

**Untersuchungen zu Hochtemperaturreaktionen
in Durchflussreaktoren für die Synthese ausgewählter
Feinchemikalien und für die Validierung von Hypothesen unter
präbiotischen Bedingungen**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

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

genehmigte Dissertation

von
Mona Oltmanns, M. Sc.

2019

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Thomas Scheper

Tag der Promotion: 25.09.2019

Gewidmet meinen Eltern
Waltraud & Michael Dorenkamp

Zusammenfassung

Mona Oltmanns

Untersuchungen zu Hochtemperaturreaktionen
in Durchflussreaktoren für die Synthese ausgewählter Feinchemikalien und für die
Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen

Schlagwörter: Imidazoliumionen, Durchflusschemie, induktive Erwärmung, Hochdruck- und
Hochtemperaturbedingungen, CLAISEN-Umlagerung, nahkritisches Wasser, natürliche
Oxidation, Vanillin, präbiotische Bedingungen, *black smoker*

In den letzten Jahren gewann die Durchflusschemie in der industriellen Anwendung zunehmend an Bedeutung und wird mittlerweile in der Pharma- und Feinchemikalienindustrie eingesetzt. Durch den hervorragenden Masse- und Wärmetransfer sowie die Möglichkeiten einer automatisierten *in-line* Überwachung und Analyse wird eine unkomplizierte Übertragung vom Labormaßstab zum Produktionsmaßstab ermöglicht. Zukünftig wird die Durchflusschemie in vielen weiteren Bereichen der chemischen Industrie Einzug halten und diese auf Pilotanlagen übertragen bzw. in *batch*-Prozesse integriert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die etablierten Durchflusssysteme für Hochdruck- und Hochtemperaturreaktionen auf die CLAISEN-Umlagerung von elektronisch wenig reaktiven Allylphenylether-Derivaten angewandt. In diesem Zusammenhang wurde der Einfluss von nahkritischem Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung in Abhängigkeit von den jeweiligen Substituenten untersucht. Nach weiteren Allylierungsstudien wurde für das unter *batch*-Bedingungen schwer herstellbare 2-Allyl-4,6-difluorphenol ein Zweistufenprozess in Gegenwart von nahkritischem Wasser entwickelt. Ein ähnliches Durchflusssystem basierend auf der induktiven Erwärmung wurde für die (natürliche) Oxidation von Eugenol/Isoeugenol zu Vanillin eingesetzt. Die Herausforderung bestand darin, den Eintrag oxidativer Gase in ein Durchflusssystem zu optimieren und dieses hinsichtlich einer späteren industriellen Anwendung zu entwickeln. Für die Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen wurde ein variabel einsetzbares Durchflusssystem zur Simulation präbiotischer Bedingungen eingesetzt. Hierfür konnte eine Analysenmethode für die Detektion flüchtiger organischer Verbindungen etabliert werden und die katalytische Aktivität verschiedener Reaktorsysteme durch einen Hastelloy C-22 Reaktor auf ein Minimum reduziert werden. Des Weiteren wurden Imidazoliumsalze hergestellt und diese auf ihre antibakterielle Wirkung gegenüber *S. aureus* und *A. actinomycetemcomitans* untersucht.

Abstract

Mona Oltmanns

Studies on high-temperature reactions in flow reactors
for the synthesis of selected fine chemicals and for the validation of hypotheses
under prebiotic conditions

key words: Imidazolium ions, flow chemistry, inductive heating, high pressure and high temperature conditions, Claisen rearrangement, near-critical water, natural oxidation, vanillin, prebiotic conditions, black smoker

In recent years, flow chemistry has gained popularity in various industrial applications especially in the field of pharmaceutical and fine chemicals. The excellent mass and heat transfer, as well as the possibilities of an automated in-line monitoring and analysis, allows to easily upscale processes from laboratory to industrial production under flow conditions. Owing to these advantages, flow chemistry will soon be utilized in other areas of the chemical industries, either in pilot plants or being integrated into batch processes.

In the present work, a flow system was established for performing Claisen rearrangements of electronically unfavorable allyl phenyl ether derivatives under high pressure and temperature conditions. In this context, the influence of near-critical water on the Claisen rearrangement dependent on various ether substrates was investigated. Through these and further allylation studies, a two-step process was successfully developed for the synthesis of 2-allyl-4,6-difluorophenol in the presence of near-critical water under flow conditions, which otherwise is difficult to prepare under batch conditions. A similar flow system based on inductive heating was introduced for the (natural) oxidation of eugenol or isoeugenol to vanillin. The aim was to improve the entry of oxidative gases into a flow system as well as to develop the process further for industrial applications. For the validation of hypotheses under prebiotic conditions, a flexible flow system was designed, which allowed to conduct reactions under high pressure and high temperature conditions in the presence of gases. Under the aforementioned conditions the flow system can act in a prebiotic environment as well as a mimick for a black smoker. Also an analytical method for the detection of volatile organic compounds under low concentrations was established. In addition, the catalytic activity of various reactor systems could be reduced to a minimum by a Hastelloy C-22 reactor. Furthermore, imidazolium salts were prepared and tested for their antibacterial activity against *S. aureus* and *A. actinomycetemcomitans*.

Abkürzungsverzeichnis

A	engl. <i>area</i>
A[%]	Flächenprozent
AG	Aktiengesellschaft
AHL	<i>N</i> -Acyl- <i>L</i> -homoserinlaktone
Äq.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
BGR	BUNDESANSTALT FÜR GEOWISSENSCHAFTEN UND ROHSTOFFE
bpr	engl. <i>back pressure regulator</i>
BTC	Bis(trichloromethyl)carbonat, Triphosgen
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Coniferyl-CHO	Coniferylaldehyd
Coniferyl-OH	Coniferylalkohol
COSY	engl. <i>correlation spectroscopy</i>
δ	chemische Verschiebung
DMTMM	4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chlorid
EDC*HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid
EI	Elektronenstoßionisation
engl.	englisch
ESI	engl. <i>electrospray ionization</i>
et al.	<i>et alii</i>
eV	Elektronenvolt
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatografie
g	Gramm
h	Stunde
HMBC	engl. <i>heteronuclear mutiple bond correlation</i>
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HR	engl. <i>high resolution</i>
HSQC	engl. <i>heteronuclear single quantum coherence</i>

Hz	Hertz
IBCF	Isobutylchloroformiat
ID	Innendurchmesser
IH-HF	engl. <i>inductive heating - high frequency</i>
J	Kopplungskonstante
M	Molarität
m	Milli
Me	Methyl
MHH	MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER
min	Minute
mL	Milliliter
mLs	Milliliter unter Standardbedingungen
MS	Massenspektrometrie
μ	mikro
μw	Mikrowellenstrahlung
m/z	Masse pro Ladung
NIST	engl. <i>National Institute of Standards and Technology</i>
NK	Nootkaton
NMR	engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>
O₂	Sauerstoff
od.	oder
P	zweiseitige Wahrscheinlichkeit
p	Druck
PEG	Polyethylenglykol
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pH_v	pH-Wert der Ausgangslösung
pH_n	pH-Wert nach der Reaktion
ppm	engl. <i>parts per million</i>
psi	engl. <i>pound-force per square inch</i>
%	Prozent
Q	Volumenstrom
quant.	quantitativ
®	registrierte Warenmarke
R_f	Retentionsfaktor

<i>R_F</i>	Responsefaktor
RT	Raumtemperatur
syn.	synthetisch
<i>t</i>	Zeit
<i>T</i>	Temperatur
<i>t_R</i>	Retentionszeit
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium Tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
TMSI	Trimethylsilyliodid
UPLC	engl. <i>ultra performance liquid chromatography</i>
UV	Ultraviolett
V	Volumen
"	Zoll
z. B.	zum Beispiel

Vorbemerkungen

Die in den folgenden Kapiteln aufgeführten Strukturen werden nicht nach der IUPAC-Nomenklatur nummeriert oder benannt.

Die Auswertung erfolgte gaschromatografisch anhand der prozentualen Flächenanteile bzw. mittels internen Standards zur Ausbeutebestimmung. Die angegebenen Retentionszeiten können je nach Alterung und Nutzung der Säule voneinander abweichen. Mit der gaschromatografischen Bestimmung der prozentualen Flächenprozentanteile werden ausschließlich die flüchtigen Komponenten der jeweiligen Probe berücksichtigt.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Vorbemerkungen	6
1. Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze für die regenerative Medizin	9
1.1 Einleitung	9
1.2 Zielsetzung: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze	16
1.3 Diskussion: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze	17
1.4 Biologische Daten.....	27
1.5 Zusammenfassung: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze.....	33
1.6 Ausblick: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze	33
2. Technische Aspekte der Durchflusschemie.....	35
2.1 Einleitung	35
2.2 Zusammensetzung des Fließschemas.....	41
2.3 Technische Grundlage im Arbeitskreis Kirschning.....	41
2.4 Bestandteile der Durchflusssysteme.....	42
3. CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen	50
3.1 Einleitung: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen	50
3.2 Zielsetzung: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen.....	60
3.3 Diskussion: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen.....	60
3.4 Ausblick: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen	95
4. Studien zur (natürlichen) Oxidation von Phenylpropanoiden.....	97
4.1 Einleitung	97
4.2 Zielsetzung: (Natürliche) Oxidation von Phenylpropanoiden	103
4.3 Diskussion: Durchflusssystem der 1. Generation	104
4.4. Diskussion: Durchflusssystem der 2. Generation	111
4.5 Zusammenfassung/Ausblick: (Natürliche) Oxidation von Phenylpropanoiden.....	143

5. Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen	146
5.1 Einleitung: Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen	146
5.2 Zielsetzung: Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen	156
5.3 Technische Aspekte des verwendeten Durchflusssystems	157
5.4 Vorarbeiten für die Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen.....	159
5.5 Diskussion: Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen	163
5.6 Zusammenfassung/Ausblick: Simulation präbiotischen Bedingungen	192
6 Experimenteller Teil.....	195
6.1 Allgemeine Hinweise zu den chemisch-synthetischen Arbeiten	195
6.2 Synthetische Arbeiten	202
7. Anhang.....	254
Danksagung	311
Lebenslauf	313

1. Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze für die regenerative Medizin

1.1 Einleitung

Eine Vielzahl von unterschiedlichen Mikroorganismen ist im und auf dem Menschen angesiedelt. Ein Leben ohne dieses Mikrobiom auf der Haut, in den Schleimhäuten und im Darm ist nicht möglich. Es sorgt dafür, dass unser Immunsystem ständig trainiert wird und stellt einen Schutz vor schädlichen Keimen dar.¹

Dennoch können Bakterien und Pilz bedingte Erkrankungen durch unzureichende Hygiene oder eine geschwächte Immunabwehr auftreten und aufgrund steigender Antibiotikaresistenzen nicht zielführend behandelt werden.² Dadurch kann sich aus einer zunächst unkomplizierten Infektion eine chronische Erkrankung entwickeln. Laut den *United States National Institutes of Health* werden 80 % dieser chronischen Infektionen durch Biofilme verursacht.³

1.1.1 Definition Biofilm

Ein Biofilm ist eine sessile, mikrobielle, an Oberflächen assoziierende, dynamische Gemeinschaft, welche in ihrer lokalen Zusammensetzung variiert.⁴ Diese Gemeinschaft kann sich sowohl auf biotischen als auch auf abiotischen Oberflächen, beispielsweise in aquatischen Systemen und auf medizinischen Geräten, sowie auf Implantaten ansiedeln. Ein charakteristisches Merkmal eines Biofilms ist die Ausbildung einer selbstproduzierenden extrazellulären Polymermatrix. Diese besteht hauptsächlich aus Wasser und Polysacchariden. Weitere Bestandteile stellen Proteine, Ribonuklein- und Desoxyribonukleinsäure, Lipide und Ionen dar. Die Biofilmmatrix bietet sowohl für die Nahrungsbeschaffung als auch für die Zell-Zell-Interaktion optimale Bedingungen.⁵ Die hohe Stabilität und Eigenversorgung des Biofilms ermöglicht es den Mikroorganismen, sich vor der angeborenen Immunabwehr ihres Wirtes zu schützen. Für die Behandlung bakterieller Biofilme erweist es sich zusätzlich als problematisch, dass diese eine ca. 1000-fach höhere Resistenz gegenüber Antibiotika als die in planktonischer Form vorliegenden Bakterien aufweisen. Ursächlich hierfür kann eine mangelnde Durchdringung der netzartigen Struktur der extrazellulären Polymermatrix durch

¹ <https://www.welt.de/wissenschaft/article120510534/Unser-Koerper-ist-ein-gigantischer-Bakterienzoo.html>; aufgerufen am 23.04.2019.

² <http://www.spektrum.de/news/ein-problemkeim-entwickelt-sich/1341959>; aufgerufen am 23.04.2019.

³ D. Monroe, *PLoS Biol.* **2007**, *5*, 2458-2461.

⁴ C. Melander, J. J Richards, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2287-2294.

⁵ R. Vasudevan, *J. Microbiol. Exp.* **2014**, *1*, 1-16.

das Antibiotikum sein.^{6,21} Im Inneren des Biofilms sind Zellen angesiedelt, die eine schlechte Nährstoff- und Sauerstoffversorgung besitzen und folglich langsamer wachsen als die an der Biofilmgrenze gelegenen Zellen. Durch das langsame Wachstum zeigen diese Zellen eine reduzierte metabolische Aktivität, welche zur Ausbildung einer geringen Sensitivität gegenüber antimikrobiellen Substanzen und somit zur Ausbildung von Antibiotikaresistenzen führt.⁴ Viele Antibiotika wie Penicillin wirken nur bei sich aktiv teilenden Zellen, da diese beim Neuaufbau der Zellwand eingreifen.^{3,6}

1.1.2 Biofilmbildung

Damit eine zielführende und effektive Behandlung entstandener Biofilme möglich ist, ist es unerlässlich, Kenntnisse über die Entstehung und Ausbreitung dieser zu erlangen. Die Biofilmbildung gliedert sich in fünf Entwicklungsstadien:

1. Erste Adhäsion
2. Irreversible Adhäsion
3. Reifung des Biofilms I
4. Reifung des Biofilms II
5. Biofilmausbreitung

Im ersten Entwicklungsstadium findet zunächst eine reversible Anlagerung planktonischer Mikroorganismen an einer Grenzfläche statt, welche im weiteren Schritt zu einer irreversiblen Adhäsion führt. Elektrostatische und hydrophobe Wechselwirkungen begünstigen diese Phase.⁵

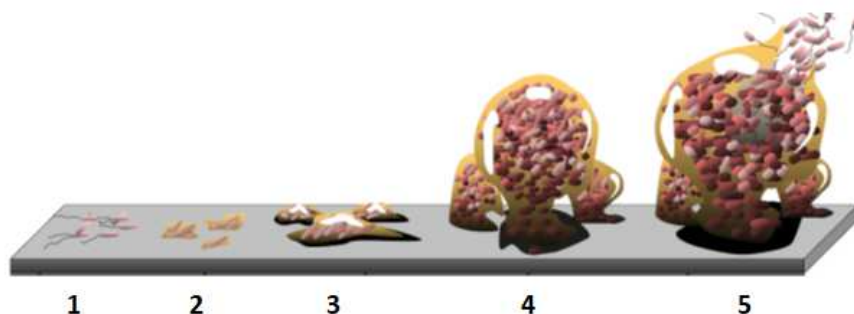


Abbildung 1: Ausbildung eines Biofilms (modifiziert).^{3,7}

⁶ D. Davies, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 114-122.

⁷ Erstellt von D. Davies, State University of New York at Binghamton, für die vorliegende Dissertation zur Verfügung gestellt.

Die Entwicklungsstadien 3 und 4 stellen die Wachstumsphase dar, in der die Ausbildung von monomolekularen Schichten erfolgt. Diese monomolekularen Schichten bilden die Basis für die anschließende Entstehung der extrazellulären Polymermatrix. Im Stadium 5, der Ausbreitung, führt die in Abbildung 1 gezeigte Freisetzung von Mikroorganismen zur Besiedelung weiterer Grenzflächen und somit zum erneuten Ablauf des beschriebenen Zyklus.⁵

Die Grundlage zur Ausbildung einer extrazellulären Polymermatrix bildet ein Kommunikationsprozess, der als *quorum sensing* bezeichnet wird. Diese Zell-Zell-Kommunikation führt dazu, dass Bakterien unter Verwendung von Signalmolekülen (*Autoinducer*) weitere Mikroorganismen anlocken.⁵ Es besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Anzahl der Signalmoleküle und der Größe einer Bakterienpopulation. Beim Überschreiten einer charakteristischen Konzentrationsschwelle dieser Signalmoleküle kommt es zur veränderten Genexpression der einzelnen Mikroorganismen, die z. B. die Ausbildung der mikrobiellen Gemeinschaft begünstigt.

GRAM-positive und GRAM-negative Bakterien unterscheiden sich in der Art der Signalmoleküle. Während modifizierte Oligopeptide bei GRAM-positiven Bakterien zur Anwendung kommen, werden bei den GRAM-negativen Bakterien *N*-Acyl-*L*-homoserinlaktone-Derivate (AHL, **1**) als Signalmoleküle eingesetzt. Die Basisstruktur der GRAM-negativen Signalmoleküle bildet *L*-Homoserinlaktone (blau). Je nach Organismus variieren die *N*-Acylketten und weisen an Position drei unterschiedliche Oxidationsstufen auf (Abbildung 2). Die Komplexität der Kommunikationssysteme zeigt sich dadurch, dass Spezies wie *P. aeruginosa* und *V. fischeri* mehrere *quorum sensing* Systeme ausbilden können.⁸ Als universelles Signalmolekül zur Kommunikation zwischen verschiedenen Bakterienarten dient der in Abbildung 2 dargestellte zyklische Furanosylboratdiester **2**.⁹

⁸ J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 343-369.

⁹ M. E. Taga, B. L. Bassler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 14549-14559.

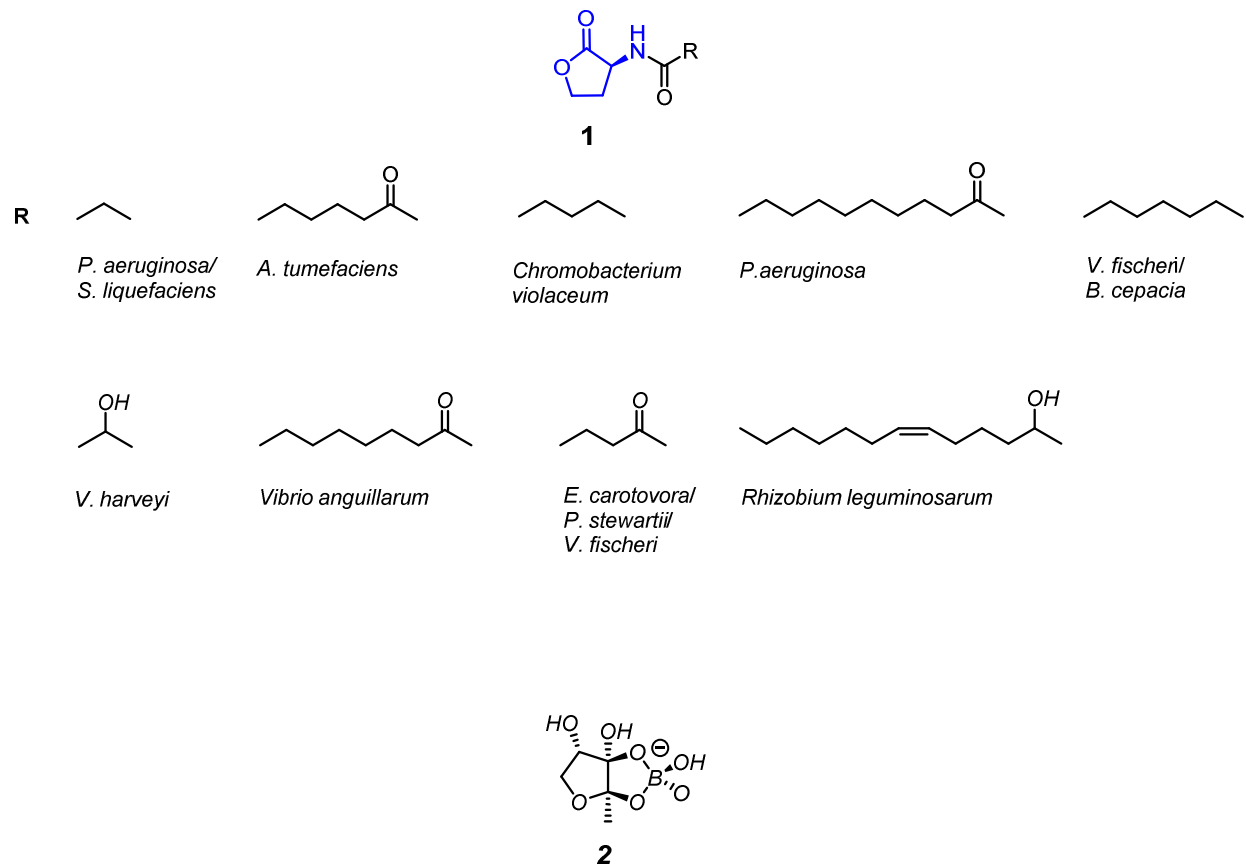


Abbildung 2: Oben: *N*-Acyl-L-homoserinlaktone (1) als GRAM-negativer Autoinducer und die verwendeten Derivate der jeweiligen Organismen; unten: Zyklischer Furanosyl-borat-diester (2) als universeller Autoinducer (modifiziert).⁹

Folglich unterscheiden sich die jeweiligen Kommunikationssysteme in der Natur über die verwendeten Signalmoleküle, welche je nach Bakterienart variieren und stellen dadurch die Grundlage der Biofilmbildung dar.

1.1.3 Inhibierung der Biofilmbildung

Es ist bekannt, dass die Zahl der Antibiotika, die keine Resistenzen aufweisen, kontinuierlich abnimmt und deshalb alternative therapeutische Ansätze für die Biofilminhibierung entwickelt werden müssen. Aufgrund der großen Bedeutung des *quorum sensing* Systems für die Biofilmbildung bietet der Eingriff in das Kommunikationssystem eine vielversprechende Möglichkeit, die Biofilmbildung bzw. Biofilmausbreitung zu vermeiden.⁴ Hierzu zählt auch das *quorum quenching*, durch welches das oben beschriebene Kommunikationssystem gestört wird, jedoch lediglich eine Limitierung des Bakterienwachstums erzielt wird.¹²

Allgemein kann eine Störung des Kommunikationssystems auf einer Expressionsunterdrückung spezifischer Funktionen basieren und an drei Stellen erfolgen:

- Signalmoleküle
- Produktion der Signalmoleküle
- Erfassung der Signalmoleküle durch das verwandte regulatorische Protein¹⁰

Von diesen drei Möglichkeiten, ist es am einfachsten, die Produktion und Verwendung der Signalmoleküle zu manipulieren. Hierfür sind jedoch ausgiebige Kenntnisse über das jeweilige Kommunikationssystem und dessen Signalmoleküle unerlässlich. Bisher gilt der Kommunikationsprozess und die AHL Signalmoleküle in den GRAM-negativen Bakterien als am besten erforscht.^{11, 12c} Aus diesem Grund wurden Analoga der natürlichen AHLs hergestellt und deren Wirkung auf die Biofilmbildung sowie deren Störung des Kommunikationsprozesses untersucht. Im Gegensatz zu den synthetischen AHLs **5** und **6**, weisen die chemisch hergestellten AHL-Analoga **3** und **4** noch *L*-Homoserinlaktone als Basisstruktur auf. Es zeigte sich, dass die in Abbildung 3 gezeigten modifizierten AHLs **3-6** die Biofilmbildung in *P. aeruginosa* und in zahlreichen Kommunikationssystemen inhibieren können.^{4, 12}

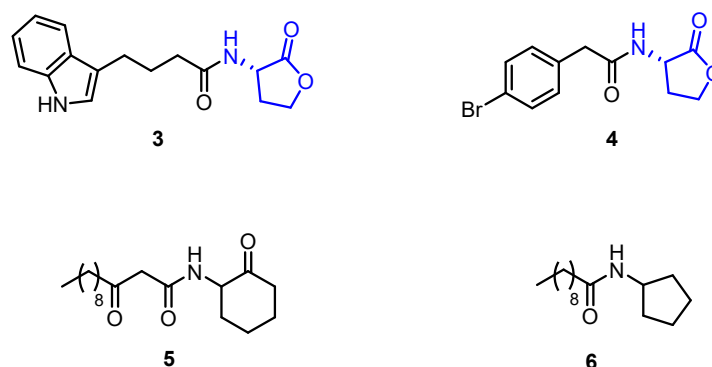


Abbildung 3: Synthetisierte Analoga **3-6** abgeleitet von den natürlichen AHLs zur Biofilminhibierung (modifiziert).^{4, 12}

Wie bereits in Abbildung 3 ersichtlich ist, müssen Biofilm inhibierende Verbindungen nicht unbedingt eine strukturelle Ähnlichkeit zu den natürlichen Signalmolekülen besitzen. Deshalb wurden chemische Bibliotheken analysiert und der Naturstoff Ursolsäure (**7**) gefunden. Dieser zeigt bereits in geringen Konzentrationen (10 µg/mL) eine biofilminhibierende Wirkung bei *E. coli*, *P. aeruginosa* und *V. harveyi*. Zudem konnte dem aus einem afrikanischen Baum

¹⁰ S. Uroz, Y. Dessaux, P. Oger, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 205-216.

¹¹ M. Hentzer, M. Givskov, L. Eberl, J. Nielsen, *BioDrugs* **2003**, *17*, 241-250.

¹² a) H. E. Blackwell, G. D. Geske, J. C. O'Neill, D. M. Miller, M. E. Mattmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13613-13625;

b) H. E. Blackwell, G. D. Geske, R. J. Wezeman, A. P. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12762-12763.

c) H. E. Blackwell, G. D. Geske, J. C. O'Neill, D. M. Miller, R. J. Wezeman, M. E. Mattmann, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 389-400.

isolierten Triterpenen ein Effekt auf die Biofilm bildenden Gene nachgewiesen werden.^{4, 13} Im Weiteren wurde das Carbohydrazid **8** entdeckt, welches bisher die stärkste inhibierende Wirkung ($EC_{50} = 0.53 \mu\text{M}$) bei der Biofilmbildung von *P. aeruginosa* zeigt.¹⁴

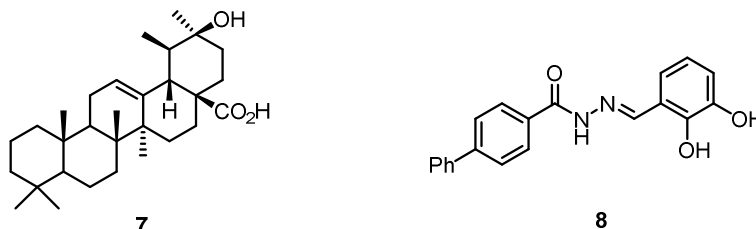


Abbildung 4: Anhand von chemischen Bibliotheken ermittelte biofilminhibierende Ursolsäure (**7**) und Verbindung **8**.

Auch andere Naturstoffe können Biofilme inhibieren. Bei den bekanntesten Beispielen handelt es sich um die bromierten Furanone (**9-12**, HF_s).¹⁵ Diese wurden aus der Meeresrotalge *Delisea pulchra* isoliert und fungieren als Inhibitor des *quorum sensing* Systems bei *P. aeruginosa*.¹⁶

Des Weiteren untersuchten MELANDER *et al.* das Strukturmotiv 2-Aminoimidazol, welches in den marinen Naturstoffklassen der Oroidine (**13**) und Bromoageliferin (**15**) weit verbreitet ist. Synthetische Analoga **14** und **16** mit diesen Strukturmotiven zeigten biofilminhibierende Eigenschaften gegenüber einer Reihe medizinisch relevanter Biofilm bildender Bakterien wie *P. aeruginosa* (Abbildung 5).¹⁷

¹³ T. K. Wood, D. C. Ren, R. J. Zuo, A. F. Barrios, L. A. Bedzyk, G. R. Eldridge, M. E. Pasmore, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 4022-4034.

¹⁴ J. Clardy, L. M. Junker, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3582-3590.

¹⁵ H. E. Blackwell, R. Frei, A. S. Breitbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5226-5229.

¹⁶ M. Givskov, M. Hentzer, H. Wu, J. B. Andersen, K. Riedel, T. B. Rasmussen, N. Bagge, N. Kumar, M. A. Schembri, Z. J. Song, P. Kristoffersen, M. Manefield, J. W. Costerton, S. Molin, L. Eberl, P. Steinberg, S. Kjelleberg, N. Hoiby, *EMBO J.* **2003**, *22*, 3803-3815.

¹⁷ a) C. Melander, R. W. Huigens, J. J. Richards, G. Parise, T. E. Ballard, W. Zeng, R. Deora, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6966-6967; b) C. Melander, J. J. Richards, T. E. Ballard, R. W. Huigens, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1267-1279; c) C. Melander, J. J. Richards, R. W. Huigens, T. E. Ballard, A. Basso, J. Cavanagh, *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 1698-1700.

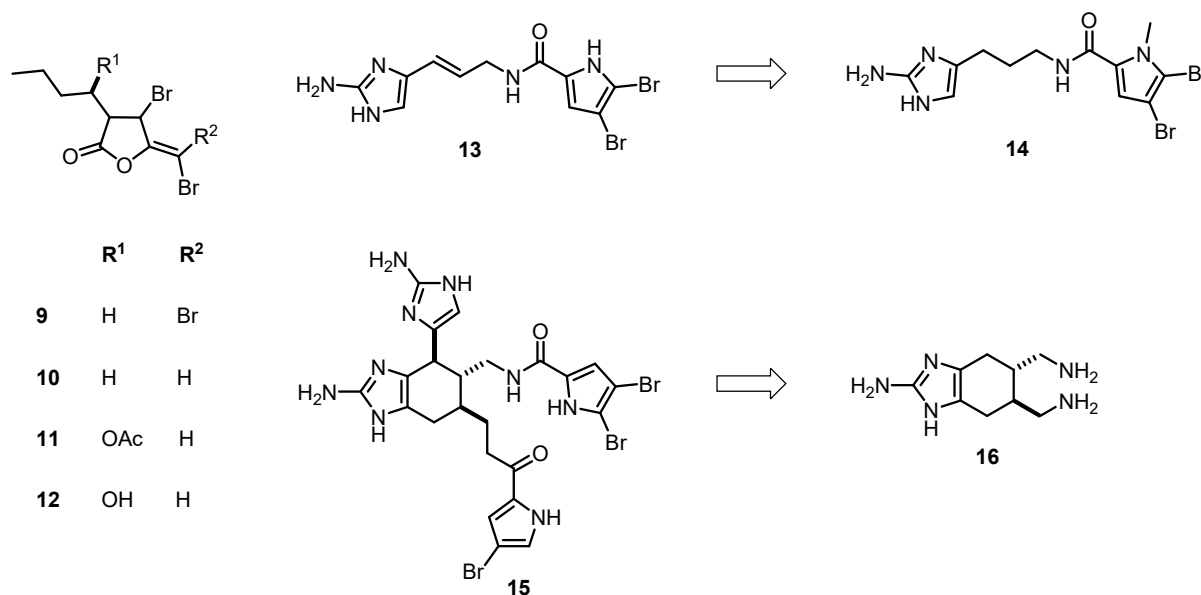


Abbildung 5: Links: Isolierte halogenierte Furanone **9** bis **12** aus *Delisea pulchra*; rechts: Die Naturstoffe Oroidin (**13**) und Bromoageliferin (**15**) und davon abgeleitete Biofilminhibitoren **14** und **16** (modifiziert).^{4, 15, 16}

Ein Ansatz der Biofilmbildung entgegenzuwirken basiert auf der Störung des Kommunikationssystems der jeweiligen Bakterien. Aufgrund der Komplexität der Kommunikationssysteme sind eine Vielzahl von Studien hierfür notwendig. Zudem hat sich gezeigt, dass die synthetisch hergestellten Analoga oft nur eine geringe biofilminhibierende Aktivität aufweisen. Eine mögliche Verwendung als Therapeutikum scheidet oft an den zu hohen Konzentrationen, die notwendig sind, um eine ausreichend hohe Aktivität zu erzielen.^{4, 12} Als alternative Strategie zur Inhibierung der Biofilmbildung kann die Oberfläche, die als Grundlage der Biofilmbildung dient, mit bakteriziden bzw. bakteriostatischen Strukturmotiven modifiziert werden. Bakteriostatische Verbindungen inhibieren lediglich das Bakterienwachstum, während bakterizide Agenzien zum vollständigen Absterben der Bakterien führen. Welche Wirkung auftritt, ist sowohl von der Konzentration als auch vom Bakterienstamm abhängig.¹⁸ Eine weitere Strategie ist die gezielte Veränderung der Oberflächeneigenschaften um eine Anlagerung der Bakterien zu vermeiden (*antifouling*). Dieses wird durch eine gesteigerte Hydrophilie der Oberfläche erreicht.

Es ist bekannt, dass eine bakterizide Wirkung von quartären Ammoniumsalzen in Abhängigkeit von der Kohlenstoffanzahl erzielt werden kann.¹⁹ Diese zerstören die Zellmembran sowohl von GRAM-positiven als auch von GRAM-negativen Bakterien durch die Interaktion der quartären Ammoniumionen mit den negativ geladenen Phospholipiden. Daraus resultiert der Verlust von Kaliumionen, welcher zur Störung der Osmoregulation und anderen physiologisch wichtigen Funktionen führt. Die Wirkung quartärer Ammoniumsalze

¹⁸ www.roempp.com, aufgerufen am 28.02.2019.

¹⁹ E. P. Ivanova, J. Hasan, R. J. Crawford, *Trends Biotechn.* **2013**, *31*, 295-304.

steht ebenfalls in einem engen Zusammenhang mit der Länge der Alkylkette. Während quartäre Ammoniumionen mit einer Alkylkettenlänge von 12-14 Kohlenstoffatomen hervorragend gegen GRAM-negative Bakterien wirken, zeigen Alkylketten bestehend aus 14-16 Kohlenstoffatomen eine hohe bakterizide Aktivität gegenüber GRAM-positiven Bakterien. Im Gegensatz dazu tritt kein bakterizider Effekt auf, wenn das quartäre Ammoniumion eine Alkylkette mit weniger als vier Kohlenstoffatomen oder mehr als 18 Kohlenstoffatomen besitzt.¹⁹ Zusätzlich zu der bakteriziden Wirkung quartärer Ammoniumionen besitzt das Polyethylenglykol-Verbindungselement *antifouling* Eigenschaften.²⁰

1.2 Zielsetzung: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze

Die Bildung bakterieller Biofilme und die zunehmende Antibiotikaresistenz der Bakterien stellt ein ernstzunehmendes Problem dar. Aus diesem Grund ist es essenziell, die Mechanismen der Biofilmbildung zu ergründen und diese zu inhibieren. Deshalb werden im Rahmen dieser Arbeit Imidazoliumionen mit einem Polyethylenglykol-Verbindungselement konjugiert und von der Arbeitsgruppe STIESCH an der MEDIZINISCHEN HOCHSCHULE HANNOVER (MHH) auf ihre bakterizide bzw. bakteriostatische (antibakterielle) Wirkung gegenüber *S. aureus* und *A. actinomycetemcomitans* untersucht. Diese Salze sollen die biofilminhibierende Wirkung des Imidazols (**13**) und der Ammoniumsalze miteinander vereinen.

Die synthetisierten Imidazoliumsalze gliedern sich in drei unterschiedliche Bereiche. Neben einem Oberflächen- und PEG-Verbindungselement weist jede der Verbindungen ein quartäres Ammoniumion in Form eines Imidazoliumions als charakteristisches Strukturmotiv auf. In den Testsubstraten werden die Oberflächen-Verbindungselemente zunächst durch *n*-Butylamin und Anilin dargestellt. Diese werden als Ersatz für die in den späteren Oberflächenderivaten verwendeten (3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) und 4-(Triethoxysilyl)anilin eingesetzt und dienen als Bindungsstelle für die Titanoberfläche.

²⁰ M. M. Reynolds, J. L. Harding, *Trends Biotechn.* **2014**, *32*, 140-146.

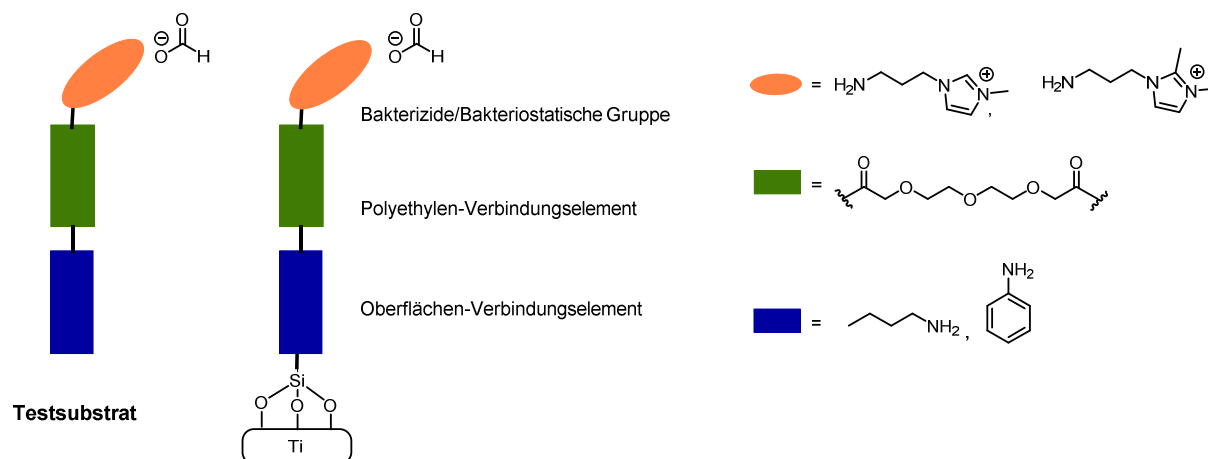


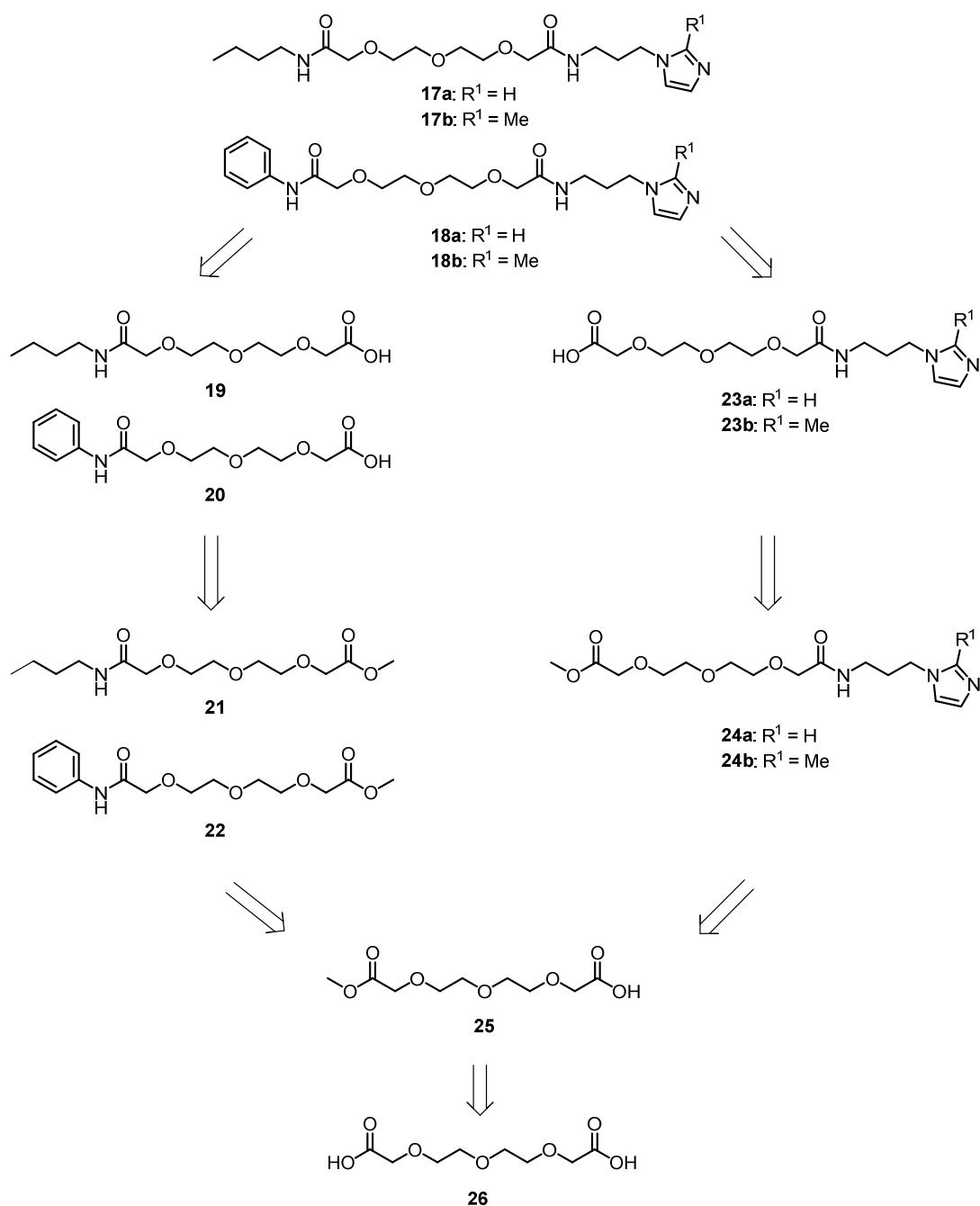
Abbildung 6: Schematischer Aufbau der Imidazoliumionen. Links: Testsubstrate; rechts: Fixierung der Imidazoliumionen an einer Titanoberfläche.

Sollte sich eine bakteriostatische oder bakterizide Wirkung der hergestellten Verbindungen bestätigen, wird dessen Synthesesequenz zunächst optimiert und anschließend auf einer Titanoberfläche fixiert. Diese soll die spätere Anwendung der aktiven Verbindungen auf Titanimplantaten nachstellen.

1.3 Diskussion: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze

In diesem Kapitel soll die Darstellung von vier unterschiedlichen Imidazoliumsalzen beschrieben werden. In vorherigen Arbeiten wurde der retrosynthetische Ansatz, dargestellt in Schema 1, verfolgt.²¹

²¹ M. Oltmanns, Masterarbeit, 2014, Hannover.

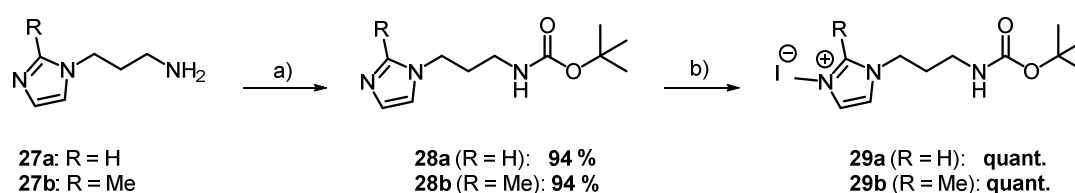


Schema 1: Retrosynthese von vier unterschiedlichen Testsubstraten **17a**, **17b**, **18a** und **18b**.²¹

Dabei wurde der Methylester **25** aus einem Polyethylenglykol-Verbindungselement (**26**, PEG), welches zwei endständige Carbonsäureeinheiten enthält, hergestellt. Eine erste Peptidkupplung lieferte die jeweiligen Intermediate (**21**, **22**, **24a** und **24b**, Schema 1). Eine zweite Peptidkupplung führte nach vorheriger Entschützung des Methylesters zu den Testsubstraten **17a** und **17b** sowie **18a** und **18b**. Hierfür wurden zwei unterschiedliche Synthesesequenzen verfolgt. Dabei stellt der rechte Syntheseweg die bevorzugte Variante dar, da sowohl zur Synthese der Testsubstrate als auch für die Modifizierung der Titanplättchen die Intermediate **23a** und **23b** verwendet werden konnten. Im Anschluss an die Synthese der

Verbindung **18a** wurden Methylierungsstudien zur Herstellung eines Imidazoliumsalzes durchgeführt. Es zeigte sich, dass sowohl kein vollständiger Umsatz als auch keine säulenchromatografische Trennung des nicht umgesetzten Startmaterials und des Produktes möglich waren. Zudem wurden für die Peptidkupplungen nur moderate Ausbeuten erhalten.²¹ Es wurde vermutet, dass das freie Stickstoffatom im Imidazol aufgrund seiner Nukleophilie mit den Kupplungsreagenzien reagiert und somit die Kupplung zu unerwünschten Nebenprodukten führte.

Auf Grundlage der oben beschriebenen Ergebnisse vorheriger Studien wurde im Rahmen dieser Arbeit ein modifizierter Syntheseweg entwickelt. Dieser basiert vorwiegend auf der Retrosynthese der vorherigen Arbeiten, beinhaltet jedoch als ersten Schritt die Herstellung von Imidazoliumsalzen durch Methylierung der Imidazolide. In dieser Synthesesequenz wurden aus den käuflich erworbenen Imidazolderivaten **27a** und **27b** die Imidazoliumsalze **29a** und **29b** gebildet und somit das freie Stickstoffatom im Imidazol maskiert (Schema 2).

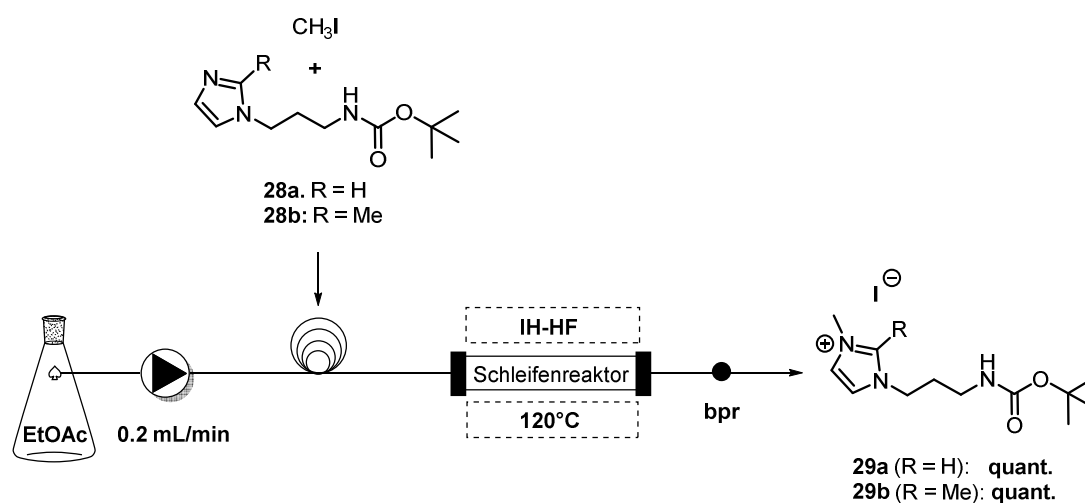


Schema 2: Synthese der Imidazoliumsalze **29a** und **29b**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 16 h; b) MeI, EtOAc, RT, 18 h.

Damit keine Methylierungsreaktion an der freien Aminfunktion eintritt, wurde diese mit Di-*tert*-butyldicarbonat zu den Carbamaten **28a** und **28b** in einer guten Ausbeute von jeweils 94 % umgesetzt. Für die anschließende Darstellung der Imidazoliumsalze wurde Methyljodid verwendet. Es zeigte sich, dass die Wahl des Lösungsmittels einen wichtigen Einfluss auf den Umsatz der Reaktion hat. Im Gegensatz zur Verwendung von Diethylether konnte ein vollständiger Umsatz mit Ethylacetat als Lösungsmittel erhalten werden. Somit konnten beide Imidazoliumsalze **29a** und **29b** in quantitativer Ausbeute synthetisiert werden. Allerdings konnte dieses Resultat bei größeren Ansätzen nicht reproduziert werden. Aus diesen Gründen wurden Studien zur Methylierungsreaktion unter Durchflussbedingungen durchgeführt. Die in der Durchflusschemie eingesetzten Reaktoren besitzen ein hohes Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis. Dieses führt zu einer effizienten Erwärmung der Reaktionslösung, die für die Methylierung mit Iodmethan essenziell ist. Die im Arbeitskreis KIRSCHNING erfolgreich etablierte induktive Erwärmung gewährleistet ein schnelles Erreichen

der gewünschten Reaktionstemperatur.²² Zudem können die optimierten Durchflussbedingungen unproblematisch auf größere Systeme übertragen werden.



Schema 3: Darstellung von Imidazoliumsalzen (**29a** und **29b**) unter Durchflussbedingungen.
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: MeI, EtOAc, Schleifenreaktor, 120 °C, 0.2 mL/min.

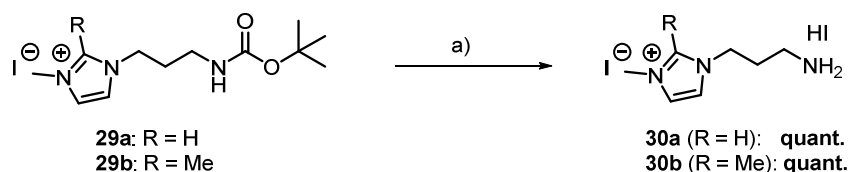
Beide quartären Imidazoliumsalze konnten unter Durchflussbedingungen in Ethylacetat bei 120 °C und einer Flussrate von 0.2 mL/min in einem Schleifenreaktor (2.4 mL) in quantitativer Ausbeute hergestellt werden (Schema 3). Der Reaktor wurde mittels eines Hochfrequenzumrichters auf 120 °C erwärmt. Die Verweilzeit betrug unter diesen Bedingungen 12 Minuten. Die Verwendung eines Wickelreaktors (Abbildung 7, 2.4 mL) unter denselben Bedingungen zeigte für das Carbamat **28b** hauptsächlich Zersetzungsprodukte. Durch Reinigung mittels HPLC wurde das Salz **29b** in 21 %iger Ausbeute erhalten. Die geringe Ausbeute kann auf eine längere und intensivere Wärmeeinwirkung bzw. Kontaktzeit im Wickelreaktor zurückgeführt werden, welche vermutlich zur Zersetzung führte. Bei vollständiger Umsetzung ist keine Reinigung der Salze mittels HPLC notwendig.

²² A. Kirschning, L. Kupracz, J. Hartwig, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 562-570.



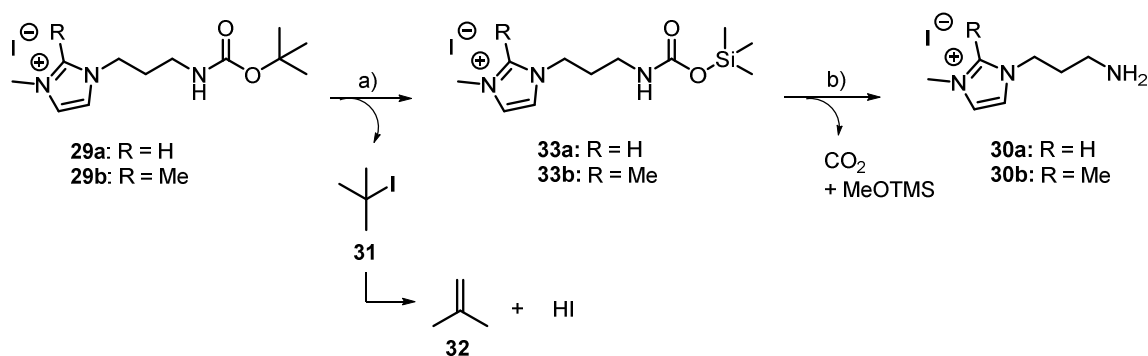
Abbildung 7: Verwendete Reaktoren in der Durchflusssynthese. Links: Schleifenreaktor; rechts: Wickelreaktor in der Induktorhalterung.

Die synthetisierten Derivate weisen eine hohe Polarität auf. Diese führt dazu, dass beide Derivate bei einer wässrigen Aufarbeitung in der wässrigen Phase verbleiben würden. Aufgrund dieser Eigenschaft wurde die Entschützung nicht mit Trifluoressigsäure (TFA) durchgeführt, sondern Trimethylsilyliodid (TMSI) verwendet.



Schema 4: Entschützung der Carbamatderivate zu den freien Aminen **30a** und **30b**.
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) TMSI, CH₂Cl₂, RT, 10 min.

Die Entschützung wurde in trockenem Dichlormethan durchgeführt und die Reaktion durch Zugabe von Methanol beendet. Bei vollständigem Umsatz wurden die Verbindungen **30a** und **30b** nach Entfernung der Lösungsmittel unter verminderten Druck in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 4). Der *tert*-Butyloxycarbonyl-Entschützung (Boc) liegt der Mechanismus in Schema 6 zugrunde.



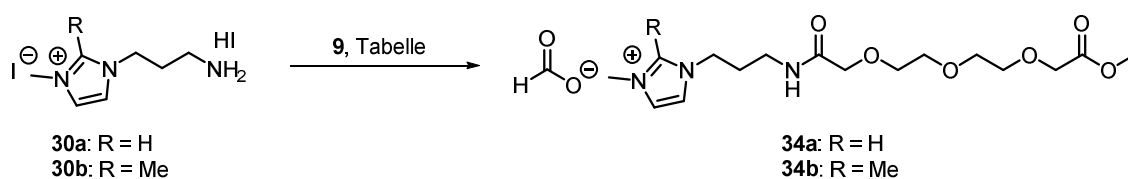
Schema 5: Mechanismus der Boc-Entschützung am Beispiel der Carbamate **29a** und **29b** (modifiziert).²³

Reagenzien: a) TMSI b) MeOH.

Die Carbamate **29a** und **29b** werden zunächst durch eine S_N1 -Reaktion in die Intermediate **33a** und **33b** überführt. Als Nebenprodukt entsteht dabei *tert*-Butyliodid (**31**), welches anschließend in Isobuten (**32**) und Iodwasserstoff zerfällt. Durch Zugabe von Methanol bilden sich unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid und Methoxytrimethylsilan die Amine **30a** und **30b** (Schema 5).

In der nachfolgenden Sequenz erfolgte die erste Peptidkupplung. Hierfür wurde der bereits in den vorherigen Arbeiten synthetisierte Methylester **25** verwendet.²¹ Es wurden unterschiedliche Bedingungen für die Darstellung der Amide **34a** und **34b** untersucht. In allen Fällen wurde *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel eingesetzt. In Tabelle 1 sind die untersuchten Bedingungen aufgeführt. Zur Anwendung kamen vergleichbare Kupplungsreagenzien. Es ist bekannt, dass Reagenzien wie Thionylchlorid und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) nicht zu einer erfolgreichen Bildung der Zielmoleküle führten. Der Einsatz von Reagenzien wie Thionylchlorid, die als Intermediat aus dem Methylester **25** ein Säurechlorid erzeugen, wurde hier vermieden, da unter diesen Bedingungen eine Zersetzung des PEG-Verbindungselements beobachtet wurde. Außerdem konnten die Verbindungen **34a** und **34b** unter Verwendung des Additivs 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol nicht in einer ausreichenden Reinheit isoliert werden.²¹

Tabelle 1: Bedingungen für die Synthese der Verbindungen **34a** und **34b**.

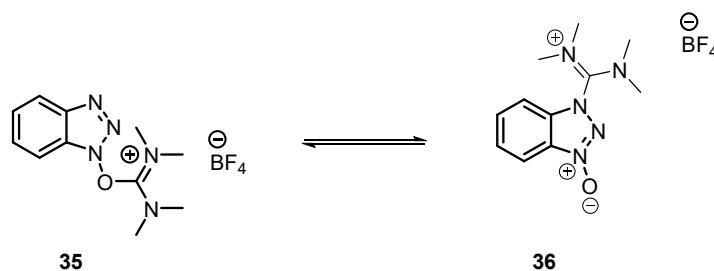


²³ Z. Liu, N. Yasuda, M. Simeone, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11792-11796.

Versuch	R	Reagenz	Additiv	Base	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1.	H	EDC·HCl	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	18	33
	Me						38
2.	H	IBCF	-	NMM	-15 °C → RT	18	33
3.	H	TBTU	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	18	47
4.	H	TBTU	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	48	67

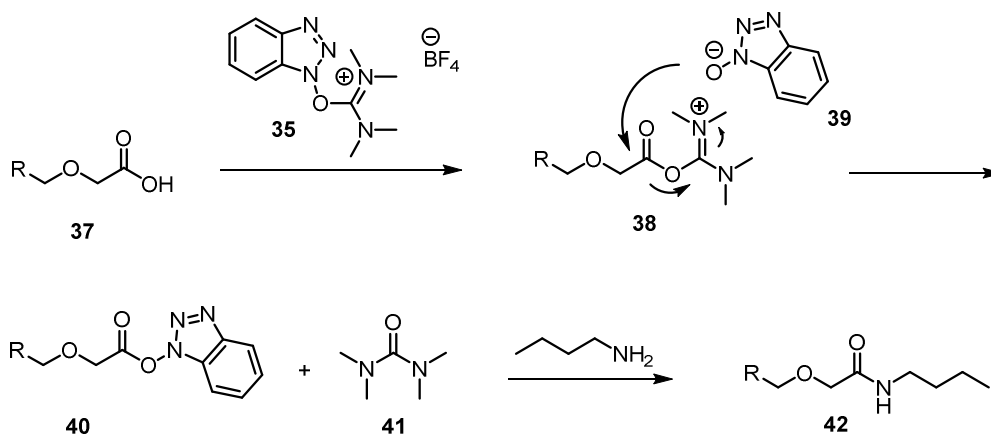
Beide Amidderivate konnten durch den Einsatz von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (EDC·HCl) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in moderaten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 1). Weitere Versuche wurden bezüglich der Verbindung **34a** durchgeführt. Durch die Verwendung von Isobutylchloroformiat (IBCF), welches zu der Bildung eines gemischten Anhydrids mit dem Methylester **25** führt, fand keine weitere Ausbeutesteigerung statt. Die Ausbeute wurde durch die Verwendung von *O*-Benzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) auf 47 % gesteigert (Tabelle 1). Eine längere Verweilzeit (2 d) führte ebenfalls zu einer Steigerung der Ausbeute auf 67 %. In allen Fällen wurden die Reaktionslösungen unter vermindertem Druck konzentriert sowie anschließend mittels HPLC gereinigt, sodass die Verbindungen **34a** und **34b** als Formiate vorlagen.

Bei TBTU handelt es sich um das Uroniumsalz von HOBt, das als Gegenion Tetrafluoroborat besitzt. Letzteres hat jedoch keinerlei Bedeutung für die Reaktivität von TBTU. In Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen dem Uroniumsalz (**35**, *O*-Form) und dem Guanidin-Derivat (**36**, *N*-Form) vor.



Schema 6: Gleichgewicht zwischen dem Uroniumsalz **35** und dem Guanidinsalz **36** des Kupplungsreagenzes TBTU.

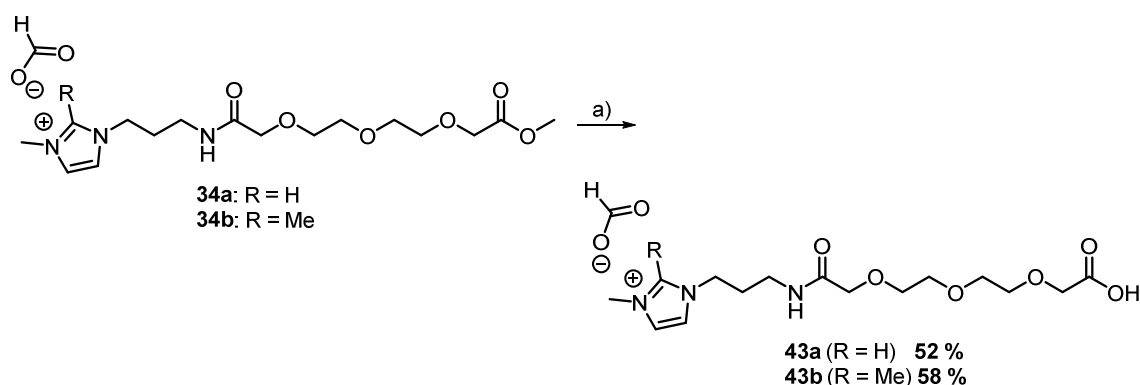
Verbindung **38** wird sowohl durch eine Reaktion zwischen der Säure **37** und dem Uroniumsalz als auch zwischen dem Guanidin-Derivat und der Säure gebildet (Schema 7).



Schema 7: Mechanismus der Peptidkupplung mit TBTU.

Aus dem Intermediat **38** wird unter Abspaltung eines stabilen Harnstoffderivats **41** der Reaktivester **40** gebildet. Dieser wird anschließend nukleophil von *n*-Butylamin angegriffen. Trotz der intramolekularen Generierung von HOBt (**39**) während der Reaktion mit TBTU, wird zusätzlich HOBt zur Reaktion hinzugefügt. Dadurch soll die als Nebenreaktion bekannte Guanidinbildung mit dem Amin unterdrückt werden.²⁴

Anschließend fand die Verseifung der Amide **34a** und **34b** mit einem 7:3-Gemisch aus Tetrahydrofuran (THF) und einer Lithiumhydroxid-Lösung (1 M) statt (Schema 8).



Schema 8: Verseifung der Methylester **34a** und **34b**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) THF:LiOH 7:3, RT, 18 h, HPLC.

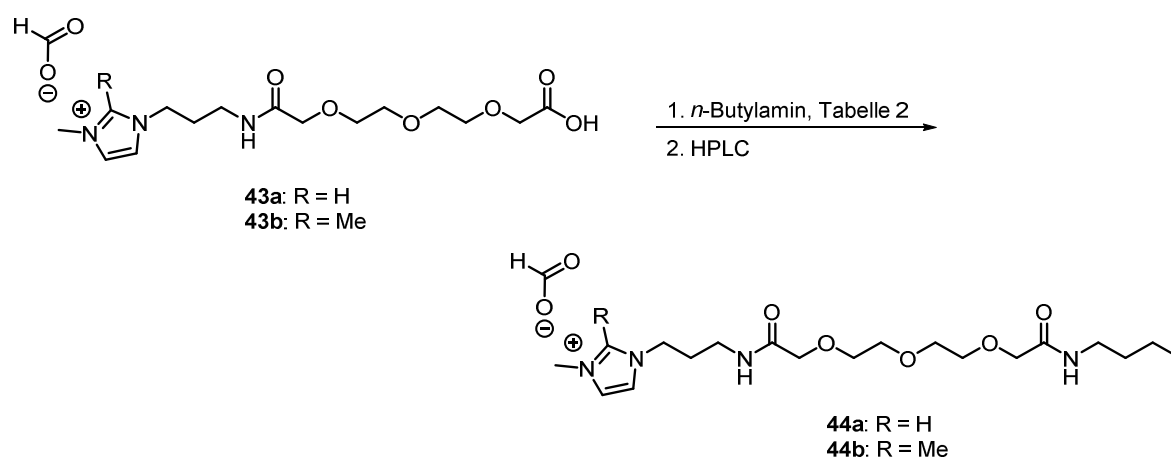
Unter diesen Bedingungen wurde die Synthese der Säuren **43a** und **43b** in einer Ausbeute von 52 % bzw. 58 % realisiert. Sowohl eine kürzere Reaktionszeit als auch ein geringeres konzentriertes 3:1-Gemisch aus THF und LiOH (1 M) führte zu keiner weiteren Ausbeutesteigerung. Es wird vermutet, dass unter den vorliegenden basischen Bedingungen eine Amidspaltung auftrat. Für eine mögliche Amidspaltung konnte allerdings kein Beweis

²⁴ C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10825.

erbracht werden. Außerdem wurde für die Verseifung der Verbindung **34a** die Anwendung einer Schweineleberesterase in einem Phosphatpuffer (pH = 8) untersucht. Damit eine korrekte Ausbeutebestimmung erfolgen konnte, wurde der erhaltene Rückstand mittels HPLC gereinigt. Ausschließlich unter diesen Bedingungen wurde sichergestellt, welches Gegenion gebunden war und die zusätzlich vorliegenden Salze des Phosphatpuffers wurden entfernt. Die Verseifung unter Verwendung der Schweineleberesterase konnte in einer Ausbeute von 46 % verwirklicht werden.

Mit der freien endständigen Carbonsäurefunktion der Intermediate **43a** und **43b** wurden über eine Peptidkupplung in Gegenwart von *n*-Butylamin die Testsubstrate **44a** und **44b** hergestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Bedingungen für die Synthese der Testsubstrate **44a** und **44b**.



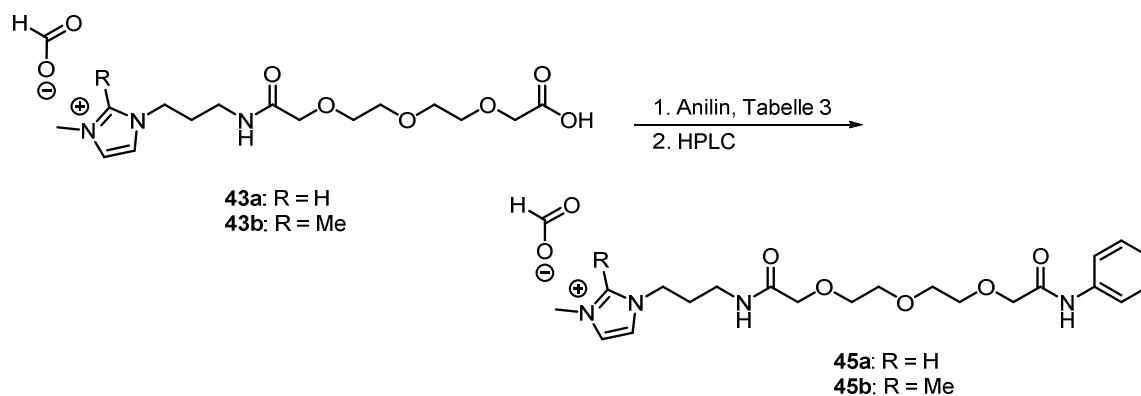
Versuch	R	Reagenz	Additiv	Base	T	t	Ausbeute [%]
					[°C]	[h]	
1.	H	TBTU	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	48	30
	Me						9
2.	H	TBTU	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	96	35
					40 °C	72	
3.	Me	TBTU	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	48	29
					40 °C	1	

Für die Synthese der Testsubstrate **44a** und **44b** wurden die bereits optimierten Bedingungen zur Darstellung der Amide **34a** und **34b** angewandt. Tabelle 2 zeigt deutlich, dass die Temperaturerhöhung auf 40 °C zu einer Ausbeutesteigerung führte. Das Testsubstrat **44a** wurde bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 30 % isoliert. Die Ausbeute konnte durch eine Reaktionszeit von vier Tagen bei Raumtemperatur und anschließenden drei Tagen bei 40 °C auf 35 % verbessert werden. Auch die Ausbeute des Testsubstrates **44b** konnte durch

eine Temperaturerhöhung auf 40 °C (1 h) von 9 % auf 29 % gesteigert werden (Tabelle 2). Allerdings wird vermutet, dass die Dauer einer Temperaturerhöhung nicht wesentlich ist, da dadurch keine signifikante Ausbeutesteigerung erzielt wurde.

Beide Testsubstrate **44a** und **44b** weisen neben dem Imidazoliumsalz ein PEG-Verbindungselement sowie einen Butylrest auf. Letzterer wurde im Testsubstrat als Ersatz für das im späteren Oberflächenderivat verwendete (3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) eingesetzt. Zur Herstellung von zwei weiteren Testsubstraten wurde anstatt des zuvor verwendeten *n*-Butylamins das schwer zu aktivierende Anilin gewählt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Bedingungen für die Kupplung der Testsubstrate **45a** und **45b**.



Versuch	R	Reagenz	Additiv	Base	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1.	H	TBTU	HOBt	DIPEA	0 °C → RT	48	23
	Me						25
2.	H	DMTMM	-	NMM	0 °C → RT	18	22
3.	Me	IBCF	-	NMM	-15 °C → RT	18	17

Auch im Fall der Kupplung von **43a** und **43b** mit Anilin wurden zunächst die zuvor optimierten Bedingungen mit den Kupplungsreagenzien TBTU/HOBt untersucht. Es ist bekannt, dass Anilin ein schwer zu aktivierendes Amin darstellt. Aufgrund dessen wurden sowohl IBCF zur Synthese des Testsubstrates **45b** als auch 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid (DMTMM) für die Darstellung der Verbindung **45a** eingesetzt. Es ist ersichtlich, dass die erhaltenen Ausbeuten der Synthesen mit DMTMM als auch TBTU/HOBt um die 22 % betragen. Im Gegensatz dazu wurde das Testsubstrat **45b** unter Verwendung von IBCF in einer Ausbeute von 17 % isoliert. In beiden Fällen konnte also keine Ausbeutesteigerung erreicht werden. Eine Temperaturerwärmung auf 40 °C, welche

zuvor zu einer besseren Umsetzung führte (Tabelle 2) wurde hier nicht getestet. Dieses sollte bei weiteren Optimierungsreaktionen berücksichtigt werden.

1.4 Biologische Daten

In dem vorherigen Kapitel wurde die Synthese vier verschiedener Imidazoliumsalze beschrieben (Abbildung 8).

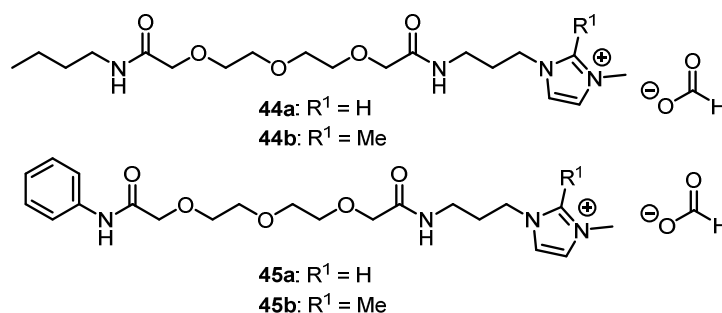


Abbildung 8: Synthetisierte Imidazoliumsalze **44a** und **44b** sowie **45a** und **45b**.

Die vier hergestellten Imidazoliumsalze unterscheiden sich an zwei Positionen. Zum einen weisen diese unterschiedliche Struktur motive (*n*-Butylamin (**44a**, **44b**) bzw. Phenylamin (**45a**, **45b**)) an ihren Enden auf. Zum anderen sind zwei Imidazole an Position zwei methyliert (**44b**, **45b**), während die weiteren Derivate keine Substitution an dieser Position aufweisen (**44a**, **45a**). Die vier beschriebenen Derivate wurden in ausreichenden Mengen synthetisiert und auf ihre bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung gegenüber *S. aureus* (GRAM-positiv) und *A. actinomycetemcomitans* (GRAM-negativ) an der MEDIZINISCHEN HOCHSCHULE HANNOVER (MHH) untersucht.

An der MHH wurden sowohl für den Bakterienstamm *S. aureus* als auch für *A. actinomycetemcomitans* biologische Untersuchungen von DOLL bezüglich der Adhäsion und des Biofilms durchgeführt. Die erhaltenen Daten wurden auf die Kontrolle normiert um die unterschiedlichen Aussaatdichten auszugleichen. Als weitere Vergleiche wurden die zwei unterschiedlichen Imidazolderivate 3-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)propan-1-amin (**27b**, ImiMet) und 3-(1*H*-Imidazol-1-yl)propan-1-amin (**27a**, ImiwoMet) sowie das Polyethylenglykol-Verbindungselement **26** untersucht (Abbildung 9).

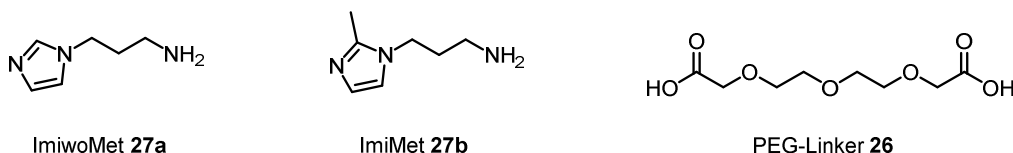


Abbildung 9: Verwendete Vergleichssubstanzen für die biologischen Untersuchungen an der MEDIZINISCHEN HOCHSCHULE HANNOVER.

Die Berechnungen signifikanter Abweichungen der Adhäsionsstudien zur jeweiligen Kontrolle basieren auf einem Zweistichproben-*t*-Test für unabhängige Stichproben. Dadurch wird ein Vergleich der Experimentalgruppe mit der Kontrollgruppe ermöglicht. Für die Ermittlung statistisch signifikanter Unterscheidungen wurde das Programm R STATISTICS verwendet.²⁵ Im Folgenden werden signifikante Abweichungen für $P < 0.5$ mit *; $P < 0.01$ mit ** und $P < 0.001$ mit *** gekennzeichnet. Die zweiseitige Wahrscheinlichkeit wird durch P angegeben.

Bei den Adhäsionsstudien mit *S. aureus* zeigten bereits die Imidazolstrukturmotive ImiwoMet 27a und ImiMet 27b sowie das Polyethylenglykol-Verbindungselement 26 eine Reduktion der Zellzahl. Eine signifikante Abweichung zur Kontrollgruppe konnte jedoch nur bei dem methylierten Imidazolderivat 27b und bei dem PEG-Linker 26 nachgewiesen werden. Diese wurde unabhängig von der jeweiligen Konzentration detektiert. Für die synthetisierten Imidazoliumsalze 44a und 45a wurde bereits bei einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/mL}$ eine signifikante Reduktion der Zellzahl auf 77 % erhalten. Bei einer höheren Konzentration konnte dieser Effekt nicht reproduziert werden. Eine stärkere Reduktion wurde hingegen für die methylierten Verbindungen 44b und 45b bei einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/mL}$ (61-71 %) und 100 $\mu\text{g/mL}$ (49-57%) im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen (Abbildung 10). Die Zellzahl wurde durch eine höhere Konzentration (100 $\mu\text{g/mL}$) leicht, jedoch nicht signifikant im Vergleich zu der geringeren Konzentration gesenkt.

²⁵ <https://matheguru.com/stochastik/t-Test.html>, aufgerufen am 16.03.2019.

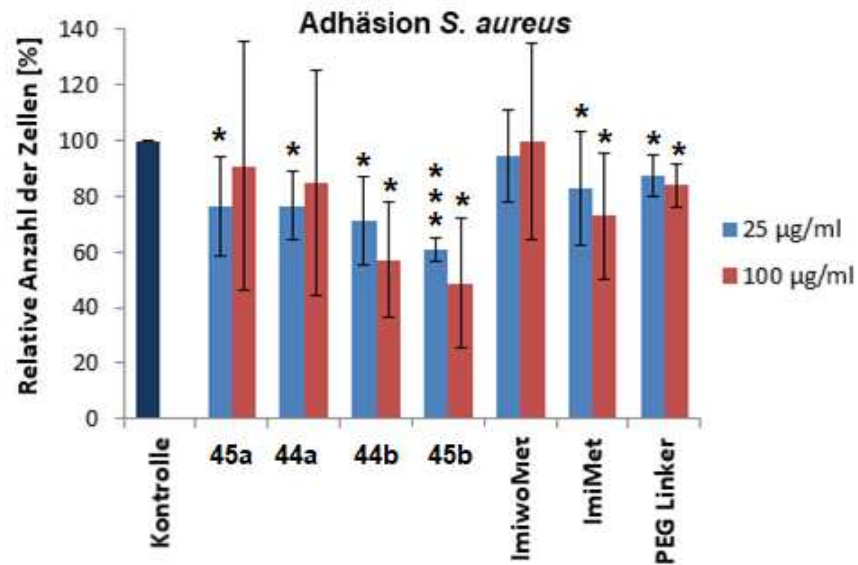


Abbildung 10: Zusammenfassende Ergebnisse zur Wirkung der synthetisierten Imidazoliumsalze **44a**, **44b**, **45a** und **45b** auf die Adhäsion von *S. aureus*. Dargestellt sind die Mittelwerte aus $n=3$ unabhängigen Experimenten. Signifikante Abweichungen werden für $P<0.5$ mit *; $P<0.01$ mit ** und $P<0.001$ mit *** gekennzeichnet.

Abbildung 10 ist zu entnehmen, dass die an Position zwei methylierten Imidazoliumionen **44b** und **45b**, wie bereits das methylierte Imidazol **27b**, eine stärkere Zellreduktion als die nicht methylierten Analoga zeigten. Gleichzeitig konnte durch die Kombination der Imidazoliumionen mit dem Polyethylenverbindungselement eine stärkere Verminderung der Zellzahl erzielt werden als durch die einzelnen Struktur motive. Auf eine spezifische Wirkung der unterschiedlichen Struktur motive (*n*-Butylamin, Phenylamin) der endständigen Carbonsäureeinheit kann aus den erhaltenen Daten nicht geschlossen werden. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass bei allen untersuchten Verbindungen eine große Standardabweichung vorliegt.

Die Ergebnisse zu der Wirkung der hergestellten Imidazoliumsalze bezüglich des Biofilms von *S. aureus* zeigten dagegen keinen signifikanten antibakteriellen bzw. bakteriostatischen Effekt (Abbildung 11). Dieselbe Wirkung wurde durch die Imidazole **27a** und **27b** sowie durch das PEG-Verbindungselement **26** erreicht.

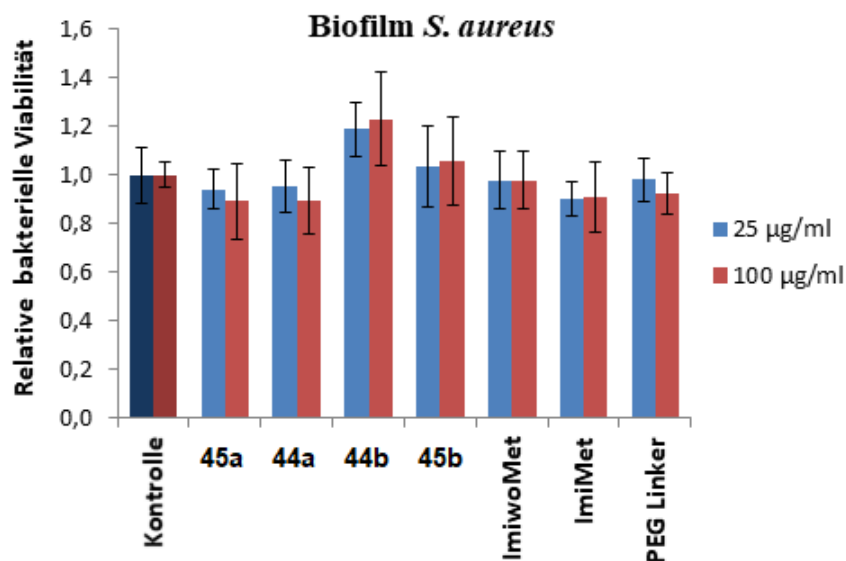


Abbildung 11: Zusammenfassende Ergebnisse zur Wirkung der synthetisierten Imidazoliums Salze **44a**, **44b**, **45a** und **45b** auf den Biofilm von *S. aureus*. Dargestellt sind die Mittelwerte aus $n = 3$ unabhängigen Experimenten.

Allerdings ist auffällig, dass es bei den an Position zwei methylierten Imidazoliumionen **44b** und **45b** zu einem leichten Anstieg der bakteriellen Viabilität auf 120 % bzw. 103-106 % im Vergleich zur Kontrolle kam. Dieser Effekt ist mit einer möglichen Stressreaktion der Zellen zu erklären und wird aufgrund einer vermehrten Zellatmung als Anstieg der Viabilität in diesem Test detektiert.

Interessanterweise zeigten die Ergebnisse zur Adhäsion des GRAM-negativen Bakteriums *A. actinomycetemcomitans* ein ähnliches Verhalten wie die des GRAM-positiven Bakteriums *S. aureus*. Bei den Adhäsionsstudien mit *A. actinomycetemcomitans* wiesen bereits die Imidazolstrukturmotive ImiwoMet **27a** und ImiMet **27b** sowie das Polyethylenglykol-Verbindungselement **26** eine Reduktion der Zellzahl auf. Eine signifikante Abweichung zur Kontrollgruppe konnte bei allen Strukturmotiven außer beim höher konzentrierten PEG-Linker **26** nachgewiesen werden. Die methylierten Imidazolsalze **44b** und **45b** zeigten eine signifikante Reduktion auf 49-60 % der Zellzahl im Vergleich zur Kontrolle bei einer Konzentration von 25 µg/mL. Diese Abnahme ist geringer als bei den Adhäsionsstudien mit *S. aureus*. Die Zellzahl bei den Versuchen mit den nicht methylierten Imidazolsalzen **44a** und **45a** sank dagegen nur auf 67-80 %. In allen Fällen führte eine erhöhte Konzentration von 100 µg/mL zu einer niedrigeren Zellreduktion als bei einer Konzentration von 25 µg/mL. Abbildung 12 ist zu entnehmen, dass die an Position zwei methylierten Imidazoliumionen **44b** und **45b**, wie bereits das methylierte Imidazol **27b**, eine stärkere Zellreduktion als die nicht methylierten Analoga zeigten. Gleichzeitig konnte durch

die Kombination der Imidazoliumionen mit dem Polyethylenverbindungselement eine stärkere Verminderung der Zellzahl erzielt werden als durch die einzelnen Struktur motive. Eine spezifische Wirkung der unterschiedlichen Struktur motive (*n*-Butylamin, Phenylamin) der endständigen Carbonsäureeinheit kann anhand der Ergebnisse nur vermutet werden.

Auffällig ist weiterhin, dass alle untersuchten Imidazoliumsalze eine hohe Standardabweichung aufwiesen (Abbildung 12). Auch hier müssten die Ergebnisse, besonders für Verbindungen **44b** und **45b**, durch weitere Experimente verifiziert werden.

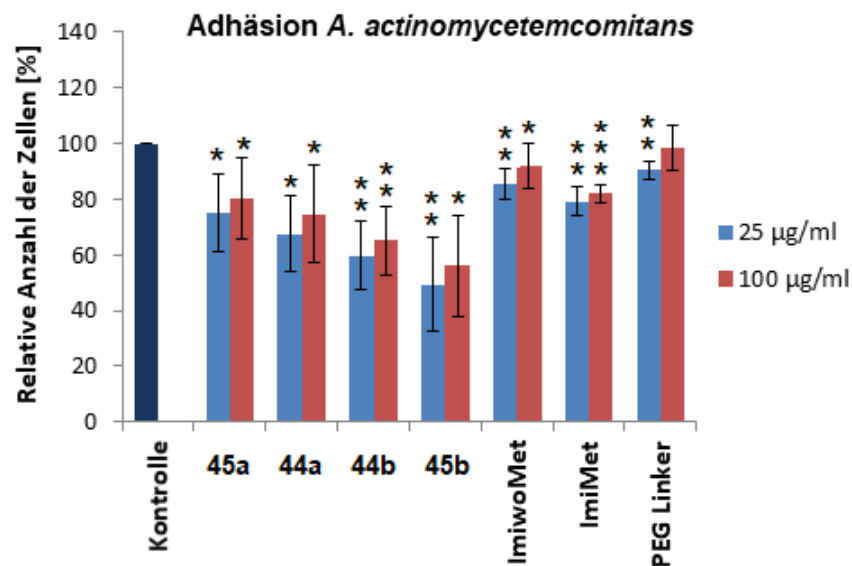


Abbildung 12: Zusammenfassende Ergebnisse zur Wirkung der synthetisierten Imidazoliumsalze **44a**, **44b**, **45a** und **45b** auf die Adhäsion von *A. actinomycetemcomitans*. Dargestellt sind die Mittelwerte aus $n = 3$ unabhängigen Experimenten. Signifikante Abweichungen werden für $P < 0.5$ mit *; $P < 0.01$ mit ** und $P < 0.001$ mit *** gekennzeichnet.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirkung der Imidazoliumsalze auf den Biofilm von *A. actinomycetemcomitans* zeigten ebenfalls ein ähnliches Verhalten wie die Ergebnisse zur Untersuchung der Wirkung auf den Biofilm von *S. aureus*. Im Vergleich zur Kontrolle konnte keine bakteriostatische oder bakterizide Wirkung der getesteten Substanzen nachgewiesen werden. Es wurde hingegen ein minimaler, jedoch nicht signifikanter Anstieg der metabolischen Aktivität bei Verwendung der methylierten Imidazoliumsalze **44b** und **45b** beobachtet. Die Aktivität konnte auf eine Stressreaktion der Zellen zurückgeführt werden (Abbildung 13).

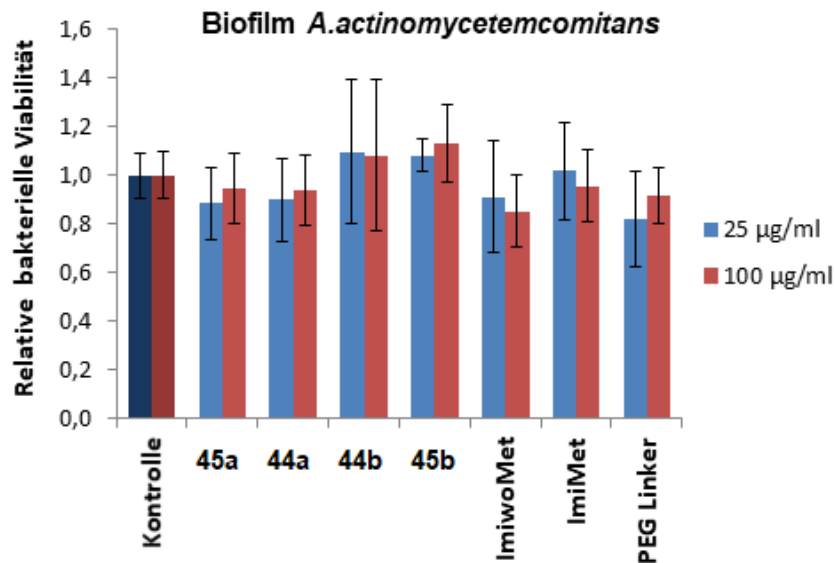


Abbildung 13: Zusammenfassende Ergebnisse zur Wirkung der synthetisierten Imidazoliumsalze **44a**, **44b**, **45a** und **45b** auf den Biofilm von *A. actinomycetemcomitans*. Dargestellt sind die Mittelwerte aus $n = 3$ unabhängigen Experimenten.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass die synthetisierten 2-Methylimidazoliumsalze **44b** und **45b** im Adhäsionsstest sowohl mit *S. aureus* als auch *A. actinomycetemcomitans* zu einer Abnahme der Zellzahl bis zu 50 % im Vergleich zur Kontrolle führten. Die Kombination der methylierten Imidazoliumsalze mit dem PEG-Verbindungselement führte somit zu einer verminderten Anlagerung der GRAM-positiven und GRAM-negativen Bakterien. Dieses lässt auf eine verstärkte *antifouling* Aktivität der synthetisierten Verbindungen schließen. Bei Experimenten mit Biofilmen der Bakterien konnte dieser Effekt leider nicht reproduziert werden. Imidazoliumsalze ohne eine Methylgruppe in Position zwei zeigten keine Wirkung auf das Wachstum der Bakterien.

Eine bakterizide Wirkung quartärer Ammoniumsalze bzw. Imidazoliumionen, wie in zahlreichen Publikationen postuliert,^{19,20} konnte auf die jeweiligen Biofilme nicht nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine Fixierung der Imidazoliumsalze auf einer Titanoberfläche zu keiner Steigerung der biologischen Aktivität führt. Aus diesem Grund wurden die bisher durchgeführten Reaktionen nicht weiter optimiert sowie eine angedachte Methylierung der Imidazoleinheit der Endderivate im Durchflusssystem verworfen. Als weitere Konsequenz erfolgte keine Modifizierung der Titanoberfläche mit den hergestellten Imidazoliumsalzen.

1.5 Zusammenfassung: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze

Es wurden vier unterschiedliche Imidazoliumsalze in moderaten Ausbeuten von 23-35 % synthetisch hergestellt. Die erhaltenen Verbindungen wurden an der MEDIZINISCHEN HOCHSCHULE HANNOVER auf ihre bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung gegenüber *S. aureus* (GRAM-positiv) und *A. actinomycetemcomitans* (GRAM-negativ) untersucht (Abbildung 14).

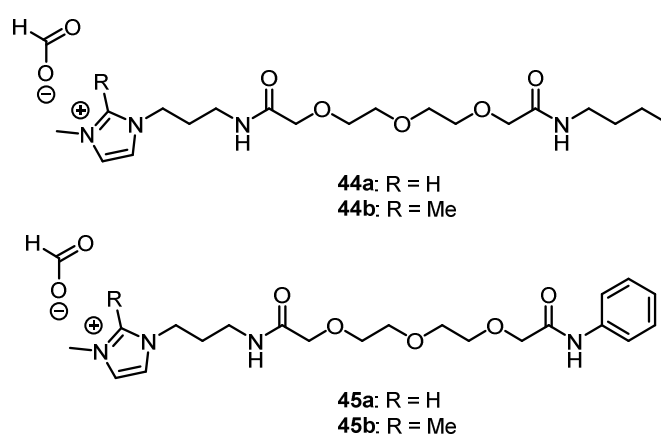


Abbildung 14: Synthetisierte Imidazoliumsalze **44a**, **44b**, **45a** und **45b**.

Die biologischen Ergebnisse zeigten deutlich, dass die synthetisierten Imidazoliumsalze keine bakteriostatische oder bakterizide Wirkung auf die jeweiligen Biofilme besitzen. Allerdings konnte für die in Position zwei methylierten Imidazoliumsalze **44b** und **45b** eine verstärkte *antifouling* Aktivität nachgewiesen werden. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich diese als Bakterium unspezifisch. Aus Gründen der fehlenden biofilminhibierenden Eigenschaften wurde auf eine Fixierung der Imidazoliumsalze auf einer Titanoberfläche verzichtet, da diese zu keiner Steigerung der biologischen Aktivität führen würde. Aus diesem Grund wurde auf eine Optimierung der Synthesesequenzen verzichtet.

1.6 Ausblick: Biofilm inhibierende Imidazoliumsalze

Obwohl die synthetisierten Verbindungen keinen Effekt auf die Biofilminhibierung der untersuchten Bakterien zeigten, konnten die biologischen Untersuchungen der Imidazoliumsalze zeigen, dass die 2-Methylimidazoliumderivate **44b** und **45b** bei *S. aureus* als auch *A. actinomycetemcomitans* zu einer Abnahme der Zellzahl führten. Aus diesem Grund sollten weitere modifizierte Verbindungen hergestellt werden. Aus Publikationen ist

bekannt, dass bereits die Verwendung von PEG-Verbindungselementen (*antifouling* Eigenschaften)²⁰ und quartären Ammoniumsalzen in Abhängigkeit von der Kohlenstoffanzahl zu einer bakteriostatischen bzw. bakteriziden Wirkung führen.¹⁹ Deshalb bietet sich unter Einbehaltung der charakteristischen Struktur motive eine Verlängerung der Alkylkette der Imidazoliumionen an. Für eine Optimierung der Synthesesequenz wird die Überführung der Carbonsäureeinheit in einen Benzylester angestrebt. Es wird davon ausgegangen, dass die Benzylgruppe im Gegensatz zum Methylester ohne weitere Bildung von Nebenprodukten hydrogenolytisch entfernt werden kann. Zudem sollte keine Amidspaltung unter diesen Bedingungen auftreten.

Im Weiteren müssen die jeweiligen Peptidkupplungen optimiert werden, indem für die Kupplung des reaktionsträgen Anilins der Einsatz von Triphosgen (BTC) und Phosphoroxchlorid erprobt wird.

Außerdem ist nach den durchgeführten Studien im Durchflusssystem bekannt, dass eine Methylierung in Ethylacetat bei 120 °C und einer Flussrate von 0.2 mL/min quantitativ erfolgen kann. Mit diesen Kenntnissen kann auf den retrosynthetischen Ansatz der vorherigen Arbeiten²¹ (Schema 1) zurückgegriffen werden und die hergestellten Verbindungen können bezüglich einer möglichen Methylierung im Durchflusssystem untersucht werden. Zudem ist anzumerken, dass die Peptidkupplungen der Imidazolderivate wesentlich bessere Ausbeuten als die der Imidazoliumsalze aufwiesen. Je polarer die eingesetzten Intermediate für eine Peptidkupplung sind, desto schwieriger ist es, das gewünschte Produkt in einer moderaten Ausbeute zu isolieren.

Alternativ kann der Einsatz der synthetisierten Imidazoliumsalze als biofilminhibierende Implantatsbeschichtung überdacht werden und eine Anwendung als kationische Tenside in Haarspülungen und Shampoos in Betracht gezogen werden. In diesem Industriezweig werden bereits quartäre Ammoniumverbindungen als kationische Tenside eingesetzt. Eine zusätzliche bakteriostatische Wirkung ist hierfür wünschenswert.²⁶

²⁶ M. Kerscher, S. Williams, Dermatocosmetik, 2. Auflage, Steinkopff Verlag, 2009.

2. Technische Aspekte der Durchflusschemie

2.1 Einleitung

Die Vorteile der Durchflusssynthese wurden bereits in Kapitel 1 aufgezeigt. In diesem Kapitel wurde die Methylierung von zwei Imidazol-Derivaten unter Durchflussbedingungen beschrieben. Dort wurde erläutert, wie durch die exzellente Durchmischung und den hervorragenden Wärmetransfer die Imidazoliumionen auch in größeren Mengen unter Durchflussbedingungen in quantitativen Ausbeuten erhalten wurden. Im Folgenden sollen deshalb die Vorteile der Durchflusschemie sowie deren technischen Aspekte ausführlich erläutert werden.

2.1.1 Einführung in die Durchflusschemie

Die traditionelle *batch*-Chemie wird seit mehr als einem Jahrhundert in Glaskolben durchgeführt. Diese hat sich in den Standardlaboratorien oft bewährt und zu erfolgreichen Syntheseprodukten geführt.²⁸ Für industrielle Betriebe verliert die Kolbenchemie (*batch*-Chemie) jedoch zunehmend an Attraktivität, da eine Übertragung der Bedingungen vom Labormaßstab auf einen industriellen Prozess nicht nur teuer, sondern auch problematisch sein kann. Es ist nicht selten der Fall, dass die Prozessparameter des Labormaßstabes für ein *Upscaling* neu optimiert werden müssen. Dieses kann durch die Verwendung eines Durchflusssystems umgangen werden, indem Durchflussreaktoren mit denselben Abmessungen und Geometrien parallel zueinander geschaltet werden. Dadurch und durch die einfache Integration neuer Technologien und Automatisierungen wie der *in-line* Überwachung (Flussraten, Temperatur) und *in-line*-Analyse (IR, GC-MS) gewinnen Durchflusssysteme für industrielle Anwendungen immer mehr an Bedeutung. Von Vorteil ist außerdem, dass sich zu einem bestimmten Zeitpunkt immer nur geringe Mengen der Startmaterialien im Reaktor befinden und somit giftige und explosive Verbindungen mit geringerem Sicherheitsaufwand verwendet werden können.

Während in der traditionellen *batch*-Chemie die Reaktionen absatzweise durchgeführt werden, handelt es sich bei der Durchflusssynthese um eine kontinuierliche Reaktionsführung, bei der die Startmaterialien aus einem Vorratsgefäß entnommen und kontinuierlich mit einer Pumpe durch einen Reaktor befördert werden. Die Ausgangsverbindungen treffen erst kurz vor dem Reaktor aufeinander und reagieren in diesem unter optimierten Bedingungen zum Produkt. Nach der Reaktion wird das Produkt aus

dem Durchflussreaktor erhalten und isoliert von den Startmaterialien aufgefangen. Im Gegensatz zur traditionellen *batch*-Chemie liegen die Startmaterialien, der Reaktionsort und die Produkte in einem Durchflusssystem differenziert vor (Abbildung 15).²⁸

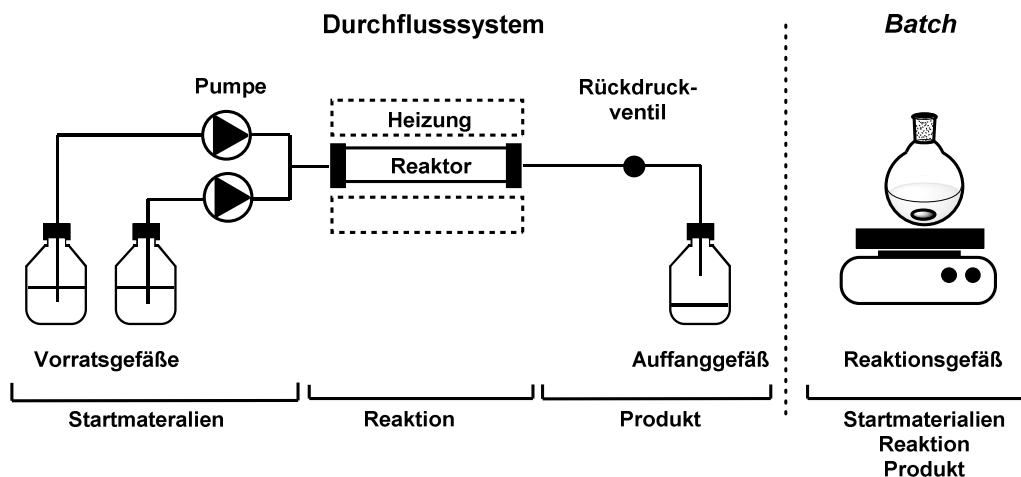


Abbildung 15: Links: Schematische Darstellung einer Durchflussanlage mit Bereichen für Startmaterialien, Reaktion und Produkt; rechts schematische Darstellung eines *batch*-Prozesses.

Die Begriffe Stöchiometrie der Reaktionspartner und Verweilzeit werden in der Durchflusschemie abweichend von der *batch*-Chemie definiert. Für die Stöchiometrie der Reaktionspartner ist nicht nur die Konzentration der Ausgangsverbindung, sondern auch das Verhältnis der Flussraten entscheidend. Die Verweilzeit τ gibt an, wie lange sich die Ausgangsverbindungen im Reaktor aufhalten und wird mit Hilfe des Quotienten aus Reaktorvolumen V_R und Gesamtflussrate Q_{gesamt} beschrieben.²⁸

Durchflussreaktoren, die einen Innendurchmesser von ≥ 1 mm und ≤ 10 mm besitzen, werden als Mesoreaktoren bezeichnet und besitzen als charakteristisches Merkmal ein großes Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis.²⁷ Dieses bildet die Grundlage für einen schnellen und effizienten Wärmeaustausch in dessen Konsequenz *hot spots*, *runaway reactions*, sowie Nebenreaktionen vermieden werden können. Gleichzeitig zu dem hervorragenden Wärmeaustausch wird aufgrund des hohen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses ein sehr guter Massentransfer erzielt.²⁸

Des Weiteren kann durch die Verwendung von druckstabilen Geräten und Pumpen oberhalb des Siedepunktes des verwendeten Lösungsmittels gearbeitet werden. Die Durchführung von Reaktionen oberhalb des Siedepunktes, eine exzellente Wärmeübertragung und ein exzellenter Massentransfer sowie eine gute Durchmischung der Reagenzien gewährleisten

²⁷ O. Klais, F. Westphal, W. Benaissa, D. Carson, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, 32, 11, 1831–1844.

²⁸ F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, *Flow Chemistry: Fundamentals of Flow Chemistry*, De Gruyter, Berlin/Boston **2014**.

konstante und reproduzierbare Bedingungen, welche eine gleichbleibende Produktqualität sicherstellen.²⁹

Eine Limitierung erfährt die Synthese unter Durchflussbedingungen durch die Förderung von ausschließlich gut gelösten Verbindungen, da es durch die Verwendung von schwerlöslichen Verbindungen zur Blockierung innerhalb des Reaktors kommen kann.

2.1.2 Heizmethoden

In den chemischen Laboratorien kommen zahlreiche unterschiedliche Heiztechniken zur Anwendung. Hierzu zählen unter anderem die oft verwendeten elektrischen Widerstandsheizungen und das konvektive Heizen (Ölbad, Wasserbad), wie auch die Mikrowellenstrahlung. Für eine optimale Reaktionsführung und zur Vermeidung von Nebenprodukten ist eine schnelle und gleichmäßige Erwärmung des Reaktionsmediums unerlässlich. Jedoch entsteht sowohl bei elektrischen Widerstandsheizungen als auch beim konvektiven Heizen mittels eines Ölbad ein Temperaturgradient im geheizten Reaktionsmedium. Der Temperaturgradient resultiert aus der Erwärmung der Reaktorwand, welcher die Wärme an das Reaktionsmedium abgibt. Dessen Ausprägung ist von der Wärmeleitfähigkeit der Reaktormaterialien sowie vom Innendurchmesser des Reaktors abhängig.³⁰

Die Mikrowellenstrahlung unterscheidet sich in dieser Hinsicht von der Widerstandsheizung und dem konvektiven Heizen, da die Wärme direkt im Reaktionsmedium durch ein geeignetes Lösungsmittel oder die Ausgangsverbindung selbst erzeugt wird. Das Lösungsmittel bzw. die Ausgangsverbindung absorbiert die Mikrowellenstrahlung und wandelt diese in Schwingungsenergie der Moleküle um. Die Menge der absorbierten Strahlung ist jedoch von dem Dipolmoment des Lösungsmittels bzw. der Ausgangsverbindung abhängig. Deshalb werden bei der Mikrowellentechnik hauptsächlich polare Lösungsmittel verwendet. Beim Einsatz eines unpolaren Lösungsmittels (z. B. Benzol) können mikrowellenstrahlende Verbindungen wie Siliciumcarbid als Additiv genutzt werden. Voraussetzung für die Durchführung einer Reaktion unter Mikrowellenbedingungen ist allerdings, dass transparente und strahlungsdurchlässige Gefäße, bestehend aus Borosilikatglas, Quartz oder Teflon, verwendet werden. Allerdings führt dieses zu einer Drucklimitierung der Reaktion, da die Reaktionsgefäße bei hohem Druck nicht stabil sind. Durch die Verwendung druckinstabiler

²⁹ A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972-5990.

³⁰ C. O. Kappe, D. Dallinger, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591.

Reaktionsgefäße und für die Abschirmung der Mikrowellenstrahlung sind Sicherheitsvorkehrungen notwendig.³⁰

Auch durch die Verwendung von wechselnden elektromagnetischen Feldern (induktive Erwärmung) kann die Wärme in direkter Nähe zur Reaktion generiert werden. Die Grundlage hierfür stellen magnetische oder leitende Materialien dar, welche als Heizmaterial innerhalb des Reaktors oder als Reaktor selbst genutzt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Heizmethode ist die schnelle kontaktfreie Erwärmung des Heizmaterials auf hohe Temperaturen sowie das Abkühlen desselbigen innerhalb kürzester Zeit. Schnelles Erwärmen oder Abkühlen stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Ein- und Ausschalten des Magnetfeldes. Mit der induktiven Erwärmung ist eine Heizmethode entwickelt worden, bei der kein Wärmeverlust durch Konvektion, Wärmeleitung oder Wärmestrahlung entsteht. Dadurch wird ein hoher Wirkungsgrad erzielt, der bevorzugt beim Schweißen oder Löten zum Einsatz kommt.³¹ Weitere Anwendungsgebiete sind die Herstellung von *Carbon Nanotubes* und die Hyperthermie als Krebstherapie im medizinischen Bereich. Diese Art der Krebstherapie ist möglich, da die verwendeten Magnetfelder keine Gefahr für den Menschen darstellen.^{32, 33}

2.1.3 Physikalische Grundlagen der induktiven Erwärmung

Geräte, die zur induktiven Erwärmung verwendet werden, bestehen aus einem Wechselstromgenerator und einem Schwingkreis, welcher wiederum aus einem Kondensator und einer Kupferspule (Induktorhalterung) aufgebaut ist. Die Kupferspule fungiert als Elektromagnet und generiert im Betrieb ein um den Nullpunkt oszillierendes Magnetfeld H . Das Magnetfeld H kann je nach Material, welches in das Magnetfeld eingebracht wird, beeinflusst werden. Dieses wird durch die Permeabilitätszahl μ_r beschrieben. Während die Permeabilitätszahl bei einem diamagnetischen Material wie Silber und Gold kleiner als 1 ($\mu_r < 1$) ist, wird für paramagnetische Stoffe wie Aluminium, Platin und Sauerstoff eine minimal größere Permeabilitätszahl als 1 ($\mu_r > 1$) erhalten. Eine wesentlich größere Permeabilitätszahl ($\mu_r \gg 1$) weisen ferromagnetische Stoffe auf. Folglich stärken ferromagnetische Materialien wie Eisen, Kobalt und Nickel das Magnetfeld, indes diamagnetische Stoffe die magnetische Flussdichte B schwächen.³⁴

³¹ http://www.iew.eu/wp-content/uploads/2017/03/iew-Broschuere_de.pdf; aufgerufen am 10.03.2019.

³² A. Kirschning, L. Kupracz, J. Hartwig, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 562-570.

³³ A. Kirschning, M. Ott, K. Seidel, A. Balakrishnan, C. Alexiou, C. Janko, R.-M. Komoll, L.-L. Wang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12326-12337.

³⁴ J. Rybach, *Physik für Bachelors*, Carl Hanser Verlag, München, **2010**.

Deshalb basiert die durch Induktion erzeugte Wärme in Abhängigkeit von der Permeabilität des Materials auf verschiedenen physikalischen Effekten. Bei nicht-magnetischen Systemen, findet eine induktive Erwärmung durch die Bildung von Wirbelströmen statt. Als Wirbelstrom wird ein in geschlossenen Bahnen verlaufendes Stromfeld bezeichnet. Dieses entsteht, wenn ein Leiter einem elektromagnetischen Wechselfeld ausgesetzt wird und dadurch ein elektrischer Strom in dem Material induziert wird. Dieser Wirbelstrom kann eine Erwärmung des Heizmaterials bewirken. Die Erwärmung durch Wirbelströme wird auch als Widerstandserwärmung bezeichnet, da die entstehende Wärmemenge bei gleicher Magnetfeldstärke vom Widerstand des Materials abhängt. Der im Material induzierte Stromfluss erzeugt ebenfalls ein Magnetfeld, das nach der LENZschen Regel dem ursprünglichen Magnetfeld entgegengesetzt ist. Daraus resultiert eine Schwächung des Magnetfelds im Inneren des Materials, sodass die Erwärmung verstärkt im äußeren Bereich erfolgt. Dieses Phänomen wird als *Skin*-Effekt bezeichnet.³⁵

Zusätzlich zur Widerstandserwärmung kommt es bei ferromagnetischen Materialien zur Erwärmung durch Hysterese. Diese magnetischen Stoffe besitzen kleine Domänen, die als WEISS-Bezirke bezeichnet werden und in denen sich die magnetischen Momente in zufälliger Ausrichtung befinden. Durch ein externes Magnetfeld kommt es zur Magnetisierung des Materials. Der Verlauf der Magnetisierung wird durch die Hysteresekurve beschrieben und ist Abbildung 16 zu entnehmen. Bevor ein externes Magnetfeld angelegt wird, liegt das ferromagnetische Material unmagnetisiert vor, sodass die magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken statistisch ausgerichtet sind und sich in ihrer magnetischen Wirkung gegenseitig aufheben. Durch Anlegen eines externen Magnetfeldes beginnen die WEISS-Bezirke zu wachsen. Dabei erfolgt eine Ausrichtung der magnetischen Momente in Richtung des äußeren Magnetfeldes. Eine Sättigung der Magnetisierung wird durch eine ausreichend hohe Magnetfeldstärke erzielt (Punkt a, alle magnetischen Momente sind entlang der Feldlinien ausgerichtet). Der beschriebene Kurvenverlauf wird als Neukurve bezeichnet. Durch Entfernen des Magnetfeldes ($H = 0$) fällt die Magnetisierung nicht entlang der Neukurve auf $M = 0$ zurück, sondern es bleibt eine Restmagnetisierung (Punkt b, Remanenz) des Materials erhalten. Zur Aufhebung der Remanenz wird die Koerzitivfeldstärke (Punkt c) benötigt. Eine Umkehr der Ausrichtung der Magnetfeldstärke führt zunächst zu einer erneuten Sättigung (Punkt d) und anschließend über die Remanenz (Punkt e) zur Schließung der

³⁵ E. Höhne, *Werkstattbücher: Induktionshärten*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1955.

Hystereseschleife. Als Folge der ständigen Neuausrichtung der magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken entstehen Reibungseffekte, die sich in einer Wärmeabgabe äußern.³⁶

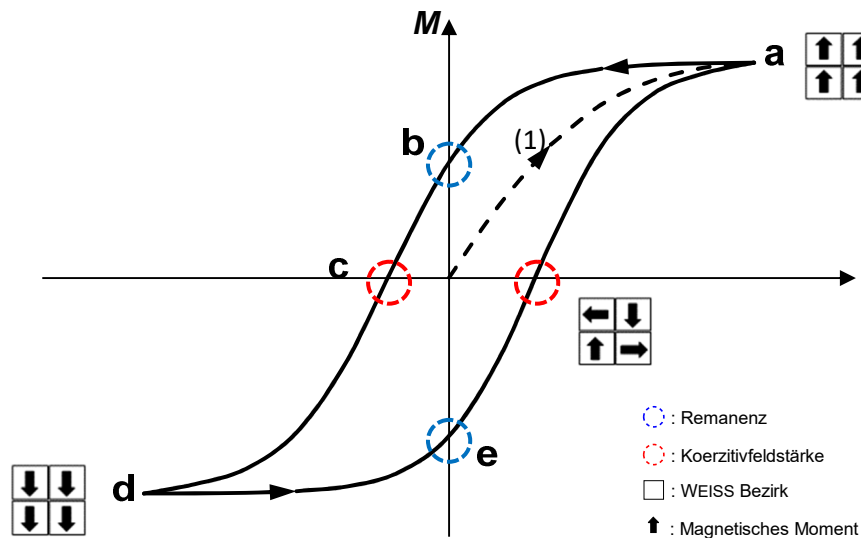


Abbildung 16: Hysteresekurve eines Ferromagneten.

Die charakteristischen Eigenschaften eines Ferromagneten bestimmen den Verlauf der Hysteresekurve. Während Hartmagneten eine breite Hysteresekurve mit großen Werten für die Koerzitivfeldstärke und Remanenz aufweisen, zeigen Weichmagneten eine schmale Hysteresekurve. Aus der breiten Hysteresekurve beim Hartmagneten kann darauf geschlossen werden, dass eine größere Energiemenge zur Ausrichtung der magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken aufgewendet werden muss.³⁷ Folglich ist die eingeschlossene Fläche der Hysteresekurve ein Maß für die notwendige Energie zur Ausrichtung der magnetischen Momente in den WEISS-Bezirken.

Die Hysterese-Erwärmung wird durch die stoffspezifische CURIE-Temperatur limitiert, da die magnetische Permeabilität des Materials bei dieser Temperatur 1 beträgt. Dies bedeutet, dass das Material bei dieser Temperatur seine ferromagnetischen Eigenschaften verliert und die verbleibende Induktionserwärmung ausschließlich auf die Wirbelstromerwärmung zurückgeführt werden kann.³⁷

³⁶ E. Riedel, C. Janiak, *Anorganische Chemie*, 7. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin/New York, 2007.

³⁷ H. Vogel, *Gerthsen Physik*, 10. Auflage, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1995.

2.2 Zusammensetzung des Fließschemas

In der Durchflusssynthese wird eine Vielzahl von unterschiedlichen Symbolen in den jeweiligen Fließschemata eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit werden die in Abbildung 17 aufgeführten Symbole für die jeweiligen Bestandteile bzw. Geräte eines Durchflusssystems verwendet.

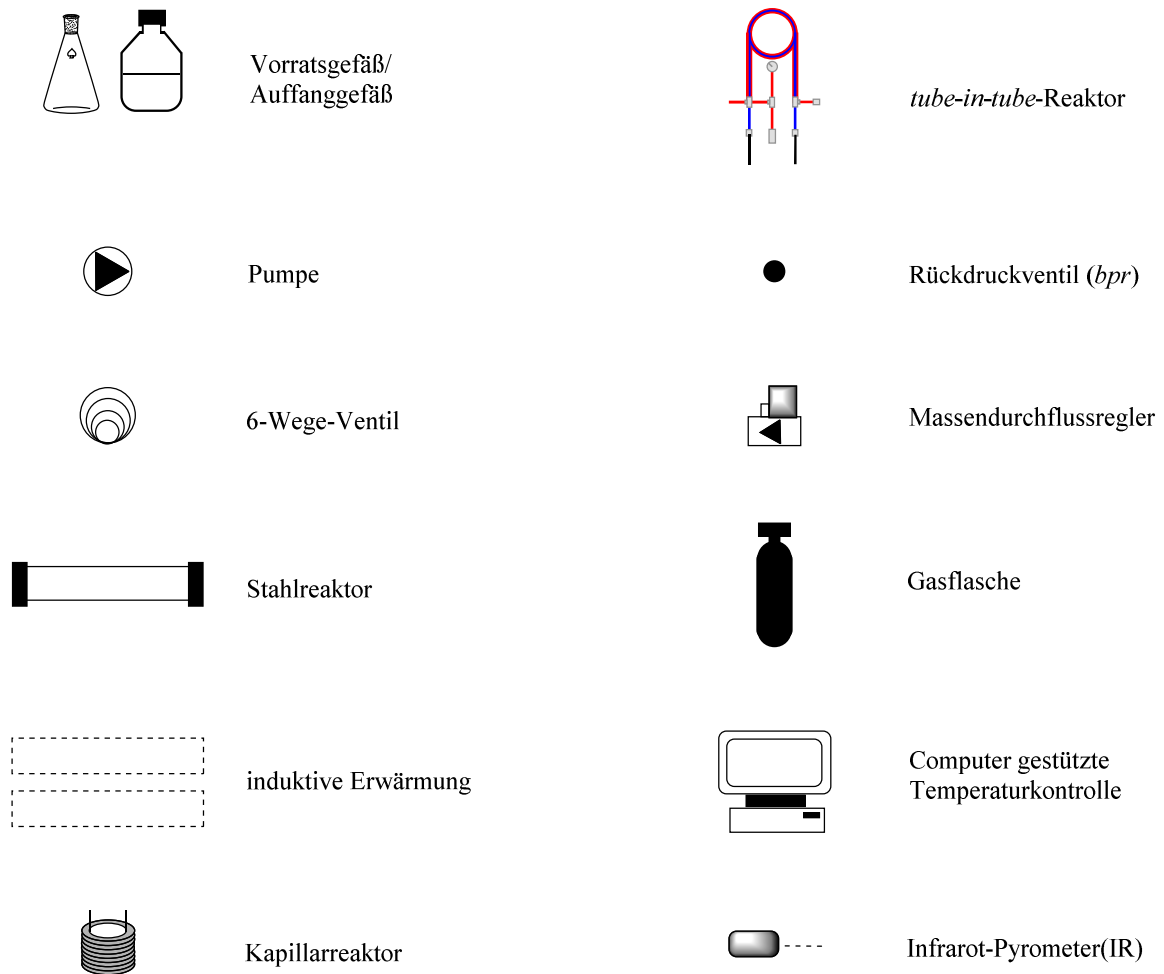


Abbildung 17: Symbole für die in der Durchflusschemie verwendeten Bestandteile.

Im Folgenden werden die technischen Aspekte der einzelnen Bestandteile eines Durchflusssystems näher erläutert.

2.3 Technische Grundlage im Arbeitskreis Kirschning

Die technischen Grundlagen für die Durchflusschemie im Arbeitskreis KIRSCHNING sind von meinen Vorgängern CEYLAN³⁸, WEGNER⁴⁰, KUPRACZ³⁹ und HARTWIG⁴¹ gelegt worden.

CEYLAN³⁸ und KUPRACZ³⁹ haben sich in erster Linie mit der Einführung von Induktionsanlagen beschäftigt. Während CEYLAN die Grundlage für die Nutzung von Mittelfrequenzumrichtern (15-25 kHz) geschaffen hat, konnte KUPRACZ die Verwendung von Hochfrequenzumrichtern im Arbeitskreis KIRSCHNING etablieren. Die Mittel- und Hochfrequenzumrichter sind für die induktive Erwärmung von Durchflussreaktoren eingesetzt worden. In Abhängigkeit vom Druck können unterschiedliche Reaktoren verwendet werden. Die Grundlage für die induktive Erwärmung von Glas- und PEEK-Reaktoren in Kombination mit superparamagnetischen Nanopartikeln oder Stahlkugeln bei geringen Druckverhältnissen ist von WEGNER⁴⁰ gelegt worden. Durch die Entwicklungen von HARTWIG⁴¹ sind Durchflussreaktionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen etabliert und Stahlreaktoren zur induktiven Erwärmung genutzt worden. Im Weiteren konnte er eine computergestützte Temperaturkontrolle etablieren.

2.4 Bestandteile der Durchflusssysteme

Der zentrale Bestandteil eines Durchflusssystemes stellt die Pumpe dar. Diese leistet mechanische Arbeit und befördert dadurch das Lösungsmittel bzw. die jeweiligen Reagenzien zum Reaktionsort. Eine einfache Beförderung der flüssigen Phase wird mittels der Verwendung einer Spritzenpumpe erreicht. Vorteilhaft ist, dass mit einer Spritzenpumpe auch aggressive Chemikalien befördert werden können, da der direkte Kontakt mit dem Pumpenkopf vermieden wird. Allerdings tritt bei dieser Pumpenart oft eine Druck- und Volumenlimitierung ein, weil bereits ein geringer Gegendruck zur Einstellung der Pumpleistung führt und das Volumen der verwendeten Spritzen begrenzt ist. In diesem Zusammenhang wird von einem diskontinuierlichen Betrieb gesprochen. Aus diesen Gründen sind für die Experimente im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich Doppelkolbenpumpen aus dem Bereich der Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC-Pumpen, Abbildung 18) verwendet worden. Diese gewährleisten eine kontinuierliche Reaktionsführung bis zu einem Druck von 400 bar und bilden dadurch die Grundlage für die Durchführung von Reaktionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen. Die HPLC-Pumpen der Firma KNAUER besitzen einen integrierten Drucksensor, der den generierten Druck anzeigt und somit

³⁸ S. V. Ceylan, Dissertation **2011**, Hannover.

³⁹ L. Kupracz, Dissertation **2015**, Hannover.

⁴⁰ J. Wegner, Dissertation **2012**, Hannover.

⁴¹ J. Hartwig, Dissertation, **2016**, Hannover.

Leckagen aufzeigt. Im Gegensatz zu den Spritzenpumpen treten die geförderten Chemikalien in direkten Kontakt mit den Kugelventilen und dem Pumpenkopf der HPLC-Pumpe. Damit eine erhöhte Resistenz des Pumpenkopfes gegenüber den verwendeten Chemikalien besteht, sind Pumpen mit Keramikinlays eingesetzt worden.



Abbildung 18: Links: HPLC-Pumpe des Typs K-501 von der Firma KNAUER; rechts: HPLC-Pumpe des Typs Azura P4.1S von der Firma KNAUER.

In einigen Durchflusssystemen wurden nach der HPLC-Pumpe ein oder mehrere Massendurchflussregler in das System integriert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein *Flow-bus* System der Firma BRONKHORST für die Oxidation von Vanillin (Kapitel 4) sowie für die Simulation präbiotischer Bedingungen (Kapitel 5) verwendet (Abbildung 19). Durch den *Flow-bus* ist es möglich ein bzw. mehrere Massendurchflussregler gleichzeitig anzusteuern, sodass die jeweilige Gasmenge reguliert und kontrolliert werden kann. Die Gasmenge wird mit Millilitern unter Standardbedingungen mL_S bei einem Druck p von 1 bar und einer Temperatur T von 20 °C angegeben. Durch die allgemeine Gasgleichung für ideale Gase (Gleichung 1) kann die zugefügte Gasmenge (Gleichung 2) berechnet werden.

$$pV = nRT \quad [1]$$

$$n = \frac{pV}{RT} \quad [2]$$

mit $p = 1.01300$ bar

$$R = 83.1447 \text{ (bar mL)/(mol K)}$$

$$T = 293.15 \text{ K}$$

Dadurch ergibt sich unter Verwendung der allgemeinen Gaskontante R und der idealen Gasgleichung bei einer Gasflussrate von 1.5 mLs/min eine Gasmenge von 0.06 mmol/min. Unerlässlich für einen fehlerfreien Betrieb der Massendurchflussregler ist ein definierter Vordruck von 8-9 bar sowie eine kontinuierliche Abfuhr des Gases. Vorteilhaft sind zudem die relativ kurze Ansprechzeit und Genauigkeit des *Flow-bus* Systems sowie die daraus resultierende hohe Reproduzierbarkeit des definierten Gaseintrages.



Abbildung 19: Links: Verwendeter Flow-bus; rechts: Angeschlossener Massendurchflussregler.

Bei Reaktionen ohne Gaseintrag befördert die HPLC-Pumpe die jeweilige Ausgangsverbindung oder das Lösungsmittel unmittelbar zum eigentlichen Reaktionsort, dem Durchflussreaktor. Da der experimentelle Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Durchführung von Reaktionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen liegt, sind ausschließlich Edelstahlreaktoren eingesetzt worden. Aufgrund ihres Materials dienen diese nicht nur als Reaktor, sondern werden gleichzeitig als Heizmaterial verwendet. Zudem ermöglicht die Verwendung von Edelstahlreaktoren eine große Vielfalt an unterschiedlichen Reaktorgeometrien und Größen, welche die Durchflussbedingungen entscheidend beeinflussen. Je nach Reaktorgeometrie und Reaktorgröße können die Parameter Reaktionszeit, Temperatur und Durchmischung voneinander abweichen. Neben Stabreaktoren mit den Außendurchmessern 1/4", 3/8" und 10 mm sind auch Wickel- und Schleifenreaktoren mit einem Außendurchmesser von 1/8" in dieser Arbeit benutzt worden (Abbildung 20). Für eine bessere Durchmischung bzw. einen gleichmäßigeren Wärmeeintrag kann bei den größeren Reaktoren eine Schüttung aus Stahlkugeln zum Einsatz gelangen. Bei geringen Druckverhältnissen können auch Glas- oder PEEK-Reaktoren verwendet werden.



Abbildung 20: Edelstahlreaktoren unterschiedlicher Geometrien und Größen: Rechts: 3/8"-Stabreaktor; Mitte: 1/8"-Wickelreaktor; links: 1/8"-Schleifenreaktor.

