

**Universität  
Rostock**



Traditio et Innovatio

**Selektive Wacker-Oxidation von 1,9-Cyclohexadecadien zu  
8-Cyclohexadecenon und Funktionalisierungsreaktionen  
anderer duftstoffrelevanter Substrate**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der mathematisch naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

angefertigt am Leibniz-Institut für Katalyse e.V.

an der Universität Rostock

vorgelegt von

**Tom Brunzel**

aus Neumünster

Rostock, 24. Januar 2020

**Gutachter:**

Prof. Dr. Matthias Beller, Universität Rostock, Leibniz Institut für Katalyse e.V.  
Prof. Dr. Malte Brasholz, Universität Rostock, Instiut für Chemie  
Prof. Dr. Ivana Fleischer, Universität Tübingen, Institut für Organische Chemie

**Jahr der Einreichung:** 2020

**Jahr der Verteidigung:**2020





# Inhaltsverzeichnis

|  |      |
|--|------|
| Zusammenfassung .....  | ix   |
| Abstract.....  | ix   |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | xi   |
| Allgemeine Abkürzungen .....                                       | xi   |
| Chemische Abkürzungen .....  | xiii |
| Selbstständigkeitserklärung.....                                   | xv   |
| Danksagung.....  | xvii |
| 1. Einleitung.....   | 1    |
| 1.1. Die Bedeutung von Moschus in der Duftstoffindustrie.....      | 1    |
| 1.1.1. Natürliche Moschusduftstoffe.....                           | 1    |
| 1.1.2. Synthetischer Moschus.....                                  | 2    |
| 1.2. 8-Cyclohexadecenon (8-CHD) .....                              | 4    |
| 2. Zielsetzung.....  | 6    |
| 3. Theoretischer Teil.....   | 8    |
| 3.1. Bedeutung der Katalyse .....                                  | 8    |
| 3.2. Katalyse in der chemischen Industrie .....                    | 8    |
| 3.2.1. Homogene Katalyse in der Industrie .....                    | 9    |
| 3.2.2. Palladium in der homogenen Katalyse .....                   | 9    |
| 3.3. Wacker-Oxidation .....  | 11   |
| 3.3.1. Mechanistische Aspekte .....                                | 11   |
| 3.3.1.1. Syn- und anti-Hydroxypalladierung.....                    | 13   |
| 3.4. Wacker-Oxidation terminaler Olefine .....                     | 15   |
| 3.4.1. Oxidationsmittel .....                                      | 16   |
| 3.4.1.1. Aerobe Oxidationsbedingungen.....                         | 17   |
| 3.4.1.2. Anaerobe Oxidationsbedingungen.....                       | 21   |
| 3.5. Wacker-Oxidation cyclischer und interner Olefine .....        | 24   |
| 4. Experimenteller Teil .....                                      | 30   |
| 4.1. Wacker-Oxidation von 1,9-Cyclohexadecadien (1,9-CHDD).....    | 30   |
| 4.1.1. Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD unter Umgebungsluftdruck..... | 30   |
| 4.1.1.1. Variation der Reaktionsparameter .....                    | 31   |
| 4.1.2. Sauerstoffgekoppelte Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD.....     | 33   |
| 4.1.2.1. Variation der Reaktionsparameter .....                    | 34   |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 4.1.2.2. | Katalysatorrecycling .....  | 37 |
| 4.1.3.   | Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mit Peroxodisulfaten .....              | 37 |
| 4.1.3.1. | Variation der Reaktionsparameter .....                                | 38 |
| 4.2.     | Funktionalisierungsreaktionen von 1,8/9-CHDDon .....                  | 39 |
| 4.2.1.   | Herstellung eines isomeren Gemischs von 1,8/9-CHDDon.....             | 39 |
| 4.2.2.   | Baeyer-Villiger-Oxidation von 1,8/9CHDDon .....                       | 39 |
| 4.2.2.1. | Variation der Parameter für die BVO des Diketons .....                | 40 |
| 4.2.2.2. | Charakterisierung des isomeren Dilactongemischs.....                  | 40 |
| 4.2.3.   | Hydrierung von 1,8-CHDDon und 1,9-CHDDon.....                         | 41 |
| 4.2.3.1. | Auswahl des Hydrierkatalysators.....                                  | 41 |
| 4.2.3.2. | Charakterisierung des isomeren Diolgemischs.....                      | 42 |
| 4.3.     | Analytische Methoden .....  | 43 |
| 4.3.1.   | DFT-Kalkulation .....   | 43 |
| 4.3.1.1. | Koordination von 1,9-CHDD an kationische Pd(II)-Komplexe.....         | 43 |
| 4.3.2.   | Identifizierung und Charakterisierung der Produkte .....              | 44 |
| 4.3.2.1. | NMR-Spektroskopie .....   | 44 |
| 4.3.2.2. | Optische Spektroskopie .....  | 44 |
| 4.3.2.3. | Elementaranalyse.....   | 45 |
| 4.3.2.4. | MS-ESI .....  | 45 |
| 4.3.2.5. | GC/MS .....   | 45 |
| 4.3.3.   | Versuchsauswertung.....   | 46 |
| 4.3.3.1. | Ermittlung der Analytkonzentration .....                              | 46 |
| 4.3.3.2. | Berechnung reaktionsspezifischer Größen.....                          | 46 |
| 5.       | Ergebnisse und Diskussion .....                                       | 48 |
| 5.1.     | Validierung des Reaktionssystems für die Oxidation von 1,9-CHDD ..... | 48 |
| 5.2.     | Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mittels dikationischem Pd(II).....      | 52 |
| 5.2.1.   | Anaerobe Wacker-Oxidation.....  | 53 |
| 5.2.1.1. | Variation der Reaktionsparameter .....                                | 53 |
| 5.2.2.   | Aerobe Wacker-Oxidation.....  | 64 |
| 5.2.2.1. | Variation der Reaktionsparameter .....                                | 64 |
| 5.2.2.2. | Katalysatorrecycling.....   | 72 |
| 5.2.3.   | Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mit Peroxodisulfaten .....              | 73 |
| 5.2.3.1. | Variation der Reaktionsparameter .....                                | 74 |
| 5.2.4.   | Reaktionsmechanistische Untersuchungen .....                          | 79 |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 5.2.4.1. | Quantenmechanische Betrachtung.....                 | 80 |
| 5.2.4.2. | NMR-spektroskopische Untersuchungen.....            | 84 |
| 5.3.     | Funktionalisierungsreaktionen von 1,8/9-CHDDon..... | 88 |
| 5.3.1.   | Baeyer-Villiger-Oxidation.....                      | 88 |
| 5.3.2.   | Hydrierung .....                                    | 91 |
| 6.       | Zusammenfassung der Ergebnisse & Ausblick .....     | 94 |
| 7.       | Literaturverzeichnis .....                          | 99 |
| 8.       | Anhang.....   | A  |



## Zusammenfassung

Das ungesättigte makrocyclische Keton (*E/Z*)-8-Cyclohexadecenon (8-CHD; Globanone®) ist ein begehrter Moschusriechstoff für die Duftstoffindustrie und wird industriell über zwei Reaktionsstufen, ausgehend vom makrocyclischen 1,9-Cyclohexadecadien (isomeres Gemisch: 1,9-CHDD), synthetisiert. In dieser Arbeit wurde die direkte Oxidation des 1,9-CHDD zu 8-CHD durchgeführt, ohne über die Zwischenstufe des Monoepoxids zu gehen. Mittels Wacker-Oxidation ließ sich das Zielprodukt 8-CHD selektiv unter milden Reaktionsbedingungen darstellen. Darüber hinaus gelang es, das anfänglich anaerobe Oxidationssystem unter Gesichtspunkten „Grüner Chemie“ mit Sauerstoff als finalem Oxidans zu koppeln. Die als Hauptnebenprodukte gebildeten 1,8- bzw. 1,9-Cyclohexadecandione konnten durch Baeyer-Villiger-Oxidation und Hydrierversuche in potenziell kosmetikrelevante Substanzklassen überführt und so Möglichkeiten einer effektiven Seitenstromnutzung aufgezeigt werden. Mechanistische Untersuchungen zur Klärung der Ursache für die Katalysatordeaktivierung lassen eine Inhibierung des Katalysators durch das reine (*E/E*)-1,9-CHDD vermuten und stellen ein großes Problem für das zugrundeliegende Reaktionssystem dar.

## Abstract

The unsaturated macrocyclic ketone (*E/Z*)-8-cyclohexadecenone (8-CHD; Globanone®) is a highly appreciated musk fragrance for the fragrance industry and is synthesized industrially in two reaction steps starting from the macrocyclic 1,9-cyclohexadecadiene (isomeric mixture: 1,9-CHDD). In the present work, direct oxidation of 1,9-CHDD to 8-CHD was performed in a single reaction step. Using a modified Wacker-type oxidation reaction, the target product 8-CHD was selectively synthesized under mild reaction conditions. The initially anaerobic oxidation system was furthermore successfully coupled with oxygen as the final oxidant under the aspects of "green chemistry". The 1,8- and 1,9-cyclohexadecanediones formed as main side-products and considered as waste products were converted into potentially cosmetically relevant substance classes by Baeyer-Villiger oxidation and hydrogenation. Mechanistic investigations revealed that the catalyst was presumably inhibited by one of the diene isomers and presented a major drawback for this Wacker-type oxidation.



# Abkürzungsverzeichnis

## Allgemeine Abkürzungen

|                |   |
|----------------|---|
| anorg.         | anorganisch   |
| Atm.           | Atmosphäre  |
| ATR            | abgeschwächte Totalreflexion ( <i>attenuated total reflection</i> )             |
| Äq.            | Äquivalent  |
| BVO            | Baeyer-Villiger-Oxidation   |
| CI             | kosmetische Inhaltsstoffe ( <i>cosmetic ingredients</i> )                       |
| CPCM           | <i>conductor-like polarizable continuum model</i>                               |
| DFT            | diskrete Fourier-Transformation   |
| E <sub>A</sub> | Aktivierungsenergie   |
| EA             | Elementaranalyse  |
| ESI            | Elektrospray-Ionisation   |
| ETM            | Elektronentransfermediator ( <i>electron transfer mediator</i> )                |
| FID            | Flammenionisationsdetektor  |
| GC             | Gaschromatographie  |
| Gew.%          | Gewichtsprozent   |
| HRMS           | hochauflösende Massenspektrometrie ( <i>high resolution mass spectrometry</i> ) |
| IR             | Infrarot  |
| ISTD           | interner Standard   |
| Kat.           | Katalysator   |
| Koord.         | Koordination  |
| LM             | Lösungsmittel   |
| m (IR)         | <i>medium</i>   |
| <i>m</i> (NMR) | Multipllett   |
| MS             | Massenspektrometrie   |
| NMR            | Kernspinresonanz ( <i>nuclear magnetic resonance</i> )                          |
| Nr.            | Nummer  |

|                   |  |
|-------------------|--|
| Nu                | Nucleophil                                 |
| ox.               | oxidiert                                   |
| ppm               | <i>parts per million</i>                   |
| prod.             | produziert                                 |
| <i>qnt</i> (NMR)  | Quintett                                   |
| red.              | reduziert                                  |
| Ref.              | Referenzen                                 |
| rpm               | <i>revolutions per minute</i>              |
| RT                | Raumtemperatur                             |
| s.                | siehe                                      |
| S                 | Selektivität                               |
| s (IR)            | <i>strong</i>                              |
| SA                | synthetische Luft ( <i>synthetic air</i> ) |
| TOF (MS)          | <i>time of flight</i>                      |
| TOF               | <i>turnover frequency</i>                  |
| TON               | <i>turnover number</i>                     |
| UV/VIS            | Ultraviolett/ <i>visible</i>               |
| V <sub>ges.</sub> | Gesamtvolumen                              |
| w (IR)            | <i>weak</i>                                |
| WFR               | Wiederfindungsrate                         |
| X                 | Umsatz                                     |
| Y                 | Ausbeute                                   |

## Chemische Abkürzungen

|              |  |
|--------------|--|
| AQ           | 9,10-Anthrachinon ( <i>9,10-Anthraquinone</i> )  |
| BQ           | 1,4-Benzochinon ( <i>1,4-Benzoquinone</i> )  |
| 1,8-CHDDon   | 1,8-Cyclohexadecandion   |
| 1,9-CHDDon   | 1,9-Cyclohexadecandion   |
| 1,8/9-CHDDon | isomeres Gemisch aus 1,8-CHDDon und 1,9-CHDDon   |
| 1,8-CHDDol   | ( <i>cis/trans</i> )-1,8-Cyclohexadecandiol  |
| 1,9-CHDDol   | ( <i>cis/trans</i> )-1,9-Cyclohexadecandiol  |
| 1,8/9-CHDDol | isomeres Gemisch aus 1,8-CHDDol und 1,9-CHDDol   |
| 1,9-CHDD     | 1,9-Cyclohexadecadien  |
| 8-CHD        | 8-Cyclohexadecenon   |
| 1,5-COD      | 1,5-Cyclooctadien  |
| DCPD         | Dicyclopentadien   |
| HQ           | 1,4-Hydrochinon ( <i>1,4-Hydroquinone</i> )  |
| ADBI         | 4-Acetyl-1,1-dimethyl-6- <i>tert</i> -butyldihydroinden                                      |
| Acac         | Acetylacetonat   |
| AHMI         | 6-Acetyl-1,1,2,3,3,5-hexamethyldihydroinden  |
| AHTN         | 7-Acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyltetrahydronaphthalen  |
| ATII         | 5-Acetyl-1,1,2,6-tetramethyl-3-isopropyldihydroinden   |
| BHT          | Butylhydroxytoluol   |
| Co(salen)    | <i>N,N'</i> -Ethylenbis(salicylideniminato)-Cobalt(II)                                       |
| Co(TPP)      | 5,10,15,20-Tetraphenyl-21H,23H-porphin-Cobalt(II)  |
| DDQ          | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon ( <i>2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone</i> ) |
| DEA          | <i>N,N</i> -Diethylacetamid  |
| DMA          | <i>N,N</i> -Dimethylacetamid   |
| DMF          | <i>N,N</i> -Dimethylformamid   |
| DMP          | <i>N,N</i> -Dimethylpropionamid  |
| DMSO         | Dimethylsulfoxid   |

|                |   |
|----------------|---|
| DPMI           | 6,7-Dihydro-1,1,2,3,3-pentamethyl-4(5H)indanon                                  |
| EE             | Essigsäureethylester  |
| EtOH           | Ethanol   |
| Fe(Pc)         | Eisen(II)-Phthalocyanin   |
| HHCB           | 1,3,4,6,7,8-Hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta[ <i>g</i> ]-2-benzopyran |
| HPA            | Heteropolysäure ( <i>heteropoly acid</i> )                                      |
| <i>i</i> -PrOH | 2-Propanol ( <i>iso</i> -Propanol)  |
| <i>m</i> CBA   | <i>meta</i> -Chlorbenzoesäure ( <i>meta</i> -Chlorobenzoic acid)                |
| <i>m</i> CPBA  | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure ( <i>meta</i> -Chloroperoxybenzoic acid)       |
| MeCN           | Acetonitril   |
| NHC            | <i>N</i> -heterocyclische Carbene   |
| NMP            | <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon   |
| NQ             | 1,4-Naphthochinon ( <i>1,4-Naphthoquinone</i> )                                 |
| OTf            | Triflatgruppe   |
| OTs            | Tosylatgruppe   |
| Ph             | Phenylgruppe  |
| Phen           | 1,10-Phenanthrolin  |
| <i>p</i> -TsOH | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure  |
| PTFE           | Polytetrafluorethylen   |
| TBHP           | <i>tert</i> -Butylhydroperoxid  |
| TCBQ           | Tetrachlor- <i>p</i> -benzochinon ( <i>Tetrachloro-1,4-benzoquinone</i> )       |
| TEA            | Triethylammonium  |
| THF            | Tetrahydrofuran   |
| TMHD           | 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat  |
| TNT            | Trinitrotoluol  |

# Selbstständigkeitserklärung

Ich gebe folgende Erklärung ab:

1. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
2. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

---

(Tom Brunzel)

Rostock, den 24. Januar 2020



## Danksagung

Seit nun etwas mehr als vier Jahren durfte ich am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. im Bereich „Heterogen-katalytische Verfahren“, damals noch unter der Leitung von PD Dr. habil. Andreas Martin, eine hervorragende Ausbildung genießen und möchte nun, wo diese rückblickend doch sehr kurze Zeit langsam zu Ende geht, meinen Dank an all diejenigen aussprechen, die mich all die Jahre lang tatkräftig unterstützt und mir immer zur Seite gestanden haben.

Ein besonderer und herzlicher Dank gilt daher Dr. Angela Köckritz für die Überlassung des interessanten Themas, das Vertrauen in meine selbstständige Arbeit und die vielen Diskussionen, fachlich als auch zwischenmenschlich, welche mich als jungen Wissenschaftler geprägt haben und dessen Werte ich auch zukünftig gerne beibehalten und auch weitervermitteln möchte.

Ich möchte mich des Weiteren bei PD Dr. habil. Andreas Martin bedanken für die Aufnahme in den Arbeitskreis und dem mir entgegenbetrachteten Vertrauen.

Außerdem möchte ich mich bei der Symrise AG und den im Projekt involvierten Kollegen\innen bedanken, welche das Gelingen dieser Arbeit nicht nur durch die finanzielle Unterstützung erst ermöglichten, sondern auch durch die vielen fachlichen Diskussionen einen maßgeblichen Anteil an meinem Werdegang als Chemiker genommen haben.

Einen weiteren großen Dank möchte ich auch meinen Arbeitskollegen\innen, insbesondere Markus Vogt, Diego Jaime, Amely Täufer und Katja Neubauer aussprechen, welche mich seit Beginn meiner Zeit am LIKAT begleitet und unterstützt haben, und die ich vor allem menschlich sehr wertschätze. Doch auch bei „Micha“ Sebek, Kristof Schmied, Hendrik Büttner und Mohammed Al-yusufi möchte ich mich herzlichst für eine stets gute Arbeitsatmosphäre bedanken. Ihr alle habt wirklich dazu beigetragen, dass ich eine sehr schöne Zeit am LIKAT genießen und meiner Arbeit mit Freude nachgehen konnte.

Im selben Atemzug möchte ich mich natürlich auch bei allen Kollegen\innen und ehemaligen Kollegen\innen des Fachbereichs „Heterogen-katalytische Verfahren“ und des Hauses bedanken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und auch abseits der fachlichen Unterstützung für ein harmonisches und kollegiales Arbeitsklima gesorgt haben.

Zusätzlich möchte ich mich bei der analytischen Abteilung des LIKATs bedanken. Hier gilt mein besonderer Dank PD Dr. habil. Wolfgang Baumann und Dr. Nils Rockstroh für die gute Zusammenarbeit und die intensiven Bemühungen, das recht komplexe Reaktionssystem mechanistisch zu entschlüsseln.

Ich möchte mich außerdem vollen Herzens bei meiner Familie, meinen Freunden und Uwe Kästner für die Unterstützung in allen Lebensbereichen bedanken. Hier gilt der größte und der herzlichste Dank meinen Großeltern, die mich zu dem gemacht haben, was ich heute bin. Was ihr für mich geleistet habt, ist nicht in Worte zu fassen und verdient meine vollste Dankbarkeit.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner eigenen kleinen Familie bedanken. Für Dich, Sabrina, lässt sich nicht in tausend Worte zusammenfassen, wie dankbar ich dir für einfach alles bin. Das Verständnis, das du mir schon während des Studiums und für meine anschließende Arbeit entgegengebracht hast, ist nicht selbstverständlich und verdient meine tiefste Dankbarkeit. Ich schätze mich einfach glücklich für die Liebe und Unterstützung, die du mir Tag für Tag entgegenbringst und möchte dir aufrichtig dafür danken. Du, mein lieber Klaas, rundest das Familienglück nun endlich ab und bereicherst unser Leben enorm. Ich danke Euch für alles.

*Für meine Großeltern*

*Die meisten großen Taten, die meisten großen Gedanken haben einen  
belächelnswerten Anfang.*

*[Albert Camus]*



## 1. Einleitung

### 1.1. Die Bedeutung von Moschus in der Duftstoffindustrie

Der Wert des globalen Geschmack- und Duftstoffmarkts wurde im Jahr 2017 auf fast 25 Milliarden Dollar geschätzt mit einer bis zum Jahr 2021 jährlich erwarteten Marktwertsteigerung von 2-3 % [1]. Einen wesentlichen Anteil an diesem Marktvolumen kann den Moschusduftstoffen zugeschrieben werden, welche natürlichen Ursprungs sein können oder über synthetische Wege hergestellt werden. Die synthetischen Moschusduftstoffe wiederum lassen sich in drei große Segmente einteilen: aromatische Nitromoschusverbindungen, polycyclische und makrocyclische Moschusverbindungen [2]. Eine relativ neue Klasse der synthetischen Moschusduftstoffe stellen die alicyclischen Ester dar, welche auch als vierte Generation synthetischer Moschusduftstoffe bezeichnet werden [3].

Historisch wurde mit dem Begriff Moschus das stark riechende Sekret aus der Präputialdrüse des männlichen Moschustieres bezeichnet [4]. Heute wird der Begriff Moschus jedoch allgemeiner aufgefasst und bezieht sich auf eine Gruppe wohl definierter chemischer Verbindungen mit moschusartigem Geruch. Moschusduftstoffe werden nicht nur wegen ihrer olfaktorischen Eigenschaften als Duftstoffkomponente in kosmetischen Produkten eingesetzt, sondern auch die Gesamtheit aller Eigenschaften, wie die Fixierung leichtflüchtiger Duftstoffkomponenten trägt dazu bei, dass Parfümeure gerne auf Moschusduftstoffe für ihre Kompositionen zurückgreifen. Die exakte olfaktorische Beschreibung von Moschusduftstoffen ist stark von dem Moschusriechstoff selbst und der Bezugsquelle abhängig und reicht von ledrig-animalisch bis cremig-pudrig. Historisch bedingt wird zwischen natürlichen und synthetischen Moschusduftstoffen unterschieden, wobei natürliche Moschusduftstoffe tierischen Ursprungs aus Gründen des Artenschutzes und der Wirtschaftlichkeit heutzutage immer weniger Anwendungen finden.

#### 1.1.1. Natürliche Moschusduftstoffe

Natürlicher Moschus wird seit mehreren Jahrhunderten in der asiatischen Heilmedizin und in Parfums genutzt. Heinrich Walbaum konnte 1906 erstmals die enantiomerenreine Hauptkomponente (*R*)-3-Methylcyclopentadecanon (Abbildung 1) aus dem Drüsensekret des männlichen Moschustieres isolieren und nannte das für den moschusartigen Geruch verantwortliche makrocyclische Keton infolgedessen *Muscon* [5].

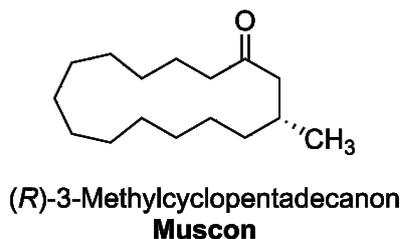


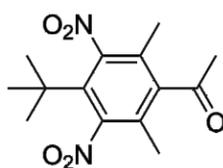
Abbildung 1: Natürliches, enantiomerenreines (*R*)-3-Methylcyclopentadecanon (Muscon).

Der Handel mit natürlichem Moschus ist aufgrund des Artenschutzes und der drohenden Ausrottung des Moschustieres seit 1979 verboten [6]. Natürlicher Moschus des Moschustieres wird heutzutage legal über sogenannte Moschusfarmen gewonnen [4]. Die Mengen des gewonnenen Moschus reichen jedoch bei weitem nicht aus, den asiatischen Markt abzudecken, weshalb die illegale Wilderei auf das Moschustier immer noch ein großes Problem darstellt [7]. Neben dem männlichen Moschustier gibt es noch weitere animalische Bezugsquellen, um an den begehrten Moschusriechstoff zu gelangen: So sondern Moschusochsen, die Moschusente und die Moschusschildkröte ebenfalls moschusähnliche Duftstoffe aus [8]. Weitere kategorisierte Bezugsquellen sind das Zibet, ein Drüsensekret der Zibetkatze, das Ambra, ein pathologisches Stoffwechselprodukt des Pottwals, und das Castoreum, auch *Bibergeil* genannt, ein Drüsensekret des kanadischen Bibers [9]. Die Gewinnung der tierischen Moschusduftstoffe ist jedoch selten am lebenden Tier möglich, weshalb das Tier für die Gewinnung des wertvollen Rohstoffs getötet werden muss. Der Artenschutz dieser bedrohten Tierarten wurde im Washingtoner Artenschutzabkommen aufgegriffen und der Handel mit natürlichen Moschus seither streng reglementiert und großflächig verboten [10].

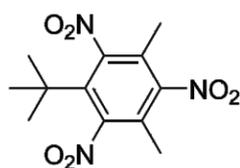
Moralisch und ethisch vertretbarer ist daher die Gewinnung von Moschusduftstoffen aus pflanzlichen Quellen. Die pflanzlichen Moschusriechstoffe besitzen eine chemische Ähnlichkeit zu den tierischen Vertretern und spielten lange Zeit nur eine untergeordnete Rolle für eine kommerzielle Nutzung [11]. Die Gewinnung der relevanten Riechstoffkomponenten erfolgt meistens durch Extraktion, Destillation oder mechanisch [12]. Bekannte pflanzliche Vertreter sind die aus dem Samenöl des Bisameibisch gewonnenen makrocyclischen Komponenten (*Z*)-7-Hexadecen-16-olid (Ambrettolide®) und (*Z*)-5-Tetradecen-14-olid [12]. Weitere pflanzliche Bezugsquellen sind die Angelika-Pflanze [11], die Moschusmelone und die Sumbulwurzel [13].

### 1.1.2. Synthetischer Moschus

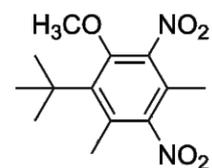
Der erste synthetisch hergestellte und kommerziell genutzte Moschusriechstoff wurde bereits 1888 von dem deutschen Chemiker Albert Baur auf der Suche nach einer neuen Synthesestrategie für die Herstellung des Sprengstoffs TNT zufällig entdeckt [14]. Das von ihm entdeckte 2-*tert*-Butyl-4-methyl-1,3,5-trinitrobenzol wurde kommerziell unter dem Namen *Musk Baur* vertrieben und war der erste kommerziell genutzte synthetische Moschusduftstoff [15]. Weitere Vertreter aromatischer Nitromoschusverbindungen sind das Moschus-Keton, Moschus-Xylol und Moschus-Ambrette (Abbildung 2) [16].



**Moschus-Keton**



**Moschus-Xylol**



**Moschus-Ambrette**

Abbildung 2: Kommerziell genutzte Nitromoschusduftstoffe.

