestattet. Bei den eingesetzten kommerziell erhältlichen PEG-Substraten handelte es sich um die in Abbildung 50 gezeigte Verbindung 15-*t*-Butyloxycarbonylamino-4,7,10,13-tetraoxa-pentadecansäure (BocNHPEG(4)COOH, **89**) und um die Verbindung α -*t*-Butyloxycarbonyl-amino- ω -[(aminocarboxymethoxy)cetat]-dodeca(ethylglycol) (BocNHPEG(12)COOH, **90**).

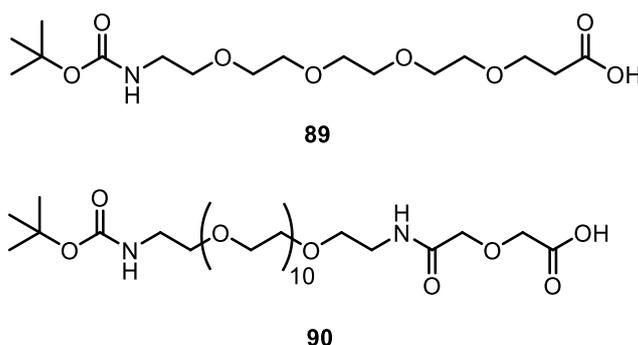
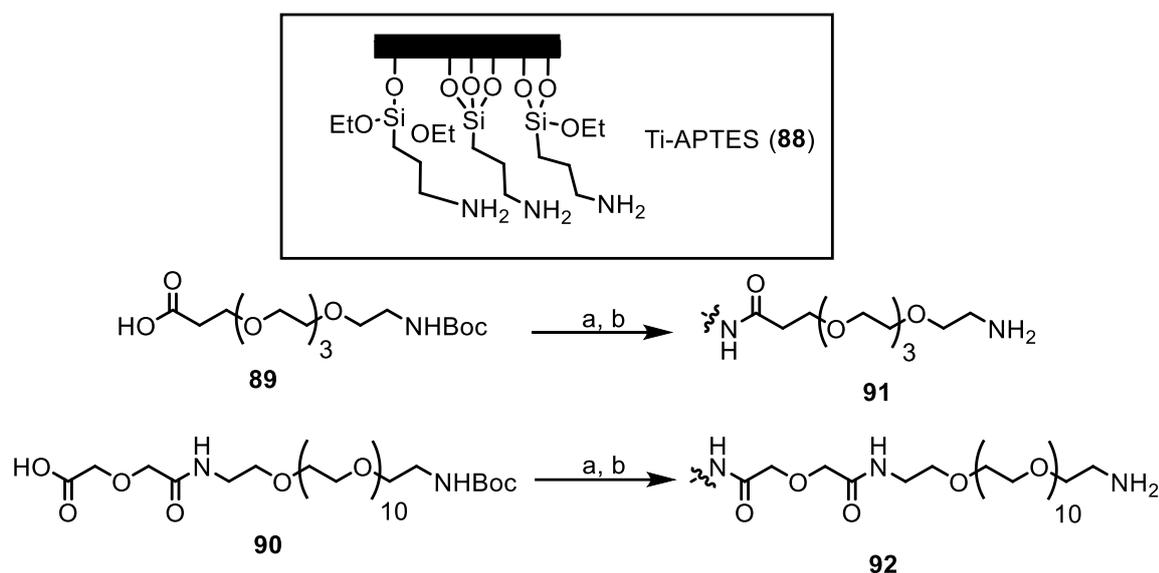


Abbildung 50: Eingesetzte PEG-*Spacer* BocNHPEG(4)COOH (**89**) und BocNHPEG(12)COOH (**90**).

Die PEG-*Spacer* **89** und **90** unterscheiden sich in der Anzahl der Monomereinheiten (4 bzw. 11). Außerdem weist der PEG-*Spacer* **90** ein zusätzliches Amid innerhalb des Moleküls auf. Die unterschiedlichen PEG-Längen wurden ausgewählt, um den Abstand des bioaktiven Moleküls zur Titanoberfläche variieren zu können.

Die endständigen funktionellen Gruppen der PEG-*Spacer* ermöglichen die Peptidkupplung mit den modifizierten Titanplatten Ti-APTES (**88**). Die Methoden zur Kupplung an die Metalloberfläche wurden in vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis Kirschning von BUCHHOLZ etabliert.⁹³ Die Peptidkupplung an die Titanoberfläche Ti-APTES (**88**) erfolgte mit den Kupplungsreagenzien 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl). Als Base kam Diisopropylethylamin (DIPEA) zum Einsatz. Anschließend erfolgte die Entschützung der *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-Gruppe unter Einsatz von Trimethylsilyliodid (TMSI) an der Metalloberfläche (Schema 42).

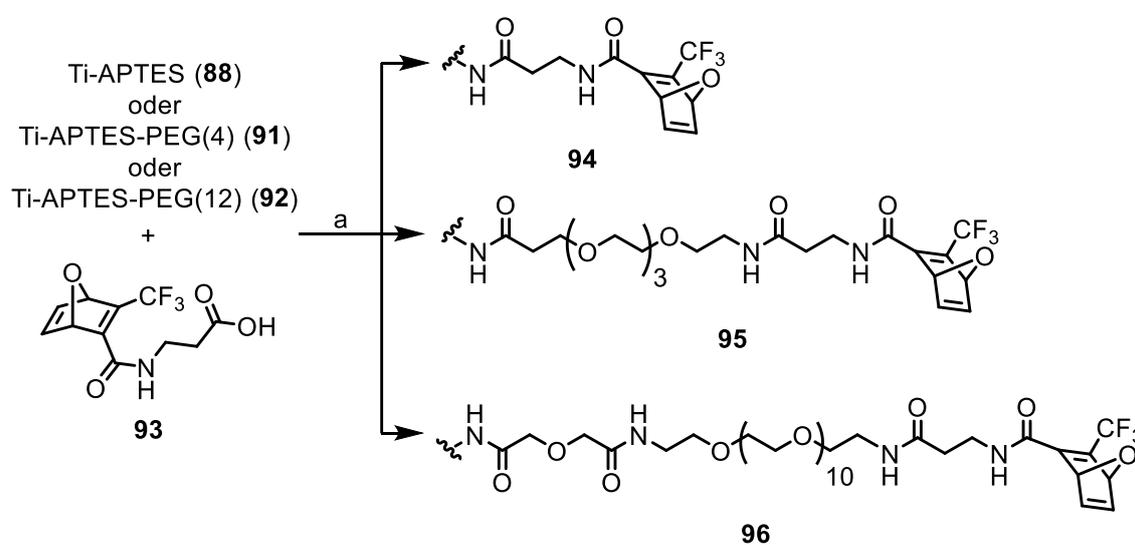
⁹³ J. Buchholz, *Dissertation* 2016, Leibniz Universität Hannover.



Schema 42: Modifizierung der silanisierten Titanplatten Ti-APTES (**88**) mit den PEG-*Spacern* **89** und **90** und anschließende Entschützung mit TMSI.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) EDC·HCl, HOBT, DIPEA, 0 °C bis RT, 4 d, b) TMSI, CH₂Cl₂, RT, 12 min.

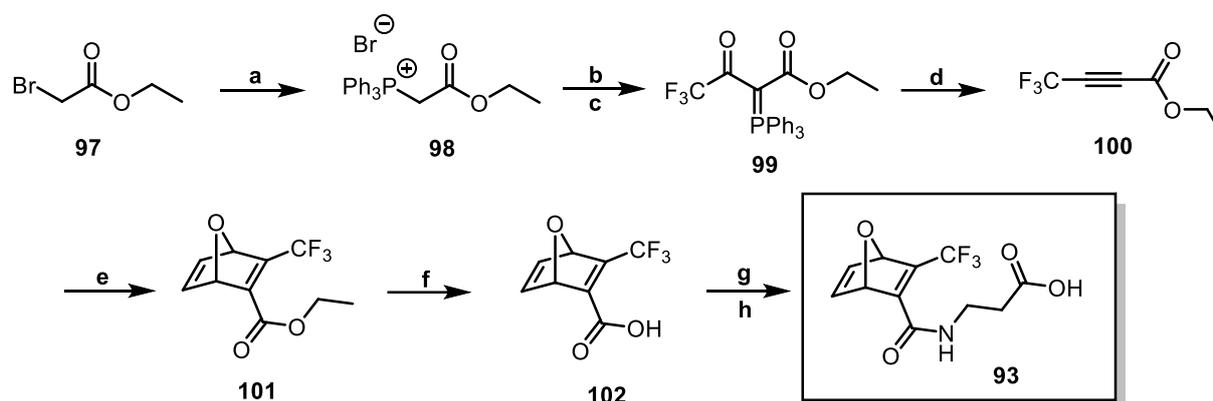
Eine weitere Funktionalisierung der Titanprobe Ti-APTES (**88**) und den mit PEG-*Spacern* modifizierten Titanproben Ti-APTES-PEG(4) (**91**) und Ti-APTES-PEG(12) (**92**) erfolgte mit dem zuvor synthetisierten Oxanorbornadien-Linker **93**. Die Einführung des Linkers **93** ermöglichte die vereinfachte Anbringung des RGD-Peptids **82**. Die Peptidkupplung mit Oxanorbornadien **93** an den Titanoberflächen **88**, **91** und **92** wurde mit den Kupplungsreagenzien *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) in DMF durchgeführt (Schema 43).



Schema 43: Peptidkupplung an den Titanoberflächen mit dem Oxanorbornadien-Linker **93**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) DCC, NHS, DIPEA, DMF, RT, 4 d.

Der Oxanorbornadien-Linker **93** wurde nach der Vorschrift von RUTJES *et al.*⁹⁴ und der Modifizierungsvorschrift von SU *et al.*⁹⁵ synthetisiert. Ausgehend von Bromessigsäureethylester (**97**) wurde der RUTJES-Linker **93** erfolgreich in acht Stufen hergestellt (Schema 44).



Schema 44: Synthese des Oxanorbornadien-Linkers **93**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) PPh₃, KI (kat.), Toluol, RT, 48 h, **94%**; b) Et₃N, THF, RT, 15 min; c) TFAA, 0 °C, 1 h, **95%**; d) 190–230 °C, 5 mbar, 5 h, **85%**; e) Furan, 30 min, 60 °C, MW, **71%**; f) LiOH, H₂O/THF, 0 °C bis RT, 2 h, **58%**; g) Alaninmethylester-Hydrochlorid, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT, 16 h, **61%**; h) LiOH, H₂O/THF, 0 °C bis RT, 16 h, **66%**.

Eine ausführliche Beschreibung der Synthesen aus Schema 44 und die Einzelvorschriften können vorherigen Arbeiten entnommen werden.⁹⁶

Der Oxanorbornadien-Linker **93** auf den Metalloberflächen Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**) und Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**) ermöglichte die Anbringung des c[RGDfk(N₃)]-Peptids (**82**). Das Peptid **82** wurde von DIETER⁹⁷ nach PALEČEK⁹⁸ synthetisiert und wurde für die vorliegende Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Die Verknüpfung des Oxanorbornadien-Systems **93** auf den Titanproben **95** und **96** mit dem c[RGDfK(N₃)]-Peptid (**82**) wurde über eine kupferfreie „Click“-Reaktion nach RUTJES *et al.* realisiert. Bei der Reaktion kam es zur Bildung stabiler trisubstituierter 1,2,3-Triazole (Schema 45).

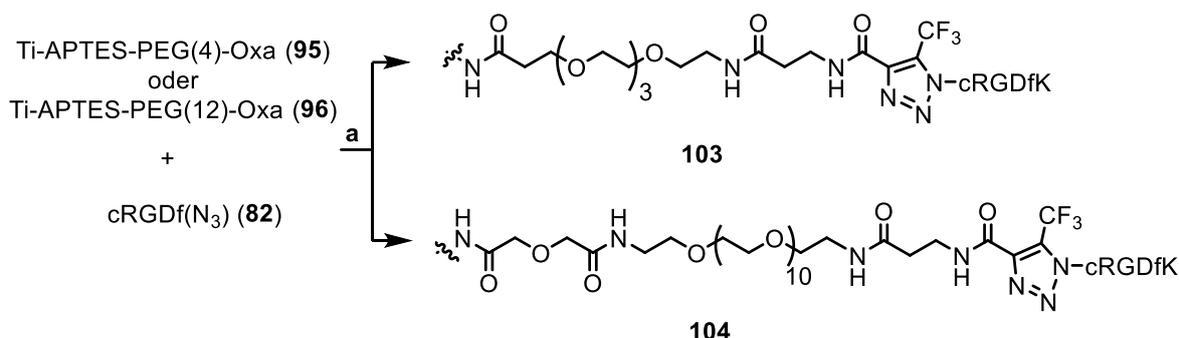
⁹⁴ S. S. van Berkel, A. T. J. Dirks, M. F. Debets, F. L. van Delft, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, F. P. J. T. Rutjes, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1504–1508.

⁹⁵ Y. Su, C. Kasper, A. Kirschning, G. Dräger, S. Berski, *Macromol. Biosci.* **2010**, *10*, 1028–1033.

⁹⁶ A. Seemann, *Masterarbeit* **2016**, Leibniz Universität Hannover.

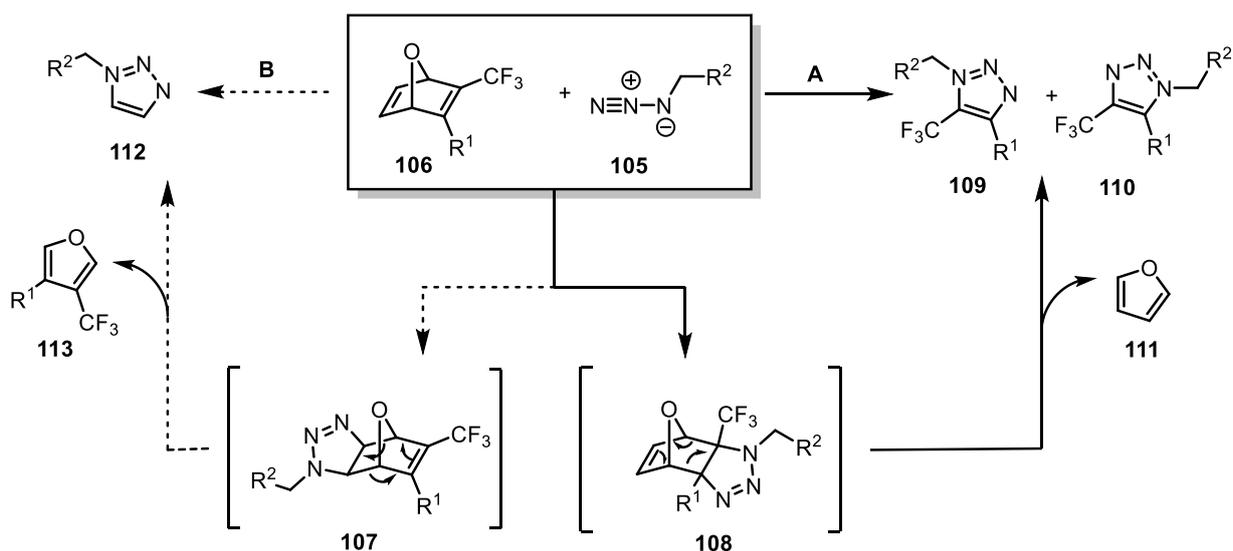
⁹⁷ B. Dieter, *Unveröffentlichte Ergebnisse* **2015**, Leibniz Universität Hannover.

⁹⁸ J. Paleček, G. Dräger, A. Kirschning, *Synthesis* **2011**, *4*, 653–661.



Schema 45: Ligation des cRGD-Peptids **82** über eine kupferfreie „Click“-Reaktion an die Metalloberflächen. Reaktionsbedingungen und Reagenzien: a) H₂O, RT, 8 d.

SHARPLESS *et al.* beschrieben 2001 das Konzept der „Click“-Chemie.⁹⁹ Reaktionen werden zur „Click“-Chemie gezählt, wenn sie hoch chemoselektiv verlaufen, einfach durchführbar und vielseitig einsetzbar sind und idealerweise auch in wässrigen Milieus gelingen. Die Ausgangsverbindungen sollten leicht verfügbar sein und die Reaktionen hohe Ausbeuten liefern. Außerdem sollten möglichst keine toxischen Nebenprodukte entstehen. Die Reaktion eines Azids **105** mit dem von RUTJES *et al.* entwickelten Oxanorbornadien-Linkers **106** findet unter milden Reaktionsbedingungen statt. Dabei kommt es zu einer spontan verlaufenden Retro-DIELS-ALDER-Reaktion (Schema 46).



Schema 46: Mögliche Reaktionswege zur Bildung der Triazole **108**, **109** und **110**.

Die Cycloaddition des Azids **105** an das Oxanorbornadien-System **106** kann an zwei Stellen erfolgen. Der nukleophile Angriff an der substituierten Doppelbindung ist begünstigt, da der CF₃-Substituent zur Verringerung der Elektronendichte führt (Intermediat **108**). Die Cycloaddition des Azids **105** mit der elektronenärmeren Doppelbindung über den

⁹⁹ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.

Reaktionsweg A führt zur Bildung der Triazole **109** und **110**. Die Bildung der 1,4,5-trisubstituierten 1,2,3-Triazole **109** und **110** ist durch die Abspaltung eines Furan-Moleküls (**111**) in einer Retro-DIELS-ALDER-Reaktion begünstigt. Die Cycloaddition des Azids **105** an die unsubstituierte Doppelbindung der Verbindung **106** (Intermediat **107**), welche zur Bildung des Triazols **112** über Reaktionsweg B führt, wurde von den Autoren kaum beobachtet. Reaktionsweg B führt zur Abspaltung eines substituierten Furan-Moleküls **113**.¹⁰⁰

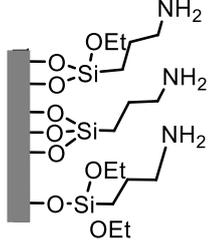
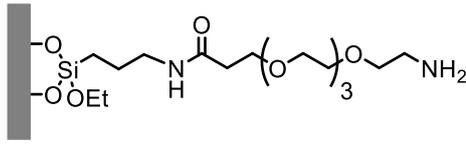
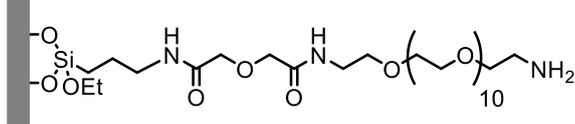
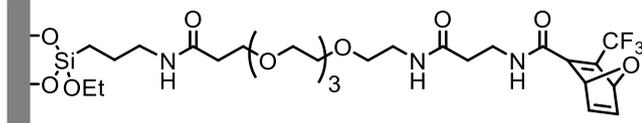
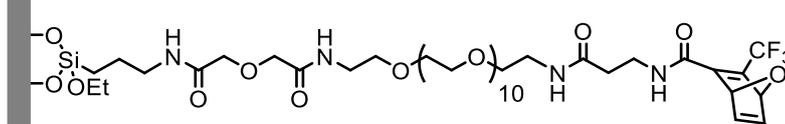
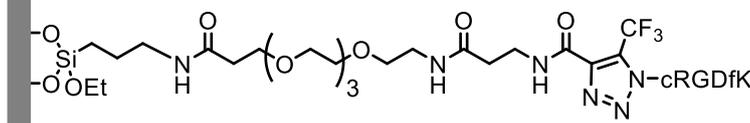
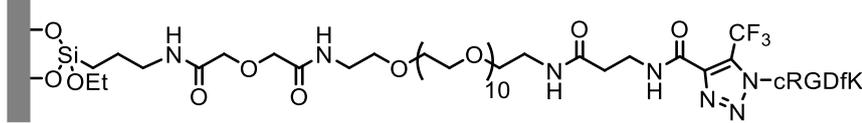
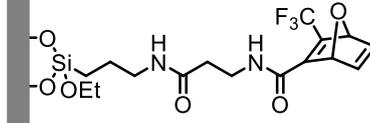
Die „Click“-Reaktion des Peptid-Azids **82** konnte mithilfe des RUTJES-Linkers an der Titanoberfläche unter milden Reaktionsbedingungen in Wasser durchgeführt werden. Es wurden zwei unterschiedliche RGD-modifizierte Titanproben **103** und **104** hergestellt. Die Titanproben **103** und **104** unterschieden sich in der Wahl des eingesetzten *Spacer*-Elements.

Um zu kontrollieren, ob die Syntheseschritte auf der Metalloberfläche erfolgreich verliefen, wurden von jedem Modifizierungsschritt jeweils eine Titanprobe für die Charakterisierung eingesetzt. Die Charakterisierung der Oberflächen erfolgte mittels Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS). Neben den RGD-modifizierten Titanproben **103** und **104** wurden zum besseren Vergleich auch die Titanproben der vorherigen Modifizierungsschritte für die biologischen Studien eingesetzt.

¹⁰⁰ S. S. van Berkel, A. T. J. Dirks, M. F. Debets, F. L. van Delft, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, F. P. J. T. Rutjes [94].

Es wurden insgesamt acht unterschiedlich modifizierte Titanproben hergestellt. In Tabelle 39 sind die hergestellten modifizierten Titanplatten zusammengefasst.

Tabelle 39: Zusammenfassung der hergestellten Titanproben und ihre Bezeichnung.

Bezeichnung	Struktur
1 Ti-APTES (88)	
2 Ti-APTES-PEG(4) (91)	
3 Ti-APTES-PEG(12) (92)	
4 Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (95)	
5 Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (96)	
6 Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (103)	
7 Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (104)	
8 Ti-APTES-Oxa (94)	

Von den einzelnen Modifizierungen wurden jeweils 13 Proben angefertigt. Nachdem die chemische Modifizierung der Titanplatten abgeschlossen war, wurde jeweils eine Probe jeder chemischen Modifizierung zur XPS-Messung an WOCHÉ im Institut für Bodenkunde der Leibniz Universität Hannover übergeben. Jeweils 12 Titanproben jeder chemischen Modifizierung wurden für die biologischen Untersuchungen und Kontaktwinkelmessungen eingesetzt. Die biologischen Tests und die Kontaktwinkelbestimmungen wurden von AKBABA im *Department for Biotechnology* an der *Middle East Technical University* Ankara durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Oberflächencharakterisierung und der biologischen Tests diskutiert.

2.3.2 Oberflächencharakterisierung – XPS-Messungen

Die chemische Zusammensetzung der Titanoberflächen wurde mithilfe von XPS-Messungen von WOCHÉ am Institut für Bodenkunde der Leibniz Universität Hannover analysiert. Bei XPS handelt es sich um eine oberflächenanalytische Methode, mit der Aussagen zur qualitativen und quantitativen Elementzusammensetzung und zu den Bindungszuständen der vorhandenen Elemente von Festkörperoberflächen gemacht werden können. Bis auf Wasserstoff und Helium können alle Elemente mit XPS detektiert werden.

Bei dieser Methode wird die Probe mit Röntgenstrahlung angeregt. Durch die Einstrahlung monochromatischer Röntgenstrahlung mit der Energie $h\nu$ werden kernnahe Elektronen von Atomen der Festkörperoberfläche aus ihren Orbitalen herausgeschlagen (äußerer Photoeffekt). Diese Elektronen werden als Photoelektronen bezeichnet. Es kommt zum Transport des angeregten Elektrons zur Oberfläche und anschließend zum Austritt aus der Probe. Die Elektronenbindungsenergie E_B kann aus der gemessenen kinetischen Energie E_{kin} und der bekannten Energie der Röntgenstrahlung $h\nu$ unter Vernachlässigung der Austrittsarbeit des Analysators $e\phi$ berechnet werden:¹⁰¹

$$E_{\text{kin}} = h\nu - E_B - e\phi$$

Die kinetische Energie E_{kin} der Photoelektronen ist charakteristisch für das Element und auch für das Orbital, aus dem das Elektron stammt. Denn in Abhängigkeit vom Bindungszustand eines Elements kommt es zu Verschiebungen der Bindungsenergie E_B .

¹⁰¹ J. Bauch, R. Rosenkranz, *Physikalische Werkstoffdiagnostik*, Springer Vieweg, Berlin, Heidelberg, 2017.

Tabelle 40 zeigt die mit XPS gemessene Elementzusammensetzung der Titanoberflächen. Die quantitative Auswertung erfolgt durch Angabe der relativen Atomverhältnisse in at.-%. Es konnten die Elemente Fluor, Iod, Sauerstoff, Stickstoff, Kohlenstoff und Silicium detektiert werden.

Tabelle 40: Elementzusammensetzung der Titanproben nach XPS in at.-% und Standardabweichung.

Probe	Elementzusammensetzung [at.-%]					
	F	I	O	N	C	Si
1 Ti-APTES (88)	-	-	25.10 (1.87)	7.67 (1.02)	57.63 (2.89)	9.61 (1.55)
2 Ti-APTES-PEG(4) (91)	-	1.04 (0.16)	26.55 (0.90)	3.97 (0.46)	57.42 (0.36)	11.02 (0.22)
3 Ti-APTES-PEG(12) (92)	-	0.81 (0.15)	35.06 (1.39)	4.79 (0.28)	44.49 (1.50)	14.83 (0.62)
4 Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (95)	6.49 (0.42)	-	21.70 (0.16)	6.76 (0.23)	58.73 (0.83)	6.33 (0.74)
5 Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (96)	2.88 (0.61)	-	31.00 (0.28)	5.52 (0.15)	49.96 (0.94)	10.64 (0.53)
6 Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (103)	8.93 (0.83)	-	21.43 (0.74)	8.36 (0.47)	55.57 (0.54)	5.72 (0.38)
7 Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (104)	1.96 (0.24)	-	31.17 (2.35)	7.25 (0.67)	48.40 (2.59)	11.22 (1.13)
8 Ti-APTES-Oxa (94)	0.91 (0.11)	-	43.27 (0.83)	4.00 (0.10)	33.21 (1.15)	18.61 (0.29)

Abbildung 51 veranschaulicht die relativen Atomverhältnisse der detektierten Elemente Stickstoff, Silicium, Fluor, Sauerstoff und Kohlenstoff auf den einzelnen modifizierten Titanproben 1–8.

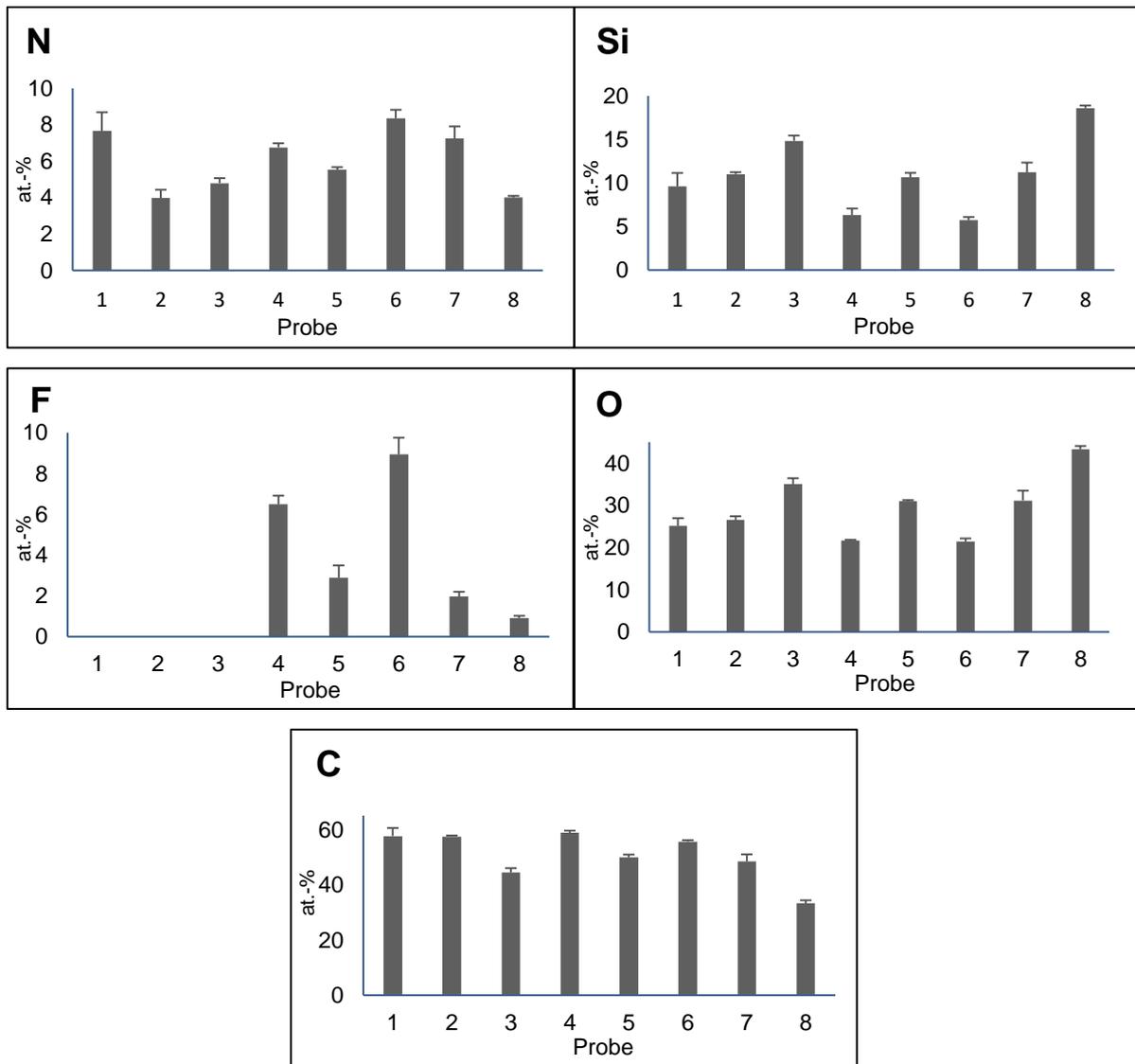


Abbildung 51: Relative Atomverhältnisse in at.-% der detektierten Elemente auf den modifizierten Proben 1-8.

Die Detektion von Iod mit 1.04 at. % und 0.81 at. % auf den Metalloberflächen der Proben Ti-APTES-PEG(4) (**91**) und Ti-APTES-PEG(12) (**92**) demonstrierte die hohe Sensitivität von XPS. Die Titanoberflächen Ti-APTES-PEG(4) (**91**) und Ti-APTES-PEG(12) (**92**) wurden zur Entfernung der Boc-Gruppe mit TMSI behandelt. Es handelte sich in diesem Fall vermutlich um Reste von TMSI, die durch das Spülen der Titanoberflächen mit destilliertem Wasser nicht entfernt werden konnten. In den weiteren Proben tauchte keine Verunreinigung mit Iod auf.

Die bestimmten Kohlenstoffgehalte waren mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur auf die gezielte chemische Beschichtung zurückzuführen, da sich Kohlenstoff auch als Verunreinigung aus der Umgebungsluft auf der Probe abscheidet. Dabei entsteht auf der Oberfläche eine dünne Kontaminationsschicht (*adventitious carbon*), die sich aus Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff zusammensetzt. Die Kontaminationsschicht erklärte die erhaltenen hohen Werte für Sauerstoff und Kohlenstoff für die Titanproben. Daher konnten für eine quantitative

Betrachtung der Ergebnisse nur die Elemente Stickstoff, Silicium und Fluor herangezogen werden.

Für die Probe Ti-APTES (**88**) wurden für Stickstoff 7.67 at.-% und für Silicium 9.61 at.-% ermittelt. Da die beiden Elemente in ähnlicher Atomkonzentration vorlagen, deutete dies auf eine gleichmäßige Beschichtung mit APTES (**87**) hin. Bei Einführung der PEG-*Spacer* **89** und **90** auf die Oberfläche sanken die Anteile von Stickstoff auf 3.97 at. % (Titanprobe **91**) und 4.79 at. % (Titanprobe **92**).

Eine erfolgreiche Einführung des Oxanorbornadien-Linkers **93** auf die Titanoberflächen **95**, **96**, **103**, **104**, **94** (Tabelle 40, Proben 4 bis 8) wurde in den gemessenen Survey-Spektren durch die Detektion von Fluor bestätigt. Die Probe Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**) wies für Stickstoff (6.76 at.-%) und Fluor (6.49 at.-%) eine ähnliche Atomkonzentration auf und entsprach damit der theoretisch erwarteten Verteilung der Elemente auf der Metalloberfläche. Die Probe Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**) wies aufgrund der zusätzlichen Amidfunktion innerhalb des *Spacer*-Elements eine höhere Atomkonzentration für Stickstoff (5.52 at.-%) als für Fluor (2.88 at.-%) auf.

Die „Click“-Reaktion mit c[RGDfK(N₃)] (**82**) auf den Titanoberflächen führte zu einer Steigerung des Stickstoffanteils in den Proben Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) und Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**). Die gemessenen Atomkonzentration von Fluor (8.93 at.-%) und Stickstoff (8.36 at.-%) auf der Probe Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) waren sehr ähnlich. Dabei sollte aufgrund der Ligation mit dem RGD-Peptid **82** die Atomkonzentration von Stickstoff auf dieser Probe höher liegen. Die Titanprobe Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) zeigte höhere Werte für Stickstoff. In diesem Fall lag die Atomkonzentration, wie zu erwarten, von Stickstoff mit 7.25 at.-% deutlich höher als für Fluor (1.96 at.-%). Eventuell lagen auf der Probe Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) mehr RGD-Moleküle als auf der Oberfläche Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) vor.

Aufgrund der Detektion der für die Proben charakteristischen Elemente Silicium, Stickstoff und Fluor konnte mithilfe der erfolgreichen XPS-Analyse die Zusammensetzung der modifizierten Titanoberflächen bestätigt werden. Die Veränderungen der Atomkonzentrationen nach den Modifizierungsschritten wiesen auf eine erfolgreiche Anbringung des RGD-Peptids an die Metalloberfläche hin.

2.3.3 Oberflächencharakterisierung – Kontaktwinkelbestimmung

Eine weitere Charakterisierung der unterschiedlich modifizierten Oberflächen erfolgte durch die Bestimmung der Kontaktwinkel mit Wasser.

Bei Implantatoberflächen bestimmt die Benetzbarkeit mit Wasser den Grad des Kontakts mit der physiologischen Umgebung. Neben anderen Faktoren kann auch die Benetzbarkeit ein Maß für die Biokompatibilität des Materials angeben. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Benetzungsverhalten der unterschiedlich modifizierten Titanoberflächen gegenüber Wasser anhand des Wasserkontaktwinkels untersucht. Die Untersuchungen wurden von AKBABA an der *Middle East Technical University* in Ankara durchgeführt. Mithilfe der Kontaktwinkel-messung wird das unterschiedliche Benetzungsverhalten der Oberflächen sichtbar. Der Grenzwert für die Benetzbarkeit liegt bei 90° . Ist der Kontaktwinkel größer 90° liegt eine hydrophobe Oberfläche vor. Unterhalb von 90° sind Oberflächen hydrophil. Studien legen nahe, dass hydrophile Oberflächen mit Kontaktwinkeln zwischen 0° und 80° eine optimale Zelladhäsion erlauben.¹⁰² Abbildung 52 zeigt, dass die durchgeführten chemischen Modifizierungen der Titanoberflächen zu höheren Werten für den Kontaktwinkel führten.

¹⁰² J. Wei, M. Yoshinari, S. Takemoto, M. Hattori, E. Kawada, B. Liu, Y. Oda, *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2007**, *81*, 66–75.

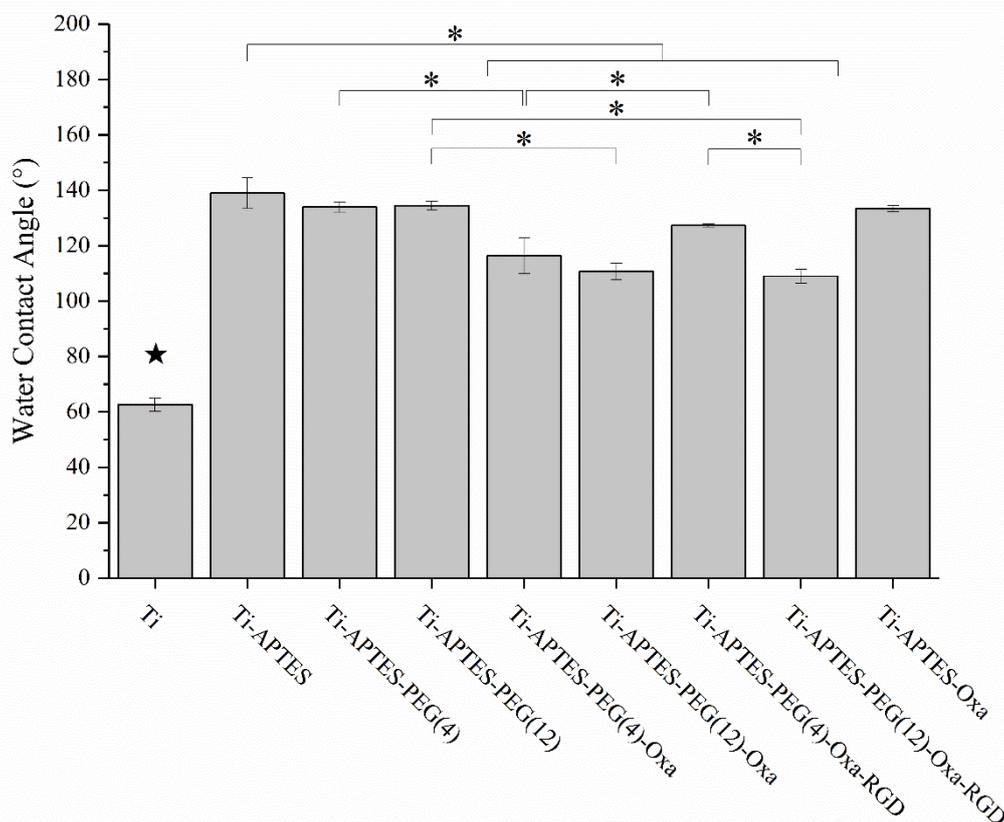


Abbildung 52: Bestimmte Wasserkontaktwinkel der unterschiedlich modifizierten Titanproben ($n = 4$, $p < 0.05$), * = statistisch signifikant zwischen den Gruppen, ★ = kleinster gemessener Wert.

Die unmodifizierte Titanprobe (Ti) zeigte einen Kontaktwinkel von 63° und hat damit den niedrigsten Wert aller gemessenen Proben. Ein kleinerer Kontaktwinkel bedeutet eine höhere Verteilung von hydrophilen Gruppen auf der Oberfläche. Alle anderen untersuchten modifizierten Titanoberflächen wiesen Kontaktwinkel größer 90° auf. Der Kontaktwinkel nach der Modifizierung mit APTES (87) bei der Probe Ti-APTES (88) lag bei 139° und war damit der höchste gemessene Kontaktwinkel unter den modifizierten Titanplatten. Damit lag er auch deutlich über den in der Literatur¹⁰³ angegebenen Werten für APTES-modifizierte Oberflächen (40° – 55°). Eine nicht optimale Beschichtung mit APTES (87) könnte eine mögliche Erklärung für die zu hohen Kontaktwinkel liefern. Die Benetzungseigenschaften von APTES (87) und die Ausbildung einer stabilen selbstorganisierenden Monoschicht (SAM) auf der Oberfläche hängen von den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit, Konzentration) und der Orientierung von APTES (87) auf der Oberfläche ab.¹⁰⁴ Bei SAM handelt es sich um hochgeordnete monomolekulare Schichten aus organischen Molekülen, die sich durch

¹⁰³ G. Tan, K. Ouyang, H. Wang, L. Zhou, X. Wang, Y. Liu, L. Zhang, C. Ning, *J. Mater. Sci. Technol.* **2016**, *32*, 956–965; B. Nie, T. Long, H. Li, X. Wang, B. Yue, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 34321–34330.

¹⁰⁴ X. Zeng, G. Xu, Y. Gao, Y. An, *J. Phys. Chem. B.* **2011**, *115*, 450–454.

Wechselwirkung mit der Oberfläche und den benachbarten Molekülen selbst organisieren. Die in Abbildung 53 gezeigten Orientierungen von APTES (**87**) auf der Oberfläche sind theoretisch denkbar.¹⁰⁵

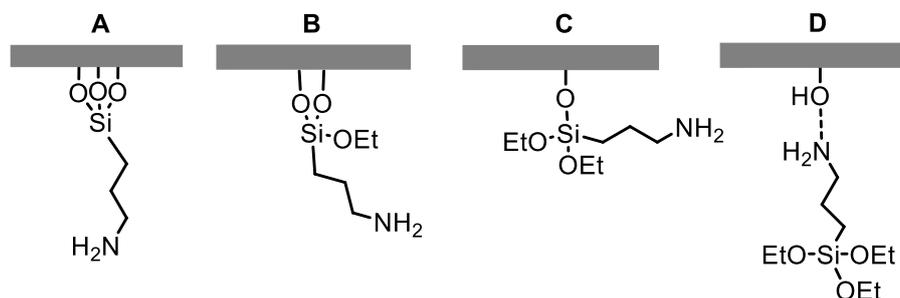


Abbildung 53: Schematische Darstellung der möglichen Orientierungen von APTES (**87**) auf der Titanoberfläche **88**.

Sind während des SAM-Prozesses die endständigen NH_2 -Gruppen so gefaltet, dass Wasserstoffbrückenbindungen zu den freien Silanolgruppen entstehen (Abbildung 52, Orientierung D), kann es zur Ausbildung von *Multilayer*-Schichten kommen. Daher könnten höhere Kontaktwinkel ein Indiz für das Vorliegen von *Multilayer*-Schichten sein auf den Oberflächen sein.

Die chemische Modifizierung mit den PEG-*Spacern* **89** und **90** führte zur Herabsetzung der Kontaktwinkel auf 134° (Ti-APTES-PEG(4) (**91**) und Ti-APTES-PEG(12) (**92**)). Die weitere chemische Funktionalisierung mit dem RUTJES-Linker **93** senkte die Kontaktwinkel auf 116° (Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**)) und 111° (Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**)). Die Einführung des RGD-Peptids führte im Fall von Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) zu einer erneuten Erhöhung des Kontaktwinkels auf 127° und im Fall von Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) wurde eine Herabsetzung des Kontaktwinkels auf 109° beobachtet. Ein niedrigerer Wasserkontaktwinkel ist verbunden mit einer erhöhten Hydrophilie auf der Oberfläche. Somit konnte insgesamt gezeigt werden, dass eine Modifizierung mit PEG und dem Oxanorbornadien-Linker **93** zur Erhöhung der Hydrophilie auf der Oberfläche führen. Außerdem zeigte sich, dass eine längere PEG-Einheit (PEG(12)) zu einer deutlich hydrophileren Oberfläche für RGD-Gruppen führt.

Die Benetzbarkeit alleine ist aber nur eine untergeordnete Einflussgröße auf die zu erwartende Zellhaftung. Auch eine erhöhte Hydrophobie kann unter Umständen zu einer verbesserten

¹⁰⁵ H. H. Kyaw, S. H. Al-Harhi, A. Sellai, J. Dutta, *Beilstein J. Nanotechnol.* **2015**, 6, 2345–2353.

Zelladhäsion führen und die Proteinadsorption fördern.¹⁰⁶ Daher wurden anschließend *in vitro*-Studien zur Zellproliferation und Differenzierung auf den Titanoberflächen durchgeführt.

2.3.4 Biologische Studien

In vitro-Testsysteme (isolierte Zellen, Gewebe) erlauben die Untersuchung der Wechselwirkungen von Materialien mit einem biologischen Modell in einer kontrollierten, künstlichen Umgebung. Das eingesetzte Material kann *in vitro* als biokompatibel bezeichnet werden, wenn dieses Material nicht zur Beeinträchtigung der zellulären Funktionen oder zum Absterben der Zellen führt. Bei *in vitro*-Studien mit Materialien, die später einem Knochenkontakt ausgesetzt werden sollen, werden häufig primäre osteogen differenzierbare Zellen oder Osteoblasten-ähnliche Zelllinien eingesetzt.¹⁰⁷ Zur Beurteilung der Biokompatibilität der chemisch modifizierten Titanproben wurden *in vitro*-Studien zur Zellproliferation, Zellmorphologie und zur Differenzierung durchgeführt. Die Arbeiten wurden von AKBABA am *Department of Biotechnology* an der *Middle East Technical University* in Ankara ausgeführt.

2.3.4.1 Zellviabilität

Für die *in vitro*-Studien zur Untersuchung der Zellviabilität wurden humane fetale Osteoblasten (hFOB) eingesetzt. Die Zellen wurden im Zellkulturmedium *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM)/F12 ohne Phenol Red im Inkubator bei 37 °C, 5% CO₂ und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert. Das Zellkulturmedium enthielt als Zusätze 10% fetales Kälberserum (FKS) und Penicillin/Streptomycin. FKS wird Zellkulturen zugesetzt, um den Zellen die benötigten Proteine und Wachstumsfaktoren für das Zellwachstum und die Proliferation bereit zu stellen. Die Kombination der Antibiotika Penicillin und Streptomycin diente dazu, dass Wachstum von Bakterien im Medium zu verhindern. Nach der Zellpassage mit Trypsin/EDTA bis zu einer Konfluenz der Zellen von 80% wurden die Titanproben 1 h mit UV-Licht von beiden Seiten sterilisiert. Die sterilen Titanproben wurden in 24-Well-Platten verteilt und mit der Zellsuspension (2×10^4 Zelle/cm²) versetzt. Danach folgte die Kultivierung im Inkubator für 7 Tage bei 37 °C, 5% CO₂ und 95% Luftfeuchtigkeit. Zellkulturplastik aus Polystyrol (TCPS) wurde als Kontrolle eingesetzt. Hingegen dienten die unmodifizierten Titanproben als Blankoproben und wurden daher nicht mit Zellen kultiviert.

Zur Bestimmung der Viabilität der auf den Titanproben ausgesäten hFOB-Zellen wurde der *Alamar Blue Assay* an Tag 1, 3 und 7 durchgeführt. Bei *Alamar Blue* (Resazurin) handelt es

¹⁰⁶ J. D. Bumgardner, R. Wiser, S. H. Elder, R. Jouett, Y. Yang, J. L. Ong, *J. Biomater. Sc. Polym. Ed.* **2003**, *14*, 1401–1409.

¹⁰⁷ E. M. Czekanska, M. J. Stoddart, R. G. Richards, J. S. Hayes, *Eur Cell Mater.* **2012**, *24*, 1–17.

sich um einen wasserlöslichen, nicht toxischen Indikator für die proliferative Aktivität von Zellen. Dabei wird der blaue Farbstoff von den Zellen im Nährmedium aufgenommen und durch NADPH/NADH-abhängige Hydrogenasen zu Resorufin reduziert. Der Farbumschlag von blau zu rosa kann spektrometrisch gemessen werden. Je mehr vitale Zellen vorhanden sind, desto stärker ist der Farbumschlag und somit die prozentuale *Alamar Blue* Reduktion.¹⁰⁸

Für die Versuche wurde ein Medium mit 10% alamarBlueTM-Lösung in DMEM ohne Phenol Red eingesetzt. Jeweils an den Tagen 1, 3 und 7 wurde das Kulturmedium entfernt und die Titanplatten wurden mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen. Anschließend wurde 500 µl alamarBlueTM-Lösung zu den Proben gegeben und die Titanplatten wurden 4 h bei 37 °C inkubiert. Nach der Inkubation wurde die alamarBlueTM-Lösung in eine neue 48-Well-Platte zur Bestimmung überführt und ein frisches Zellkulturmedium wurde zu den Titanproben für eine weitere Kultivierung gegeben. Die fluorometrische Vermessung der Proben wurde bei 570 nm und 600 nm mithilfe des Geräts SpectraMax durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Fluoreszenzintensitäten der einzelnen Proben verglichen, die durch Abzug der Emission des Farbstoffs, der nicht mit Zellen in Kontakt kam, korrigiert wurde.

Die erhaltenen Ergebnisse zur Quantifizierung des Zellwachstums auf den verschiedenen Titanproben mithilfe des *Alamar Blue Assays* sind in Abbildung 54 gezeigt.

¹⁰⁸ S. Al-Nasiry, N. Geusens, M. Hanssens, C. Luyten, R. Pijnenborg, *Hum. Reprod.* **2007**, 22, 1304–1309.

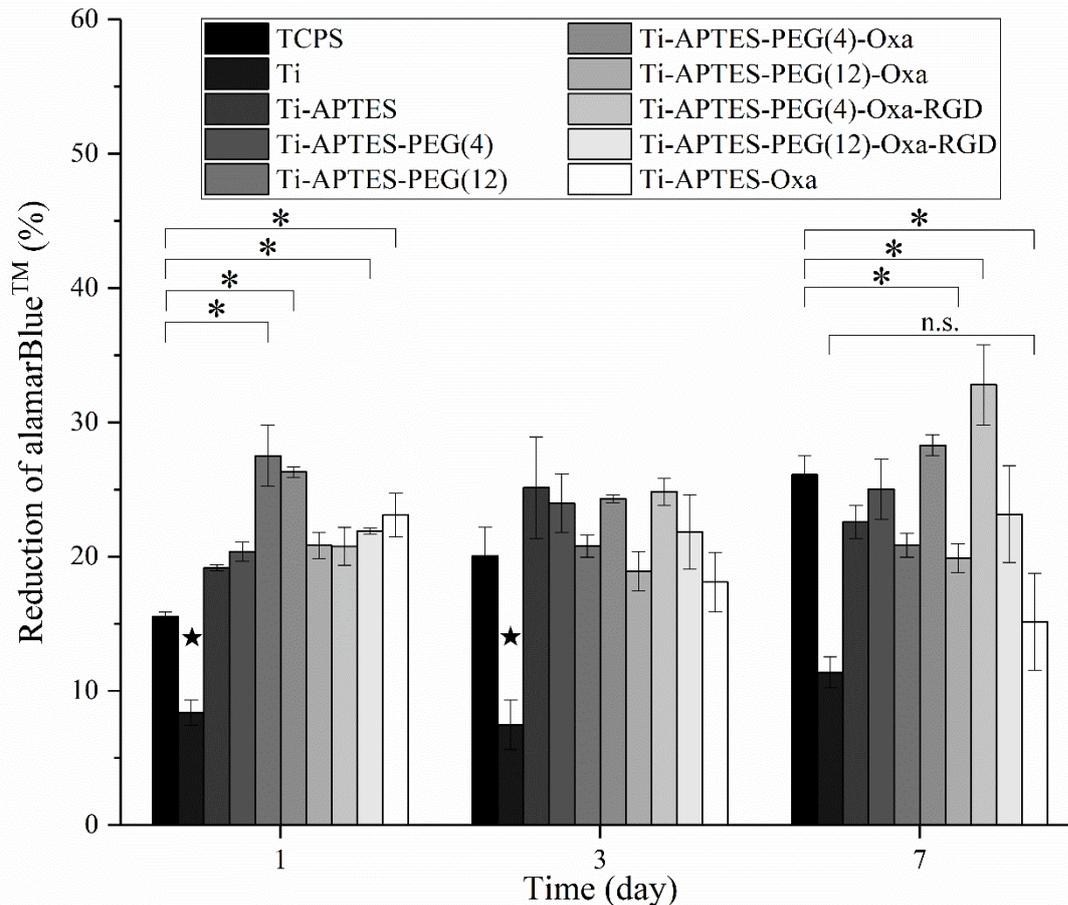


Abbildung 54: Prozentuale Reduktion von *Alamar Blue* durch ausgesäte hFOB-Zellen (2×10^4 Zellen/cm²) auf TCPS, Titan und den modifizierten Titanproben an Tag 1, 3 und 7; * = signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Titanproben, n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen unterschiedlichen Titanproben; * = signifikant kleinster Wert bei dem angegebenen Tag ($n = 3, p < 0.05$).

Die Zellzahlen in der Kontrollgruppe (TCPS) nahmen von Tag 1 zu Tag 7 signifikant zu. Die Zellviabilität auf den unbehandelten Titanproben war an Tag 1 und 3 signifikant am niedrigsten. An Tag 1 zeigten die Titanproben Ti-APTES-PEG(12) (**92**), Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**), Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) und Ti-APTES-Oxa (**94**) signifikant eine höhere Zellviabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Zellzahl auf der Titanprobe Ti-APTES-Oxa (**94**) nahm signifikant von Tag 1 zu Tag 3 ab. Außerdem wurde kein signifikanter Unterschied in der Zellzahl an Tag 3 zwischen der Kontrollgruppe und den modifizierten Titanproben beobachtet. Lediglich die Titanproben Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**) und Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) zeigten in diesem Fall eine höhere Zellviabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die gemessene *Alamar Blue* Reduktion für die Proben Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**) und Ti-APTES-Oxa (**94**) war an Tag 7 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Außerdem war die Zellviabilität für die Probe Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) ähnlich zu der Zellviabilität von Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**) und deutlich niedriger als für die Titanprobe

Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**). Die Zellzahl auf der Titanprobe Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) war an Tag 7 signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Daraus lässt sich schließen, dass das auf der Oberfläche präsentierte RGD-Motiv in der Lage ist, die Zellviabilität zu erhöhen. Die nicht signifikant erhöhten Zellzahlen auf der Titanprobe Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) lassen vermuten, dass die Präsentation des RGD-Motivs für eine Integrin-vermittelte Zelladhäsion auf der Titanoberfläche nicht optimal ist. Der längere PEG-*Spacer* (PEG(12)) führte eventuell durch Faltung zur Ausbildung sekundärer Strukturen, wodurch das RGD-Motiv nicht als Erkennungssequenz für die Zellen zur Verfügung stand. Die Zellviabilität für Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) war dagegen signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Verwendung eines kürzeren PEG-*Spacers* (PEG(4)) zu einer optimaleren Präsentation des RGD-Motivs auf der Titanoberfläche führte.