Während der 1/8"-Wickelreaktor für die CLAISEN-Umlagerung eingesetzt wurde, bildeten der 10 mm und 3/8"-Stabreaktor die Grundlagen für die präbiotischen Studien. Die verwendeten bzw. beschichteten Reaktormaterialien für die präbiotischen Studien werden in Kapitel 5 separat erläutert. Alle Stahlreaktoren wurden mit schwarzem hochtemperaturbeständigem (bis 600 °C) Ofenlack beschichtet um eine computergestützte IR-Temperaturmessung zu ermöglichen. Durch die Beschichtung wird der Emmissionsgrad des Edelstahls unterdrückt und somit sichergestellt, dass keine verfälschte Temperaturmessung stattfindet. Die computergestützte Temperaturmessung erfolgt kontaktlos mittels eines stationären IR-Pyrometers an der Oberfläche des beschichteten Reaktors (Abbildung 21). Zusätzlich zu dem stationären IR-Pyrometer der Firma OPTRIS wurde auch ein handbetriebenes IR-Pyrometer der Firma TESTO zur Temperaturmessung genutzt.



Abbildung 21: Links: Computergesteuertes IR-Pyrometer; rechts: Handbetriebenes IR-Pyrometer.

Die zu messende Temperatur resultiert aus der induktiven Erwärmung von ferromagnetischen Materialien durch Mittelfrequenz- und Hochfrequenzumrichter. Während beim Mittelfrequenzumrichter der Frequenzbereich zwischen 15-25 kHz liegt, ist der Hochfrequenzbereich von 250-1000 kHz definiert. Der Mittelfrequenzumrichter ist von der Firma IFF bezogen worden und wird mit Starkstrom betrieben (Abbildung 22). Die Anregungsfrequenz des wassergekühlten Generators EW5W ist stufenlos einstellbar. Der Mittelfrequenzumrichter wird mit einem Induktor betrieben, der auf der Vorderseite einen Spalt für den jeweiligen Durchflussreaktor besitzt und in diesem zur Erwärmung positioniert werden kann. Durch den mit einer Kupferspule umwickelten Ferritkern im Inneren des Induktors wird ein homogenes alternierendes Magnetfeld erzeugt, welches zur Erwärmung des Durchflussreaktors führt. Allerdings ist die Wahl des Durchflussreaktors durch das verhältnismäßig geringe Spaltmaß der Induktorhalterung von 11 mm limitiert. Der Mittelfrequenzumrichter und der zugehörige Induktor sind hauptsächlich bei den präbiotischen Studien zur Anwendung gekommen.



Abbildung 22: Links: Mittelfrequenzumrichter EW5W (15-25 kHz); rechts: Induktor mit einem Spaltmaß von 11 mm.

Zur induktiven Erwärmung im Hochfrequenzbereich wurden die Umrichter der Firma HIMMELWERK verwendet. Beide Hochfrequenzumrichter besitzen eine stufenlos einstellbare Leistung von 5-100 % und werden mit einem 230 V-Anschluss betrieben. Im Gegensatz zum Mittelfrequenzumrichter kann eine Steuerung des Hochfrequenzumrichters durch ein Abbruchsignal oder durch die Eingabe einer Zeitspanne erfolgen. Die verwendeten Induktoren bestehen aus einem externen Schwingkreis und einer daran befestigten Kupferspule, die auch als Induktorhalterung bezeichnet wird. Sowohl die Induktorhalterung als auch der Schwingkreis werden mit Wasser gekühlt und sind in den Kühlwasserkreislauf des Umrichters integriert. Die Wahl der Induktorhalterung (Durchmesser und Anzahl der

Windungen) steht in einem engen Zusammenhang mit der Anregungsfrequenz. Deshalb sind auch zwei unterschiedliche Induktorhalterungen für die Generatoren 1 und 2 eingesetzt worden. Die kleine Induktorhalterung, mit zwei parallelgeschalteten zylindrisch gewickelten Kupferspulen (je 3 Windungen, $L = 52 \text{ mm}$, $ID = 12 \text{ mm}$), wird für den Generator 1 mit einem Frequenzbereich von 750-1000 kHz eingesetzt. Für den Generator 2 (Frequenzbereich 250-500 kHz) wird dagegen die größere Induktorhalterung mit zwei parallelgeschalteten zylindrisch gewickelten Kupferspulen mit je 6 Windungen ($L = 10 \text{ cm}$, $ID = 30 \text{ mm}$ oder 50 mm) verwendet.

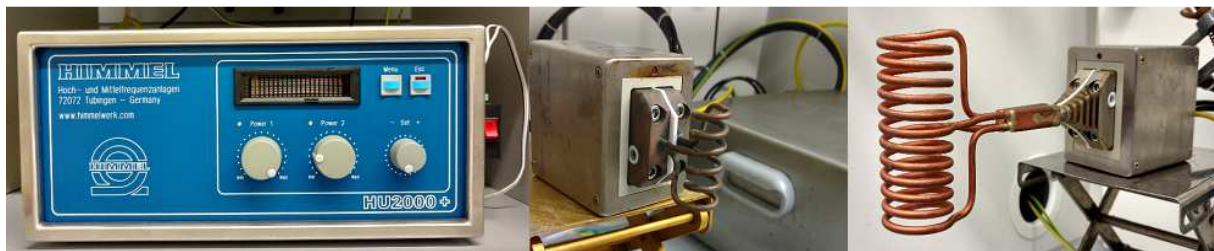


Abbildung 23: Links: Hochfrequenzumrichter; Mitte: Induktorhalterung für Generator 1; rechts: Induktorhalterung für Generator 2.

Für eine effiziente Reaktionsführung ist es oft unerlässlich Reaktionen oberhalb des Siedepunktes des Lösungsmittels bzw. der eingesetzten Ausgangsverbindungen durchzuführen. Damit eine Einphasenreaktion gewährleistet werden kann, werden Rückdruckventile zur Generierung von hohen Drücken sowie der Aufrechterhaltung des Systemdrucks eingesetzt. Die jeweiligen Rückdruckventile und die verwendeten Edelstahlkartuschen sind von der Firma IDEX bezogen worden (Abbildung 24). Das Rückdruckventil besteht aus einer mit Gold beschichteten Feder, einem Stempel und einem Gummiring. Eine Vielzahl unterschiedlicher Druckverhältnisse kann durch unterschiedlich starke Federn generiert werden. Diese drücken den Stempel entgegen der Flussrichtung gegen die Gummidichtung und erzeugen den gewünschten Systemdruck. Die verwendeten Rückdruckventile ermöglichen einen Differenzdruck, sodass eine Addition mehrerer in Reihe geschalteter Rückdruckventile möglich ist und Reaktionen bei Druckverhältnissen oberhalb von 100 bar durchgeführt werden können. Im Rahmen dieser Arbeit kamen Rückdruckventile mit 100-1000 psi ($1 \text{ psi} \cong 0.0689 \text{ bar}$) zur Anwendung.



Abbildung 24: Links: Rückdruckventile (100-1000 psi); rechts: Edelstahlkartuschen für die verwendeten Rückdruckventile.

In diesem Kapitel wurden die Grundwerkzeuge der Durchflusssynthese beschrieben. Die optimale Kombination der in diesem Kapitel beschriebenen Grundwerkzeuge der Durchflusssynthese ermöglicht eine vielfältige Anwendung der Durchflusschemie für Synthesen unterschiedlichster Art.



Abbildung 25: Zwei Durchflusssysteme mit jeweils einer HPLC-Pumpe, einem Wickelreaktor, einem 6-Wege-Ventil, Rückdruckventilen sowie die Ergänzung des einen Durchflusssystems mit einem *tube-in-tube*-Reaktor.

Abbildung 25 zeigt, dass die ständige Weiterentwicklung und die Integration neuer Reaktoren und Techniken unerlässlich sind. Deshalb ist der grundlegende Aufbau des Durchflusssystems durch einen *tube-in-tube*-Reaktor bzw. Massendurchflussregler für den Eintrag oxidativer Gase in die Reaktionslösung ergänzt worden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, in den folgenden Kapiteln die Vorteile der Durchflusschemie gegenüber den konventionellen Synthesemethoden aufzuzeigen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Durchflussreaktionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen im wässrigen Medium. Solch ein Durchflusssystem wurde sowohl für die CLAISEN-Umlagerung in Kapitel 3 als auch für die Synthese kleiner organischer Moleküle unter präbiotischen Bedingungen in

Kapitel 5 verwendet. Die dafür notwendigen Druckverhältnisse von 150-170 bar bzw. von 270 bar und die Temperaturen von 200-315 °C können mit herkömmlichen Synthesetechniken nicht erzielt werden. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Entwicklung eines industriell einsetzbaren Durchflusssystem mit einem verbesserten Gaseintrag für die allylische Oxidation von Phenylpropanoiden. Dieses Vorgehen wird in Kapitel 4 ausführlich erläutert.

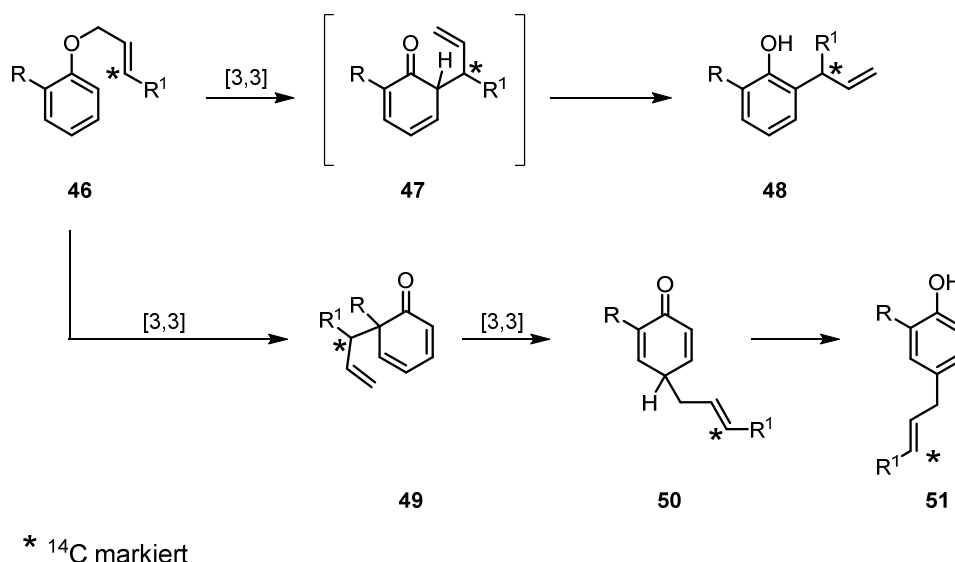
3. CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen

3.1 Einleitung: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen

3.1.1 CLAISEN-Umlagerung

LUDWIG CLAISEN beschrieb erstmals die thermische Umlagerung von Allylphenylethern zu 2-Allylphenolen im Jahr 1912. Im Rahmen seiner Studien beobachtete er die thermische Isomerisierung von 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol zu 2-Allyl-6-methoxyphenol und vermutlich auch zu Eugenol.⁴² Bei dieser zunächst als thermische Isomerisierung beschriebenen CLAISEN-Umlagerung handelt es sich um ein für den organischen Chemiker grundlegendes synthetisches Werkzeug. Die CLAISEN-Umlagerung ermöglicht durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung die Bildung von γ , δ -ungesättigten Carbonylverbindungen aus Allylvinyl- sowie Allylarylethern.⁴³

Unter den thermischen Bedingungen bildet sich zunächst aus dem Allylphenylether **46** das *ortho*-Dienon **47**. Dieses wird weiter zum *ortho*-Allylphenol **48** umgesetzt (Schema 9). Die Triebkraft der Umlagerung ist die Rearomatisierung. Der Mechanismus der CLAISEN-Umlagerung wurde durch ¹⁴C-Markierung des γ -Kohlenstoffatoms im Allylrest aufgeklärt. Es wurde bestätigt, dass die *ortho*-Umlagerung des Allylrestes unter Inversion der Konfiguration stattfindet.⁴⁴



Schema 9: Oben: Mechanismus der CLAISEN-Umlagerung, unten: Mechanismus der COPE-Umlagerung als Nebenreaktion.⁴³

⁴² L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.

⁴³ A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.

⁴⁴ P. R. O'Connor, J. P. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5866-5869.

Neben zahlreichen Nebenprodukten (z. B. Benzofuranderivate)⁴⁵, die bei der CLAISEN-Umlagerung entstehen können, kommt es meist zur Bildung des *para*-CLAISEN-Produktes **7**, welches auch als COPE-Produkt bezeichnet wird. Voraussetzung hierfür ist, dass in *para*-Stellung des aromatischen Rings kein Substituent positioniert ist. Für die Bildung des COPE-Produktes sind zwei [3,3]-sigmatrope Umlagerungen notwendig. Dabei kommt es zur Retention der Konfiguration am Allylrest.^{43, 44}

3.1.2 Chorismate-Mutase katalysierte CLAISEN-Umlagerung

Die CLAISEN-Umlagerung gilt nicht nur in der chemischen Industrie als beliebte Reaktion, sondern ist bisher auch die einzige perizyklische Reaktion, die im Primärstoffwechsel eindeutig nachgewiesen wurde. Das Enzym *Chorismat-Mutase* katalysiert im Shikimisäureweg die Umsetzung von Chorismat (**52**) zu Prephenat (**53**) (Schema 10). Dieses stellt ein wichtiges Intermediat dar, welches weiter zu Phenylalanin und Tyrosin umgesetzt wird.⁴⁶



Schema 10: CLAISEN-Umlagerung von Chorismat (**52**) zu Prephenat (**53**) (modifiziert).⁴⁶

Das Besondere an dieser Reaktion ist das Enzym Chorismat-Mutase, welches die Geschwindigkeit dieser Umlagerung um mehr als das millionenfache erhöht und somit wichtige Hinweise für die Beschleunigung der CLAISEN-Umlagerung liefern könnte.⁴⁶

3.1.3 Postulierte Übergangszustände der CLAISEN Umlagerung

In den letzten Jahren wurden diverse theoretische Modelle für die Vorhersage und Aufklärung des Übergangszustandes der CLAISEN-Umlagerung entwickelt.^{47, 48, 49, 50}

⁴⁵ C. O. Kappe, T. Razzaq, T. N. Glasnov, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, 32, 1702-1716.

⁴⁶ B. Ganem, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 936-945.

⁴⁷ M. J. S. Dewar, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7127-7131.

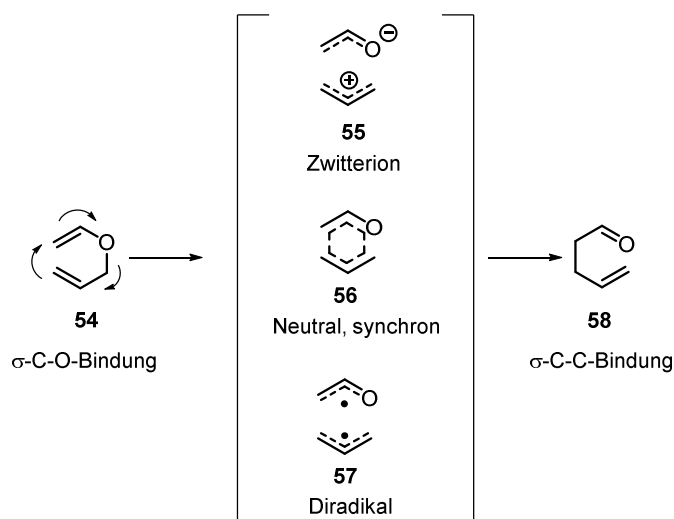
⁴⁸ R. L. Vance, N. G. Rondan, K. N. Houk, F. Jensen, W. T. Borden, A. Komornicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314-2315.

⁴⁹ D. A. Singleton, M. P. Meyer, A. J. DelMonte, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10865-10874.

⁵⁰ F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423-1452.

Es wird zweifelsfrei davon ausgegangen, dass die [3,3]-sigmatrope Umlagerung einen intramolekularen zyklischen Übergangszustand besitzt. Die konzertierte Wanderung einer Einfachbindung wird von den meisten Theorien akzeptiert.⁴³

DEWAR *et. al.* postulierten auf Grundlage semiempirischer quantenmechanischer Berechnungen drei mögliche Übergangszustände. Dabei wird zwischen dem zwitterionischen **55**, dem diradikalischen **57** und dem neutralen Übergangszustand **56** unterschieden.⁴⁷



Schema 11: Theoretisch berechnete mögliche Übergangszustände der CLAISEN-Umlagerung.⁴⁷

Beim zwitterionischen Übergangszustand findet vermutlich die C-C-Bindungsknüpfung vor dem C-O-Bindungsbruch statt. Bei dem neutralen Übergangszustand ist der aromatische Charakter des Übergangszustandes von zentraler Bedeutung.⁴⁸

Für die Vorhersage der Übergangszustandsgeometrie und -elektronik wird das charakteristische Allylvinyl-Strukturmotiv in zwei Allylfragmente unterteilt. Durch die Überlappung einer σ -Bindung und einer π -Bindung der 2p-Atomorbitale der Kohlenstoffatome beider Allylsysteme kommt es zur Bildung eines aromatischen Übergangszustandes (Abbildung 26). Es gibt zwei mögliche Konformationen eines Übergangszustandes. Dabei handelt es sich zum einen um die sesselförmige Konformation **59** und zum anderem um die bootförmige Konformation **60**. Beide sind durch supra-suprafaciale Überlappung nach WOODWARD-HOFFMANN erlaubt.⁴³ Dennoch handelt es sich bei der Sesselkonformation **59** um die stabilere und somit bevorzugte Konformation.⁴⁸

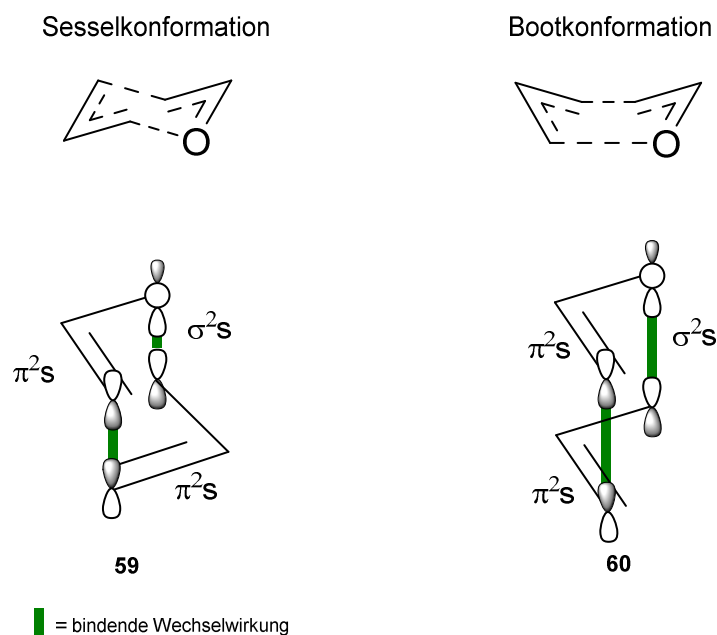


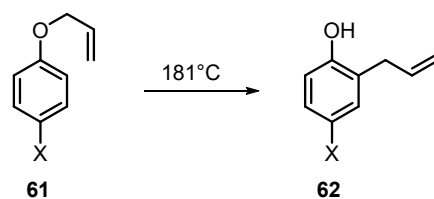
Abbildung 26: Darstellung der zwei möglichen Konformationen des Übergangszustandes, rechts: Sesselförmige Konformation **59**, links: Bootförmige Konformation **60**.^{15, 43}

Bei der CLAISEN-Umlagerung wird zwischen zyklischen und azyklischen Systemen unterschieden. Ein azyklisches System liegt vor, wenn das Allylstrukturmotiv nicht Teil eines Ringes ist. In diesem Fall findet die Vorhersage des CLAISEN-Produktes über eine sesselförmige Konformation statt. Im Gegensatz dazu können Produkte eines zyklischen Systems sowohl auf Basis eines bootförmigen als auch eines sesselförmigen Übergangszustandes abgeleitet werden.⁵¹

3.1.4 Lösungsmittel- und Substitutionseffekte der CLAISEN-Umlagerung

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, die Geschwindigkeit der CLAISEN-Umlagerung positiv zu beeinflussen. Die Geschwindigkeit der CLAISEN-Umlagerung kann zum Beispiel durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst werden. Dieses wurde das erste Mal bei der Umlagerung eines *p*-X-Phenylethers (**61**) beobachtet (Tabelle 4).

⁵¹ J. J. Gajewski, J. L. Jimenez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 468-478.

Tabelle 4: Lösungsmittelleffekt auf die Geschwindigkeitskonstante der CLAISEN-Umlagerung.⁵²

Lösungsmittel	X = NO ₂	X = Br	X = CH ₃	X = OCH ₃
Tetradekan	2.34*10 ⁶ sec ⁻¹	5.98*10 ⁶ sec ⁻¹	7.94*10 ⁶ sec ⁻¹	28.3*10 ⁶ sec ⁻¹
Carbitol	10.3*10 ⁶ sec ⁻¹	27.7*10 ⁶ sec ⁻¹	44.2*10 ⁶ sec ⁻¹	91.6*10 ⁶ sec ⁻¹
EtOH·H ₂ O (28.5 %)	90.9*10 ⁶ sec ⁻¹	134*10 ⁶ sec ⁻¹	233*10 ⁶ sec ⁻¹	621*10 ⁶ sec ⁻¹

Die in Tabelle 4 dargestellten Werte zeigen, dass die Geschwindigkeitskonstante mit der Polarität des Lösungsmittels steigt. Zudem wird deutlich, dass außerdem die Geschwindigkeitskonstante von der Natur des Substituenten abhängt. Handelt es sich in *para*-Position um eine elektronenschiebende Methoxygruppe und nicht um die elektronenziehende Nitrogruppe, steigt die Geschwindigkeitskonstante (bei EtOH·H₂O) um den Faktor 6.8. Somit führen nicht nur der Einsatz eines polaren Lösungsmittels, sondern auch elektronenschiebende Gruppen zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit.⁵²

NOEL und HESSEL untersuchten ebenfalls die Lösungsmittelabhängigkeit der CLAISEN-Umlagerung des unsubstituierten Allylphenylethers zu 2-Allylphenol. Es zeigte sich, dass die Verwendung von Ethanol und Propanol zu einem vergleichbaren Umsatz führten wie bei dem Einsatz von Toluol. Als geeignetestes Lösungsmittel erwies sich 1-Butanol, sodass unter Durchflussbedingungen bei einer Temperatur von 300 °C und einem Druck von 100 bar das gewünschte CLAISEN-Produkt 2-Allylphenol in einer Ausbeute von 95 % erhalten wurde. Durch lösungsmittelfreie Bedingungen konnte bei einer Temperatur von 280 °C eine quantitative Ausbeute erzielt werden.⁵³ Die Erhöhung der Geschwindigkeitskonstante durch die Verwendung polar protischer Lösungsmittel wurde ebenfalls für Allylvinylether beschrieben. Das polare Lösungsmittel Wasser führt zur erheblichen Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit.⁵⁴ Dieses bedingt wiederum, dass empfindliche Verbindungen unter milderen Bedingungen in einem wässrigen Reaktionsmedium synthetisiert werden können.⁵⁵

⁵² W. N. White, E. F. Wolfarth, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3585.

⁵³ T. Noel, V. Hessel, H. Kobayashi, B. Driessen, D. J. G. P. van Osch, A. Talla, S. Ookawara, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2885-2890.

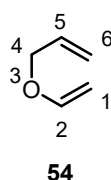
⁵⁴ J. J. Gajewski, E. Brandes, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515-516.

⁵⁵ P. A. Grieco, E. B. Brandes, S. McCann, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849-5851.

Der Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Wasser und einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit wurde durch theoretische Berechnungen näher untersucht. Es zeigte sich, dass die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffatom der gelösten Ausgangsverbindung und von zwei Wassermolekülen im Übergangszustand stärker ausgeprägt ist. Folglich führt die Anwesenheit von Wasser zu lockeren, dissoziativeren und stärker polarisierten Übergangszuständen.⁵⁶ Voraussetzung hierfür wäre die Ausbildung eines zwitterionischen Übergangszustandes.

Zu Beginn dieses Kapitels wurde bereits darauf hingewiesen, dass das Substitutionsmuster und die Natur des Substituenten einen Einfluss auf die Beschleunigung der CLAISEN-Umlagerung haben. Folgende Beobachtungen wurden für Allylvinyloxy-Derivate gemacht (Tabelle 5):

Tabelle 5: Substitutionseffekt auf die aliphatische CLAISEN-Umlagerung in Abhängigkeit von der Position.



Art des Substituenten	Beschleunigung	Verlangsamung
π -Elektronen schiebend	1,2,4 und 6	5
π -Elektronen ziehend	2,4 und 5	1, 6

Eine Beschleunigung der aliphatischen CLAISEN-Umlagerung erfolgt durch elektronenschiebende Substituenten an den Positionen 1, 2, 4 und 6. Im Gegensatz dazu kommt es zu einer Beschleunigung durch elektronenziehende Substituenten an den Positionen 2, 4 und 5.^{43,57} Vergleichbare Werte liegen für die aromatische CLAISEN-Umlagerung nicht vor.

3.1.5 Nahkritisches Wasser

Wasser besitzt für uns im Alltag eine zentrale Rolle, sodass ein Verzicht auf dieses universell einsetzbare Medium oft unvorstellbar ist. Dennoch wurde in den letzten Jahren der Einsatz von Wasser in chemischen oder industriellen Laboratorien stark eingeschränkt. Dabei ist

⁵⁶ S. Hammes-Schiffer, H. Hu, M. N. Kobra, C. Xu, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8058-8066.

⁵⁷ B. K. Carpenter, J. C. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983-6984.

Wasser in großen Mengen verfügbar und preiswert zu erhalten, bietet ein hohes Maß an Sicherheit und kann als nicht brennbares und nicht giftiges Lösungsmittel für chemische Reaktion verwendet werden.⁵⁸ Aufgrund dieser Eigenschaften sollten chemische Reaktionen nicht ausschließlich in Gegenwart von Erdöl basierten Lösungsmitteln durchgeführt werden, sondern Wasser als Alternative in Betracht gezogen werden. Als limitierender Faktor wird oft die verminderte Löslichkeit von organischen Substanzen in Wasser beobachtet. Diesem kann durch ein Co-Lösungsmittel oder durch Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen entgegengewirkt werden. Bei einer Temperatur von 374 °C und einem Druck von 221 bar ist der kritische Punkt des Wassers erreicht. Oberhalb dieses Punktes besteht keine Phasengrenze mehr, sodass eine einzige turbulente Phase vorliegt.⁵⁹ Die Eigenschaften von nahkritischem Wasser unterscheiden sich stark von denen des Wassers unter Normalbedingungen ($T = 25\text{ °C}$, $p = 1\text{ bar}$). Während die Löslichkeit von Wasser für organische Verbindungen durch die Abnahme der relativen Dielektrizitätskonstante (dimensionslose Zahl) von 78.5 ($T = 25\text{ °C}$, $p = 1\text{ bar}$) auf einen Wert von 27.1 bei einer Temperatur von 250 °C steigt, vermindert sich die Löslichkeit von Wasser für ionische Verbindungen. Relative Dielektrizitätskonstanten von 24.3 bzw. 33.6 gelten für die oft eingesetzten Standardlösungsmittel Ethanol und Methanol unter Normalbedingungen.⁶⁰ Des Weiteren kommt es im nahkritischen Bereich des Wassers zu einer Abnahme der Wasserstoffbrückenbindungen im Wasser, sodass dieses neben der Abnahme der Dielektrizitätskonstante zur besseren Löslichkeit oder am kritischen Punkt sogar zur vollständigen Mischbarkeit organischer Verbindungen mit Wasser führt.⁶¹

Zudem ändert sich das Ionenprodukt des Wassers entscheidend mit steigender Temperatur und steigendem Druck. Wasser weist im nahkritischen Bereich einen dreimal so hohen Wert auf wie unter Normalbedingungen. Folglich liegen Protonen und Hydroxidionen in höherer Konzentration vor, sodass diese die Grundlage für eine säure- bzw. basenkatalysierte Reaktion bilden (Gleichung 3). Auf den weiteren Zusatz einer Säure oder Base kann daher oft verzichtet werden.



Allerdings kommt es oberhalb des kritischen Punktes zu einer drastischen Abnahme des Ionenproduktes, sodass dieser nicht überschritten werden sollte.⁶¹

⁵⁸ H. Vogel, P. Krammer, *J. Supercrit. Fluids* **2000**, *16*, 189-206.

⁵⁹ A. Kruse, E. Dinjus, *J. Supercrit. Fluids* **2007**, *39*, 362-380.

⁶⁰ <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-16-01133>; aufgerufen am 17.12.2018.

⁶¹ P. E. Savage, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 603-621.

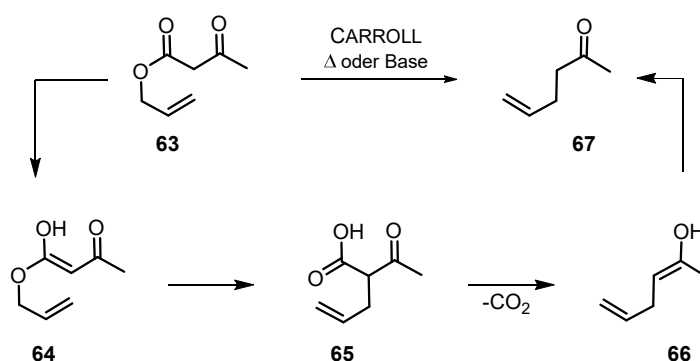
Neben der vergleichbaren Reaktivität von nahkritischem Wasser mit LEWIS- oder BRÖNSTEDT-Säuren kommt es unter den beschriebenen Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen zu einer verminderten Nebenproduktbildung und zur Ermöglichung neuer Reaktionswege. In Einzelfällen kann dieses die Chemo- und Stereoselektivität erhöhen.⁶² Entscheidend ist jedoch, dass durch die Verwendung von nahkritischem Wasser die Reaktionsrate beeinflusst bzw. gesteigert werden kann. Dieses basiert auf einer erhöhten Mobilität der gelösten Verbindungen und besseren Durchmischung im nahkritischen Bereich.⁵⁸

In den folgenden Kapiteln ist beschrieben, wie der Einfluss von nahkritischem Wasser für die CLAISEN-Umlagerung genutzt werden kann und diese, unter *batch*-Bedingungen schwer durchzuführende perizyklische Reaktion, erfolgreich im Durchflusssystem etabliert wurde.

3.1.6 Varianten der CLAISEN-Umlagerung

Die CLAISEN-Umlagerung ist aufgrund ihrer großen Variabilität und der Möglichkeit, unterschiedliche Struktur motive zu erzeugen, ein unerlässliches synthetisches Werkzeug für die organische Synthese. Allein durch den Austausch des Sauerstoffatoms durch ein anderes Heteroatom wie zum Beispiel Schwefel oder Stickstoff wird der Zugang zu anderen funktionellen Gruppen ermöglicht.

Neben der aliphatischen und aromatischen CLAISEN-Umlagerung von Allylvinylethern bzw. Allylphenylethern gibt es zahlreiche weitere Varianten. Eine dieser Varianten ist die 1940 beschriebene CARROLL-Umlagerung.⁶³ Dabei handelt es sich um eine thermische oder basenkatalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung (Schema 12).



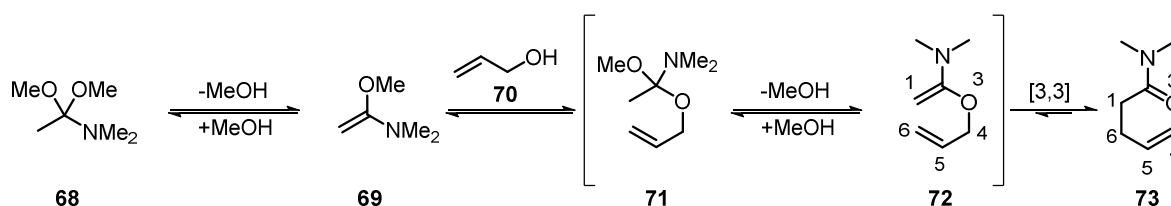
Schema 12: Mechanismus der CARROLL-Umlagerung (modifiziert).⁶⁴

⁶² U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.

⁶³ a) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704-706; b) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266-1268; c) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1941**, 507-511.

Als Startmaterial wird ein *in situ* erzeugter Allyl- β -ketoester **63** durch Umlagerung und Decarboxylierung zum γ , δ -ungesättigten Keton **67** umgesetzt.⁶⁴

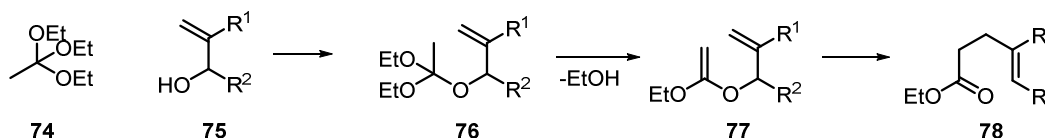
Ein wichtiges Strukturmotiv der Alkaloidsynthese wird durch die 1961 entdeckte MEERWEIN-ESCHENMOSER-CLAISEN-Umlagerung erreicht.⁶⁵ Bei dieser Umlagerung findet die Bildung von γ , δ -ungesättigten Amiden **73** statt. Diese werden durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung von *N*, *O*-Ketenacetalen gebildet. Der elektronenschiebende Amino-Substituent beschleunigt die perizyklische Reaktion. Charakteristisches Merkmal dieser Reaktion ist die C-C-Bindungsknüpfung in β -Position zum Stickstoffatom.⁶⁴



Schema 13: Mechanismus der MEERWEIN-ESCHENMOSER-CLAISEN-Umlagerung (modifiziert).⁶⁴

Für die Synthese der als Ausgangsverbindung verwendeten *N*, *O*-Ketenacetale werden verhältnismäßig hohe Temperaturen benötigt. Unter diesen Bedingungen kann es zu einer Zersetzung des γ , δ -ungesättigten Amides kommen. Unter neutralen Bedingungen toleriert die MEERWEIN-ESCHENMOSER-CLAISEN-Umlagerung eine Vielzahl von unterschiedlichen funktionellen Gruppen. Dazu gehören tertiäre Amine, Silylether, Acetale, Ester und Carbamate, sofern diese eine ausreichende Stabilität bei höheren Temperaturen aufweisen.⁶⁴

Während über die MEERWEIN-ESCHENMOSER-CLAISEN-Umlagerung Ketone synthetisch zugänglich sind, findet man bei der CLAISEN-JOHNSON-Orthoester-Umlagerung die Umsetzung von Ketenacetalen **77** zu γ , δ -ungesättigte Estern **78** (Schema 14).⁶⁶ Dabei handelt es sich um eine irreversible, exotherme Reaktion, die bereits bei verhältnismäßig geringen Temperaturen oder Raumtemperatur stattfindet. Eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit wird unter sauren Bedingungen erreicht.⁶⁴



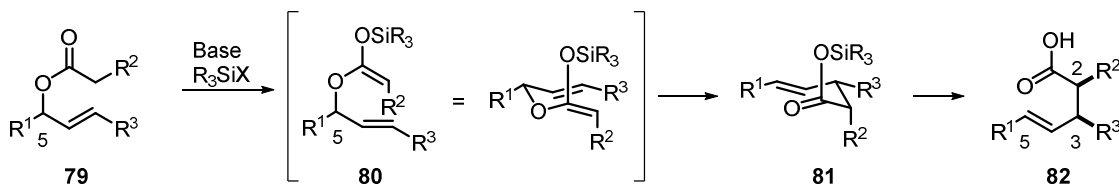
Schema 14: Mechanismus der CLAISEN-JOHNSON-Orthoester-Umlagerung (modifiziert).⁴³

⁶⁴ M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, 2007, *The Claisen Rearrangement* (1), WILEY-VCH Verlag, Weinheim

⁶⁵ a) H. Meerwein, G. Stopp, W. Florian, N. Schon, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 641, 1-39; b) A. Eschenmoser, A. E. Wick, K. Steen, D. Felix, *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 47, 2425-2429; c) A. Eschenmoser, D. Felix, K. Gschwend, A. E. Wick, *Helv. Chim. Acta.* **1969**, 52, 1030-1042.

⁶⁶ W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, J. D. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743.

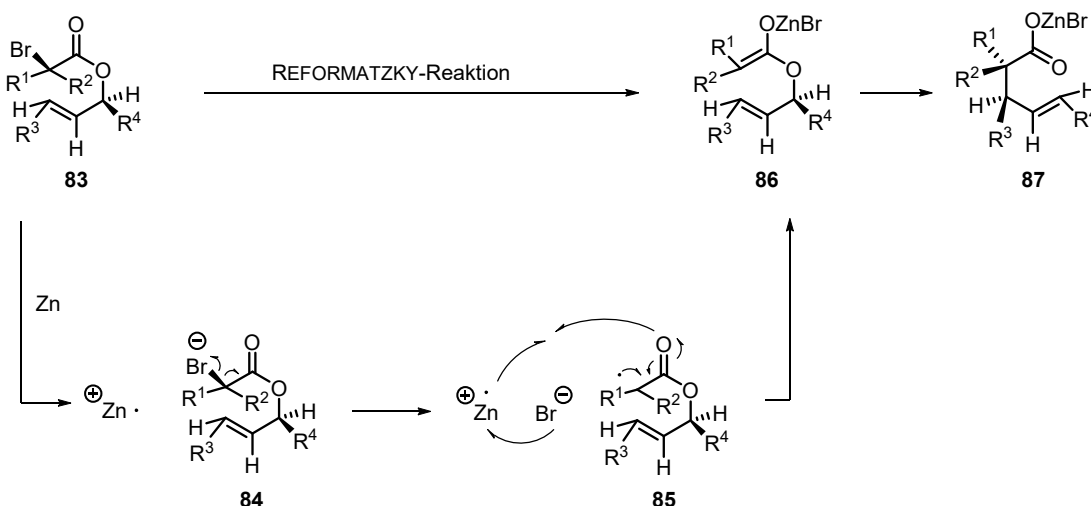
1972 wurde die Transformation von Allyltrimethylsilylketenactalen **79** zu γ, δ -ungesättigten Carbonsäuren **82** beschrieben (Schema 15). Bei dieser Reaktion handelt es sich um die IRLAND-CLAISEN-Umlagerung, die unter neutralen oder auch basischen Bedingungen erfolgt.⁶⁷



Schema 15: Mechanismus der IRLAND-CLAISEN-Umlagerung (modifiziert).⁶⁴

Charakteristisches Merkmal dieser [3,3]-sigmatropen Umlagerung ist die geringe Reaktionstemperatur die zur Bildung des Produktes benötigt wird. Zudem ist die Synthese des Esters **80** wesentlich universeller als die von Allylvinylethern.

Während über die IRLAND-CLAISEN-Umlagerung γ, δ -ungesättigte Carbonsäuren synthetisch zugänglich sind, werden bei der REFORMATZKY-CLAISEN-Umlagerung γ, δ -ungesättigte Zinkcarboxylate **87** (Schema 16) hergestellt. Das als Ausgangsverbindung verwendete Zinkenolat **86** wird zuvor durch einen α -Haloesters **83** in Gegenwart von Zink gebildet.



Schema 16: Mechanismus der REFORMATZKY-Reaktion sowie der REFORMATZKY-CLAISEN-Umlagerung.⁶⁸

Das Besondere an der REFORMATZKY-CLAISEN-Umlagerung ist, dass diese perizyklische Reaktion unter neutralen Reaktionsbedingungen stattfindet. Im Gegensatz zur IRLAND-CLAISEN-Umlagerung werden keine basischen Bedingungen benötigt.

⁶⁷ a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898; b) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877; c) R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.

⁶⁸ J. E. Baldwin, J. A. Walker, *Chem. Commun.* **1973**, 117-118.

3.2 Zielsetzung: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen

Das Arbeitsziel der in diesem Kapitel beschriebenen Studien ist die Synthese elektronisch ungünstiger Allylphenylether-Derivate sowie deren anschließende CLAISEN-Umlagerung unter Durchflussbedingungen. Es soll gezeigt werden, dass nahkritisches Wasser unter Durchflussbedingungen eine promovierende Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung besitzt und diese abhängig vom Substituenten am aromatischen Ring ist. Abschließend soll für ein Derivat ein Zweistufenprozess entwickelt werden, der sowohl die Allylierung als auch die anschließende CLAISEN-Umlagerung in Wasser miteinander kombiniert.

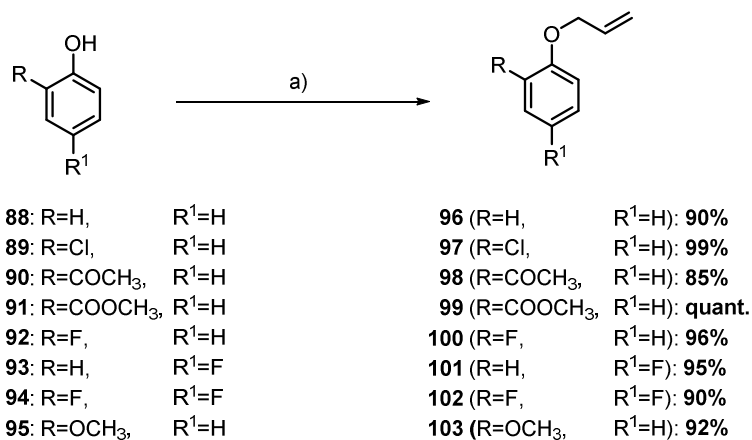
3.3 Diskussion: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen

In diesem Kapitel wird zunächst die Synthese von acht verschiedenen Allylphenyletherderivaten unter *batch*-Bedingungen beschrieben. Anschließend soll die CLAISEN-Umlagerung sowohl unter *batch*-Bedingungen als auch unter Durchflussbedingungen in nahkritischem Wasser (Toluol als Co-Lösungsmittel) untersucht werden. Letztere Bedingungen werden optimiert, um die promovierende Wirkung von nahkritischem Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung durch einen direkten Vergleich der Lösungsmittel Wasser (nahkritisch) und wasserfreiem Toluol zu untersuchen. Die Studien im wasserfreien Toluol werden durchgeführt, um dessen Einfluss auf die CLAISEN-Umlagerung als Co-Lösungsmittel auszuschließen. Nachdem die promovierende Wirkung von nahkritischem Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung bestätigt wurde, werden die nicht basenlabilen Allylphenyletherderivate ebenfalls unter Durchflussbedingungen in Wasser hergestellt. Abschließend soll für ein ausgewähltes Derivat ein Zweistufenprozess entwickelt werden, der die Allylierung und die CLAISEN-Umlagerung miteinander kombiniert.

3.3.1 Allylierung unter *batch*-Bedingungen

Als Ausgangsverbindung für die CLAISEN-Umlagerung wurden acht elektronisch ungünstige Allylphenylether-Derivate **96-103** unter basischen *batch*-Bedingungen hergestellt. Dabei handelt es sich um unterschiedlich substituierte Allylphenylether, die an der *ortho*-Position mit einem Chlor-, Fluor-, Keto-, Methylester- oder mit einem Methoxysubstituenten versehen

sind. Zudem wurden Derivate synthetisiert, die an der *para*-Position oder an der *ortho*- und *para*-Position Fluorgruppen aufweisen (Schema 17).



Schema 17: Synthese der elektronisch ungünstigen Allylphenylether-Derivate **96** bis **103**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) Allylbromid, K₂CO₃, MeCN, 50 °C, 2 d, **85 %** bis **quant.**

Die erfolgreich dargestellten Allylphenylether, welche in sehr guten Ausbeuten von 85 % bis quantitativer Ausbeute isoliert wurden, tragen an unterschiedlichen Positionen elektronenziehende Substituenten, welche nachweislich die CLAISEN-Umlagerung erschweren. Dieses konnten bereits WHITE *et al.* durch ihre Studien zu Allylphenyletherderivaten mit elektronenziehenden Substituenten (z. B. NO₂-, Br-) in *para*-Position belegen, indem sie verminderte Geschwindigkeitskonstanten für diese Derivate in der CLAISEN-Umlagerung nachwiesen. Im Gegensatz dazu wird eine erhöhte Geschwindigkeitskonstante bei Derivaten mit elektronenschiebenden Substituenten erhalten.⁵² In beiden Fällen kommt es mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels zu einer weiteren Beschleunigung der Reaktion (Tabelle 4).^{52, 69}

Bei der Synthese von Allylphenylethern handelt es sich um eine basenkatalysierte *O*-Alkylierung eines Phenol-Derivates durch Allylbromid. Die Allylphenylether-Derivate **96** und **97** sowie **99** bis **103** wurden in Ausbeuten von mindestens 90 % isoliert. Im Gegensatz dazu wurde der in *ortho*-Position mit einer Ketogruppe substituierte Allylphenylether **98** in einer guten Ausbeute von 85 % erhalten. Bei der Synthese der Allylphenyletherderivate wurde beobachtet, dass die Verkürzung der Reaktionszeit bei angegebener Temperatur zu einer unvollständigen Umsetzung führte. Bei einer Temperaturerhöhung auf 60 °C kam es zur Bildung von Nebenprodukten, sodass eine säulenchromatografische Reinigung notwendig war. Um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden wurde 50 °C als optimale Reaktionstemperatur sowie eine Reaktionszeit von zwei Tagen gewählt.

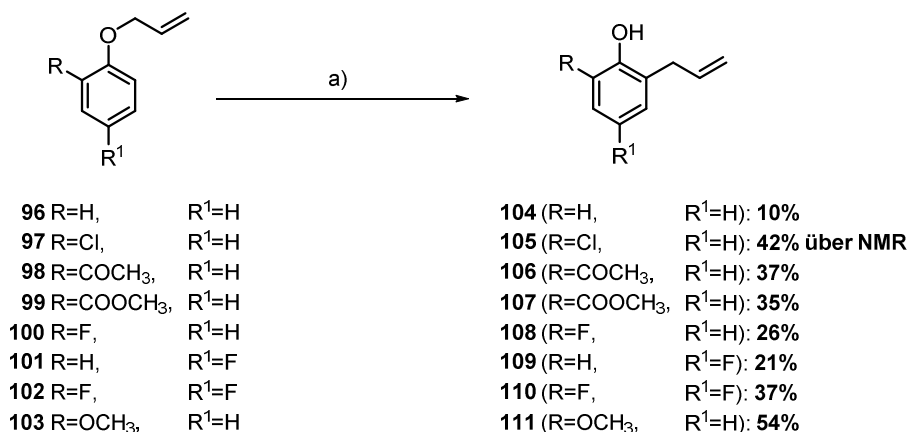
⁶⁹ W. N. White, D. Gwynn, R. Schlitt, C. Girard, W. Fife, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3271-3277.

Im Gegensatz zu den anderen synthetisierten Allylphenylether-Derivaten weist (Allyloxy)benzol (**96**) keine elektronenziehenden Substituenten auf und fungiert als Vergleichssubstanz. Durch Vergleich des unsubstituierten Allylphenylethers **96** mit den Derivaten **97** bis **103** wurde der Einfluss von Wasser (Toluol als Co-Lösungsmittel) auf die CLAISEN-Umlagerung elektronisch ungünstiger Allylphenyletherderivate sowohl unter *batch*- als auch unter Durchflussbedingungen untersucht.

3.3.2 CLAISEN-Umlagerung unter *batch*-Bedingungen

Die Mikrowellentechnologie stellt eine sehr wertvolle Methode zur direkten Erwärmung der Reaktionslösung dar. Im Gegensatz zur konventionellen Erwärmung mittels eines Ölbadens basierend auf thermaler Konduktivität kommt es unter Mikrowellenstrahlung zu keiner Gradientenbildung zwischen dem Reaktionsgefäß und der Reaktionslösung.⁷⁰ Aus diesem Grund wurde für die Studien unter *batch*-Bedingungen Mikrowellenstrahlung als Heizmethode gewählt. Zudem können hohe Temperaturen, die mit denen unter Durchflussbedingungen vergleichbar sind, sowie Druckbedingungen generiert werden. Die Reaktionen sollten in demselben Lösungsmittelverhältnis wie dem unter Durchflussbedingungen zur Injektion verwendeten Gemisches (2:1 Wasser:Toluol) durchgeführt werden. Es wurde ein 2:1-Lösungsmittelgemisch aus bidestilliertem Wasser und Toluol verwendet, da Toluol unter Durchflussbedingungen als Co-Lösungsmittel verwendet wird. Zum Erreichen einer maximalen Temperatur von 200 °C war ein Gesamtvolumen von 4.5 mL notwendig. Der Einsatz von Siliciumcarbid zur Verbesserung der Adsorption der Mikrowellenstrahlung von Toluol führte nicht zur Erhöhung der Temperatur auf über 200 °C. Es wird davon ausgegangen, dass Wasser mit seinen Dipol-Eigenschaften ursächlich für das Erreichen der Temperatur ist und diese auch durch das Hinzufügen von Siliciumcarbid nicht weiter gesteigert werden kann.⁷⁰ Deshalb wurde für alle durchgeführten *batch*-Reaktionen 200 °C als Temperatur gewählt.

⁷⁰ C. O. Kappe, D. Dallinger, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591.



Schema 18: Studien zur CLAISEN-Umlagerung unter *batch*-Bedingungen.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) μ w (280 W), bidestilliertes H₂O: Toluol (3.0 mL:1.5 mL), 200 °C, 9.7-14.6 bar, 4 h.

Die in Schema 18 dargestellten Allylphenyletherderivate **96** bis **103** wurden für insgesamt vier Stunden der Mikrowellenstrahlung bei 200 °C ausgesetzt. Von der organischen Phase wurden jeweils nach einer, zwei sowie nach vier Stunden Proben entnommen und nach erfolgter Aufarbeitung gaschromatografisch analysiert. Anschließend wurde der erhaltene Rückstand säulenchromatografisch gereinigt und die Ausbeuten bestimmt. Die jeweiligen Umsätze und Ausbeuten sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Gegenüberstellung des Umsatzes und Ausbeuten der Studien zur CLAISEN-Umlagerung unter *batch*-Bedingungen; *o*-CLAISEN Produkt (*o*-CP).

Eingesetzte Verbindung	Umsatz 1h [%]	Umsatz 2h [%]	Umsatz 4h [%]	Ausbeute Allylether [%]	Ausbeute <i>o</i> -CP [%]
96	1.0	1.0	5.7	87	10
97	3.7	17	33	54 (über NMR)	42 (über NMR)
98	5.3	7.8	28	55	37
99	13	26	40	61	35
100	-	10	36	65	26
101	-	-	20	69	21
102	5.3	19	31	56	37
103	15	34	54	28	54

+16% *p*-Produkt

Die in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass die untersuchte CLAISEN-Umlagerung für die Allylphenylether **96** bis **103** unter Mikrowellenbedingungen stattfindet, aber in keinem der Fälle ein vollständiger Umsatz zu dem gewünschten *o*-CLAISEN-Produkt erfolgte. Die Verbindungen **105** bis **107** sowie **110** und **111** wurden in Ausbeuten von 35 bis 54 % isoliert.

Das Chlorderivat **105** konnte nicht in reiner Form durch säulenchromatografische Reinigung gewonnen werden. Die Ausbeute des Chlorderivats **105** wurde daher nur NMR-spektroskopisch bestimmt. Zudem wurde festgestellt, dass die CLAISEN-Umlagerung mit den unterschiedlich substituierten Fluor-Derivaten unter Mikrowellenbedingungen gelingt. 2-Allyl-6-fluorphenol (**108**) und 2-Allyl-4-fluorphenol (**109**) entstanden in vergleichbaren Ausbeuten (26 % bzw. 21 %). Die jeweiligen Startmaterialien wurden in Ausbeuten von 65 % bzw. 69 % reisoliert. Bei der Synthese des 2-Allyl-6-fluorphenols (**108**) wurde neben dem CLAISEN-Produkt auch in Spuren das COPE-Produkt gebildet. Das disubstituierte Fluorderivat 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) wurde in einer Ausbeute von 37 % gebildet, während 56 % des Startmaterials zurückgewonnen wurden. Das unsubstituierte *o*-CLAISEN-Produkt **104** wurde von allen Derivaten in der geringsten Ausbeute (10 %) isoliert. BRIMBLE *et al.* konnten zeigen, dass (Allyloxy)benzol (**96**) unter vergleichbaren aber lösungsmittelfreien Bedingungen (μw , 300 W, 210 °C) zu dem gewünschten Produkt in einer Ausbeute von 92 % umlagert.⁷¹ Das diese hohe Ausbeute unter lösungsmittelfreien Bedingungen erzielt wurde, wird auf die katalytische Wirkung des bei der CLAISEN-Umlagerung gebildeten Phenols zurückgeführt.⁷²

Neben den oben erläuterten Studien wurden auch Untersuchungen zu einem Methoxyderivat durchgeführt. Das CLAISEN-Produkt **111** wird in einer Ausbeute von 54 % gebildet. Allerdings wurde unter den gewählten Bedingungen auch die Bildung des COPE-Produktes (16 %) beobachtet. Bei dem COPE-Produkt handelt es sich um Eugenol. Eugenol ist eine bedeutende Ausgangsverbindung für die Aromaherstellung, welches in Kapitel 4 näher erläutert wird. Da bereits die Methoxygruppe aufgrund des elektronenschiebenden Charakters zu einer Erhöhung der Geschwindigkeitskonstante führt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass Wasser eine promovierende Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **111** besitzt.

Der Vergleich zwischen den substituierten Allylphenyletherderivaten und dem unsubstituierten Allylphenylether zeigt, dass das verwendete Lösungsmittelgemisch eine promovierende Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung der Derivate mit elektronenziehenden Substituenten ausübt, während die CLAISEN-Umlagerung von (Allyloxy)benzol (**96**) unter diesen Bedingungen nicht wie in der Literatur beschrieben zum CLAISEN-Produkt umgesetzt wird.⁷¹ Dennoch muss angemerkt werden, dass trotz langer Reaktionszeit von vier Stunden

⁷¹ P. J. Choi, D. C. K. Rathwell, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3245-3248.

⁷² J. F. Kincaid, D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3085-3089.

bei keinem Derivat ein vollständiger Umsatz zu dem gewünschten Produkt beobachtet wurde. Das jeweilige Startmaterial wurde in den genannten Ausbeuten reisoliert.

Auffällig war zudem, dass die Ausbeuten für die Derivate **104** bis **106** sowie **109** und **110** höher als die bestimmten Umsätze nach vier Stunden liegen. Bei den *ortho*-CLAISEN-Produkten **109** und **110** liegen die Ausbeuten minimal höher als die detektierten Umsätze und können auf Integrationsfehler zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu weichen die Ausbeuten und Umsätze bei den Verbindungen **104** bis **106** stärker voneinander ab. Die nicht ideale Peakform der Phenole im Chromatogramm sowie Peaküberschneidungen führten zu Schwierigkeiten bei der Integration.

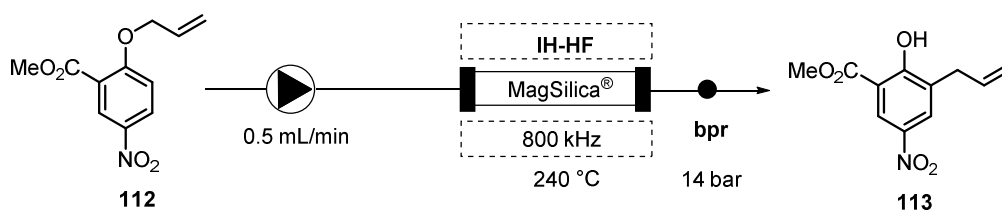
3.3.3 CLAISEN-Umlagerung unter Durchflussbedingungen

Die Versuche zur CLAISEN-Umlagerung unter Mikrowellenbedingungen zeigten, dass eine vierstündige Reaktionszeit bzw. Temperaturen oberhalb von 200 °C nicht für einen vollständigen Umsatz zum gewünschten CLAISEN-Produkt ausreichend waren. Im Gegensatz zur Mikrowellentechnologie werden in der Durchflusschemie Reaktoren verwendet, die ein hohes Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis besitzen. Dieses führt zu einer effizienten Erwärmung der Reaktionslösung, die für die CLAISEN-Umlagerung essentiell ist.⁷³ Die im Arbeitskreis KIRSCHNING erfolgreich etablierte induktive Erwärmung gewährleistet ein schnelles Erreichen der gewünschten Reaktionstemperatur.⁷⁴ Mit dieser Methode können Temperaturen bis zu 350 °C innerhalb kürzester Zeit erzielt werden. Die Verwendung von hohen Temperaturen bedingt hohe Drücke um eine Einphasenreaktion (keine Gasphase) zu gewährleisten und um nahkritisches Wasser (150 °C bis 300 °C) zu generieren.

Die ersten Studien zur CLAISEN-Umlagerung unter Durchflussbedingungen wurden im Arbeitskreis KIRSCHNING von KUPRACZ zum elektronenarmen Allylphenylether **112** durchgeführt. Der Allylphenylether wurde in Toluol induktiv auf eine Temperatur von 240 °C in einem Durchflussreaktor erwärmt (Schema 19). Das CLAISEN-Produkt **113** wurde in einer Ausbeute von 91 % erhalten ($\tau = 4$ min). Im Gegensatz dazu konnte unter *batch*-Bedingungen nur eine Ausbeute von 17 % isoliert werden.³⁹

⁷³ P. Watt, C. Wiles, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655-1671.

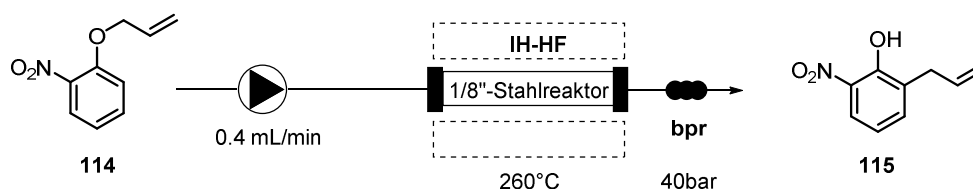
⁷⁴ A. Kirschning, L. Kupracz, J. Hartwig, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 562-570.



Schema 19: CLAISEN-Umlagerung eines elektronenarmen Allylphenylethers **112** unter Durchflussbedingungen unter Verwendung eines mit MagSilica® gefüllten Keramikreaktors (modifiziert).³⁹

Der verwendete Keramikreaktor wurde mit MAGSILICA® gefüllt. Dieses dient in erster Linie zur induktiven Erwärmung der Reaktionslösung und besitzt zudem saure Eigenschaften, die die CLAISEN Umlagerung begünstigen kann.

In weiteren Experimenten konnte HARTWIG zeigen, dass die CLAISEN-Umlagerung des in *ortho*-Position mit einer Nitrogruppe substituierten Allylphenylethers **114** unter Hochtemperaturbedingungen in Wasser erfolgreich gelingt (Schema 20).



Schema 20: CLAISEN-Umlagerung eines elektronenarmen Allylphenylethers **114** unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Wasser (modifiziert).⁴¹

Im Gegensatz zur CLAISEN-Umlagerung des elektronenarmen Allylphenylethers **112** wurde für die CLAISEN-Umlagerung zu 2-Allyl-6-nitrophenol (**115**) ein Stahlreaktor verwendet. Durch den Einfluss von Wasser wurde das CLAISEN-Produkt **115** in 86 % Ausbeute isoliert. Die Verweilzeit betrug drei Minuten.⁴¹ Es ist bekannt, dass Wasser auf perizyklische Reaktionen einen positiven Einfluss besitzt.⁷⁵ Deshalb wird in den folgenden Kapiteln die Wirkung von Wasser auf die aromatische CLAISEN-Umlagerung in Abhängigkeit vom Substituenten unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen untersucht. Wasser eignet sich aufgrund seiner speziellen Eigenschaften unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen sehr gut als Reaktionsmedium für die organische Synthese. Auftretende Löslichkeitsprobleme können durch den Einsatz eines Co-Lösungsmittels vermieden werden.⁷⁰

Im Rahmen dieser Arbeit wurde neben Wasser (1.0 mL) Toluol (0.5 mL) als Co-Lösungsmittel verwendet. In diesem Lösungsmittelgemisch wurde eine definierte Menge von dem jeweiligen Allylphenyletherderivat gelöst und unter den gewählten Bedingungen

⁷⁵ P. Knochel, *Modern Solvents in Organic Synthesis*, Berlin, 1999.

durch den Reaktor gepumpt. Als Reaktionslösung wurde eine wässrige Suspension erhalten, die auch über mehrere Stunden stabil blieb (Abbildung 27).

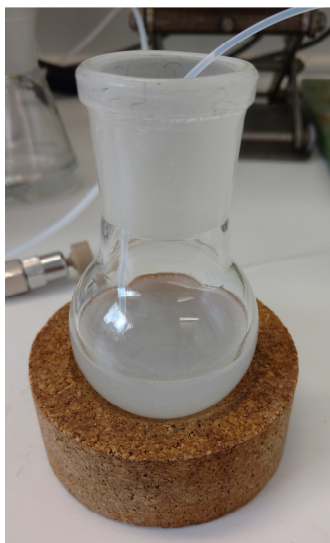


Abbildung 27: Erhaltene wässrige Suspension als Reaktionslösung.

Die Studien zur CLAISEN-Umlagerung von (Allyloxy)benzol (**96**) wurden unter nahkritischen Durchflussbedingungen in einem 3.2 mL-Wickelreaktor durchgeführt. Als Reaktionslösung wurde das Fünffache des Reaktorvolumens gesammelt. Die während der Reaktion entstandenen organischen Verbindungen wurden durch Extraktion mit Diethylether in die organische Phase überführt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurde der erhaltene Rückstand gaschromatografisch analysiert und gegebenenfalls säulenchromatografisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Menge nach der säulenchromatografischen Reinigung, während der Umsatz nach der Aufarbeitung mittels Gaschromatografie bestimmt wurde.

Zur Bestimmung der optimalen Bedingungen waren nur wenige Versuche notwendig, da für das unsubstituierte Phenol wenige Nebenprodukte zu erwarten waren. In Abbildung 28 sind die Umsätze und Ausbeuten zur CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **96** gezeigt.

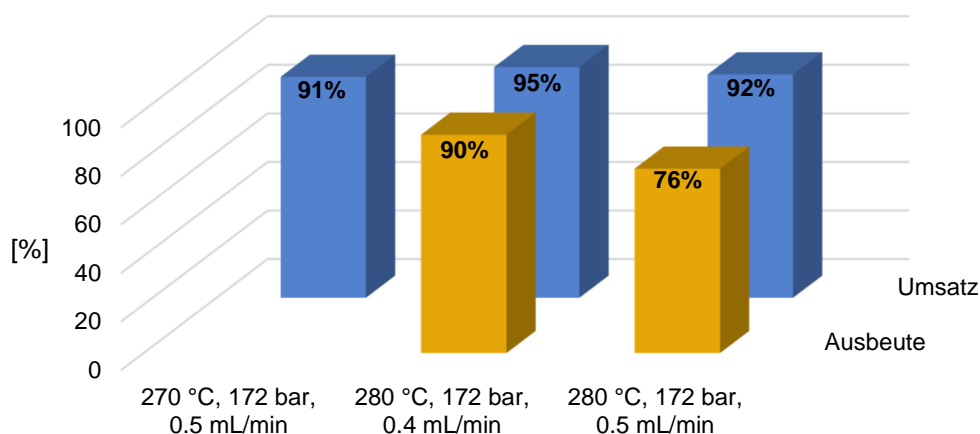
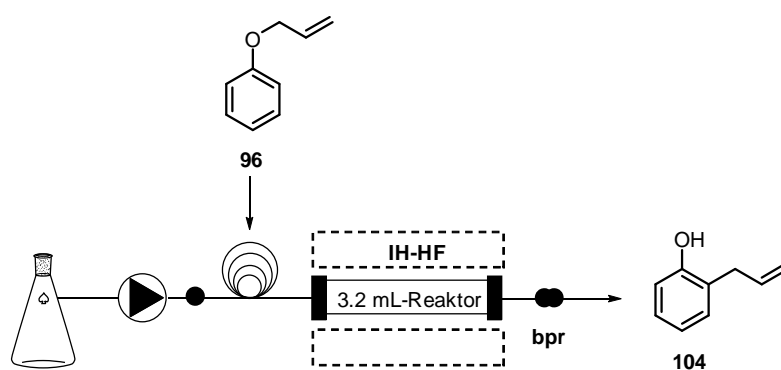


Abbildung 28: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 2-Allylphenol (**104**) unter Durchflussbedingungen.

Als optimierte Bedingungen für das CLAISEN-Produkt **104** wurden eine Flussrate von 0.4 mL/min sowie eine Temperatur von 280 °C ermittelt. 2-Allylphenol (**104**) wurde in einer Ausbeute von 90 % isoliert. Im Gegensatz dazu wurde bei einer minimal höheren Flussrate von 0.5 mL/min nur eine Ausbeute von 76 % erhalten. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde auf eine Reinigung der Reaktionslösung, die bei einer Temperatur von 270 °C gesammelt wurde, verzichtet. Wie oben bereits erwähnt, wurde eine geringe Menge Toluol für die bessere Löslichkeit des Allylphenylethers zur Injektion verwendet. Um einen Einfluss dieser geringen Menge auszuschließen sowie die Wirkung von Wasser auf die aromatische CLAISEN-Umlagerung elektronenziehender, substituierter Allylphenylether-Derivate zu untersuchen, wurden die Reaktionen unter den optimierten Bedingungen auch in trockenem Toluol durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Allylphenylether (**96**) unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.



System	<i>T</i> [°C]	<i>Q</i> [mL/min]	<i>p</i> [bar]	Ausbeute 96 [%]	Ausbeute 104 [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	280	0.4	172	-	90
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	280	0.4	152	8	83

Während bei der Reaktion in Wasser das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 90 % erhalten und kein Startmaterial zurückgewonnen wurde, wurde unter denselben Bedingungen in trockenem Toluol das *o*-CLAISEN Produkt in einer Ausbeute von 83 % isoliert. Zudem wurden 8 % des Startmaterials reisoliert.

Unter den gewählten nahkritischen Bedingungen konnte kein eindeutiger Effekt des Lösungsmittels auf die Ausbeute beobachtet werden. Die minimal zurückgewonnene Menge des (Allyloxy)benzols (**96**) in trockenem Toluol zeigt, dass Wasser unter diesen Bedingungen einen in geringem Maße förderlichen Einfluss auf die CLAISEN-Umlagerung von (Allyloxy)benzol (**96**) besitzt. In beiden Fällen betrug die Verweilzeit 8 Minuten.

Daraufhin wurden 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) und 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) für die CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen in Wasser in einen 2.4 mL-Reaktor untersucht. Die ersten Studien zu den beiden Derivaten wurden von DICKINSON während ihres zwei monatigen Aufenthalts im Arbeitskreis KIRSCHNING unter meiner Leitung durchgeführt. Demnach waren nur wenige weitere Reaktionen zur Optimierung notwendig. Für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) ergaben sich als optimierte Bedingungen eine Temperatur von 315 °C und eine Flussrate von 0.8 mL/min. Das gewünschte CLAISEN-Produkt wurde unter diesen Bedingungen in Wasser in einer Ausbeute von 90 % isoliert (Abbildung 29). 2-Allyl-6-chlorphenol (**105**) wurde bei einer geringeren Flussrate in einer Ausbeute von 85 % erhalten. Die Verweilzeit betrug 3 Minuten.

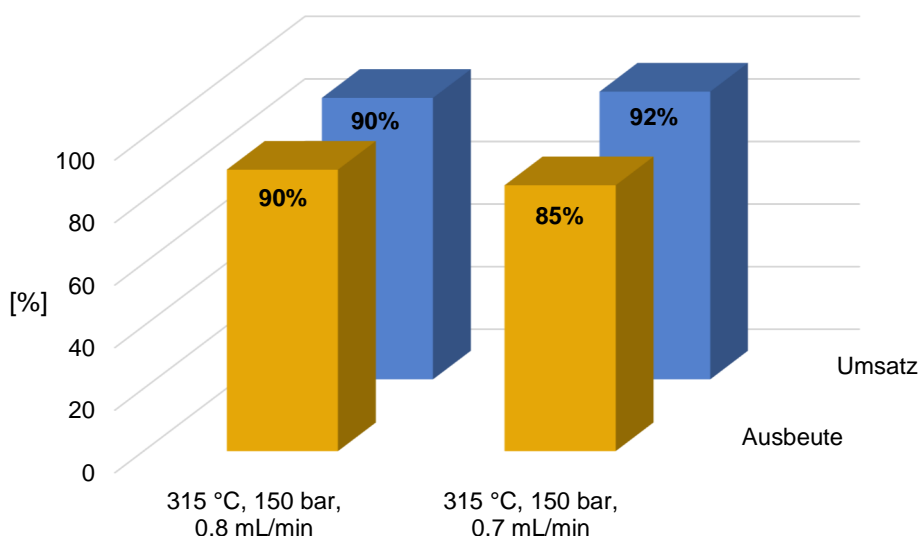
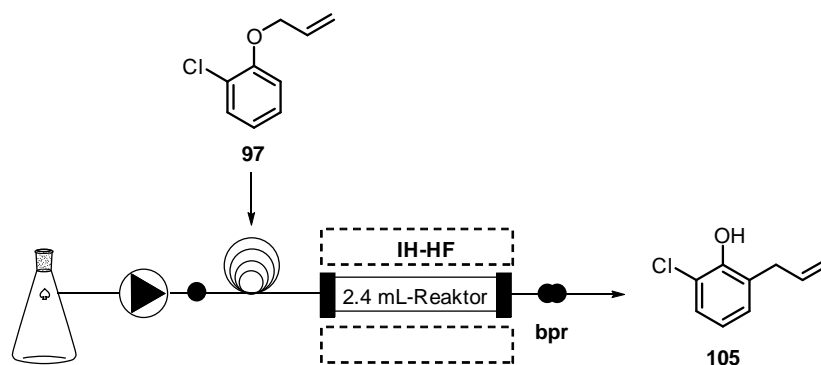


Abbildung 29: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 2-Allyl-6-chlorphenol (**105**) unter Durchflussbedingungen.

Im Weiteren wurde die Umsetzung zum 2-Allyl-6-chlorphenol (**105**) in wasserfreiem Toluol untersucht. Ein Vergleich zwischen nahkritischem Wasser und trockenem Toluol als Reaktionsmedium zeigte, dass in trockenem Toluol eine wesentlich geringere Ausbeute (73 %) erhalten wurde als in Wasser. Anzumerken ist, dass bei Verwendung von trockenem Toluol kein Startmaterial zurückgewonnen wurde (Tabelle 8). Bei der gaschromatografischen Analyse wurde eine minimale Bildung von Nebenprodukten festgestellt. Es muss allerdings darauf verwiesen werden, dass Nebenprodukte, die eine verminderte Flüchtigkeit aufweisen, nicht gaschromatografisch nachgewiesen werden konnten und somit zusätzlich vorliegen können.

Tabelle 8: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **97** unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.



System	<i>T</i> [°C]	<i>Q</i> [mL/min]	<i>p</i> [bar]	Ausbeute 97 [%]	Ausbeute 105 [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	315	0.8	152	-	90
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	315	0.8	150	-	73

Aus den erhaltenen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass im Fall des 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzols (**97**) Wasser keine promovierende Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung ausübt. Es wird davon ausgegangen, dass für die CLAISEN-Umlagerung kein zwitterionischer Übergangszustand vorliegt und deshalb nahkritisches Wasser keine förderlichen Eigenschaften besitzt. Für die Optimierung der Reaktionsparameter in trockenem Toluol wäre eine Temperaturniedrigung oder eine kürzere Verweilzeit notwendig. Dieses wurde jedoch nicht weiterverfolgt, da der Einfluss von Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Durchflussbedingungen im Vordergrund dieser Arbeit steht.

Im Weiteren wurden Versuche zur CLAISEN-Umlagerung von 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) in Gegenwart von Wasser durchgeführt. Während bei einer Temperatur von 290 °C und einer Flussrate von 0.7 mL/min 81 % des gewünschten Produktes **106** isoliert wurden, konnte die Ausbeute bei einer Temperatur von 305 °C und einer Flussrate von 0.9 mL/min auf 92 % gesteigert werden (Abbildung 30).

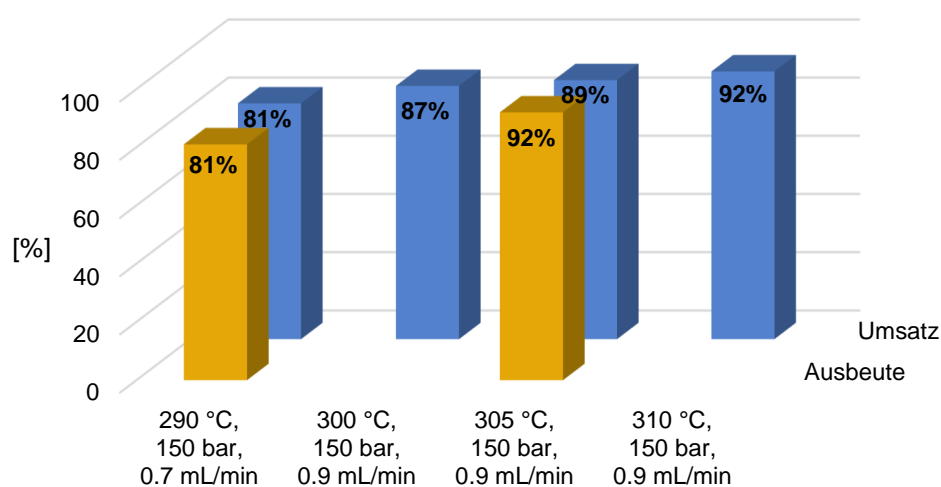
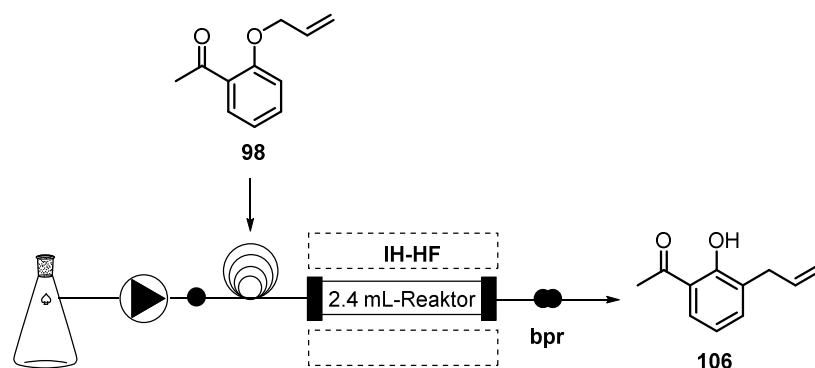


Abbildung 30: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 1-(3-Allyl-2-hydroxyphenyl)ethan-1-on (**106**) unter Durchflussbedingungen.

Abbildung 30 zeigt, dass der gaschromatografisch ermittelte Wert für den Umsatz unter dem Wert der isolierten Ausbeute liegt. Hierfür ist eine fehlerhafte Integration aufgrund überschneidender Signale im Chromatogramm verantwortlich. Als optimierte Bedingungen wurde eine Temperatur von 305 °C und eine Flussrate von 0.9 mL/min gefunden und diese ebenfalls für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) in wasserfreiem Toluol verwendet. In wasserfreiem Toluol wurde das gewünschte CLAISEN-Produkt **106** allerdings nur in einer Ausbeute von 70% erhalten. Wie bereits für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) beschrieben, wurde auch für 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) neben dem isolierten Produkt kein weiteres Startmaterial unter den gewählten Bedingungen in trockenem Toluol zurückgewonnen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **98** unter Durchflussbedingungen in Wasser und trockenem Toluol.



System	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	Ausbeute 98 [%]	Ausbeute 106 [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	305	0.9	150	-	92
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	305	0.9	150	-	70

Bei der Umsetzung von 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) zu 1-(3-Allyl-2-hydroxyphenyl)ethan-1-on (**106**) wurde eine minimale Nebenproduktbildung durch die gaschromatografische Analyse bestätigt. Zudem ist die Bildung von schwerflüchtigen Verbindungen nicht auszuschließen. Sowohl für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) als auch von 1-[2-(Allyloxy)phenyl]ethan-1-on (**98**) wurde keine Bildung des COPE-Produktes beobachtet. Anhand dieser Ergebnisse kann auf keine promovierende Wirkung von Wasser geschlossen werden.

Bei der CLAISEN-Umlagerung von Methyl-2-(allyloxy)benzoat (**99**) erwies sich die Bildung von Nebenprodukten als problematisch. Als Nebenreaktionen wurden die Hydrolyse des Methylesters als auch die anschließende Decarboxylierung beobachtet. Im Weiteren wurde die Synthese des COPE-Produktes detektiert. Ziel war es, die Bildung der oben beschriebenen Nebenprodukte zu vermeiden und die Synthese von Methyl-3-allyl-2-hydroxybenzoat (**107**) zu optimieren. Die höchste Ausbeute (92 %) wurde bei einer Temperatur von 265 °C und einer Flussrate von 0.3 mL/min erhalten. Während unter anderen Bedingungen das COPE-Produkt gaschromatografisch nachgewiesen wurde, erfolgte unter diesen Bedingungen keine Bildung des *p*-CLAISEN-Produktes.

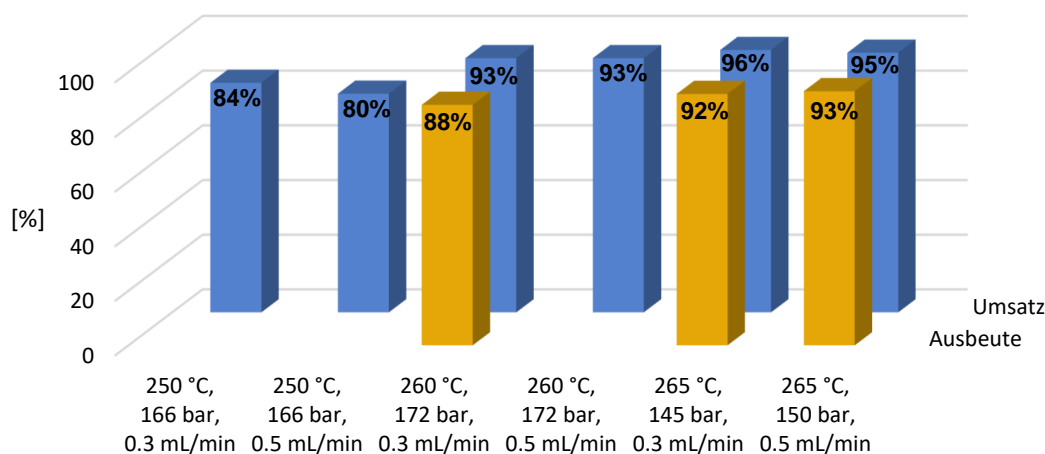
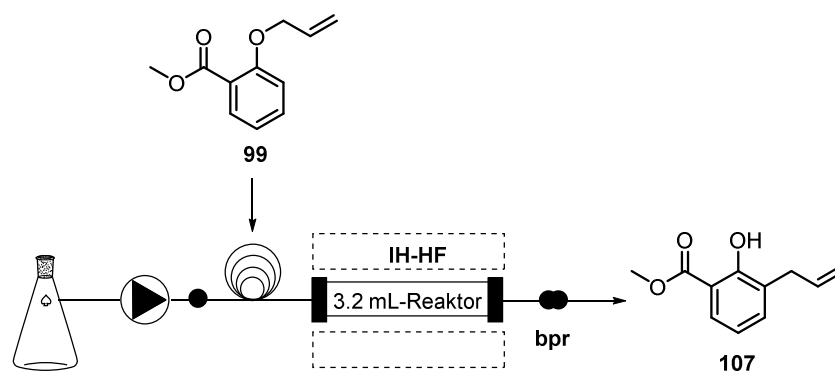


Abbildung 31: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von Methyl 3-allyl-2-hydroxybenzoat (**107**) unter Durchflussbedingungen.

Bei einer Temperatur von 265 °C und einer Flussrate von 0.5 mL/min wurde für das Derivat **107** eine minimal höhere Ausbeute von 93 % erzielt. Das isolierte Produkt **107** wies jedoch starke Verunreinigungen auf, die wahrscheinlich auf das verwendete Lösungsmittel Pentan zurückgeführt werden können, welches zur säulenchromatografischen Reinigung verwendet wurde. Bei einer um 5 °C geringeren Temperatur wurde eine Ausbeute von 88 % erhalten. Auf eine Reinigung aller weiteren gesammelten Reaktionslösungen wurde verzichtet, da die Umsätze bereits deutlich niedriger lagen. Aus Abbildung 31 ist ersichtlich, dass bei den einzelnen Versuchen unterschiedliche Drücke vorlagen. Bei den angegebenen Drücken handelt es sich um Durchschnittswerte. Ein Einfluss des Druckes auf die CLAISEN-Umlagerung wurde nicht festgestellt. Je nach verwendeter Temperatur ist jedoch ein bestimmter Druck notwendig, um eine Gasphasenreaktion zu vermeiden.

Im Gegensatz zu den bisher untersuchten Allylphenyletherderivaten zeigte die CLAISEN-Umlagerung von Methyl-2-(allyloxy)benzoat (**99**) in wasserfreiem Toluol keinen vollständigen Umsatz zum gewünschten Produkt **107**. Neben Methyl-3-allyl-2-hydroxybenzoat (**107**, 62 %) wurde auch das Startmaterial **99** in einer Ausbeute von 27 % reisoliert (Tabelle 10). In trockenem Toluol als Reaktionsmedium sind somit entweder eine höhere Temperatur oder eine längere Verweilzeit für einen vollständigen Umsatz zum *o*-CLAISEN-Produkt notwendig. Gleichzeitig bedeutet das, dass Wasser unter diesen Bedingungen promovierende Eigenschaften auf die CLAISEN-Umlagerung von Methyl-2-(allyloxy)benzoat (**99**) besitzt und die vollständige Überführung in das Produkt beschleunigt. Sofern das polare Lösungsmittel Wasser eine promovierende Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung besitzt, wird von einem bevorzugten zwitterionischen Übergangszustand für dieses Derivat ausgegangen. Die Verweilzeit betrug 6.4 Minuten.

Tabelle 10: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **99** unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.



System	<i>T</i> [°C]	<i>Q</i> [mL/min]	<i>p</i> [bar]	Ausbeute 99 [%]	Ausbeute 107 [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	265	0.3	150	-	92
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	265	0.3	151	27	62

Die Studien zum Esterderivat zeigten, dass nahkritisches Wasser eine promovierende Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung besitzt. Der Effekt des Wassers scheint jedoch abhängig von dem jeweiligen Substituenten und dessen Eigenschaften zu sein. Deshalb wurde die Wirkung von nahkritischem Wasser auf Fluor-substituierte Allylphenylether-Derivate untersucht. Fluor ist das elektronegativste Element und besitzt die stärksten elektronenziehenden Eigenschaften von den hier bisher aufgeführten Substituenten. Im

Folgendes wird der Einfluss von Wasser unter nahkritischen Bedingungen auf die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) untersucht.

Die Studien zu 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) zeigten, dass ein selektiver Umsatz zu dem CLAISEN-Produkt nicht möglich war. Unter den erprobten Bedingungen wurde in allen Fällen das COPE-Produkt zu einem gewissen Anteil gebildet. Der Anteil des COPE-Produktes lag immer wesentlich geringer als der des CLAISEN-Produktes. Als optimierte Bedingungen für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) unter nahkritischen Durchflussbedingungen in Wasser wurde eine Temperatur von 270 °C und eine Flussrate von 0.5 mL/min bei einem Druck von 154 bar ermittelt (Abbildung 32).

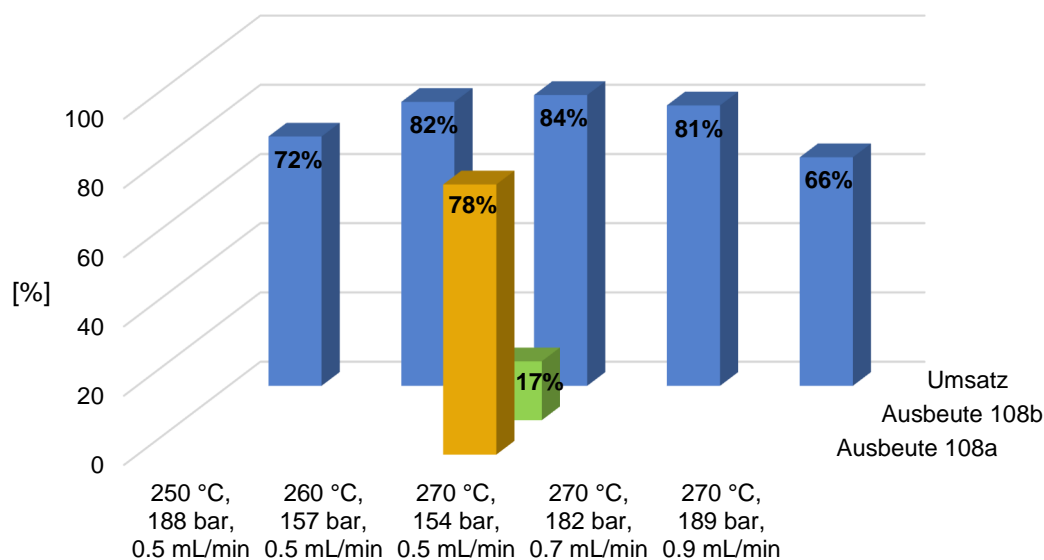
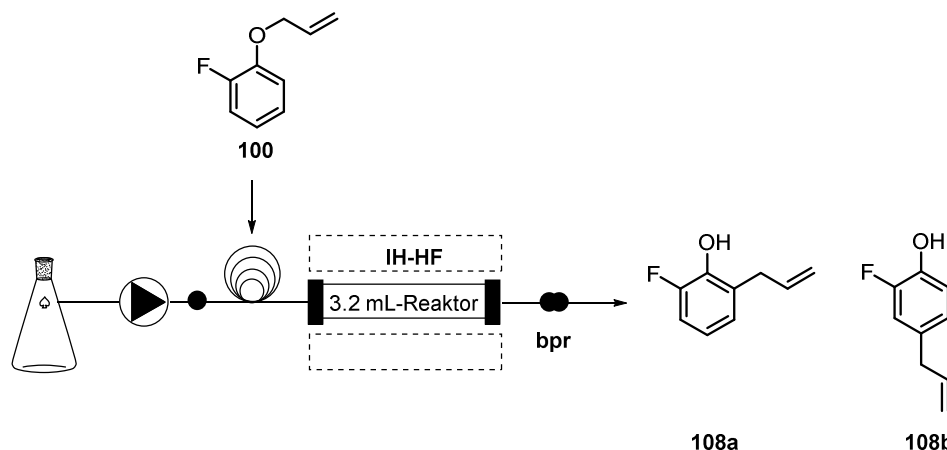


Abbildung 32: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**) unter Durchflussbedingungen.

Unter den optimierten Bedingungen wurde für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) zu 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**) ein Umsatz von 84 % erhalten. Vergleichbare Umsätze wurden bei 260 °C und 0.5 mL/min sowie bei 270 °C und 0.7 mL/min erzielt. Die Umsätze lagen allerdings niedriger als bei einer Temperatur von 270 °C und einer Flussrate von 0.5 mL/min, sodass auf eine Reinigung verzichtet wurde. Unter den optimierten Bedingungen wurde eine Ausbeute von 78 % des CLAISEN-Produktes **108a** und 17 % des COPE-Produktes **108b** erhalten. Im Weiteren soll gezeigt werden, dass Wasser ebenfalls eine positive Wirkung auf die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) besitzt und dieses nicht auf das Co-Lösungsmittel Toluol

zurückgeführt werden kann. Deshalb wurden diese Bedingungen für die Darstellung von 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**), allerdings in wasserfreiem Toluol, verwendet.

Tabelle 11: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **100** unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.



System	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	108a	108b
				Ausbeute 100 [%]	Ausbeute 108a [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	270	0.5	154	-	78
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	270	0.5	160	19	68

Der Vergleich der Synthese in Wasser und in trockenem Toluol unter nahkritischen Bedingungen bestätigt, dass die Wahl des Lösungsmittels einen Einfluss auf den Umsatz zum 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**) besitzt. Im Gegensatz zum Einsatz von Wasser erfolgt die Synthese von 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**) in wasserfreiem Toluol nur in einer Ausbeute von 68 %. Diese liegt somit etwa 10 % niedriger als im wässrigen Lösungsmittel. Zudem wurde das Startmaterial 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) zu 19 % zurückgewonnen. Neben der Bildung des CLAISEN-Produktes wird auch das COPE-Produkt gebildet. Dieses wurde allerdings in trockenem Toluol zu einem geringeren prozentualen Anteil gebildet (10 %).

Neben dem in *ortho*-Position substituierten Fluorderivat wurden auch Studien zur CLAISEN-Umlagerung zu dem in *para*-Position substituierten Fluorderivat **101** durchgeführt. Als optimierte Bedingungen für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) wurde eine Temperatur von 273 °C und eine Flussrate von 0.5 mL/min ermittelt (Abbildung 33). Die Bedingungen ähneln denen der CLAISEN-Umlagerung von

1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) sehr stark. Dies bedeutet, dass die Position der Substitution keinen wesentlichen Einfluss auf die Wahl der optimierten Bedingungen besitzt.

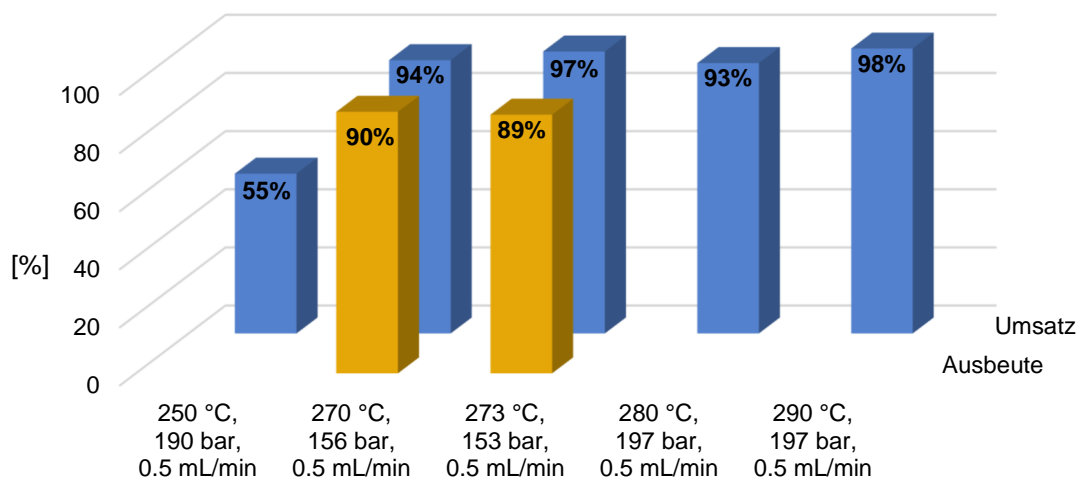
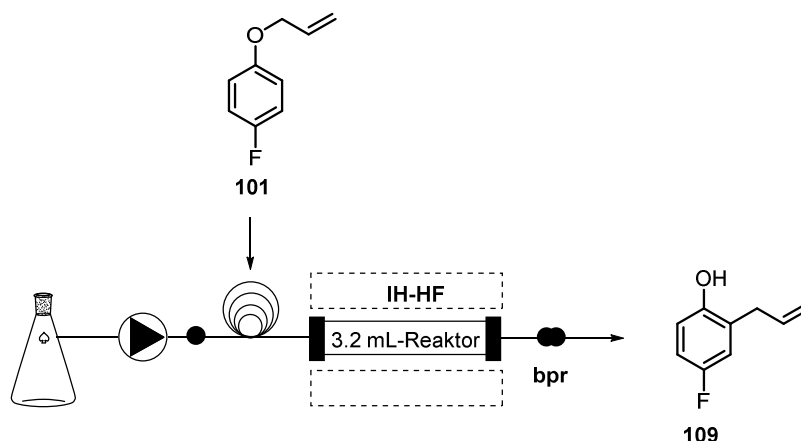


Abbildung 33: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 2-Allyl-4-fluorphenol (**109**) unter Durchflussbedingungen.

Die Studien zeigten, dass bei einer Temperatur von 250 °C und einer Flussrate von 0.5 mL/min lediglich ein Umsatz von 55 % zu dem gewünschten CLAISEN-Produkt **109** erfolgte. Durch eine Temperaturerhöhung auf 273 °C konnte der Umsatz auf 97 % gesteigert werden. Ein vergleichbares Ergebnis wurde bei einer wesentlich höheren Temperatur von 290 °C, einer Flussrate von 0.5 mL/min und einem Druck von 197 bar erzielt. Dies bedeutet, dass bei einem höheren Druck eine höhere Temperatur notwendig ist, um einen vergleichbaren Umsatz zu erhalten. Im Gegensatz zu den zuvor durchgeführten Studien zur CLAISEN-Umlagerung kann bei diesem Derivat von einer druckabhängigen Bildung des 2-Allyl-4-fluorphenols (**109**) ausgegangen werden. Zum Vergleich der CLAISEN-Umlagerung des in *ortho*-Position substituierten Fluorderivats **100** und des in *para*-Position substituierten Fluorderivats **101** wurden als optimierte Bedingungen die Versuche mit den geringeren Drücken (154 bar bzw. 153 bar) gewählt. Das gewünschte CLAISEN-Produkt **109** wurde in einer Ausbeute von 89 % erhalten. Ein Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) in Wasser und wasserfreiem Toluol unter nahkritischen Bedingungen ließ ebenfalls auf einen promovierenden Einfluss von Wasser auf die Reaktion schließen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **101** unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.

System	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	Ausbeute 101 [%]	Ausbeute 109 [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	273	0.5	153	-	89
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	273	0.5	158	26	67

In trockenem Toluol als Lösungsmittel wurde 2-Allyl-4-fluorphenol (**109**) in einer Ausbeute von 67 % isoliert. Gleichzeitig wurden 26 % des Startmaterials 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) zurückgewonnen. Diese Ergebnisse sind mit denen für 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**) vergleichbar.

Zum besseren Vergleich und für eine detailliertere Aussage über die Wirkung von nahkritischem Wasser auf die Umsetzung fluorsubstituierter Allylphenylether zum CLAISEN-Produkt wurden Studien zum zweifach substituierten Fluorderivat **102** durchgeführt. Das Fluorderivat **102** weist sowohl an der *ortho*- als auch an der *para*-Position einen Fluorsubstituenten auf und besitzt somit zwei elektronenziehende Gruppen am aromatischen Ring. Während bei einer Temperatur von 220 °C und einer Flussrate von 1.0 mL/min nur ein Umsatz von 29 % erzielt wurde, wurde laut gaschromatografischer Analyse ein vollständiger Umsatz bei einer Temperatur von 245 °C und einer Flussrate von 1.5 mL/min festgestellt (Abbildung 34). Dennoch wurde noch eine minimale Menge des eingesetzten Allylphenylethers **102** bei der säulenchromatografischen Reinigung detektiert. Zudem wies das isolierte *o*-CLAISEN-Produkt **110** Verunreinigungen auf. Bei einer verlängerten Verweilzeit von 2.5 Minuten wurde eine sehr gute Ausbeute von 89 % erzielt (Abbildung 34).

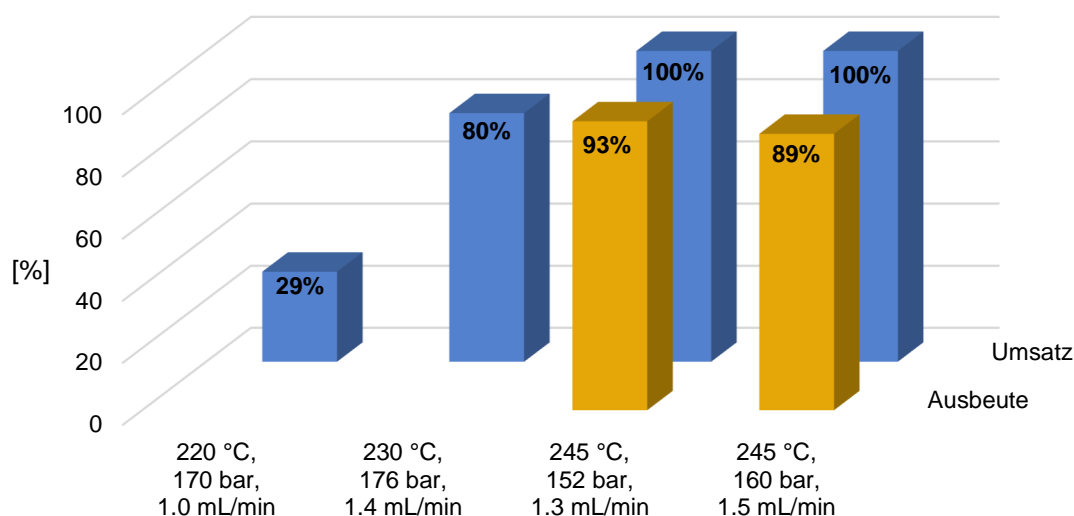
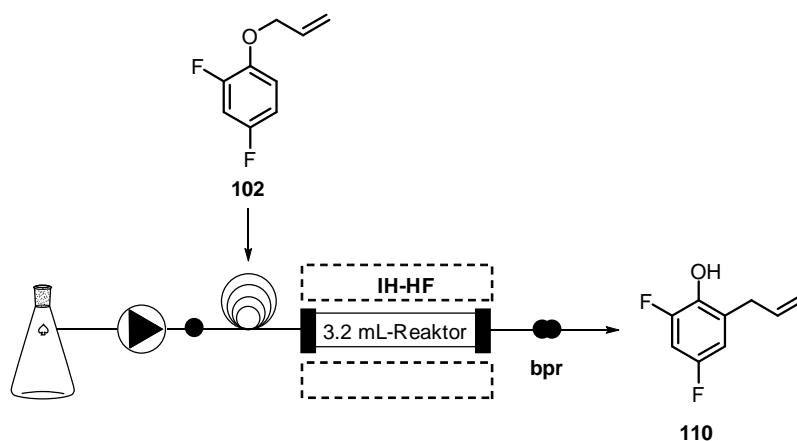


Abbildung 34: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) unter Durchflussbedingungen.

Nachdem die Bedingungen für die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) optimiert wurden, wurde die Reaktion unter denselben Bedingungen in wasserfreiem Toluol durchgeführt. Die säulenchromatografische Reinigung führte zur Isolation des *o*-CLAISEN-Produktes in einer Ausbeute von 24 %. Allerdings muss darauf verwiesen werden, dass die tatsächliche Ausbeute des *o*-CLAISEN-Produktes geringer als 24 % lag, da die isolierte Verbindung **110** Verunreinigungen aufwies (Tabelle 13). Eine weitere Reinigung war nicht möglich. Neben dem gewünschten Produkt wurden 55 % des Startmaterials 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) zurückgewonnen.

Tabelle 13: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **102** unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.



System	<i>T</i> [°C]	<i>Q</i> [mL/min]	<i>p</i> [bar]	Ausbeute 102 [%]	Ausbeute 110 [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	245	1.3	152	-	89
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	245	1.3	162	55	<24

Im Weiteren ergab die gaschromatografische Analyse, dass es zur Bildung von Nebenprodukten gekommen war. Eine Bestimmung der neu detektierten Signale über die NIST-Datenbank war nicht möglich. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen eine promovierende Wirkung von nahkritischem Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**). Erwartungsgemäß ist die promovierende Wirkung von Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung beim disubstituierten Fluorderivat **102** stärker ausgeprägt als bei den monosubstituierten Fluorderivaten **100** und **101**. In allen drei Fällen wird deshalb von einem zwitterionischen Übergangszustand für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung ausgegangen. Im Vergleich zu dem zuvor untersuchten Esterderivat **99** scheint die promovierende Wirkung von Wasser unter nahkritischen Bedingungen bei 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) ausgeprägter zu sein. Dies kann auf die stärker elektronegativen Substituenten zurückgeführt werden.

Die aromatische CLAISEN-Umlagerung ist eine synthetische Methode für die Herstellung nützlicher Bausteine für die pharmazeutische Industrie und Naturstoffchemie und offenbart sich in der Anzahl publizierter Anwendungen.⁴³

Neben der CLAISEN-Umlagerung besitzt auch die COPE-Umlagerung in diesem Kontext eine ähnlich bedeutende Rolle. Aus diesem Grund wurden auch Studien zur CLAISEN- und COPE-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**) durchgeführt. Denn durch COPE-Umlagerung des Methoxyderivates **103** kann Eugenol (**111b**), welches eine Schlüsselrolle in der Synthese des Aromastoffes Vanillin besitzt, gewonnen werden.

Abbildung 35 fasst die Ergebnisse bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zusammen. Neben der CLAISEN-Umlagerung wurden auch die Möglichkeiten für die Bildung des COPE- Produktes untersucht. Während der Umsatz bei einer Temperatur von 220 °C und einer Flussrate von 0.5 mL/min nur 21 % beträgt, kann dieser unter Verwendung einer 40 °C höheren Temperatur auf 76 % gesteigert werden. Eine minimale weitere Umsatzsteigerung fand bei einer Temperatur von 265 °C und einer Flussrate von 0.3 mL/min statt (Abbildung 35). Eine weitere Umsatzsteigerung wurde nicht detektiert,

da das COPE-Produkt bei allen Reaktionen zu ca. 20 % gebildet wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse kann in Erwägung gezogen werden, dass sich zunächst das COPE-Produkt bildet und dieses anschließend zu dem CLAISEN-Produkt umlagert. Dieses konnte allerdings durch die Wahl einer wesentlich niedrigeren Temperatur von 220 °C ausgeschlossen werden. Unter diesen Bedingungen wurde die Bildung des COPE-Produktes nicht beobachtet. Außerdem war es nicht möglich, den Umsatz zu Gunsten des COPE-Produkts **111b** durch Erhöhung der Temperatur auf 350 °C (0.5 mL/min) zu steigern. Als Grund hierfür kann eine zu kurze Verweilzeit im Reaktor vermutet werden.

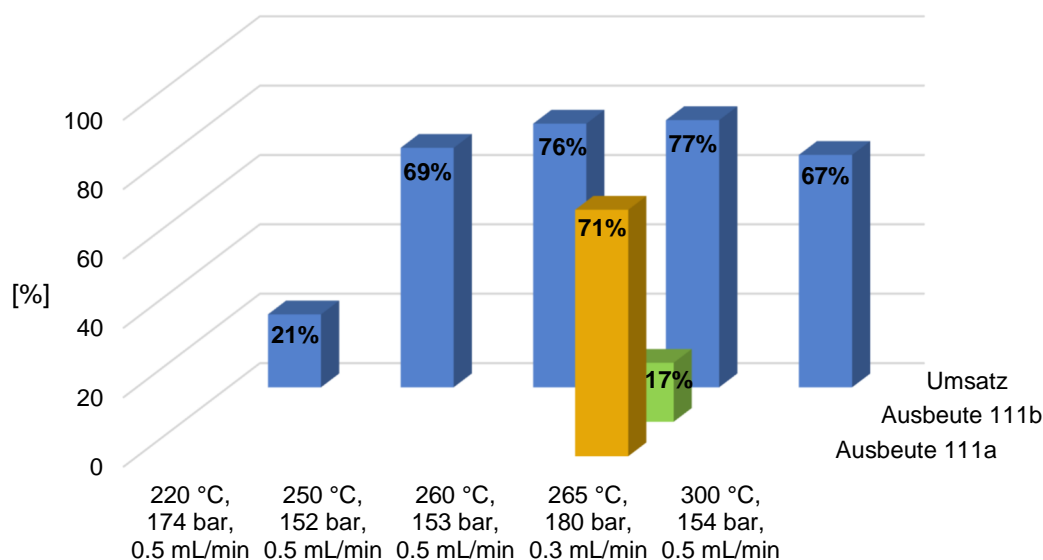
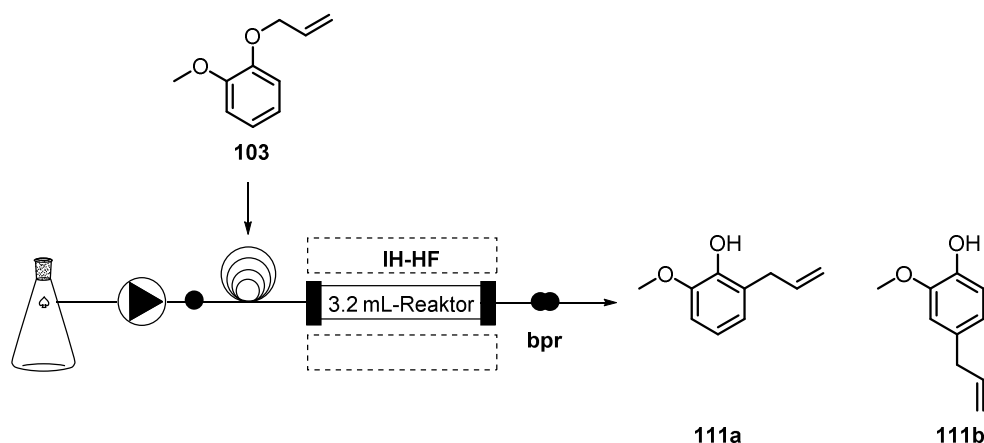


Abbildung 35: Gegenüberstellung von Umsatz und Ausbeute für die Synthese von 2-Allyl-6-methoxyphenol (**111a**) unter Durchflussbedingungen.

Die Optimierung der CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**) führte bei einer Temperatur von 265 °C und einer Flussrate von 0.3 mL/min zum gewünschten CLAISEN-Produkt **111a**, welches in einer Ausbeute von 71 % isoliert wurde. Das COPE-Produkt **111b** wurde in einer Ausbeute von 17 % gewonnen. Die Verweilzeit im Reaktor betrug 18 Minuten.

Ähnliche Resultate wurden auch bei den Umsetzungen in trockenem Toluol erhalten. Unter den optimierten Bedingungen wurde 2-Allyl-6-methoxyphenol (**111a**) in trockenem Toluol in einer Ausbeute von 85 % gewonnen. Es wurde kein Startmaterial (**103**) zurückgewonnen (Tabelle 14). Im Gegensatz dazu wurde bei nahkritischen Durchflussbedingungen in Wasser die Bildung des COPE-Produktes Eugenol (**111b**) beobachtet. Dieses wurde durch Vergleichsmessungen bestätigt.

Tabelle 14: Vergleich der CLAISEN-Umlagerung von Verbindung **103** unter Durchflussbedingungen in Wasser und in trockenem Toluol.

System	<i>T</i>	<i>Q</i>	<i>p</i>	Ausbeute	Ausbeute
	[°C]	[mL/min]	[bar]	103 [%]	111a [%]
Durchflusssystem (0.5 mL Toluol; 1.0 mL H ₂ O)	265	0.3	180	-	71
Durchflusssystem (1.5 mL trockenes Toluol)	265	0.3	156	-	85

In diesem besonderen Fall übt Wasser keine promovierende Wirkung auf die Bildung des CLAISEN-Produktes **111a** aus. Zudem kommt es in beiden Fällen zur Bildung geringer Mengen Eugenol (**111b**), welches aber nicht in reiner Form isoliert werden konnte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass nahkritisches Wasser eine promovierende Wirkung auf Allylphenylether-Derivate bevorzugt mit elektronenziehenden Substituenten ausübt, wobei die Substitutionsposition (*ortho*- oder *para*-Position) unerheblich ist. Diese Ergebnisse bestätigen somit die 1970 von WHITE und WOLFARTH durchgeführten Untersuchungen.⁵² Der Effekt von Wasser auf die Geschwindigkeitskonstante der CLAISEN-Umlagerung ist abhängig von der Natur des jeweiligen elektronenziehenden Substituenten. Durch diese Studien konnte gezeigt werden, dass Wasser besonders auf die mit Fluor substituierten Allylphenylether-Derivate **100-102** sowie auf das Esterderivat **99** eine promovierende Wirkung besitzt. Es wird vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen dem Übergangszustand und der promovierenden Wirkung von Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung besteht. Dies bedeutet für unsere Ergebnisse, dass sowohl für das Esterderivat als auch für die mit Fluor substituierten Allylphenylether-Derivate

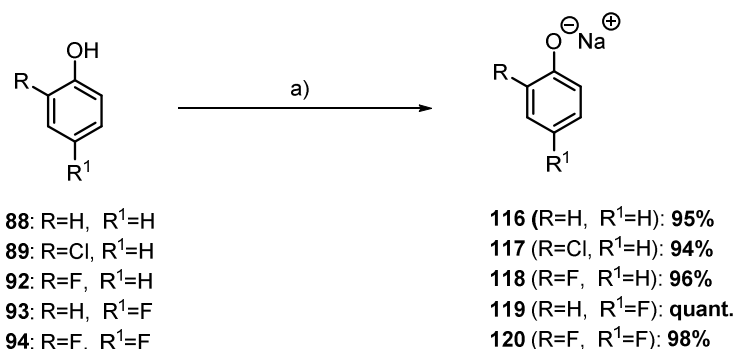
wahrscheinlich ein dipolarer bzw. ein zwitterionischer Übergangszustand vorliegt.⁷⁶ Des Weiteren scheinen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wassermolekülen und den jeweiligen Übergangszuständen eine entscheidende Rolle zu spielen. Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass trotz zahlreicher Studien und theoretischer Berechnungen der Übergangszustand für die CLAISEN-Umlagerung nicht aufgeklärt ist.

Durch unsere Studien wurde die promovierende Wirkung von Wasser in Abhängigkeit vom Substituenten am aromatischen Ring bestätigt. Aus diesem Grund wird in Kapitel 3.3.5 auf die Synthese von basenstabilen Allylphenylether-Derivaten unter Durchflussbedingungen in Wasser eingegangen. Damit die Allylierung in Wasser erfolgen kann, wurden als Ausgangsverbindungen nicht die jeweiligen Phenole, sondern die besser wasserlöslichen Natriumphenolate verwendet. Diese wurden zuvor unter *batch*-Bedingungen hergestellt.

3.3.4 Synthese von Natriumphenolaten

Die Herstellung der Natriumsalze erfolgte unter basischen Bedingungen in Methanol. Durch die Base Natriumhydroxid findet die Deprotonierung des Phenols statt, welches dann unter Bildung von Wasser zum Natriumphenolat reagiert. Sowohl für die Herstellung der Natriumphenolate als auch für die nachfolgende Synthese der Allylphenylether unter Durchflussbedingungen in Wasser lagen stark basische Bedingungen vor. Deshalb wurde auf die Bildung basenlabiler Allylphenylether verzichtet. Dazu zählen 1-(2-Hydroxyphenyl)ethan-1-on (**90**) und Methyl-2-hydroxybenzoat (**91**). Während bei Letzterem die Hydrolyse des Esters erfolgen würde, käme es bei 1-(2-Hydroxyphenyl)ethan-1-on (**90**) zu einer Aldolreaktion. In Schema 21 sind die Ausbeuten der fünf synthetisierten Natriumphenolate **116-120** gezeigt.

⁷⁶ W. N. White, E. F. Wolfarth, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2196-2199.



Schema 21: Synthese der elektronisch ungünstigen Natriumphenolate **116** bis **120**.

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) NaOH, MeOH, RT, 18 h.

Alle fünf Natriumphenolate wurden in exzellenten Ausbeuten hergestellt. Als problematisch erwies sich allerdings die Trocknung der erhaltenen Feststoffe, da das bei der Reaktion entstehende Wasser nur nach sehr langer Zeit (7 Tage) unter vermindertem Druck vollständig abzutrennen war. Dieses traf besonders auf die mono- und disubstituierten Fluorderivate zu. Der Trocknungsgrad der Natriumphenolate wurde in definierten Zeitabständen NMR-spektroskopisch mit trockenem Dimethylsulfoxid überprüft sowie zur besseren Trocknung die Oberfläche durch Zerkleinern des Feststoffs erhöht.

Die trockenen Natriumphenolate wurden anschließend für die Herstellung der Allylphenyl-Derivate unter Durchflussbedingungen eingesetzt.

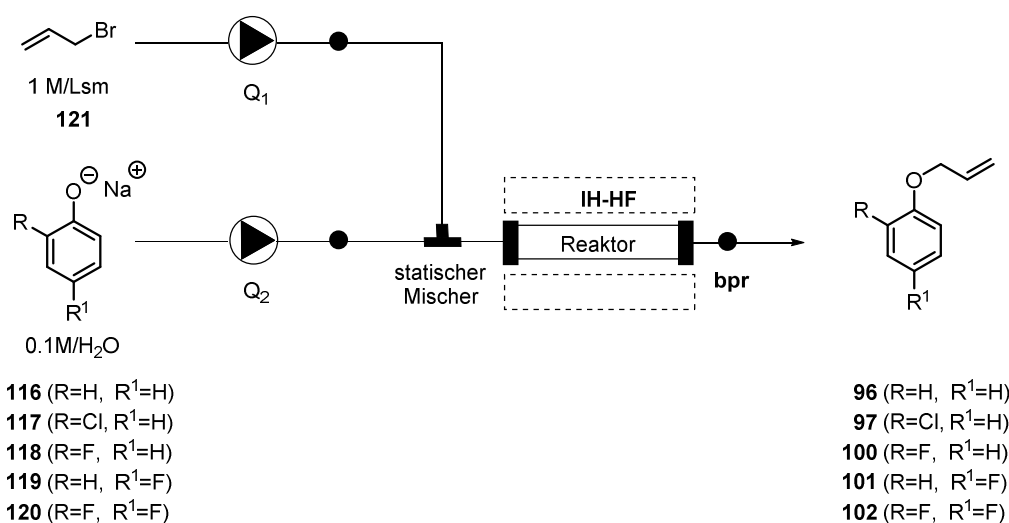
3.3.5 Allylierung von Natriumphenolaten unter Durchflussbedingungen

Die Durchflusschemie eignet sich aufgrund ihres sehr guten Massentransfers hervorragend dazu Phasentransferreaktionen wie die Allylierung von Natriumphenolaten durch Allylbromid ohne Zusatz eines Phasentransferkatalysators durchzuführen.⁷⁷ Als Grundlage hierfür ist eine gute Durchmischung unerlässlich. In einer Substitutionsreaktion wurden das jeweilige Natriumphenolat (**116-120**) und eine zusätzliche Base in Wasser gelöst sowie Allylbromid mit Toluol verdünnt und der jeweilige Allylphenylether (**96-97**; **100-102**) als Produkt erhalten.

Das für die Allylierung verwendete Durchflusssystem besteht aus einem Zweipumpensystem. Es wurden zwei Pumpen verwendet, damit die organische (Allylbromid/Toluol) und die wässrige Lösung (Natriumphenolat) zunächst getrennt voneinander gepumpt werden konnten. Diese wurden kurz vor dem Reaktor über ein T-Stück miteinander kombiniert und im

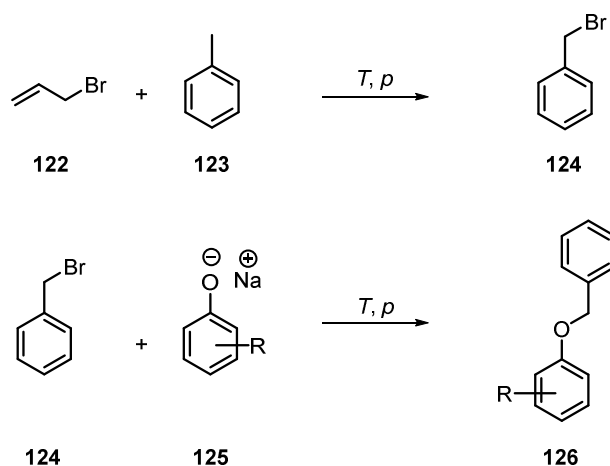
⁷⁷ V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noel, Q. Wang, *ChemSusChem* **2013**, 6, 746-789.

Stahlreaktor induktiv erwärmt. Aufgrund des niedrigen Siedepunkts von Allylbromid wurden Drücke von 80-160 bar verwendet (Schema 22).



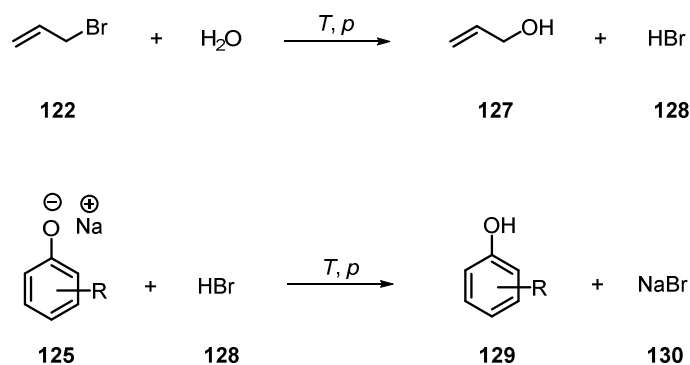
Schema 22: Darstellung des für die Synthese der Allylphenylether-Derivate verwendeten Durchflusssystems.

In den ersten Studien wurde ein 1 MHz Hochfrequenzumrichter mit einer kleinen Induktorhalterung eingesetzt. Die Induktorhalterung besitzt einen Innendurchmesser von 1.2 cm und eine Länge von 5.2 cm sowie jeweils drei parallel geschaltete Windungen. Folglich können nur Stahlreaktoren mit einem geringen Außendurchmesser verwandt werden, sodass ein Einsatz der üblichen Wickelreaktoren nicht möglich war. Als Konsequenz hieraus ergab sich ein Stabreaktor, der über eine Länge von 5.2 cm induktiv erwärmt wurde und ein Volumen von 0.8 mL besitzt. Bereits nach wenigen Reaktionen zeigte sich, dass die verhältnismäßig geringe Verweilzeit (resultierend aus den Abmessungen der Induktorhalterung) nicht ausreichend für die Synthese der Allylphenylether-Derivate war. Deshalb wurde der 1 MHz Hochfrequenzumrichter gegen einen Hochfrequenzumrichter mit einer geringeren Frequenz (500 kHz) ausgetauscht. Dadurch konnte eine wesentlich größere Induktorhalterung (ID = 5 cm, L = 10 cm) und ein Wickelreaktor mit einem Volumen von 3.4 mL verwendet werden. Im Gegensatz zu den Versuchen mit dem Stabreaktor wurde unter diesen Bedingungen ein Umsatz zum jeweiligen Allylphenylether beobachtet. Leider kam es unter Einwirkung von Wärme zur Bildung von Benzylbromid (**124**) sowie zur anschließenden Benzylierung des Natriumsalzes **125** (Schema 23). Die Bildung des gewünschten Allylphenylethers wurde nur zu geringen Anteilen gaschromatografisch detektiert.



Schema 23: Nebenproduktbildung bei Verwendung von Toluol; Benzylierung des Natriumsalzes (125) zum Benzylphenylether (126).

Ursächlich für die Bildung des Benzylphenylethers (126) war die Verdünnung der Allylbromid-Lösung mit Toluol. Deshalb wurde Toluol gegen das unreaktive Benzol ersetzt. Dies führte dazu, dass keine Bildung von Benzylbromid erfolgte, der Umsatz zum Allylphenylether-Derivat jedoch unabhängig von der Temperatur denselben Wert aufwies. Durch das Zusammentreffen der Allylbromid-Lösung 122 mit der wässrigen Natriumsalz-Lösung im Reaktor kam es zur Hydrolyse des Allylbromids in dessen Folge Allylalkohol (127) und Bromwasserstoff (128) entstand. Letzteres protonierte das bis dahin nicht umgesetzte Natriumphenolat und machte dieses dadurch unreaktiv (Schema 24).



Schema 24: Hydrolyse des Allylbromids und anschließende Protonierung des Natriumsalzes zum unreaktiven Phenol.

Aus diesem Grund wurden zur wässrigen Natriumsalz-Lösung definierte Mengen einer Base zusätzlich gelöst. Es wurden zwei unterschiedlich starke Basen miteinander verglichen. Im Folgenden werden die Studien zur Allylierung unterschiedlich substituierter Natriumsalze unter Durchflussbedingungen in Gegenwart der Basen Natriumcarbonat und Natriumhydroxid beschrieben. Natriumhydroxid wurde ausgewählt, da es eine gute Löslichkeit in wässrigen Medien besitzt und zuvor bereits zur Herstellung der Natriumphenolate verwendet wurde. Andererseits handelt es sich um eine starke Base, die vermutlich die Hydrolyse des

Allylbromids verstärkt. Zur Nachverfolgung der Reaktion und zur Umsatzbestimmung wurde die Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) gewählt. Die Gaschromatografie konnte nicht verwendet werden, da die als Ausgangsmaterial eingesetzten Natriumsalze nicht vollständig verdampfen und somit nicht detektierbar waren.

Im Folgenden werden die mittels LC-MS bestimmten Umsätze in Abhängigkeit von den Durchflussbedingungen in Säulendiagrammen gezeigt. Zur besseren Übersicht wurde darauf verzichtet alle Versuche darzustellen. Bei den roten prozentualen Werten handelt es sich um die jeweiligen Ausbeuten.

Die ersten Studien zur Allylierung von Natriumphenolaten unter Durchflussbedingungen in Wasser wurden mit einem unsubstituierten Natriumsalz durchgeführt. Während Pumpe 1 mit der Flussrate Q_1 eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol fördert, transferiert Pumpe 2 mit einer Flussrate Q_2 die basische 0.1 M Natriumphenolat-Lösung in Wasser zum statischen Mischer. Beide Pumpen besitzen einen Drucksensor, sodass im Folgenden jeweils ein Druck pro Pumpe angegeben wird. Anschließend wird die Reaktionslösung im Reaktor induktiv auf die gewünschte Temperatur erwärmt. Als optimierte Bedingungen in Gegenwart von Natriumcarbonat wurden für beide Lösungen eine Flussrate von 0.3 mL/min und eine Temperatur von 120 °C gefunden. Während eine Temperaturerhöhung von 10 °C zu keinem höheren Umsatz führte, wurde in Gegenwart von Natriumhydroxid bei 113 °C ein Umsatz von 84 % erhalten (Abbildung 36).