## 1. Einleitung

---

Bei den synthetisch hergestellten aromatischen Nitromoschusverbindungen handelt es sich um nitrierte Benzolderivate, welche sich leicht durch elektrophile Substitutionsreaktionen der korrespondierenden Aromaten herstellen lassen und keinerlei chemische Verwandtschaft zum natürlichem Moschus aufweisen. Lange Zeit wurden Nitromoschusverbindungen in großen Mengen produziert und eingesetzt, deren Verwendung jedoch seit Ende der 1990er Jahre aufgrund ökologischer und gesundheitsschädlicher Bedenken stark eingeschränkt und später größtenteils verboten worden ist. Nitromoschusverbindungen neigen stark zur Bioakkumulation und werden in Klärwerken nicht oder nur sehr langsam abgebaut [17], weshalb sie über die Abwässer in Flüsse und Seen gelangen und sich dort im Gewebe der aquatischen Lebewesen anreichern können [11]. Außerdem offenbarten diverse Vertreter der Nitromoschusverbindungen toxische Eigenschaften auf den tierischen und menschlichen Organismus, weshalb der Einsatz dieser Moschusriechstoffe durch mehrerer EU-Richtlinien verboten wurde [18, 19].

Neben den aromatischen Nitromoschusverbindungen wurden auch polycyclische Moschusduftstoffe seit den 1950er Jahren großflächig produziert und eingesetzt. Seit Bekanntwerden der ökologischen und toxischen Risiken der Nitromoschusverbindungen wurde der Schwerpunkt der industriellen Synthese auf die polycyclischen Moschusduftstoffe verlagert [20]. Dabei handelt es sich um hochsubstituierte, bicyclische und nitrofreie Derivate des Indans, Tetralins und/oder Coumarins, sowie um stark substituierte, tricyclische Verbindungen [2]. Diese polycyclischen Moschusduftstoffe gehören neben den Nitromoschusduftstoffe zu den nicht in der Natur vorkommenden Moschus-Ersatzstoffen. Bekannte und kommerziell genutzte Vertreter sind das Galaxolide® (HHCB), Tonalide® (AHTN), Phantolide® (AHMI), Celestolide® (ADBI), Traseolide® (ATII) und Cashmeran® (DPMI), wobei das HHCB und das AHTN mit einem Produktionsvolumen von 95 % aller hergestellten polycyclischen Moschusduftstoffe die kommerziell bedeutendsten Vertreter darstellen (Abbildung 3) [11, 20].

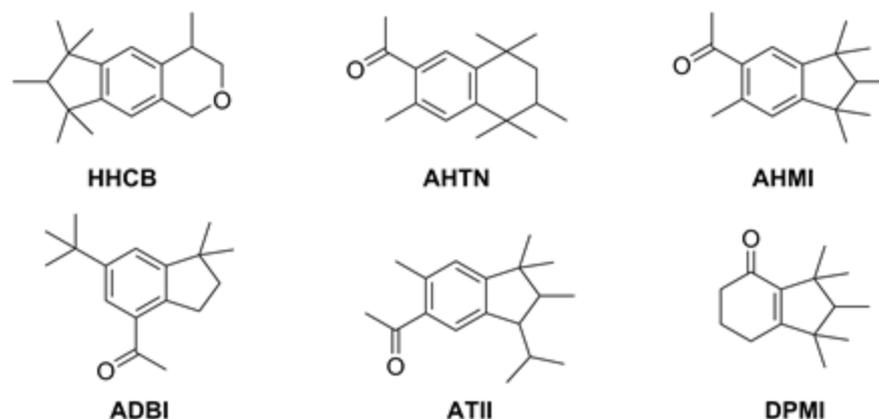


Abbildung 3: Synthetische und kommerziell relevante polycyclische Moschusduftstoffe [2].

Gegenüber den Nitromoschusverbindungen sind die polycyclischen Vertreter weniger photosensitiv und deutlich stabiler in alkalischen Medien. Aufgrund ihrer hohen Fettlöslichkeit und der starken Neigung zur Bioakkumulation, bedingt durch die schlechte biologische Abbaubarkeit dieser polycyclischen Verbindungen, wurden diese Moschus-Ersatzstoffe in hohen Konzentrationen im Gewebe von aquatischen Organismen, in Gewässerproben und

---

Sedimenten nachgewiesen [21, 22]. Weitere Studien konnten außerdem Proben von AHTN und HHCB im menschlichen Fettgewebe und in der Muttermilch nachweisen, weshalb der Einsatz dieser Moschusduftstoffe kontrovers diskutiert wird und die Produktionsmengen einen rückläufigen Trend beobachten lassen [23, 24].

Die dritte Gruppe der Moschus-Ersatzstoffe bilden die makrocyclischen Moschusverbindungen, welche bevorzugt aus einem 15-17 gliedrigen Ringsystem mit Keto- oder Lactonfunktion aufgebaut sind [25, 26]. Die Entwicklung einer Synthesestrategie für diese Vertreter begann mit der vollständigen Strukturaufklärung des Muscons durch den späteren Nobelpreisträger Lavoslav Ružicka [27].

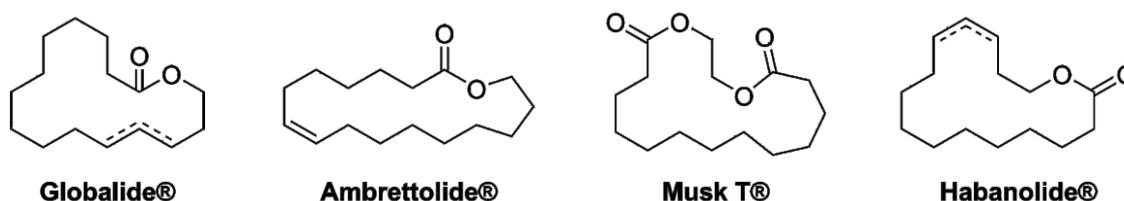


Abbildung 4: Auswahl makrocyclischer und kommerziell erfolgreicher Moschusduft-Ersatzstoffe.

Die olfaktorischen Eigenschaften dieser Moschus-Ersatzstoffe sind stark von der Ringgröße und der Art und Anzahl der funktionellen Gruppen abhängig, welche mit zunehmender Ringgröße und steigender Funktionalität abnehmen. Makrocyclische Moschusverbindungen sind im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Vertretern oftmals naturidentische Produkte, somit biologisch abbaubar und toxikologisch als unbedenklich eingestuft [28]. Aufgrund der komplexen und aufwendigen Herstellung spielten makrocyclische Moschusduftstoffe aus ökonomischen Gründen lange Zeit eine nur untergeordnete Rolle in der Duftstoffindustrie [26]. Durch die Entwicklung und stetige Verbesserung neuer oder bestehender Verfahren lassen sich diese Moschus-Ersatzstoffe heute wesentlich energie- und kosteneffizienter herstellen. Die weltweite Produktion von makrocyclischen Moschusverbindungen wird zwischen 2500 und 3500 Jahrestonnen mit einer steigenden Tendenz geschätzt [11].

## 1.2. 8-CHD (Globanone®)

Das 8-Cyclohexadecenon (8-CHD), auch unter dem Handelsnamen Globanone® (Symrise) bekannt, gehört zur Gruppe der biologisch abbaubaren und physiologisch unbedenklichen makrocyclischen Moschusduftstoffe. Kommerziell wird es als Gemisch aus *cis*- (*Z*) und *trans*- (*E*) Isomer vertrieben (siehe Abbildung 5).

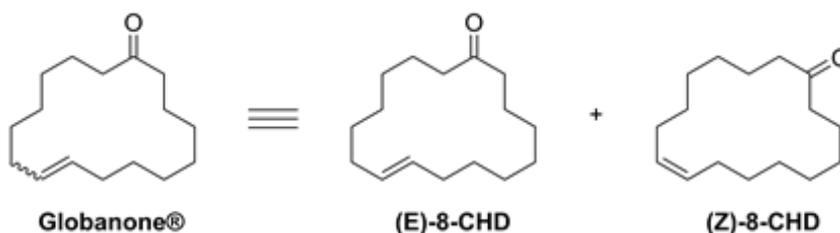


Abbildung 5: Isomere Strukturen von Globanone® ((*E*)- und (*Z*)-8-CHD).

Beide Strukturisomere des 8-CHD konnten in kleinen Mengen als Naturprodukt im Zibet nachgewiesen werden [12]. Als wohl definiertes Gemisch ist Globanone<sup>®</sup> eine viskose, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit mit angenehmem Moschusduft, welcher mit einem leicht pudrigen Nitromoschus-Unterton und balsamischen Tabaknoten abgerundet wird [12]. Globanone<sup>®</sup> wird aufgrund seiner chemischen Stabilität in vielen kosmetischen und nicht-kosmetischen Produkten eingesetzt. Die eingesetzte Menge an Globanone<sup>®</sup> betrug im Jahr 2008 nach Einschätzungen der *International Fragrance Association* (IFRA) zwischen 10 und 100 Tonnen [29]. Die erste Synthese des Naturstoffs 8-CHD wurde bereits 1932 von Ružicka und Mitarbeitern durch saure Hydrolyse eines Semicarbazon-Derivats des Heptadecens durchgeführt [30]. Jahre später konnte Hubert 8-CHD durch Umsetzung von 1,9-Cyclohexadecadiin mit Trialkylboranen, anschließender Oxidation unter alkalischen Bedingungen und finaler Hydrierung mittels Lindlar Katalysator synthetisieren [31]. Deutlich bessere Ausbeuten an 8-CHD ließen sich von Wideman erzeugen, welcher durch Umsetzung des makrocyclischen 1,9-Cyclohexadecadiens (1,9-CHDD) mit einer *in situ* generierten Diboran-Spezies das einfach ungesättigte Monohydroboran erhielt und dieses durch Oxidation mit Chromsäure zum 8-CHD weiterreagieren ließ [32]. Ebenfalls vom 1,9-CHDD ausgehend, konnten Mookherjee *et al.* eine Synthesestrategie entwickeln, welche dem heutigen industriellen Verfahren für die Synthese von Globanone<sup>®</sup> am nächsten kommt [33]. 1,9-CHDD wird dabei durch Reaktion mit äquimolaren Mengen Peroxyessigsäure in das korrespondierende Monoepoxid überführt, welches ebenfalls einen schwachen Moschusduft aufweist. Das ungesättigte Monoepoxid kann durch Reaktion mit stöchiometrischen Mengen Butyllithium in den korrespondierenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Alkohol und 8-CHD überführt werden.

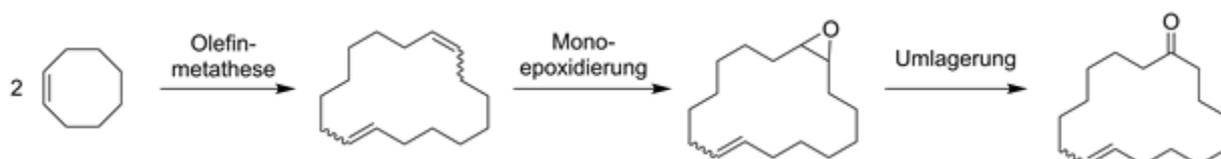


Abbildung 6: Schematische Darstellung der industriellen Synthese von 8-CHD (Globanone<sup>®</sup>).

Industriell wird das isomere 8-CHD über die Monoepoxidierung von 1,9-CHDD [34, 35] und anschließender Umlagerung des Monoepoxids zum Keton [36] hergestellt (Abbildung 6). Das Ausgangsmaterial 1,9-CHDD wird dabei über Olefinmetathese zweier Cyclooctenmoleküle erhalten [37].

## 2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es, Möglichkeiten zur direkten Wacker-Oxidation vom 1,9-CHDD zum 8-CHD (a) eingehend zu untersuchen und näher zu beleuchten, um so den Stand der Technik gegebenenfalls zu verbessern und alternative Syntheserouten aufzeigen zu können. Das eingesetzte 1,9-CHDD war dabei ein isomeres Gemisch, bestehend aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD, welches durch direkte Oxidation zu zwei isomeren 8-CHD-Verbindungen ((*E*)- und (*Z*)-8-CHD) reagieren sollte. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Reaktivitäten der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere sollte ein katalytisches Reaktionssystem gefunden und entwickelt werden, welches das isomere Diengemisch 1,9-CHDD möglichst selektiv zum einfach ungesättigten Keton 8-CHD umwandelt. Daher war die Anforderung an das zu entwickelnde Reaktionssystem hoch, da weder große Mengen der zweifach oxidierten Diketonspezies gebildet werden sollten und die verschiedenen Reaktivitäten der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere berücksichtigt werden mussten. Die Isomerisierung der Doppelbindung entlang der Kohlenstoffkette, welche ebenfalls durch Palladium katalysiert wird und für interne Olefine bekannt ist, galt es zu vermeiden. Die Einteilung der Arbeitsschwerpunkte erfolgte in zwei Themenfeldern: dem Primärziel der Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD und dem Sekundärziel der sogenannten Seitenstromnutzung mittels Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO) oder Hydrierung des Nebenprodukts (siehe Abbildung 7).

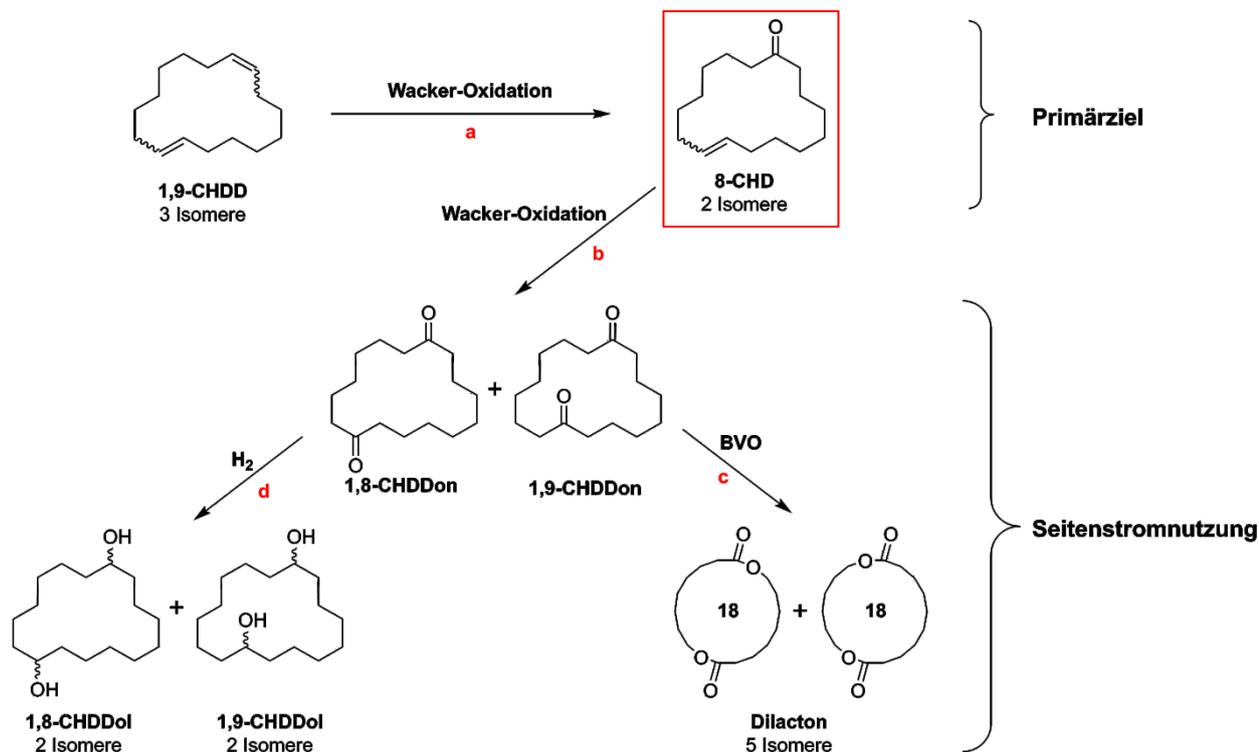


Abbildung 7: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD und Seitenstromnutzung des anfallenden Diketons.

Für das Primärziel dieser Arbeit, die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD, galt es ein geeignetes Reaktionssystem zu finden und hinsichtlich der Reaktionsbedingung so zu optimieren, dass möglichst wenig des wertvollen Startmaterials 1,9-CHDD durch Isomerisierung oder Nebenreaktionen verloren geht. In den Fokus sollten dabei möglichst milde

Reaktionsbedingungen und der Einsatz grüner Oxidationsmittel rücken, nicht zuletzt aufgrund der Erfüllung technischer Anforderungen für eine mögliche industrielle Implementierung. Die Machbarkeit für die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD konnte im Rahmen der Dissertation von D. Jaime erstmals aufgezeigt werden [38]. Geringe Selektivitäten zum 8-CHD, die Bildung größerer Mengen isomerer Oxidationsprodukte sowie die drastischen Reaktionsbedingungen gaben jedoch Anlass für die Entwicklung verbesserter Reaktionssysteme. Um ein möglichst nachhaltiges, effizientes und kostengünstiges Verfahren zu entwickeln, sollten die Edukte und Reaktionsprodukte aus der Reaktionslösung entfernt und die reine Katalysatorlösung wiederverwendet werden. Aufgrund der aufwendigen und vor allem teuren Synthese des Startmaterials 1,9-CHDD war eine hohe Selektivität zum Moschusriechstoff 8-CHD ein maßgeblicher Parameter für die Bewertung des Reaktionssystems und daher von entscheidender Bedeutung.

Im Falle der Entwicklung einer geeigneten und selektiven Methode für die direkte Umwandlung des Cyclodiens 1,9-CHDD zum 8-CHD war die Bildung eines isomeren Gemischs von 1,8-Cyclohexadecandion und 1,9-Cyclohexadecandion (1,8/9-CHDDon) als Folgeprodukte der Oxidation von 8-CHD zu erwarten. Diese unerwünschten Nebenprodukte sollten daher im Sinne der Seitenstromnutzung wiederverwertet werden und als Zwischenprodukte weiterer duftstoffbeziehungswise kosmetikrelevanter Produkte dienen. Dafür sollte das 1,8/9-CHDDon gezielt durch Wacker-Oxidation von 8-CHD (**b**) hergestellt werden und anschließend weiter zum Lacton oder Dilacton (**c**) mittels BVO reagieren. Diese sogenannten Makrolide sind aufgrund ihrer Eigenschaft nicht nur aus pharmazeutischer Sicht interessant, sondern finden auch eine breite Anwendung in der kosmetischen Industrie [39, 40]. So werden die Makrodiolide Musk T<sup>®</sup>, Astratone<sup>®</sup> und Zenolide<sup>®</sup> im Tonnenmaßstab produziert [41]. Die Synthese von Makroliden bzw. Makrodioliden über die BVO eines makrocyclischen Diketons war in der Literatur noch unbekannt und sollte im Rahmen dieser Arbeit am Beispiel des 1,8/9-CHDDon näher untersucht und erstmalig beschrieben werden. Außerdem sollte das Diketongemisch 1,8/9-CHDDon in einem separaten Reaktionsschritt zum Diolgemisch durch einfache Hydrierung (**d**) mittels Edelmetall-Trägerkatalysatoren reduziert werden. Diole sind aufgrund ihrer Eigenschaften für die Kosmetikindustrie relevant [42].

### 3. Theoretischer Teil

#### 3.1. Bedeutung der Katalyse

Der Begriff Katalyse wurde erstmals im Jahre 1835 vom schwedischen Chemiker Jöns Jakob Berzelius verwendet, welches sich vom altgriechischen Wort *katálysis*, zu Deutsch „Auflösen“, ableitet [43]. Im Jahre 1895 und somit genau 60 Jahre später, wurde der Begriff der modernen Katalyse, wie er auch heute noch zutreffend ist, von Ostwald geprägt. Gemäß dieser Definition beschleunigt ein Katalysator eine chemische Reaktion, ohne die Gleichgewichtslage zu beeinflussen und ohne in den Produkten zu erscheinen, wobei die Geschwindigkeit des Erreichens des Gleichgewichtszustandes durch das Absenken der Aktivierungsenergie  $E_A$  erhöht wird. [44]. Somit beeinflusst ein Katalysator die Kinetik einer chemischen Reaktion, aber nicht dessen Thermodynamik [45-47].

Grundsätzlich wird zwischen homogener, heterogener und Biokatalyse unterschieden [46]. Bei der homogenen Katalyse befinden sich alle für die Reaktion relevanten Reaktanten und der Katalysator in ein und derselben Phase. Für gewöhnlich handelt es sich dabei um die Gas- oder Flüssigphase. Homogen katalysierte Gasphasenreaktionen haben in der Regel Radikalcharakter und sind seltener vertreten als homogen katalysierte Reaktionen in der Flüssigphase [48]. Liegen der Katalysator und der Reaktant bzw. die Reaktanten in unterschiedlichen Phasen vor, wobei der Katalysator üblicherweise als Feststoff vorliegt und die Reaktanten als Gase oder Flüssigkeiten, so handelt es sich um eine heterogen katalysierte Reaktion. In der Biokatalyse wiederum kommen Enzyme und Mikroorganismen zum Einsatz, welche die Rolle des Katalysators übernehmen [49, 50]. Abhängig davon, in welcher Rolle der eingesetzte Katalysator operiert, lassen sich die Oberbegriffe heterogene, homogene und Biokatalyse weiter kategorisieren, welche in ihrer Gesamtheit eine fundamentale und essentielle Basis für die Grundlagenforschung und die chemische Industrie bilden.

#### 3.2. Katalyse in der chemischen Industrie

Rund 80-90 % aller chemisch hergestellten Wertprodukte haben im Laufe ihrer Herstellung mindestens einen katalytischen Schritt durchlaufen [43, 46, 51]. Die Selektivität ist eine der wichtigsten Kenngrößen und gibt Aufschluss über die Ökonomie einer Reaktion. Außerdem spielen die Aktivität und Produktivität eines Katalysators eine entscheidende Rolle in der chemischen Industrie, denn sie sind maßgeblich mit der Preisgestaltung des zu produzierenden Erzeugnisses verknüpft. Für heterogen katalysierte Reaktionen ist daher der Begriff der Standzeit entscheidend, während homogene Katalysatoren durch die *turnover number* (TON) und *turnover frequency* (TOF) beschrieben werden [51]. Obwohl der Großteil der industriell katalytischen Verfahren an heterogenen Katalysatoren abläuft, gewinnen homogen katalysierte Reaktionen immer mehr an Bedeutung für eine großtechnische Umsetzung und sind daher für viele industrielle Prozesse von großer Wichtigkeit [52, 53].

### 3.2.1. Homogene Katalyse in der Industrie

Homogen katalysierte Reaktionen laufen bei Verwendung von Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren im Allgemeinen häufig am Aktivmetall-Zentrum ab, wobei die Komplexgeometrie und die Oxidationsstufe an dem Zentralatom je nach durchlaufender Reaktionssequenz variieren können [51]. Als Katalysatoren dienen in der homogenen Katalyse häufig Übergangsmetalle aus dem d-Block des Periodensystems. Da jedoch die Reaktanten, Produkte und der Katalysator in einer Phase vorliegen, gestaltet sich die Katalysatorabtrennung in einem homogenen Reaktionssystem meist schwierig und ist oftmals nur durch erheblichen technischen Aufwand zu realisieren. Diese Aufarbeitung stellt einen großen Nachteil für die homogene Katalyse dar, weshalb die industrielle Überführung potenziell geeigneter Verfahren oftmals an ökonomischen Gesichtspunkten scheitert. Die Einführung vereinfachter Reaktionssysteme und der stetig steigende technische Fortschritt ermöglichen bzw. erleichtern jedoch die großtechnische Produktion von Plattformchemikalien über die homogene Katalyse. Eine beispielhafte Übersicht industriell relevanter Verfahren ist in Tabelle 1 zusammengetragen.

Tabelle 1: Beispiele homogen katalysierter Reaktionen in der chemischen Industrie.

| Verfahren                            | Produkte   | Katalysator                                     | Prod. Mengen<br>[kt/a] | Ref.            |
|--------------------------------------|--|---|------------------------|-----------------|
| Polymerisation von Olefinen          | Polyethylen<br>Polypropylen                        | [Ti]/[Zr]-Metallocene<br>TiCl <sub>4</sub> /TEA | bis 15000              | [51, 54]        |
| Hydroformylierung terminaler Olefine | <i>n,i</i> -Butanal<br><i>n,i</i> -Pentanal        | [Co]/[Rh]-Carbonylhydridkomplexe                | bis 8000               | [51, 55, 56]    |
| Carbonylierung von Methanol          | Essigsäure   | [Rh]/[Ir]-Iodidkomplexe                         | bis 8000               | [45, 51, 56-58] |
| Oligomerisierung von Ethen           | Butene, Hexene, Octene, höhere $\alpha$ -Oligomere | [Ni]-P-O-Chelatliganden                         | 1000-1100              | [51, 59, 60]    |
| Hydrocyanierung von Butadien         | Adiponitril  | [Ni]-Phosphitkomplexe                           | 1000-1300              | [51, 61, 62]    |

### 3.2.2. Palladium in der homogenen Katalyse

Palladiumkatalysatoren spielen aufgrund ihrer vielseitigen Einsatzmöglichkeiten und dem breiten Reaktionsspektrum eine wichtige Rolle in vielen organischen Synthesereaktionen [63]. Der Anteil in der Erdkruste liegt für das Palladium bei etwa 0,015 ppm und ist somit verglichen mit anderen Übergangsmetallen ein eher selten vorkommendes Metall [64]. Obwohl Palladium aufgrund seiner geringen natürlichen Häufigkeit ein teurer Vertreter der Übergangsmetalle ist, hat es sich aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften für viele Reaktionen in der Übergangsmetallkatalyse durchgesetzt. Es weist eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf und zeigt auch schon bei Raumtemperatur eine deutlich erhöhte Aktivität. Des Weiteren lassen sich Palladiumkatalysatoren auch für chemoselektive Reaktionen durch gezieltes Ligandendesign am Pd-Zentrum einsetzen [65, 66]. Das Einführen chiraler Liganden ermöglicht außerdem eine stereoselektive Synthese, was die Verwendung von Pd-Katalysatoren

nicht nur aus Sicht der Grundlagenforschung interessant erscheinen lässt, sondern ein wesentlicher Bestandteil für die Entwicklung und Verbesserung industrieller Verfahren darstellt. Besonders Kreuzkupplungsreaktionen, welche Anfang der 1970er Jahren in den Fokus gerückt sind und sich als elegante Alternativen herkömmlicher C-C Knüpfungsreaktionen erweisen, spielen für Pd-katalysierte Reaktionen eine große Rolle. Pionierarbeiten dazu leisteten vor allem Heck, Negishi und Suzuki, welche im Jahr 2010 für ihre Arbeiten mit dem Chemie-Nobelpreis „für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in organischer Synthese“ ausgezeichnet wurden [67-71]. Weitere Arbeiten von Kumada [72, 73], Sonogashira [74], Stille [75], Tsuji [76] und Trost [77] trugen ebenfalls zum wesentlichen Teil für die Entwicklung moderner Synthesestrategien von C-C-Knüpfungsreaktionen bei. Eine schematische Übersicht ausgewählter Kreuzkupplungsreaktionen ist in Abbildung 8 dargestellt.