Die Experimente zeigten, dass die Biofunktionalisierung der Titanoberflächen unter Verwendung des gezeigten Linker-Konzepts mit dem kürzeren PEG-*Spacer* **89** und dem Einsatz von c[RGDfK(N₃)] (**82**) die Anhaftung der Zellen auf der Oberfläche unterstützte und zu einem signifikanten Anstieg der Zellen und der Proliferation von Osteoblasten-ähnlichen Zellen führte. Um die Ergebnisse auch visuell beurteilen zu können, wurden Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen (REM) von den modifizierten Proben gemacht.

2.3.4.2 REM-Aufnahmen

Die Zellmorphologie auf den modifizierten Titanplatten wurde durch Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen (REM bzw. SEM) mithilfe des Geräts Quanta 400F Field Emission SEM an Tag 1 und Tag 7 nach Aussaat mit hFOB-Zellen visualisiert (Abbildung 55).

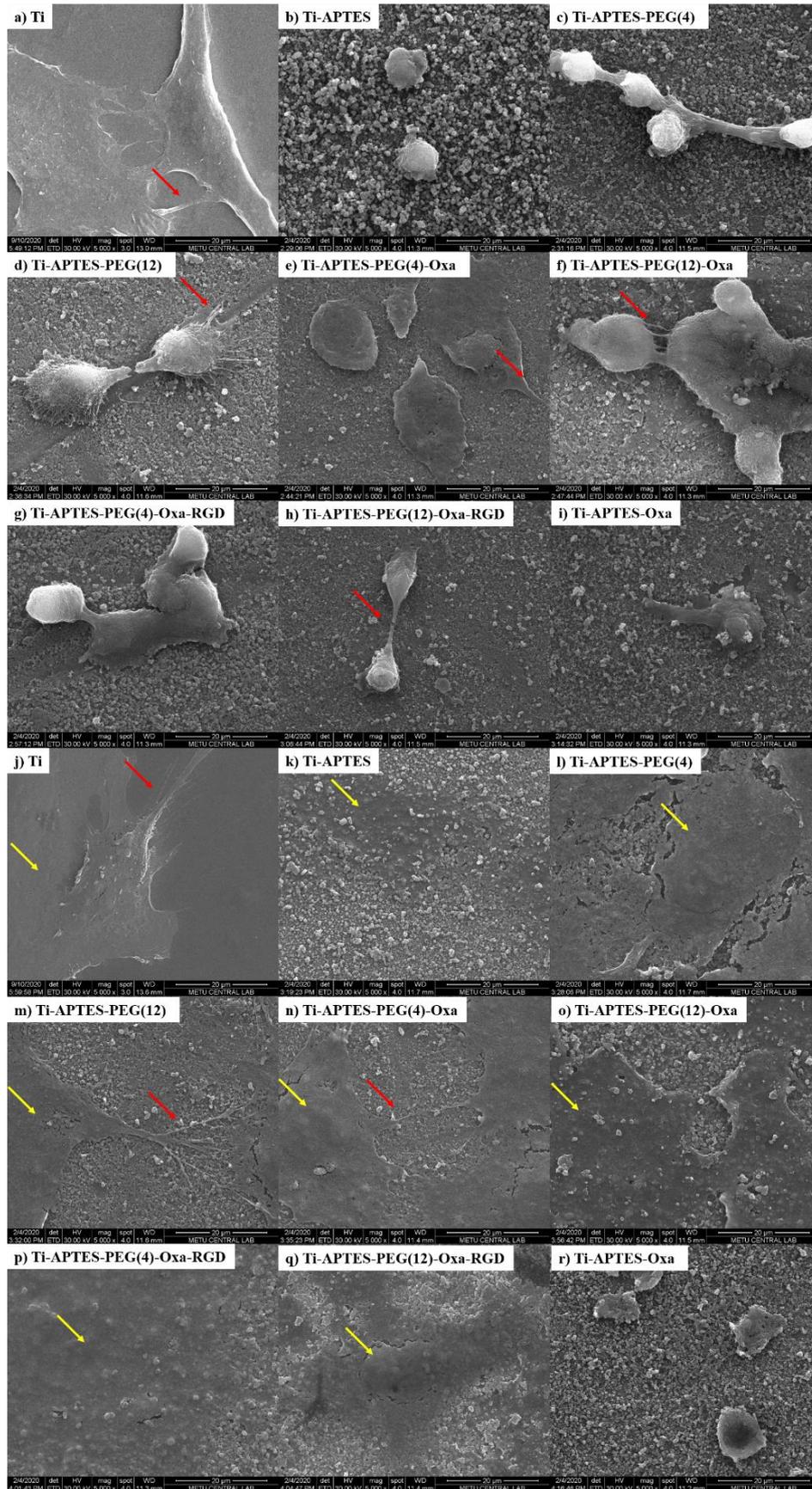


Abbildung 55: REM-Aufnahmen der ausgesäten hFOB-Zellen (2×10^4 Zellen/cm²) an Tag 1 (a–i) und Tag 7 (j–r) bei 5000-facher Vergrößerung; rote Pfeile deuten auf Zellausläufer und gelbe Pfeile auf Zellverbände hin (Maßstab: 20 µm).

Die REM-Aufnahmen zeigen, dass es an Tag 1 (Abbildung 55, **a-i**) bei allen Titanproben zur Zellanhaftung auf der Oberfläche kam. Auf der Titanprobe Ti-APTES (**88**) waren vereinzelte rundliche Zellen ohne Zellausläufer zu erkennen. Bei den Proben Ti, Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**), Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**) und Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) waren die Zellen in einem flächigen Verbund zu erkennen. Viele Zellausläufer bei runden Zellen wie bei den Proben Ti, Ti-APTES-PEG(4) (**91**), Ti-APTES-PEG(12) (**92**), Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) und Ti-APTES-Oxa (**94**) können nach der Literatur¹⁰⁹ ein Hinweis dafür sein, dass die Zellen hier besser adhärirten.

Die REM-Aufnahmen an Tag 7 zeigten für alle Titanproben bis auf Ti, Ti-APTES (**88**) und Ti-APTES-Oxa (**94**) die Ausbildung von flächigen Zellverbänden. Die Zellen schienen in mehreren Schichten übereinander zu liegen. Die Titanproben Ti-APTES-PEG(4) (**91**), Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) und Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) zeigten dabei die höchste Zelldichte auf der Titanoberfläche. Im Vergleich zu den anderen Titanproben zeigte Ti-APTES (**88**) eine geringere flächenhafte Zellbesiedelung. Die Zellmorphologie der Titanprobe Ti-APTES-Oxa (**94**) war an Tag 7 unverändert. Eine unveränderte Zellmorphologie spricht für eine schwache Zelladhäsion.¹¹⁰

Die REM-Aufnahmen bestätigten die erhaltenen Ergebnisse des *Alamar Blue Assays*, da die höchsten Zelldichten bei den RGD-modifizierten Titanproben **103** und **104** beobachtet wurden. Die chemische Modifizierung der Titanoberflächen mit einem kürzeren PEG-*Spacer* und c[RGDfK(N₃)] führten *in vitro* zu einer erhöhten Zelladhäsion und Proliferation. Daher wurde anschließend die osteogene Differenzierung der hFOB-Zellen an Tag 7 nach Kultivierung untersucht.

2.3.4.3 Osteogene Differenzierung der hFOB-Zellen

Die Methode der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR bzw. qPCR) ermöglicht, die Aktivität bestimmter Gene auf transkriptioneller Ebene nachzuweisen. Um den Differenzierungsverlauf der hFOB-Zellen auf den modifizierten Titanoberflächen zu verfolgen, wurde an Tag 7 nach Kultivierung das Expressionsniveau verschiedener osteogener Marker mittels RT-PCR gemessen. Als osteogene Marker

¹⁰⁹ G. Bahcecioglu, N. Hasirci, V. Hasirci, *Biomed. Mater.* **2018**, *13*, 35005.

¹¹⁰ Ebd.

wurden Alkalische Phosphatase (ALP), Osteopontin und *Runt Related Transcription Factor 2* (Runx2) gewählt.

Osteopontin wird durch das gleichnamige Gen kodiert und ist Bestandteil der nicht-kollagenen Knochenmatrix und wird von Osteoblasten gebildet. Osteoblasten sind verantwortlich für die Organisation und Produktion der Knochenmatrix. Sie synthetisieren Proteine wie beispielsweise die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (ALP). Die Steuerung der Differenzierung zu matrixproduzierenden Osteoblasten findet über interagierende Transkriptionsfaktoren statt. Zu den zentralen Transkriptionsfaktoren der Regulation des Differenzierungsprozesses zählt Runx2.

Für die RT-PCR wurden die sterilisierten Titanproben mit hFOB-Zellen (1×10^5 Zellen/cm²) besiedelt und anschließend im Inkubator in einem osteogenen Medium (50 µg/mL Ascorbinsäure, 10 mM β -Glycerophosphat, 10^{-8} M Dexamethason) über 7 Tage kultiviert. Nach Ablauf der Zeit wurden die Zellen durch Behandlung mit einer Serinprotease (Trypsin-EDTA), welche nach kurzer Inkubation die Zell-Zell-Kontakte und die Zellkontakte zur Titanoberfläche spaltet, in einem frischen Medium suspendiert. Die Isolierung der RNA aus den Zellen erfolgte entsprechend den Herstellerprotokollen mithilfe des *Roche High Pure RNA Isolations Kits*. Die Synthese der cDNA wurde mithilfe des *Roche Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kits* durchgeführt. Um die Unterschiede von Expressionsmustern verschiedener Titanproben vergleichen zu können, wurden die erhaltenen PCR-Daten über eine relative Quantifizierungsmethode analysiert. Dafür wurde als Referenzgen β -Actin eingesetzt. Die Sequenzen der untersuchten Gene sind in Tabelle 41 angegeben.

Tabelle 41: Primerliste der untersuchten Zielgene.

Gen	Vorwärtssequenz (5'→3')	Rückwärtssequenz (3'→5')
β -Actin	CACCATTGGCAATGAGCGGTTC	AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT
ALP	ATGGGATGGGTGTCTCCACA	CCACGAAGGGGAAGTTGTC
Osteo- pontin	CGAGGTGATAGTGTGGTTTATGG	GCACCATTCAACTCCTCGCTTTC
Runx2	CCCAGTATGAGAGTAGGTGTCC	GGGTAAGACTGGTCATAGGACC

Die Expression der Osteoblasten-typischen Gene ALP, Osteopontin und Runx2 wurde nach Normierung auf das Referenzgen β -Actin und TCSP als Kontrolle berechnet (Abbildungen 56–58).

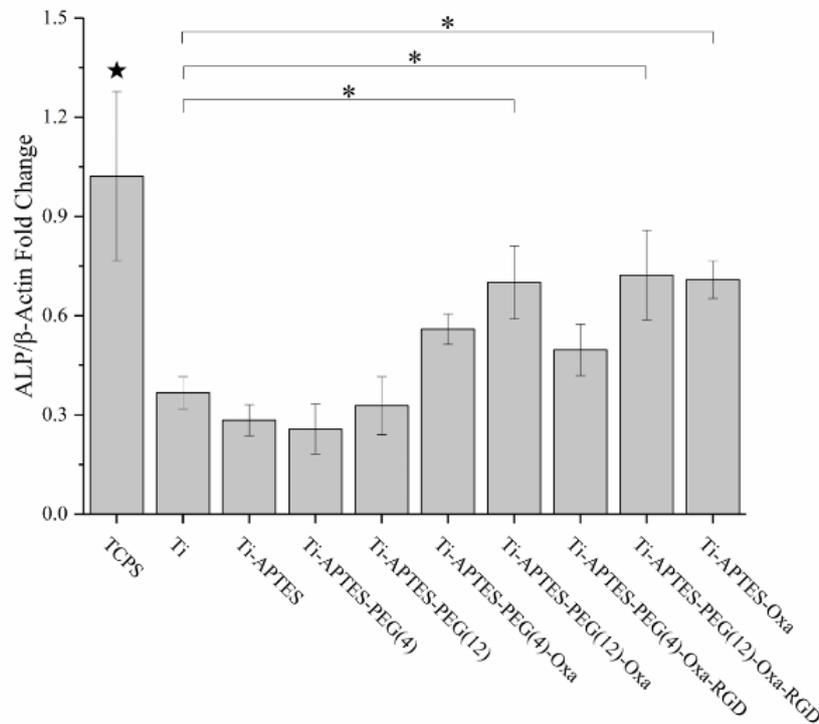


Abbildung 56: Relative Expression von ALP von hFOB-Zellen nach 7 Tagen; Aussaat (1×10^5 Zellen/cm²) auf TCPS, Titan und modifizierten Titanproben; * = signifikanter Unterschied zwischen den Titanproben; n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen den Titanproben; * = signifikant höchster Wert an dem bestimmten Tag ($n = 4, p < 0.05$).

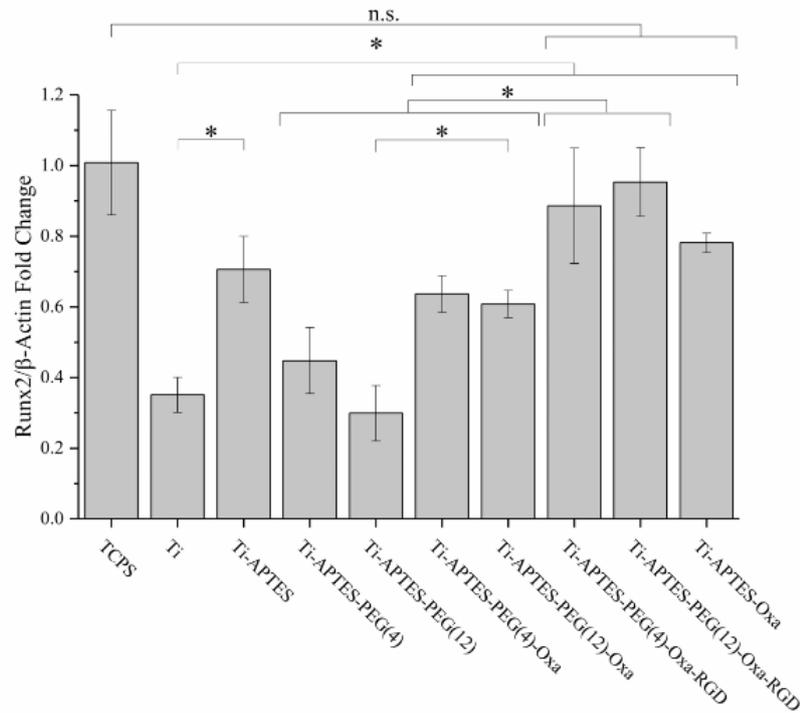


Abbildung 57: Relative Expression Runx2 von hFOB-Zellen nach 7 Tagen; Aussaat (1×10^5 Zellen/cm²) auf TCPS, Titan und modifizierten Titanproben; * = signifikanter Unterschied zwischen den Titanproben; n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen den Titanproben ($n = 4$, $p < 0.05$).

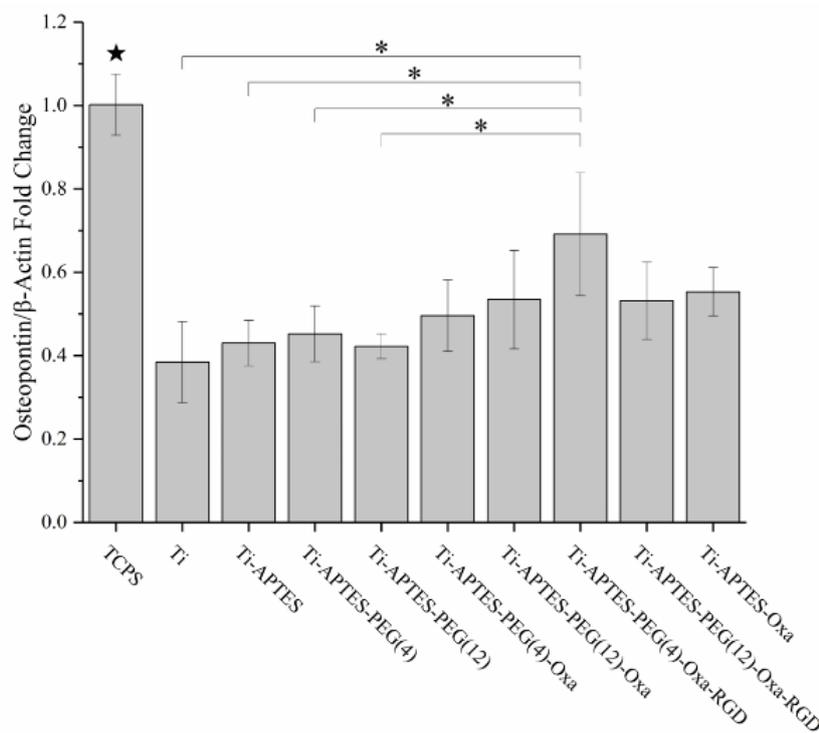


Abbildung 58: Relative Expression von Osteopontin von hFOB-Zellen nach 7 Tagen; Aussaat (1×10^5 Zellen/cm²) auf TCPS, Titan und modifizierten Titanproben; * = signifikanter Unterschied zwischen den Titanproben; n.s. = kein signifikanter Unterschied zwischen den Titanproben; ★ = signifikant höchster Wert an dem bestimmten Tag ($n = 4$, $p < 0.05$).

ALP stellt einen der wichtigsten Marker der osteogenen Differenzierung dar und ist essentiell für den Prozess der Matrix-Mineralisierung. Es wird verstärkt von Präosteoblasten und Osteoblasten exprimiert. Die höchste ALP-Expression wurde für die Kontrollgruppe TCPS erhalten. Außerdem zeigten die Zellen auf den Titanproben Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**), Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) und Ti-APTES-Oxa (**94**) eine signifikant höhere ALP-Expression im Vergleich zu der unmodifizierten Titanprobe Ti.

Die osteogene Differenzierung über 7 Tage zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Expression von Runx2 zwischen der Kontrollgruppe TCPS und den Titanproben Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**), Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**) und Ti-APTES-Oxa (**94**). Im Vergleich zu der unmodifizierten Titanprobe hatte die Modifizierung mit PEG-*Spacern* keine Auswirkung auf die Expression von Runx2. Die RGD-modifizierten Proben zeigten eine signifikant höhere Expression von Runx2 als die Titanproben Ti-APTES-PEG(4) (**91**), Ti-APTES-PEG(12) (**92**), Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**) und Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**). Die Expression von ALP und Runx2 findet in den frühen Stadien der osteogenen Differenzierung statt, in der es auch zur Zellproliferation und Differenzierung kommt.¹¹¹ Die Ergebnisse entsprechen der beobachteten höheren Zellviabilität der Titanproben Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**), Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) und Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (**104**). Daher kann davon ausgegangen werden, dass es bei diesen Titanproben zur Proliferation und Differenzierung der Zellen kommt.

Osteopontin gehört zu den späteren Markern und wird daher mit ausdifferenzierten Osteoblasten in Verbindung gebracht.¹¹² Die höchste Expression von Osteopontin wurde bei der Kontrollgruppe TCPS beobachtet. Die Expression von Osteopontin bei den Zellen auf den Titanproben Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) war signifikant höher als bei dem unmodifizierten Titan und den Proben Ti-APTES (**88**), Ti-APTES-PEG(4) (**91**), Ti-APTES-PEG(12) (**92**).

Somit zeigte die Titanprobe Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) sowohl eine signifikant höhere Expression für die frühen Marker (ALP, Runx2) als auch der späten Marker (Osteopontin) im Vergleich zu unmodifiziertem Titan. Damit übte die Titanprobe Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) den signifikant größten Effekt auf die osteogene

¹¹¹ E. R. Wagner, G. Luther, G. Zhu, Q. Luo, Q. Shi, S. H. Kim, J.-L. Gao, E. Huang, Y. Gao, K. Yang *et al.*, *Sarcoma* **2011**, 2011, 325238.

¹¹² Ebd.

Differenzierung aus. Außerdem zeigten die PCR-Daten, dass RGD-modifizierte Titanproben zu einer höheren Expression der osteogenen Marker führten, während nur die PEG-Modifizierung keinen signifikanten Effekt auf die Expression der untersuchten Marker ausübten.

Die Untersuchungen zur Zellviabilität und zur osteogenen Differenzierung konnten eindeutig zeigen, dass die RGD-Modifizierung auf der Titanoberfläche die Zelladhäsion begünstigt. Die Verwendung des kürzeren PEG-*Spacers* **89** wie im Fall Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**) führte zu einer signifikant höheren Expression der untersuchten Marker für die osteogene Differenzierung und ist damit gegenüber dem Einsatz des längeren PEG-*Spacers* **90** für ein erfolgreiches Knochenwachstum an der Oberfläche bevorzugt.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Probenkörper aus Titan mit dem bioaktiven Peptid c[RGDfK(X)] ausgestattet, um die Adhäsion von Knochenzellen auszulösen und damit das Knochenwachstum an der Metalloberfläche zu stimulieren. Für die kovalente Anbringung des RGD-Motivs auf die Oberfläche mussten zunächst funktionelle Gruppen auf der Metalloberfläche erzeugt werden. Nach der Silanisierung der Oberfläche wurden über zwei Peptidkupplungen unterschiedliche PEG-*Spacer* (PEG(4) bzw. PEG(12)) und der Oxanorbornadien-Linker **93** kovalent an die Oberfläche gebunden. Die Ligation des RGD-Peptids erfolgte anschließend über eine „Click“-Reaktion unter milden Bedingungen an der Oberfläche. Die Analyse der Oberfläche durch statistische Kontaktwinkelmessungen und XPS-Messungen bestätigte die erfolgreiche Beschichtung der Titanoberflächen.

Bei der durchgeführten chemischen Modifizierung handelt es sich um eine erweiterbare, flexible molekulare Architektur zur Ligation von bioaktiven Molekülen an Metalloberflächen. Die hierfür verwendete Synthesestrategie zeichnet sich dadurch aus, dass die Reaktionen metallfrei und robust sind. Ein weiterer Vorteil liegt in dem modularen Aufbau der chemischen Modifizierung direkt auf der Titanoberfläche.

Die Osteoinduktion in der Einheilphase ist für den Erfolg eines Knochenimplantats von großer Bedeutung. Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag darin, eine optimale *Spacer*-Länge zwischen der Titanoberfläche und dem RGD-Motiv zu finden, sodass das RGD-Motiv ideal präsentiert wird und die angelagerten Zellen die Osteoinduktion auslösen. Die biologischen Untersuchungen bewiesen, dass die RGD-modifizierten Titanplatten gegenüber den unbehandelten Titanproben einen positiven Effekt auf das Zellwachstum auf der Oberfläche ausübten. Die Biokompatibilität des Materials konnte damit bestätigt werden. Außerdem zeigten die durchgeführten *in vitro*-Studien zur Zellviabilität und zur osteogenen Differenzierung eindeutig, dass der kürzere PEG(4)-*Spacer* in der Titanprobe **103** (Abbildung 59) im Vergleich zum längeren PEG(12)-*Spacer* ideale Bedingungen für das Zellwachstum und die osteogene Differenzierung liefert.

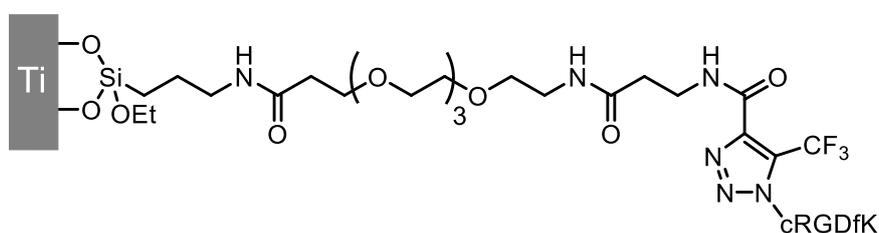


Abbildung 59: Aufbau der chemischen Modifizierung von Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (**103**).

Nach diesen ersten positiven Ergebnissen zur Biofunktionalisierung der Titanoberflächen, sollte in zukünftigen Arbeiten die Oberflächencharakterisierung noch weiter vertieft werden. Die erhaltenen hohen Kontaktwinkel für die silanisierten Titanoberflächen (Ti-APTES (**88**)) deuten eventuell darauf hin, dass keine idealen SAM-Schichten für die weiteren Modifizierungen vorliegen. Zudem wird in der Literatur eine erhöhte Zellproliferation eher bei kleineren Kontaktwinkeln beobachtet.¹¹³ Eine Quantifizierung der Schichtdicke könnte beispielsweise über weitere XPS-Messungen erfolgen. Außerdem sollte eine Quantifizierung des bioaktiven Moleküls auf der Oberfläche durchgeführt werden.

Nach einer vollständigen Oberflächencharakterisierung könnte die entwickelte Synthesestrategie genutzt werden, um funktionalisierte Titanoberflächen zu erzeugen, die gleichzeitig osteoinduktiv und antibakteriell wirken. Biofilm-assoziierte Implantatinfekte stellen heute ein großes Problem in der Medizin dar.¹¹⁴ Durch den Einsatz von zwei unterschiedlich wirkenden bioaktiven Komponenten könnte zunächst eine verbesserte Fixation des Implantats im Kiefer erfolgen und gleichzeitig eine Implantat-assoziierte Infektion verhindert werden. Mögliche antiinfektiöse Komponenten können Silbernanopartikel¹¹⁵, Zink¹¹⁶ oder Gentamicin¹¹⁷ sein.

¹¹³ J. D. Bumgardner, R. Wiser, S. H. Elder, R. Jouett, Y. Yang, J. L. Ong [106].

¹¹⁴ Y. Liu, Z. Zheng, J. N. Zara, C. Hsu, D. E. Soofer, K. S. Lee, R. K. Siu, L. S. Miller, X. Zhang, D. Carpenter *et al.*, *Biomaterials* **2012**, *33*, 8745–8756.

¹¹⁵ M. L. W. Knetsch, L. H. Koole, *Polymers* **2011**, *3*, 340–366.

¹¹⁶ H. Hu, W. Zhang, Y. Qiao, X. Jiang, X. Liu, C. Ding, *Acta Biomat.* **2012**, *8*, 904–915.

¹¹⁷ F. Pishbin, V. Mourião, S. Flor, S. Kreppel, V. Salih, M. P. Ryan, A. R. Boccaccini, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 8796–8806.

3. Allgemeine Hinweise

Das Kapitel umfasst die Angaben zu den verwendeten Chemikalien und Materialien. Außerdem werden die genutzten Methoden zur Analyse der Verbindungen aufgeführt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Die Reagenzien, deren Synthese nicht angegeben ist, wurden von den Firmen ACROS ORGANICS, ABCR, SIGMA ALDRICH, GRÜSSING, THERMOFISCHER SCIENTIFIC oder IRIS BIOTECH erworben. Die absoluten Lösungsmittel wurden von den Firmen ACROS ORGANICS, SIGMA ALDRICH und TCI bezogen oder stammen aus einer Lösungsmittel-Trocknungsanlage mit Trockenkartusche der Firma M. BRAUN. Die für NMR-Messungen verwendeten deuterierten Lösungsmittel wurden von der Firma DEUTERO erworben.

Zum Trocknen feuchter organischer Lösungen wurde wasserfreies Magnesiumsulfat eingesetzt. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den eingesetzten Lösungen anorganischer Salze um wässrige, gesättigte Lösungen.

Bei der Durchführung der Reaktionen an den Titanoberflächen wurde auf das Rühren verzichtet, um eine mechanische Beschädigung der Oberflächen zu vermeiden.

Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen

Luft- bzw. feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die hierzu verwendeten Glasgeräte wurden unter vermindertem Druck ausgeheizt.

Peroxidteststreifen

Die Reaktionslösungen wurden mit den Schnellteststreifen Quantofix® Peroxid 100 der Firma MACHEREY-NAGEL auf Peroxide getestet.

Dünnschichtchromatografie

Die Dünnschichtchromatografie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien Alugram® Xtra Sil G/UV₂₅₄ der Firma MACHEREY-NAGEL. Die Indikation erfolgte durch UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm, sowie durch den Einsatz von Kaliumpermanganat als Färbereagenz mit anschließender Wärmebehandlung.

Säulenchromatografie

Die säulenchromatografische Reinigung der Reaktionsprodukte erfolgte auf Kieselgel (Korngröße = 40–70 µm) der Firma MACHEREY-NAGEL. Alternativ erfolgte die Trennung auf

einer automatisierten Anlage Sepacore® der Firma BÜCHI. Die verwendeten Lösungsmittel und Eluentenverhältnisse sind in den Versuchsvorschriften angegeben.

Gaschromatografie (GC)

Die gaschromatografischen Analysen wurden auf dem Gerät Hewlett Packard HP 6890 Series der Firma HEWLETT PACKARD und dem Autosampler MPS2 der Firma MULTIPURPOSE mit der Säule MXT®-1 (Länge = 15 m, \varnothing = 250 μm , Filmdicke = 0.1 μm) der Firma RESTEK durchgeführt.

Gaschromatografische Massenspektrometrie (GC-MS)

Zur Messung der gaschromatografischen Massenspektren kam das Gerät Agilent 7890B GC mit 5977B GC/MSD und Gerstel MPS Robotic XL, ausgestattet mit einem KAS 4C Injektor, zum Einsatz. Als Säule wurde eine Optima-5 HT Kapillarsäule (Länge = 30 m, \varnothing = 250 μm , Filmdicke = 0.25 μm) verwendet.

Hochaufgelöste Gaschromatografie (HRGC-MS)

Hochaufgelöste gaschromatografische Massenspektren wurden an dem GC System HP 6890 der Firma HEWLETT PACKARD mit einer Optima-5 MS Accent Kapillarsäule (Länge = 30 m, \varnothing = 250 μm , Filmdicke = 0.25 μm) der Firma MACHEREY-NAGEL gemessen. Das System ist ausgestattet mit einem massenselektiven Detektor GCT Premier™ der Firma WATERS und die Injektion erfolgt durch das Combi Pal System der Firma CTC ANALYTICS.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an dem Gerät Acquity-Ultra Performance LC der Firma WATERS gemessen. Das System ist mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer der Firma WATERS gekoppelt. Die Spektren wurden im Lock-Spray-Modus mit Elektronenspray-Ionisation (ESI) aufgenommen. Einige Massenspektren wurden mittels Micromass LCT bzw. Micromass LCT Premier mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Des Weiteren wurden einige Massenspektren mithilfe der Elektronenstoß-Ionisation (EI) an dem Gerät Finnigan Mat 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV generiert.

Präparative Gaschromatografie (pGC)

Für die präparative Gaschromatografie kam der Gaschromatograf HP 6890, ausgestattet mit einem HP 7683 Autosampler und Heißinjektion, zum Einsatz. Bei der eingesetzten Säule handelt es sich um eine ZB-1 Säule (Länge = 30 m, \varnothing = 0.53 mm, Filmdicke = 3 μm) der Firma

PHENOMENEX. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mit einem Gerstel PFC. Das Temperaturprogramm wurde für jede Isolierung neu angepasst.

NMR-Spektroskopie

Zur Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren wurden die Geräte Ascend 400 (400 MHz), Ultrashield 400 (400 MHz), Ultrashield 500 (500 MHz) und Ascend 600 (600 MHz) der Firma BRUKER verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm und die jeweiligen Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Das jeweils verwendete Lösungsmittel kann den Versuchsvorschriften entnommen werden. Zur Kalibrierung wurden die Signale verwendet, welche durch den Restprotonengehalt der deuterierten Lösungsmittel entstanden sind.¹¹⁸ Zur Auswertung der Spektren wurde das Programm Topspin der Firma BRUKER eingesetzt. Für die Signalmultiplizitäten werden die folgenden Abkürzungen verwendet: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; m = Multiplett; dt = Dublett von Triplets; brs = breites Singulett.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden an den Geräten Ascend 400 (100 MHz), Ultrashield 400 (100 MHz), Ultrashield 500 (125 MHz) und Ascend 600 (125 MHz) der Firma BRUKER bei 25 °C aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm angegeben. Die verwendeten Lösungsmittel sind in den Versuchsvorschriften angegeben. Die Kalibration erfolgte anhand des vom Lösungsmittel verursachten Signals. Die Signale werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: p = primär; s = sekundär; t = tertiär; q = quartär.

Zur vollständigen Interpretation der Verbindungen wurden ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY) und ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (HMBC, HSQC) herangezogen.

Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden an dem FT-IR Gerät Affinity-1S der Firma SHIMADZU aufgenommen.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte der Verbindungen wurden an dem Gerät SRS OptiMelt MPA100 der Firma STANDFORD RESEARCH SYSTEM gemessen.

¹¹⁸ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.

Plasmaanlage

Die Behandlung der Titanoberflächen mit Plasma erfolgte mit einem System der Firma PLASMATREAT. Der Aufbau der verwendeten Anlage entspricht dem seriellen Prozess und ist im Patent von FÖRNSEL *et al.*¹¹⁹ beschrieben. Die Anlage setzt sich zusammen aus dem Generator FG 5001, dem Transformator HTR12 L133, einer statischen Plasmadüse 19328, einer rotierenden Plasmadüse RD1004 mit dem Düsenaufsatz 10157 und dem fahrbaren Tisch PT 60. Zur Aktivierung der Titanoberflächen wurde atmosphärisches Plasma verwendet. Die Behandlung mit Formiergas ($N_2/H_2 = 95:5$) wurde mittels rotierender Plasmadüse RD1004 mit einem intensiven Plasmastrom durchgeführt. Bei Behandlung der Oberflächen mit HMDSO wurde die statische Plasmadüse 19328 eingesetzt. Die verwendeten Parameter der Plasmabehandlung der Titanoberflächen sind in Tabelle 42 gezeigt.

Tabelle 42: Einstellungen bei der Plasmabehandlung.

Parameter	Einstellung
Ionisationsgas	Formiergas ($N_2/H_2 = 95:5$)
Ionisationsgasstrom	3000 L/h
Precursorstrom	1-2 mL/min
Trägergas	Stickstoff
Trägergasstrom	100 L/h
Abstand Oberfläche zur Plasmadüse	8 mm
Frequenz	22.5 kHz
Spannung	250 V
Puls-Pause-Verhältnis	100

Titanplatten

Es wurden 1–2 mm hohe runde Titanplatten mit einem Durchmesser von 10 mm eingesetzt. Unebenheiten und Rauigkeit auf der Metalloberfläche wurden durch Polieren an dem Gerät Grinder Polisher PowerPro™ 400 der Firma BUEHLER an der Medizinischen Hochschule Hannover entfernt.¹²⁰ Dafür wurden die Titanplatten mit Wachs an einer Metallplatte befestigt und mithilfe eines groben Tuchs (30 μm) zunächst auf die gleiche Höhe geschliffen. Feine Unebenheiten wurden mit Diamantschleifmitteln (15 μm , 3 μm und 1 μm) in mehrfachen

¹¹⁹ P. Förnsel, C. Buske, U. Hartmann, A. Baalman, G. Ellinghorst, K. D. Vissing, *US-Patent-Nr. 6800366B1*, 2004.

¹²⁰ Arbeiten selbstständig unter Anleitung von R. Werth in der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, Medizinische Hochschule Hannover, durchgeführt.

Schleifdurchgängen bearbeitet. Die Schleifrückstände wurden anschließend mit Silicasuspension (0.2 μm) entfernt.

Komponenten der Durchflusschemie-Anlage

Pumpen

Bei den verwendeten Pumpen handelt es sich um HPLC-Pumpen des Typs K-1001, Azura P4.1S und Azura P2.1S der Firma KNAUER. Die Pumpenköpfe sind mit Keramik-Inlays ausgestattet, um eine höhere chemische Stabilität zu gewährleisten. Außerdem wurde eine Spritzenpumpe des Typs LA100 der Firma LANDGRAF LABORSYSTEME eingesetzt. Für die Spritzenpumpe wurden gasdichte Chromatografie-Spritzen aus Glas der Firma SGE verwendet.

Rückdruckventile

Zur Regulierung des Systemdrucks wurden statische Rückdruckventile der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC eingesetzt. Dabei kamen vor allem 100 psi (6.89 bar) Rückdruckventile zum Einsatz.

Schlauchmaterialien und Kapillaren

Es wurden PTFE-Schläuche der Firma BOHLENDER mit dem Außendurchmesser 1/16" ($\varnothing = 1 \text{ mm}$; 0.5 mm) und 1/8" ($\varnothing = 2.4 \text{ mm}$; 1.6 mm) verwendet. Außerdem wurden 1/16"-Stahlkapillaren aus Edelstahl 316 ($\varnothing = 1 \text{ mm}$, 0.5 mm) von der Firma TECHLAB eingesetzt.

Verbindungselemente

Die Verbindung der Kapillaren erfolgte über Verbindungsstücke, T-Stücke, Y-Stücke oder Kreuzstücke aus Edelstahl bzw. PEEK mit den Außendurchmessern 1/16" oder 1/8" der Firma SWAGELOK. Außerdem kam ein statischer Mischer aus PEEK mit einem Außendurchmesser 1/16" und einer eingebauten 10 μm UHMWPE-Fritte zum Einsatz. Das Totvolumen des Mixers beträgt 2.2 μl und der Maximaldruck liegt bei 345 bar.

Metallreaktoren

Als Reaktoren kamen Edelstahlrohre mit 1/8" Außendurchmesser (Rohrwandstärke = 0.28") aus Edelstahl 316 und Kupferrohre mit 1/8" Außendurchmesser (Rohrwandstärke = 0.28") der Firma SWAGELOK zum Einsatz.

Injektionsventile

Zur Injektion wurden Rheodyne® 6-Wege Ventile mit Injektionsport der Firma IDEX COOPERATION verwendet.

Hochfrequenzumrichter

Die Erwärmung der Reaktionslösung erfolgte induktiv im Hochfrequenzbereich mit dem Hochfrequenzumrichter (250–500 kHz) HU2000+ der Firma HIMMELWERK. Der wassergekühlte Generator betreibt einen Induktor, welcher aus einer Kupferspule und einem externen Schwingkreis besteht. Die Kupferspule (Länge = 100 mm, \varnothing = 30 mm) besteht aus zwei parallel geschalteten und gewickelten Kupferspulen, die jeweils sechs Windungen enthalten. Der Induktor kann mit einer Maximalleistung von 2.0 kW betrieben werden, welche in 0.1%-Schritten stufenlos zwischen 5% und 100% eingestellt werden kann.

Temperaturkontrolle

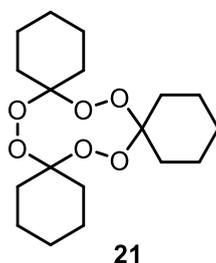
Die Temperaturmessung am Reaktor wurde durch ein Infrarot-Digitalthermometer des Typs CTLaser LTF mit Laser-Lichtfleckmarkierung der Firma OPTRIS realisiert. Um eine genaue Temperaturmessung zu gewährleisten, wurden die Stahlreaktoren und Kupferreaktoren zuvor mit temperaturbeständigem schwarzem Ofenlack besprüht. Die Steuerung der Temperatur wurde über das Programm LabView 2014 der Firma NATIONAL INSTRUMENTS am Computer durchgeführt. Für die Temperaturmessung per Hand wurde ein Infrarot-Digitalthermometer testo 845 der Firma TESTO SE eingesetzt.

4. Experimentelle Daten

Allgemeiner Gefahrenhinweis: Alle aufgeführten Peroxide sind potentiell schlagempfindlich und sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

4.1 Experimentelle Daten der Triperoxide

Cyclohexanontriperoxid (21)



Synthese im batch: Cyclohexanon (1.0 mL, 9.98 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in Acetonitril (10 mL) vorgelegt und eine 30%-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (1.0 mL, 9.98 mmol, 1.0 Äqu.) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min unter Eiskühlung gerührt und anschließend wurden zwei Tropfen Perchlorsäure (70%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min gerührt und anschließend für 24 h stehen gelassen, währenddessen ein farbloser Niederschlag ausgefallen ist. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. Cyclohexanontriperoxid (**21**) (0.94 g, 2.79 mmol, 83%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen: Über drei HPLC-Pumpen wurden Cyclohexanon in Dodecan (Pumpe 1: 0.93 mL/min, 0.88 mol/L, 1.0 Äqu.), 98%-ige Ameisensäure (Pumpe 2: 0.61 mL/min, 7.9 mol/L, 5.9 Äqu.) und ein Gemisch aus 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung und Salpetersäure (6:1) (Pumpe 3: 0.2 ml/min, 4.0 mol/L, 1.0 Äqu.) in einen Kreuzverteiler mit vier Ports gepumpt und von dort anschließend in einen PTFE-Reaktor ($V = 113$ mL, $\emptyset = 2.4$ mm, $\tau = 65$ min) befördert. Die wässrige Phase wurde mithilfe eines Phasenseparators abgetrennt und die organische Phase anschließend gaschromatografisch untersucht. Es wurde eine Ausbeute von 30% für Cyclohexanontriperoxid (**21**) unter Verwendung eines Standards bestimmt.

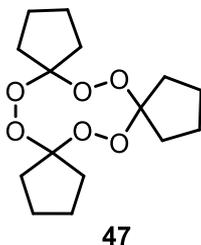
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 1.39\text{--}1.64$ (m, 18 H, CH_2), $1.73\text{--}1.88$ (m, 12 H, CH_2) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 22.9$ (s), 25.7 (s), 30.8 (s), 107.8 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.1940, gefunden: 365.1940.

Schmelzpunkt: 90 °C (Lit.¹²¹: 90–92 °C).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹²²

Cyclopentanontriperoxid (47)



Cyclopentanon (450 µL, 5.08 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in Acetonitril (10 mL) vorgelegt und eine 30%-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (450 µL, 4.49 mmol, 0.9 Äqu.) wurde zugetropft. Unter Eiskühlung wurde ein Tropfen Perchlorsäure (70%) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde für mehrere Tage stehen gelassen, währenddessen ein farbloser Niederschlag ausgefallen ist. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet. Cyclopentanontriperoxid (**47**) (301 mg, 1.0 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 59% Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.61–1.82 (m, 18 H, CH₂), 2.16–2.45 (m, 6 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 24.7 (s), 33.6 (s), 119.4 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für C₁₅H₂₄O₆Na [M+Na]⁺ 323.1471, gefunden: 323.1472.

Schmelzpunkt: 172 °C (Lit.¹²³: 163–164 °C).

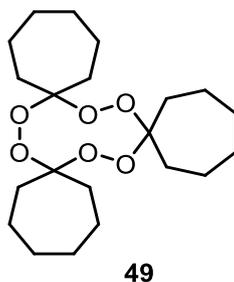
*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹²⁴

¹²¹ J. R. Sanderson, A. G. Zeiler, *Synthesis* **1975**, 1975, 125–127.

¹²² Y. Dong, J. L. Vennerstrom, *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 463–466.

¹²³ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].

¹²⁴ Y. Dong, J. L. Vennerstrom [122].

Cycloheptanontriperoxid (49)

Cycloheptanon (1.18 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in Acetonitril (10 mL) vorgelegt und eine 30%-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (1.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äqu.) wurde zugetropft. Unter Eiskühlung wurden zwei Tropfen Perchlorsäure (70%) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde für mehrere Tage stehen gelassen, währenddessen ein farbloser Niederschlag ausgefallen ist. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und in Methanol umkristallisiert. Cycloheptanontriperoxid (**49**) (250 mg, 0.65 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 20% Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.38–1.72 (m, 30 H, CH₂), 2.10–2.22 (m, 6 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 22.8 (s), 30.0 (s), 32.9 (s), 112.8 (q) ppm.

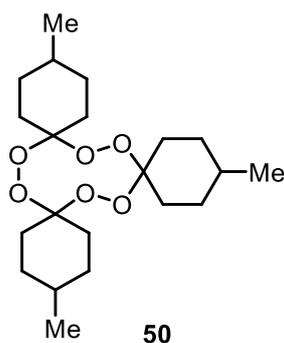
HRMS (ESI) m/z berechnet für C₂₁H₃₆O₆Na [M+Na]⁺ 407.2410, gefunden: 407.2413.

Schmelzpunkt: 108 °C (Lit.¹²⁵: 107–109 °C).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹²⁶

¹²⁵ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].

¹²⁶ Y. Dong, J. L. Vennerstrom [122].

4-Methylcyclohexanontriperoxid (50)

4-Methylcyclohexanon (613 μL , 5.0 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in Acetonitril (10 mL) vorgelegt und eine 30%-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (490 μL , 4.80 mmol, 0.96 Äqu.) wurde zuge tropft. Unter Eiskühlung wurde ein Tropfen Perchlorsäure (70%) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und in Methanol umkristallisiert. 4-Methylcyclohexanontriperoxid (**50**) (230 mg, 0.60 mmol) wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 36% erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 0.90\text{--}0.94$ (m, 9 H, CH_3), $1.09\text{--}1.67$ (m, 21 H, CH_2 , CH), $2.10\text{--}2.29$ (m, 6 H, CH_2) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 21.6$ (p), 21.7 (p), 21.8 (p), 28.7 (s), 28.8 (s), 30.9 (s), 31.0 (s), 31.1 (s), 31.1 (s), 31.2 (s), 31.3 (s), 31.7 (s), 31.8 (t), 31.9 (t), 32.0 (t), 107.7 (q), 107.8 (q), 107.9 (q) ppm.

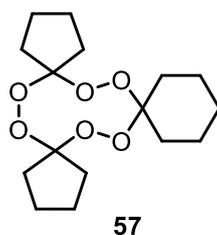
HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.2410, gefunden: 407.2412.

Schmelzpunkt: 105 $^\circ\text{C}$ (Lit.¹²⁷: 107–109 $^\circ\text{C}$).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹²⁸

¹²⁷ J. R. Sanderson, A. G. Zeiler [121].

¹²⁸ Y. Dong, J. L. Vennerstrom, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8582–8585.

6,7,13,14,21,22-Hexaoxatrispiro[4.2.4⁸.2.5¹⁵.2⁵]docosan (57)

1,1'-Dihydroperoxydi(cyclopentyl)peroxid (**52**) (560 mg, 2.39 mmol, 1.0 Äqu.) und 1,1-Dimethoxycyclohexan (**56**) (473 μ L, 3.10 mmol, 1.3 Äqu.) wurden in 2 mL Diethylether (trocken) vorgelegt. Bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 5 °C wurde Bortrifluorid-diethyletherat (60 μ L, 0.48 mmol, 0.2 Äqu.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 30 mL Petrolether versetzt. Die Reaktionslösung wurde mit 2%-iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) bei 40 °C, einer wässrigen 50%-igen Methanol-Lösung (3 \times 20 mL) bei 40 °C gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE/EE 20:1) gereinigt. Das Produkt **57** (330 mg, 1.05 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 44% Ausbeute erhalten.

Rf-Wert: 0.5 (PE/EE 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.41–1.88 (m, 22 H, CH₂), 2.16–2.26 (m, 4 H, CH₂), ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 22.8 (s), 24.7 (s), 25.6 (s), 30.8 (s), 33.5 (s), 108.5 (q), 119.1 (q) ppm.

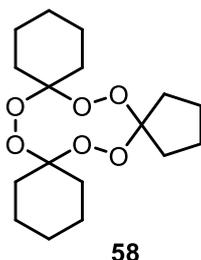
HRMS (ESI) m/z berechnet für C₁₆H₂₆O₆Na [M+Na]⁺ 337.1627, gefunden: 337.1624.

Schmelzpunkt: 63 °C (Lit.¹²⁹: 58–59 °C).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹³⁰

¹²⁹ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].

¹³⁰ Ebd.

6,7,14,15,22,23-Hexaoxatrispiro[4.2.5⁸.2.5¹⁶.2⁵]tricosan (**58**)

1,1'-Dihydroperoxydi(cyclohexyl)peroxid (**30**) (900 mg, 3.43 mmol, 1.0 Äqu.) und 1,1-Dimethoxycyclopentan (**55**) (620 μ L, 4.46 mmol, 1.3 Äqu.) wurden in 3 mL Diethylether (trocken) vorgelegt. Bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 5 °C wurde Bortrifluorid-diethyletherat (130 μ L, 1.03 mmol, 0.3 Äqu.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 30 mL Petrolether versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2%-iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) bei 40 °C, einer wässrigen 50%-igen Methanol-Lösung (3 \times 20 mL) bei 40 °C gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE/EE 50:1) gereinigt. Das Produkt **58** (752 mg, 2.29 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 67% Ausbeute erhalten.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 50:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.40–1.90 (m, 26 H, CH₂), 2.17–2.24 (m, 2 H, CH₂), ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 22.7 (s), 24.6 (s), 25.5 (s), 30.6 (s), 33.4 (s), 108.0 (q), 118.7 (q) ppm.

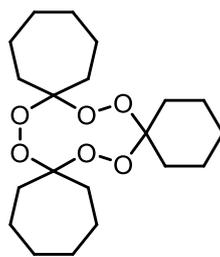
HRMS (ESI) m/z berechnet für C₁₇H₂₈O₆Na [M+Na]⁺ 351.1784, gefunden: 351.1798.

Schmelzpunkt: 64 °C (Lit.¹³¹: 64–67 °C).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹³²

¹³¹ J. R. Sanderson, A. G. Zeiler [121].

¹³² A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].

7,8,16,7,25,26-Hexaoxatrispiro[5.2.6⁹.2.6¹⁸.2⁶]hexacosan (59)**59**

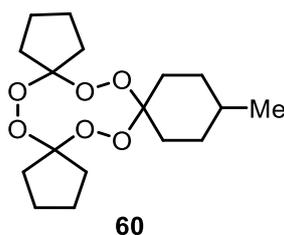
1,1'-Dihydroperoxydi(cycloheptyl)peroxid (**53**) (800 mg, 2.76 mmol, 1.0 Äqu.) und 1,1-Dimethoxycyclohexan (**56**) (550 μ L, 3.59 mmol, 1.3 Äqu.) wurden in 3 mL Diethylether (trocken) vorgelegt. Bortrifluoriddiethyletherat (100 μ L, 0.83 mmol, 0.3 Äqu.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 30 mL Petrolether versetzt und mit 2%-iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) bei 40 °C und einer wässrigen 50%-igen Methanol-Lösung (3 \times 20 mL) bei 40 °C gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE/EE 90:1) gereinigt. Das Produkt **59** (360 mg, 0.97 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 35% Ausbeute erhalten.

R_f-Wert: 0.35 (PE/EE 90:1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.41–1.70 (m, 30 H, CH₂), 2.12–2.20 (m, 4 H, CH₂), ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 22.9 (s), 25.7 (s), 30.2 (s), 30.8 (s), 32.9 (s), 33.0 (s), 107.8 (q), 112.9 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für C₂₀H₃₄O₆Na [M+Na]⁺ 393.2253, gefunden: 393.2268.

Schmelzpunkt: 79 °C.

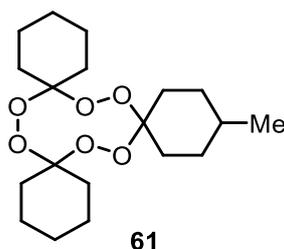
18-Methyl-6,7,13,14,21,22-Hexaoxatrispiro[4.2.4⁸.2.5¹⁵.2⁵]docosan (**60**)

1,1'-Dihydroperoxydi(cyclopentyl)peroxid (**52**) (700 mg, 2.98 mmol, 1.0 Äqu.) und 1,1-Dimethoxy-4-methylcyclohexan (**54**) (680 μ L, 3.88 mmol, 1.3 Äqu.) wurden in 3 mL Diethylether (trocken) vorgelegt. Bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 5 °C wurde Bortrifluoriddiethyletherat (130 μ L, 1.03 mmol, 0.3 Äqu.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 30 mL Petrolether versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2%-iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) bei 40 °C, einer wässrigen 50%-igen Methanol-Lösung (3 \times 20 mL) bei 40 °C gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE/EE 50:1) gereinigt. Das Produkt **60** (752 mg, 2.29 mmol) wurde als farbloses Öl in 64% Ausbeute erhalten.

R_f-Wert: 0.46 (PE/EE 50:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.90–0.94 (m, 3 H, CH₃), 1.12–1.74 (m, 21 H, CH₂, CH), 2.15–2.28 (m, 4 H, CH₂), ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 21.7 (p), 24.7 (s), 28.7 (s), 30.9 (s), 31.2 (s), 31.8 (s), 33.6 (t), 108.4 (q), 119.2 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für C₁₇H₂₈O₆Na [M+Na]⁺ 351.1784, gefunden: 351.1809.