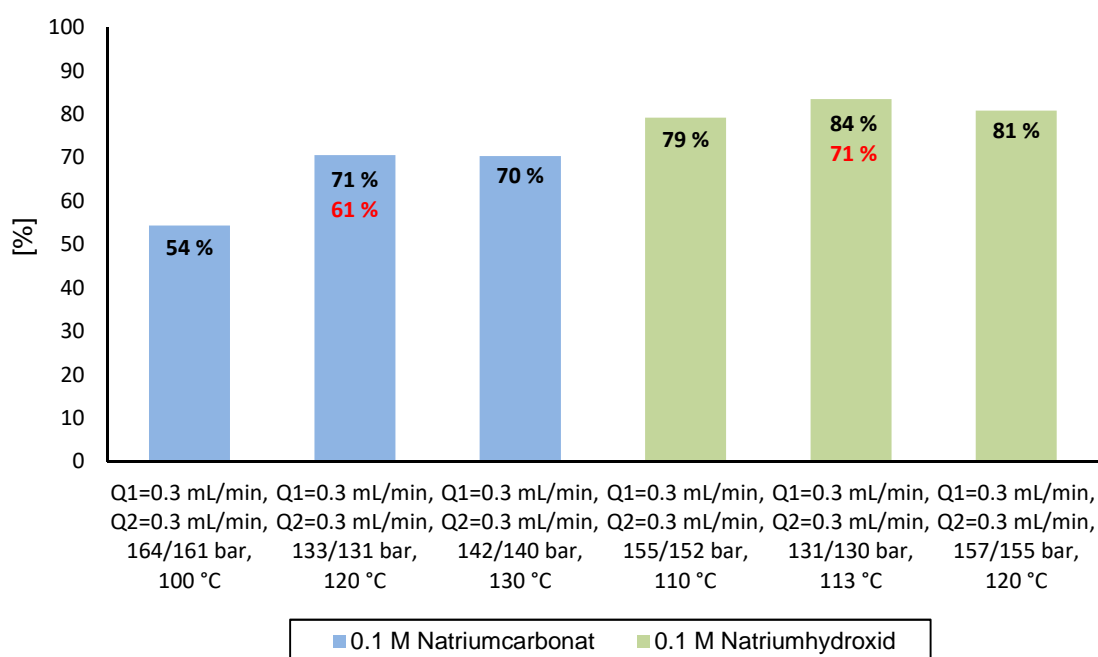


Abbildung 36: Umsätze (schwarz) und Ausbeuten (rot) des unsubstituierten Allylphenylethers **96** unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumhydroxid.

Der unsubstituierte Allylphenylether **96** wurde durch Zusatz von Natriumcarbonat in einer Ausbeute von 61 % erhalten. In Gegenwart von Natriumhydroxid ergab sich eine Ausbeute von 71 %. Im Fall des unsubstituierten Allylphenylethers **96** wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid eine 10 % höhere Ausbeute erhalten. Als Grund hierfür kann angeführt werden, dass der nukleophile Angriff und somit die Bildung des Allylphenylethers schneller erfolgt, als die Hydrolyse des Allylbromids und die anschließende Protonierung des Natriumsalzes durch Bromwasserstoff. Ein ähnliches Verhalten zeigte sich für den in *ortho*-Position mit Chlor substituierten Allylphenylether **97**. Auch für dieses Derivat wurden höhere Umsätze und Ausbeuten in Gegenwart von Natriumhydroxid erzielt. Allerdings muss angemerkt werden, dass die Ausbeuten höher als die Umsätze liegen können. Ursächlich hierfür ist eine Überlagerung des Allylbromid/Allylalkohol-Signals mit dem Chlor substituierten Natriumphenolat. Während durch Zusatz von Natriumcarbonat Umsätze von 64-67 % detektiert wurden, wurde das Allylphenylether-Derivat **97** in einer Ausbeute von 84 % erhalten. Als optimierte Bedingungen ergab sich eine Flussrate von 0.3 mL/min und eine Temperatur von 120 °C (Abbildung 37).

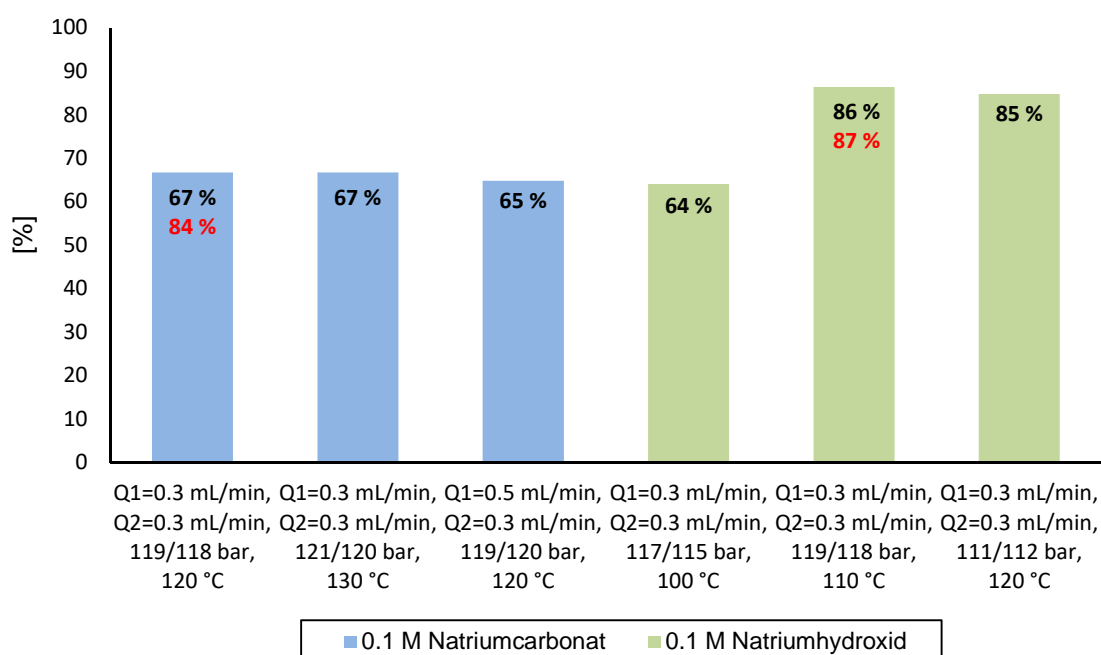


Abbildung 37: Umsätze (schwarz) und Ausbeuten (rot) von 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumhydroxid.

Im Gegensatz dazu wurde bei derselben Temperatur und Flussrate in Gegenwart von Natriumhydroxid ein Umsatz von 85 % bestimmt. Dieser konnte durch eine Temperaturerniedrigung um 1 % gesteigert werden, sodass der in *ortho*-Position mit Chlor substituierte Allylphenylether **97** in einer Ausbeute von 87 % erhalten wurde.

Die CLAISEN-Umlagerung der Fluor substituierten Allylphenylether **100-102** unter Durchflussbedingungen in nahkritischem Wasser zeigte sehr gute Ergebnisse. Zudem konnte die promovierende Wirkung von Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung der Fluor substituierten Allylphenylether beobachtet werden. Deshalb sind die Studien zur Allylierung der Fluor substituierten Natriumphenolate von besonderem Interesse im Hinblick einer Entwicklung eines Zweistufenprozesses. Zunächst wurden Versuche zur Herstellung von 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) unter Durchflussbedingungen in Wasser durchgeführt. In einem Temperaturbereich von 130 °C bis 170 °C wurden durch Zugabe von Natriumcarbonat Umsätze von 71-77 % bestimmt. Bei Flussraten von 0.3 mL/min und einer Temperatur von 130 °C konnte 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) in einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Abbildung 38).

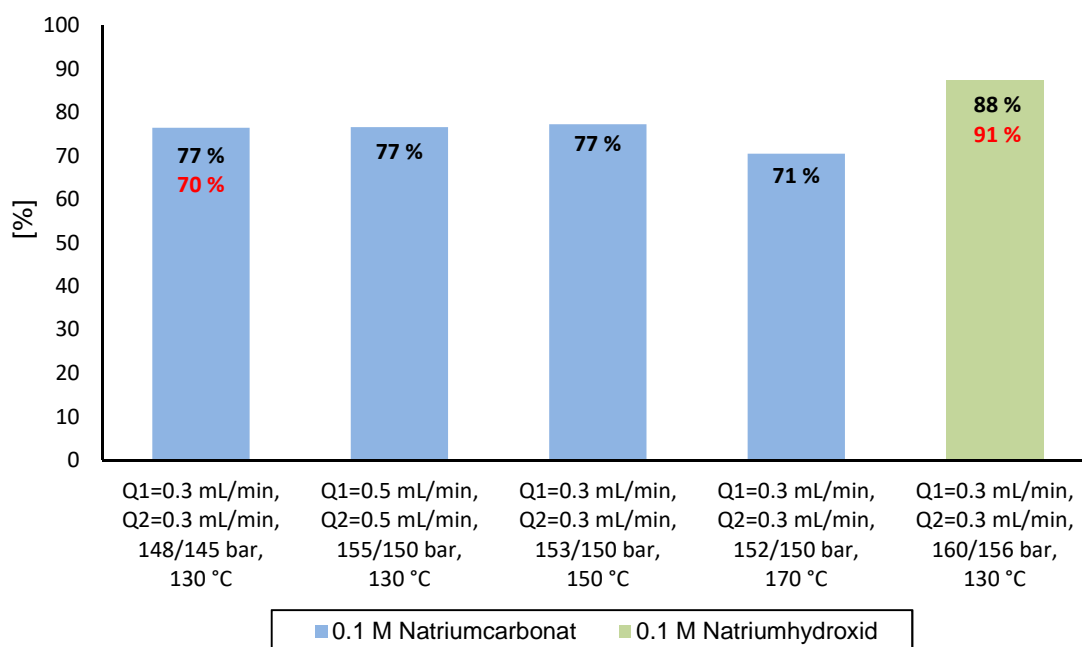


Abbildung 38: Umsätze (schwarz) und Ausbeuten (rot) von 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumhydroxid.

Während der Umsatz in Gegenwart von Natriumcarbonat nicht weiter gesteigert werden konnte, wurde 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) durch Zugabe von Natriumhydroxid unter denselben Bedingungen in einer Ausbeute von 91 % erhalten. Allerdings wurde ein geringerer Umsatz detektiert. Ursächlich hierfür ist die nicht ideale Peakform der Phenole, die durch die wässrigen sauren Bedingungen während der Analyse mittels LC-MS aus den Phenolaten entstehen. Hinzu kommt eine mögliche Überlagerung der Signale, die ein exaktes Integrieren erschweren. Aufgrund der exzellenten Ausbeute wurden keine weiteren Reaktionen in

Gegenwart von Natriumhydroxid durchgeführt. In Gegenwart von Natriumhydroxid konnte die Ausbeute im Vergleich zu Natriumcarbonat um mehr als 20 % gesteigert werden

Ein ähnliches Verhalten wurde für die Bildung von 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) beobachtet. Als optimierte Bedingungen wurde für die Pumpe 1 (Allylbromid) eine Flussrate von 0.3 mL/min, für die Pumpe zwei (Natriumsalz) 0.5 mL/min sowie eine Temperatur von 170 °C in Gegenwart von Natriumcarbonat gefunden. Der Umsatz betrug unter diesen Bedingungen 78 % und die Ausbeute 72 %. Im Weiteren wurde untersucht, ob die eingesetzte Konzentration an Natriumcarbonat ebenfalls eine Wirkung auf den Umsatz besitzt. Deshalb wurden dieselben Bedingungen verwendet sowie die Konzentration an Natriumcarbonat auf 0.2 M erhöht. Es zeigte sich jedoch, dass dieses keinen entscheidenden Einfluss auf die Umsetzung des Natriumsalzes zum 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) hatte (Abbildung 39).

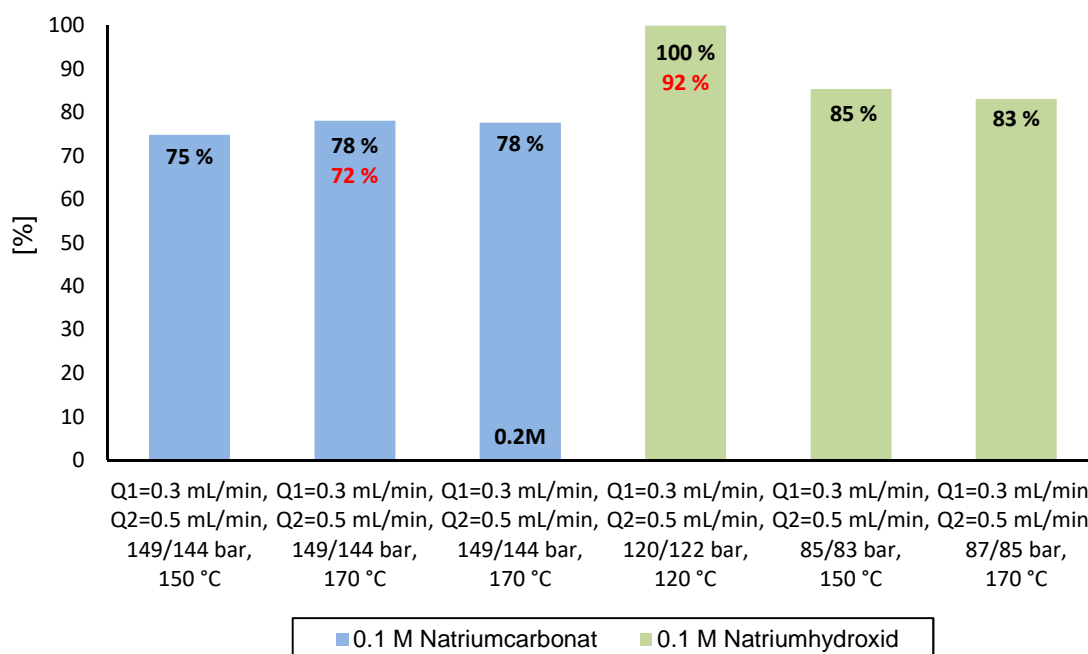


Abbildung 39: Umsätze (schwarz) und Ausbeuten (rot) von 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumhydroxid.

Durch die Zugabe von Natriumhydroxid konnten die Umsätze von 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) erneut gesteigert werden. Als optimierte Bedingungen wurden dieselben Flussraten wie in Gegenwart von Natriumcarbonat verwendet sowie eine Temperatur von 120 °C gewählt. Unter diesen Bedingungen liegt ein vollständiger Umsatz vor und 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) wurde in einer Ausbeute von 92 % erhalten. Diese liegt wie bereits bei dem in *ortho*-Position substituierten Fluorderivat um 20 % höher als die, die durch Zugabe von Natriumcarbonat erhalten wurde.

Abschließend wurden Studien zur Bildung von 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) durchgeführt. Wie bereits bei dem mit Fluor substituierten Allylphenylether-derivat wurde die Wirkung einer höher konzentrierten Natriumcarbonat-Lösung untersucht. Für die Versuche in Gegenwart von Natriumcarbonat ergaben sich für alle Bedingungen sehr ähnliche Umsätze. Diese lagen bei 87-90 %. Auffällig war, dass sich der Umsatz bei einer Temperaturerhöhung um 10 °C minimal verminderte. In Gegenwart von Natriumcarbonat wurde 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) bei Flussraten von 0.3 mL/min und einer Temperatur von 130 °C in einer Ausbeute von 86 % erhalten (Abbildung 40).

Bei einer Temperatur von 150 °C und einer 0.1 M Natriumcarbonat-Lösung wurde ein Umsatz von 87 % detektiert, welcher durch eine 0.2 M Natriumcarbonat-Lösung auf 92 % gesteigert werden konnte.

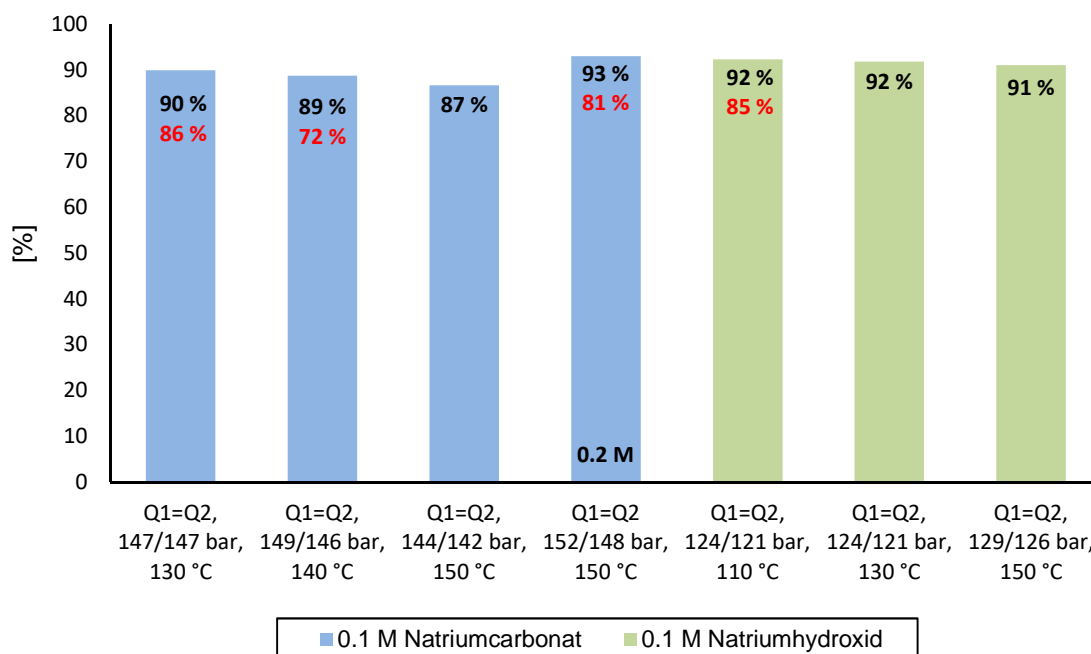


Abbildung 40: Umsätze (schwarz) und Ausbeuten (rot) von 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumhydroxid ($Q_1 = Q_2 = 0.3$ mL/min).

Die Ausbeute von 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) konnte durch Zugabe von Natriumhydroxid bei einer Temperatur von 110 °C auf 85 % gesteigert werden. In diesem Fall wirkt sich die Natur der eingesetzten Base nicht so stark aus wie bei den vorherigen Derivaten.

Es wurde ein Durchflusssystem für die Allylierung von Natriumphenolaten in Wasser entwickelt sowie die jeweiligen Allylphenylether-Derivate in guten bis exzellente Ausbeuten hergestellt. Dieses gilt in erster Linie für die mit Fluor substituierten Allylphenylether **100**,

101 und **102**. Problematisch ist die Verwendung von Allylbromid, welches unter den beschriebenen Bedingungen hydrolysiert und Bromwasserstoff bildet. Das führt zum einen dazu, dass das verwendete Ausgangsmaterial durch Protonierung unreaktiv vorliegt. Zum anderen ist der pH-Wert der gesammelten Reaktionslösung stark von den Durchflussbedingungen abhängig, da diese die Hydrolyse des Allylbromids beeinflussen. Unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten wurde das Durchflusssystem so optimiert, dass eine Herstellung der Allylphenylether in Wasser möglich ist, exzellente Ausbeuten für die Fluorderivate erzielt wurden und somit die Grundlagen für die Entwicklung eines Zweistufenprozesses gelegt wurden.

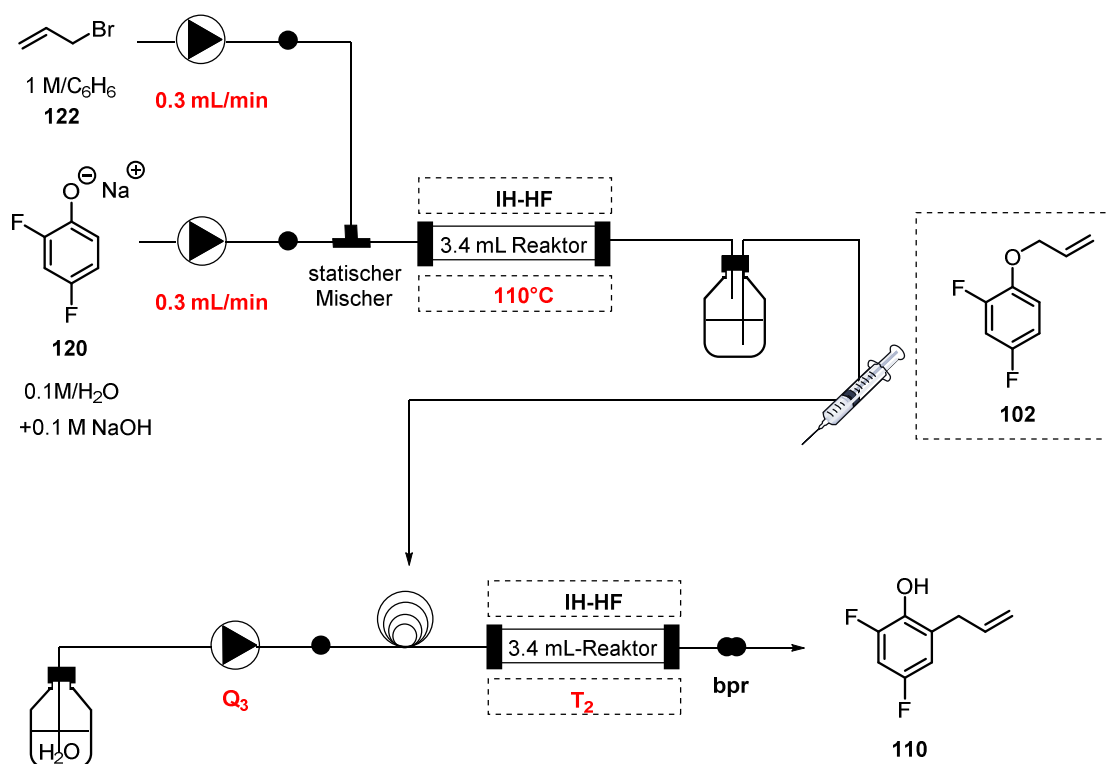
3.3.6 Entwicklung einer Zweistufensynthese

Bereits NOEL und HESSEL entwickelten einen Zweistufenprozess für die Herstellung von 2-Allylphenol aus Phenol in Gegenwart von 1-Butanol. Während für die Allylierung verschiedene Basen (DBU/Amberlyst A21, K_2CO_3 und A26) und Temperaturen (100 °C, 120 °C und 20 °C) verwendet wurden, kam für die CLAISEN-Umlagerung eine Temperatur von 300 °C zum Einsatz. Bei der Entwicklung des Zweistufenprozesses erwies sich neben der Base auch das überschüssige Allylbromid, welches sich bei der CLAISEN-Umlagerung in Bromwasserstoff zersetzte, als problematisch. Die beste Ausbeute mit 79 % konnte mit dem DBU/Amberlyst 21 System erhalten werden. Allerdings war hierfür der Zusatz einer Salzsäurelösung, eine anschließende kontinuierliche Flüssig-/Flüssig-Extraktion zur Entfernung der Base DBU sowie mehrere mit Amberlyst 21 gefüllte Festbettreaktoren zur Bindung der überschüssigen Salzsäure notwendig.⁷⁸ Diese von NOEL und HESSEL beschriebene Problematik würde bei einem Zweistufenprozess, der ausschließlich in Wasser durchgeführt wird, nicht auftreten.

In den vorherigen Kapiteln wurde gezeigt, dass die Herstellung von 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) sowie die anschließende CLAISEN-Umlagerung zum 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) unter Durchflussbedingungen in Wasser erfolgreich etabliert wurden. Insbesondere bei der CLAISEN-Umlagerung wurde der positive Effekt von nahkritischem Wasser beobachtet. Im Folgenden sollen beide Reaktionen miteinander kombiniert werden, um einen Zweistufenprozess in Wasser zu entwickeln. Als schwierig erwies sich zunächst, dass das vorherige Co-Lösungsmittel der CLAISEN-Umlagerung, Toluol, aufgrund der Nebenproduktbildung von Benzylbromid gegen das unreaktive Benzol

⁷⁸ T. Noel, V. Hessel, E. Shahbazali, M. Spapens, H. Kobayashi, S. Ookawara, *Chem. Eng. J.* **2015**, *281*, 144-154.

ausgetauscht werden musste. Des Weiteren musste Allylbromid und somit auch Benzol, das als Lösungsmittel diente, im Überschuss zu der Reaktion gegeben werden. Ursächlich hierfür war die Hydrolyse des Allylbromids zum Allylalkohol unter wässrigen Bedingungen. Dadurch kam es für die CLAISEN-Umlagerung zu einem von den optimierten Bedingungen abweichenden Wasser/Co-Lösungsmittelverhältnis, sodass weitere Optimierungen notwendig waren. Deshalb wurde zunächst 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) unter den etablierten Bedingungen synthetisiert und diese Reaktionslösung direkt in die Probenschleife des Durchflusssystems für die CLAISEN-Umlagerung injiziert (Schema 25).



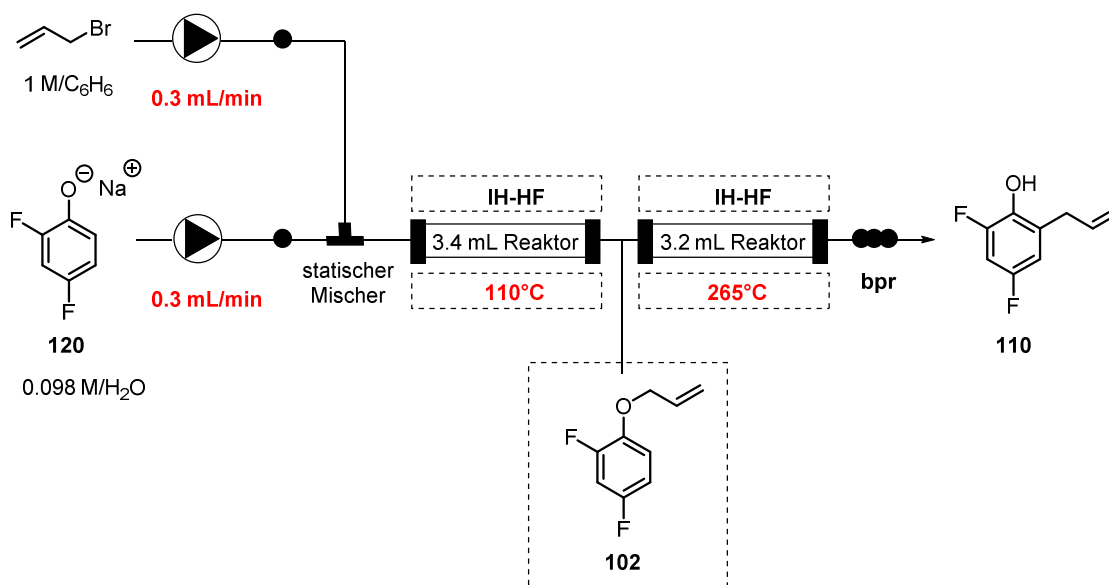
Schema 25: Entwicklung eines Zweistufenprozesses für die Synthese von Verbindung **110**.

Durch diesen diskontinuierlichen Prozess war es möglich, die Bedingungen für die CLAISEN-Umlagerung anzupassen und somit Nebenprodukte wie eine weitere Allylierung des gebildeten CLAISEN-Produktes zu vermeiden. Diesbezüglich wurden zahlreiche Reaktionen bei unterschiedlichen Flussraten und Temperaturen durchgeführt. Allerdings ergaben lediglich zwei Versuche akzeptable Ergebnisse (Tabelle 12). Im Gegensatz zu den separat optimierten Bedingungen für die CLAISEN-Umlagerung kommt unter den neuen Bedingungen eine wesentlich geringere Flussrate und eine höhere Temperatur zur Anwendung. Durch eine Temperaturerhöhung von 15 °C und einer Flussrate von 0.5 mL/min (Q₃) wurde 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**63**) in einer Ausbeute von 64 % erhalten.

Tabelle 15: Optimierung der Bedingungen für die CLAISEN-Umlagerung zur Entwicklung eines Zweistufenprozesses für Verbindung **110**.

Versuch	T ₂ [°C]	Q ₃ [mL/min]	p [bar]	Ausbeute 110 [%]
1	245	0.5	160	55
2	260	0.5	161	64

Im Folgenden wurden beide Synthesewege miteinander kombiniert. Der erste Schritt wurde in einem 3.4 mL Wickelreaktor bei einer Temperatur von 110 °C durchgeführt. Hierfür wurde das Natriumphenolat **120** und eine 1 M Allylbromidlösung über einen statischen Mischer kurz vor dem Reaktor kombiniert und in dem Wickelreaktor anschließend erwärmt. Anschließend erfolgte die CLAISEN-Umlagerung in einem weiteren Wickelreaktor, der ein Volumen von 3.2 mL besitzt. Dieser wurde induktiv auf 265 °C erwärmt, sodass das gewünschte CLAISEN-Produkt 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) erhalten wurde (Schema 26).

**Schema 26:** Optimierter Zweistufenprozess für die Synthese von Verbindung **110**.

Im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen wurde die Konzentration von Natriumhydroxid auf 0.5 mol/L gesteigert, damit der verstärkten Bildung von Bromwasserstoff bei der notwendigen Temperatur für die CLAISEN-Umlagerung entgegengewirkt werden konnte. Dadurch wurde der pH-Wert der Reaktionslösung erhöht und eine Spaltung des gebildeten Allylphenylethers unter stark sauren Bedingungen vermieden. Dieses war bei der Simulation des Zweistufenprozesses durch die Injektion der ersten Reaktionslösung in die Probeschleife und der somit vorliegenden stärkeren Verdünnung nicht notwendig. Das gewünschte

CLAISEN-Produkt 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) wurde leicht verunreinigt in einer Ausbeute von 64 % erhalten.

Es konnte erstmalig ein Zweistufenprozess zur Herstellung von 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) in Wasser unter Durchflussbedingungen entwickelt werden. Zudem wurde gezeigt, dass nahkritisches Wasser unter den gewählten Bedingungen promovierende Eigenschaften auf die CLAISEN-Umlagerung von Allylphenylether-Derivaten mit stark elektronenziehenden Substituenten besitzt.

3.4 Ausblick: CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen

Die Allylierung von fünf basenstabilen Natriumphenolaten konnte unter Durchflussbedingungen in Wasser erfolgreich durchgeführt werden. Mit dem Zugang zu acht unterschiedlich substituierten Allylphenylether-Derivaten erfolgte eine Etablierung der CLAISEN-Umlagerung unter Durchflussbedingungen in nahkritischem Wasser. Ein Vergleich der jeweiligen optimierten Bedingungen in nahkritischem Wasser und wasserfreiem Toluol zeigte die promovierende Wirkung von Wasser auf die CLAISEN-Umlagerung der Fluorderivate. Während 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) in nahkritischem Wasser in einer Ausbeute von 89 % erhalten wurde, konnte diese Verbindung in trockenem Toluol nur in 24 % isoliert werden. Die unter Durchflussbedingungen guten bis exzellenten Ausbeuten für die CLAISEN-Umlagerung aller acht Derivate konnten unter Mikrowellenbedingungen nach 4 h Reaktionszeit nicht erreicht werden. Abschließend wurde ein Zweistufenprozess für die Herstellung von 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) unter Durchflussbedingungen in Wasser erfolgreich etabliert. Die Entwicklung weiterer Zweistufenprozesse basierend auf den oben beschriebenen Studien soll zukünftig vertieft werden. Damit der Zusatz an Natriumhydroxid vermindert werden kann, muss der aus der Hydrolyse des Allylbromids entstandene Bromwasserstoff entfernt bzw. gebunden werden. Es wird erwartet, dass durch die Verwendung von Amberlyst 21 der entstandene Bromwasserstoff gebunden werden kann und die Ausbeute durch eine verminderte Nebenproduktbildung gesteigert wird (Abbildung 41).

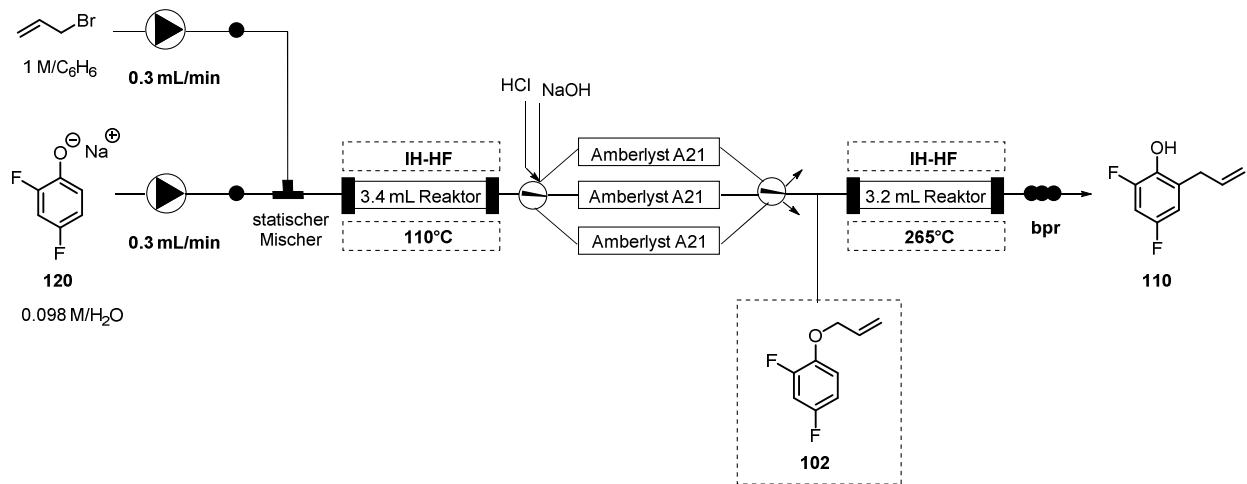


Abbildung 41: Postulierter Zweistufenprozess zur Ausbeutesteigerung basierend auf einer *in-line* Abtrennung des durch Hydrolyse entstandenen Bromwasserstoffs.

Das Durchflusssystem könnte wie in Abbildung 41 gezeigt modifiziert werden, sodass eine kontinuierliche Prozessführung bei gleichzeitiger Regenerierung des Ionenaustauschers Amberlyst A21 möglich ist.

4. Studien zur (natürlichen) Oxidation von Phenylpropanoiden

4.1 Einleitung

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, dass das COPE-Produkt Eugenol (**111b**) durch die CLAISEN-Umlagerung von 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von nahkritischem Wasser gewonnen wurde. Dieses stellt eine wichtige Ausgangsverbindung für die Herstellung des Aromastoffes Vanillin (**132**) dar. Im Folgenden Kapitel wird die Herstellung von Vanillin (**132**) basierend auf einer oxidativen Umsetzung der Phenylpropanoide Eugenol/Isoeugenol beschrieben.

4.1.1 Vanillin – Ein unersetzlicher Aromastoff

Vanille ist ein bedeutendes und vielseitig einsetzbares Aroma, dessen wichtigste Komponente das Vanillin darstellt. Im Alltag findet es Verwendung in unterschiedlichsten Lebensmitteln (z.B. Eis, Joghurt, Getränke), bei der Körperpflege und Kosmetik (Duschgel, Cremes) sowie bei der Aromatherapie.⁷⁹

Während ursprünglich die ersten Vanillearomen in Mexico aus der zu der Familie der *Ochidacea* gehörenden *Vanilla planifolia* Andrews gewonnen wurden, deckt heute Madagaskar mehr als ein Drittel der Weltproduktion (3227 t) ab.^{79, 80} Neben Madagaskar gilt Indonesien mit 2402 t als zweit größtes Vanilleanbaugebiet.⁸⁰ Die Gewinnung des Vanillearomas erfolgt durch eine ethanolische Extraktion der fermentierten Vanilleschoten (Abbildung 42).



Abbildung 42: Links: Fermentierte Vanilleschoten; rechts: Vanilleblüte.^{81, 82}

⁷⁹ R. G. Berger, *Flavours and Fragrances*, Hannover 2006.

⁸⁰ <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>, aufgerufen am 1.05.2019.

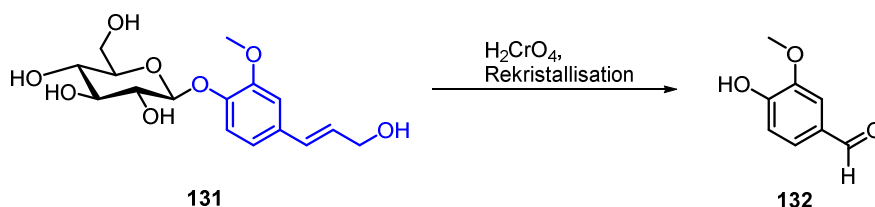
⁸¹ <https://pixabay.com/de/trocknen-vanilleschoten-mauritius-114135/>; aufgerufen am 29.04.2018

⁸² https://pixabay.com/de/photos/?q=Vanillebl%C3%BCte&hp=&image_type=all&order=popular&cat=&min_width=&min_height=; aufgerufen am 29.04.2018

Je Vanilleschote können dabei allerdings nur 1.0-3.0 % Vanillin erhalten werden.⁸³ Dies ist die Ursache für den enorm hohen Preis für natürliches Vanillin, welcher sich auf 1200 bis 4 000 \$/kg beläuft. Folglich gewinnen synthetische Alternativen immer mehr an Bedeutung und decken mit 12000 t Jahresproduktion die große Nachfrage auf dem Markt in Form von synthetischem Vanillin, das als Aroma deklariert wird.^{79, 84} Im Falle des Vanillins führt der Austausch der Methyl-Gruppe gegen eine Ethyl-Gruppe zu einem intensiveren Geschmack und Geruch. Der künstliche Aromastoff Ethylvanillin ist wesentlich kostengünstiger und wird vielen Nahrungsmitteln in geringeren Konzentrationen zugefügt.⁸⁴ Die analytische Unterscheidung und der daraus resultierende Nachweis, ob natürliches oder synthetisches Vanillin eingesetzt wurde, ist mit einem großen Aufwand verbunden und gewinnt durch die wachsende Nachfrage nach natürlichem Vanillin zunehmend an Bedeutung. Die Firma SYMRISE AG hat eine Methode entwickelt, mit der aufgrund des gemessenen ²H- und ¹³C-Isotopenverhältnisses der Methoxygruppe des Vanillins die Authentizität und Qualität dieses Phenylpropanoids bestimmt werden kann. Auf Basis dieser Methode kann aus Vanilleschoten extrahiertes natürliches Vanillin von den synthetischen Varianten unterschieden werden.⁸⁵

4.1.2 Synthesestrategien zur Herstellung von Vanillin

Den Chemikern HAARMANN und TIEMANN gelang es neun Jahre nach der Entdeckung des Vanillins, einen Vanillin-Vorläufer im Rindensaft von Nadelhölzern, namentlich Coniferin (**131**), für die Synthese von Vanillin (**132**) zu nutzen (Schema 27). Bei Coniferin handelt es sich um einen glykosidisch gebundenen Alkohol (Coniferylalkohol (**155**); blau markiert), der durch Oxidation und anschließender RETRO-ALDOL Reaktion sowie Zuckerspaltung in Vanillin überführt wird.⁸⁶



Schema 27: Gewinnung von Vanillin (**132**) aus dem im Rindensaft von Nadelhölzern enthaltenen Coniferin (**131**) (modifiziert).⁹⁵

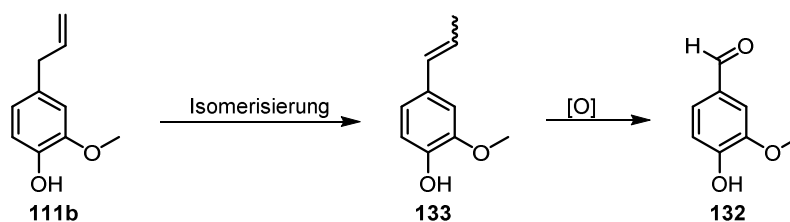
⁸³ M. B. Hocking, *J. Chem. Ed.* **1997**, *74*, 1055-1059.

⁸⁴ K. Sommer, S. Andreß, A. Kakoschke, R. Wieczorek, S. Hanisch und J. Hanss, *CHEMKON* **2009**, *16*, 19-30.

⁸⁵ G. Krammer, K. Geißler, M. Greule, U. Schäfer, J. Hans, T. Geißler, L. Meier, F. Keppler, *Flavour Fragr J.* **2017**, *32*, 228-237.

⁸⁶ F. Tiemann, W. Haarmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 608-623.

Die strukturelle Ähnlichkeit von Coniferin zu dem in der Gewürznelke enthaltenen Eugenol (**111b**) ließ TIEMANN vermuten, dass Eugenol das Potential als alternativer Rohstoff für eine industrielle Vanillin-Synthese haben könnte.⁸⁷ Der Syntheseweg aus Eugenol (**111b**) beruht auf zwei Teilschritten. Zunächst kommt es zur Isomerisierung des Eugenols (**111b**) zum Isoeugenol (**133**) in Gegenwart einer Kaliumhydroxid-Lösung. Anschließend wird dieses unter Einsatz eines starken Oxidationsmittels (z.B. Nitrobenzol, Ozon oder KMnO_4) zum Vanillin (**132**) oxidiert (Schema 28).



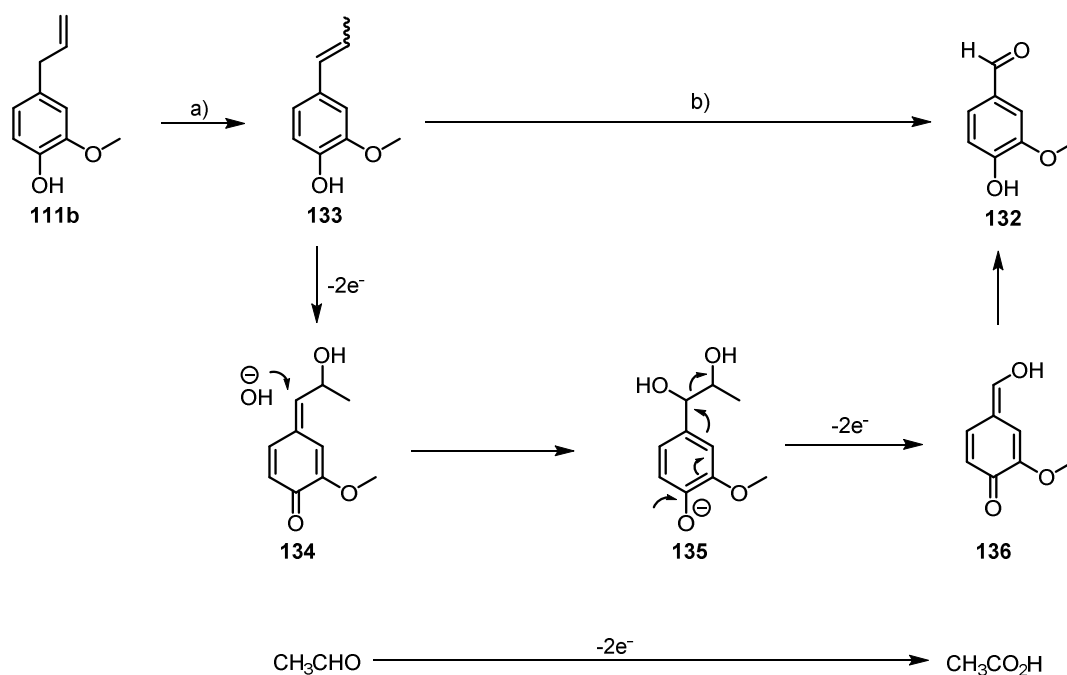
Schema 28: Isomerisierung von Eugenol (**111b**) zu Isoeugenol (**133**) und anschließende Oxidation zu Vanillin (**132**).

Fast ein Jahrhundert später untersuchten LAMPMAN *et al.* die oxidative Bildung von Vanillin (**132**) aus Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) im Labormaßstab. Für die Oxidation von Isoeugenol (**133**) zu Vanillin (**132**) wurde Nitrobenzol als Oxidationsmittel genutzt, da dieses eine ausreichend stark oxidierende Wirkung besitzt, ohne dass es zu einer Nebenreaktion der Phenolgruppe kommt. Das eingesetzte Nitrobenzol wird durch mehrere Zwei-Elektronen-Transfers über Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin zum Anilin reduziert und anschließend weiter zu den Kondensationsprodukten Azoxybenzol, Azobenzol und *p*-Hydroxyazobenzol umgesetzt. LAMPMAN und Mitarbeiter setzten Nitrobenzol sowohl für die Oxidation von Eugenol (**111b**) als auch von Isoeugenol (**133**) ein. Bei Isoeugenol (**133**) wurde Vanillin (**132**) in einer Ausbeute von 36 % isoliert, während Eugenol nur in einer Ausbeute von 5 % zu Vanillin (**132**) oxidiert wurde. Mechanistisch ist ersichtlich, dass für die Generierung des Intermediats **135** die Hydroxylgruppe unerlässlich ist (Schema 29). Dieses wurde in den von LAMPMAN und Mitarbeitern durchgeführten Studien bestätigt.⁸⁸

Vanillin (**132**) erwies sich unter den stark basischen Reaktionsbedingungen als stabil, sodass keine CANIZZARO-Reaktion und die daraus resultierende Bildung von Vanillylalkohol und Vanillinsäure nachgewiesen wurden.

⁸⁷ F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, 9, 52-54.

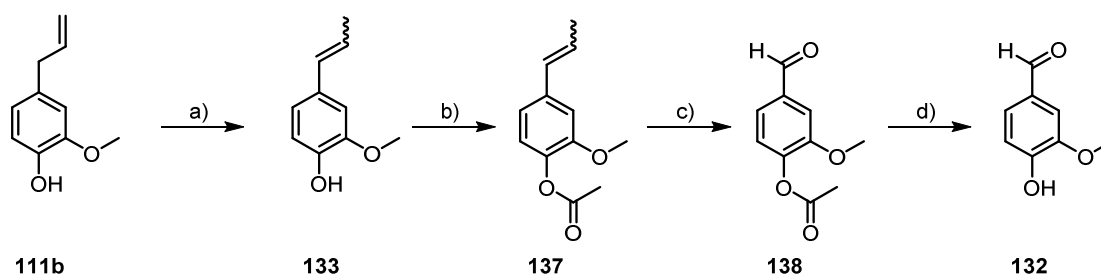
⁸⁸ G. M. Lampman, J. Andrews, W. Bratz, O. Hanssen, K. Kelley, D. Perry and A. Ridgeway, *J. Chem. Ed.* **1977**, 54, 776-778.



Schema 29: Synthese von Vanillin (**132**) aus Eugenol (**111b**) bzw. Isoeugenol (**133**) sowie Zusammenfassung des Mechanismus der Oxidation (modifiziert).⁸⁸

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) KOH, 2,2'-Oxydiethanol, 150 °C, 1,5 h, **75 %**; b) KOH, DMSO/H₂O, Nitrobenzol, 136-139 °C, 3 h, **36 %**.

In weiteren Studien zeigten LAMPMAN *et al.*, dass Isoeugenol-Acetat (**137**) durch eine Phasentransferreaktion in Gegenwart von Aliquat 336 und Kaliumpermanganat zu Vanillin (**132**) (45 %) oxidiert wird (Schema 30). Die Phenolgruppe im Isoeugenol (**133**) wurde dabei mit einer Acetatgruppe geschützt, um eine Überoxidation zum entsprechenden Chinon und zur Vanillinsäure zu unterbinden. Dennoch wurden minimale Mengen dieser Nebenprodukte nachgewiesen.⁸⁹

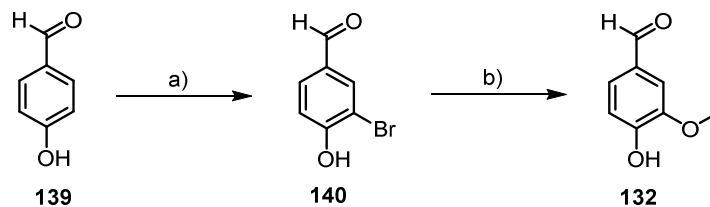


Schema 30: Oxidation von Isoeugenol-Acetat (**136**) in Gegenwart von Kaliumpermanganat (modifiziert).⁸⁹

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) KOH, 2,2'-Oxydiethanol, 150 °C, 1,5-2,0 h; b) (CH₃CO)₂O, H₂SO₄, 100 °C → 0 °C, 30 min, **37 %**; c) KMnO₄, MgSO₄ xH₂O, Aliquat 336, CH₂Cl₂/H₂O, 30 min; d) 6 M HCl, 100 °C, 30 min, **45 %**.

⁸⁹ G. M. Lampman and S. D. Sharpe, *J. Chem. Ed.* **1983**, *60*, 503-504.

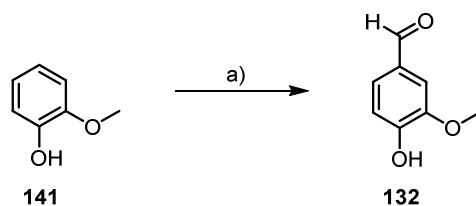
Eine weitere Herstellungsmethode von Vanillin (**132**) im Labormaßstab stellt die Bromierung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**139**) und anschließender Kupfer-katalysierter Kupplung mit Natriummethanolat dar (Schema 31).⁹⁰



Schema 31: Zweistufige Vanillin-Synthese aus 4-Hydroxybenzaldehyd (**139**) (modifiziert).⁹⁰
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) Br₂, MeOH; b) NaOMe, CuBr, EtOAc, Δ.

4.1.3 Industrielle Verfahren zur Herstellung von synthetischem Vanillin

Neben den oben beschriebenen industriellen Verfahren zur Gewinnung von Vanillin (**132**) aus Coniferin (**131**) und Eugenol (**111b**), wurde auch die REIMER-TIEMANN-Reaktion industriell zur Vanillin-Herstellung eingesetzt. Bei dieser Reaktion wird zunächst aus Chloroform unter basischen Bedingungen und erhöhter Temperatur ein Dichlorcarben erzeugt, das anschließend mit Guaiacol (**141**) zum *p*-Formylierungsprodukt Vanillin (**132**) reagiert (Schema 32).⁹¹ Durch Zusatz eines Alkohols konnten REIMER und TIEMANN die Reaktion zum *o*-Formylierungsprodukt unterdrücken, sodass wie bei der GATTERMANN-Synthese hauptsächlich das *p*-Produkt gebildet wird.⁹²



Schema 32: Industrielles Verfahren zur Vanillin-Herstellung nach der REIMER-TIEMANN-Reaktion.
 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) Alkohol, CHCl₃, NaOH, Δ.⁹²

Der 1970 entwickelte Prozess von der Firma RHÔNE-POULENC stellt das bis heute kommerziell wichtigste Verfahren zur Vanillin-Herstellung dar.⁹³ Hierbei findet unter Bildung von Vanillinmandelsäure (**142**) eine Kondensation von Guaiacol (**141**) und Glyoxalsäure in Gegenwart einer Base statt. Durch eine kupferkatalysierte Oxidation der Vanillinmandelsäure (**142**) und anschließender Decarboxylierung wird Vanillin (**132**) erhalten

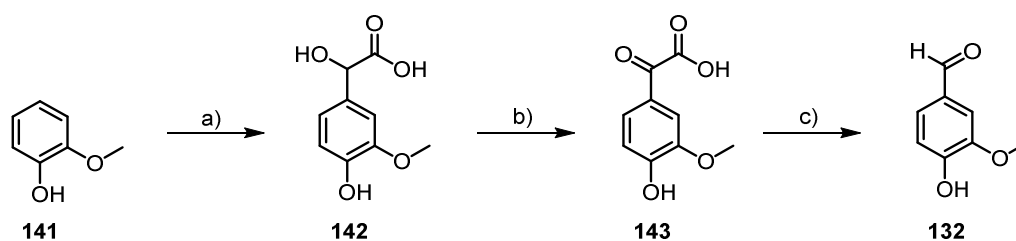
⁹⁰ D. F. Taber, S. Patel, T. M. Hambleton, E. E. Winkel, *J. Chem. Ed.* **2007**, *84*, 1158.

⁹¹ K. Reimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 423-424.

⁹² H. Wynberg, *Chem. Rev.* **1959**, *18*, 169-184.

⁹³ <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-22-00131>; aufgerufen am 2.05.2019.

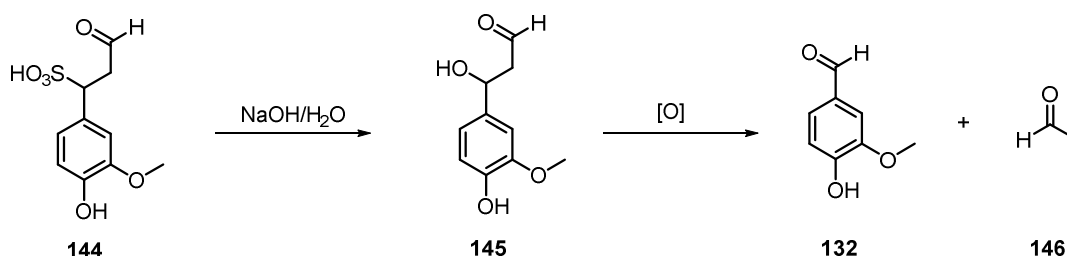
(Schema 33).^{94, 95} Dieses Verfahren zeichnet sich besonders durch die hohe Regioselektivität der Alkylierung aus, sodass keine kostenintensive Reinigung notwendig ist.⁹⁵



Schema 33: RHÔNE-POULENC-Verfahren zur industriellen Herstellung von Vanillin (**132**).

Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) Glyoxalsäure, NaOH, 33 °C, 7 h, **74** %, b+c) Luft, Cu(OH)₂, 95 °C, 3 h, **88** %.⁹⁴

Eine weitere Möglichkeit der industriellen Vanillin-Herstellung bietet der Rohstoff Lignin, der bei der Papierherstellung als Abfallprodukt anfällt. Die Bausteine des Makromoleküls Lignin sind Dihydroxyphenylpropane, welche im Holzaufschlussverfahren gewonnen werden.⁹⁵ Dabei wird zwischen dem Sulfat- und dem Sulfidverfahren unterschieden. Während beim Sulfatverfahren das Lignin durch Natriumhydroxid zersetzt wird und dadurch wasserlösliche Phenolate entstehen, werden beim Sulfidverfahren durch die Behandlung mit Calciumhydrogensulfid Benzylsulfonsäuren **144** erhalten. Durch Erwärmen der Benzylsulfonsäuren in Gegenwart einer Lauge kommt es zu einer sauerstoffkatalysierten oxidativen Bildung von Vanillin (**132**).^{83, 95, 96}



Schema 34: Umsetzung der Benzylsulfonsäure **144** zu Vanillin (**132**) bei der Ligninverarbeitung nach dem Sulfidverfahren (modifiziert).⁸³

Durch dieses Verfahren wird Vanillin (**132**) in einer Ausbeute von 4-6.2 % gewonnen. Ausschließlich die norwegische Firma BORREGAARD stellt Vanillin (**132**) noch aus Lignin dar.⁹⁵

⁹⁴ S. B. Chandalia, R. G. Kalikar, R. S. Deshpande, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1986**, 36, 38-46.

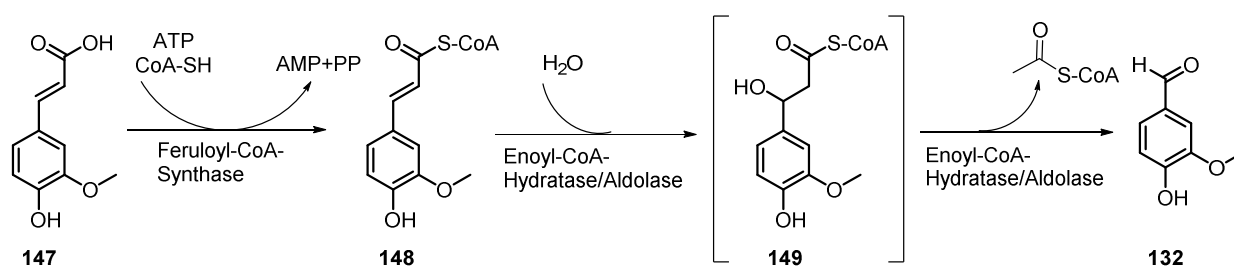
⁹⁵ Prof. B. Schäfer, *Natural Products in the Chemical Industry*, Springer-Verlag GmbH, Heidelberg **2014**.

⁹⁶ H.-R. Bjorsvik, *Org. Process Rev. Dev.* **1999**, 3, 330-340.

4.1.4 Natürliche Gewinnung von Vanillin

Die bisher beschriebenen Prozesse zur Herstellung von Vanillin (**132**) basieren auf der Verwendung natürlicher Ressourcen wie Guaiacol (**141**), Eugenol (**111b**) und Lignin in Kombination mit chemischen Verfahren. Durch den Einsatz chemischer Substanzen wie zum Beispiel Katalysatoren zur Alkylierung und/oder oxidativen Umsetzung werden nicht die gesetzlichen Bestimmungen (EC) No 1334/2008 für eine natürliche Prozessführungen (siehe Kapitel 4.3.1) erfüllt.⁹⁸

Bei dem am häufigsten angewendeten Verfahren zur natürlichen Gewinnung von Vanillin (**132**) bzw. eines natürlichen Vanillearomas handelt es sich um die ethanolische Extraktion fermentierter Vanilleschoten. Jedoch kann eine natürliche Herstellung dieses Phenylpropanoids auch basierend auf biotechnologischen Verfahren erfolgen. Hierzu zählt die weitverbreitete Biokonversion von Ferulasäure durch unterschiedliche Organismen wie *Amycolatopsis sp. Strain HR167*, *Enterobacter sp. Px6-4* und *Aspergillus niger* in Kombination mit *Pycnoporus cinnabarinus*.⁹⁷ Schema 35 zeigt die Umsetzung der Ferulasäure (**143**) durch *Amycolatopsis sp. Strain HR167* zu Vanillin (**132**).



Schema 35: Biokonversion von Ferulasäure (143) zu Vanillin (132) durch *Amycolatopsis sp. Strain HR167*.^{97a}

Die Ferulasäure (**147**) wird zunächst durch das Coenzym A aktiviert und anschließend Wasser an die Doppelbindung addiert sowie durch die Enoyl-CoA-Hydratase katalysiert. Unter Abspaltung von Acetyl-CoA wird Vanillin (**132**) gebildet.

4.2 Zielsetzung: (Natürliche) Oxidation von Phenylpropanoiden

Die Nachfrage nach natürlichem Vanillin steigt stetig und mit dieser auch der Preis auf dem Markt. Die erhebliche Preisdifferenz zwischen natürlichem und synthetischem Vanillin führt dazu, dass der Bedarf an hergestelltem Vanillin unter natürlichen Bedingungen immer weiter zunimmt.⁷⁹ Deshalb sollte in Kooperation mit der SYMRISE AG ein Durchflusssystem für die

⁹⁷ a) H. Priefert, S. Achterholt, A. Steinbüchel, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *54*, 799-807; b) K.-Q. Zhang, X. Li, J. Yang, X. Li, W. Gu, J. Huang, *Process Biochem.* **2008**, *43*, 1132-1137; c) P. Zheng, L. Zheng, Z. Sun, Y. Bai, J. Wang, X. Guo, *Bioresour. Technol.* **2007**, *98*, 1115-1119.

Oxidation der Phenylpropanoide Eugenol (**111b**) bzw. Isoeugenol (**133**) zu Vanillin (**132**) entwickelt werden. Darüber hinaus war ein weiteres Arbeitsziel natürliche Oxidationsbedingungen zur Steigerung der Selektivität zum Reaktionsprodukt Vanillin (**132**) zu finden bzw. die erzielten Ausbeuten unter *batch*-Bedingungen zu steigern.

4.3 Diskussion: Durchflusssystem der 1. Generation

In diesem Kapitel werden zunächst die erzielten Ergebnisse zur Oxidation von Eugenol (**111b**) unter *batch*-Bedingungen erläutert. Die dazugehörigen Versuche fanden bei der SYMRISE AG in Holzminden statt. Anschließend werden die Versuche zur Oxidation der Phenylpropanoide Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) unter Durchflussbedingungen und unter Verwendung eines *tube-in-tube*-Reaktors zusammenfassend dargestellt. In Kapitel 4.4 wird die Entwicklung eines neuen Durchflusssystems (Durchflusssystem der 2. Generation) ausführlich beschrieben. Mit diesem Durchflusssystem wurden weitere Oxidationsstudien zur natürlichen Umsetzung von Eugenol/Isoeugenol zu Vanillin (**132**) durchgeführt.

4.3.1 Natürliche Bedingungen

Eugenol (**111b**) stellt eine wichtige Ausgangssubstanz zur Herstellung des Aromastoffs Vanillin (**132**) dar. Da es sich bei dem zu erhaltenen Vanillin (**132**) um einen natürlichen Aromastoff handeln soll, unterliegt dessen Herstellung den gesetzlichen Bestimmungen (EC) No 1334/2008.⁹⁸ Eine Auslegung dieses Gesetzes wurde auf europäischer Ebene durch die EFFA⁹⁹ vorgenommen und gibt einen Rahmen für die Herstellung natürlicher Aromastoffe an. Demnach ist eine maximale Temperatur von 240 °C unter drucklosen Bedingungen oder 120 °C bei einem maximalen Druck von 15 bar für die Herstellung unter natürlichen Bedingungen zulässig.⁹⁹ Als weitere Voraussetzung für oxidative Bedingungen gilt, dass diese in Gegenwart von Luft ohne Verwendung eines Katalysators oder Aktivierung durch Bestrahlung erfolgen muss. Als einziges Oxidationsmittel dient somit der in der Luft in einer Konzentration von ca. 21% vorhandene Sauerstoff, dessen Eintrag in die Reaktionslösung und die damit verbundene notwendige Durchmischung eine Herausforderung darstellt.

⁹⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1334&from=NL>; aufgerufen am 1.05.2019.

⁹⁹ EFFA Guidance Document for the Production of Natural Flavouring Substances and (Natural) Flavouring Preparations in the EU; aufgerufen am 6.01.2019.

4.3.2 Oxidation von Eugenol (**111b**) unter *batch*-Bedingungen bei der SYMRISE AG

In Zusammenarbeit mit der SYMRISE AG wurden Studien zur (natürlichen) Oxidation der Phenylpropanoide Eugenol/Isoeugenol unter Durchflussbedingungen durchgeführt. Die ersten Studien erfolgten unter *batch*-Bedingungen bei der SYMRISE AG in Holzminden.

Für die Oxidation von 100 g Eugenol (**111b**) wurde Luft (50 L/h) über einen Zeitraum von sechs Stunden bei einer Temperatur von 125 °C durch die Reaktionslösung geleitet. Als Oxidationsprodukte wurden Vanillin (**132**, 0.8 %) und Coniferylaldehyd (2.0 %) erhalten. Durch die Verwendung von Eugenolacetat (100 g) wurde der Umsatz zu Vanillinacetat in Gegenwart von Luft (5.5 h, 60 L/h) bei einer Temperatur von 125 °C auf 2.4 % gesteigert. Weitere Versuche der SYMRISE AG unter *batch*-Bedingungen ließen zudem darauf schließen, dass unter Verwendung von höheren Temperaturen ein höherer Umsatz zu erwarten sein sollte.¹⁰⁰ Dieser sollte unter Durchflussbedingungen gesteigert werden.

4.3.3 Durchflusssystem 1. Generation mit integriertem *tube-in-tube*-Reaktor

Für die Herstellung von Vanillin (**132**) unter natürlichen Bedingungen wurde ein Durchflusssystem bestehend aus einem *tube-in-tube*-Reaktor und einen Stahlreaktor (Stab- oder Wickelreaktor) zur induktiven Erwärmung der Reaktionslösung verwendet. Der *tube-in-tube*-Reaktor wurde von LEY an der Universität in Cambridge entwickelt und besteht aus einem inneren und einen äußeren Schlauch (Abbildung 43). Beim inneren Schlauch handelt es sich um einen für Gase semipermeablen Teflonschlauch (AF-2400) der Firma BIOGENERAL. Während in den äußeren Schlauch das Gas eingeleitet wird, fließt im Teflonschlauch die Reaktionslösung bzw. das Lösungsmittel, welches das Gas aufnehmen soll.¹⁰¹

¹⁰⁰ Mündliche Mitteilung der Symrise AG; April 2016.

¹⁰¹ a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, M. O'Brien, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1596-1598; b) S. V. Ley, P. B. Cranwell, M. O'Brien, D. L. Browne, P. Koos, A. Polyzos, M. Pena-Lopez, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774-5779.

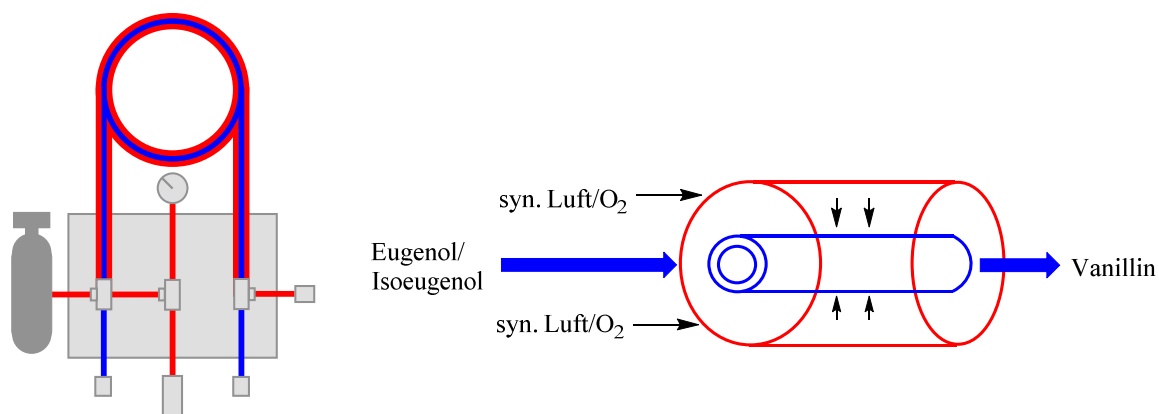
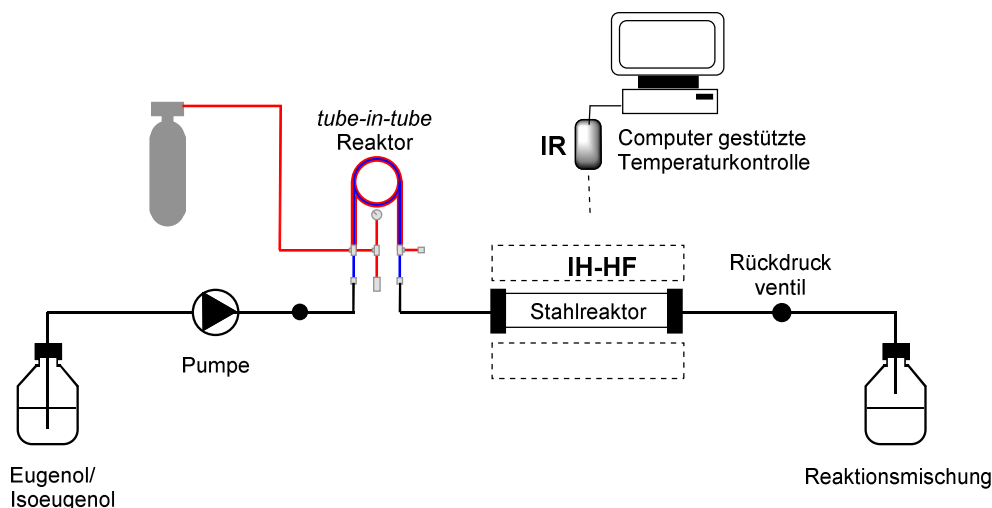


Abbildung 43: Links: Schematische Darstellung des von LEY entwickelten *tube-in-tube*-Reaktors¹⁰¹; rechts: Querschnitts des äußeren und inneren Schlauches.

Durch den *tube-in-tube*-Reaktor gelingt es somit eine Gas- und Flüssigphase kontinuierlich und kontrollierbar zu mischen. Die Verwendung von Gasen stellt unter *batch*-Bedingungen oft ein erhöhtes Sicherheitsrisiko dar, welches unter Durchflussbedingungen minimiert werden kann, indem geringe Mengen der reaktiven Reagenzien erst im Reaktor aufeinandertreffen. Dadurch ist ein Einsatz von sehr reaktiven Gasen wie Sauerstoff unter Durchflussbedingungen bedenkenlos möglich. Das Prinzip des *tube-in-tube*-Reaktors basiert auf einem Diffusionsgradienten dem eine Wechselwirkung zwischen Gas und Reaktionslösung an jeder Stelle des Reaktors zugrunde liegt.¹⁰¹ Bereits KIRSCHNING *et al.* setzten den *tube-in-tube*-Reaktor erfolgreich für die heterogene Luftoxidation von 4-Brombenzylalkohol zu 4-Brombenzylaldehyd in Kombination mit einem Festbettreaktor ein. Als Reaktorfüllmaterial wurde Gold dotiertes MAGSILICA[®] verwendet, dass induktiv auf eine Temperatur von 170 °C erwärmt wurde. Es wurde eine exzellente Ausbeute von 96% in Gegenwart eines Druckes von 17 bar erhalten.¹⁰²

In dem in dieser Arbeit entwickelten Durchflusssystem wurde Eugenol/Isoeugenol über eine Pumpe in den *tube-in-tube*-Reaktor (max. 30 bar) gepumpt. Die Pumpe sowie die Gaszufuhr wurden über ein T-Stück mit dem *tube-in-tube*-Reaktor verbunden, an dessen Ende ein Manometer den tatsächlich angelegten Druck des Gases misst. Nach dem Manometer fließt die Reaktionslösung über Stahlkapillaren in den induktiv erwärmten Stahlreaktor. Beim Übergang des *tube-in-tube*-Reaktors zum Stahlreaktor sowie nach dem zweiten Rückdruckventil (bpr) wurde ein kurzes Stück eines PTFE-Schlauches verwendet, um die Durchmischung der Reaktionslösung mit dem eingesetzten Gas beobachten zu können. Der Aufbau des Durchflusssystems der 1. Generation ist in Schema 36 gezeigt.

¹⁰² A. Kirschning, S. R. Chaudhuri, J. Hartwig, L. Kupracz, T. Kodanek, J. Wegner, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3530-3538.



Schema 36: Entwickeltes Durchflusssystem der 1. Generation zur Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**).

Die Temperaturmessung am induktiv erwärmten Stahlreaktor erfolgt über ein computergesteuertes IR-Pyrometer. Der Reaktor wurde mit einem temperaturbeständigen Ofenlack behandelt, damit die Temperaturmessung ohne Beeinflussung des Emissionsgrades erfolgen konnte. Am Ende des Reaktors wurde ein weiteres Rückdruckventil integriert. In dem aufgebauten System kommen zwei 100 psi (6.9 bar) Rückdruckventile zum Einsatz. Allerdings hat das Rückdruckventil, welches nach der ersten Pumpe eingesetzt wird, keine Bedeutung für die Reaktion, sondern stellt sicher, dass die Reaktionslösung nicht in die Pumpe zurückfließt. Ausschließlich das nach dem Reaktor geschaltete Rückdruckventil ist für den Druck der jeweiligen Reaktionen verantwortlich. Der als Gesamtdruck angegebene Wert umfasst den Druck den beide Rückdruckventile erzeugen und an der Pumpe abgelesen werden kann. Als Gas wurde zunächst komprimierte Luft und für die letzten Studien Sauerstoff 4.5 gewählt.

4.3.4 Oxidation von Eugenol/Isoeugenol unter Verwendung eines *tube-in-tube*-Reaktors

Für die ersten Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) wurde das Durchflusssystem der 1. Generation verwendet. Vorab wurden die Ausgangsverbindungen Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) gaschromatografisch analysiert. Hierbei ergab sich, dass Eugenol eine Reinheit von 99.5 A[%] und Isoeugenol von 99.1 A[%] aufwies. Im Gegensatz zum Eugenol (**111b**), wurde in den zwei verwendeten Isoeugenol-Gebinden (**133**) eine geringe Menge an Vanillin (**132**) detektiert (0.04 A[%] bzw. 0.02 A[%]). Die zugehörigen Daten zur Analyse der Ausgangsverbindungen befinden sich im Anhang (7.3.1).

Als Stahlreaktor wurde zunächst ein ¼"-Stabreaktor eingesetzt sowie Toluol als Lösungsmittel verwendet, welches bereits in anderen Studien unter Hochtemperaturbedingungen erfolgreich eingesetzt wurde. Generell können fast alle Lösungsmittel genutzt werden, da durch den Einsatz von Rückdruckventilen sichergestellt wird, dass das Lösungsmittel während der Reaktion in flüssiger Form vorliegt. Aufgrund der Drucklimitierung des verwendeten *tube-in-tube*-Reaktors (30 bar) konnte weder ein sehr hoher Gasdruck (max. 12-15 bar) noch ein hoher Rückdruck angelegt werden. Dennoch war es möglich, Reaktionen oberhalb von 150 °C durchzuführen, indem ein Lösungsmittel mit einem hohen Siedepunkt (Toluol) gewählt wurde, welches selbst unter den verwendeten Bedingungen nicht oxidierbar war. Das System wurde für die ersten Reaktionen durch den Einbau einer Probenschleife modifiziert, um eine definierte Menge an Eugenol (**111b**) (in Toluol gelöst) injizieren zu können. Unter Verwendung des beschriebenen Durchflusssystems wurde weder bei einer Flussrate von 0.5 mL/min und Temperaturen von 100 °C und 150 °C noch bei einer Flussrate 0.1 mL/min und Temperaturen von 170 °C und 200 °C Vanillin (**132**) gebildet.

Nach weiteren erfolglosen lösungsmittelfreien Versuchen, wurde alternativ zu der Ausgangsverbindung Eugenol (**111b**), Isoeugenol (**133**) hinsichtlich der Oxidation zum Vanillin (**132**) untersucht. Für die Oxidationsstudien von Isoeugenol (**133**) kam für den zuvor verwendeten Stabreaktor ein Wickelreaktor mit einem Volumen von 2.2 mL zum Einsatz. In allen Fällen wurde eine Flussrate von 0.1 mL/min gewählt. Der erste Versuch wurde mit dem bisherigen *tube-in-tube*-Reaktor (Länge: 38 cm) bei einer Temperatur von 200 °C durchgeführt. Die gaschromatografische Analyse zeigte, dass Vanillin (0.02 A[%]; im Isoeugenol enthaltene Menge an Vanillin (0.04 %) bereits abgezogen) in Spuren und Eugenol (0.56 A[%]) minimal gebildet wurden. Dies bedeutet, dass unter Verwendung von Isoeugenol (0.04 % Eugenol in der Ausgangsverbindung Isoeugenol enthalten) bei einer Temperatur von 200 °C eine Isomerisierung zu Eugenol auftrat. Der zweite Versuch wurde unter denselben Bedingungen durchgeführt, allerdings wurde der *tube-in-tube*-Reaktor ausgetauscht und auf einen Meter verlängert. Durch den Einsatz des verlängerten *tube-in-tube*-Reaktors wurde der Einfluss einer größeren Diffusionsstrecke und damit die Anreicherung von Isoeugenol mit Luftsauerstoff untersucht. Interessanterweise fand unter diesen Bedingungen keine vermehrte Bildung von Vanillin (**132**, 0.02 %) und Eugenol (**111b**) statt. Leider kann aufgrund dieser Ergebnisse der positive Einfluss eines längeren *tube-in-tube*-Reaktors auf die Vanillinbildung nicht bestätigt werden. Anschließend wurde als einziger Parameter die Temperatur auf 250 °C

verändert. Unter diesen Bedingungen blieb der prozentuale Anteil an gebildetem Vanillin (**132**) konstant bei 0.02 %.

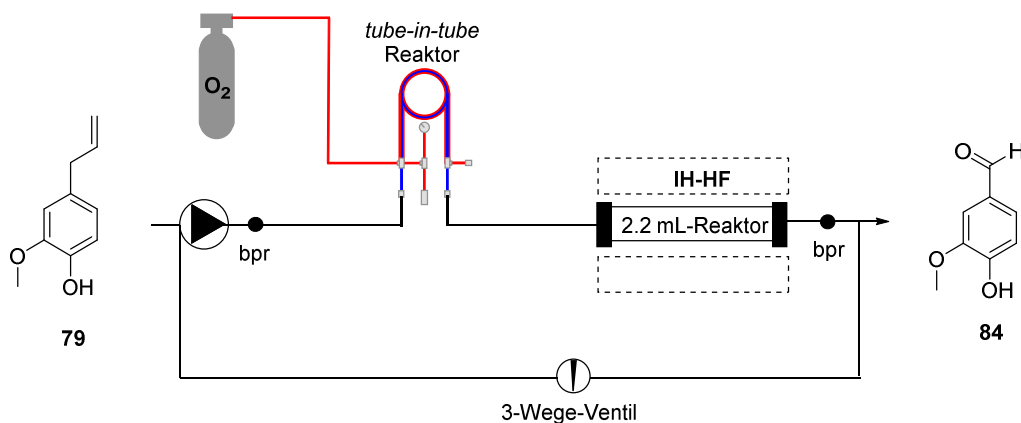
Die bisherigen Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Luftsauerstoff zeigten keine erfolgsversprechenden Ergebnisse. Zur Überprüfung, ob eine Oxidation von Eugenol (**111b**) unter den gewählten Bedingungen in einem Durchflusssystem mit einem stärkeren Oxidationsmittel möglich ist, wurden Versuche in Gegenwart von Sauerstoff durchgeführt. Hierfür wurde sowohl die Temperatur als auch der Sauerstoffdruck variiert. Aus Sicherheitsgründen wurde zunächst ein Sauerstoffdruck von 5 bar (anstatt von 10 bar) und unterschiedliche Temperaturen (110-320 °C) verwendet. Dabei wurde eine minimale Flussrate von 0.1 mL/min gewählt. Ein Vergleich der Flächenprozentage zeigt, dass bis zu einer Temperatur von 280 °C der Eugenolanteil konstant vorlag. Bei einer Temperatur von 200 °C konnte das erste Mal ein Isomer des Isoeugenols nachgewiesen werden. Durch die Verwendung einer Temperatur von 240 °C kam es zur vermehrten Bildung des Isoeugenol-Isomerengemisches, welches bei Einstellung einer Temperatur von 280 °C (*E*-Isoeugenol : *Z*-Isoeugenol 0.09 % : 0.97 %) und 320 °C (*E*-Isoeugenol : *Z*-Isoeugenol 1.46 % : 8.43 %) gesteigert wurde. Dieses stützt die Vermutung, dass vor der oxidativen Umsetzung zum Vanillin (**132**) eine Isomerisierung des Eugenols (**111b**) zu den Isomeren des Isoeugenols stattfindet. Ausschließlich bei 320 °C kam es zur erheblichen Verringerung des Eugenolanteils. Dies wurde auf die Bildung von hochmolekularen Produkten durch Polymerisierung der Allyl-Funktion zurückgeführt (Anhang: Tabelle 41 und Tabelle 42). In der vorliegenden Studie konnte unter den gewählten Bedingungen keine Bildung von Vanillin (**132**) beobachtet werden. Deshalb wurden weitere Experimente bei einem höheren Sauerstoffdruck durchgeführt.

Da bei einem Sauerstoffdruck von 10 bar eine verstärkte Isomerisierung zum Isoeugenol erwartet wurde, wurde neben den zuvor gewählten Temperaturen zusätzlich ein Versuch bei einer Temperatur von 300 °C durchgeführt. Durch die gaschromatografische Analyse der genommenen Proben wurden vergleichbare Ergebnisse wie bei den zuvor durchgeführten Experimenten bei einem Sauerstoffdruck von 5 bar erhalten. Auch bei einem Sauerstoffdruck von 10 bar trat ab einer Temperatur von 200 °C die Isomerisierung von Eugenol zu Isoeugenol ein. Durch die Verwendung höherer Temperaturen kam es zu einer vermehrten Bildung des *E/Z*-Isomerengemisches. Allerdings fand bei 320 °C erneut die Bildung von Nebenprodukten statt, während auch hier bei keiner Temperatur die Bildung von Vanillin (**132**) nachgewiesen werden konnte (Anhang: Tabelle 43 und Tabelle 44). Zusammenfassend

kann festgestellt werden, dass kein wesentlicher Einfluss eines höheren Sauerstoffdruckes auf die Reaktion gefunden werden konnte. Als Grund hierfür wird von einer limitierten Sauerstoffaufnahme des Eugenols bzw. von einer zu kurzen Diffusionsstrecke ausgegangen. Der verwendete *tube-in-tube*-Reaktor arbeitet ähnlich einem Massendurchflussregler und überträgt durch Diffusion den Sauerstoff auf Eugenol (**111b**). Ist die Diffusionsstrecke für die Sauerstoffaufnahme zu kurz oder die Aufnahmefähigkeit des Eugenols (**111b**) begrenzt, kommt es zu keiner weiteren Aufnahme von Sauerstoff in das Reaktionsmedium. Gleichzeitig kann unter den gewählten Bedingungen die Oxidation zu Vanillin zu langsam ablaufen. Die Umsätze zum erhaltenen Isomerengemisches als auch die Temperaturen, die zu der Bildung führten, sind bei beiden eingestellten Sauerstoffdrücken vergleichbar.

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse wurde das verwendete System umgebaut und ein Dreiwegeventil integriert. Durch den Einbau des Dreiwegeventils ist eine Probeentnahme während einer kontinuierlichen Reaktionsführung möglich. Zudem gelang es dadurch, Versuche über einen längeren Zeitraum durchzuführen und die Verweilzeit sowie die Anreicherung der Reaktionslösung mit Sauerstoff über einen längeren Zeitraum zu steigern. Zunächst ging es darum zu untersuchen, ob ein zyklisches Passieren der Reaktionslösung über einen längeren Zeitraum zur gesteigerten Anreicherung der Reaktionslösung mit Sauerstoff und anschließend zur Vanillin-Bildung führt. Das verwendete System besaß ein Volumen von 3.5 mL. Die Reaktionslösung wurde bei einer Temperatur von 200 °C und 280 °C, einer Flussrate von 0.1 mL/min und einem Sauerstoffdruck von 10 bar zurückgeführt (Tabelle 16). Der erste Versuch wurde über einen Zeitraum von sieben Stunden durchgeführt, während das zweite Experiment aufgrund technischer Probleme der Pumpe nach vier Stunden abgebrochen werden musste.

Tabelle 16: Zyklische Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (10 bar).



Versuch	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	$p(\text{O}_2)$ [bar]	Vanillin A[%]
1.	200	0.1	7	10	0.29
2.	280	0.1	7	10	0.08

Die Temperatur von 200 °C wurde gewählt, da bei dieser Temperatur bereits eine geringe Isomerisierung zum Isoeugenol (**133**) gezeigt werden konnte. Erfreulicherweise konnte der Umsatz zum *E/Z*-Isomerengemisch bei 280 °C gesteigert sowie die Bildung von Nebenprodukten vermieden werden. Bei einer Flussrate von 0.1 mL/min fanden innerhalb der siebenstündigen Reaktionszeit ca. 12 Durchläufe (ca. 9 Durchläufe in 4 h) statt. Es zeigte sich, dass Vanillin (**132**) nach sieben Stunden in Spuren (0.29 A[%]) gebildet wurde. Die detaillierten gaschromatografischen Analysen sind im Anhang 7.4.2 tabellarisch dargestellt; auf die vollständige Aufführung aller detektierten Nebenprodukte wird verzichtet.

Der erhaltene Umsatz ist trotz der minimalen Steigerung nicht mit den bisher erzielten Umsätzen unter *batch*-Bedingungen vergleichbar und bedarf einer weiteren Optimierung. Dennoch kann anhand der durchgeführten zyklischen Reaktionsführung zum ersten Mal sicher darauf geschlossen werden, dass Eugenol (**111b**) unter Durchflussbedingungen in Gegenwart von Sauerstoff zu Vanillin (**132**) oxidiert werden kann.

4.4. Diskussion: Durchflusssystem der 2. Generation

Es wurden mit dem *tube-in-tube*-Reaktor bei variierenden Bedingungen, einer Verlängerung des semipermeablen Schlauches und somit einer Vergrößerung der Diffusionsfläche sowie durch eine längere Verweilzeit mittels zyklische Reaktionsführung keine vielversprechenden Ergebnisse für das Oxidationsprodukt Vanillin (**132**) erzielt. Aus diesem Grund wurde ein neues Durchflusssystem entwickelt. Das Durchflusssystem der 2. Generation wurde anschließend für weitere Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) eingesetzt. In diesen Studien wurde der Schwerpunkt auf den Einfluss der Verweilzeit gelegt.

4.4.1 Durchflusssystem der 2. Generation

Bei dem Durchflusssystem der 2. Generation (Abbildung 44) handelt es sich um ein System, das Reaktionen in Gegenwart von Gasen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen (bis zu 300 bar und 400°C) ermöglicht und wurde daher fast ausschließlich aus rostfreiem

Stahl aufgebaut. Mit dem Durchflusssystem der 2. Generation kann durch Verwendung eines Zweipumpensystems ein hervorragender Massentransfer des Gases in die flüssige Phase gewährleistet werden. Dieses und ein erhöhter Gasdruck bzw. Systemdruck sind unerlässlich für autoxidative Reaktionen. Charakteristisches Merkmal des Durchflusssystems ist ein Zweipumpensystem, welches für die Gasaufnahme essentiell und im Gegensatz zum *tube-in-tube*-Reaktor nicht diffusionsabhängig ist.

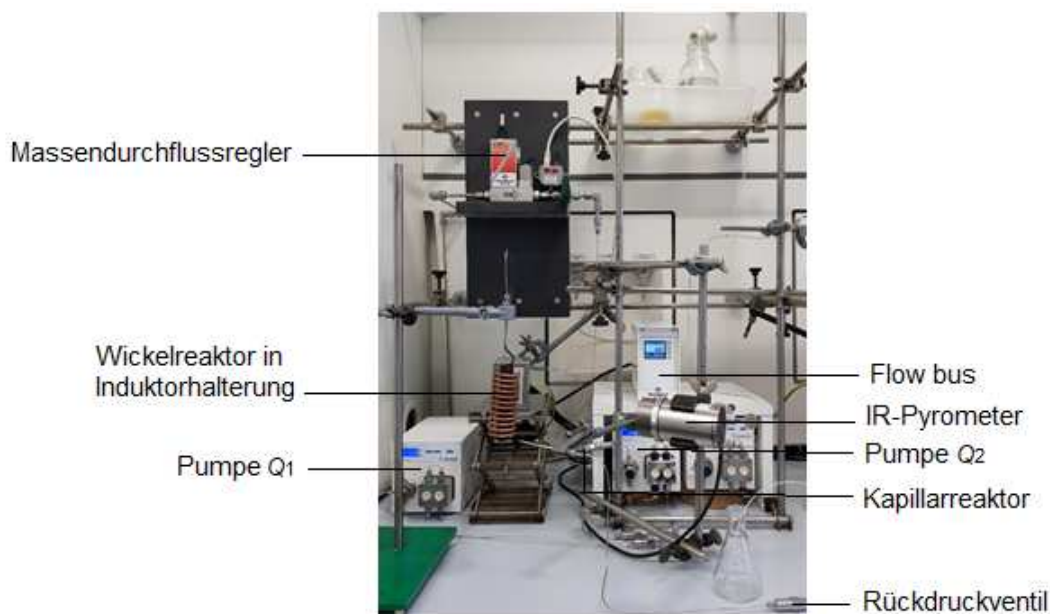
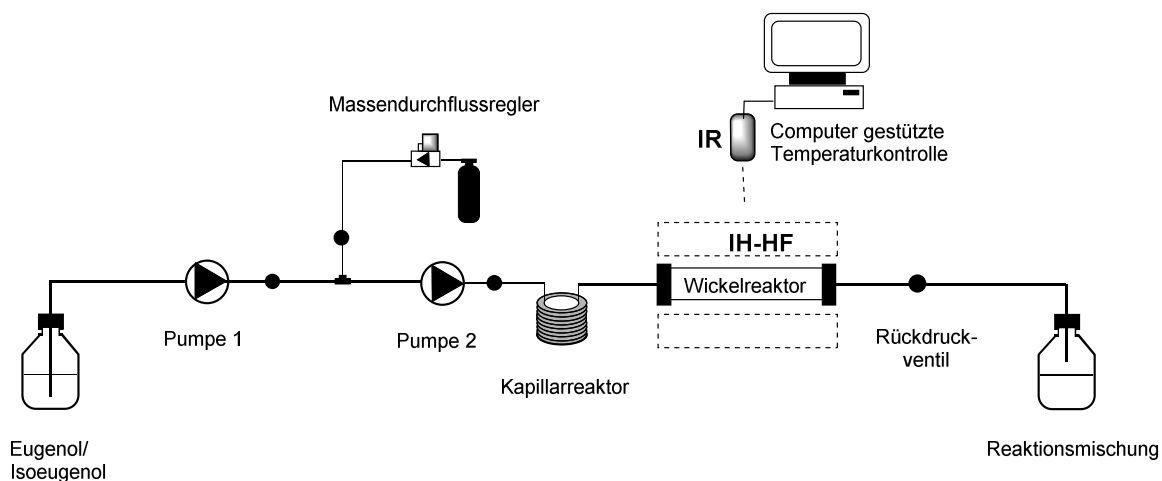


Abbildung 44: Durchflusssystem der 2. Generation zur Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**).

Während die erste Pumpe die Ausgangsverbindung fördert, tritt nach dem Verbindungsstück durch die zweite Pumpe eine Verdichtung des Gases und der Ausgangsverbindung auf. Die Menge an zugesetztem Gas wird durch einen Massendurchflussregler begrenzt und gelangt über das Verbindungsstück zur Reaktionslösung. Zusätzlich befindet sich zwischen dem Massendurchflussregler und dem Verbindungsstück ein Kugelhahn, der ein Zu- bzw. Abschalten des Gases ermöglicht. Unerlässlich ist der Betrieb der zweiten Pumpe mit einer höheren Flussrate als die der ersten Pumpe. Die Wahl der Flussrate richtet sich dabei nach der eingestellten Flussrate des jeweiligen Gases am Massendurchflussregler, da die erhöhte Flussrate der zweiten Pumpe den kontinuierlichen Transport des Gases gewährleistet. Das Durchflusssystem der 2. Generation arbeitet bis zu einer 10-fach höheren Flussrate der zweiten Pumpe im Vergleich zur ersten Pumpe einwandfrei.

Damit keine Flüssigkeit in den Gasbereich gelangt und diese auch nicht zur Pumpe zurückfließt, wurden nach dem Massendurchflussregler und den Pumpen Rückdruckventile integriert (Schema 37). Ein weiteres charakteristisches Merkmal des Durchflusssystems stellt die Verwendung von zwei unterschiedlichen Reaktoren dar. Direkt nach der zweiten Pumpe

wurde ein Kapillarreaktor (Innendurchmesser ≤ 0.1 mm) für eine bessere Durchmischung des Gases mit der Reaktionslösung installiert. Es ist bekannt, dass kleine Strömungskanäle zu einer besseren Durchmischung der Reaktionslösung führen.¹⁰³ In dem sich anschließenden 4 mL-Wickelreaktor erfolgt die induktive Erwärmung der Reaktionsmischung. Der Wickelreaktor wurde mit einem schwarzen temperaturbeständigen Lack beschichtet, sodass eine kontaktlose und computergesteuerte Temperaturmessung direkt an der Reaktoroberfläche mittels stationärem IR-Pyrometer stattfinden konnte.



Schema 37: Fließschema des Durchflusssystems der 2. Generation zur Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**).

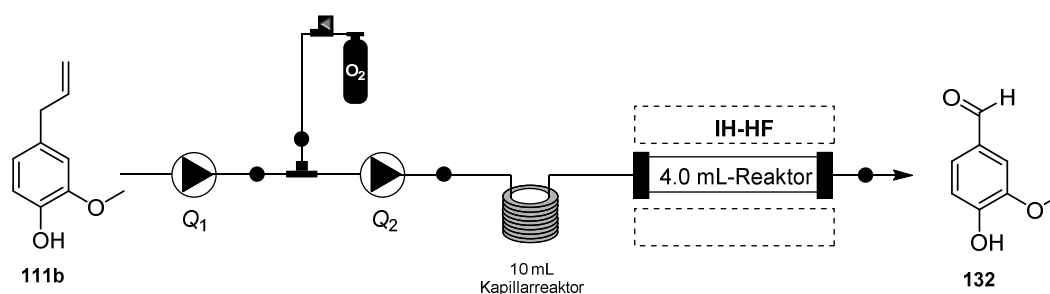
Bei der Entwicklung von universell einsetzbaren Durchflusssystemen sollte die Möglichkeit einer späteren industriellen Anwendung berücksichtigt werden. Hierfür sollte neben einem geringen Sicherheitsrisiko und einem hervorragenden Masse- und Wärmetransfer in erster Linie eine kontinuierliche Prozessführung etabliert werden. Für die Aromenindustrie ist es essentiell, dass natürliche Ausgangsverbindungen und keine Katalysatoren eingesetzt werden und dass natürliche Bedingungen und Oxidationsmittel wie synthetische Luft Verwendung finden. Aufgrund der natürlichen Reaktionsführung bedarf es eines hervorragenden Massetransfers des Gases in die flüssige Phase, der nicht diffusionsabhängig ist. Die Schwierigkeit besteht darin, dieses auf industrielle Prozesse zu übertragen. Deshalb stand bei der Entwicklung des Durchflusssystems der 2. Generation eine universelle und flexibel anwendbare Gaszufuhr für ein Durchflusssystem im Vordergrund.

¹⁰³ M. Fekete, T. Glasnow, *Flow Chemistry: Technology overview*, De Gruyter, Berlin/Boston 2014.

4.4.2 Variation der Temperatur zur Oxidation von Eugenol in Gegenwart von Sauerstoff

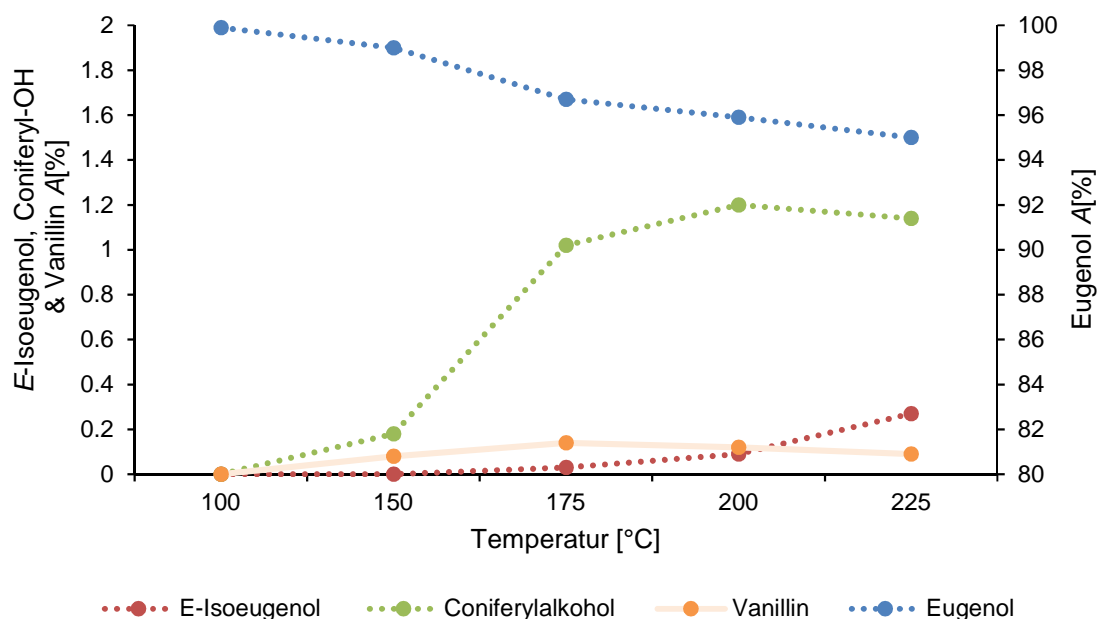
Nachdem das neue Durchflusssystem installiert und erfolgreich in Betrieb genommen wurde, wurden die ersten Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) durchgeführt. Die gaschromatografische Analyse von Eugenol (**111b**) ergab, dass kein Vanillin (**132**) in der Ausgangsverbindung vorhanden war. Zunächst wurde ein 10 mL-Kapillarreaktor verwendet. Dieser sollte die Aufgabe eines statischen Mischers übernehmen. Aufgrund des hohen Reaktorvolumens von 14 mL (10 mL-Kapillarreaktor, 4 mL Wickelreaktor) wurde eine mittlere Flussrate von 0.5 mL/min für die erste Pumpe gewählt. Der Massendurchflussregler wurde auf 0.75 mL_s/min eingestellt sowie für die zweite Pumpe eine Flussrate von 0.9 mL/min verwendet, da die Flussrate der zweiten Pumpe minimal höher sein muss als die des Massendurchflussreglers. Die Drücke wurden direkt an den Pumpen abgelesen. Jede Pumpe zeigt nur den Druck an, der durch die nachgeschalteten Rückdruckventile generiert wird. Im Temperaturbereich von 100 °C bis 300 °C in Gegenwart von Sauerstoff (0.75 mL_s/min und 1.5 mL_s/min) wurde keine Bildung von Vanillin (**132**) detektiert.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde die Verweilzeit der Reaktionsmischung im Durchflusssystem von 8 Minuten auf 40 Minuten (bezogen auf den induktiv erwärmten Wickelreaktor) erhöht, indem für die erste Pumpe eine Flussrate von 0.1 mL/min gewählt wurde. Anschließend wurde der Einfluss unterschiedlicher Temperaturen (100-225 °C) bei einem Sauerstoffeintrag von 0.75 mL_s/min untersucht (Tabelle 17). Temperaturen oberhalb von 225 °C wurden aus Sicherheitsgründen nicht weiter untersucht, da die Messungen zur dynamischen Differenzkalorimetrie von Eugenol (bei der Symrise AG) im Bereich von 300 °C einen exothermen Ausschlag zeigten.

Tabelle 17: Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (0.1 mL/min, 0.75 mLs/min O₂; 10 mL-Kapillarreaktor).

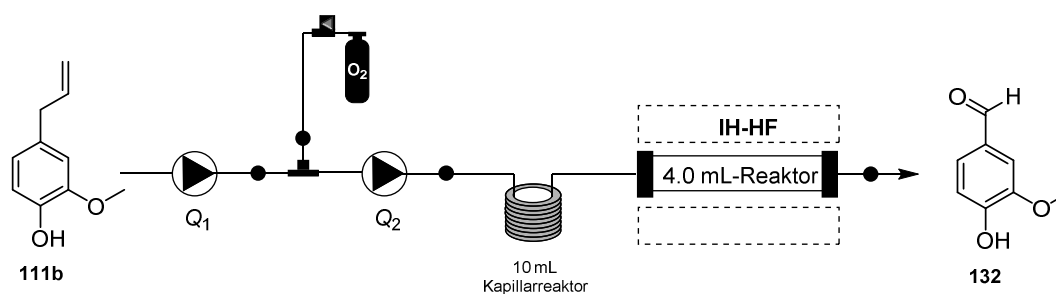
Versuch	Q_1 [mL/min]	p_1 [bar]	Q_2 [mL/min]	p_2 [bar]	$Q(O_2)$ [mLs/min]	T [°C]	Vanillin $A[\%]$
1.	0.1	7	0.9	15	0.75	100	-
2.	0.1	7	0.9	14	0.75	150	0.08
3.	0.1	7	0.9	15	0.75	175	0.14
4.	0.1	7	0.9	14	0.75	200	0.12
5.	0.1	7	0.9	14	0.75	225	0.09

Bereits bei einer Temperatur von 150 °C erfolgte unter den oxidativen Bedingungen eine geringe Bildung von Vanillin (0.08 A[%]). Diese konnte durch Temperaturerhöhung auf maximal 0.14 A[%] gesteigert werden. Neben Vanillin (**132**) konnten auch das Isomerisierungsprodukt *E*-Isoeugenol und das Oxidationsprodukt Coniferylalkohol (**155**, Coniferyl-OH) nachgewiesen werden (Abbildung 45).

**Abbildung 45:** Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte in Abhängigkeit von der Temperatur in Gegenwart von Sauerstoff (Eugenol, 0.1 mL/min, 0.75 mLs/min O₂; 10 mL-Kapillarreaktor).

Coniferylalkohol (**155**) wurde bei einer Temperatur von 200 °C zu 1.2 A[%] gebildet. Die Resultate zeigen, dass sowohl Vanillin (**132**) als auch *E*-Isoeugenol in geringen Mengen in Abhängigkeit von der Temperatur gebildet wurden. In der Annahme, dass Eugenol (**111b**) zunächst zu Isoeugenol (**133**) isomerisiert wird bevor es zur Oxidation zu Vanillin (**132**) kommt, hätte dieses erwartungsgemäß in größeren Mengen gebildet werden müssen. Sofern allerdings die Umsetzung von Isoeugenol (**133**) zu Vanillin schneller erfolgt als die Isomerisierung, würde dieses zu einer geringen Detektion des Intermediates Isoeugenol führen. Diese Vermutung würde die Ergebnisse der oben beschriebenen Versuche stützen.

Durch einen gesteigerten Sauerstoffeintrag (1.5 mL_S/min) sollte die Bildung von Vanillin (**132**) gesteigert werden. Zudem wurde der zu untersuchende Temperaturbereich in kleinere Intervalle unterteilt (Tabelle 18). Ab einer Temperatur von 160 °C kam es zur oxidativen Bildung von Vanillin (**132**). Die Bildung von Vanillin (**132**) konnte in Abhängigkeit von der Temperatur auf maximal 0.40 A[%] gesteigert werden. Dieser Wert übertrifft bereits denjenigen, der mit dem *tube-in-tube*-Reaktor über einen Zeitraum von sieben Stunden erzielt wurde. Bei Betrachtung der temperaturabhängigen oxidativen Bildung von Vanillin (**132**) fällt auf, dass diese zunächst bis zu einer Temperatur von 175 °C ansteigt und sich bei höheren Temperaturen erneut verringert. Die Verringerung des Vanillinanteils bei höheren Temperaturen konnte nicht auf die Oxidation von Vanillin zu Vanillinsäure zurückgeführt werden.

Tabelle 18: Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 10 mL-Kapillarreaktor).

Versuch	Q_1 [mL/min]	p_1 [bar]	Q_2 [mL/min]	p_2 [bar]	$Q(O_2)$ [mLs/min]	T [°C]	Vanillin A[%]
1.	0.1	8	1.8	13	1.5	100	-
2.	0.1	8	1.8	12	1.5	120	-
3.	0.1	8	1.8	13	1.5	140	-
4.	0.1	8	1.8	13	1.5	150	-
5.	0.1	8	1.8	14	1.5	160	0.22
6.	0.1	8	1.8	13	1.5	170	0.19
7.	0.1	8	1.8	12	1.5	175	0.40
8.	0.1	7	1.8	14	1.5	180	0.24
9.	0.1	8	1.8	13	1.5	200	0.17
10.	0.1	8	1.8	13	1.5	225	0.32

Weiterhin konnte beobachtet werden, dass es ab einer Temperatur von 150 °C zur Bildung von Coniferylalkohol (**155**) kommt, welches bei 175 °C sein Maximum von 2.57 A[%] erreicht. Durch eine weitere Temperatursteigerung nahm der prozentuale Anteil an Coniferylalkohol (**155**) zunächst ab und stieg anschließend bei einer Temperatur von 225 °C wieder an. Die Abnahme von Coniferylalkohol (**155**) konnte nicht auf die Bildung des höher oxidierten Coniferylaldehyds (**154**, Coniferyl-CHO) zurückgeführt werden, da dieses nur in Spuren unabhängig von der Temperatur entstand. Neben Coniferylaldehyd (**154**, Coniferyl-CHO) wurde auch *E*-Isoeugenol nur in Spuren detektiert. Gleichzeitig verminderte sich der prozentuale Anteil von Eugenol (**111b**) ebenfalls ab einer Temperatur von 150 °C (Abbildung 46).

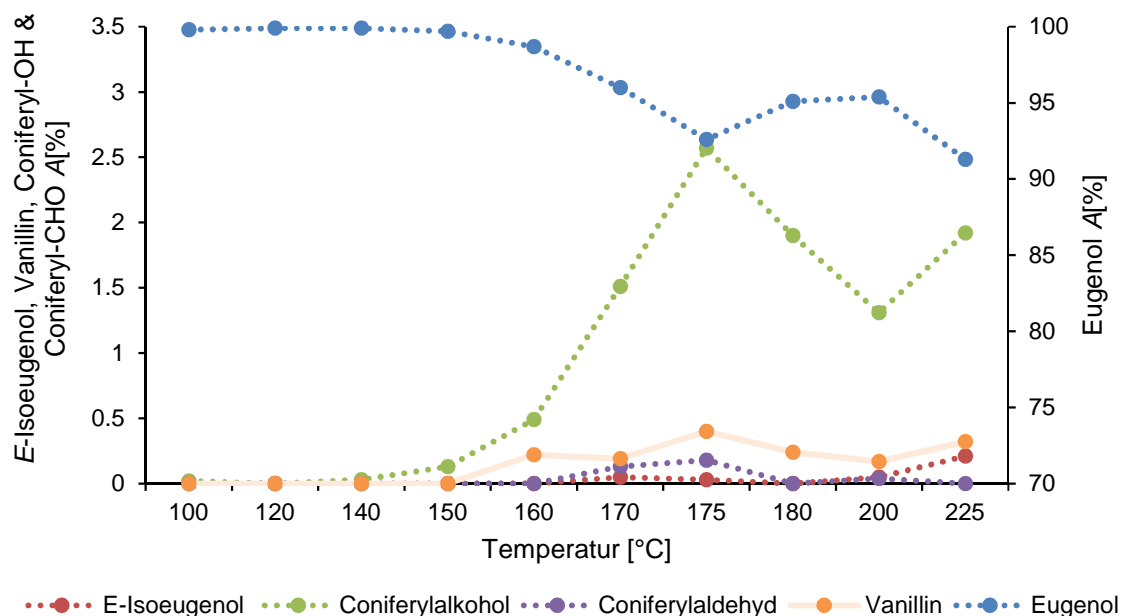
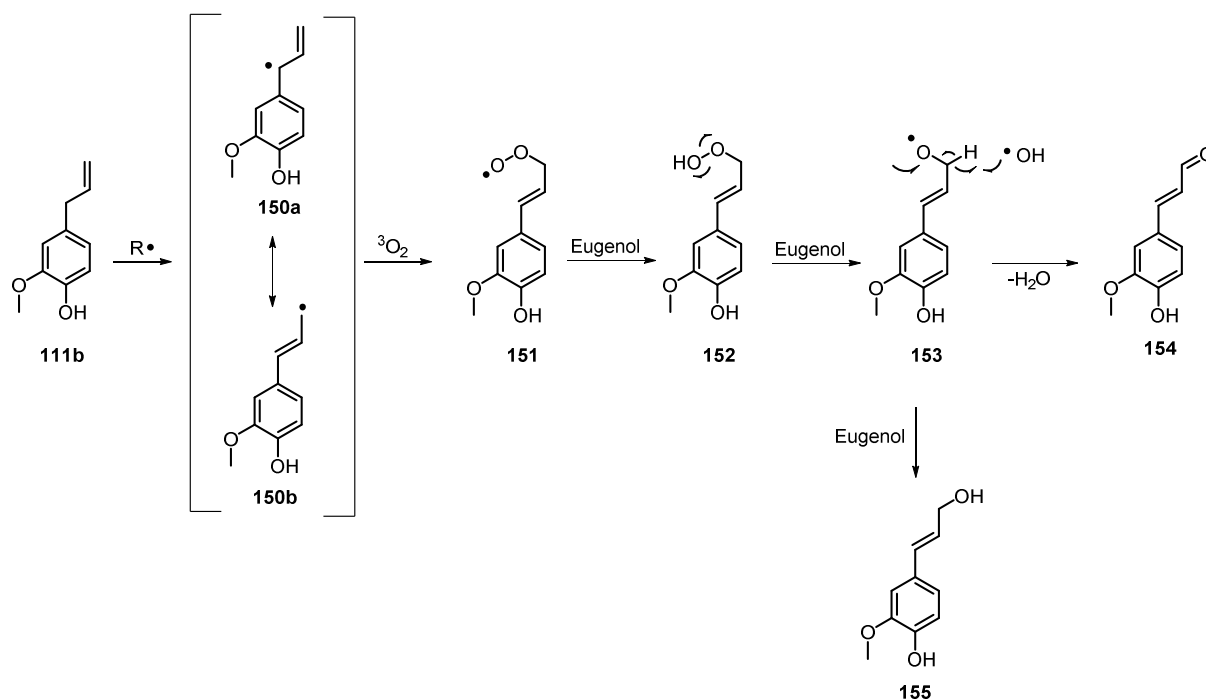


Abbildung 46: Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte in Abhängigkeit von der Temperatur in Gegenwart von Sauerstoff (Eugenol, 0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 10 mL-Kapillarreaktor).

Unter den gewählten Bedingungen stellt Coniferylalkohol (**155**) das Oxidationshauptprodukt dar. Dieses wurde vermutlich basierend auf einen radikalischen Mechanismus in Gegenwart von Sauerstoff hergestellt (Schema 38). Es wird davon ausgegangen, dass kein Singulett-Sauerstoff während der Reaktion erzeugt wurde, da die Reaktionen unter Lichtausschluss und somit auch nicht in Gegenwart von UV-Licht durchgeführt wurden. Daher basiert die Oxidation von Eugenol auf Triplett-Sauerstoff (³O₂). Während der Autoxidation in Gegenwart von Triplett-Sauerstoff ein radikalischer Mechanismus zugrunde liegt, würde das Allyl-Strukturmotiv in Gegenwart von Singulett-Sauerstoff in einer En-Reaktion reagieren.^{104, 105} Es ist bekannt, dass Sauerstoff als Radikalstarter fungiert, welcher zunächst ein Radikal in allylischer Position generiert. Das gebildete Radikal ist durch Resonanz stabilisiert. Neben dem stabileren Benzylradikal **150a** wird auch ein primäres Radikal **150b** gebildet. Letzteres reagiert vermutlich mit dem Triplett-Sauerstoff nach Übertragung eines Wasserstoffradikals durch Eugenol (**111b**) zu dem Hydroperoxidintermediat **152**. Anschließend wird das Hydroperoxidderivat gespalten und das generierte Hydroxylradikal spaltet in α -Stellung des Sauerstoffs vom Intermediat **153** ein Wasserstoffradikal ab, sodass Coniferylaldehyd (**154**) resultiert. Durch eine erneute Übertragung eines Wasserstoffradikals vom Eugenol (**111b**) auf das Intermediat **153** wird der, in diesem Versuch mengenmäßig am meisten gebildete, Coniferylalkohol (**155**) hergestellt.

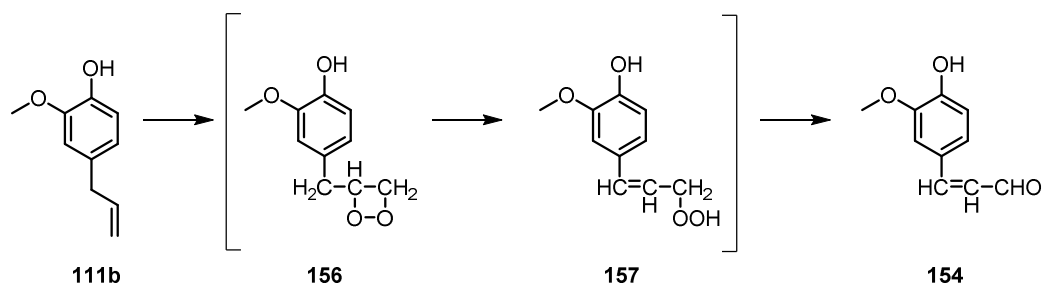
¹⁰⁴ V. Nardello-Rataj, B. Hong, R. Lebeuf, S. Delbaere, P. L. Alsters, *Catalysts* **2016**, *6*, 1-11.

¹⁰⁵ A. G. Davies, *J. Chem. Res.* **2009**, 533-544.



Schema 38: Postulierter radikalischer Mechanismus für die Bildung von Coniferylalkohol (**155**) bzw. Coniferylaldehyd (**154**).

Dieser in Schema 38 postulierten Mechanismus zur Bildung von Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) wird durch eine Publikation zur Oxidation des Safrols (5-Allylbenzo[d][1,3]dioxol) weiter gestützt. Schema 39 ist der vom Safrol abgeleitete Mechanismus zu entnehmen.¹⁰⁶



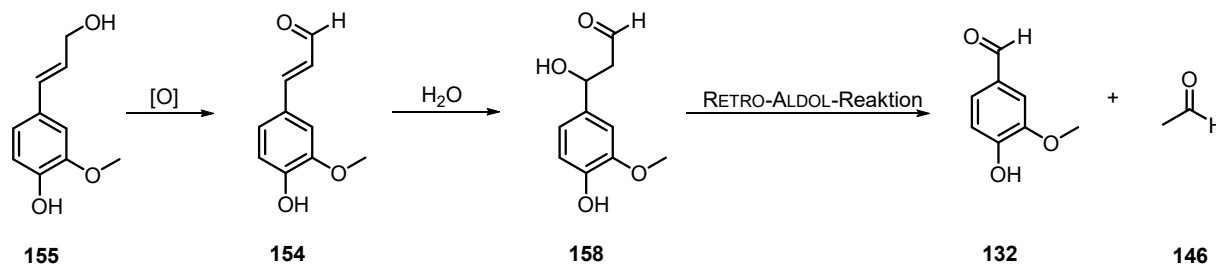
Schema 39: Postulierter Mechanismus für die Bildung von Coniferylalkohol (**155**) bzw. Coniferylaldehyd (**154**) in Analogie zu Safrol.¹⁰⁶

Es ist ersichtlich, dass unter den gewählten oxidativen Bedingungen eine Bildung von Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) aus Eugenol (**111b**) über das Dioxetan **156** und Hydroperoxid **157** erfolgen kann.

Anhand beider postulierten Mechanismen kann die Bildung von Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) über eine radikalische Autoxidation erklärt werden. Neben Vanillin (**132**) handelt es sich sowohl bei Coniferylalkohol (**155**) als auch bei Coniferylaldehyd (**154**) um die mengenmäßig am stärksten gebildeten Oxidationsprodukte, welche vermutlich

¹⁰⁶ Aus dem japanischen übersetzte Veröffentlichung (Y. Fujita, T. Ueda) durch die Symrise AG.

Intermediate der Oxidation von Eugenol (**111b**) zum Vanillin (**132**) darstellen. Die Bildung von Vanillin (**132**) aus dem Zwischenprodukt Coniferylaldehyd (**154**) erfolgt wahrscheinlich in Gegenwart von Wasser durch eine RETRO-ALDOL-Reaktion (Schema 40). Diese Vermutung wird durch die in der Literatur beschriebenen RETRO-ALDOL-Reaktion von Zimtsäurealdehyd zu Benzaldehyd gestützt.¹⁰⁷



Schema 40: Bildung von Vanillin (**132**) aus den Intermediaten Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**).

4.4.3 Kalibrierung mittels internen Standards für die zyklische Reaktionsführung

Durch die Verwendung eines internen bzw. externen Standards kann eine Quantifizierung einer Reaktion erfolgen bzw. ein Bezug zwischen Umsatz und Ausbeute hergestellt werden. Der interne Standard wird der zu messenden Probe hinzugefügt und somit Probenverlusten bei der Analyse entgegengewirkt. Im Weiteren ist bei der Wahl des internen Standards folgendes zu berücksichtigen:

- Der interne Standard muss chemisch inert sein
- Der interne Standard muss strukturell ähnlich zum Analyten sein bzw. bei keiner strukturellen Verwandtschaft eine Bestimmung der Responsefaktoren erfolgen.
- Detektion bei einer noch nicht belegten Retentionszeit

Wichtig zu beachten ist, dass unabhängig von der Konzentration des Analyten und des internen Standards eine lineare Abhängigkeit im Messbereich besteht. Deshalb stellt der Responsefaktor (R_F) eine wichtige Größe dar und ist als Verhältnis von Signal zu Stoffmenge des Analyten definiert. Die Kalibriergerade wurde durch Auftragen von Stoffmengenverhältnis gegen Signalfächenverhältnis von Analyt und Standard erhalten. Als interner Standard wurde das langkettige Alkan Eicosan eingesetzt. Dieses wurde ausgewählt um sicherzustellen, dass keine Folgereaktion mit eventuell intermediär erzeugten Peroxiden eintritt. Da es sich bei Eicosan um keine artverwandte Substanz handelt, wurde zuvor der

¹⁰⁷ J. P. Guthrie, K. J. Cooper, J. Cossar, B. A. Dawson, K. F. Taylor, *Can J. Chem.* **1984**, 62, 1441-1445.

Responsefaktor bestimmt, welcher je nach Konzentration in einem Bereich von 2.3-3.4 liegt. Durch die in Abbildung 47 gezeigte Kalibriergerade für Vanillin wird die minimale Konzentrationsabhängigkeit des Responsefaktors berücksichtigt.

Vanillin (**132**) ist der Strukturklasse der Phenole zuzuordnen. Diese zeigen im Gaschromatogramm als charakteristisches Merkmal ein starkes *Tailing* und keine ideale Peakform. Dies bedeutet, dass geringe Mengen von Vanillin (**132**) nicht zufriedenstellend integrierbar sind bzw. nur erschwert detektiert werden konnten, da das starke *Tailing* leicht dem Untergrundrauschen zugeordnet werden kann. Deshalb wurde ein charakteristisches Ion des Vanillins und des internen Standards ausgewählt und diese separat integriert (*Extract Ion Chromatogramm*). Durch dieses Verfahren erfolgt eine Detektion anhand der charakteristischen Ionen ohne Einbeziehung des Untergrundes. Die Flächenanteile für die Erstellung der Kalibriergerade wurden auf dieselbe Art und Weise ermittelt. Für die Umsatzbestimmung konnte diese Vorgehensweise allerdings nicht angewandt werden, da für geringe Mengen nicht identifizierter Nebenprodukte kein charakteristisches Ion selektiert werden konnte.

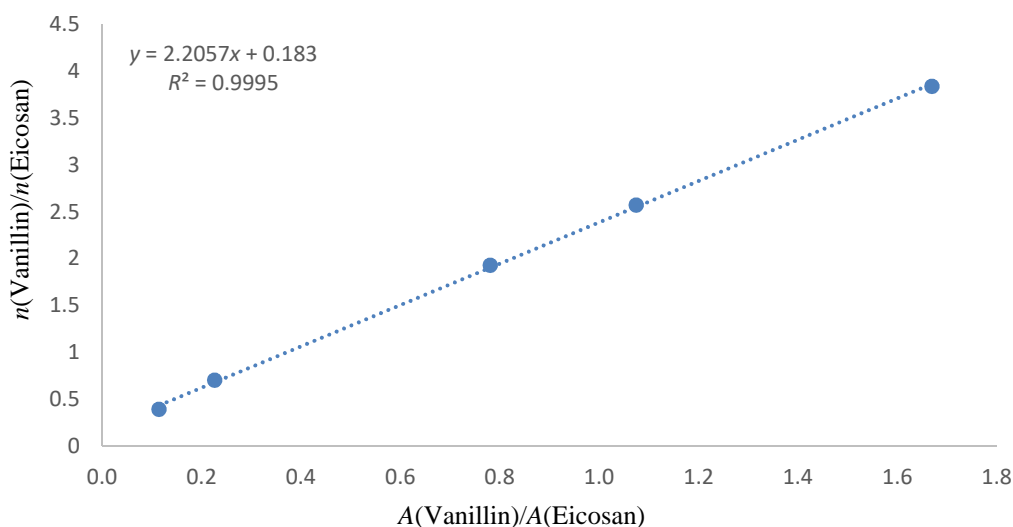


Abbildung 47: Kalibriergerade von Vanillin (**132**) für die Ausbeutebestimmung.

Die erhaltene Kalibriergerade wird durch Gleichung [4] beschrieben. Durch das hohe Bestimmtheitsmaß von 0.9995 ist diese statistisch abgesichert.

$$\frac{n(\text{Vanillin})}{n(\text{Eicosan})} = 2.21 * \frac{A(\text{Vanillin})}{A(\text{Eicosan})} + 0.18 \quad [4]$$

Mithilfe dieser Gerade wurde die Ausbeute von Vanillin (**132**) unter Berücksichtigung der Reinheit der Ausgangsverbindungen Eugenol (99.9 A[%]) und Isoeugenol (98.9 A[%])

ermittelt. Zudem wurde angenommen, dass die Masse der erhaltenen Probe der Masse des eingesetzten Eugenols/Isoeugenols entspricht.

Im Rahmen dieser Arbeit fand ausschließlich eine Quantifizierung des gewünschten Oxidationsproduktes Vanillin (**132**) statt, da zunächst die Möglichkeit einer oxidativen Bildung von Vanillin (**132**) unter Durchflussbedingungen untersucht werden sollte.

4.4.4 Zyklische Reaktionsführung zur Oxidation von Eugenol (**111b**) unter Verwendung von Sauerstoff

Aufgrund der Ergebnisse aus dem Temperaturscreening und des geringen Eugenolverbrauchs wurden als Temperaturen für eine zyklische Reaktionsführung 140 °C und 160 °C gewählt. Zusätzlich wurde der Einfluss eines höheren Druckes bei einer Temperatur von 160 °C untersucht. Das bisher genutzte Durchflusssystem wurde für die zyklische Reaktionsführung modifiziert. Der 10 mL-Kapillarreaktor wurde gegen einen 4 mL-Kapillarreaktor ausgetauscht um das Volumen des Systems zu minimieren. Diese Veränderung sollte auf die Bildung von Vanillin (**132**) keinen Einfluss ausüben, da der Kapillarreaktor als statischer Mischer fungiert und eine gute Durchmischung auch mit einem geringeren Volumen gewährleistet. Bei gleichzeitig effektiver Durchmischung erlaubt der 4 mL-Kapillarreaktor die Anzahl der Durchläufe pro Zeiteinheit zu steigern.

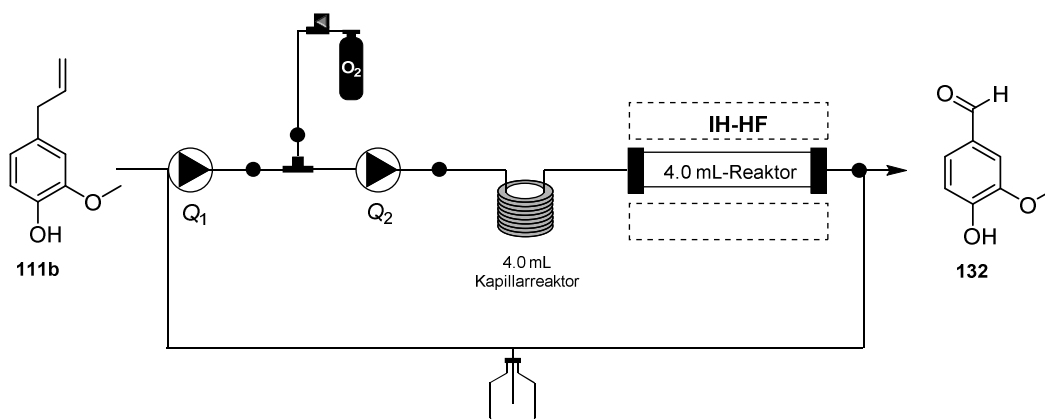
Die zyklische Reaktionsführung erfolgte über einen Zeitraum von acht Stunden. Dieses entsprach sechs Durchläufen, da das Gesamtvolumen des Durchflusssystems 8 mL betrug. Aus den vorausgegangen Versuchen mit dem *tube-in-tube*-Reaktor war bekannt, dass die Integration eines Dreiwegeventils für die zyklische Reaktionsführung aufgrund der kontinuierlichen Anreicherung mit Sauerstoff vermieden werden sollte, da es durch die zunehmende Bläschenbildung zur Einstellung der Pumpleistung gegen Ende der Reaktionsführung kommen kann. Deshalb wurde die Ausgangsverbindung in einem Kolben (2.0-3.0 mL) vorgelegt. Die Reaktionsmischung wurde bei der Reaktion aus dem Kolben bezogen und auch in diesen hineingepumpt, sodass der überschüssige Sauerstoff entweichen und erneut eine Anreicherung mit dem Oxidationsmittel stattfinden konnte. Bevor die zyklische Reaktionsführung gestartet wurde, wurde das System mit Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff gespült. Der Zeitpunkt $t=0$ war mit dem Einschalten der Temperatur gleichbedeutend. Nach jedem Durchlauf (80 Minuten) wurde eine Probe direkt aus dem Durchflusssystem entnommen und unmittelbar im Anschluss gaschromatografisch vermessen. Es wurde eine Probe zur Bestimmung des Umsatzes (FID-Signal) sowie eine

weitere nach Hinzufügen des internen Standards zwecks Ausbeutebestimmung untersucht. Dadurch wurde sichergestellt, dass der interne Standard nicht mit der Reaktionslösung reagierte und kein Signal der eigentlichen Probe überlagerte.