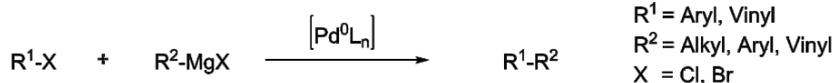
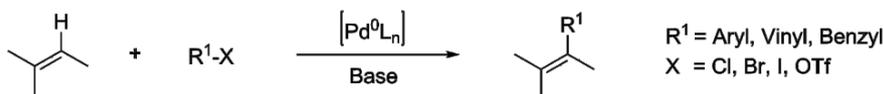
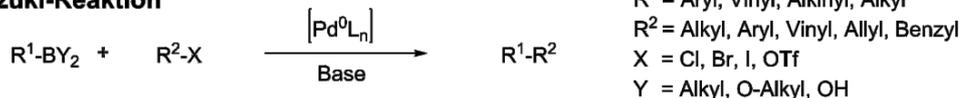
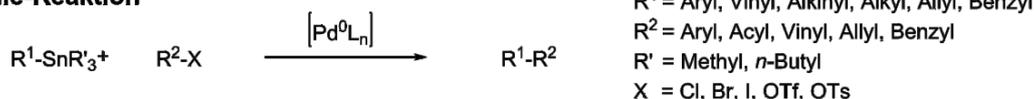
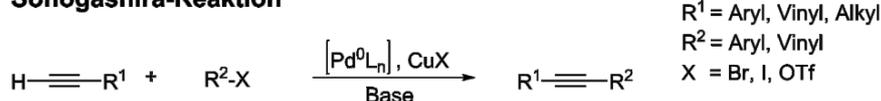
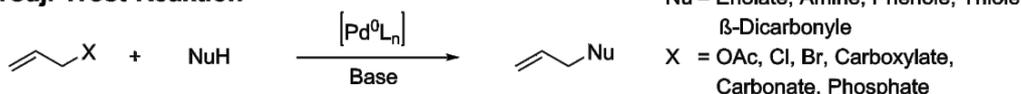
**Kumada-Reaktion****Heck-Reaktion****Negishi-Reaktion****Suzuki-Reaktion****Stille-Reaktion****Sonogashira-Reaktion****Tsuji-Trost-Reaktion**

Abbildung 8: Schematische Darstellung palladiumkatalysierter Kreuzkupplungsreaktionen [67-77].

Als katalytisch aktive Spezies dieser Reaktionen dient Pd(0), welches oftmals aufgrund der besseren Löslichkeit und der einfacheren Handhabung *in situ* aus verschiedenen Pd(II)-Salzen bzw. -Komplexen generiert wird. Die Bildung der katalytisch relevanten Pd(0)-Spezies kann dabei durch Reduktion von Pd(II)-Verbindungen mit Aminen, Alkenen oder Phosphinen erfolgen

[78, 79]. Der Reaktionsmechanismus für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen ist für viele der dargestellten Reaktionen intensiv untersucht und größtenteils aufgeklärt worden. Neben dem herausragenden Vermögen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu knüpfen, besitzt Palladium in der Oxidationsstufe Pd(II) ein großes Anwendungspotenzial als Katalysator für Oxidationsreaktionen. Beispielhaft sind die Oxidationen von Alkoholen, Olefinen oder die Olefinaminierung zu nennen [80]. Einen der dabei bekanntesten und großtechnisch bedeutendsten Prozesse stellt die Wacker-Oxidation dar.

### 3.3. Wacker-Oxidation

Eine industriell sehr bedeutende Reaktionen ist die Pd(II)-katalysierte Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd, welche als Wacker-Oxidation bezeichnet wird [81-83]. Der produzierte Acetaldehyd ist ein wichtiger Ausgangsstoff für die Herstellung von Essigsäure, Essigsäureanhydrid und Acrolein, wobei Acrolein heutzutage großtechnisch über das Sohio-Verfahren gewonnen wird. Die Entwicklung der Wacker-Oxidation erfolgte in den 1950er Jahren von Smidt und Mitarbeitern der Wacker-Chemie, während die großtechnische Umsetzung dieses Verfahrens wenige Jahre später Anfang der 1960er Jahre erfolgte [84]. Das klassische Katalysatorsystem der Wacker-Oxidation besteht aus PdCl<sub>2</sub> und CuCl<sub>2</sub>, wobei letzteres der Reoxidation des während der Reaktion reduzierten Palladiums dient und durch Sauerstoff zum Cu(II) reoxidiert werden kann [85]. Die Reaktionsgleichung der klassischen Wacker-Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd ist in Abbildung 9 dargestellt.

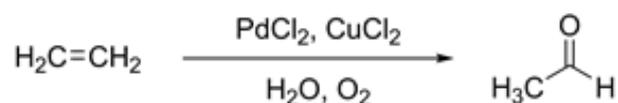


Abbildung 9: Klassische Wacker-Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd.

Die Wacker-Oxidation von Ethylen wird in verdünnter Salzsäure durchgeführt. Isotopenmarkierungsversuche mit schwerem Wasser bzw. deuteriertem Ethylen konnten zeigen, dass der Sauerstoff der Aldehydgruppe vom Wasser übertragen wird [86, 87]. Es findet jedoch keine Übertragung eines Wasserstoff- bzw. Deuteriumatom des Wassers auf das organische Substrat statt. Dies führte zur Schlussfolgerung, dass der Reaktionsmechanismus über einen intramolekularen Wasserstofftransfer abläuft.

#### 3.3.1. Mechanistische Aspekte

Der Reaktionsmechanismus für die Wacker-Oxidation ist zum derzeitigen Zeitpunkt trotz intensiver Untersuchungen noch Gegenstand kontroverser Diskussionen und nicht eindeutig geklärt. Während viele Teilschritte des Reaktionsmechanismus als gesichert und unstrittig gelten, wird vor allem der Schritt der Hydroxypalladierung und der Insertierung des Ethylenliganden zwischen dem Pd-Zentrum und der Hydroxylgruppe diskutiert. Keith und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Geschwindigkeiten der Einzelschritte stark von [Cl<sup>-</sup>] und [CuCl<sub>2</sub>] abhängen und zur Komplexität der einzelnen Teilschritte für die Wacker-Oxidation von Ethylen beitragen [88]. Der schematische Katalysezyklus für die Wacker-Oxidation von Ethylen ist in Abbildung 10 auf der folgenden Seite dargestellt.

Im ersten Schritt der Oxidationsreaktion kommt es zur Komplexierung des unter den Reaktionsbedingungen vorliegenden Tetrachloropalladats  $[\text{PdCl}_4]^{2-}$  und der Bildung eines Palladiumanalogons des Zeise-Salz Anions (**1**). Durch anschließenden Ligandenaustausch (**2**) erfolgt die Koordination eines nucleophilen Wassermoleküls an das Pd(II)-Zentrum, und es bildet sich ein neutraler Pd-Ethylen-Komplex.

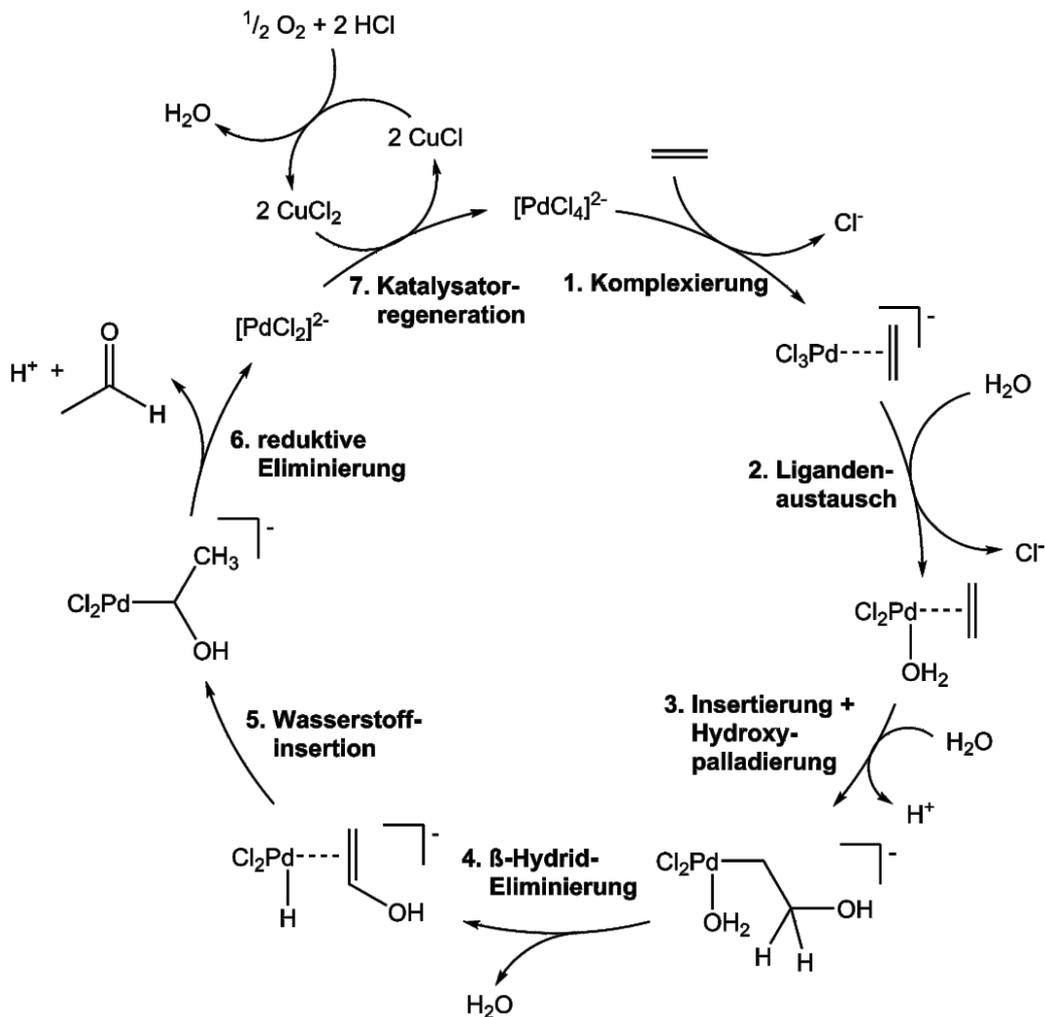


Abbildung 10: Katalysezyklus für die Wacker-Oxidation von Ethylen [89].

Die Teilschritte (**1**) und (**2**) des beschriebenen Katalysezyklus gelten für die Oxidation von Ethylen unter klassischen Wacker-Bedingungen als gesichert [90]. Für den nächsten Schritt, der Insertierung unter gleichzeitig ablaufender Hydroxypalladierung (**3**), werden zwei aus kinetischer Sicht mögliche Reaktionsmechanismen diskutiert, welche im Abschnitt 3.3.1.1 näher beleuchtet werden. Die anschließenden Schritte der  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung unter Abspaltung von Wasser (**4**) und der Insertion der  $\pi$ -gebundenen Enolspezies zwischen die Pd-H Bindung (**5**) liefert ein 1-Hydroxyethylenpalladium-Komplex [91]. Untersuchungen von Keith *et al.* konnten zeigen, dass der Schritt der Produktabspaltung (**6**) energetisch für eine reduktive Eliminierung und gegen eine weitere  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung spricht [92]. Im letzten Schritt wird die formale Pd(0)-Spezies mithilfe katalytischer Mengen Cu(II) zur katalytisch aktiven Pd(II)-Spezies reoxidiert (**7**) und ein neuer Katalysezyklus eingeleitet.

### 3.3.1.1. Syn- und anti-Hydroxypalladierung

Für den dritten Teilschritt aus Abbildung 10, der Hydroxypalladierung, wurden zwei mögliche Reaktionsmechanismen vorgeschlagen: der von Henry bevorzugten Gleichgewichtsdeprotonierung des am Palladium gebundenen Wassermoleküls, gefolgt von einer intramolekularen Insertion des Ethylenliganden zwischen die Pd-OH Bindung (*syn*-Addition) [93]; und der von Bäckvall *et al.* vorgeschlagenen intermolekularen Addition von Wasser an das koordinativ gebundene Ethylen (*anti*-Addition) [94]. Die von Henry und Bäckvall *et al.* vorgeschlagenen Reaktionspfade setzen unterschiedliche geschwindigkeitsbestimmende Reaktionsschritte voraus und unterscheiden sich hauptsächlich darin, dass der nucleophile Angriff bei dem *anti*-Pfad in einem Gleichgewichtsprozess mündet und nicht geschwindigkeitsbestimmend ist, während der nucleophile Angriff beim *syn*-Pfad nicht gleichgewichtskontrolliert und geschwindigkeitsbestimmend für die Reaktion ist. Beide Reaktionspfade verlaufen über das gleiche Intermediat. Die postulierten Reaktionsmechanismen für *syn*- und *anti*-Addition sind in Abbildung 11 dargestellt.

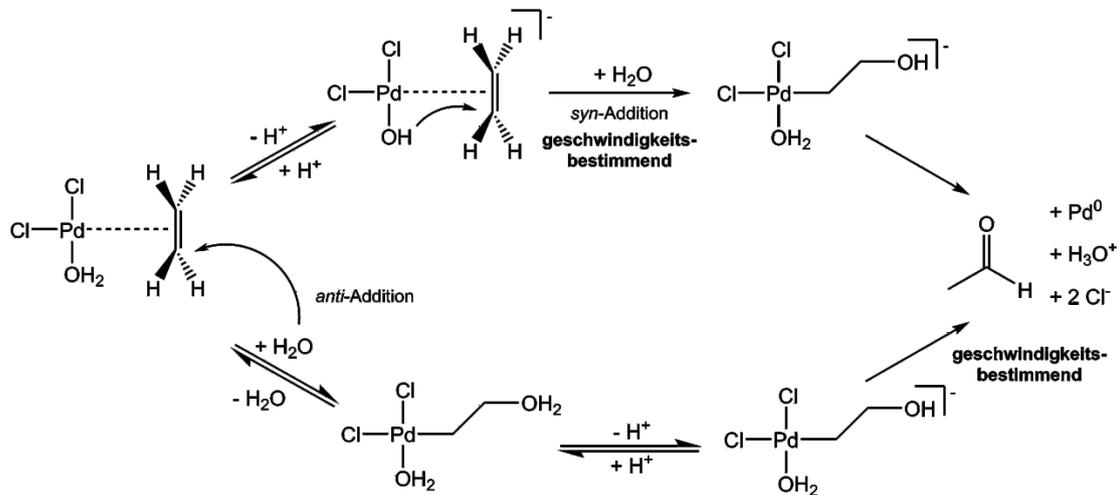
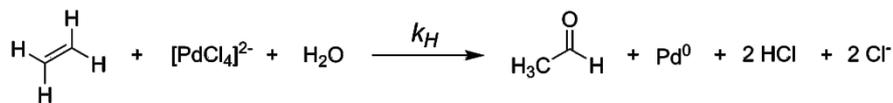


Abbildung 11: Geschwindigkeitsbestimmende Schritte der *syn*- und *anti*-Hydroxypalladierung für die Wacker-Oxidation von Ethylen [89].

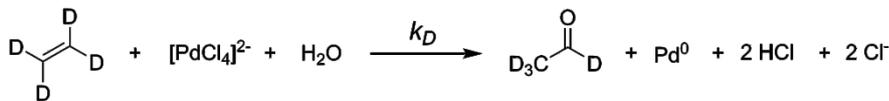
Mithilfe verschiedener Experimente zur Untersuchung der Isotopeneffekte konnte Henry außerdem zeigen, dass der Unterschied der einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten für die Oxidation von Ethylen (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) und des deuterierten Ethylens (C<sub>2</sub>D<sub>4</sub>) gering ist [86]. Der kinetische Isotopeneffekt für deuterierte und undeuterierte Spezies fällt daher vernachlässigbar klein aus (Abbildung 12a). Durch Oxidation von 1,2-Dideuteroethylen [95] und 1,1 Dideuteroethylen [96] ließ sich jedoch ein stark konkurrierender kinetischer Isotopeneffekt beobachten. Henry [95] und Kosaki *et al.* [96] demonstrierten anschaulich, dass die Geschwindigkeit des Wasserstofftransfers  $k_{H\text{-Shift}}$  der insertierten Ethylenspezies fast doppelt so schnell abläuft wie der Deuteriumtransfer  $k_{D\text{-Shift}}$  der selbigen Spezies (Abbildung 12b). Aus den Beobachtungen, dass der kinetische Isotopeneffekt vernachlässigbar klein, der konkurrierende Isotopeneffekt jedoch groß ausfällt, folgerte Henry, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Wacker-Oxidation von Ethylen vor der Hydroxypalladierung und Produktbildungsphase (Schritte 4-6, Abbildung 10) stattfinden muss. Folglich wurde der Weg über den Pfad der *syn*-Hydroxypalladierung angenommen.

### 3. Theoretischer Teil

a)



$$k_H/k_D = 1,07$$



b)

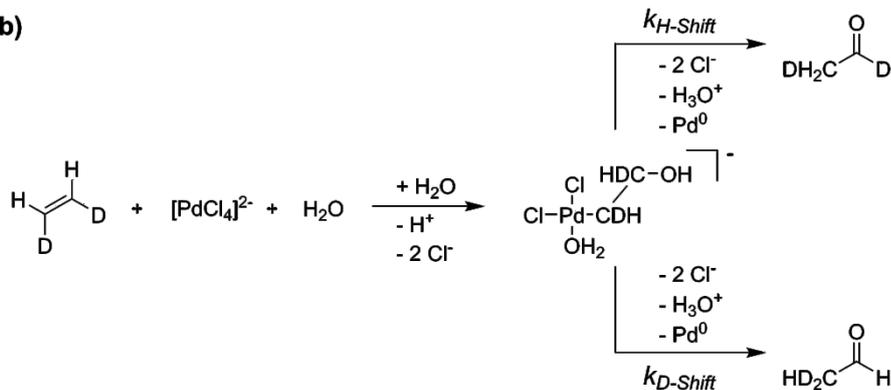


Abbildung 12: a) Wacker-Oxidation von  $\text{C}_2\text{H}_4$  und  $\text{C}_2\text{D}_4$  zur Untersuchung des kinetischen Isotopeneffekts [86]. b) Konkurrierender kinetischer Isotopeneffekt für die Wacker-Oxidation von 1,2-Dideuteroethylen [95, 96].

Stangl und Mitarbeiter konnten eine deutliche Abhängigkeit der gebildeten Reaktionsprodukte von der Konzentration des in dem Reaktionssystem vorliegenden Chlorids  $[\text{Cl}^-]$  und des Cu(II)-chlorids  $[\text{CuCl}_2]$  feststellen [97]. Während bei geringen Konzentrationen ( $[\text{Cl}^-], [\text{CuCl}_2] < 1 \text{ M}$ ) ausschließlich Acetaldehyd gebildet wurde, entstand bei höheren Konzentrationen ( $[\text{Cl}^-] > 3 \text{ M}, [\text{CuCl}_2] > 2,5 \text{ M}$ ) bevorzugt 2-Chlorethanol. Unter der Annahme, dass die Reaktionswege für beide Produkte über dasselbe Intermediat, den 2-Hydroxyethylen-Palladium(II)-Komplex, ablaufen, stellten Bäckvall und Mitarbeiter weitere kinetische Untersuchungen mit isotopenmarkiertem Ethylen an (Abbildung 13) [98].

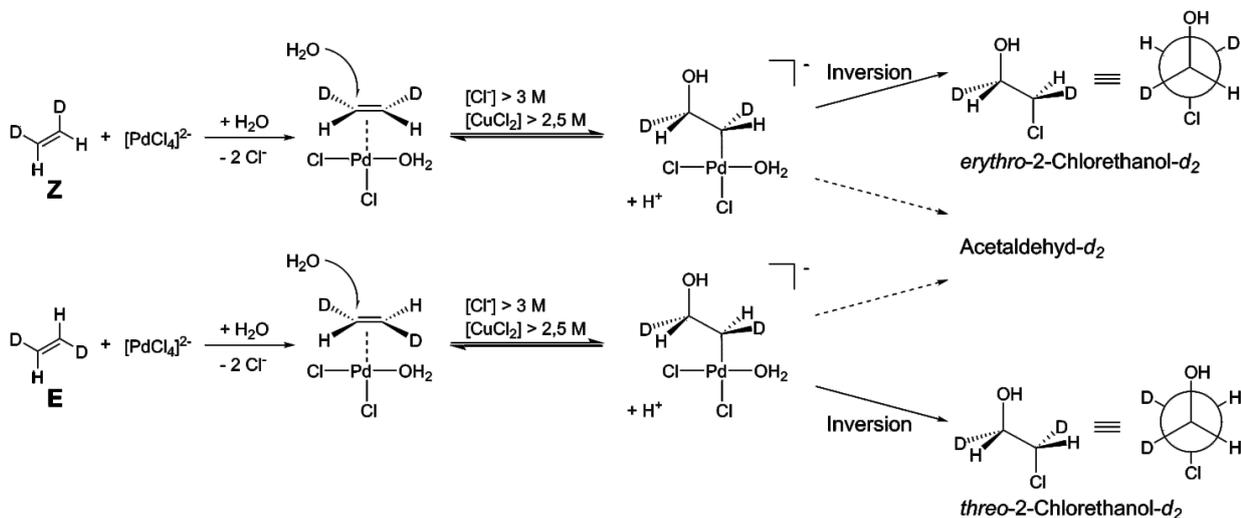


Abbildung 13: Oxidation von (Z)- und (E)-1,2-Dideuteroethylen bei hohen  $[\text{Cl}^-]$  und  $[\text{CuCl}_2]$  [98].

Bei hohen Konzentrationen von Chlorid- und Kupfer(II)-chlorid liefert die Oxidation von (*Z*)-1,2-Dideuteroethylen neben Acetaldehyd- $d_2$  *threo*-2-Chlorethanol- $d_2$  als Hauptprodukt. Dabei läuft die  $\text{CuCl}_2$ -induzierte Spaltung der Palladium-Kohlenstoffbindung unter Inversion am Kohlenstoffzentrum ab [98, 99]. Folglich liefert die Oxidation von (*E*)-1,2-Dideuteroethylen bei identischen Reaktionsbedingungen das *erythro*-2-Chlorethanol- $d_2$  als Hauptprodukt. Mithilfe spektroskopischer Methoden konnten Bäckvall und Mitarbeiter belegen, dass der nucleophile Angriff unter nicht-Wacker-Bedingungen über eine *anti*-Hydroxypalladierung abläuft. Dabei stellt der Schritt der Hydroxypalladierung einen Gleichgewichtsprozess dar, während die Abspaltung der Produkte geschwindigkeitsbestimmend ist.

Der Mechanismus der Hydroxypalladierung ist komplex und hängt stark von den Reaktionsbedingungen, insbesondere der  $[\text{Cl}^-]$  und  $[\text{CuCl}_2]$ , ab. Unter industriellen Bedingungen verläuft die Wacker-Oxidation über eine intramolekulare *syn*-Addition des Nucleophils. Bei hohen  $[\text{Cl}^-]$  und  $[\text{CuCl}_2]$  verläuft der nucleophile Angriff über den intermolekularen *anti*-Mechanismus. Stark koordinierende oder sterisch anspruchsvolle Liganden am Pd-Zentrum bedingen auch unter Wacker-Bedingungen den Weg über die *anti*-Hydroxypalladierung. Durch das Fehlen einer freien Koordinationsstelle am Pd-Zentrum oder dem eingeschränkten Zugang des Nucleophils durch sterische Hinderung des Pd-Kerns kann ein nucleophiler Angriff nicht mehr über den *syn*-Mechanismus ablaufen. Die Reaktionsprodukte entsprechen dem Reaktionsweg der *anti*-Hydroxypalladierung [100-102].

### 3.4. Wacker-Oxidation terminaler Olefine

Die Wacker-Oxidation, welche erstmals anhand der Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd beschrieben wurde, findet unter wässrig sauren Bedingungen statt und eignet sich daher nur bedingt für die Oxidation höherer terminaler Olefine. Als Gründe sind die begrenzte Löslichkeit der Substrate [84, 103], deren Isomerisierung zu den thermodynamisch stabileren internen Olefinen [104, 105], die korrosiven Reaktionsbedingungen und die Bildung chlorierter Nebenprodukte zu nennen [106-108]. Smidt und Mitarbeiter der Wacker Chemie konnten zeigen, dass niedermolekulare  $\alpha$ -Olefine unter klassischen Wacker-Bedingungen oxidiert werden können, wohingegen mit zunehmender Kettenlänge des  $\alpha$ -Olefins die bereits beschriebenen Probleme auftreten [109]. Erste Untersuchungen für die Oxidation höherer  $\alpha$ -Olefine wurden anhand der Oxidation des 1-Dodecens von Clement und Mitarbeitern durchgeführt [110]. In der sogenannten Wacker-Tsuji-Oxidation wird die Oxidation höherer  $\alpha$ -Olefine durch Zusatz organischer Lösungsmittelkomponenten ermöglicht [83, 111], wobei das entstehende Reaktionsprodukt der Markovnikov-Regel folgt und das Methylketon entsteht (Abbildung 14).

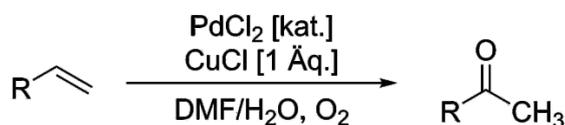


Abbildung 14: Wacker-Oxidation terminaler Olefine und Bildung des Markovnikov-Produkts [81].

Demnach kann das für die Wacker-Tsuji-Oxidation verwendete terminale Olefin als ein maskiertes Methylketon betrachtet werden [85, 112]. Die selektive Darstellung des *anti*-Markovnikov-Produkts ist nicht trivial und erfordert modifizierte Reaktionssysteme mit speziell strukturierten Katalysatoren. Pionierarbeiten zur selektiven Darstellung des Aldehyds leisteten die Arbeitsgruppen um Feringa, Grubbs und Wenzel [113-116]. Nachfolgend werden alle Oxidationsreaktionen höherer Olefine zu den entsprechenden Ketonen nur als Wacker-Oxidation bezeichnet, auch wenn es sich formal gesehen um die Wacker-Tsuji-Oxidation handelt.

### 3.4.1. Oxidationsmittel

Francis P. Phillips beschrieb bereits 1894 eine Methode, um Acetaldehyd direkt aus Ethylen zu gewinnen. Durch Einsatz stöchiometrischer Mengen Palladium(II)-chlorid, welches irreversibel als Pd(0) ausfiel, gelang es ihm, einen Vorläufer der später folgenden Wacker-Oxidation zu beschreiben [117]. Erst durch die Arbeiten von Smidt *et al.* bei der Wacker Chemie ließ sich die Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd kommerziell nutzen, indem die während der Reaktion reduzierte Pd(0)-Spezies mithilfe von Kupfer(II)-chlorid zurück zum Pd(II) reoxidiert werden konnte. Der eingesetzte Kupfer(II)-Co-Katalysator lässt sich in einem darauffolgenden Redoxzyklus durch Reoxidation mit Sauerstoff zurückgewinnen (Abbildung 15).