3-Methyl-7,8,15,16,23,24-Hexaoxatrispiro[5.2.5⁹.2.5¹⁷.2⁶]tetracosan (61)

1,1'-Dihydroperoxydi(cyclohexyl)peroxid (**30**) (813 mg, 3.10 mmol, 1.0 Äqu.) und 1,1-Dimethoxy-4-methylcyclohexan (**54**) (700 μ L, 4.03 mmol, 1.3 Äqu.) wurden in 3 mL Diethylether (trocken) vorgelegt. Bortrifluoriddiethyletherat (120 μ L, 0.92 mmol, 0.3 Äqu.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 30 mL Petrolether versetzt und mit 2%-iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) bei 40 °C und einer wässrigen 50%-igen Methanol-Lösung (3 \times 20 mL) bei 40 °C gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE/EE 90:1) gereinigt. Das Produkt **61** (734 mg, 2.06 mmol) wurde als farbloses Öl in 66% Ausbeute erhalten.

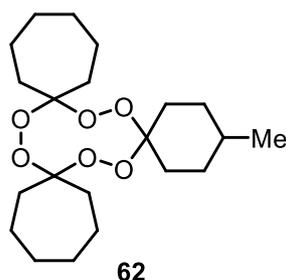
R_f-Wert: 0.24 (PE/EE 50:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.90–0.94 (m, 3 H, CH₃), 1.13–1.91 (m, 27 H, CH₂, CH), 2.14–2.26 (m, 2 H, CH₂), ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 21.7 (p), 22.9 (s), 25.7 (s), 28.7 (s), 30.7 (s), 30.7 (s), 30.8 (s), 30.9 (s), 31.0 (s), 31.3 (s), 31.9 (t), 107.8 (q), 107.9 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für C₁₉H₃₂O₆Na [M+Na]⁺ 379.2097, gefunden: 379.2112.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹³³

¹³³ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, I. B. Krylov, G. I. Nikishin [73].

3-Methyl-7,8,16,17,25,26-Hexaoxatrispiro[5.2.6⁹.2.6¹⁸.2.6¹⁸.2.6⁶]hexacosan (62)

1,1'-Dihydroperoxydi(cycloheptyl)peroxid (**53**) (580 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äqu.) und 1,1-Dimethoxy-4-methylcyclohexan (**54**) (452 μ L, 2.60 mmol, 1.3 Äqu.) wurden in 2 mL Diethylether (trocken) vorgelegt. Bortrifluoriddiethyletherat (76 μ L, 0.60 mmol, 0.3 Äqu.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 30 mL Petrolether versetzt und mit 2%-iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), dest. Wasser (2 \times 20 mL) bei 40 °C und einer wässrigen 50%-igen Methanol-Lösung (3 \times 20 mL) bei 40 °C gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE/EE 90:1) gereinigt. Das Produkt **62** (482 mg, 1.25 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 62% Ausbeute erhalten.

Rf-Wert: 0.41 (PE/EE 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.82–0.93 (m, 3 H, CH₃), 1.30–1.69 (m, 27 H, CH₂, CH), 2.11–2.22 (m, 6 H, CH₂), ppm; **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 21.7 (p), 22.9 (s), 23.0 (s), 28.7 (s), 30.2 (s), 30.3 (s), 30.3 (s), 31.0 (s), 31.3 (s), 31.9 (s), 32.7 (s), 32.9 (s), 33.0 (s), 33.1 (s), 107.7 (q), 112.8 (q), 113.1 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für C₂₁H₃₆O₆Na [M+Na]⁺ 407.2410, gefunden: 407.2414.

Schmelzpunkt: 75 °C (Lit.¹³⁴: 53–55 °C).

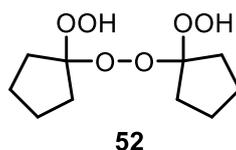
*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹³⁵

¹³⁴ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, I. B. Krylov, G. I. Nikishin [73].

¹³⁵ Ebd.

4.2 Experimentelle Daten der Startmaterialien zur Synthese der Triperoxide

1,1'-Dihydroperoxydi(cyclopentyl)peroxid (52)



Zu einer auf 0-5 °C gekühlten Mischung aus Cyclopentanon (860 µL, 9.70 mmol, 1.0 Äqu.) und Wasser (1.5 mL) wurden eine 30%-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (3.0 mL, 29.4 mmol, 3.0 Äqu.) und konz. Salzsäure (100 µL, 0.98 mmol, 0.1 Äqu.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt **52** (764 mg, 3.26 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 66% Ausbeute erhalten.

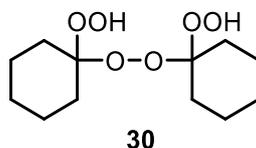
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.73–1.80 (m, 8 H, CH₂), 1.95–2.10 (m, 8 H, CH₂), 9.93 (s, 2 H, OH) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 24.7 (s), 33.5 (s), 122.7 (q) ppm.

HRMS (ESI) *m/z* berechnet für C₁₀H₁₈O₆Na [M+Na]⁺ 257.1001, gefunden: 257.0998.

Schmelzpunkt: 65 °C (Lit.¹³⁶: 60–63 °C).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹³⁷

1,1'-Dihydroperoxydi(cyclohexyl)peroxid (30)



Eine Mischung aus Cyclohexanon (2.1 mL, 20.3 mmol, 1.0 Äqu.) und Wasser (2.0 mL) wurden bei 5 °C zu einer Mischung aus 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung (6.2 mL, 29.4 mmol, 3.0 Äqu.) und konz. Schwefelsäure (100 µL, 60.8 mmol, 0.1 Äqu.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei einer Temperatur von 5-10 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit dest. Wasser, einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut dest. Wasser gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt **30** (880 mg, 3.36 mmol) wurde als farbloser Feststoff in 33% Ausbeute erhalten.

¹³⁶ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].

¹³⁷ Ebd.

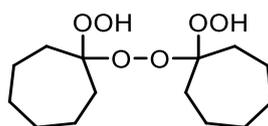
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) = 1.43–1.49 (m, 4 H, CH_2), 1.55–1.61 (m, 8 H, CH_2), 1.81–1.85 (m, 8 H, CH_2), 7.85 (s, 2 H, OH) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 22.6$ (s), 25.5 (s), 29.6 (s), 110.6 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.1314, gefunden: 285.1314.

Schmelzpunkt: 73 °C (Lit.¹³⁸: 80–81 °C).

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹³⁹

1,1'-Dihydroperoxydi(cycloheptyl)peroxid (**53**)



53

Cycloheptanon (1.2 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äqu.) wurde zu einer Mischung aus 30%-iger Wasserstoffperoxidlösung (3.2 mL, 31.0 mmol, 3.0 Äqu.) und konz. Salzsäure (720 μL , 7.99 mmol, 0.8 Äqu.) bei einer Temperatur von -8 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet. Als Produkt **53** (990 mg, 3.10 mmol) wurde ein farbloser Feststoff in 68% Ausbeute erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 1.56$ –1.64 (m, 16 H, CH_2), 1.98–2.00 (m, 8 H, CH_2), 9.62 (s, 2 H, OH) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 22.9$ (s), 30.0 (s), 33.2 (s), 116.4 (q) ppm.

HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1627, gefunden: 313.1627.

Schmelzpunkt: 71 °C (Lit.¹⁴⁰: 71–73 °C).

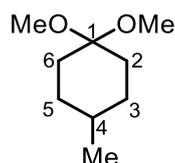
*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴¹

¹³⁸ A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin [44].

¹³⁹ Ebd.

¹⁴⁰ Ebd.

¹⁴¹ Ebd.

1,1-Dimethoxy-4-methylcyclohexan (54)**54**

4-Methylcyclohexanon (**33**) (2.20 mL, 18.0 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in trockenem Methanol (7 mL) vorgelegt. Orthoameisensäuretrimethylester (5.0 mL, 45.0 mmol, 2.5 Äqu.) und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure (4.5 mg) wurden hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eis gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck wurde das Produkt **54** als farbloses Öl (2.66 g, 16.8 mmol) in 94% Ausbeute und einem Siedepunkt von 82 °C (30 mbar) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.90 (d, *J* = 6.50 Hz, 3 H, CH₃), 1.06–1.17 (m, 2 H, H₂, H₆), 1.29–1.47 (m, 3 H, H₃, H₄, H₅), 1.54–1.59 (m, 2 H, H₃', H₅'), 1.94–2.00 (m, 2 H, H₂', H₆'), 3.15 (s, 3 H, OCH₃), 3.19 (s, 3 H, OCH₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 21.8 (p, CH₃), 31.3 (s, C₃, C₅), 32.0 (t, C₄), 32.3 (s, C₂, C₆), 47.5 (p, OCH₃), 47.7 (p, OCH₃), 100.1 (q, C₁) ppm.

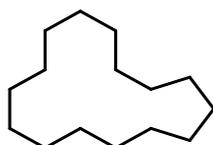
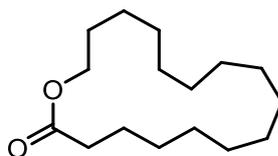
HRMS (EI) *m/z* berechnet für C₉H₁₈O₂ 158.1307, gefunden: 158.1309.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴²

¹⁴² R. Borsdorf, E. Kleinpeter, S. Agurakis, H. Jancke, *J. Prakt. Chem.* **1978**, 320, 309–312; J. Tateiwa, H. Horiuchi, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4039–4043.

4.3 Experimentelle Daten der Pyrolyseprodukte

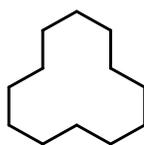
Cyclopentadecan (22) und Oxacycloheptadecan-2-on (6)

**22****6**

Synthese unter Durchflussbedingungen: Cyclohexanontriperoxid (**21**) (11.3 mg, 0.03 mmol) und Cyclopentadecanon (**9**) (6.60 mg, 0.03 mmol) als Standard wurden in 3.5 mL Dodecan gelöst. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, $V = 4.8$ mL) mit einer Flussrate von 1.15 mL/min in Dodecan gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 250 °C erwärmt. Die Verweilzeit im Reaktor betrug 4 min. Für Cyclopentadecan (**22**) wurde eine Ausbeute von 33% und für Oxacycloheptadecan-2-on (**6**) eine Ausbeute von 22% bestimmt.

Cyclododecan (64) und Oxacyclotetradecan-2-on (4)

Synthese unter Durchflussbedingungen: Cyclopentanontriperoxid (47) (127 mg, 0.42 mmol) wurde in 16 mL einer Mischung aus Hexan und MTBE gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, V = 4.8 mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.69 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 12 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

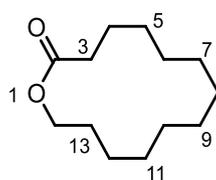
Cyclododecan (64)

64

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 1.34$ (brs, 24 H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 23.8$ (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}$ 168.1878, gefunden: 168.1878.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴³

Oxacyclotetradecan-2-on (4)

4

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 1.25\text{--}1.44$ (m, 16 H, H5-H12), 1.65 (q, 4 H, H4, H13), 2.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, H3), 4.15 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H, H14) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 22.9$ (s), 23.8 (s), 23.9 (s), 24.2 (s), 24.8 (s), 24.9 (s), 25.8 (s), 26.0 (s), 26.2 (s), 26.4 (s), 27.8 (s), 34.5 (s), 63.4 (s, C14), 174.1 (q, C2) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 212.1776, gefunden: 212.1773.

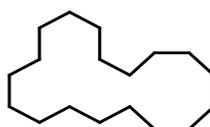
*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴⁴

¹⁴³ H. Fritz, E. Logemann, F. Schill, T. Winkler, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1258–1268.

¹⁴⁴ T. Muller, D. Coowar, M. Hanbali, P. Heuschling, B. Luu, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12025–12040.

Cyclooctadecan (65) und Oxacycloicosan-2-on (66)

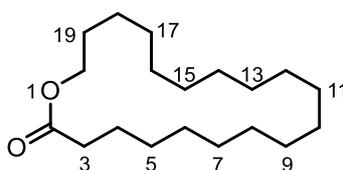
Synthese unter Durchflussbedingungen: Cycloheptanotriperoxid (49) (102 mg, 0.27 mmol) wurde in 14 mL einer Mischung aus Hexan und MTBE gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, V = 4.8 mL) mit Hexan und einer Flussrate von 1.10 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 281 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 15 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

Cyclooctadecan (65)**65**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.30 (brs, 36 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 27.5 (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₈H₃₆ 252.2814, gefunden: 252.2814.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴⁵

Oxacycloicosan-2-on (66)**66**

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.25–1.40 (m, 28 H, H5-H18), 1.59–1.68 (m, 4 H, H4, H19), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, H3), 4.10 (t, J = 5.9 Hz, 2 H, H20) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 25.2 (s), 25.9 (s), 27.3 (s), 27.3 (s), 27.4 (s), 27.5 (s), 27.8 (s), 28.0 (s), 28.0 (s), 28.2 (s), 28.4 (s), 28.6 (s), 28.6 (s), 28.7 (s), 28.7 (s), 28.8 (s), 34.8 (s), 64.4 (s, C20), 174.2 (q, C2) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₉H₃₆O₂ 296.2715, gefunden: 296.2711.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴⁶

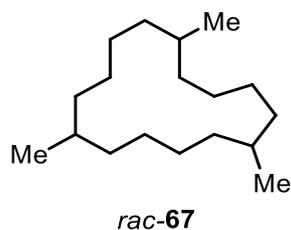
¹⁴⁵ H. Fritz, E. Logemann, F. Schill, T. Winkler [143].

¹⁴⁶ N. A. Porter, V. H. T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4976–4981.

1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (*rac*-67) und 5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (*rac*-68)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 4-Methylcyclohexanontriperoxid (**50**) (140 mg, 0.36 mmol) wurde in 14 mL einer Mischung aus MTBE und Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, $V = 4.8$ mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.68 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 300 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 15 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

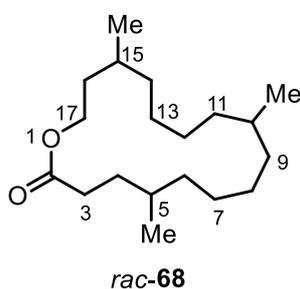
1,6,11-Trimethylcyclopentadecan (*rac*-67)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.6$ Hz, 9 H, CH_3), 0.97–1.13 (m, 3 H, CH), 1.18–1.51 (m, 24 H, CH_2) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 20.9$ –21.2 (p), 24.8–25.8 (s), 30.3–30.9 (t), 34.1–35.4 (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{36}$ 252.2817, gefunden: 252.2815.

5,10,15-Trimethyloxacycloheptadecan-2-on (*rac*-68)

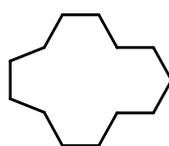


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta = 0.84$ –0.91 (m, 9 H, CH_3), 1.02–1.72 (m, 23 H, H4-H16), 2.22–2.42 (m, 2 H, H3), 4.01–4.26 (m, 2 H, H17) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta = 19.9$ –20.2 (p, CH_3), 21.1–21.3 (p, CH_3), 25.3–25.6, 26.0–26.4, 31.0–31.5, 31.7–32.0, 32.4–32.6 (s, C3), 34.8–34.9, 35.1–35.7, 35.9–36.1, 62.4 (s, C17), 62.5 (s, C17), 62.6 (s, C17), 174.3–174.4 (q, C2) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2$ 296.2715, gefunden: 296.2713.

Cyclotridecan (71) und Oxacyclopentadecan-2-on (5)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 6,7,13,14,21,22-Hexaoxatrispiro[4.2.4⁸.2.5¹⁵.2⁵]-docosane (57) (128 mg, 0.41 mmol) wurde in 14 mL Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, V= 4.8 mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.70 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 12 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

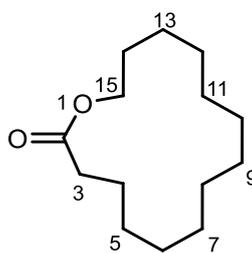
Cyclotridecan (71)

71

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.34 (brs, 26 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 26.2 (s) ppm.

HRMS (EI) *m/z* berechnet für C₁₃H₂₆ 182.2035, gefunden: 182.2034.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴⁷

Oxacyclopentadecan-2-on (5)

5

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.25–1.41 (m, 18 H, H5-H13), 1.62–1.71 (m, 4 H, H4, H14), 2.33–2.37 (m, 2 H, H3), 4.12–4.15 (m, 2 H, H15) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 25.0 (s), 25.1 (s), 25.4 (s), 26.2 (s), 26.6 (s), 26.7 (s), 26.7 (s), 26.9 (s), 26.9 (s), 28.0 (s), 28.5 (s), 34.3 (s), 64.2 (s, C15), 174.5 (q, C2) ppm.

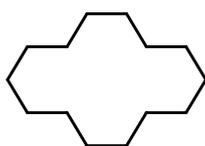
HRMS (EI) *m/z* berechnet für C₁₄H₂₆O₂ 226.1933, gefunden: 226.1932.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

¹⁴⁷ H. Fritz, E. Logemann, F. Schill, T. Winkler [143].

Cyclotetradecan (72) und Oxacyclohexadecan-2-on (3)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 6,7,14,15,22,23-Hexaoxatrispiro[4.2.5⁸.2.5¹⁶.2⁵]-tricosan (58) (161 mg, 0.49 mmol) wurde in 14 mL Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, V = 4.8 mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.70 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 12 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

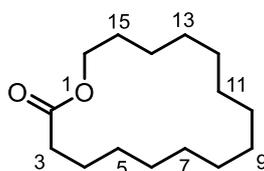
Cyclotetradecan (72)

72

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.32 (brs, 28 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 25.2 (s) ppm.

HRMS (EI) *m/z* berechnet für C₁₄H₂₈ 196.2191, gefunden: 196.2196.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴⁸

Oxacyclohexadecan-2-on (3)

3

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.26–1.44 (m, 20 H, H5-H14), 1.60–1.69 (m, 4 H, H4, H15), 2.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H3), 4.13 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, H16) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 25.1 (s), 25.3 (s), 26.0 (s), 26.1 (s), 26.2 (s), 26.5 (s), 26.8 (s), 27.1 (s), 27.3 (s), 27.3 (s), 27.9 (s), 28.5 (s), 34.6 (s), 64.1 (s, C16), 174.2 (q, C2) ppm.

HRMS (EI) *m/z* berechnet für C₁₅H₂₈O₂ 240.2089, gefunden: 240.2085.

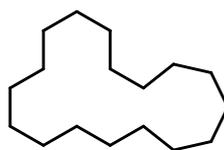
*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁴⁹

¹⁴⁸ H. Fritz, E. Logemann, F. Schill, T. Winkler [143].

¹⁴⁹ A. Dumas, S. Colombel-Rouen, I. Curbet, G. Forcher, F. Tripoteau, F. Caijo, P. Queval, M. Rouen, O. Baslé, M. Mauduit, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 436–443.

Cycloheptadecan (73) und Oxacyclonadecan-2-on (74)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 7,8,16,7,25,26-Hexaoxatrispiro[5.2.6⁹.2.6¹⁸.2⁶]-hexacosan (59) (127 mg, 0.34 mmol) wurde in 14 mL Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, V= 4.8 mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.70 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 14 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

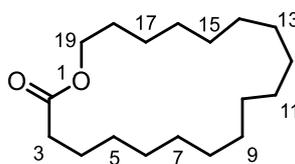
Cycloheptadecan (73)

73

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.31 (brs, 34 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 27.7 (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₇H₃₄ 238.2661, gefunden: 238.2666.

*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁵⁰

Oxacyclonadecan-2-on (74)

74

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 1.30 (brs, 26 H, H5-H17), 1.60–1.67 (m, 4 H, H4, H18), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, H3), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2 H, H19) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 25.2 (s), 25.9 (s), 26.9 (s), 27.5 (s), 27.6 (s), 27.7 (s), 27.7 (s), 27.7 (s), 27.8 (s), 27.9 (s), 27.9 (s), 28.5 (s), 28.7 (s), 28.7 (s), 28.8 (s), 28.8 (s), 34.8 (s), 64.5 (s, C19), 174.3 (q, C2) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₈H₃₄O₂ 282.2559, gefunden: 282.2563.

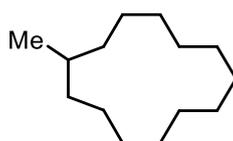
*Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*¹⁵¹

¹⁵⁰ N. Riache, E. Callens, M. K. Samantaray, N. M. Kharbatia, M. Atiqullah, J.-M. Basset, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15089–15094.

¹⁵¹ K. Nishikawa, Y. Yoshimi, K. Maeda, T. Morita, I. Takahashi, T. Itou, S. Inagaki, M. Hatanaka, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 582–589.

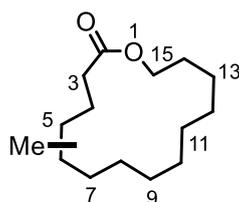
Methylcyclotridecan (75) und Methyl-Oxacyclopentadecan-2-on (76)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 18-Methyl-6,7,13,14,21,22-Hexaoxatrispiro-[4.2.4⁸.2.5¹⁵.2⁵]docosan (**60**) (150 mg, 0.46 mmol) wurde in 14 mL Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, $V = 4.8$ mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.70 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 12 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

Methylcyclotridecan (75)**75**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, CH₃), 1.11–1.53 (m, 25 H, CH₂, CH); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 21.4 (p), 24.4 (s), 26.0 (s), 26.2 (s), 26.7 (s), 30.6 (t), 34.3 (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₄H₂₈ 196.2191, gefunden: 196.2189.

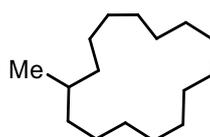
Methyl-Oxacyclopentadecan-2-on (76)**76**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = [0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH₃), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH₃), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH₃), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH₃), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH₃)], 0.96–1.52 (m, 17 H, H5-H13), 1.56–1.75 (m, 4 H, H4, H14), 2.26–2.46 (m, 2 H, H3), 4.00–4.26 (m, 2 H, H15) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 19.8 (p), 19.8 (p), 20.1 (p), 21.1 (p), 24.7 (s), 24.8 (s), 24.8 (s), 24.9 (s), 24.9 (s), 25.1 (s), 25.3 (s), 25.5 (s), 25.6 (s), 25.7 (s), 25.9 (s), 25.9 (s), 26.3 (s), 26.4 (s), 26.5 (s), 26.5 (s), 26.8 (s), 27.0 (s), 27.0 (s), 27.1 (s), 27.7 (t), 27.8 (t), 28.0 (s), 28.2 (s), 28.3 (s), 28.5 (s), 30.5 (t), 30.8 (t), 31.1 (t), 31.2 (s), 32.2 (s), 32.5 (s), 33.7 (s), 33.8 (s), 33.9 (s), 34.1 (s), 34.2 (s), 34.3 (s), 34.9 (s), 35.1 (s), 35.2 (s), 35.5 (s), 36.4 (s), 62.5 (s, C15), 64.1 (s, C15), 64.2 (s, C15), 174.4 (q, C2), 174.4 (q, C2), 174.5 (q, C2) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₅H₂₈O₂ 240.2089, gefunden: 240.2083.

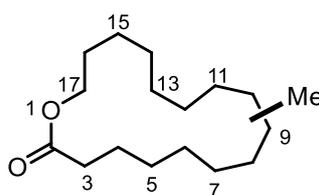
Methylcyclopentadecan (77) und Methyl-Oxacycloheptadecan-2-on (78)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 3-Methyl-7,8,15,16,23,24-Hexaoxatrispiro-[5.2.5⁹.2.5¹⁷.2⁶]tetracosan (**61**) (160 mg, 0.45 mmol) wurde in 14 mL Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, $V = 4.8$ mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.70 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 15 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

Methylcyclopentadecan (77)**77**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃), 1.10–1.53 (m, 29 H, CH₂, CH); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 21.2 (p), 24.9 (s), 26.8 (s), 27.0 (s), 27.1 (s), 27.5 (s), 30.9 (t), 34.9 (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₆H₃₂ 224.2504, gefunden: 224.2509.

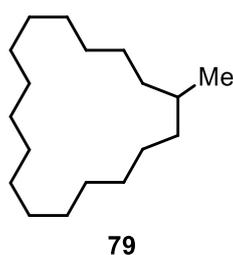
Methyl-Oxacycloheptadecan-2-on (78)**78**

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = [0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₃), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, CH₃)], 1.12–1.50 (m, 21 H, H₅-H₁₅), 1.59–1.71 (m, 4 H, H₄, H₁₆), 2.24–2.41 (m, 2 H, H₃), 4.07–4.23 (m, 2 H, H₁₇) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 19.8 (p), 19.9 (p), 21.5 (p), 24.9 (s), 25.0 (s), 25.2 (s), 25.3 (s), 25.4 (s), 25.7 (s), 25.8 (s), 25.9 (s), 26.9 (s), 27.0 (s), 27.1 (s), 27.2 (s), 27.2 (s), 27.3 (s), 27.4 (s), 27.6 (s), 27.7 (s), 27.8 (s), 28.0 (s), 28.1 (s), 28.3 (s), 28.4 (s), 28.5 (s), 28.6 (t), 28.9, 31.4 (t), 31.6 (t), 31.7 (s), 32.5 (s), 34.7 (s), 34.9 (s), 35.0 (s), 35.6 (s), 35.8 (s), 35.9 (s), 62.5 (s, C₁₇), 64.5 (s, C₁₇), 64.6 (s, C₁₇), 174.2 (q, C₂), 174.3 (q, C₂), 174.4 (q, C₂) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₇H₃₂O₂ 268.2402, gefunden: 268.2403.

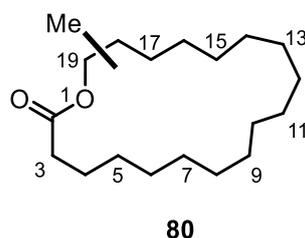
Methylcycloheptadecan (79) und Methyl-Oxacyclononadecan-2-on (80)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 3-Methyl-7,8,16,17,25,26-Hexaoxatrispiro-[5.2.6⁹.2.6¹⁸.2⁶]hexacosan (**62**) (150 mg, 0.39 mmol) wurde in 14 mL Hexan gelöst. Die gelöste Probe wurde über eine Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Schleifenreaktor (Edelstahl, $V = 4.8$ mL) mit Hexan und einer Flussrate von 0.70 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde über ein hochfrequentes Feld auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 12 bar. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolierung der Pyrolyseprodukte erfolgte mittels präparativer Gaschromatografie.

Methylcycloheptadecan (79)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃), 1.31 (brs, 33 H, CH₂, CH); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 20.9 (p), 25.4 (s), 27.3 (s), 27.5 (s), 27.8 (s), 28.2 (s), 31.3 (t), 35.3 (s) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₈H₃₆ 252.2817, gefunden: 252.2812.

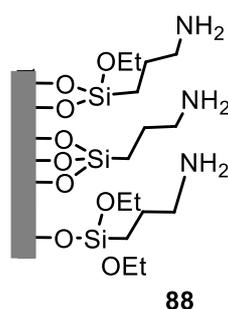
Methyl-Oxacyclononadecan-2-on (80)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = [0.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)], 1.09–1.51 (m, 24 H, H₅-H₁₇), 1.58–1.70 (m, 4 H, H₄, H₁₈), 2.21–2.40 (m, 2 H, H₃), 4.06–4.21 (m, 2 H, H₁₉), ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ = 19.9 (p), 20.5 (p), 20.8 (p), 22.6 (s), 25.0 (s), 25.2 (s), 25.5 (s), 25.8 (s), 25.9 (s), 26.0 (s), 26.3 (s), 27.6–27.8 (s), 28.0–28.3 (s), 28.5–28.9 (s), 29.2 (t), 29.5 (t), 29.8 (s), 29.9 (s), 30.0 (s), 31.8 (t), 32.0 (s), 32.1 (s), 32.5 (s), 34.7 (s), 34.8 (s), 35.1 (s), 35.2 (s), 35.4 (s), 35.6 (s), 36.2 (s), 36.5 (s), 62.6 (s, C₁₉), 64.4 (s, C₁₉), 64.5 (s, C₁₉), 174.2 (q, C₂), 174.3 (q, C₂), 174.4 (q, C₂) ppm.

HRMS (EI) m/z berechnet für C₁₉H₃₆O₂ 296.2715, gefunden: 296.2720.

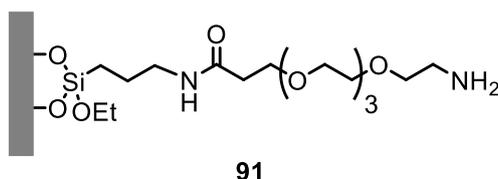
4.4 Experimentelle Daten der Titanproben

Ti-APTES (88)



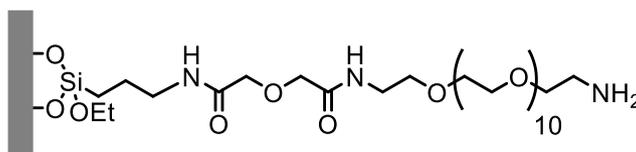
Die polierten Titanplatten wurden mit Formiergasplasma (N₂/H₂ 95:5) aktiviert und im Plasmastrom mit HMDSO (**83**) als *Precursor* behandelt. Anschließend wurden die Titanproben **86** (13 Platten) in trockenem Toluol (50 mL) vorgelegt und mit APTES (**87**) (3 mL) versetzt. Die Titanplatten wurden 16 h in der Reaktionslösung inkubiert und danach 7 h unter Rückfluss erwärmt. Um eine mechanische Beschädigung der Oberflächen zu verhindern, wurde auf das Rühren verzichtet. Die Titanplatten **88** wurden anschließend mit Toluol und dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ti-APTES-PEG(4) (91)



BocNHPEG(4)COOH (**89**) (84 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in trockenem DMF (15 mL) gelöst. EDC·HCl (56 mg, 0.29 mmol, 1.25 Äqu.), HOBT (44 mg, 0.36 mmol, 1.5 Äqu.) und DIPEA (60 µL, 0.36 mmol, 1.50 Äqu.) wurden bei 0 °C zur Lösung hinzugefügt. Die Titanplatten Ti-APTES (**88**) (20 Stück) wurden in die Lösung gegeben und 4 d unter gelegentlichem Schwenken bei Raumtemperatur inkubiert. Die Titanplatten wurden mit DMF und dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

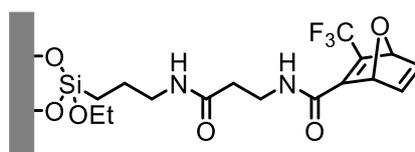
Anschließend wurden die Titanplatten in trockenem CH₂Cl₂ (15 mL) vorgelegt und mit TMSI (36 µL, 0.26 mmol) versetzt. Die Titanplatten wurden 12 min in der Reaktionslösung geschwenkt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (5 mL) beendet. Die Titanplatten Ti-APTES-PEG(4) (**91**) wurden mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ti-APTES-PEG(12) (92)

92

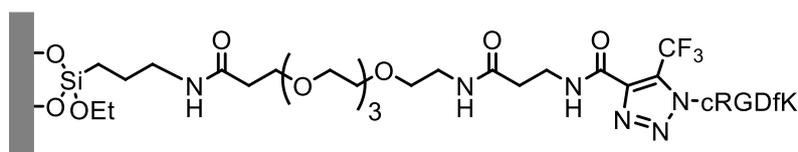
BocNHPEG(12)COOH (**90**) (167 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in trockenem DMF (15 mL) gelöst. EDC·HCl (56 mg, 0.29 mmol, 1.25 Äqu.), HOBt (44 mg, 0.36 mmol, 1.5 Äqu.) und DIPEA (60 µL, 0.36 mmol, 1.50 Äqu.) wurden bei 0 °C zur Lösung hinzugefügt. Die Titanplatten Ti-APTES (**88**) (20 Stück) wurden in die Lösung gegeben und 4 d unter gelegentlichem Schwenken bei Raumtemperatur inkubiert. Die Titanplatten wurden mit DMF und dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Anschließend wurden die Titanplatten in trockenem CH₂Cl₂ (15 mL) vorgelegt und mit TMSI (36 µL, 0.26 mmol, 1.2 Äqu.) versetzt. Die Titanplatten wurden 12 min in der Reaktionslösung geschwenkt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (5 mL) beendet. Die Titanplatten Ti-APTES-PEG(12) (**92**) wurden mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

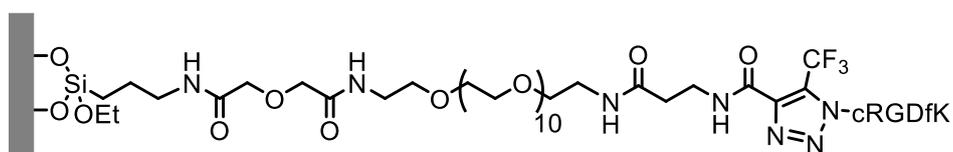
Ti-APTES-Oxa (94)

94

Oxanorbornadien **93** (38 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äqu.) wurde in trockenem DMF (30 mL) gelöst und mit DCC (42 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äqu.), *N*-Hydroxysuccinimid (24 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äqu.) und DIPEA (0.22 mL, 1.49 mmol, 10.0 Äqu.) versetzt. Die Titanplatten Ti-APTES (**88**) (13 Stück) wurden in die Reaktionslösung gegeben und 7 d unter gelegentlichen Schwenken bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden die Titanplatten Ti-APTES-Oxa (**94**) mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

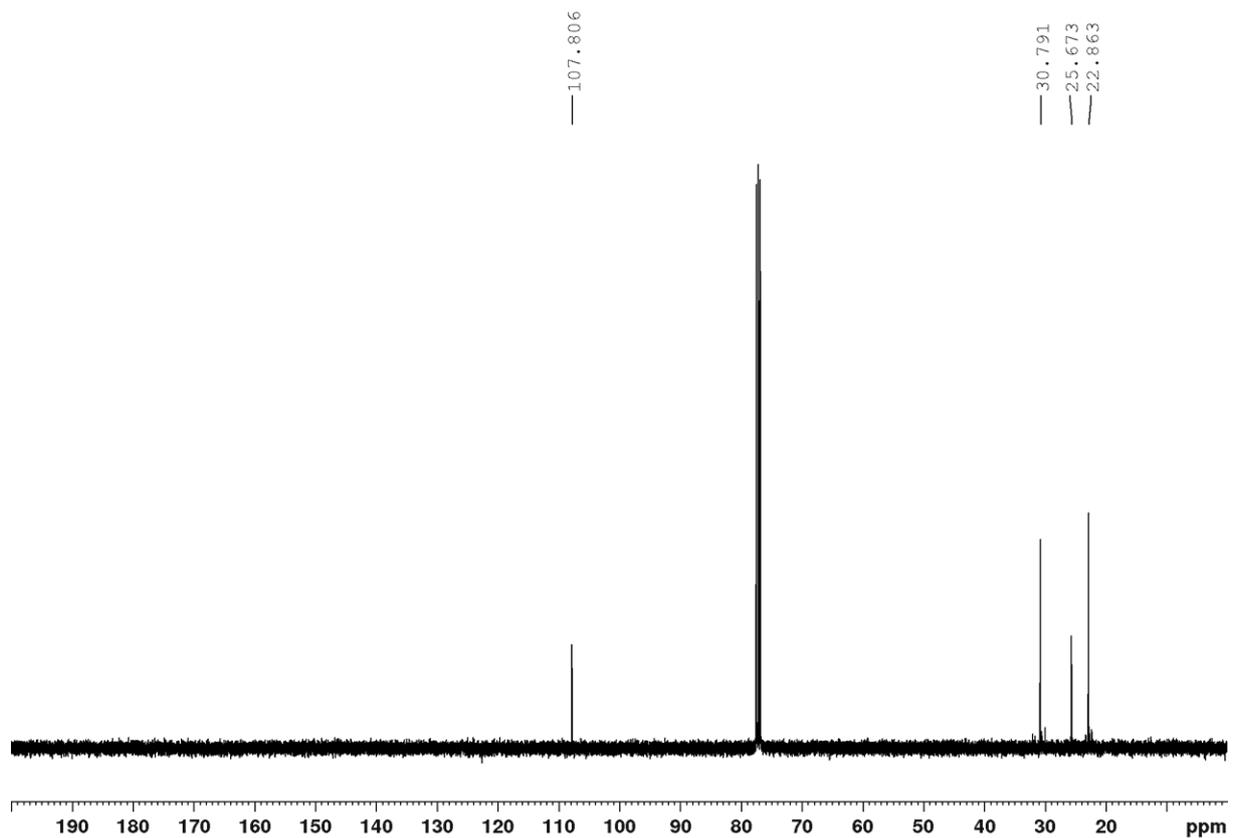
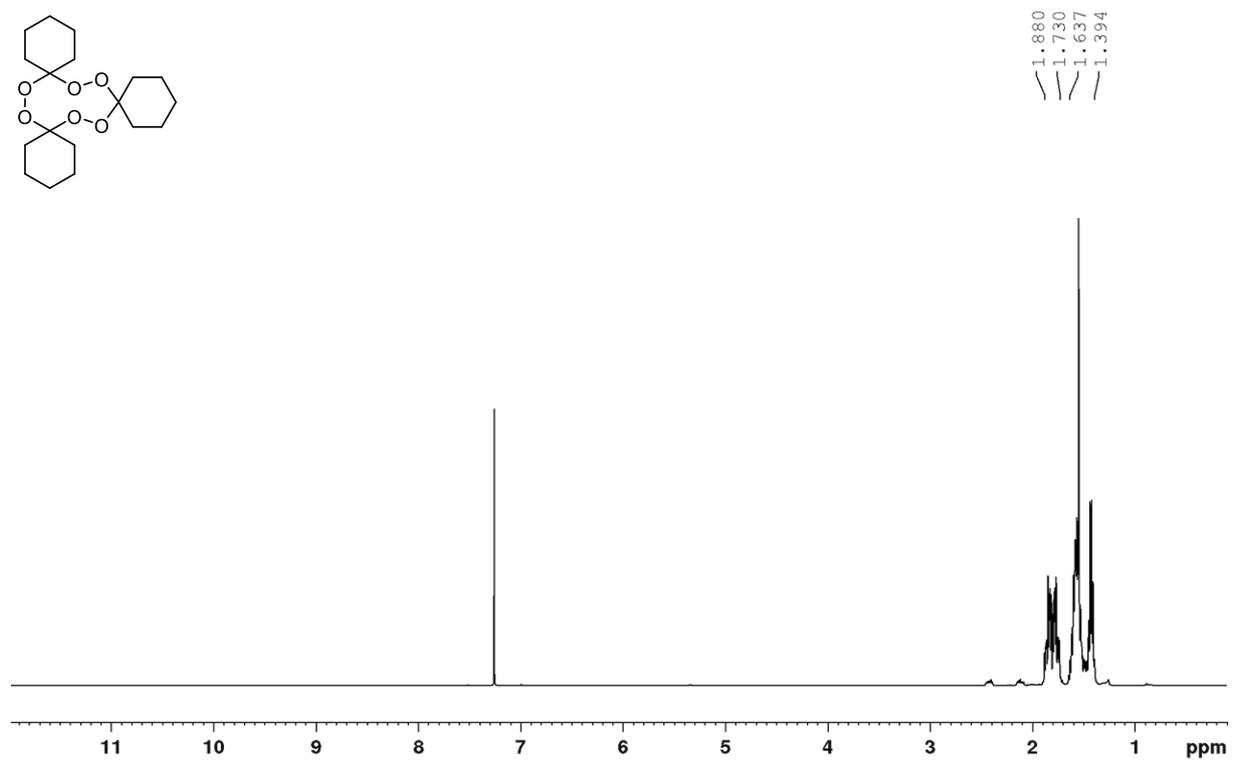
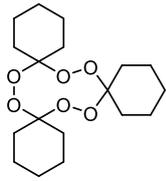
Ti-APTES-PEG(4)-Oxa-RGD (103)**103**

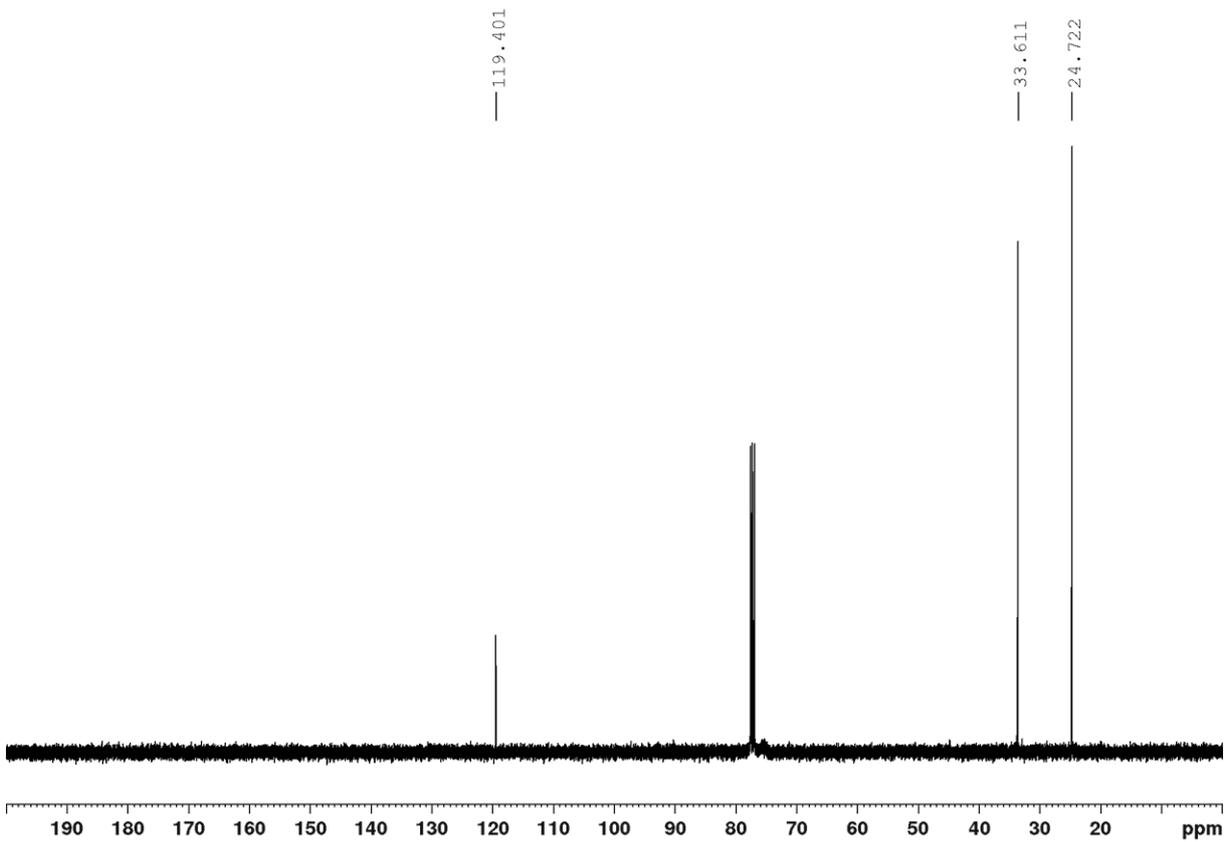
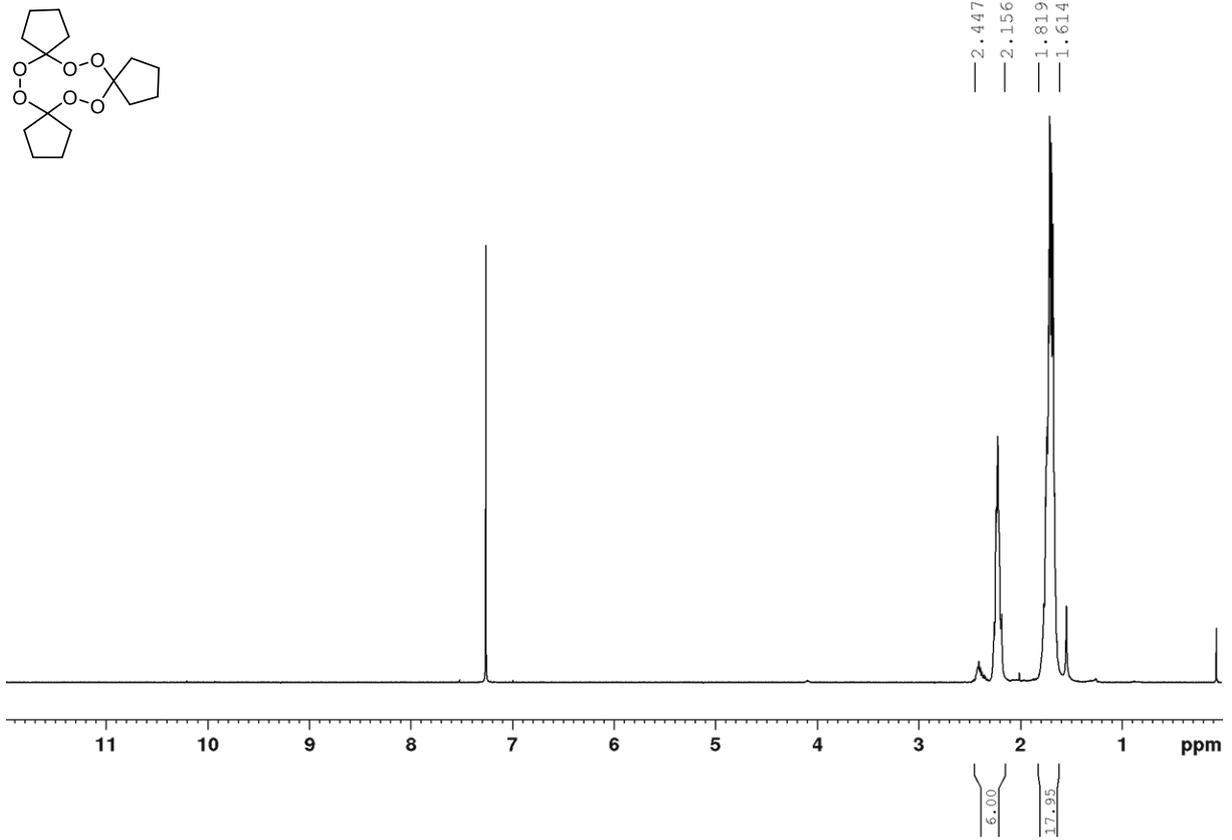
Peptid c[RGDfK(N₃)] (**82**) (2.0 mg, 3.2 μmol) wurde in bidestilliertem Wasser (20 mL) gelöst. Die Titanplatten Ti-APTES-PEG(4)-Oxa (**95**) (13 Stück) wurden hinzugegeben und 7 d unter gelegentlichem Schwenken bei Raumtemperatur inkubiert. Die Titanplatten **103** wurden mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

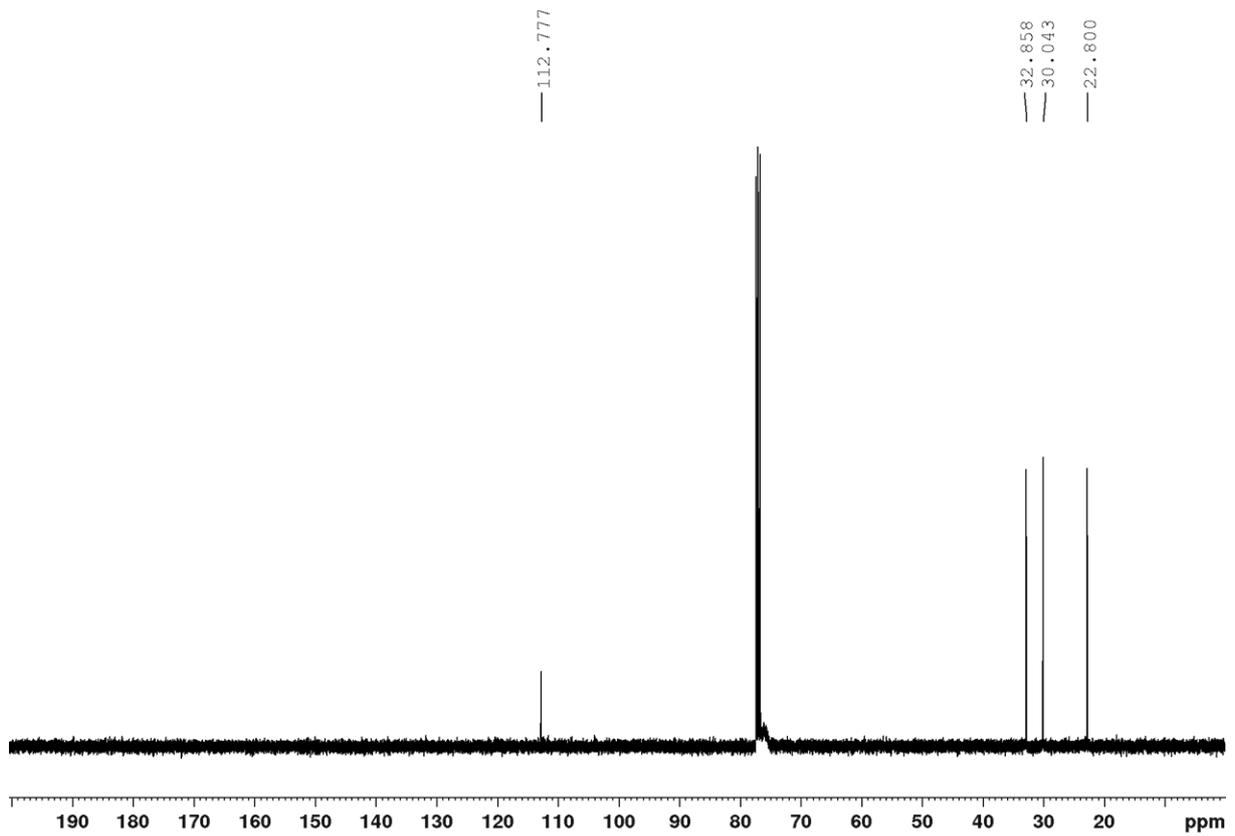
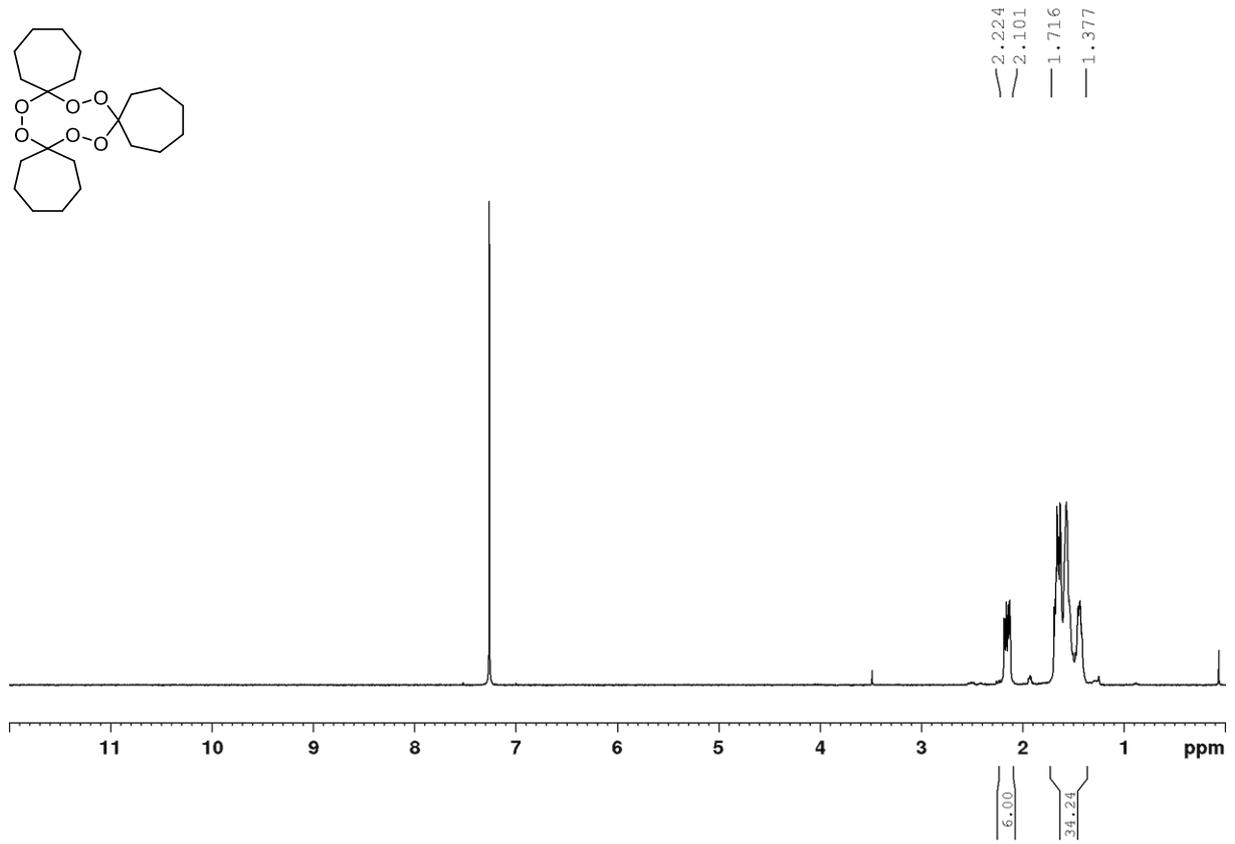
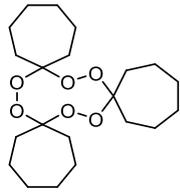
Ti-APTES-PEG(12)-Oxa-RGD (104)**104**