Im Folgenden sind die Bedingungen der zyklischen Reaktionsführungen sowie die Flächenprozent und Ausbeuten des jeweiligen letzten Zyklus gezeigt (Tabelle 19).

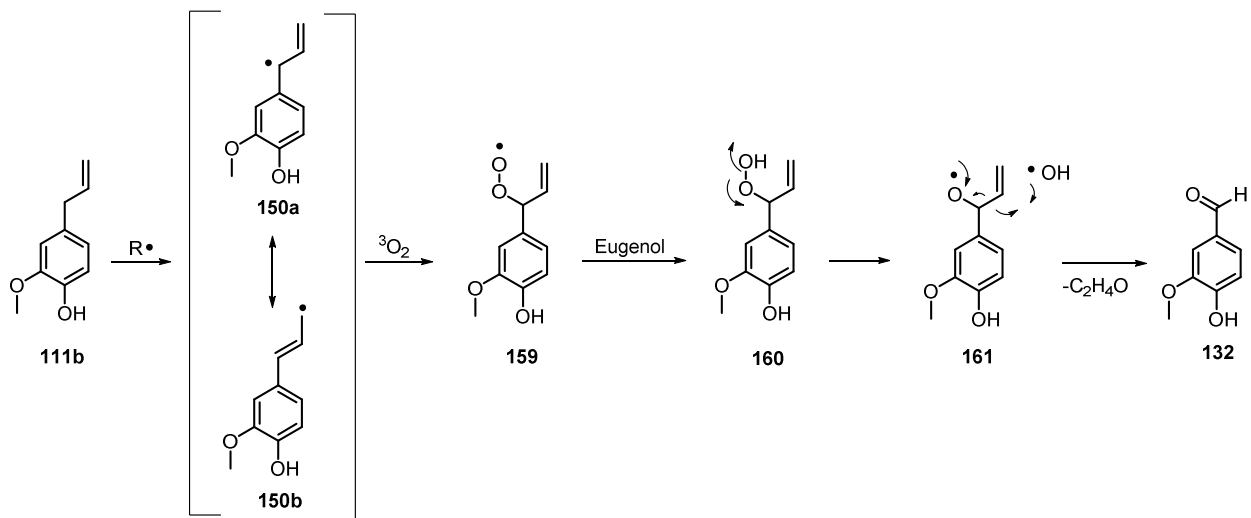
Nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung in Gegenwart von Sauerstoff wurde Eugenol (**111b**) bei 140 °C oxidativ zu 3.5 % Vanillin (**132**) umgesetzt. Durch eine 20 °C höhere Temperatur wurde Vanillin (**132**) in einer fast doppelt so hohen Ausbeute wie bei 140 °C erhalten. Die Ausbeute wurde durch den Einfluss eines höheren Druckes (70-75 bar) auf 7.4 % gesteigert. Die in Tabelle 19 gezeigten Abweichungen der bestimmten Ausbeute zum ermittelten Umsatz sind auf das starke *Tailing* und auf dem wesentlich höheren Responsefaktor des Vanillins (3.4-2.3) zurückzuführen.

Tabelle 19: Zyklische Reaktionsführungen für die Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff bei Temperaturen von 140 °C und 160 °C sowie Drücken von 11/12 bar und 70-75 bar (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 8 h, 4 mL-Kapillarreaktor).



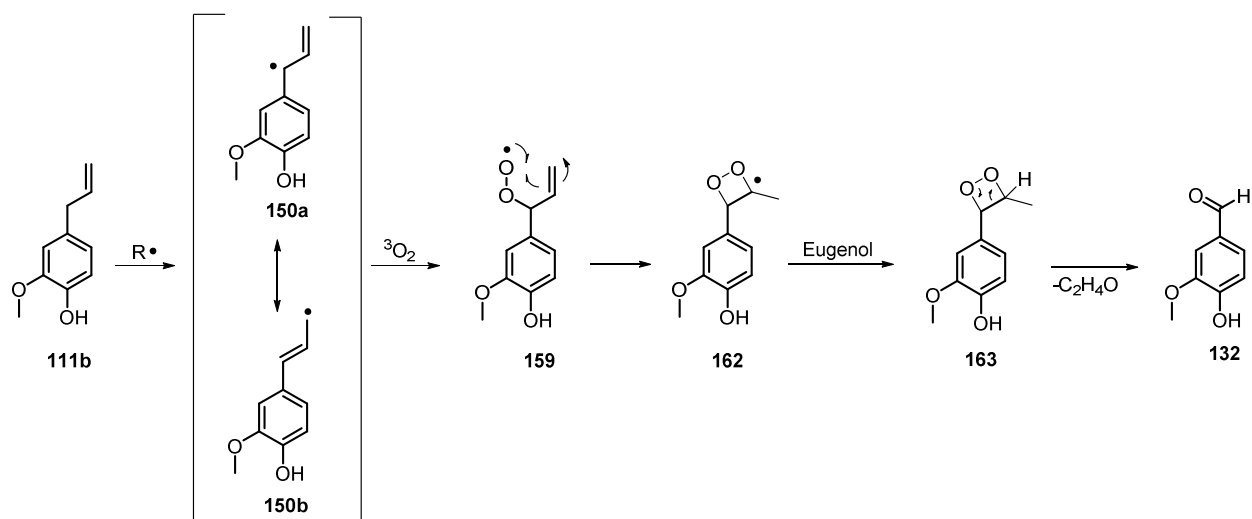
Versuch	Q_1	p_1	Q_2	p_2	$Q(O_2)$	T	Ausbeute (A-Prozente)
	[mL/min]	[bar]	[mL/min]	[bar]	[mLs/min]	[°C]	[%]
1.	0.1	10	1.8	11	1.5	140	3.54 (1.08)
2.	0.1	10	1.8	12-19	1.5	160	6.42 (4.97)
3.	0.1	11	1.8	70-75	1.5	160	7.40 (3.33)

Bei der Bildung von Vanillin (**132**) handelt es sich wie bei der Synthese von Coniferylaldehyd (**154**) um einen autoxidativen Prozess, welcher auf Radikalbildung basiert. Vanillin (**132**) entsteht vermutlich durch Reaktion des Triplett-Sauerstoffs mit dem resonanzstabilisierten Benzylradikal **150a** zum Intermediat **159**. Durch Eugenol (**111b**) wird ein Wasserstoffradikal auf das Peroxyradikal **159** übertragen und das gebildete Hydroperoxidderivat **160** anschließend gespalten. Das daraus resultierende Hydroxylradikal greift das Intermediat **161** radikalisch an und Vanillin (**132**) entsteht unter Abspaltung von Acetaldehyd (Schema 41).



Schema 41: Postulierter radikalischer Mechanismus für die Synthese von Vanillin (**132**) in Gegenwart von Sauerstoff.

Alternativ kann Vanillin (**132**) über ein Dioxetanradikal **100** hergestellt werden. Hierfür reagiert das gebildete Allylradikal **89a** mit dem Triplett-Sauerstoff zum Peroxyintermediat **97**, welches ins Dioxetanradikal **100** überführt wird. Anschließend findet der Transfer eines Wasserstoffradikals des Eugenols auf das Intermediat **100** statt, sodass es zur Synthese des Dioxetans **101** kommt. Dieses wird unter Bildung von Vanillin (**132**) und Acetaldehyd thermisch geöffnet.



Schema 42: Postulierter radikalischer Mechanismus für die Synthese von Vanillin (**132**) via Dioxetanradikal (**162**).

Bei beiden postulierten Mechanismen steht die Radikalbildung im direkten Zusammenhang mit der Temperatur und der Sauerstoffmenge. Dieses wirkt sich allerdings nicht nur auf die Vanillinbildung, sondern auch auf die Darstellung weiterer Oxidationsprodukte aus. Deshalb vermindert sich bei einer Temperaturerhöhung nicht nur der Eugenolanteil, sondern es steigen auch die Umsätze zu den weiteren Oxidationsprodukten Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**145**).

Im Folgenden wird die Bildung der Oxidationsprodukte während der achtstündigen zyklischen Reaktionsführung bei Temperaturen von 140 °C/11 bar, 160 °C/12-19 bar und 160 °C/70-75 bar erläutert. Die jeweiligen Flächenprozentage sind in Abhängigkeit vom Zyklus in Abbildung 48, Abbildung 49 und Abbildung 51 gezeigt.

Bei einer Temperatur von 140 °C und einem Druck von 11 bar wurden die Oxidationsprodukte Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) sowie das Isomerisierungsprodukt *E*-Isoeugenol ab dem zweiten Zyklus gebildet. Während die Isomerisierung zum *E*-Isoeugenol nur in Spuren stattfindet, erfolgt die Synthese von Coniferylaldehyd (**154**) zu einem doppelt so hohen prozentualen Anteil wie die Bildung von Coniferylalkohol (**155**). Da es sich bei diesen Verbindungen ebenfalls um Phenole handelt und diese in geringen Flächenprozenten gebildet wurden, müssen die gezeigten Werte kritisch betrachtet werden. Der prozentuale Anteil von Eugenol (**111b**) ist nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung um ungefähr 3.40 A[%] verringert (Abbildung 48).

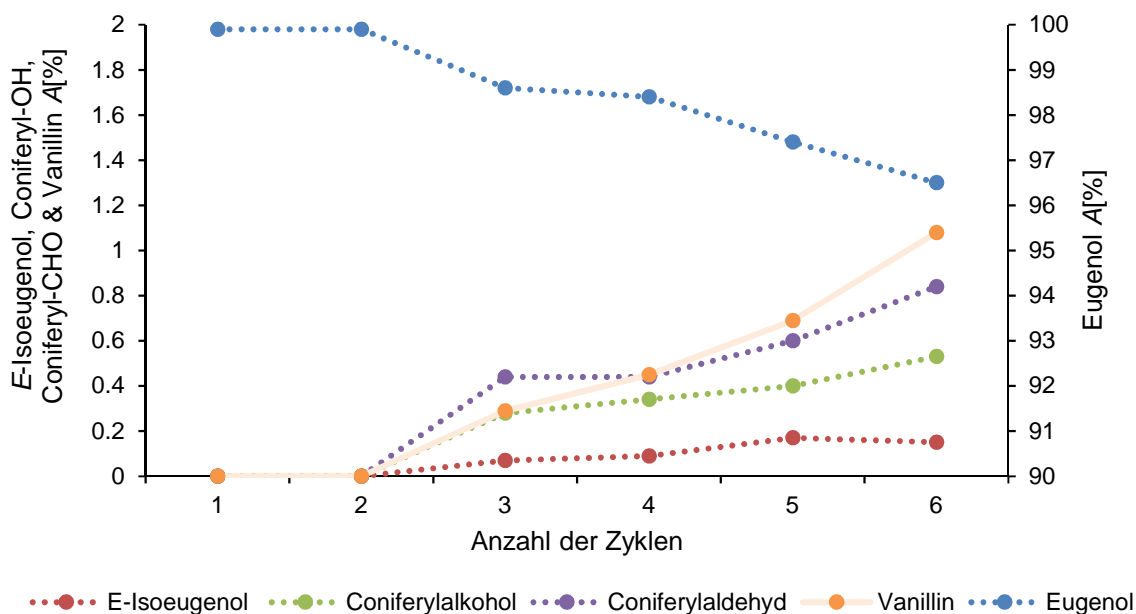


Abbildung 48: Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte bei der zyklischen Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff bei einer Temperatur von 140 °C (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 4 mL- Kapillarreaktor).

Bei einer Temperaturerhöhung um 20 °C wurde nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung erwartungsgemäß eine höhere Ausbeute von Vanillin (**132**) erreicht (6.42 %, 4.97 A[%]). Zugleich verblieben ca. 84.8 A[%] des Eugenols. Dieser Wert lag 11.7 A[%] niedriger als bei der zyklischen Reaktionsführung bei 140 °C. Somit steht einer um 2.88 % gesteigerten Vanillinbildung ein um 11.7 A[%] höherer Eugenolverbrauch gegenüber. Das Nebenprodukt Coniferylalkohol (**155**) wurde in Umsätzen zwischen 0.47 A[%] und 0.76 A[%] gebildet. Mit jedem weiteren Zyklisierungsschritt erfolgte die prozentuale Zunahme des Coniferylaldehyds (**154**). Ab dem vierten Zyklus war der Coniferylalkohol (**155**) nicht mehr nachzuweisen, weil dieser vermutlich vollständig zu Coniferylaldehyd (**154**) umgesetzt wurde (Abbildung 49). Am Ende der achtstündigen zyklischen Reaktionsführung lag Coniferylaldehyd (**154**) zu 3.68 A[%] vor.

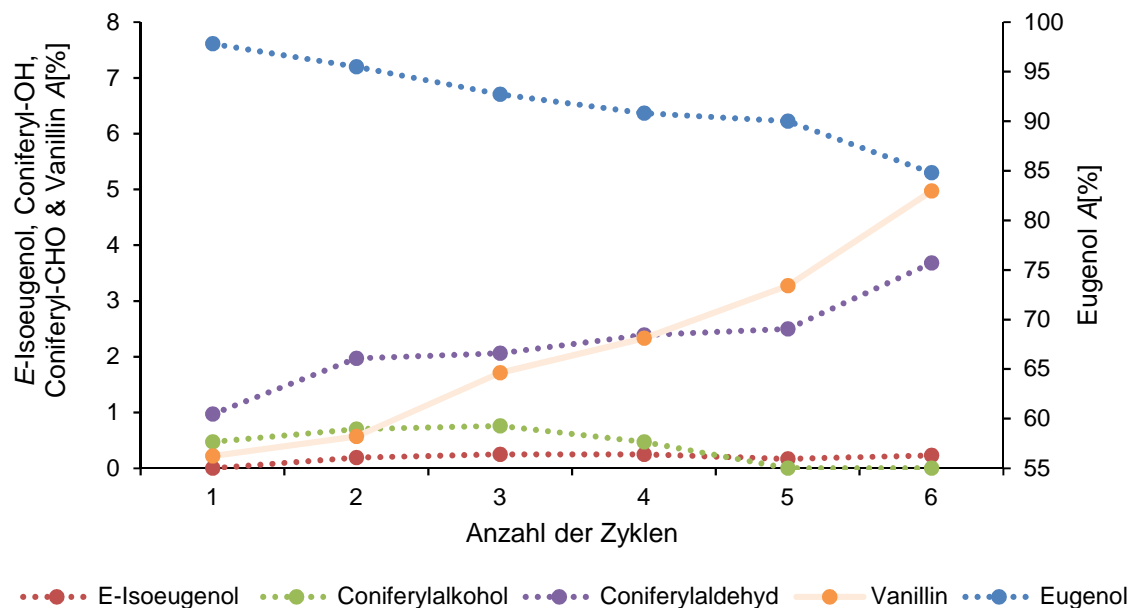


Abbildung 49: Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte bei der zyklischen Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff bei einer Temperatur von 160 °C (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 4 mL- Kapillarreaktor).

Ein längerer Zeitraum für die zyklische Reaktionsführung war mit dem Problem der zunehmenden Viskosität verbunden und kann vermutlich auf die Polymerisierung von Eugenol (**111b**) zurückgeführt werden. Die zunehmende Viskosität wurde durch den steigenden Druck beider Pumpen dokumentiert. Nach Beendigung der zyklischen Reaktionsführung kam es aufgrund der hohen Viskosität zur Blockade des Durchflusssystems. In Abbildung 50 ist der Farbverlauf in Abhängigkeit von der Verweilzeit pro Zyklisierungsschritt dargestellt.

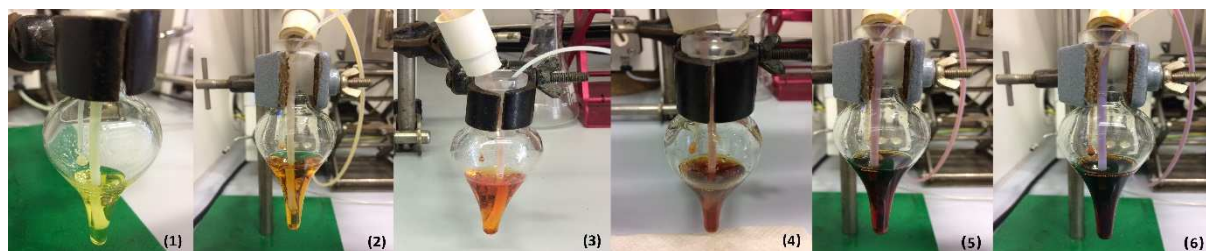


Abbildung 50: Farbverlauf in Abhängigkeit von der Verweilzeit. Bedingungen: 160 °C, nach 1) 80 min, 2) 160 min, 3) 240 min, 4) 320 min, 5) 400 min, 6) 480 min (Die Bilder stammen aus zwei unterschiedlichen zyklischen Reaktionsführungen unter denselben Bedingungen).¹⁰⁸

Für die Oxidation unter natürlichen Bedingungen ist neben der Temperatur auch der Druck ein entscheidender Parameter. Für eine natürliche Prozessführung ist es unerlässlich, dass der Druck bei maximal 15 bar liegt, sofern eine Temperatur bis 120 °C verwendet wird. Bei allen bisher durchgeführten Reaktionen lag der Systemdruck, trotz wesentlich höherer

¹⁰⁸ Forschungspraktikum C. Kuhwald, Universität Hannover, 2018.

Temperaturen (140 °C und 160 °C), bei maximal 19 bar. Dennoch sollte der Einfluss eines wesentlich höheren Druckes auf die Reaktion untersucht werden, da dieser die Sauerstoffaufnahme in die Reaktionslösung begünstigt. Hierfür wurde hinter dem Reaktor ein 750 psi (51.7 bar) Rückdruckventil eingesetzt. Um den Einfluss des Druckes zu untersuchen, wurde für die zyklische Reaktionsführung die erhöhte Temperatur von 160 °C gewählt.

Nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung wurde Eugenol (**111b**) zu 3.33 A[%] in Vanillin (**132**) überführt. Dieses entspricht unter Einbeziehung der Responsefaktoren einer Ausbeute von 7.40 %. Dieser Wert liegt um 1 % höher als unter vergleichbaren Bedingungen bei einem Systemdruck von 12-19 bar. Im Gegensatz dazu wurde Eugenol (**111b**) bei einem höheren Druck von ca. 70-75 bar in wesentlich geringeren Mengen verbraucht als dieses bei einem geringeren Druck der Fall war. Bei einem Druck von 70-75 bar lagen nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung noch 91.7 A[%] des Eugenols vor (Abbildung 51). Allerdings muss konstatiert werden, dass anhand einer gaschromatografischen Analyse keine Aussage über die Entstehung nichtflüchtiger Verbindungen möglich ist. Die Bildung von Coniferylalkohol (**155**) wurde bei keinem Zyklisierungsschritt detektiert. Nebenprodukte wie *E*-Isoeugenol und Coniferylaldehyd (**154**) wurden in geringeren Mengen gebildet. Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass ein höherer Druck zur gesteigerten Vanillinbildung führt und gleichzeitig ein geringerer Anteil an Eugenol (**111b**) für diesen Prozess verbraucht wird. Für die Ausbeute von 7.40 % Vanillin (**132**) wurden 8.10 A[%] Eugenol verbraucht. Somit konnte die Selektivität gesteigert werden.

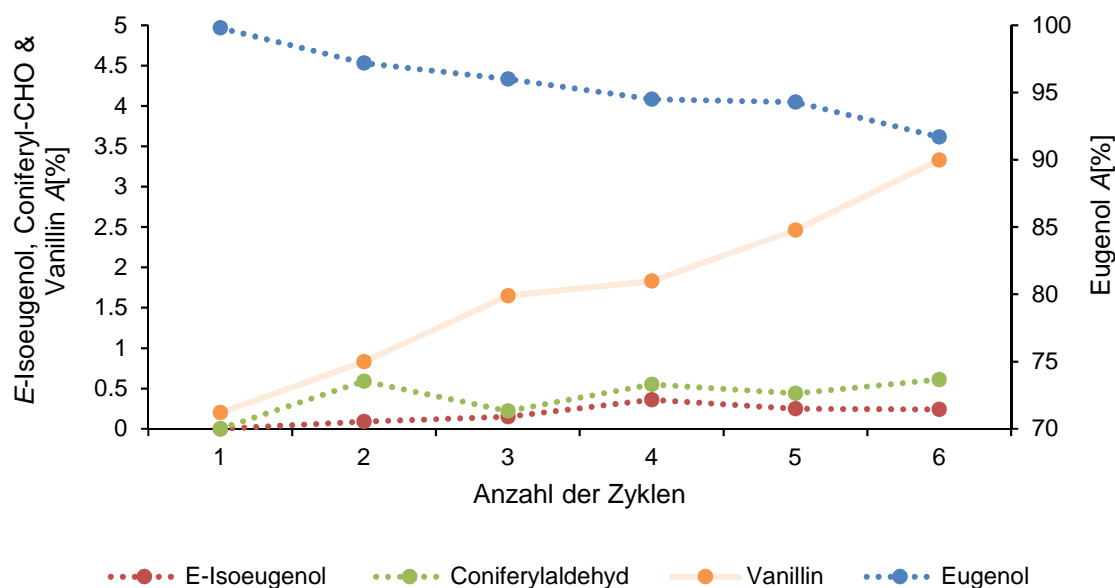


Abbildung 51: Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte bei der zyklischen Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff bei einem Druck von 70 bar (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 4 mL-Kapillarreaktor).

Zusammenfassend kann aus den drei zyklischen Reaktionsführungen geschlossen werden, dass eine Temperatur von 160 °C zu einer erhöhten Vanillinbildung führt. Zudem fand die Darstellung des Oxidationsproduktes Coniferylaldehyd (**154**) bei 160 °C verstärkt statt, sodass insgesamt ein Anteil von 10 % an Oxidationsprodukten (Vanillin, Coniferylalkohol und Coniferylaldehyd) erhalten wurde. Bei derselben Temperatur und einem Druck von 70-75 bar konnte eine Steigerung der Selektivität zum Vanillin erzielt werden. Dies führte jedoch gleichzeitig zur verminderten Bildung der Oxidationsprodukte Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**). Daraus resultiert, dass ein um zwei Prozent verminderter Anteil an Oxidationsprodukten (Vanillin, Coniferylalkohol und Coniferylaldehyd) im Vergleich zur Reaktionsführung mit einem geringeren Druck gefunden wurden (Abbildung 52). Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass es sich bei den aufgeführten Anteilen an Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) um nicht quantifizierte Flächenprozent handelt. Im Hinblick auf eine mögliche RETRO-ALDOL-Reaktion des Coniferylaldehyds (**154**) zum Vanillin (**132**) gilt eine Temperatur von 160 °C und ein Druck von 12-19 bar als vielversprechend.

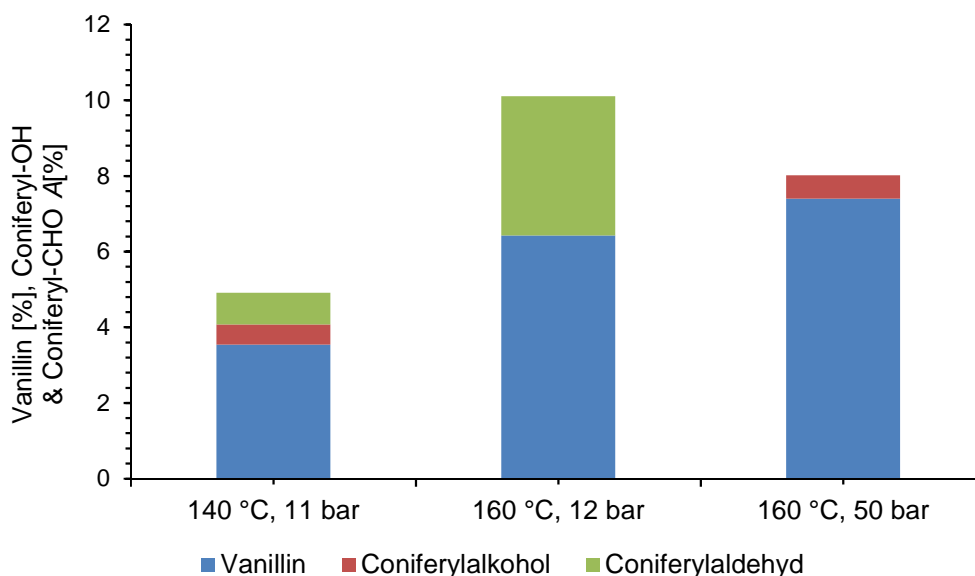


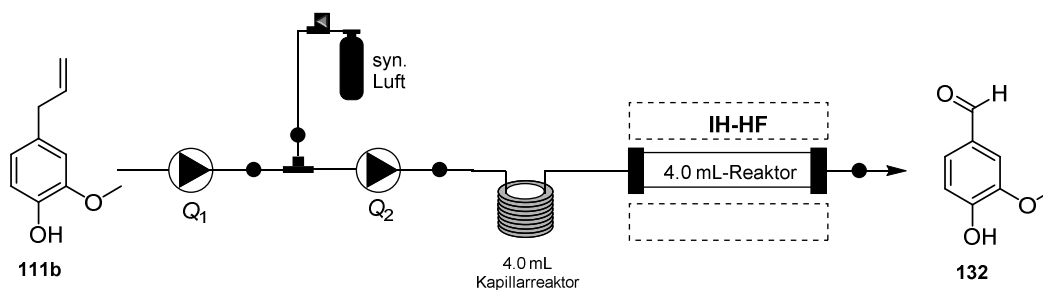
Abbildung 52: Gegenüberstellung der Oxidationsprodukte Vanillin (**132**), Coniferylalkohol (**155**), Coniferylaldehyd (**154**) einer achtstündigen zyklischen Reaktionsführung (Eugenol, 0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂; 4 mL-Kapillarreaktor).

Für eine natürliche Prozessführung ist die Verwendung von reinem Sauerstoff nicht zulässig. Deshalb wurde ebenfalls die Verwendung von Luft als Oxidationsmittel für die Umsetzung von Eugenol (**111b**) zu Vanillin (**132**) untersucht.

4.4.5 Variation der Temperatur zur Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von synthetischer Luft

Die Resultate der vorangegangenen Unterkapitel zeigten, dass die Bildung von Vanillin (**132**) durch eine höhere Sauerstoffzufuhr begünstigt ist. Da für das nachfolgende Temperaturscreening synthetische Luft verwendet wurde, welche ein Fünftel der Sauerstoffmenge des reinen Sauerstoffes enthält, wurde auf den Einsatz der geringen Gasflussrate verzichtet. Deshalb wurde für das folgende Temperaturscreening direkt die höhere Flussrate von 1.5 mL_S/min verwendet (Tabelle 20).

Tabelle 20: Studien zur Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von synthetischer Luft (0.1 mL/min, 1.5 mL_S/min synthetische Luft, 4 mL-Kapillarreaktor).



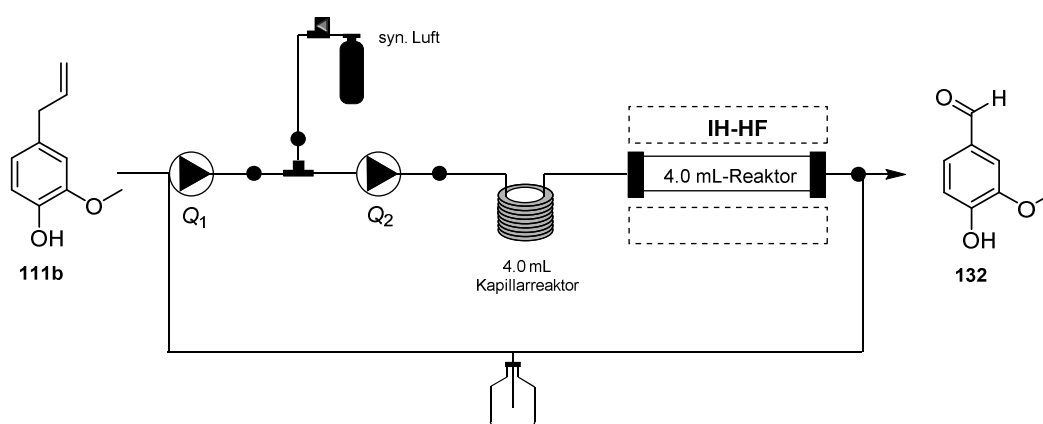
Versuch	Q_1 [mL/min]	p_1 [bar]	Q_2 [mL/min]	p_2 [bar]	$Q(\text{syn. Luft})$ [mL _S /min]	T [°C]	Vanillin A [%]
1.	0.1	6	1.8	13	1.5	100	-
2.	0.1	6	1.8	13	1.5	120	-
3.	0.1	6	1.8	13	1.5	140	-
4.	0.1	6	1.8	13	1.5	160	-
5.	0.1	6	1.8	13	1.5	180	-
6.	0.1	6	1.8	13	1.5	200	-
7.	0.1	6	1.8	13	1.5	250	-
8.	0.1	6	1.8	13	1.5	300	-

Unter den gewählten Bedingungen konnte die Bildung von Vanillin (**132**) nicht beobachtet werden. Auch konnte unabhängig von der Temperatur keine Bildung des zuvor in größeren Mengen anfallenden Coniferylalkohols (**94**) gefunden werden. Die Bildung von *E*-Isoeugenol fand bei niedrigen Temperaturen in Spuren und ab einer Temperatur von 250 °C in größeren Anteilen statt (0.50 A [%]). Ursächlich für die erfolglose Oxidation wird die um ein Fünftel geringere Sauerstoffkonzentration der synthetischen Luft und eine zusätzliche geringe Reaktionsgeschwindigkeit sein. Damit letztere gesteigert werden kann, wird eine zyklische Reaktionsführung angestrebt.

4.4.6 Zyklische Reaktionsführung zur Oxidation von Eugenol unter Verwendung von synthetischer Luft

Damit ein direkter Vergleich zwischen den Versuchen in Gegenwart von Sauerstoff und synthetischer Luft möglich ist, wurde als Temperatur für die zyklische Reaktionsführung in Gegenwart von synthetischer Luft ebenfalls eine Temperatur von 140 °C bzw. 160 °C gewählt. Die Bedingungen und die Flächenprozentage sowie die Ausbeute nach den jeweiligen achtstündigen zyklischen Reaktionsführungen werden in Tabelle 21 gezeigt.

Tabelle 21: Zyklische Reaktionsführung für die Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von synthetischer Luft bei Temperatur von 140 °C und 160 °C (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min synthetische Luft; 4 mL- Kapillarreaktor).



Versuch	Q_1	p_1	Q_2	p_2	$Q(\text{syn. Luft})$	T	Ausbeute (A-Prozente)
	[mL/min]	[bar]	[mL/min]	[bar]	[mLs/min]	[°C]	[%]
1.	0.1	10	1.8	12	1.5	140	1.49 (0.13)
1.	0.1	10	1.8	14	1.5	160	1.21 (0.22)

In Gegenwart von synthetischer Luft wurde nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung bei einer Temperatur von 140 °C eine Ausbeute von 1.49 % erhalten. Trotz einer um 20 °C erhöhten Temperatur verminderte sich die Ausbeute von Vanillin (**132**) minimal auf 1.21 %. Im Vergleich zum zuvor eingesetzten reinem Sauerstoff war die Ausbeute bei einer Temperatur von 140 °C nicht wie erwartet um den Faktor fünf vermindert. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei einer Ausbeute von 1.21 % (160 °C, syn. Luft) um ein Fünftel der Ausbeute, die in Gegenwart von reinem Sauerstoff erzielt wurde.

Die ermittelten Flächenprozentage lagen wesentlich geringer als die mittels internen Standards bestimmten Ausbeuten. Die auftretende Diskrepanz zwischen dem detektierten

Flächenprozenten und der bestimmten Ausbeute wird auf das starke *Tailing* des Vanillinsignals sowie auf die Responsefaktoren zurückgeführt. Dieses Verhalten tritt besonders bei Detektion kleiner Mengen von Vanillin (**132**) auf.

Mit dem entwickelten Durchflusssystem gelang es erstmals in Gegenwart von synthetischer Luft Vanillin (**132**) herzustellen (Ausbeute 1.49 %, Tabelle 21).

Im Folgenden wird die Bildung der Oxidationsprodukte Vanillin (**132**), Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) während der achtstündigen zyklischen Reaktionsführung bei Temperaturen von 140 °C und 160 °C beschrieben sowie grafisch dargestellt. Die Flächenprozentage der jeweiligen Oxidationsprodukte werden in Abhängigkeit des Zyklus gezeigt.

Bei einer Temperatur von 140 °C verminderte sich der prozentuale Anteil von Eugenol (**111b**) um ungefähr 1.80 A[%]. Das Nebenprodukt Coniferylalkohol (**155**) war nach dem zweiten Zyklus nachweisbar und stieg mit jedem weiteren Zyklisierungsschritt kontinuierlich an (0.35 A[%]). Coniferylaldehyd wurde nach einer achtstündigen Reaktionsführung in einem prozentualen Anteil von 0.78 A[%] erhalten (Abbildung 53).

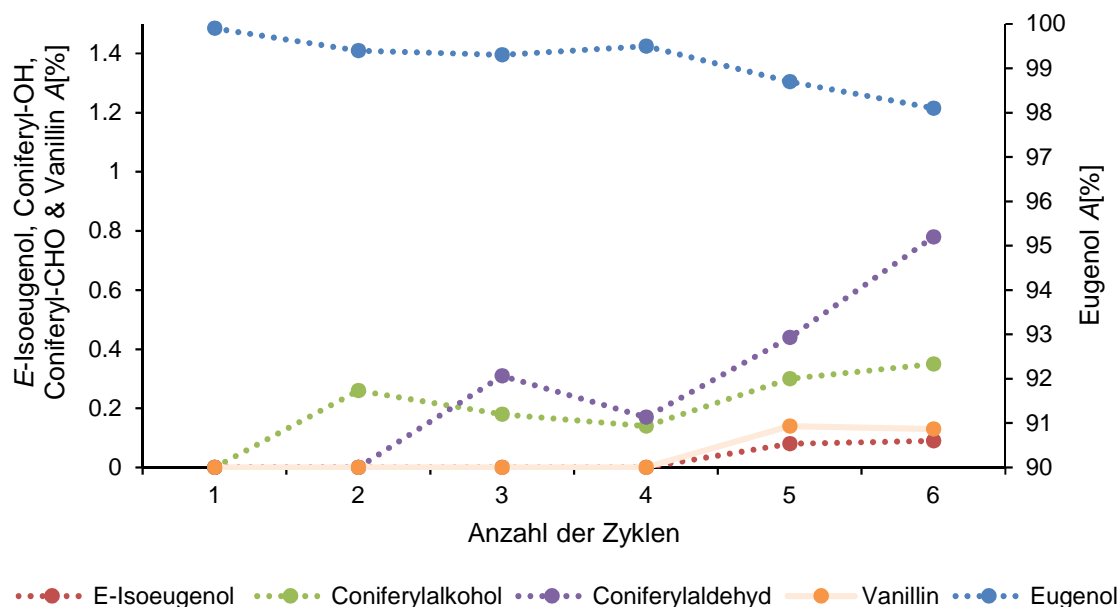


Abbildung 53: Flächenprozentage der gebildeten Oxidationsprodukte bei der zyklischen Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von synthetischer Luft bei einer Temperatur von 140 °C (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min synthetische Luft; 4 mL-Kapillarreaktor).

Bei der zyklischen Reaktionsführung bei 160 °C trat ein um 3.40 A[%] verstärkter Eugenolverbrauch als bei einer Temperatur von 140 °C auf (Abbildung 54). Folglich wurde eine größere Menge an Eugenol (**111b**) für die Bildung von Nebenprodukten wie

Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) als für die Erzeugung von Vanillin (**132**) genutzt. Der prozentuale Anteil von Coniferylaldehyd (**154**) stieg nach der achtstündigen Reaktionsführung auf 2.92 A[%] an. Im Gegensatz dazu wurde Coniferylalkohol (**155**) nur zu 0.44 A[%] gebildet. Auffällig ist, dass die Flächenanteile für Coniferylalkohol (**155**) ab dem vierten Zyklus eine Sättigung erfuhren, während die Flächenprozentanteile von Coniferylaldehyd (**154**) stark anstiegen. Folglich wurde Coniferylalkohol (**155**) zu Coniferylaldehyd (**154**) oxidiert. Neben *Z*-Isoeugenol wurde auch *E*-Isoeugenol nicht in Gegenwart von synthetischer Luft gebildet. Der Bildung der Nebenprodukte stand die Verminderung des Eugenolanteils um ungefähr 5 A[%] gegenüber.

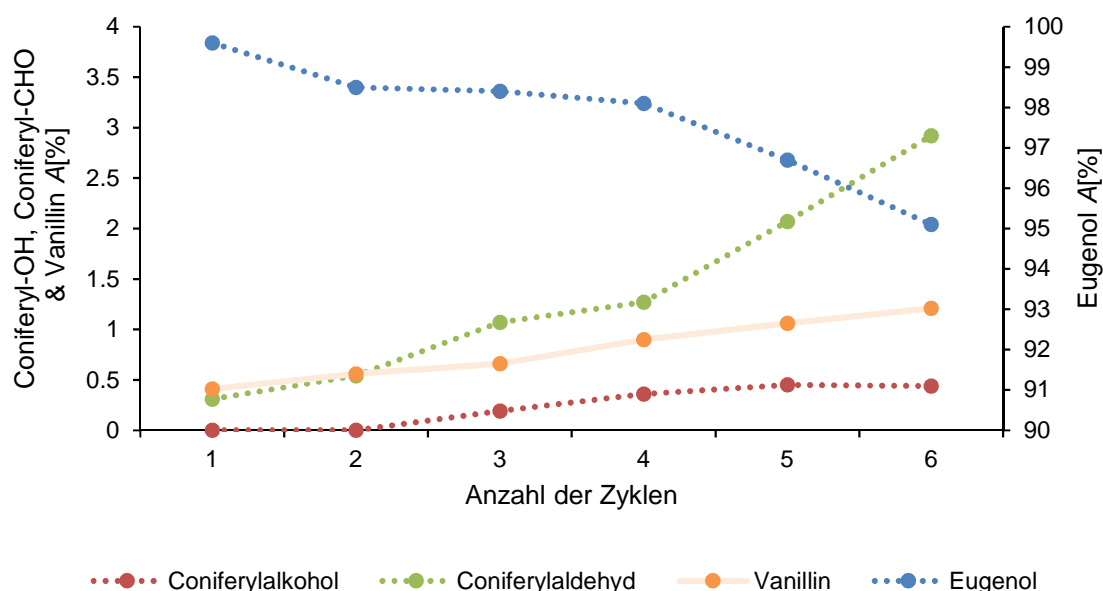


Abbildung 54: Flächenprozentanteile der gebildeten Oxidationsprodukte bei der zyklischen Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von synthetischer Luft bei einer Temperatur von 160 °C (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min synthetische Luft; 4 mL-Kapillarreaktor).

Zusammenfassend kann aus beiden achtstündigen zyklischen Reaktionsführungen geschlossen werden, dass eine minimal höhere Ausbeute an Vanillin bei einer Temperatur von 140 °C als bei 160 °C erhalten wurde. Dieses Ergebnis ist kritisch zu betrachten und kann unter Einbeziehung der Zwischenprodukte Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) erklärt werden. Durch die Berücksichtigung aller gebildeter Oxidationsprodukte (Vanillin, Coniferylalkohol, Coniferylaldehyd) wurde bei 140 °C ein Anteil von 2.6 % erhalten. Im Gegensatz dazu wurde Coniferylaldehyd (**154**) bei einer Temperatur von 160 °C zu 2.9 A[%] gebildet und trägt somit entscheidend zu einem prozentualen Anteil aller Oxidationsprodukte von 4.5 % bei. Es muss jedoch konstatiert werden, dass es sich bei den aufgeführten Anteilen an Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) um nicht

quantifizierte Flächenprozentage handelt. Im Hinblick auf eine mögliche RETRO-ALDOL-Reaktion des Coniferylaldehyds (**154**) zum Vanillin (**132**) gilt eine Temperatur von 160 °C und ein Druck von 14 bar als erfolgsversprechend.

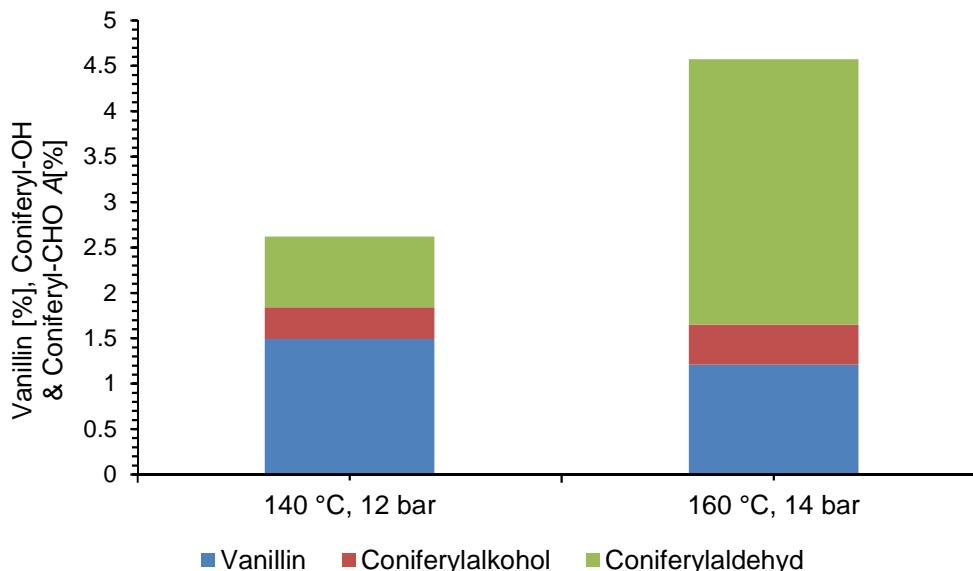
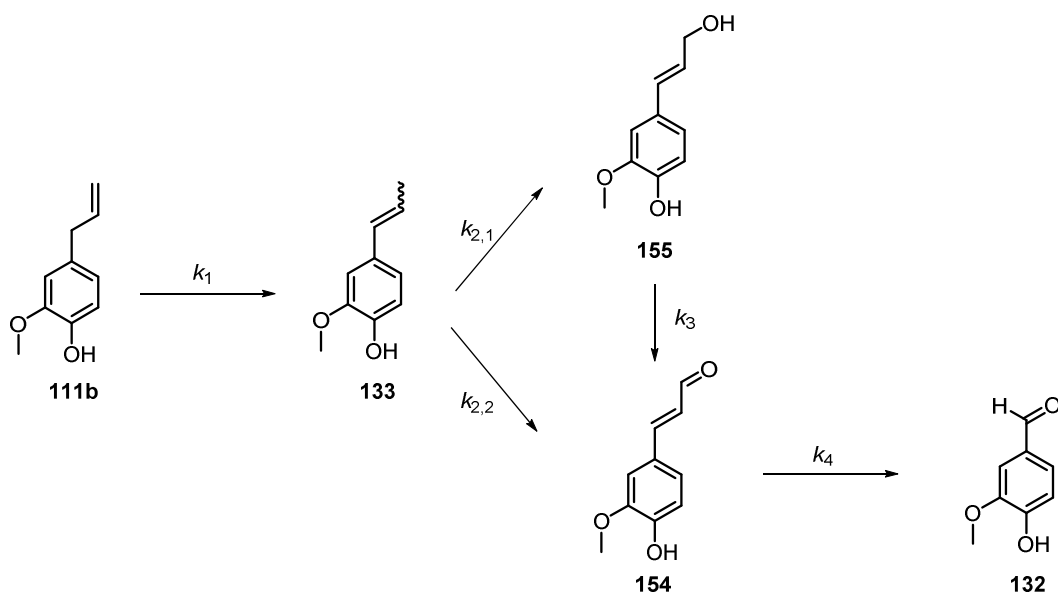


Abbildung 55: Gegenüberstellung der Oxidationsprodukte Vanillin (**132**), Coniferylalkohol (**155**), Coniferylaldehyd (**154**) einer achtstündigen zyklischen Reaktionsführung (Eugenol, 0.1 mL/min, 1.5 mLs/min syn. Luft; 4 mL-Kapillarreaktor).

Im Weiteren zeigten die Oxidationsstudien bezüglich des Eugenols (**111b**), dass die Bildung von Isoeugenol (**133**) nur in Spuren erfolgte und dennoch höhere Ausbeuten für die Synthese von Vanillin (**132**) detektiert wurden. Laut den im Rahmen dieser Arbeit postulierten Mechanismen würde die Bildung des Isoeugenolradikals **150b** allerdings nicht zu Vanillin (**132**), sondern zu Coniferylalkohol (**155**) oder Coniferylaldehyd (**154**) führen (Schema 38). Unabhängig vom Produkt müsste in beiden Fällen die Zwischenproduktbildung ($k_{2,1}$ und $k_{2,2}$) schneller als die Isomerisierung (k_1) bzw. Radikalbildung zum resonanzstabilisierten Intermediat **150b** verlaufen. Dieses würde den verhältnismäßig hohen Umsatz zum Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) erklären, welche anschließend durch eine RETRO-ALDOL-Reaktion (k_5) zu Vanillin (**132**) umgesetzt werden.



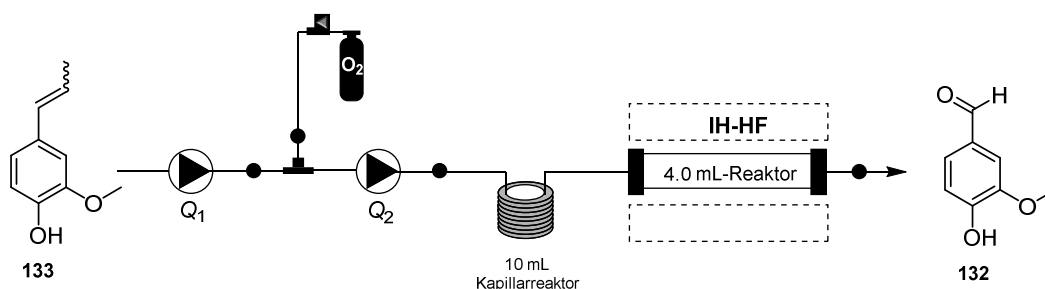
Schema 43: Umsetzung von Eugenol (**111b**) zu Vanillin (**132**) über die Intermediate Isoeugenol (**133**, Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) in Abhängigkeit von unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten.

Zur Überprüfung der Vermutung, dass es sich bei Isoeugenol (**133**) um ein Intermediat der Vanillinoxidation handelt wurden weitere Studien unter Durchflussbedingungen ausgehend von Isoeugenol (**133**) durchgeführt.

4.4.7 Variation der Temperatur zur Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von Sauerstoff

In der Literatur wird die Verwendung von Isoeugenol (**133**) als Ausgangsverbindung für die Oxidation zum Vanillin (**132**) beschrieben. Möglicherweise erfolgt diese unter schonenderen Bedingungen und liefert bessere Ausbeuten an Vanillin (**132**). Im Folgenden wurde daher der Einfluss der Sauerstoffmenge bei variierenden Temperaturen auf die Bildung von Vanillin (**132**) ausgehend von Isoeugenol (**133**) untersucht (Tabelle 22). In der verwendeten Ausgangsverbindung konnte *E*-Isoeugenol als Hauptisomer in 94.0 A[%] Reinheit bestimmt werden.

Tabelle 22: Studien zur Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von Sauerstoff (0.1mL/min, 0.75 mLs/min O₂, 4 mL-Kapillarreaktor).



Versuch	Q_1 [mL/min]	p_1 [bar]	Q_2 [mL/min]	p_2 [bar]	T [°C]	Vanillin A[%]	Vanillin [%]
1.	0.1	8	0.9	16	100	0.07	0.45
2.	0.1	8	0.9	17	120	0.11	0.56
3.	0.1	8	0.9	17	140	0.21	0.69
4.	0.1	8	0.9	17	160	0.27	0.77
5.	0.1	8	0.9	17	180	0.28	0.88
6.	0.1	8	0.9	17	200	0.29	0.80
7.	0.1	8	0.9	17	220	0.32	0.80

Die Oxidationsstudien von Isoeugenol (**133**) zeigten, dass die Bildung von Vanillin (**132**) temperaturabhängig ist. Bereits bei einer geringen Sauerstoffflussrate von 0.75 mLs/min wurde Vanillin (**132**) gebildet (0.45-0.88 %). Bei einer Temperatur von 180 °C konnte eine maximale Ausbeute von 0.88 % erzielt werden. Abbildung 56 zeigt, dass der prozentuale Anteil des *Z*-Isomers von Isoeugenol (**133**) unabhängig von der Temperatur konstant blieb. Im Gegensatz dazu trat eine kontinuierliche Abnahme des *E*-Isomers mit Zunahme der Temperatur auf. Folglich wurde vorwiegend das *E*-Isomer des Isoeugenols (**133**) in Vanillin (**132**) überführt. Als Nebenprodukt wurde Vanillylmethylketon gefunden, welches eine Retentionszeit von 9.20 Minuten aufweist. Der Anteil von Vanillylmethylketon stieg bis zu einer Temperatur von 180 °C konstant an (1.06 A[%]). Anschließend nahm der Anteil von Vanillylmethylketon bei steigender Temperatur wieder ab und sollte demzufolge in ein weiteres Oxidationsprodukt überführt worden sein.

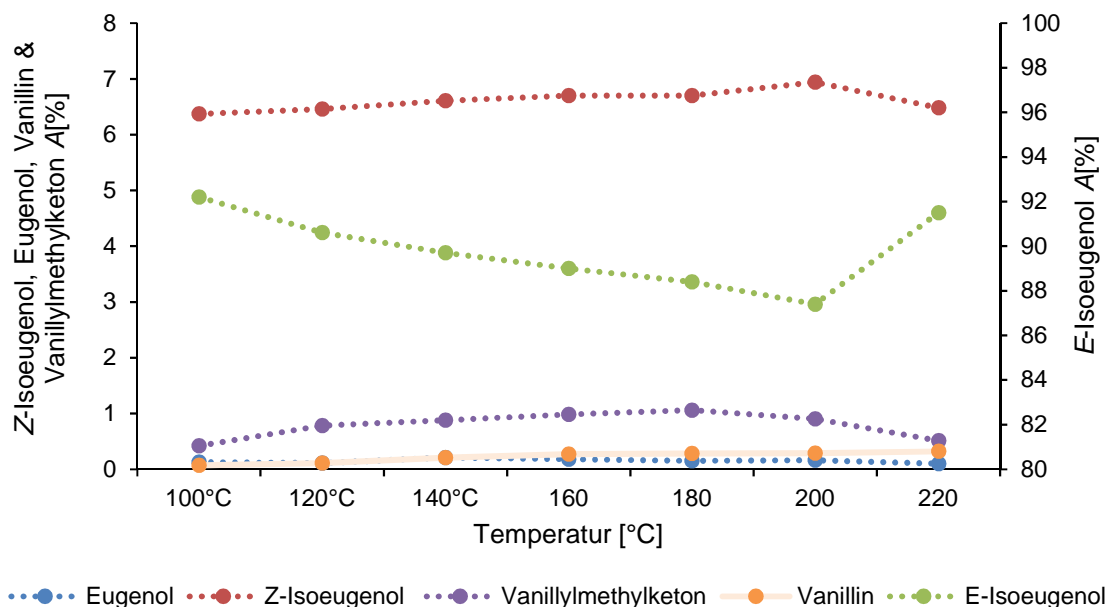
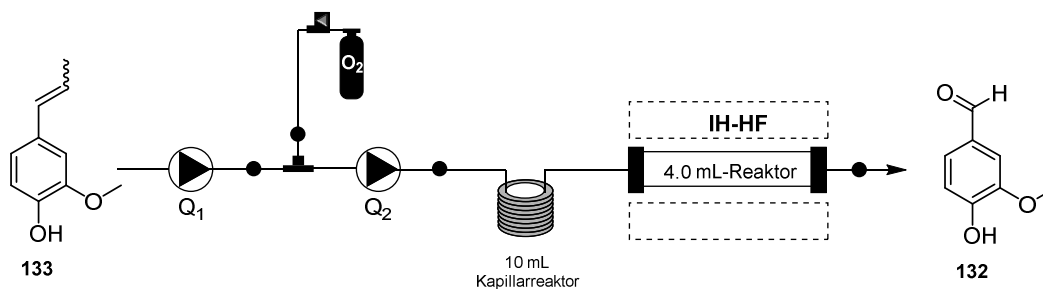


Abbildung 56: Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte in Abhängigkeit von der Temperatur und in Gegenwart von Sauerstoff (Isoeugenol, 0.1 mL/min, 0.75 mLs/min O₂, 4 mL-Kapillarreaktor).

Im Weiteren wurde der Einfluss eines höheren Sauerstoffeintrages untersucht (Tabelle 23). Bei einem höheren Sauerstoffeintrag von 1.5 mLs/min und einer Temperatur von 180 °C wurde Isoeugenol zu 0.68 A[%] Vanillin (**132**) umgesetzt. Unabhängig von der Temperatur lagen alle detektierten Flächenprozent bei der Oxidation von Isoeugenol doppelt so hoch wie bei der Verwendung von Eugenol (**111b**) als Ausgangsverbindung unter denselben Bedingungen. Bei 200 °C wurde eine Ausbeute von 1.76 % erzielt. Die Auswirkung des starken *Tailings* des Vanillinsignals im Gaschromatogramm wird durch die Gegenüberstellung der jeweiligen Umsätze und Ausbeuten deutlich. Während der maximale Umsatz bei einer Temperatur von 180 °C detektiert wurde, wurde die maximale Ausbeute bei einer Temperatur von 200 °C erzielt.

Tabelle 23: Studien zur Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von Sauerstoff (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂, 4 mL-Kapillarreaktor).



Versuch	Q_1 [mL/min]	p_1 [bar]	Q_2 [mL/min]	p_2 [bar]	T [°C]	Vanillin A[%]	Vanillin [%]
1.	0.1	9	1.8	17	100	0.05	0.54
2.	0.1	9	1.8	20	120	0.44	1.42
3.	0.1	10	1.8	21	140	0.45	1.49
4.	0.1	9	1.8	23	160	0.45	1.33
5.	0.1	9	1.8	23	180	0.68	1.70
6.	0.1	10	1.8	23	200	0.50	1.76
7.	0.1	11	1.8	22	220	0.65	1.68

In Abbildung 57 sind die ermittelten Flächenprozentage der gebildeten Oxidationsprodukte in Abhängigkeit von der Temperatur gezeigt. Auffällig ist, dass das *Z*-Isomer des Isoeugenols (**133**) bei Temperaturerhöhung nur geringfügig anstieg. Gleichzeitig kam es zur Abnahme des *E*-Isomers von Isoeugenol (**133**). Dies bedeutet, dass vermutlich ein geringer Anteil des *E*-Isomers unter den Reaktionsbedingungen isomerisiert. Allerdings ist der Großteil des *E*-Isomers für die Bildung weiterer Oxidationsprodukte verantwortlich.

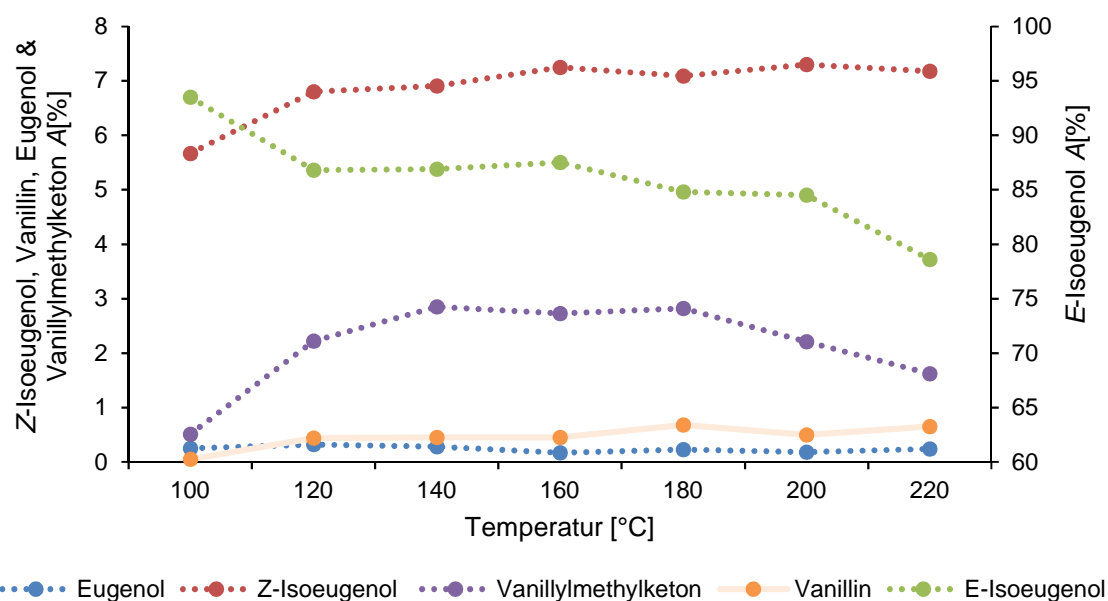


Abbildung 57: Flächenprozentage der gebildeten Oxidationsprodukte in Abhängigkeit von der Temperatur und in Gegenwart von Sauerstoff (Isoeugenol; 0.1 mL/min, 1.5 mLs/min O₂, 4 mL-Kapillarreaktor).

Neben Vanillin (**132**) wurde Vanillylmethylketon als ein weiteres Oxidationsprodukt nachgewiesen, welches bei einer Temperatur von 180 °C zu 2.82 A[%] gebildet wurde. Der prozentuale Anteil von Vanillylmethylketon vermindert sich bei einer weiteren Temperatursteigerung auf 1.62 A[%] (Abbildung 57). Im Gegensatz dazu wurde Eugenol (**111b**) nur in Spuren gebildet. Aufgrund des vermehrten Isoeugenolverbrauches bei höheren

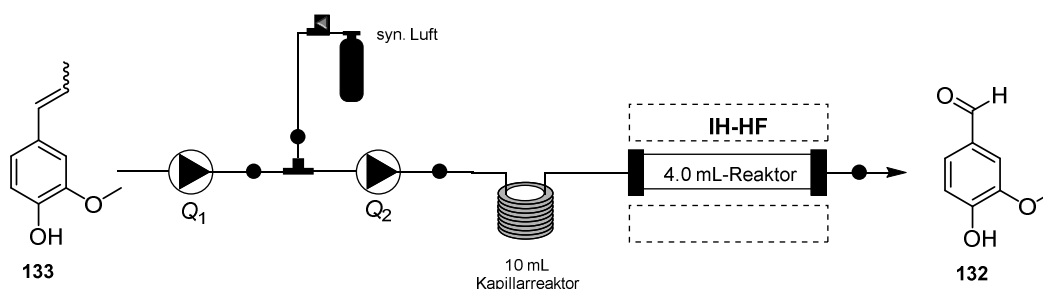
Temperaturen und der problematischen Viskositätszunahme der Reaktionslösung wurde 100 °C als Temperatur für die zyklische Reaktionsführung gewählt. Während des zweiten Zyklus war die Gaszufuhr nicht konstant, welches auf die Viskositätszunahme des Isoeugenols zurückgeführt werden konnte. Es wird vermutet, dass die höhere Konzentration an Sauerstoff zu einer stärkeren Radikalbildung führt und daraus die Bildung von polymeren Strukturen resultiert, sodass es zur Viskositätszunahme der Reaktionslösung kam. Aufgrund dieser Problematik konnte keine zyklische Reaktionsführung von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von Sauerstoff durchgeführt werden. Deshalb wurden die Ausbeuten mittels internen Standards bereits für das Temperaturscreening ermittelt. Die Signale von Vanillin (**132**) und Z-Isoeugenol liegen im Chromatogramm eng beieinander, sodass es zur Überlappung dieser beiden Signale kam. Deshalb kann es zu integrationsbedingten Abweichungen für die einzelnen Umsätze kommen. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte analog zu den Eugenolstudien und können aus Tabelle 22 und Tabelle 23 entnommen werden.

Es wird angenommen, dass die Zunahme der Viskosität in Gegenwart von synthetischer Luft nicht in selbem Maße stattfindet, da der Anteil von Sauerstoff in der synthetischen Luft wesentlich geringer ist.

4.4.8 Variation der Temperatur zur Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft

Die Versuche zur Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft (1.5 mLs/min) wurden unter Variation der Temperatur durchgeführt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min synthetische Luft, 4 mL-Kapillarreaktor).



Versuch	Q_1 [mL/min]	p_1 [bar]	Q_2 [mL/min]	p_2 [bar]	T [°C]	Vanillin A[%]	Vanillin [%]
1.	0.1	10	1.8	16	100	0.10	0.79
2.	0.1	10	1.8	17	120	0.16	0.76
3.	0.1	10	1.8	17	140	0.14	0.75
4.	0.1	10	1.8	17	160	0.22	0.80
5.	0.1	10	1.8	17	180	0.16	0.75
6.	0.1	10	1.8	18	200	0.18	0.72
7.	0.1	10	1.8	17	220	0.20	0.77

Die Oxidationsstudien von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft zeigten, dass die Bildung von Vanillin (**132**) temperaturunabhängig erfolgte. In einem Temperaturbereich von 100 °C bis 220 °C wurde Vanillin (**132**) in einer Ausbeute von 0.72-0.80 % gebildet.

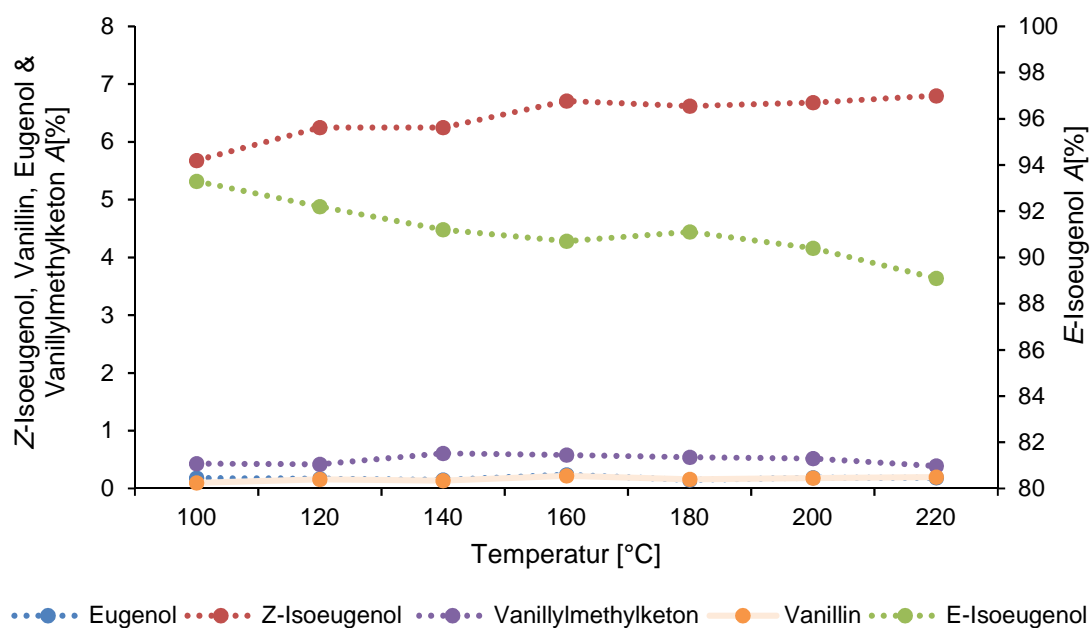


Abbildung 58: Flächenprozent der gebildeten Oxidationsprodukte in Abhängigkeit von der Temperatur und in Gegenwart von synthetischer Luft. (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min synthetische Luft, 4 mL-Kapillarreaktor).

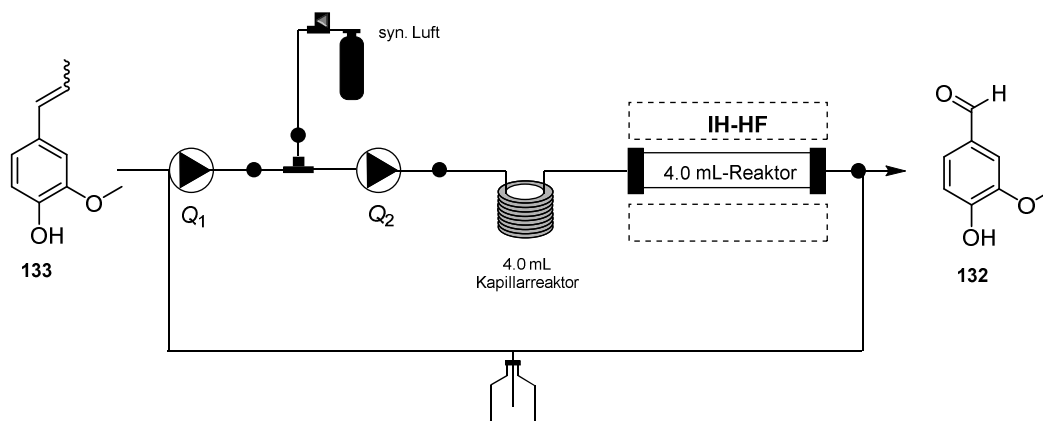
Abbildung 58 ist zu entnehmen, dass es mit steigender Temperatur zu einer geringen Zunahme des Z-Isoeugenols kam. Dem steht die Abnahme des prozentualen Anteils des E-Isoeugenols mit steigender Temperatur entgegen und betrug bei 220 °C nur noch 89.1 A[%]. Das deutet auf die Bildung weiterer Oxidationsprodukte aus Isoeugenol (**133**) hin. Neben der Bildung von Vanillin (**132**) erfolgte auch die Darstellung des Nebenproduktes Vanillylmethylketon. Der Anteil von Vanillylmethylketon war bei einer Temperatur von

140 °C am höchsten und nahm mit steigender Temperatur wieder ab. Dieses Verhalten ist analog zu den Erkenntnissen, die mit Sauerstoff gewonnen wurden. Der prozentuale Anteil von Eugenol (**111b**) blieb über diesen Temperaturbereich weitestgehend konstant.

4.4.9 Zyklische Reaktionsführung zur Oxidation von Isoeugenol (**133**) unter Verwendung von synthetischer Luft

Aufgrund der steigenden Abnahme des *E*-Isomers von Isoeugenol (**133**) bei erhöhter Temperatur und der maximalen Bildung von Vanillylmethylketon bei 140 °C wurde für die zyklische Reaktionsführung in Gegenwart von synthetischer Luft eine Temperatur von 100 °C gewählt. Hierfür wurden fünf Zyklisierungsschritte durchgeführt. Die ursprünglich geplante achtstündige zyklische Reaktionsführung konnte wegen einer instabilen Gaszufuhr, bedingt durch Viskositätszunahme, nicht verwirklicht werden. In Tabelle 25 werden die Bedingungen der zyklischen Reaktionsführung und die Flächenprozentanteile sowie die Ausbeute des letzten Zyklus gezeigt.

Tabelle 25: Zyklische Reaktionsführung für die Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft bei einer Temperatur von 100 °C (0.1 mL/min, 1.5 mL_S/min synthetische Luft, 4 mL-Kapillarreaktor).



Versuch	Q_1	p_1	Q_2	p_2	$Q(\text{syn. Luft})$	T	Ausbeute (A-Prozent)
	[mL/min]	[bar]	[mL/min]	[bar]	[mL _S /min]	[°C]	[%]
1.	0.1	10	1.8	17	1.5	100	1.50 (0.59)

Über einen Zeitraum von 400 Minuten Reaktionszeit wurde das Isoeugenol-Isomerengemisch zu 0.59 A[%] Vanillin (**132**) oxidiert. Das entspricht einer Ausbeute von 1.50 %. Gleichzeitig kam es zur Abnahme von *E*-Isoeugenol auf einen Wert von 88.7 A[%]. Der prozentuale Anteil von *Z*-Isoeugenol variierte über die gesamte Dauer der zyklischen Reaktionsführung zwischen

6.02 A[%] und 7.01 A[%]. Im Gegensatz dazu stieg Vanillylmethylketon kontinuierlich mit der Zeit auf einen Wert von 1.70 A[%]. (Abbildung 59).

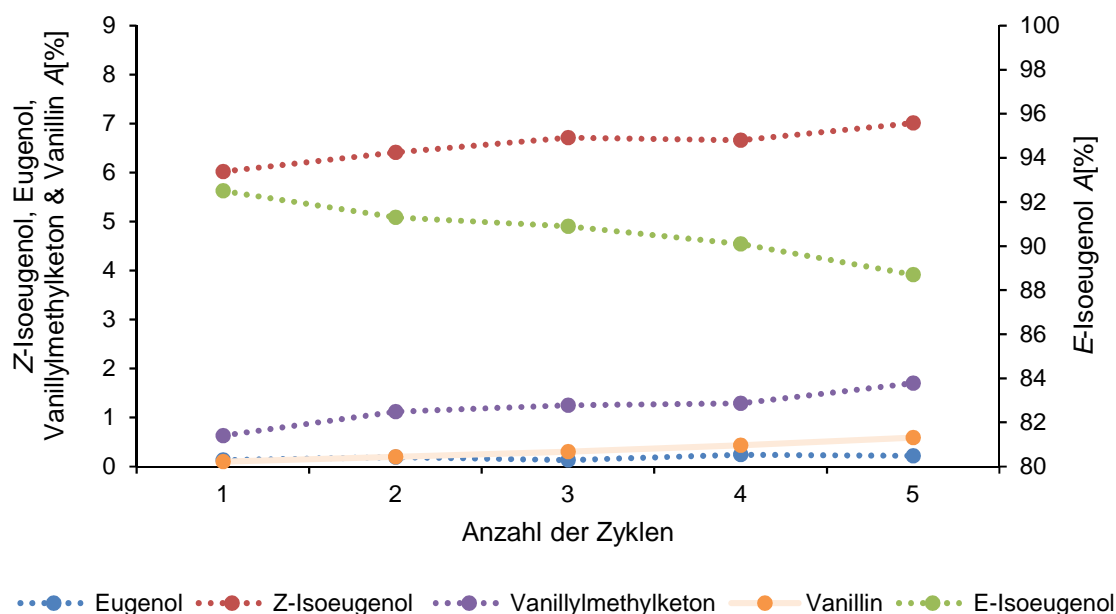


Abbildung 59: Flächenprozentuale der gebildeten Nebenprodukte bei der zyklischen Reaktionsführung für die Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft bei einer Temperatur von 100 °C (0.1 mL/min, 1.5 mLs/min synthetische Luft, 4 mL-Kapillarreaktor).

Interessanterweise entsprach die Ausbeute von Vanillin (**132**) unter Verwendung von Isoeugenol (**80**) und synthetischer Luft (400 Minuten, 100 °C) derselben Ausbeute, die unter den oxidativen Bedingungen mit Eugenol (8 h, 140 °C, syn. Luft) erhalten wurde. Demnach ist für den Erhalt einer vergleichbaren Ausbeute an Vanillin (**132**) aus Eugenol (**111b**) eine 40 °C höhere Temperatur sowie ein weiterer Zyklus notwendig als beim Einsatz von Isoeugenol (**133**). Daher ist die Oxidation von Isoeugenol (**133**) zu Vanillin (**132**) unter milderen und somit unter natürlichen Bedingungen möglich. Dennoch kommt die Verwendung von Isoeugenol (**133**) nur bedingt in Frage. Für eine natürliche Prozessführung müsste Isoeugenol in größeren Mengen in der Natur gebildet werden. Zudem ist von einer Verwendung von Isoeugenol für industrielle Prozesse aufgrund der starken Viskositätszunahme abzuraten. Diese war bei der Oxidation von Eugenol (**111b**) geringer ausgeprägt und führte deshalb auch zu einem geringeren Systemdruck. Die Annahme, dass die Oxidation von Isoeugenol (**133**) zu Vanillin (**132**) unter schonenderen Bedingungen erfolgt, wurde bestätigt.

4.5 Zusammenfassung/Ausblick: (Natürliche) Oxidation von Phenylpropanoiden

Für die Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) zu Vanillin (**132**) wurden zwei unterschiedliche Durchflusssysteme entwickelt. Das Durchflusssystem der 1. Generation mit integriertem *tube-in-tube*-Reaktor basiert auf einem Diffusionsgradienten, wobei die Gasaufnahme abhängig von den sauerstoffaffinen Eigenschaften der Ausgangsverbindung ist. Die allylische Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) konnte mit diesem System nicht realisiert werden.

Im Gegensatz dazu konnte mit dem Durchflusssystem der 2. Generation die Oxidation von Eugenol (**111b**) zu Vanillin (**132**) etabliert werden. Als charakteristische Merkmale weist das Durchflusssystem der 2. Generation ein Zweipumpensystem sowie zwei unterschiedliche Reaktoren auf. Die Menge des aufzunehmenden Gases in die Reaktionslösung wird über einen Massendurchflussregler gesteuert und ist somit nicht diffusionsabhängig. Für die Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff bei Temperaturen von 140 °C und 160 °C wurden nach einer achtstündigen zyklischen Reaktionsführung Ausbeuten von 3.54 % bis 7.40 % erzielt. Dabei konnte der Einfluss des Druckes auf die Vanillinbildung bestätigt werden.

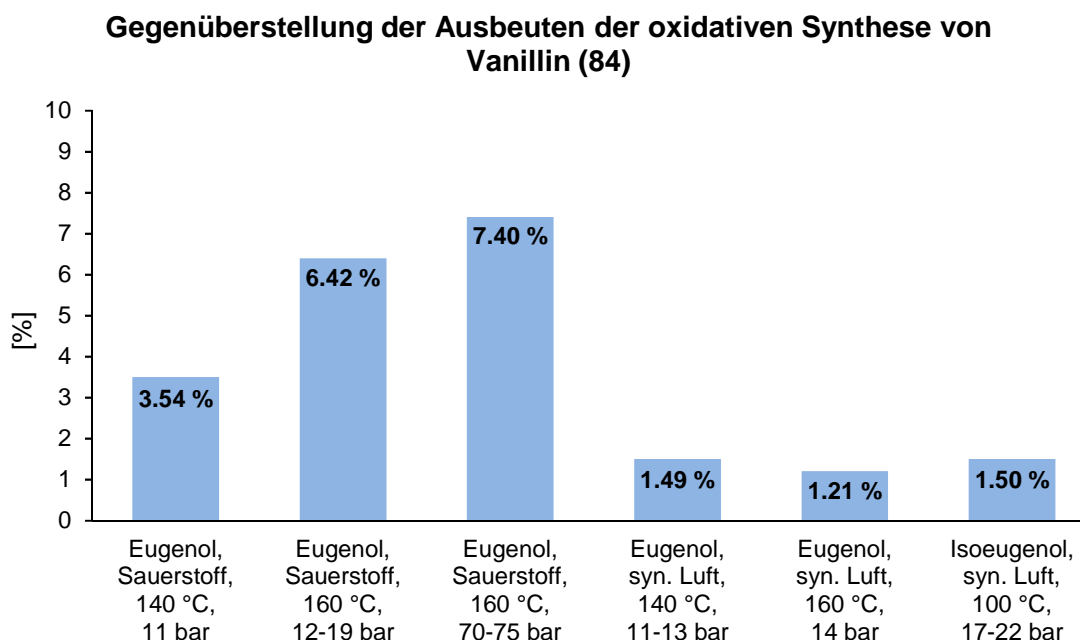


Abbildung 60: Erzielte Ausbeuten mit dem Durchflusssystem der 2. Generation nach achtstündiger zyklischer Reaktionsführung. Flussrate (O₂ od. syn. Luft) = 1.5 mLs/min, Q₁ = 0.1 mL/min.

Vanillin (**132**) wurde in Gegenwart von synthetischer Luft bei denselben Temperaturen nach einer achtstündigen zyklischen Reaktionsführung in Ausbeuten von 1.49 % und 1.21 %

erhalten. Durch die Verwendung von Isoeugenol (**133**) als Ausgangsverbindung konnte eine Prozessführung unter natürlichen Bedingungen realisiert werden. Hierfür wurde Isoeugenol (**133**) in Gegenwart von synthetischer Luft bei einer Temperatur von 100 °C oxidiert (400 Minuten) und Vanillin (**132**) in einer Ausbeute von 1.50 % erhalten.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Durchflusssystem der 2. Generation für die Oxidation von Phenylpropanoiden sehr gut geeignet ist und exzellente Bedingungen für den Eintrag oxidativer Gase bietet. Durch die Verwendung dieses Systems sind somit auch Oxidationsreaktionen mit Ausgangsverbindungen möglich, deren Sauerstoffaufnahme durch Diffusion vermindert ist. Erstmals konnte Vanillin (**132**) kontinuierlich unter natürlichen Prozessbedingungen aus Isoeugenol (**133**) gewonnen werden. Allerdings konnte die ermittelte Ausbeute unter *batch*-Bedingungen unter natürlichen Durchflussbedingungen nicht verbessert werden. Dieses gelang ausschließlich durch die Verwendung von Sauerstoff. Es muss allerdings konstatiert werden, dass die Reaktionszeit nicht vergleichbar mit der Verweilzeit unter Durchflussbedingungen ist. Deshalb wurden in diesem Kapitel in erster Linie Studien zum Einfluss der Verweilzeit auf die Oxidation von Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**) durchgeführt.

Zukünftig sollte die Menge des Sauerstoffeintrages bzw. die Menge an synthetischer Luft erheblich (10 mL_s/min) gesteigert werden, damit neben der Verweilzeit auch der Einfluss der Sauerstoffmenge erschöpfend untersucht wird. Zudem soll bestätigt werden, dass die Autoxidation basierend auf Triplett-Sauerstoff erfolgt. Hierfür wird der Reaktion α -Terpinen hinzugefügt, welches in Gegenwart von Singulett-Sauerstoff durch eine 1,4-Addition zum Monoterpen-Peroxid Ascaridol reagiert. Neben Vanillin (**132**) wurden auch Coniferylalkohol (**155**) und Coniferylaldehyd (**154**) als Oxidationsprodukte gewonnen. Aus Coniferylaldehyd (**154**) wird vermutlich Vanillin (**132**) durch eine RETRO-ALDOL-Reaktion in Gegenwart von Wasser gebildet. Deshalb soll zukünftig Wasser als Additiv, welches vermutlich zur verstärkten RETRO-ALDOL-Reaktion von Coniferylaldehyd (**154**) führt, untersucht werden. Gleichzeitig soll die Autoxidation zu Vanillin (**132**) durch den Zusatz von sauerstoffaktivierenden Terpenen wie α -Pinen, welches als Peroxidüberträger fungieren kann, gesteigert werden.¹⁰⁹ Im Weiteren sollen die schwerflüchtigen Verbindungen der genommenen Proben vor der gaschromatografischen Analyse mittels Kugelrohrdestillation abgetrennt werden, um die tatsächliche Abnahme der Ausgangsverbindungen Eugenol/Isoeugenol bestimmen zu können. Alternativ kann die Abnahme von

¹⁰⁹ E. Froger-Delapierre, Patent 150981, 1902.

Eugenol/Isoeugenol anhand einer Kalibriergeraden und eines internen Standards quantifiziert werden.

5. Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen

Der Eintrag eines oxidativen Gases konnte in dem zuvor beschriebenen Kapitel 4 erfolgreich etabliert werden. In diesem Kapitel wurde ein darauf basierendes Durchflusssystem für die Simulation eines *black smokers* unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen entwickelt und dadurch ein gleichzeitiger Eintrag von drei reduktiven Gasen in unterschiedlichen Konzentrationen gewährleistet. Im Folgenden werden die Studien unter präbiotischen Bedingungen beschrieben.

5.1 Einleitung: Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen

5.1.1 Das MILLER-UREY-Experiment

Die Entstehung der ersten organischen Moleküle auf der Erde und damit der Ursprung des Lebens sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Es gibt zahlreiche theoretische Vorstellungen, Modelle und Theorien die sich mit dieser grundsätzlichen Frage beschäftigen. Bereits 1953 führte der UREY-Schüler MILLER basierend auf dessen Annahmen erste Versuche unter mutmaßlich präbiotischen Bedingungen durch. Ziel war es, kleine organische Moleküle in einer künstlichen Uratmosphäre zu erzeugen und damit den Ursprung des Lebens zu simulieren. Dabei verwendete MILLER Gase wie Ammoniak, Wasserstoff und Methan, welche in Wasser geleitet einer Funkenentladung ausgesetzt wurden. Letztere sollten Blitzeinschläge simulieren und zur Bildung freier Radikale führen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und die dabei kondensierenden Gase in einem Wassergefäß aufgefangen (Abbildung 61). Durch die zugeführte Wärme konnte der beschriebene Kreislauf mehrmals durchlaufen werden und führte nach einer einwöchigen Betriebsdauer zur Bildung der Aminosäuren Glycin, α -Alanin, β -Alanin, Asparaginsäure und α -Aminobuttersäure.¹¹⁰ Neben Aminosäuren wurden auch weitere Grundbausteine zur Entstehung des Lebens wie Blausäure und Aldehyde nachgewiesen.¹¹¹

¹¹⁰ a) S. L. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528-529; b) S. L. Miller, H. C. Urey, *Science* **1959**, *130*, 245-251.

¹¹¹ W. Martin, *Biol. Unserer Zeit* **2009**, *3*, 166-173.

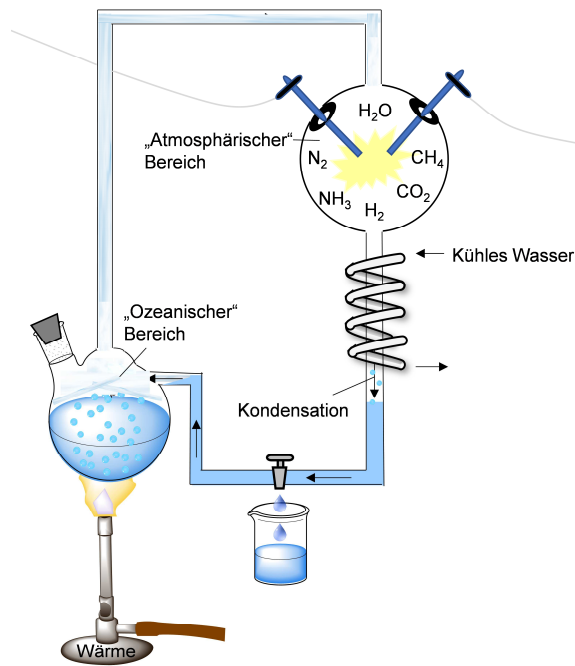


Abbildung 61: Aufbau des MILLER-UREY-Experiments.

Ungefähr 50 Jahre nach dem MILLER mit diesem Simulationsexperiment dem Ursprung des Lebens auf den Grund zu gehen versuchte, analysierten BADA *et al.* die damals sichergestellten Proben des beschriebenen und vergleichbarer Experimente von MILLER erneut. Durch modernere Analytik gelang es, weitere 22 Aminosäuren und 5 Amine zu identifizieren.^{112, 113} Fraglich ist jedoch, ob Ammoniak in der Uratmosphäre bereits vorhanden war oder erst während der Entstehung des Lebens gebildet wurde.¹¹⁴ Weiterhin kann mit dem MILLER-UREY-Experiment nicht die Darstellung natürlich vorkommender angereicherter oder enantiomerenreiner Aminosäuren erklärt werden. Daher reicht das MILLER-UREY-Experiment allein nicht aus, die Entstehung organischer Grundbausteine, die essentiell für den Beginn des Lebens waren, zu erklären.

5.1.2 Hydrothermale Quellen

Vor 40 Jahren wurden die ersten hydrothermalen Quellen im Bereich des Ostpazifischen Rückens von der Besatzung des amerikanischen Unterseebootes ALVIN entdeckt.¹¹⁵ Bei hydrothermalen Quellen handelt es sich um untermeerische Gebirge, die durch den hohen Druck heißes, mit Mineralien angereichertes Wasser ausstoßen. Dazu zählen unter anderen die in 2 000 bis 3 000 m Tiefe gelegenen schwarzen Raucher (*black smoker*), die auf

¹¹² J. L. Bada, A. P. Johnson, H. J. Cleaves, J. P. Dworkin, D. P. Glavin, A. Lazcano, *Science* **2008**, 322, 404.

¹¹³ J. L. Bada, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2186-2196.

¹¹⁴ G. Kreisel, C. Wolf, W. Weigand, M. Dörr, *Chem. Unserer Zeit* **2003**, 37, 306-313.

vulkanische Aktivitäten beruhen. Schwarze Raucher entstehen dadurch, dass Meerwasser durch poröses Gestein in die Erdkruste gelangt und durch die Erdwärme auf 400 °C erhitzt wird. Das Meerwasser strömt aufwärts zurück zum Meeresgrund, löst dabei vulkanische Gase sowie Mineralsalze aus dem Gestein, welches sich zu einem explosiven Gemisch entwickelt. Am Meeresboden trifft das ca. 350 °C erwärmte Wasser auf 2 °C kaltes Meerwasser (Abbildung 62). Als Folge dieser schnellen Abkühlung und des hohen Sauerstoffgehaltes des Meerwassers kommt es zur Fällung der zuvor gelösten Mineralien. Je nach Zusammensetzung und Konzentration dieser Mineralien, bildet sich eine schwarze oder weiße Rauchfahne. Sofern der Anteil an Metallsulfidpartikeln hoch ist, kommt es zur Bildung einer schwarzen Rauchfahne. Die ausfallenden Sedimente wie Kupferkies, Zinkblende und Pyrit bilden schließlich den charakteristischen Schlot.¹¹⁵

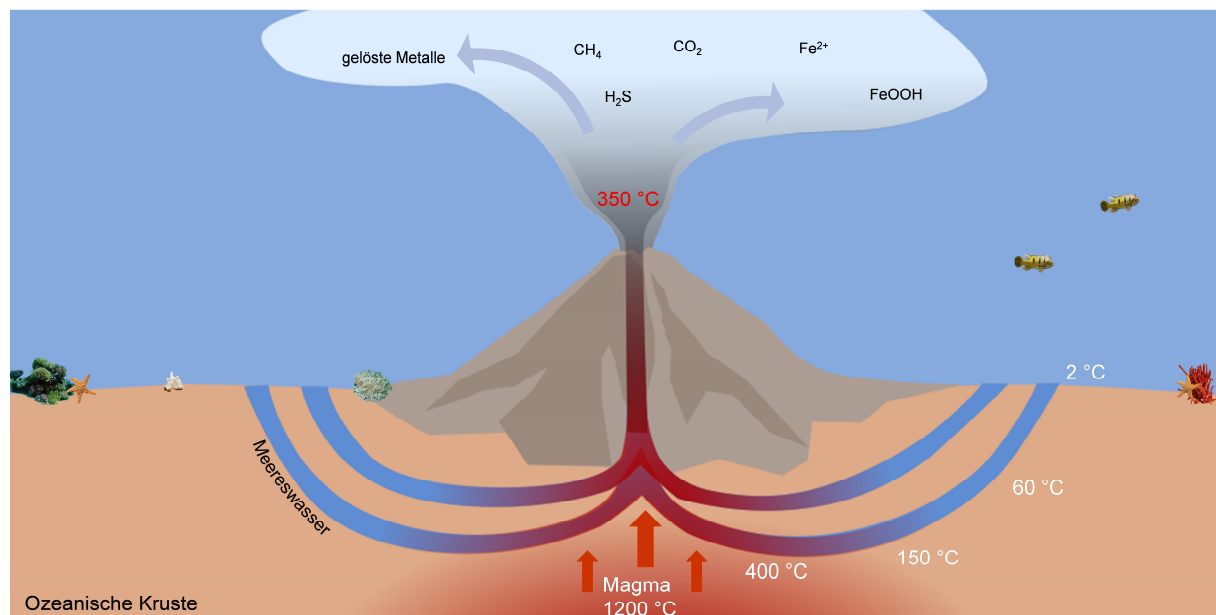


Abbildung 62: Schematische Darstellung einer hydrothermalen Quelle.

Zurzeit sind 200 Hydrothermalquellen in den Weltozeanen bekannt, von denen ungefähr noch 30 Vorkommen aktiv sind. Jede der Hydrothermalquellen besitzt unterschiedliche charakteristische Eigenschaften. Dazu zählen eine abweichende Zusammensetzung der ausgefallenen Sedimente und somit der entstandenen Schlote, sowie unterschiedlich hohe Temperaturen, Drücke und pH-Werte.¹¹⁶ Während sich die meisten Hydrothermalquellen in diesen Eigenschaften nur minimal unterscheiden, wurde erstmals im Jahre 2000 von KELLY *et*

¹¹⁵ P. M. Herzig, *Chem. Unserer Zeit*, **2003**, 37, 314-323.

¹¹⁶ E. Shock, P. Canovas, *Geofluids* **2010**, 10, 161-192.

al. ein System entdeckt, dessen Austrittswasser eine Temperatur von 40-90 °C aufwies.¹¹⁷ Dieses Vorkommen, das sich 30° N nahe dem östlichen Schnittpunkt des Mittelatlantischen Rückens und der Bruchzone Atlantis befindet, wurde LOST CITY genannt. Für den erheblichen Temperaturunterschied des Austrittswassers zwischen einer *black smoker* und LOST CITY Hydrothermalquelle ist die Entfernung zur Spreizungszone verantwortlich. Dadurch kommt es bei dem LOST CITY System zu keinem direkten Kontakt mit der Magmakammer und somit zu einer verminderten Erwärmung. Zudem reichert sich das austretende Wasser des LOST CITY Vorkommens vermehrt mit Magnesium- und Eisenionen an und besteht nicht wie bei den *black smokers* vermehrt aus Kieselsäure. Folglich besitzt das Austrittswasser im LOST CITY System basische Eigenschaften¹¹⁷ und ist hauptsächlich aus Wasserstoff und Methan sowie kurzkettigen Kohlenwasserstoffen zusammengesetzt.¹¹¹

5.1.3 Die Eisen-Schwefel-Welt-Theorie - Ein mögliches Szenario für den Ursprung des Lebens

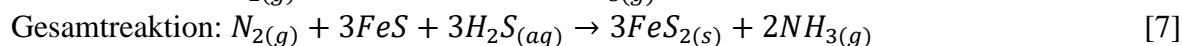
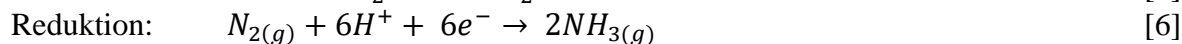
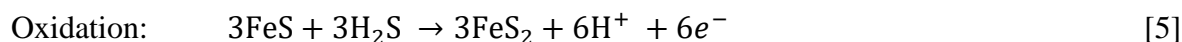
Der Honorarprofessor und Münchner Patentanwalt WÄCHTERSCHÄUSER prägte den Begriff der „Eisen-Schwefel-Welt-Theorie“, indem er die schlotbildenden Mineralien eines schwarzen Rauchers, speziell die abgelagerten Eisensulfide wie zum Beispiel Pyrit, als Grundlage für die Entstehung des Lebens annahm. Eisensulfide stellen in diesem Kontext Reduktionsäquivalente dar, die zur Kohlenstoff-Fixierung und somit zu komplexen, organischen Molekülen führen können.¹¹⁸ In diesem Zusammenhang postulierte WÄCHTERSCHÄUSER einen Pionier-Organismus, der auf der Oberfläche von Mineralien lokalisiert ist und aus einer Kompositstruktur bestehen könnte. Diese ist wiederum aus einer anorganischen Unterstruktur und einer organischen Oberstruktur zusammengesetzt. Eine katalytische Wirkung kann durch die in der anorganischen Unterstruktur eingelagerten Übergangsmetalle wie Eisen, Kobalt und Nickel mit den Sulfid-, Carbonyl- oder Cyano-Liganden erzielt werden. In Folge dessen wird die Kohlenstoff-Fixierung an der organischen Oberstruktur durch die reduzierende Atmosphäre innerhalb des Vulkans gefördert.¹¹⁹ Laut WÄCHTERSCHÄUSER wird die Energie zur Reduktion von möglichen Kohlenstoffquellen wie CO oder CO₂ aus der oxidativen Bildung von Pyrit aus Eisensulfid in Gegenwart von Schwefelwasserstoff erhalten (Gleichung 5). Auch die Bildung von Ammoniak durch

¹¹⁷ D. S. Kelley, J. A. Karson, D. K. Blackman, G. L. Früh-Green, D. A. Butterfield, M. D. Lilley, E. J. Olson, M. O. Schrenk, K. K. Roe, G. T. Lebon, P. Rivizzigno & the AT3-60 Shipboard Party, *Nature* **2001**, *412*, 145-149.

¹¹⁸ F. A. Kundell, *Orig. Life, Evol. Biosph.* **2011**, *41*, 175-198.

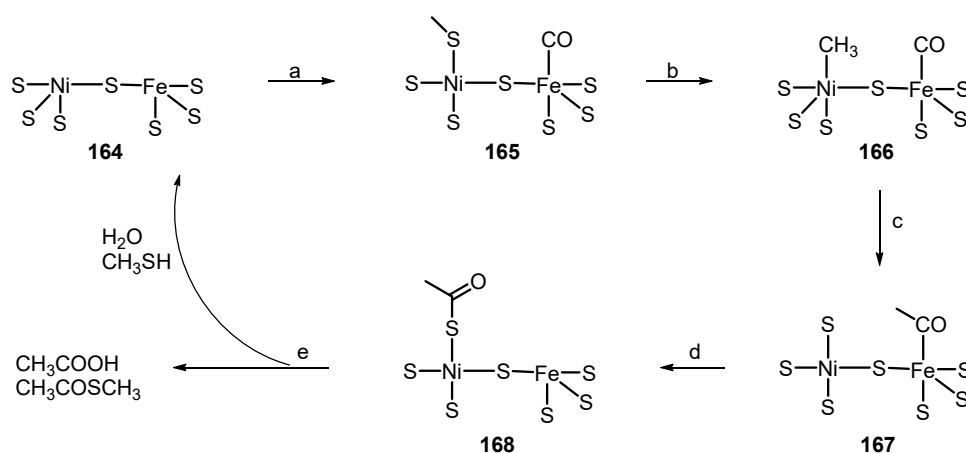
¹¹⁹ G. Wächtershäuser, *Chem. Biodiver.* **2007**, *4*, 584-602.

Schwefelwasserstoff und Eisen(II)sulfid in Gegenwart von Stickstoff kann auf Grundlage dieser Reaktion unter hydrothermalen Bedingungen erfolgen (Gleichung 6 und 7).¹²⁰



Die Annahme, dass diese Vorgänge in Hydrothermalquellen stattfinden, wird durch den hohen Schwefelwasserstoffgehalt in den Gasen und die weite Verbreitung von Eisen entlang der Spreizungszone gestützt.

Die Bildung kleiner organischer Verbindungen an katalytisch aktiven Eisenoberflächen wurde von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER experimentell untersucht. Unter Verwendung einer Eisen- und Nickelsulfidoberfläche wurde Kohlenstoffmonoxid und Methanthiol zu Methylthioacetat umgesetzt und dieses anschließend zu Essigsäure hydrolysiert (Schema 44).



Schema 44: Postulierter Mechanismus für die Herstellung von Essigsäure aus Kohlenstoffmonoxid und Methanthiol auf einer katalytisch aktiven Nickel- und Eisensulfidoberfläche (modifiziert).¹²¹
 Reaktionssequenz: a) Bindung von CO an das Eisenzentrum und CH_3SH an das Nickelzentrum; b) Bildung eines Methyl-Nickelzentrums; c) Migration einer Methylgruppe und Bildung einer Acetylgruppe am Eisenzentrum; d) Migration einer Acetylgruppe und Bildung eines Thioacetat-Liganden; e) Hydrolyse von Essigsäure.

Durch eine Modifikation der katalytischen Oberfläche mit Selen konnten Methanthiol und Essigsäure direkt aus Kohlenstoffmonoxid und Schwefelwasserstoff hergestellt werden.

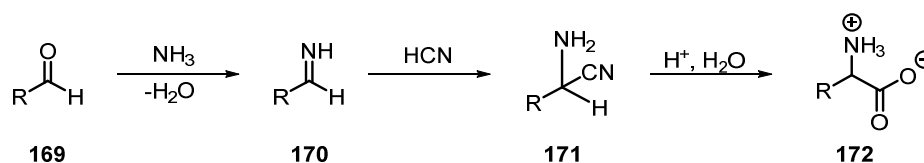
Weitere Studien zur Existenz eines Pionier-Organismus wurden von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER durch die Simulation von hydrothermalen Bedingungen in einem Autoklav durchgeführt. Es wurde davon ausgegangen, dass die in den Vulkangasen nachgewiesenen Verbindungen mit einem C_1 -Kohlenstoffgrundgerüst, mit den Übergangsmetallen der Eisengruppe als Liganden interagieren und das aktive Zentrum

¹²⁰ W. Weigand, G. Kreisel, M. Dörr, J. Käßbohrer, R. Grunert, W. A. Brand, R. A. Werner, H. Geilmann, C. Apfel, C. Robl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1540-1543.

¹²¹ G. Wächtershäuser, C. Huber, *Science* **1997**, *276*, 245-247.

aktivieren. Als C₁-Kohlenstoffquellen wurden Kohlenstoffdioxid (CO₂), Kohlenstoffmonoxid (CO), Carbonylsulfid (COS), Blausäure (HCN) und Methanthiol (CH₃SH) eingesetzt, wobei die Blausäure gleichzeitig als Stickstoffquelle und Kohlenstoffmonoxid als Reduktionsmittel diente. Neben Kohlenstoffmonoxid wurde außerdem der Einfluss von Wasserstoff als Reduktionsmittel untersucht und Calcium- oder Magnesiumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes verwendet. Die Reaktionen wurden in Gegenwart von Nickel(II)-, Kobalt(II)- und Eisen(II)salzen bei variierenden Temperaturen zwischen 80 °C und 280 °C durchgeführt. Während die Übergangsmetalle Kobalt und Eisen zu einer verminderten Bildung kleiner organischer Verbindungen führten, wurden mit dem Nickel(II)salz [Ni(OH)(CN)] α -Aminosäuren und α -Hydroxysäuren erhalten. Der optimale Temperaturbereich für die Bildung von Aminosäuren lag zwischen 160-180 °C. Die gebildeten Aminosäuren sind wie die C₁-Kohlenstoffquelle weiter an den Übergangsmetallen koordiniert und führen durch ihre chelatisierenden Eigenschaften nicht nur zur Aktivitätserhöhung, sondern können durch die negative Ladung der Carbonsäure zur Bindung von Intermediaten führen. Diese können an der Oberfläche ähnlich einer enzymkatalysierten Reaktion zu weiteren organischen Molekülen selektiv umgesetzt werden.¹²² Gleichzeitig kommt es dadurch zur gezielten Konzentrationserhöhung an der reaktiven Oberfläche und liefert ein weiteres Indiz für den Ursprung des Lebens in einem Hydrothermalsystem.

In den Versuchen von HUBER und WÄCHTERSHÄUSER führte die Nickel-Cyano-Spezies [Ni(CN)₄]²⁻ zu α -Aminosäuren und α -Hydroxysäuren. Der allgemeine Mechanismus für die Bildung von Aminosäuren **172** basiert auf der STRECKER-Reaktion, bei der Aldehyd **169** in Gegenwart von Ammoniak und Blausäure oder Natriumcyanid zunächst zum α -Aminonitril **171** umgesetzt und anschließend zur Aminosäure **172** hydrolysiert wird (Schema 45).

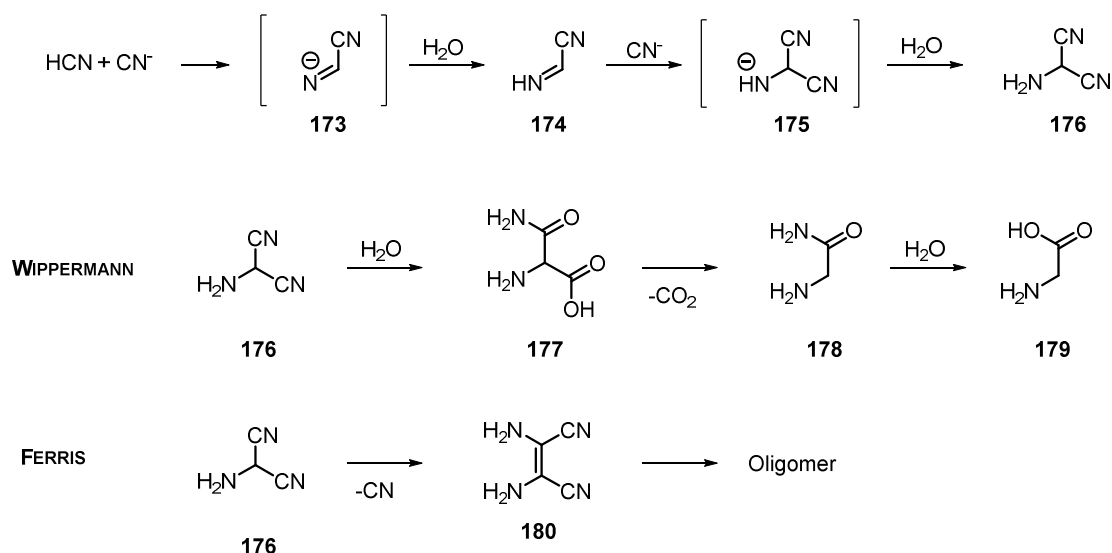


Schema 45: Bildung von α -Aminosäuren durch die STRECKER-Reaktion in Gegenwart von Blausäure/Natriumcyanid und anschließender Hydrolyse.¹²³

¹²² a) G. Wächtershäuser, C. Huber, *Science* **2006**, *314*, 630-632; b) G. Wächtershäuser, C. Huber, W. Eisenreich, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1069-1071; c) G. Wächtershäuser, C. Huber, M. Hanzlik, W. Eisenreich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2063-2080.

¹²³ K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 4. Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; Weinheim, **2005**.

Auch WIPPERMANN und FERRIS beschäftigten sich mit der Bildung von α -Aminosäuren auf der Grundlage von Blausäure unter präbiotischen Bedingungen. Durch die Insertion von Cyanid kommt es zur Herstellung von Blausäure Dimeren **174** und Trimeren **175**. Das Trimer **175** kann durch Hydrolyse einer Nitrilgruppe und anschließender Decarboxylierung zur Aminosäure Glycin (**179**) umgesetzt werden (Schema 46). Nach FERRIS kann es auch zur Bildung eines Blausäure Oligomers aus dem zuvor hergestellten Tetramer **180** kommen.



Schema 46: Postulierter Mechanismus der Glycin-Bildung nach WIPPERMANN-FERRIS (modifiziert).¹²²

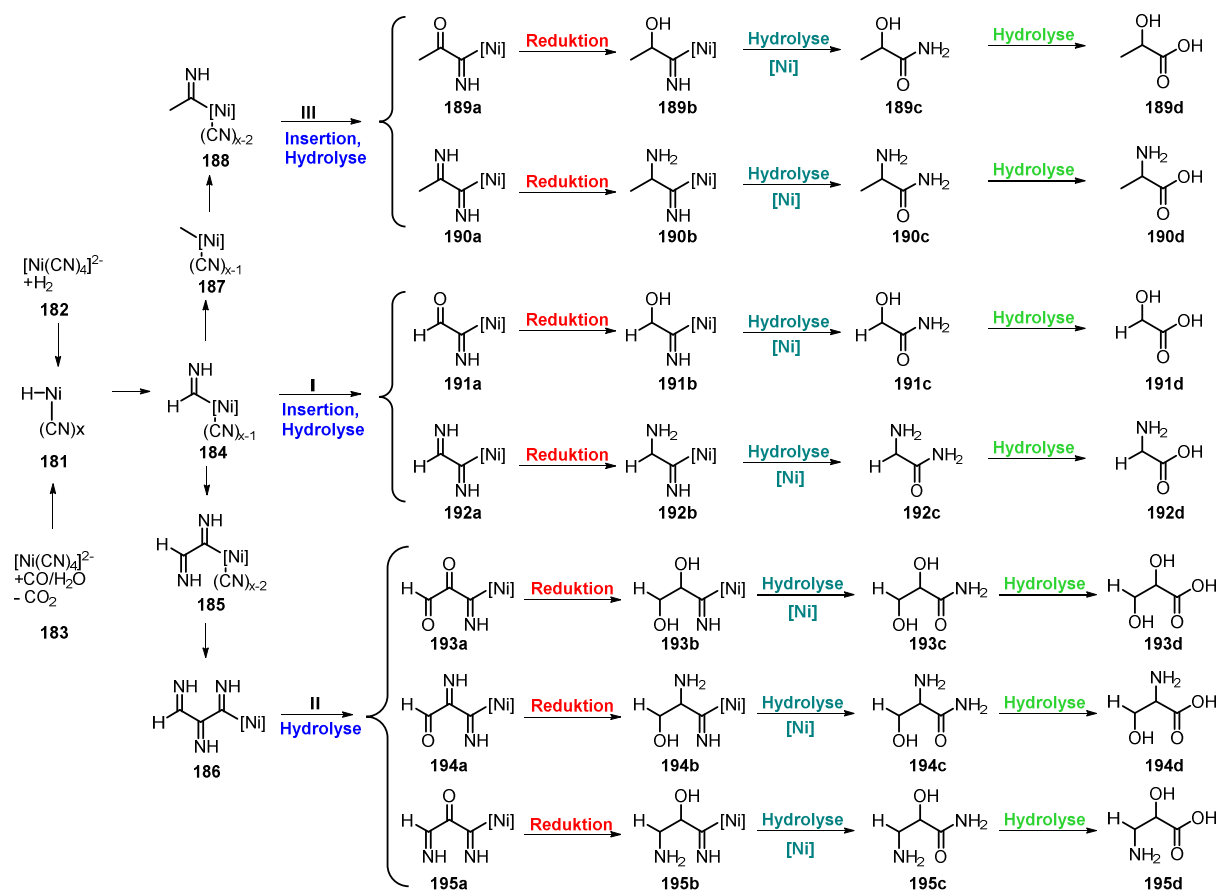
Allerdings kann die STRECKER-Synthese und der postulierte Mechanismus von WIPPERMANN¹²⁴ und FERRIS¹²⁵ nicht auf die Bildung der von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER beschriebenen α -Aminosäuren angewandt werden, da es sich in beiden Fällen um keine Reaktion unter reduktiven Bedingungen handelt. HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER fanden heraus, dass die Reduktionsmittel Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff wesentlich für die Bildung von α -Aminosäuren unter hydrothermalen Bedingungen sind. Des Weiteren ist der Mechanismus der STRECKER-Reaktion, durch das Vorliegen gebundener Cyanidionen bei den von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER erprobten Bedingungen, nicht zugrunde gelegt. Weder bei der STRECKER-Reaktion noch bei den postulierten Mechanismen von WIPPERMANN und FERRIS dient Nickel als reaktive Oberfläche.^{122c}

Basierend auf den bekannten Mechanismen zur Synthese von Aminosäuren und den eigenen Ergebnissen postulierten HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER einen hypothetischen Mechanismus mit einer Nickel-Cyano-Spezies $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$ als reaktives Zentrum. Die Nickel-Cyano-Spezies $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$ wird zunächst durch Wasserstoff oder durch Kohlenstoffmonoxid und

¹²⁴ R. Wippermann, *Ber.* **1874**, 7, 767-772.

¹²⁵ J. P. Ferris, W. J. Hagan Jr, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1093-1120.

Wasser zu einem Nickel-Hydrid-Komplex **181** reduziert. Durch Insertion eines Cyanid-Liganden in die H-Ni-Bindung bildet sich der Ausgangskomplex **184** für die in Schema 47 gezeigten Wege I, II und III. Der Weg I zeichnet sich durch eine weitere Insertion eines Cyanid-Liganden aus, wobei das gebildete Produkt abhängig davon ist, ob der Ligand vor oder nach der Hydrolyse des Imin insertiert. Während der Komplex **191a** durch vorherige Hydrolyse des Imins gebildet wird, erfolgt bei der Spezies **192a** zunächst die Insertion des Liganden. Durch Reduktion werden beide Komplexe in die Intermediate **191b** und **192b** überführt. Nach der hydrolytischen Spaltung des organischen Liganden von der Nickel-Spezies und einer weiteren Hydrolyse werden Glycolsäure (**191d**) und Glycin (**192d**) erhalten. Für den Weg II ist zunächst eine zweimalige Insertion eines Cyanid-Liganden in den Komplex **184** notwendig. Anschließend kommt es in β - und/oder γ -Stellung zur Nickelspezies zur Hydrolyse des Imins. Durch Reduktion und weitere Hydrolyseschritte werden die Aminosäuren Glycinsäure (**193d**), Serin (**194d**) und Isoleucin (**195d**) erhalten. Im Gegensatz zu den Wegen I und II wird beim Weg III der Komplex **184** zunächst zum Intermediat **187** reduziert und anschließend ein Cyanid-Ligand insertiert. Ein weiterer Cyanid-Ligand wird sowohl vor als auch nach der Hydrolyse des Imins insertiert. Die Freisetzung der Amide **189c** und **190c** erfolgt analog zu den zuvor beschriebenen Wegen I und II nach der Reduktion und anschließender Hydrolyse. Durch eine hydrolytische Spaltung der Amide **189c** und **190c** kommt es zur Bildung von Milchsäure (**189d**) und Alanin (**190d**).^{122c}



Schema 47: Hypothetischer Mechanismus der α -Aminosäurenbildung unter reduktiven Bedingungen.^{122c}

HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER konnten mit ihrem hypothetischen Mechanismus die Bildung der detektierten Aminosäuren in ihren Versuchen erklären. Gleichzeitig konnten sie die tragende Rolle der Reduktionsmittel Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff für die Bildung der reaktiven Nickel-Cyano-Spezies verdeutlichen. Die mehrmalige Insertierung der Cyanid-Liganden in die Ni-C-Bindung ist unerlässlich für den Aufbau der nachgewiesenen α -Aminosäuren und höhermolekularer Verbindungen. Dennoch muss konstatiert werden, dass WÄCHTERSCHÄUSERS Eisen-Schwefel-Welt-Theorie auf der Entstehung von kleinen, organischen Molekülen unter hydrothermalen Bedingungen basiert. Sollte der Ursprung des Lebens tatsächlich in den schlotbildenden Mineralien eines schwarzen Rauchers stattgefunden haben, so schließt dieses sehr hohe Temperaturen von 300-350 °C ein. Jedoch postulierten HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER für die Bildung von Aminosäuren eine optimale Temperatur zwischen 160 °C und 180 °C. Diese weicht um mehr als das doppelte von der in den *black smokers* erzielten Temperatur ab. Allerdings gibt es auch hydrothermale Quellen wie das LOST CITY Vorkommen, in denen niedrigere Temperaturen zwischen 40 °C und 90 °C vorherrschen. Unter Berücksichtigung unterschiedlicher hydrothermalen Quellen gelang es beiden Forschergruppen durch ihre Versuche zur Simulation hydrothermalen Bedingungen

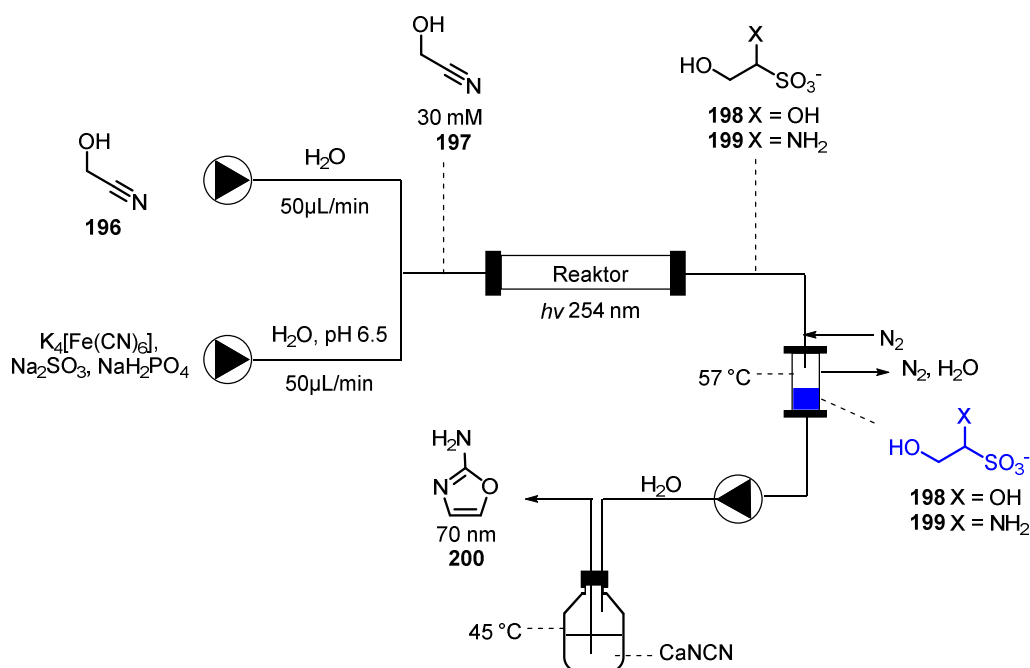
und den hypothetischen Mechanismus ein mögliches Szenario für den Ursprung des Lebens aufzuzeigen.

5.1.4 Synthese von Vorläufermolekülen unter hydrothermalen Bedingungen

Das Interesse zahlreicher Forschungsgruppen Aminosäuren auf vielfältige Art und Weise herzustellen, beruht auf deren Funktion als Vorläufermoleküle für zahlreiche Proteine, Hormone und Neurotransmitter. Diese erfüllen wichtige Funktionen in unserem Organismus und stehen in einem engen Zusammenhang mit dem Ursprung des Lebens. Deshalb wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl weiterer Studien zur Aminosäuresynthese unter hydrothermalen Bedingungen durchgeführt.¹²⁶ Allen Ansätzen ist gemein, dass eine Cyanid-Spezies und/oder Formaldehyd als Kohlenstoffquelle eingesetzt wurden. Die verwendeten Temperaturen lagen zwischen 90 °C und 325 °C. Ein Nachweis von Aminosäuren im prozentualen Bereich gelang in einem Temperaturbereich von 100 °C bis 150 °C vor. Dabei variierte die Reaktionszeit erheblich zwischen 25 Stunden und 50 Tagen. Eine Ausnahme stellen die Studien von ISLAM *et al.* dar.^{126g} ISLAM erhielt unter Durchflussbedingungen bei einer Temperatur von 250 °C und einer Verweilzeit von zwei Minuten eine Auswahl unterschiedlicher Aminosäuren in einer Gesamtausbeute von 13 %. Die einfachste Aminosäure Glycin wurde bereits bei niedrigen Temperaturen (50-100 °C) nachgewiesen, während sich die langkettigen Aminosäuren erst bei 300-400 °C bildeten. Die benötigten hohen Temperaturen für die Bildung langkettiger Aminosäuren entsprechen den vorherrschenden Bedingungen in einem *black smoker*. Diese entstehen durch das Aufeinandertreffen von kaltem Meerwasser und dem heißen hydrothermalen Wasser. Laut SHOCK und CANVAS¹¹⁶ wird durch diesen Vorgang ein chemisches Ungleichgewicht erzeugt und dadurch Reaktionen wie die Methanogenese ermöglicht. Die gleichzeitige Anwesenheit von Methan, Kohlenstoffdioxid und Wasserstoff führten unter diesen Bedingungen und in Abwesenheit einer katalytisch aktiven Oberfläche zur Bildung von Alkanen, Alkenen, Alkoholen, Aldehyden, Carbonsäuren und Aminosäuren. Zudem wurde vermutet, dass die Freisetzung von Energie bei diesen Prozessen für die Bildung von Kohlenhydraten und Nukleobasen verwendet werden könnte.¹¹⁶

¹²⁶ a) J. Oro, A. Kimball, R. Fritz, F. Master, *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, 85, 115-130; b) C. U. Lowe, M. W. Rees, R. Markham, *Nature* **1963**, 4890, 219-222; c) Y. Wolman, S. L. Miller, *Nature* **1971**, 234, 548-549; d) Kamaluddin, H. Yanagawa, F. Egami, *J. Biochem.* **1979**, 85, 1503-1507; e) R. J.-C. Henne, *Naturwissenschaften* **1992**, 79, 361-365; f) W. L. Marshall, *Geochim. et Cosmochim. Acta* **1994**, 58, 2099-2106; g) N. Islam, T. Kaneko, K. Kobayashi, *Anal. Sci.* **2001**, 17, 1631-1634; h) A. D. Aubrey, H. J. Cleaves, J. L. Bada, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2009**, 39, 91-108.

Nukleobasen sind unerlässlich für die Bildung von Nucleotiden und somit auch wichtige Bausteine für die Nucleinsäuren. SUTHERLAND und LEY¹²⁷ synthetisierten 2-Aminooxazol (**200**) in einem Mehrstufenprozess unter Durchflussbedingungen und betrachteten dieses als Vorläufermolekül für die Bildung aktivierter Nucleotide. SUTHERLAND und LEY führten hierfür eine Photoreduktion von Glykolnitril (**196**) in Gegenwart von Natriumsulfit und Natriumphosphinat mit $K_4[Fe(CN)_6]$ durch (Schema 48).¹²⁷



Schema 48: Durchflusssystem zur Simulation präbiotischen Bedingungen und zur Bildung von 2-Aminooxazol (**36**) als Vorläufermolekül späterer aktivierter Nucleotide (modifiziert).¹²⁷

Die beschriebenen Studien zeigen, dass für die Bildung kleiner, organischer Verbindungen unter hydrothermalen Bedingungen neben der konventionellen *batch*-Synthese vermehrt die Durchflusschemie zur Anwendung kommt. Dieses basiert auf einer kontinuierlichen Reaktionsführung unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen und ermöglicht durch das schnelle Aufheizen und Abkühlen eine Simulation eines *black smokers*.

5.2 Zielsetzung: Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen

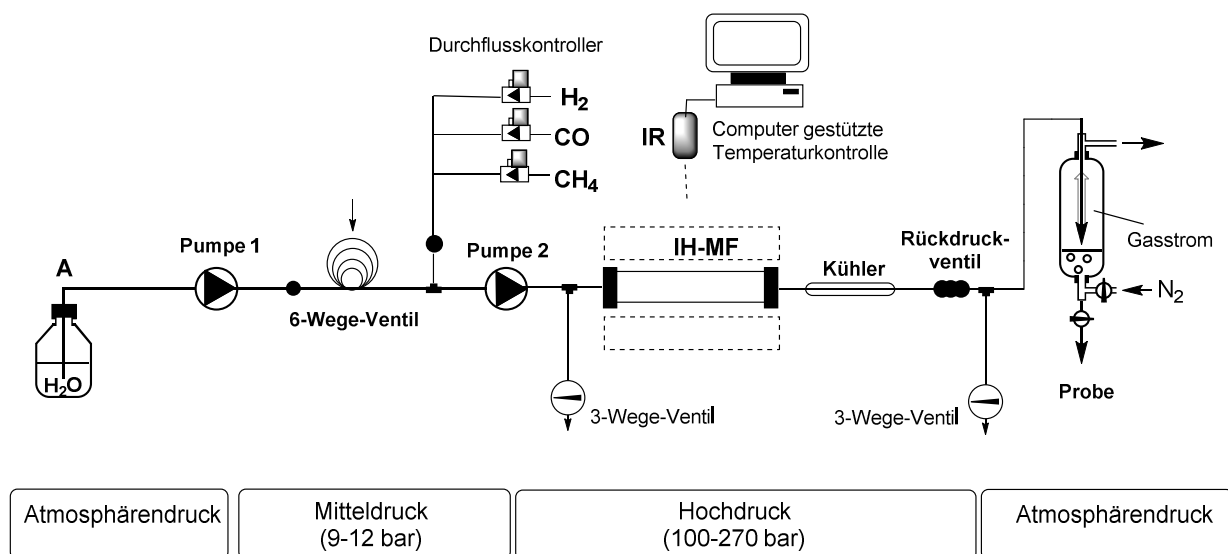
Das Arbeitsziel der in diesem Kapitel beschriebenen Versuche war die Etablierung des von HARTWIG entwickelten Durchflusssystems zur Simulation eines *black smokers*. Der Fokus wurde auf die von WÄCHTERSCHÄUSER und HUBER postulierten präbiotischen Bedingungen

¹²⁷ S. V. Ley, J. D. Sutherland, D. J. Ritson, C. Battilocchio, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1-10.

und auf die Bildung flüchtiger Verbindungen und Gase unter abiotischen Bedingungen gelegt. Hierfür sollten unterschiedliche Reaktorsysteme erprobt werden und die Hintergrundkatalyse des bisher eingesetzten Edelstahlreaktors minimiert werden. Im Weiteren sollte die Variabilität des Systems durch das Einstellen unterschiedlicher Bedingungen und Hinzufügen von anorganischen Lösungen während eines Durchflussexperiments gezeigt werden. Voraussetzung hierfür war die Etablierung einer analytischen Methode zur Detektion der gebildeten Verbindungen.

5.3 Technische Aspekte des verwendeten Durchflusssystems

Das von HARTWIG entwickelte und im Rahmen dieser Arbeit weiter modifizierte Durchflusssystem (Schema 49) ermöglicht Reaktionen in Gegenwart von Gasen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen. Durch den Einsatz zweier Pumpen sowie die Verknüpfung mit drei variablen Durchflussreglern wird eine Vermischung der in Wasser gelösten anorganischen Reagenzien mit den jeweiligen Gasen ermöglicht.



Schema 49: Fließdiagramm des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Durchflusssystems zur Simulation einer Hydrothermalquelle.

Während die erste Pumpe das wässrige Medium förderte, trat nach dem Verbindungsstück durch die zweite Pumpe eine Verdichtung der Gase und des wässrigen Mediums auf. Die Mengen an zugesetzten Gasen wurden durch die jeweiligen Massendurchflussregler begrenzt und gelangten über ein Verbindungsstück zur Reaktionslösung. Als Gase wurden Methan (0.75 mL/min), Kohlenstoffmonoxid (0.75 mL/min) und Wasserstoff (1.5 mL/min) verwendet. Zusätzlich befand sich zwischen den Massendurchflussreglern und dem Verbindungsstück jeweils ein Kugelhahn, der ein Zu- bzw. Abschalten der Gase ermöglichte.