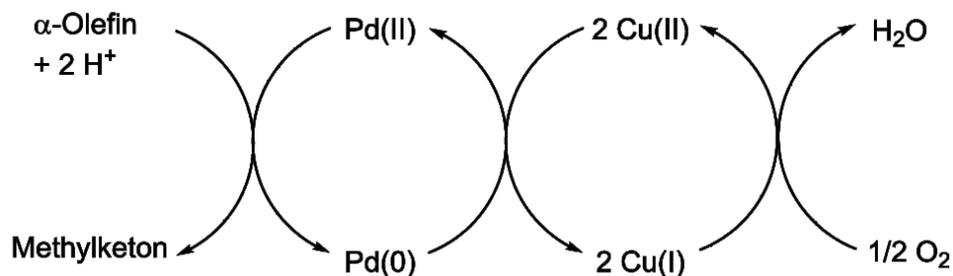


Abbildung 15: Vereinfachtes Redoxschema für die Oxidation niedermolekularer terminaler Olefine.

Wie in Abschnitt 3.4 beschrieben wurde, trifft das obige Redoxschema hauptsächlich für die Umwandlung von Ethylen und niedermolekularen  $\alpha$ -Olefinen zu. Die Oxidation höhermolekularer  $\alpha$ -Olefine eignet sich für diese Reaktion nicht. Neben der Wahl des Lösungsmittels spielt die Auswahl des Oxidationsmittels für die Oxidation höhermolekularer  $\alpha$ -Olefine eine gesonderte Rolle. Grundsätzlich kann bei der Wacker-Oxidation zwischen anaerober und aerober Oxidation unterschieden werden. Der Unterschied beider Oxidationsarten liegt im Vorhandensein (aerob) oder der Abwesenheit (anaerob) von elementarem Sauerstoff im gesamten Reaktionsprozess. Die direkte Reoxidation von Pd(0) zu Pd(II) mit Luftsauerstoff oder Wasserstoffperoxid im Sinne einer „grünen“ und nachhaltigen Chemie gestaltet sich für das Übergangsmetall Palladium schwierig, da der Elektronentransfer von der reduzierten Palladiumspezies zum O<sub>2</sub> bzw. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kinetisch gehemmt ist und nur sehr langsam abläuft [118]. Als Konkurrenzreaktion scheidet sich irreversibel metallisches, katalytisch inaktives Palladium ab [119].

### 3.4.1.1. Aerobe Oxidationsbedingungen

Um den Elektronenübergang vom reduzierten Palladium auf das Sauerstoff zu ermöglichen und zu erleichtern, bedarf es Elektronentransfermediatoren (ETMs), welche über ein oder mehrere Redoxprozesse Elektronen durch Reduktion aufnehmen und durch Oxidation wieder abgeben können (Abbildung 16). Das Redoxpotential der ETMs sollte daher idealerweise zwischen dem der  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{2+}$ - und  $\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$ -Redoxpaare liegen [120]. Dazu können organische oder metallorganische Verbindungen wie Chinone [121], Heteropolysäuren (HPAs) [122] und Metalloporphyrine [123] verwendet werden.

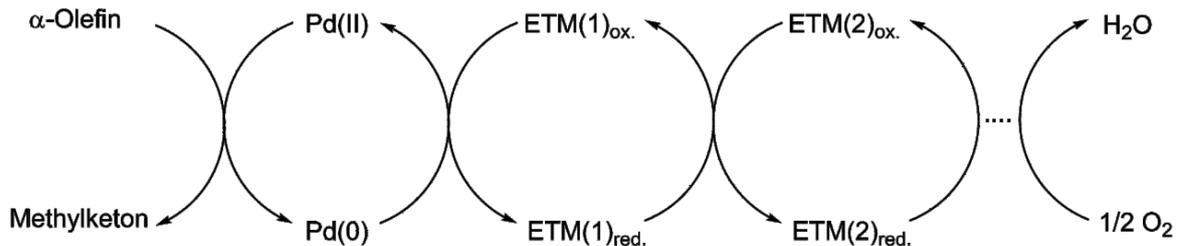


Abbildung 16: Aerober Oxidationsweg - vermittelt über ETMs.

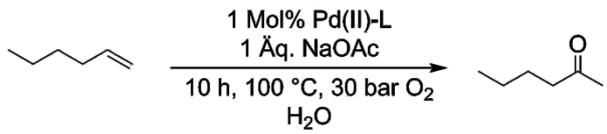
Die großtechnisch genutzten Kupfersalze für die Wacker-Oxidation von Ethylen und anderen Olefinen stellen für die Oxidation höhermolekularer Verbindungen keine zufriedenstellende Alternative dar. Neben der verminderten Löslichkeit der terminalen Olefine lässt sich durch Ligandenaustauschreaktionen zwischen Kupfer- und Palladiumspezies eine verminderte Reaktivität und Selektivität, insbesondere bei der Oxidation höherer Olefine, beobachten [83]. Die korrosiven Reaktionsbedingungen sowie die Bildung gesundheits- und umweltschädigender chlorierter Nebenprodukte lassen sich ebenfalls auf die verwendeten Kupfersalze zurückführen [106].

#### Sauerstoff

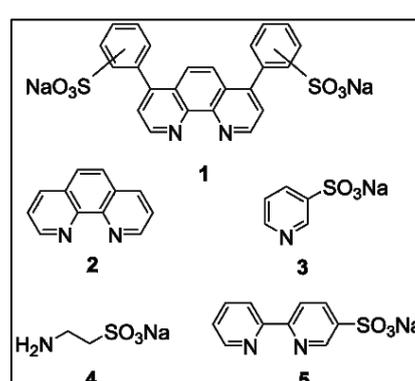
Trotz zahlreicher Untersuchungen gestaltet sich die direkte Oxidation von  $\text{Pd(0)}$  zu  $\text{Pd(II)}$  mit Sauerstoff unter Wacker-Bedingungen in Abwesenheit von Kupfersalzen zu einer herausfordernden Aufgabenstellung [118]. Die Entwicklung direkt sauerstoffgekoppelter und kupferfreier Wacker-Systeme für die Oxidation von Olefinen wurde in den letzten 20 Jahren intensiviert und ist Gegenstand aktueller Forschung. Erste erfolgreiche Arbeiten von Sheldon *et al.* ermöglichten eine direkte sauerstoffgekoppelte Oxidation von 1-Hexen und anderen niedermolekularen  $\alpha$ -Olefinen in Wasser [124]. Der Palladiumkomplex wurde durch spezielles Ligandendesign mit stark hydrophilen Sulfonatsubstituenten in einen wasserlöslichen Komplex überführt und *ex situ* generiert. Das während der Oxidationsreaktion reduzierte  $\text{Pd(0)}$  wird vermutlich über die komplexierten, modifizierten Aminliganden stabilisiert und die direkte Reoxidation mittels Sauerstoff durch Absenken des Redoxpotentials des  $\text{Pd}^{2+}/\text{Pd}^0$ -Redoxpaares thermodynamisch erleichtert [125]. Wie in Tabelle 2 ersichtlich ist, werden die besten Ausbeuten von 2-Hexanon mit dem sterisch anspruchsvollsten Bidentatliganden Bathophenantrolindisulfonat (**1**) erzielt, während die weniger raumgreifenden Diamine Phenanthrolin (**2**) und 2,2-Bipyridin-5-sulfonat (**5**) geringere Ausbeuten des 2-Hexanons liefern.

### 3. Theoretischer Teil

Tabelle 2: Direkt sauerstoffgekoppelte Wacker-Oxidation von 1-Hexen [124].



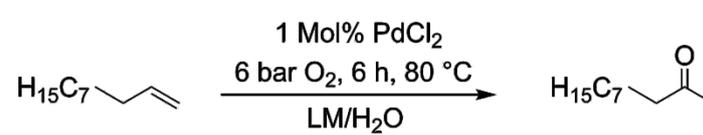
| Ligand L | Umsatz 1-Hexen [%] | Selektivität 2-Hexanon [%] |
|----------|--------------------|----------------------------|
| 1        | 48                 | 99                         |
| 2        | 42                 | 99                         |
| 3        | 2                  | 50                         |
| 4        | 12                 | 40                         |
| 5        | 36                 | 97                         |



Monodentatliganden wie das Pyridin-3-sulfonat (**3**) und das 2-Aminoethansulfonat (**4**) eignen sich aufgrund mangelnder Stabilisierungsmöglichkeiten der reduzierten Pd(0)-Spezies nicht als Liganden.

Kaneda und Mitarbeiter konnten in einem einfachen Reaktionssystem verschiedene  $\alpha$ -Olefine selektiv und ohne weitere Co-Katalysatoren zu den korrespondierenden Methylketonen oxidieren [126]. Sie fanden heraus, dass die Wahl des Lösungsmittels maßgeblich an dem Redoxverhalten der reduzierten Pd(0)-Spezies beteiligt ist und in der Lage sein muss, diese vor dem Reoxidationsschritt mit Sauerstoff stabil in Lösung zu halten. Anhand der Oxidation von 1-Decen wurden die Lösungsmittel DMP, NMP und DMA in aufsteigender Reihenfolge als geeignete Lösungsmittel identifiziert. Das ursprüngliche Lösungsmittelgemisch der Wacker-Tsuji-Oxidation, bestehend aus DMF und Wasser, eignete sich überraschenderweise nicht für die Oxidation unter den von Kaneda optimierten Reaktionsbedingungen. Außerdem konnte keine Eignung der Lösungsmittel MeCN und EtOH für die Oxidation des 1-Decens festgestellt werden und diese Beobachtungen durch die erhöhten Redoxpotentiale des Palladiums in den Gemischen aus DMF, MeCN und EtOH mit H<sub>2</sub>O begründet werden. Für die organischen LM-Komponenten mit kleinerem Redoxpotential wurde hingegen mit abnehmendem Redoxpotential eine deutliche Verbesserung der 2-Decanon-Ausbeute festgestellt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Redoxpotentiale für die Oxidation von 1-Decen in verschiedenen Lösungsmitteln [126].



| LM   | Ausbeute 2-Decanon [%] | $E_{red.}$ [V] | $E_{ox.}$ [V] |
|------|------------------------|----------------|---------------|
| MeCN | -                      | -0,40          | 0,10          |
| EtOH | -                      | -0,10          | 0,19          |
| DMF  | -                      | -0,50          | -0,12         |
| DMP  | 33                     | -0,57          | -0,13         |
| NMP  | 74                     | -0,69          | -0,20         |
| DMA  | 84                     | -0,70          | -0,26         |

### 3. Theoretischer Teil

Die Reaktionsbedingungen der von Kaneda und Sheldon beschriebenen Reaktionssysteme sind nicht optimal und bergen aufgrund der teils drastischen Reaktionsbedingungen ein gewisses Gefahrenpotential.

Die Forschungsgruppe um Sigman konnte ein technisch weniger anspruchsvolles und direkt sauerstoffgekoppeltes Verfahren zur Wacker-Oxidation terminaler Olefine bei geringen Sauerstoffdrücken entwickeln [127]. Als Katalysator wird Pd[(-)-Sparteine]Cl<sub>2</sub> verwendet, dessen Palladiumzentrum ähnlich wie bei Sheldon über einen zweizähligen Diaminliganden in Form des natürlichen Alkaloids Sparteine komplexiert wird. Wie in Tabelle 4 dargestellt ist, werden hohe Methylketonausbeuten für die Wacker-Oxidation terminaler Olefine beobachtet. Das von Sigman und Cornell entwickelte Wacker-System zeichnet sich zudem durch seine hohe Chemoselektivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus.

Tabelle 4: Pd[(-)-Sparteine]Cl<sub>2</sub>-katalysierte Wacker-Oxidation terminaler Olefine [127].

| Olefin | Produkt | Zeit [h] | Ausbeute [%] |
|--------|---------|----------|--------------|
|        |         | 18       | 85           |
|        |         | 18       | 72           |
|        |         | 24       | 62           |
|        |         | 24       | 79           |
|        |         | 48       | 69           |
|        |         | 24       | 73           |

#### Übergangsmetallkomplexe

Durch intensive Bemühungen konnten Bäckvall und Mitarbeiter ein Redoxsystem entwickeln, welches wie in Abbildung 16 dargestellt, über mehrere Redoxcyclen abläuft. Als ETM(1) dienen dabei katalytische Mengen Benzochinon (BQ), welches während der Reaktion zum Hydrochinon (HQ) reduziert wird. Der Elektronentransfer vom Sauerstoff zum HQ erfolgt mithilfe verschiedener Übergangsmetallkomplexe ETM(2), deren reduzierte Form leicht durch Sauerstoff reoxidiert werden kann [128]. Die Oxidation erfolgte anhand der Modellverbindung 1-Dodecen in Gegenwart von Übergangsmetallkomplexen wie Co(Salen), Fe(Pc) und Co(TPP), welche in Abbildung 17 dargestellt sind.

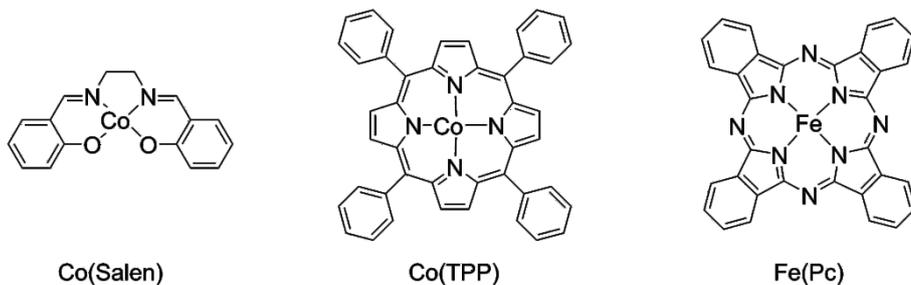


Abbildung 17: Metalloporphyrine als ETMs für die sauerstoffgekoppelte Wacker-Oxidation [128].

Die Oxidation von 1-Dodecen zum 2-Dodecanon findet in Anwesenheit starker Säuren wie  $\text{HClO}_4$  statt. Die sauren Reaktionsbedingungen sind wiederum nötig, um die während der Reaktion reduzierte  $\text{Pd}(0)$ -Spezies in Lösung zu halten und ein metallisches Abscheiden von Palladium entgegenzuwirken [129]. Aufgrund der guten Stabilität konnte  $\text{Fe}(\text{Pc})$  als beste sauerstoffaktivierende Spezies für die Oxidation von 1-Dodecen identifiziert werden. Wie auch beim Reaktionssystem von Sigman und Cornell zeichnet sich die von Bäckvall entwickelte Wacker-ähnliche Oxidationsreaktion durch die hohe Chemoselektivität und Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen aus. Darüber hinaus lässt sich mit dem von Bäckvall entwickelten Oxidationssystem außerdem die aerobe Acetoxylierung von 1,3-Dienen zu den korrespondierenden Diacetoxyverbindungen realisieren [130]. Da die Reoxidation von HQ zu BQ mit Sauerstoff aus kinetischer Sicht nur sehr langsam abläuft, ist der Übergangsmetallkomplex entscheidend für die katalytische Umsetzung der von Bäckvall *et al.* entwickelten Oxidationssequenz [131].

### Heteropolysäuren

Die Verwendung von Heteropolysäuren (HPAs) als geeignete ETMs für die Reoxidation von  $\text{Pd}(0)$  wurde seit Anfang der 1980er Jahre intensiv untersucht. Aus katalytischer Sicht stellen HPAs mit definierter Keggin-Struktur (Abbildung 18) aufgrund ihrer guten Redox Eigenschaften die interessantesten Vertreter aller HPAs dar [120, 132, 133].

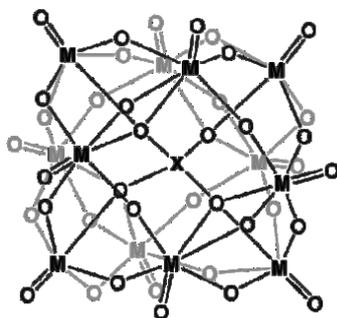


Abbildung 18:  $\alpha$ -Keggin-Struktur der HPA mit der Formel  $[\text{XM}_{12}\text{O}_{40}]^n-$ .

Der Großteil der erschienenen Fachliteratur bezieht sich dabei auf die HPAs aus der Gruppe der Molybdovanadatophosphorsäuren mit der allgemeinen Summenformel  $\text{H}_{3+x}\text{PV}_x\text{Mo}_{12-x}\text{O}_{40}$  [134-141]. Die Molybdovanadatophosphorsäuren zeichnen sich durch ihr gutes Vermögen aus, mehrere Elektronen gleichzeitig übertragen zu können, wobei das Redoxverhalten und die Säurestärke von der Elementzusammensetzung abhängt [141]. Im Gegensatz zu den

herkömmlich genutzten Kupfersalzen aus der klassischen Wacker-Oxidation sind HPAs deutlich weniger korrosiv und erleichtern so einen großtechnischen Einsatz [142]. Die meisten HPAs aus der Reihe der Molybdovanadatophosphorsäuren sind außerdem sehr gut in Wasser und polaren organischen Lösungsmitteln löslich und zeichnen sich durch die hohe chemische Stabilität der gelösten HPA-Spezies aus. Die HPAs sind gemäß des Redoxschemas aus Abbildung 16 in der Lage, die reduzierte Palladium(0)-Spezies direkt zu reoxidieren, und können durch Sauerstoff selbst wieder zur oxidierten Form reoxidiert werden [120, 132, 143]. Das Redoxschema lässt sich auch abhängig von den Reaktionsbedingungen um weitere Redoxcyclen mit geeigneten ETMs erweitern, wie es schon zuvor von Bäckvall und Mitarbeitern beschrieben wurde [128]. Im Falle einer Wacker-ähnlichen Oxidationsreaktion wird die Reoxidation der reduzierten Pd(0)-Spezies durch das  $V^{+4}/V^{+5}$ -Redoxpaar ermöglicht, welches wiederum durch Sauerstoff zurück zum fünfwertigen Vanadium reoxidiert wird [143, 144]. Da es sich bei der Reoxidation von Pd(0) zum Pd(II) um einen Zwei-Elektronen-Transfer handelt, sind für die Molybdovanadatophosphorsäure mindestens zwei Vanadiumatome notwendig, um die erforderliche Menge an Elektronen übertragen zu können. Im Falle der HPA mit der Summenformel  $H_4PV_1Mo_{11}O_{40}$  würde die Reoxidation der reduzierten HPA zur Bildung eines  $H_2O^{\cdot}$ -Radikals führen, welches thermodynamisch betrachtet ungünstig ist [142]. Aus selbigem Grund sind HPAs mit weniger als zwei Vanadiumatomen pro Keggin-Einheit deutlich ineffizienter.

Industriell relevante, unter Einsatz von HPAs angewendete Verfahren sind die Oxidation von Methacrolein zu Methacrylsäure, die Hydratisierung niedermolekularer Olefine zu den entsprechenden Alkoholen und die Polymerisation von THF [145]. Basierend auf der Wacker-Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd entwickelte Catalytica, heute ein Unternehmensbereich von DMS Fine Chemicals, ein Prozess für die HPA-vermittelte Wacker-Oxidation von Ethylen und höheren  $\alpha$ -Olefinen zu den entsprechenden Methylketonen [146]. Über dieses Verfahren lässt sich die Bildung chlorierter Nebenprodukte nahezu vollständig vermeiden und die Selektivität zu den Carbonylverbindungen deutlich steigern [143].

#### 3.4.1.2. Anaerobe Oxidationsbedingungen

##### *Peroxide*

Für die anaerobe Wacker-Oxidation wird das Oxidans für die Reoxidation von Pd(0) in stöchiometrischen oder überstöchiometrischen Mengen eingesetzt, wobei kein molekularer Sauerstoff im Redoxprozess involviert ist. Die Verwendung von Peroxiden wie Wasserstoffperoxid oder *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) wirkt sich auf die Kinetik der Wacker-Oxidation aus und wurde bereits 1980 von Mimoun *et al.* für Wacker-ähnliche Oxidationsreaktion terminaler Olefine beschrieben [147, 148]. In Gegenwart wässriger Reaktionsmedien kann der Sauerstofftransfer, wie er in Abbildung 10 dargestellt ist, klassisch aus  $H_2O$  erfolgen, wobei das Peroxid lediglich der Reoxidation von Pd(0) dient. Abhängig von den Reaktionsbedingungen ist das Peroxid auch in der Lage, direkt in den Reaktionsmechanismus einzugreifen und ein Sauerstoffatom auf das Substrat zu übertragen. Die möglichen Oxidationswege für die peroxidvermittelte Wacker-Oxidation sind in Abbildung 19 abgebildet.

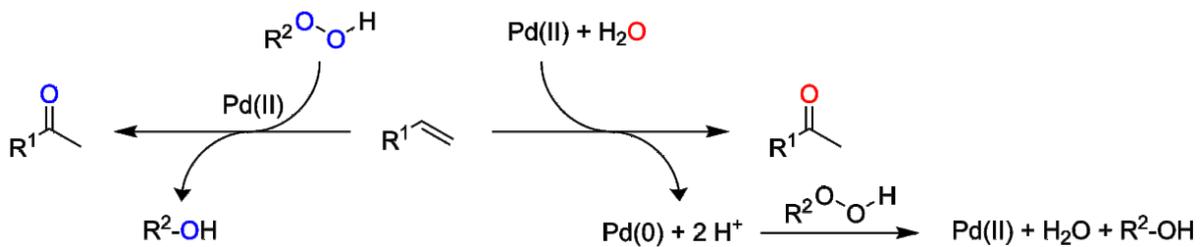


Abbildung 19: Möglichkeiten der peroxidvermittelten Wacker Oxidation.

Für den Reaktionsweg der direkten Sauerstoffübertragung vom Peroxid auf das Substrat vermuteten Mimoun *et al.* einen fünfgliedrigen Übergangszustand des sich bildenden Palladium(II)-Olefin-Peroxid-Komplexes, welcher von Sigman und Cornell bestätigt werden konnte [149]. Als grundlegende Konkurrenzreaktion der Olefinoxidation ist die Isomerisierung zu den thermodynamisch stabileren internen Olefinen zu betrachten und wird auch häufig bei peroxidvermittelten Wacker-Systemen beobachtet [84, 150, 151]. Die starke Neigung zur Isomerisierung wirkt sich nachteilig auf die Selektivität des Methylketons aus, da weitere Oxidationsprodukte gebildet werden können.

Sigman und Mitarbeiter waren in der Lage, ein geeignetes und selektives peroxidvermitteltes Wacker-System vorzustellen, welches auch schwer zugängliche Substrate wie allylständige Heteroatom-Olefine selektiv zu oxidieren vermag [152]. Der vereinfachte Reaktionsmechanismus für diese Oxidationsreaktion ist von dem der Abbildung 10 verschieden und vereinfacht in Abbildung 20 dargestellt.

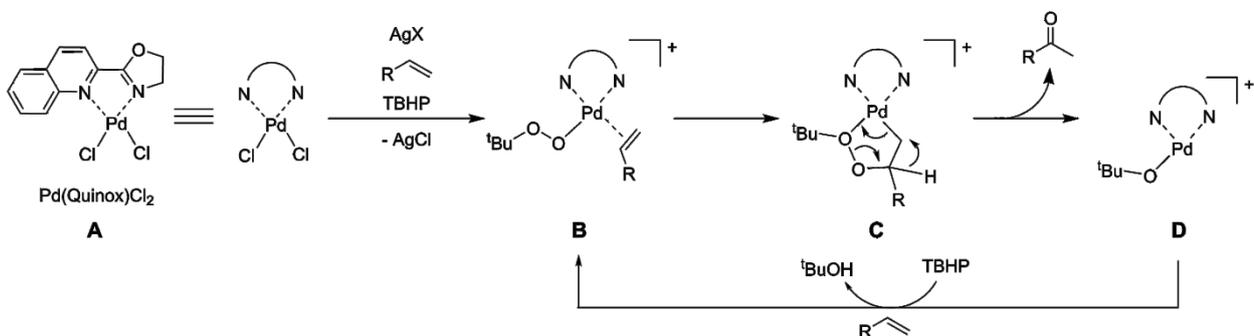


Abbildung 20: Vereinfachter Mechanismus für die TBHP-vermittelte Wacker-Oxidation terminaler Olefine [150].

Der Katalysator (**A**) kann aus kommerziellen Quellen bezogen oder in einer zweistufigen Eintopfreaktion synthetisiert werden. Der zweizählige Ligand 2-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)chinolin (Quinox) koordiniert über zwei Stickstoffatome am Zentralatom und hinterlässt zwei freie Koordinationsstellen für die Reaktionspartner der eigentlichen Oxidationsreaktion. Der Pd(Quinox)Cl<sub>2</sub>-Komplex ist jedoch nur die Vorstufe für die eigentlich aktive, elektrophile Katalysatorspezies, welche *in situ* in Gegenwart von Silbersalzen mit schwach koordinierenden Anionen gebildet wird. Wie in obiger Abbildung dargestellt ist, können das Peroxid (TBHP) und das  $\alpha$ -Olefin an die freien Koordinationsstellen der aktiven Katalysatorspezies koordinieren (**B**). Weitere Koordinationsstellen am Pd-Zentrum sind nicht möglich, weshalb sich dieses Reaktionssystem auch für die Oxidation der zuvor erwähnten Olefine mit allylständigem

Heteroatom eignet. Die Bildung des fünfgliedrigen Übergangszustands (**C**) ist stark konzentrationsabhängig und kann ähnlich der Beschreibung aus Abschnitt 3.3.1.1 über eine *syn*- oder *anti*-Peroxypalladierung erfolgen. Durch heterolytische Spaltung der O-O-Bindung und konzertierter Hydridverschiebung wird das Methylketon abgespalten und die *tert*-Butoxypalladiumspezies (**D**) gebildet, welche durch Ligandenaustausch mit TBHP und Koordination eines weiteren  $\alpha$ -Olefins zu (**B**) regeneriert werden kann. Die Atomökonomie dieser peroxidvermittelten Reaktion ist jedoch schlecht, da das TBHP in deutlich überstöchiometrischen Mengen eingesetzt wird und je produziertes Molekül Methylketon *tert*-Butanol als stöchiometrisches Abfallprodukt anfällt. Ebenfalls ist die Verwendung des Dichlormethans kritisch zu betrachten und birgt ökologische und physiologische Gefahren. Der preisintensive Katalysator und die dazu verwendeten überstöchiometrischen Mengen an lichtempfindlichen Silbersalzen beschränken diese Reaktionssequenz daher nur auf den Labormaßstab.