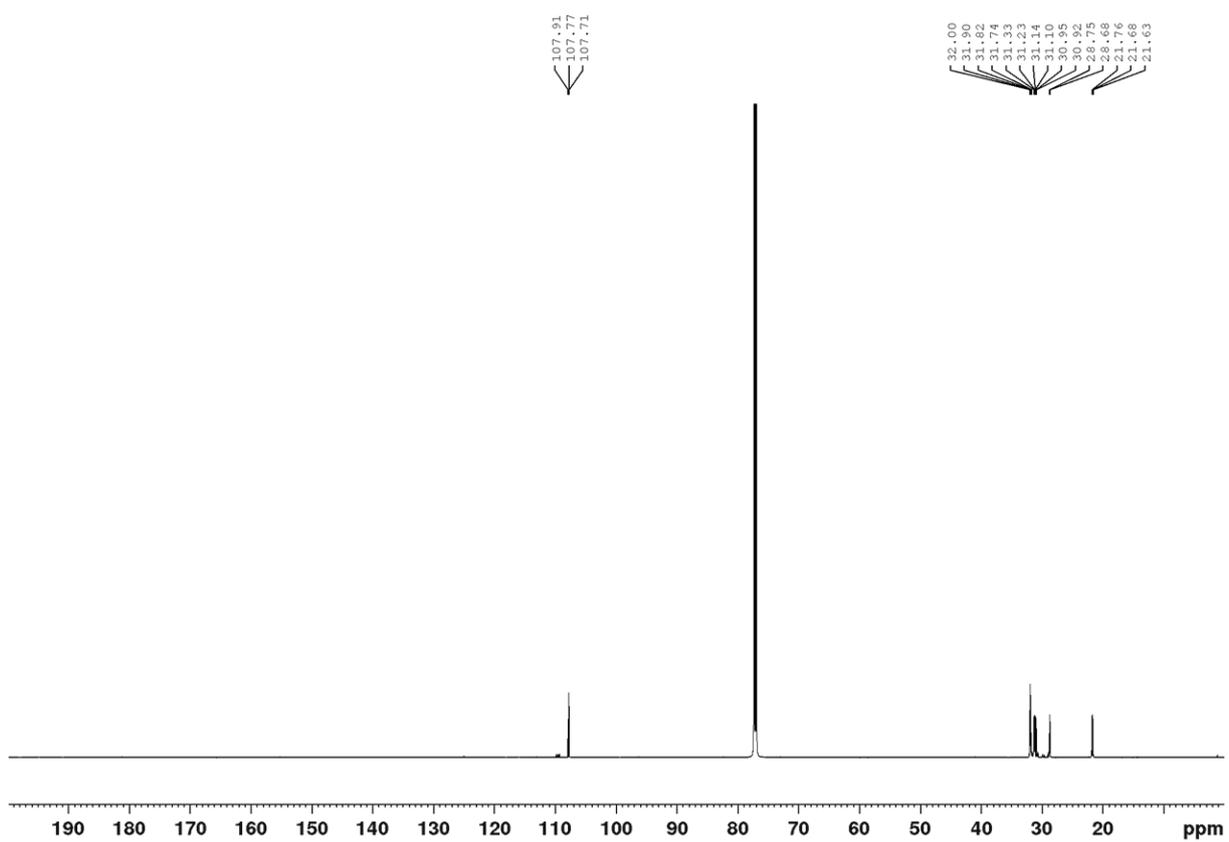
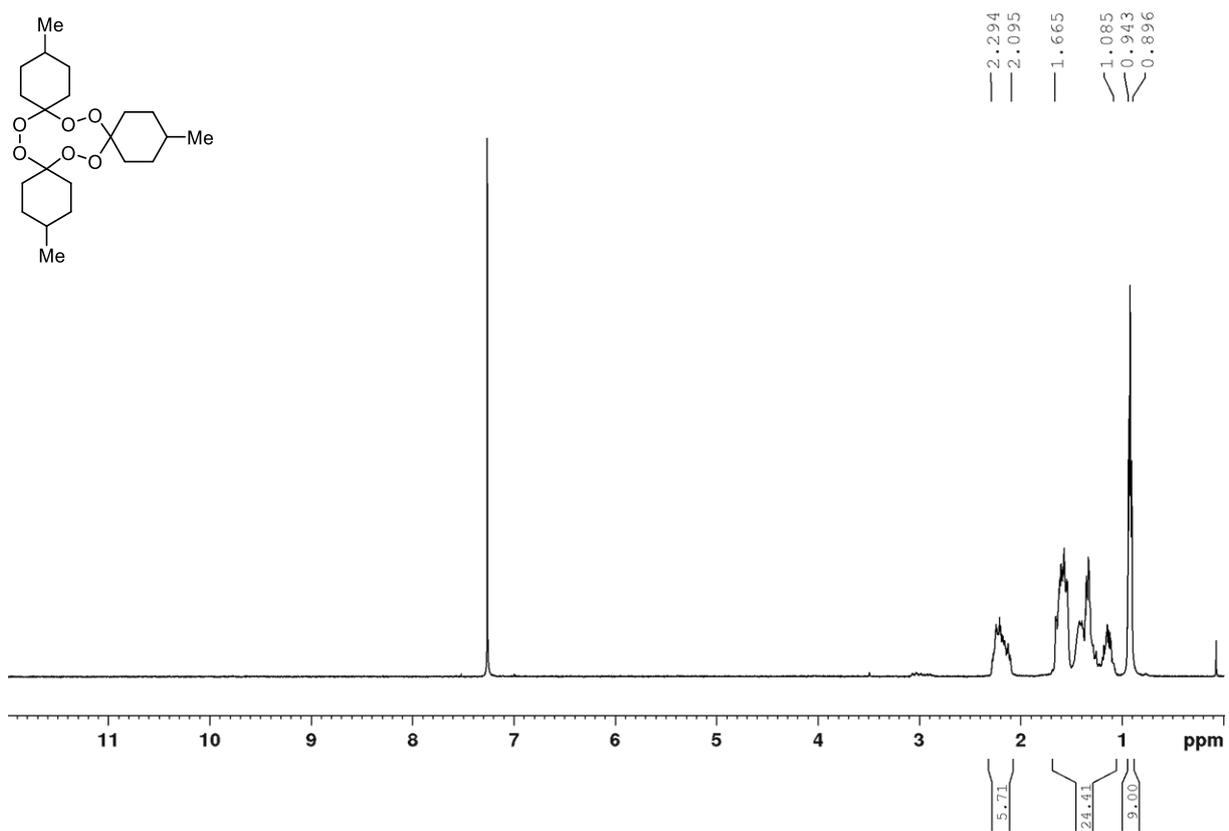
Peptid c[RGDfK(N₃)] (**82**) (2.0 mg, 3.2 μmol) wurde in bidestilliertem Wasser (20 mL) gelöst. Die Titanplatten Ti-APTES-PEG(12)-Oxa (**96**) (13 Stück) wurden hinzugegeben und 7 d unter gelegentlichem Schwenken bei Raumtemperatur inkubiert. Die Titanplatten **104** wurden mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

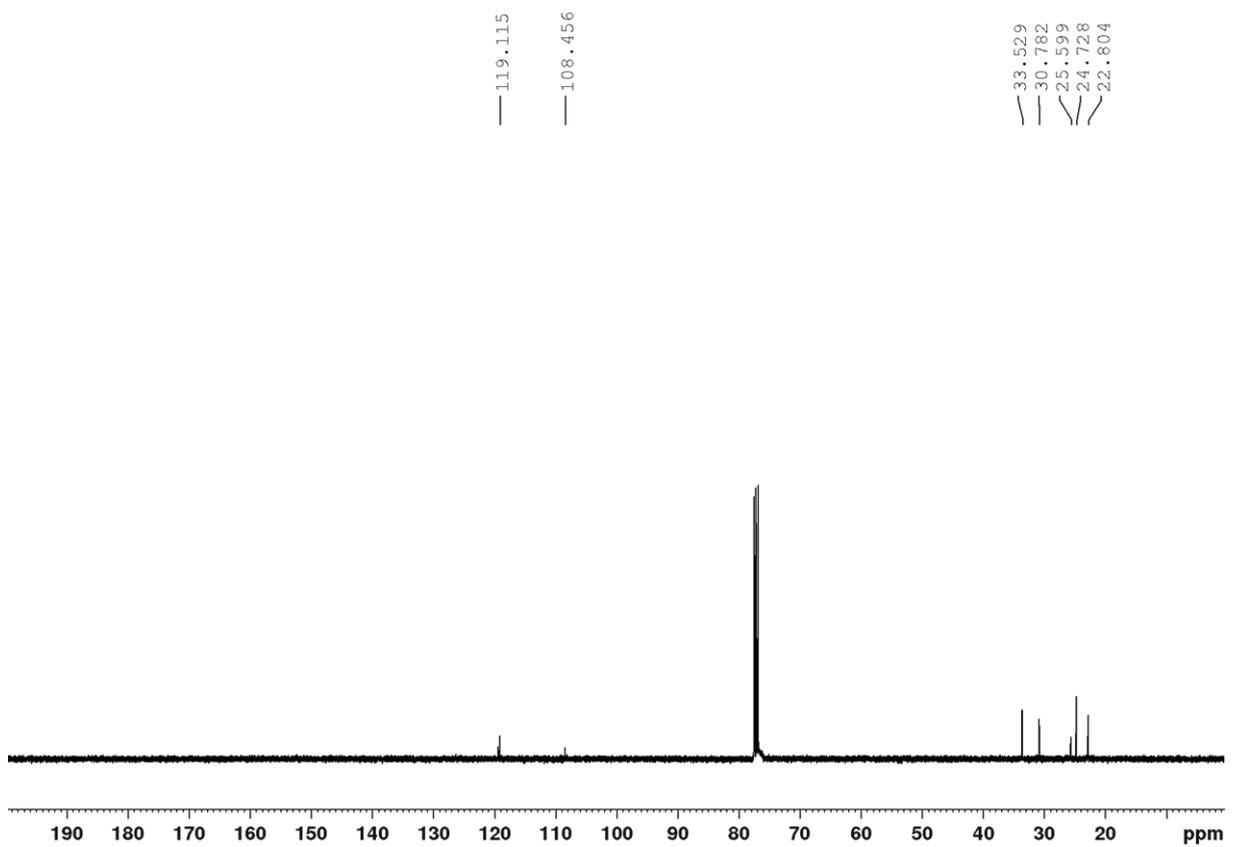
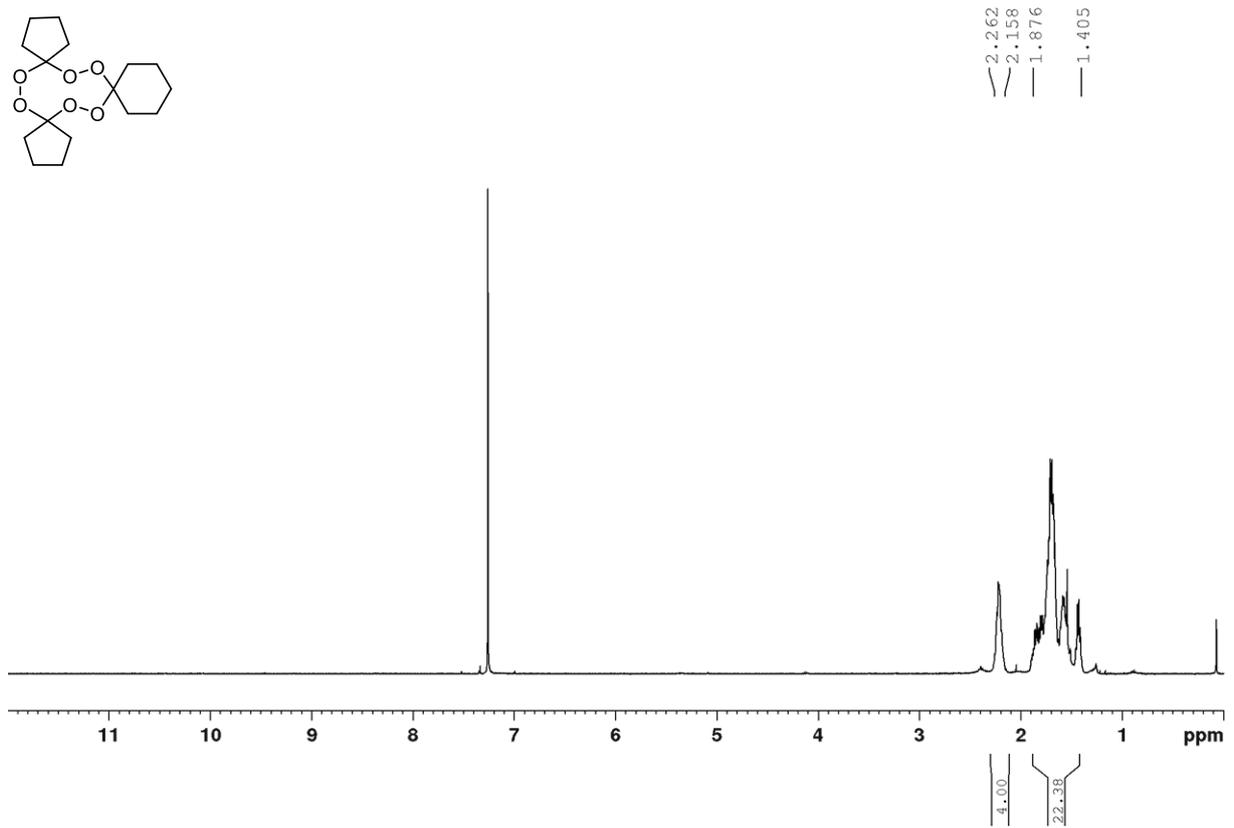
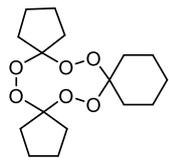
5. Anhang

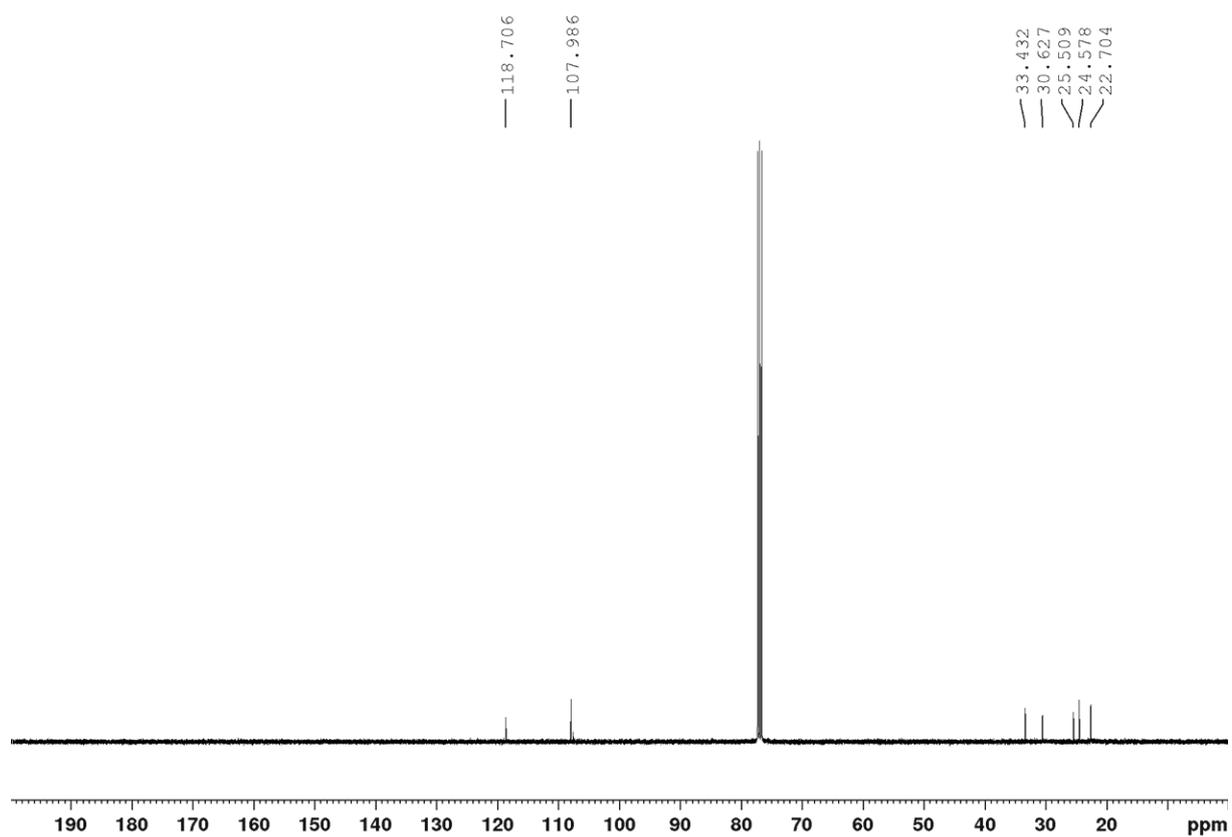
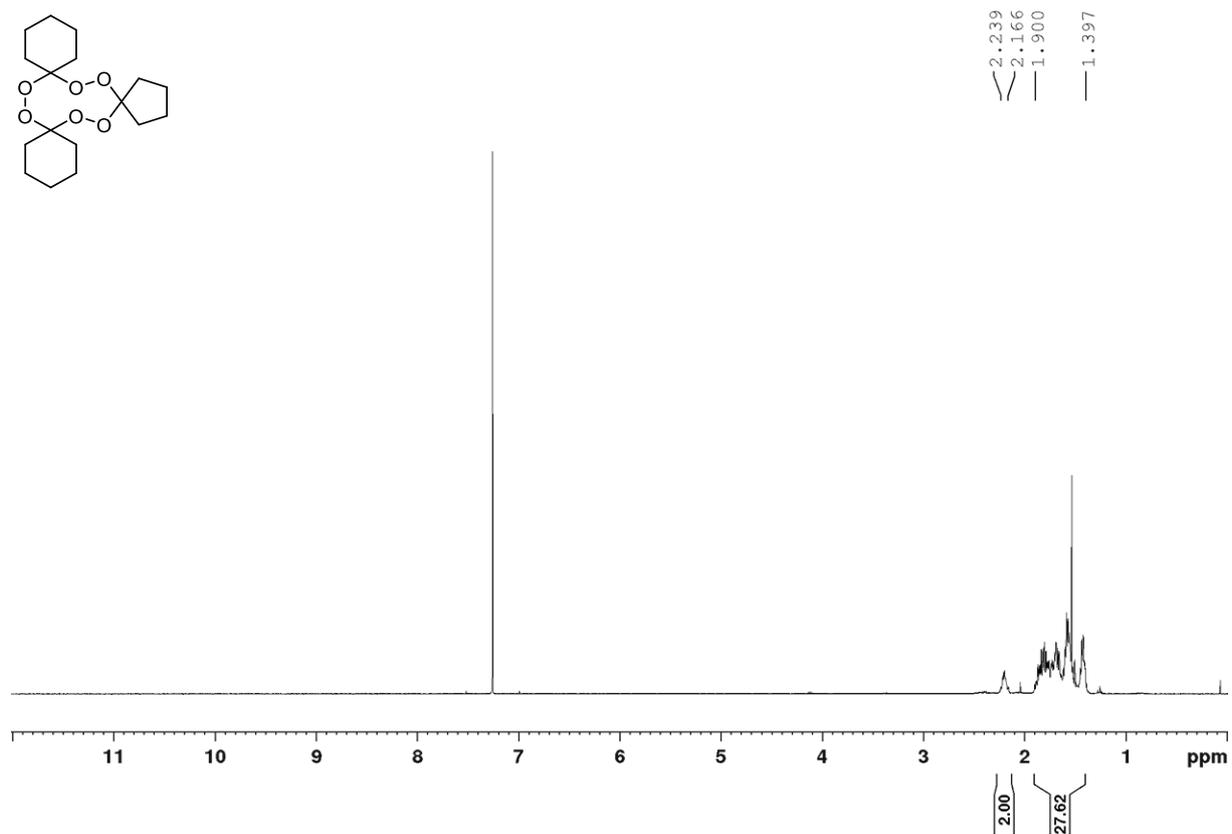


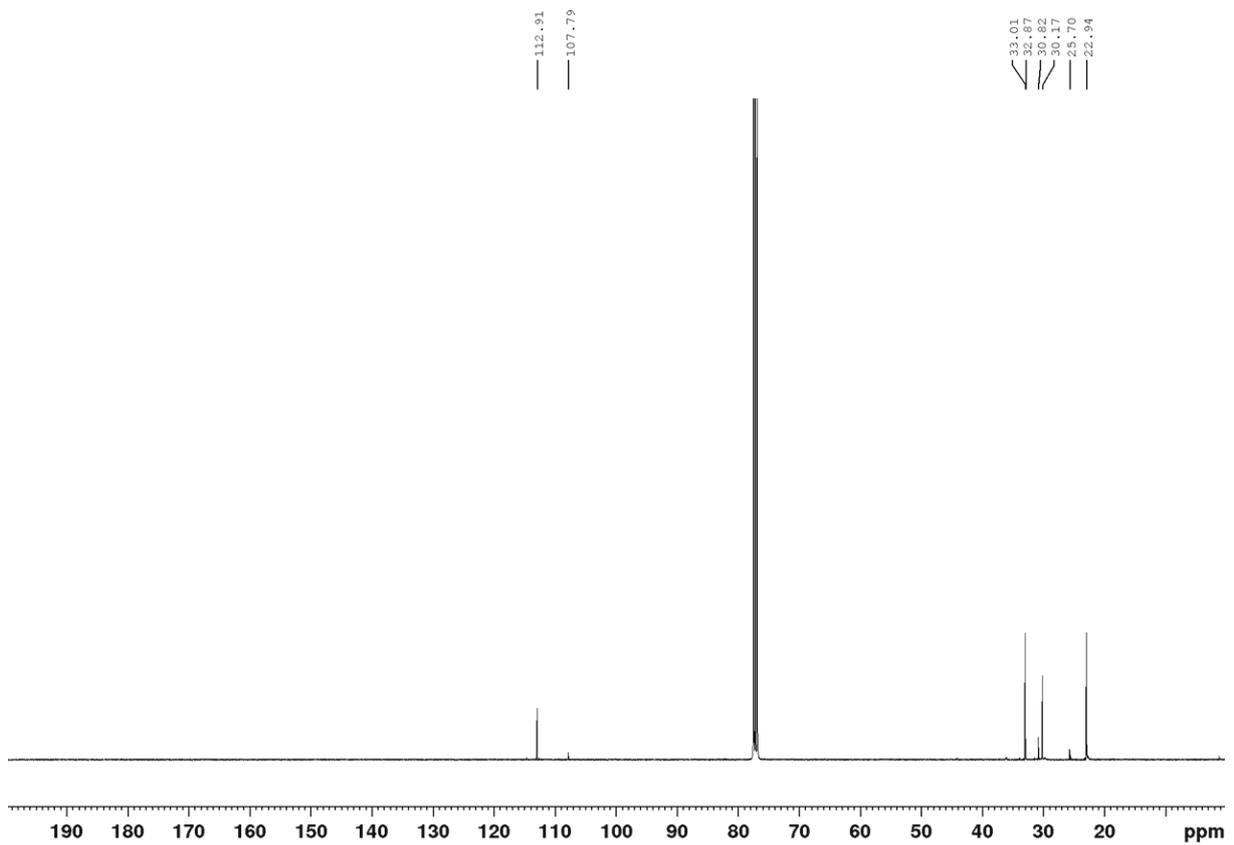
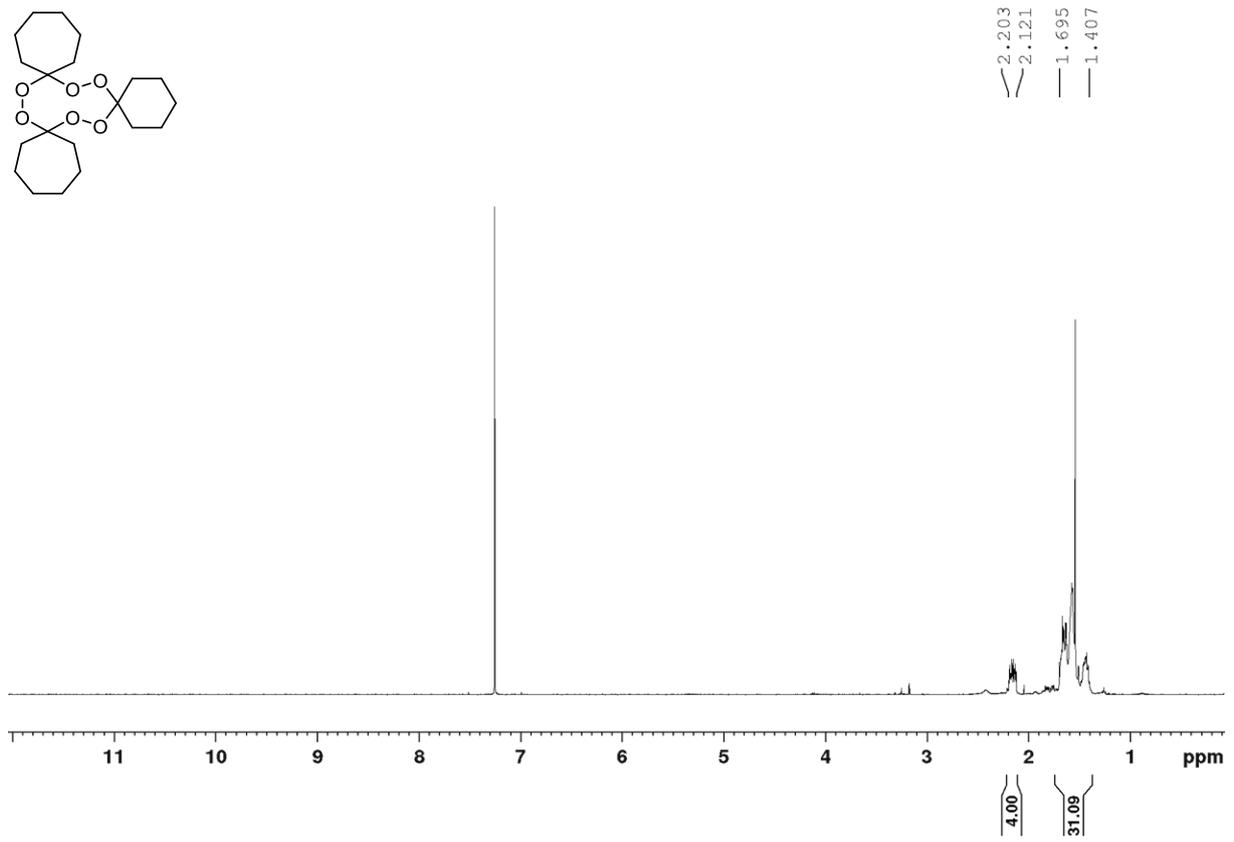
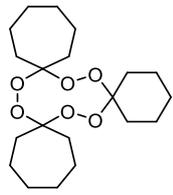


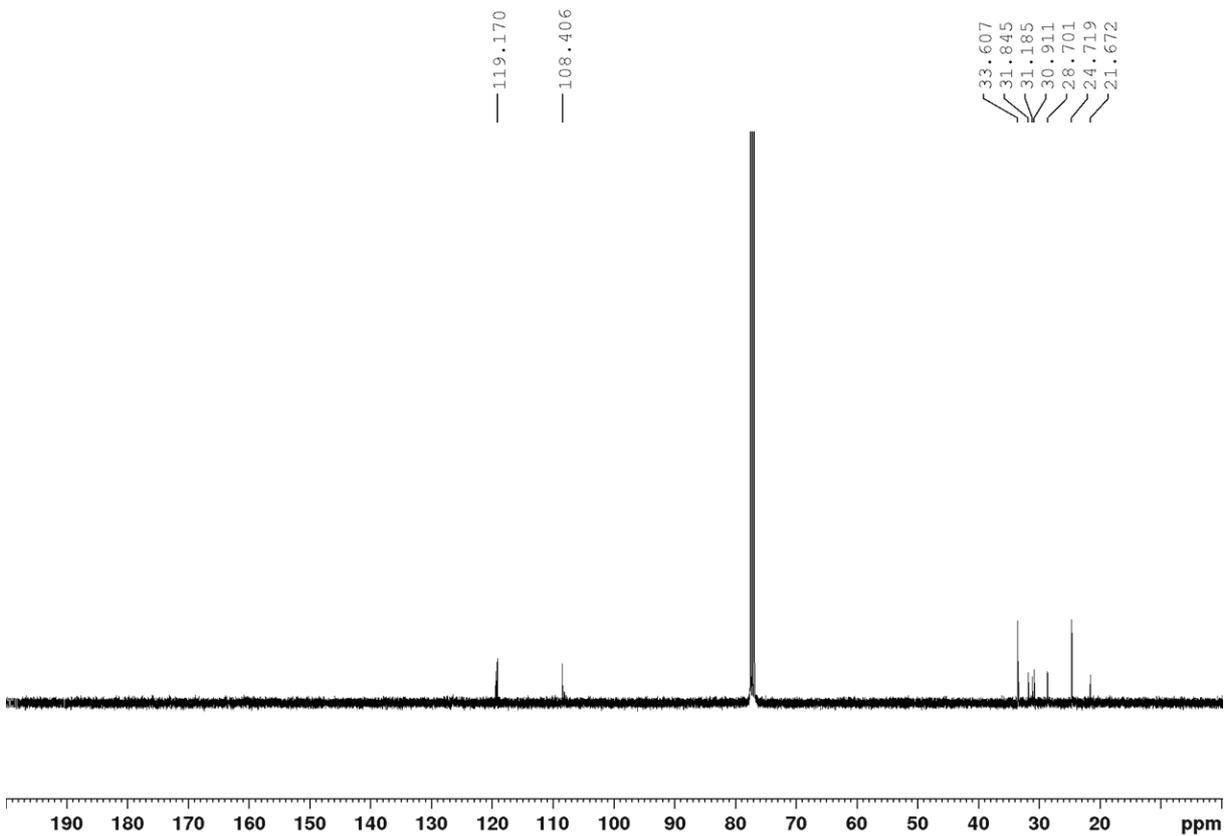
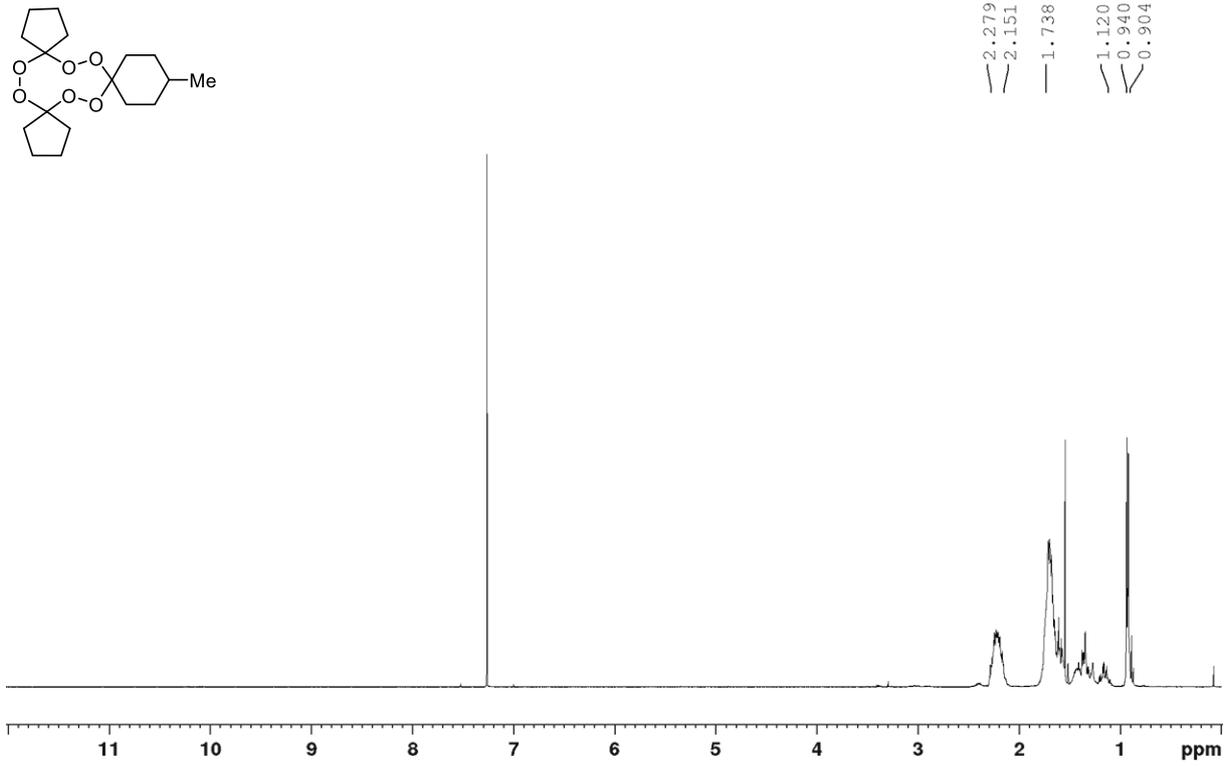


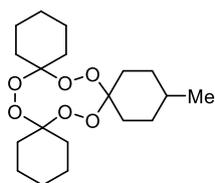




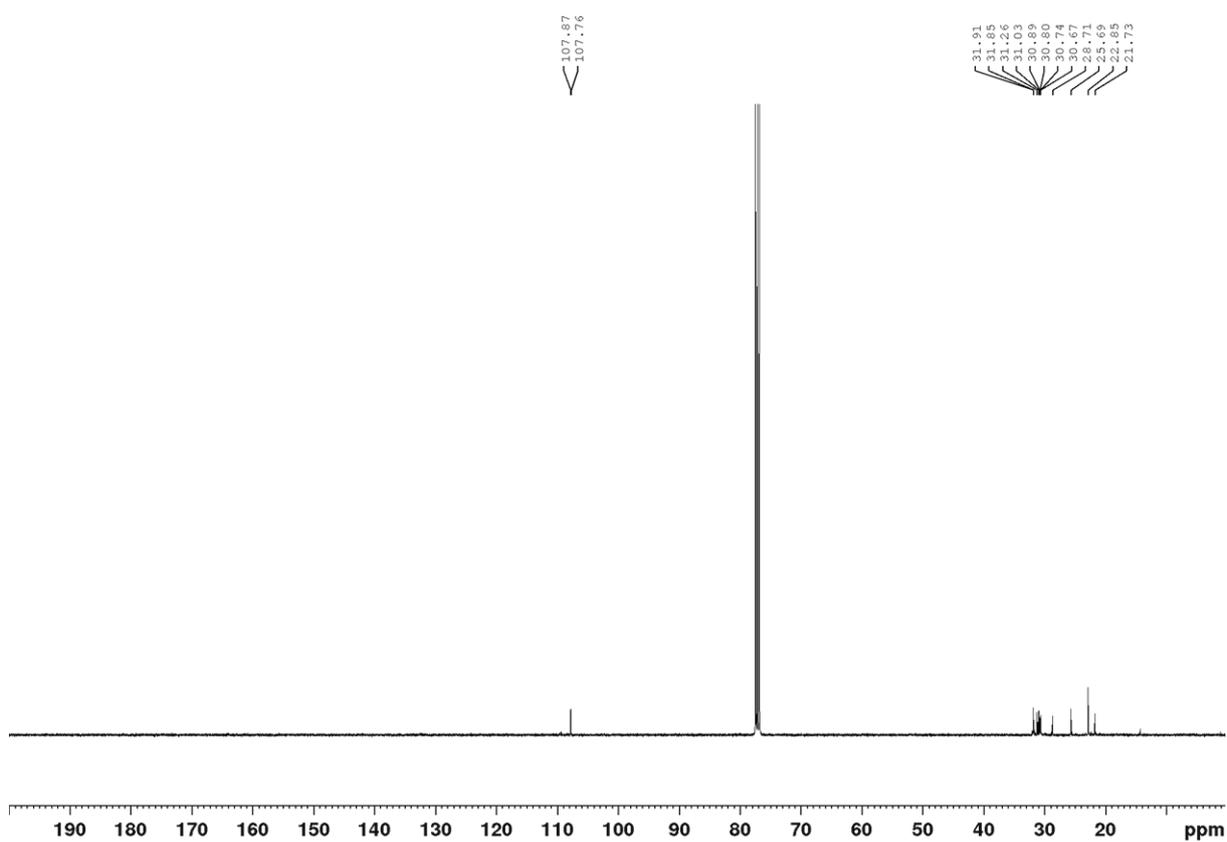
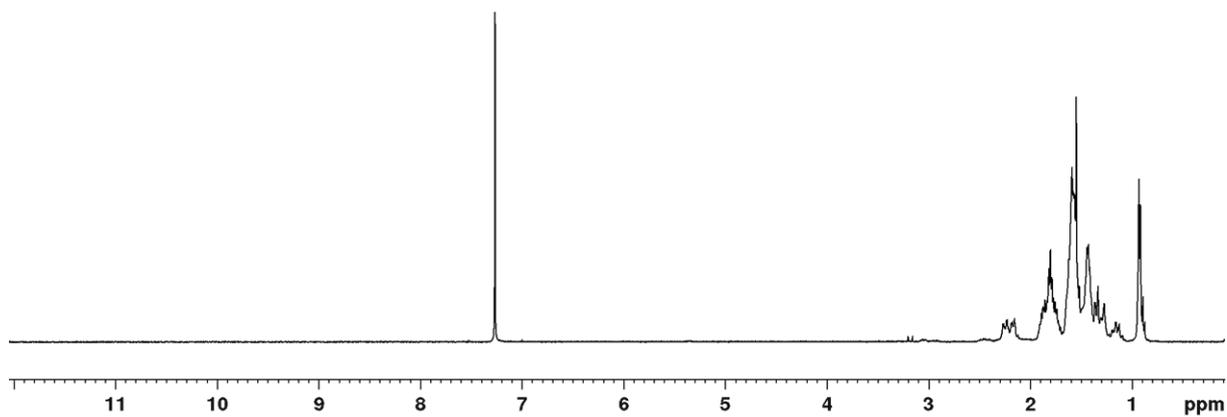


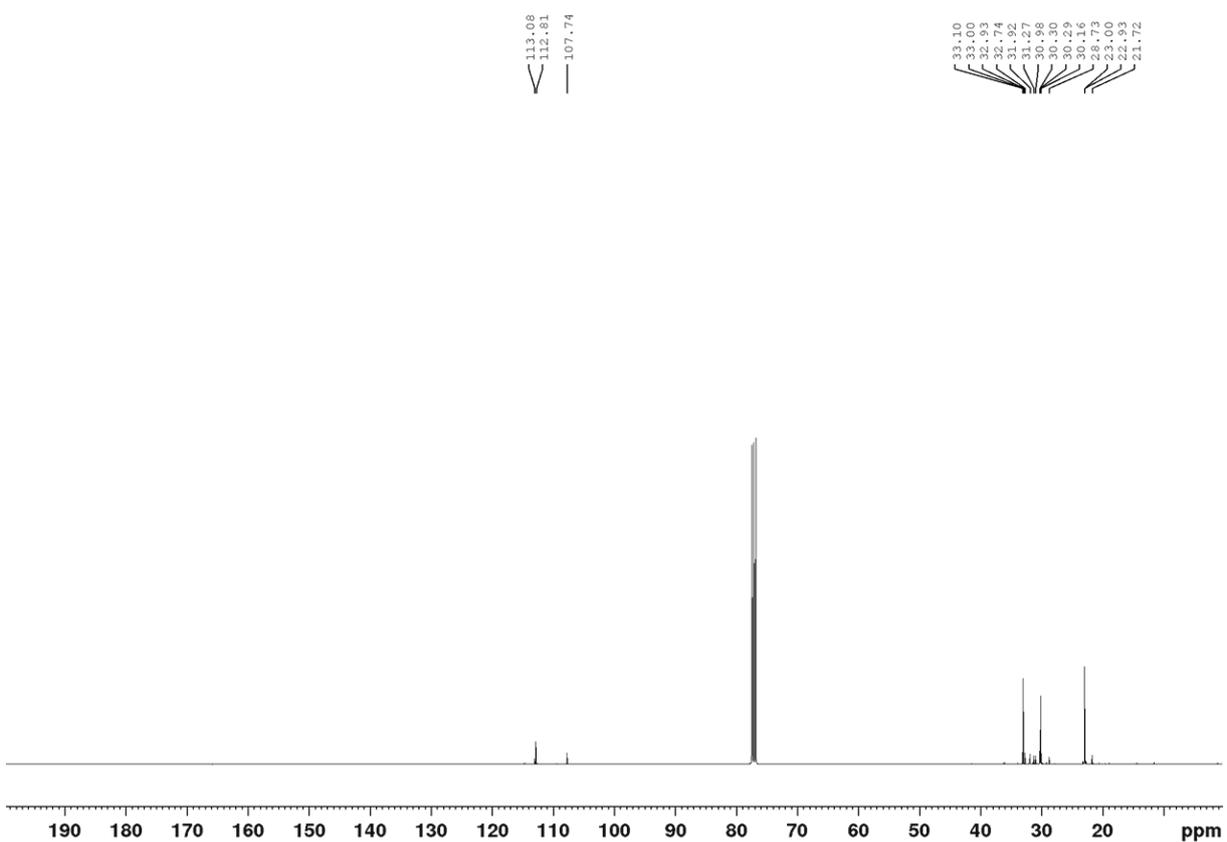
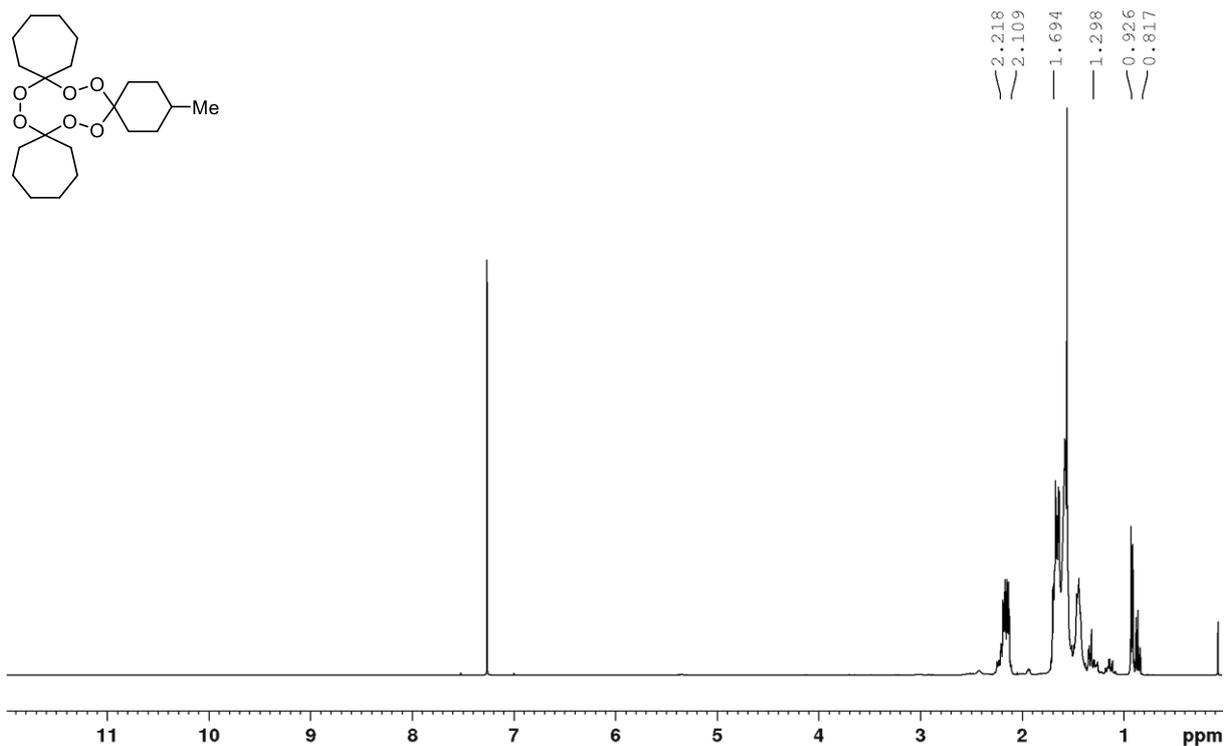


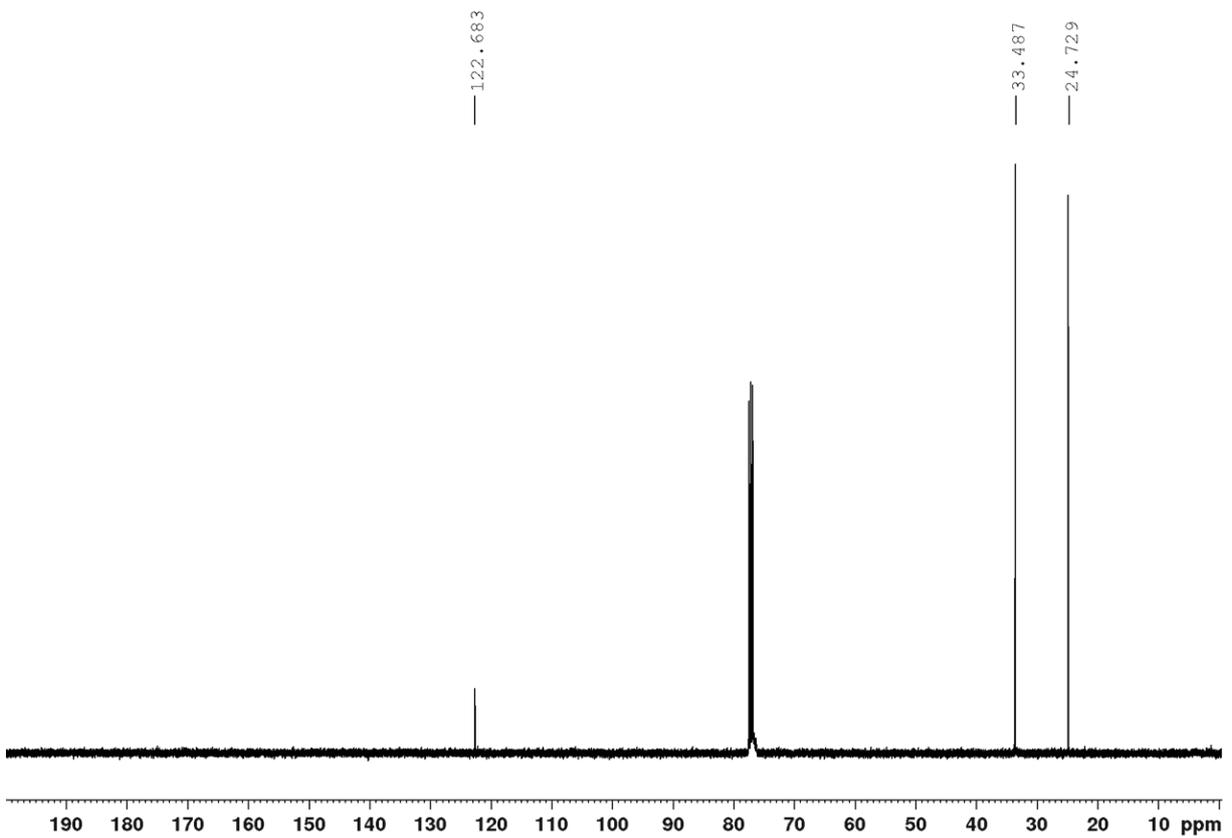
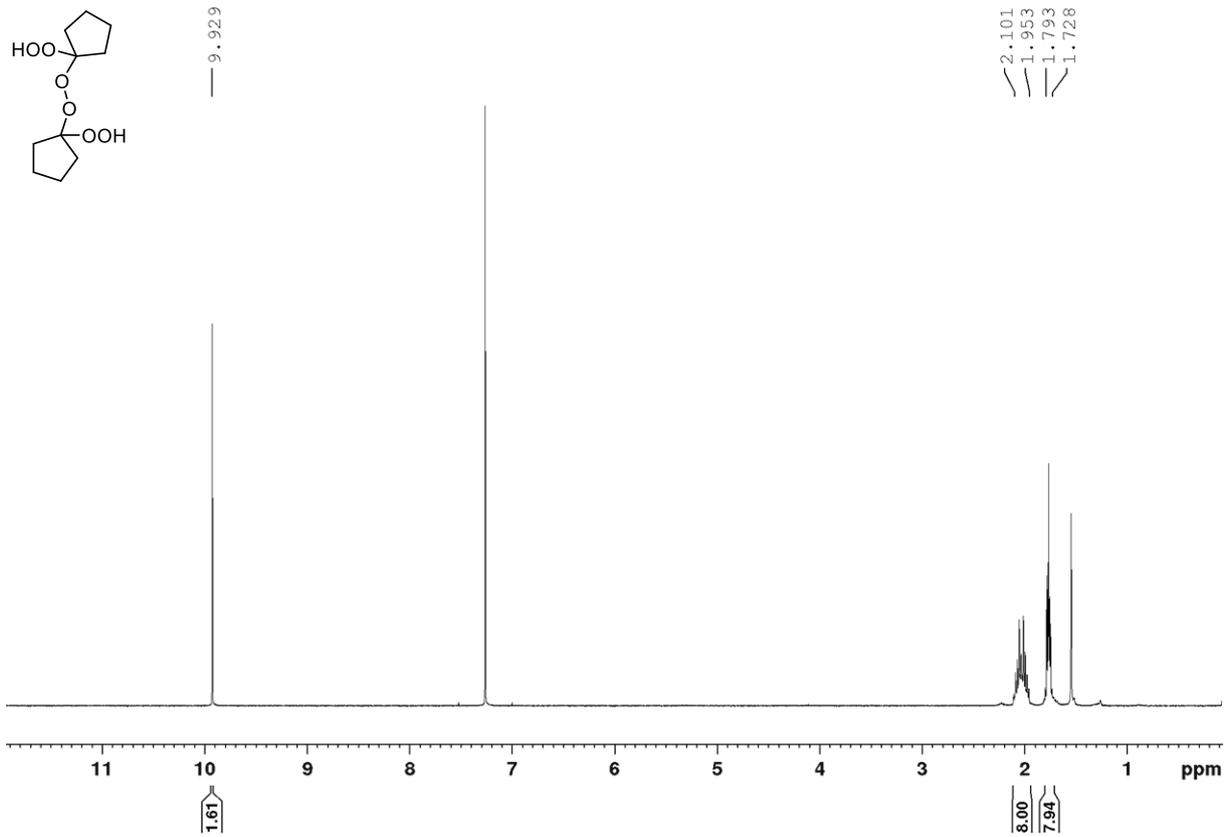