Unerlässlich war der Betrieb der zweiten Pumpe mit einer wesentlich höheren Flussrate als die der ersten Pumpe. Während die erste Pumpe mit einer Flussrate von 0.75 mL/min betrieben wurde, wurde für die zweite Pumpe eine Flussrate von 3.0 mL/min gewählt. Die Flussrate der zweiten Pumpe entsprach der Summe der einzelnen Flussraten des Massendurchflussreglers. Dadurch wurde ein kontinuierlicher Fluss der Gase gewährleistet. Damit keine Flüssigkeit in den Gasbereich gelangte und diese auch nicht zur Pumpe zurückfließen konnte, wurden nach den Massendurchflussreglern und den Pumpen Rückdruckventile integriert. In dem sich anschließenden Stabreaktor erfolgte die induktive Erwärmung der Reaktionsmischung. Allerdings musste die Größe der verwendeten Induktorhalterung (ID = 11 mm, L = 11 cm) des Mittelfrequenzumrichters als limitierender Faktor für die Größe des Stabreaktors berücksichtigt werden. Die eingesetzten Stabreaktoren wurden mit einem schwarzen temperaturbeständigen Lack beschichtet, sodass eine kontaktlose und computergesteuerte Temperaturmessung direkt an der Reaktoroberfläche mittels stationären IR-Pyrometers stattfinden konnte (Abbildung 63).

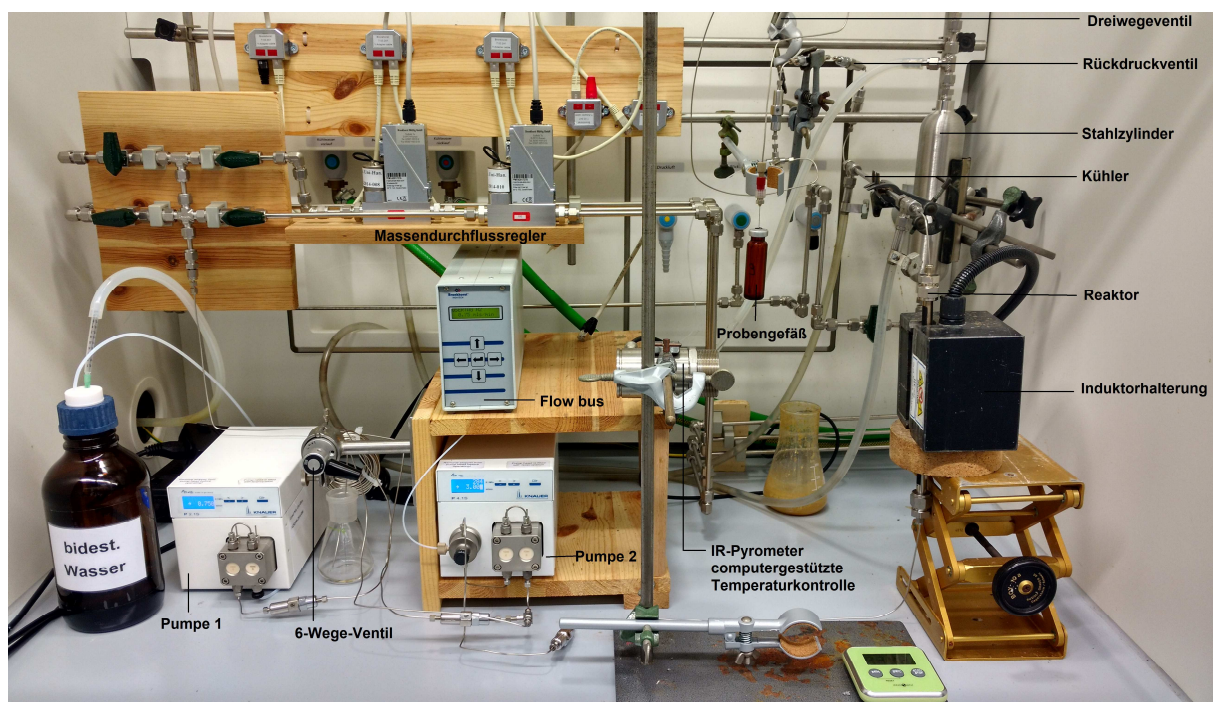


Abbildung 63: Modifiziertes Durchflusssystem zur Simulation hydrothermaler Quellen.

Nach der induktiven Erwärmung fand eine schnelle Abkühlung der Reaktionslösung, vergleichbar mit dem Zusammentreffen des hydrothermalen Wassers mit dem Meerwasser in einem *black smoker*, durch eine nachgeschaltete Wasserkühlung statt. Durch das Passieren der Reaktionslösung der Rückdruckventile, wurde der Hochdruckbereich verlassen und eine

kontinuierliche Probenentnahme unter Atmosphärendruck ermöglicht. Alternativ konnte die Reaktionslösung auch über einen längeren Zeitraum im Stahlzylinder gesammelt werden.

5.4 Vorarbeiten für die Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen

In diesem Kapitel wird kurz das Vorgehen und die Ergebnisse der Zusammenarbeit mit HARTWIG und BUSENIUS bezüglich der Bildung kleiner, organischer Moleküle unter präbiotischen Bedingungen erläutert. Aus Gründen der Übersicht wird auf eine Darstellung und Diskussion der vermutlich hergestellten Verbindungen unter präbiotischen Bedingungen verzichtet und auf die jeweiligen Arbeiten verwiesen.

5.4.1 Erste Studien unter präbiotischen Bedingungen in Zusammenarbeit mit HARTWIG und BUSENIUS

Die ersten Versuche unter präbiotischen Bedingungen wurden in Zusammenarbeit mit HARTWIG durchgeführt. Dabei sollten unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen kleine, organische Moleküle in einem Durchflusssystem erzeugt werden. Die Grundlage dieser Studien bildete die postulierte Eisen-Schwefel-Welt-Theorie von WÄCHTERSCHÄUSER wonach eine kontinuierliche Energiequelle und natürlich vorkommende Metallsalze mit Kohlenstoffmonoxid- und Cyanid-Liganden zur Entstehung organischer Verbindungen führen können. Deshalb wurde in diesen und auch in den folgenden Versuchen das in den *black smokers* nachgewiesene Mineral Pyrit als Reaktorfüllmaterial verwendet. Dieses besteht hauptsächlich aus Eisen(II)disulfid und weist zudem noch zahlreiche Metallbeimengungen wie Arsen, Bismut, Blei, Kobalt, Kupfer, Silber und Zink (siehe Kapitel 5.4.2) auf, welche auch katalytische Eigenschaften besitzen können. Es wurden unterschiedliche Parameter wie Druck (110-200 bar), Temperatur (316-400 °C, Messung der Reaktoroberfläche mit handbetriebenen IR-Pyrometer) und pH-Wert (1-10) der hinzugefügten wässrigen Lösungen variiert. Zudem wurden unterschiedliche Kohlenstoffquellen wie Kohlenstoffmonoxid, Kohlenstoffdioxid, Methan und Kaliumcyanid verwendet. Als Ammoniakquelle kam Ammoniumchlorid zum Einsatz. Bei den durchgeführten Versuchen stellte sich heraus, dass eine Vielzahl an unterschiedlichen Massen analytisch mittels Q-TOF detektiert wurden, aber keine Verbindung zweifelsfrei identifiziert werden konnte. Als eine potentielle Verbindung wurde Hydroxythiophen (protoniert) mit dem Massensignal $m/z = 101.0056$ als

Strukturvorschlag postuliert. Ein Nachweis der charakteristischen schwarzen Rauchfahne konnte in diesen Versuchen erbracht werden. Diese führte vermutlich jedoch zur Bildung von Metallkomplexen (wahrscheinlich Eisenkomplexe, Signale mit Massen kurz unterhalb einer ganzen Zahl) und somit zur Anlagerung von organischen Verbindungen. Es wurden sowohl die erhaltene Probe mit dem Metallkomplex als auch die mit Salzsäure hydrolysierten Proben vermessen. In beiden Fällen wurden neue Masse-zu-Ladungsverhältnisse gefunden, die aber keiner Verbindung eindeutig zugeordnet werden konnten.

Diese ersten Studien zeigten, dass validierte analytische Methoden für die Identifizierung der gebildeten Verbindungen unter präbiotischen Bedingungen unerlässlich sind. Die meisten Masse-zu-Ladungsverhältnisse wurden in einem Bereich von 0.5-1.5 Minuten detektiert. Die kurzen Retentionszeiten deuteten auf die Bildung polarer Verbindungen wie zum Beispiel Aminosäuren hin. Deshalb wurde unter Anleitung von DRÄGER im Rahmen eines Forschungspraktikums eine analytische Methode zur Detektion von Aminosäuren entwickelt. Diese wurde im Rahmen der Masterarbeit von BUSENIUS¹²⁸ zur Analyse der erhaltenen Proben angewandt. Hierfür wurden Versuche in Gegenwart der Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan durchgeführt. Der mit Pyrit gefüllte Reaktor wurde induktiv auf 280 °C oder 350 °C erwärmt und der Einfluss unterschiedlicher Zusätze wie Kaliumcyanid, Ammoniumchlorid und Natriumhydrogencarbonat untersucht. Da sich die pH-Werte hydrothermalen Quellen je nach Standort stark voneinander unterscheiden, wurde ebenfalls der Einfluss variierender pH-Werte (1-10) untersucht.¹¹⁶ Alle erhaltenen Proben wiesen trotz des ursprünglich sauren pH-Werts (pH_v) nach der Reaktion einen basischen pH-Wert auf (pH_n). Im Rahmen der Masterarbeit konnten unter den erprobten Bedingungen keine Bildung von Aminosäuren oder anderer Vorläuferverbindungen nachgewiesen werden. Erneut wurde gezeigt, dass eine speziellere und sehr sensitive analytische Methode für den Nachweis kleiner organischer und wahrscheinlich auch flüchtiger Verbindungen notwendig ist. Diese Problematik sollte durch Kooperation mit der BUNDESANSTALT FÜR GEOWISSENSCHAFTEN UND ROHSTOFFE (BGR) weiter ergründet werden. Hierfür wurde das bestehende Durchflusssystem mit einer computergestützten Temperaturkontrolle und mehreren Dreiweiventilen der Firma PARKER, AUTOCLAVE ENGINEERS modifiziert.

¹²⁸ J. Busenius, Masterarbeit 2016, Hannover.

5.4.2 Analyse des verwendeten Reaktorfüllmaterial Pyrit

Bei Pyrit handelt es sich um ein natürlich vorkommendes Material, dass in den Schloten hydrothormaler Quellen nachgewiesen wurde. Das im Rahmen dieser Arbeit eingesetzte Pyrit stammt aus dem Bayerischen Wald und wurde von dem Institut für MINERALOGIE DER LEIBNIZ UNIVERSITÄT HANNOVER zur Verfügung gestellt. Zur Zerkleinerung und Verfeinerung des Minerals wurde dieses mit einem Balkenbrecher und anschließend einer Scheibemühle mechanisch bearbeitet. Durch die vergrößerte Oberfläche kann es in Gegenwart von Luft verstärkt zu einer Oxidation kommen, sodass eine Lagerung des gemahlten Pyrits unter Schutzgas erfolgte. Zusätzlich wurde das verwendete Pyrit vor jeder Reaktion unter einer reduzierenden Atmosphäre (Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid) erwärmt.

Da es sich bei Pyrit um ein natürlich vorkommendes Mineral handelt, war es unerlässlich den Gehalt an metallischen Spurenelementen zu bestimmen. Hierfür wurde das Mineral zunächst unter Mikrowellenstrahlung in Gegenwart von Königswasser aufgeschlossen und anschließend mittels ICP-OES analysiert. Messwerte die unterhalb der Nachweisgrenze lagen wurden nur dann angegeben, wenn sie signifikant höher waren als der Blindwert.¹²⁸ Neben den Hauptelementen Eisen und Schwefel konnten Arsen, Bismut, Blei, Kobalt, Kupfer, Silber und Zink als metallische Spurenelemente detektiert werden. Dennoch konnte durch die Analyse mittels ICP-OES nicht die Paragenese mit anderen Eisensulfiden wie Pyrrhotin (FeS) oder Chalkopyrit (CuFeS₂) ausgeschlossen werden.¹²⁹ Die erhaltenen Werte können Tabelle 26 entnommen werden.

¹²⁹ <https://www.mineralienatlas.de/lexikon/index.php/Mineralienportrait/Pyrit?lang=de>, aufgerufen am 20.04.2019.

Tabelle 26: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung von Pyrit.

Elemente	Spektrallinien [nm]	Pyrit	± [mg/kg]
Silber (Ag) [mg/kg]	328.068 338.289	100.8	356.7
Arsen (As) [mg/kg]	189.042 193.759	415.5	126.6
Bismut (Bi) [mg/kg]	190.241 206.170	161.1	101.6
Kobalt (Co) [mg/kg]	228.616 230.786	21.1	137.7
Kupfer (Cu) [g/kg]	219.226 324.754	1.26	130
Eisen (Fe) [g/kg]	238.204 239.562	497.5	49020
Blei (Pb) [g/kg]	168.215 220.215	2.80	153.4
Schwefel (S) [mg/kg]	166.668 180.731	549.3	16210
Zink (Zn) [mg/kg]	213.856 206.200	1117	99.6

Da Pyrit formal aus Eisen(II)disulfid zusammengesetzt ist, wurde ebenfalls synthetisches Eisen(II)disulfid von der Firma ACROS ORGANICS erworben und einer IPC-OES-Analyse durch BUSENIUS unterzogen. Die erhaltenen Ergebnisse sind Tabelle 27 zu entnehmen.

Tabelle 27: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung des synthetischen Eisendisulfids der Firma ACROS ORGANICS.

Elemente	Spektrallinien [nm]	FeS ₂	± [mg/kg]
Silber (Ag) [mg/kg]	328.068 338.289	41.5	285.7
Arsen (As) [mg/kg]	189.042 193.759	712.2	95.8
Bismut (Bi) [mg/kg]	190.241 206.170	163.4	79.1
Kobalt (Co) [mg/kg]	228.616 230.786	444.4	102.3
Kupfer (Cu) [g/kg]	219.226 324.754	2.44	110
Eisen (Fe) [g/kg]	238.204 239.562	520.2	38830
Blei (Pb) [mg/kg]	168.215 220.215	209.0	129.8
Schwefel (S) [mg/kg]	166.668 180.731	572.7	12990
Zink (Zn) [mg/kg]	213.856 206.200	453.6	102.1

Im Vergleich zum natürlichen Pyrit überwiegt im synthetischen Eisendisulfid der Anteil an Arsen, Kobalt und Kupfer erheblich. Im Gegensatz dazu ist der Bleianteil im natürlichen Pyrit wesentlich höher als im käuflich erworbenen Eisen(II)disulfid.

Außerdem wurde ein weiteres natürliches Pyrit (Pesto Bueno, Peru) vom RHEINISCHEN MINERALIEN-KONTOR DR. F. KRANTZ bezogen und ebenfalls mittels ICP-OES von GOTTSCHALK¹⁴⁹ analysiert. Das Pyrit wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht eingesetzt. Die dazugehörigen Analysen sind im Anhang zusammengefasst.

5.5 Diskussion: Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen

5.5.1 Pyrit-Studien zur Variabilität des Durchflusssystems und Etablierung der Analysenmethode

Die Studien zur Validierung von Hypothesen unter präbiotischen Bedingungen fanden wie von WÄCHTERSCHÄUSER postuliert unter einer reduzierenden Atmosphäre statt. Hierzu wurde neben Kohlenstoffmonoxid auch Wasserstoff als Gas eingesetzt. Letzteres wurde in einer doppelt so hohen Konzentration wie die Gase Kohlenstoffmonoxid und Methan verwendet. Beide Gase sollten als Kohlenstoffquelle fungieren. Ammoniumchlorid kam als Ammoniakquelle zum Einsatz. Um einen *black smoker* zu simulieren, wurde der Reaktor mit dem in einem *black smoker* gebildeten Mineral Pyrit (natürlich oder synthetisch) gefüllt. Eine schnelle Abkühlung nach der induktiven Erwärmung des Reaktors wurde durch einen nachgeschalteten Kühler erreicht.

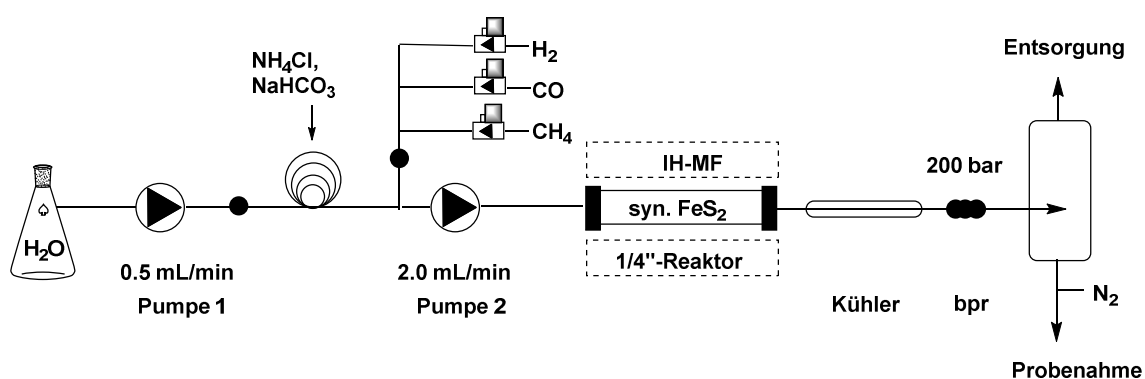
Die ersten durchgeführten Studien zeigten, dass die Basis einer erfolgreichen Simulation präbiotischer Bedingungen die Analyse der erhaltenen Proben darstellt. Eine Möglichkeit zur verbesserten Probenanalyse ergab sich durch die Zusammenarbeit mit OSTERTAG-HENNING von der BUNDESANSTALT FÜR GEOWISSENSCHAFTEN UND ROHSTOFFE (BGR). Die Probennahme erfolgte am Übergang des Hochdruckbereiches zum Normaldruckbereich. Dabei wurde sowohl eine geringe Menge der Lösung als auch des entweichenden Gases in einem extra dafür präparierten Probengefäß gesammelt (Abbildung 64). Diese wurden zuvor evakuiert und mit Stickstoff gespült. Die Probennahme wurde über einen Zeitraum von einer Minute durchgeführt. Anschließend wurde die Probe in der BGR an einem *Headspace*-GC-FID/SCD/MSD-System analysiert. Diese Methode eignet sich in erster Linie für kleine und leicht flüchtige Verbindungen.



Abbildung 64: Probengefäße zur Probennahme unter inerten Bedingungen für die spätere *Headspace*-Analyse bei der BGR.

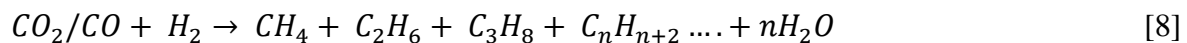
Mit dieser Analysenmethode sollten zunächst die verwendeten Bedingungen in Zusammenarbeit mit HARTWIG überprüft werden. In Tabelle 28 sind die Bedingungen der Reaktion gezeigt. Als Festbett wurde bei einem Druck von 200 bar das käuflich erworbene Eisendisulfid der Firma ACROS ORGANICS verwendet. Die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan wurden in einem 2:1:1-Verhältnis vermischt und mit der Reaktionslösung im Reaktor auf 360 °C erwärmt (Tabelle 28). Die Temperaturmessung erfolgte wie in den vorherigen Fällen manuell mit einem IR-Pyrometer. Als Reagenzien kamen Ammoniumchlorid (1 M) sowie Natriumhydrogencarbonat (1 M) als wässrige Lösungen zur Anwendung. Auf Kaliumcyanid wurde verzichtet, da dieses nicht mit den Messbedingungen bei der BGR vereinbar war.

Tabelle 28: Bedingungen für das erste Experiment mit synthetischem Pyrit in Kooperation mit der BGR. (pH_v: pH der Ausgangslösung; pH_n: pH der Reaktionslösung).



Eintrag	Temperatur [°C]	Gase H ₂ : CO : CH ₄ [mL _S /min]	Reagenzien NH ₄ Cl : NaHCO ₃ [mmol]	pH _v /pH _n
1.	360	0.8 : 0.4 : 0.4	1.0 : 1.0	1/9

Als Nullprobe wurde ein Gemisch aus den verwendeten Reagenzien verwendet. In dieser Probe konnte Kohlenstoffdioxid mit 24.16 Vol% nachgewiesen werden. Dieses wird aus dem Natriumhydrogencarbonat durch Ansäuern der Lösung freigesetzt. Interessanterweise hat sich der Anteil an Kohlenstoffdioxid nach der Reaktion auf 4.32 Vol% verringert (Tabelle 29), welches auf eine Reduktion des Kohlenstoffdioxides schließen lässt. Im Gegensatz dazu konnten in der analysierten Probe weitere eingesetzte Gase wie Wasserstoff (6.60 Vol%), Kohlenstoffmonoxid (1.19 Vol%) und Methan (1.76 Vol%) nachgewiesen werden. Auffällig ist jedoch, dass auch weitere Gase wie Ethan (4.1 ppm), Ethylen (1.3 ppm), Propan (< 1 ppm), Propylen (< 1 ppm) und Schwefelwasserstoff (12500 nmol) detektiert wurden. Daraus kann geschlossen werden, dass unter den gewählten Bedingungen ohne Zugabe von Kaliumcyanid aus einfachen Gasen und anorganischen Reagenzien langkettige Alkane und Alkene gebildet werden können, die auch in hydrothermalen Systemen wie RAINBOW und PLUME VENT (Juan de Fuca Ridge) nachgewiesen wurden.^{137, 130} Es wird vermutet, dass die gebildeten Kohlenwasserstoffverbindungen durch Reduktion von Kohlenstoffdioxid und/oder Kohlenstoffmonoxid aus Wasserstoff entstehen (Gleichung 8).



Der für die Reduktion notwendige Wasserstoff wurde als Ausgangsgas eingesetzt. Allerdings ist es auch möglich, dass Wasserstoff während des Prozesses gebildet wurde und dieser aus der Oxidation der im Pyrit enthaltenen Eisen(II)-Verbindungen zu Eisen(III) durch gleichzeitige Reduktion von Wasser stammt.

Bemerkenswert ist jedoch, dass als weitere Verbindungen Methanthiol (209 nmol) und Methylthiophen (1 nmol) identifiziert wurden. Bei Methanthiol handelt es sich um die einfachste organische Verbindung, die ein Schwefelatom enthält und vermutlich aus Methan in Gegenwart von Schwefelwasserstoff, welches aus dem Mineral Pyrit freigesetzt wurde, entstand (Gleichung 9).



Obwohl Methylthiophen nur in einer sehr geringen Menge nachgewiesen wurde, kann dieses Resultat als Beleg für den in Zusammenarbeit mit HARTWIG vermuteten Strukturvorschlag von Hydroxythiophen (protoniert) mit dem Massensignal $m/z = 101.0056$ angesehen werden.

¹³⁰ W. C. Evans, L.D. White, J. B. J. Rapp, *Geophys. Res.* **1988**, *93*, 15305-15313.

Tabelle 29: Nachgewiesene Verbindungen mittels eines *Headspace*-GC-FID/SCD/MSD-Systems.

Eintrag	Verbindung	Anteil	Menge	Anteil	Menge
		Startmaterial	Startmaterial	Produkt	Produkt
1.	H ₂	-	-	6.60 Vol%	66345 nmol
2.	CO ₂	24.16 Vol%	292058 nmol	4.32 Vol%	43407 nmol
3.	CO	-	-	1.19 Vol%	11987 nmol
4.	CH ₄	-	-	1.76 Vol%	17711 nmol
5.	Ethan	-	-	4.1 ppm	4.0 nmol
6.	Ethylen	-	-	1.3 ppm	1.0 nmol
7.	Propan	-	-	< 1 ppm	< 1 nmol
8.	Propylen	-	-	< 1 ppm	< 1 nmol
9.	H ₂ S	-	-	-	12500 nmol
10.	Methanthiol	-	-	-	209 nmol
11.	Methylthiophen	-	-	-	1 nmol
12.	<i>n</i> -Butan, <i>n</i> -Pentan, <i>n</i> -Hexan, <i>i</i> -Hexan	-	-	Spuren	Spuren

Das erste Experiment in Zusammenarbeit mit der BGR zeigte, dass unter den erprobten präbiotischen Bedingungen flüchtige organische Verbindungen in einem Durchflusssystem gebildet und diese erstmalig mit einem *Headspace*-GC-FID/SCD/MSD-System nachgewiesen wurden.

In weiteren Experimenten sollte die Variabilität des Durchflusssystem zur Simulation eines *black smokers* aufgezeigt werden. Hierfür wurden die Parameter denen in einem *black smoker* typischen Bedingungen angepasst. Es wurde ein Druck zwischen 260-290 bar eingestellt und Temperaturen von 280 °C und 315 °C gewählt. Zudem wurde als Reaktorfüllmaterial das natürliche Pyrit eingesetzt. In den Experimenten wurden Methan (0.75 mL/min), Kohlenstoffmonoxid (0.75 mL/min) und Wasserstoff (1.5 mL/min) verwendet. Die reduzierende Atmosphäre in einem *black smoker* wurde durch die hohen Gaskonzentrationen an Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff erzielt.

Wie in der Abbildung 65 ersichtlich, wurden die über die Durchflussregler eingestellten Gasverhältnisse bei Raumtemperatur zuverlässig erreicht. Allerdings traten minimale Schwankungen auf. Diese sind auf die Probennahme (jeweils 1 Minute) zurückzuführen, da diese bei allen Gasen zur selben Zeit auftraten. Anschließend wurde das System auf 200 °C erwärmt. Durch die Temperaturerhöhung kam es zu einer erheblichen Abnahme der

Kohlenstoffmonoxidmenge während die Gase Wasserstoff und Methan weiterhin in gleichbleibenden Anteilen vorlagen. Nach 28 Minuten erfolgte die Erwärmung des Durchflussreaktors auf die Zieltemperatur von 280 °C. Bei dieser Temperatur kam es zu einer Zunahme der Wasserstoffmenge. Die Kohlenstoffmonoxidmenge blieb zunächst konstant bei einem minimalen Wert, stieg jedoch bei Zugabe einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung wieder an und erreichte fast den ursprünglichen Wert der Gaskonzentration. Durch die Zugabe von Ammoniumchlorid kam es zu einer minimalen Steigerung der Methankonzentration sowie zu einer weiteren Erhöhung der Wasserstoffkonzentration auf einen maximalen Wert (Abbildung 65). Die vermehrte Bildung von Wasserstoff bedingt durch die Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung wird auf die Zersetzung von Wasser zurückgeführt. Die Konzentration von Schwefelwasserstoff stieg bereits bei 280 °C minimal an. Ein weiterer Anstieg der Schwefelwasserstoffkonzentration wurde durch die Zugabe einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 280 °C erzielt. Der im Schwefelwasserstoff enthaltene Schwefel stammt aus dem als Reaktorfüllung verwendeten Pyrit, welches sich unter sauren Bedingungen zersetzt. Als mögliche Wasserstoffquelle kommt neben Wasser und Ammoniumchlorid auch Methan in Frage (siehe Pyrit Experiment bei 315 °C).

Neben Schwefelwasserstoff kam es auch zur Bildung von Carbonylsulfid (COS). Interessanterweise zeigten die Kurven von Kohlenstoffdioxid und Carbonylsulfid (COS) bis zur Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung ein sehr ähnliches Verhalten. In beiden Fällen wurde ein minimaler Anstieg beim Erwärmen des Reaktors auf 200 °C erhalten. Allerdings fielen beide Kurven beim Erreichen der Zieltemperatur von 280 °C wieder auf einen minimalen Wert ab und stiegen anschließend durch die Zugabe einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung auf einen maximalen Wert an. Das Erreichen eines Maximums für die Carbonylsulfidkonzentration (40 µmol/kg) führte gleichzeitig zu einem Minimum der Kohlenstoffdioxidkonzentration. Aufgrund des gegenläufigen Verhaltens beider Kurven nach der Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung wird davon ausgegangen, dass Kohlenstoffdioxid erforderlich für die Bildung von Carbonylsulfid ist. Mit Carbonylsulfid konnte somit eine wichtige Vorläuferverbindung für die Synthese von Aminosäuren nachgewiesen werden, welches ebenfalls in vulkanischen Gasen detektiert wurde.^{131, 112} Auch HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER konnten Carbonylsulfid in ihren Versuchen zur Herstellung von Essigsäure auf Grundlage der Kohlenstofffixierung unter präbiotischen Bedingungen bilden.¹²¹

¹³¹ M. R. Ghadiri, L. Leman, L. Orgel, *Science* **2004**, 306, 283-286.

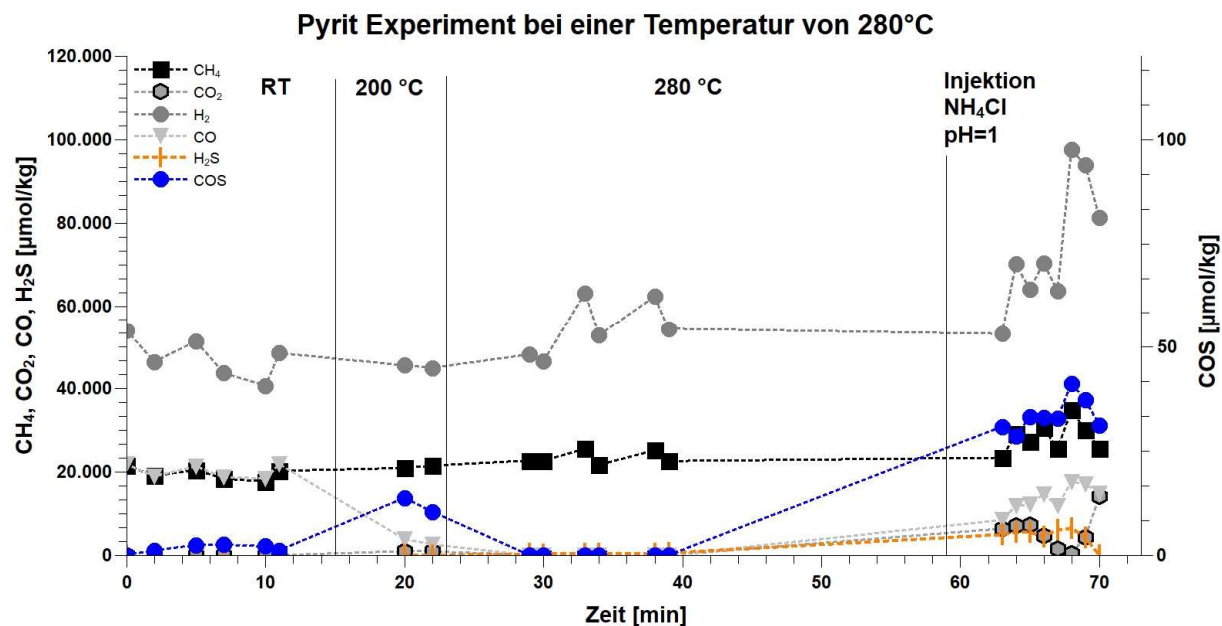


Abbildung 65: Konzentration von CH₄, CO₂, H₂, CO, H₂S und COS in den verschiedenen Phasen des Pyrit-Experiments während der Erwärmung des Reaktors von 25 °C bis 280 °C. Die Reaktortemperatur wird oberhalb des Diagramms angegeben.

Im Weiteren wurde die Bildung von Ethan, Ethen, Propan, Propen, *n*-Butan und *n*-Pentan nachgewiesen. Zusätzlich wurden noch *i*-Butan und *i*-Pentan sowie in Spuren Aceton und Benzol identifiziert. Auffällig ist, dass die gesättigten und die linear aufgebauten Alkane in höheren Konzentrationen als die ungesättigten und verzweigten Analoga gebildet wurden. Die Bildung der in Abbildung 66 dargestellten Kohlenwasserstoffe stand in einem engen Zusammenhang mit der Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung. Ausschließlich unter diesen Bedingungen fand die Synthese dieser Verbindungen statt. Ein Nachweis dieser Kohlenwasserstoffe erfolgte weder bei Raumtemperatur noch bei einer Temperatur von 200 °C oder 280 °C. Allerdings muss darauf verwiesen werden, dass das verwendete Methan in geringen Konzentrationen durch Ethan verunreinigt war. Dennoch konnte durch die etablierte Analysenmethode gezeigt werden, dass dieses im Verlauf der durchgeführten Durchflussexperimente vermehrt gebildet wurde.

Die Knüpfung neuer C-C-Bindungen und somit die Bildung kurzkettiger Alkane ist vermutlich auf die Polymerisierung von Methan unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen zurückzuführen (Gleichung 10). Ein Konzentrationsanstieg von Methan trotz gleichzeitigem Verbrauch für die Polymerisierung wurde vermutlich durch die Reduktion von Kohlenstoffdioxid erreicht. Diese Vermutung wird durch die zeitgleiche Ausbildung des Konzentrationsminimums von Kohlenstoffdioxid und der Maxima der Reduktionsprodukte Kohlenstoffmonoxid und Methan gestützt.



Ein FISCHER-TROPSCH ähnlicher Mechanismus wird durch die Ausbildung der Konzentrationsmaxima von Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und der gebildeten Kohlenwasserstoffverbindungen zur gleichen Zeit als nicht wahrscheinlich betrachtet.

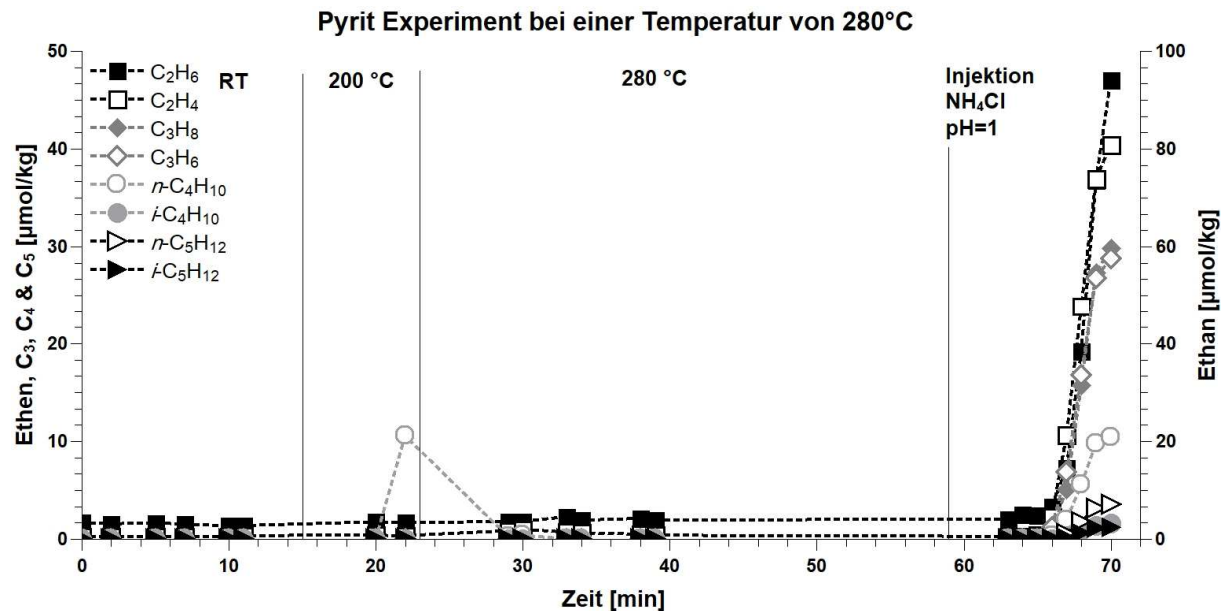


Abbildung 66: Konzentration der gebildeten Kohlenwasserstoffe während des ersten Pyrit-Experiments von 25 °C bis 280 °C und nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung.

Ausgehend von den bisherigen Ergebnissen sollte in einer weiteren Studie die Bildung der Kohlenwasserstoffe und von Carbonylsulfid bei einer für den *black smoker* typischen Temperatur untersucht werden. Deshalb wurde 315 °C als Temperatur gewählt. Bevor das Durchflusssystem induktiv auf eine Temperatur von 315 °C erwärmt wurde, wurden zwei Proben bei Raumtemperatur genommen. Nach Einstellung stabiler Temperaturverhältnisse wurden drei weitere Proben bei 315 °C und neun Proben nach der Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL; 0.1 M) entnommen. Anschließend wurde eine Ammoniumchlorid-Lösung in Deuteriumoxid hergestellt und diese in das Durchflusssystem injiziert und weitere sieben Proben unter inerter Atmosphäre gesammelt. Diese wurden wie die zuvor genommenen Proben an der BUNDESANSTALT FÜR GEOWISSENSCHAFTEN UND ROHSTOFFE (BGR) analysiert.

Die Analyse der Proben zeigte, dass eine Temperatur von 315 °C zu einer verstärkten Bildung von Kohlenstoffdioxid und Schwefelwasserstoff führte. Durch die Zugabe einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung stieg die Schwefelwasserstoffkonzentration auf das 2.8-fache an. Im Gegensatz dazu stieg die Kohlenstoffdioxidkonzentration nur um das 1.3-fache. Zudem ist ersichtlich, dass nach ca. 36 Minuten alle Konzentrationen bis auf die des Kohlenstoffdioxids

auf einen minimalen Wert abgesunken sind (Abbildung 67). Die vorherigen Versuche ließen einen Zusammenhang zwischen der Konzentration an Kohlenstoffdioxid und Carbonylsulfid vermuten. Obwohl Kohlenstoffdioxid in den Versuchen bei 315 °C wesentlich stärker gebildet wurde als bei einer Temperatur von 280 °C, konnte in diesen Experimenten kein Carbonylsulfid nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass COS bei höheren Temperaturen nicht stabil ist und sich zersetzt.

Zusätzlich sollte durch die Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung in deuteriertem Wasser untersucht werden, ob die Wasserstoffatome im gebildeten Schwefelwasserstoff aus dem Wasser stammen. Interessanterweise sank unter denselben präbiotischen Bedingungen nach Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung in deuteriertem Wasser die Konzentration des gebildeten Wasserstoffs und Schwefelwasserstoffs im Vergleich zur Injektion der wässrigen Lösung. Das bestätigt die Vermutung, dass die Wasserstoffatome des Schwefelwasserstoffs aus dem Wasser stammen könnten (Abbildung 67).

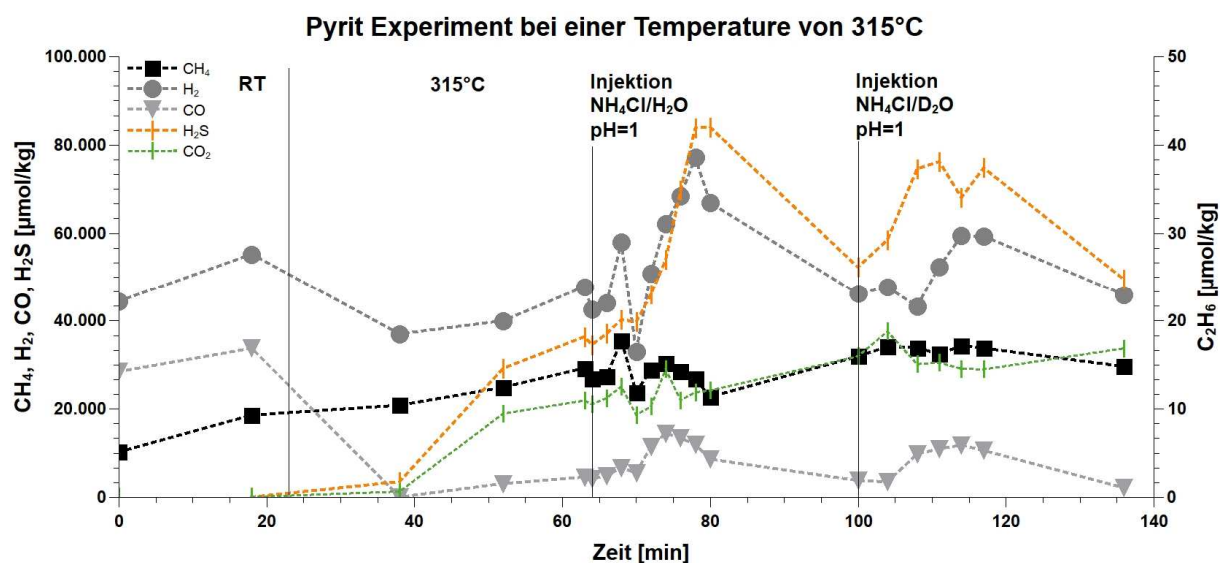


Abbildung 67: Konzentration von CH_4 , CO_2 , H_2 , CO , H_2S und COS in den verschiedenen Phasen des Pyrit-Experiments während des zweiten Durchflussexperiments von 25 °C bis 315 °C und nach Injektion der Ammoniumchlorid-Lösungen in H_2O und D_2O .

Bei einer Temperatur von 315 °C wurden wie bei 280 °C die Kohlenwasserstoffverbindungen Ethan, Ethen, Propan, Propen, *n*-Butan, *i*-Butan, *n*-Pentan und *i*-Pentan gebildet. Allerdings wurden diese Verbindungen bei einer Temperatur von 315 °C in wesentlich geringeren Konzentrationen als bei einer Temperatur von 280 °C detektiert. Ursächlich hierfür könnte die verstärkte Bildung von Schwefelwasserstoff sein, welches unter gleichzeitiger Bildung von Schwefel aus Disulfan (H_2S_2) freigesetzt wurde. Dieses wiederum entstand unter sauren Bedingungen aus dem natürlichen Mineral Pyrit. Da Schwefel jedoch als Katalysatorgift, speziell für Eisen fungiert, nimmt mit steigender Schwefelwasserstoffkonzentration auch die

gebildete Menge an Schwefel zu. Dieses kann zur Inaktivierung der reaktiven Pyrit-Oberfläche führen.^{132, 137} Dennoch wurden die linear aufgebauten und gesättigten Alkane zu größeren Anteilen gebildet als deren verzweigte und ungesättigte Analoga. Interessanterweise stiegen die jeweiligen Konzentrationen der Kohlenwasserstoffe durch die Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung in deuteriertem Wasser leicht an, während zeitgleich die Schwefelwasserstoffkonzentration geringfügig abnimmt. Dadurch kann ebenfalls ein enger Zusammenhang zwischen der gebildeten Menge an Kohlenwasserstoffverbindungen und der Schwefelwasserstoffkonzentration vermutet werden. In Abbildung 68 ist die Bildung der Kohlenwasserstoffe in Abhängigkeit von der Zeit, der Temperatur und der Injektion einer wässrigen Reagenzlösung gezeigt.

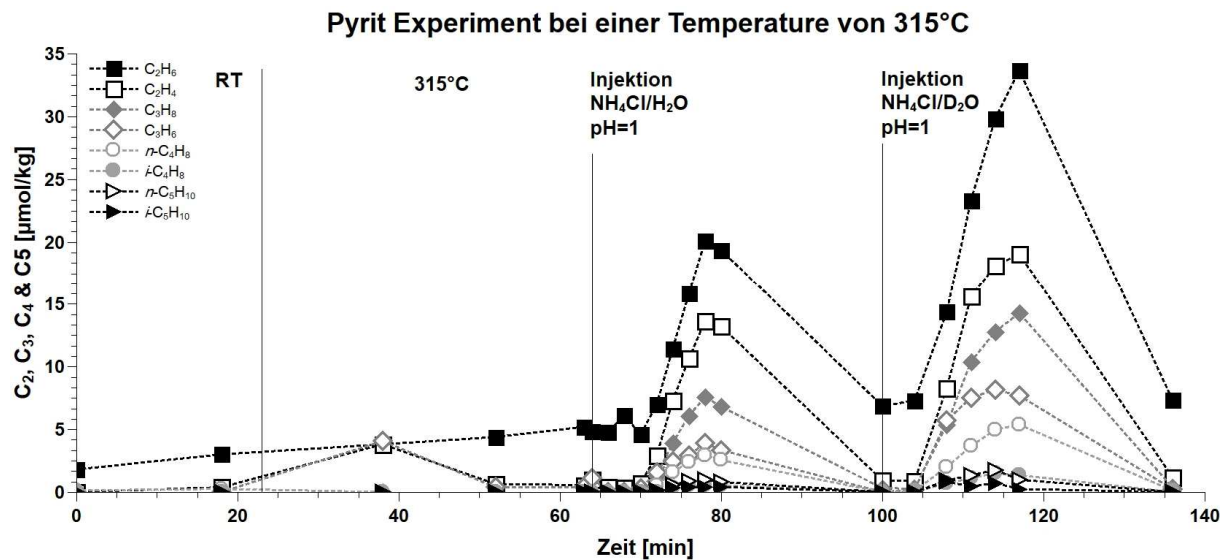


Abbildung 68: Konzentration der gebildeten Kohlenwasserstoffe während des Pyrit-Experiments von 25 °C bis 315 °C und nach Injektion einer Ammoniumchlorid-Lösung in H₂O und D₂O.

Durch die Verwendung von deuteriertem Wasser für das Ansetzen einer Ammoniumchlorid-Lösung, konnte der Ursprung der Wasserstoffatome im gebildeten Schwefelwasserstoff untersucht werden. In Zusammenarbeit mit der BGR war es analytisch möglich den Austausch an Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome in Schwefelwasserstoff zu bestimmen. Es zeigte sich, dass durch die Zugabe einer Ammoniumchlorid-Lösung in Deuteriumoxid 68% des Wasserstoffs im Schwefelwasserstoff gegen Deuterium ausgetauscht wurden (Abbildung 69). Der unvollständige Austausch der Wasserstoffatome durch Deuterium kann darauf zurückgeführt werden das Wasser auch als Lösungsmittel vorlag. Damit kann davon ausgegangen werden, dass es unter den vorliegenden Bedingungen zu einer Spaltung des Wassers kommen muss. Die dadurch entstandenen Wasserstoffatome

¹³² C. H. Bartholomew, R. M. Bowman, *Appl. Catal.* **1985**, *15*, 59-67.

reagieren vermutlich an der Oberfläche des im Reaktor enthaltenen Pyrits zunächst zu Disulfan und anschließend zu Schwefelwasserstoff.

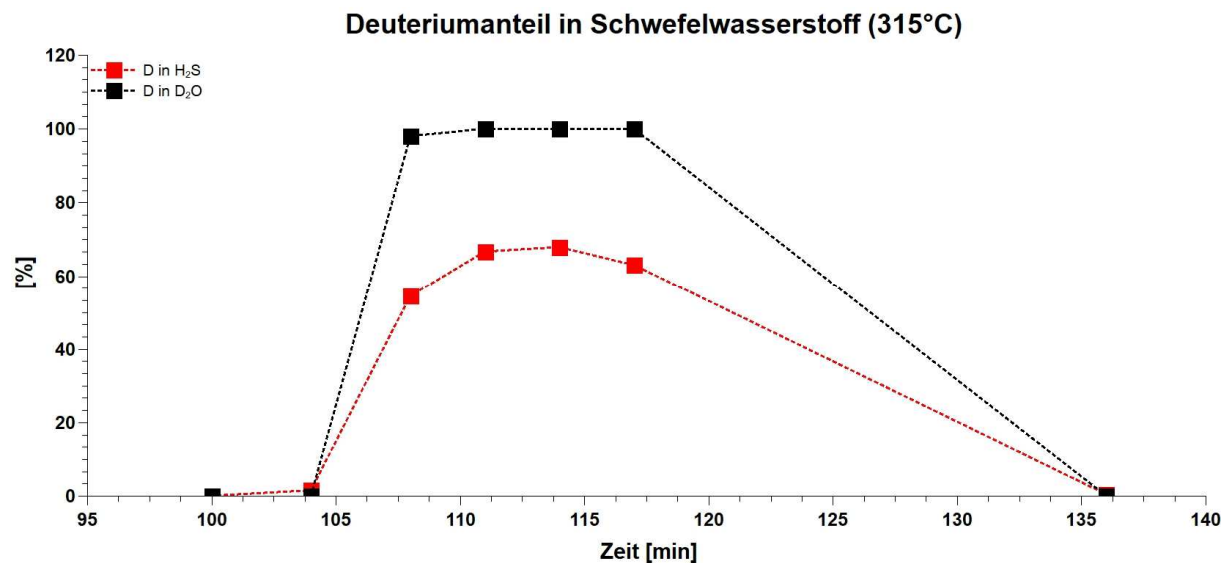


Abbildung 69: Deuteriumanteil in Schwefelwasserstoff durch Zugabe einer in Deuteriumoxid hergestellten Ammoniumchlorid-Lösung.

Zusammenfassend kann aus den Versuchen bei 280 °C und 315 °C geschlossen werden, dass es mit dem entwickelten und weiter modifizierten Durchflusssystem gelungen ist, hydrothermale Bedingungen zu simulieren und bisher nachgewiesene Kohlenwasserstoffverbindungen in einem *black smoker* auf Basis anorganischer Reagenzien herzustellen. Zudem konnte in Zusammenarbeit mit der BGR eine Analysenmethode zum Nachweis flüchtiger organischer Verbindungen wie Kohlenwasserstoffe, Carbonylsulfid und Methanthiol etabliert werden. Durch die Studien in Kombination mit den analytischen Kenntnissen der BGR wurde ein kontinuierliches und sehr flexibel einsetzbares Durchflusssystem entwickelt, dessen Bedingungen jederzeit verändert werden können.

5.5.2 Einfluss der Reaktoroberfläche und des Reaktorfüllmaterials auf die Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen

Zur Bewertung der erhaltenen Ergebnisse wurde in einer weiteren Studie der Einfluss der Reaktoroberfläche auf die Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen untersucht. Hierzu wurde eine saure Ammoniumchlorid-Lösung injiziert und in einem leeren 3/8"-Edelstahlreaktor induktiv erwärmt. Leider zeigten die Studien, dass es zur Bildung höherer Kohlenwasserstoffe (Ethan, Propan, Propen, *n*-Butan) in Gegenwart eines ungefüllten 3/8"-Edelstahlreaktors kam, sofern eine saure Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt wurde (Abbildung 70). Außerdem stiegen die Konzentrationen der bereits vorhandenen Gase

Methan und Wasserstoff nach der Injektion auf einen doppelt so hohen Wert, wie vor der Injektion, an. Die Gase Kohlenstoffmonoxid und Kohlenstoffdioxid wiesen ein ähnliches Verhalten wie in den zuvor durchgeführten Studien auf. Die Konzentration von Kohlenstoffmonoxid nahm zunächst ab und stieg im Anschluss wieder an. Im Gegensatz dazu stieg die Kohlenstoffdioxidkonzentration stetig an. Unter den gewählten Bedingungen wurde keine Bildung von Schwefelwasserstoff beobachtet, da hierfür der im Pyrit enthaltene Schwefel notwendig ist. Anhand der Ergebnisse kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass ausschließlich das Mineral Pyrit, welches als Reaktorfüllung (6-7 g) verwendet wurde, die Umsetzung zu Kohlenwasserstoffen katalysierte. Auch, wenn festgestellt wurde, dass das Reaktormaterial katalysierende Eigenschaften besitzt, so wurde dieses durch das Mineral Pyrit weitestgehend von der Reaktionslösung abgeschirmt bzw. kam mit dieser nur gering in Kontakt. Die katalytische Wirkung von Edelstahlreaktoren wurde bereits von MCCOLLOM *et al.* für die FISCHER-TROPSCH-Synthese unter hydrothermalen Bedingungen beschrieben.¹³³ Sowohl das Reaktormaterial als auch das natürliche Mineral Pyrit enthält Eisen als Hauptbestandteil, sodass die katalytische Wirkung in beiden Fällen auf den hohen Eisenanteil zurückgeführt werden kann. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurden weitere Studien zu unterschiedlichen Reaktormaterialien bezüglich der Bildung leichtflüchtiger organischer Verbindungen unter Durchflussbedingungen durchgeführt.

5.5.3 Einfluss der sauren Ammoniumchlorid-Lösung auf die Bildung flüchtiger Verbindungen

In den vorherigen Versuchen wurde gezeigt, dass sich Wasser während der Reaktion zersetzt und vermutlich an der Pyritoberfläche zu Schwefelwasserstoff reagiert. Die Vermutung wurde durch die Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung gestützt. Deshalb wurden im Folgenden Versuche zum Einfluss einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung durchgeführt. Es sollte festgestellt werden, ob die Bildung höherer Kohlenwasserstoffe ausschließlich durch die Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung in Gegenwart eines mit Pyrit gefüllten Reaktors erfolgte. Hierfür wurde zunächst eine unbehandelte Ammoniumchlorid-Lösung injiziert, während in einem weiteren Versuch saures Wasser (pH = 1) in gleicher Konzentration wie für die zuvor injizierte Reaktionslösung geschehen, hinzugefügt wurde. Die Flussraten der verwendeten Pumpen und Gase wurden beibehalten. Zwischen Injektion der jeweiligen Lösung und anschließender erster Probenentnahme lagen 13 bzw. 14 Minuten.

¹³³ T. M. McCollom, G. Ritter, B. R. T. Simoneit, *Orig. Life Evol. Biosph.* **1999**, 29, 153–166.

Bei der Injektion einer unbehandelten Ammoniumchlorid-Lösung wurde keine Bildung von Kohlenwasserstoffen in Gegenwart eines mit Pyrit gefüllten Reaktors beobachtet (Abbildung 70). Allerdings wurde ein Anstieg der Kohlenstoffdioxidkonzentration, der Schwefelwasserstoffkonzentration und der Methankonzentration beobachtet. Die Konzentration des Wasserstoffs nahm zunächst ab und stieg anschließend wieder an, während Kohlenstoffmonoxid ein gegensätzliches Verhalten aufwies. Durch die Injektion von saurem Wasser kam es zu einem vergleichbaren Anstieg der Konzentrationen von Kohlenstoffdioxid, Methan und Wasserstoff. Jedoch war die Entstehung von Schwefelwasserstoff und Kohlenstoffmonoxid durch Hinzufügen von saurem Wasser nicht im selben Maße ausgeprägt wie bei den zuvor durchgeführten Experimenten. Das Hinzufügen von saurem Wasser oder einer unbehandelten Ammoniumchlorid-Lösung führte nicht zur Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen (Abbildung 70).

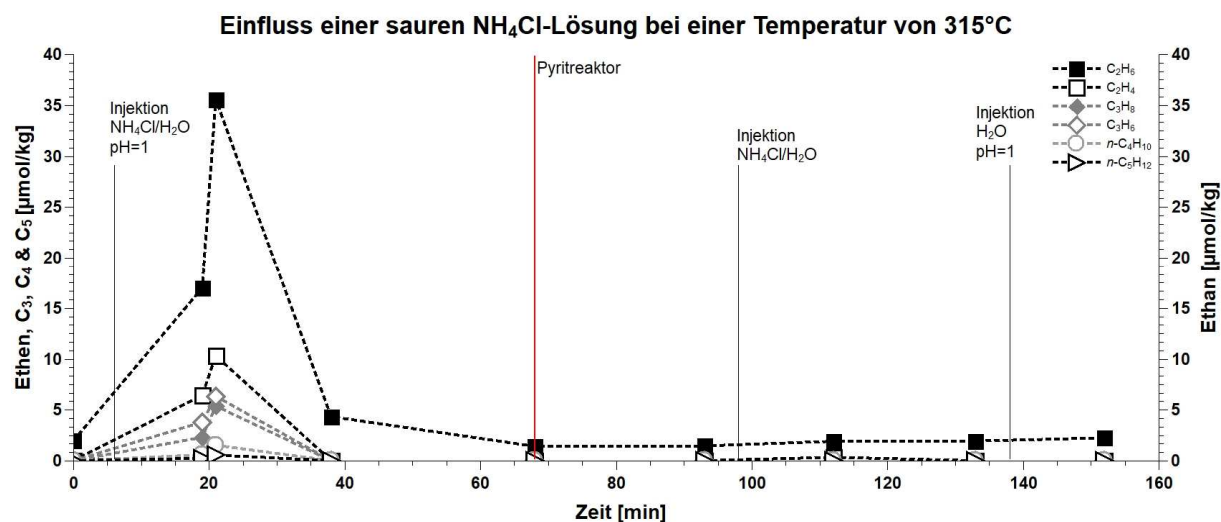


Abbildung 70: Links: Kohlenwasserstoffbildung durch Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung in Gegenwart eines Edelstahl-Leerrohrreaktors; rechts: Einfluss einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung auf die Bildung flüchtiger Kohlenwasserstoffe in Gegenwart eines Pyrit gefüllten Edelstahlreaktors bei einer Temperatur von 315°C .

Deshalb wird aus den Ergebnissen geschlossen, dass ausschließlich die Zugabe einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung zur Bildung höherer Kohlenwasserstoffe führt.

5.5.4 Studien zu unterschiedlichen Reaktormaterialien

Potentielle Reaktormaterialien müssen ferromagnetische oder paramagnetische Eigenschaften besitzen, um eine effiziente und schnelle induktive Erwärmung zu gewährleisten. Zudem muss das Material hohe Temperaturen und Drücke tolerieren. Als limitierender Faktor muss die Größe der verwendeten Induktorhalterung (ID = 11 mm, L = 11 cm) des Mittelfrequenzumrichters berücksichtigt werden. Die gewählten Reaktormaterialien Edelstahl,

Titan legierter Edelstahl, Emaille beschichteter Edelstahl und Hastelloy C-22 erfüllten diese Eigenschaften. Beim Edelstahlreaktor (Edelstahl 316/316L) handelte es sich um ein Rohrreaktor mit einem Außendurchmesser von 3/8" und einer Wandstärke von 0.049" von der Firma SWAGELOK. Ebenfalls von der Firma SWAGELOK wurde der mit Titan legierte Rohrreaktor bezogen. Allerdings stand dieser ausschließlich mit einem Außendurchmesser von 10 mm und einer Wanddicke von 1.0 mm zur Verfügung. Die chemische Zusammensetzung dieses Reaktors wurde mit 17 % Chrom, 12 % Nickel, 2.1 % Molybdän, 0.25-0.80 % Titan und maximal 0.05 % Carbon angegeben.¹³⁴ Ein Reaktor aus reinem Titan (AD = 3/8" oder 10 mm, L = 23 cm) konnte nicht eingesetzt werden, da dieser unter den verwendeten Induktionsbedingungen schmelzen würde. Für die Innenbeschichtung eines Reaktors mit Emaille wurde ebenfalls ein 316/316L Edelstahlrohr verwendet und dieser von der Firma DÜKER EMAIL TECHNOLOGIE GMBH chemisch behandelt. Hierfür wurde der Reaktor zunächst gestrahlt, um die Anlauffarben zu entfernen und eine Bildung der Oxidschicht weiter zu gewährleisten. Die Emaillebeschichtung schimmert durch das verwendete Kobalt der Emaillebeschichtung bläulich. Dieses kann jedoch dadurch, dass es im Verbund gekapselt ist, nur sehr schwer bis gar nicht an die Lösung abgegeben werden.¹³⁵ Als viertes Reaktormaterial wurde eine Nickel-Chrom-Molybdän-Wolfram-Legierung verwendet. Diese Legierung, die auch unter den Namen Hastelloy C-22 bekannt ist, wird bevorzugt aufgrund ihrer hohen Beständigkeit in oxidierenden (z.B. Chlor) und reduzierenden Medien bei hohen Temperaturen eingesetzt. Der Hastelloy C-22 Reaktor mit einem Außendurchmesser von 3/8" und einer Wanddicke von 1.5 mm wurde von der Firma WEIHAI JUNTSING IMP. & EXP. CO., LTD bezogen. Aus den oben aufgeführten Daten ist ersichtlich, dass die vier Reaktormaterialien nicht mit identischen Wanddicken hergestellt werden konnten. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktorvolumina liegen bei gleichen Flussraten nicht dieselben Verweilzeiten vor. Der verwendete Induktor weist eine Länge von 11 cm auf. Für eine ausreichend gute Fixierung wurde eine Reaktorlänge von 23 cm gewählt. Als reaktive Zone wird deshalb, gemäß der Induktorgeometrie, von einer Reaktorlänge von 11-13 cm ausgegangen. Auf eine Anpassung der Flussrate wurde verzichtet, um Verdünnungseffekte zu vermeiden. Im Folgenden werden Studien zu unterschiedlichen Reaktormaterialien bezüglich der Bildung leichtflüchtiger organischer Verbindungen unter Durchflussbedingungen beschrieben. Bevor ein Reaktormaterial auf die Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen überprüft wurde, wurden alle Edelstahlkapillaren und

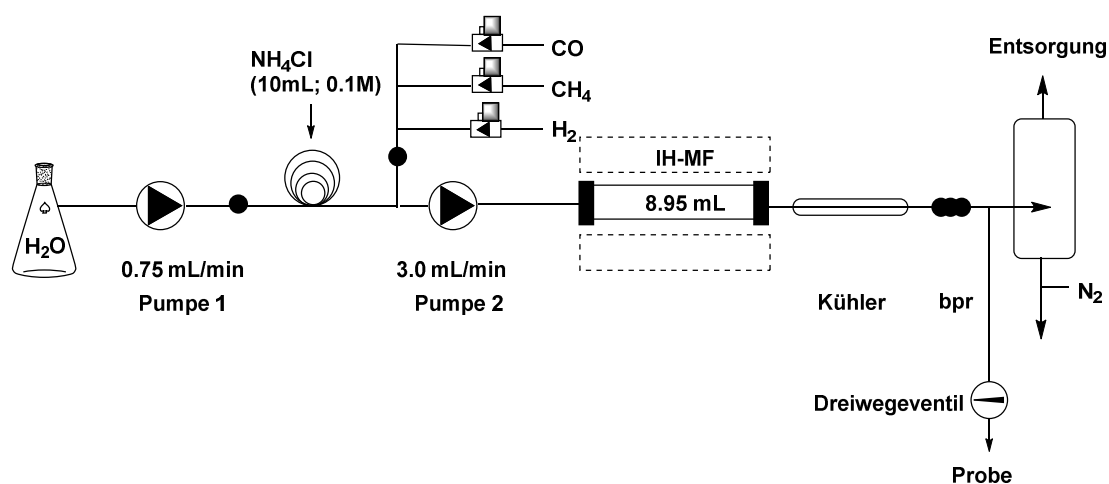
¹³⁴ <https://www.swagelok.de/downloads/webcatalogs/de/MS-01-158-SCS.PDF>, aufgerufen am 13.04.2019.

¹³⁵ Schriftliche Mitteilung: M.Vorbeck, DÜKER EMAIL TECHNOLOGIE GMBH, Juli 2018.

PTFE-Verbindungsstücke ausgetauscht sowie die Rückdruckventile geöffnet, gereinigt und wenn notwendig ersetzt. Dadurch wurde eine Verschleppung möglicher Produkte sowie die Korrosion dieser Bestandteile vermieden.

Die ersten Studien zum Reaktormaterial wurden in einen 3/8"-Edelstahl-Leerrohrreaktor ($V = 8.95 \text{ mL}$, $ID = 7.04 \text{ mm}$) durchgeführt. Es wurde zunächst der Einfluss der verschiedenen Reaktormaterialien auf die Bildung kleiner, organischer Moleküle in Gegenwart einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung untersucht. Aus vorangegangenen Studien war bekannt, dass kleine, organische Moleküle, insbesondere Kohlenwasserstoffe, ausschließlich in Gegenwart einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL , 0.1 M) gebildet wurden. Die ersten Versuche wurden bei einer Temperatur von $315 \text{ }^\circ\text{C}$, einer Flussrate von 0.75 mL/min und einem Druck von $261\text{-}285 \text{ bar}$ durchgeführt (Tabelle 30).

Tabelle 30: Reaktionsbedingungen im Edelstahl-Leerrohrreaktor ($L = 23.0 \text{ cm}$, $ID = 7.04 \text{ mm}$, $V = 8.95 \text{ mL}$).



Eintrag	t [min]	p [bar]	T [$^\circ\text{C}$]	Gase [mL_s/min] $\text{H}_2:\text{CO}:\text{CH}_4$	NH_4Cl [10 mL , $\text{pH} = 1$, 0.1 M]
$t = 0$ Injektion von NH_4Cl [10 mL, $\text{pH} = 1$, 0.1 M]					
1.	2	280	315	1.5:0.75:0.75	✓
2.	10	275	315	1.5:0.75:0.75	✓
3.	13	270	315	1.5:0.75:0.75	✓
4.	15	285	315	1.5:0.75:0.75	✓
5.	18	280	315	1.5:0.75:0.75	✓
6.	30	273	315	1.5:0.75:0.75	✓
7.	35	261	315	1.5:0.75:0.75	✓
8.	40	278	315	1.5:0.75:0.75	✓

Als $t = 0$ wurde der Injektionszeitpunkt der Ammoniumchlorid-Lösung gewählt. Für die einminütige Probennahme wurden evakuierte und mit Stickstoff gespülte Probengefäße eingesetzt. Die Proben wurden anschließend mit einem *Headspace*-GC-FID/SCD/MSD-System analysiert.

In Abbildung 71 sind die unterschiedlichen Konzentrationen von Methan, Ethan, Kohlenstoffdioxid, Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid nach Injektion ($t = 0$) einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung aufgeführt. Die drei Massendurchflussregler für $H_2:CH_4:CO$ wurden auf ein Durchflussverhältnis von 2:1:1 eingestellt. Die Analyse der ersten Proben in der unten dargestellten Grafik zeigt, dass das eingestellte Gasverhältnis bis auf geringe Abweichungen bei der Methanzufuhr konstant vorlag. Es sei darauf verwiesen, dass in dem verwendeten Methan bereits eine geringe Menge an Ethan vorlag und diese ebenfalls berücksichtigt werden muss. Zudem ist aus Abbildung 71 ersichtlich, dass die Wasserstoff-, die Kohlenstoffmonoxid- und die Methankonzentrationen zehn Minuten nach Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung noch den jeweiligen eingestellten Ausgangskonzentrationen entsprachen. Nach dreizehn Minuten kam es dann zu einer Erhöhung der Wasserstoff-, Methan-, Ethan- und Kohlenstoffmonoxid-Konzentrationen. Die maximalen Konzentrationen dieser Gase wurden nach 15 bzw. 18 Minuten beobachtet. Nach 40 Minuten wurden für alle Gase Konzentrationen ermittelt, die den ursprünglichen Ausgangswerten entsprachen (bis auf Ethan und Kohlenstoffdioxid).

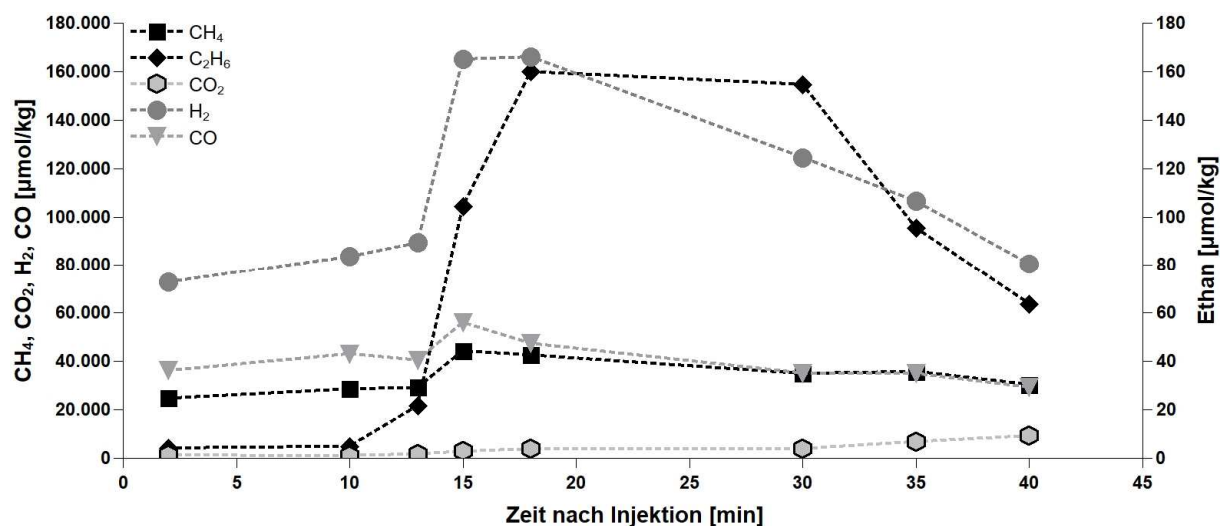


Abbildung 71: Edelstahl-Leerrohrreaktor; Konzentration von CH_4 , C_2H_6 , CO_2 , H_2 und CO nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei $315\text{ }^\circ\text{C}$.

Ein ähnliches Verhalten, wie für die eingesetzten Gase, wurde für die gebildeten Produkte beobachtet. In Abbildung 72 sind die gebildeten Hauptprodukte nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei $315\text{ }^\circ\text{C}$ zusammengestellt. Unter den gewählten

Durchflussbedingungen kam es zur Bildung höherer Konzentrationen von Ethan, Ethen, Propan, Propylen und *n*-Butan. Die Kohlenwasserstoffverbindungen Isobutan und Pentan wurden in Spuren nachgewiesen. Alle gebildeten Verbindungen besitzen ihre Konzentrationsmaxima bei 18 Minuten. Die Analyse der ersten Probe bestätigt zwar, dass in dem eingesetzten Methan eine geringe Menge von Ethan vorhanden war, aber die Konzentration von Ethan und Ethen stieg in Gegenwart einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung auf 159 $\mu\text{mol/kg}$ bzw. 24.4 $\mu\text{mol/kg}$ an. Dieses Verhalten zeigten auch die höher molekularen Kohlenwasserstoffe. Allerdings bildeten sich unter diesen Bedingungen die Kohlenwasserstoffe mit einem höheren Kohlenstoffanteil in geringeren Konzentrationen. Gleichzeitig kam es zur vermehrten Bildung der linear aufgebauten und gesättigten Kohlenwasserstoffverbindungen im Vergleich zu den verzweigten und ungesättigten Analoga.

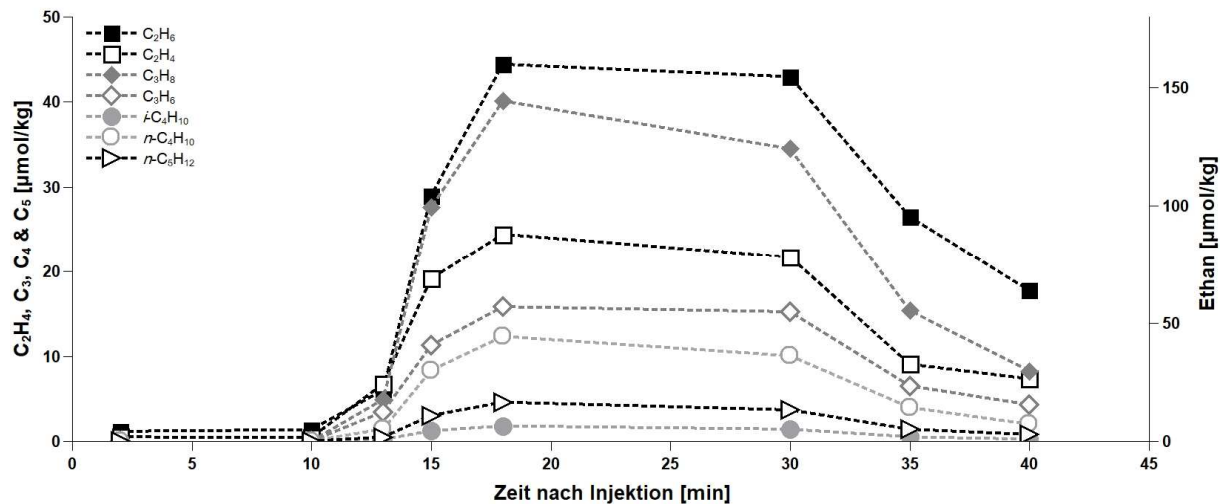


Abbildung 72: Edelstahl-Leerrohrreaktor; Darstellung der gebildeten Hauptprodukte nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Diese interessanten Ergebnisse weisen, wie von MCCOLLOM *et al.*¹³³ bereits beschrieben, darauf hin, dass der eingesetzte Edelstahl-Leerrohrreaktor selbst katalytisch aktiv ist und die Darstellung von Kohlenwasserstoffen in Gegenwart einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung herbeiführte. Zudem wurden die jeweiligen Kohlenwasserstoffverbindungen in höheren Konzentrationen als bei vergleichbaren Bedingungen in Gegenwart von Pyrit erhalten. Es muss allerdings konstatiert werden, dass die Kohlenwasserstoffbildung in Gegenwart von Pyrit aufgrund der Wirkung von Schwefel als Katalysatorgift vermindert erfolgt sein könnte. Das dieses in den schwarzen Rauchern nicht so stark zum Tragen kommt, wird auf die hohe Verdünnung in den hydrothermalen Quellen zurückgeführt.

Laut HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER bilden Eisen- und Nickel-Oberflächen die Grundlage für die Bildung von Aminosäuren oder Essigsäure.^{120c, 121} Eisen ist nicht nur Hauptbestandteil des

für die Versuche verwendeten Pyrits, sondern auch Hauptkomponente des Reaktormaterials aus Edelstahl. Bei Edelstahl handelt es sich um eine Legierung aus Eisen, Nickel, Chrom, Molybdän und Mangan. Dementsprechend enthält auch Edelstahl die von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER postulierten reaktiven Oberflächen für die Bildung organischer Moleküle. Es wird vermutet, dass unter den hydrothermalen Bedingungen die Bestandteile der Edelstahloberfläche katalytisch aktiv sind und während des Experiments herausgelöst werden. Deshalb wurde im Anschluss an der *Headspace*-Analyse die Proben 5 und 6, die das Konzentrationsmaximum der gebildeten Komponenten ausbilden, mittels ICP-OES von HORN¹³⁶ untersucht. Neben den in Tabelle 31 aufgeführten Elementen wurden die Proben ebenfalls auf die Elemente Aluminium, Arsen, Barium, Calcium, Kupfer, Kalium, Magnesium, Natrium, Schwefel, Silicium und Titan analysiert. Eine ausführliche Aufstellung ist im Anhang 7.4.2 gezeigt. Wie erwartet wurden hohe Konzentrationen für Eisen (Probe 5: 339 mg/L; Probe 6: 62.7 mg/L), Nickel (Probe 5: 63.2 mg/L; Probe 6: 9.7 mg/L) und Mangan (Probe 5: 8.77 mg/L; Probe 6: 1.72 mg/L) nachgewiesen. Zusätzlich gelang es die Elemente Kupfer und Chrom in geringen Konzentrationen zu detektieren. HUBERS und WÄCHTERSCHÄUSERS Hypothese, dass wie im Pyrit das Element Eisen des Reaktormaterials für die Bildung flüchtiger Kohlenwasserstoffverbindungen ursächlich ist, kann durch die erhaltenen Ergebnisse gestützt werden. Zudem kann ein katalytischer Effekt der Elemente Nickel, Mangan und Chrom angenommen werden.

Tabelle 31: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung der Proben des Konzentrationsmaxima im Edelstahlreaktor.

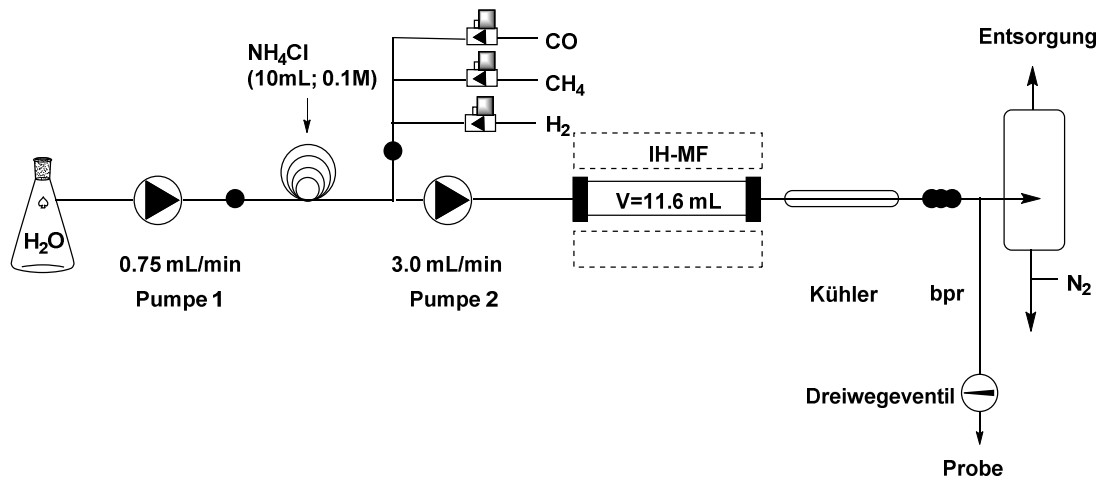
Elemente	Spektrallinien [nm]	Gehalt Probe 5 [mg/L]	Gehalt Probe 6 [mg/L]
Chrom (Cr)	205.560	0.11	0
	206.158	0.08	0
	267.716	0.11	0
Kupfer (Cu)	224.700	1.76	0.21
	324.754	1.62	0.20
	327.395	1.62	0.20
Eisen (Fe)	238.204	340	63.1
	239.563	340	62.3
	259.940	338	62.7
Mangan (Mn)	257.610	8.91	1.74
	293.931	8.63	1.69
Nickel (Ni)	221.648	63.2	9.72
	231,604	63.1	9.68

In weiteren Versuchen wurde als Reaktormaterial Titan legierter Edelstahl der Firma SWAGELOK eingesetzt. Die Studien mit dem Titan legierten Edelstahl-Leerrohrreaktor wurden

¹³⁶ Ingo Horn, Institut für Mineralogie, Leibniz Universität Hannover.

unter denselben Bedingungen durchgeführt wie die zuvor beschriebenen Versuche. Um einen genaueren Überblick über die Gas- und Produkt-Konzentrationen zu unterschiedlichen Zeiten zu erhalten, wurden in einen Zeitraum von 42 Minuten sieben Proben entnommen (Tabelle 32).

Tabelle 32: Reaktionsbedingungen im Titan legierten Edelstahl-Leerrohrreaktor (L = 23.0 cm, ID = 8.00 mm, V = 11.6 mL).



Eintrag	t [min]	p [bar]	T [°C]	Gase [mLs/min] H ₂ :CO:CH ₄	NH ₄ Cl [10 mL, pH = 1, 0.1 M]
$t = 0$ Injektion von NH₄Cl [10 mL, pH = 1, 0.1 M]					
1.	2	272	315	1.5:0.75:0.75	✓
2.	12	266	315	1.5:0.75:0.75	✓
3.	17	274	315	1.5:0.75:0.75	✓
4.	22	263	315	1.5:0.75:0.75	✓
5.	32	271	315	1.5:0.75:0.75	✓
6.	37	265	315	1.5:0.75:0.75	✓
7.	42	260	315	1.5:0.75:0.75	✓

In Abbildung 73 ist die Konzentration der eingesetzten Gase und Kohlenstoffdioxid in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung dargestellt. Es fällt auf, dass die Konzentrationen von Methan und Kohlenstoffmonoxid bei 315 °C nicht äquivalent waren. Die Methankonzentration erreichte einen wesentlich geringeren Wert als dieses zu erwarten war. Es sei aber angemerkt, dass die Gase über ein Kreuzstück vereint wurden. Dabei muss beachtet werden, dass die eingestellten Vordrücke an den Gasflaschen für alle drei Gase dieselben sind. Im Verlaufe der Reaktion kann sich der Vordruck an der Gasflasche ändern bzw. zuvor nicht exakt eingestellt worden sein. Als Folge

kann es zu Schwankungen der Gasmenge kommen. Ferner muss auch berücksichtigt werden, dass eine Reaktion oder Adsorption der Gase bei 315 °C mit dem Reaktormaterial möglich ist. Diese Vermutung wurde allerdings durch die bisherigen Studien nicht bestätigt. Auch in diesem Fall wurde ein vergleichbares Verhalten für die Gaskonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung wie beim Edelstahl-Leerrohrreaktor beobachtet (Abbildung 73). Im Gegensatz zu den Studien beim Edelstahl-Leerrohrreaktor lag das Maximum der Ethankonzentration nicht bei 15 Minuten, sondern bei 22 Minuten. Dieses kann auf das größere Reaktorvolumen zurückgeführt werden und ergibt sich aus dem größeren Innendurchmesser von 8 mm. Das Maximum der Ethankonzentration lag bei 151 $\mu\text{mol/kg}$, fiel anschließend auf 105 $\mu\text{mol/kg}$ ab und stieg bei 37 Minuten erneut auf 141 $\mu\text{mol/kg}$ an. Dieser erneute Konzentrationsanstieg wurde für alle in Abbildung 73 aufgeführten Gase beobachtet. Interessanterweise fielen die Konzentrationen von Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff kontinuierlich ab und erreichen nach 22 Minuten einen minimalen Wert. Anschließend kam es zur Konzentrationssteigerung, die allerdings nicht den Ausgangskonzentrationen entsprachen. Im Weiteren trat eine minimale Steigerung der Konzentration von Methan und Kohlenstoffdioxid auf.

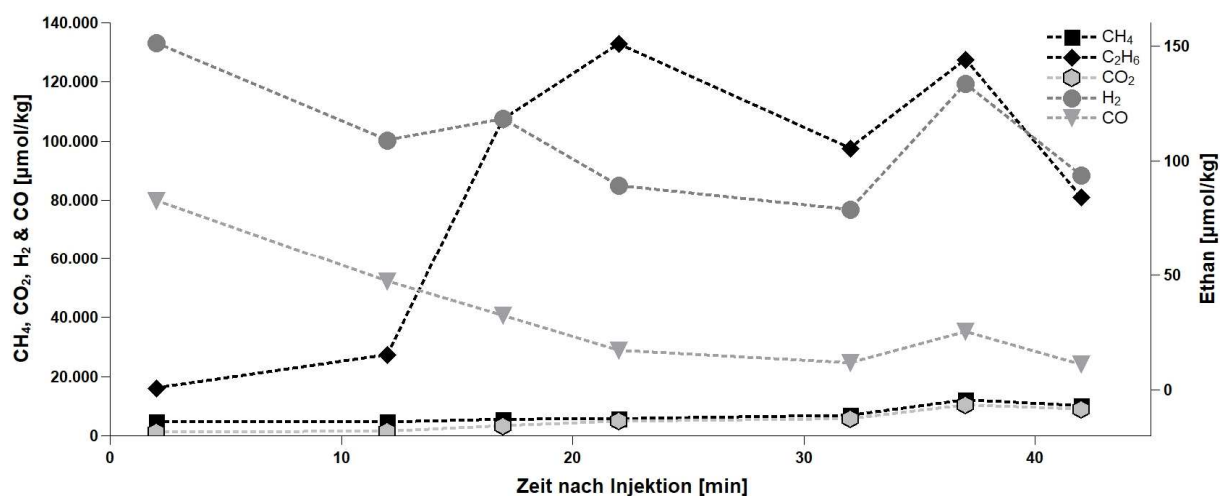


Abbildung 73: Titan-legierter Edelstahl-Leerrohrreaktor; Konzentration an CH₄, C₂H₆, CO₂, H₂ und CO nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Die gebildeten Kohlenwasserstoffe zeigten in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung ein ähnliches Verhalten wie die Gase (Abbildung 74). Allerdings unterschieden sich die einzelnen Konzentrationen. Während C₂-Körper in wesentlich höheren Konzentrationen dargestellt wurden, kam es nur zu einer minimalen Bildung von C₅-Körpern. Die Konzentration nahm mit steigender Anzahl an Kohlenstoffatomen im Produkt kontinuierlich ab. Dabei wurden die unverzweigten Alkane in größeren Mengen gebildet als die verzweigten Alkane. Nachdem die jeweiligen

Kohlenwasserstoffverbindungen ihre Konzentrationsmaxima bei 22 Minuten erreichten, kam es nach 37 Minuten wie bei den eingesetzten Gasen erneut zur Ausbildung eines zweiten Maximums.

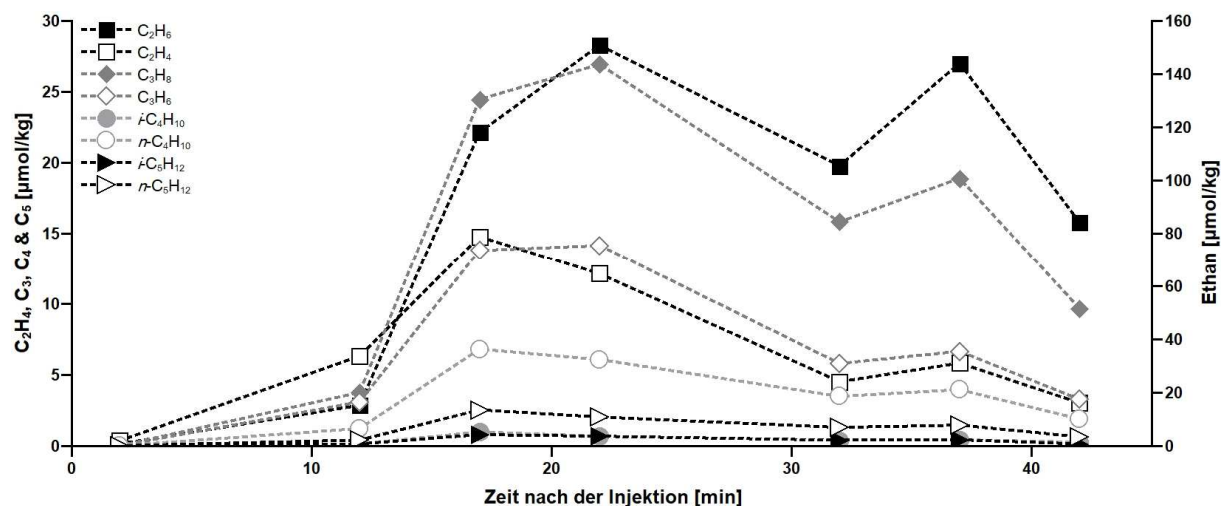
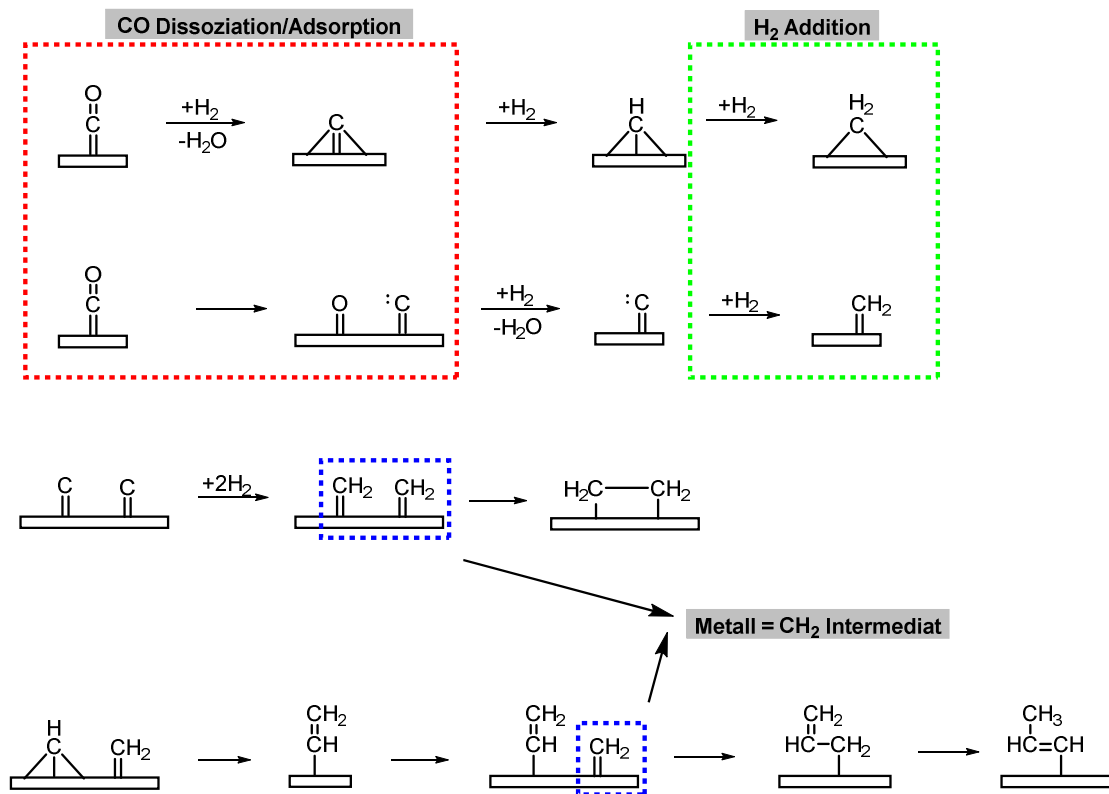


Abbildung 74: Titan legierter Edelstahl-Leerrohrreaktor; Darstellung der gebildeten Hauptprodukte nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Trotz der Titanlegierung des Reaktormaterials wird davon ausgegangen, dass das Eisen des Edelstahls mit der Reaktionslösung in Kontakt kam und als aktive Oberfläche fungierte. Deshalb und durch die simultane Abnahme von Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff wird die Bildung von gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffen auf die FISCHER-TROPSCH-Synthese zurückgeführt. Bei diesem 1925 entwickelten fundamentalen Verfahren werden unter hohem Druck und hohen Temperaturen (200-315 °C) in Gegenwart von Synthesegas (CO/H₂) Kohlenwasserstoffe erzeugt. Dieser Prozess wird an katalytisch aktiven Oberflächen wie zum Beispiel Eisen durchgeführt. Die FISCHER-TROPSCH-Synthese beginnt mit der Anlagerung oder Dissoziation von Kohlenstoffmonoxid an eine katalytisch aktive Oberfläche. Dadurch wird ein Metall-Carbonyl an der Oberfläche generiert, welches anschließend in Gegenwart von Wasserstoff zu Carbiden und Methylen reduziert wird. Die Kohlenwasserstoffe entstehen durch C-C-Bindungsknüpfung. Hierfür findet eine Insertierung der Methylengruppen in die Kohlenstoff-Metall-Bindung einer adsorbierten C_nH_m-Spezies statt. Die Reaktion wird unter Abspaltung des Alkans terminiert, wenn die gebildete Alkylkette mit einer an der Metalloberfläche gebundenen Methylgruppe oder einem Metallhydrid reagiert (Schema 50).¹³⁷

¹³⁷ T. M. McCollom, J. S. Seewald, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 382-401.



Schema 50: Carbid-Mechanismus der FISCHER-TROPSCH-Synthese für die Herstellung von Kohlenwasserstoffverbindungen (modifiziert).¹³⁸

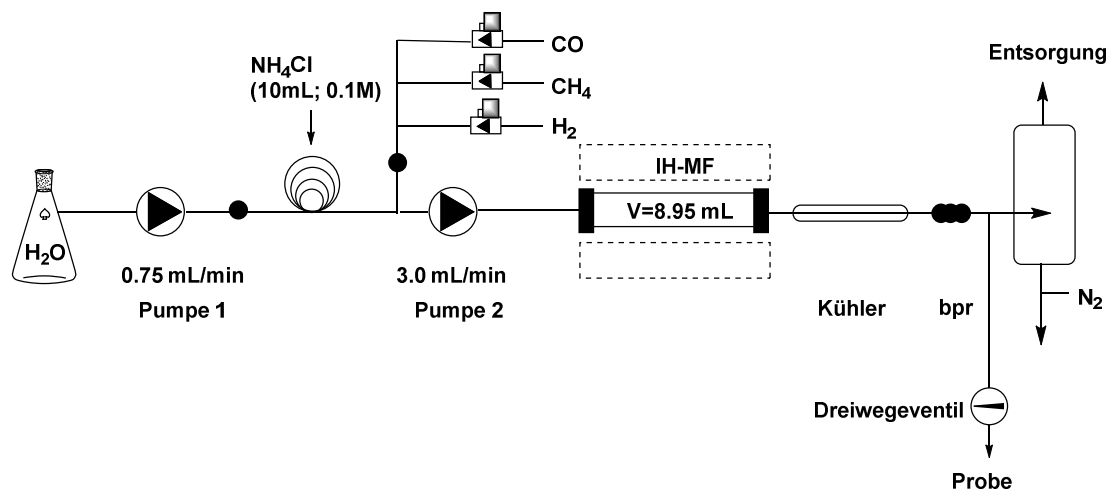
Die mit dem titanlegierten Reaktor gewonnenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die gebildeten Kohlenwasserstoffe durch die FISCHER-TROPSCH-Synthese auf der Reaktoroberfläche erzeugt wurden. Die Gase Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff bilden das im FISCHER-TROPSCH-Verfahren verwendete Synthesegas. Die hier gewählten Bedingungen sind denen der FISCHER-TROPSCH-Synthese verwandt ($T = 315\text{ °C}$, $p = 260\text{-}274\text{ bar}$). Der eingesetzte titanlegierte Edelstahlreaktor, speziell das enthaltene Eisen und Titan, agieren wahrscheinlich als katalytisch aktive Oberfläche. In der Tat ist bekannt, dass Edelstahl aufgrund seines hohen Eisengehaltes sowie Spuren von Nickel als katalytisch aktive Oberflächen in der FISCHER-TROPSCH-Synthese dienen können.¹³⁷

Nachdem die Versuche mit dem Edelstahl- und dem titanlegierten Edelstahl-Leerrohrreaktor von der Firma SWAGELOK weiterhin zur Bildung von flüchtigen Kohlenwasserstoffverbindungen führten, wurde in Zusammenarbeit mit der Firma DÜKER EMAIL TECHNOLOGIE GMBH eine stabile Emaillebeschichtung auf einer Edelstahloberfläche entwickelt. Diese sollte fest auf der Edelstahloberfläche haften und gleichzeitig den Einfluss von Eisen als katalytische Spezies mindern. Hierfür muss die entwickelte Beschichtung bei

¹³⁸ B. I. Morsi, O. M. Basha, L. Sehabiague, A. Abdel-Wahab, *Int. J. Chem. React. Eng.* **2015**, *13*, 201-288.

einer Temperatur von 350 °C und einem Druck bis zu 300 bar stabil sein sowie eine hohe Beständigkeit gegen stark saure und basische Lösungen aufweisen. Dadurch, dass als Basis für die Emaillbeschichtung ein Edelstahlreaktor diente, wurde von vergleichbaren Abmessungen und einer daraus resultierenden ähnlichen Verweilzeit ausgegangen und Proben über einen Zeitraum von 40 Minuten nach der Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung genommen. In dieser Zeit betrug die Temperatur 315 °C und der Druck lag in einem Bereich von 270-286 bar (Tabelle 33).

Tabelle 33: Reaktionsbedingungen im Emaill beschichteten Edelstahl-Leerrohrreaktor ($L = 23.0$ cm, $ID = 7.04$ mm, $V = 8.95$ mL).



Eintrag	t [min]	p [bar]	T [°C]	Gase [mLs/min] H ₂ :CO:CH ₄	NH ₄ Cl [10 mL, pH = 1, 0.1 M]
$t = 0$ Injektion von NH₄Cl [10 mL, pH = 1, 0.1 M]					
1.	3	276	315	1.5:0.75:0.75	✓
2.	10	285	315	1.5:0.75:0.75	✓
3.	13	286	315	1.5:0.75:0.75	✓
4.	15	286	315	1.5:0.75:0.75	✓
5.	18	280	315	1.5:0.75:0.75	✓
6.	30	277	315	1.5:0.75:0.75	✓
7.	35	270	315	1.5:0.75:0.75	✓
8.	40	274	315	1.5:0.75:0.75	✓

Die Konzentrationen der jeweiligen Gase variierten innerhalb der 40 Minuten stark. Abbildung 75 ist zu entnehmen, dass die Verhältnisse der Gase Kohlenstoffmonoxid und Methan gemäß den eingestellten Gasmengen, übereinstimmen. Allerdings beträgt die Wasserstoffkonzentration nicht wie erwartet die doppelte Konzentration der Gase

Kohlenstoffmonoxid und Methan. Die Konzentration lag wesentlich höher und führte bereits nach 10 Minuten zur Ausbildung eines Maximums. Nachdem die Gaskonzentrationen zwischenzeitlich wieder gesunken waren, kam es nach 35 Minuten zu einem erneuten Konzentrationsmaximum. Dieses Verhalten war besonders stark für Wasserstoff ausgeprägt, konnte jedoch auch bei allen anderen Gasen in geringerer Konzentration beobachtet werden. Zu einer gleichzeitigen Ausbildung eines Konzentrationsminimums von Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff wie beim titanlegierten Edelstahl-Leerrohrreaktor kam es beim Emaille beschichteten Reaktor nicht.

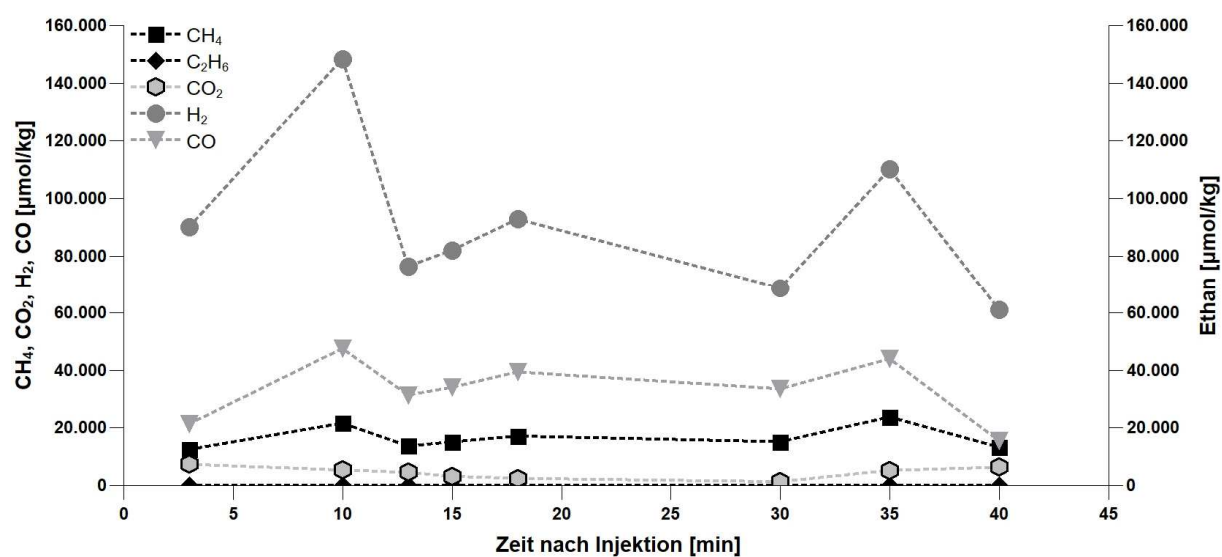


Abbildung 75: Emaille beschichteter Edelstahl-Leerrohrreaktor; Konzentration von CH₄, C₂H₆, CO₂, H₂ und CO nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Abweichend von den Gaskonzentrationen verhielten sich die Produktkonzentrationen. Als Produkte wurden wie bei den vorherigen Studien lineare, verzweigte, gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffverbindungen mittels *Headspace* nachgewiesen. Im Gegensatz zu den Gasen bildeten die Produkte ihre Konzentrationsmaxima nach 18 Minuten aus. Auffällig ist dennoch, dass die Konzentrationsmaxima der Gase gleichzeitig mit dem Konzentrationsminima der Produkte ausgebildet wurden bzw. die Konzentrationsmaxima der Produkte bei geringen Konzentrationen der Gase lagen. Dieses ist ein weiteres Indiz für die Produktbildung aus den eingesetzten Gasen wie zum Beispiel Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff nach einem FISCHER-TROPSCH ähnlichem Mechanismus. Abbildung 76 ist zu entnehmen, dass die gebildeten Kohlenwasserstoffverbindungen in geringeren Konzentrationen wie bei den vorherigen Reaktoren detektiert wurden. Zudem konnte beobachtet werden, dass in dem Emaille beschichteten Edelstahl-Leerrohrreaktor die ungesättigten Alkane (Ethen, Propylen) vermehrt als die gesättigten Alkane (Ethan, Propan) gebildet wurden.

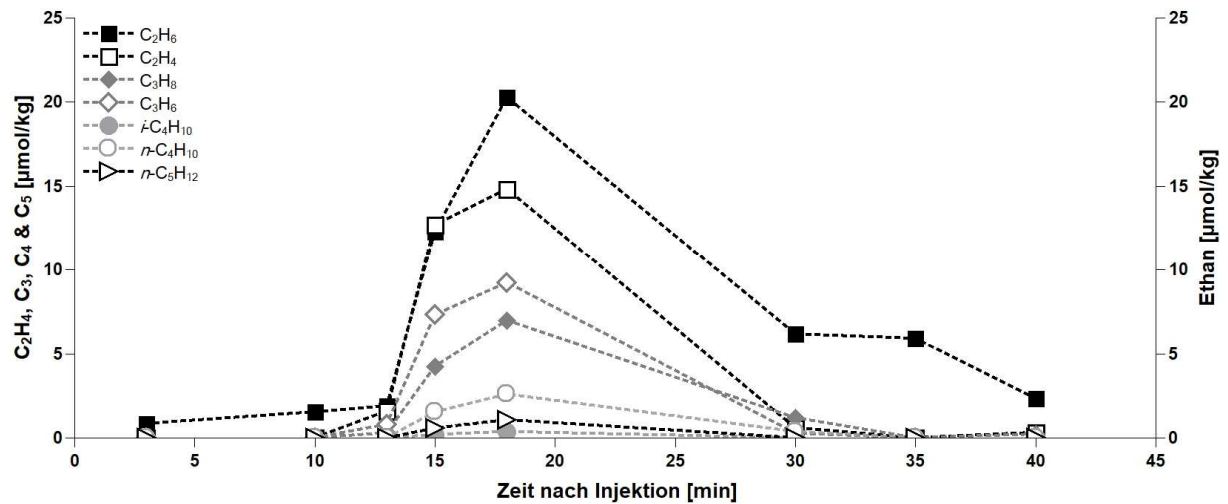


Abbildung 76: Emaille beschichteter Edelstahl-Leerrohrreaktor; Darstellung der gebildeten Hauptprodukte nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Durch die entwickelte Emaillebeschichtung sollte die aktive Eisenspezies im Edelstahlreaktor von der Reaktionslösung abgeschirmt und somit die Kohlenwasserstoffbildung unterdrückt werden. Die Beschichtung wurde bereits bei der Firma DÜKER EMAIL TECHNOLOGIE GMBH Drucktests unterzogen und eine stabile Emailleschicht bestätigt. Damit dieses sichergestellt werden konnte, wurden wie beim Edelstahlreaktor die Proben 4 und 5 der gebildeten Konzentrationsmaxima nach der *Headspace*-Analyse mittels ICP-OES analysiert. Die erhaltenen Ergebnisse sind im Anhang 7.4.3 ausführlich gezeigt. Tabelle 34 ist zu entnehmen, dass die Elemente Calcium, Eisen, Magnesium, Natrium, Nickel und Silicium in erheblichen Mengen nachgewiesen wurden. Dabei muss darauf verwiesen werden, dass die hohen Konzentrationen von Calcium, Magnesium, Natrium und Silicium vermutlich aus der Emaillebeschichtung stammen, die leider nicht wie erwartet in der Beschichtung verkapselt waren. Ob diese als katalytische Spezies dienen bleibt fraglich. Gleichzeitig konnten auch die Elemente Eisen, Chrom, Mangan und Nickel, die Bestandteile des Edelstahls sind, gefunden werden. Allerdings muss angemerkt werden, dass diese in wesentlich geringeren Konzentrationen vorlagen als bei dem unbeschichteten Edelstahlreaktor. Dennoch wies die Detektion dieser Elemente auf eine instabile Emaillebeschichtung hin. Andererseits können geringe Mengen an Eisen, Chrom, Mangan und Nickel auch aus den verwendeten Edelstahlkapillaren stammen. Letzteres kann weitestgehend ausgeschlossen werden, da diese nicht erwärmt wurden.

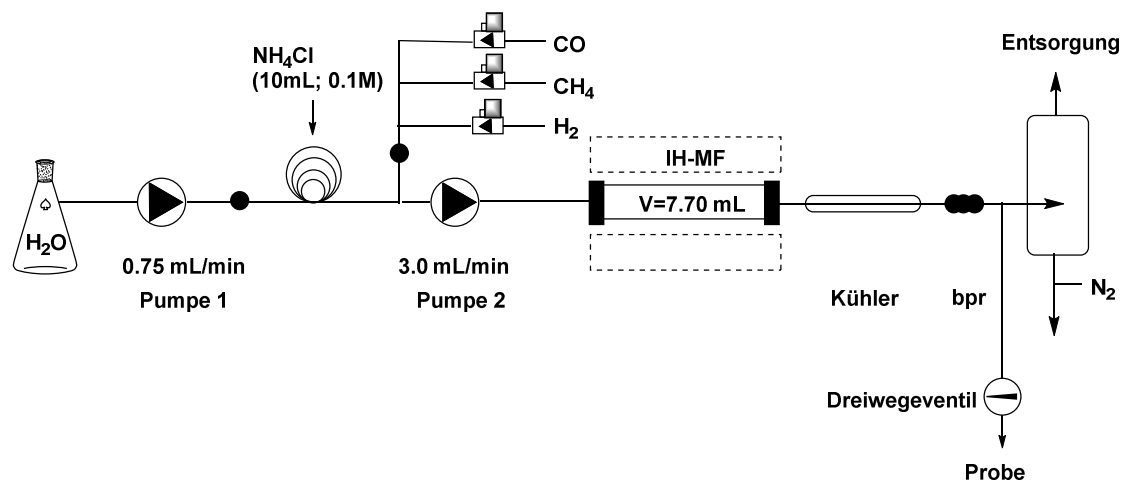
Tabelle 34: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung der Proben des Konzentrationsmaxima im Emaille beschichteten Edelstahlreaktor.

Elemente	Spektrallinien [nm]	Gehalt Probe 4 [mg/L]	Gehalt Probe 5 [mg/L]
Calcium (Ca)	317.933	22.9	16.9
	422.673	22.0	16.2
Chrom (Cr)	205.560	2.89	3.65
	206.158	2.79	3.56
	267.716	2.89	3.66
Kupfer (Cu)	224.700	1.16	1.28
	324.754	1.11	1.21
	327.395	1.10	1.21
Eisen (Fe)	238.204	55.7	72.5
	239.563	54.9	71.8
	259.940	55.4	72.1
Magnesium (Mg)	279.800	7.18	4.84
	280.270	7.09	4.79
	285.213	6.99	4.75
Mangan (Mn)	257.610	1.57	1.57
	293.931	1.53	1.68
Natrium (Na)	589.592	74.3	66.6
Nickel (Ni)	221.648	11.0	13.2
	231,604	10.9	13.2
Silicium (Si)	250.690	93.8	81.9
	251.611	95.5	83.3

Nachdem mit dem Emaille beschichteten Edelstahlreaktor bereits eine Verminderung der Kohlenwasserstoffbildung erfolgte, sollte diese durch den Einsatz eines Hastelloy C-22 Reaktors weiter minimiert werden. Deshalb wurden mit dem Hastelloy C-22 Reaktor weitere Studien unter denselben Bedingungen bei einer Temperatur von 315 °C durchgeführt.

Das Reaktormaterial Hastelloy C-22 stellt eine hochkorrosionsbeständige Legierung aus Nickel, Chrom, Molybdän und Wolfram dar. Hastelloy C-22 weist exzellente Beständigkeit bei höheren Temperaturen in Gegenwart von sowohl oxidierenden wie auch reduzierenden Reagenzien auf.¹³⁹ Für die Studien im Hastelloy C-22 Reaktor wurden wiederum dieselben Durchflussbedingungen wie für die zuvor beschriebenen Versuche gewählt und innerhalb vergleichbarer Zeitabstände Proben entnommen (Tabelle 35).

¹³⁹ www.hightechalloys.de/pdf/Hastelloy_C-22.pdf; aufgerufen am 3.05.2019.

Tabelle 35: Reaktionsbedingungen im Hastelloy C-22 Leerreaktor (L = 23.0 cm, ID = 6.53 mm, V = 7.70 mL).

Eintrag	t [min]	p [bar]	T [°C]	Gase [mL _s /min] H ₂ :CO:CH ₄	NH ₄ Cl [10 mL, pH = 1, 0.1 M]
$t = 0$ Injektion von NH₄Cl [10 mL, pH = 1, 0.1 M]					
1.	2	273	315	1.5:0.75:0.75	✓
2.	12	263	315	1.5:0.75:0.75	✓
3.	17	260	315	1.5:0.75:0.75	✓
4.	22	270	315	1.5:0.75:0.75	✓
5.	27	268	315	1.5:0.75:0.75	✓
6.	32	259	315	1.5:0.75:0.75	✓
7.	42	274	315	1.5:0.75:0.75	✓

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Hastelloy C-22 Reaktor besaß einen Außendurchmesser von 3/8" und die Wandstärke betrug 1.5 mm. Der Innendurchmesser betrug 6.53 mm und das Reaktorvolumen umfasste damit 7.70 mL. Im Hastelloy C-22 Reaktor wurde mit 10.3 Minuten die geringste Verweilzeit aller untersuchter Reaktoren erhalten. Aufgrund dieser kürzeren Verweilzeit wurden die Konzentrationsmaxima der eingesetzten Gase und der gebildeten Kohlenwasserstoffe bei ungefähr elf Minuten erwartet. Die detektierten Konzentrationen von Methan und Kohlenstoffmonoxid waren äquivalent sowie die Wasserstoffkonzentration doppelt so hoch (Abbildung 77). Dieses entsprach den vorgenommenen Ausgangseinstellungen. Die über die Zeit veränderten Konzentrationen der Gase verliefen analog zu den Ergebnissen, die mit dem titanlegierten Edelstahl-Leerrohrreaktor gefunden wurden. Zwölf Minuten nach Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung wurde das Konzentrationsmaximum erreicht. Anschließend fielen die jeweiligen Konzentrationen wieder ab und stiegen nach 27 Minuten erneut an. Nach

42 Minuten konnten für alle Gase außer für Kohlenstoffdioxid wieder die Ausgangskonzentrationen bestimmt werden. Das Verhalten von Kohlenstoffdioxid wich von dem der anderen Gase ab. Die Konzentration von Kohlenstoffdioxid stieg nach Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung kontinuierlich mit der Zeit an und erreichte nach 42 Minuten ein Konzentrationsmaximum von $6977 \mu\text{mol/kg}$.

Beim Vergleich der Konzentrationsmaxima im Hastelloy C-22 Reaktor mit denen im Edelstahlreaktor fällt auf, dass die Maxima für die Gase Wasserstoff (Hastelloy: $99760 \mu\text{mol/kg}$, Edelstahl: $166009 \mu\text{mol/kg}$), Ethan (Hastelloy: $13.7 \mu\text{mol/kg}$, Edelstahl: $159 \mu\text{mol/kg}$) und Kohlenstoffmonoxid (Hastelloy: $42452 \mu\text{mol/kg}$, Edelstahl: $56012 \mu\text{mol/kg}$) im Hastelloy C-22 Reaktor niedriger lagen. Die Analyse der entnommenen Proben ergab zusammenfassend, dass geringe Konzentrationsunterschiede der eingesetzten Gase im Hastelloy C-22 Reaktor und im Edelstahlreaktor vorlagen. Ursächlich hierfür kann eine unterschiedliche Adsorption der Gase an den beiden Reaktormaterialien oder die unterschiedlichen Verweilzeiten sein. Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff zeigten im Edelstahlreaktor und im Hastelloy C-22 Reaktor dasselbe Verhalten und erreichten zur vergleichbaren Zeit wie die anderen Gase (außer Kohlenstoffdioxid) ein Konzentrationsmaximum. Im Gegensatz hierzu kam es beim titanlegierten Edelstahlreaktor sowohl zu einer Abnahme der Wasserstoff- als auch der Kohlenstoffmonoxidkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit.

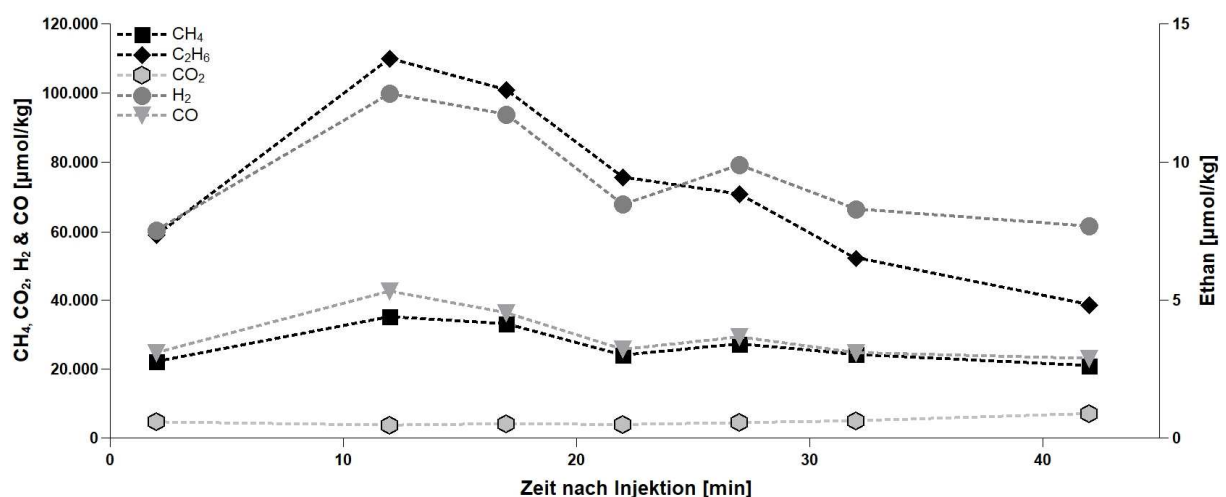


Abbildung 77: Hastelloy-C22 Leerrohrreaktor; Konzentration von CH₄, C₂H₆, CO₂, H₂ und CO nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Durch Verwendung des Hastelloy C-22 Reaktors wurden Ethan, Ethen, Propan, Propylen sowie Butan und Pentan als Produkte gebildet. Letztere wurden allerdings nur in Spuren nachgewiesen (Abbildung 78). Die Konzentrationsmaxima der Hauptprodukte lagen unter den vorgegebenen Bedingungen bei 17 Minuten. Interessanterweise stiegen die Konzentrationen

der gebildeten Alkane zu der Zeit an als die Konzentrationsabnahme für Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid eintrat. Dieses Verhalten lässt sich, wie schon für den titanlegierten Edelstahlreaktor diskutiert, auf einen FISCHER-TROPSCH-Prozess zurückführen. Allerdings ist dieser Prozess von den verwendeten Reaktormaterialien abhängig. Die Verwendung eines Edelstahlreaktors lieferte höhere Konzentrationen an Kohlenwasserstoffverbindungen als ein titanlegierter Edelstahl- oder Hastelloy C-22-Reaktor. Die geringste Produktion von Kohlenwasserstoffen fand im Hastelloy C-22 Reaktor statt. Es muss konstatiert werden, dass diese Beobachtung in geringem Maße auch auf die geringere Verweilzeit in diesem Reaktor zurückgeführt werden kann. Allerdings wird davon ausgegangen, dass eine minimal geringere Verweilzeit in keinem Verhältnis zu der verminderten Kohlenwasserstoffbildung steht. Nach 32 Minuten wurden die Ausgangskonzentrationen der Kohlenwasserstoffe wieder erreicht bzw. nicht mehr detektiert. Ein erneuter Anstieg der Kohlenwasserstoffkonzentrationen wie beim titanlegierten Edelstahlreaktor wurde nicht beobachtet.

Durch die Verwendung eines Hastelloy C-22 Reaktors konnte die Kohlenwasserstoffbildung auf ein Minimum reduziert werden. Ursächlich hierfür wird vermutlich der sehr geringe Eisenanteil (2.0-6.0 %) in dem verwendeten Hastelloy C-22 Reaktor sein. Gleichzeitig kann aus den Ergebnissen mit dem Hastelloy C-22 Reaktor geschlossen werden, dass Nickel wahrscheinlich eine verminderte katalytische Aktivität für die Bildung von Kohlenwasserstoffen besitzt. Schließlich ist Nickel Hauptbestandteil des Hastelloy C-22 Reaktormaterials mit dem eine stark verminderte Kohlenwasserstoffbildung erzielt werden konnte. Zudem können die verwendeten Kapillaren als aktive Oberfläche ausgeschlossen werden, da es ansonsten in Gegenwart eines Hastelloy C-22 Reaktors nicht zur reduzierten Produktbildung gekommen wäre.

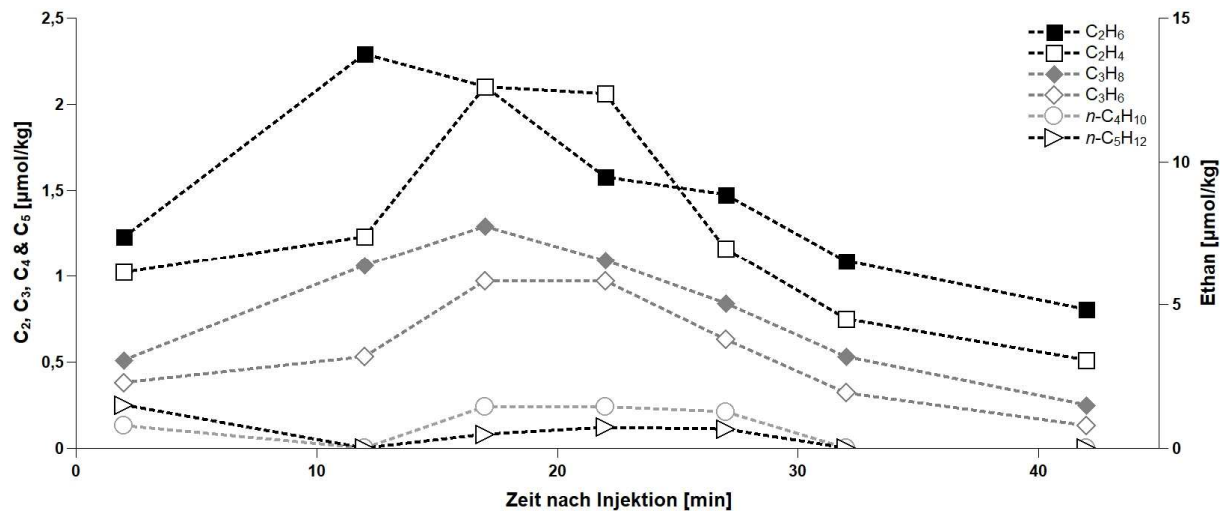


Abbildung 78: Hastelloy C-22 Leerrohrreaktor; Darstellung der gebildeten Hauptprodukte nach Injektion einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung bei 315 °C.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse für die Kohlenwasserstoffverbindung Propan dargestellt. Hierfür wurden die Propankonzentrationen normiert und gegen die Zeit nach der Injektion der sauren Ammoniumchlorid-Lösung aufgetragen (Abbildung 79).

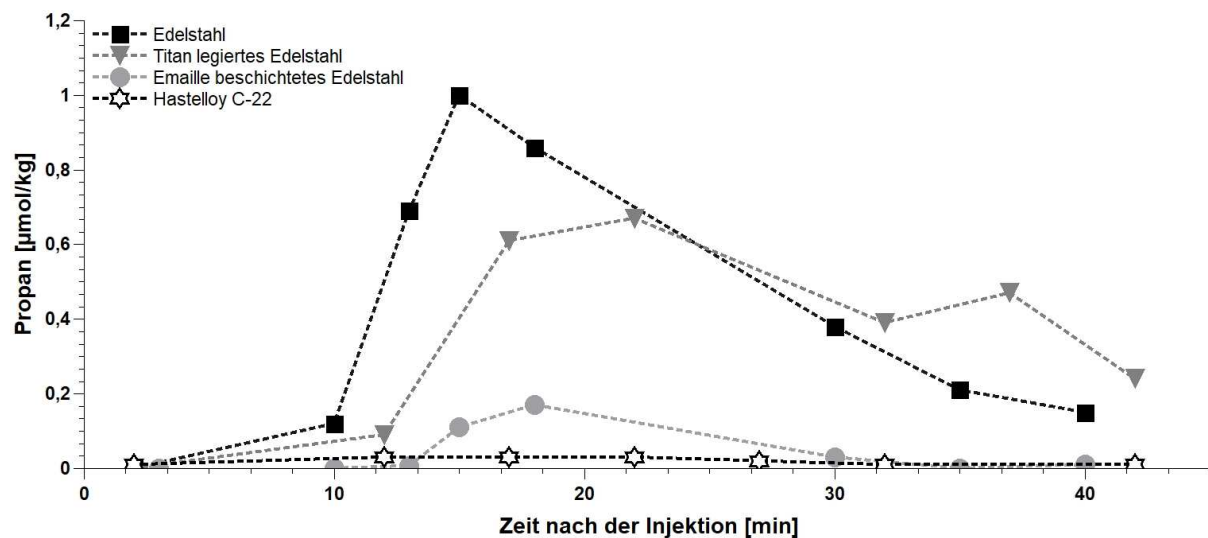


Abbildung 79: Propankonzentration in Abhängigkeit des jeweiligen Reaktormaterials.

Aus Abbildung 79 ist deutlich zu erkennen, dass die Bildung von Propan abhängig vom eingesetzten Reaktormaterial ist. Während Edelstahl auf die Propanbildung stark katalysierend wirkt, konnte durch die Verwendung eines Hastelloy C-22 Reaktors die Propanbildung auf ein Minimum reduziert werden. Die katalytische Wirkung der Reaktormaterialien auf die Propanbildung nimmt in folgender Reihenfolge ab: Edelstahl > titanlegierter Edelstahl > Emaille beschichteter Edelstahl > Hastelloy C-22. Durch die zahlreichen Versuche ist es somit erfolgreich gelungen ein Reaktormaterial zu finden,

welches unter den präbiotischen Bedingungen, minimal katalysierend auf die Reaktion wirkt und gleichzeitig induktiv erwärmt werden kann.