### Chinone

Wie bereits im Abschnitt 3.4.1.1 diskutiert, werden häufig Chinone für die effektive Reoxidation der reduzierten Pd(0)-Spezies eingesetzt. Die Reoxidation des reduzierten Hydrochinons wiederum wird kinetisch beeinflusst und stellt den limitierenden Faktor für den Einsatz katalytischer Mengen eines Chinons dar. In Folge der langsamen Reoxidationskinetik kann das reduzierte Pd(0) zu Pd(0)-Clustern aggregieren, welches schließlich irreversibel als sogenanntes *Palladiumschwarz* ausfällt. Aus diesem Grund und zur Vermeidung der irreversiblen Bildung von elementarem Palladium werden Chinone als stöchiometrische Oxidanten eingesetzt [153]. Die erste BQ-vermittelte Wacker-Oxidation höhermolekularer  $\alpha$ -Olefine wurde bereits kurz nach der Implementierung des großtechnischen Wacker-Verfahrens von Selwitz und Clement beschrieben [110]. Die Reaktion ist beispielhaft für die Oxidation von 1-Dodecen in Abbildung 21 dargestellt.

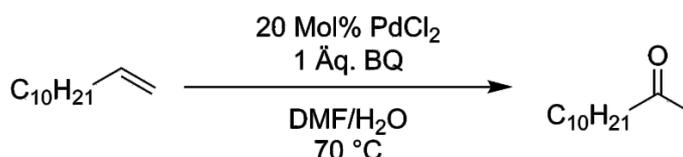


Abbildung 21: BQ-vermittelte Wacker-Oxidation von 1-Dodecen [110].

Selwitz und Clement konnten eine Ausbeute des 2-Dodecanons von 77 % beobachten, während die Olefinumwandlung nahezu vollständig ablief. Des Weiteren ließ sich in gewissen Umfang die Bildung diverser Isomerisierungsprodukte nachweisen, was zusammen mit der Tatsache der hohen Salzfracht an Palladiumsalz (20 Mol-%) für eine homogen katalysierte Reaktion und aus ökonomischen Gesichtspunkten inakzeptabel ist. In der Literatur sind weitere Wacker-ähnliche Oxidationsreaktionen unter Verwendung von Chinonen beschrieben und die Substitution von BQ durch DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) möglich [154]. Neben den guten Redoxereigenschaften der Chinone ist ein Eingriff des Chinons in den Reaktionsmechanismus über seine stark elektronenarme Alkenstruktur möglich, wo es als Promotor für verschiedene

Schlüsselschritte agieren kann [153, 155]. Für die Wacker-Oxidation von Olefinen wird außerdem angenommen, dass man die Isomerisierung der  $\alpha$ -Olefine, welche durch die reduzierte Palladium-Hydrid-Spezies katalysiert wird, in Gegenwart von BQ durch *trapping* der Pd-H-Spezies unterdrücken kann [156, 157]. Für die Regenerierung der aktiven Pd(II)-Spezies durch BQ sind saure Reaktionsbedingungen erforderlich. Der in Abbildung 22 dargestellte Mechanismus der säureabhängigen Pd(0)-Reoxidation konnte mittels DFT-Rechnungen bestätigt und spektroskopisch von Bäckvall und Mitarbeitern bewiesen werden [158]. Durch sukzessive Protonierung des am Pd(0) koordinierten BQ kommt es unter Aromatisierung des Chinons zu einem C-O-Shift der Chinon-Palladium-Bindung. Abhängig von der Konzentration und der nucleophilen Eigenschaft des Säureanions kann HQ unter Regeneration der katalytisch aktiven Pd(II)-Spezies aus dem Komplex eliminiert und der Pd(II)-Katalysator regeneriert werden.

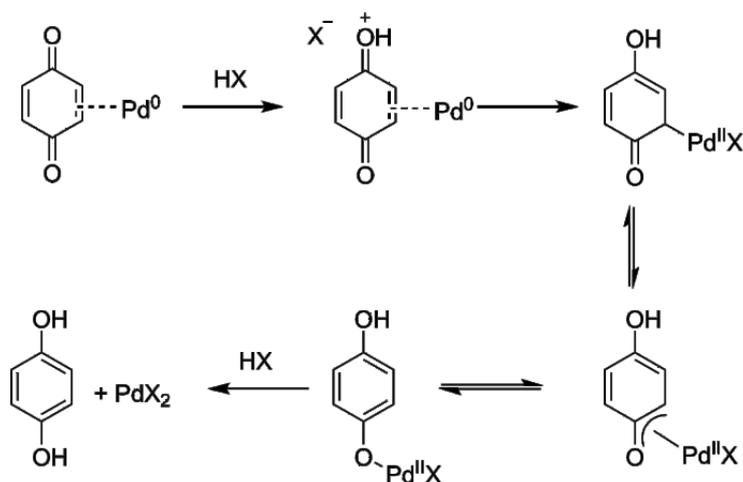


Abbildung 22: Säurevermittelte Reoxidation von Pd(0) mit BQ [159].

### 3.5. Wacker-Oxidation cyclischer und interner Olefine

Bei der Oxidation cyclischer und interner Olefine wird ebenfalls zwischen einer aeroben und anaeroben Prozessführung unterschieden. Wie auch für die Wacker-Tsuji-Oxidation höherer  $\alpha$ -Olefine, werden für die Oxidation interner Olefine spezielle Lösungsmittelsysteme benötigt, um der begrenzten Löslichkeit in wässrigen Reaktionsmedien entgegensteuern zu können. Die Limitierungen, welche in Abschnitt 3.4 für die Oxidation terminaler Olefine beschrieben wurden, gelten auch für die Oxidation der internen Olefine mit der zusätzlichen Einschränkung, dass die Oxidation interner Olefine aufgrund ihrer geringeren Reaktivität aus thermodynamischer Sicht erschwert wird [160]. Zusätzlich können interne Olefine verschieden konfiguriert sein und unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten für eine Oxidationsreaktion aufweisen. Bei der Oxidation cyclischer Olefine kommt erschwerend hinzu, dass sich kleine cyclische Ringe aufgrund ihrer verminderten Flexibilität und der erhöhten Ringspannung anders verhalten als solche, welche sich aufgrund ihrer großen Ringstruktur eher wie ein acyclisches internes Olefin verhalten. Erste erfolgreiche Experimente zur Umwandlung interner und cyclischer Olefine zu den entsprechenden Ketonen gehen auf die Arbeiten von Wayner und Miller zurück, welche die verminderte Reaktivität dieser Olefine bereits 1990 durch gezieltes

### 3. Theoretischer Teil

Katalysatordesign deutlich steigern konnten [161]. Die aktive Katalysatorspezies wird dabei in Gegenwart einer Säure mit nicht- bzw. nur schwach koordinierendem Anion (WCA) und einem schwach koordinierenden Lösungsmittel gemäß Abbildung 23 *in situ* gebildet.

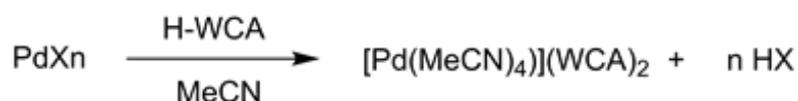


Abbildung 23: *In situ* generierte dikationische Palladiumspezies.

Die erzeugte Katalysatorspezies weist deutlich gesteigerte elektrophile Eigenschaften auf und liegt als dikationisches Palladium vor, was die Oxidation der thermodynamisch stabilen internen und cyclischen Olefine ermöglicht. Ausgewählte Beispielreaktionen für die Oxidation mit der *in situ* gebildeten, dikationischen Pd-Spezies sind in der Tabelle 5 dargestellt. Wie dort ersichtlich ist, werden für nahezu alle Substrate vollständige Umsätze unter den gegebenen Bedingungen erzielt. Interessanterweise konnten Miller und Wayner feststellen, dass die Verwendung starker Säuren mit WCAs einen essentiellen Bestandteil der Reaktion ausmacht. Stark komplexierende  $\sigma$ -Donor-Liganden wie Chloride hingegen inhibieren die aktive Katalysatorbildung, welche sich durch fehlende Olefinumsätze bemerkbar macht. Dem verwendeten Acetonitril kann neben der Rolle des Lösungsmittels ein Mitwirken für die *in situ* generierte aktive Katalysatorspezies zugesprochen werden, welche gemäß der Abbildung 23 formuliert werden kann.

Tabelle 5: Wacker-Oxidation interner Olefine mittels dikationischem Palladiumkatalysator [161].

| Olefin                | Produkte      | Temperatur<br>[°C] | Umsatz<br>[%] | Selektivität<br>[%] |
|-----------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------------|
| <i>trans</i> -2-Octen | 2-Octanon     | 60                 | 100           | 40                  |
|                       | 3-Octanon     |                    |               | 47                  |
|                       | 4-Octanon     |                    |               | 11                  |
| <i>trans</i> -2-Octen | 2-Octanon     | 23                 | 100           | 53                  |
|                       | 3-Octanon     |                    |               | 26                  |
|                       | 4-Octanon     |                    |               | 5                   |
| <i>cis</i> -2-Hepten  | 2-Heptanon    | 60                 | 100           | 58                  |
|                       | 3-Heptanon    |                    |               | 37                  |
|                       | 4-Heptanon    |                    |               | 7                   |
| Cyclohexen            | Cyclohexanon  | 60                 | 100           | 100                 |
| Cyclohepten           | Cycloheptanon | 60                 | 92            | 83                  |

Als geeignete WCAs konnten sich vor allem  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  oder  $\text{SO}_4^{2-}$  beweisen. Die Wacker-Oxidation von cyclischen und acyclischen internen Olefinen nach Miller und Wayner ist jedoch nur auf die Oxidation einfacherer Olefine beschränkt, da höhersubstituierte Alkene und Cycloalkene wie auch konjugierte Diene sich nicht mit diesem Wacker-System oxidieren lassen.

### 3. Theoretischer Teil

Trotz deutlicher Aktivitätssteigerung wird eine stark temperaturabhängige Isomerisierung des Edukts beobachtet, welche sich auf das Produktspektrum der oxidierten Verbindungen auswirkt und einen großen Nachteil für die Selektivität zu den gewünschten Ketonen darstellt. Erschwerend kommt hinzu, dass die Auswahl der zu oxidierenden Olefine aufgrund der sauren Reaktionsbedingungen hinsichtlich der funktionellen Gruppen limitiert ist.

Kaneda und Mitarbeiter konnten das in Abschnitt 3.4.1.1 beschriebene aerobe Reaktionssystem erfolgreich und ohne den Einfluss von Bidentatliganden auf die Oxidation interner Olefine und kleiner cyclischer Olefine übertragen [160, 162]. Die Oxidation cyclischer Olefine erfolgte am Beispiel des Cyclohexens und erübrigt die Diskussion einer möglichen Isomerisierung. Die stark unterdrückte Isomerisierung zeigt sich schließlich bei der Oxidation der internen, acyclischen Olefine. Als Lösungsmittel verwendeten Kaneda und Mitarbeiter erneut ein Gemisch aus DMA und Wasser. Die Stabilisierung der reduzierten Pd(0)-Spezies erfolgt dabei über das DMA, welches zusätzlich das Redoxpotential des reduzierten Pd(0) günstig beeinflusst und der Katalysatordeaktivierung so entgegen wirkt. Die Oxidation unsymmetrischer, interner Olefine mit Substituenten in allylischer Stellung erfolgt chemoselektiv und führt überwiegend zum Oxidationsprodukt mit der Ketogruppe in  $\gamma$ -Stellung zur funktionellen Gruppe [162]. Die Ergebnisse der von Kaneda und Mitarbeitern modifizierten Wacker-Oxidation sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Aerobe Wacker-Oxidation interner und cyclischer Olefine [160].

| Olefin | Produkt | PdCl <sub>2</sub><br>[Mol-%] | Zeit<br>[h] | Umsatz<br>[%] | Selektivität<br>[%] |
|--------|---------|------------------------------|-------------|---------------|---------------------|
|        |         | 5                            | 10          | 98            | 63                  |
|        |         | 5                            | 10          | 91            | 100                 |
|        |         | 5                            | 10          | 83            | 100                 |
|        |         | 5                            | 10          | 98            | 100                 |
|        |         | 5                            | 10          | 86            | 100                 |
|        |         | 5                            | 20          | 81            | 100                 |
|        |         | 10                           | 20          | 94            | 100                 |
|        |         | 20                           | 20          | 95            | 96                  |
|        |         | 10                           | 20          | 85            | 94                  |
|        |         | 20                           | 10          | 85            | 86                  |

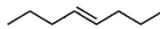
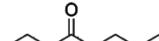
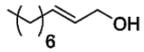
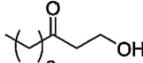
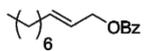
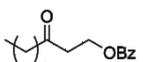
### 3. Theoretischer Teil

Im Gegensatz zu dem von Miller und Wayner beschriebenen Reaktionssystem liegt der Katalysator als neutrale Palladium(II)-Spezies vor und bedarf keiner erhöhten Elektrophilie für die Oxidation der dargestellten Olefine. Elektronenarme Olefine lassen sich mit dem neutralen Pd(II)-Katalysator daher nur sehr schlecht oxidieren. Durch den Einsatz zusätzlicher Lösungsmittelkomponenten wie Methanol konnten Kaneda und Mitarbeiter aus dem elektronenarmen Olefin zunächst den korrespondierenden Methylvinylether bilden, welcher in einer Eintopfreaktion in Anwesenheit von *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) weiter zum entsprechenden Keton hydrolysiert wurde, und so eine Alternative für die Oxidation elektronenarmer Olefine aufzeigen [163].

Auch die Arbeitsgruppe um Sigman war in der Lage, den bereits beschriebenen Pd(Quinox)Cl<sub>2</sub>-Katalysatorkomplex für die Oxidation interner und cyclischer Olefine einzusetzen [164]. Als überstöchiometrisches Oxidans diente erneut TBHP, und die Ergebnisse dieser abgewandelten Wacker-Oxidation sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: TBHP-vermittelte Wacker-Oxidation interner und cyclischer Olefine in Gegenwart von Pd(Quinox)Cl<sub>2</sub> [164].

$$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{RT}]{\begin{array}{c} 5 \text{ Mol\% Pd(Quinox)Cl}_2 \\ 12,5 \text{ Mol\% AgSbF}_6 \\ 12 \text{ Äq. TBHP} \end{array}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}$$

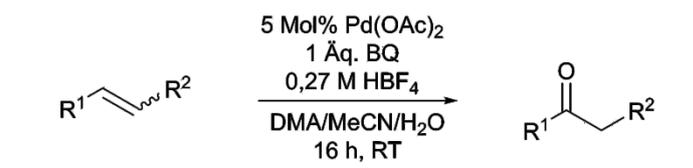
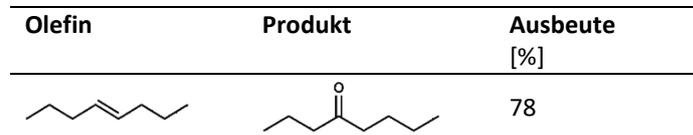
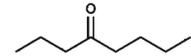
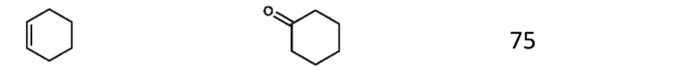
| Olefin  | Produkt   | Ausbeute [%] |
|---|---|--------------|
|  |  | 71           |
|  |  | 48           |
|  |  | 61           |
|  |  | 76           |
|  |  | <1           |

Wie in der obigen Tabelle ersichtlich ist, eignet sich die von Sigman und Mitarbeitern entwickelte Wacker-ähnliche Oxidationsreaktion hervorragend für die Oxidation interner und cyclischer Olefine. Auch das höhermolekulare cyclische Olefin Cyclododecen, welches als ein *trans-cis*-Gemisch (70:30) eingesetzt wurde, ließ sich mit dem Pd(Quinox)Cl<sub>2</sub>-Katalysator in Gegenwart von TBHP einfach und mit hoher Ausbeute zu dem korrespondierenden Cyclododecanon oxidieren. Literaturverwandte Oxidationsreaktionen zur Gewinnung von Cyclododecanon aus Cyclododecen verlaufen entweder unter drastischen Reaktionsbedingungen in Gegenwart des Oxidationsmittels N<sub>2</sub>O [165], über mehrstufige Hydroborierungsreaktionen [166] oder in einer technisch limitierten heterogen katalysierten Wacker-Oxidation [167]. Wie schon von Kaneda und Mitarbeitern beobachtet, liefert die Oxidation interner Olefine mit funktioneller Gruppe in Allylstellung das zur funktionellen Gruppe in

$\gamma$ -Stellung stehende Keton. Interessanterweise konnten Sigman und Mitarbeiter feststellen, dass die TBHP-vermittelte Oxidation interner und cyclischer Olefine weniger selektiv und langsamer für die Umwandlung von *cis*-Olefinen abläuft. Für die *trans*-Olefine hingegen verläuft die Reaktion deutlich selektiver und mit vollständigen Umsätzen. Die erhaltenen Mengen an oxidiertem Zielprodukt deuten jedoch auf die Bildung von gaschromatographisch nicht detektierbaren Nebenprodukten hin, welche entweder durch Zersetzung oder durch Oligomerisierung bzw. Polymerisation entstanden sein könnten. Die Wahl des Lösungsmittels, das teure Katalysatorsystem sowie die hohen Mengen an Oxidationsmittel beschränken dieses Reaktionssystem daher auf die Grundlagenforschung.

Die Arbeitsgruppe um Nobelpreisträger Grubbs konnte für die Wacker-Oxidation interner und cyclischer Olefine ebenfalls ein Reaktionssystem entwickeln, welches sich durch seine hohe Selektivität zum Keton und seine hohen Olefinumsätze auszeichnet [157, 168, 169]. Die hohen Selektivitäten zum Zielprodukt wiederum resultieren aus der stark unterdrückten Isomerisierung der eingesetzten Olefine. Ähnlich wie bei dem von Wayner und Miller beschriebenen Reaktionssystem wird die aktive Palladiumspezies in Gegenwart eines WCA und schwach koordinierender Lösungsmittel gemäß Abbildung 23 *in situ* gebildet. Das ursprüngliche Lösungsmittelsystem aus MeCN/H<sub>2</sub>O wurde dabei um DMA erweitert. Dieses neuartige Lösungsmittelgemisch aus DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O ist dabei in der Lage, die Vorzüge der Methoden von Wayner und Kaneda durch synergistische Effekte zu vereinen. Während Acetonitril neben seiner Lösungsmittelleigenschaft außerdem in die *in situ*-Bildung des dikationischen Katalysators eingreift, kann die reduzierte Pd(0)-Spezies über DMA stabilisiert und damit die Reoxidation erleichtert werden. Ausgewählte Modellreaktionen für die von Grubbs vorgestellte Wacker-Oxidation interner und cyclischer Olefine sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Selektive Wacker-Oxidation interner und cyclischer Olefine nach Grubbs [157].

| Olefin   | Produkt   | Ausbeute [%] |
|--|---|--------------|
| $\text{R}^1\text{-CH=CH-R}^2$  | $\text{R}^1\text{-C(=O)-CH}_2\text{-R}^2$   |              |
|  |   |              |
|  |  | 78           |
|  |  | 75           |

Zusätzlich konnten Grubbs und Mitarbeiter zeigen, dass auch komplexe Naturstoffe wie Capsaicin mithilfe des neuartigen Oxidationssystems selektiv oxidiert werden können. Als stöchiometrischer Oxidans für die von Grubbs beschriebenen Reaktionen wurde BQ eingesetzt, welches sich jedoch auch durch den gezielten Einsatz geeigneter ETMs reduzieren lässt und mit Sauerstoff als finalem Oxidans gekoppelt werden kann.

Auch wenn in der Literatur einige Beispiele für die Oxidation interner Olefine beschrieben sind, beziehen diese sich überwiegend auf die Umwandlung niedermolekularer aliphatischer Olefine.

Die Oxidation cyclischer Olefine wurden hingegen deutlich weniger beschrieben und ist auf kleine Ringsysteme limitiert. Das größte literaturbekannte Ringsystem, welches bisher einer Wacker-Oxidation unterworfen wurde, war das Cyclododecen [164]. Die direkte Wacker-Oxidation größerer ungesättigter Ringsysteme zu den korrespondierenden Ketonen ist dahingegen noch unerforscht und soll für die selektive Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD erstmalig beschrieben werden. Ferner stellt die Umwandlung von 1,9-CHDD zu 8-CHD einen weiteren Spezialfall dar, da die Wacker-Oxidation cyclischer Diene mit einer Ringgröße mit mehr als acht C-Atomen ebenfalls noch nicht beschrieben wurde. Anhand des 1,9-CHDD sollen daher im Rahmen dieser Arbeit erstmals Erkenntnisse über die Machbarkeit einer selektiven Wacker-Oxidation für makrocyclische Diene gewonnen werden.

Daher sind für die Auswahl geeigneter Reaktionssysteme diverse Rahmenbedingungen zu beachten: Um eine Umwandlung des 1,9-CHDD zum 8-CHD ermöglichen zu können, werden hoch elektrophile, dikationische Pd(II)-Komplexe benötigt, da diese auch in der Lage sind die thermodynamisch schwerer zugänglichen internen Olefine zu oxidieren. Die dikationischen Pd(II)-Komplexe wiederum benötigen schwach koordinierende Liganden und nichtkoordinierende Anionen um selbst als Dikation vorliegen zu können. Diese Voraussetzungen schränken die Wahl der Lösungsmittel, Pd-Präkursoren, Gegenanionen und Oxidationsmittel deutlich ein. Daher kommen als Gegenanionen nur solche in Frage, welche eine geringe Ladung über eine vergleichsweise große Molekülstruktur verteilen können (mesomere Effekte). Ein weiterer wichtiger Punkt ist außerdem die Auswahl der Lösungsmittel, da diese zum einen nicht-inhibierend auf die Katalysatorpräformation wirken dürfen, andererseits jedoch die Substrate und vor allem die reduzierte Pd(0)-Spezies stabil in Lösung halten müssen. Erst dann sind die Voraussetzungen für eine effiziente Reoxidation des Pd(0) durch die Auswahl geeigneter Oxidationsmittel gegeben. Dabei ist wiederum zu beachten, dass Nebenreaktionen wie die Isomerisierung des 1,9-CHDD zu vermeiden sind, indem die Reaktionsbedingungen so angepasst werden, dass unter möglichst milden Voraussetzungen effektive 1,9-CHDD-Umsätze ermöglicht werden. Das Zusammenspiel aller Faktoren ist demnach maßgeblich für eine erfolgreiche Umsetzung der selektiven 1,9-CHDD-Umwandlung verantwortlich.

## 4. Experimenteller Teil

Dieser Abschnitt behandelt die Wacker-Oxidation des makrocyclischen 1,9-CHDD, welches als isomeres Gemisch bestehend aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-Isomer (1:2:1) eingesetzt wurde, sowie weitere Funktionalisierungsreaktionen der entstandenen Nebenprodukte. Das für die Wacker-Oxidation verwendete 1,9-CHDD wurde von Symrise aus der eigenen Produktion zur Verfügung gestellt und bildete die realen Anforderungen für die selektive Oxidation des Diengemischs ideal ab. Als wichtigste Evaluationsparameter sind neben ausreichenden Olefinumsätzen eine hohe Selektivität zum Moschusriechstoff 8-CHD, eine unterdrückte Isomerisierung des 1,9-CHDD, hohe Wiederfindungsraten (WFR) und die Vermeidung oxidierter Nebenprodukte zu nennen.

### 4.1. Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD

Die Oxidation von 1,9-CHDD wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet und hinsichtlich der Reaktionsparameter wie Konzentration und Auswahl des Pd-Präkursors, Lösungsmittel, Lösungsmittelzusammensetzung, Art der Reaktanten und Additive, Konzentration der Reaktanten und Additive und Reaktionstemperatur optimiert. Alle kommerziell erworbenen Reaktanten wurden dabei, wenn nicht anders aufgeführt, ohne Vorbehandlung für die durchgeführten Experimente eingesetzt. Weiterhin wurde der Einfluss der einzelnen Konfigurationsisomere ((*E/E*)-, (*E/Z*)- bzw. (*Z/Z*)-Diastereomer) bezüglich ihrer Reaktivitäten mittels spektroskopischer Methoden näher untersucht. Ergänzend dazu wurden DFT-Rechnungen zur Klärung auftretender Fragen extern durchgeführt. Die Umwandlung des 1,9-CHDD zum gewünschten Zielprodukt 8-CHD wurde dabei unter aeroben und anaeroben Oxidationsbedingungen getestet.

#### 4.1.1. Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD unter Umgebungsluftdruck

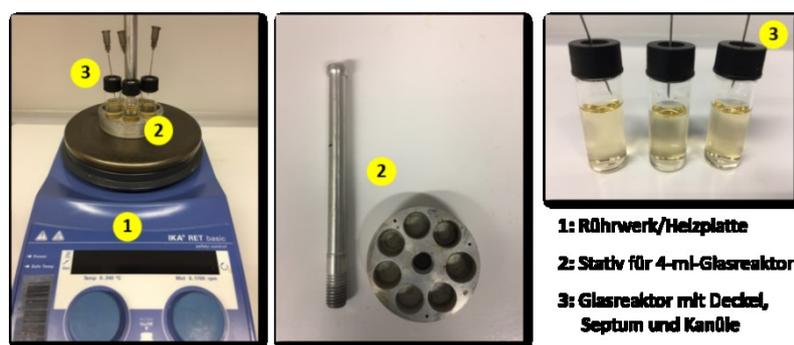


Abbildung 24: Typischer Versuchsaufbau zur Variation der Reaktionsparameter.

Als Ausgangspunkt für die zugrundeliegenden Versuche wurde das Reaktionssystem von Grubbs *et al.* verwendet [157, 169]. Der aktive Katalysatorkomplex wurde für die nachfolgenden Versuche *in situ* gebildet. Die Versuche für die Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD unter Umgebungsluftdruck wurden gemäß Abbildung 24 grundsätzlich in einem 4-ml-Glasreaktor durchgeführt. Der Glasreaktor wurde mit einer PTFE-Schraubkappe mit Lochbohrung und einem Kautschuk-Septum verschlossen und das Septum mit einer

Einwegkanüle durchstochen, um einen Austausch der Reaktionsatmosphäre mit der Umgebungsluft zu gewährleisten. Skalierungsversuche sowie Versuche zur Untersuchung der Reaktionstemperaturen wurden in einem 50- oder 100-ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit einem Thermometer und Rückflusskühler, durchgeführt. Die Versuche zur Untersuchung der Reaktionstemperatur und weiterer Skalierungsexperimente erfolgten in einem 50-ml-Zweihalskolben gemäß Abbildung 25.