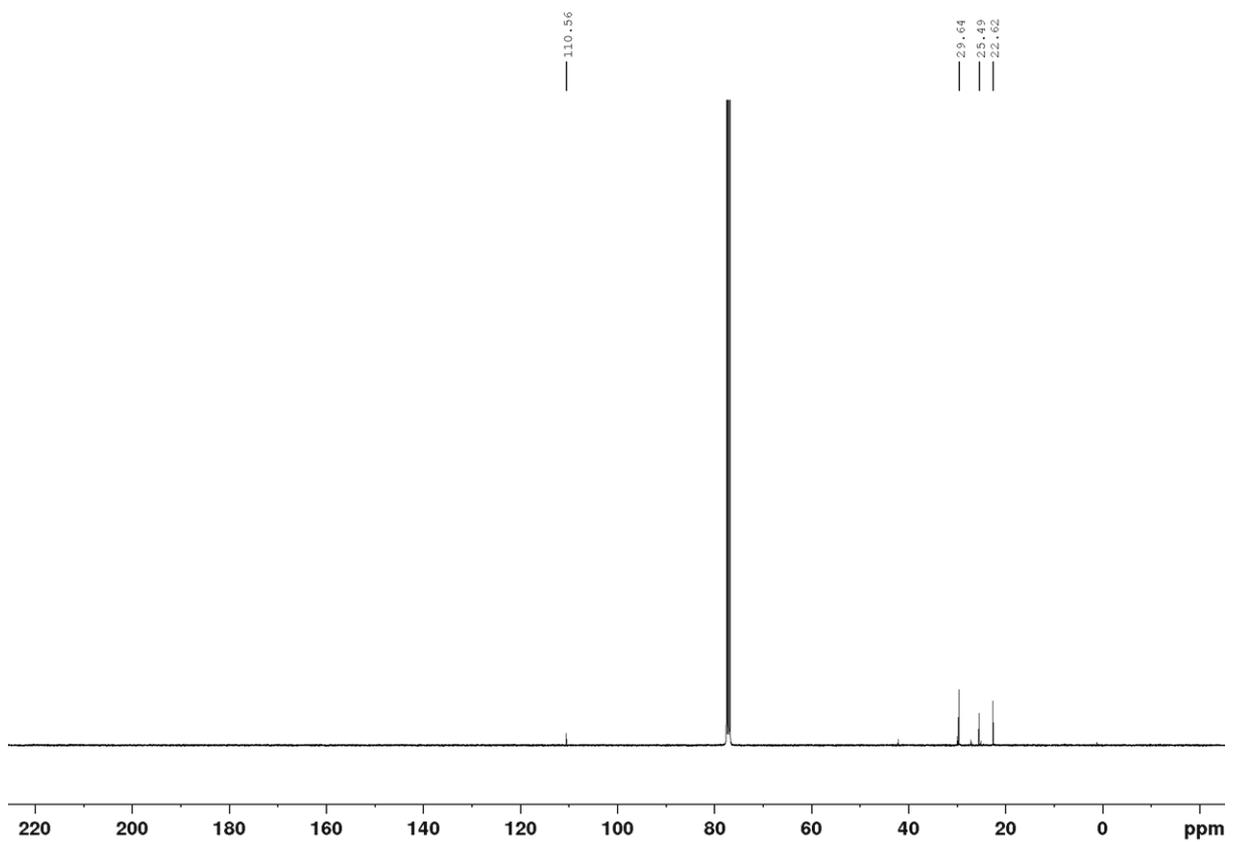
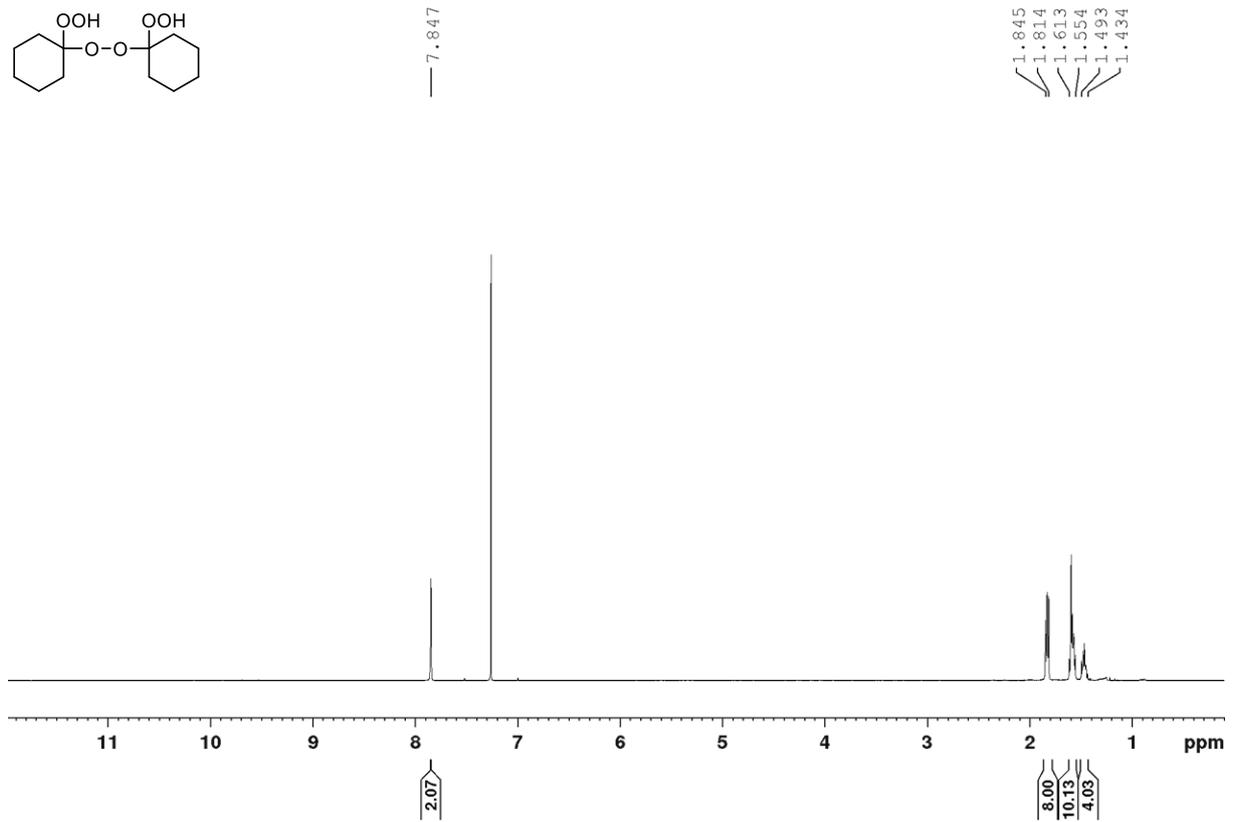
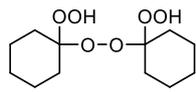


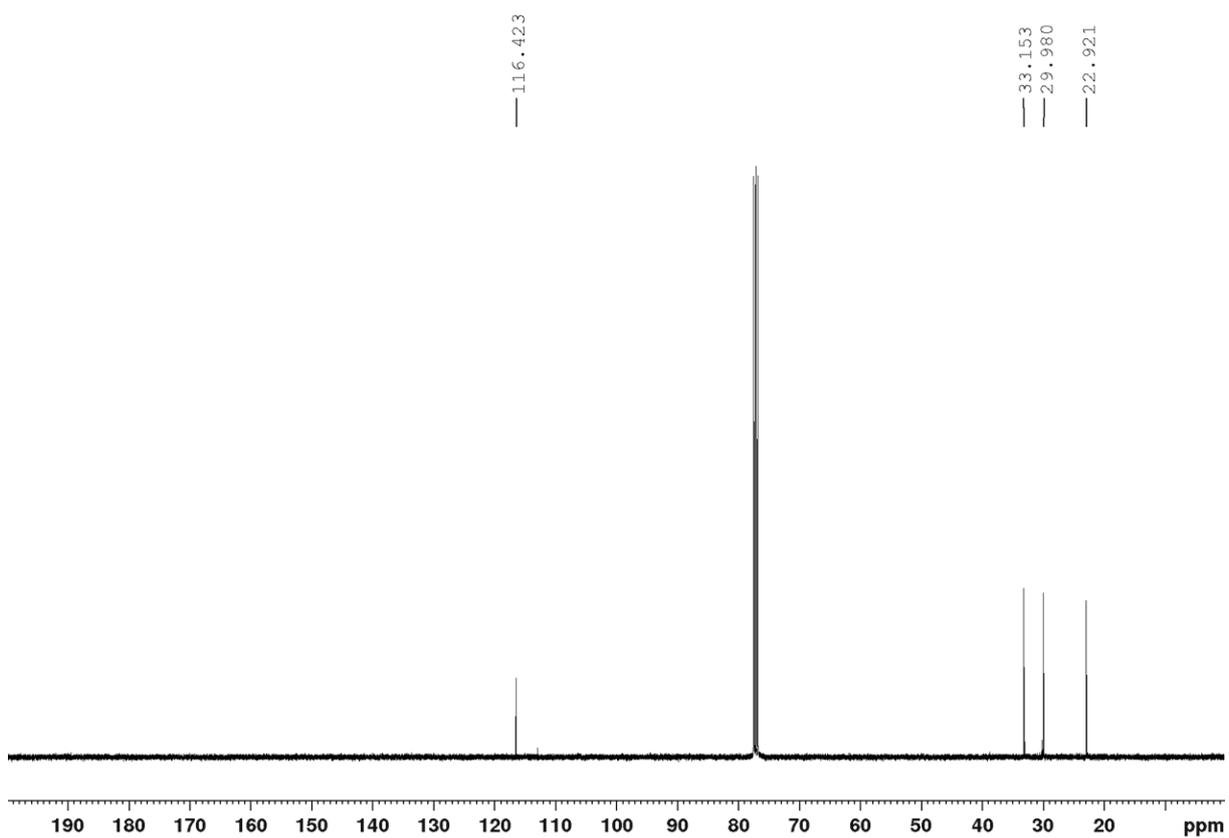
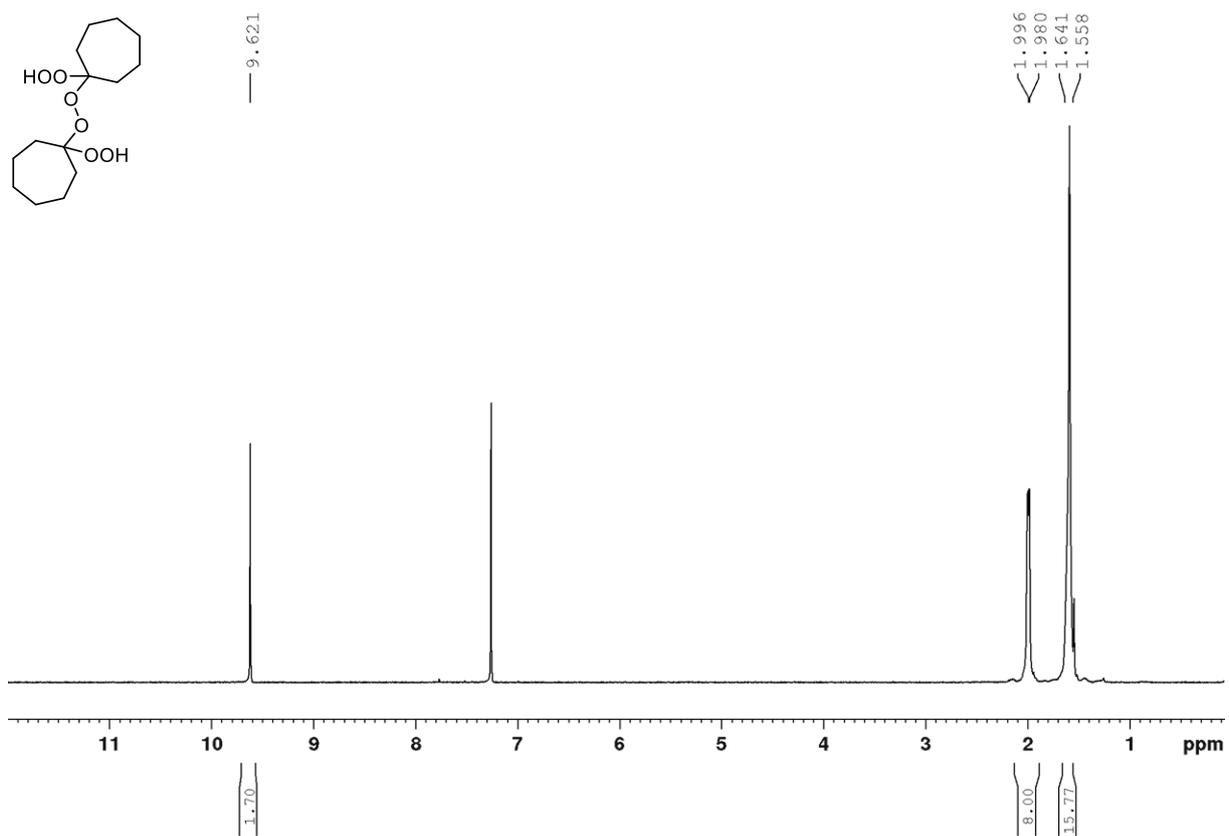
2.264
2.142
1.908
1.126
0.937
0.904

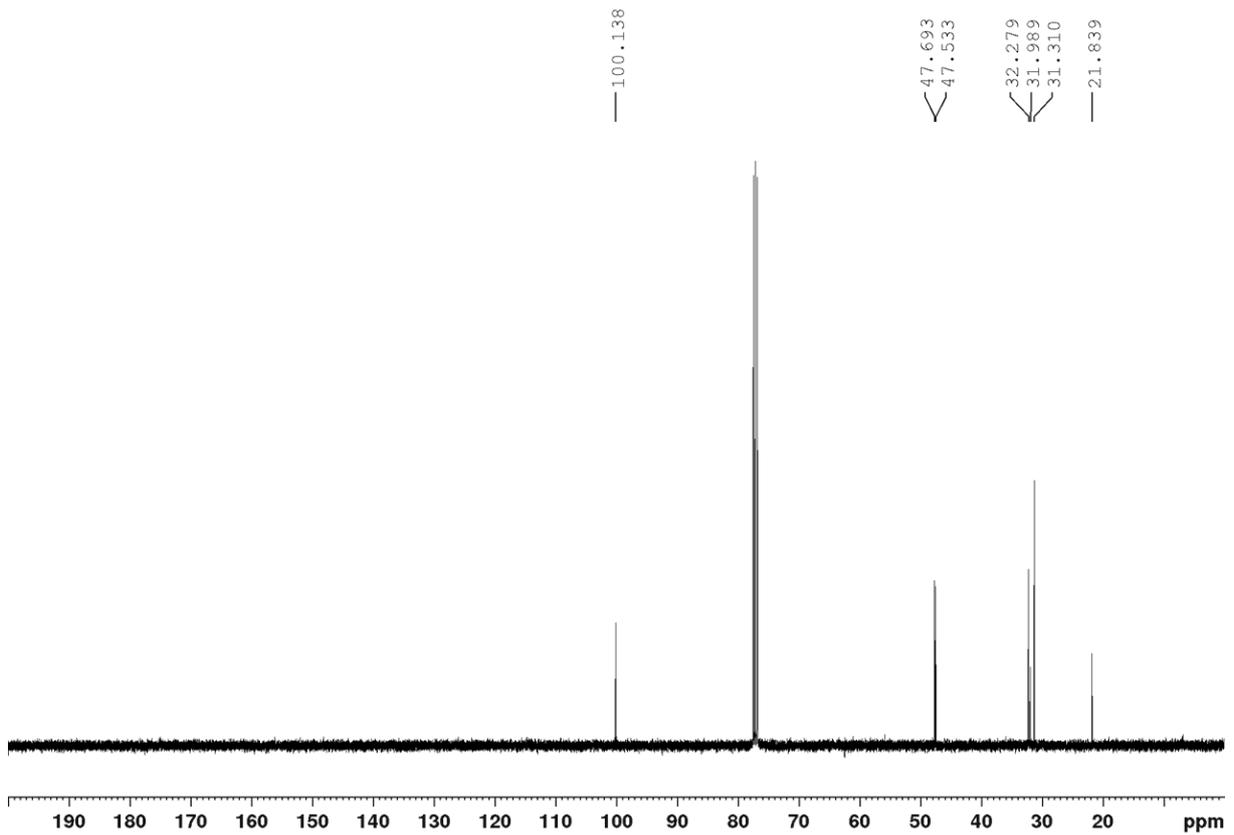
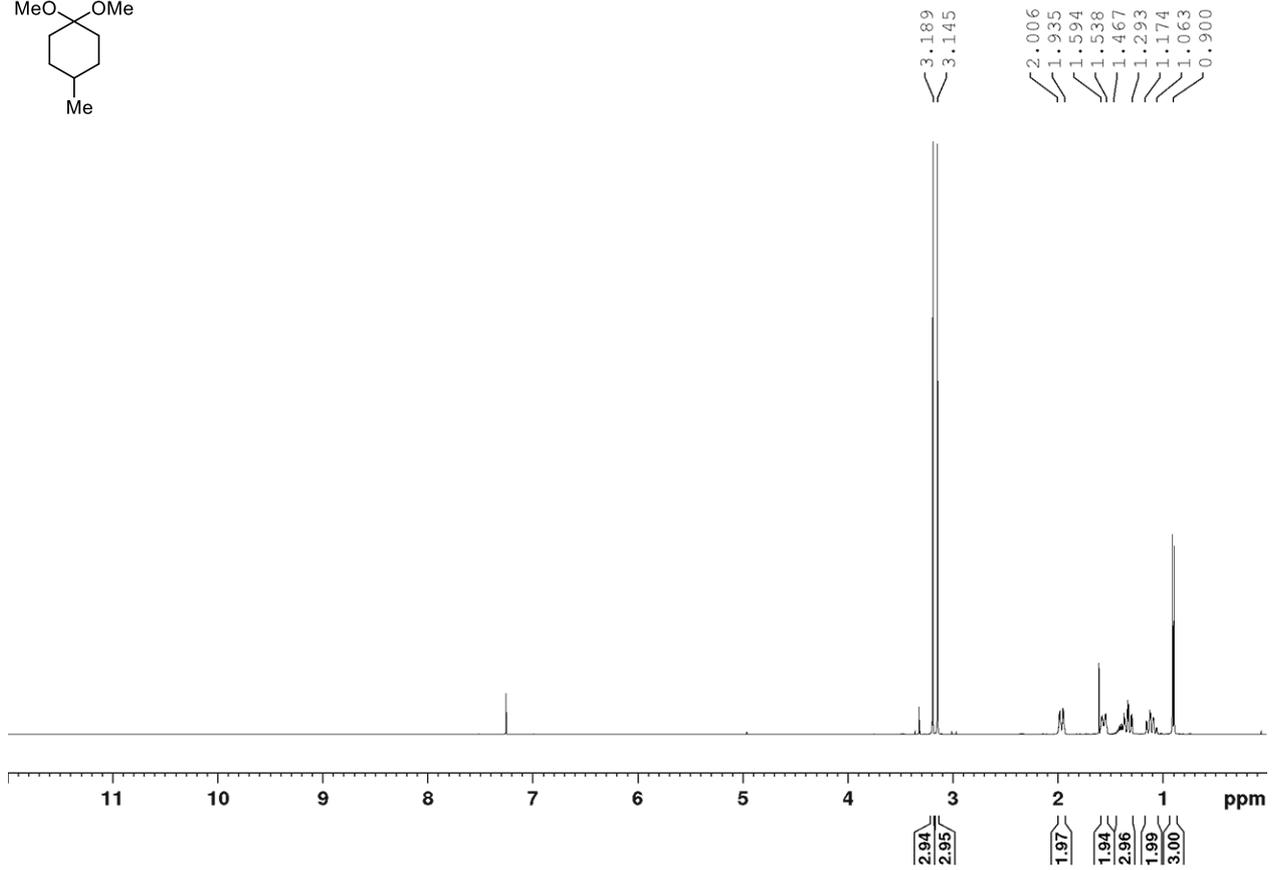
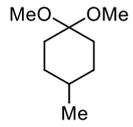


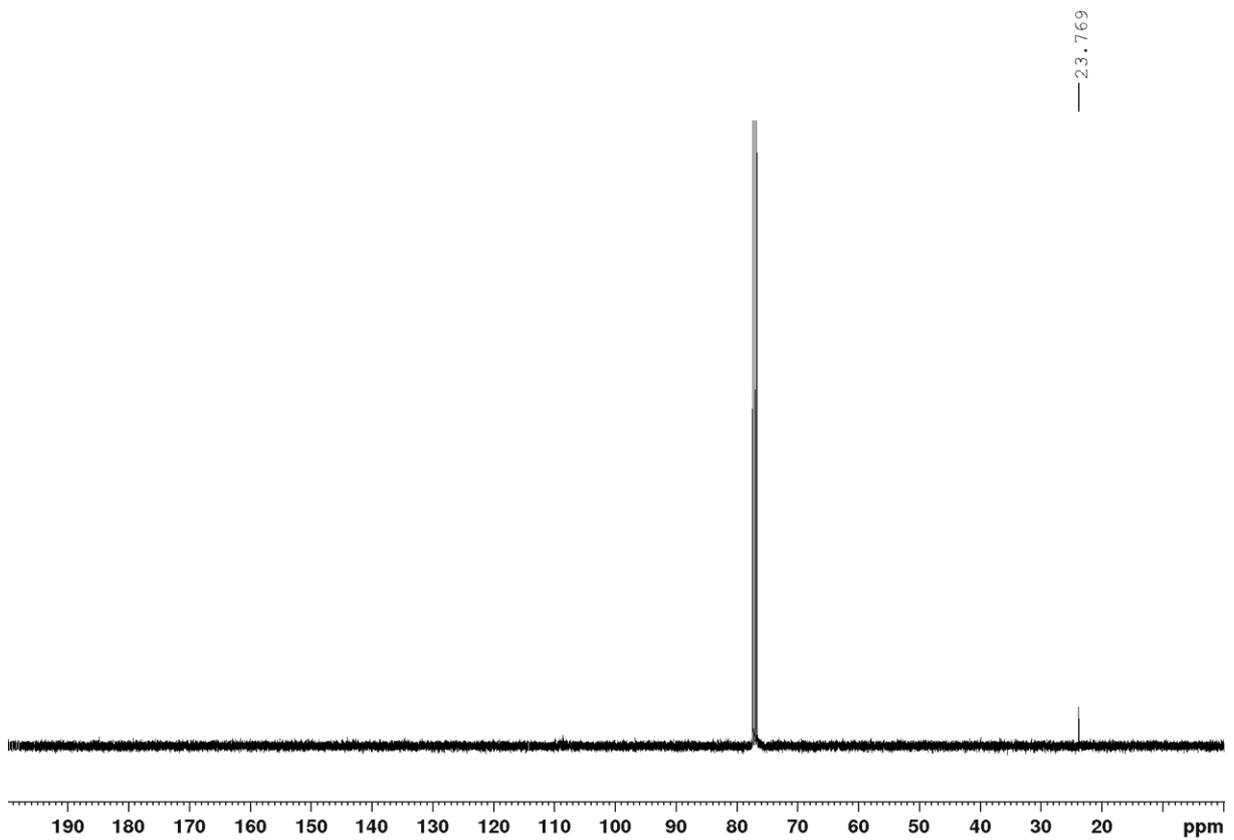
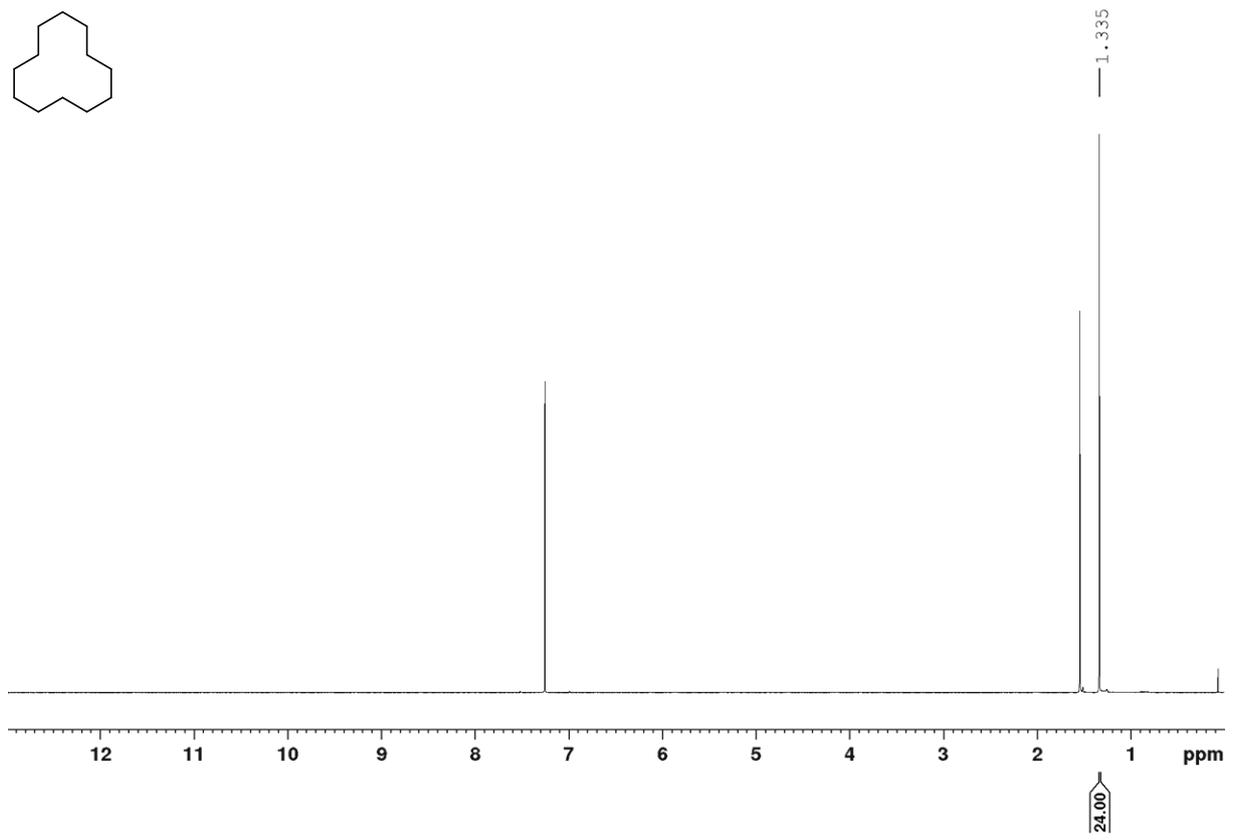


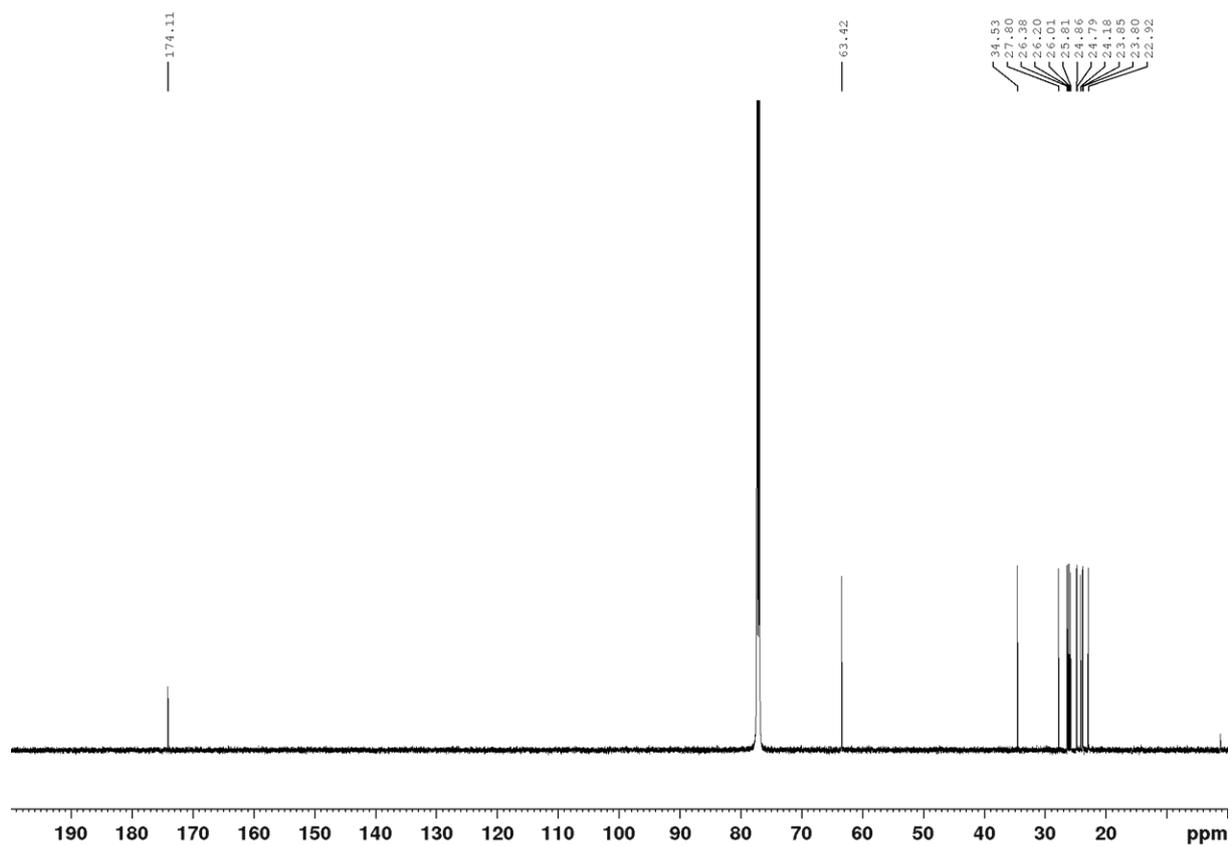
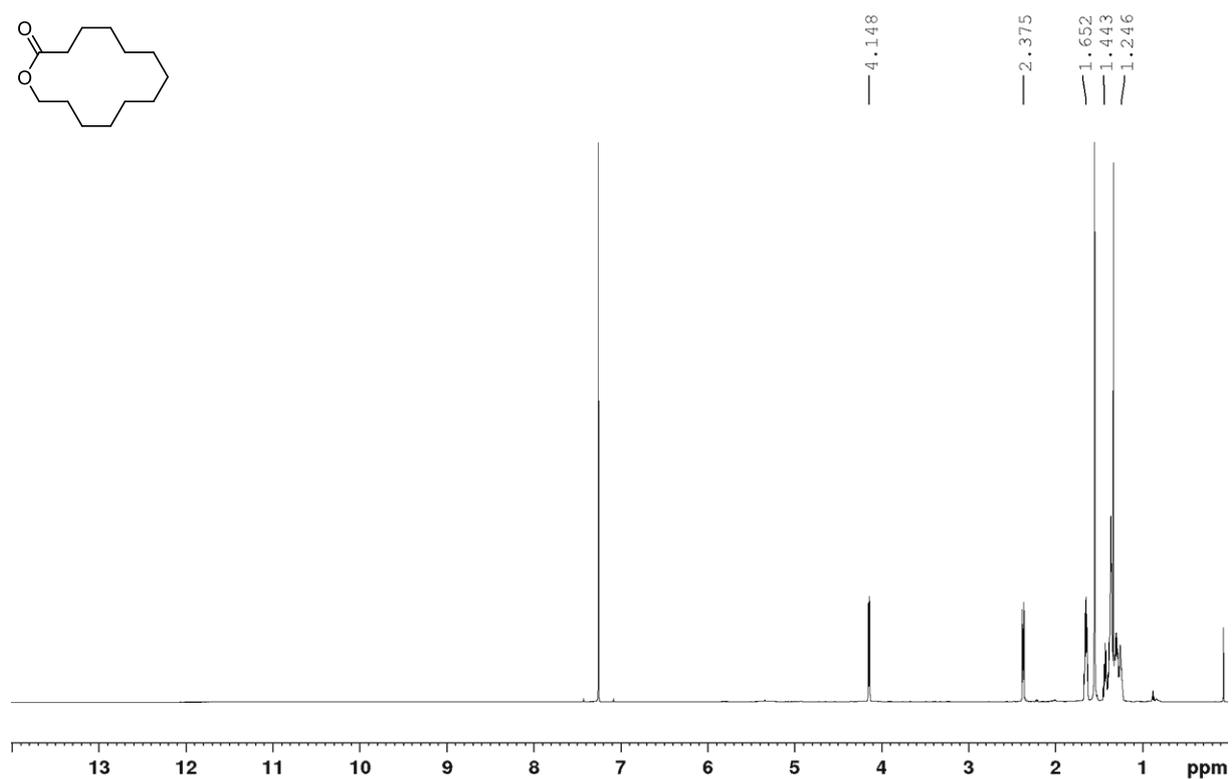
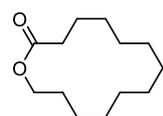


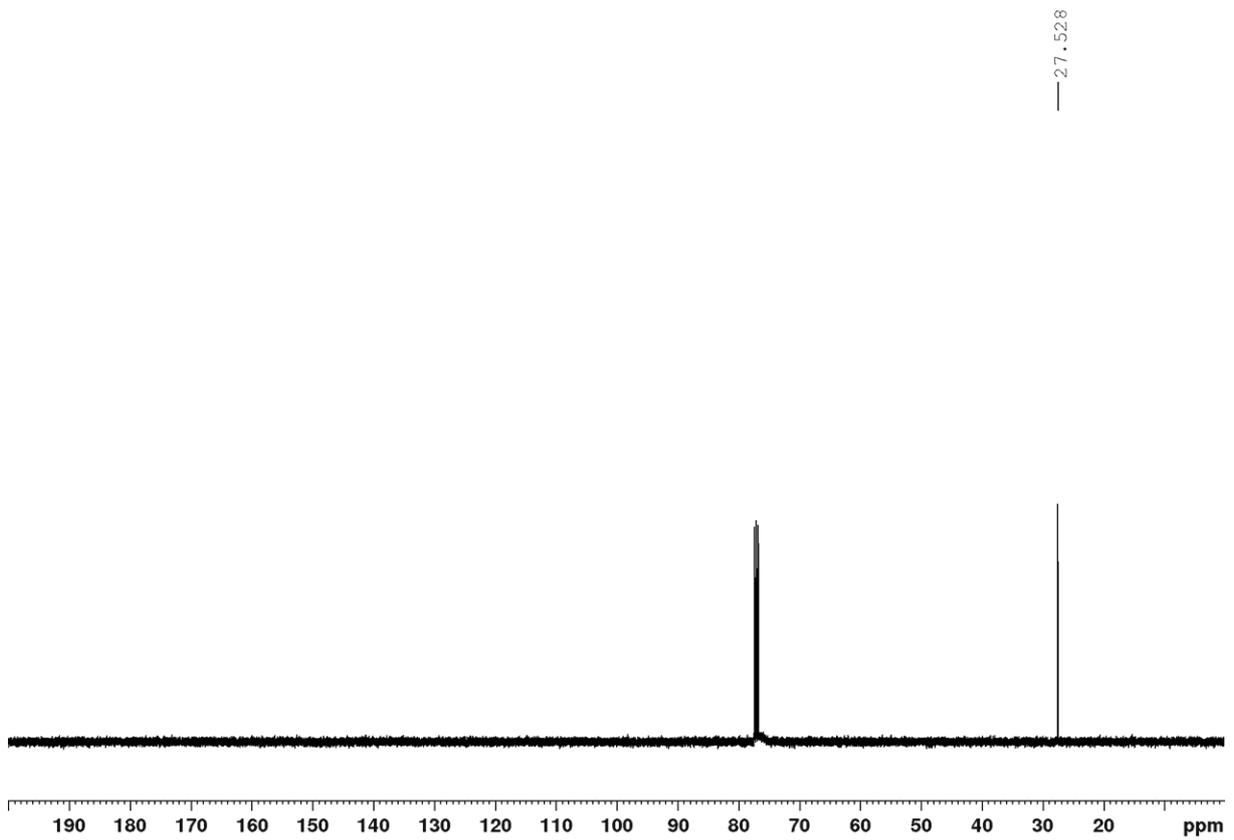
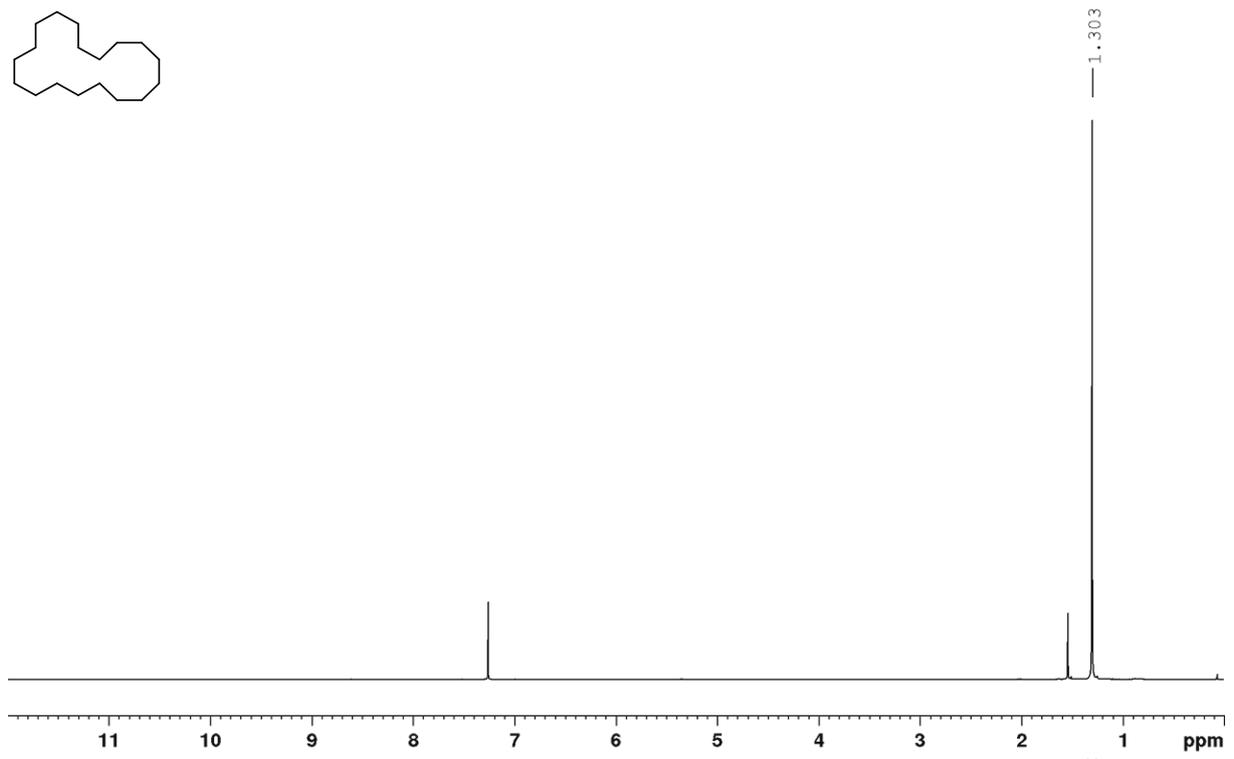
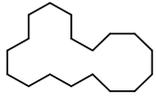


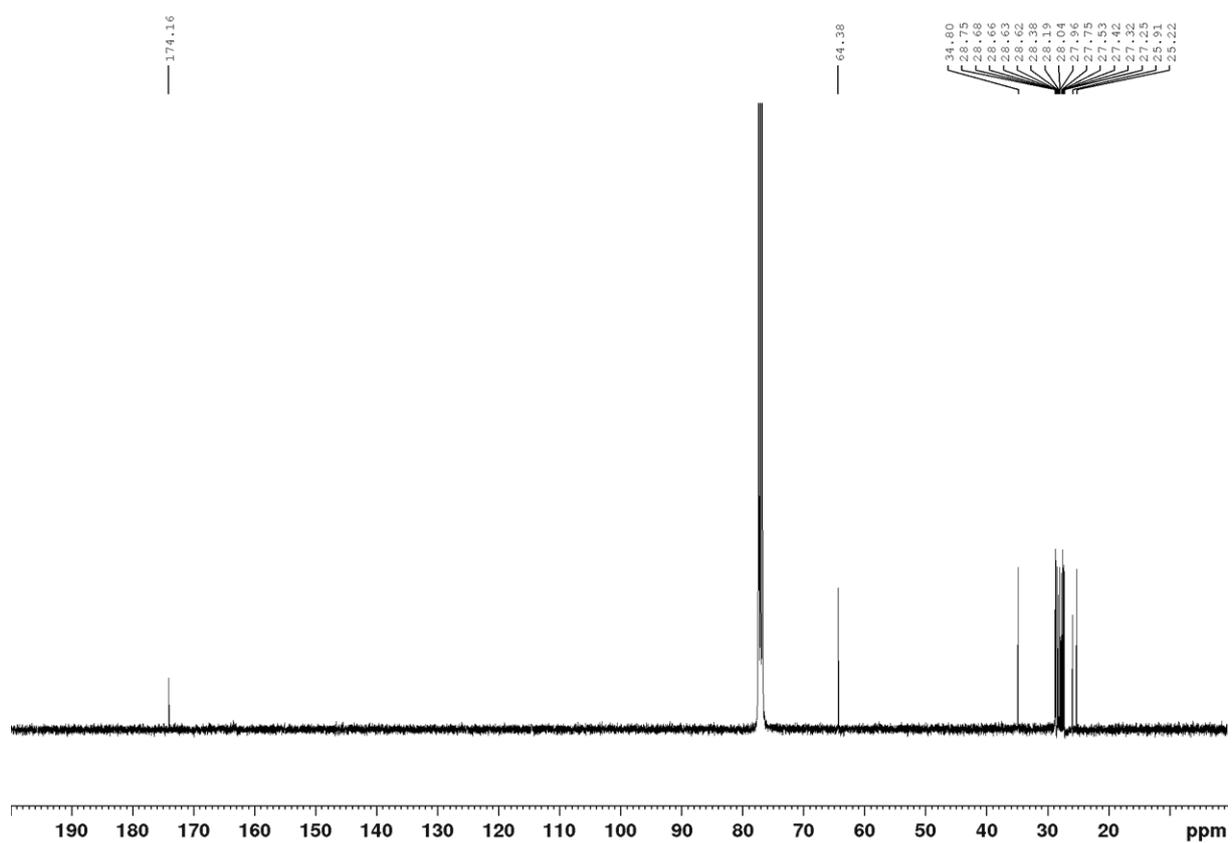
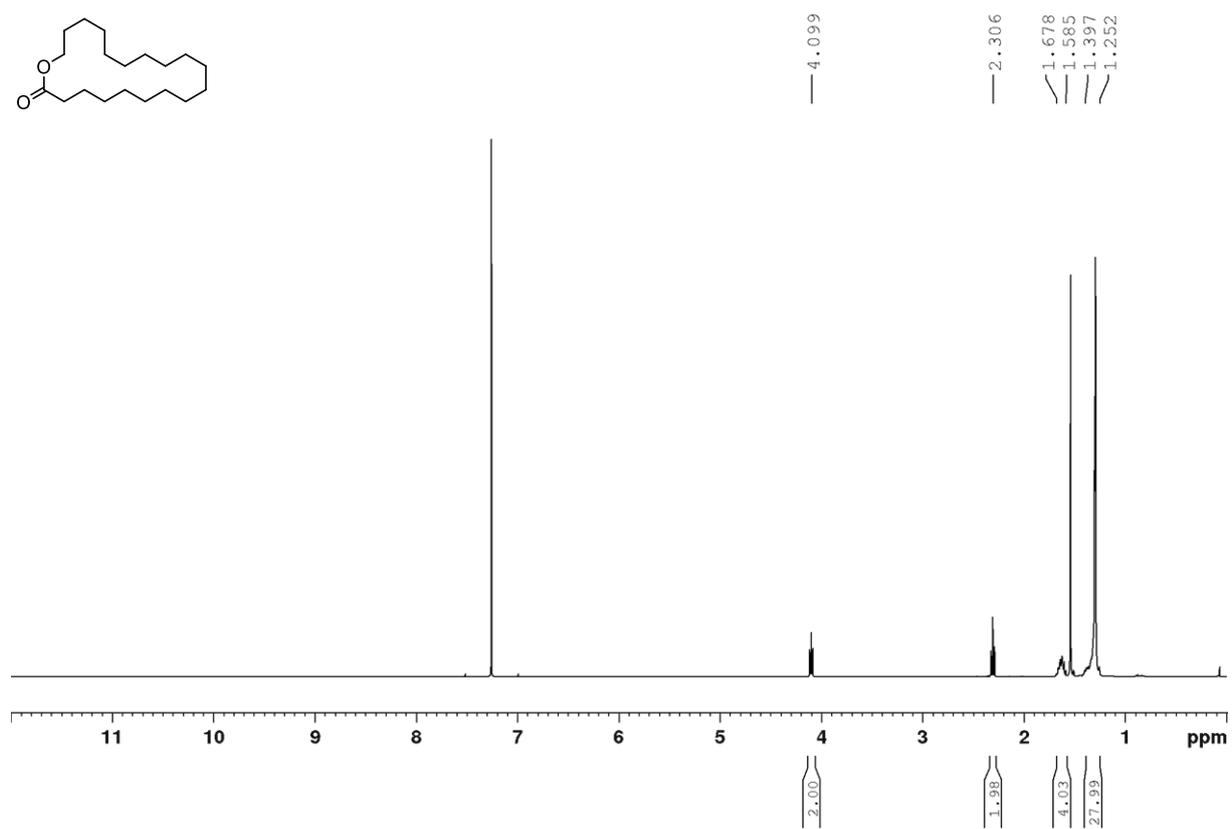
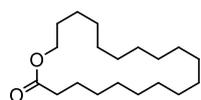


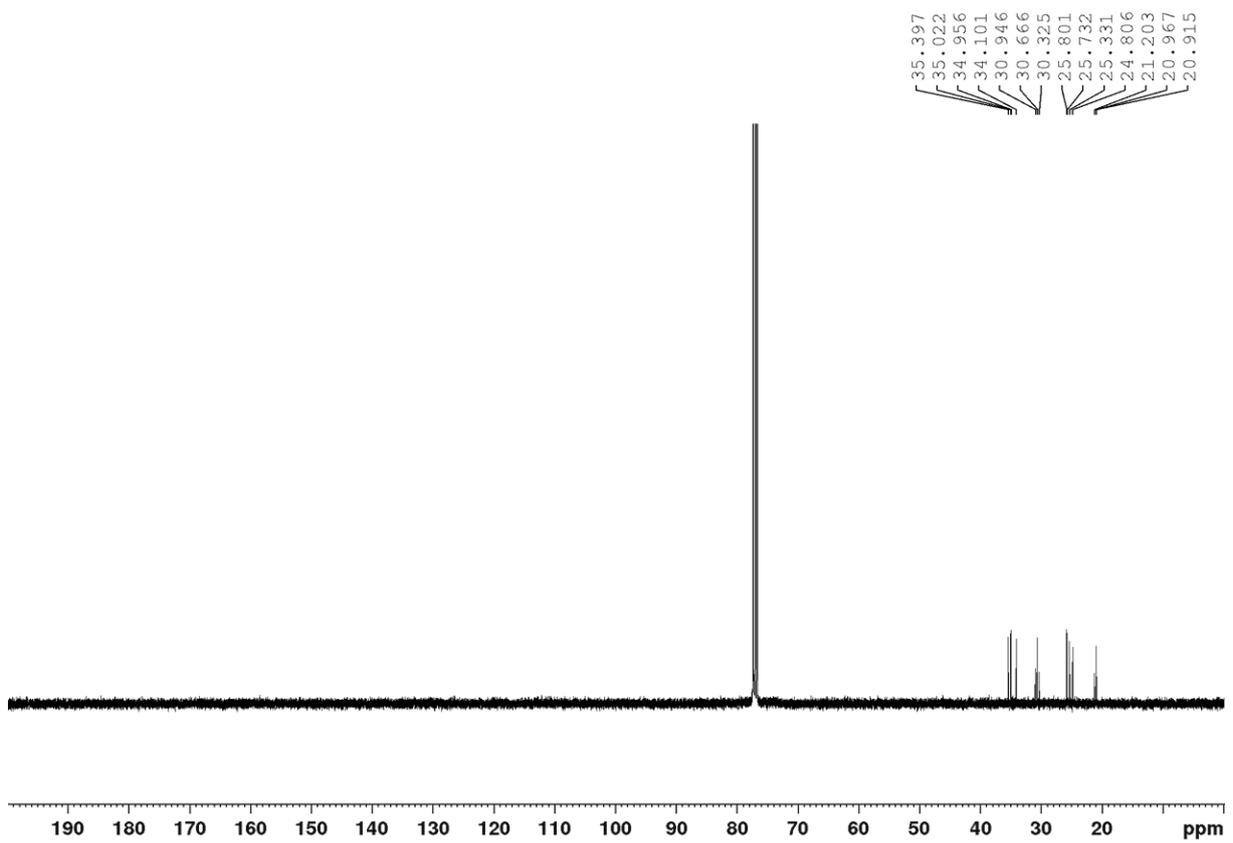
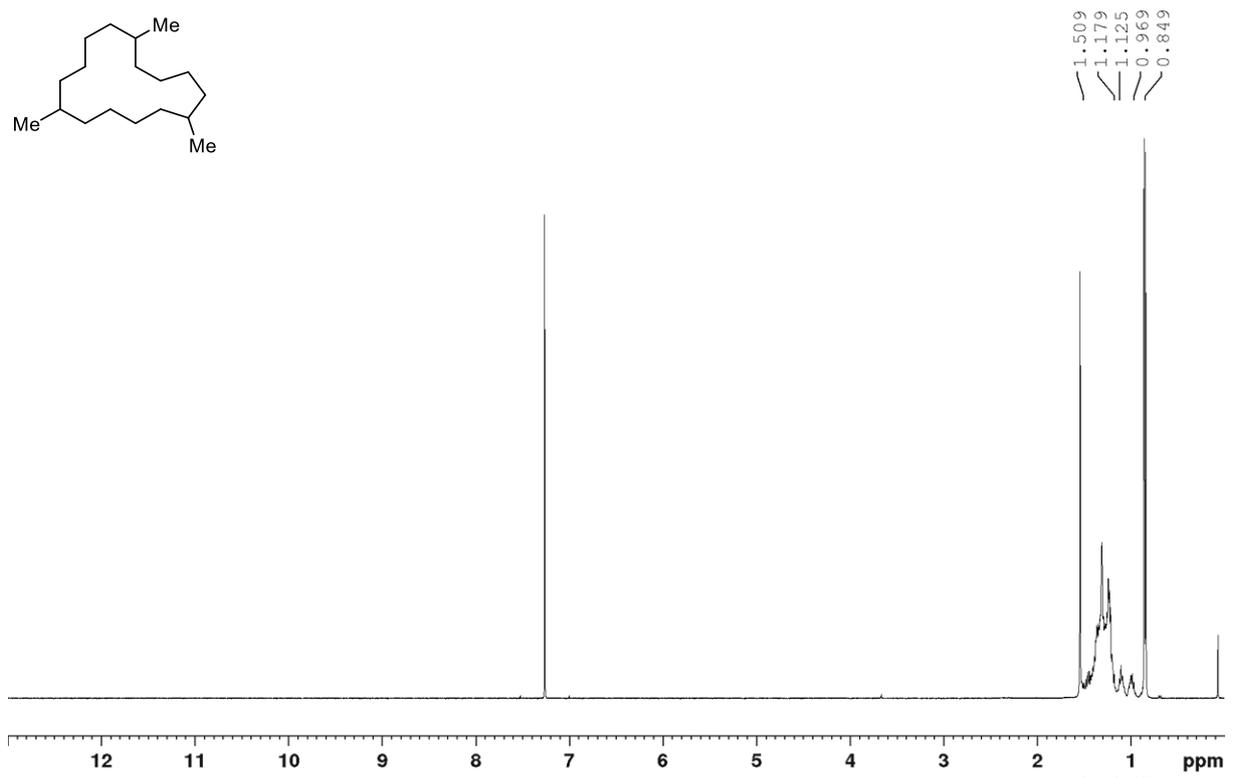
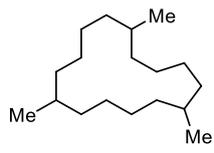