5.6 Zusammenfassung/Ausblick: Simulation präbiotischen Bedingungen

Es wurde ein kontinuierliches Durchflusssystem für Gasreaktionen unter Hochtemperatur- und Hochdruckbedingungen entwickelt. Die Bildung kleiner, organischer Verbindungen wurde experimentell unter präbiotischen Bedingungen in einem Durchflusssystem erprobt. Nach Etablierung einer geeigneten Analysenmethode in Zusammenarbeit mit der BUNDESANSTALT FÜR GEOWISSENSCHAFTEN UND ROHSTOFFE wurde der Einfluss unterschiedlicher Temperaturen auf die Bildung leichtflüchtiger Verbindungen bzw. Kohlenwasserstoffe in Gegenwart von Pyrit untersucht. Dadurch konnte die Variabilität des entwickelten und modifizierten Systems aufgezeigt und weitere chemische Vorgänge, die zur Bildung der Kohlenwasserstoffverbindungen führen, aufgeklärt werden. Es wurde beobachtet, dass ausschließlich die Kombination einer Ammoniumchlorid-Lösung und Säure zur Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen führt. Des Weiteren wird auf Grundlage von Deuteriumversuchen postuliert, dass die Wasserstoffatome des in Gegenwart von Pyrit entstehenden Schwefelwasserstoffs aus dem Wasser stammten. Dieses wird auf die Zersetzung/Reduktion des Wassers unter den gewählten Bedingungen zurückgeführt.

Es muss allerdings auch konstatiert werden, dass nach Etablierung einer geeigneten Analysenmethode die katalytische Wirkung des Edelstahlreaktors auf die Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen beobachtet wurde. Ursächlich hierfür wird das im Edelstahlreaktor enthaltene Eisen sein, welches ebenfalls in hohen Konzentrationen in dem Reaktorfüllmaterial Pyrit nachgewiesen wurde und die Grundlage für die FISCHER-TROPSCH-Synthese bildet. Auch HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER postulierten Eisenoberflächen als aktive Spezies für die Bildung organischer Verbindungen wie Aminosäuren und Essigsäure.^{120c, 121} Deshalb wurde im zweiten Teil dieses Kapitels intensiv der Einfluss weiterer Reaktormaterialien (titanlegierter Edelstahl, Emaille beschichteter Edelstahl und Hastelloy C-22) auf die Bildung von Kohlenwasserstoffverbindungen unter präbiotischen Bedingungen untersucht. In Abbildung 80 sind die Bedingungen sowie der Zeitpunkt der Probenahme zusammengefasst.

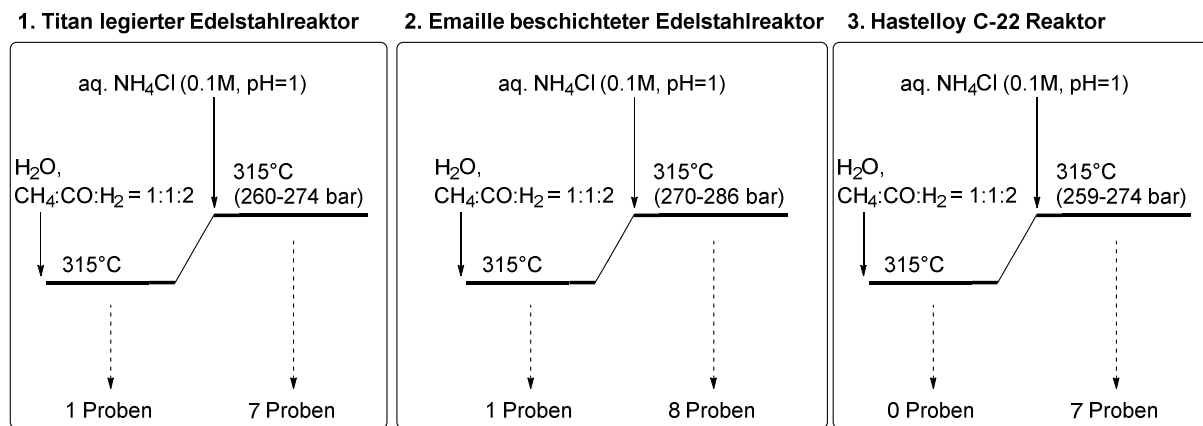


Abbildung 80: Grafische Zusammenfassung der durchgeführten Studien und der entnommenen Proben.

Die durchgeführten Versuche zeigten, dass der Hastelloy C-22 Reaktor von allen untersuchten Reaktormaterialien die Kohlenwasserstoffbildung am stärksten reduziert. Zukünftig sollten die Pyrit-Experimente unter den erprobten präbiotischen Bedingungen mit einem Hastelloy C-22 Reaktor wiederholt werden, um zu zeigen, dass ausschließlich das Mineral Pyrit für die Bildung der Kohlenwasserstoffverbindungen verantwortlich war. Zudem sollen weitere Reaktorfüllmaterialien wie das kupferhaltige Chalkopyrit, Awaruit (FeNi_3) und Pyrrhotin (FeS) bezüglich WÄCHTERSHÄUSER Hypothesen untersucht werden. Während Awaruit einen erhöhten Nickelanteil besitzt und somit zur Simulation einer Nickeloberflächen die besten Bedingungen bietet, handelt es sich bei Pyrrhotin um das Mineral, das WÄCHTERSHÄUSER in seinen Versuchen einsetzte und daraus Pyrit gewann. Unabhängig welches Reaktorfüllmaterial zukünftig verwandt wird, sind wesentlich längere Verweilzeiten der anorganischen Reagenzien und Gase notwendig. Dieses soll durch eine zyklische Reaktionsführung erreicht werden. Gleichzeitig sollte die Modifizierung des bestehenden Durchflusssystemes mit einem statischen Mischer zur verbesserten Durchmischung der Gas-Flüssigphase in Betracht gezogen werden. Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass Vorläuferverbindungen für die Aminosäuresynthese wie Carbonylsulfid bei geringeren Temperaturen in Gegenwart von Pyrit erzeugt wurden. Aus diesem Grund und einer möglichen verringerten Stabilität dieses Moleküls bei hohen Temperaturen, sollten geringere Temperaturen von 160-230 °C erprobt werden. Zukünftig sollen neben Carbonylsulfid weitere reaktive Intermediate wie Formamid und Cyanamid hergestellt und analytisch nachgewiesen werden. Die reaktiven Intermediate stellen wichtige Zwischenstufen für die Aminosäuresynthese und Herstellung von Nukleinbasen sowie Hydantoin dar. Für die Bildung von stickstoffhaltigen Aminosäuren und Nukleinbasen ist eine reaktive Stickstoffquelle wie Cyanid unerlässlich. Deshalb sollen die bisher durchgeführten Versuche in Gegenwart von Cyanid wiederholt werden und hierfür ein *Headspace*-System vor Ort

etabliert werden. Bisher war die Verwendung von Kaliumcyanid durch die etablierte Analysenmethode der BGR nicht möglich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Simulation eines *black smokers* erfolgreich war und ein kontinuierlich operierendes Durchflusssystem für Gasreaktionen unter Hochtemperatur- und Hochdruckbedingungen entwickelt wurde. Zudem gelang es in Zusammenarbeit mit der BGR eine Analysenmethode für die Detektion der gebildeten Produkte zu entwickeln und die Problematik der Katalyse des Reaktormaterials auf ein Minimum zu reduzieren.

6 Experimenteller Teil

Im experimentellen Teil wird zunächst auf die verwendeten Materialien eingegangen. Diese umfassen Angaben zu Chemikalien und allgemeine Hinweise zu den verwendeten chromatografischen Trennverfahren. Im Weiteren werden die verwendeten spektrometrischen und spektroskopischen Methoden aufgeführt sowie auf die Darstellung der jeweiligen Verbindungen eingegangen.

6.1 Allgemeine Hinweise zu den chemisch-synthetischen Arbeiten

Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen

Luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen, sowie sämtliche Peptidkupplungen wurden unter Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt. Die dabei verwendeten Glasgeräte wurden unter vermindertem Druck ausgeheizt, sowie die benötigten Spritzen mit Stickstoff gespült.

Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel und Reagenzien, die bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen zur Anwendung gelangten, wurden nach Standardverfahren getrocknet¹⁴⁰ oder vor dem Einsatz frisch destilliert. Die Aufbewahrung dieser Lösungsmittel und Reagenzien erfolgte unter Inertgas.

Alle weiteren absoluten Lösungsmittel sowie Reagenzien wurden käuflich von den Firmen ACROS, FLUOROCHEM, FISHER SCIENTIFIC, GL BIOCHEM SHANGHAI, SIGMA ALDRICH und TCI erworben und wenn nicht anders angegeben wie vom Hersteller bezogen, verwendet.

Bei den während der Aufarbeitung eingesetzten Natrium- bzw. Magnesiumsulfaten handelt es sich um wasserfreie Reagenzien der Firmen HONEYWELL und ROTH. Erfolgt keine weitere Angabe zu den eingesetzten wässrigen Lösungen, handelt es sich bei diesen um gesättigte Lösungen.

Für alle Reaktionen und zur Herstellung von Lösungen zur Simulation präbiotischer Bedingungen wurde bidestilliertes und mit Stickstoff gespültes Wasser verwendet. Die zur Probennahme genutzten Gefäße wurden jeweils nur einmal verwendet und dafür neu

¹⁴⁰ W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth and Heinemann, Oxford 1996.

erworben. Bei allen weiteren Vorratsgefäßen wurde sichergestellt, dass diese frei von organischen Substanzen und Lösungsmitteln sind.

Dünnschichtchromatografie

Die Dünnschichtchromatografie wurde auf Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien des Typs ALUGRAM®XTRA SIL G/UV₂₅₄ der Firma MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Zum Nachweis wurde eine UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) sowie verschiedene Färbereagenzien (Kaliumpermanganat, Ninhydrin, Anisaldehyd etc.) mit anschließender Wärmebehandlung eingesetzt. Die Laufmittelzusammensetzung ist für jede dargestellte Verbindung individuell in der Versuchsvorschrift angegeben.

Hochaufgelöste Gaschromatografie (HRGC-MS)

Zur Aufnahme hochaufgelöster gaschromatografischer Massenspektren wurde das GC System HP 6890 der Firma HEWLETT PACKARD mit einer integrierten Optima-5-MS-Accent-Kapillarsäule (0.25 μ m, 30 m, 0.25 mm) der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet. Die Injektion erfolgt durch ein Combi PAL System, welches von der Firma CTC ANALYTICS bezogen wurde. Als massenselektiver Detektor kam das GCT Premier™ der Firma WATERS zum Einsatz.

Gaschromatografische Massenspektrometrie (GC-MS)

Zur Aufnahme gaschromatografischer Massenspektren wurden die Geräte GC-17 und QP-500 der Firma SHIMADZU EUROPA mit einer integrierten Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 μ m, 30 m, 0.32 mm) der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet. Für die Detektion kam eine Flammenionisation sowie ein massenselektiver Detektor HP 5973 der Firma HEWLETT PACKARD zum Einsatz.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Die hochaufgelösten Massenspektren wurden an einer Acquity-Ultra Performance LC (WATERS), die mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer der Firma WATERS gekoppelt ist, im Lock-Spray-Modus aufgenommen. Die Ionisation erfolgte mittels Elektrospray (ESI). Weitere hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einer Micromass LCT bzw. mit einer Micromass LCT Premier mit Lock-Spray-Einheit generiert. Dabei erfolgte die Injektion im *Loop*-Modus in die HPLC-Anlage der Firma WATERS.

Zur Analyse wurden ca. 10 µg der jeweiligen Verbindung in 1 mL Methanol gelöst. In den Versuchsvorschriften werden sowohl die berechnete als auch die gefundene Masse angegeben.

Verbindungen, die nicht mittels Elektrospray ionisiert werden konnten, wurden mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV vermessen. Als Ionisierungsmethode wurde die Elektronenstoßionisation (EI) angewendet.

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren erfolgte mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), AVS-400 (400 MHz), AscendTM (400 MHz) und DPX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER bei 25 °C. Für die strukturelle Analyse der Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie wurden Deuteriumoxid (D_2O) sowie Chloroform- d_1 ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) als Lösungsmittel verwendet.

Die Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren erfolgte in Bezug auf das Restprotonensignal des jeweiligen Lösungsmittels. Das Restprotonensignal von $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ liegt bei 7.26 ppm (s). Des Weiteren enthält $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ noch Spuren von Wasser. Dieses Signal liegt in $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ bei 1.55 ppm. Die Aufspaltungen der Signale werden wie folgt angegeben: Singulett (s), breites Singulett (bs), Dublett (d), doppeltes Dublett (dd), Dublett von Triplet (dt), Triplet (t), breites Triplet (bt), Triplet von Dublett (td), Quartett (q), doppeltes Quartett (dq), Quintett (quint.) sowie Multiplet (m).

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVS-400, AscendTM (100 MHz) und DPX-500 (125 MHz) der Firma BRUKER bei 25 °C aufgenommen. Die zur Kalibrierung verwendeten Restprotonensignale liegen bei Chloroform- d_1 bei 77.16 ppm. Folgende Abkürzung wurden in Bezug auf die ^{13}C -NMR-Spektren angewandt: primär (p), sekundär (s), tertiär (t) und quartär (q).

Die chemische Verschiebung δ wird in *parts per million* (ppm), die Kopplungskonstante J in Hertz (Hz) angegeben.

Für eine vollständige Interpretation wurden zudem ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY) sowie auch ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (HMBC, HSQC) verwendet. Zudem wurden Fluor entkoppelte ^{13}C -Spektren aufgenommen.

Lagerung

Alle hergestellten Derivate wurden im Kühlschrank oder Gefrierschrank unter Lichtausschluss gelagert.

Mikrowelle

Für alle Mikrowellenreaktionen wurde eine Discover S-Class Mikrowelle der Firma CEM GMBH mit einer maximalen Leistung von 300 Watt verwendet.

Säulenchromatografie

Die säulenchromatografische Reinigung der jeweiligen Verbindungen erfolgte mit Kieselgel (Korngröße 40-63 µm) der Firma MACHEREY-NAGEL oder mit einer automatisierten SEPACORE® der Firma BÜCHI. Die SEPACORE® besteht aus zwei Pumpenmodulen C-605, einem UV-Detektor C-630, einen Fraktionssammler C-660 sowie einer Steuereinheit C-620. Hierfür wurden vorgepackte Säulen (PURIFLASH® oder CHROMABOND®) der Firmen INTERCHIM oder MACHEREY-NAGEL verwandt. Die Eluentenzusammensetzung ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

Durchflusskomponenten

HPLC-Pumpen

Es kamen die Pumpen HPLC PUMP K-501, K-1001, Azura P2.1S und Azura P 4.1S der Firma KNAUER als HPLC-Pumpen zum Einsatz. Die Pumpenköpfe besitzen aufgrund einer höheren chemischen Stabilität Keramik-Inlays.

Hochfrequenzumrichter

Zur Erzeugung von Hochfrequenzmagnetfeldern stand ein Induktionssystem mit der Typbezeichnung HU2000+ der Firma HIMMELWERK zur Verfügung. Der Hochfrequenzumrichter (250-500 kHz) besteht aus einem wassergekühlten Generator, einem Schwingkreis und einem Induktor (Induktionsspule), die mit einer Maximalleistung von 2.0 kW betrieben werden können. Diese ist von 5-100 % in 0.1 % -Schritten stufenlos einstellbar.

Injektionsventile

Als Injektionsventile kamen Rheodyne® 6-Wege Ventile mit Injektionsport der Firma IDEX CORPORATION zur Anwendung. Diese wurden über die Firma TECHLAB GMBH bezogen.

Mittelfrequenzumrichter

Es wurden die wassergekühlten Generatoren EW050W mit einer Maximalleistung von 7.0 kW der Firma IFF eingesetzt. Die jeweilige Frequenz kann stufenlos von 8.0 bis 25.0 kHz sowie die entsprechende Pulsweitenmodulation von 100 bis 1000 Promille eingestellt werden. Das verwendete System besteht zudem aus einem luftgekühlten Induktor mit den Leistungsmerkmalen $134 \mu\text{H}$, $N = 2 \cdot 16\text{w}$, $\text{Pack} = 2.8 \text{ mm}^2$. Bei diesem Induktor handelt es sich um einen Prototypen, sodass die Typen- und Seriennummern nicht einheitlich sind.

Rückdruckventile

Die Regulierung des Drucks im System erfolgte durch Rückdruckventile der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC. Folgende Ventile kamen zum Einsatz: 100 psi (6.89 bar), 250 psi (17.24 bar), 500 psi (34.47 bar), 750 psi (51.71 bar), 1000 psi (68.95 bar). Sowohl PEEK- (bis 25 bar) als auch Edelstahlkartuschen wurden verwendet. Bei Edelstahlkartuschen unterscheiden sich je nach anliegendem Druck die Anschlüsse, sodass bis zu einem Druck von 50 bar Edelstahlkartuschen mit einem M28 und bis zu 400 bar ein UNF 10-32 Anschluss vorliegen.

Schlauchmaterial

Zur Verknüpfung wurden neben Stahlkapillaren auch PTFE-Schläuche der Firma BOHLENDER GMBH mit den Maßen $0.8 \times 1.6 \times 0.4 \text{ mm}$ und $1.6 \times 3.2 \times 0.80 \text{ mm}$ verwendet.

Stahlkapillaren

Die zur Anwendung kommenden Stahlkapillaren besitzen einen Außendurchmesser von $1/16''$ sowie einen Innendurchmesser von 0.25, 0.5 bzw. 1.0 mm und bestehen aus Edelstahl 316. Diese wurden von der Firma TECHLAB GMBH erworben.

Stahlreaktoren

Als Stahlreaktoren kamen Edelstahlrohre mit den Abmessungen $1/8'' \times 0.028''$, $1/4'' \times 0.049''$ und $3/8'' \times 0.049''$ zum Einsatz. Zudem wurden Verschraubungen aus Edelstahl 316 der Firma SWAGELOK verwendet. Der Erwerb erfolgte über die Firma BEST FLUID GMBH.

***Tube-in-tube* Reaktor**

Der verwendete *tube-in-tube* Reaktor besteht aus zwei Schläuchen unterschiedlicher Größe. Der Innenschlauch besteht aus für Gase durchlässigem Teflon AF-2400 (0.8 mm AD, 0.6 mm ID) von der Firma BIOGENERAL INC. (San Diego); bei dem äußeren Schlauch handelt es sich um einen PTFE-Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID) der Firma BOHLENDER GMBH: Die beiden Enden des inneren Teflon AF-2400-Schlauchs werden mit einer Metallkapillare verstärkt und mit der Metallkapillare durch ein T-Stück geführt (Swagelok 2x 1/8", 1x 1/16" Fitting). Diese werden dann mit zwei PTFE-Schläuchen (1/16" AD) verbunden und mit einer 1/16"-Überwurfmutter am T-Stück fixiert. Der PTFE-Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID), der jeweils mit 1/8"- Rohrfittings verknüpft wurde, wird mit den Enden des T-Stücks (1/8") verbunden. Der verbliebene 1/8"- Anschluss des T-Stückes wird an einem Ende mit der Gasflasche verbunden, sodass der gewählte Gasdruck im äußeren Schlauch anliegt. Am anderen Ende wird das Manometer am anderen 1/8"-Anschluss des T-Stückes angeschlossen.

Temperaturmessung

Zur Temperaturmessung wurde ein Infrarot-Digitalthermometer des Typs CTLLTCF3 mit Laser Lichtfleckmarkierung der Firma OPTRIS GMBH verwendet. Damit die Temperaturmessung auch bei Verwendung von Stahlreaktoren durchgeführt werden kann, wurden diese mit temperaturbeständigem Ofenlack (stabil bis 600 °C) behandelt.

Des Weiteren wurde ein mobiles Infrarot-Digitalthermometer testo 845 der Firma TESTO SE & Co. KGaA eingesetzt.

Komponenten für die Computer-gestützte Temperaturmessung

Für die Computer-gestützte Temperaturmessung und Steuerung wurde das Programm LabView 2014 der Firma NATIONAL INSTRUMENTS (Austin, USA) genutzt.

Hardwareinterface für digitale und analoge Ein- und Ausgangssignale

Als Hardwareinterface kamen die Geräte USB-6001 und cDAQ-9174 mit den Modulen NI 9211, NI 9263, NI 9401 und NI 9265 von der Firma NATIONAL INSTRUMENTS zur Anwendung. Der Computeranschluss fand über USB statt. Für die Datenübertragung der analogen und digitalen Signale wurden PVC-Zwillingsleitungen und Schallitzen LiY der Firma CONRAD ELECTRONIC verarbeitet.

Induktionssteuerungsbox

Ein Photomos 1A 2500 MA 60V Aqv252G der Firma PANASONIC CORPORATION wurde zum An- und Ausschalten des Induktors eingesetzt. Dieser wurde auf einer Platine fixiert. Alle verbauten Bestandteile wurden bei der Firma CONRAD ELECTRONIC erworben.

Komponenten zur Gasführung

Durchflussregler

Es wurden digitale Durchflussregler (F-201CV-20-RGD-33-V HI-TEC) der Firma BRONKHORST MÄTTIG GMBH verwendet. Diese werden über ein Flow-Bus® System gesteuert und werden mit einem 7-10 bar Vordruck sowie einen 5 bar Nachdruck betrieben. Für die vier genutzten Gase wurden die folgende Durchflussregler verwendet: 0.2-10.0 mL_S/min (H₂), 0.2-10.0 mL_S/min (CO), 0.2-10.0 mL_S/min (O₂) und 0.5-25.0 mL_S/min (N₂).

Durchflussregler-Steuerung

Die Durchflussregler wurden über ein E-700-13-RDD HI-TEC bzw. über ein E-8000 digitales Auswerte- und Regelsystem der Firma BRONKHORST MÄTTIG GMBH gesteuert. Dieses System arbeitet mit dem Flow-Bus®-Protokoll und ist über CAT5-Anschlüsse verknüpft.

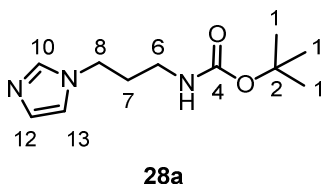
Gasleitungen

Für die Gasleitungen wurden Edelstahlrohre (Außendurchmesser: 6 mm, Wandstärke: 2 mm) und Übergangsstücke aus Edelstahl 316 der Firma SWAGELOK eingesetzt. Diese wurden von der Firma BEST FLUID GMBH bezogen.

6.2 Synthetische Arbeiten

6.2.1 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 1.3

Darstellung von *tert*-Butyl (3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl)carbammat (**28a**)



Das primäre Amin **27a** (1.00 g, 7.99 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (55 mL) gelöst und mit Triethylamin (1.66 mL, 12.0 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Das Di-*tert*-butyldicarbonat (2.00 mL, 8.79 mmol, 1.10 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (5 mL) gelöst und langsam zu der Reaktionslösung des primärenamins hinzuge tropft. Der Ansatz rührte 18 h bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von destilliertem Wasser beendet und die organische Phase von der wässrigen Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde mit einem 9:1-Gemisch aus Dichlormethan und Methanol säulenchromatografisch gereinigt.

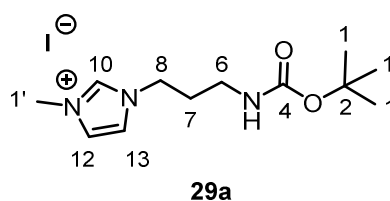
Verbindung **28a** (1.70 g, 7.55 mmol, 94 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.49 (1H, bs, H-10 od. H-13), 7.07 (1H, bs, Hz, H-12), 6.94 (1H, bs, H-10 od. H-13), 4.59 (1H, bs, NH), 3.99 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-8), 3.16-3.12 (2H, m, H-6), 1.98 (2H, quint., *J* = 7.0 Hz, H-7), 1.45 (9H, s, H-1).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 156.1 (q, C-4), 137.2 (t, C-10 od. C-13), 129.8 (t, C-12), 118.9 (t, C-10 od. C-13), 79.8 (q, C-2), 44.5 (s, C-8), 37.9 (s, C-6), 31.9 (s, C-7), 28.5 (p, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺: 226.1556; gefunden 226.1550.

R_f-Wert (9:1 CH₂Cl₂/MeOH): 0.66.

Darstellung von 1-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid (29a)

Synthese unter batch-Bedingungen: Verbindung **28a** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethylacetat (4.40 mL) gelöst und mit Iodmethan (139 µg, 2.22 mmol, 5.0 Äq.) bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktionsmischung rührte 24 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt.

Verbindung **29a** (161 mg, 0.44 mmol, quantitativ) wurde als gelbes Öl erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen: Verbindung **28a** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethylacetat (2 mL) gelöst und mit Iodmethan (139 µg, 2.22 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8-Zoll Stahlreaktor (V = 2.5 mL) mit 0.2 mL/min Ethylacetat gepumpt. Der Schleifenreaktor wurde mittels eines Hochfrequenzinduktors auf 120 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Imidazoliumsalz **29a** (164 mg, 0.45 mmol, quantitativ) wurde als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 10.26 (1H, s, H-10), 7.57 (1H, s, H-13), 7.23 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-12 und H-13), 5.23 (1H, bt, *J* = 5.7 Hz, NH), 4.41 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H-8), 4.08 (3H, s, H-1'), 3.22 (2H, dd, *J* = 6.3 Hz, H-6), 3.19 (2H, quint., *J* = 6.3 Hz, H-7), 1.44 (9H, s, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 156.9 (q, C-4), 137.8 (t, C-10), 123.0 (t, C-12 od. C-13), 122.9 (t, C-12 od. C-13), 79.9 (q, C-2), 47.7 (s, C-8), 37.2 (p, C-1'), 36.8 (s, C-6), 31.1 (s, C-7), 28.6 (p, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₂N₃O₂⁺: 240.1712; gefunden 240.1713.

Tetrafluoro-borat (369 mg, 1.15 mmol, 1.05 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (222 mg, 1.64 mmol, 1.50 Äq.) sowie *N,N'*-Diisopropylethylamin (874 μ L, 5.02 mmol, 4.60 Äq.) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Der Ansatz rührte zwei Tage unter Stickstoffatmosphäre und wurde dabei auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) \rightarrow 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 14.0-20.0 min).

Danach erfolgte eine erneute Reinigung der vereinigten Fraktionen mittels präparativer HPLC (C18, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (30 min) \rightarrow 80:20 in 5 min, dann 80:20 (25 min) \rightarrow 0:100 in 10 min, dann 100 % MeOH 20 min halten; 15.0 mL/min),

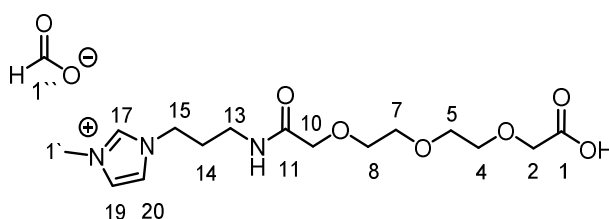
Das Amid **34a** (293 mg, 0.73 mmol, 67 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , H_2O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 8.73 (1H, s, H-19), 8.32 (1H, s, H-1''), 7.51 (1H, t, J = 1.9 Hz, H-22), 7.46 (1H, t, J = 1.9 Hz, H-21), 4.28-4.23 (4H, m, H-4 od. H-12, H-17), 4.08 (2H, s, H-4 od. H-12), 3.90 (3H, s, H-1'), 3.79-3.73 (11H, m, H-6 bis H-10, H-1), 3.31 (2H, t, J = 6.7 Hz, H-15), 2.14 (2H, quint., J = 6.7 Hz, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 172.9 (q, C-3), 172.6 (q, C-13), 167.8 (t, C-1''), 136.1 (t, C-19), 123.6 (t, C-21), 122.1 (t, C-22), 70.2-69.4 (s, C-6 bis C-10, C-4 od. C-12), 67.7 (s, C-4 od. C-12), 52.4 (p, C-1), 46.9 (s, C-17), 35.6 (p, C-1'), 35.4 (s, C-15), 28.9 (s, C-16).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6^+$: 358.1978; gefunden 358.1972.

Darstellung von Verbindung 43a



43a

Der Methylester **34a** (150 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem 7:3-Gemisch aus Tetrahydrofuran (2.5 mL) und Lithiumhydroxid-Lösung (1 M, 1.0 mL) gelöst. Die farblose Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 16 h. Durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (1 M) wurde die Reaktion bei pH = 7 beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient

Wasser/Methanol 90:10 (5 min) → 0:100 in 85 min, dann 10 min MeOH halten, 15.00 mL/min), ($t_R = 11.0-21.0$ min).

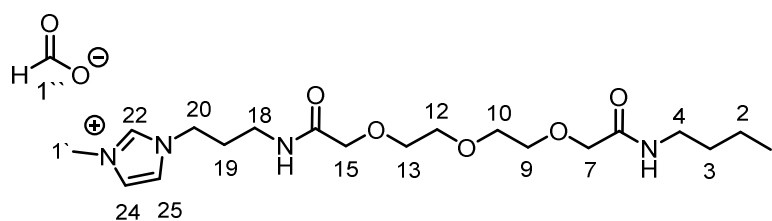
Die Säure **43a** (76.0 mg, 0.20 mmol, 52 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 8.72 (1H, s, H-17), 8.32 (1H, s, H-1''), 7.50 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-20), 7.45 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-19), 4.24 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-15), 4.09 (2H, s, H-2), 4.07 (2H, s, H-10), 3.89 (3H, s, H-1'), 3.74 (8H, d, $J = 2.5$ Hz, H-4 bis H-8), 3.30 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-13), 2.14 (2H, quint., $J = 6.9$ Hz, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 176.8 (q, C-1), 172.6 (q, C-11), 168.2 (t, C-1''), 136.1 (t, C-17), 123.6 (t, C-19), 122.1 (t, C-20), 70.2-69.1 (s, C-2 bis C-10), 46.9 (s, C-15), 35.6 (p, C-1'), 35.4 (s, C-13), 28.8 (s, C-14).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6^+$: 344.1822; gefunden 344.1812.

Darstellung von Verbindung 44a



44a

Die Säure **43a** (50.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) und *n*-Butylamin (16.5 μL , 0.17 mmol, 1.30 Äq.) wurden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (2.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur und unter Stickstoffatmosphäre nacheinander *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)uronium Tetrafluoroborat (43.3 mg, 0.14 mmol, 1.05 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (26.0 mg, 0.19 mmol, 1.50 Äq.), sowie *N,N'*-Diisopropylethylamin (103 μL , 0.59 mmol, 4.60 Äq.) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Der Ansatz rührte vier Tage unter Stickstoffatmosphäre und wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für drei Tage auf 40 °C erwärmt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, sowie der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (30 min) → 80:20 in 5 min, dann 80:20 (25 min) → 0:100 in 10 min, dann 100 % MeOH 20 min halten; 15.0 mL/min), ($t_R = 54.0-77.0$ min).

Die vereinten Fraktionen wurden erneut mittels präparativer HPLC gereinigt (C18, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) → 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), ($t_R = 19.0-40.0$ min).

Die vereinten Fraktionen wurden erneut mittels präparativer HPLC gereinigt (CN, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) → 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), ($t_R = 8.0-14.0$ min).

Die vereinten Fraktionen wurden erneut mittels präparativer HPLC gereinigt (C18, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (30 min) → 80:20 in 5 min, dann 80:20 (25 min) → 0:100 in 10 min, dann 100 % MeOH 20 min halten; 15.0 mL/min), ($t_R = 51.0-83.0$ min).

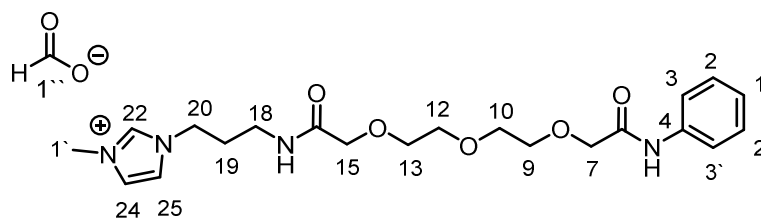
Verbindung **44a** (19.9 mg, 0.05 mmol, 35 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 8.73 (1H, s, H-22), 8.48 (1H, bs, H-1''), 7.50 (1H, t, $J = 2.4$ Hz, H-25), 7.46 (1H, t, $J = 2.4$ Hz, H-24), 4.23 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, H-20), 4.07 (4H, d, $J = 5.9$ Hz, H-7 und H-15), 3.89 (3H, s, H-1'), 3.76 (8H, d, $J = 2.0$ Hz, H-9 bis H-13), 3.30 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, H-18), 3.23 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-4), 2.13 (2H, quint., $J = 6.8$ Hz, H-19), 1.52-1.45 (2H, m, H-3), 1.35-1.26 (2H, m, H-2), 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 172.6 (q, C-16), 172.1 (q, C-6), 169.5 (t, C-1''), 136.1 (s, C-12), 123.7 (t, C-24), 122.1 (t, C-25), 70.2-69.4 (s, C-9 bis C-13), 46.8 (s, C-20), 38.7 (s, C-4), 35.6 und 35.4 (s und p, C-18 und C-1'), 30.5 (s, C-3), 28.9 (s, C-19), 19.4 (s, C-2), 12.9 (p, C-1).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5^+$: 399.2607; gefunden 399.2608.

Darstellung von Verbindung 45a



45a

Die Säure **43a** (35.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) und Anilin (11.0 μL , 0.12 mmol, 1.30 Äq.) wurden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur und unter Stickstoffatmosphäre nacheinander

N, N, N', N'-Tetramethyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)uronium Tetrafluoroborat (30.5 mg, 0.10 mmol, 1.05 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (18.2 mg, 0.14 mmol, 1.50 Äq.), sowie *N, N*-Diisopropylethylamin (72.0 μ L, 0.41 mmol, 4.60 Äq.) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Der Ansatz rührte zwei Tage unter Stickstoffatmosphäre und wurde auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, sowie der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) \rightarrow 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 31.0-41.0 min).

Die vereinten Fraktionen wurden erneut mittels präparativer HPLC gereinigt (C18, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (30 min) \rightarrow 80:20 in 5 min, dann 80:20 (25 min) \rightarrow 0:100 in 10 min, dann 100 % MeOH 20 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 71.0-86.0 min).

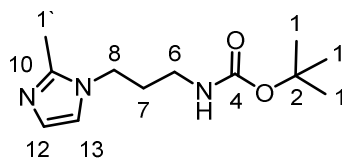
Verbindung **45a** (9.7 mg, 0.02 mmol, 23 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 8.63 (1H, s, H-22), 8.45 (1H, bs, H-1'), 7.45-7.39 (6H, m, H-24, H-25 od. Ph), 7.31-7.25 (1H, m, H-25 od. Ph), 4.24 (2H, s, H-7), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-20), 3.98 (2H, s, H-15), 3.87 (2H, m, H-9), 3.85 (3H, s, H-1'), 3.82-3.77 (4H, m, H-10, H-12), 3.75-3.71 (2H, m, H-13), 3.20 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-18), 2.03 (2H, quint., $J = 6.9$ Hz, H-19).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 172.4 (q, C-16), 171.3 (q, C-6), 169.6 (t, C-1'), 136.0 und 135.8 (t und q, C-22 und Ph), 129.2, 126.1, 122.4, 122.1 (t, C-25 und/od. Ph), 123.6 (t, C-24), 70.4 (s, C-9), 70.1 (s, C-13), 69.7-69.5 (s, C-7, C-10, C-12), 69.3 (s, C-15), 46.8 (s, C-20), 35.6 (p, C-1'), 35.4 (s, C-18), 28.8 (s, C-19).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5^+$: 419.2294; gefunden 419.2294.

Darstellung von *tert*-Butyl-(3-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)propyl)carbammat (**28b**)



Das primäre Amin **27b** (1.60 g, 7.58 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in trockenem Dichlormethan (60 mL) gelöst und mit Triethylamin (1.60 mL, 11.4 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Da das Amin nicht vollständig gelöst vorlag, wurden erneut Triethylamin

(1.00 mL, 7.21 mmol, 0.95 Äq.) hinzugefügt. Das Di-*tert*-butyldicarbonat (1.90 mL, 8.34 mmol, 1.10 Äq.) wurde separat in trockenem Dichlormethan (10 mL) gelöst und langsam zu der Reaktionslösung des primärenamins hinzugegeben. Der Ansatz rührte 16 h bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von destilliertem Wasser beendet und die organische Phase von der wässrigen Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) und Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde mit einem 10:1-Gemisch aus Dichlormethan und Methanol säulenchromatografisch gereinigt.

Verbindung **28b** (1.70 g, 7.10 mmol, 94 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

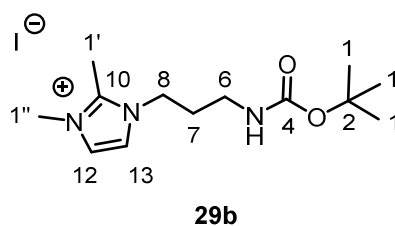
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.90 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, H-12), 6.83 (1H, s, H-13), 4.60 (1H, s, NH), 3.87 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-8), 3.16 (2H, dd, *J* = 7.0 Hz, H-6), 2.36 (3H, s, H-1'), 1.92 (2H, quint., *J* = 7.0 Hz, H-7), 1.44 (9H, s, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 156.1 (q, C-4), 144.5 (q, C-10), 127.5 (t, C-12), 119.1 (t, C-13), 79.8 (q, C-2), 43.6 (s, C-8), 38.0 (s, C-6), 31.4 (s, C-7), 28.5 (p, C-1), 13.2 (p, C-1').

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₂N₃O₂ [M+H]: 240.1712; gefunden 240.1711.

R_f-Wert (9:1 CH₂Cl₂/MeOH): 0.28.

Darstellung von 1-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propyl)-2,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid (**29b**)



Darstellung im Durchflusssystem: Verbindung **28b** (278 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethylacetat (2.0 mL) gelöst und mit Iodmethan (364 µL, 5.81 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die

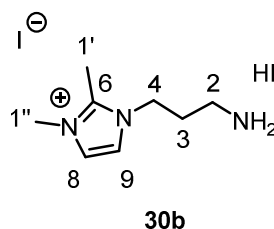
Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8-Zoll Stahlreaktor ($V = 2.5 \text{ mL}$) mit 0.2 mL/min Ethylacetat gepumpt. Der Schleifenreaktor wurde mittels eines Hochfrequenzinduktors auf $120 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Imidazoliumsalz **29b** (445 mg, 1.17 mmol, quant.) wurde als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79 \text{ ppm}$): δ [ppm] = 7.36 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, H-13), 7.33 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, H-12), 4.15 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-8), 3.76 (3H, s, H-1''), 3.12 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-6), 2.57 (3H, s, H-1'), 2.01 (2H, quint., $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-7), 1.42 (9H, s, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 158.1 (q, C-4), 144.3 (q, C-10), 122.2 (t, C-12), 120.5 (t, C-13), 81.1 (q, C-2), 45.5 (s, C-8), 36.7 (s, C-6), 34.5 (p, C-1''), 28.6 (s, C-7), 27.6 (p, C-1), 8.7 (p, C-1').

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 254.1869; gefunden 254.1873.

Darstellung von 1-(3-Aminopropyl)-2,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid Hydroiodid (**30b**)



Das Imidazoliumsalz **29b** (390 mg, 1.02 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in trockenem Dichlormethan (10 ml) gelöst. Anschließend wurde die Lösung langsam mit Iodotrimethylsilan (181 μL , 1.33 mmol, 1.30 Äq) versetzt. Der Ansatz rührte zehn Minuten bei Raumtemperatur und wurde durch die Zugabe von Methanol beendet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt

Verbindung **30b** (424 mg, 1.04 mmol, quantitativ) wurde als brauner Feststoff erhalten.

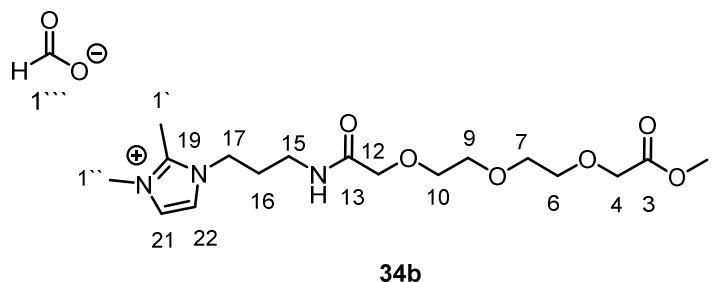
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79 \text{ ppm}$): δ [ppm] = 7.40 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, H-9), 7.36 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, H-8), 4.24 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H-4), 3.77 (3H, s, H-1''), 3.10-3.06 (2H, m, H-2), 2.60 (3H, s, H-1'), 2.25-2.17 (2H, m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 144.6 (q, C-6), 122.5 (t, C-8), 120.4 (t, C-9), 45.0 (s, C-4), 36.4 (s, C-2), 34.6 (p, C-1''), 26.9 (s, C-3), 8.8 (p, C-1').

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_8H_{16}N_3^+$: 154.1344; gefunden 154.1341.

Schmelzpunkt: 156 °C.

Darstellung von Verbindung 34b



Das Imidazoliumsalz **30b** (420 mg, 1.03 mmol, 1.30 Äq.) und der monogeschützte PEG-*Spacer* **25** (187 mg, 0.79 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre in trockenem *N,N'*-Dimethylformamid (8 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur nacheinander 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (190 mg, 0.99 mmol, 1.25 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (159 mg, 1.18 mmol, 1.50 Äq.), sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (618 µL, 3.63 mmol, 4.60 Äq.) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Der Ansatz rührte drei Tage unter Stickstoffatmosphäre und wurde dabei auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) → 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 16.0-24.0 min).

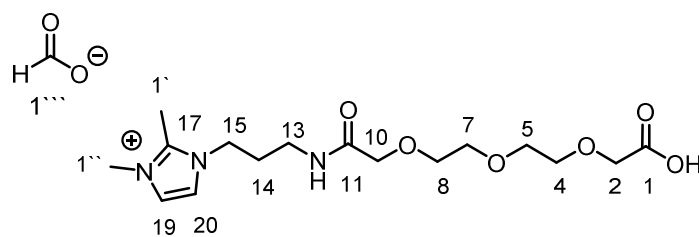
Das Amid **34b** (125 mg, 0.30 mmol, 38 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, H₂O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 8.33 (1H, s, H-1'''), 7.38 (1H, d, J = 2.0, Hz, H-22), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-21), 4.25 (2H, s, H-4), 4.16 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-17), 4.08 (2H, s, H-12), 3.77-3.73 (14H, m, H-6 bis H-10, H-1 od. H-1''), 3.32 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-15), 2.58 (3H, s, H-1'), 2.09 (2H, quint., J = 7.0 Hz, H-16).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ [ppm] = 172.9 (q, C-3), 172.6 (q, C-13), 168.0 (t, C-1'''), 144.4 (q, C-19), 122.2 (t, C-21), 120.6 (t, C-22), 70.2-69.4 (s, C-6 bis C-10, C-12), 67.7 (s, C-4), 52.3 (p, C-1 od. C-1''), 45.5 (s, C-17), 35.6 (s, C-15), 34.5 (s, C-1 od. C-1'), 28.3 (s, C-16), 8.7 (p, C-1').

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{30}N_3O_6^+$: 372.2135; gefunden 372.2133.

Darstellung von Verbindung 43b



43b

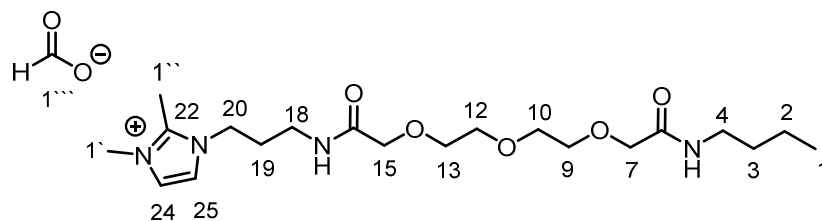
Der Methylester **34b** (70.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem 7:3-Gemisch aus Tetrahydrofuran (1.3 mL) und Lithiumhydroxid-Lösung (1 M, 0.5 mL) gelöst. Die farblose Reaktionslösung rührte 16 h bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (1 M) wurde die Reaktion bei pH = 7 beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) → 0:100 in 85 min, dann 10 min MeOH halten, 15.0 mL/min), (t_R = 10.0-22.0 min). Die Säure **43b** (39.0 mg, 0.10 mmol, 58 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , H_2O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 8.31 (1H, s, H-1'''), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-20), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-19), 4.16 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-15), 4.07 (4H, m, H-2 und H-10), 3.76-3.72 (11H, m, H-1'', H-4 bis H-8), 3.32 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-13), 2.57 (3H, s, H-1'), 2.09 (2H, quint., J = 7.0 Hz, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 176.2 (q, C-1), 172.6 (q, C-11), 167.4 (t, C-1'''), 144.4 (q, C-17), 122.2 (t, C-19), 120.6 (t, C-20), 69.7-68.8 (s, C-2 bis C-10), 45.5 (s, C-15), 35.6 (s, C-13), 34.5 (p, C-1''), 28.3 (s, C-14), 8.7 (p, C-1').

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6^+$: 358.1978; gefunden 358, 1972.

Darstellung von Verbindung 44b



44b

Die Säure **43b** (18.2 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) und *n*-Butylamin (5.80 μ L, 0.06 mmol, 1.30 Äq.) wurden in trockenem *N,N'*-Dimethylformamid (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur und unter Stickstoffatmosphäre nacheinander *N,N,N,N'*-Tetramethyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)uronium Tetrafluoroborat (15.1 mg, 0.05 mmol, 1.05 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (9.19 mg, 0.07 mmol, 1.50 Äq.), sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (36.0 μ L, 0.21 mmol, 4.60 Äq.) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Der Ansatz rührte zwei Tage unter Stickstoffatmosphäre und wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für eine Stunde auf 40 °C erwärmt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, sowie der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) \rightarrow 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 30.0-42.0 min).

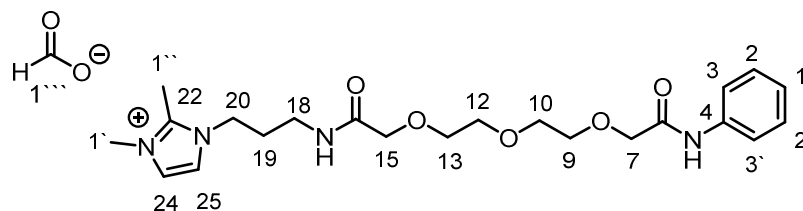
Die vereinten Fraktionen wurden erneut mittels präparativer HPLC gereinigt (C18, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (30 min) \rightarrow 80:20 in 5 min, dann 80:20 (25 min) \rightarrow 0:100 in 10 min, dann 100 % MeOH 20 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 58.0-76.0 min).

Verbindung **44b** (6.00 mg, 0.01 mmol, 29 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , H_2O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 8.40 (1H, s, H-1'''), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-25), 7.34 (1H, t, J = 2.3 Hz, H-24), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-20), 4.07 (4H, d, J = 4.8 Hz, H-7 und H-15), 3.76-3.75 (11H, m, H-1', H-9 bis H-13), 3.31 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-18), 3.23 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-4), 2.57 (3H, s, H-1''), 2.08 (2H, quint., J = 7.0 Hz, H-19), 1.53-1.45 (2H, m, H-3), 1.35-1.26 (2H, m, H-2), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 172.6 (q, C-16), 172.2 (q, C-6), 169.4 (t, C-1'''), 144.4 (q, C-22), 122.3 (t, C-24), 120.5 (t, C-25), 70.2-69.4 (s, C-7 bis C-15), 45.5 (s, C-20), 38.7 (s, C-4), 35.6 (s, C-18), 34.5 (p, C-1'), 30.5 (s, C-3), 28.4 (s, C-19), 19.4 (s, C-2), 12.9 (p, C-1), 8.7 (p, C-1'').

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5^+$: 413.2764; gefunden 413.2760.

Darstellung von Verbindung 45b**45b**

Die Säure **43b** (30.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) und Anilin (8.90 μ L, 0.10 mmol, 1.30 Äq.) wurden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur und unter Stickstoffatmosphäre nacheinander *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)uronium Tetrafluoroborat (25.0 mg, 0.08 mmol, 1.05 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (15.1 mg, 0.11 mmol, 1.50 Äq.), sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (59.6 μ L, 0.34 mmol, 4.60 Äq.) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Der Ansatz rührte zwei Tage unter Stickstoffatmosphäre und wurde auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, sowie der Rückstand mittels präparativer HPLC (C18) gereinigt (Gradient Wasser/Methanol 90:10 (5 min) \rightarrow 0:100 in 85 min, dann 100 % MeOH 10 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 31.0-36.0 min).

Die vereinten Fraktionen wurden erneut mittels präparativer HPLC gereinigt (C18, Gradient Wasser/Methanol 90:10 (30 min) \rightarrow 80:20 in 5 min, dann 80:20 (25 min) \rightarrow 0:100 in 10 min, dann 100 % MeOH 20 min halten; 15.0 mL/min), (t_R = 70.0-82.0 min).

Verbindung **45b** (8.80 mg, 0.02 mmol, 25 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

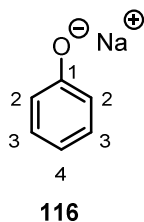
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , H_2O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 8.45 (1H, s, H-1'''), 7.44-7.39 (4H, m, H-24 und Ph), 7.29-7.25 (3H, m, H-25 und Ph), 4.24 (2H, s, H-7), 4.04 (2H, t, J = 6.9 Hz, H-20), 3.97 (2H, s, H-15), 3.87-3.73 (9H, m, H-9 bis H-13, NH), 3.72 (3H, s, H-1'), 3.22 (2H, t, J = 6.9 Hz, H-18), 2.49 (3H, s, H-1''), 1.97 (2H, quint., J = 6.9 Hz, H-19).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 172.4 (q, C-16), 171.2 (q, C-6), 171.0 (t, C-1'''), 144.2 (q, C-22), 135.8 (q, C-4), 129.2 (t, C-24 od. Ph), 126.0 (t, C-25 od. Ph), 122.3 (t, C-24 od. Ph), 122.2 (t, C-24 od. Ph), 120.5 (t, C-25 od. Ph), 70.4-69.3 (s, C-9 bis C-15), 45.4 (s, C-20), 35.6 (s, C-18), 34.5 (p, C-1'), 28.3 (s, C-19), 8.6 (p, C-1'').

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5^+$: 433.2451; gefunden 433.2452.

6.2.2 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.3

Natrium phenolat (**116**)



Phenol (**88**) (10.0 g, 106 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (80 mL) gelöst. Anschließend wurde Natriumhydroxid (4.25 g, 106 mmol, 1.0 Äq.) zu der Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung rührte 18 h bei Raumtemperatur.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Natriumsalz **116** (11.7 g, 101 mmol, 95 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, D₂O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 7.19-7.14 (2H, m, H-2 oder H-3), 6.66-6.59 (3H, m, H-2 oder H-3, H-4).

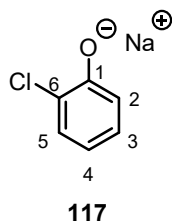
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ [ppm] = 165.7 (q, C-1), 129.8 (t, C-2 oder C-3), 118.8 (t, C-2 oder C-3), 114.7 (t, C-4).

HRMS (ESI/EL): m/z berechnet für C₆H₅O⁻: 93.0346; konnte nicht detektiert werden; Bestätigung des Natriumsalzes durch Natriumcluster der Ameisensäure.

R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.43.

Smp.: Zersetzung ab 247 °C.

Natrium 2-chlorphenolat (**117**)



2-Chlorphenol (**89**) (10.0 g, 77.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (80 mL) gelöst. Anschließend wurde Natriumhydroxid (3.11 g, 77.8 mmol, 1.0 Äq.) zu der Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung rührte 18 h bei Raumtemperatur.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Natriumsalz **117** (11.0 g, 73.1 mmol, 94 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{D}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 7.28 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-5), 7.07 (1H, ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-3), 6.71 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-2), 6.52 (1H, ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-4).

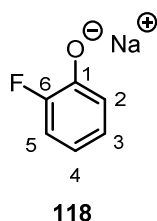
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 161.9 (q, C-1), 129.5 (t, C-5), 128.2 (t, C-3), 123.3 (q, C-6), 120.0 (t, C-2), 114.6 (t, C-4).

HRMS (ESI/EI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClO}^-$: 126.9956; konnte nicht detektiert werden; Bestätigung des Natriumsalzes durch Natriumcluster der Ameisensäure.

Rf-Wert (CH_2Cl_2): 0.73.

Smp.: Zersetzung ab 241 °C.

Natrium 2-fluorphenolat (**118**)



2-Fluorphenol (**92**) (10.0 g, 89.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (80 mL) gelöst. Anschließend wurde Natriumhydroxid (3.57 g, 89.2 mmol, 1.0 Äq.) zu der Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung rührte 18 h bei Raumtemperatur.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Natriumsalz **118** (11.5 g, 85.7 mmol, 96 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

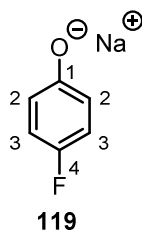
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 7.00 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H-5), 6.95-6.91 (1H, m, H-3), 6.74 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.68$ Hz, H-2), 6.52-6.47 (1H, m, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 156.2-154.1 (q, d, $J = 215.8$ Hz, C-6), 153.9-153.9 (q, d, $J = 6.2$ Hz, C-1), 124.8-124.8 (t, d, $J = 3.1$ Hz, C-3), 121.0-120.9 (t, d, $J = 5.4$ Hz, C-2), 115.5-115.3 (t, d, $J = 19.3$ Hz, C-5), 113.7-113.6 (t, d, $J = 6.9$ Hz, C-4).

HRMS (ESI/EI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_4\text{FO}^-$: 111.0252; konnte nicht detektiert werden; Bestätigung des Natriumsalzes durch Natriumcluster der Ameisensäure.

Rf-Wert (CH_2Cl_2): 0.53.

Smp.: Zersetzung ab 250 °C.

Natrium 4-fluorphenolat (119)

4-Fluorphenol (**93**) (5.00 g, 44.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (60 mL) gelöst. Anschließend wurde Natriumhydroxid (1.80 g, 44.6 mmol, 1.0 Äq.) zu der Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung rührte 18 h bei Raumtemperatur.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Natriumsalz **119** (5.97 g, 44.5 mmol, quant.) wurde als orange-farbener Feststoff erhalten.

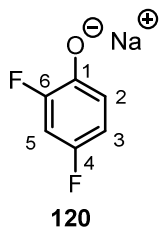
¹H-NMR (400 MHz, D₂O, D₂O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 6.91-6.84 (2H, m, H-2 oder H-3), 6.58-6.53 (2H, m, H-2 oder H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, D₂O = 4.79 ppm): δ [ppm] = 161.3 (q, d, $J = 1.5$ Hz, C-1), 154.9-152.6 (q, d, $J = 228.1$ Hz, C-4), 118.4-118.3 (t, d, $J = 7.7$ Hz, C-2 oder C-3), 115.5-115.3 (t, d, $J = 21.5$ Hz, C-2 oder C-3).

HRMS (ESI/EI): m/z berechnet für C₆H₄FO⁻: 111.0252; konnte nicht detektiert werden; Bestätigung des Natriumsalzes durch Natriumcluster der Ameisensäure.

R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.5.

Smp.: Zersetzung ab 200 °C.

Natrium 2,4-difluorphenolat (120)

2,4-Difluorphenol (**94**) (2.00 g, 15.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (30 mL) gelöst. Anschließend wurde Natriumhydroxid (0.61 g, 15.4 mmol, 1.0 Äq.) zu der Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung rührte 18 h bei Raumtemperatur.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Natriumsalz **120** (2.3 g, 15.1 mmol, 98 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{H}_2\text{O} = 4.79$ ppm): δ [ppm] = 6.84 (1H, ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.0$ Hz, H-2), 6.72-6.60 (2H, m, H-3 und H-5).

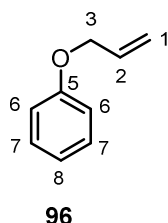
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 154.9-152.4 (q, dd, $J = 237.4$ Hz, $J = 12.2$ Hz, C-6), 152.7-150.3 (q, dd, $J = 230.1$ Hz, $J = 11.1$ Hz, C-4), 150.1-150.0 (q, dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, C-1), 119.6-119.4 (t, dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, C-5), 110.3-110.0 (t, dd, $J = 21.4$ Hz, $J = 3.6$ Hz, C-3), 103.7-103.2 (t, dd, $J = 26.3$ Hz, $J = 23.9$ Hz, C-2).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{O}^-$: 129.0152; gefunden 129.0152.

Rf-Wert (CH_2Cl_2): 0.6.

Smp.: Zersetzung ab 200 °C.

(Allyloxy)benzol (**96**)



Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumcarbonat: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**116**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumcarbonat hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, $V = 3.4$ mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 120 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 131-133 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. (Allyloxy)benzol (**96**) wurde als gelbes Öl (74.2 mg, 0.55 mmol, 61 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumhydroxid: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**116**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung

wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumhydroxid hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 113 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 130-131 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. (Allyloxy)benzol (**96**) wurde als gelbes Öl (84.5 mg, 0.63 mmol, 70 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: Phenol (**88**) (2.00 mL, 21.3 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (5.87 g, 42.5 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (3.70 mL, 42.5 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzuge tropft. Die Reaktionslösung rührte für zwei Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **96** (2.57 g, 19.2 mmol, 90 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

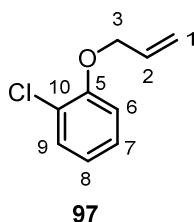
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.32-7.26 (2H, m, H-6 oder H 7), 6.98-6.91 (3H, m, H-6 oder H-7, H-8), 6.12-6.03 (1H, m, H-2), 5.43 (1H, dq, $J = 17.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz, H-1), 5.30 (1H, dq, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-1), 4.55 (2H, dt, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 158.6 (q, C-5), 133.4 (t, C-2), 129.5 (t, arom.), 120.9 (t, arom.), 117.7 (s, C-1), 114.8 (t, arom.), 68.7 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴¹

HRMS (EI): m/z berechnet für C₉H₁₀O: 134.0732; gefunden 134.0732.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.71.

¹⁴¹ M. Chouhan, K. Kumar, R. Sharma, V. Grover, V. A. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4540-4543.

1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (97)

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumcarbonat: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**117**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumcarbonat hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 120 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 118-119 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) wurde als farbloses Öl (127 mg, 0.75 mmol, 84 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumhydroxid: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**117**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumhydroxid hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 110 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 118-119 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) wurde als farbloses Öl (133 mg, 0.79 mmol, 87 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 2-Chlorphenol (**89**) (1.61 mL, 15.6 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (4.30 g, 31.1 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (60 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (2.70 mL, 31.1 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung rührte für zwei Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase abgetrennt und zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **97** (2.62 g, 15.5 mmol, 99 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

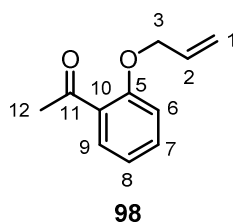
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.37 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, arom.), 7.22-7.17 (1H, m, arom.), 6.94-6.88 (2H, m, arom.), 6.12-6.03 (1H, m, H-2), 5.47 (1H, dq, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H-1), 5.31 (1H, dq, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H-1), 4.62 (2H, dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 154.1 (q, C-5), 132.7 (t, C-2), 130.4 (t, arom.), 127.6 (t, arom.), 123.1 (q, C-10), 121.5 (t, arom.), 117.9 (s, C-1), 113.8 (t, arom.), 69.7 (s, C-3); Die aufgeführten Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴¹

HRMS (EI): m/z berechnet für C₉H₉OCl: 168.0342; gefunden 168.0340.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.62.

1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**)



2-Hydroxyacetophenon (**90**) (1.77 mL, 14.7 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (4.06 g, 29.4 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (60 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (2.54 mL, 29.4 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung rührte für zwei Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung

aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase getrennt und zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **98** (2.21 g, 12.5 mmol, 85 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

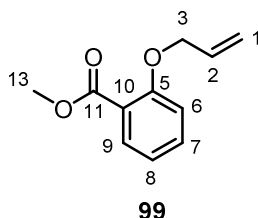
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.74 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, H-9), 7.46-7.42 (1H, m, H-7), 7.00 (1H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, H-8), 6.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-6), 6.14-6.04 (1H, m, H-2), 5.44 (1H, dq, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-1), 5.33 (1H, dq, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H-1), 4.65 (2H, dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-3), 2.64 (3H, s, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 200.1 (q, C-11), 158.0 (q, C-5), 133.6 (t, C-7), 132.8 (t, C-2), 130.6 (t, C-9), 128.8 (q, C-10), 120.9 (t, C-8), 118.3 (s, C-1), 112.9 (t, C-6), 69.5 (s, C-3), 32.1 (p, C-12); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴²

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₂O₂: 176.0837; gefunden 176.0835.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.23.

2-(Allyloxy)benzoesäuremethylester (**99**)



Methylsalicylat (**91**) (1.70 mL, 13.1 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (3.64 g, 26.2 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (2.30 mL, 26.2 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzuge tropft. Die Reaktionslösung rührte für zwei Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase getrennt und zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über

¹⁴² K.-S. Huang, S.-R. Li, Y.-F. Wang, Y.-L. Lin, Y.-H. Chen, T.-W. Tsai, C.-H. Yang, E.-C. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52, 159-167.

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **99** (2.56 g, 13.3 mmol, quantitativ) wurde als gelbes Öl erhalten.

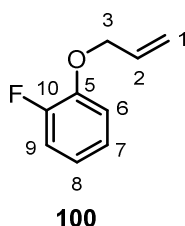
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.80 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, H-9), 7.46-7.41 (1H, m, arom.), 7.00-6.95 (2H, m, arom.), 6.11-6.02 (1H, m, H-2), 5.51 (1H, dq, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-1), 5.30 (1H, dq, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-1), 4.63 (2H, dt, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-3), 3.90 (3H, s, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 166.9 (q, C-11), 158.2 (q, C-5), 133.5 (t, arom.), 132.9 (t, C-2), 131.9 (t, C-9), 120.7 (q, C-10), 120.6 (t, arom.), 117.5 (s, C-1), 113.8 (t, arom.), 69.6 (s, C-3), 52.1 (p, C-13); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴³

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₂O₃: 192.0786; gefunden 192.0787.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.20.

1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**)



Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumcarbonat: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**118**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumcarbonat hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 130 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 145-148 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand

¹⁴³ Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 478-492.

wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) wurde als farbloses Öl (95.7 mg, 0.63 mmol, 70 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumhydroxid: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**118**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumhydroxid hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 130 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 156-160 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) wurde als farbloses Öl (124 mg, 0.82 mmol, 91 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 2-Fluorphenol (**92**) (2.00 g, 17.8 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (4.93 g, 35.7 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (3.10 mL, 35.7 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugetropft. Die Reaktionslösung rührte für zwei Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Nach erfolgter Phasentrennung wurde zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **100** (2.60 g, 17.1 mmol, 96 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.12-7.03 (2H, m, arom.), 6.98 (1H, dt, J = 8.2 Hz, J = 1.7 Hz, arom.), 6.93-6.88 (1H, m, arom.), 6.13-6.03 (1H, m, H-2), 5.44 (1H, dq, J = 17.3 Hz, J = 1.6 Hz, H-1), 5.31 (1H, dq, J = 10.6 Hz, J = 1.4 Hz, H-1), 4.62 (2H, dt, J = 5.4 Hz, J = 1.5 Hz, H-3).

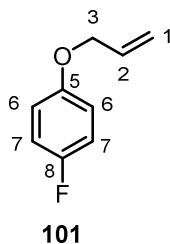
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 154.2-151.7 (q, d, J = 245.5 Hz, C-10), 146.8-146.7 (q, d, J = 11.0 Hz, C-5), 133.0 (t, d, J = 1.1 Hz, C-2), 124.3 (t, d, J = 3.8 Hz, arom.), 121.4 (t, d, J = 6.9 Hz, arom.), 118.2 (s, C-1), 116.4-116.2 (t, d,

$J = 18.3$ Hz, arom.), 115.5 (t, d, $J = 1.7$ Hz, arom.), 70.2 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁴

HRMS (EI): m/z berechnet für C₉H₉FO: 152.0637; gefunden 152.0637.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.68.

1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**)



Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumcarbonat: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**119**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumcarbonat hinzugefügt. Während die Allylbromid-Lösung mit einer Flussrate von 0.3 mL/min befördert wurde, wurde die wässrige Natriumphenolat-Lösung mit einer Flussrate von 0.5 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 170 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 144-149 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) wurde als gelbes Öl (81.8 mg, 0.54 mmol, 72 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumhydroxid: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**119**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumhydroxid hinzugefügt. Während die Allylbromid-Lösung mit einer Flussrate von 0.3 mL/min befördert wurde, wurde die wässrige Natriumphenolat-Lösung mit einer Flussrate von 0.5 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor

¹⁴⁴ G. Boisvert, R. Giasson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6587-6590.

(gewickelt, $V = 3.4$ mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 120 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 120-122 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) wurde als gelbes Öl (126 mg, 0.83 mmol, 92 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 4-Fluorphenol (**93**) (2.0 g, 17.8 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (4.93 g, 35.7 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (3.10 mL, 35.7 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung rührte für zwei Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase getrennt und zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **101** (2.58 g, 16.95 mmol, 95 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

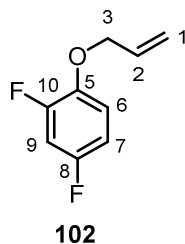
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 7.02-6.96 (2H, m, H-6 oder H-7), 6.90-6.84 (2H, m, H-6 oder H-7), 6.11-6.01 (1H, m, H-2), 5.43 (1H, dq, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-1), 5.31 (1H, dq, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H-1), 4.51 (2H, dt, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 158.6-156.2 (q, d, $J = 238.1$ Hz, C-8), 154.8 (q, d, $J = 2.3$ Hz, C-5), 133.3-133.3 (t, d, $J = 1.1$ Hz, C-2), 117.8 (s, C-1), 116.0-115.9 (t, d, $J = 10.6$ Hz, C-6 oder C-7), 115.8-115.7 (t, d, $J = 4.4$ Hz, C-6 oder C-7), 69.5 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁵

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{OF}_2$: 152.0637; gefunden 152.0636.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.72.

¹⁴⁵ D. S. Hemming, E. P. Talbot, G. P. Steel, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 17-20.

1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (102)

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumcarbonat: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**120**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumcarbonat hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 130 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 147 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) wurde als farbloses Öl (131 mg, 0.77 mmol, 85 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; 0.1 M Natriumhydroxid: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**120**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.1 mol/L Natriumhydroxid hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.4 mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 110 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 121-124 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) wurde als farbloses Öl (124 mg, 0.82 mmol, 91 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 2,4-Difluorphenol (**94**) (0.73 mL, 7.69 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (2.13 g, 15.4 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (30 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (1.3 mL, 15.4 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung rührte für 18 h bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase abgetrennt und zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **102** (1.16 g, 6.91 mmol, 90 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

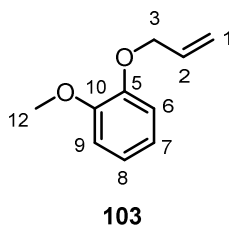
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.95-6.83 (2H, m, arom.), 6.80-6.74 (1H, m, arom.), 6.09-5.99 (1H, m, H-2), 5.41 (1H, dq, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, H-1), 5.30 (1H, dq, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, H-1), 4.57 (2H, dt, *J* = 5.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 157.9-155.4 (q, dd, *J* = 242.0 Hz, *J* = 10.8 Hz, C-8 oder C-10), 154.0-151.5 (q, dd, *J* = 248.7 Hz, *J* = 11.9 Hz, C-8 oder C-10), 143.1-143.0 (q, dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, C-5), 132.8 (t, C-2), 118.4 (s, C-1), 116.5-116.4 (t, dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 3.1 Hz, arom.), 110.4-110.2 (t, dd, *J* = 22.3 Hz, *J* = 4.6 Hz, arom.), 105.2-104.7 (t, dd, *J* = 26.9 Hz, *J* = 22.3 Hz, arom.), 71.1 (s, C-3).

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₉H₈OF₂: 170.0543; gefunden 170.0543.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.55.

1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**)



Guajakol (**95**) (2.00 g, 16.1 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (3.90 g, 32.2 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylbromid (2.80 mL, 32.2 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung rührte für 2 Tage bei 50 °C.

Das überschüssige Salz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase abgetrennt und zwei Mal mit ca. 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylphenylether **103** (2.44 g, 14.9 mmol, 92 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

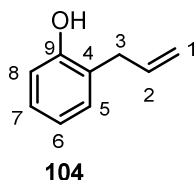
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.95-6.88 (4H, m, arom.), 6.14-6.05 (1H, m, C-2), 5.41 (1H, dq, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-1), 5.29 (1H, dq, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H-1), 4.62 (2H, dt, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-3), 3.88 (3H, s, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 149.6 (q, C-10), 148.1 (q, C-5), 133.5 (t, C-2), 121.3 (t, C-6 oder C-7 oder C-8), 120.8 (t, C-6 oder C-7 oder C-8), 118.0 (s, C-1), 113.7 (t, C-6 oder C-7 oder C-8), 111.9 (t, C-9), 70.0 (s, C-3), 56.0 (p, C-12); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁶

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₀H₁₂O₂: 164.0837; gefunden 164.0837.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.54.

2-Allylphenol (**104**)



Synthese unter Durchflussbedingungen: (Allyloxy)benzol (**96**) (45.2 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit bidestilliertem Wasser bei einer Flussrate von 0.4 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (305 kHz) auf 280 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 172 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %)

¹⁴⁶ Y.L. Lin, J.-Y. Cheng and Y.H. Chu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10949-10957.

gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **104** wurde als farbloses Öl (40.5 mg, 0.30 mmol, 90 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: (Allyloxy)benzol (**96**) (47.5 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit trockenem Toluol bei 0.4 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (305 kHz) auf 280 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 152 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **104** wurde als farbloses Öl (39.5 mg, 0.29 mmol, 83 %) erhalten.

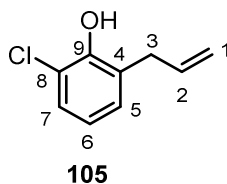
Synthese unter batch-Bedingungen: (Allyloxy)benzol (**96**) (110 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag ein Druck von 10.9-14.1 bar vor. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **104** wurde als farbloses Öl (10.7 mg, 0.08 mmol, 10 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.16-7.11 (2H, m, H-5, H-6 oder H-7), 6.90 (1H, dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, H-6 oder H-7), 6.82 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, H-8), 6.08-5.98 (1H, m, H-2), 5.20-5.17 (1H, m, H-1), 5.16-5.14 (1H, m, H-1), 4.93 (1H, s, OH), 3.44-3.41 (2H, m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 154.2 (q, C-9), 136.5 (t, C-2), 130.6 (t, C-5), 128.1 (t, C-6 oder C-7), 125.4 (q, C-4), 121.1 (t, C-6 oder C-7), 116.7 (s, C-1), 116.0 (t, C-8), 35.3 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁶

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₉H₁₀O: 134.0732; gefunden 134.0733.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.24.

2-Allyl-6-chlorphenol (105)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) (64.2 mg, 0.38 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 2.4 mL) mit bidestilliertem Wasser bei 0.8 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 315 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 152 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **105** wurde als farbloses Öl (57.5 mg, 0.34 mmol, 90 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) (62.9 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 2.4 mL) mit trockenem Toluol bei 0.8 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 315 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 150 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **105** wurde als farbloses Öl (45.3 mg, 0.27 mmol, 73 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**) (67.2 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 10.8-14.5 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt.

gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **105** wurde als farbloses Öl (28.7 mg, 0.17 mmol, 42 % via NMR) erhalten.

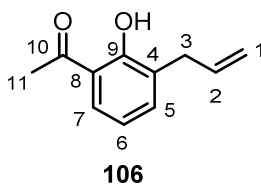
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.20 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, H-7), 7.05 (1H, dd, J = 7.7 Hz, J = 0.8 Hz, H-5), 6.82 (1H, t, J = 7.8 Hz, H-6), 6.06-5.96 (1H, m, H-2), 5.63 (1H, s, OH), 5.13-5.11 (1H, m, H-1), 5.10-5.08 (1H, m, H-1), 3.45-3.43 (2H, m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 149.4 (q, C-9 oder C-4), 136.1 (t, C-2), 129.0 (q, C-5), 127.9 (q, C-9 oder C-4), 127.0 (t, C-7), 121.0 (t, C-6), 120.0 (t, C-8), 116.2 (s, C-1), 34.7 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁶

HRMS (EI): m/z berechnet für C₉H₉OCl: 168.0342; gefunden 168.0344.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.50.

1-(3-Allyl-2-hydroxyphenyl)ethan-1-on (**106**)



Synthese unter Durchflussbedingungen: 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) (59.8 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 2.4 mL) mit bidestilliertem Wasser bei 0.9 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (293 kHz) auf 305 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 150 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 0.2 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **106** wurde als farbloses Öl (55.0 mg, 0.21 mmol, 92 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) (56.9 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen

1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 2.4 mL) mit trockenem Toluol bei 0.9 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (289 kHz) auf 305 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 150 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 0.2 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **106** wurde als farbloses Öl (39.6 mg, 0.22 mmol, 70 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**) (51.2 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 10.0-12.0 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **106** wurde als farbloses Öl (19.0 mg, 0.11 mmol, 37 %) erhalten.

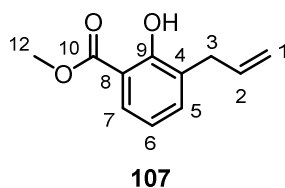
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 12.61 (1H, s, OH), 7.63 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, H-7), 7.36 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, H-5), 6.85 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H-6), 6.06-5.96 (1H, m, H-2), 5.14-5.11 (1H, m, H-1), 5.10 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-1), 3.44-3.42 (2H, m, H-3), 2.63 (3H, s, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 204.9 (q, C-10), 160.6 (q, C-9), 136.6 (t, C-5), 136.3 (t, C-2), 129.6 (q, C-4), 129.0 (t, C-7), 119.4 (q, C-8), 118.6 (t, C-6), 116.2 (s, C-1), 33.6 (s, C-3), 26.9 (p, C-11); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁷

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₂O₂: 176.0837; gefunden 176.0836.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.42.

¹⁴⁷ R. A. Aitken, M. C. Bibby, J. A. Double, A. L. Laws, R. B. Ritchie and D. W. J. Wilson, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, *330*, 215-224.

Methyl 3-allyl-2-hydroxybenzoat (107)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 2-(Allyloxy)benzoesäuremethylester (**99**) (45.6 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit bidestilliertem Wasser bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (293 kHz) auf 265 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 150 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **107** wurde als farbloses Öl (42.1 mg, 0.22 mmol, 92 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol:

2-(Allyloxy)benzoesäuremethylester (**99**) (45.3 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit trockenem Toluol bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (293 kHz) auf 265 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 151 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **107** wurde als farbloses Öl (28.2 mg, 0.15 mmol, 62 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 2-(Allyloxy)benzoesäuremethylester (**99**) (63.0 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 9.7-13.6 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt.

gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **107** wurde als farbloses Öl (21.8 mg, 0.11 mmol, 35 %) erhalten.

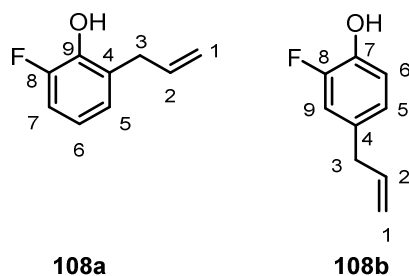
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 11.06 (1H, s, OH), 7.73 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-7), 7.34-7.32 (1H, m, H-5), 6.83 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-6), 6.07-5.97 (1H, m, H-2), 5.12-5.09 (1H, m, H-1), 5.07 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, H-1), 3.94 (3H, s, H-12), 3.45-3.43 (2H, m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 171.1 (q, C-10), 159.7 (q, C-9), 136.3 (t, C-2), 135.9 (t, C-5), 128.7 (q, C-8), 128.0 (t, C-7), 118.8 (t, C-6), 116.0 (s, C-1), 112.0 (q, C-4), 52.4 (p, C-12), 33.8 (s, C-3).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₂O₃: 192.0786; gefunden 192.0786.

R_f-Wert (9:1 Pentan/Et₂O): 0.75.

2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**)



Synthese unter Durchflussbedingungen: 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) (130 mg, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit bidestilliertem Wasser bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 154 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Während das *ortho*-CLAISEN Produkt **108a** als farbloses Öl (101 mg, 0.66 mmol, 78 %) erhalten wurde, konnte das COPE-Produkt **108b** als gelbe Flüssigkeit (21.8 mg, 0.14 mmol, 17 %) gewonnen werden.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) (132 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit trockenem Toluol bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 270 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 160 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Während das *ortho*-CLAISEN Produkt **108a** als farbloses Öl (89.9 mg, 0.59 mmol, 68 %) erhalten wurde, konnte das COPE-Produkt **108b** als gelbe Flüssigkeit (13.5 mg, 0.09 mmol, 10 %) gewonnen werden.

Synthese unter batch-Bedingungen: 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**) (78.8 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 10.2-12.8 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert sowie mit Methanol co-evaporiert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **108a** wurde als farbloses Öl (20.6 mg, 0.14 mmol, 26 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.98-6.90 (2H, m, H-7, H-5), 6.82-6.76 (1H, m, H-6), 6.05-5.95 (1H, m, H-2), 5.15 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, OH), 5.13-5.07 (2H, m, H-1), 3.43 (2H, dt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 152.4-150.1 (q, d, *J* = 235.8 Hz, C-8), 141.8-141.6 (q, d, *J* = 13.9 Hz, C-9), 136.2 (t, C-2), 128.7 (q, d, *J* = 1.5 Hz, C-4), 125.5 (t, d, *J* = 3.1 Hz, C-5), 120.2-120.1 (t, d, *J* = 7.7 Hz, C-6), 116.2 (s, C-1), 113.5-113.3 (t, d, *J* = 18.6 Hz, C-7), 34.0 (s, d, *J* = 3.1 Hz, C-3).

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₉H₉OF: 152.0637; gefunden 152.0638.

R_f-Wert (Pentan/Et₂O 9:1): 0.51.

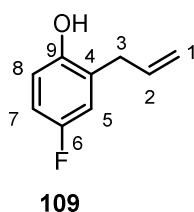
Cope-Produkt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.95-6.89 (2H, m, H-6 und H-9), 6.89-6.83 (1H, m, H-5), 5.97-5.87 (1H, m, H-2), 5.09-5.04 (2H, m, H-1), 4.95 (1H, d, J = 4.0 Hz, OH), 3.31-3.29 (2H, m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 152.2-149.8 (q, d, J = 237.2 Hz, C-8), 141.8-141.7 (q, d, J = 14.7 Hz, C-7), 137.2 (t, C-2), 133.2 (q, d, J = 5.4 Hz, C-4), 124.9 (t, d, J = 3.1 Hz, C-5), 117.1 (t, d, J = 2.3 Hz, C-6), 116.2 (s, C-1), 115.8-115.6 (t, d, J = 17.7 Hz, C-9), 39.4 (s, d, J = 1.6 Hz, C-3).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₉H₉OF: 152.0637; gefunden 152.0638.

R_f-Wert (Pentan/Et₂O 9:1): 0.29.

2-Allyl-4-fluorphenol (109)

Synthese unter Durchflussbedingungen: 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) (118 mg, 0.76 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit bidestilliertem Wasser bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 273 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 153 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **109** wurde als gelbes Öl (105 mg, 0.69 mmol, 89 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) (121 mg, 0.80 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit trockenem Toluol bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 273 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 158 bar.

Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **109** wurde als gelbes Öl (90.9 mg, 0.60 mmol, 67 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**) (134.7 mg, 0.89 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 11.9-14.2 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert sowie mit Methanol co-evaporiert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **109** wurde als gelbes Öl (28.7 mg, 0.19 mmol, 21 %) erhalten.

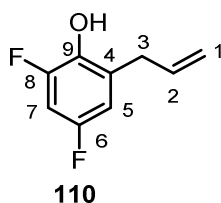
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.85-6.79 (2H, m, arom.), 6.77-6.73 (1H, m, arom.), 6.04-5.94 (1H, m, H-2), 5.20-5.14 (2H, m, H-1), 4.80 (1H, s, OH), 3.38 (2H, dt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 158.5-156.1 (q, d, *J* = 238.1 Hz, C-6), 150.1 (q, d, *J* = 2.3 Hz, C-9), 135.7 (t, C-2), 127.1-127.0 (q, d, *J* = 7.7 Hz, C-4), 117.2-116.9 (s, d, *J* = 27.9 Hz, C-1), 116.7-114.0 (t, C-8 od. C-7 od. C-5), 35.11 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁸

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₉H₉OF: 152.0637; gefunden 152.0636.

R_f-Wert (Pentan/Et₂O 9:1): 0.2.

2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**)



¹⁴⁸ Y. Suzuki, S. Hiraoka, A. Yokoyama, T. Yokozawa, *Macromolecules* **2003**, 36, 4756-4765.

Synthese unter Durchflussbedingungen: 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**) (42.2 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit bidestilliertem Wasser bei 1.3 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 245 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 152 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **110** wurde als farbloses Öl (39.1 mg, 0.23 mmol, 89 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: 1-(Allyloxy)-2,4-fluorbenzol (**102**) (54.6 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 3.2 mL) mit trockenem Toluol bei 1.3 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 245 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 162 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **110** wurde als farbloses Öl (13.0 mg, 0.08 mmol, <24 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 1-(Allyloxy)-2,4-fluorbenzol (**102**) (54.2 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 10.8-14.6 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **110** wurde als farbloses Öl (19.8 mg, 0.12 mmol, 37 %) erhalten.

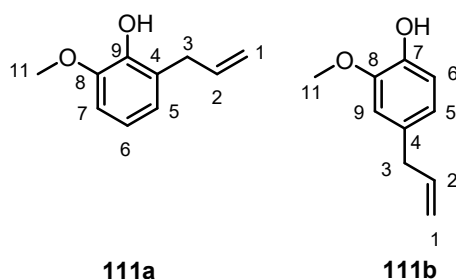
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.76-6.71 (1H, m, H-7), 6.69-6.66 (1H, m, H-5), 6.00-5.90 (1H, m, H-2), 5.15-5.09 (2H, m, H-1), 4.95 (1H, d, J = 4.5 Hz, OH), 3.41 (2H, dt, J = 6.5 Hz, J = 1.5 Hz, H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 156.9-154.4 (q, dd, $J = 240.5$ Hz, $J = 12.4$ Hz, C-6), 151.8-149.3 (q, dd, $J = 238.9$ Hz, $J = 12.3$ Hz, C-8), 138.0-137.9 (q, dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 3.9$ Hz, C-9), 135.3 (t, C-2), 129.6-129.5 (q, dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.3$ Hz, C-4), 116.9 (s, C-1), 112.0-111.8 (t, dd, $J = 22.7$ Hz, $J = 3.4$ Hz, C-5), 102.0-101.6 (t, dd, $J = 27.3$ Hz, $J = 22.7$ Hz, C-7), 34.0-33.9 (s, d, $J = 3.4$ Hz, C-3).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{OF}_2$: 170.0543; gefunden 170.0543.

R_f-Wert (Pentan/ Et_2O 9:1): 0.24.

2-Allyl-6-methoxyphenol (**111a**)



Synthese unter Durchflussbedingungen: 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**) (55.7 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL Toluol und 1.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, $V = 3.2$ mL) mit bidestilliertem Wasser bei 0.3 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (285 kHz) auf 265 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 180 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **111a** wurde als gelbes Öl (39.6 mg, 0.24 mmol, 71 %) und das *para*-COPE Produkt **111b** als gelbe Flüssigkeit (9.5 mg, 0.06 mmol, 17 %) erhalten.

Synthese unter Durchflussbedingungen; trockenes Toluol: 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**) (119 mg, 0.73 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, $V = 3.2$ mL) mit trockenem Toluol bei 0.3 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld (297 kHz) auf 265 °C erwärmt. Der anliegende Druck lag bei 156 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow

Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **111a** wurde als gelbes Öl (101 mg, 0.62 mmol, 85 %) erhalten.

Synthese unter batch-Bedingungen: 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**) (65.9 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Toluol und 3.0 mL bidestilliertem Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels Mikrowellenstrahlung auf 200 °C für 4 h erwärmt. Während der Reaktion lag der Druck bei 9.9-11.3 bar. Die gesammelte Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan → Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. Das *ortho*-CLAISEN Produkt **111a** wurde als gelbes Öl (35.4 mg, 0.22 mmol, 54 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.82-6.74 (3H, m, H-5 bis H-7), 6.07-5.97 (1H, m, H-2), 5.70 (1H, s, OH), 5.11-5.04 (2H, m, H-1), 3.89 (3H, s, H-11), 3.42 (2H, dt, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 146.5 (q, C-8), 143.5 (q, C-9), 136.8 (t, C-2), 126.0 (q, C-4), 122.4 (t, C-5), 119.5 (t, C-6 oder C-7), 115.6 (s, C-1), 108.8 (t, C-6 oder C-7), 56.2 (p, C-11), 34.0 (s, C-3); Die chemischen Verschiebungen stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁶

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₂O₂: 164.0838; gefunden 164.0837.

R_f-Wert (Pentan/Et₂O 9:1): 0.56.

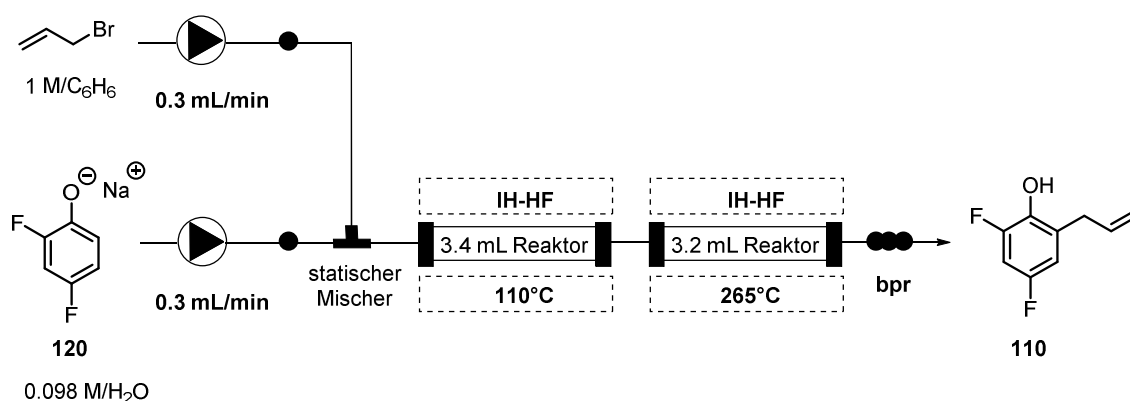
Cope-Produkt (64b):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.86-6.83 (1H, m, H-6), 6.70-6.67 (2H, m, H-5 und H-9), 6.00-5.90 (1H, m, H-2), 5.47 (1H, s, OH), 5.10-5.03 (2H, m, H-1), 3.88 (3H, s, H-11), 3.33-3.31 (2H, m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 146.6 (q, C-8), 144.0 (q, C-7), 138.0 (t, C-2), 132.0 (q, C-4), 121.3 (t, C-5 oder C-9), 115.7 (s, C-1), 114.4 (t, C-6), 111.2 (t, C-5 oder C-9), 56.0 (p, C-11), 40.0 (s, C-3); stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁶

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₂O₂: 164.0839; gefunden 164.0837.

R_f-Wert (Pentan/Et₂O 9:1): 0.27.

Zweistufenprozess für die Synthese von 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**)

Telescoping: Eine 1 M Allylbromid-Lösung in Benzol wurde über einen statischen Mischer mit einer 0.1 M wässrigen Natriumphenolat-Lösung (**120**) kombiniert. Zu der wässrigen Natriumphenolat-Lösung wurden zusätzlich 0.5 mol/L Natriumhydroxid hinzugefügt. Beide Reagenzien wurden jeweils mit einer Flussrate von 0.3 mL/min durch einen 1/8" Stahlreaktor (gewickelt, $V = 3.4$ mL) gepumpt. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 110 °C erwärmt. Im Anschluss daran passierte die Reaktionslösung einen weiteren Reaktor (3.2 mL), der auf eine Temperatur von 265 °C erwärmt wurde. Der anliegende Druck lag bei 183-184 bar. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 25 Minuten gesammelt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert und mit Methanol co-evaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie (Pentan \rightarrow Pentan/Diethylether 10 %) gereinigt. 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**) wurde als gelbes Öl (80.2 mg, 0.47 mmol, 64 %) erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.75-6.71 (1H, m, H-7), 6.68-6.66 (1H, m, H-5), 5.98-5.92 (1H, m, H-2), 5.14-5.10 (2H, m, H-1), 4.99 (1H, bs, OH), 3.41-3.40 (2H, m, H-3).

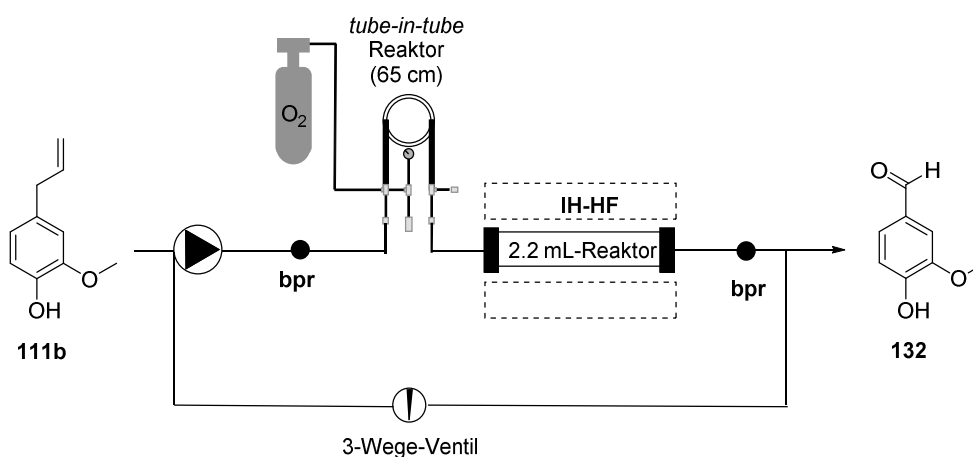
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 156.5-154.8 (q, dd, $J = 240.6$ Hz, $J = 11.5$ Hz, C-6), 151.4-149.7 (q, dd, $J = 238.7$ Hz, $J = 12.7$ Hz, C-8), 138.0-137.9 (q, dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz, C-9), 135.3 (t, C-2), 129.6-129.5 (q, dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz, C-4), 116.9 (s, C-1), 112.0-111.8 (t, dd, $J = 22.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, C-5), 102.0-101.7 (t, dd, $J = 27.2$ Hz, $J = 23.0$ Hz, C-7), 34.0-33.9 (s, dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz C-3).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_9H_8OF_2$: 170.0543; gefunden 170.0543.

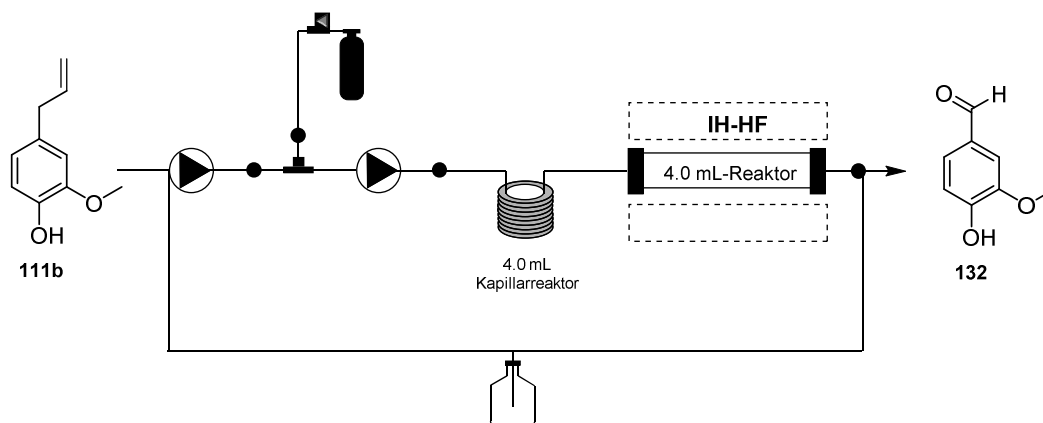
R_f-Wert (Pentan/Et₂O 9:1): 0.24.

6.2.3 Darstellung der Verbindungen aus den Kapitel 4.3 und 4.4

Vanillin (132)



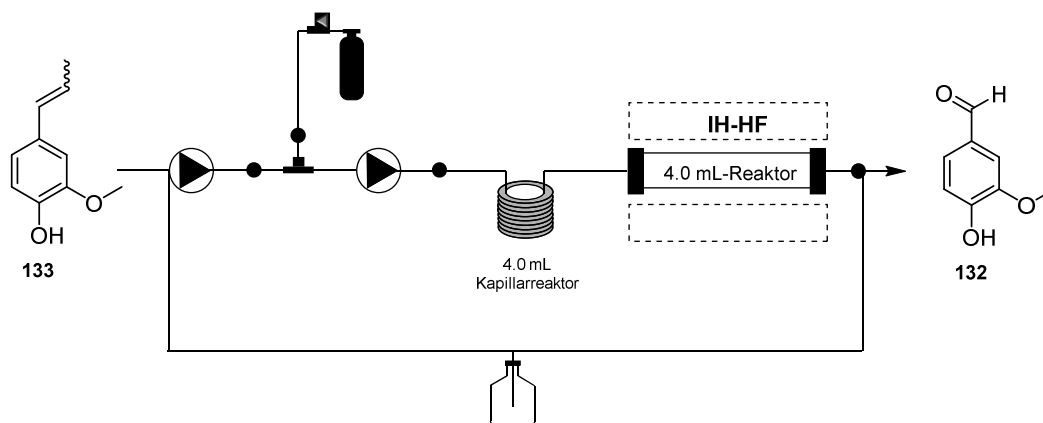
Synthese unter Durchflussbedingungen: Das zur Verfügung gestellte Produktmuster des Eugenols (**111b**) wurde bei einer Flussrate von 0.1 mL/min durch einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 2.2 mL) gepumpt. Die Verweilzeit für die zyklische Reaktionsführung betrug sieben Stunden. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 200 °C erwärmt. Der anliegende Systemdruck lag bei 7 bar, während ein Sauerstoffdruck von 10 bar am *tube-in-tube*-Reaktor verwendet wurde. Die gaschromatografische Analyse der erhaltenen Reaktionslösung ergab einen Umsatz von 0.29 A[%] zum gewünschten Aromastoffs Vanillin (**132**).

Vanillin (132)

Synthese unter Durchflussbedingungen: Eugenol (**111b**) (10.0-11.0 mL) wurde mit einer Flussrate von 0.1 mL/min durch einen Kapillarreaktor (4.0 mL) und einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, V = 4.0 mL) gepumpt. Die Verweilzeit resultiert aus der Reaktionsführung sowie der Anzahl der gewählten Zyklen. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 140 °C oder 160 °C erwärmt. Der anliegende Systemdruck variierte zwischen 11-75 bar, während der Massendurchfluss der synthetischen Luft oder reinem Sauerstoff 4.5 bei 1.5 mLs/min betrug. Die gaschromatografische Analyse erfolgte quantitativ unter Zuhilfenahme eines internen Standards zur Ermittlung der Ausbeute für den Aromastoff Vanillin (**132**). Die jeweiligen Bedingungen sind in Tabelle 36 gezeigt.

Tabelle 36: Bedingungen für die Herstellung des Aromastoffs Vanillin (**132**).

Versuch	<i>T</i> [°C]	<i>p</i> [bar]	Gas	Verweilzeit [min]	Ausbeute [%]	HRGC-MS (EI) m/z
1.	140	11	O ₂	480	3.54	152.0472
2.	160	12-19	O ₂	480	6.42	152.0473
3.	160	70-75	O ₂	480	7.40	152.0473
4.	140	11-13	syn. Luft	480	1.49	152.0472
5.	160	14	syn. Luft	480	1.21	152.0470

Vanillin (132)

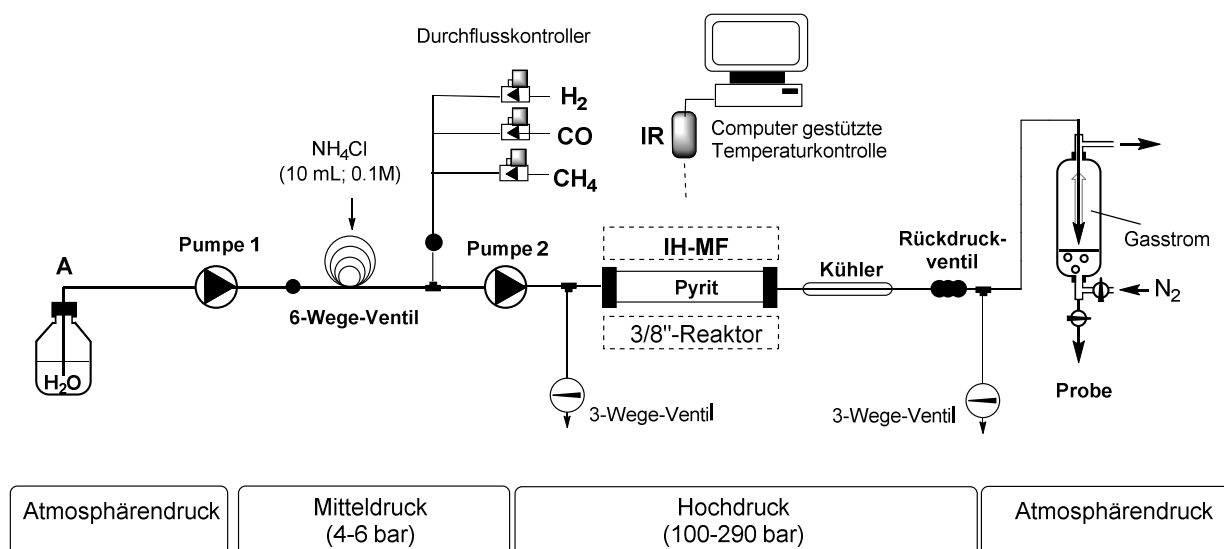
Synthese unter Durchflussbedingungen: Isoeugenol (**133**) (8 mL) wurde mit einer Flussrate von 0.1 mL/min durch einen Kapillarreaktor (4.0 mL) und einen 1/8"-Stahlreaktor (gewickelt, $V = 4.0$ mL) gepumpt. Die Verweilzeit resultiert aus der Reaktionsführung sowie der Anzahl der gewählten Zyklen. Der Reaktor wurde in einem hochfrequenten Feld auf 100 °C erwärmt. Der anliegende Systemdruck variierte zwischen 11 – 23 bar, während der Massendurchfluss der synthetischen Luft oder des reinen Sauerstoffs 4.5 1.5 mLs/min betrug. Die gaschromatografische Analyse erfolgte quantitativ unter Zuhilfenahme eines internen Standards zur Ermittlung der Ausbeute für den Aromastoff Vanillin (**132**). Die jeweiligen Bedingungen sind in Tabelle 37 gezeigt.

Tabelle 37: Bedingungen für die Herstellung des Aromastoffs Vanillin (**132**).

Versuch	T [°C]	p [bar]	Gas	Verweilzeit [min]	Ausbeute [%]	HRGC-MS (EI) m/z
1.	100	23	O ₂	80	1.74	152.0472
2.	100	17-22	syn. Luft	400	1.48	152.0478

6.2.4 Überprüfung der Thesen zur Darstellung organischer Moleküle unter präbiotischen Bedingungen

1. Durchflussexperiment (280 °C):

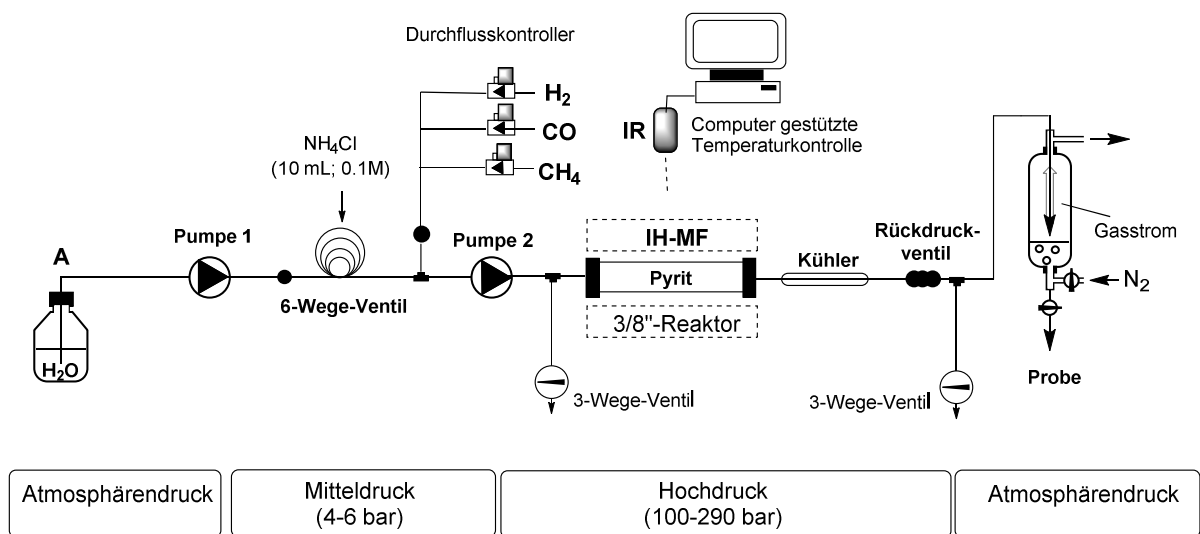


Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt, um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Die Versuchsdurchführung wurde unter diesem Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H_2 : 1.5 mL/min, CO : 0.75 mL/min, CH_4 : 0.75 mL/min) eingestellt. Der Gasbereich wurde für ca. 30 Minuten mit Stickstoff gespült.

Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet. Der Reaktor wurde mit Pyrit (6.3 g), zur Erzeugung einer Schwefelquelle, gefüllt. Anschließend wurden die gewünschte Flussrate an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Reaktor gepumpt. Unter diesen Bedingungen wurden 6 Proben genommen um die Bildung von kleinen organischen Verbindungen bei Raumtemperatur auszuschließen. Danach wurde der Reaktor induktiv auf 200 °C erwärmt. Bei Erreichen einer stabilen Temperatur wurden 2 weitere Proben gesammelt. Anschließend wurde die Temperatur auf 280 °C erhöht und 6 Proben entnommen. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde die Reaktionslösung (10 mL, 0.1 M, NH_4Cl) in einem Probengefäß hergestellt und ein

saurer pH-Wert (pH = 1) mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) eingestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Weitere 8 Proben wurden gesammelt, nachdem die Totzeit des Systems verstrichen war. Während des Experiments lag der Druck im Bereich von 260-280 bar. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gespülte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

2. Durchflussexperiment (315 °C):



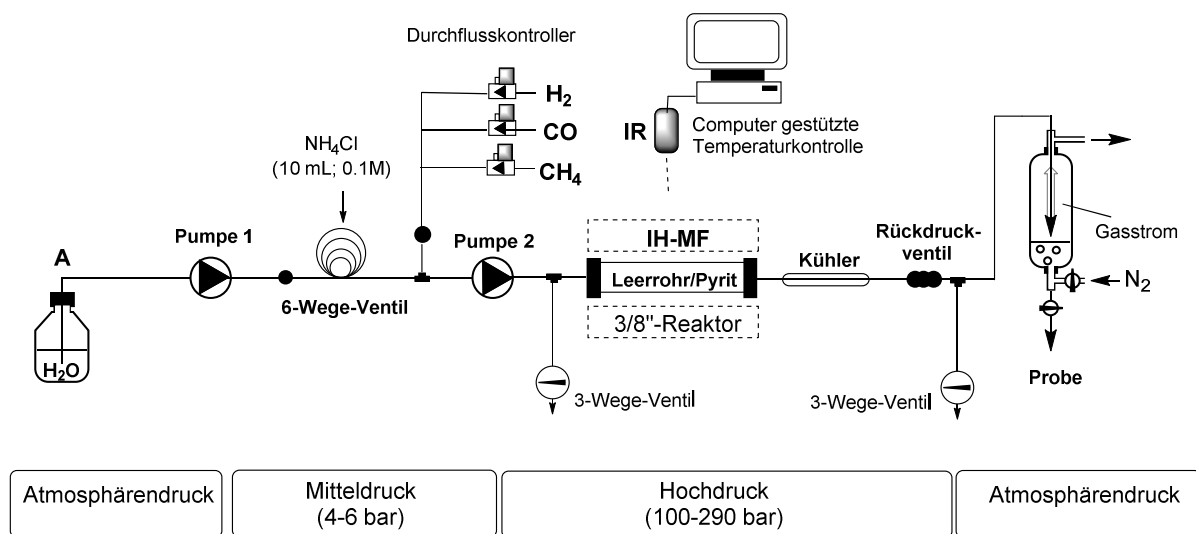
Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Der Versuch wurde unter dem Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H₂: 1.5 mL/min, CO: 0.75 mL/min, CH₄: 0.75 mL/min) eingestellt. Der Gasbereich wurde für ca. 30 Minuten mit Stickstoff gespült.

Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet. Zur Erzeugung einer Schwefelquelle wurde der Reaktor mit Pyrit (6.7 g) gefüllt.

Anschließend wurden die gewünschten Flussraten an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und gestartet, so dass bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Reaktor gepumpt wurde. Unter diesen Bedingungen wurden 2 Proben gesammelt um die Bildung von kleinen organischen Verbindungen bei Raumtemperatur

auszuschließen. Danach wurde der Reaktor induktiv auf 315 °C erwärmt und es wurden 3 Proben entnommen. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde eine Ammoniumchlorid-Reaktionslösung (10 ml, 0.1 M NH_4Cl) hergestellt und ein saurer pH-Wert ($\text{pH} = 1$) mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) eingestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Unter diesen Bedingungen wurden 9 Proben gesammelt. Nach der Entnahme der letzten Probe wurde 20 Minuten gewartet, bevor eine Reaktionsmischung aus Ammoniumchlorid gelöst in Deuteriumoxid (10 ml, 0.1 M, $\text{pH} = 1$) injiziert wurde. Die Einstellung eines sauren pH-Wertes erfolgte wie bei der ersten Reaktionsmischung. Nach der Injektion wurden 7 Proben gesammelt. Während des Experiments lag der Druck im Bereich von 235-240 bar. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gesättigte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

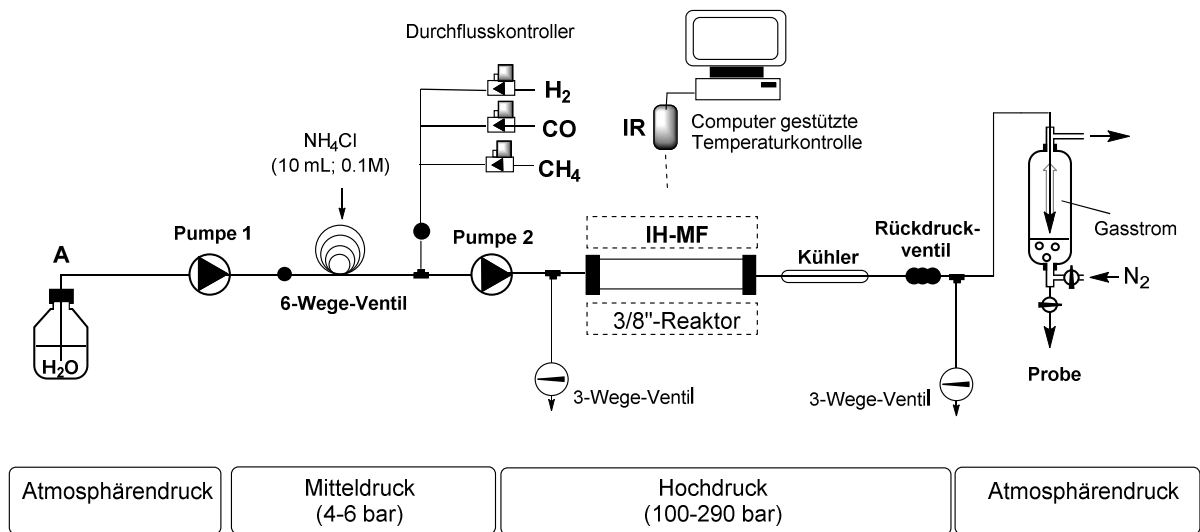
3. Durchflussexperiment (315 °C) zur Überprüfung der katalytischen Wirkung der Reaktoroberfläche und der Wirkung einer sauren Ammoniumchlorid-Lösung:



Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Der Versuch wurde unter einen Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H_2 : 1.5 mL/min, CO : 0.75 mL/min, CH_4 : 0.75 mL/min) eingestellt. Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet.

Anschließend wurden die gewünschten Flussraten an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und gestartet, sodass bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Edelstahl-Leerrohrreaktor gepumpt wurde. Danach wurde der Reaktor induktiv auf 315 °C erwärmt. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde eine Ammoniumchlorid-Lösung (10 ml, 0.1 M NH_4Cl) hergestellt und ein saurer pH-Wert (pH = 1) mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) eingestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Unter diesen Bedingungen wurden 4 Proben gesammelt. Nach Abkühlung des Edelstahl-Leerrohrreaktors wurde dieser aus dem System entfernt und durch einen mit Pyrit gefüllten Edelstahlreaktor (7.1 g) ausgetauscht. Dieser wurde erneut auf eine Temperatur von 315 °C erwärmt und zwei Proben wurden gesammelt. Anschließend wurde eine Ammoniumchlorid-Lösung (10 ml, 0.1 M, nicht angesäuert) in die Probenschleife injiziert und zwei weitere Proben genommen. Nach 40 Minuten wurden 10 mL des bidestillierten Wassers mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) angesäuert und dieses ebenfalls in das System injiziert und eine Probe gesammelt. Während des gesamten Experiments lag der Druck im Bereich von 240-286 bar. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gesättigte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

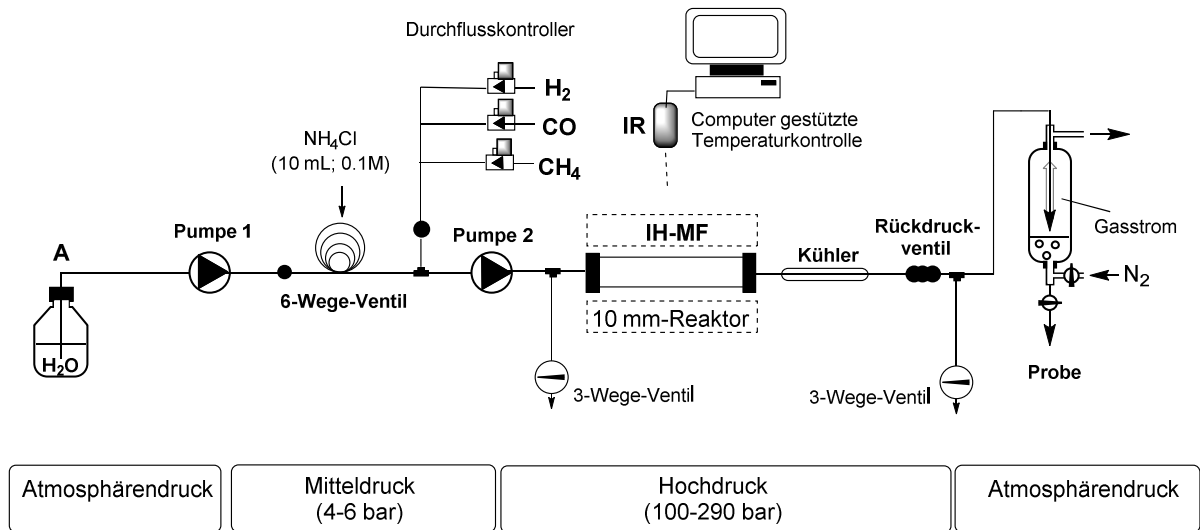
4. Edelstahl-Leerrohrreaktor (315 °C):



Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und für 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Die Versuchsdurchführung wurde unter Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H_2 : 1.5 mL/min, CO : 0.75 mL/min, CH_4 : 0.75 mL/min) eingestellt.

Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet. Anschließend wurden die gewünschten Flussraten an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde der Reaktor (Edelstahl, AD = 3/8", ID = 7.04 mm, V = 8.95 mL) induktiv auf 315 °C erwärmt. Bei Erreichen einer stabilen Temperatur wurde eine Probe gesammelt. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde die saure Reaktionslösung (10 mL, 0.1 M, NH_4Cl) in einem Probengefäß mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) hergestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Weitere 8 Proben wurden gesammelt. Während des Experiments lag der Druck im Bereich von 261-285 bar. Die Verweilzeit beträgt 11.9 Minuten. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gespülte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

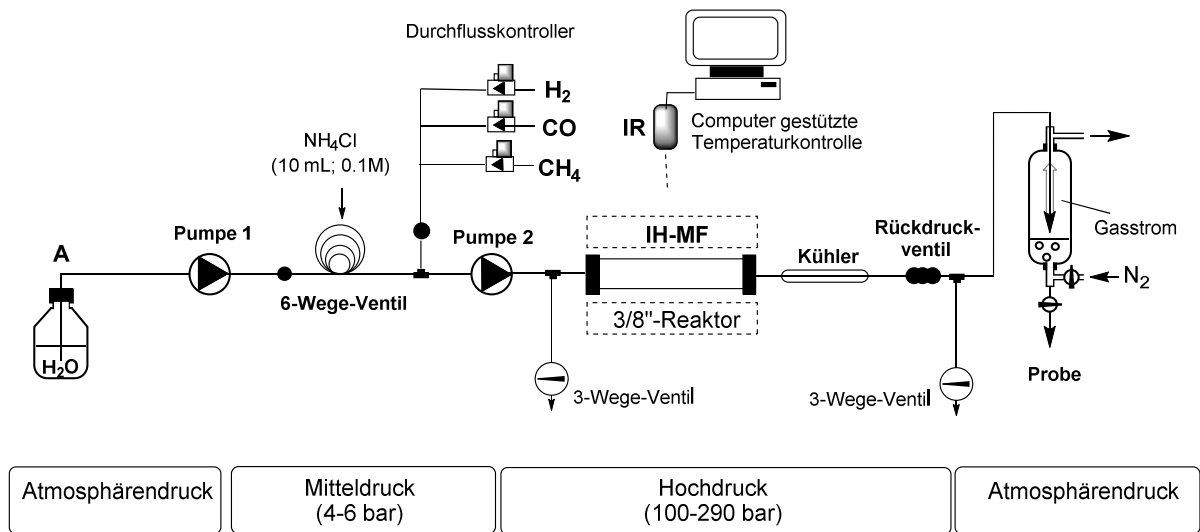
5. Titan legierter Edelstahl-Leerrohrreaktor (315°C):



Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und für 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Die Versuchsdurchführung wurde unter dem Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H_2 : 1.5 mL/min, CO : 0.75 mL/min, CH_4 : 0.75 mL/min) eingestellt.

Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet. Anschließend wurden die gewünschten Flussraten an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde der Reaktor (titanlegierter Edelstahl, AD = 10 mm, ID = 8.00 mm, V = 11.6 mL) induktiv auf 315 °C erwärmt. Bei Erreichen einer stabilen Temperatur wurde eine Probe gesammelt. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde die saure Reaktionslösung (10 mL, 0.1 M, NH_4Cl) in einem Probengefäß mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) hergestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Weitere 7 Proben wurden gesammelt. Während des Experiments lag der Druck im Bereich von 260-274 bar. Die Verweilzeit beträgt 15.4 Minuten. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gespülte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

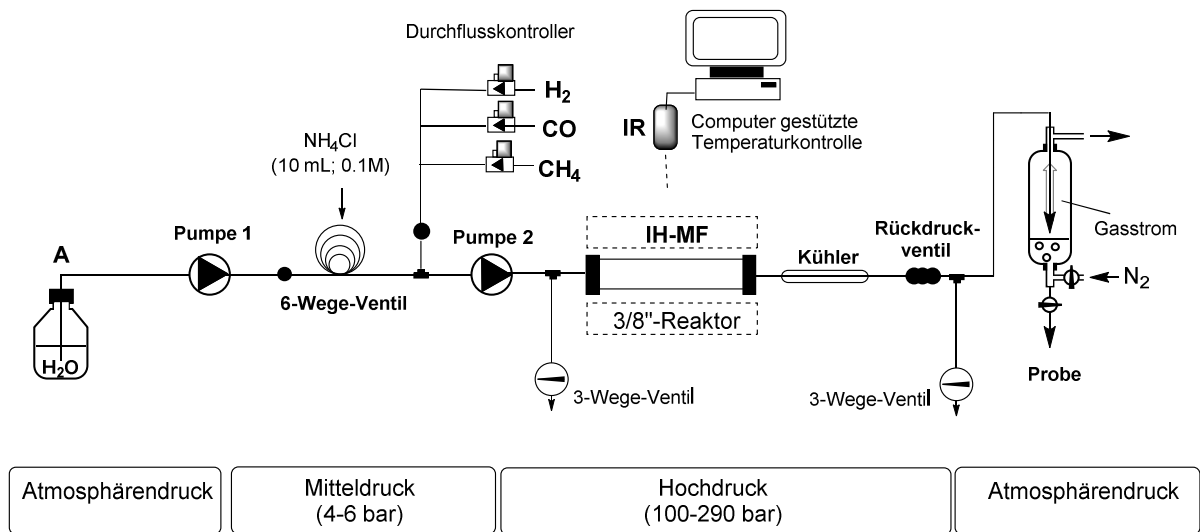
6. Emaille beschichteter Edelstahl-Leerrohrreaktor (315 °C):



Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und für 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Die Versuchsdurchführung wurde unter diesem Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H_2 : 1.5 mL/min, CO : 0.75 mL/min, CH_4 : 0.75 mL/min) eingestellt.

Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet. Anschließend wurden die gewünschten Flussraten an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde der Reaktor (Edelstahl, $AD = 3/8"$, $ID = 7.04$ mm, $V = 8.95$ mL) induktiv auf 315 °C erwärmt. Bei Erreichen einer stabilen Temperatur wurde eine Probe gesammelt. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde die saure Reaktionslösung (10 mL, 0.1 M, NH_4Cl) in einem Probengefäß mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) hergestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Weitere 8 Proben wurden gesammelt. Während des Experiments lag der Druck im Bereich von 274-286 bar. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gespülte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

7. Hastelloy C-22 Leerrohrreaktor (315 °C):

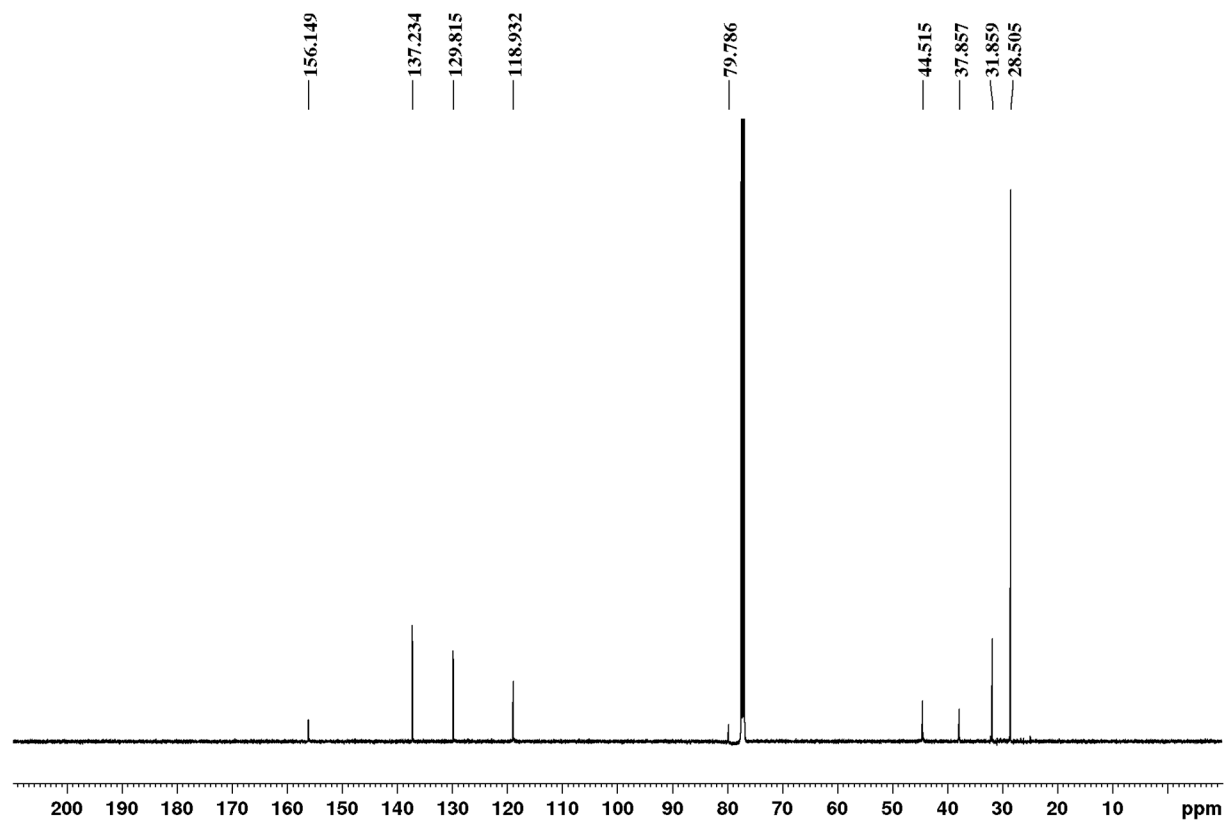
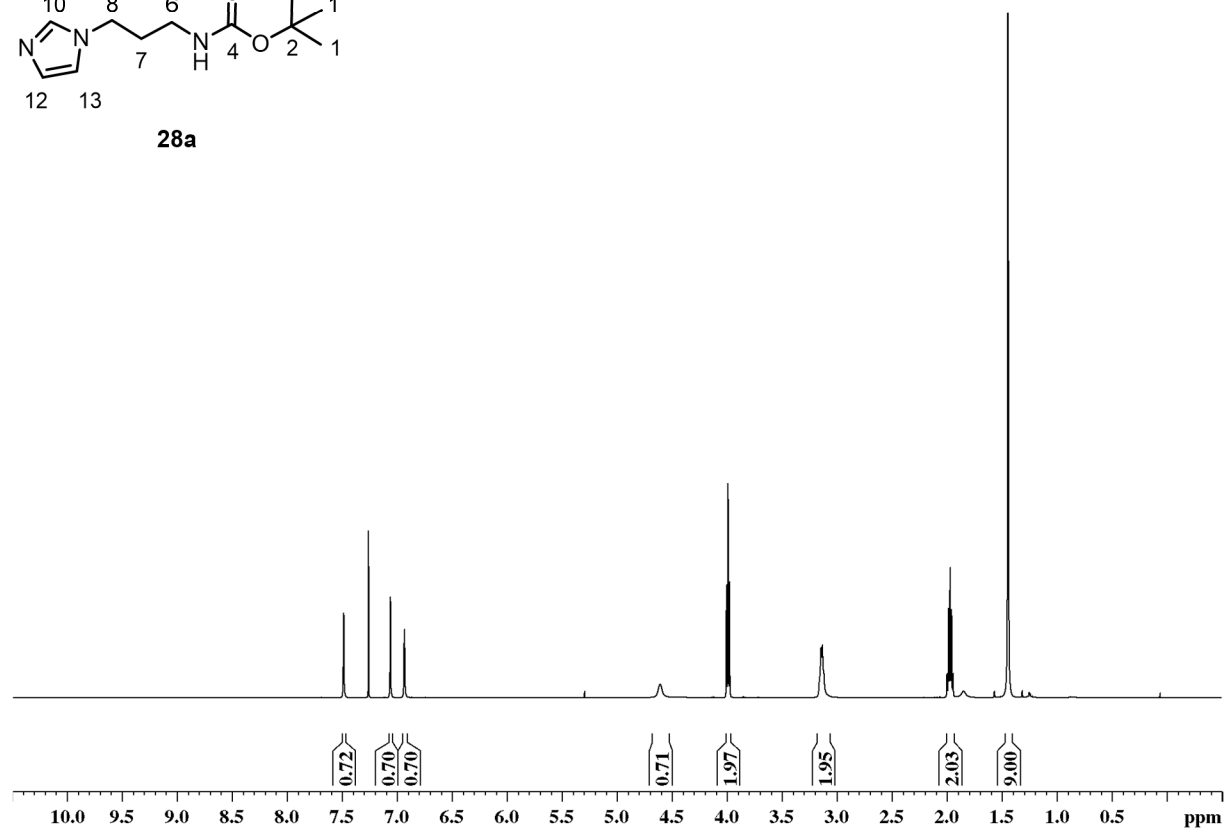
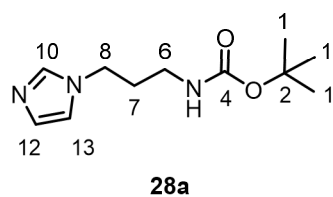


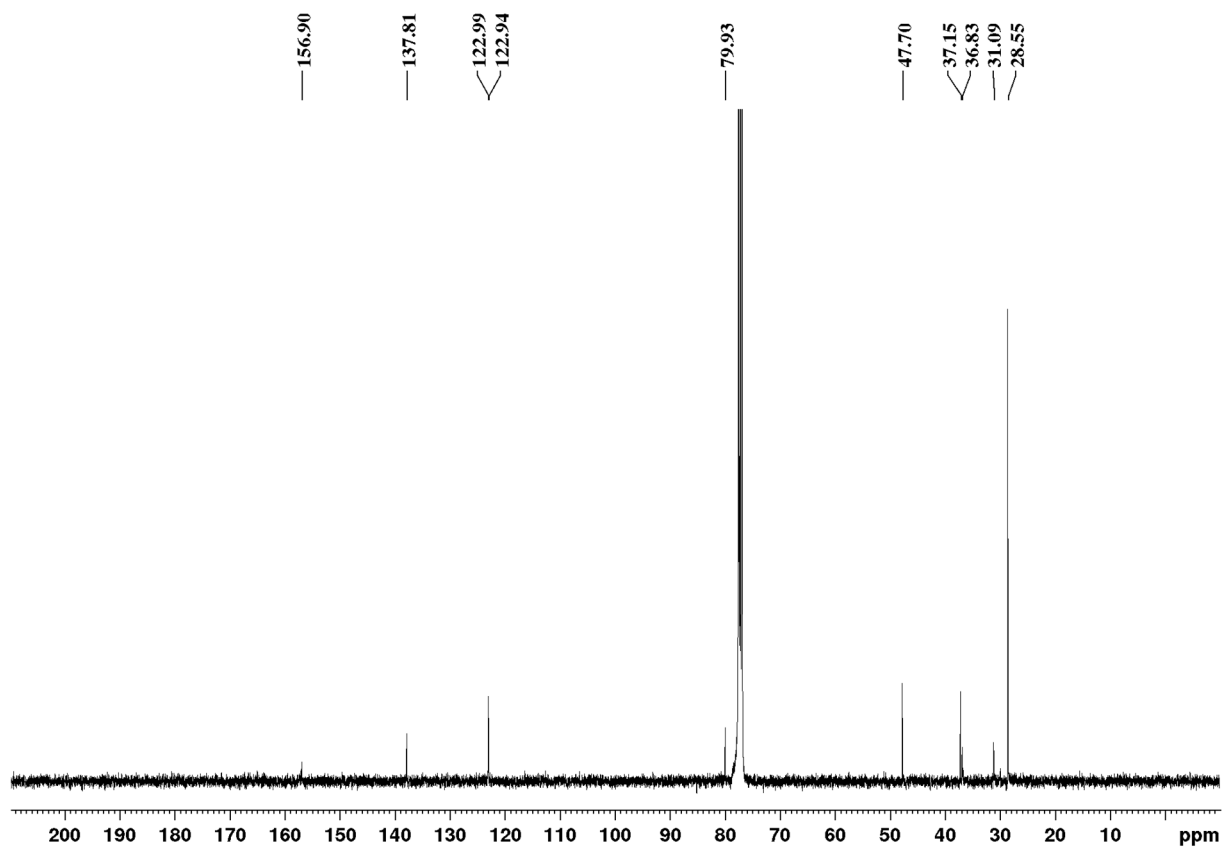
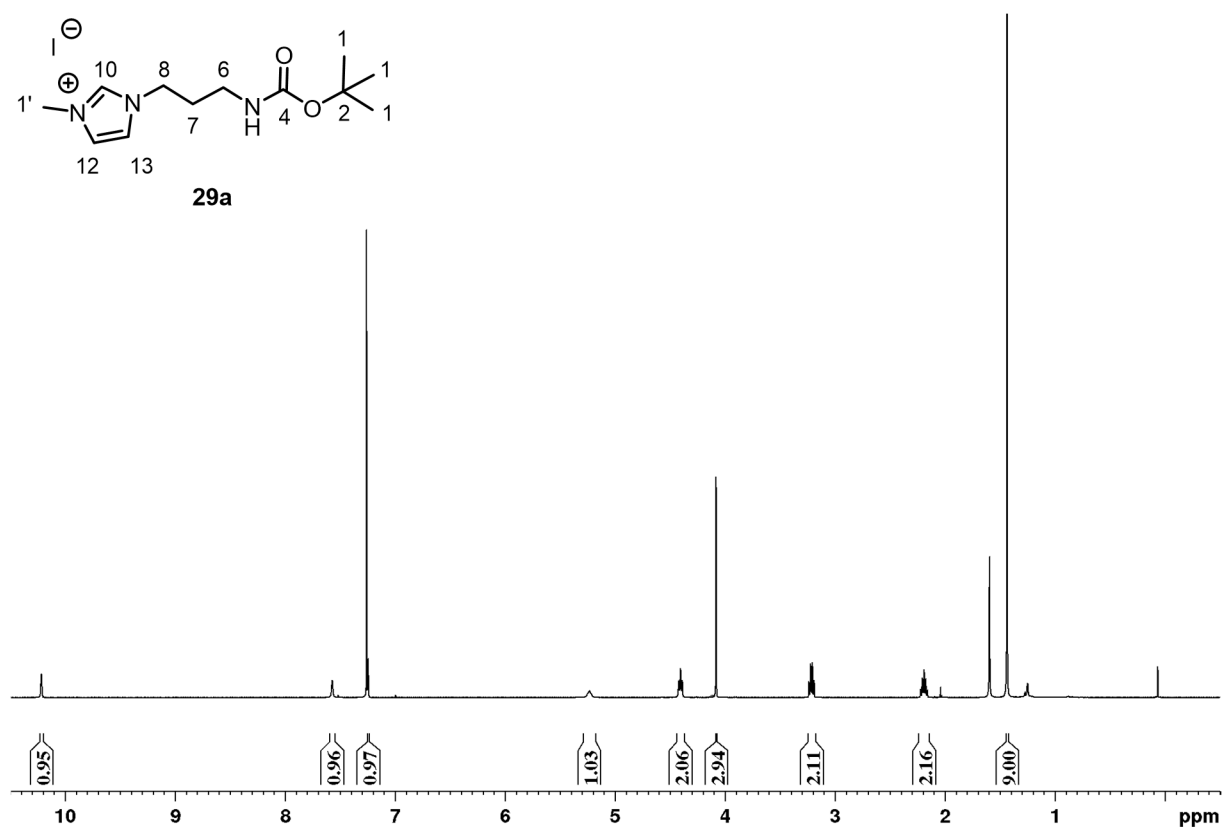
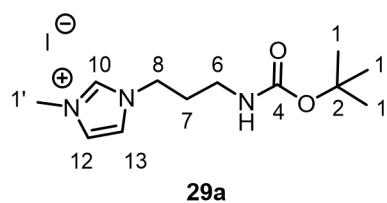
Vor der Inbetriebnahme der Durchflussanlage wurde das Reservoir mit bidestilliertem Wasser gefüllt und für 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Die Stickstoffspülung wurde langsam durchgeführt um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Die Versuchsdurchführung wurde unter diesem Stickstoffstrom durchgeführt. Die Vordrücke der eingesetzten Gase wurden auf ca. 8 bar sowie der jeweilige Gasfluss an den Durchflussreglern (H_2 : 1.5 mL/min, CO : 0.75 mL/min, CH_4 : 0.75 mL/min) eingestellt.

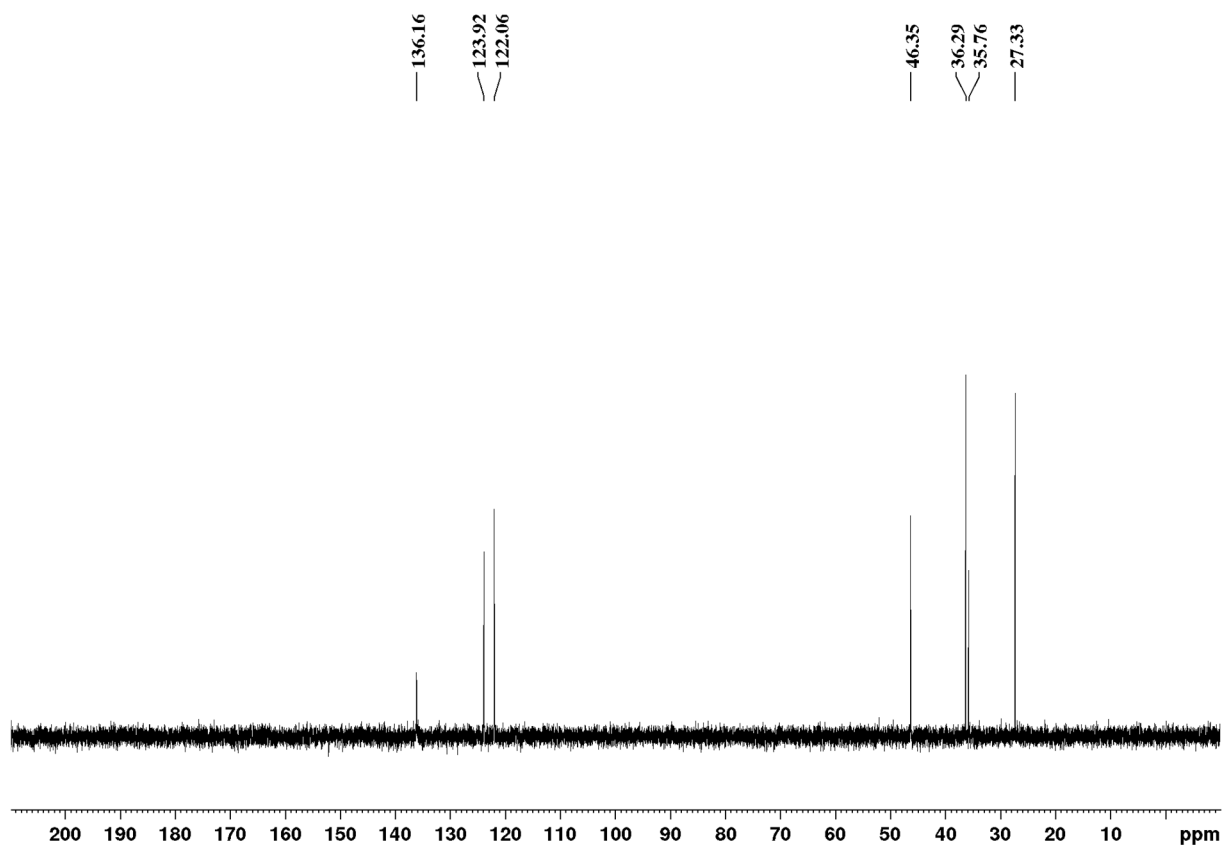
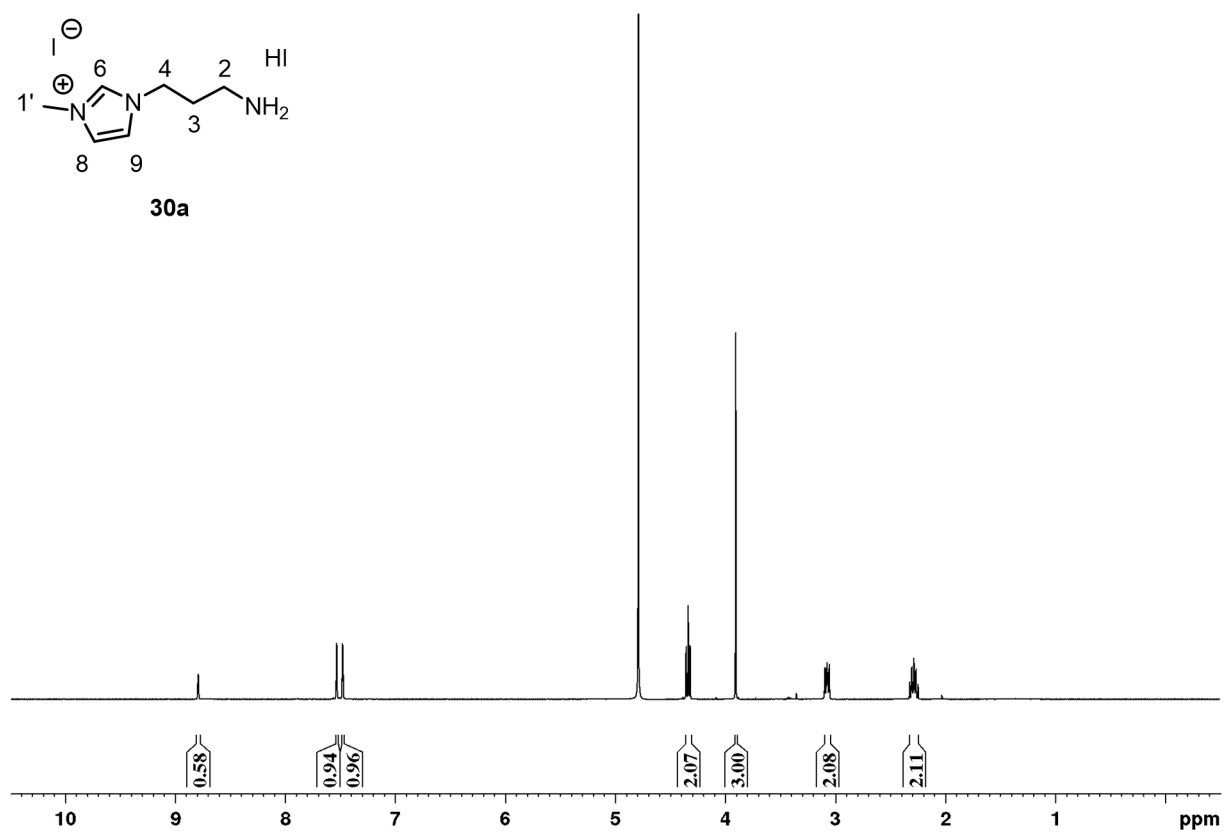
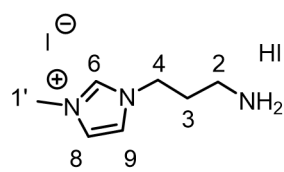
Es wurde eine reduktive Atmosphäre durch die Gase Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan erzeugt. Methan und Kohlenstoffmonoxid wurden als Kohlenstoffquelle verwendet. Anschließend wurden die gewünschten Flussraten an den Pumpen 1 (0.75 mL/min) und 2 (3.0 mL/min) eingestellt und bidestilliertes und mit Stickstoff gesättigtes Wasser durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde der Reaktor (Hastelloy C22, AD = 3/8", ID = 6.53 mm, V = 7.70 mL) induktiv auf 315 °C erwärmt. Bei Erreichen einer stabilen Temperatur wurde eine Probe gesammelt. Nachdem alle Parametereinstellungen erfolgreich durchgeführt wurden, wurde die saure Reaktionslösung (10 mL, 0.1 M, NH_4Cl) in einem Probengefäß mit Salzsäure (1 M, 3 Tropfen) hergestellt. Unmittelbar danach wurde die Reaktionslösung in die Probenschleife injiziert. Weitere 7 Proben wurden gesammelt. Während des Experiments lag der Druck im Bereich von 259-274 bar. Die Verweilzeit beträgt 10.3 Minuten. Die erstellte Ammoniumchlorid-Lösung sowie das verwendete bidestillierte und mit Stickstoff gespülte Wasser dienten als Blindproben und wurden ebenfalls untersucht.

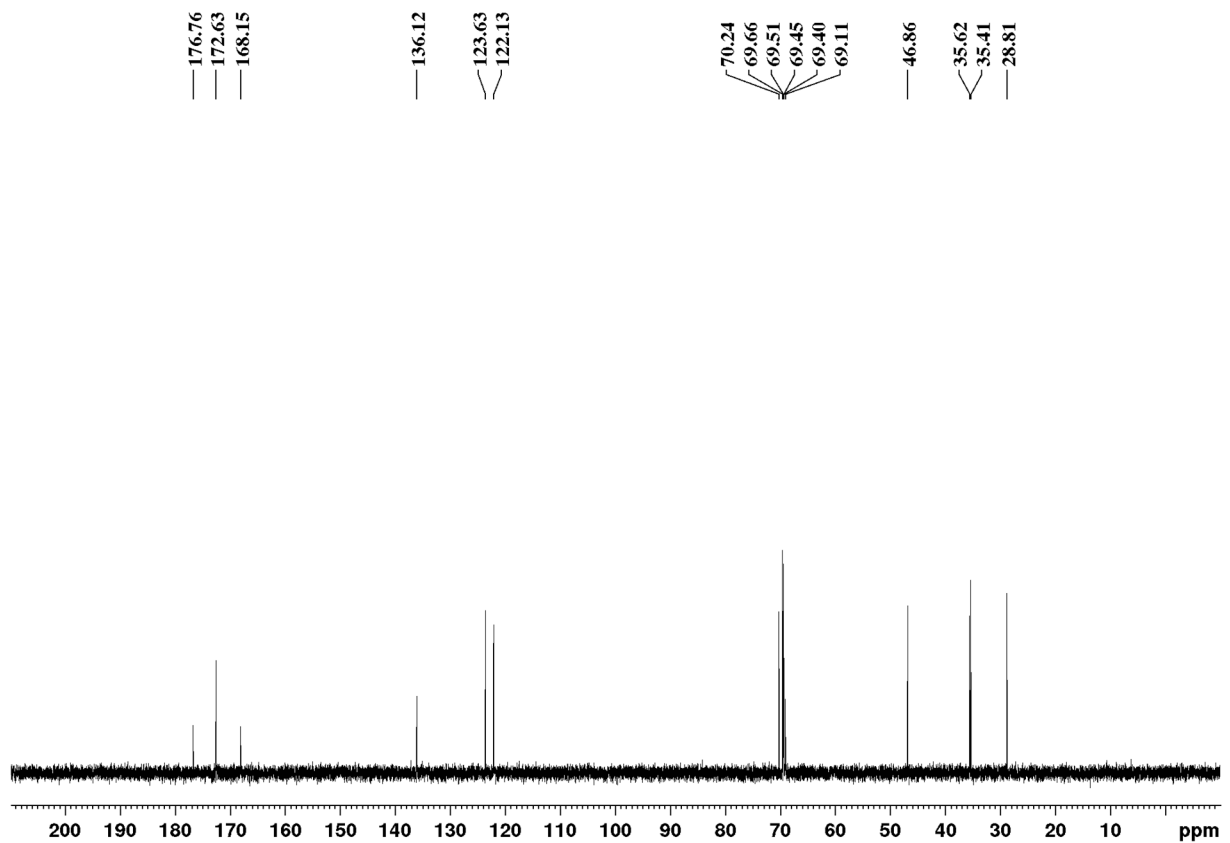
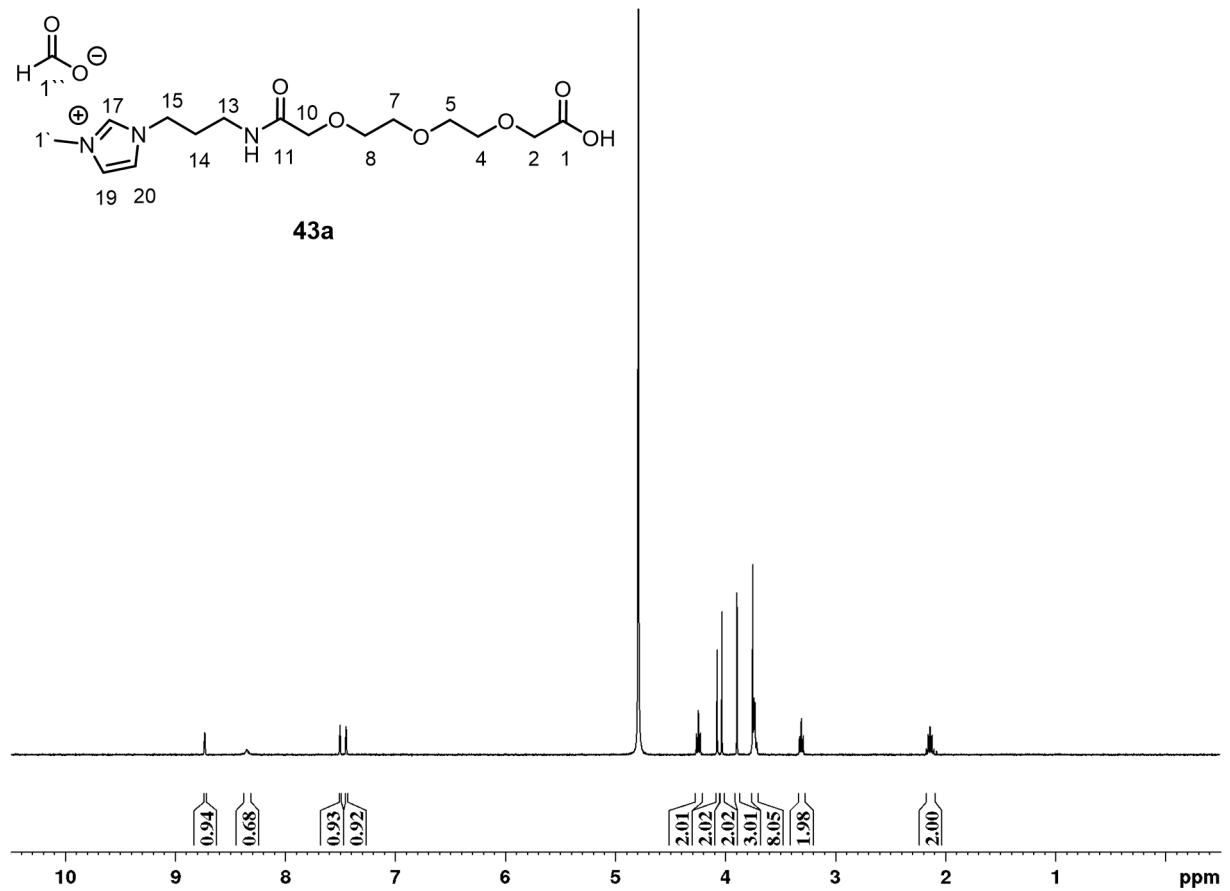
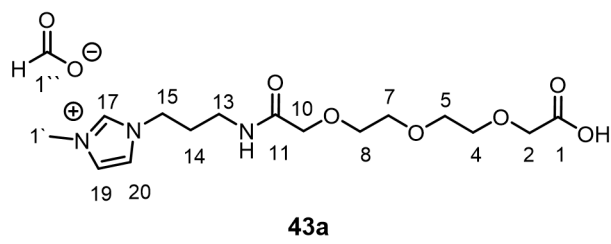
7. Anhang

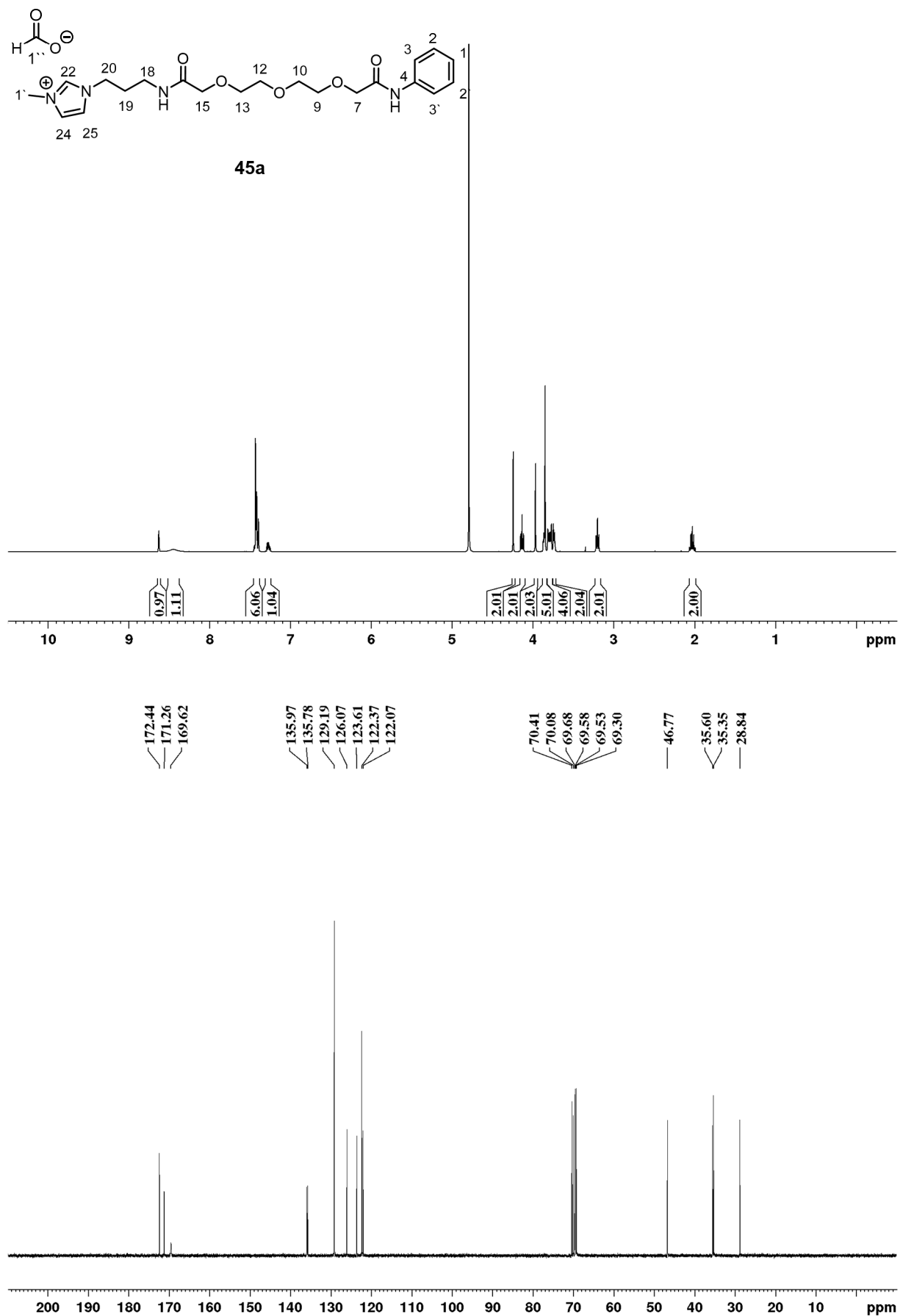
7.1 Spektren zu Biofilm inhibierenden Imidazoliumsalzen (Kapitel 1.3)

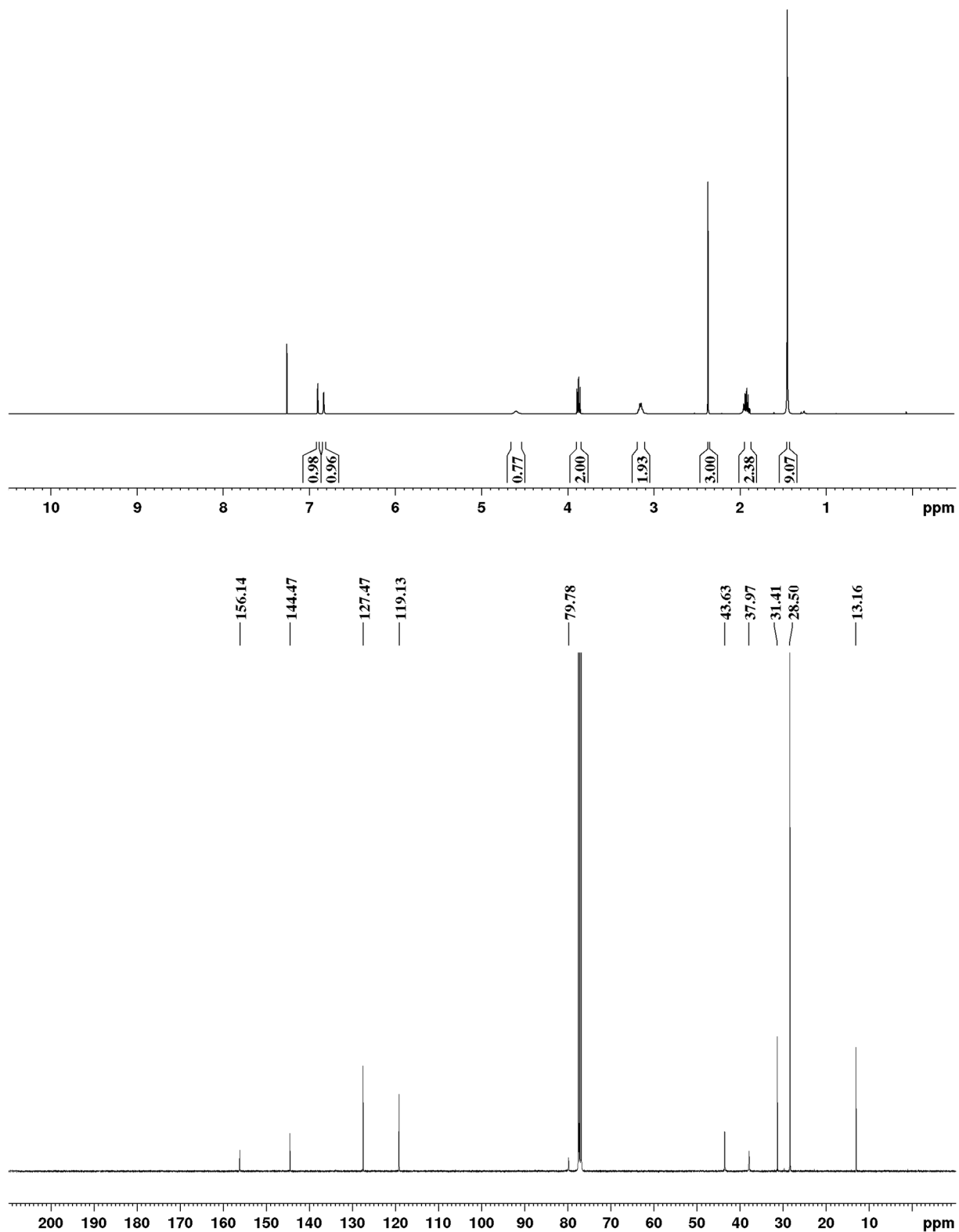
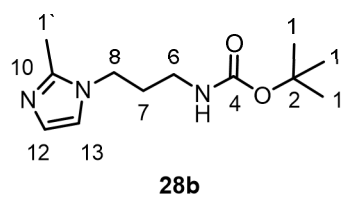
7.1.1 *tert*-Butyl-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl)carbammat (**28a**)

7.1.2 1-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid (**29a**)

7.1.3 1-(3-Aminopropyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid-Hydroiodid (**30a**)

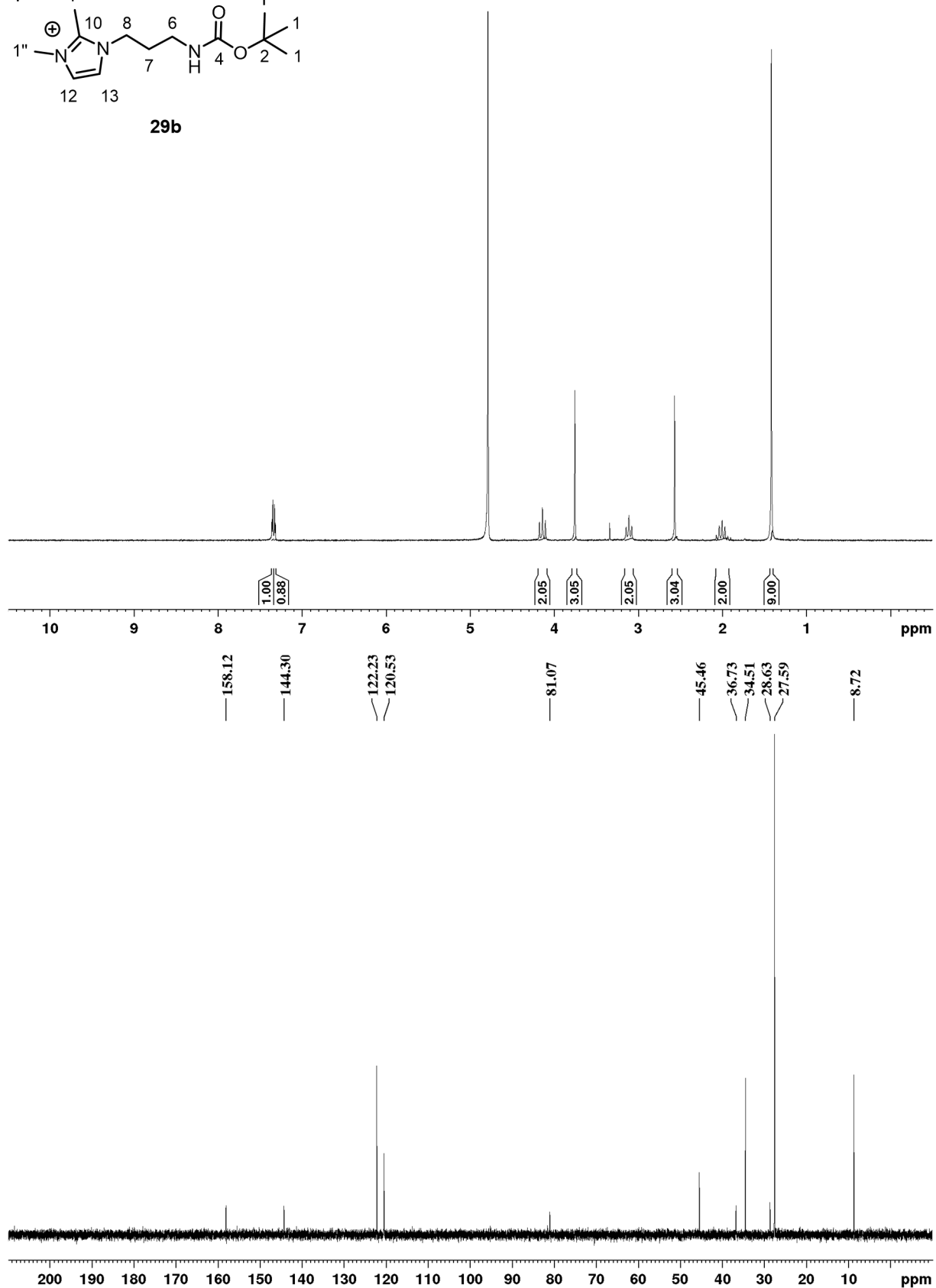
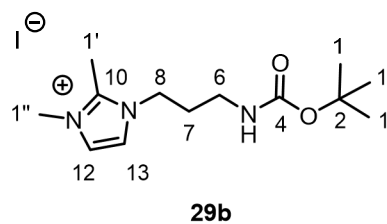
7.1.5 Verbindung **43a**

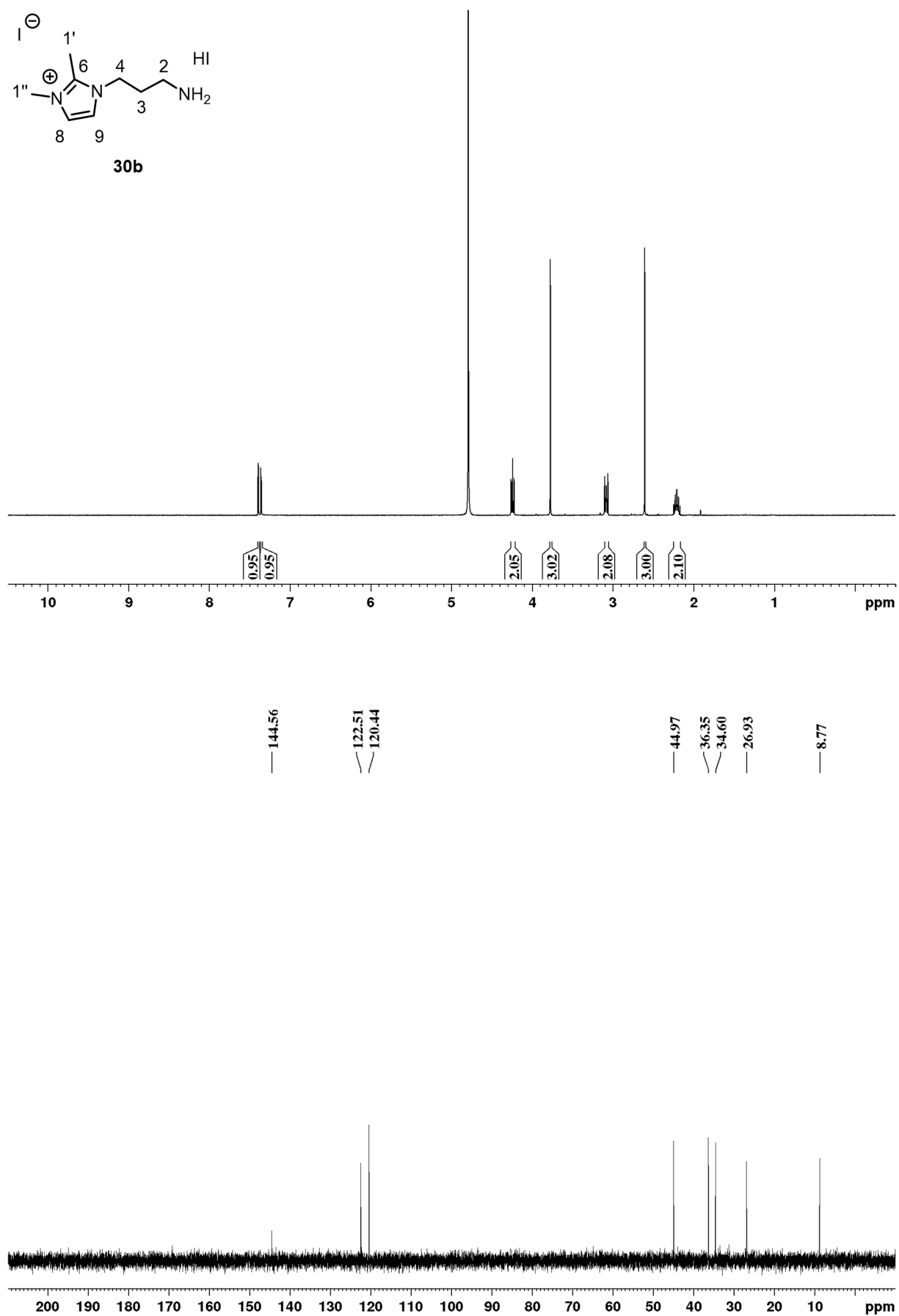
7.1.7 Verbindung **45a**

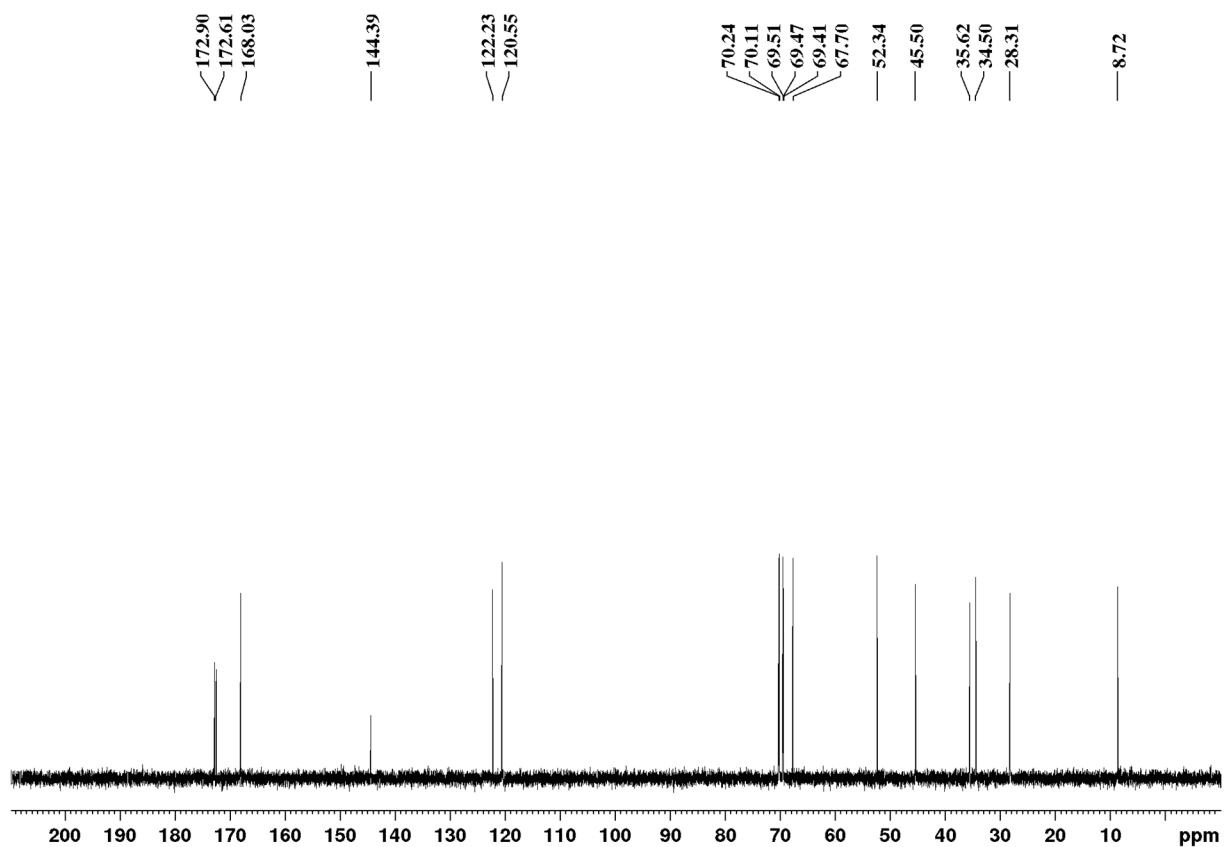
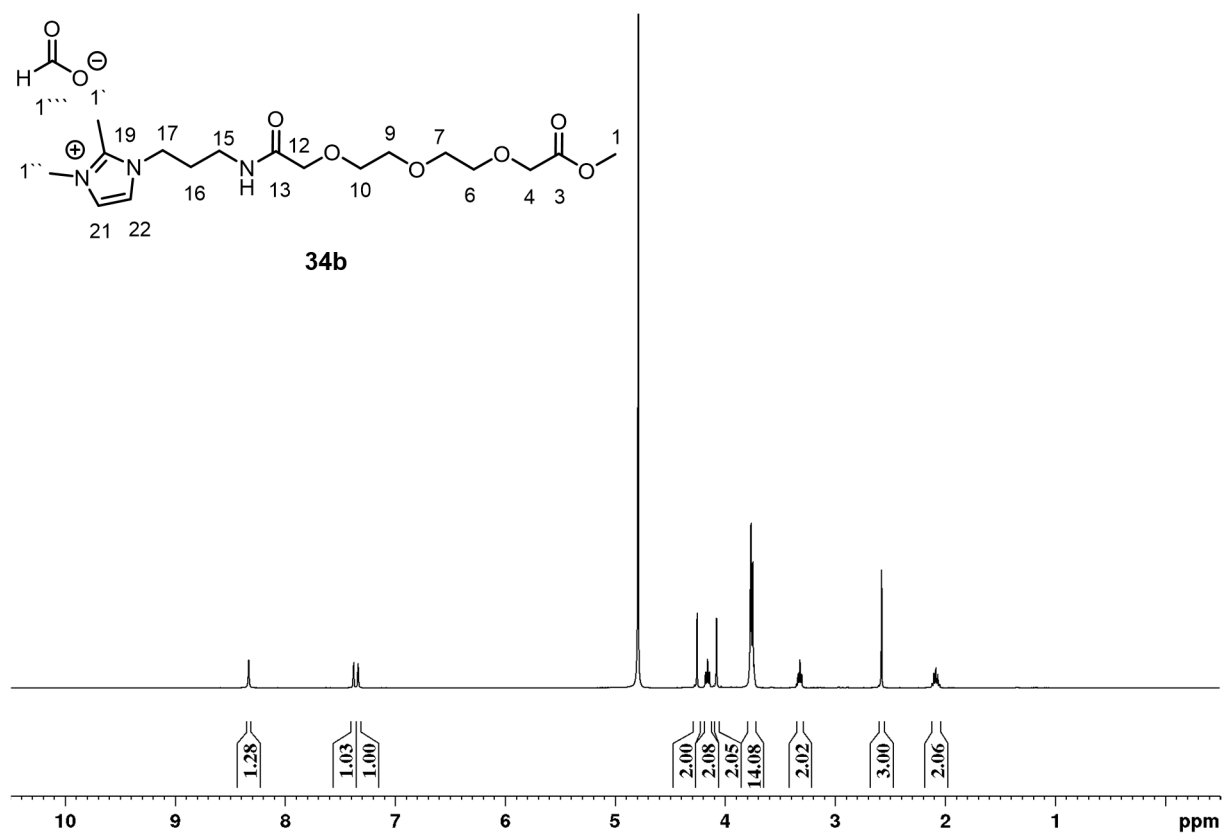
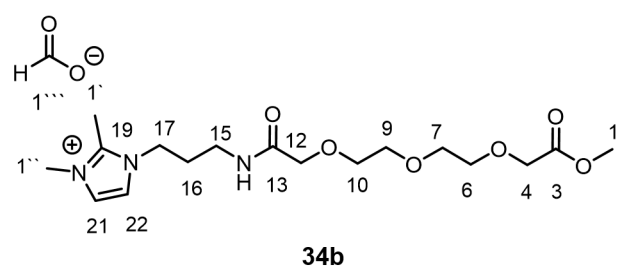
7.1.8 *tert*-Butyl-(3-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)propyl)carbammat (**28b**)

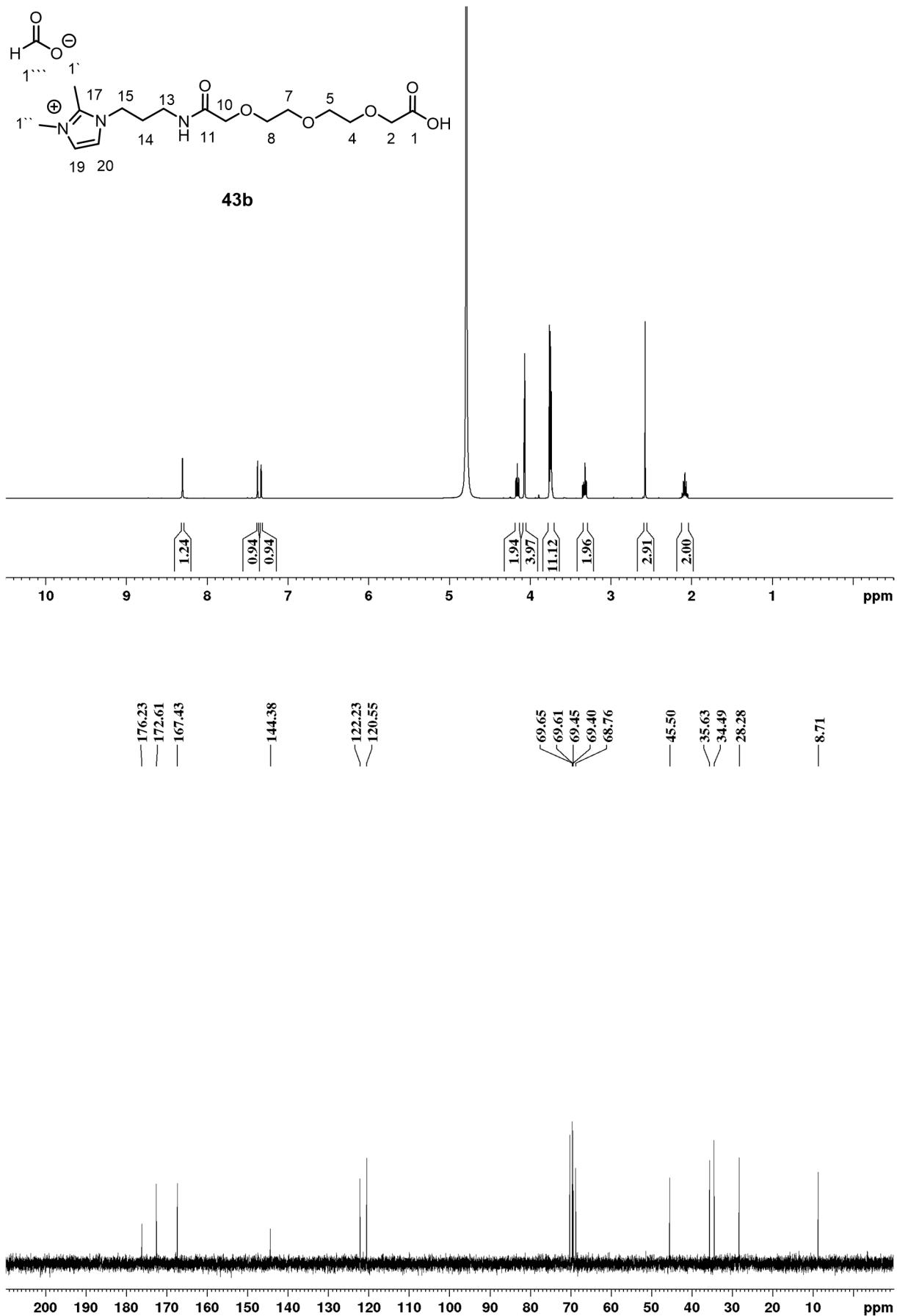
7.1.9 1-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propyl)-2,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid

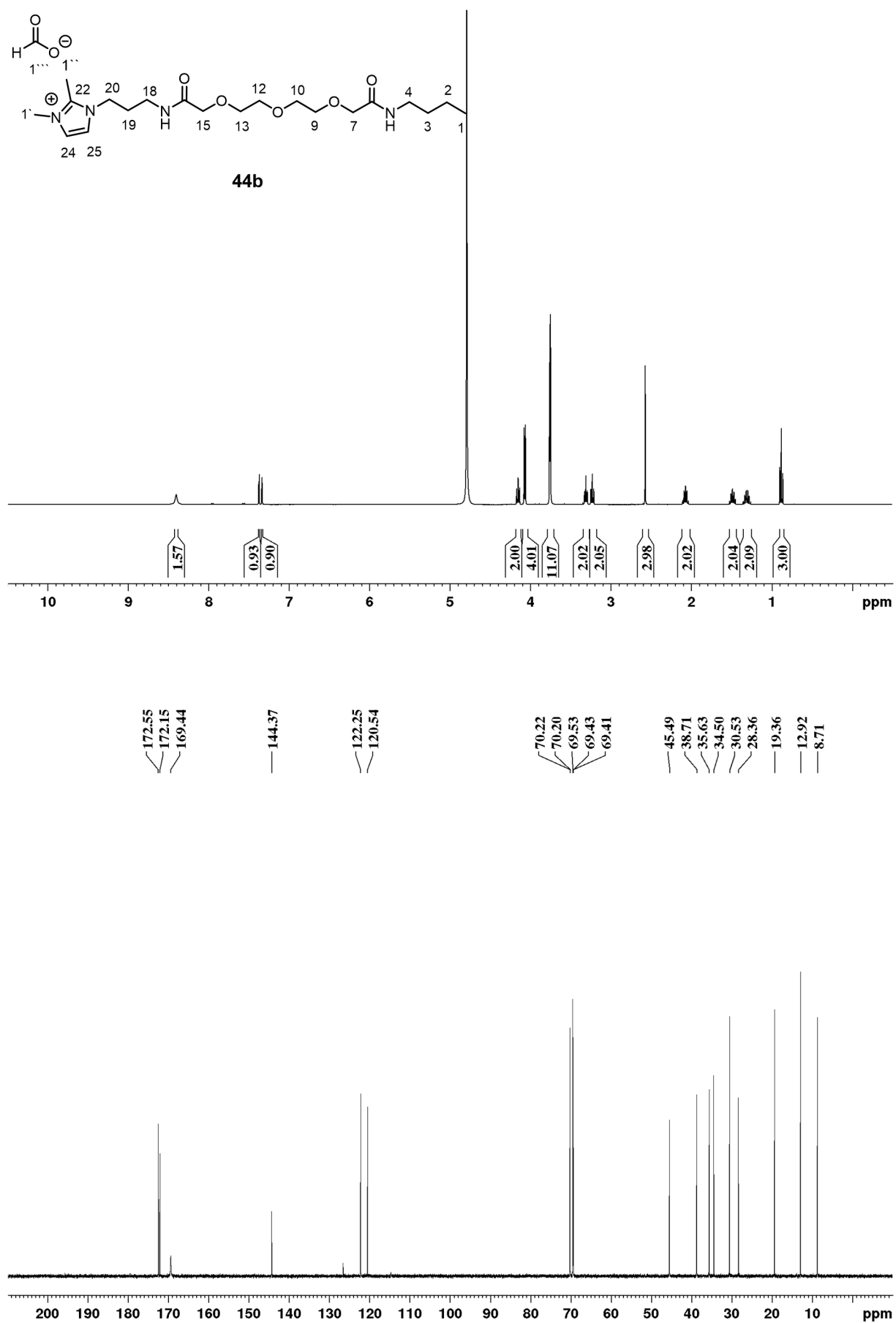
(29b)

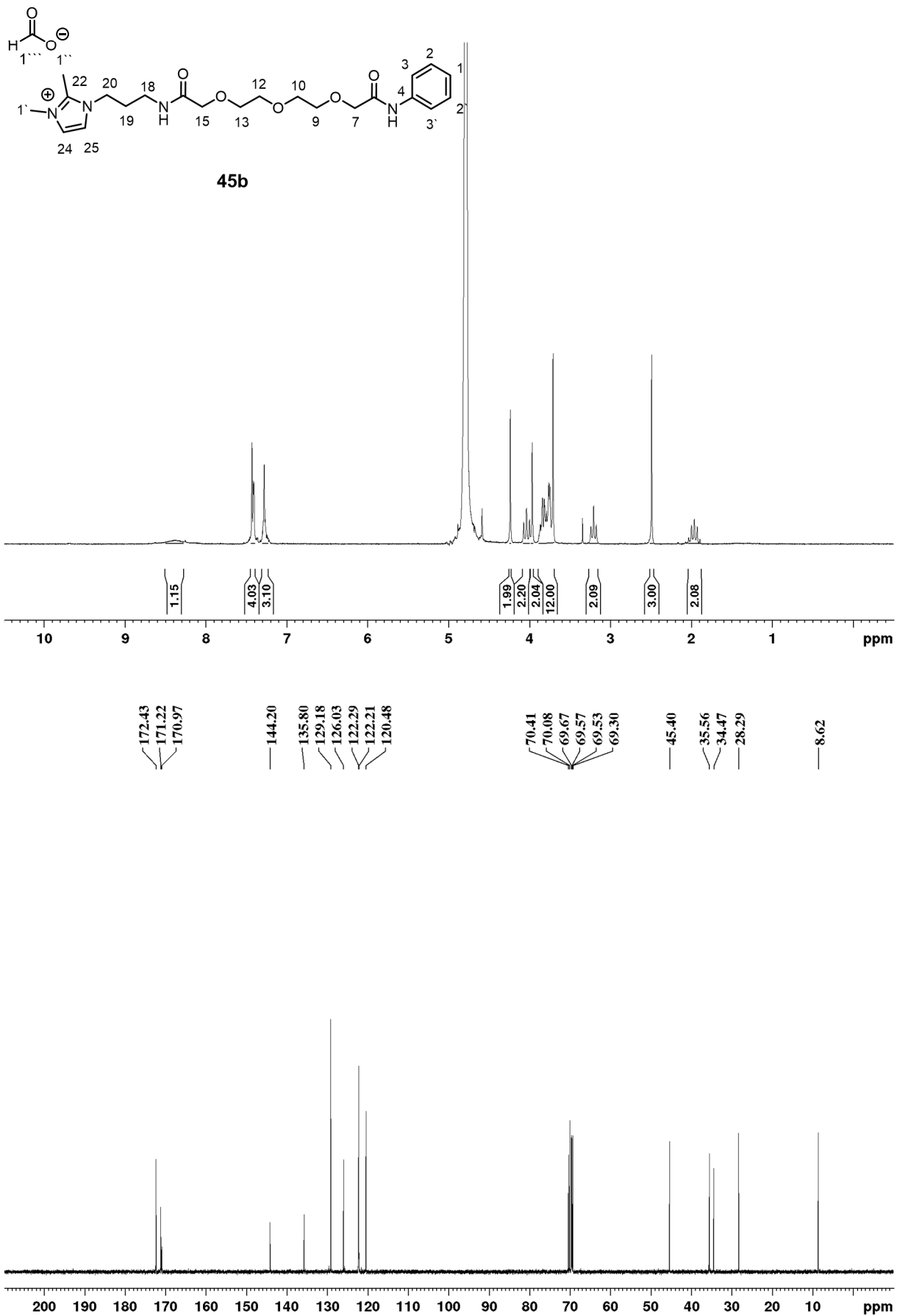


7.1.10 1-(3-Aminopropyl)-2,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-iumiodid-Hydroiodid (**30b**)

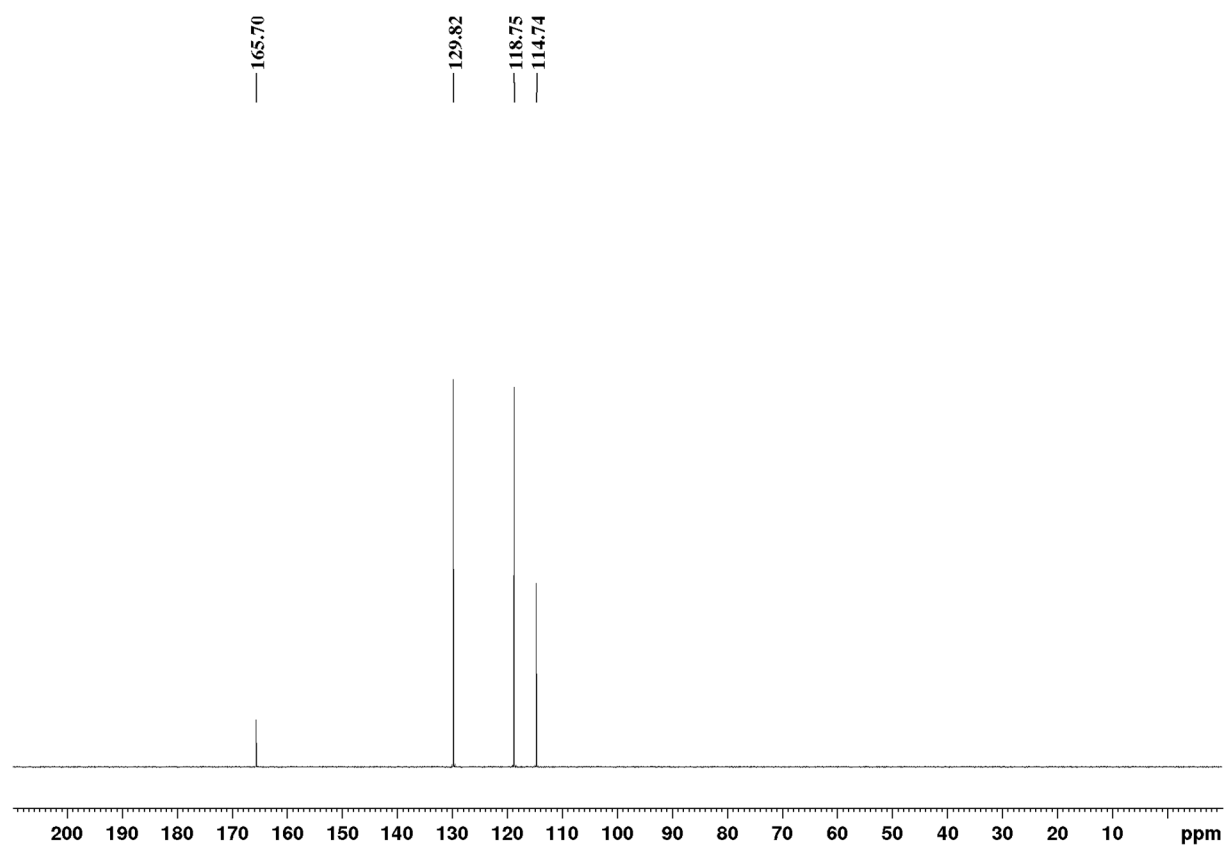
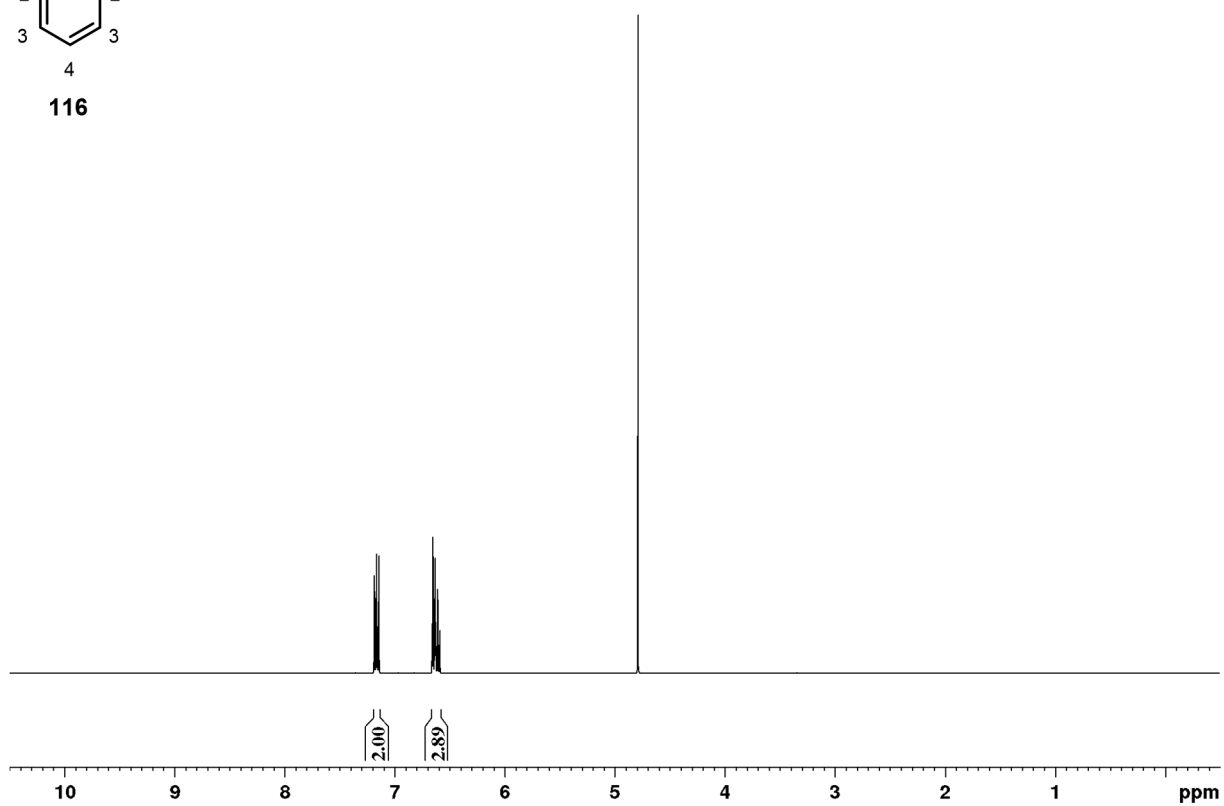
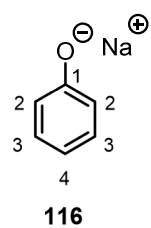
7.1.11 Verbindung **34b**

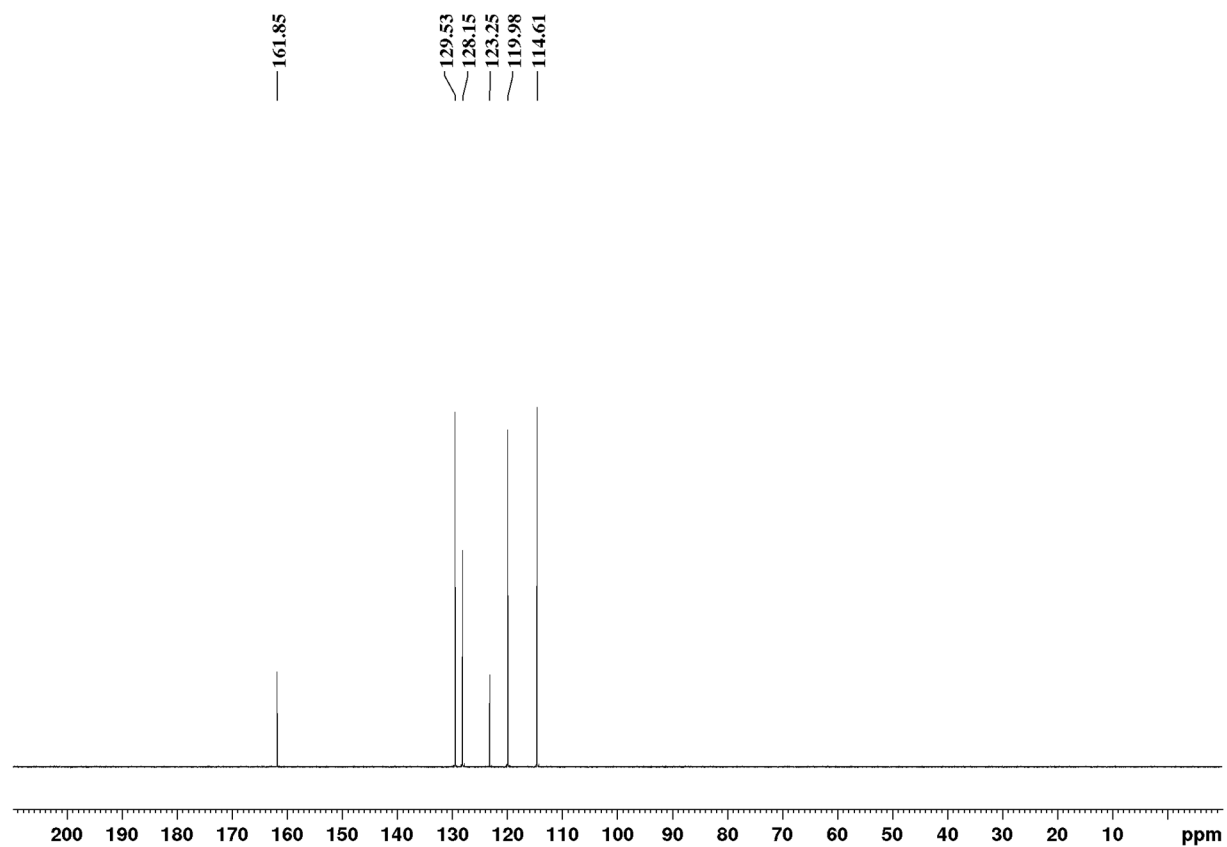
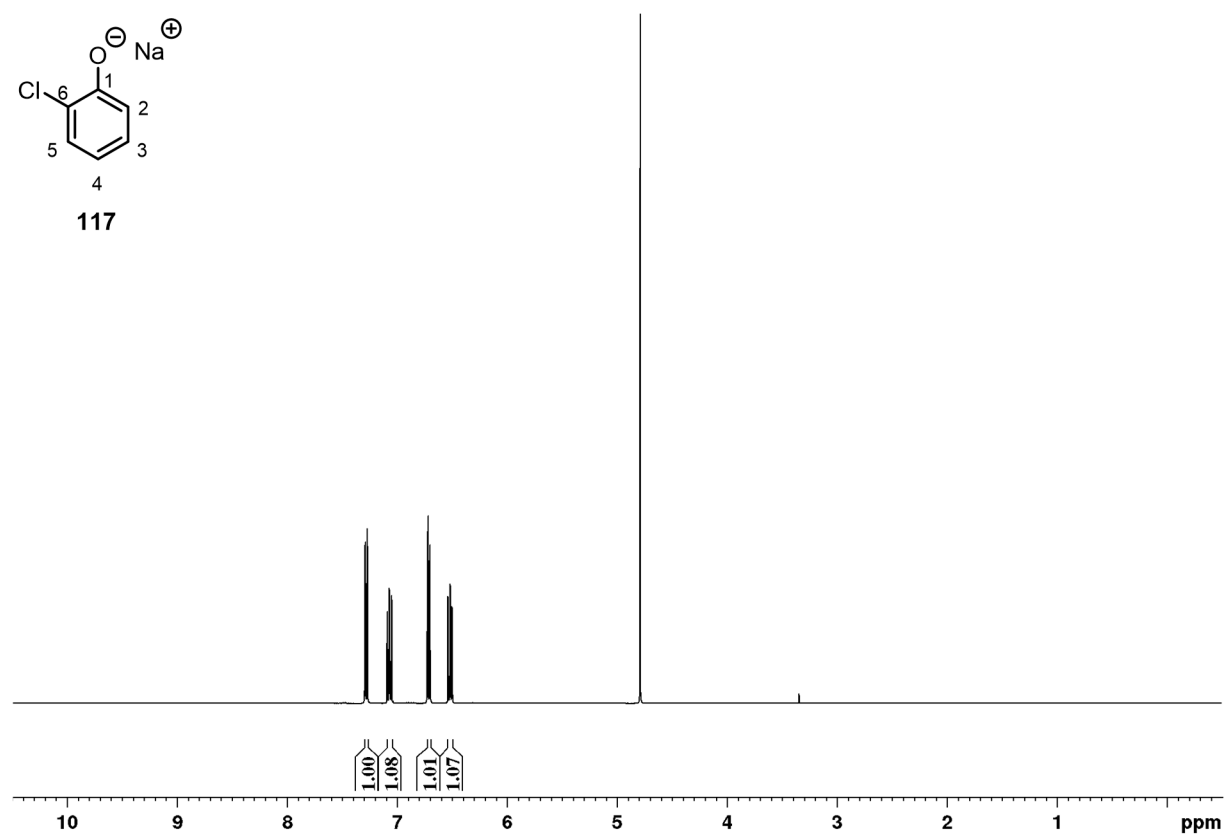
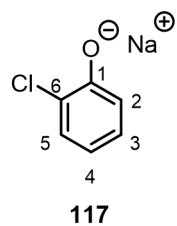
7.1.12 Verbindung **43b**

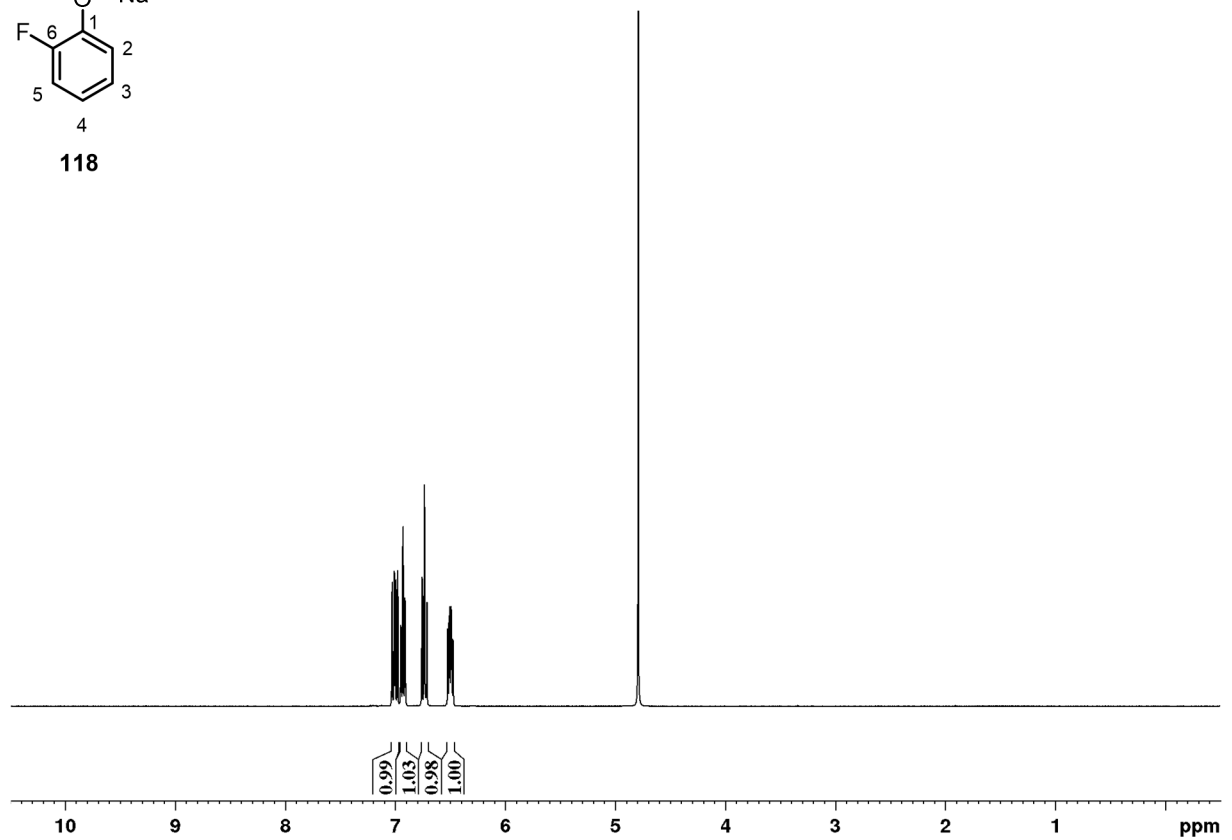
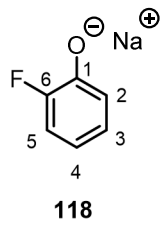
7.1.13 Verbindung **44b**

7.1.14 Verbindung **45b**

7.2 Spektren zur CLAISEN-Umlagerung unter nahkritischen Bedingungen (Kapitel 3.3)

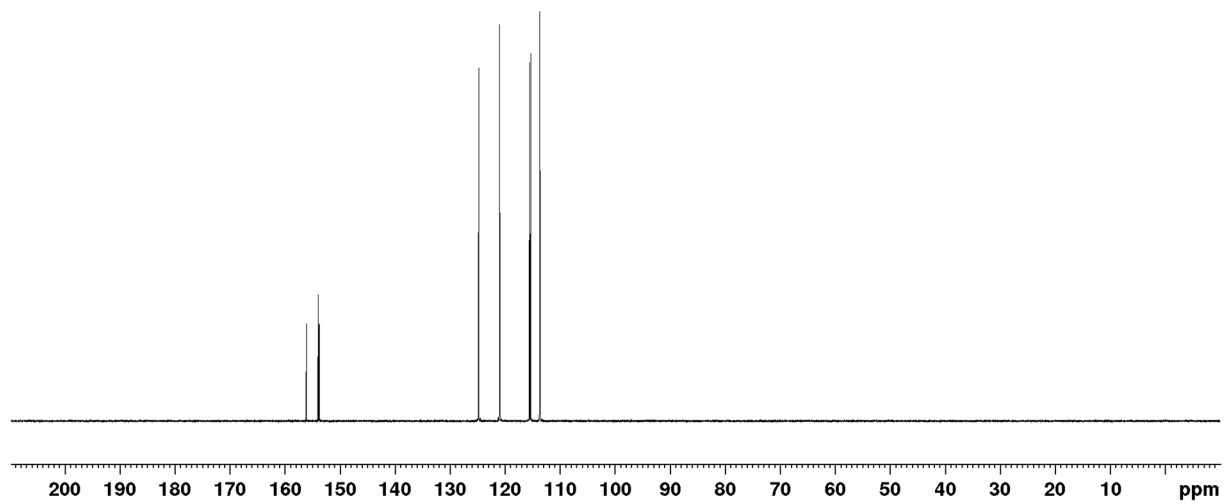
7.2.1 Natriumphenolat (**116**)

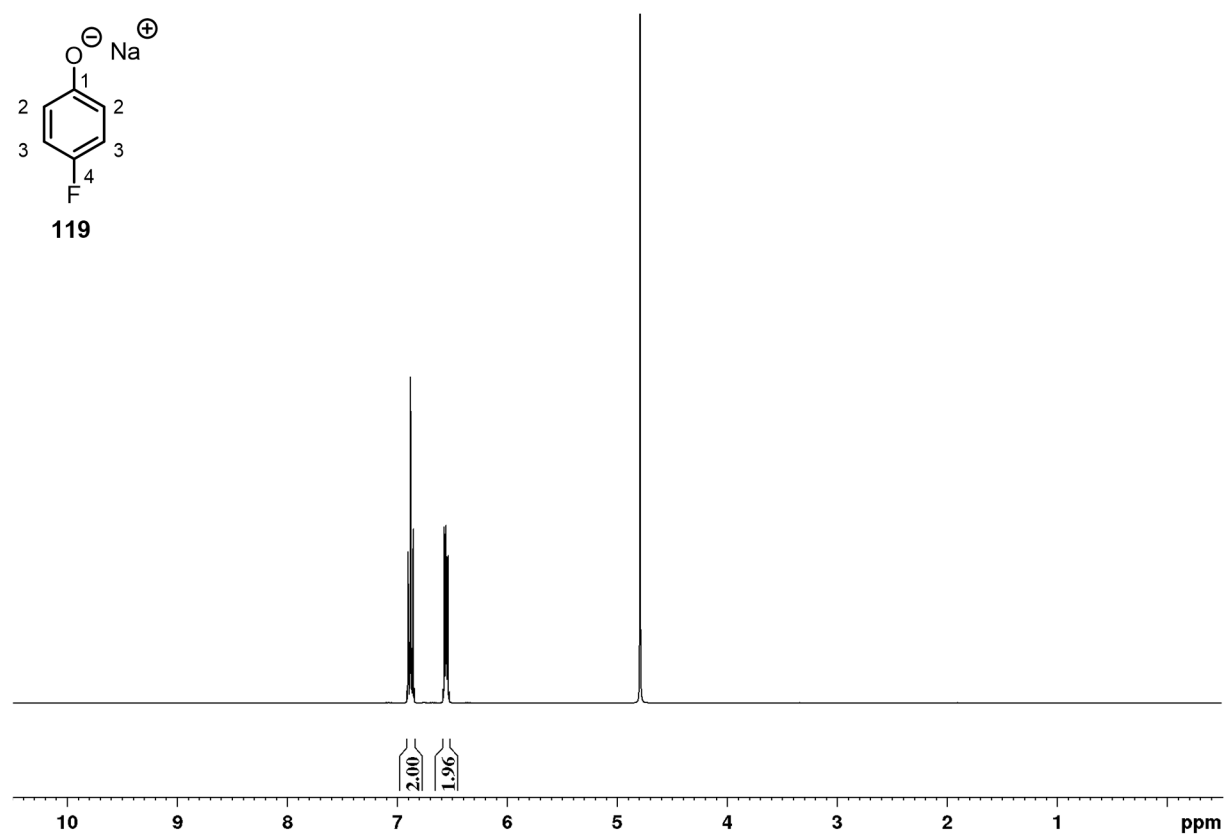
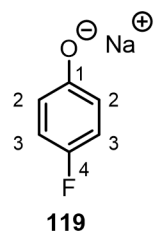
7.2.2 Natrium 2-chlorphenolat (**117**)

7.2.3 Natrium 2-fluorphenolat (**118**)

156.21
154.07
153.94
153.88

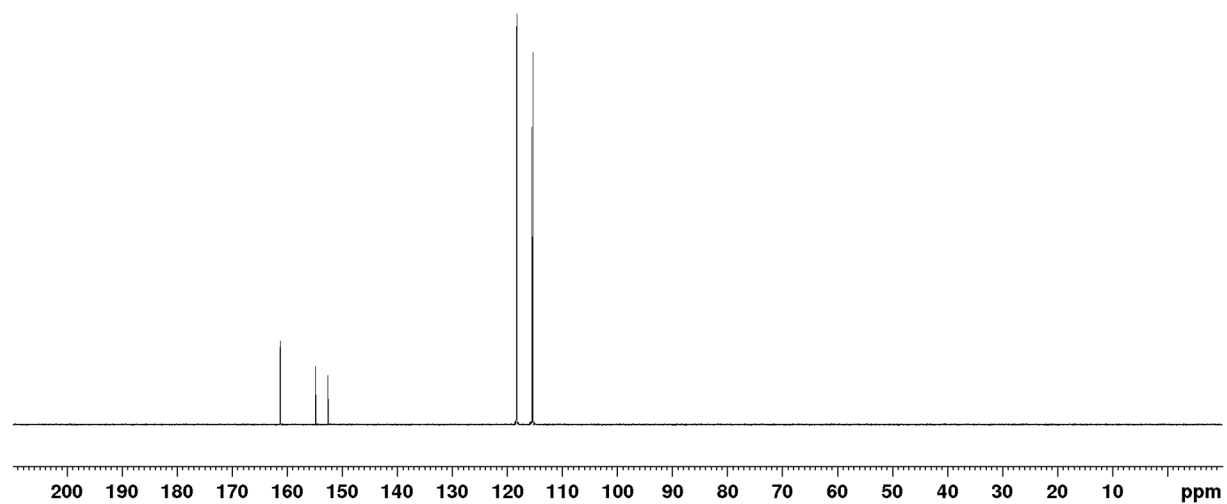
124.79
120.99
120.94
115.52
115.33
113.70
113.63

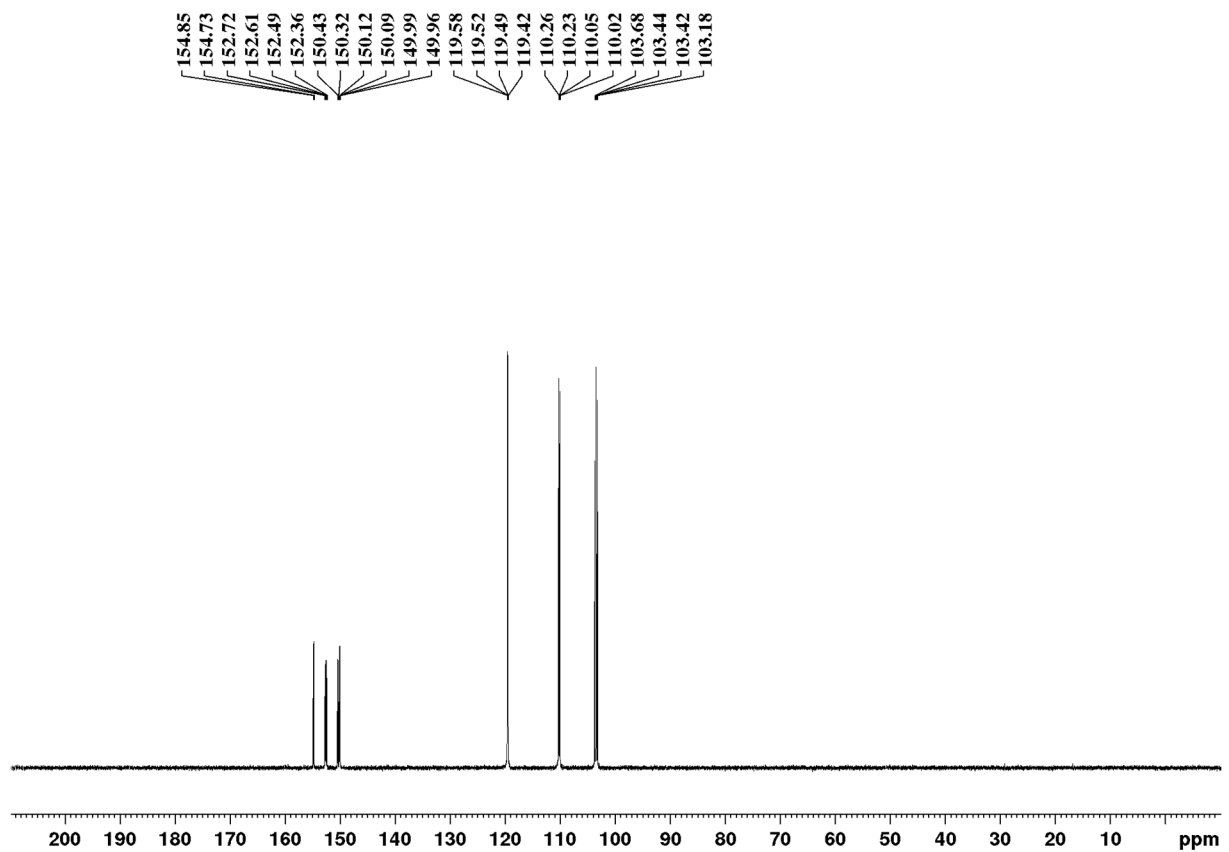
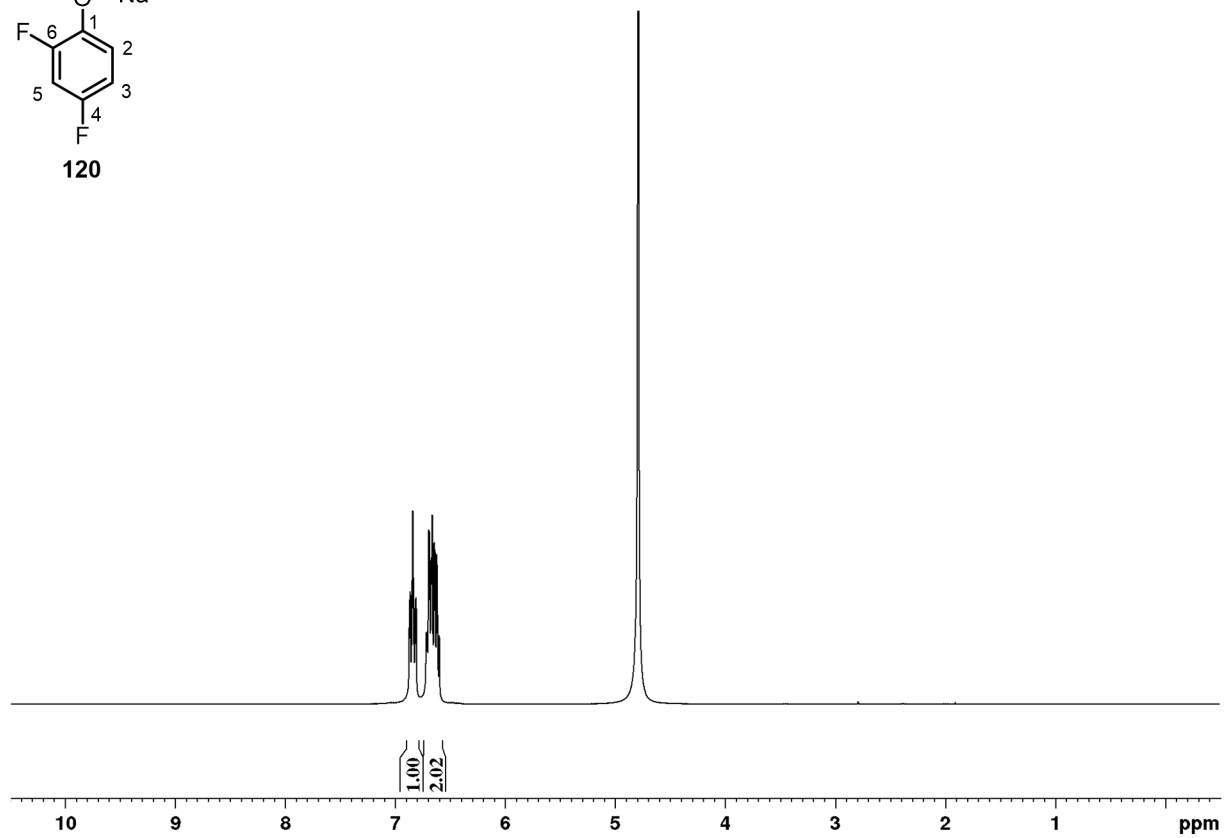
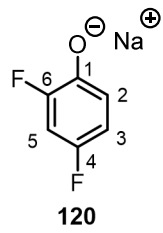


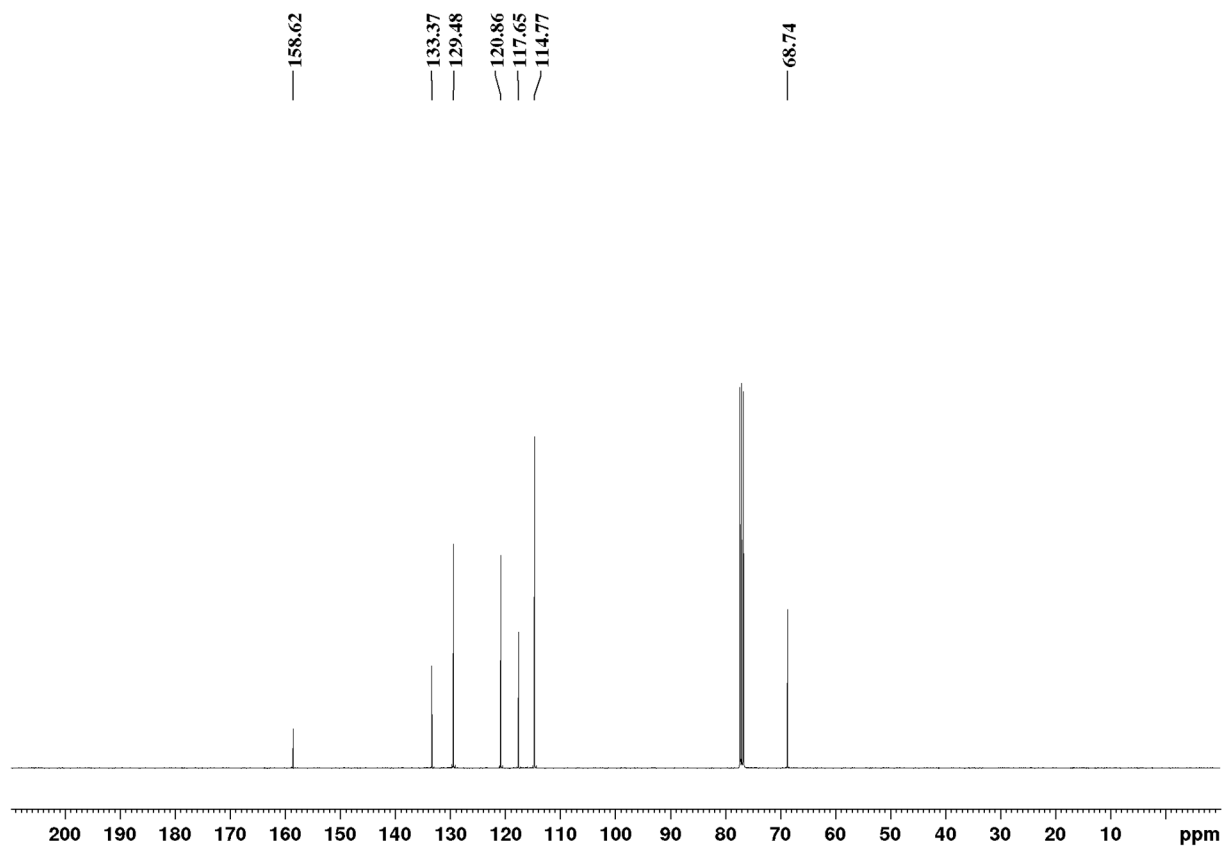
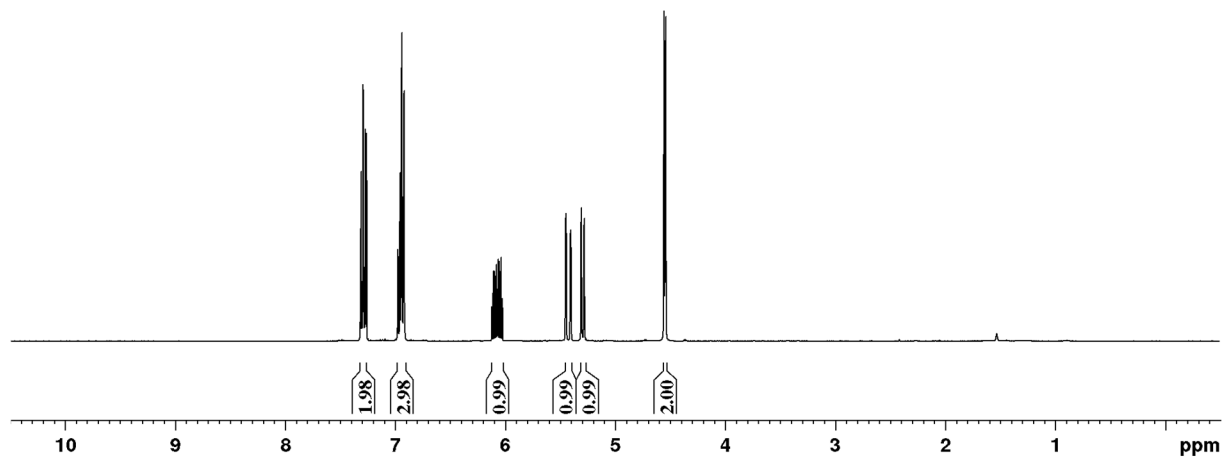
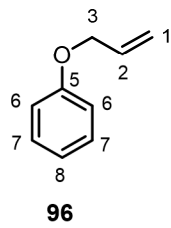
7.2.4 Natrium 4-fluorphenolat (**119**)

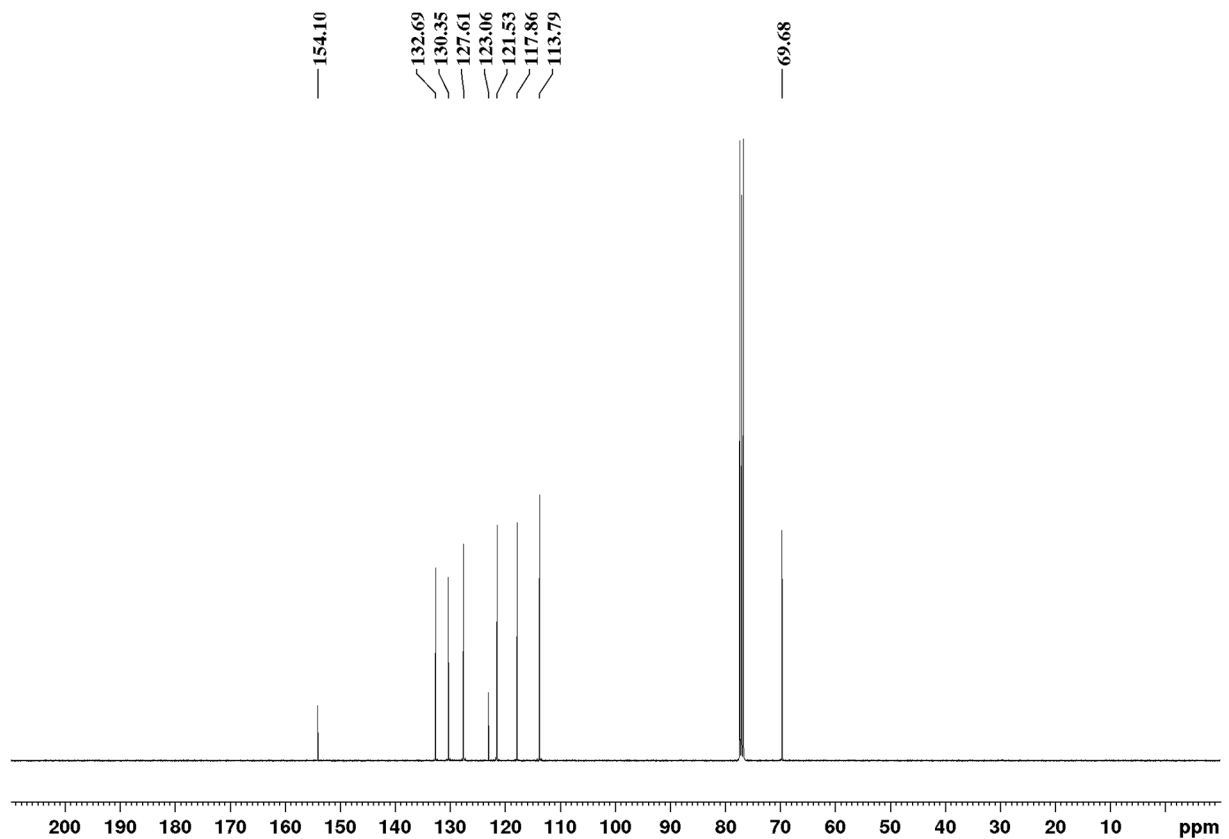
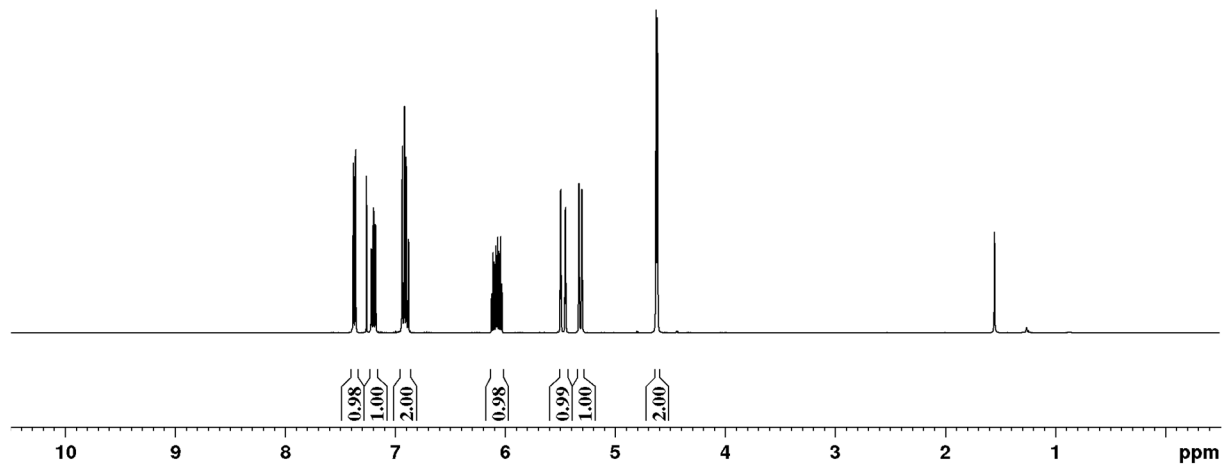
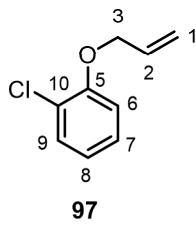
161.31
161.29
154.88
152.61

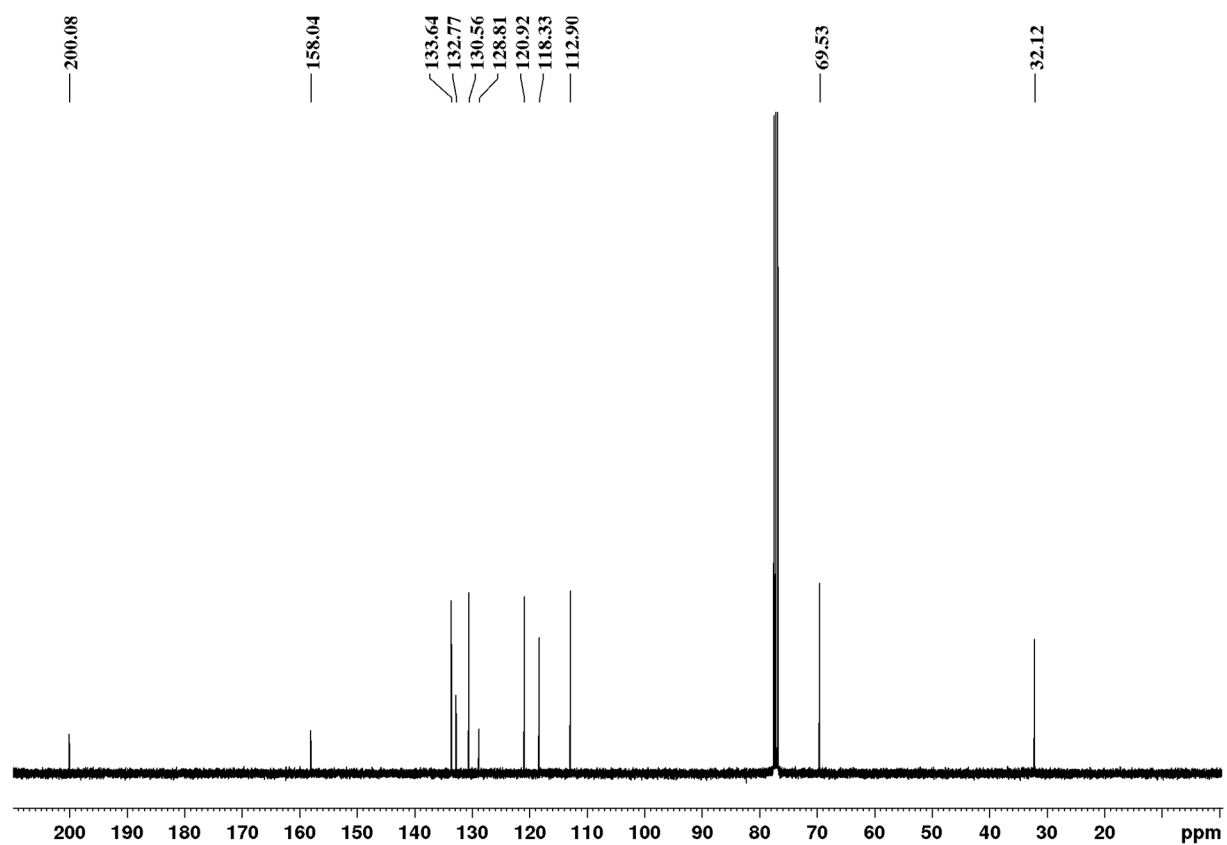
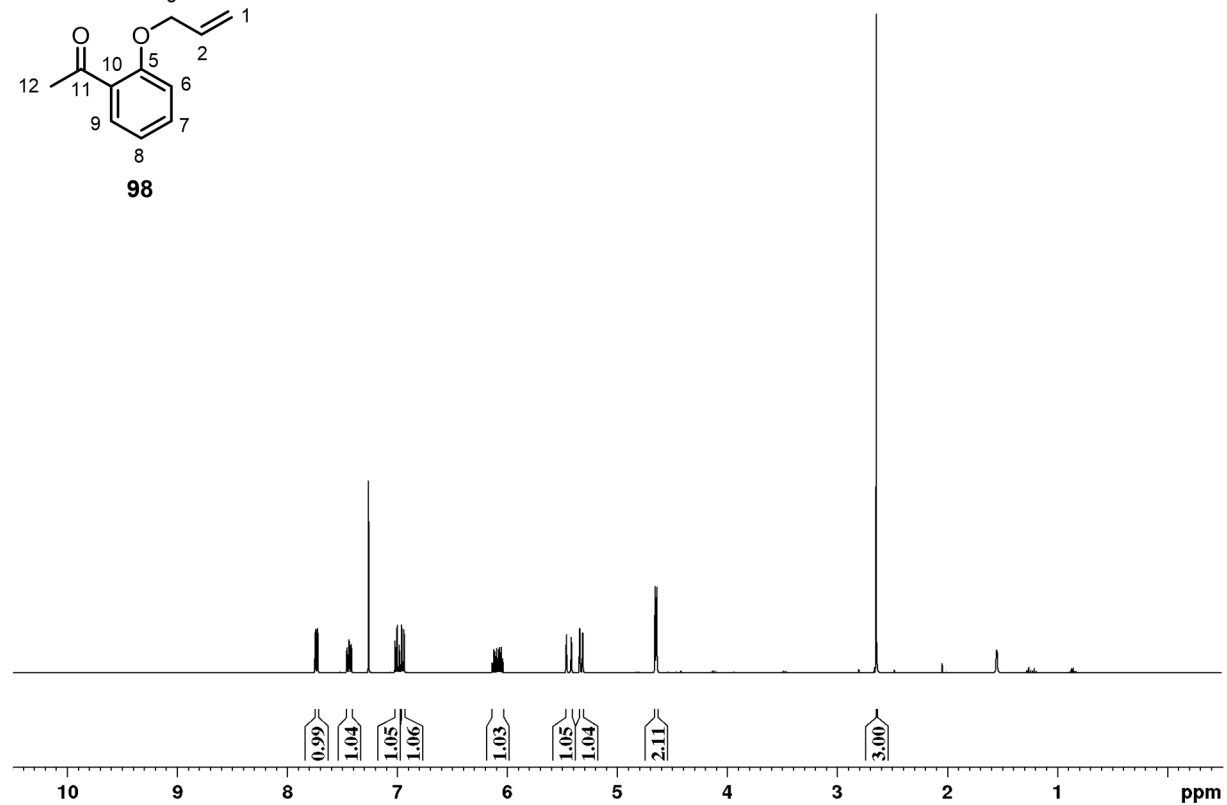
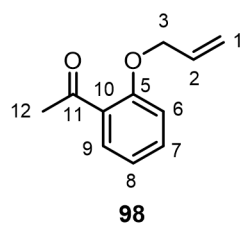
118.37
118.29
115.54
115.33

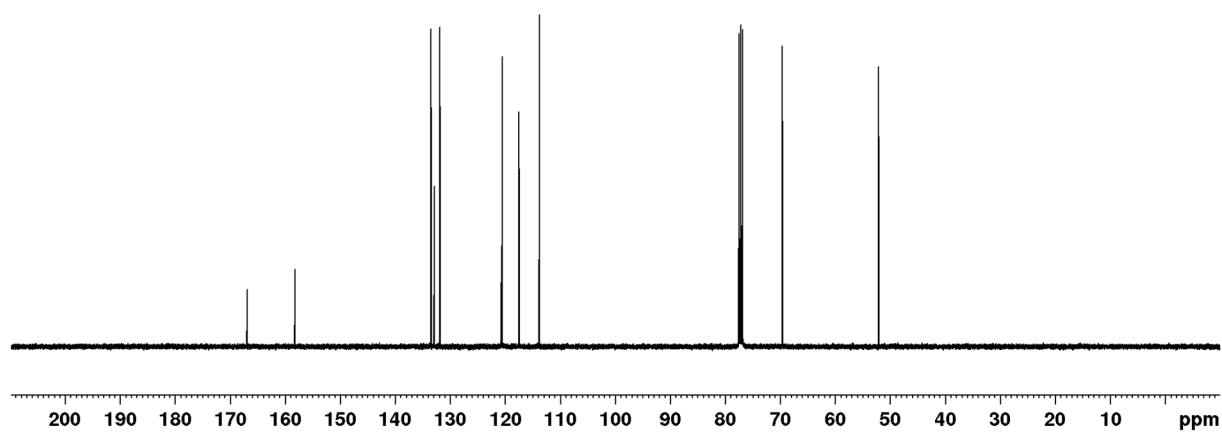
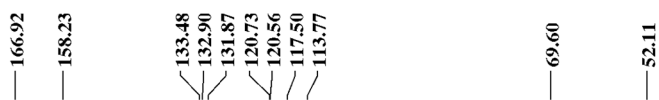
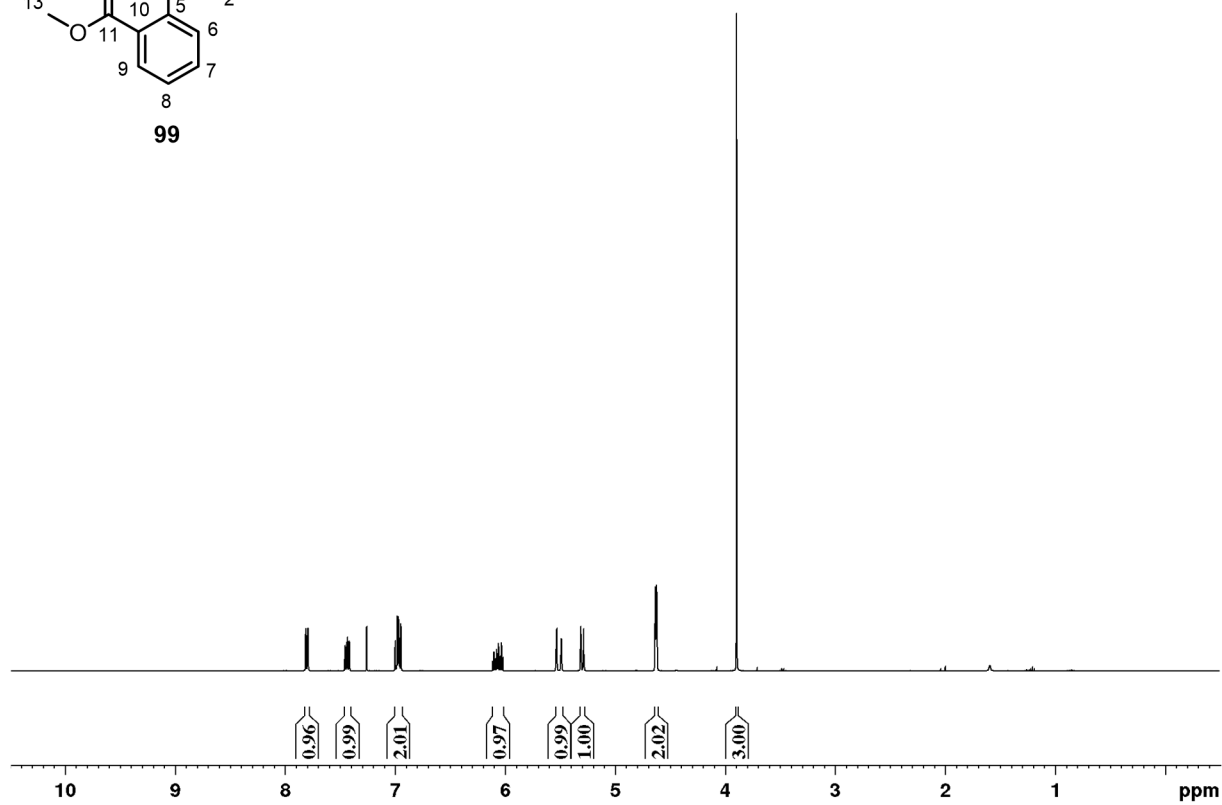
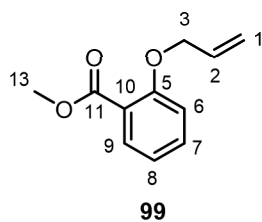


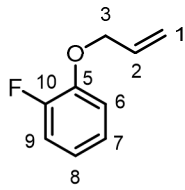
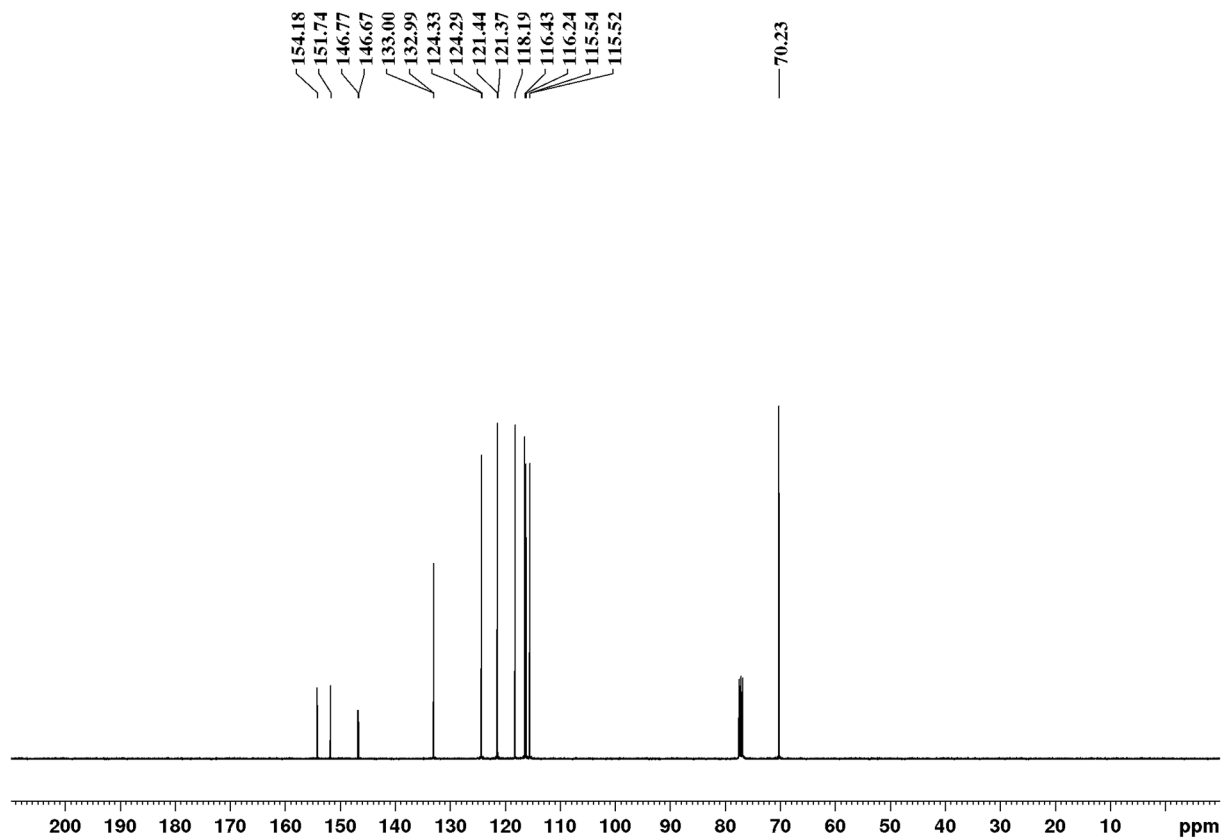
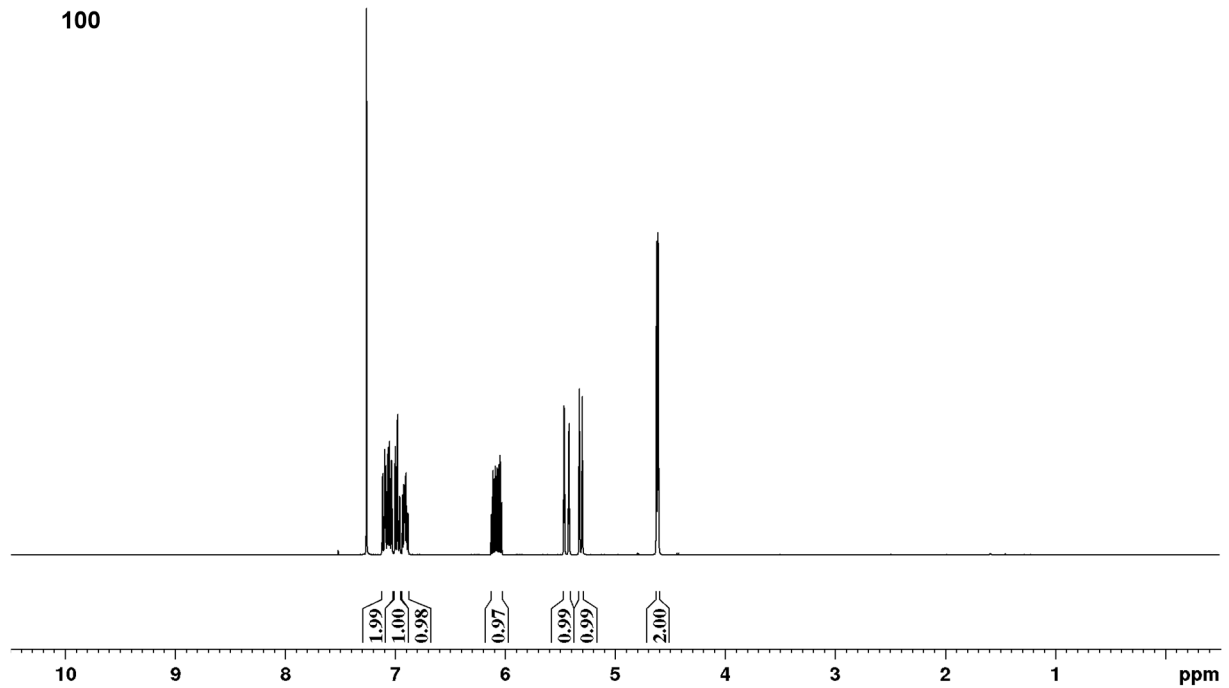
7.2.5 Natrium 2,4-difluorphenolat (**120**)

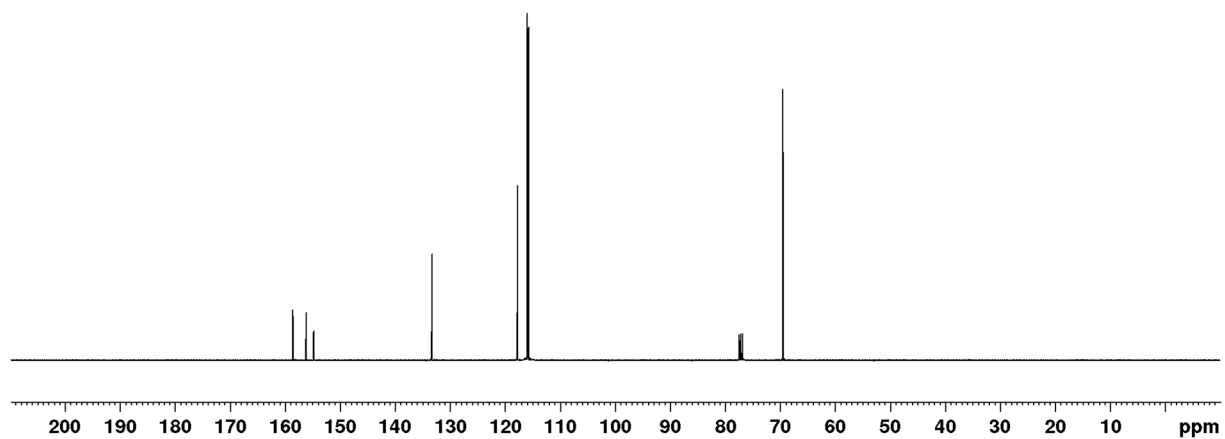
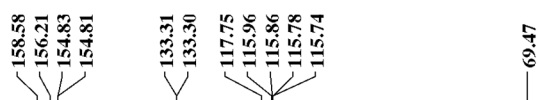
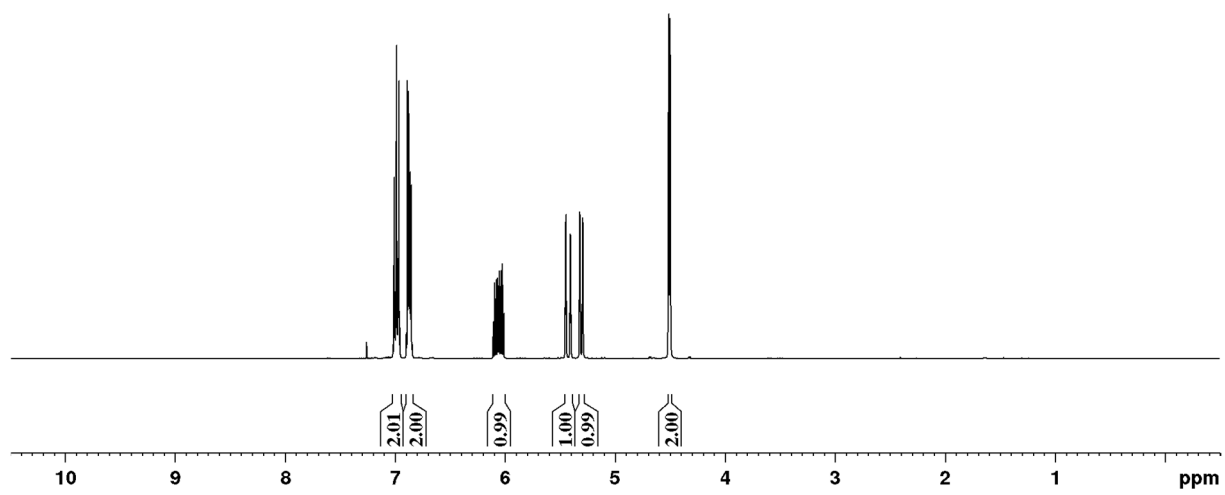
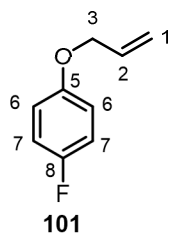
7.2.6 (Allyloxy)benzol (**96**)