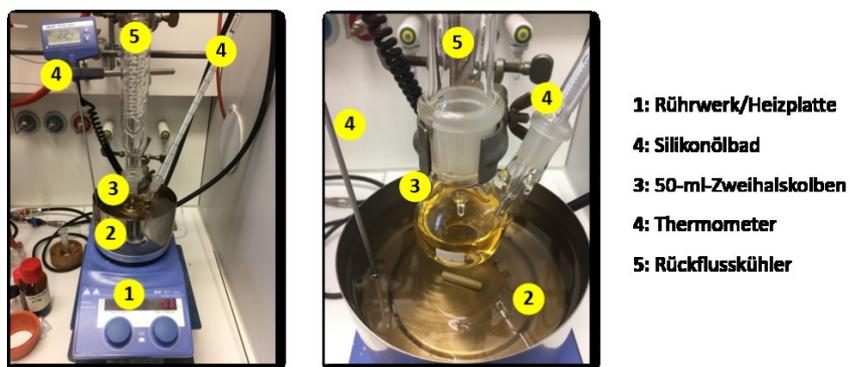


Abbildung 25: Vergrößerter Versuchsaufbau.

In einem typischen Versuch wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 125  $\mu\text{l}$   $\text{HBF}_4$  (4,15 Äq., 0,83 mmol, 50 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 2,3 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 Mol-%, 0,01 mmol) in einem 4-ml-Glasreaktor mit Schraubkappe, Septum und Kanüle abgewogen und in 3 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$ , gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h bei Raumtemperatur unter Umgebungsdruck mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt (800 rpm). Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung mithilfe von THF homogenisiert und auf ein konstantes Volumen aufgefüllt. Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte anhand eines internen Standards an einem GC/MS-Gerät mit FID (s. Kapitel 4.3.3).

### 4.1.1.1. Variation der Reaktionsparameter

#### *Variation des Lösungsmittelverhältnisses*

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 125  $\mu\text{l}$   $\text{HBF}_4$  (4,15 Äq., 0,83 mmol, 50 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 2,3 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 Mol-%, 0,01 mmol) abgewogen und in 3 ml eines Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$ , zu unterschiedlichen Verhältnissen gelöst. Die Volumenteile der einzelnen LM-Komponenten werden dabei nachfolgend durch  $\varphi$  ausgedrückt. Zusätzlich wurden zwei Reaktionen in einem binären Lösungsmittelsystem, bestehend aus DMA und  $\text{H}_2\text{O}$  bzw. MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$ , durchgeführt.

#### *Einfluss des Pd-Präkursors*

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 125  $\mu\text{l}$   $\text{HBF}_4$  (4,15 Äq., 0,83 mmol, 50 Gew.% in  $\text{H}_2\text{O}$ ), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 5 Mol-% eines Palladium(II)-Salzes (0,01 mmol) abgewogen und in 3 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$  (4/3/1 [ $\varphi$ ]), gelöst.

### *Variation der Katalysatorkonzentration*

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 125  $\mu$ l HBF<sub>4</sub> (4,15 Äq., 0,83 mmol, 50 Gew.% in H<sub>2</sub>O), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 0,1–20,0 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O ( $2 \cdot 10^{-4}$ – $4 \cdot 10^{-2}$  mmol) abgewogen und in 3 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O (4/3/1 [φ]), gelöst.

### *Einfluss der Reaktionstemperatur*

In einem 50-ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Thermometer und Rückflusskühler, wurden gemäß Abbildung 25 222,6 mg 1,9-CHDD (1,0 mmol, 99 %), 625  $\mu$ l HBF<sub>4</sub> (4,15 Äq., 0,83 mmol, 50 Gew.% in H<sub>2</sub>O), 110,3 mg BQ (1 Äq., 1,0 mmol, 98 %) und 13,3 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,05 mmol) abgewogen und in 15 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O (4/3/1 [φ]), gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h in einem Temperaturbereich zwischen 0–80 °C unter Umgebungsdruck mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt. Dabei erfolgten die Reaktionen in einem temperierbaren Silikonölbad oder in einem Eisbad.

### *Variation der Wasser-Konzentration*

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 125  $\mu$ l HBF<sub>4</sub> (4,15 Äq., 0,83 mmol, 50 Gew.% in H<sub>2</sub>O), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 2,7 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,01 mmol) abgewogen und in 3 ml eines Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O, gelöst. Das DMA/MeCN-Verhältnis wurde für die Reaktionen zur Untersuchung des Einflusses der Wasserkonzentration konstant gehalten (4/3 [φ]) und die Wassermenge variiert.

### *Einfluss des Säureanions/Anions*

Für die Untersuchung des Einflusses des Säureanions auf die sich *in situ* bildende Katalysatorspezies wurden verschiedene organische und anorganische Säuren oder Silbersalze mit WCAs als Anionenquelle eingesetzt. Für die Reaktionen unter der Verwendung von Silbersalzen wurde der Reaktor zusätzlich mithilfe von Aluminiumfolie blickdicht verschlossen.

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %), 2,7 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,01 mmol) und die entsprechende Anionenquelle (4,15 Äq., 0,83 mmol) abgewogen und in 3 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O (8/6/1 [φ]), gelöst.

### *Variation der Anionen-/Säurekonzentration*

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 1,9–160,3 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (5–415 Mol-%, 0,05–0,83 mmol, 98,5 %), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 2,7 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,01 mmol) in 3 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O (8/6/1 [φ]), gelöst.

*Abhängigkeit der Reaktivität von der Amidstruktur*

Um den Einfluss der als Lösungsmittel verwendeten Amidstruktur auf die selektive Umwandlung des 1,9-CHDD zu untersuchen, wurden verschiedene Amide als Lösungsmittelkomponente eingesetzt.

Gemäß Abbildung 24 wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 48,3 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (1,25 Äq., 0,25 mmol, 98,5 %), 22,1 mg BQ (1 Äq., 0,2 mmol, 98 %) und 2,7 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,01 mmol) abgewogen und in 3 ml eines Lösungsmittelgemischs, bestehend aus Amid, MeCN und H<sub>2</sub>O (8/6/1 [φ]), gelöst.

*Variation des Chinons*

Gemäß Abbildung 24 wurden 109,1 mg 1,9-CHDD (0,5 mmol, 99 %), 95,1 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (1 Äq., 0,5 mmol, 98,5 %), 6,7 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,025 mmol) und das Chinon (1 Äq., 0,5 mmol) abgewogen und in 3 ml eines Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O (10/4/1 [φ]), gelöst.

*Skalierungsexperimente*

Die veränderten Reaktionsparameter für die Skalierungsexperimente sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Reaktionsdurchführung erfolgte gemäß des in Abbildung 25 dargestellten Versuchsaufbaus. Das Reaktorvolumen wurde dem entsprechenden Reaktionsansatz angepasst. Die Reaktionen wurden für 20 h bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 9: Variierte Reaktionsparameter für die Skalierungsexperimente.

| skalierte Parameter  | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>[mmol] | BQ<br>[mmol] | <i>p</i> -TsOH<br>[mmol] | 1,9-CHDD<br>[mmol] | Volumen<br>[ml] |
|----------------------|---|--------------|--------------------------|--------------------|-----------------|
| <i>Ansatzgröße</i>   | 0,01  | 0,2          | 0,25                     | 0,2                | 3               |
|                      | 0,05  | 1,0          | 1,25                     | 1,0                | 15              |
|                      | 0,25  | 5,0          | 6,25                     | 5                  | 75              |
| <i>Konzentration</i> | 0,05  | 1,0          | 1,25                     | 1,0                | 15              |
|                      | 0,25  | 5,0          | 6,25                     | 5                  | 15              |

**4.1.2. Sauerstoffgekoppelte Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD**

Die aus der anaeroben Wacker-Oxidation optimierten Reaktionsbedingungen wurden als Ausgangspunkt für die sauerstoffgekoppelte Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD verwendet. Der schematische Aufbau der Versuchsanlage unter aeroben Oxidationsbedingungen ist in Abbildung 26 dargestellt. Wenn nicht anders aufgeführt, wurden alle Experimente in 4-ml-Glasreaktoren in einem 300-ml-Autoklav, ausgestattet mit Drucksensor, Manometer und Thermoelement, durchgeführt. Der Glasreaktor wurde zuvor mit einer PTFE-Schraubkappe mit Lochbohrung und einem Kautschuk-Septum verschlossen und das Septum mit einer Einwegkanüle durchstoßen, um einen Austausch der Reaktionsatmosphäre mit der Reaktoratmosphäre gewährleisten zu können. Die Reaktionslösung wurde dabei mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer durchmischt. Die Einstellung und Kontrolle des

Reaktionsdrucks erfolgte über den Drucksensor, welcher über die Software SpecView extern am PC gesteuert wurde. Die Rührerdrehzahl ließ sich über den untergestellten Magnetrührer einstellen und wurde für alle Reaktionen konstant gehalten. Veränderungen der Reaktionstemperatur innerhalb des Autoklaven konnten über einen Referenzglasreaktor, welcher sich ebenfalls innerhalb des Autoklaven befand und mit Silikonöl gefüllt wurde, registriert und angepasst werden. Die Einstellung der Reaktionstemperatur erfolgte dabei unter Verwendung einer Heizmanschette der Firma Keller, Ihne & Tesch und einem Temperaturregler der Firma Heju Juchheim Solingen.

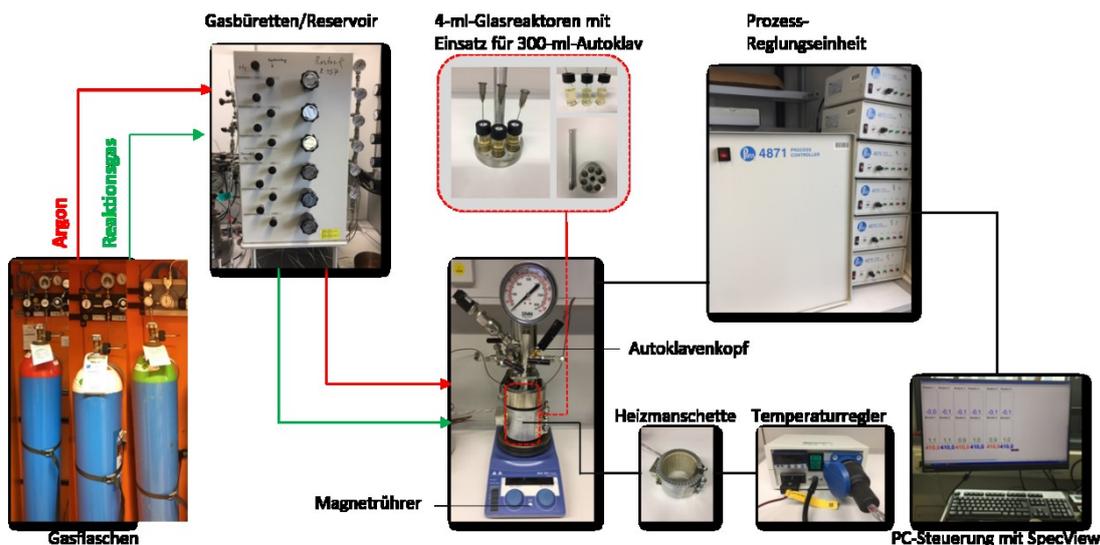


Abbildung 26: Schematischer Versuchsaufbau für Druckversuche.

In einem typischen Versuch wurden 44,5 mg 1,9-CHDD (0,2 mmol, 99 %), 38,6 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O (1 Äq., 0,2 mmol, 98,5 %), 2,7 mg Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (5 Mol-%, 0,01 mmol) und ein geeigneter Co-Katalysator (10 Mol-%, 0,02 mmol) abgewogen und in 3 ml eines ternären Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur unter erhöhtem Sauerstoffdruck mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt (800 rpm). Nach Beendigung der Reaktion wurde der Autoklav vorsichtig entspannt und das Reaktionsgemisch anschließend mithilfe von THF homogenisiert und auf ein konstantes Volumen aufgefüllt. Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte anhand eines internen Standards an einem GC/MS-Gerät mit FID (s. Kapitel 4.3.3).

#### 4.1.2.1. Variation der Reaktionsparameter

Die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD in Gegenwart von Sauerstoff und katalytischen Mengen eines Co-Katalysators wurde hinsichtlich der Reaktionsparameter untersucht. Der dikationische Palladiumkomplex wurde für alle nachfolgenden Versuche *in situ* gebildet. Eine Übersicht der durchgeführten Versuche zur Variation der Reaktionsparameter ist in Tabelle 10 zu finden.

Tabelle 10: Zusammenstellung der Versuche zur Varyierung der Reaktionsparameter.

| variierte Parameter               | 1,9-CHDD<br>[mmol]                     | Katalysator<br>Pd(II)<br>[mmol]        | Co-Kat./Oxidans                   |                    | Anionenquelle/Säure<br>Bezeichnung [mmol] | Atmosphäre<br>Gas | Reaktionsbedingungen<br>[h] [°C] |
|-----------------------------------|--|--|-----------------------------------|--------------------|---|-------------------|----------------------------------|
|                                   |  |  | Bezeichnung [mmol]                | Bezeichnung [mmol] |   |                   |                                  |
| Co-Katalysator                    | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | -                                 | -                  | p-TsOH 0,4                                | O <sub>2</sub> 1  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,4                                | O <sub>2</sub> 1  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | BQ                                | 0,02               | p-TsOH 0,4                                | O <sub>2</sub> 1  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,4                                | O <sub>2</sub> 1  | 18 RT 5/2/1                      |
| Reaktions-<br>atmosphäre & -druck | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | Ar 1              | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | Luft 1            | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 1  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 5  | 18 RT 5/2/1                      |
| Anionen-<br>konzentration         | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,1                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,3                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,4                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 5/2/1                      |
| LM-Verhältnis                     | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 7/1/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 6/1/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 10/4/3                     |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 5/2/1                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 10/4/1                     |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 7/7/2                      |
|                                   | 0,2                                    | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 0,02               | p-TsOH 0,2                                | O <sub>2</sub> 3  | 18 RT 2/5/1                      |
| 0,2                               | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,01 | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>      | 0,02                              | p-TsOH 0,2         | O <sub>2</sub> 3                          | 18 RT -/7/1       |                                  |

Fortsetzung Tabelle 10.

| Fortsetzung Tabelle 10.<br>variierte Parameter | 1,9-CHDD |                                   | Katalysator |   | Co-Kat./Oxidans |             | Anionenquelle/Säure |                | Atmosphäre |     | Reaktionsbedingungen |                           |
|--|----------|-----------------------------------|-------------|---|-----------------|-------------|---------------------|----------------|------------|-----|----------------------|---------------------------|
|  | [mmol]   | Pd(II)                            | [mmol]      | Bezeichnung                                     | [mmol]          | Bezeichnung | [mmol]              | Gas            | [bar]      | [h] | [°C]                 | DMA/MeCN/H <sub>2</sub> O |
| Zeit   | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,01        | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,01        | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,01        | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 72  | RT                   | 10/4/1                    |
| Temperatur                                     | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,01        | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,01        | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | 50                   | 10/4/1                    |
|  | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,01        | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | 75                   | 10/4/1                    |
| Konzentration                                  | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,010       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 1,0      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,050       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,100           | p-TsOH      | 1,0                 | O <sub>2</sub> | 3          | 5   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,2      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,010       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,02            | p-TsOH      | 0,2                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 1,0      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,050       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,100           | p-TsOH      | 1,0                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
| Eisen Co-Kat.                                  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | FeSO <sub>4</sub>                               | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe(acac) <sub>3</sub>                           | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 18  | RT                   | 10/4/1                    |
| Katalysator- & Co-Kat -<br>Konzentration       | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 7   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,025       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,10            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 7   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,050       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,05            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 7   | RT                   | 10/4/1                    |
|  | 0,5      | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 0,050       | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | 0,10            | p-TsOH      | 0,5                 | O <sub>2</sub> | 3          | 7   | RT                   | 10/4/1                    |

### 4.1.2.2. Katalysatorrecycling

Die Versuche zur Rezyklierung wurden gemäß des Versuchsaufbaus aus Abbildung 26 in einem 100-ml-Autoklaven, ausgestattet mit Drucksensor, Manometer und Thermoelement, durchgeführt. Als Reaktionsgefäß wurde ein dazu passender 100-ml-Glaseinsatz verwendet. Es wurden 1,113 g 1,9-CHDD (5 mmol, 99 %), 66,7 mg  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (5 Mol-%, 0,25 mmol), 202,0 mg  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  (10 Mol-%, 0,5 mmol) und 965,6 mg  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 Äq., 5 mmol, 98,5 %) in 30 ml eines Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$ , gelöst. Anschließend wurde ein Sauerstoffdruck von 3 bar aufgesaugt und das Reaktionsgemisch für 5 h bei Raumtemperatur mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt (800 rpm). Nach Beendigung der Reaktion wurde der Autoklav vorsichtig entspannt und die Reaktionslösung viermal mit 30 ml *n*-Heptan ausgeschüttelt. Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte anhand eines internen Standards an einem GC/MS-Gerät mit FID. Die Reaktionslösung wurde ohne Vorbehandlung für den nächsten Batch eingesetzt und der zuvor beschriebene Vorgang insgesamt dreimal wiederholt.

### 4.1.3. Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mit Peroxodisulfaten

Für die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD wurde ein weiteres, für den Einsatz in einer Wacker-Oxidation bisher unbekanntes Reaktionssystem getestet. Der beschriebene Palladiumkatalysator ist ebenfalls dikationischer Natur und wurde in der Literatur für Arylierungsreaktionen von Aniliden eingesetzt [170].

Für die Vorauswahl eines geeigneten Reaktionssystems wurde die Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD hinsichtlich verschiedener Reaktionsparameter untersucht. Die Reaktionsdurchführung erfolgte gemäß des Versuchsaufbaus aus Abbildung 24. Alle nachfolgenden Reaktionen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden in einem 4-ml-Glasreaktor mit einer PTFE-Schraubkappe mit Lochbohrung und einem Kautschuk-Septum, welches von einer Einwegkanüle durchstoßen wurde, durchgeführt. Als Lösungsmittelsystem wurde ein binäres Gemisch aus MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$  ausgewählt. Substrat, Katalysator und Oxidans wurden direkt im Glasreaktor eingewogen und in 3 ml des Lösungsmittelgemischs gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 3 h bei Raumtemperatur mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt (800 rpm). Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mithilfe von THF homogenisiert und auf ein konstantes Volumen aufgefüllt. Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte anhand eines internen Standards an einem GC/MS-Gerät mit FID. Eine Übersicht der durchgeführten Versuche zur Variation der Reaktionsparameter ist in Tabelle 11 auf der folgenden Seite dargestellt.

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1.3.1. Variation der Reaktionsparameter

Tabelle 11: Übersicht der Versuche zur Variierung der Reaktionsparameter für die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mit Peroxodisulfaten.

| variierte Parameter            | 1,9-CHDD [mmol] | Katalysator                               |               | Persulfat   |             | Reaktionsbedingungen |                           |
|--------------------------------|-----------------|---|---------------|---|-------------|----------------------|---------------------------|
|                                |                 | Pd(II)                                    | [mmol]        | Bezeichnung   | [mmol]      | [h]                  | MeCN/H <sub>2</sub> O [φ] |
| <i>Peroxodisulfatmenge</i>     | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | <b>0,4</b>  | 3                    | 9/1                       |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | <b>0,2</b>  | 3                    | 9/1                       |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | <b>0,1</b>  | 3                    | 9/1                       |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | <b>0,05</b> | 3                    | 9/1                       |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | <b>0,01</b> | 3                    | 9/1                       |
| <i>LM-Verhältnis</i>           | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>1/1</b>                |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>3/1</b>                |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>5/1</b>                |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>7/1</b>                |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>9/1</b>                |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>14/1</b>               |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>29/1</b>               |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,01          | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | <b>1/-</b>                |
| <i>Katalysatormenge</i>        | 0,2             | -   | -             | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | <b>0,0002</b> | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | <b>0,001</b>  | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | <b>0,002</b>  | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | <b>0,005</b>  | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | <b>0,01</b>   | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | <b>0,02</b>   | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
| <i>Pd(II)-Salz</i>             | 0,2             | <b>Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>     | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | <b>Pd(acac)<sub>2</sub></b>               | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | <b>Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub></b>     | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | <b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>                | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | <b>PdSO<sub>4</sub></b>                   | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | <b>Pd(MeCN)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub></b> | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | <b>Pd(Phen)(OAc)<sub>2</sub></b>          | 0,002         | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
| <i>Persulfat<sup>[a]</sup></i> | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,002         | <b>Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub></b>               | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,002         | <b>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub></b> | 0,2         | 3                    | 14/1                      |
|                                | 0,2             | Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>         | 0,002         | <b>OXONE®</b>   | 0,2         | 3                    | 14/1                      |

<sup>[a]</sup>OXONE®: KHSO<sub>5</sub> · 0,5 KHSO<sub>4</sub> · 0,5 K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

## 4.2. Funktionalisierungsreaktionen von 1,8/9-CHDDon

### 4.2.1. Herstellung eines isomeren Gemischs von 1,8/9-CHDDon

Das für die BVO und Hydrierung verwendete isomere Diketongemisch, bestehend aus 1,8-Cyclohexadecandion und 1,9-Cyclohexadecandion, wurde durch gezielte Wacker-Oxidation von 8-CHD gemäß des Versuchsaufbaus aus Abbildung 26 in einem 300-ml-Autoklaven synthetisiert. Anstelle des Einsatzes für die 4-ml-Gläseinsätze wurde ein geeigneter 300-ml-Gläseinsatz verwendet und die Reaktion im vergrößerten Maßstab durchgeführt. Die Identifizierung der Produkte erfolgte mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Elementaranalyse, hochaufgelöster Massenspektrometrie (HRMS) und GC/MS-Kopplung. Die Spektren, Spektrogramme und Gaschromatogramme für das isomere Diketongemisch sind dem Anhang zu entnehmen (Abbildungen A17, A18, A23, A24 und A31).

Es wurden 5,910 g 8-CHD (25 mmol), 0,666 g  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (10 Mol-%, 2,5 mmol), 1,010 g  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  (10 Mol-%, 2,5 mmol) und 4,828 g  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1-Äq., 25 mmol, 98,5 %) in einem 300-ml-Gläseinsatz abgewogen und in 150 ml eines Lösungsmittelgemischs, bestehend aus DMA, MeCN und  $\text{H}_2\text{O}$  (8/6/1 [ $\phi$ ]), gelöst. Anschließend wurde ein Sauerstoffdruck von 5 bar aufgepresst und das Reaktionsgemisch für 20 h bei Raumtemperatur mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt (800 rpm). Nach Beendigung der Reaktion wurde der Autoklav vorsichtig entspannt und das Produkt durch mehrmaliges Ausschütteln der Reaktionslösung mit *n*-Heptan (8 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten *n*-Heptanphasen wurden anschließend mit einer gesättigten  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum am Rotationsverdampfer abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Heptan/EE = 8/1) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,22 (*m*,  $\text{CH}_2$ , 12H), 1,58 (*m*,  $\beta\text{-CH}_2$ , 8H), 2,35 (*m*,  $\alpha\text{-CH}_2$ , 8H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23,5 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 23,6 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 23,7 (4 ×  $\text{CH}_2$ ), 27,6 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 27,7 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 27,8 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 28,1 (4 ×  $\text{CH}_2$ ), 28,1 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 41,6 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 42,1 (4 ×  $\text{CH}_2$ ), 42,4 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 212,5 (C=O), 212,5 (C=O) ppm; **HRMS (ESI)**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$  theoretisch:  $m/z$  252,20838; gefunden:  $m/z$  252,20869; **ATR-IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2925 (s), 2854 (m), 1703 (s), 1459 (m), 1439 (m), 1408 (m), 1366 (m), 1279 (w), 1225 (w), 1209 (w), 1179 (w), 1137 (w), 1121 (w), 1022 (w), 968 (w), 917 (w), 881 (w), 715 (w), 614 (w), 561 (w), 457 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; **EA**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (252,21 g/mol): theoretisch: C 76,14 %, H 11,18 %; gefunden: C 76,08 %, H 10,67 %.

### 4.2.2. Baeyer-Villiger-Oxidation von 1,8/9CHDDon

Die BVO des 1,8/9-CHDDon diente einer Machbarkeitsstudie der möglichen Verwertung des anfallenden Diketons und wurde im geringen Umfang optimiert. Da das eingesetzte Diketon ein Gemisch zweier Regioisomere ist, sind als Produkte der vollständigen BVO fünf verschiedene Regioisomere zu erwarten. Für die Auswertung und Quantifizierung der Eduktumsätze erfolgte eine Kalibrierung des isomeren Diketongemischs 1,8/9-CHDDon an einem GC/MS-Gerät. Für die Oxidationsprodukte (Mono- und Dilacton) wurde der Kalibrierfaktor des Diketons angenommen und verwendet, wodurch die erhaltenen Werte nur einen Richtwert darstellen und nur unter

Vorbehalt zu betrachten sind. Die Reaktionsbedingungen für die BVO des isomeren Diketongemischs wurden einer Vorschrift entnommen, in der cyclische Ketone in Anwesenheit verschiedener Peroxoverbindungen effektiv zu den korrespondierenden Lactonen oxidiert werden konnten [171].

#### 4.2.2.1. Variation der Parameter für die BVO des Diketons

Die BVO des Diketongemischs wurde in einem 4-ml-Glasreaktor gemäß Abbildung 24 bzw. in einem 10-ml-Rundkolben durchgeführt. Für die Funktionalisierung des Diketongemischs wurde das Diketon in dem entsprechenden Reaktionsgefäß abgewogen und in dem vorgesehenen halogenierten Lösungsmittel gelöst. Als Oxidans wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) eingesetzt und in Zeitabständen von 15 Minuten in insgesamt fünf Portionen zu der stark gerührten Diketon-Lösung gegeben, bis die in Tabelle 12 angegebene Menge an *m*CPBA erreicht wurde. Die erste Zugabe von *m*CPBA markierte dabei den Startpunkt der Reaktion. Das Reaktionsgemisch wurde für die genannte Zeit bei Raumtemperatur gerührt und gegebenenfalls für mehrere Stunden bei 50 °C nachgerührt (jeweils 800 rpm). Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch mithilfe von THF homogenisiert und auf ein konstantes Volumen aufgefüllt. Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte anhand eines internen Standards an einem GC/MS-Gerät mit FID.

Tabelle 12: Durchgeführte Experimente für die BVO des 1,8/9-CHDDon

| 1,8/9-CHDDon<br>[mmol] | Oxidans<br><i>m</i> CPBA [Äq.] | Reaktionsbedingungen                          |      |              |                        |
|------------------------|--------------------------------|---|------|--------------|------------------------|
|                        |                                | LM  | [ml] | $t_{RT}$ [h] | $t_{50\text{ °C}}$ [h] |
| 0,1                    | 3,5                            | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> | 2    | 2            | 2                      |
| 0,1                    | 3,5                            | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> | 2    | 72           | -                      |
| 0,3                    | 2,7                            | HCCl <sub>3</sub>                             | 10   | 20           |                        |
| 0,3                    | 2,7                            | HCCl <sub>3</sub>                             | 10   | 20           | 4                      |
| 0,3                    | 5,4                            | HCCl <sub>3</sub>                             | 10   | 36           | 4                      |
| 0,3                    | 2,7                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3    | 3            | -                      |
| 0,3                    | 2,7                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3    | 24           | -                      |
| 0,3                    | 2,7                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3    | 48           | -                      |
| 0,3                    | 2,7                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3    | 504          | -                      |
| 0,3                    | 3,3                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3    | 48           | -                      |
| 0,3                    | 3,3                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3,5  | 96           | -                      |

#### 4.2.2.2. Charakterisierung des isomeren Dilactongemischs

Für die Charakterisierung des isomeren Dilactongemischs wurde ein vergrößerter Ansatz den besten Reaktionsbedingungen aus Abschnitt 4.2.2.1 unterworfen und das erhaltene Produkt mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Elementaranalyse, HRMS und GC/MS-Kopplung charakterisiert. Die Spektren für das isomere Dilactongemisch sind dem Anhang zu entnehmen (Abbildungen A19, A20, A25 und A26).