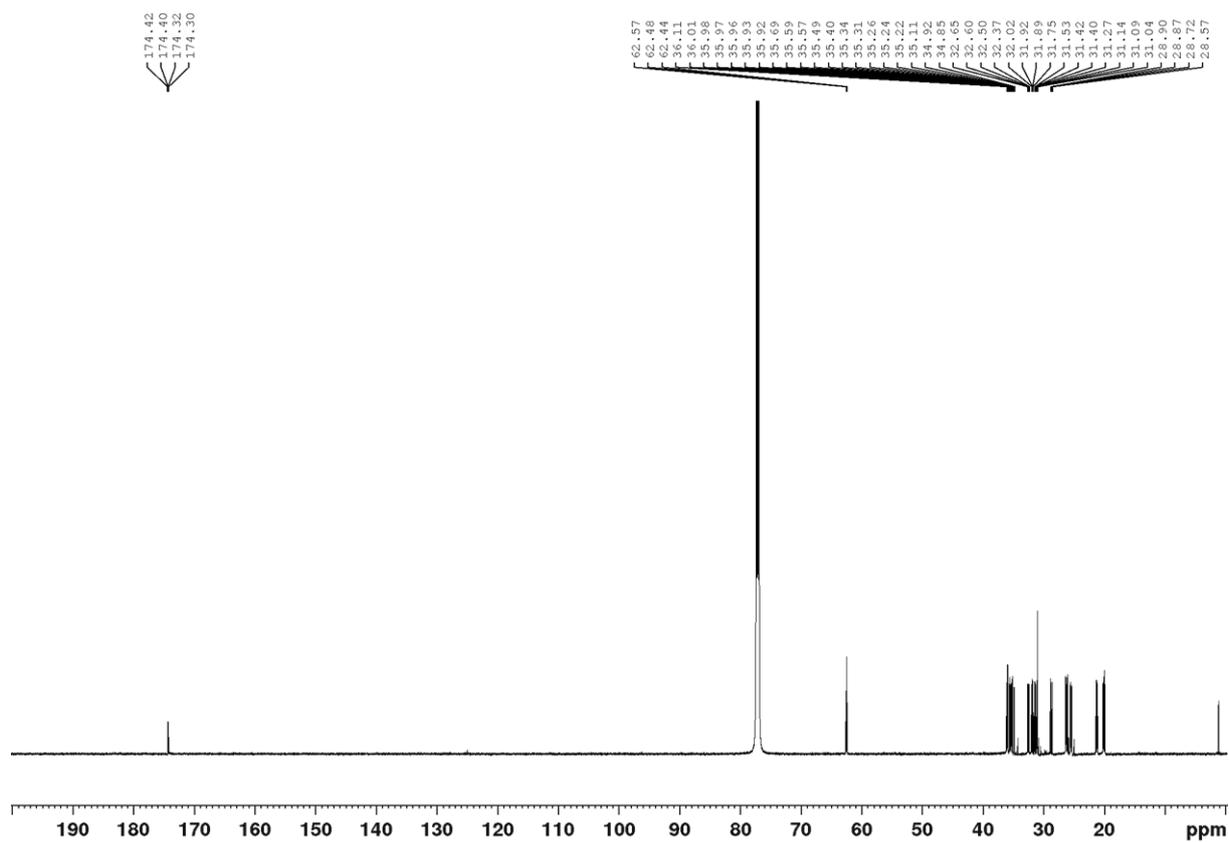
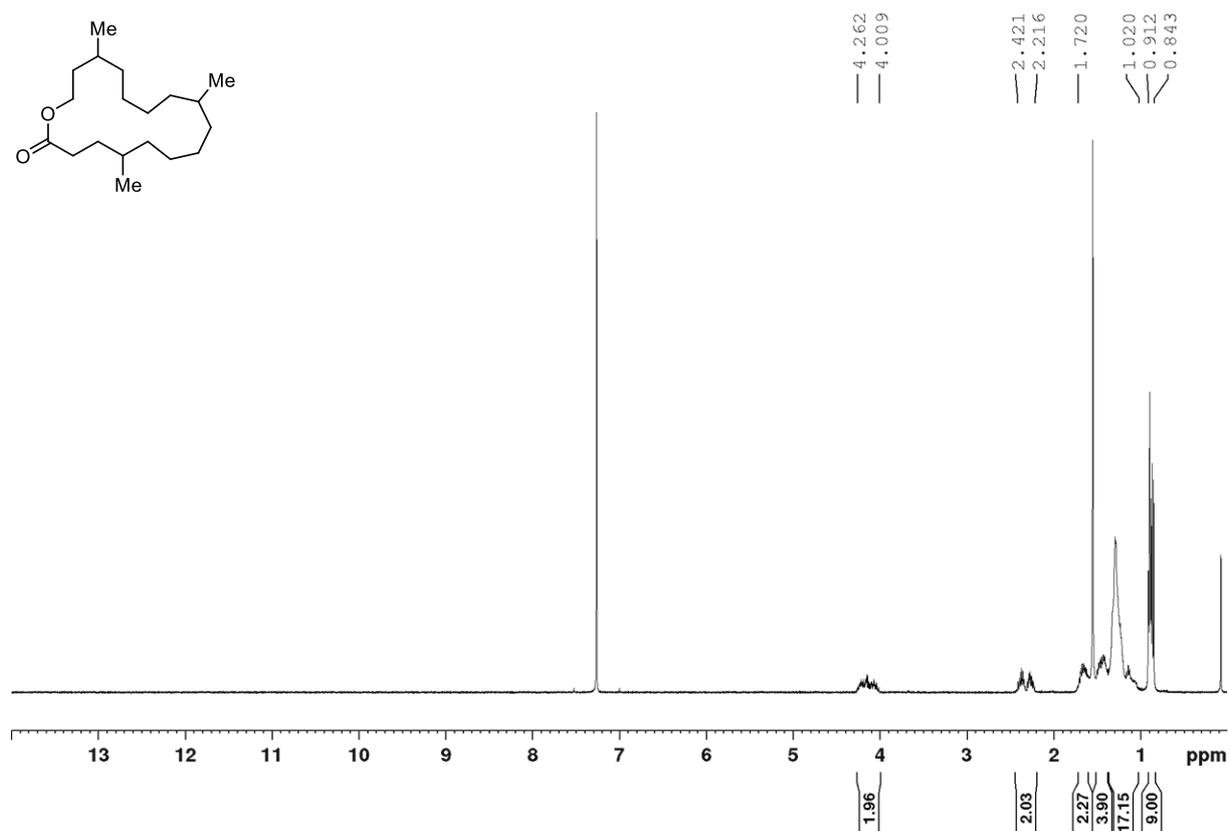
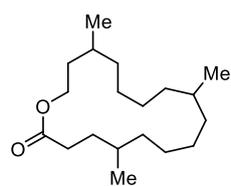


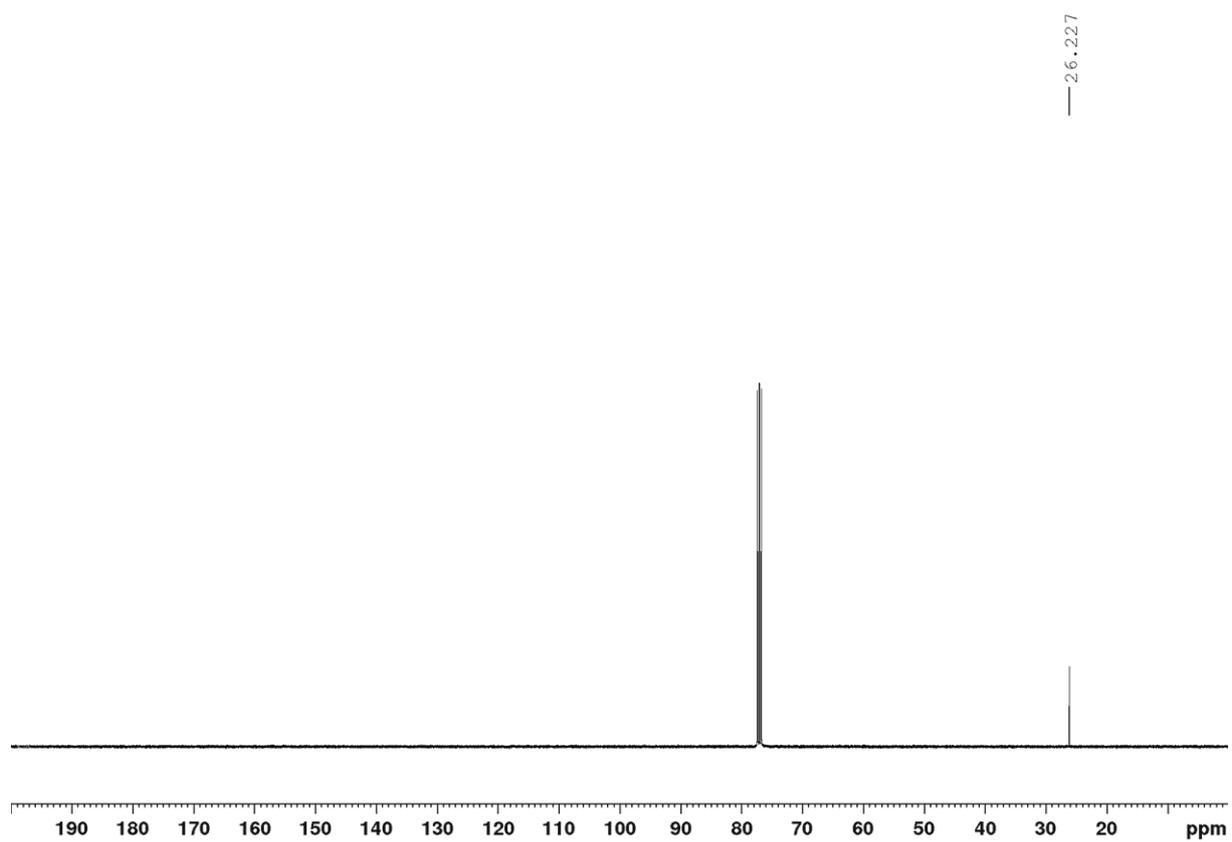
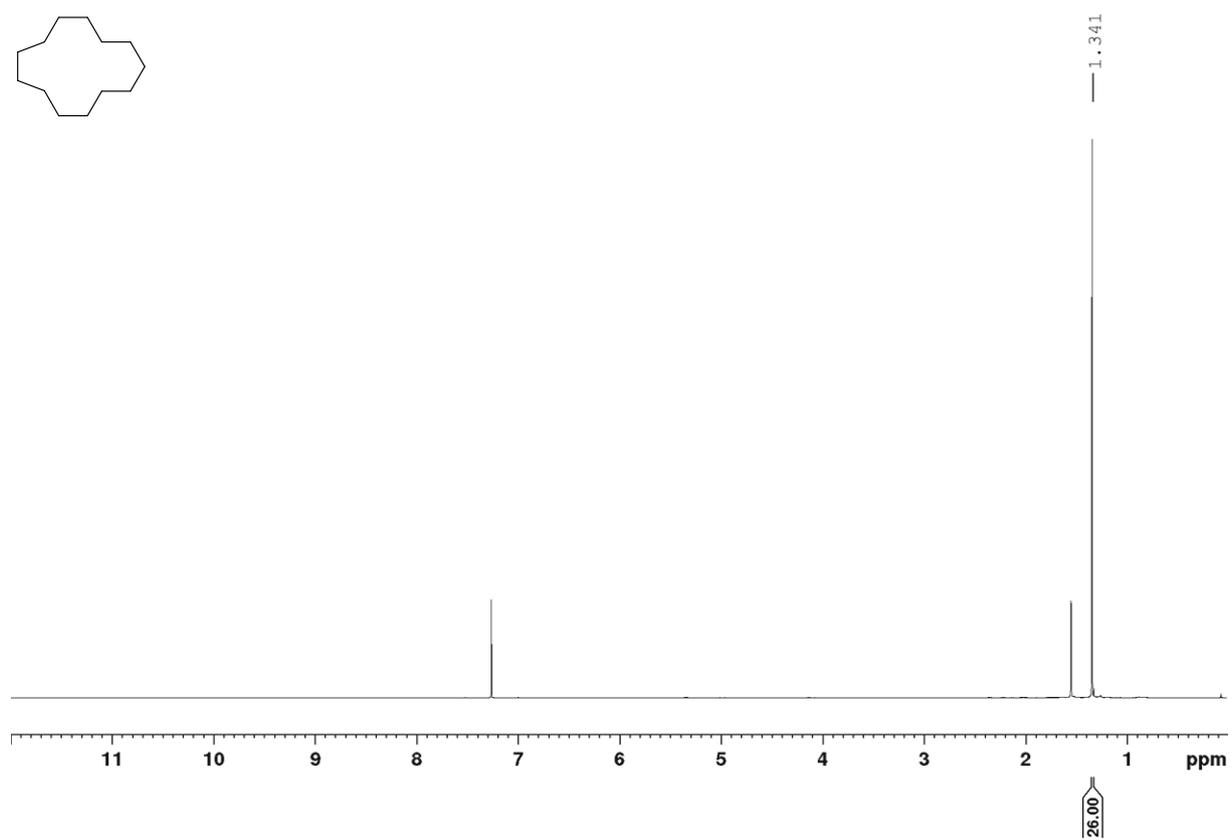
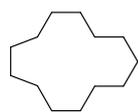


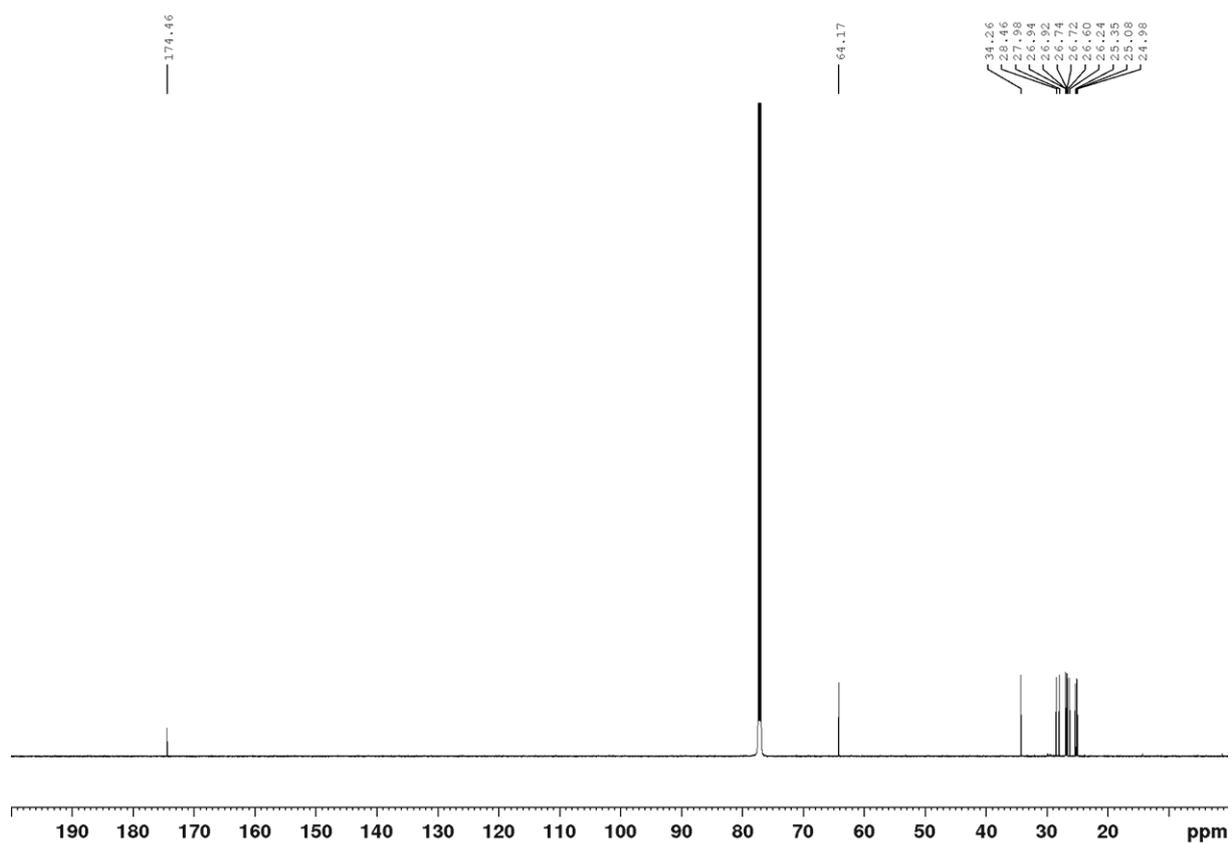
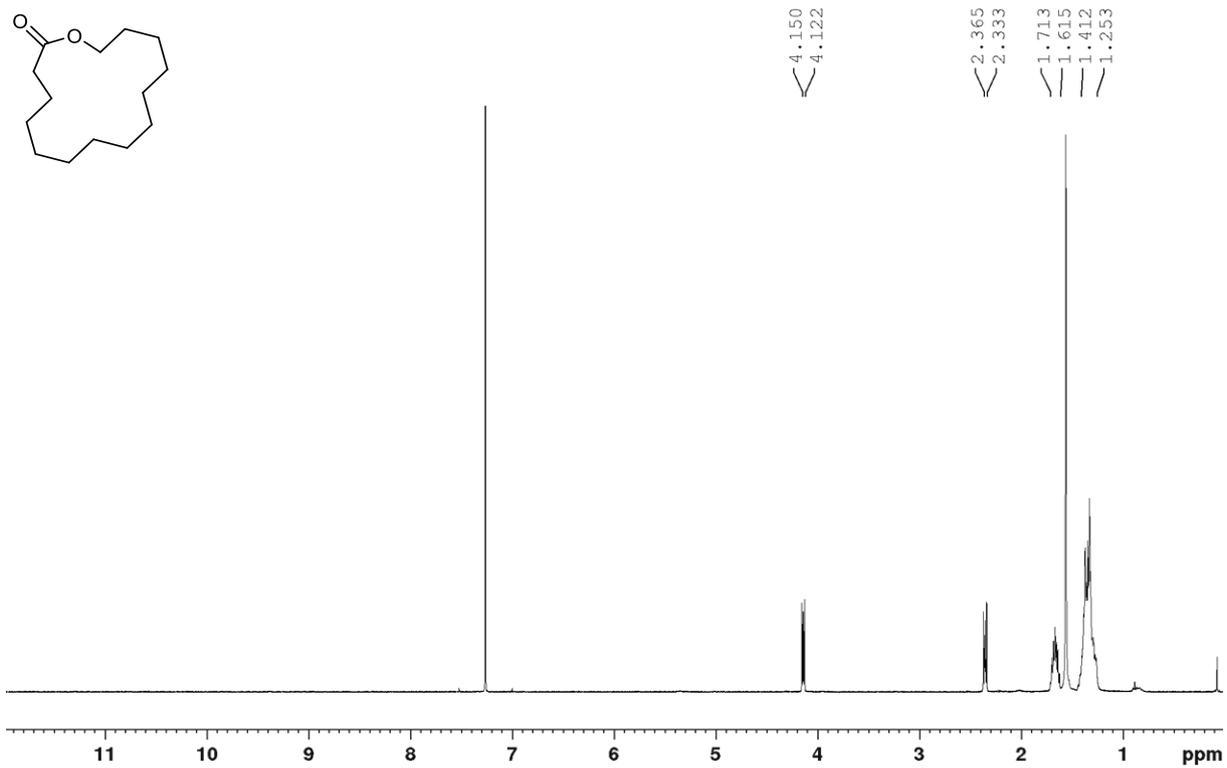


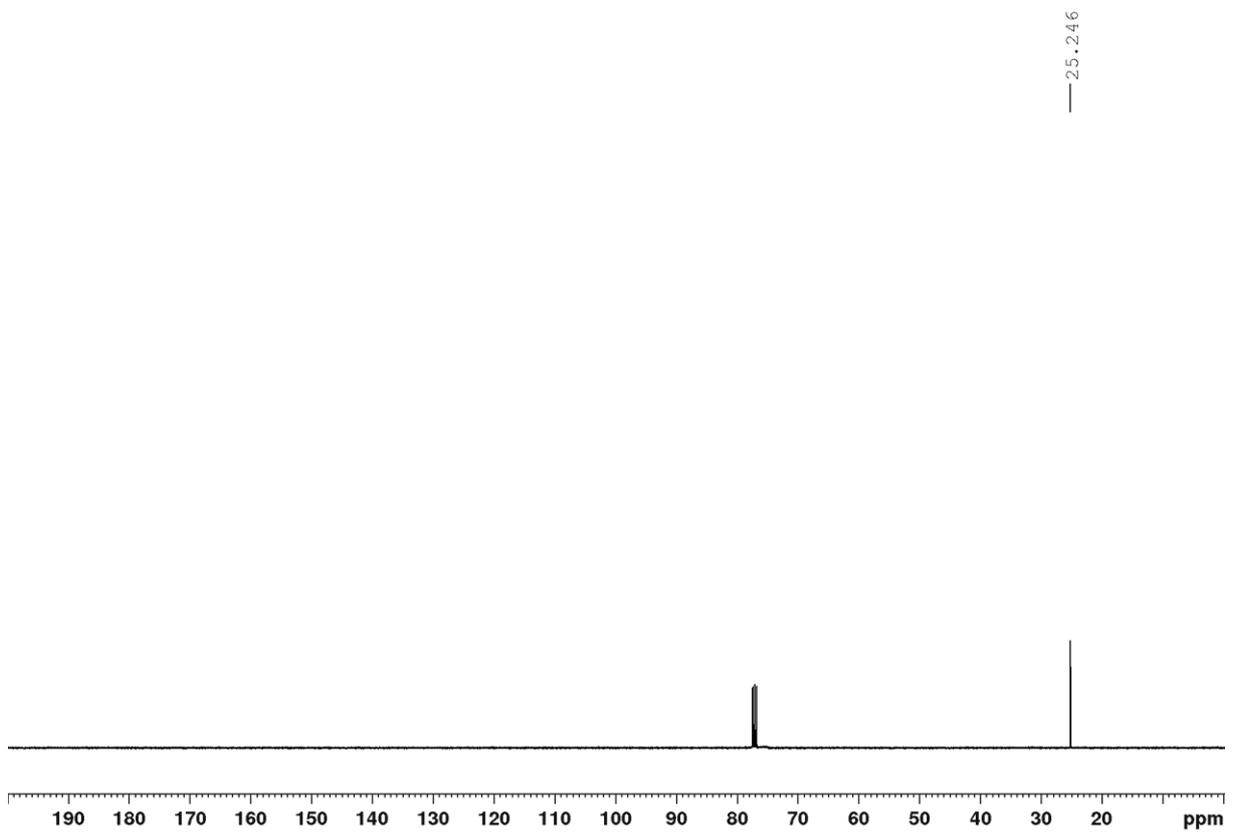
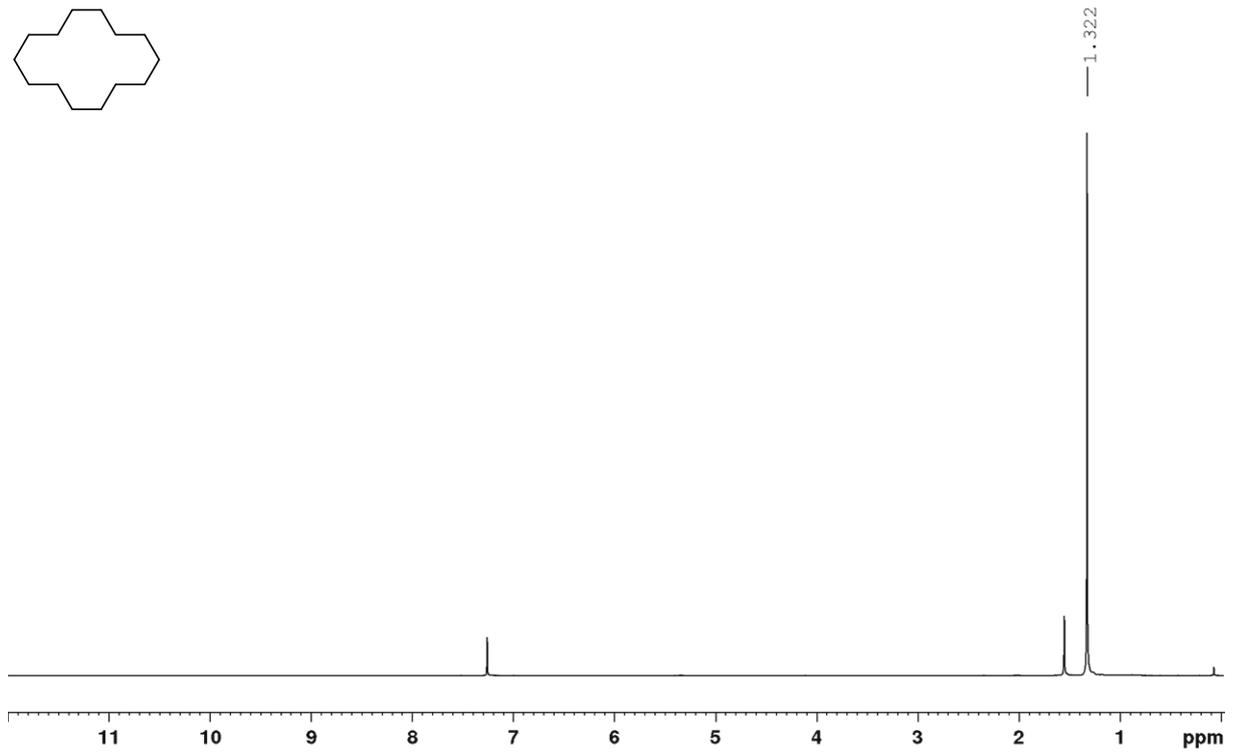
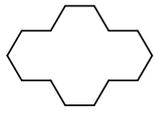


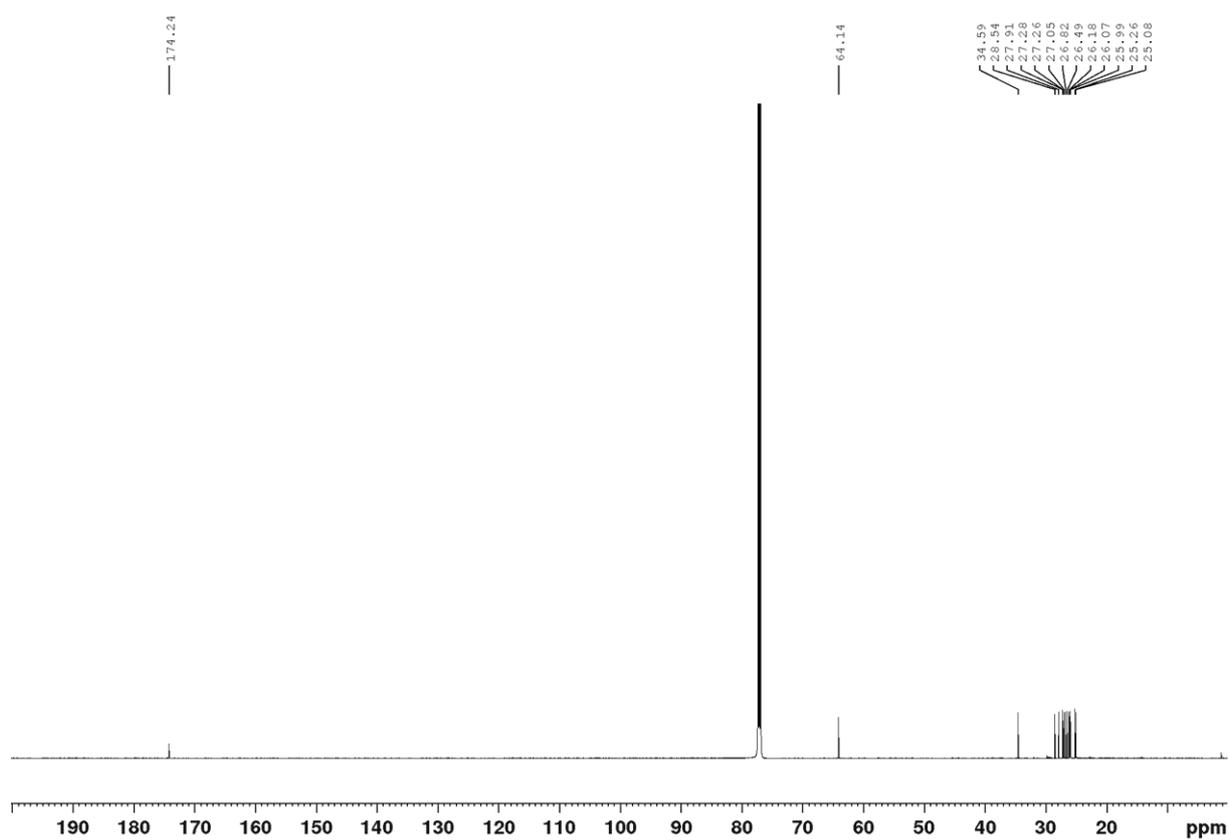
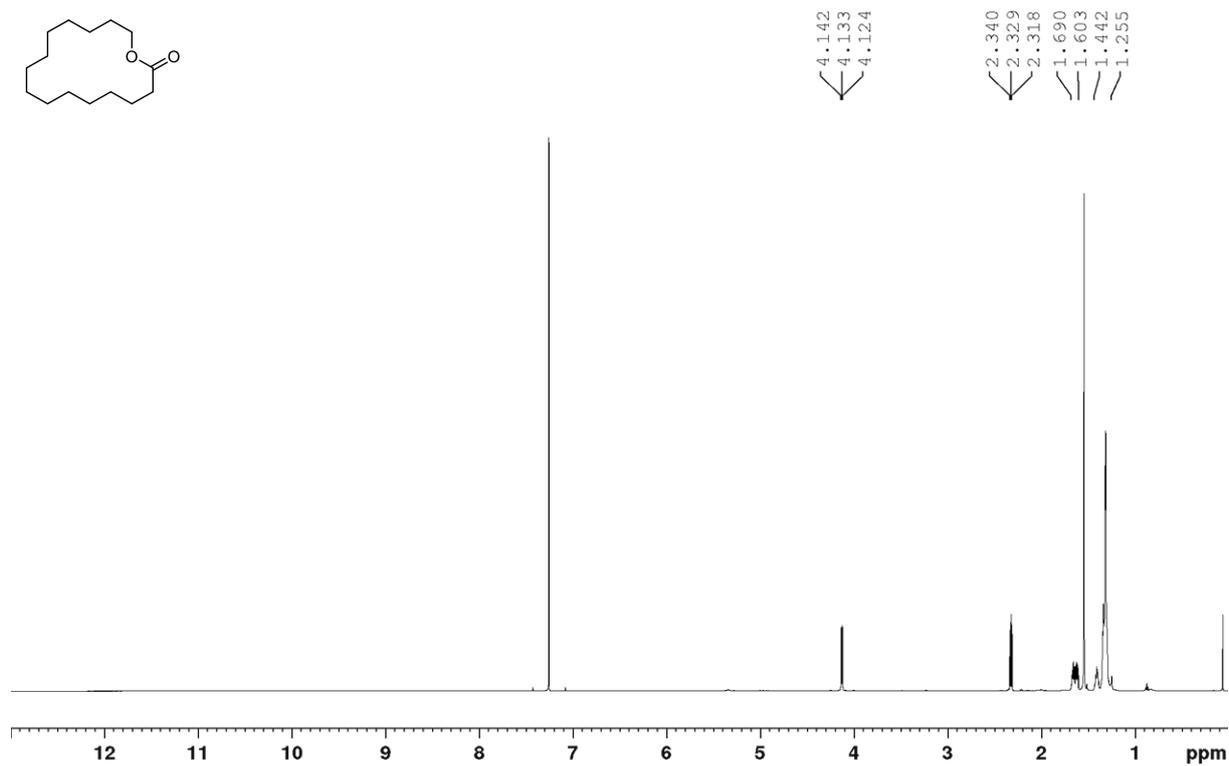


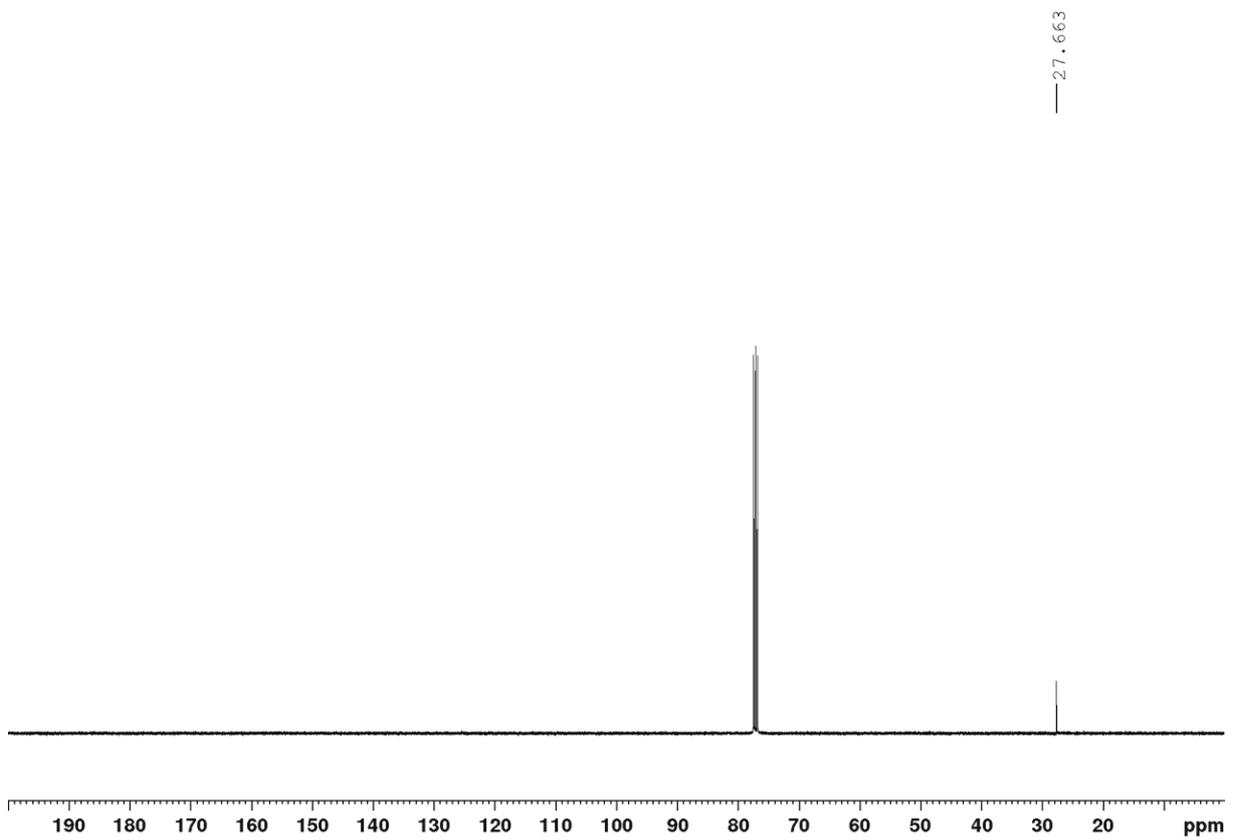
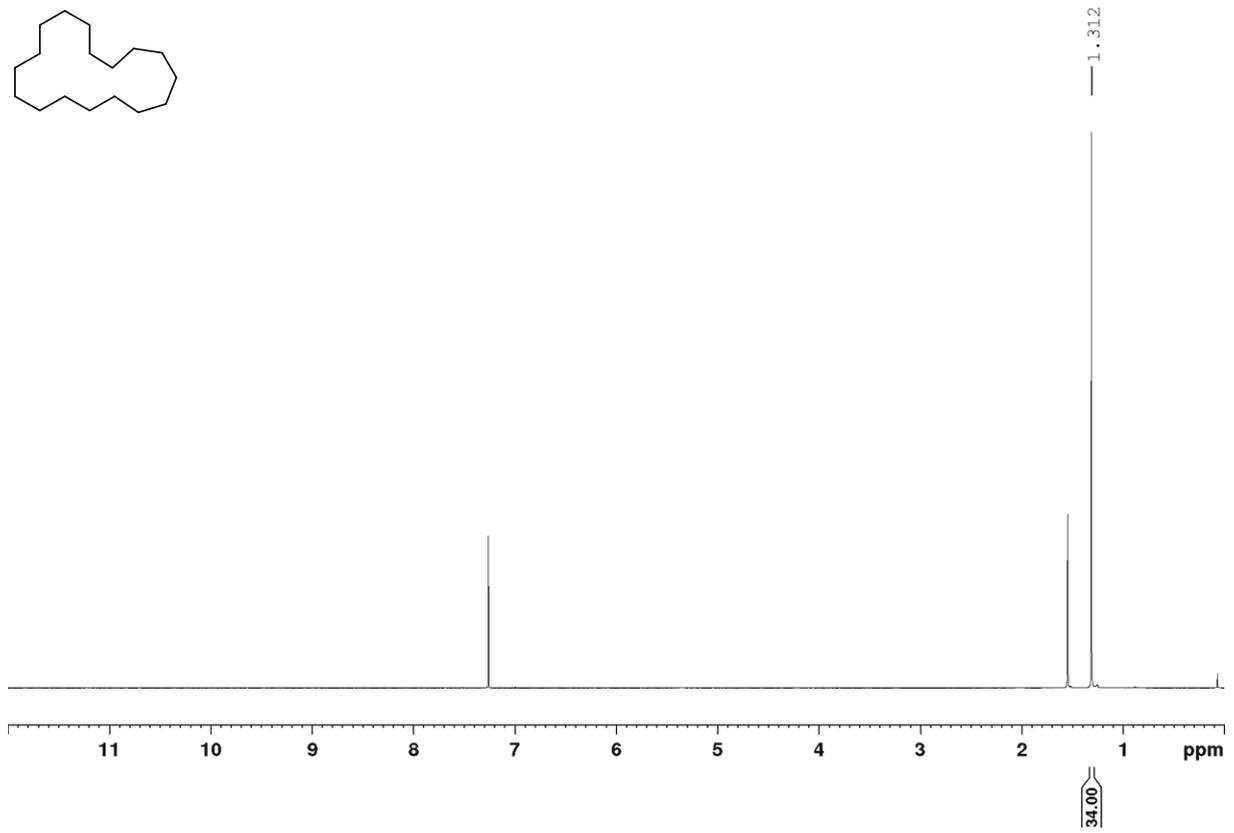
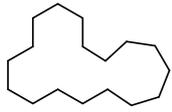


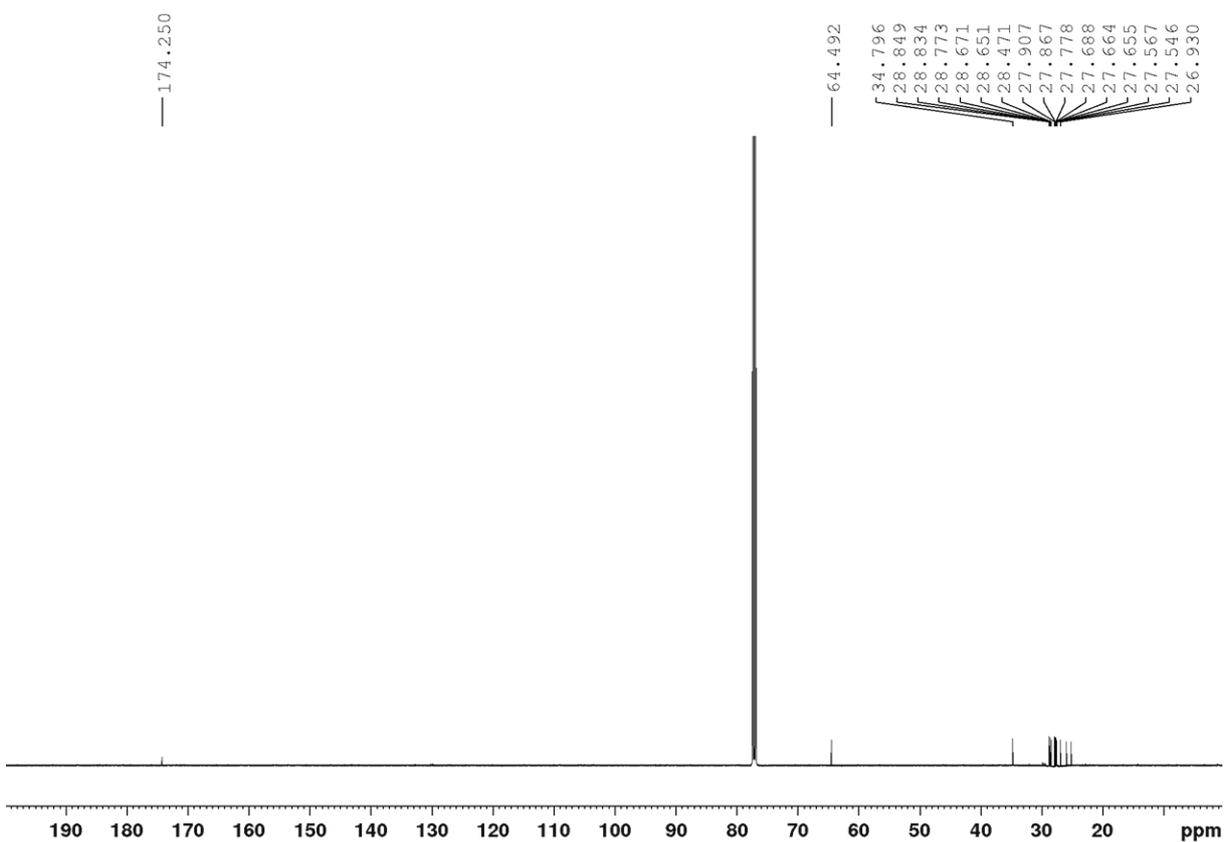
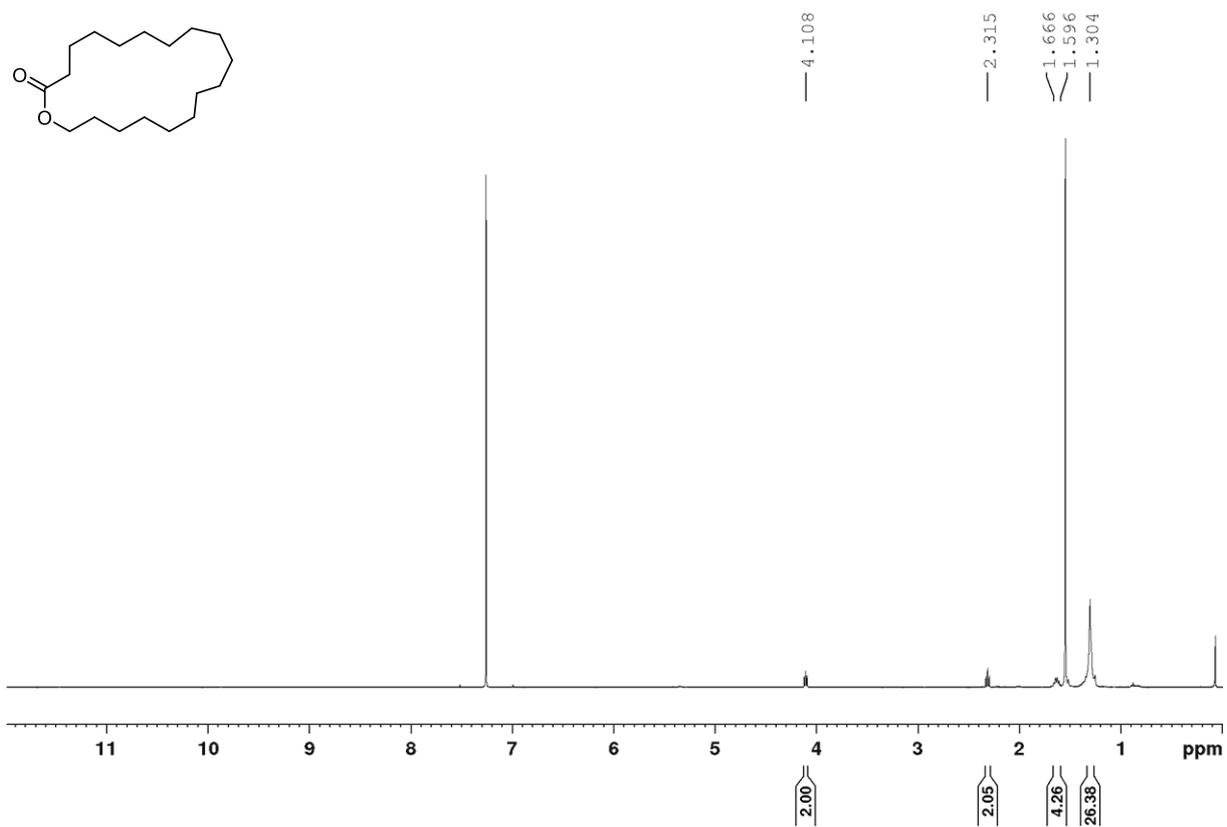


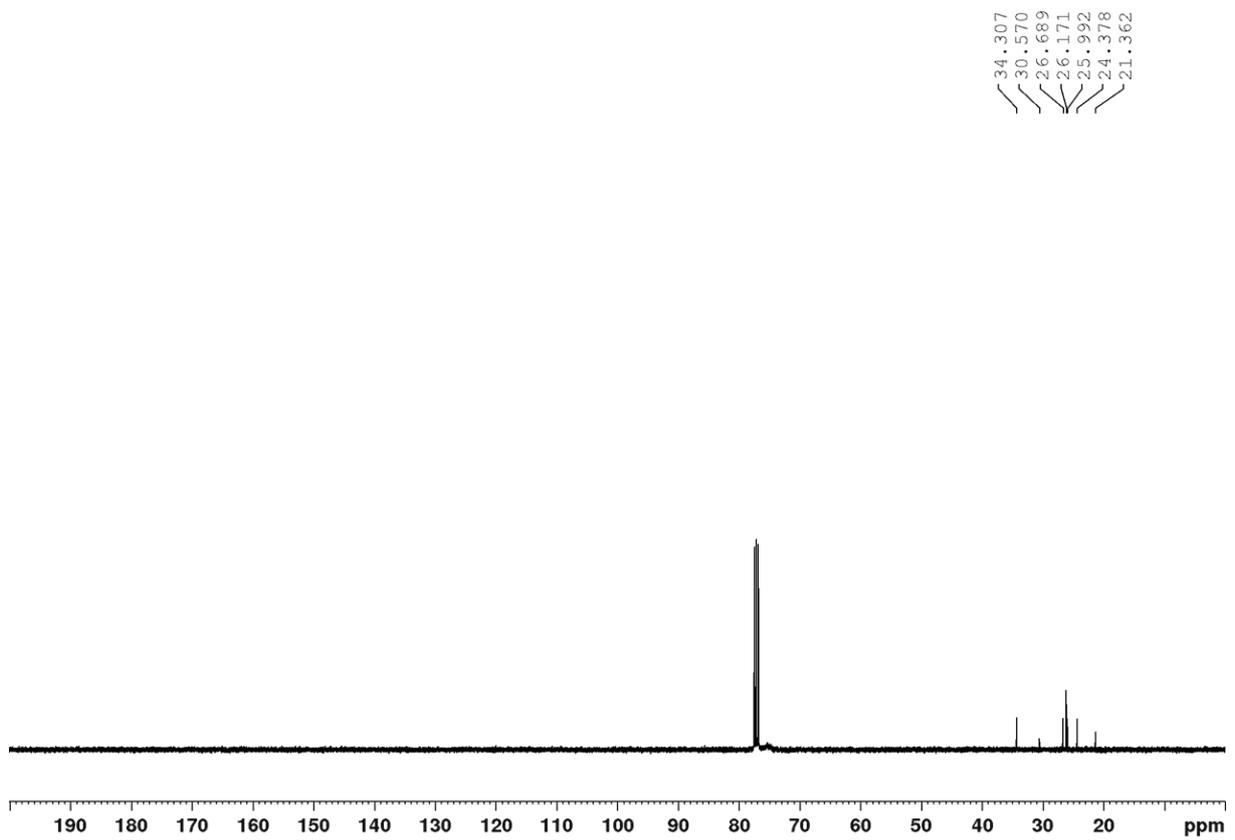
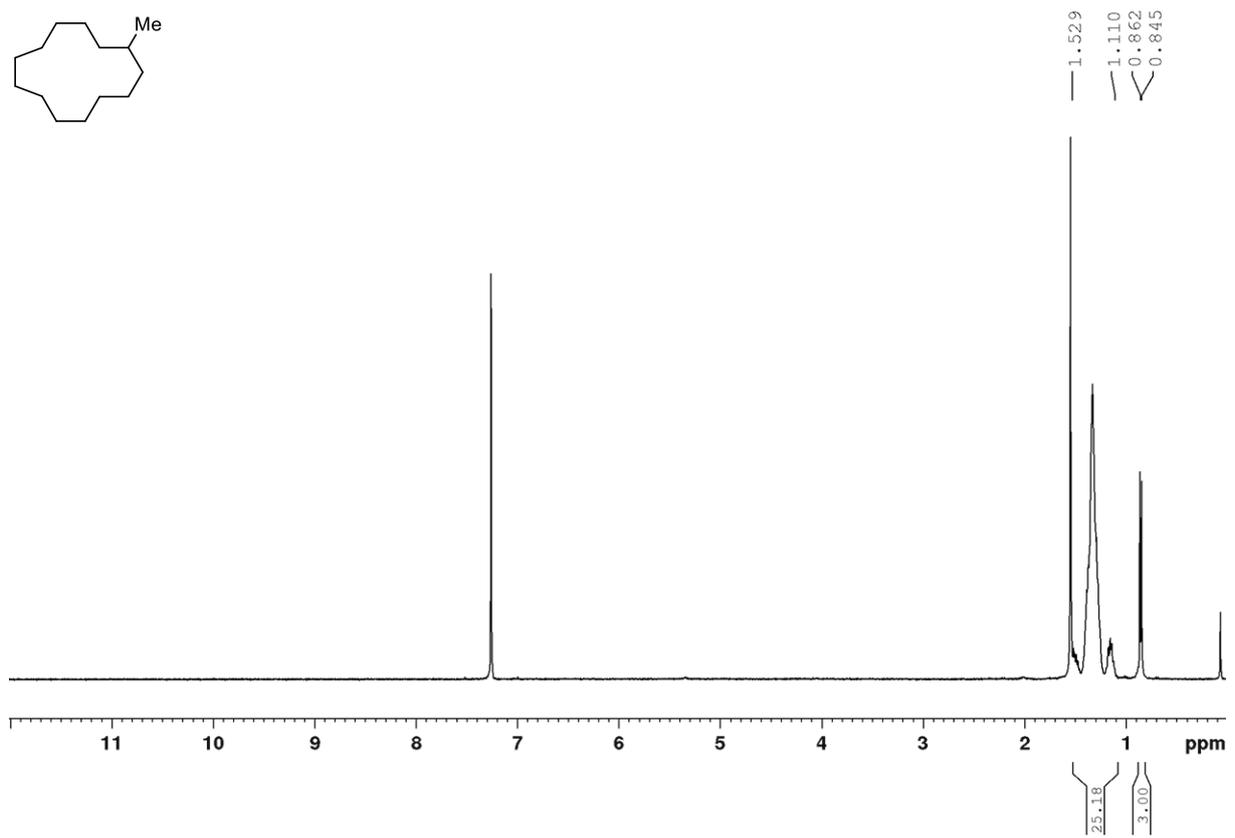
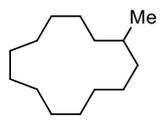