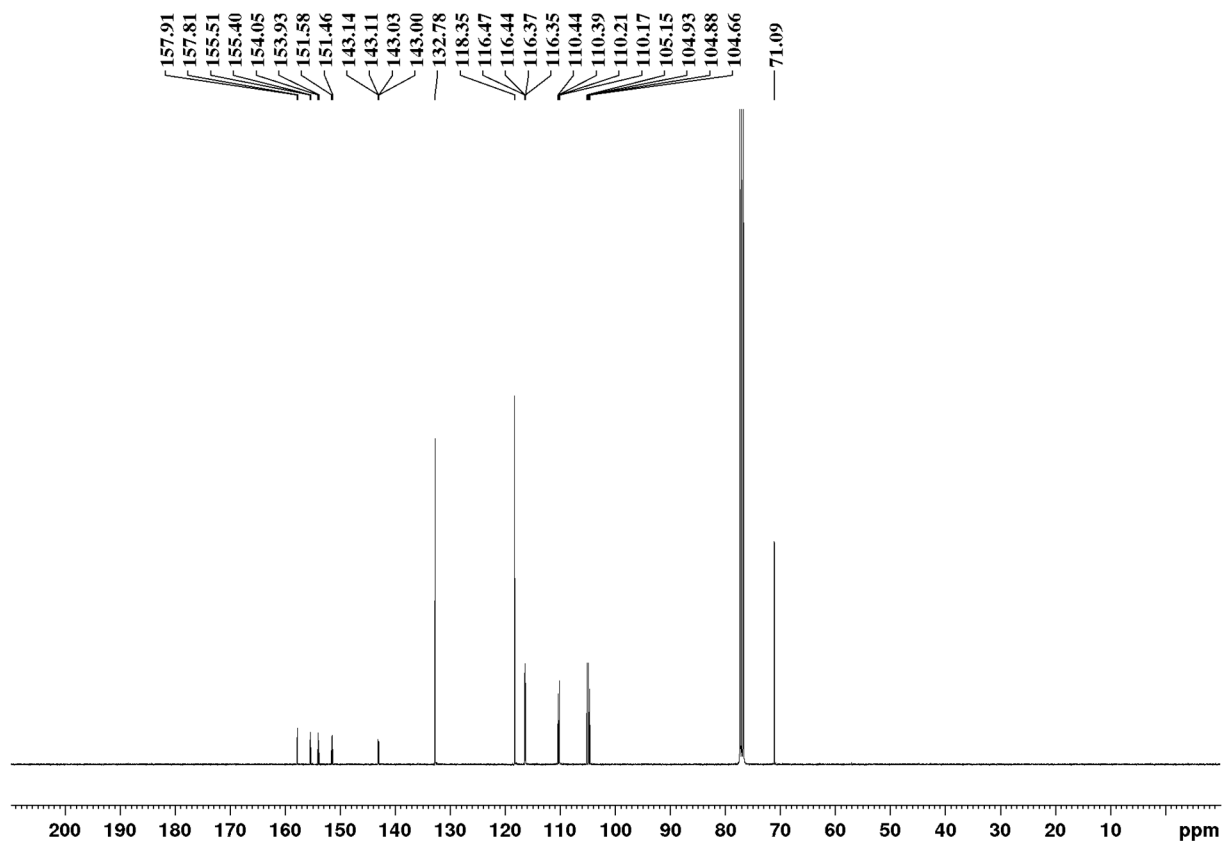
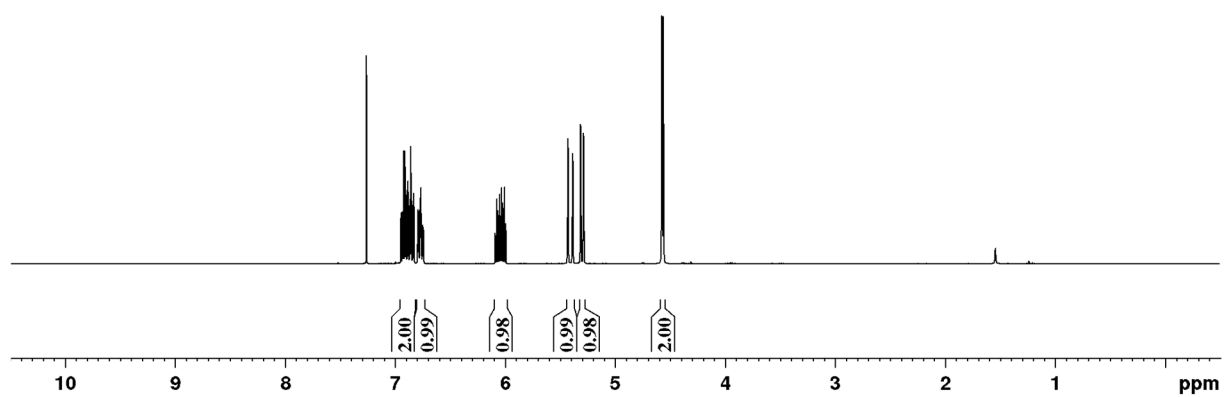
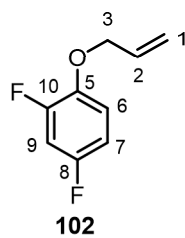
7.2.7 1-(Allyloxy)-2-chlorbenzol (**97**)

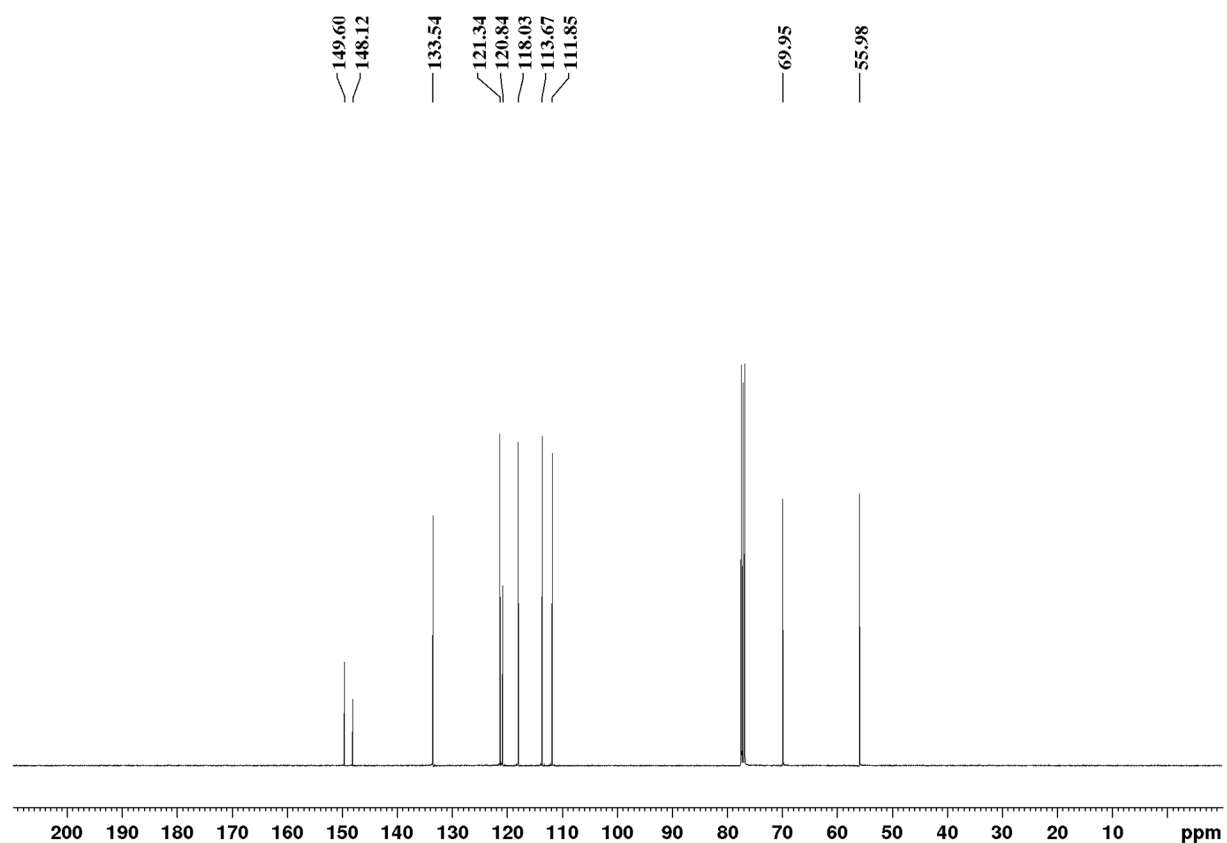
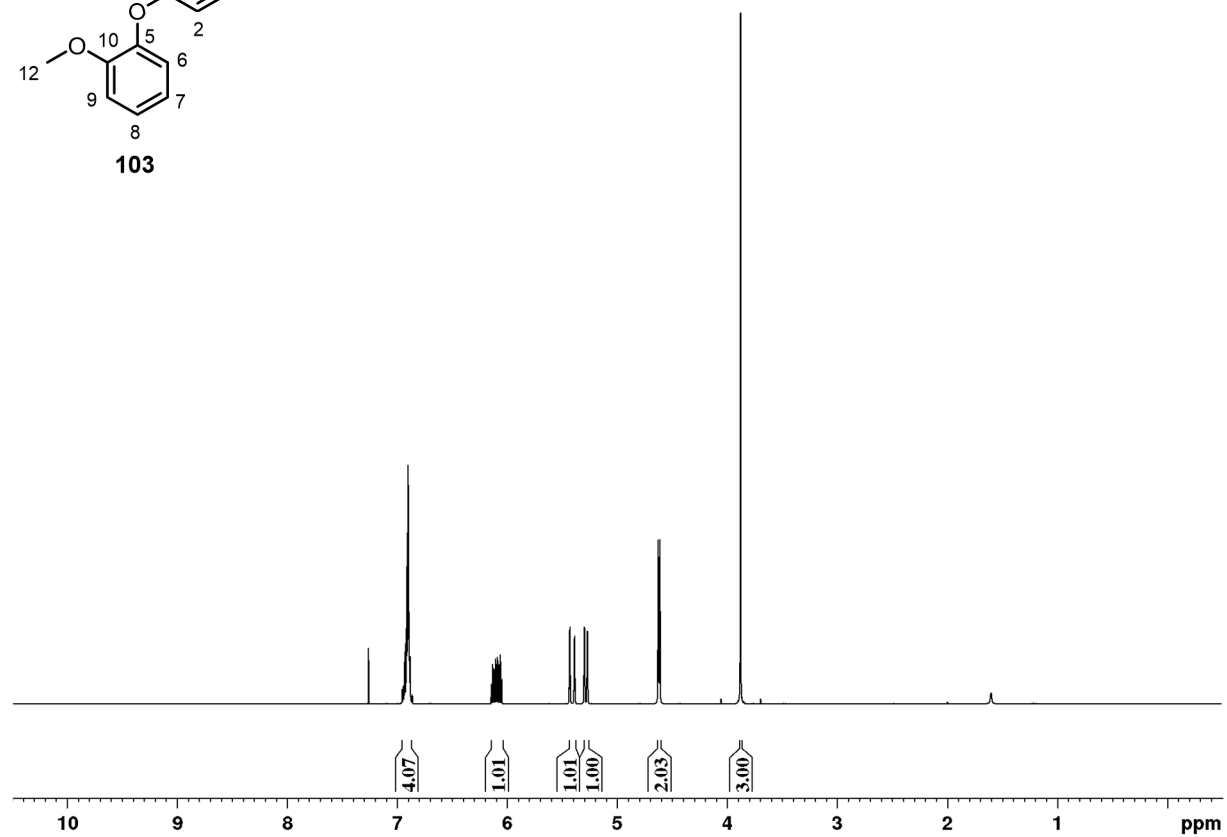
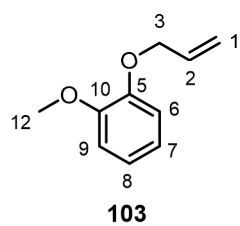
7.2.8 1-(2-(Allyloxy)phenyl)ethan-1-on (**98**)

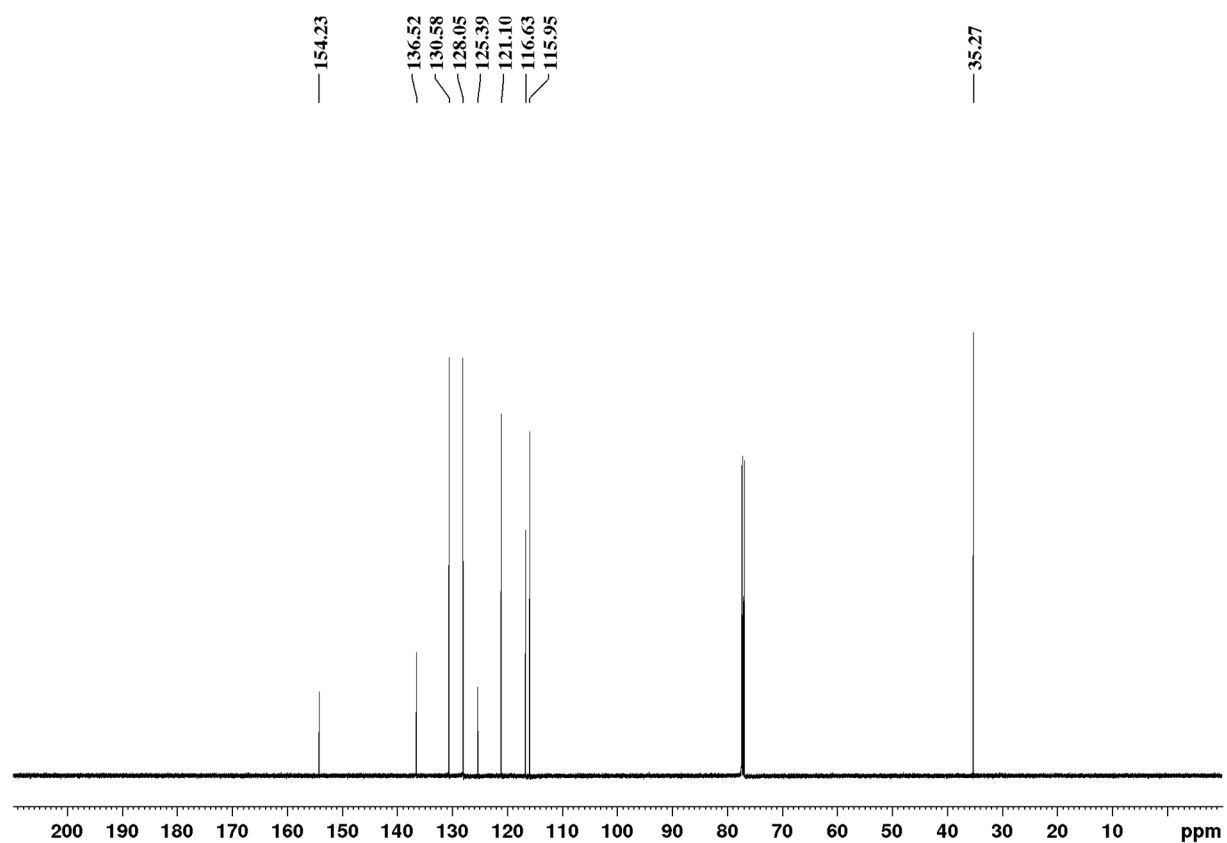
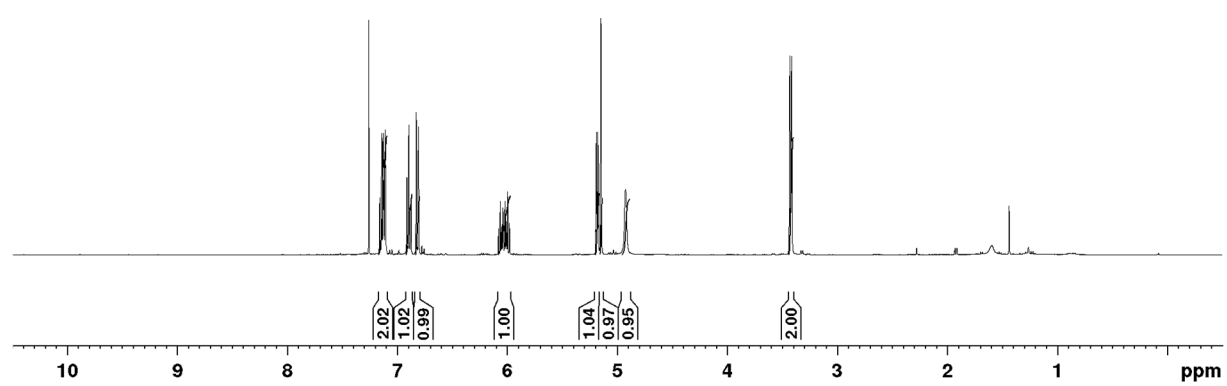
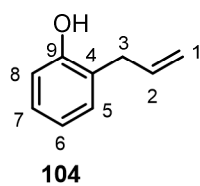
7.2.9 Methyl 2-(allyloxy)benzoat (**99**)

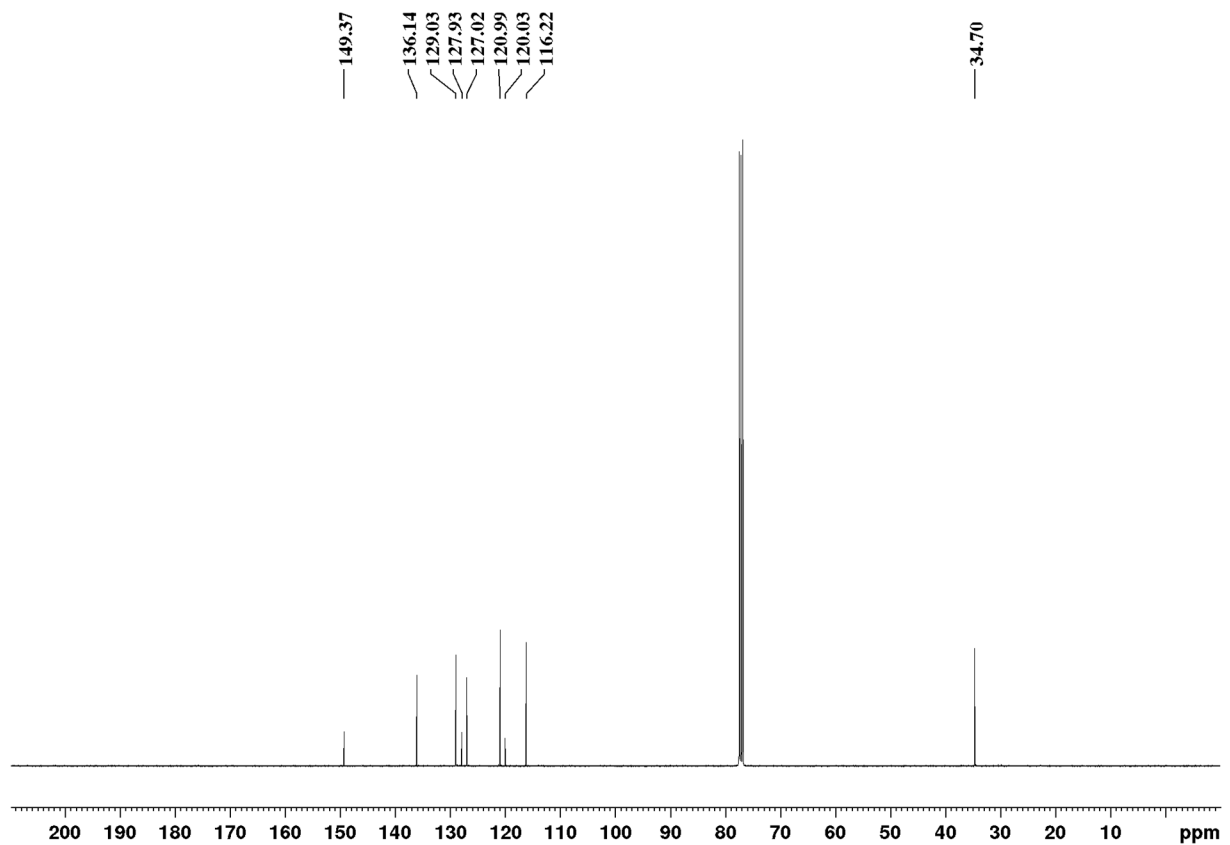
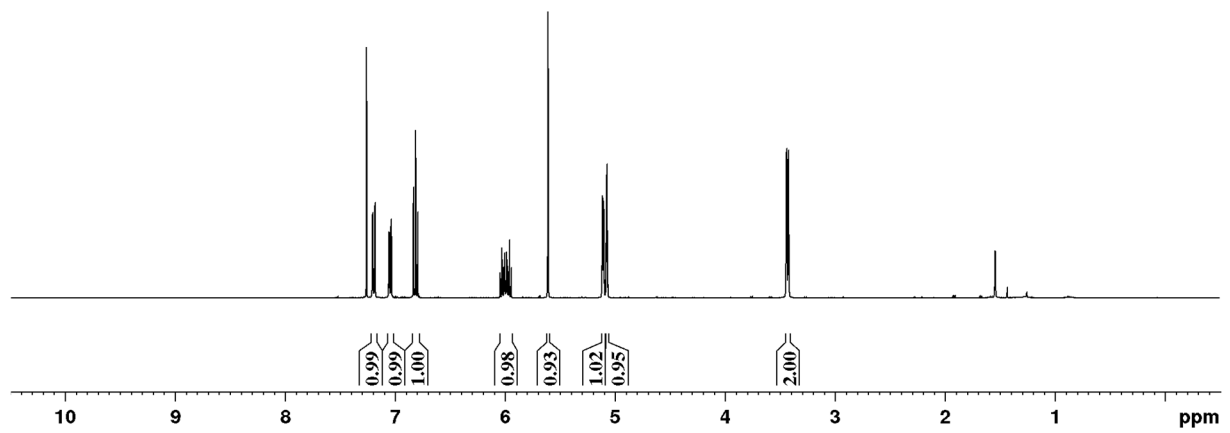
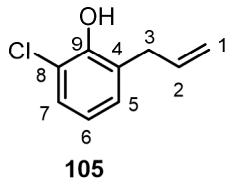
7.2.10 1-(Allyloxy)-2-fluorbenzol (**100**)**100**

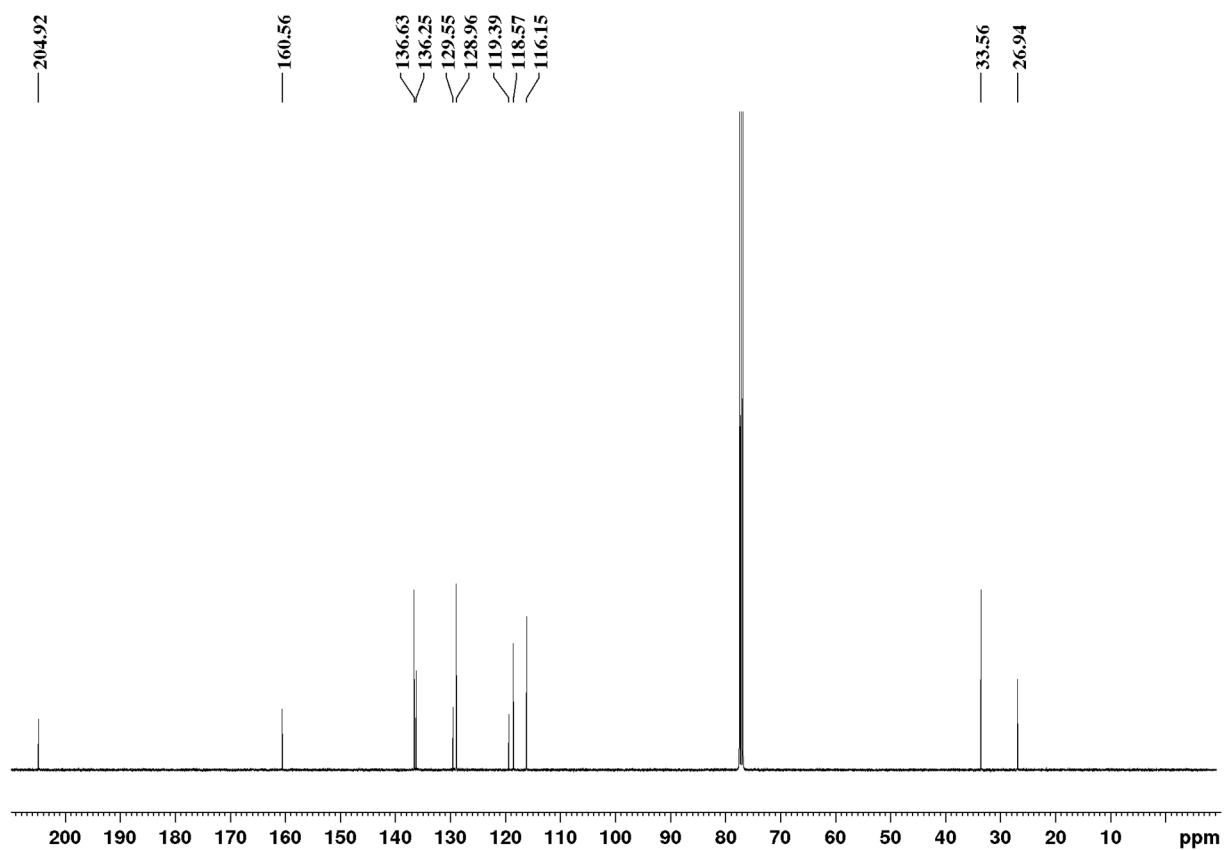
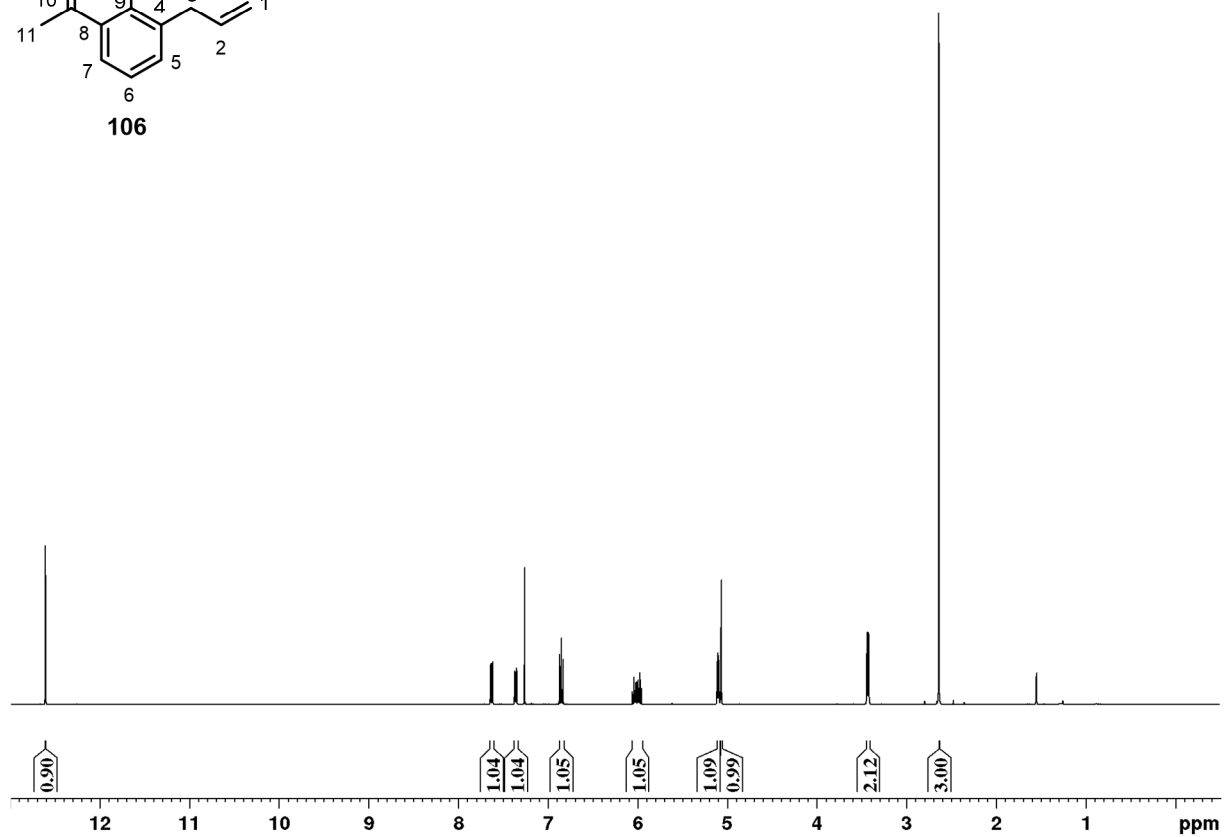
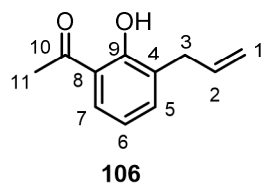
7.2.11 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**101**)

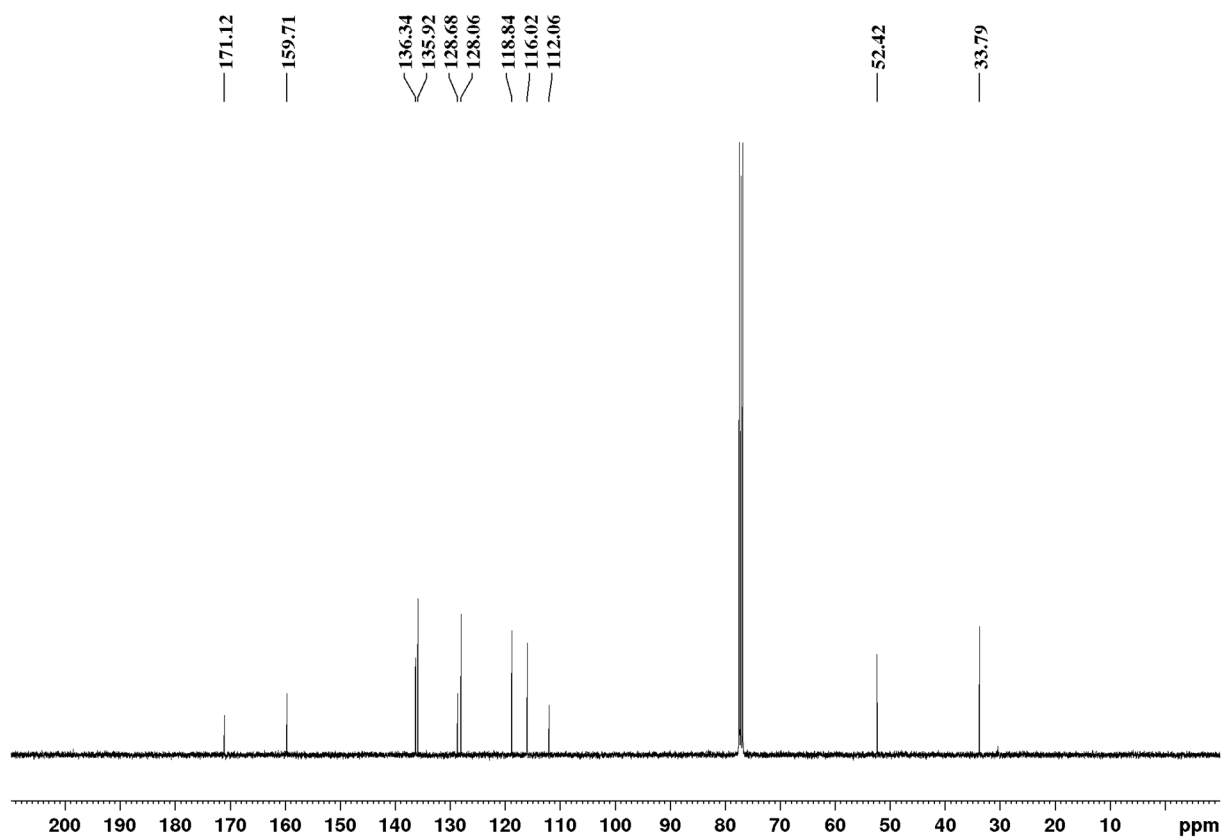
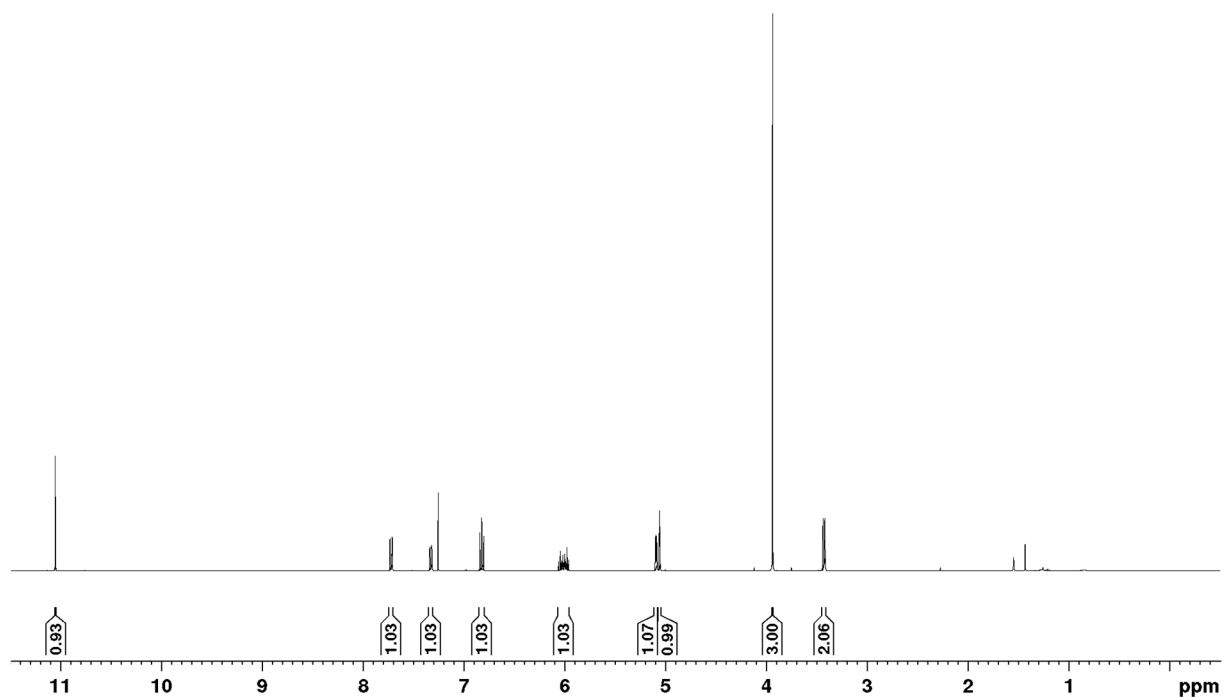
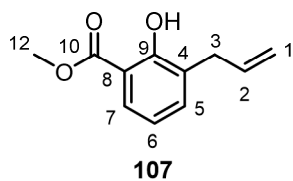
7.2.12 1-(Allyloxy)-2,4-difluorbenzol (**102**)

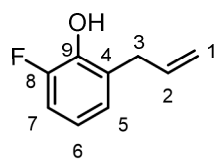
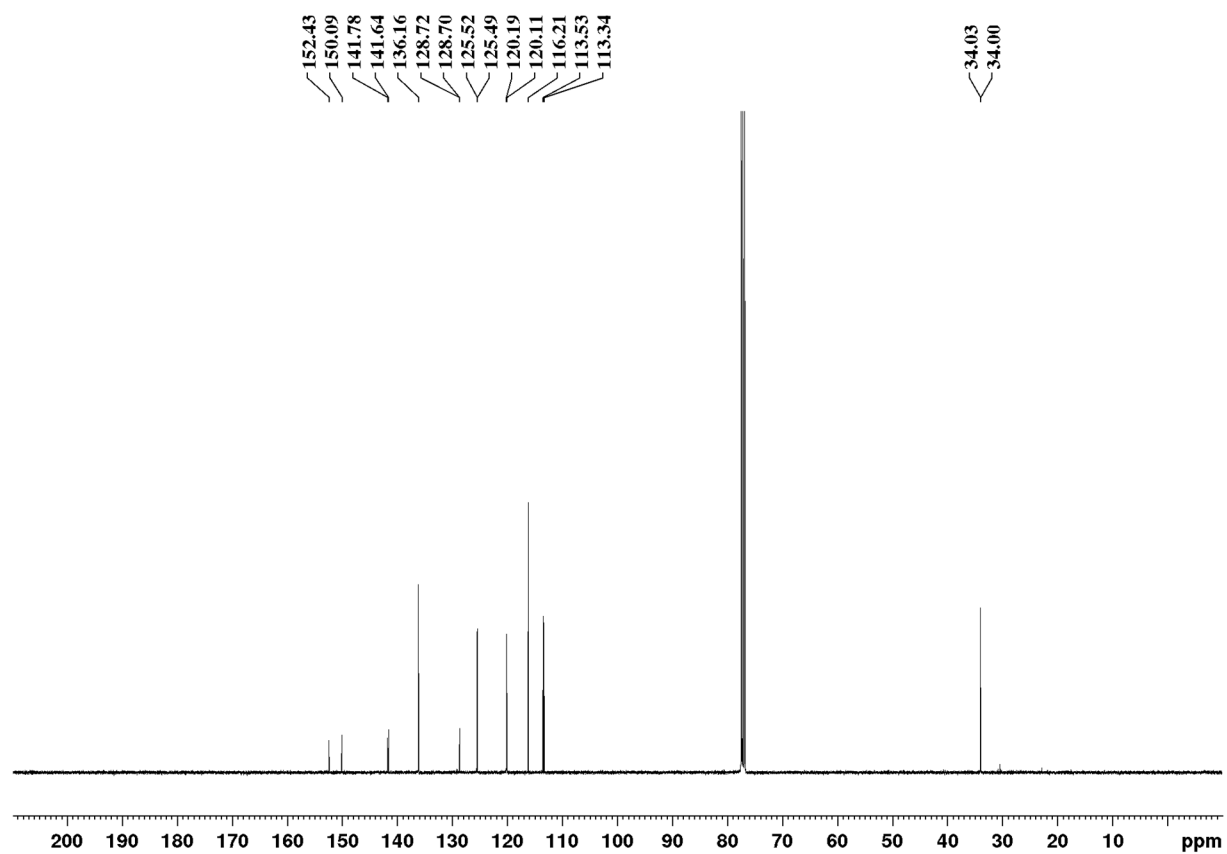
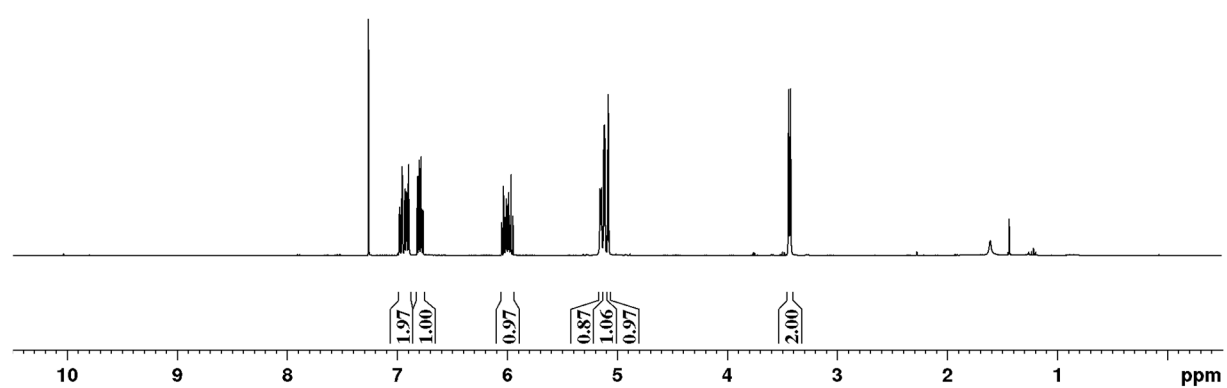
7.2.13 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**103**)

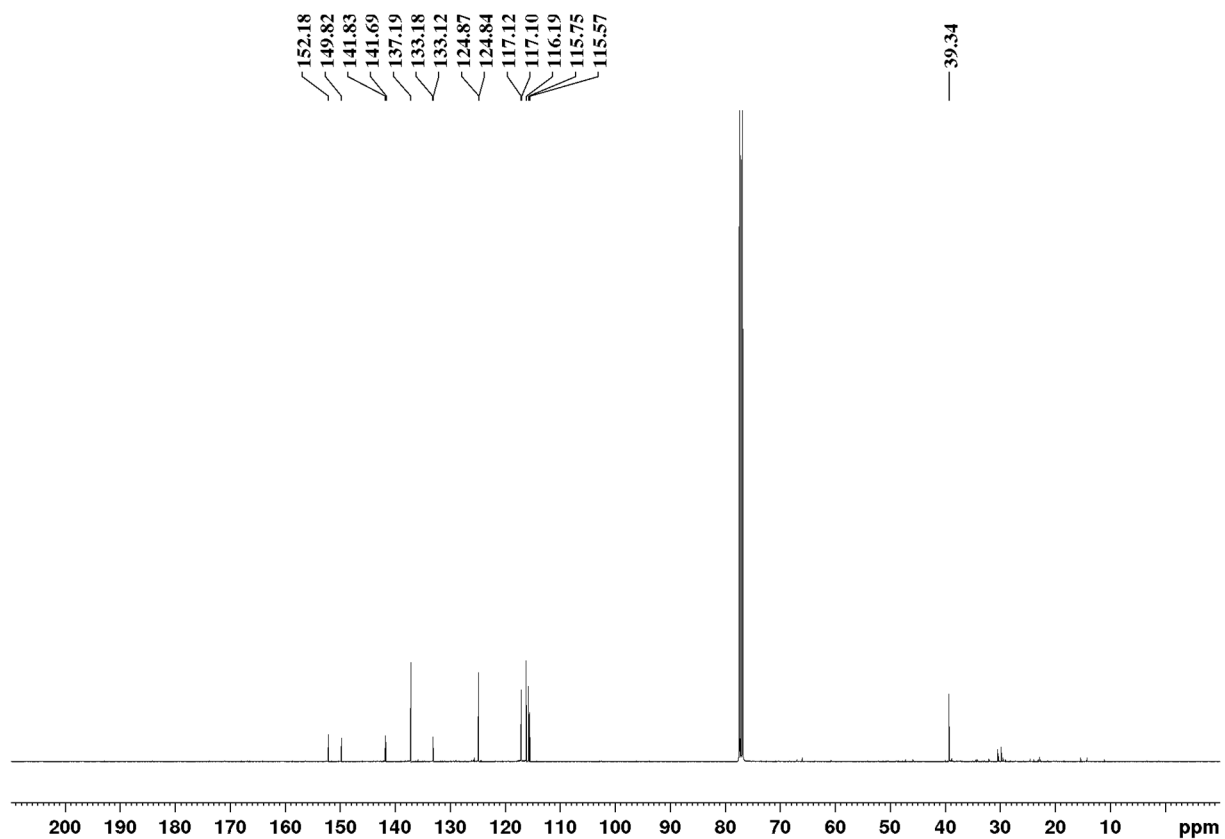
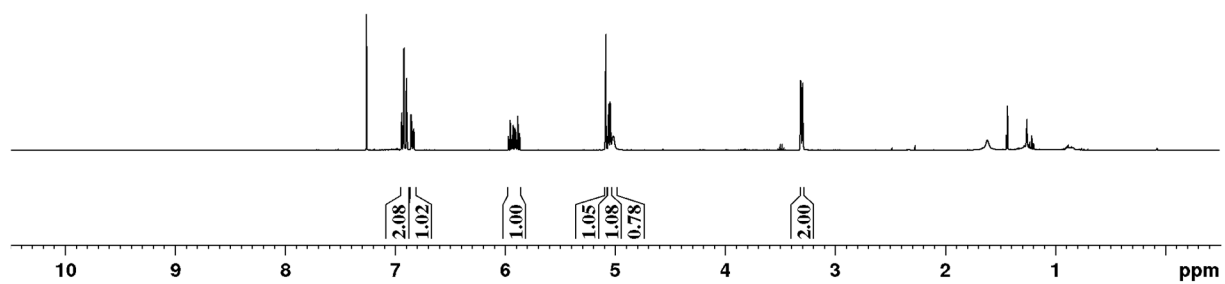
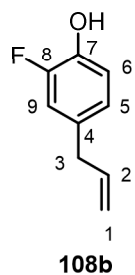
7.2.14 2-Allylphenol (**104**)

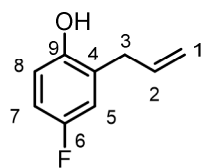
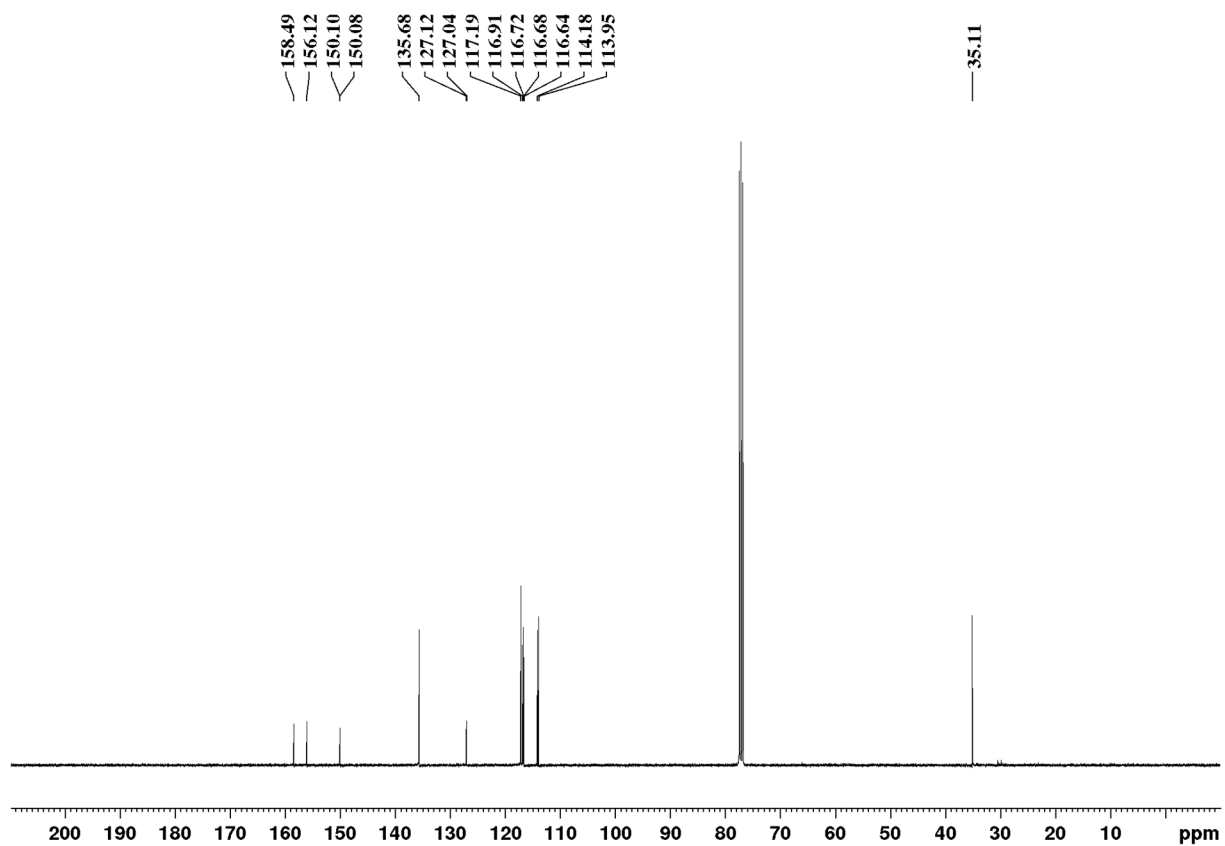
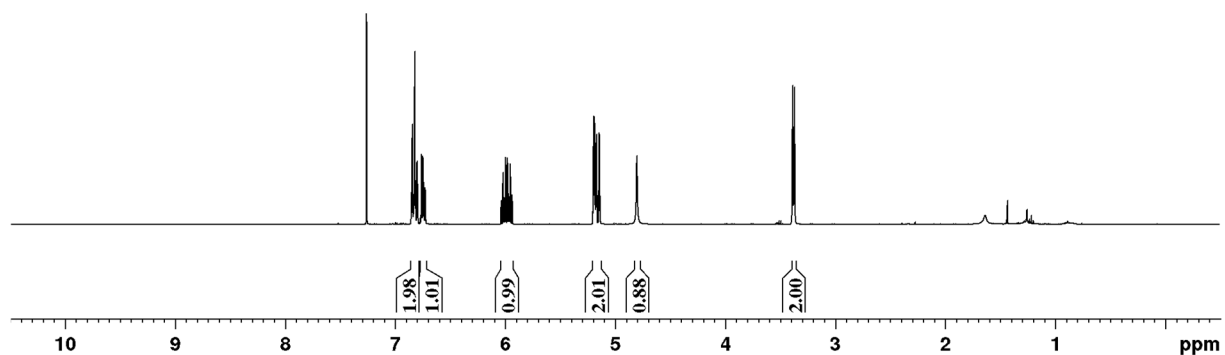
7.2.15 2-Allyl-6-chlorphenol (**105**)

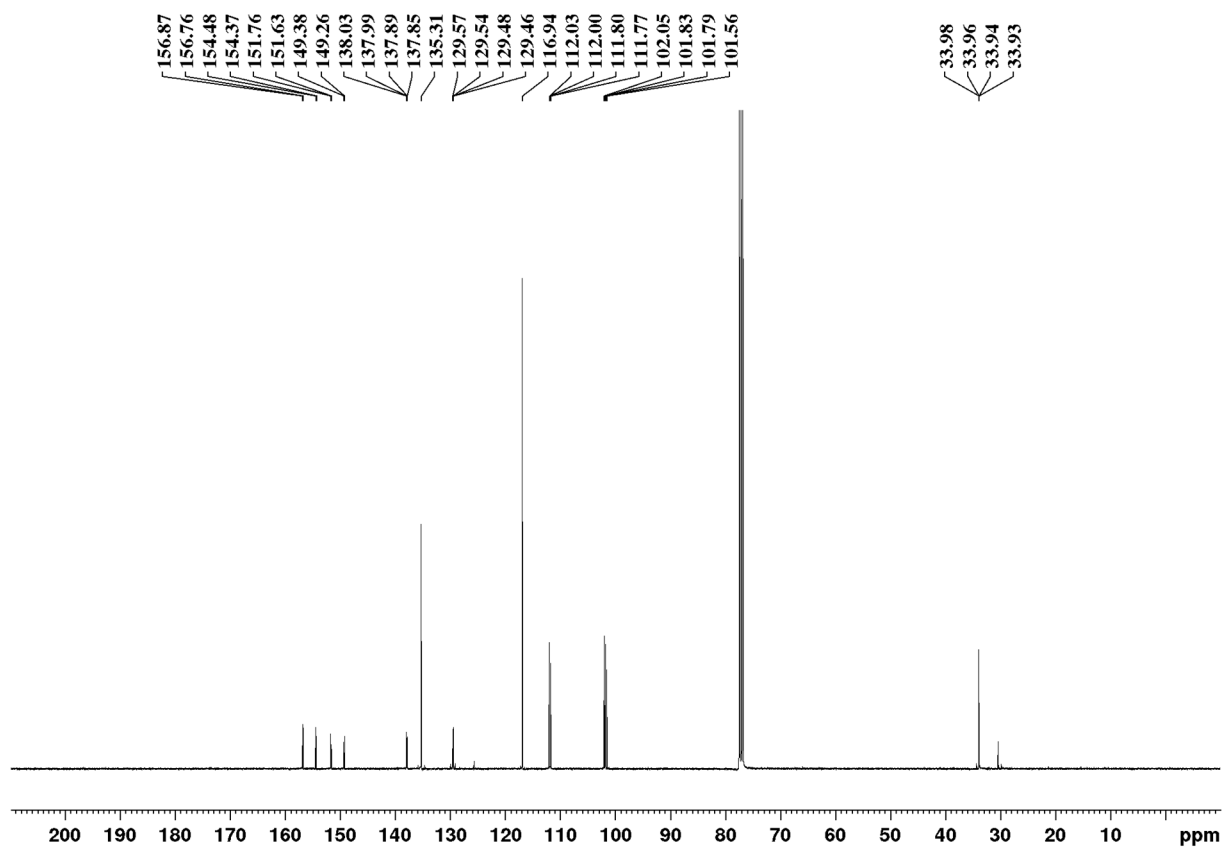
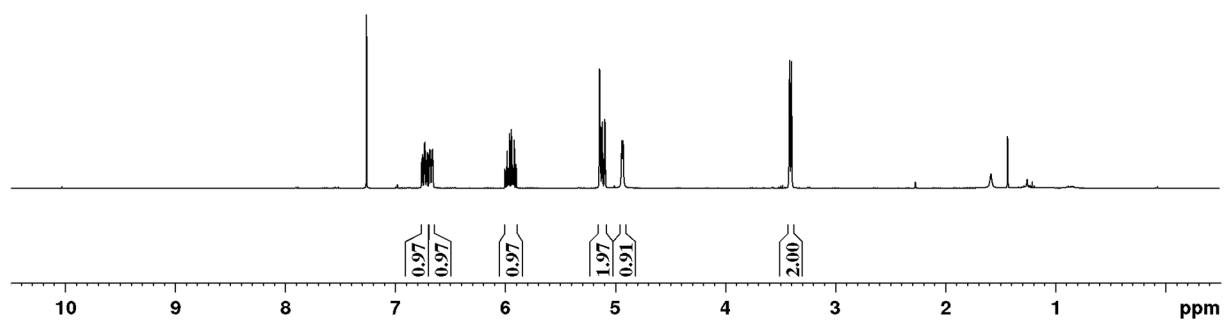
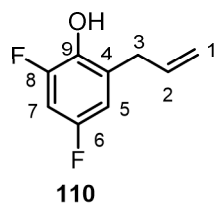
7.2.16 1-(3-Allyl-2-hydroxyphenyl)ethan-1-on (**106**)

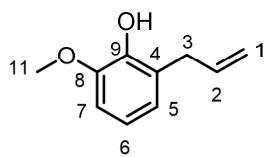
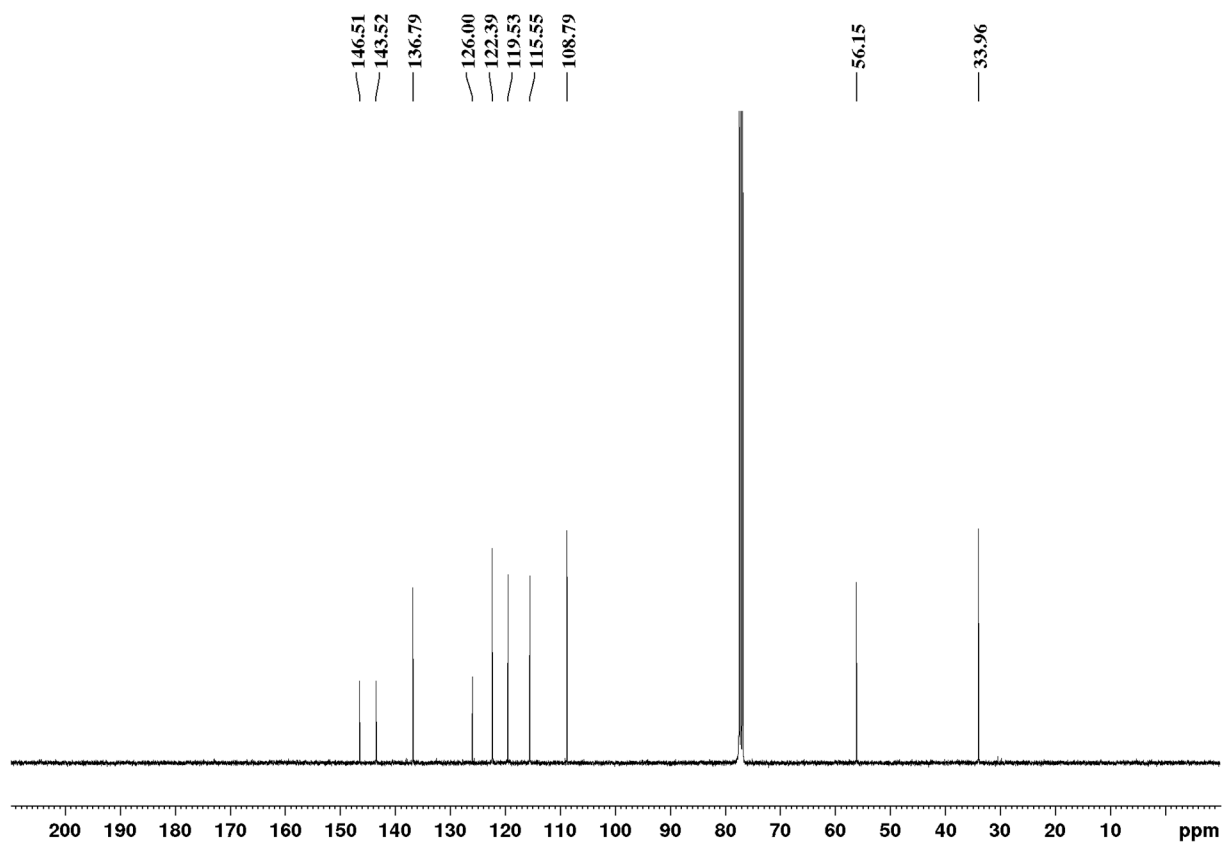
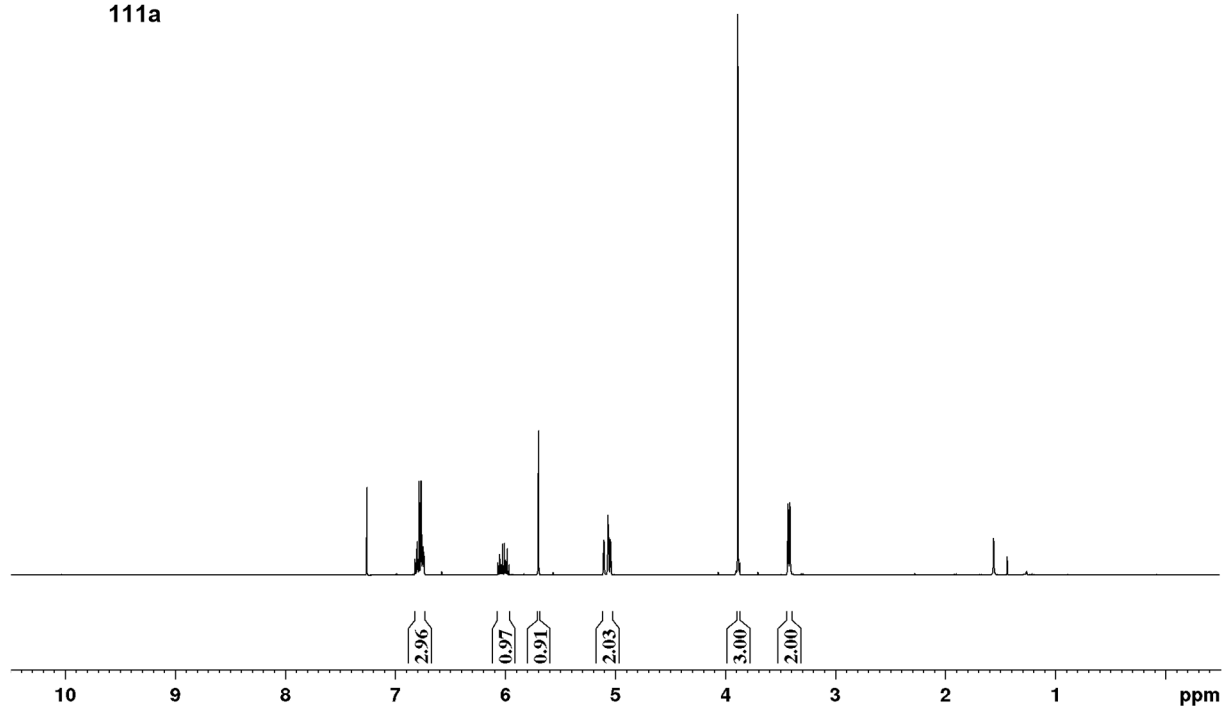
7.2.17 Methyl 3-allyl-2-hydroxybenzoat (**107**)

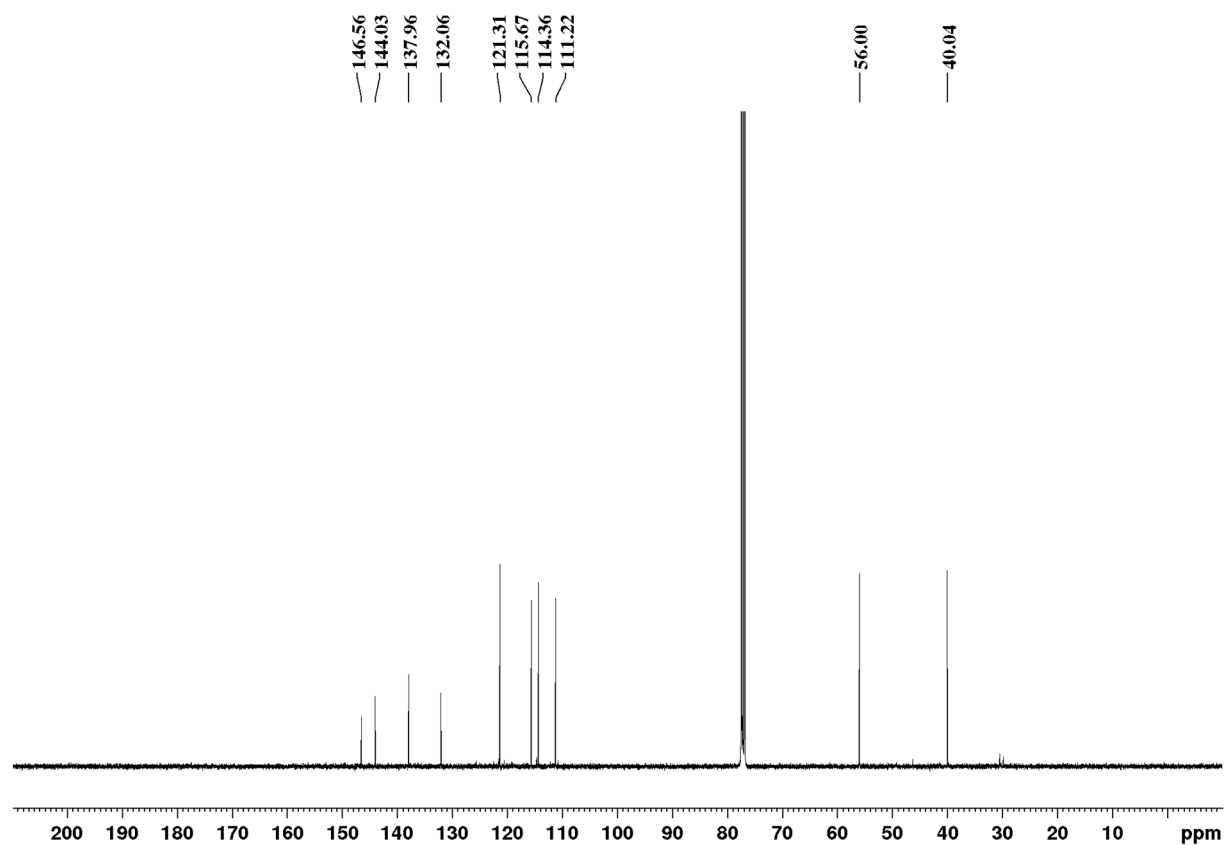
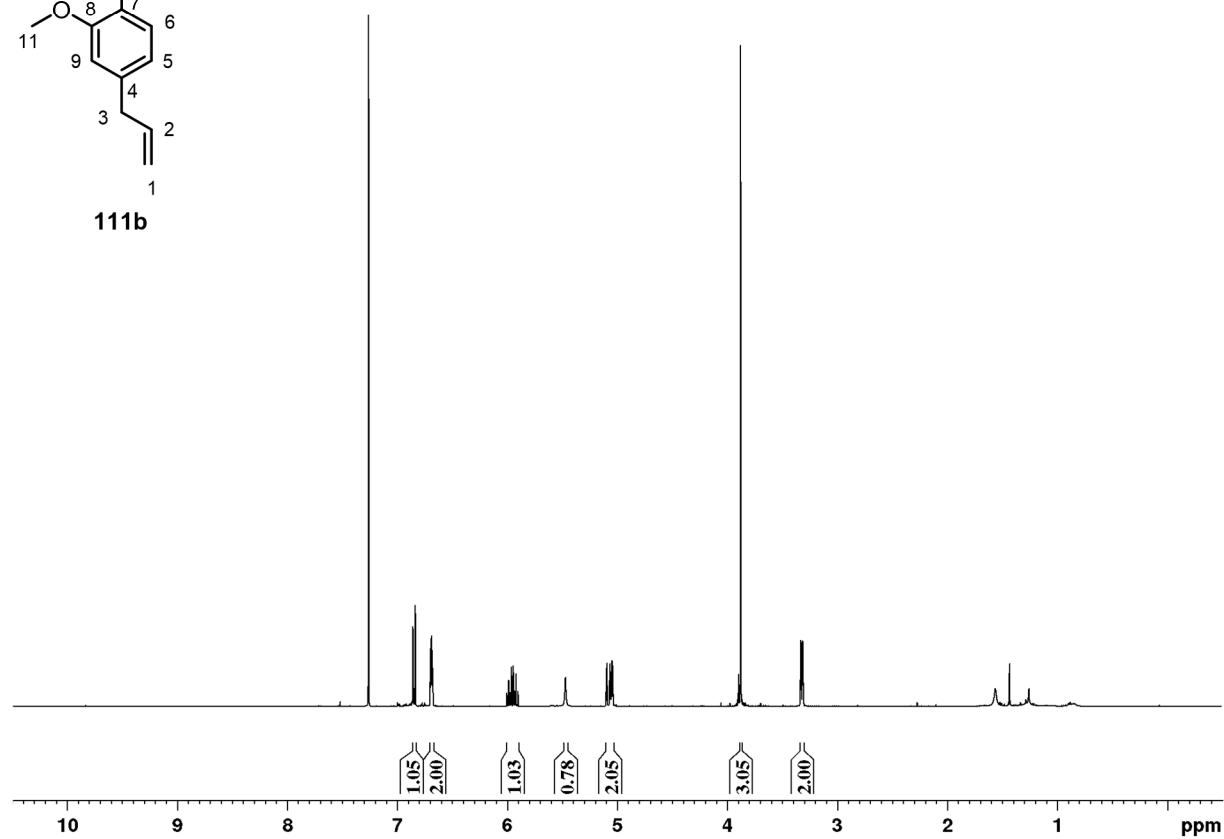
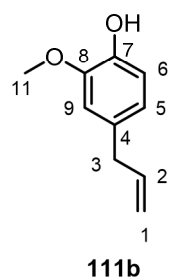
7.2.18 2-Allyl-6-fluorphenol (**108a**)**108a**

7.2.19 4-Allyl-2-fluorphenol (**108b**)

7.2.20 2-Allyl-4-fluorphenol (**109**)**109**

7.2.21 2-Allyl-4,6-difluorphenol (**110**)

7.2.22 2-Allyl-6-methoxyphenol (**111a**)**111a**

7.2.23 4-Allyl-2-methoxyphenol (**111b**)

7.3 Analytischen Daten, Gaschromatogramme und Fragmentierungsmuster zum Kapitel 4

7.3.1 Analyse der verwendeten Startmaterialien Eugenol (**111b**) und Isoeugenol (**133**)

Die Ausgangsverbindungen wurden gaschromatografisch analysiert und die Verunreinigungen auf Grundlage der NIST-Datenbank oder durch Vergleich vorliegender Fragmentierungsmuster der Reinsubstanzen zugeordnet. Bei einigen Nebenkomponenten lieferte die NIST-Datenbank verschiedene Vorschläge. Die Verbindungen wurden ausschließlich dann zugeordnet, wenn diese durch Vergleichsmessungen bestätigt werden konnten. Zusätzliche Verunreinigungen können nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da mittels Gaschromatografie nur ein Nachweis leichtflüchtiger Verbindungen erfolgt.

Eugenol (99.5 A[%]; Durchflusssystem 1. Generation):

Retentionszeit [min]	Flächenprozent A[%]	Zuordnung (NIST-Datenbank)
7.68	0.39	4-(2-Propenyl)-phenol
8.49	99.46	Eugenol (111b)
8.74	0.01	-
9.06	0.08	-
9.28	0.02	-
10.11	0.04	-

Eugenol (99.9 A[%]; Durchflusssystem 2. Generation):

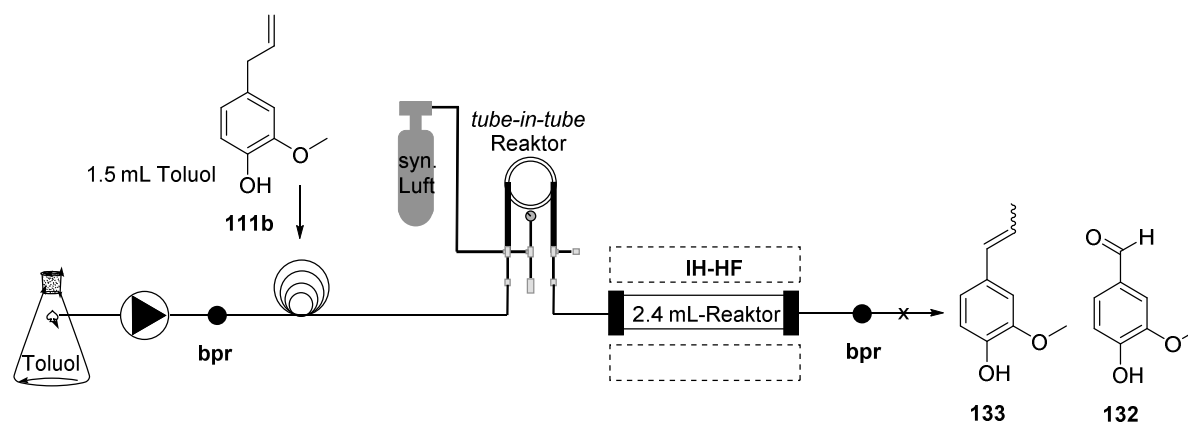
Retentionszeit [min]	Flächenprozent A[%]	Zuordnung (NIST-Datenbank)
7.29	0.03	-
8.01	0.01	-
8.09	99.90	Eugenol (111b)
8.84	0.02	-
9.20	0.03	-
9.27	0.01	-

Isoeugenol (99.1 A[%]; Durchflusssystem 1. Generation):

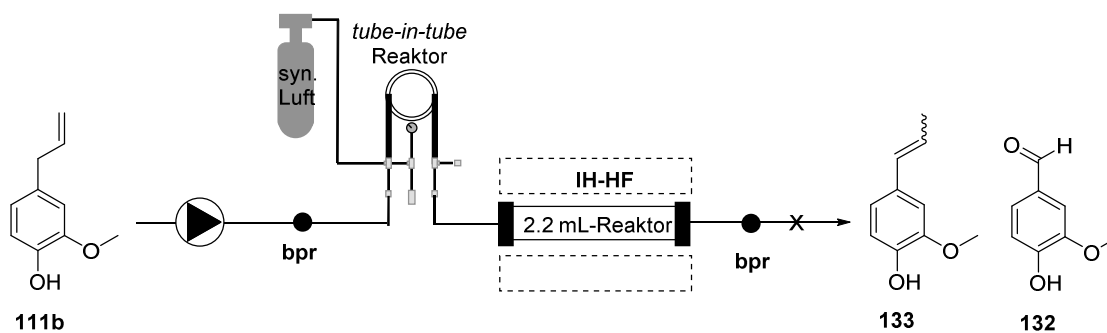
Retentionszeit [min]	Flächenprozent A[%]	Zuordnung (NIST-Datenbank)
8.33	0.03	-
8.51	0.28	-
8.58	0.04	Eugenol (111b)
8.81	0.04	Vanillin (132)
8.86	6.37	Z-Isoeugenol
9.08	0.01	-
9.15	92.70	E-Isoeugenol
9.63	0.43	-
9.93	0.04	-
10.16	0.05	-
10.56	0.02	-

Isoeugenol (98.9 A[%]; Durchflusssystem 2. Generation):

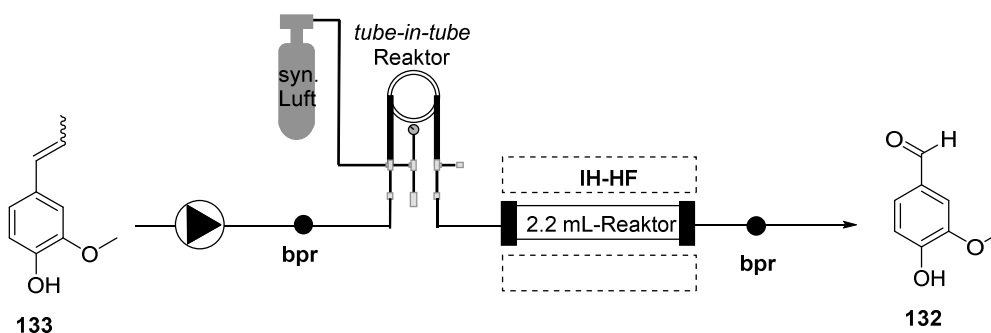
Retentionszeit [min]	Flächenprozent A[%]	Zuordnung (NIST-Datenbank)
8.03	0.13	Eugenol (111b)
8.36	4.92	(Z)-Isoeugenol
8.64	94.0	(E)-Isoeugenol
9.14	0.26	Vanillylmethylketon
12.05	0.07	-
13.16	0.10	-
13.26	0.09	-
13.29	0.19	-
13.50	0.23	-

7.3.2 Darstellung der Studien mittels *tube-in-tube*-Reaktor (Kapitel 4.3)**Tabelle 38:** Oxidation von Eugenol (111b) in Toluol unter Durchflussbedingungen in einem 1/4"-Stabreaktor.

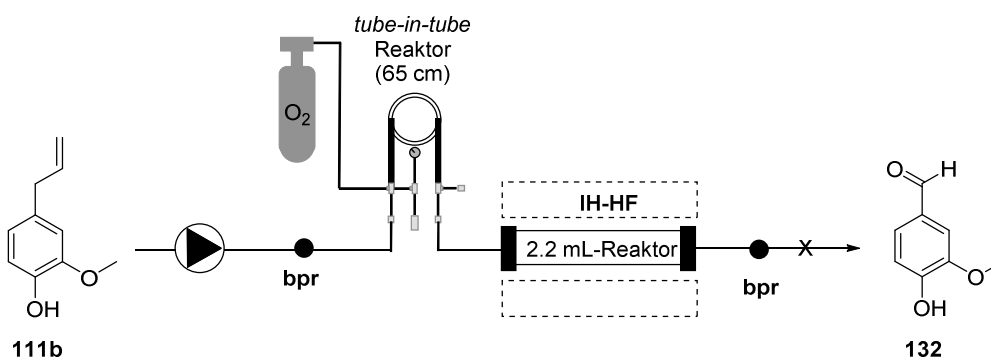
Versuch	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	p (Druckluft) [bar]	Vanillin A[%]
1.	100	0.5	16	10	-
2.	150	0.5	15	10	-
3.	170	0.1	15	10	-
4.	200	0.1	15	10	-

Tabelle 39: Lösungsmittelfreie Bedingungen für die Oxidation von Eugenol (111b) in Gegenwart komprimierter Luft.

Versuch	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	p (Druckluft) [bar]	Vanillin A[%]
1.	200	0.1	16	10	-
2.	250	0.1	16	10	-

Tabelle 40: Lösungsmittelfreie Bedingungen für die Oxidation von Isoeugenol (**133**) in Gegenwart komprimierter Luft.

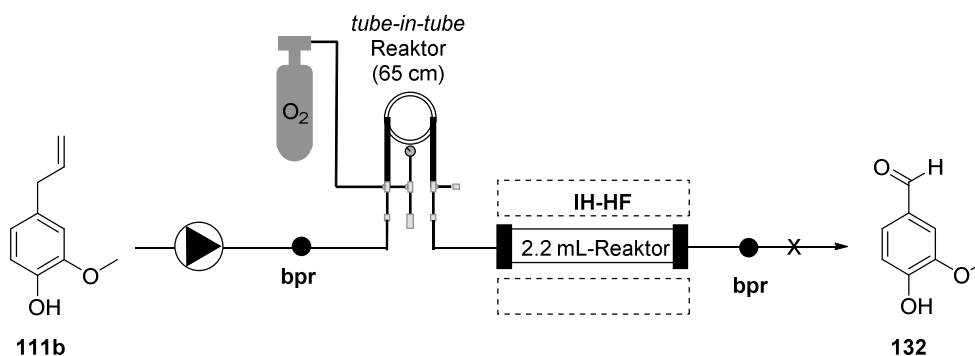
Versuch	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	$p(\text{Druckluft})$ [bar]	Vanillin $A[\%]$
1.	200	0.1	16	10 (38 cm*)	0.02
2.	200	0.1	16	10 (ca. 1 m*)	0.02
3.	250	0.1	16	10 (ca. 1 m*)	0.02

* Länge des *tube-in-tube*-Reaktors.**Tabelle 41:** Lösungsmittelfreie Bedingungen für die Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (5 bar).

Versuch	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	$p(\text{O}_2)$ [bar]	Vanillin $A[\%]$
1.	110	0.1	17	5	-
2.	130	0.1	17	5	-
3.	170	0.1	17	5	-
4.	200	0.1	17	5	-
5.	240	0.1	17	5	-
6.	280	0.1	17	5	-
7.	320	0.1	17	5	-

Tabelle 42: Gegenüberstellung der Umsatzänderung charakteristischer Signale der Oxidationsreaktion von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (5 bar).

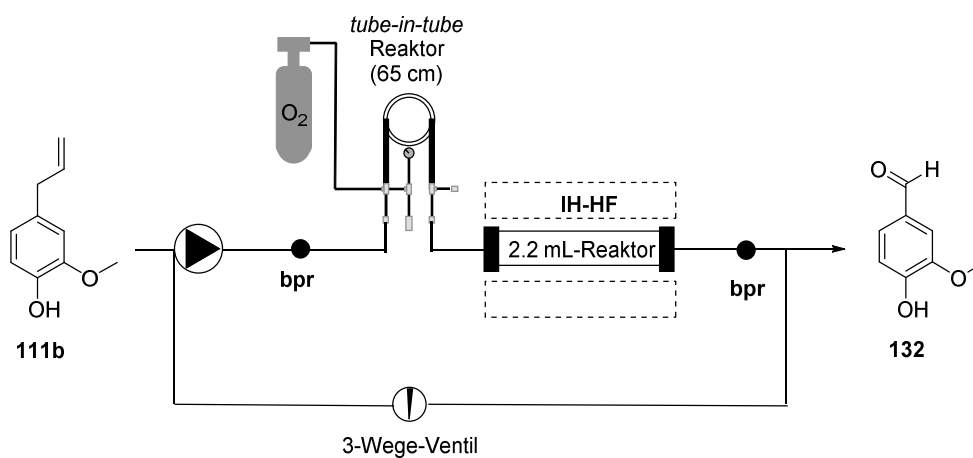
	Eugenol		Z-Isoeugenol		E-Isoeugenol	
	7.68 min	8.50 min	8.73 min	8.83 min	9.11 min	9.28 min
	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]
Ausgangs- material	0.39	99.5	0.01	-	-	0.02
110 °C	0.37	99.5	0.02	-	-	0.03
130 °C	0.41	99.5	0.02	-	-	0.03
170 °C	0.39	99.5	0.02	-	-	0.03
200 °C	0.46	99.4	0.02	-	0.03	0.02
240 °C	0.39	99.3	0.02	0.03	0.15	0.03
280 °C	0.38	99.5	0.02	0.09	0.97	0.02
320 °C	0.35	66.1	-	1.46	8.43	0.30

Tabelle 43: Lösungsmittelfreie Bedingungen für die Oxidation von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (10 bar).

Versuch	<i>T</i> [°C]	<i>Q</i> [mL/min]	<i>p</i> [bar]	<i>p</i> (O ₂) [bar]	Vanillin A[%]
1.	110	0.1	17	10	-
2.	130	0.1	17	10	-
3.	170	0.1	17	10	-
4.	200	0.1	17	10	-
5.	240	0.1	17	10	-
6.	280	0.1	17	10	-
7.	300	0.1	17	10	-
8.	320	0.1	17	10	-

Tabelle 44: Gegenüberstellung der Umsatzänderung charakteristischer Signale der Oxidationsreaktion in Gegenwart von Sauerstoff (10 bar).

	Eugenol		Z-Isoeugenol		E-Isoeugenol	
	7.68 min	8.50 min	8.73 min	8.83 min	9.11 min	9.28 min
	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]
Ausgangs-material	0.39	99.5	0.01	-	-	0.02
110 °C	0.50	99.3	0.02	-	0.02	0.02
130 °C	0.43	99.4	0.03	-	-	0.02
170 °C	0.40	99.4	0.03	-	-	0.03
200 °C	0.40	99.4	0.04	-	0.05	0.03
240 °C	0.44	99.2	0.03	0.02	0.22	0.02
280 °C	0.42	98.3	0.02	0.11	1.10	-
300 °C	0.42	95.5	-	0.43	3.12	0.05
320 °C	0.30	65.7	0.02	1.61	9.10	0.37

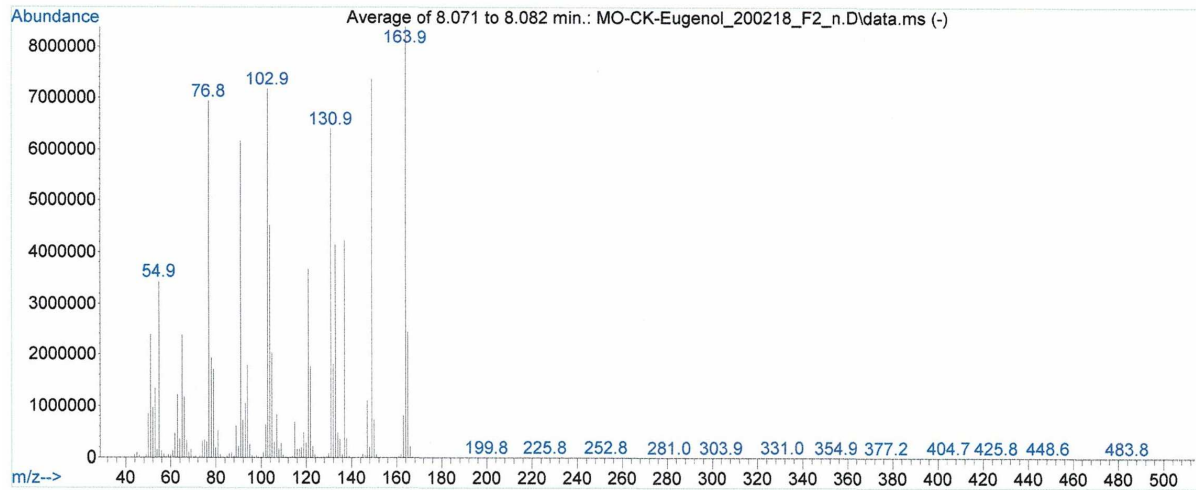
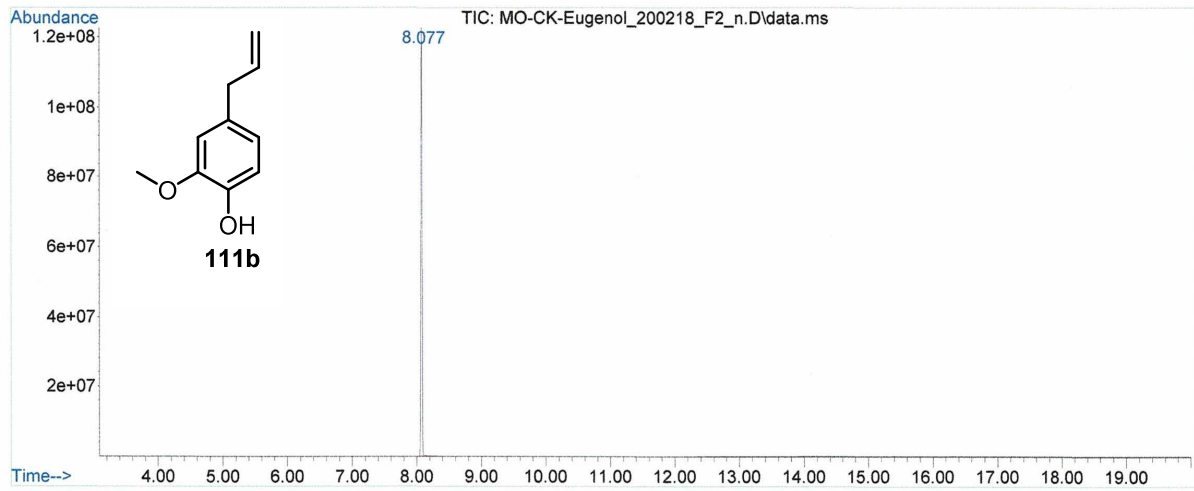
Tabelle 45: Zyklische Reaktionsführung von Eugenol (**111b**) in Gegenwart von Sauerstoff (10 bar).

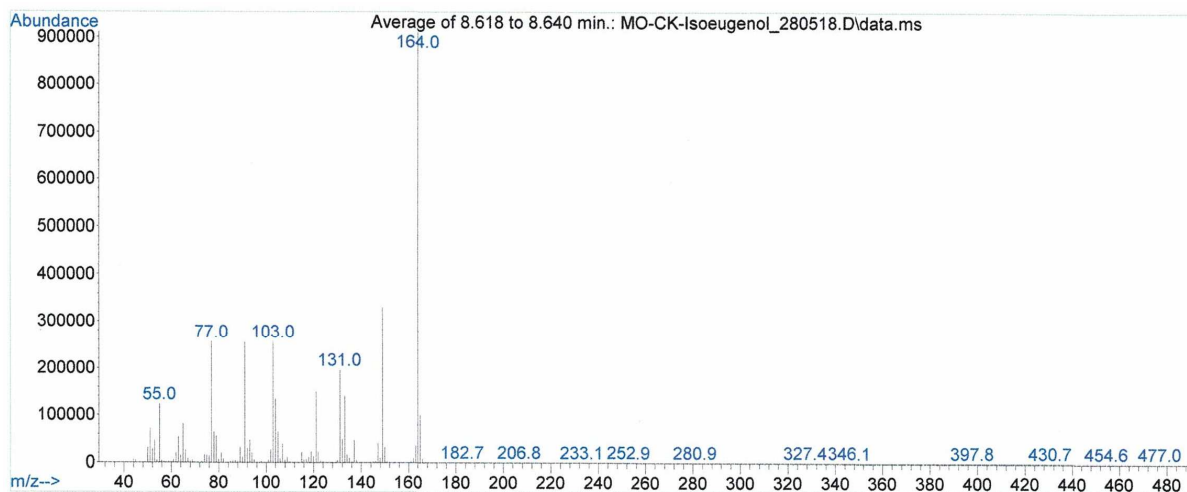
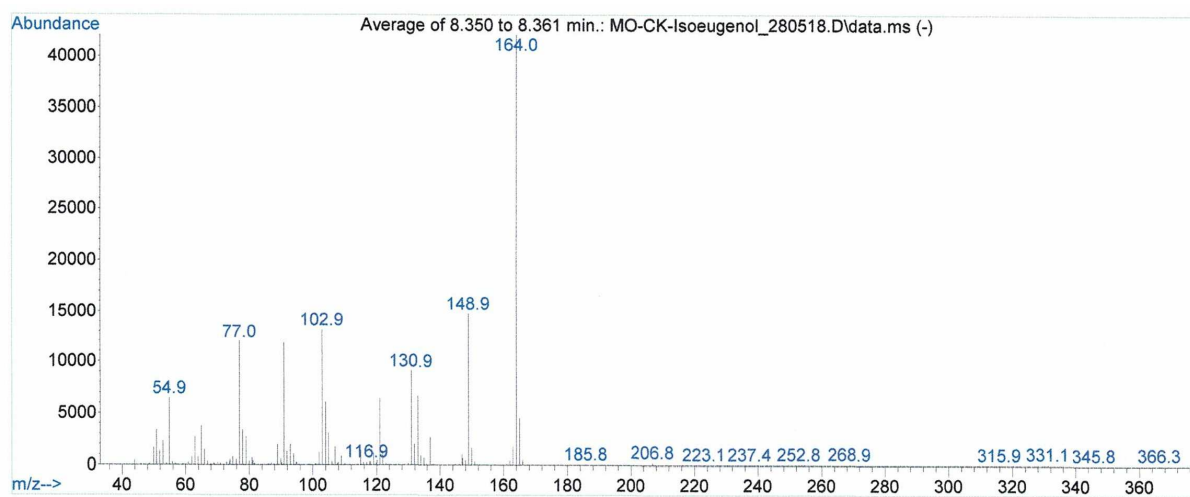
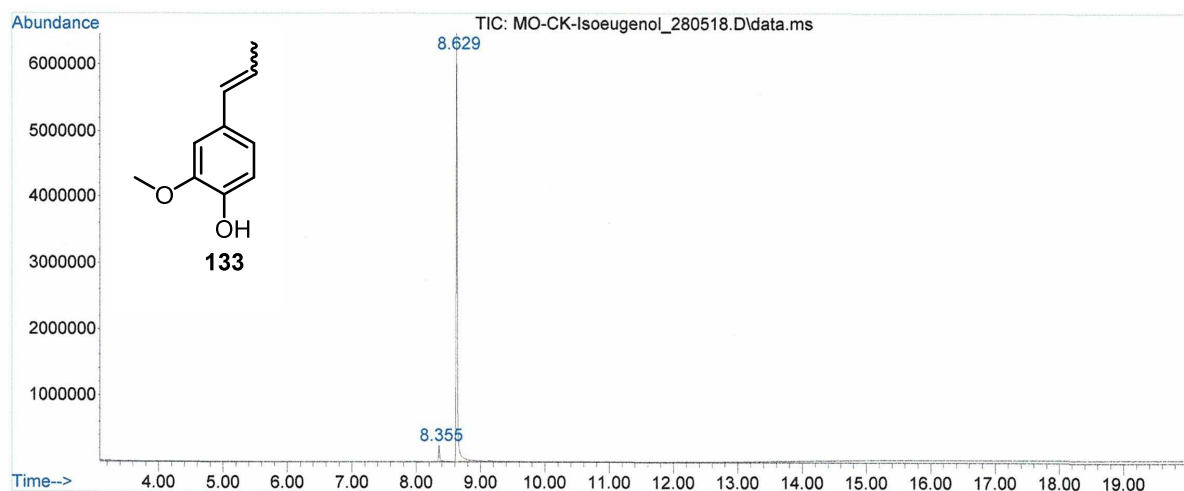
Versuch	T [°C]	Q [mL/min]	p [bar]	$p(\text{O}_2)$ [bar]	Vanillin A[%]
1.	200	0.1	7	10	0.29
2.	280	0.1	7	10	0.08

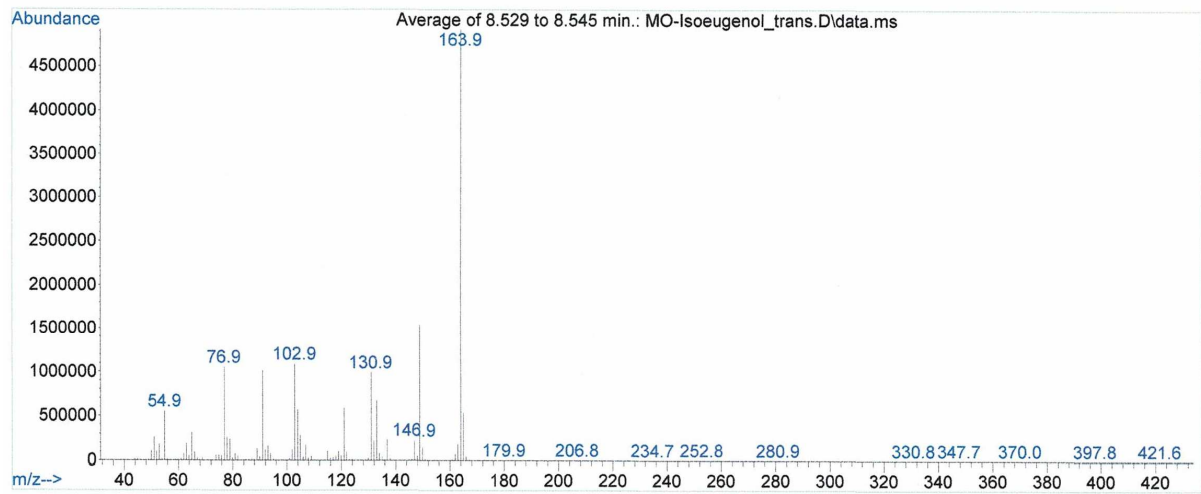
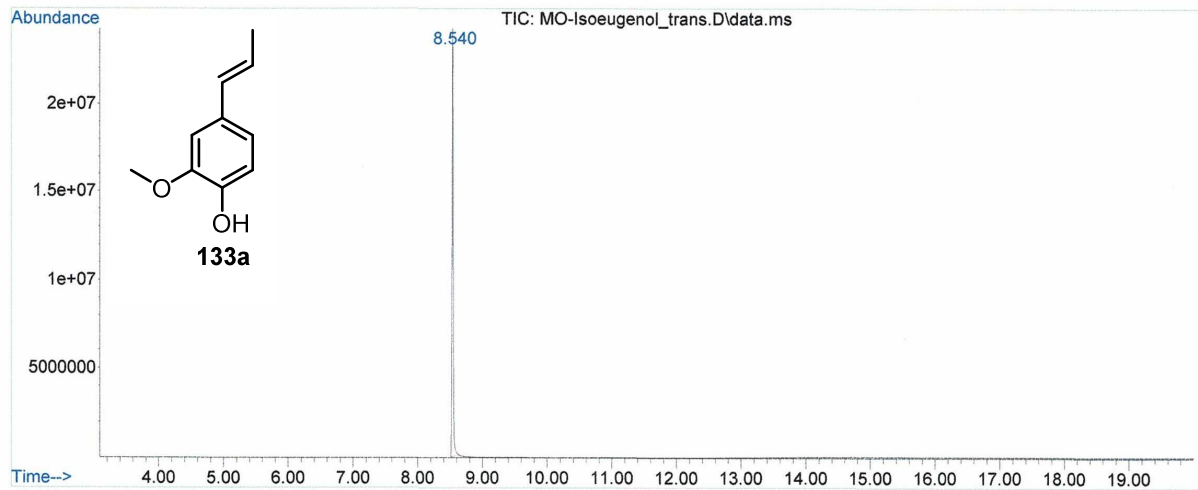
Tabelle 46: Darstellung der Umsatzänderung charakteristischer Signale während der Zyklisierung in Gegenwart von Sauerstoff (10 bar).

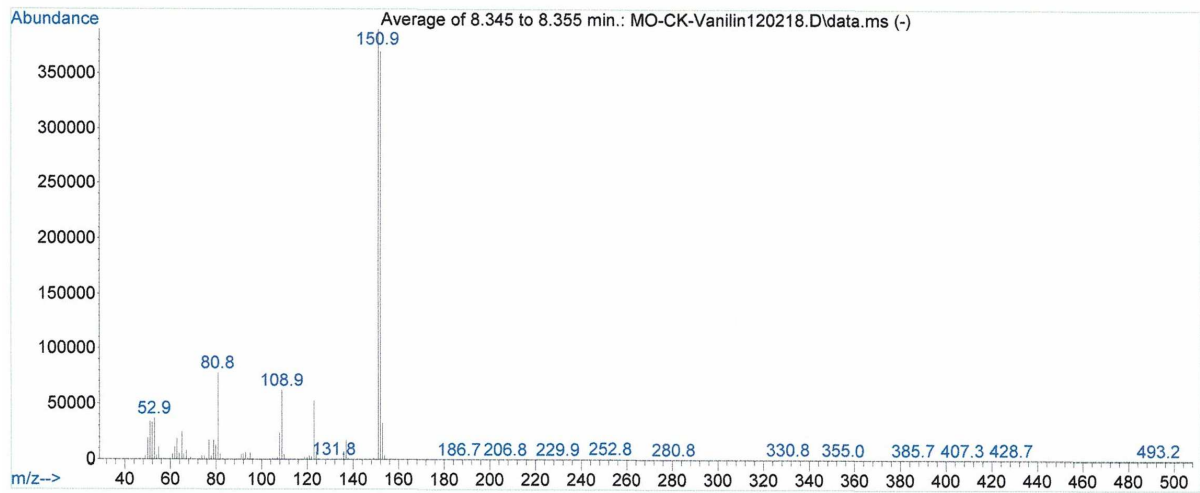
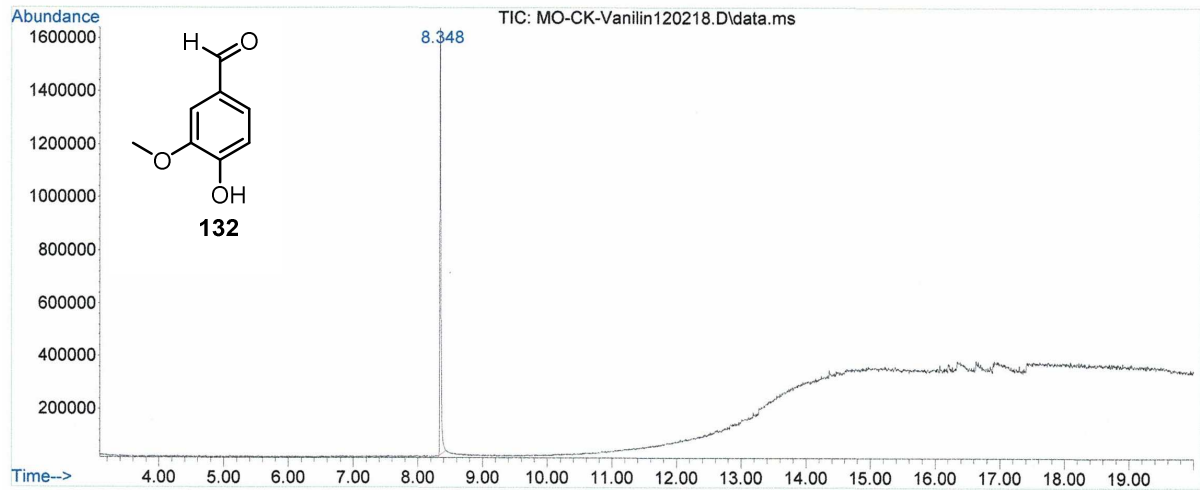
	Eugenol		Z-Isoeugenol		E-Isoeugenol	
	7.68 min	8.50 min	8.73 min	8.83 min	9.11 min	10.82 min
	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]	A[%]
Ausgangs-	0.39	99.46	0.01	-	-	-
material						
200 °C	0.47	97.26	0.02	0.04	0.51	0.95
280 °C	0.29	62.99	-	1.35	8.56	0.12

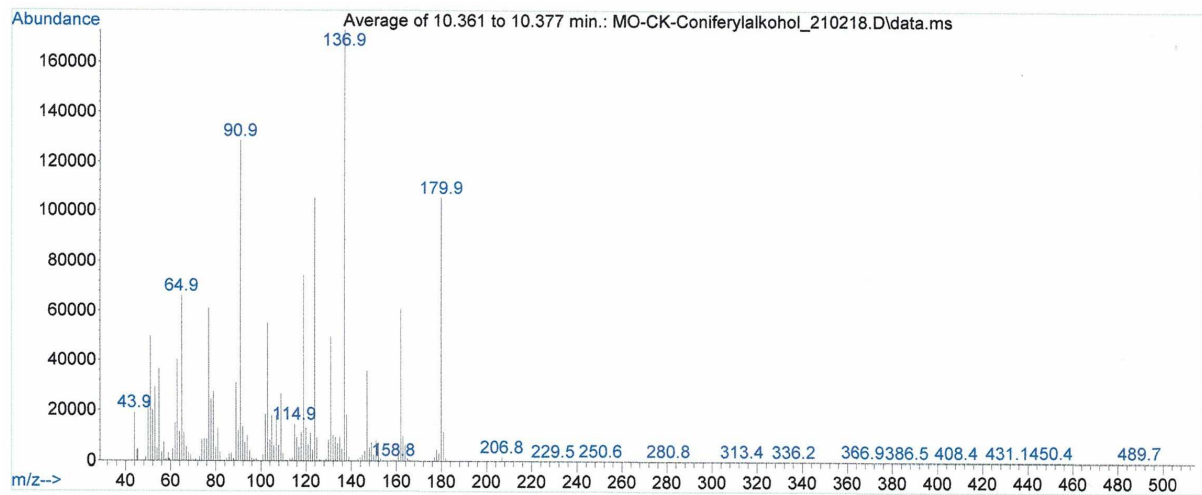
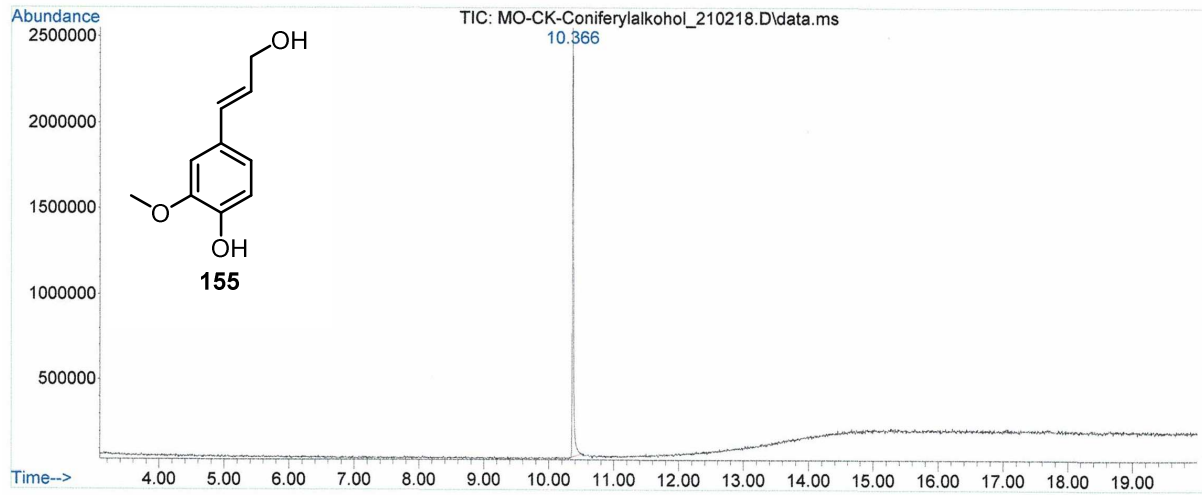
7.3.3 Chromatogramme und Fragmentierungsmuster charakteristischer Verbindungen

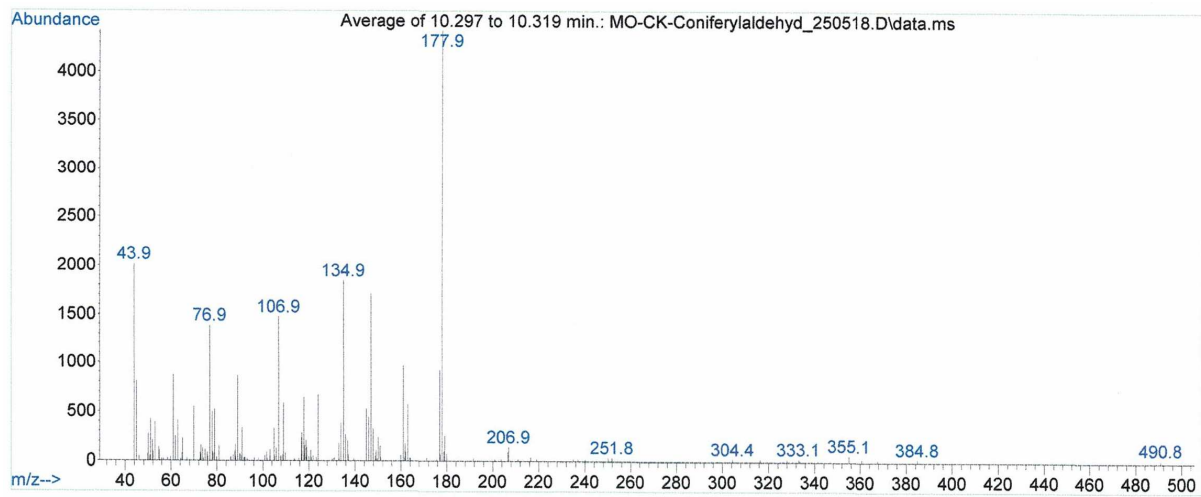
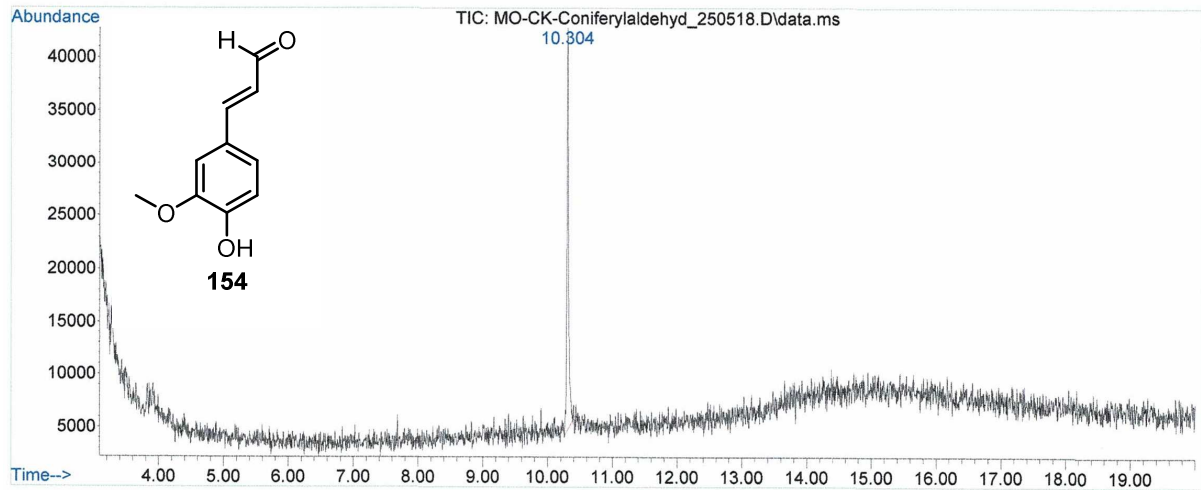












7.4 ICP-OES Analysen zum Kapitel 5

7.4.1 Zusammensetzung des erworbenen Pyrits vom RHEINISCHEN MINERALIEN-KONTOR DR. F. KRANTZ

Nach den ersten Pyrit-Experimenten sollten weitere Studien in Gegenwart von Pyrit durchgeführt werden. Deshalb wurde Pyrit (Pasto Bueno, Peru) und Chalkopyrit (Morenci, Arizona, USA) vom RHEINISCHEN MINERALIEN-KONTOR DR. F. KRANTZ käuflich erworben und mechanisch am Institut für Geowissenschaften mit einem Balkenbrecher und einer Scheibemühle bearbeitet. Anschließend wurde die Zusammensetzung von GOTTSCHALK¹⁴⁹ mittels ICP-OES bestimmt. Aufgrund der katalytischen Wirkung des Reaktormaterials kamen die verfeinerten Mineralien Pyrit und Chalkopyrit nicht mehr im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung, stehen aber im Arbeitskreis Kirschning zur Verfügung. Die Lagerung erfolgte unter inerter Atmosphäre. Vor Nutzung wird ein Erwärmen der Mineralien unter einer reduktiven Atmosphäre empfohlen. Während die Zusammensetzung des Pyrits Tabelle 47 zu entnehmen ist, werden die Analyseergebnisse für Chalkopyrit in Tabelle 48 gezeigt.

¹⁴⁹ C. Gottschalk, Institut für anorganische Chemie, Analytik, Leibniz Universität Hannover.

Tabelle 47: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung von Pyrit vom RHEINISCHEN MINERALIEN-KONTOR DR. F. KRANTZ.

Elemente	Spektrallinien [nm]	Pyrit [Gew.-%]	Pyrit [mg/kg]
Schwefel (S)	180.731	51.7 ± 0.4	
	182.034		
	238.204		
Eisen (Fe)	259.941	45.7 ± 0.7	
	261.187		
	275.573		
Calcium (Ca)	393.366	0.237 ± 0.009	
	396.847		
	422.673		
Kupfer (Cu)	324.754	0.136 ± 0.002	
	327.396		
Silicium (Si)	251.612		135 ± 12
	288.158		
Magnesium (Mg)	279.553		403 ± 17
	280.270		
Natrium (Na)	589.592		422 ± 17
Zink (Zn)	206.200		166 ± 59
	213.856		
Strontium (Sr)	407.771		19.4 ± 9.7
	421.552		
Chrom (Cr)	205.618		36.1 ± 9.6
	267.716		
	284.325		
Aluminium (Al)	396.152		139 ± 21

Die ICP-OES-Analyse ergab, dass es sich trotz des natürlichen Ursprungs um ein relativ reines Mineral handelt. Im Weiteren wird vermutet, dass in dem Mineral Pyrit ein Silicat- oder Quarz-Anteil vorliegt. Dieses wird durch die detektierten Elemente Silicium, Aluminium und die Alkali- sowie Erdalkalimetalle Natrium, Magnesium, Calcium und Strontium gestützt. Durch die Ähnlichkeit zum Eisen kommen Chrom und Kupfer häufig in mineralischen Vorkommen vor und werden anstelle von Eisen eingebaut.

Tabelle 48: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung von Chalkopyrit vom RHEINISCHEN MINERALIEN-KONTOR DR. F. KRANTZ.

Elemente	Spektrallinien [nm]	Pyrit [Gew.-%]	Pyrit [mg/kg]
Schwefel (S)	180.731	21.6 ± 0.5	
	182.034		
Eisen (Fe)	238.204	21.3 ± 0.4	
	261.187		
	275.573		
Kupfer (Cu)	224.700	12.3 ± 0.3	
	324.754		
	327.396		
Zink (Zn)	202.613	6.08 ± 0.09	
	206.200		
	213.856		
Calcium (Ca)	393.366	0.657 ± 0.012	
	396.847		
	422.673		
Aluminium (Al)	396.152	0.378 ± 0.004	
Silicium (Si)	251.612	0.186 ± 0.001	
	288.158		
Magnesium (Mg)	279.553	0.123 ± 0.005	
	280.270		
Kobalt (Co)	228.616	0.111 ± 0.002	
	230.786		
Mangan (Mn)	257.611		756 ± 22
	259.373		
Arsen (As)	228.812		306 ± 4
Cadmium (Cd)	214.438		317 ± 15
	226.502		
	228.802		
Silber (Ag)	328.068		90.1 ± 15.3
	338.289		
Natrium (Na)	589.592		53.6 ± 14.0
Chrom (Cr)	205.618		38.4 ± 13.4
	267.716		
	284.325		
Strontium (Sr)	407.771		28.7 ± 18.6
	421.552		

Die erhaltenen Messwerte weichen stark von einer idealen Zusammensetzung des Chalkopyrits (CuFeS_2 ; ideale Zusammensetzung 34.6 Gew.-% Cu, 30.5 Gew.-% Fe und 34.9 Gew.-% S) ab, sodass es sich um kein reines Chalkopyrit handelt. Vermutet wird, dass dieses mit weiteren Mineralien vorliegt. Möglich wäre Buntkupferkies, Galenit, Fluorit, Baryt, Pyrit, Sphalerit, Calcit oder Quarz.

7.4.2 ICP-OES Daten zu den untersuchten Proben des Konzentrationsmaximas im Edelstahlreaktor

Tabelle 49: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung der Proben der Konzentrationsmaxima im Edelstahlreaktor (durchgeführt von HORN).¹³⁶

Elemente	Spektrallinien [nm]	Gehalt Probe 5 [mg/L]	Gehalt Probe 6 [mg/L]
Aluminium (Al)	394.401	0	0
	396.152	0	0
Arsen (As)	193.696	0	0
Barium (Ba)	230.424	0.01	0.02
	455.403	0.02	0.03
	493.408	0.02	0.03
Calcium (Ca)	317.933	0.27	0.26
	422.673	0.28	0.26
Chrom (Cr)	205.560	0.11	0
	206.158	0.08	0
	267.716	0.11	0
Kupfer (Cu)	224.700	1.76	0.21
	324.754	1.62	0.20
	327.395	1.62	0.20
Eisen (Fe)	238.204	340	63.1
	239.563	340	62.3
	259.940	338	62.7
Kalium (K)	766.491	0	0
Magnesium (Mg)	279.800	0.28	0.06
	280.270	0.35	0.08
	285.213	0.34	0.08
Mangan (Mn)	257.610	8.91	1.74
	293.931	8.63	1.69
Natrium (Na)	589.592	0.82	0.47
Nickel (Ni)	221.648	63.2	9.72
	231,604	63.1	9.68
Schwefel (S)	180.669	0	0
	181.972	0.03	0
Silicium (Si)	250.690	2.27	0.71
	251.611	2.32	0.74
Titan (Ti)	334.188	0.0	0
	336.122	0	0
	337.280	0	0

7.4.3 ICP-OES Daten zu den untersuchten Proben des Konzentrationsmaximas im Emaille beschichteten Edelstahlreaktor

Tabelle 50: ICP-OES-Analyse zur Zusammensetzung der Proben der Konzentrationsmaxima im Emaille beschichteten Edelstahlreaktor (durchgeführt von HORN).¹³⁶

Elemente	Spektrallinien [nm]	Gehalt Probe 4 [mg/L]	Gehalt Probe 5 [mg/L]
Aluminium (Al)	394.401	1.91	0.85
	396.152	1.92	0.85
Arsen (As)	193.696	0.08	0.09
Barium (Ba)	230.424	0.92	0.75
	455.403	0.94	0.77
	493.408	0.91	0.74
Calcium (Ca)	317.933	22.9	16.9
	422.673	22.0	16.2
Chrom (Cr)	205.560	2.89	3.65
	206.158	2.79	3.56
	267.716	2.89	3.66
Kupfer (Cu)	224.700	1.16	1.28
	324.754	1.11	1.21
	327.395	1.10	1.21
Eisen (Fe)	238.204	55.7	72.5
	239.563	54.9	71.8
	259.940	55.4	72.1
Kalium (K)	766.491	0.25	0
Magnesium (Mg)	279.800	7.18	4.84
	280.270	7.09	4.79
	285.213	6.99	4.75
Mangan (Mn)	257.610	1.57	1.57
	293.931	1.53	1.68
Natrium (Na)	589.592	74.3	66.6
Nickel (Ni)	221.648	11.0	13.2
	231,604	10.9	13.2
Schwefel (S)	180.669	0.25	0.30
	181.972	0.06	0
Silicium (Si)	250.690	93.8	81.9
	251.611	95.5	83.3
Titan (Ti)	334.188	0.09	0.10
	336.122	0.08	0.08
	337.280	0.09	0.10

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning für die Betreuung und Unterstützung in den vergangenen vier Jahren bedanken. Zusätzlich zu der freien Gestaltung der Arbeit bat Prof. Dr. Andreas Kirschning mir die Möglichkeit in zahlreichen Kooperationen und Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen meine Expertise im Bereich der Durchflusschemie auf bestehende *batch*-Prozesse zu übertragen und diese dadurch zu erweitern. Auf diesem Weg möchte ich mich für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Im Weiteren möchte ich Prof. Dr. Thomas Scheper für die Übernahme des Koreferats und des Prüfungsvorsitzes meinen Dank aussprechen sowie Prof. Dr. Holger Butenschön für die Übernahme des Amtes als Drittprüfers danken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Gerald Dräger für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, Unterstützung und die zahlreichen Gespräche und Diskussionen.

Ohne die stetige, schnelle und unmittelbare Hilfe des Sekretariats in Person von Ines-Britta Roloff, Monika Griese und Christine Bartetzko wäre vieles wesentlich aufwändiger, wenn nicht gar unlöslich gewesen. Vielen, lieben Dank für Eure Hilfe in allen Belangen.

Während meiner Promotionszeit musste ich des Öfteren feststellen wie wichtig analytische Verfahren für den unmittelbaren Erfolg neuer Themengebiete sind. Den Grundstein hierfür legten neben Dr. Gerald Dräger, Roswitha Reichel und Anne Schulz im Massendepartment, Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Sabine Ohlrogge in der NMR-Spektroskopie. Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten ICP-OES Messungen wurden von Christine Gottschalk und Ingo Horn durchgeführt. Danke für die Unterstützung und schnelle Messung der generierten Proben.

Mein weiterer Dank gilt Jürgen Fischer, Mihail Astratov und Rainer Lenz, die stets eine schnelle Chemikalienbestellung und Ausgabe ermöglichten.

Innerhalb der verschiedenen Projekte durfte ich erfolgreich mit zahlreichen Kooperationspartnern zusammenarbeiten. Auf diesem Weg möchte ich mich dafür bei Dr. Andreas Winkel und Dr. Katharina Doll der Medizinischen Hochschule Hannover, Dr. Christian Ostertag-Henning von der Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe, Dr. Michael Backes und Dr. Sandra Börding von der Symrise AG sowie Dr. Nitin T. Patil, Dr. Catherine Gaulon-Nourry und Sigrid Gavelle bedanken.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich bei Samhita Banerjee, Vanessa Harms, Dr. Dagmar Höltje, Petra Neubauer, Therese Planke, Friederike Schäkel und meinem Flow-buddy Alexandra Seemann bedanken.

Mein besonderer Dank gilt neben allen dem OCI und BMWZ angehörigen Arbeitsgruppen vor allen Dingen allen ehemaligen und neuen Kollegen des Arbeitskreises Kirschning für die tolle gemeinsame Zeit. In diesem Zusammenhang möchte ich besonders Alexandra Seemann, Sibel Türkkän, Dominik Werz, Therese Planke und Samhita Banerjee für die unvergessliche gemeinsame Zeit, den Rückhalt in den vergangenen vier Jahren sowie Hilfe und Unterstützung Danke sagen. Ohne Euch wären die letzten Jahre nicht halb so schön gewesen. Der größte Dank gebührt jedoch meiner Familie und Freunden, die mir in den letzten Jahren mit steter Geduld und unermesslichen Verständnis zur Seite standen und mir dadurch immer den notwendigen Rückhalt boten.

Vielen, lieben Dank für alles!

Lebenslauf

Mona Oltmanns

Chemielaborantin, Master of Science



Persönliches

Geboren am 29. Januar 1987
in Bassum
Ledig

Berufliche Erfahrung

- | | |
|----------------------|---|
| Seit 10/2018 | Symrise AG, Holzminden <ul style="list-style-type: none">▪ Postdoc: Process development |
| 10/2013 – 15.12.2013 | BASF, Ludwigshafen <ul style="list-style-type: none">▪ Forschungspraktika |
| 07/2012 – 09/2012 | Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen <ul style="list-style-type: none">▪ Bachelorarbeit:
„Elektrochemische Oxidation von Arzneimittelkandidaten sowie Isolierung der Produkte“ |
| 02/2010 – 09/2012 | Abbott Products GmbH, Hannover <ul style="list-style-type: none">▪ Innerhalb des Bachelorprogramms tätig als Chemielaborantin in der Abteilung Chemical Design and Synthesis.▪ Erfahrung im Bereich Schutzgruppentechnik, Reaktionen bei sehr tiefer Temperatur unter Inertgas und C-C-Verknüpfungsreaktionen.▪ Reinigung von Gemischen mittels Flashchromatographie, Mitteldruck-Chromatographie und Kristallisation. |
| 06/2009 – 02/2010 | Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover (Tätigkeiten siehe oben) |

Akademischer Werdegang und Ausbildung

- | | |
|-------------------|--|
| 12/2014 – 09/2018 | Promotion, Prof. Dr. A. Kirschning
Universität Hannover |
|-------------------|--|

- Durchflusssynthese
 - Hochdruck- und Hochtemperaturreaktionen
 - Zweistufensynthese
 - Oxidationsreaktionen in Kooperation mit der Symrise AG
 - Entwicklung von bakteriziden/bakteriostatischen Strukturmotiven für die regenerative Medizin
- 10/2012 – 09/2014 **Studiengang Master of Science: Wirk- und Naturstoffchemie
Universität Hannover**
- Abschluss Master of Science (1,2 mit Auszeichnung)
- 10/2009 - 09/2012 **Studiengang Bachelor of Science
Universität Hannover**
- Abschluss Bachelor of Science (1,3)
- 08/2006 – 06/2009 **Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover
Justus von Liebig Schule, Hannover**
- Abschluss zur Chemielaborantin (96%, 1)
- 07/1999 – 07/2006 **Abitur
Gymnasium Sulingen**
- Oberstufe mit Abschluss Abitur (2,2)

Aktivitäten

- 12/2014 – 09/2018 **Kooperationen/Zusammenarbeit:**
- **Dr. Michael Backes**
Symrise AG Holzminden
 - **Dr. Nitin T. Patil**
CSIR -National Chemical Laboratory
 - **Dr. Catherine Gaulon-Nourry**
Institut des Molécules et des Matériaux du Mans
 - **Dr. Andreas Winkel**
Medizinischen Hochschule Hannover
 - **Dr. Christian Ostertag-Henning**
Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe
- 12/2014 – 09/2018 **Entwicklung und Leitung des Katalysepraktikums im Bereich der organischen Chemie des Wahlmoduls Katalyse im Masterstudiengangs**
- 12/2014 – 09/2018 **Betreuung der Praktika OC1b und OCII**

Weiterbildungen

02/2019	Toxikologie und Ökotoxikologie Teil II
12/2018	Toxikologie und Ökotoxikologie Teil I
09/2012	LC/MSD Seminar
03/2011	Reach und GHS
01/2011	„Gute Laborpraxis“ und GMP für Einsteiger
12/2010	HPLC-Basiskurs
2007 – 2009	interner Englisch-Sprachkurs
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abschluss mit Level 2/B1 (BULATS)

Kenntnisse und Fähigkeiten

Sprachen	Latein: Grundkenntnisse Französisch: Grundkenntnisse
EDV	MS-Office (Word, Excel, PowerPoint), ChemBioDraw, Topspin MassLynx, Labview
Analytische Methodik	HPLC, GC-MS, LC-MS, NMR

Wissenschaftliche Beiträge

Vortrag	ORCHEM 2016 <i>“Organic Synthesis in Water under High Pressure and High Temperature Conditions in a Flow System”</i>
Poster	<p><i>“The effect of water on the aromatic Claisen rearrangement under high pressure and high temperature conditions in a flow system”</i>, Leibniz Symposium, Hannover, Deutschland, Februar 2018.</p> <p><i>“The effect of water on the aromatic Claisen rearrangement under high pressure and high temperature conditions in a flow system”</i>, Beilstein Symposium, Potsdam, Deutschland, September 2017.</p> <p><i>“The effect of water on the aromatic Claisen rearrangement under high pressure and high temperature conditions in a flow system”</i>, International Symposium on Synthesis and Catalysis, Evora, Portugal, September 2017.</p> <p><i>“Organic Synthesis in Water under High Pressure and High Temperature Conditions in a Flow System”</i>, Leibniz Symposium, Hannover, Deutschland, Februar 2017.</p>

“Organic Synthesis in Water under High Pressure and High Temperature Conditions in a Flow System”, ORCHEM, Weimar, Deutschland, September 2016.

Stipendium

2010 – 2012

**Begabtenförderung Berufliche Bildung
Aufnahme in das Förderprogramm des Bundesministeriums für
Bildung und Forschung**

2013

**Stipendium des Freundeskreis der Leibniz Universität für
außergewöhnliche Leistungen im Bachelorstudium**