Es wurden 0,980 g des isomeren Diketons (3,89 mmol) in einem 50 ml Rundkolben abgewogen und in 13 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Die Eduktlösung wurde anschließend mit einem PTFE-ummantelten

Magnetrührer gut durchmischt. Separat wurden 4,476 g *m*CPBA (75 %, 19,46 mmol, 5 Äq.) in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und sukzessive in fünf gleichgroßen Portionen zu der Eduktlösung gegeben. Die erste Zugabe der Peroxidlösung markierte dabei den Start der Reaktion. Die Reaktionslösung wurde für insgesamt 168 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (800 rpm) und die ausgefallene *meta*-Chlorbenzoesäure (*m*CBA) nach Beendigung der Reaktion abfiltriert. Das Filtrat wurde in einen 200-ml-Schütteltrichter überführt und die organische Lösung anschließend einmal mit 20 ml einer gesättigten Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und zweimal mit 20 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde ein weiteres Mal mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet. Das Natriumsulfat wurde anschließend abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Heptan/EE = 19/1) isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,32 (*m*, CH<sub>2</sub>, 12H), 1,60 (*m*, CH<sub>2</sub>, 8H), 2,29 (*m*, O-(C=O)-CH<sub>2</sub>, 4H), 4,08 (*m*, CH<sub>2</sub>-O-(C=O), 4H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25,2, 25,2, 25,3, 25,5, 25,5, 25,7, 25,8, 25,8, 25,9, 26,1, 26,1, 26,2, 28,2, 28,3, 28,6, 28,7, 28,8, 28,8, 28,8, 28,9, 28,9, 28,9, 29,0, 29,0, 29,1, 29,1, 29,4, 34,4, 34,7, 34,9, 35,1, 35,2, 35,2, 63,9 (O-CH<sub>2</sub>), 64,0 (O-CH<sub>2</sub>), 64,2 (O-CH<sub>2</sub>), 64,2 (O-CH<sub>2</sub>), 64,4 (O-CH<sub>2</sub>), 64,5 (O-CH<sub>2</sub>), 173,8 (C=O), 173,9 (C=O), 174,0 (C=O), 174,1 (C=O), 174,2 (C=O) ppm; **HRMS (ESI)**: C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> theoretisch: *m/z* 285,2066 [M+H<sup>+</sup>], *m/z* 307,1880 [M+Na<sup>+</sup>]; gefunden: *m/z* 285,2073 [M+H<sup>+</sup>], *m/z* 307,1888 [M+Na<sup>+</sup>]; **ATR-IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2929 (s), 2854 (m), 1725 (s), 1460 (m), 1438 (w), 1383 (w), 1336 (m), 1279 (m), 1236 (s), 1225 (s), 1191 (m), 1153 (m), 1126 (m), 1100 (m), 1077 (m), 1059 (m), 988 (m), 947 (m), 891 (w), 824 (w), 799 (w), 767 (w), 724 (m), 679 (w) 602 (w), 541 (w), 437 (w) cm<sup>-1</sup>; **EA**: C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (284,20 g/mol): theoretisch: C 67,57 %, H 9,92 %; gefunden: C 67,37 %, H 10,02 %.

### 4.2.3. Hydrierung von 1,8-CHDDon und 1,9-CHDDon

Die Hydrierung des Diketons zum Diol diente ebenfalls der Demonstration einer potenziellen Seitenstromnutzung für das anfallende Diketongemisch und wurde in kleinem Umfang untersucht. Bei einer vollständigen Hydrierung des Diketons sind aufgrund des isomeren Eduktgemischs fünf verschiedene Produkte zu erwarten, welche sich neben den Regioisomeren 1,8-CHDDol und 1,9-CHDDol durch die Konfiguration *cis* und *trans* unterscheiden. Für die Auswertung und Quantifizierung der Eduktumsätze erfolgte eine Kalibrierung des isomeren Diketongemischs 1,8/9-CHDDon an einem GC/MS-Gerät. Die Bestimmung der Selektivität und der Ausbeute des Diolgemischs erfolgte aufgrund fehlender Kalibrierfaktoren durch die Auswertung der integrierten GC-Signalflächen, wodurch die erhaltenen Werte nur einen Richtwert darstellen und unter Vorbehalt zu betrachten sind.

#### 4.2.3.1. Auswahl des Hydrierkatalysators

Für die Auswahl geeigneter Hydrierkatalysatoren wurden drei auf Kohlenstoff geträgerte, kommerzielle Übergangsmetallkatalysatoren getestet. Bei den verwendeten Katalysatoren handelte es sich um 10 % Pd/C, 5 % Rh/C und 5 % Pt/C.

In einem 4-ml-Glasreaktor mit Schraubkappe, Septum und Kanüle wurden gemäß Abbildung 26 63,1 mg des Diketongemischs 1,8/9-CHDDon (0,25 mmol) und 6 mg des Hydrierkatalysators abgewogen und in 2 ml *i*-PrOH gelöst. Die Glasreaktoren wurden in einen 300 ml Autoklaven gebracht, worauf dieser fest verschlossen wurde. Dann wurde der Autoklav jeweils dreimal mit Argon und Wasserstoff gespült und anschließend ein Wasserstoffdruck von 20 bar aufgepresst. Unter langsamem Rühren mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer (200 rpm) wurde die Suspension auf eine Reaktionstemperatur von 80 °C erhitzt und die Rührerdrehzahl auf 800 rpm erhöht. Das Erreichen der Reaktionstemperatur von 80 °C markierte dabei den Startpunkt der Reaktion. Die Reaktion wurde für genau 3 h intensiv durchmischt, die Heizquelle anschließend entfernt und die Suspension für weitere 12 h bei Raumtemperatur in dem Autoklaven nachgerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Autoklav vorsichtig entspannt und der heterogene Katalysator abfiltriert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mithilfe von THF homogenisiert und auf ein konstantes Volumen aufgefüllt. Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte anhand eines internen Standards an einem GC/MS-Gerät mit FID.

#### 4.2.3.2. Charakterisierung des isomeren Diolgemischs

Für die Charakterisierung des isomeren Diolgemischs wurde ein vergrößerter Ansatz mit dem besten Hydrierkatalysator aus vorigem Abschnitt hydriert und das isomere Diolgemisch isoliert. Die Charakterisierung erfolgte mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Elementaranalyse, HRMS und GC/MS-Kopplung. Die Spektren für das Diolgemisch sind dem Anhang zu entnehmen (Abbildungen A21, A22, A27, A28 und A32).

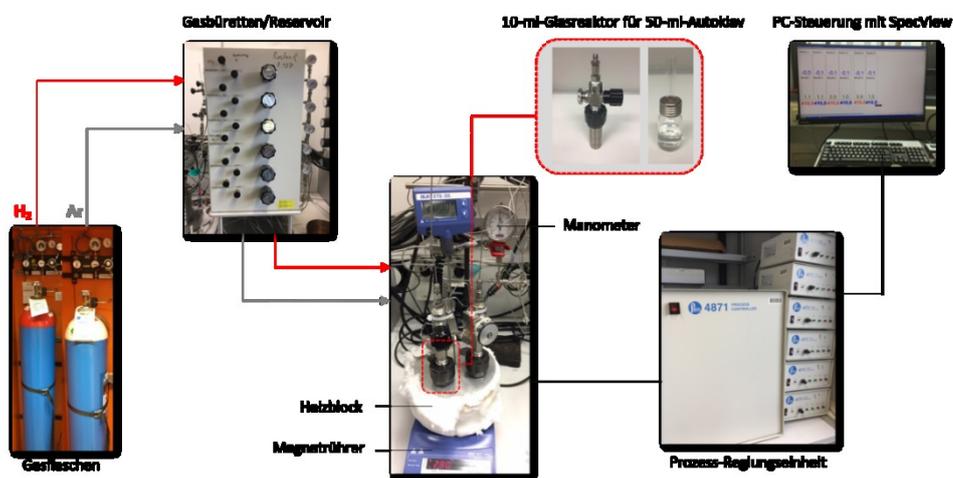


Abbildung 27: Schematischer Versuchsaufbau für die Hydrierung von 1,8/9-CHDDon.

Gemäß Abbildung 27 wurden 378,3 mg 1,8/9-CHDDon (1,5 mmol) und 34,6 mg des Rutheniumkatalysators Ru/C (5 Gew.% Ru, 0,017 mmol Ru) in einem 10-ml-Glasreaktor abgewogen. Der Reaktor wurde mit einem Deckel und Septum verschlossen und das Septum mit einer Glaskanüle perforiert. Das offene Reaktionssystem wurde anschließend in einen 50-ml-Autoklaven gebracht und dieser fest verschlossen. Der Autoklav wurde dann jeweils dreimal mit Argon und Wasserstoff gespült und ein Reaktionsdruck von 27 bar H<sub>2</sub> aufgepresst.

Die Suspension wurde langsam mit einem PTFE-ummantelten Magnetrührer gerührt (200 rpm) und der Metallheizblock auf eine Temperatur von 80 °C erwärmt. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur wurde die Rührerdrehzahl auf 800 rpm erhöht und das Reaktionsgemisch für 4 h bei 80 °C intensiv durchmischt. Anschließend wurde der Heizblock entfernt und die Reaktionslösung für weitere 17 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der heterogene Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Heptan/EE = 1/3) isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,40 (*m*, CH<sub>2</sub>, 28H), 3,69 (*qnt*, *J* = 6,1 Hz, CH, 1H), 3,71 (*m*, CH, 0,5H), 3,73 (*qnt*, *J* = 5,9 Hz, CH, 0,5H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,7, 26,8, 27,0, 27,0, 27,1, 27,2, 27,2, 27,3, 27,4, 35,0, 35,1, 35,1, 35,2, 70,5 (C-OH), 70,8 (C-OH), 70,8 (C-OH) ppm; **ATR-IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3725 (*m*), 2925 (*s*), 2853 (*s*), 1460 (*s*), 1439 (*m*), 1344 (*m*), 1293 (*m*), 1174 (*w*), 1118 (*m*), 1101 (*m*), 1078 (*w*), 1016 (*w*), 995 (*s*), 973 (*w*), 955 (*w*), 907 (*w*), 860 (*w*), 825 (*w*), 710 (*s*), 669 (*w*), 604 (*w*), 555 (*w*), 544 (*w*), 446 (*w*) cm<sup>-1</sup>; **EA**: C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (256,24 g/mol): theoretisch: C 74,97 %, H 12,58 %; gefunden: C 74,87 %, H 12,75 %.

### 4.3. Analytische Methoden

#### 4.3.1. DFT-Kalkulation

Alle quantenchemische Berechnungen wurden von CreativeQuantum, einem externen Unternehmen, durchgeführt und dienten der Klärung konkreter Fragestellungen, welche sich aus der selektiven Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD unter anaeroben bzw. aeroben Oxidationsbedingungen ergaben. Dabei erfolgten die Berechnungen auf Grundlage der DSD-PBE-NL(CPCM-MeCN)-Methode. Außerdem wurden folgenden Basissätze verwendet: def2-TZVP, PBE0-D3BJ und def2-SVP.

##### 4.3.1.1. Koordination von 1,9-CHDD an kationische Pd(II)-Komplexe

Es wurden die thermodynamischen Parameter  $\Delta H$  und  $\Delta G$  für die Koordination der einzelnen Konfigurationsisomere (*E/E*)-, (*E/Z*) und (*Z/Z*)-1,9-CHDD an dem kationische Pd(II)-Komplex aus Abschnitt 3.5 bei Raumtemperatur berechnet. Dafür wurden zunächst die günstigsten Strukturen der reinen (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-Isomere ermittelt und anschließend die freie Reaktionsenthalpie für die Koordination der energetisch günstigsten 1,9-CHDD-Isomere an die dikationische Palladiumspezies unter Austausch von zunächst einem Liganden bestimmt. Danach wurden die Möglichkeiten einer Zweifachkoordination berücksichtigt und die freie Reaktionsenthalpie für die Chelatisierung des Palladiumkerns durch das energetisch günstigste 1,9-CHDD-Isomer (axiale vs. äquatoriale Zweifachkoordination) berechnet.

### 4.3.2. Identifizierung und Charakterisierung der Produkte

#### 4.3.2.1. NMR-Spektroskopie

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden für die Strukturaufklärung der Produkte und Klärung mechanistischer Fragestellungen herangezogen. Eindimensionale NMR-Experimente ( $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ ) und zweidimensionale NMR-Experimente (COSY, HMBC und HSQC) wurden an einem Bruker AV 300 Spektrometer (Protonen-Resonanz-Frequenz 300 MHz) und an einem Bruker AV 400 Spektrometer (Protonen-Resonanz-Frequenz 400 MHz) durchgeführt. Als Lösungsmittel wurden *N,N*-Dimethylacetamid- $d_9$ , Acetonitril- $d_3$ , Chloroform- $d$  und entionisiertes Wasser (undeutert) verwendet. Als Referenzsignale für die Kalibrierung des Spektrums und zur Ermittlung der chemischen Verschiebung wurden die Lösungsmittelsignale verwendet. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mithilfe der von Bruker bereitgestellten Software TopSpin (Version 3.2).

#### 4.3.2.2. Optische Spektroskopie

Die Methoden der optischen Spektroskopie wurden zur Identifizierung und Charakterisierung unbekannter Proben verwendet. Außerdem wurden mithilfe von *ex situ*- und *in situ*-Experimenten mechanistische Untersuchungen durchgeführt.

##### *IR-Spektroskopie*

Die IR-Spektren wurden in einem Spektralbereich zwischen  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  an einem Bruker Alpha FT-IR-Spektrometer aufgenommen und mithilfe der Computersoftware OMNIC (Version 7.3) von der Firma Thermo Electron Corporation ausgewertet. Die dabei zugrundeliegenden Messtechniken wurden abhängig der zu untersuchenden Probe angepasst. Flüssigproben und flüssige Systeme wurden mithilfe von Transmissionstechniken untersucht, Feststoffe wurden mit der ATR-Technik vermessen.

##### *Raman-Spektroskopie*

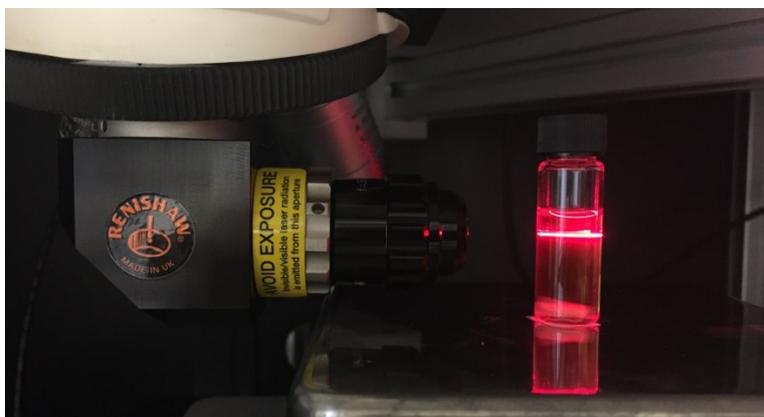


Abbildung 28: Umlenkung des Raman-Lasers für die *in situ*-Messung einer Probe.

Die Raman-Spektren wurden in einem Spektralbereich zwischen  $3700\text{-}100\text{ cm}^{-1}$  an einem Renishaw inVia Raman microscope, ausgestattet mit einem He-Ne-Laser bei einer Wellenlänge

von 633 nm (16,1 mW), aufgenommen. Dafür wurde die Probe in einer Kanüle bei fünffacher Vergrößerung vermessen. *In situ* Raman-Experimente konnten durch die Verwendung eines Umlenkobjektivs der Firma Renishaw mit einer Brennweite von 30 mm realisiert werden (Abbildung 28). Die Probe wurde dafür in einem 4-ml-Glasreaktor vermessen und ggf. die Reaktionsatmosphäre zuvor mit Sauerstoff gesättigt.

#### UV/VIS-Spektroskopie

UV/VIS-Spektren wurden in einem Spektralbereich zwischen 190-1100 nm an einem Perkin-Elmer Lambda 2 UV-Spektrometer aufgenommen und mithilfe der Computersoftware OMNIC (Version 7.3) von der Firma Thermo Electron Corporation ausgewertet.

#### 4.3.2.3. Elementaranalyse

Die quantitative elementare Zusammensetzung organischer Proben wurde durch Verbrennungsanalyse ermittelt und der Gehalt an Kohlenstoff (C) und Wasserstoff (H) bestimmt. Die Verbrennungsanalysen wurden an einem Leco TruSpec Micro CHNS-Elementaranalysator durchgeführt.

#### 4.3.2.4. MS-ESI

Molare Massen wurden mithilfe von MS-ESI-Experimenten bestimmt. Dafür wurde die Probe in 1 ml THF gelöst und die Messung an einem Agilent 1200/6210 TOF LC-MS-Gerät durchgeführt. HRMS-Messungen wurden ebenfalls an diesem Gerät durchgeführt.

#### 4.3.2.5. GC/MS

Die qualitative und quantitative Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte an einem Gaschromatographen mit gekoppeltem Massenspektrometer (GC/MS). Als Detektor wurde ein FID verwendet. Zur Quantifizierung der Edukt- und Produktkonzentrationen wurde *n*-Hexadecan als interner Standard eingesetzt. Die Messungen erfolgten an einem SHIMADZU GC/MS-QP2010S, ausgestattet mit einer HP5-MS-Säule (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Die Bestimmung der Konzentrationen der Reaktionsprodukte erfolgte durch vorherige Mehrpunktkalibrierung mit *n*-Hexadecan als internem Standard (s. Abschnitt 4.3.3.1). Als Kalibriersubstanzen wurden 1,9-CHDD, 8-CHD und das isomere Diketongemisch 1,8/9-CHDDon eingesetzt. Die Konzentrationen der verwendeten Kalibrierlösungen sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Konzentrationen der Kalibrierlösungen für die Kalibrierung der GC/MS-Messungen.

| Kalibriersubstanzen | Konzentration<br>[mmol · L <sup>-1</sup> ] |       |       |       |       |       |
|---------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1,9-CHDD            | 59,74                                      | 39,82 | 23,60 | 19,92 | 15,74 | 7,86  |
| 8-CHD               | 32,82                                      | 21,88 | 12,46 | 10,94 | 8,30  | 4,16  |
| <i>n</i> -Hexadecan | 10,30                                      | 10,30 | 10,30 | 10,30 | 10,30 | 10,30 |
| 1,8/9-CHDDon        | 21,60                                      | 14,40 | 9,46  | 7,20  | 6,32  | 3,16  |
| <i>n</i> -Hexadecan | 4,92                                       | 4,92  | 4,92  | 4,92  | 4,92  | 4,92  |

### 4.3.3. Versuchsauswertung

#### 4.3.3.1. Ermittlung der Analytkonzentration

Die Bestimmung der Analytkonzentration erfolgte mittels Mehrpunktkalibrierung. Wird der Quotient aus Analytstoffmenge  $n_A$  und Stoffmenge des internen Standards  $n_{ISTD}$  gegen den Quotienten aus Signalfläche des Analyten  $A_A$  und dem des internen Standards  $A_{ISTD}$  aufgetragen, so lässt sich aus der Steigung der resultierenden Regressionsgeraden der Kalibrierfaktor  $k$  bestimmen. Als Beispiel dient das aus der Kalibrierung des 1,9-CHDD erhaltene Diagramm, welches in Abbildung 29 dargestellt ist.

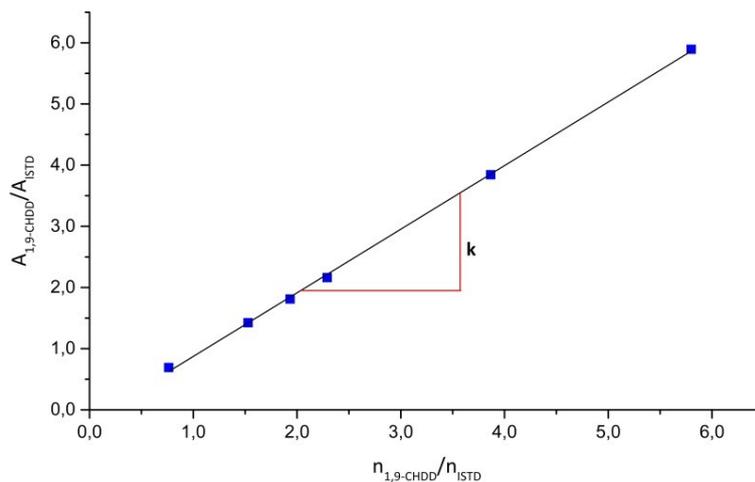


Abbildung 29: Mehrpunktkalibrierung für die Ermittlung der Konzentrationen des isomeren 1,9-CHDD.

Die Berechnung der in der Probe vorliegenden Edukt- und Produktkonzentrationen lässt sich mithilfe des Kalibrierfaktor  $k$  nach Gleichung (1) berechnen.

$$n_A = \frac{A_A}{A_{ISTD}} \cdot n_{ISTD} \cdot \frac{1}{k} \quad [\text{mmol}] \quad (1)$$

#### 4.3.3.2. Berechnung reaktionsspezifischer Größen

Zur Berechnung der nachfolgenden Evaluationsparameter dienen die aus Gleichung (1) erhaltenen Stoffmengen der jeweiligen Kalibriersubstanzen.

Der Umsatz  $X_E$  eines Edukts E beschreibt die Differenz der eingesetzten Eduktstoffmenge  $n_{E,0}$  zur Eduktstoffmenge  $n_{E,i}$  zum Zeitpunkt  $i$  bezogen auf die ursprünglich eingesetzte Menge  $n_{E,0}$  und wird nach Gleichung (2) berechnet.

$$X_E = \frac{n_{E,0} - n_{E,i}}{n_{E,0}} \cdot 100 = 1 - \frac{n_{E,i}}{n_{E,0}} \cdot 100 \quad [\%] \quad (2)$$

Die Ausbeute  $Y_p$  eines Produkts P wird als Quotient der erhaltenen Produktstoffmenge  $n_p$  und der theoretisch maximal zu erzielenden Produktmenge ausgedrückt. Dabei entspricht die theoretisch maximal zu erzielende Produktmenge der Stoffmenge des Edukts mit der geringsten molaren Menge im Eduktgemisch  $n_{E,0}$  unter Berücksichtigung stöchiometrischer Faktoren und berechnet sich nach Gleichung (3).

$$Y_p = \frac{n_p}{n_{E,0}} \cdot 100 \quad [\%] \quad (3)$$

Die Selektivität eines Produkts  $S_p$  gibt unter Berücksichtigung der Stöchiometrie den Anteil des gebildeten Zielprodukts P an, welcher aus dem Anteil des umgesetzten Edukts E gebildet wurde. Die Berechnung der Selektivität erfolgte nach Gleichung (4).

$$S_p = \frac{n_p}{n_{E,0} - n_E} \cdot 100 \quad [\%] \quad (4)$$

Um die angewendete analytische Methode hinsichtlich ihrer Messqualität zu validieren, wurde für nahezu jeden Versuch eine Wiederfindungsrate (WFR) ermittelt. Die WFR beschreibt das Verhältnis der Summe aller bestimmten Edukt- und Produktstoffmengen nach Beendigung der Reaktion zur Anfangsstoffmenge des eingesetzten Substrats. Die WFR wurde nach Gleichung (5) bestimmt.

$$WFR = \frac{\sum n_E + n_p}{n_{E,0}} \cdot 100 \quad [\%] \quad (5)$$

Die *turnover number* (TON) ist ein Maß für die katalytische Produktivität und gibt die Menge eines gebildeten Produkts pro Menge des verwendeten Katalysators  $n_{\text{Kat.}}$  an. Sie wird nach Gleichung (6) berechnet.

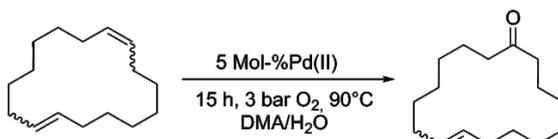
$$\text{TON} = \frac{n_p}{n_{\text{Kat.}}} \quad (6)$$

## 5. Ergebnisse und Diskussion

### 5.1. Validierung des Reaktionssystems für die Oxidation von 1,9-CHDD

Die effiziente und selektive Umwandlung von makrocyclischen Dienen zu den ungesättigten Carbonylverbindungen ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden und sollte im Rahmen dieser Arbeit erstmals für die Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD durchgeführt werden. Um ein geeignetes Wacker-System für die Oxidation des Cyclodiens zu finden, wurden verschiedene Vorschriften für die Umwandlung interner Olefine bewertet und auf eine Machbarkeit für die Umsetzung des makrocyclischen Diens 1,9-CHDD getestet. Unter den von Kaneda und Mitarbeitern beschriebenen Wacker-Bedingungen (Tabelle 14) ließ sich leider keine selektive Umwandlung des Diens zum 8-CHD beobachten, auch wenn der Katalysator sehr aktiv erschien [160, 162].

Tabelle 14: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD in Gegenwart von DMA und Sauerstoff zur vereinfachten Reoxidation von Pd(0) nach Kaneda [160, 162, 163].



| Pd(II)            | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|-------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| PdCl <sub>2</sub> | 73                           | 11                        | 16                            | 4                           | 12                            | 8                         | 59         |

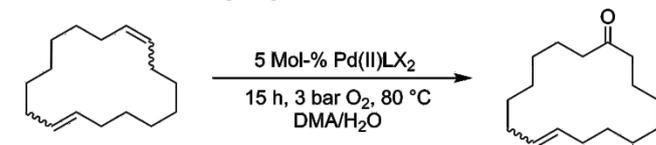
Reaktionsbedingungen: Reaktionsaufbau analog Abbildung 26;  
V<sub>total</sub> = 2,7 ml; DMA/H<sub>2</sub>O = 12,5/1 (φ).