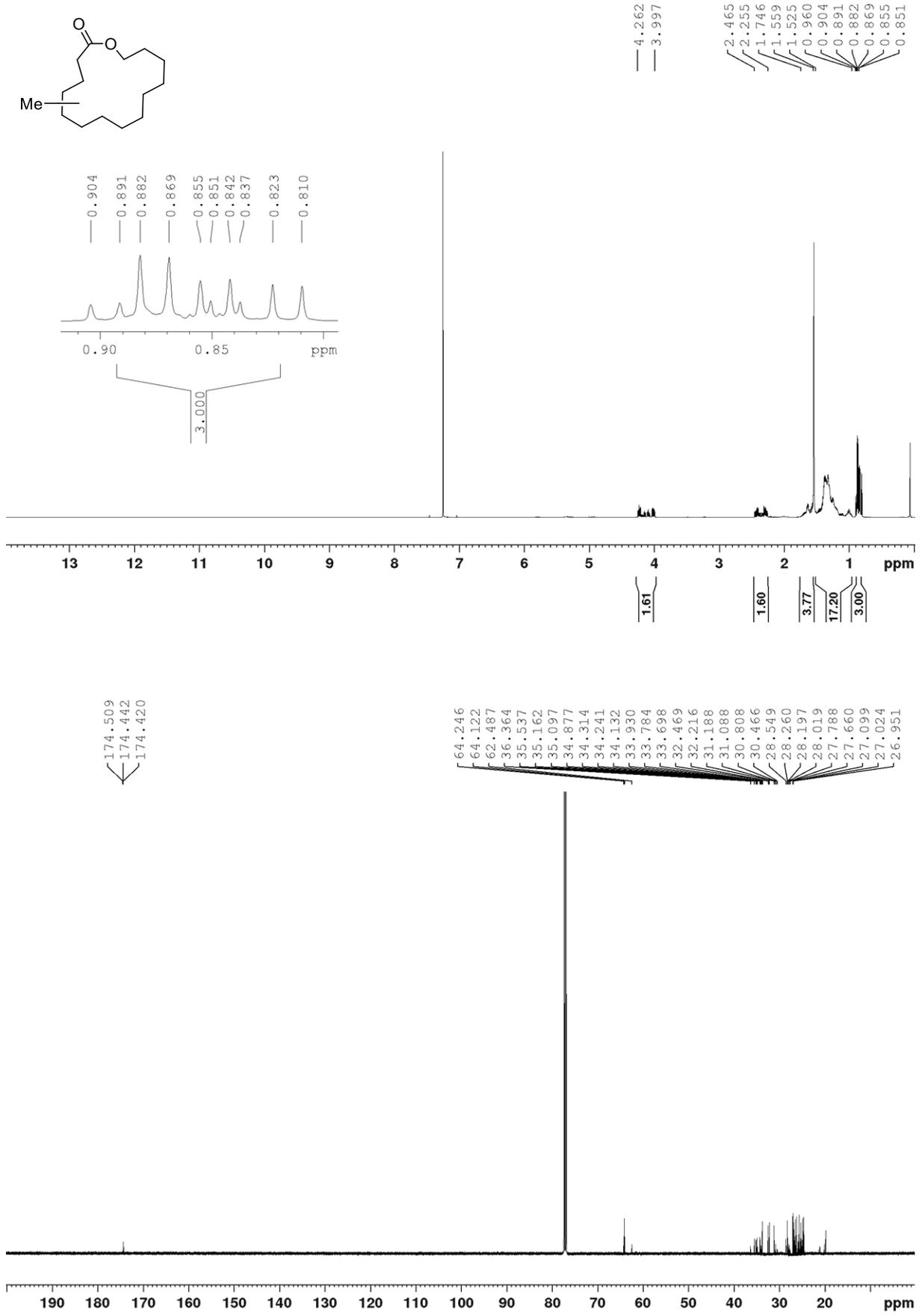


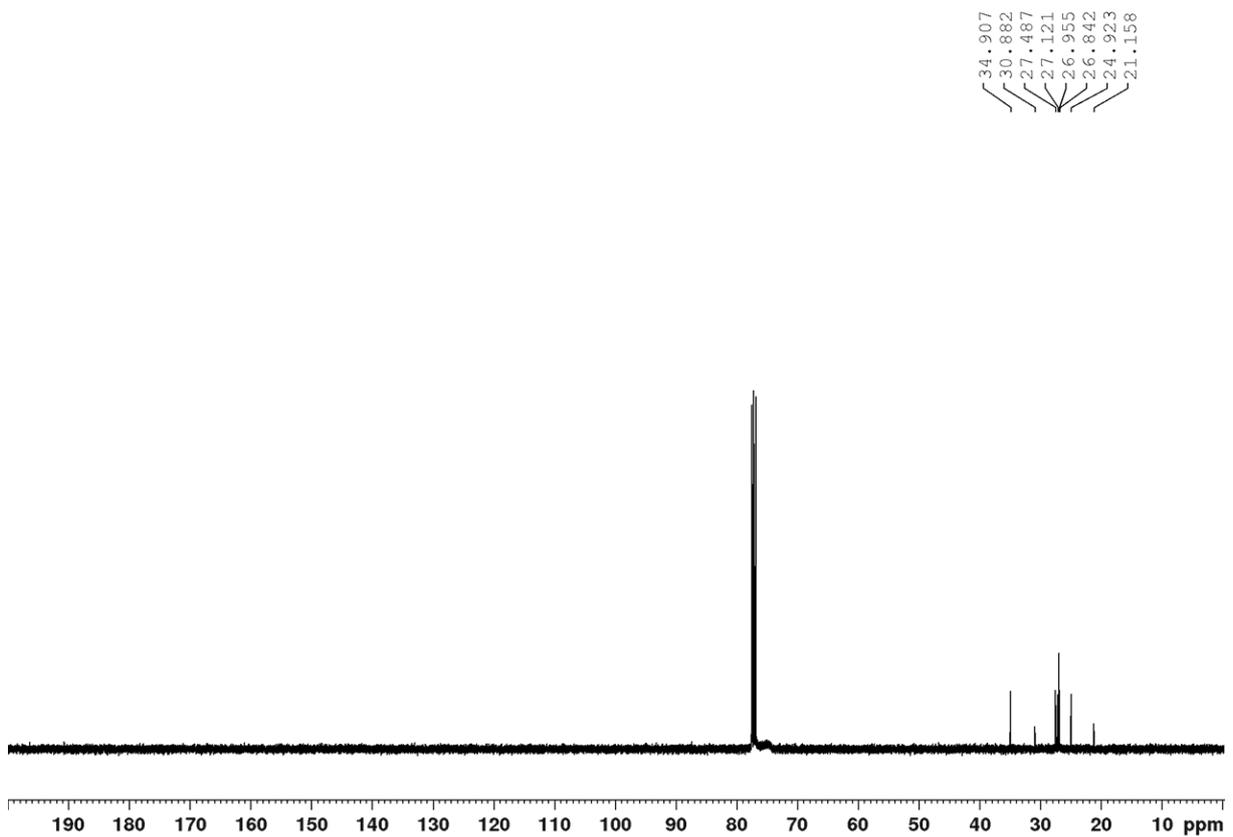
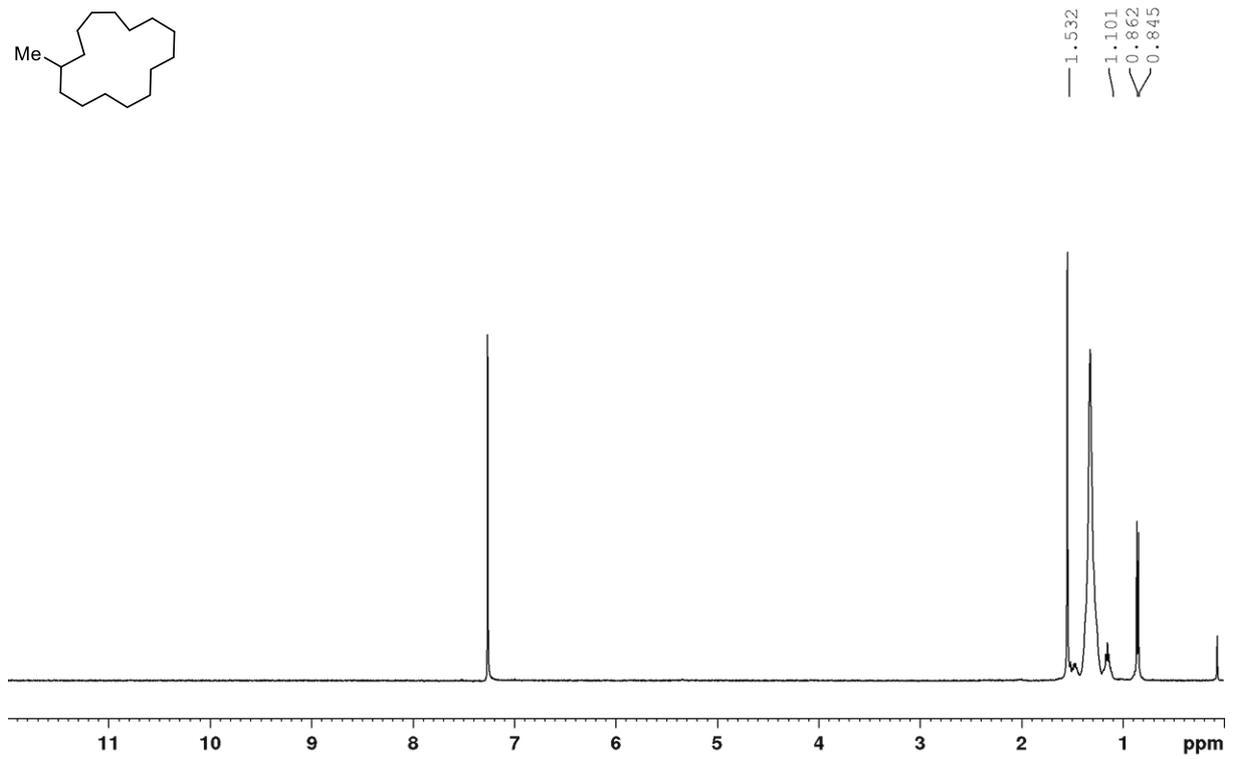
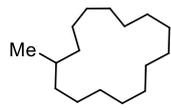


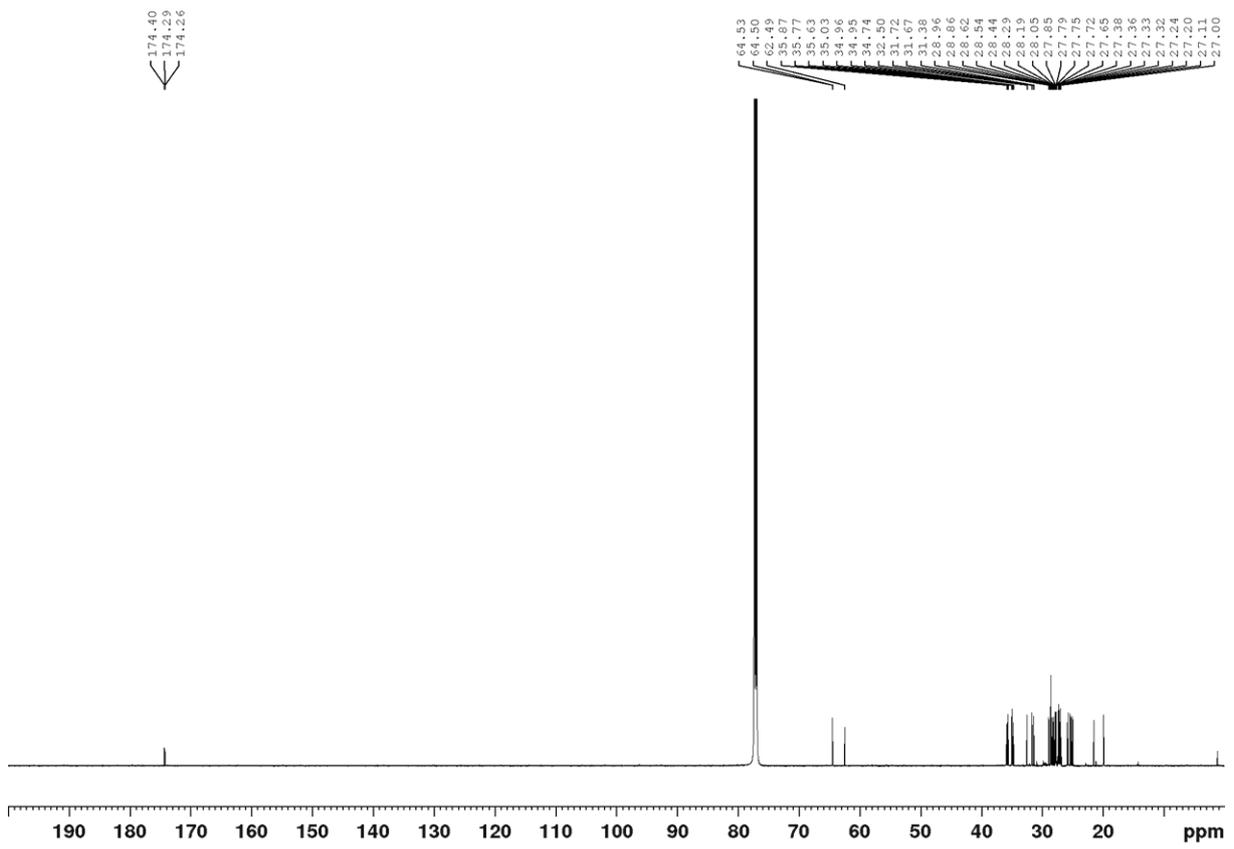
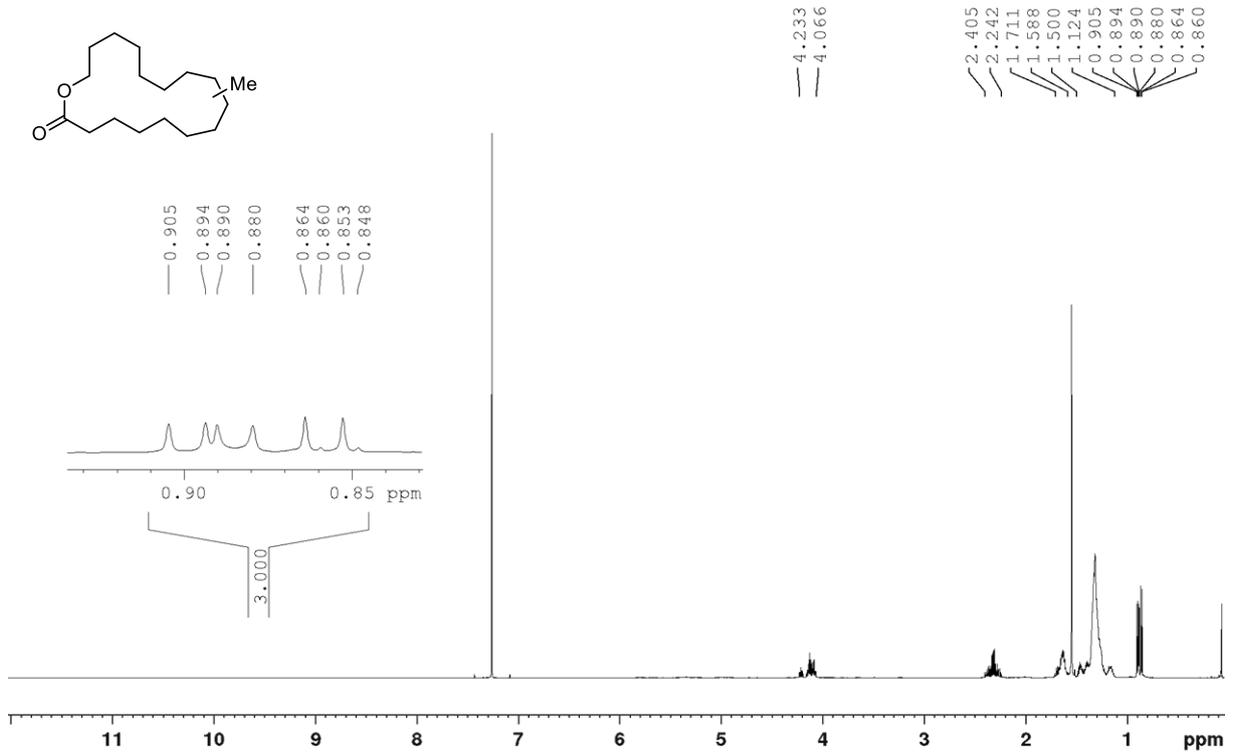


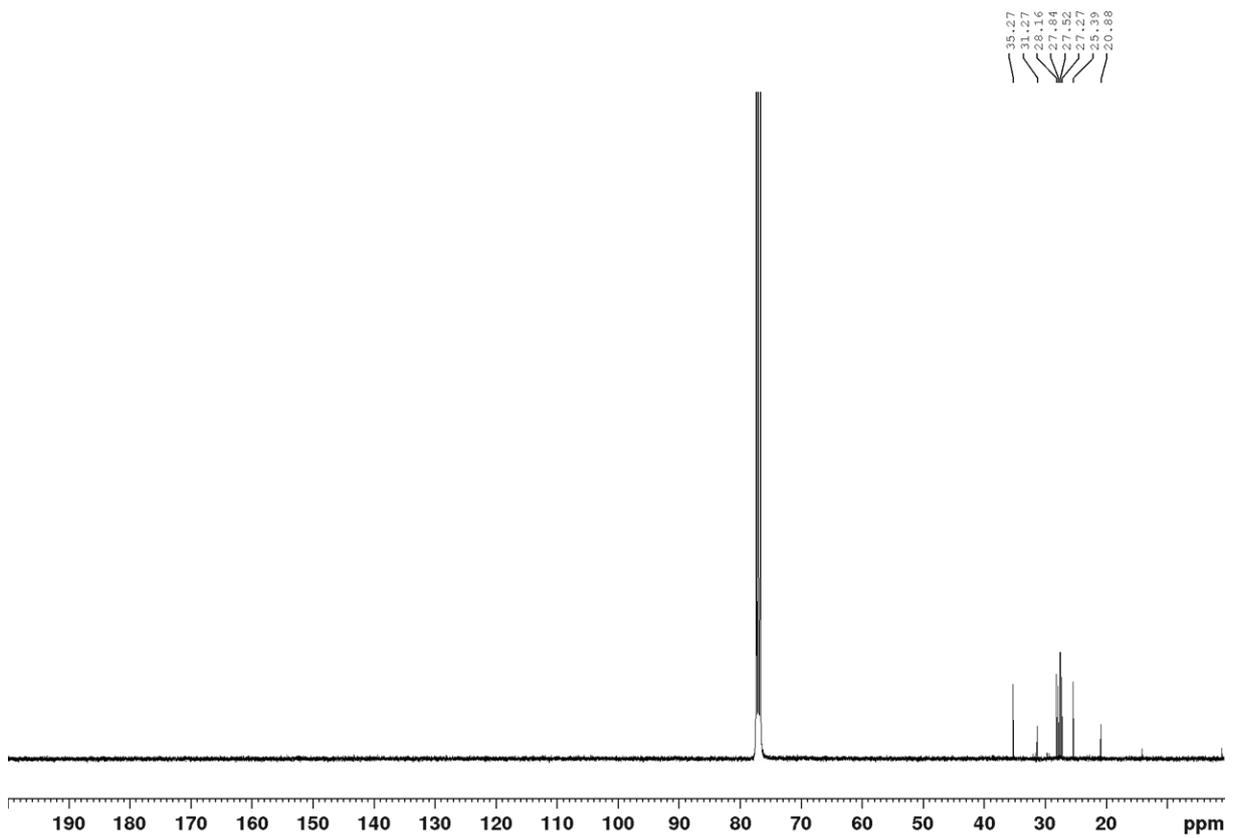
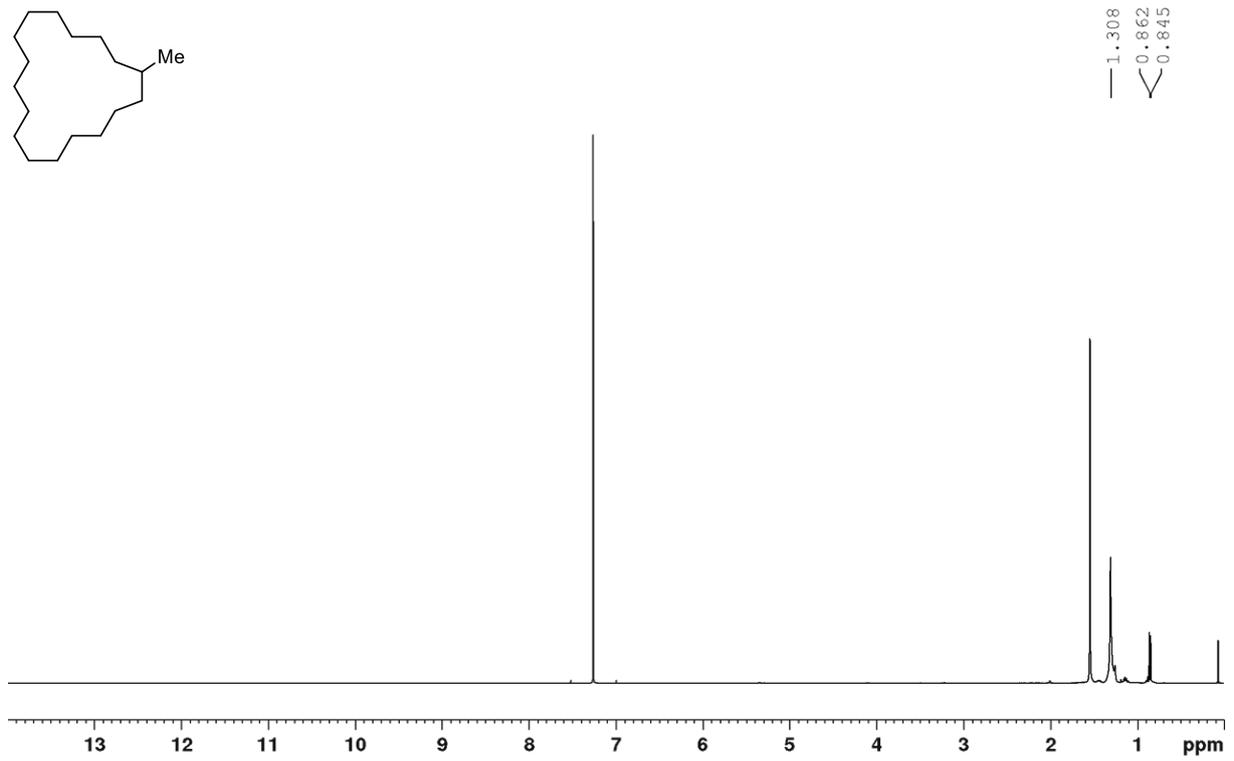
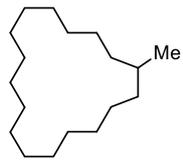


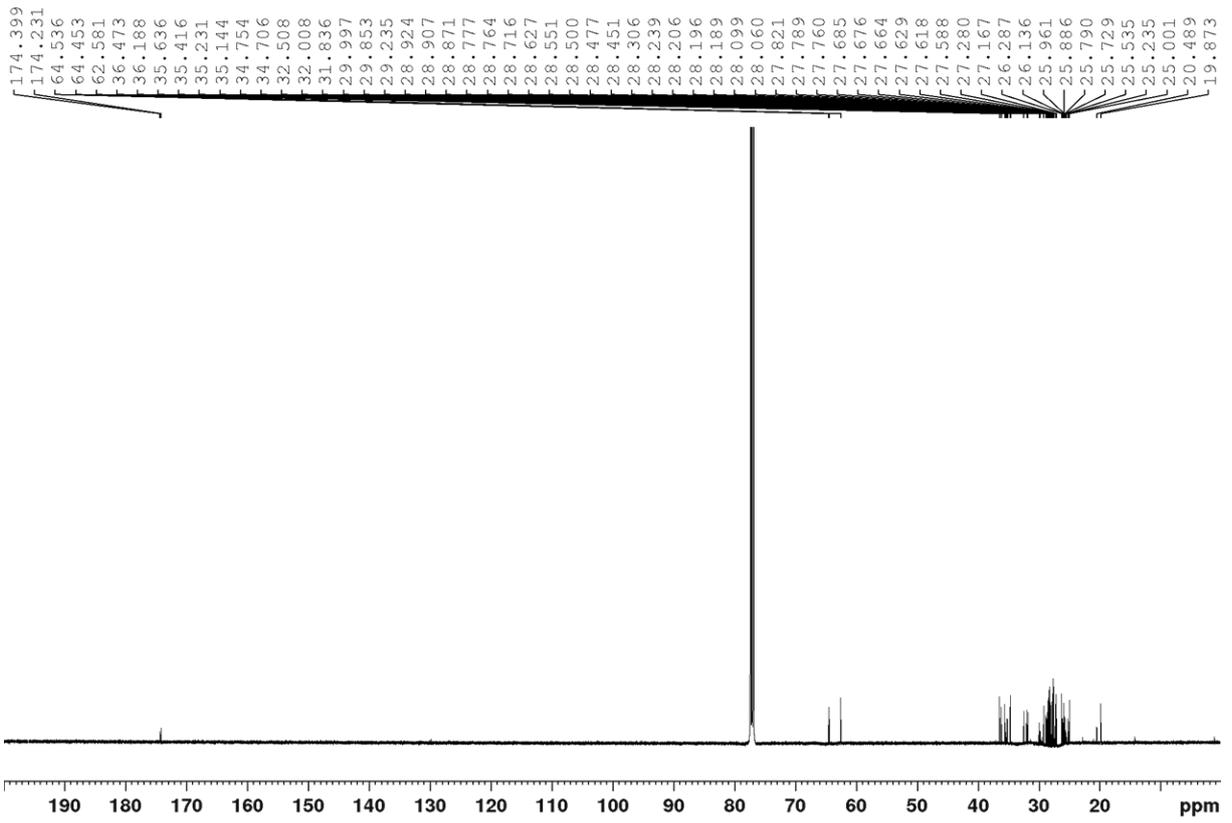
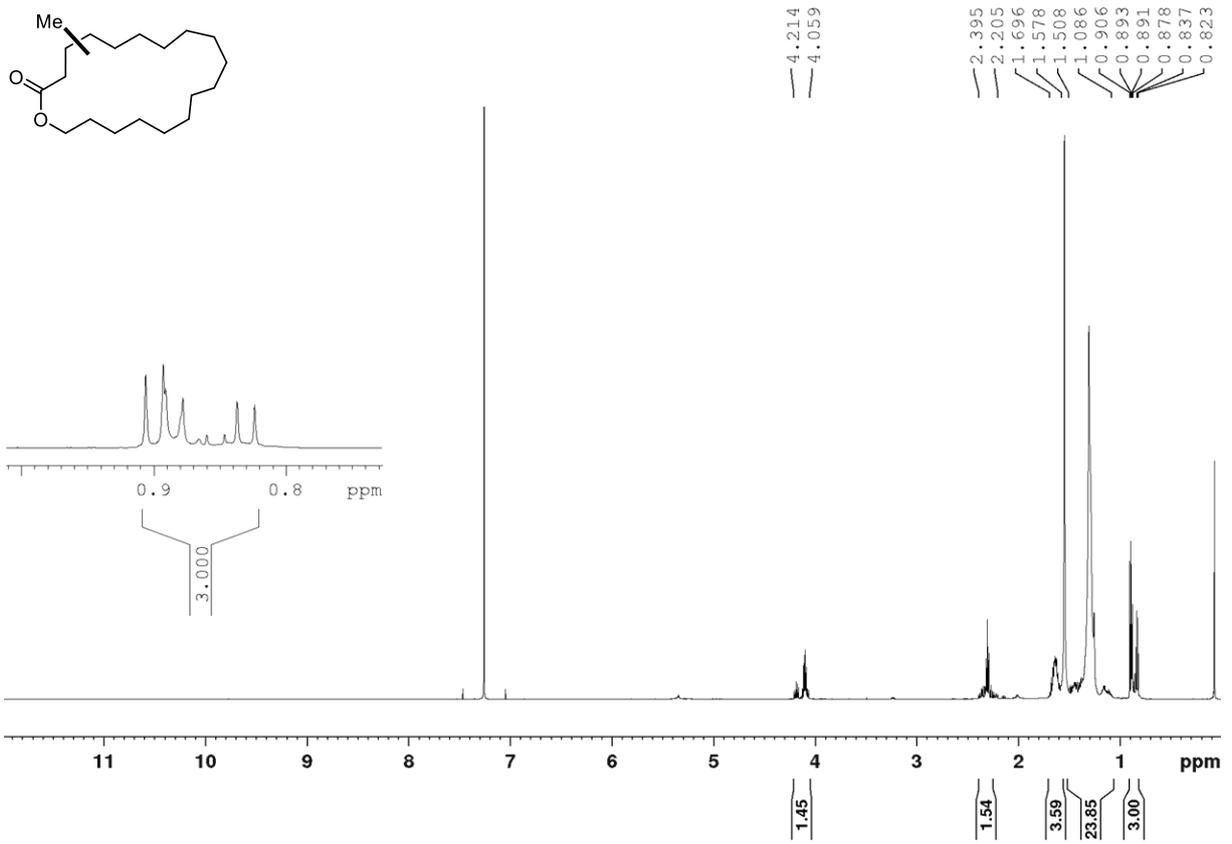
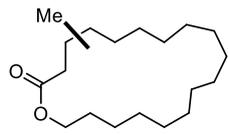


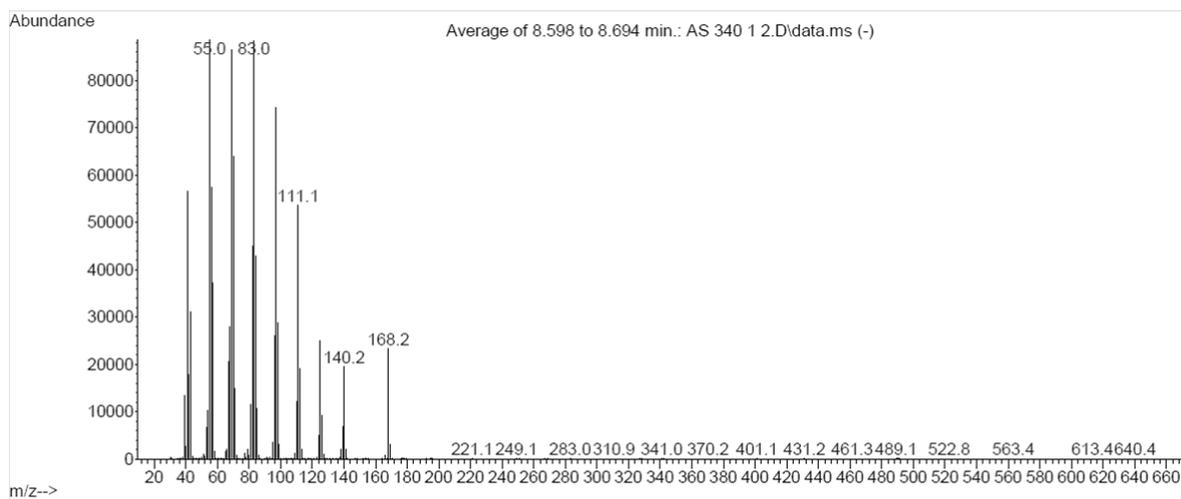
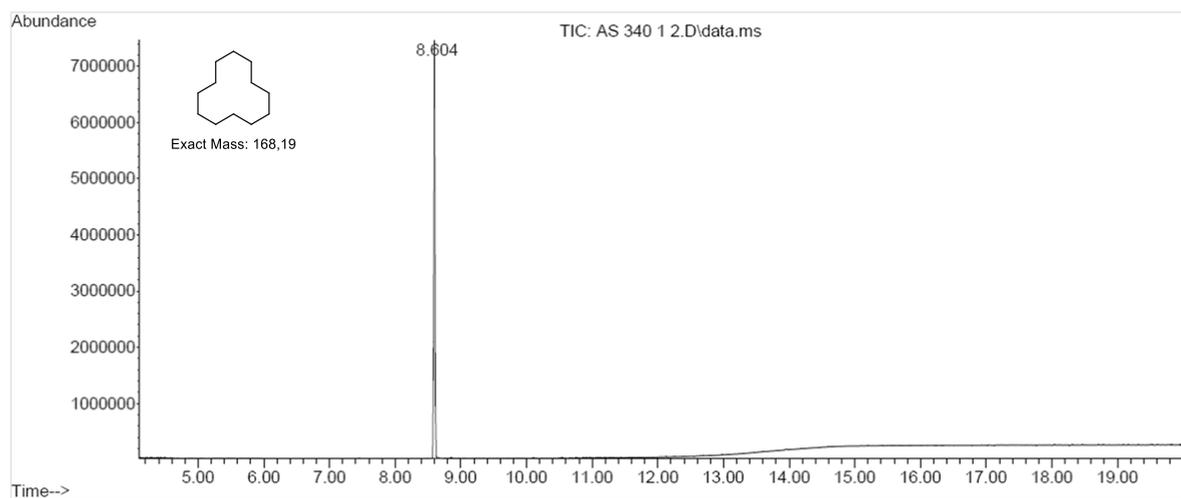


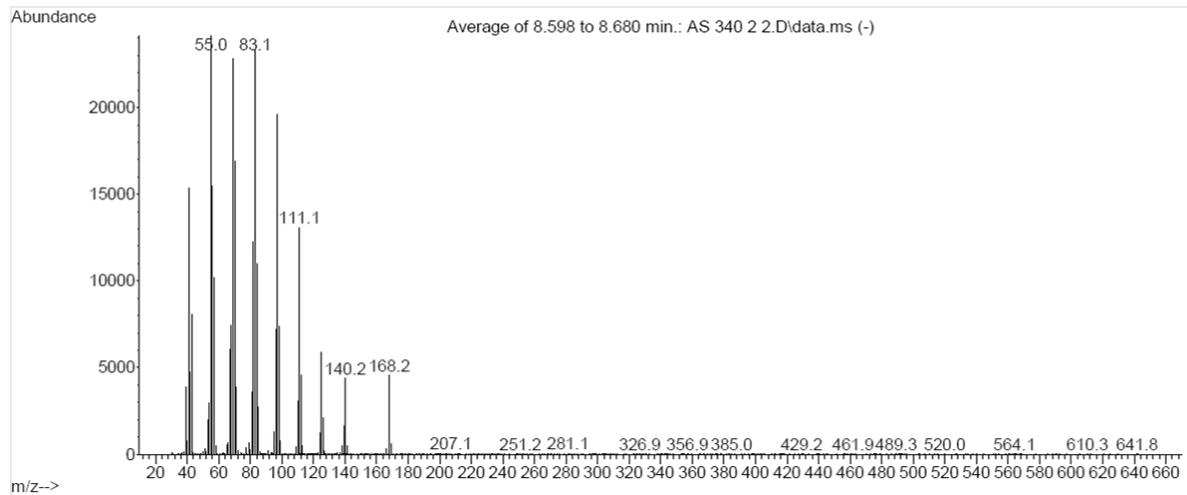
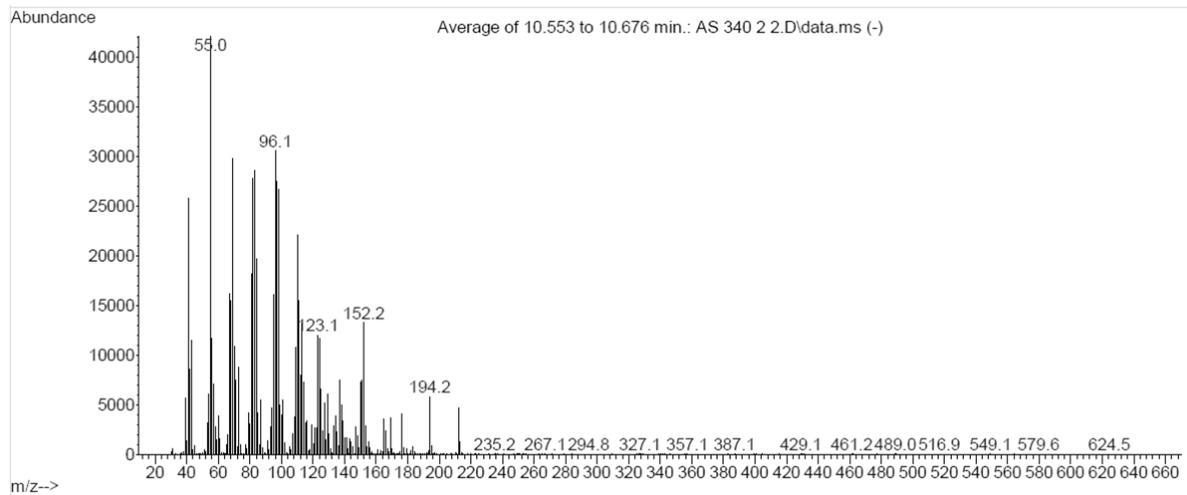
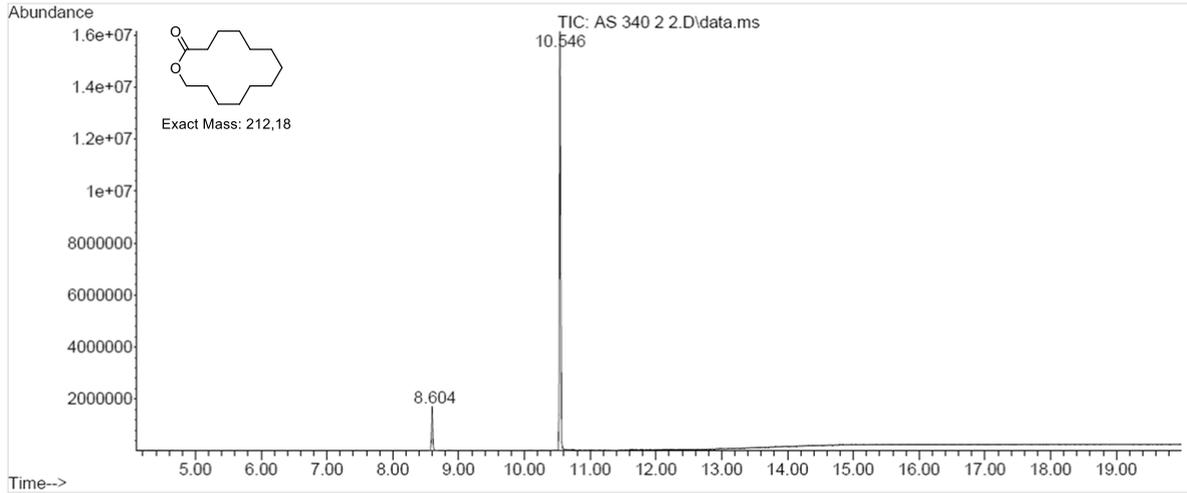


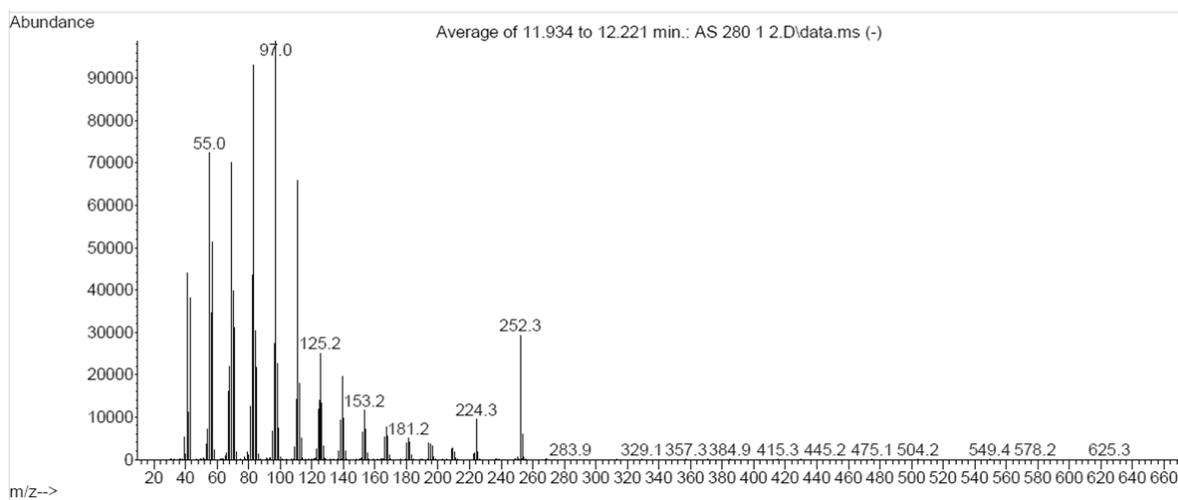
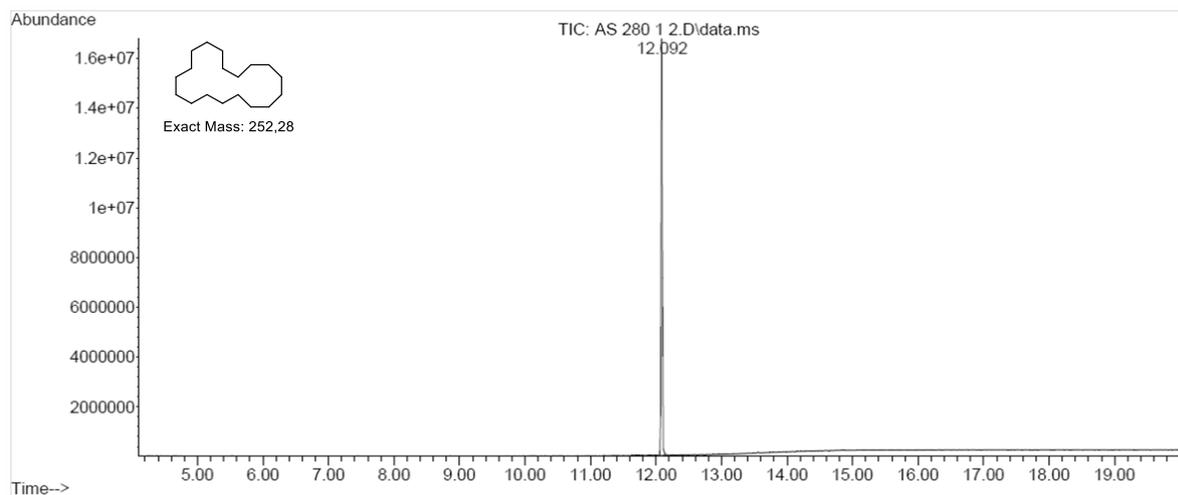


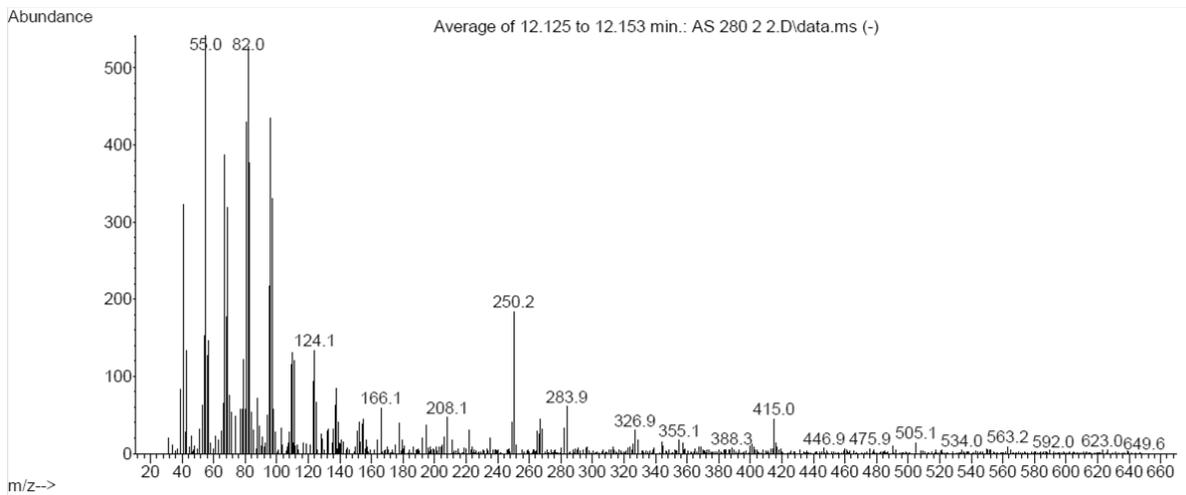
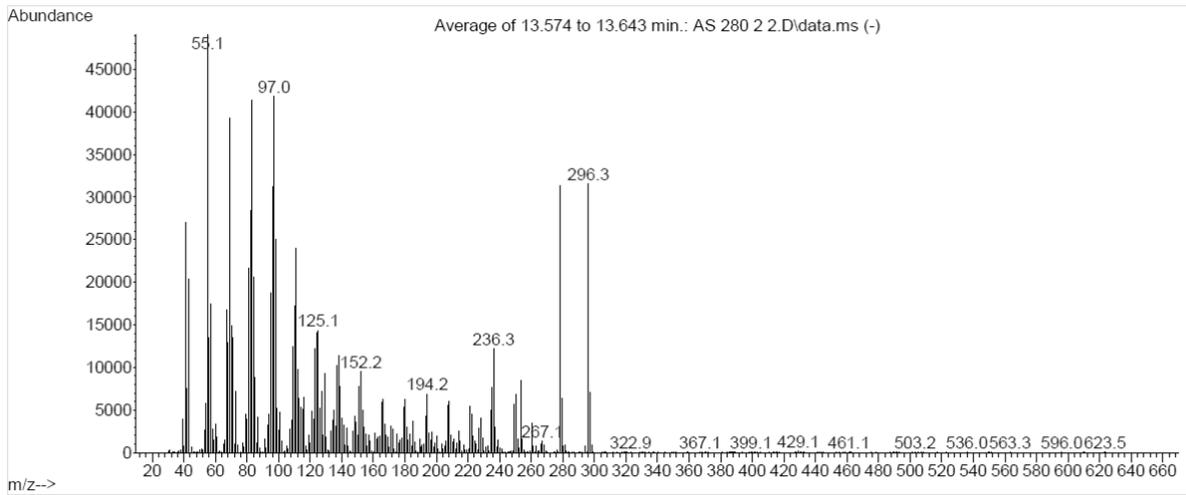
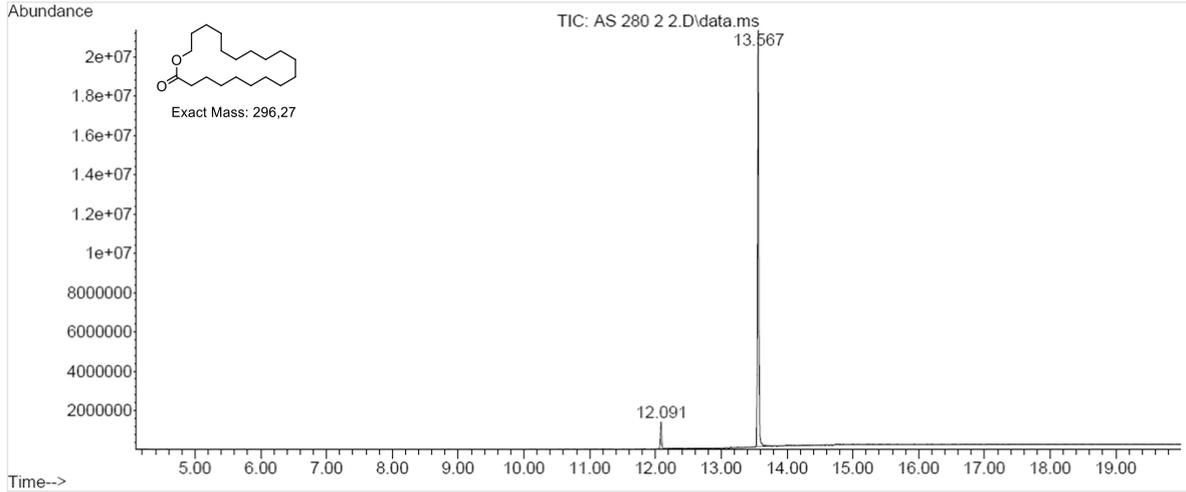


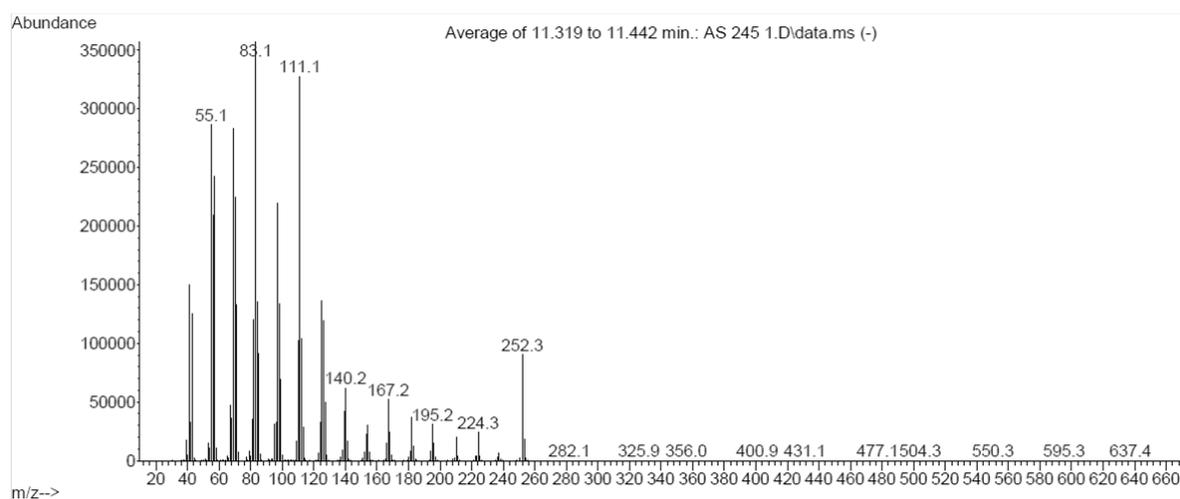
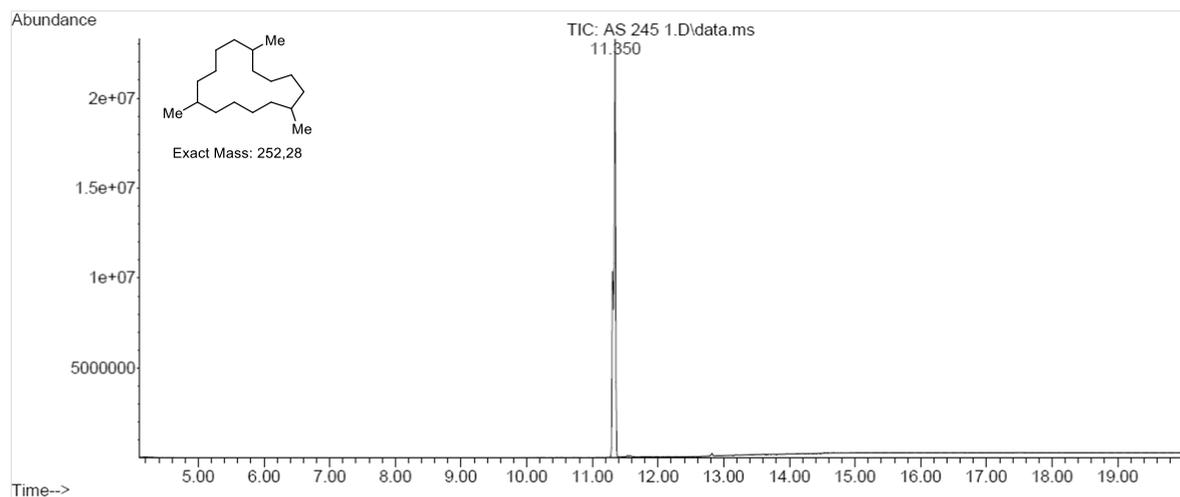


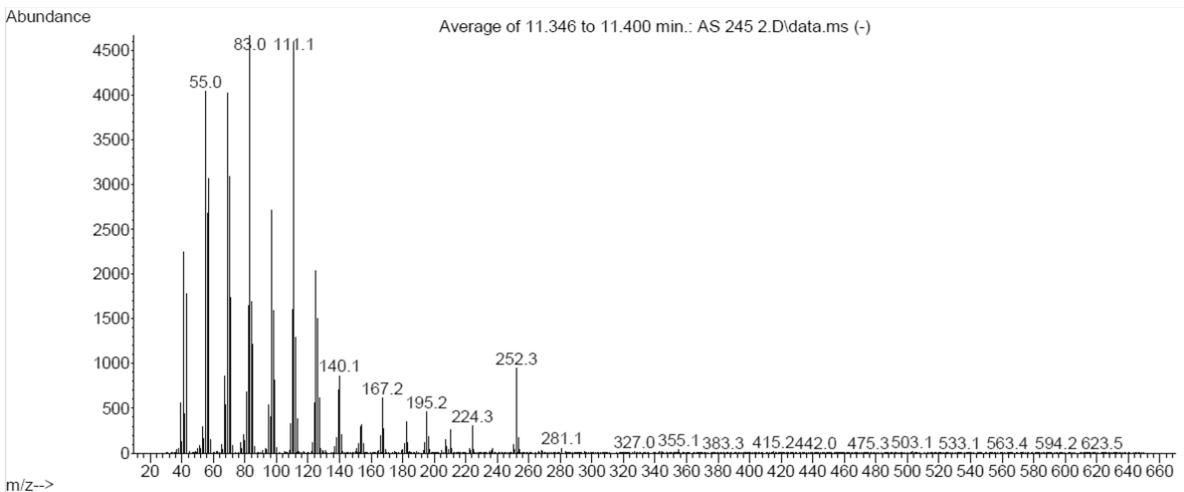
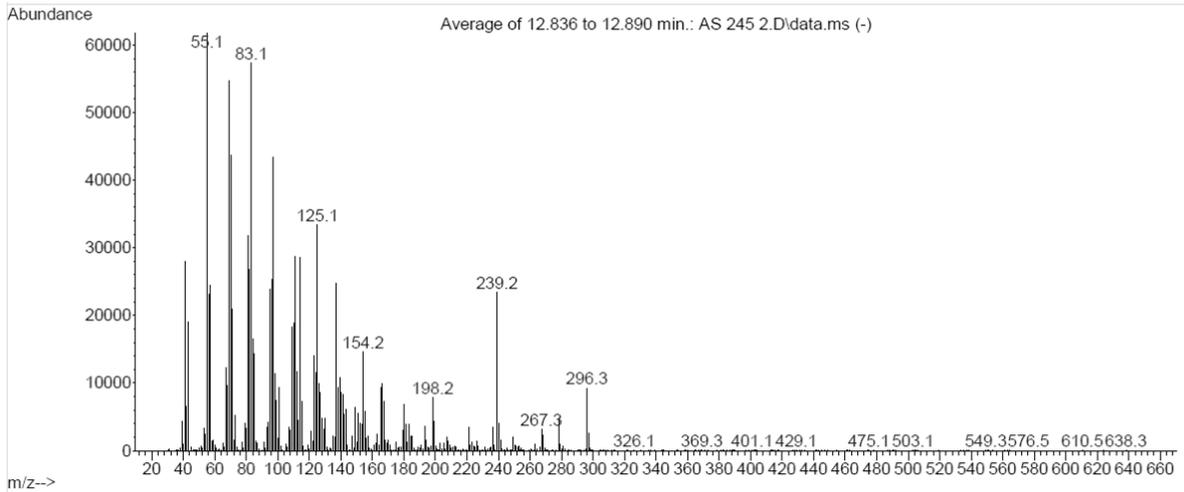
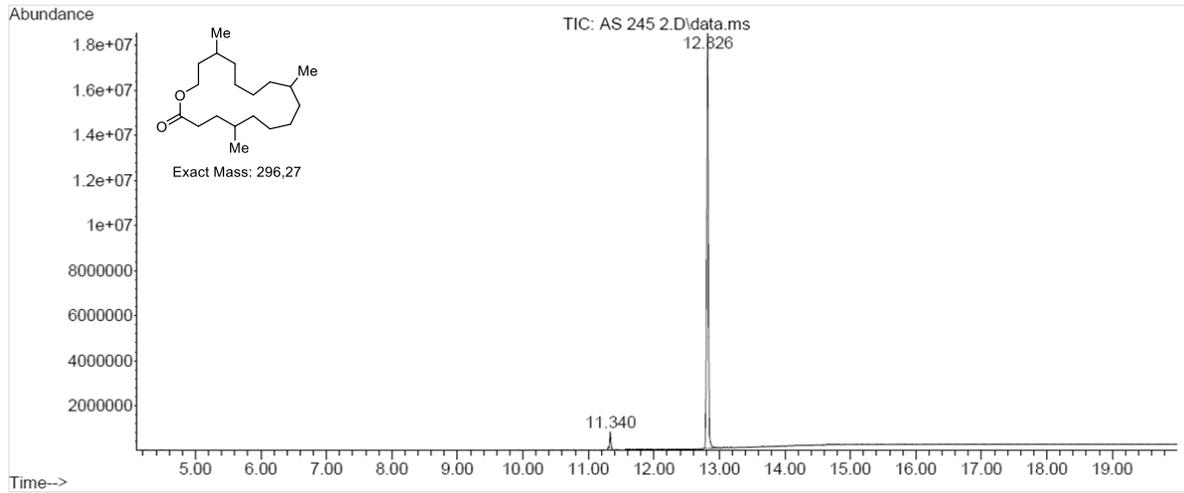


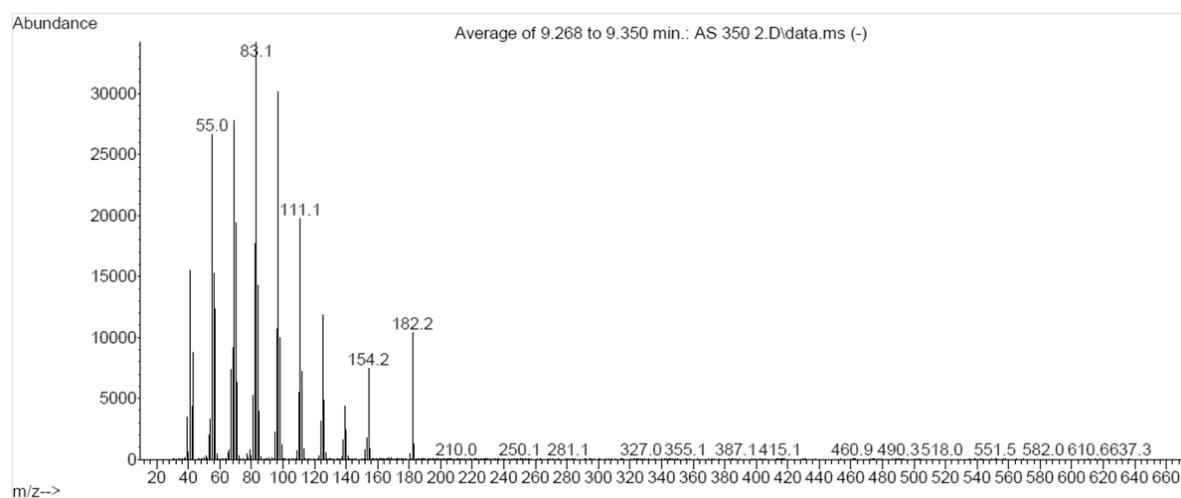
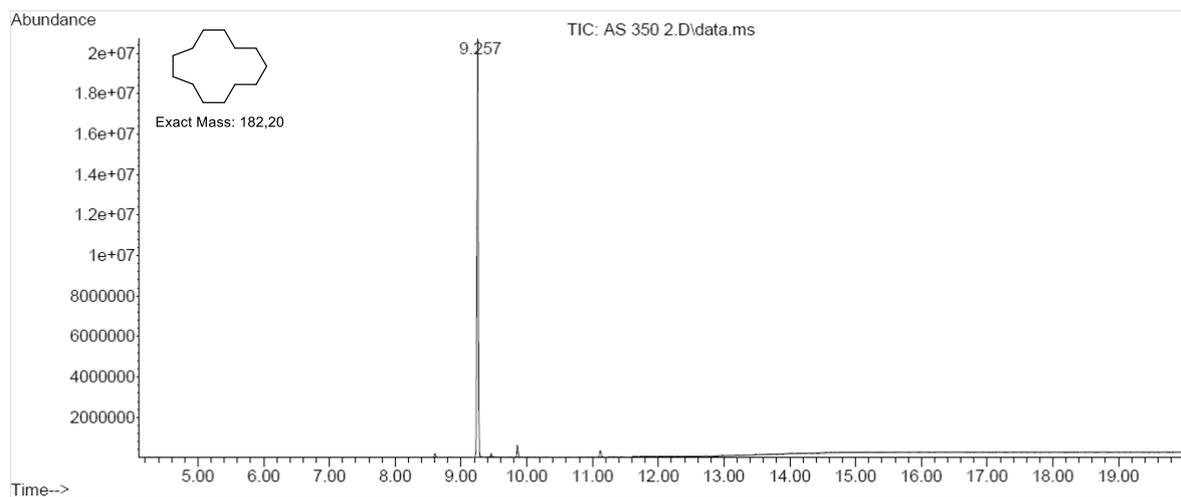


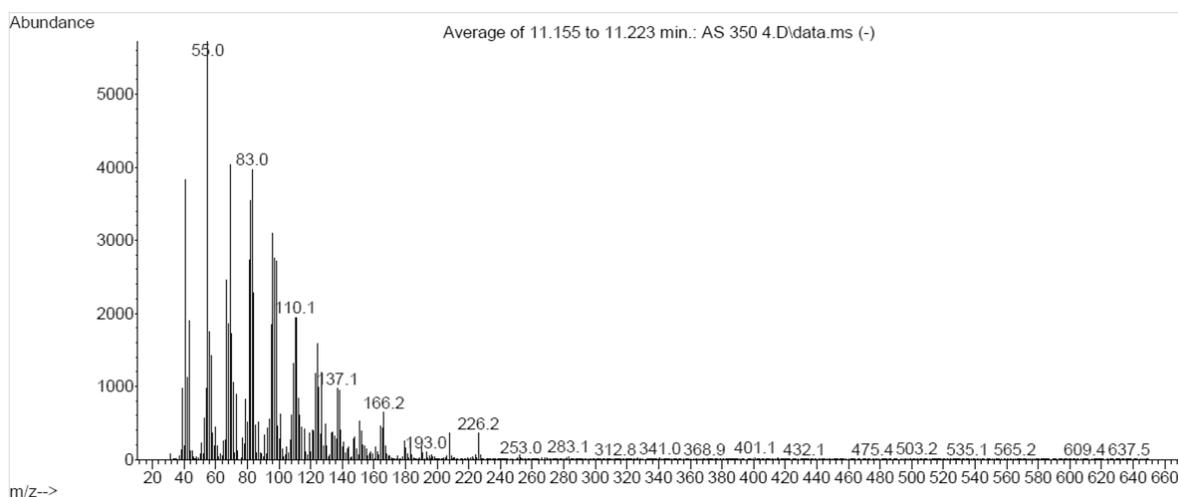
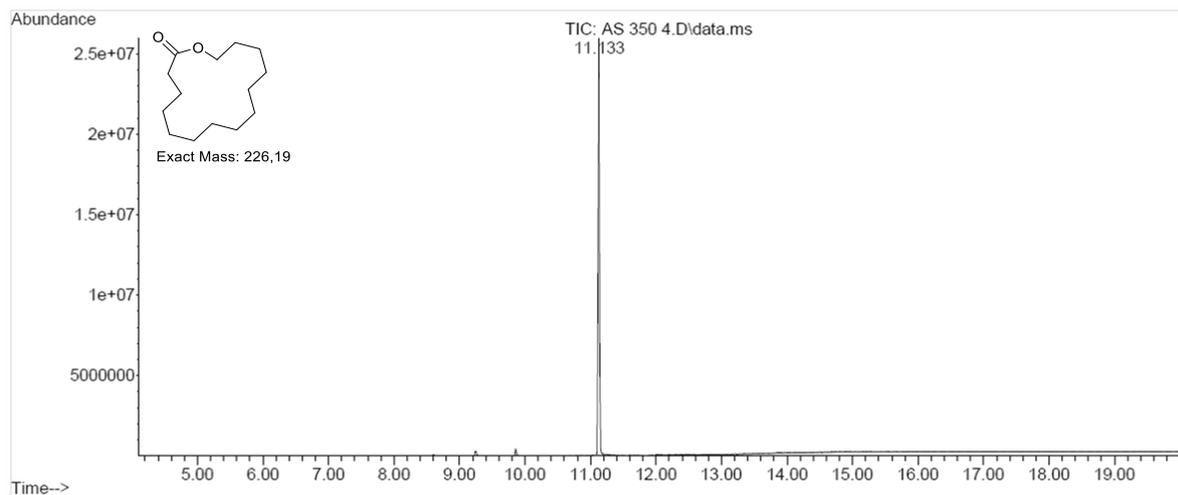


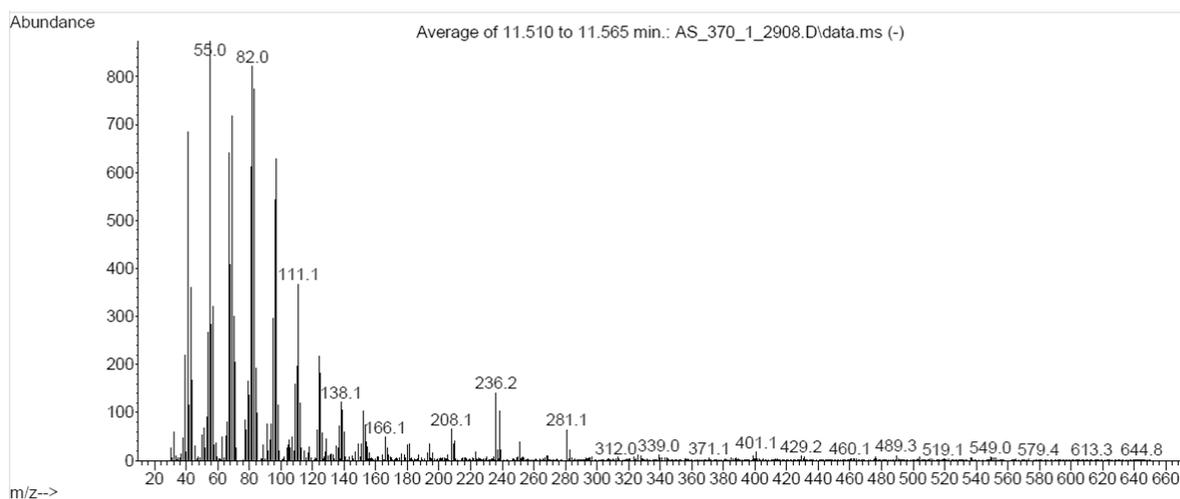
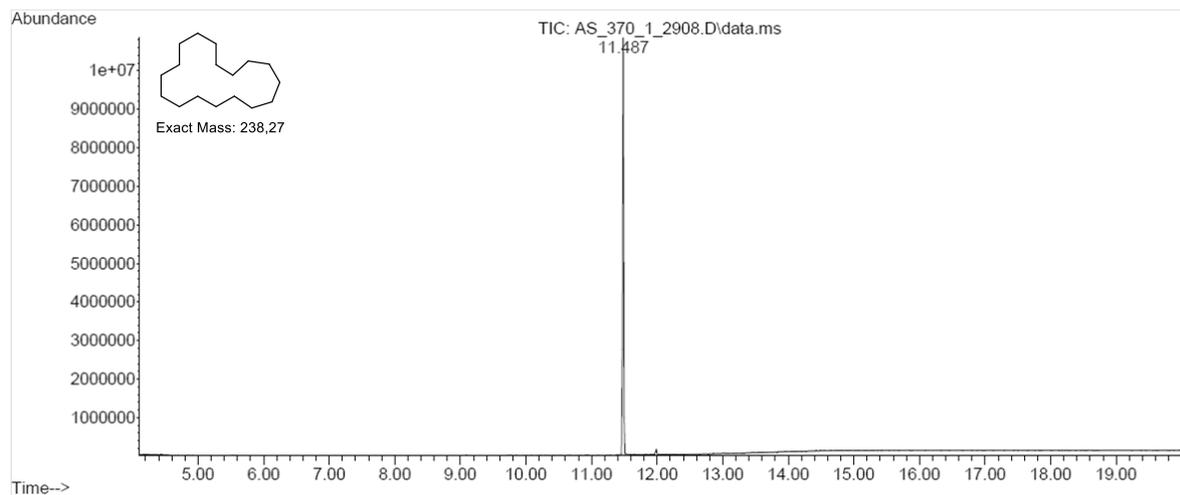


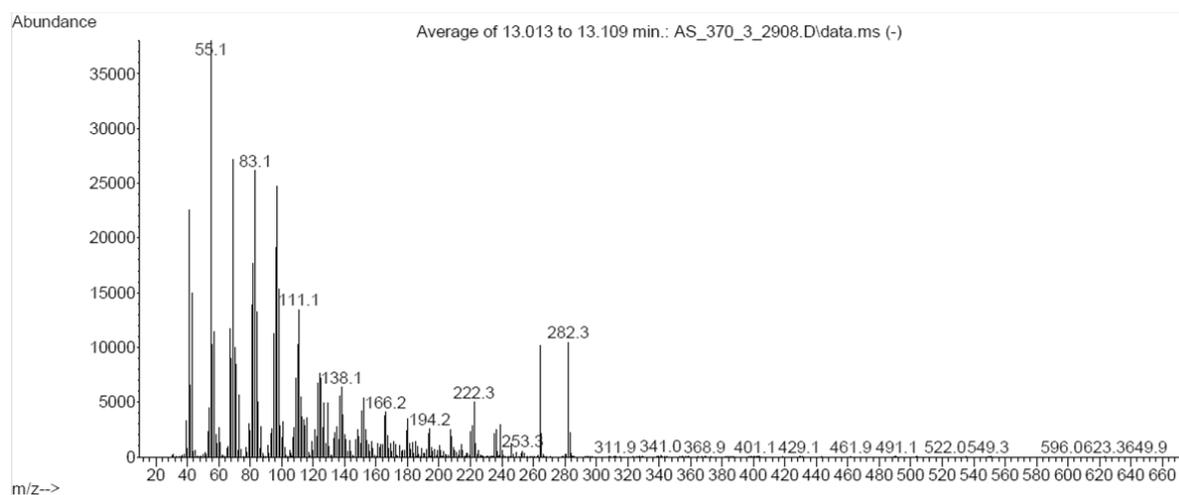
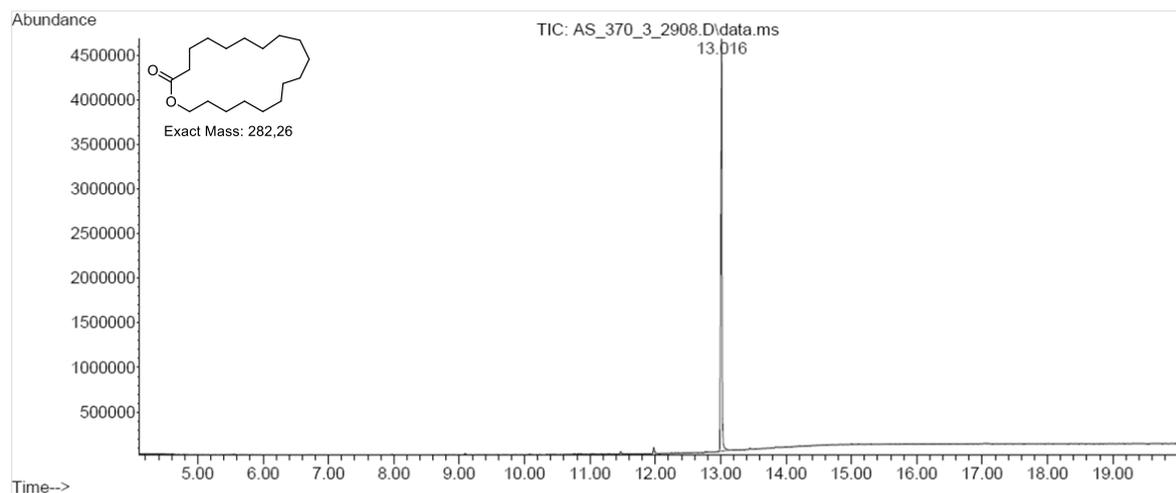


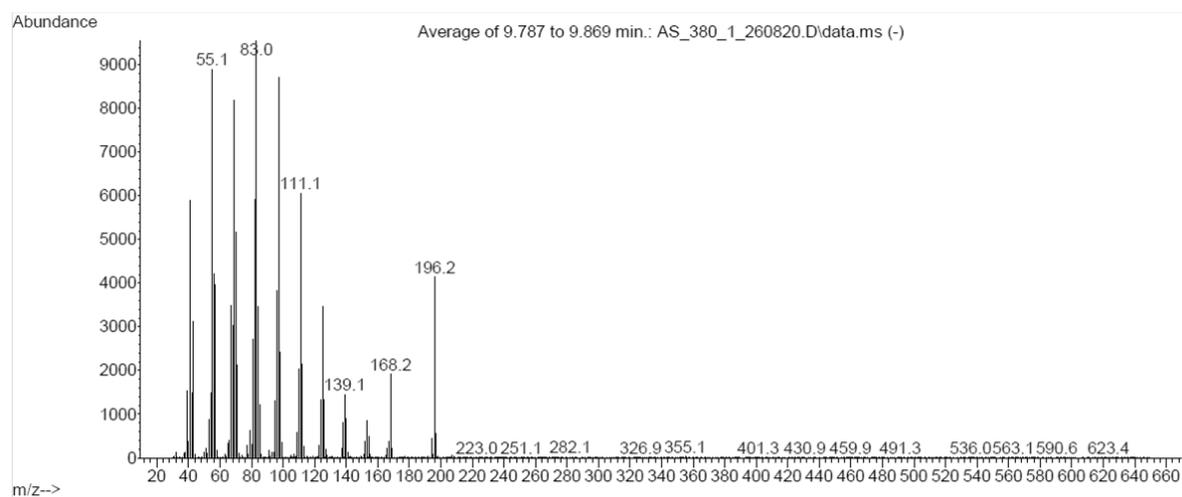
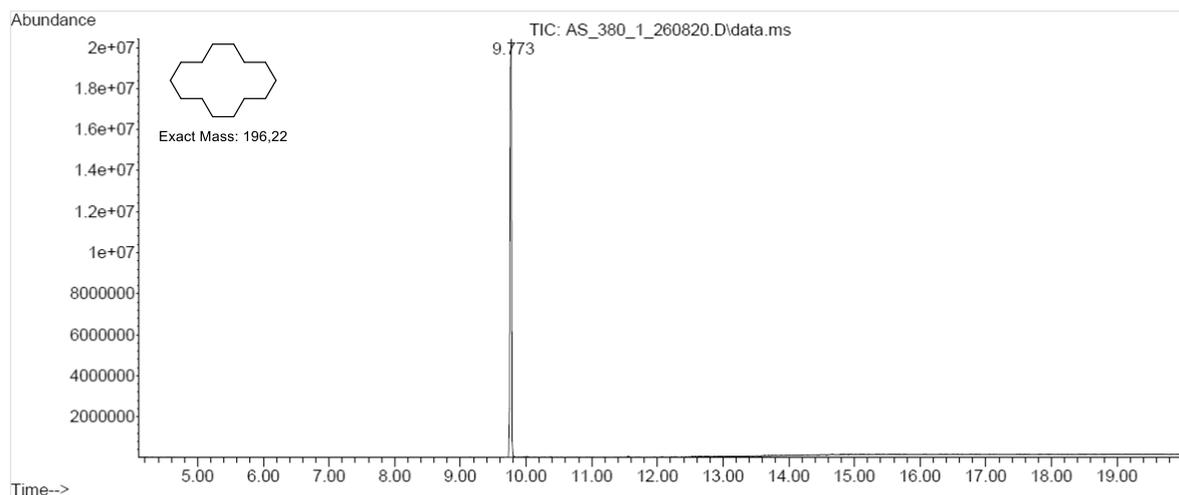


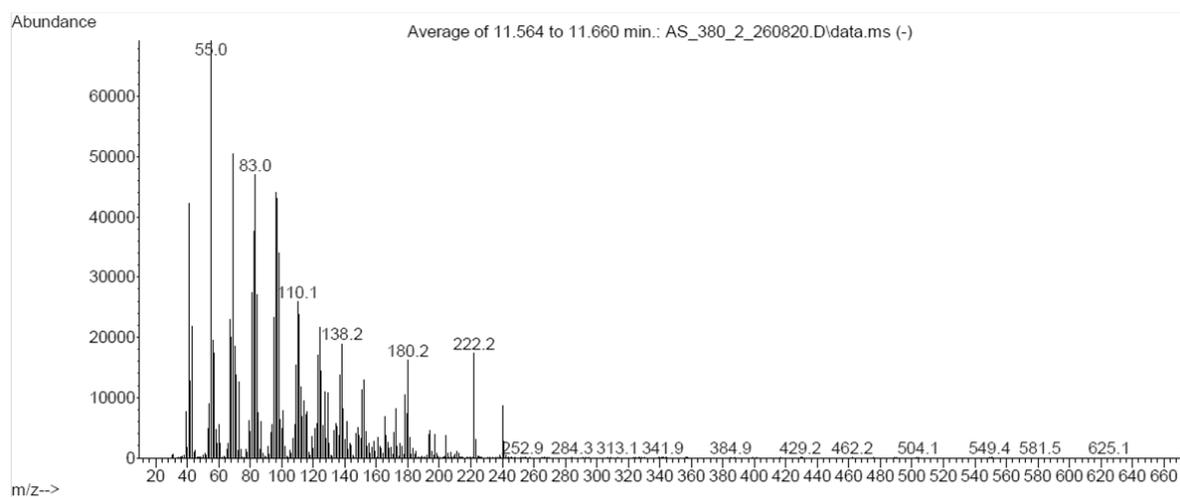
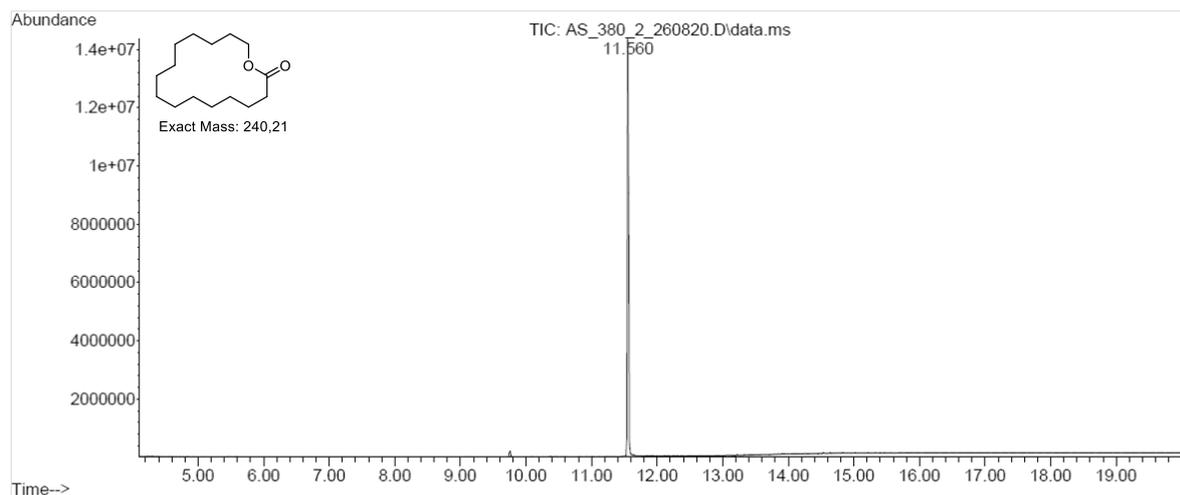


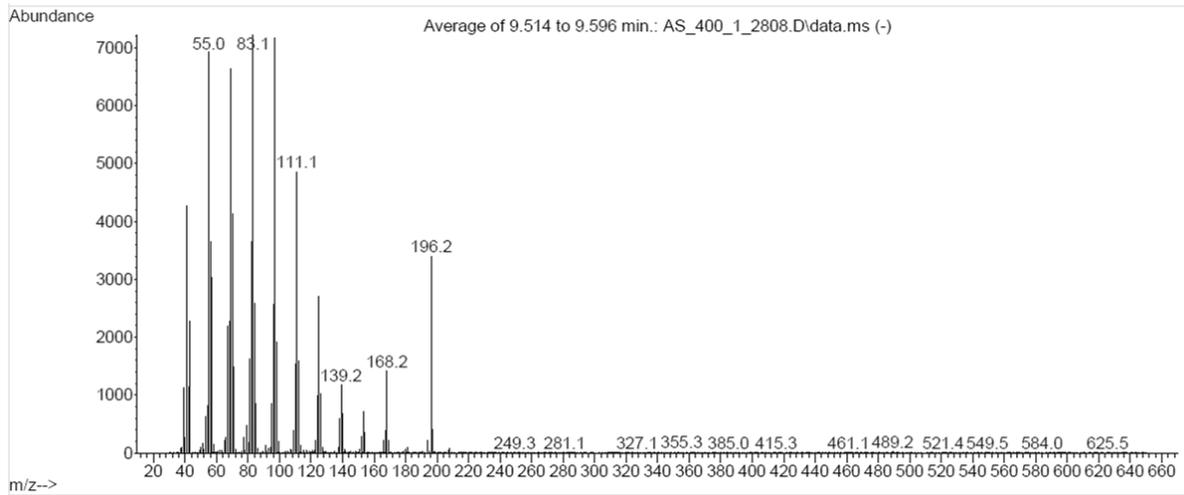
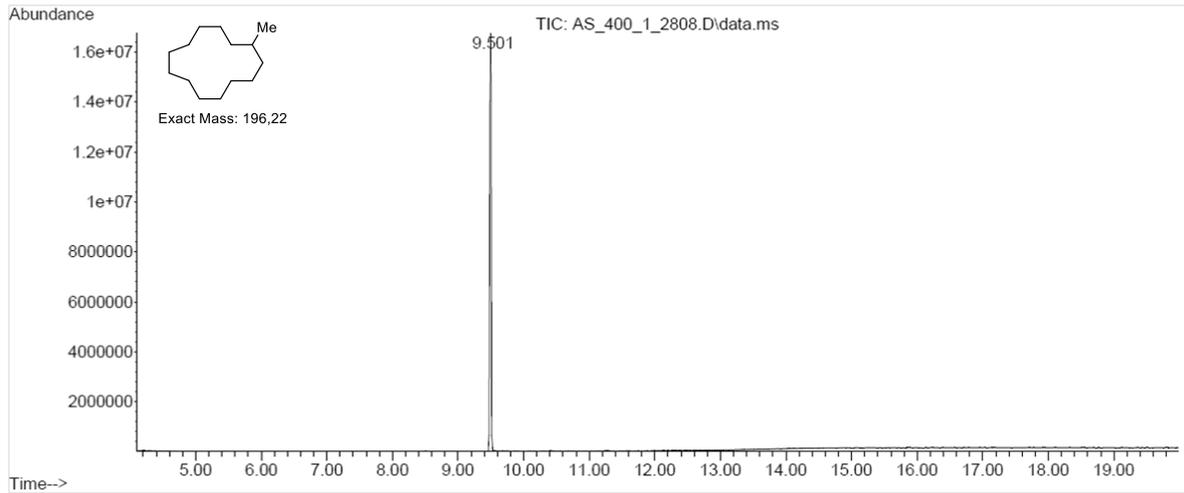


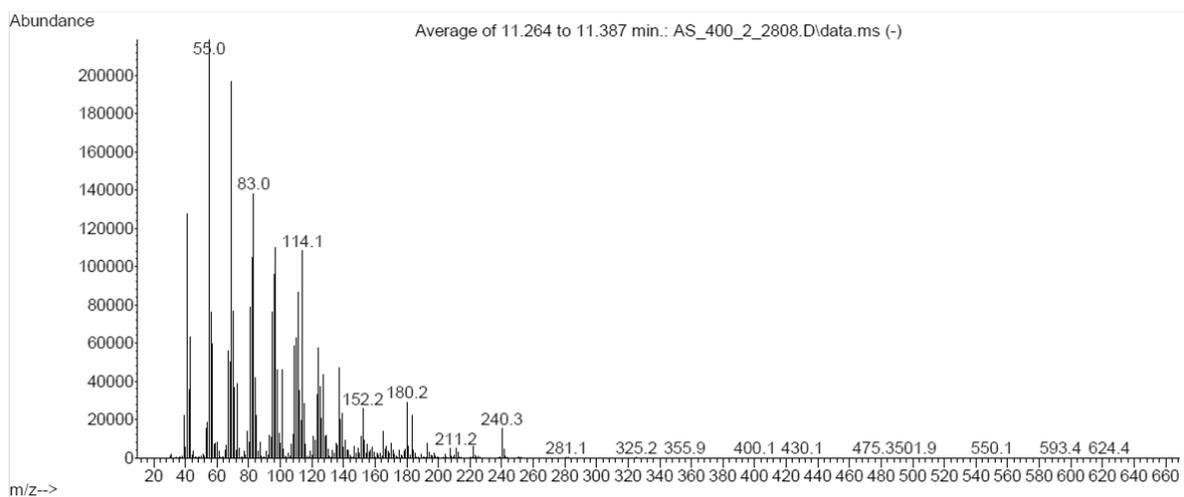
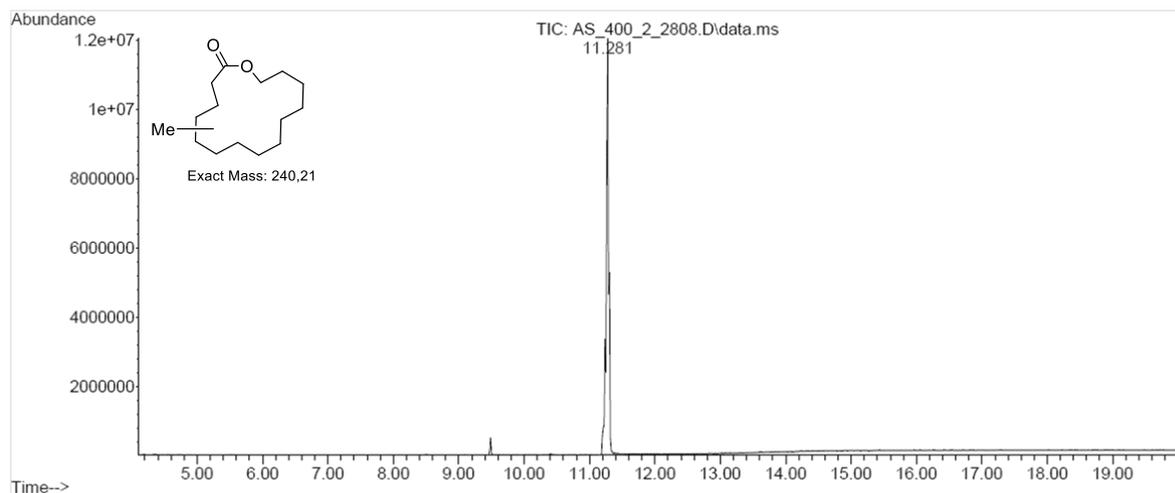


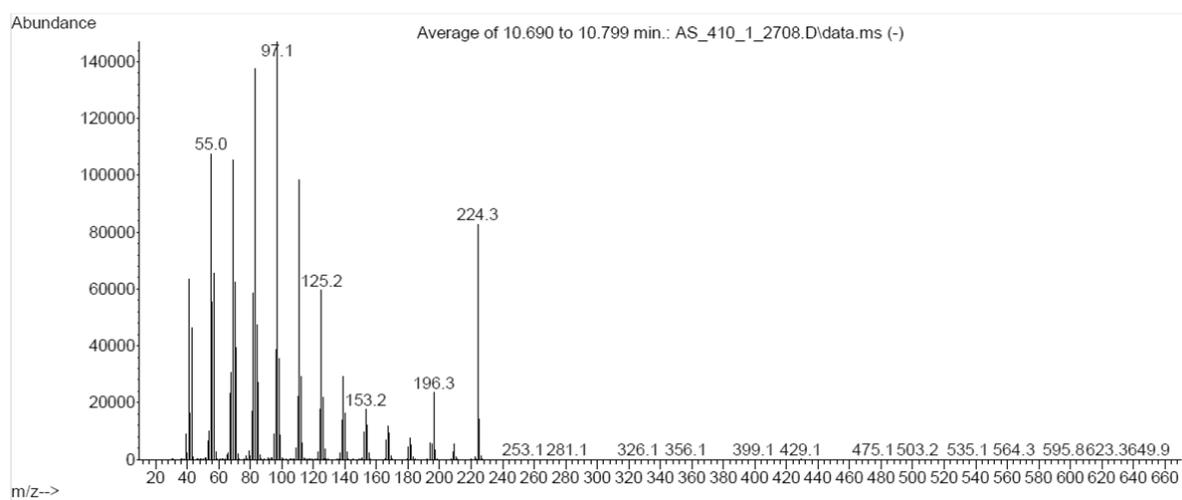
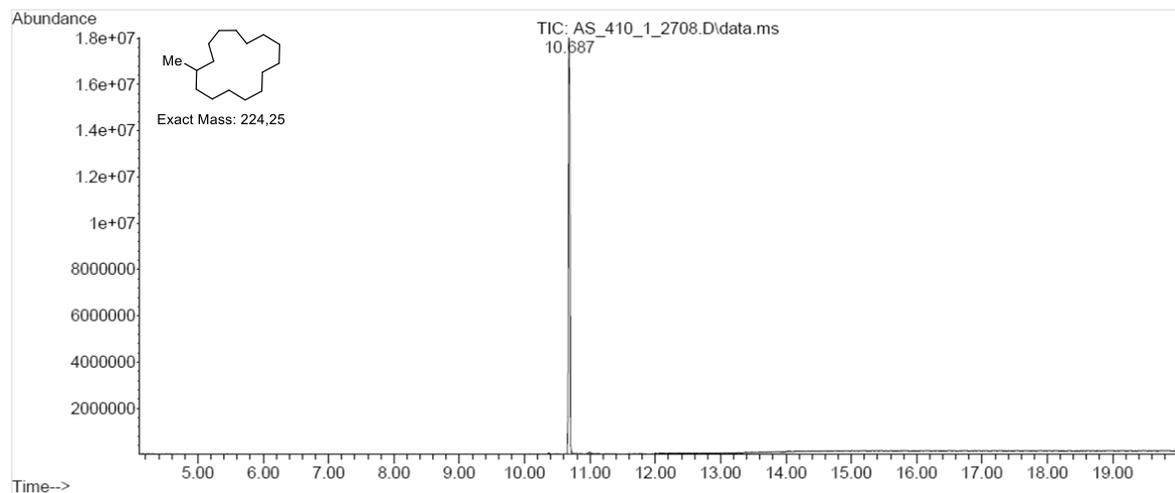


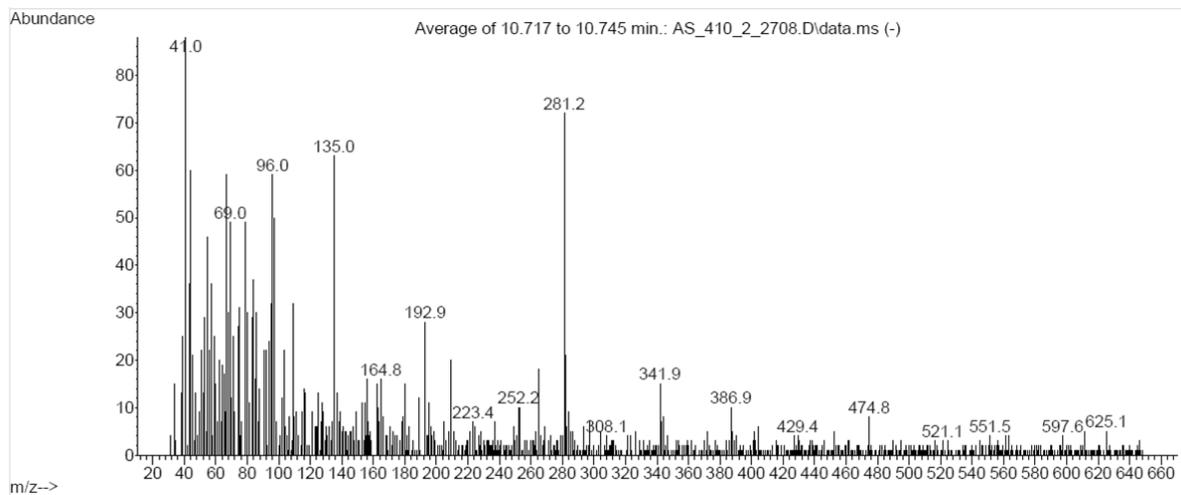
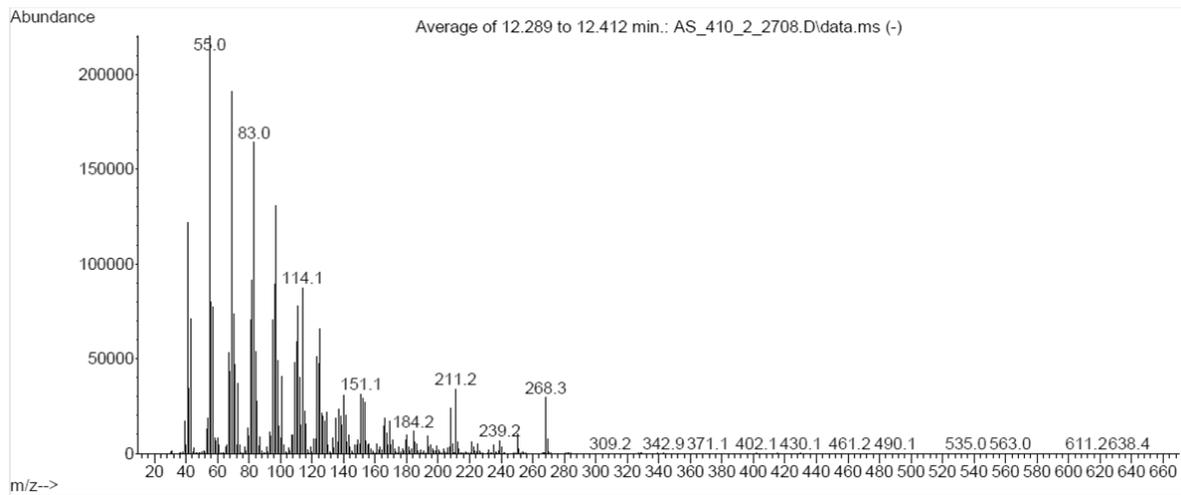
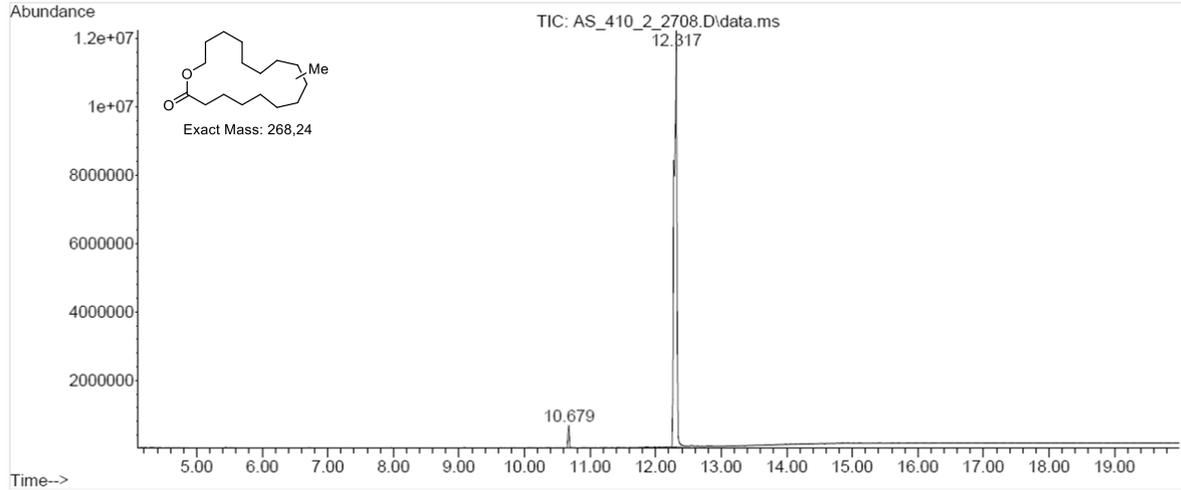


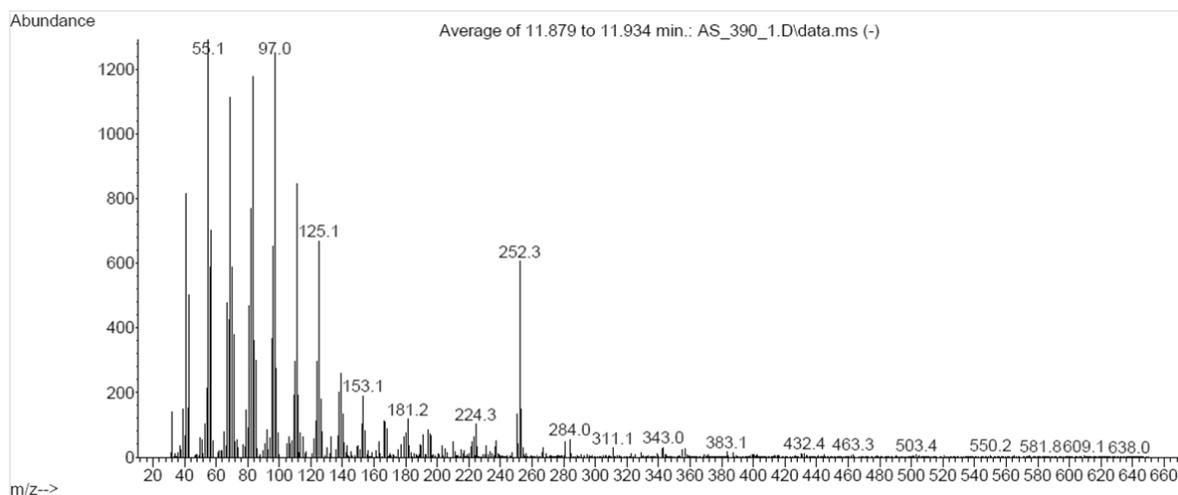
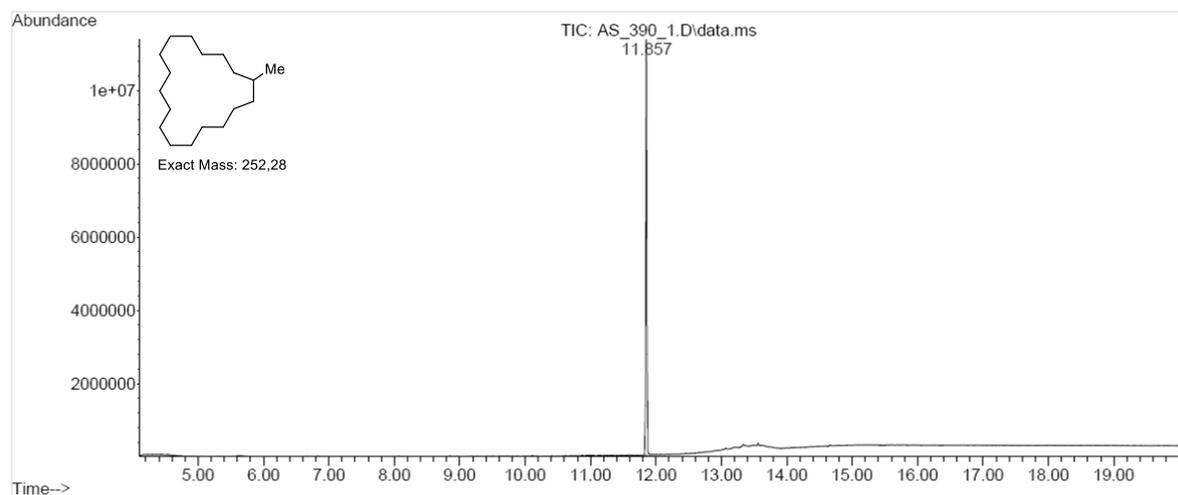


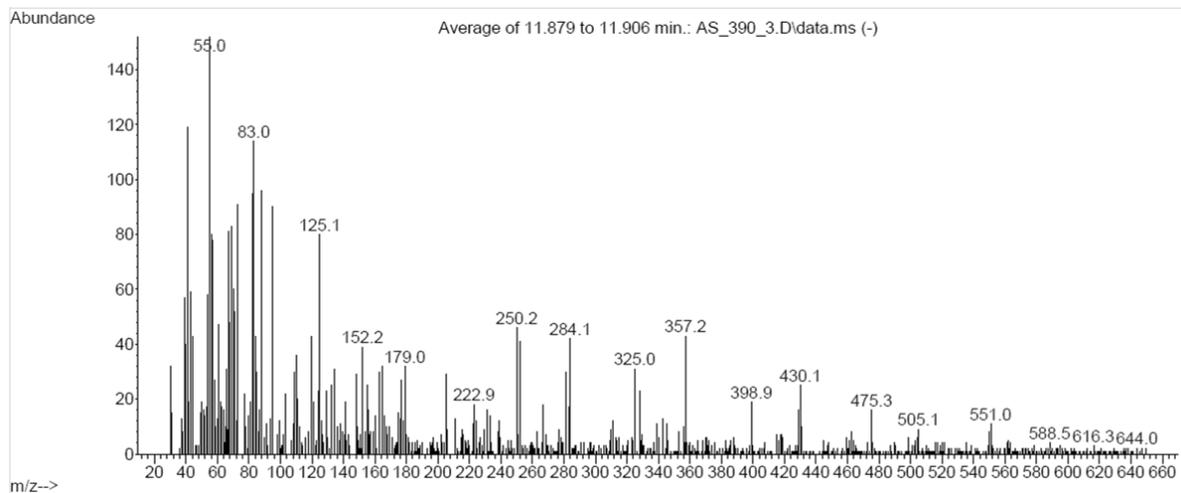
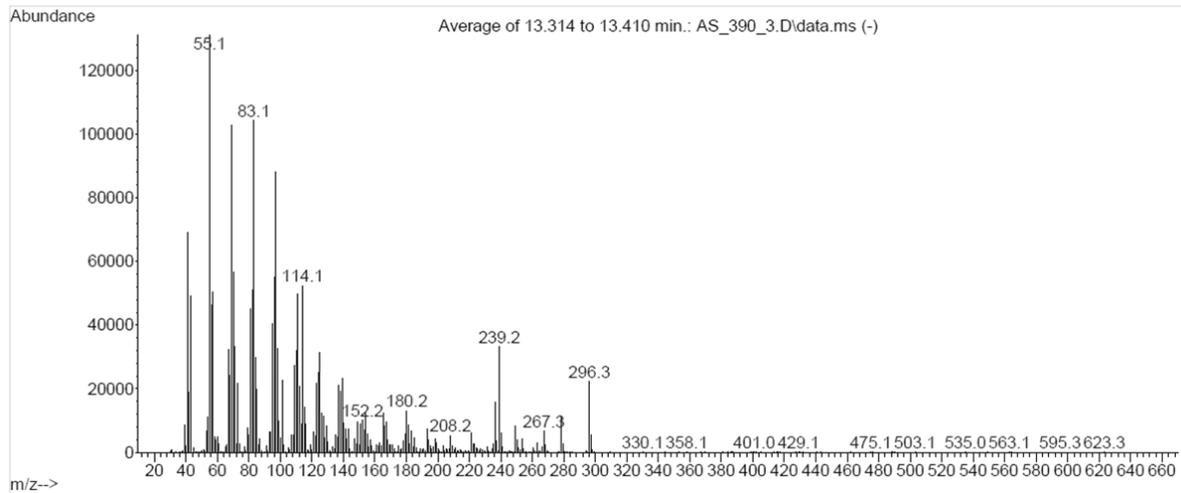
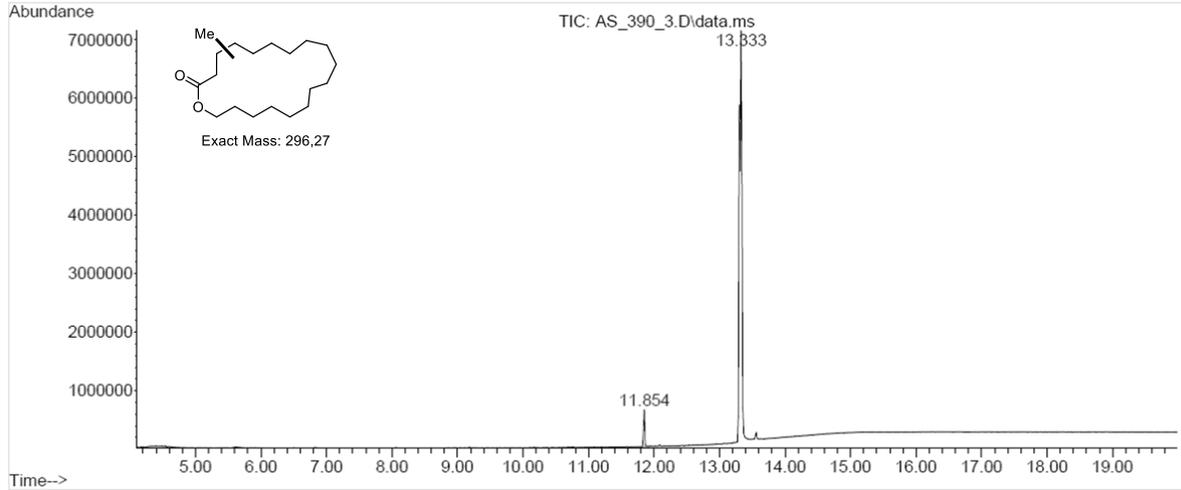












Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning für die freundliche Unterstützung und gute Betreuung während der letzten Jahre bedanken. Ich danke Ihnen für Ihr entgegengebrachtes Vertrauen und die Möglichkeit, an diesem spannenden und vielseitigen Projekt arbeiten zu können.

Prof. Dr. Holger Butenschön danke ich für die Übernahme des Korreferats sowie des Prüfungsvorsitzes.

PD Dr. Sascha Beutel danke ich für die Übernahme des Amtes des Drittprüfers.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei Dr. Gerald Dräger für die umfangreiche Hilfe in allen erdenklichen Fragen und Anliegen. Danke vor allem für die schnelle Lösung aller technischen Probleme.

Für die gelungene Kooperation mit der Symrise AG danke ich vor allem Dr. Johannes Panten und Dr. Christine Czauderna.

Für die schnelle Hilfe bei allen koordinativen Aufgaben des Sekretariats bedanke ich mich bei Ines-Britta Roloff, Monika Griese und Christine Bartetzko. Mihail Astratov und Rainer Lenz möchte ich für die immer reibungslose Organisation der Chemikalienbestellungen danken.

Großer Dank geht an die Mitarbeiter der Massen- und NMR-Abteilung für die schnellen Messungen und die gute Zusammenarbeit. Ich danke Dr. Gerald Dräger, Rosi Reichel, Anne Schulz, Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Sabine Ohlogge.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Kooperationspartnern Dr. Susanne Woche vom Institut für Bodenkunde der Leibniz Universität Hannover und Sema Akbaba vom *Department for Biotechnology* an der *Middle East Technical University* in Ankara. Außerdem danke ich Richard Werth von der Medizinischen Hochschule Hannover für die Anleitung der Polierarbeiten und Bereitstellung der Titanproben.

Großer Dank gilt dem gesamten Arbeitskreis Kirschning für die freundschaftliche und hilfsbereite Atmosphäre. Ich hätte mir keinen besseren Arbeitskreis wünschen können. Vielen Dank an alle alten und neuen Mitglieder.

Winton Kuprewitz und Conrad Kuhwald danke ich für die synthetische Unterstützung im Rahmen von Praktika und Abschlussarbeiten im Labor.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Arbeitsgruppen des OCI und des BMWZ für die gute Zusammenarbeit.

Für das Korrekturlesen und den kritischen Blick auf meine Arbeit bedanke ich mich bei Dr. Mona Oltmanns, Lukas Klemenz, Dr. Sibel Türkkan, Trang Nguyen und Alexey Stepanyuk.

Zum Schluss möchte ich meinen größten Dank meiner Familie aussprechen. Vielen Dank für eure Unterstützung und Liebe. Ganz besonders möchte ich Lukas danken. Danke für dein Verständnis, deinen Rückhalt und deine Liebe.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Alexandra Seemann
Geburtsdaten: 29.04.1990 in Osakarowka
Staatsangehörigkeit: deutsch

Studium

08/2016 – 09/2020 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin** am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover

Promotion im Arbeitskreis von Prof. Kirschning: „*Studien zur Synthese von Duftstoffmolekülen unter Durchfluss- und batch-Bedingungen und chemische Funktionalisierung von Titanoberflächen.*“

10/2013 – 05/2016 **Master of Science** in Wirk- und Naturstoffchemie an der Leibniz Universität Hannover

Abschlussarbeit im Arbeitskreis von Prof. Kirschning: „*Studien zur Modifizierung von Titanoberflächen zur Verbesserung der Biokompatibilität von Implantaten*“

10/2014 – 03/2015 **Erasmus-Auslandsaufenthalt** an der Universität Stockholm

Projektarbeit im Arbeitskreis von Prof. Olofsson: „*Synthesis of vinyl(aryl)iodonium salts*“

10/2009 – 09/2013 **Bachelor of Science** in Chemie an der Leibniz Universität Hannover

Abschlussarbeit im Arbeitskreis von Prof. Hahn: „*Initielle Studien zur Synthese eines Intermediates der Ambruticin-Biosynthese*“

Schulbildung

08/2002 – 06/2009 **Abitur** am Goethegymnasium Hildesheim

Publikationen

E. Stridfeldt, A. Seemann, M. J. Bouma, C. Dey, A. Ertan, B. Olofsson, Synthesis, Characterization and Unusual Reactivity of Vinylbenziodoxolones – Novel Hypervalent Iodine Reagents, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16066–16070.