Wie in obiger Tabelle ersichtlich ist, war der Umsatz des makrocyclischen Diens mit 73 % sehr hoch und kann mit den Umsätzen aus Tabelle 6 verglichen werden. Die Selektivität zum Zielprodukt 8-CHD fiel mit 11 % sehr klein aus und stellte ein unbefriedigendes Ergebnis dar. Zusätzlich wurden im Gaschromatogramm (Abbildung A29 im Anhang) mehrere oxidierte Nebenprodukte mit im gekoppelten Massenspektrogramm zugeordneten *m/z*-Werten von 234 bzw. 236 bzw. beobachtet, wobei letztere durch Regioisomere des 8-CHD beschrieben werden können, deren Doppelbindung sich in einem Abstand von *x* Kohlenstoffatomen (*x* = 2-7) zur Carbonylgruppe entfernt befindet. Für diese isomeren Verbindungen liegt die Vermutung nahe, dass eine Konkurrenzreaktion zwischen der Isomerisierung und der eigentlichen Oxidation des Olefins stattgefunden hat, und die Isomerisierung des Olefins schneller ablief als der gewünschte Oxidationsschritt. Isomerisierungsreaktionen, welche sich auf das Produktspektrum der Wacker-Oxidation auswirken, sind eine bekannte Nebenreaktion für solche palladiumkatalysierten Oxidationssysteme und lassen sich speziell für die Oxidation terminaler und interner Olefine häufig beobachten [110, 173-176]. Die Produkte mit einem *m/z*-Wert von 234 waren die Hauptnebenprodukte der Oxidation unter Kaneda-Bedingungen und beschreiben vermutlich eine allylisch oxidierte Spezies. Obwohl eine hohe Selektivität zum 8-CHD ein primäres Ziel dieser Arbeit ist, können die Regioisomere *x*-CHD (*m/z* 236) aufgrund ihrer potenziellen olfaktorischen Eigenschaften ebenfalls von Interesse sein und müssen für die Versuchsauswertung mit berücksichtigt werden. Kommerziell relevante Beispiele solcher

Isomere sind unter anderem das Aurelione® (Symrise) [177], ein isomeres Gemisch aus (*E/Z*)-7- und (*E/Z*)-8-CHD und Velvione® (Givaudan) [178], ein isomeres Gemisch aus (*E/Z*)-5-CHD. Die geringe Wiederfindungsrate der Reaktion deutet auf die Bildung oligomerer bzw. polymerer Verbindungen hin, welche sich mit den Labormethoden der GC/MS-Analytik nicht mehr erfassen ließen; sie stellten den größten Nachteil der Wacker-Oxidation unter Kaneda-Bedingungen dar. Die Gesamtheit aller Evaluationsparameter, welche sich aus der geringen Selektivität zum Zielprodukt, den verschärften Reaktionsbedingungen, der stark ausgeprägten Isomerisierung und der geringen WFR zusammensetzen, bedeuten einen hohen Verlust an teurem Startmaterial 1,9-CHDD und veranlassten zu einer Modifizierung dieser Reaktion.

Wie in der Dissertation von Jaime gezeigt werden konnte, ließ sich die Reaktivität und Selektivität zum 8-CHD durch Verwendung spezieller  $\beta$ -Diketonatliganden für die Oxidation des 1,9-CHDD etwas kontrollieren, jedoch fiel die Selektivität zum 8-CHD dennoch vergleichsweise klein aus [38]. Basierend auf den von Jaime gemachten Erkenntnissen wurden weitere potenzielle Liganden aus der Gruppe verschiedener *N,N'*-, *N,O*- Bidentatliganden und *N*-heterocyclischer Carbene (NHC) für die Oxidation des 1,9-CHDD getestet (Tabelle 15).

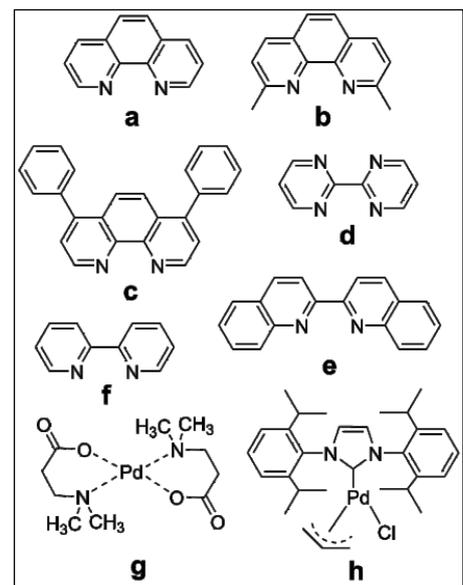
Tabelle 15: Screening-Experimente mit verschiedenen Liganden für die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD unter Kaneda-Bedingungen.



| Ligand<br>L | Anion<br>X | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|-------------|------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|
| a           | Cl         | 5                            | 21                        | 1                         | 99         |
| b           | Cl         | 38                           | 5                         | 2                         | 80         |
| c           | Cl         | 40                           | 14                        | 6                         | 80         |
| c           | OAc        | 4                            | 65                        | 3                         | 99         |
| d           | Cl         | 49                           | 7                         | 3                         | 73         |
| e           | Cl         | 73                           | 6                         | 4                         | 49         |
| f           | Cl         | 67                           | 6                         | 4                         | 59         |
| g           | -          | 9                            | 13                        | 1                         | 97         |
| h           | -          | 27                           | 14                        | 4                         | 87         |

Reaktionsbedingungen: Reaktionsaufbau analog

Abbildung 26; V<sub>total</sub> = 2,7 ml; DMA/H<sub>2</sub>O = 12,5/1 ( $\varphi$ ).



Die Katalysatorspezies für die Modifizierungsversuche aus obiger Tabelle wurde *in situ* gebildet. Die Katalysatorsysteme **g** und **h** wurden aus kommerziellen Quellen bezogen und ohne Vorbehandlung direkt für die Oxidation unter Kaneda-Bedingungen eingesetzt. Die Verwendung modifizierter Katalysatorsysteme war für den Fall der getesteten Liganden nicht zielführend, da der gebildete Katalysator inaktiv (Ligand/Katalysator **a**, **c** und **g**) oder deutlich zu reaktiv (Ligand/Katalysator **e** und **f**) unter den Kaneda-Bedingungen zu sein schien. Erschwerend kommt hinzu, dass die Produktselektivität im Falle moderater Cyclodienumsätze deutlich vermindert ausfiel (Ligand/Katalysator **b**, **c**, **d** und **h**) und die erwünschte Selektivitätssteigerung gegenüber der Arbeit von Jaime nicht erreicht werden konnte.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Auf der Suche geeigneterer Katalysatoren für die Funktionalisierungsreaktion des 1,9-CHDD wurden weitere Oxidationssysteme gemäß der in Abschnitt 3.5 erwähnten Reaktionen untersucht. Die von Sigman und Mitarbeitern entwickelte Oxidationsreaktion mithilfe des Pd(Quinox)Cl<sub>2</sub>-Katalysators eignete sich ebenfalls nicht für die selektive Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD zum 8-CHD. Wie in der nachfolgenden Tabelle 16 dargestellt ist, konnten die von Sigman gemachten Beobachtungen einer Oxidation von (*E/Z*)-Cyclododecen zu Cyclododecanon bestätigt werden (Tabelle 16, Einträge 1 und 2). Für das isomere Cyclododecen ließen sich unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen nahezu vollständige Umsätze beobachten. Mit einer Gesamtausbeute an Cyclododecanon von 81 % war der Pd(Quinox)Cl<sub>2</sub>-Katalysator in Anwesenheit von TBHP selbst für die Oxidation makrocyclischer Olefine sehr effizient. Die zusätzliche Funktionalität im 1,9-CHDD hingegen schien sich stark auf dessen Umsatz und der Selektivität zum 8-CHD auszuwirken und konnte den Anforderungen dieser Arbeit nicht genügen. Die geringen WFR unter den Wacker-Bedingungen nach Sigman deuten zusätzlich auf das Ablaufen TBHP-initiiertes Nebenreaktionen hin und konnten auch bei der Umwandlung des Cyclododecens beobachtet werden.

Tabelle 16: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD unter Sigman-Bedingungen.

|                |   | 5 Mol% Pd(Quinox)Cl <sub>2</sub><br>12.5 Mol% AgSbF <sub>6</sub><br>TBHP (12 Äq.)<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>RT, 3,5 h |                            |                           |                           |            |       |
|----------------|---|---|----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|-------|
|                |   | Cycloolefin   |                            |                           | Keton                     |            |       |
| Eintrag        | Cycloolefin   | Keton   | X <sub>Olefin</sub><br>[%] | S <sub>Keton</sub><br>[%] | Y <sub>Keton</sub><br>[%] | WFR<br>[%] | Ref.  |
| 1 <sup>a</sup> |  |    | -                          | -                         | 76                        | -          | [164] |
| 2              |  |    | 98                         | 83                        | 81                        | 88         |       |
| 3              |  |    | 54                         | 37                        | 20                        | 85         |       |

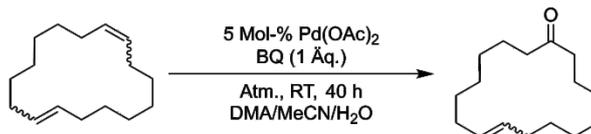
Reaktionsbedingungen: 1 mmol Cycloolefin, 8,3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,7 ml TBHP (70 Gew.%).

<sup>a</sup>Keine Angaben zu Umsatz und Selektivität.

Alternativ zu den von Kaneda und Sigman beschriebenen, Wacker-ähnlichen Oxidationsreaktionen wurden mehrere HPA-vermittelte Wacker-Systeme und ein von Grubbs beschriebenes Reaktionssystem für die selektive Oxidation des 1,9-CHDD zum 8-CHD untersucht [120, 157, 179-181]. Die HPA-vermittelten Wacker-Reaktionen beschränkten sich auf die Oxidation niedermolekularer Cycloolefine und eigneten sich nicht für eine selektive Funktionalisierung des 1,9-CHDD zum 8-CHD, wohingegen die Oxidation nach Grubbs mit dem dikationischen Pd(II)-Katalysator eine vielversprechende Alternative darstellte. Wie in Tabelle 17 ersichtlich ist, spielt die Anwesenheit einer Säure mit nichtkoordinierenden Anionen eine essentielle Rolle für die Ermöglichung der Olefintransformierung. Des Weiteren zeigte sich das Zusammenspiel der einzelnen LM-Komponenten in dem ternären LM-Gemisch als verantwortlich für die hohe Selektivität dieser Wacker-ähnlichen Oxidationsreaktion.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 17: Anaerobe Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mit dikationischem Pd(II)-Katalysator.



| DMA/MeCN/H <sub>2</sub> O<br>[φ] | HBF <sub>4</sub><br>[M] | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 7/0/1                            | -                       | 2                            | -                         | 20                            | -                           | -                             | -                         | 98         |
| 0/7/1                            | -                       | 2                            | 24                        | 58                            | -                           | -                             | 0                         | 100        |
| 7/0/1                            | 0,27                    | 11                           | 19                        | 4                             | 47                          | -                             | 2                         | 97         |
| 0/7/1                            | 0,27                    | 29                           | 54                        | 8                             | 6                           | -                             | 16                        | 91         |
| 3,5/3,5/1                        | 0,27                    | 38                           | 69                        | 9                             | 6                           | 1                             | 26                        | 94         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, V<sub>total</sub> = 3,0 ml.

Wurde die Reaktion nur in DMA/H<sub>2</sub>O oder MeCN/H<sub>2</sub>O durchgeführt, fand in Abwesenheit von HBF<sub>4</sub> praktisch keine Reaktion statt. Die Umsätze von 1,9-CHDD und die Bildung von 8-CHD ließen sich für beide binären LM-Systeme nach Zugabe überstöchiometrischer Mengen HBF<sub>4</sub> leicht steigern, wobei die Reaktion im MeCN/H<sub>2</sub>O-Gemisch ersichtlich reaktiver war und weniger zur Olefinisomerisierung neigte. Der Umsatz von 1,9-CHDD und die Selektivität zum 8-CHD ließen sich durch Ergänzung der fehlenden LM-Komponente nochmals deutlich steigern, wobei eine Ausbeute des makrocyclischen Moschusriechstoffs 8-CHD von 26 % in nur einem Reaktionsschritt erreicht werden konnte. Das aus dem Reaktionsgemisch erhaltene Chromatogramm (Abbildung A30) verdeutlicht das Zustandekommen der hohen Selektivität, da weder Regioisomere des 8-CHD noch allylische Oxidationsprodukte gebildet wurden, und die Tendenz zur Isomerisierung folglich unterdrückt werden konnte. Als Hauptnebenprodukt konnte das überoxidierte Diketon mit einem *m/z*-Wert von 252 identifiziert werden. Die zur Charakterisierung des Diketons benötigten Informationen sind dem Anhang zu entnehmen (Abbildungen A17, A18, A23, A24 und A31). Die hohe Selektivität zum 8-CHD wird bei der Gegenüberstellung der Chromatogramme A29 und A30 (Anhang) der rohen Produktgemische aus den unterschiedlichen Wacker-Systemen nach Kaneda und Grubbs klar und zeigt das Potenzial der letzteren Reaktion deutlich auf.

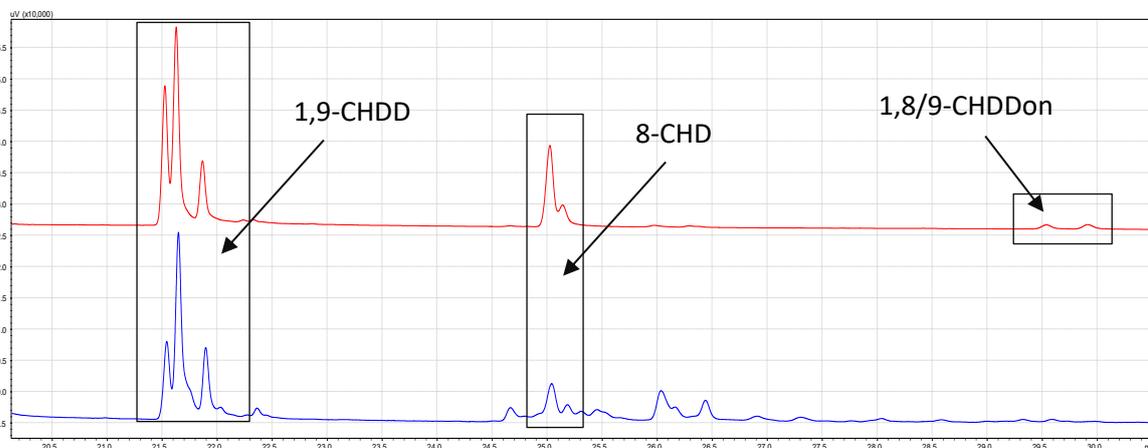


Abbildung 30: Vergleich der Gaschromatogramme von Rohprodukten der anaeroben Oxidation mit dem *in situ* gebildetem Pd(II)-Katalysator nach Grubbs (rot) und der aeroben Oxidationsreaktion nach Kaneda mit binärem DMA/H<sub>2</sub>O-Lösungsmittelgemisch (blau).

## 5.2. Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mittels dikationischem Pd(II)

Die Auswahl für ein geeignetes Reaktionssystem fiel aufgrund der hohen WFR, der unterdrückten Isomerisierung und der hohen Selektivität zum 8-CHD auf das in Abschnitt 5.1 zuletzt beschriebene Wacker-Verfahren mit dem hoch elektrophilen und dikationischen Pd(II)-Katalysator. Der einfache Reaktionsaufbau und die milden Reaktionsbedingungen sprachen ebenfalls für die Auswahl dieser Methode.

Dikationische Pd(II)-Katalysatoren mit schwach koordinierenden Liganden und nicht- bzw. nur schwach koordinierenden Anionen wurden bereits vor 50 Jahren von Wayland *et al.* beschrieben und charakterisiert [182]. In Gegenwart olefinischer Struktureinheiten kann die Doppelbindung durch Ligandenaustausch an die erhöht elektrophile, dikationische Pd(II)-Spezies koordinieren und ist im koordiniertem Zustand deutlich anfälliger gegenüber nucleophilen Angriffen, als es bei neutralen Pd(II)-Olefin-Spezies der Fall ist [183, 184]. Für die Oxidation von 1,9-CHDD können in Gegenwart dikationischer Pd(II)-Katalysatoren folgende Reaktionswege postuliert werden (Abbildung 31), bei der die dikationische Pd(II)-Spezies gemäß der Reaktion a) gebildet wird [185, 186].

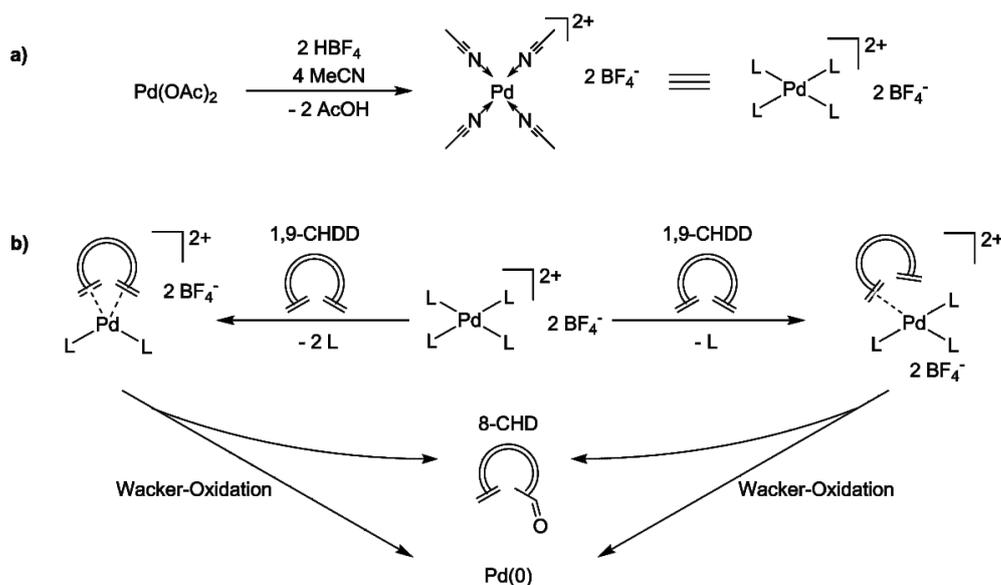


Abbildung 31: Postulierte Koordinationsmöglichkeiten und Reaktionswege für die Bildung eines dikationischen Pd(II)-Komplexes unter Einbeziehung des makrocyclischen Diens.

Der dikationische Pd(II)-Komplex ist aufgrund seiner erhöhten Elektrophilie zugänglich für das thermodynamisch stabile interne Olefin und ermöglicht eine Koordination des Cyclodiens gemäß Abbildung 31b). Dabei muss die Möglichkeit einer Zweifachkoordination des Cyclodiens an das hoch elektrophile Pd(II)-Zentrum ebenfalls berücksichtigt werden, welche bereits für andere cyclische Diene in ähnlichen Oxidationsreaktionen beschrieben wurden [183, 187-189]. Eine genaue Betrachtung unter Zuhilfenahme extern durchgeführter DFT-Rechnungen erfolgt im Abschnitt 5.2.4 ausführlicher.

Durchgeführte *in situ* Raman-Experimente konnten die Bildung der dikationischen Pd(II)-Spezies aus Abbildung 31a) im Vorfeld bestätigen. Dafür wurde eine gesättigte Lösung des Pd(II)-Präkursors in MeCN hergestellt und anschließend mit HBF<sub>4</sub> versetzt. Die Messung der Probe

erfolgte anhand der in Abschnitt 4.3.2.2 beschriebenen Messmethode in der Flüssigphase. Das überlagerte Raman-Spektrum ist in der nachfolgenden Abbildung 32 dargestellt. Die neu entstandenen Signale bei Wellenzahlen von  $2346\text{ cm}^{-1}$  und  $2315\text{ cm}^{-1}$  können einer dikationischen  $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ -Spezies zugeordnet werden und weisen die typischen Bandenverschiebungen für kationische Pd(II)-Komplexe auf [182, 190].

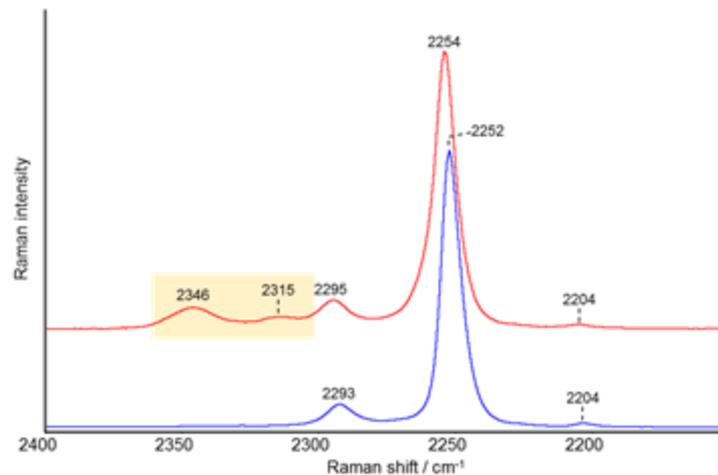


Abbildung 32: *In situ*-Raman-Experiment zum Nachweis der dikationischen Pd(II)-Spezies: — MeCN; — Pd(II) +  $\text{HBF}_4$  in MeCN.

## 5.2.1. Anaerobe Wacker-Oxidation

### 5.2.1.1. Variation der Reaktionsparameter

#### *Variation des Lösungsmittelverhältnisses*

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich ist, beeinflusst die Lösungsmittelzusammensetzung nicht nur den Umsatz des 1,9-CHDD, sondern zeigt sich außerdem für die hohe Selektivität zum 8-CHD verantwortlich. Neben den Lösungseigenschaften für das Substrat und die Produkte können die verwendeten Lösungsmittel direkt (MeCN) oder indirekt (DMA) in den Reaktionsmechanismus für diese Oxidationsreaktion eingreifen.

Um den Einfluss des Verhältnisses zwischen MeCN und DMA genauer beschreiben zu können, wurden Versuche unter Variation des DMA/MeCN-Verhältnisses bei konstantem LM-Volumen durchgeführt. Die Angabe der LM-Verhältnisse gibt dabei für alle folgenden Darstellungen den Volumenanteil  $\varphi$  der jeweiligen LM-Komponente, bezogen auf das eingesetzte Gesamtvolumen, wieder. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Abbildung 33 dargestellt. Binäre LM-Systeme eigneten sich wie zuvor beschrieben nicht für die selektive Oxidation des 1,9-CHDD, da der aktive Katalysator nicht gebildet oder die reduzierte Pd(0)-Spezies nicht stabilisiert werden kann. In einem ternären LM-System hingegen wurden unabhängig von dem DMA/MeCN-Verhältnis deutlich verbesserte Selektivitäten zum Zielprodukt 8-CHD beobachtet. So vervierfachte sich der Umsatz des 1,9-CHDD beispielhaft, wenn von einem DMA/MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ -Verhältnis von 7/-/1 auf ein Verhältnis von 6/1/1 umgestellt wurde, während die Selektivität zum 8-CHD um 43 % stieg. Der Isomerisierungsgrad nahm durch Anwesenheit des MeCN merkbar ab, und als Folge der Überoxidation konnte das Diketon als Hauptnebenprodukt

beobachtet werden. Die beste Katalysatoraktivität ließ sich bei einem DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O-Verhältnis von 5/2/1 beobachten, während die höchste Selektivität zum Zielprodukt mit 76 % an gebildetem 8-CHD bei einem Verhältnis von 2/5/1 erreicht wurde. Das LM-Verhältnis DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O von 4/3/1 zeigt sowohl für den Cyclodienumsatz (43 %) als auch für die Selektivität zu 8-CHD (72 %) gute Ergebnisse und diente daher als Basis weiterer Optimierungsversuche.

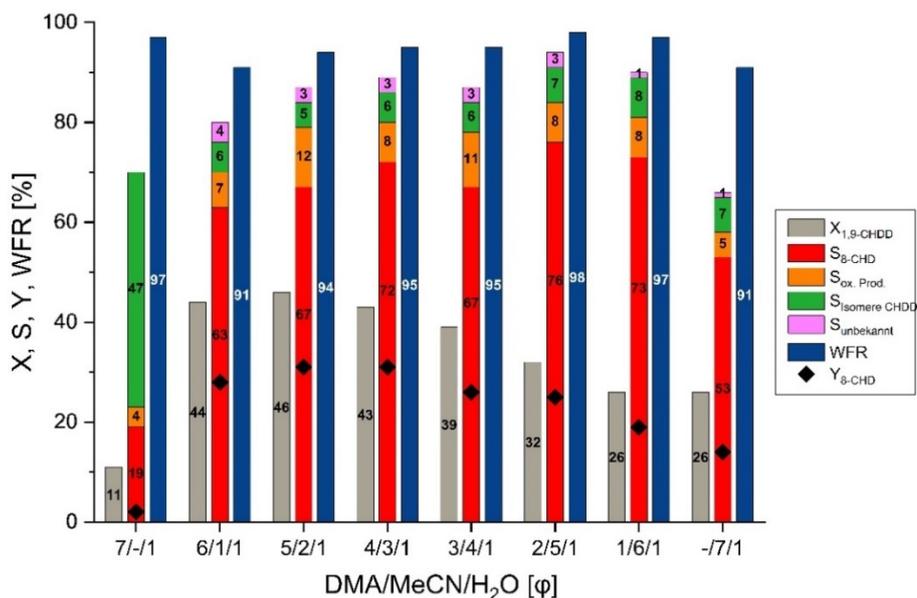


Abbildung 33: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Abhängigkeit vom LM-Verhältnis. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 0,27 M HBF<sub>4</sub>, 20 h, RT, Atm., V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

#### Einfluss des Pd-Präkursors

Um den Einfluss des Pd-Präkursors auf die *in situ*-Bildung der dikationischen Pd(II)-Spezies untersuchen zu können, wurden verschiedene Pd(II)-Salze als Präkursoren für die selektive Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Screeningexperimente sind in Abbildung 34 dargestellt. In Gegenwart stark komplexierender  $\sigma$ -Donorliganden wie Chlorid oder 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat (TMHD) ließen sich keine effektiven Cyclodienumsätze beobachten, da die Bildung der aktiven Katalysatorspezies gemäß Abbildung 23 und Abbildung 31a) durch Komplexbildung des Pd(II) unterdrückt wird. Diese Beobachtung konnte bei allen chloridhaltigen Pd(II)-Präkursoren gemacht werden, weshalb die Wacker-Oxidation mit dikationischem Pd(II) in Abwesenheit starker  $\sigma$ -Donorliganden durchgeführt werden muss. PdSO<sub>4</sub> und Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hingegen eigneten sich gut als Präkursoren für die dikationische Palladiumspezies und wiesen gegenüber dem eingangs getesteten Pd(OAc)<sub>2</sub> eine leicht verbesserte Selektivität zu 8-CHD bei nahezu vollständiger WFR auf. Mit Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> stieg die Selektivität zum Moschusriechstoff 8-CHD erstmals auf 79 %, ohne dass der Umsatz von 1,9-CHDD sank. Aus diesem Grund wurden die weiteren Optimierungsexperimente mit dem Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Präkursor durchgeführt. Die verbesserten Ergebnisse gegenüber Pd(OAc)<sub>2</sub> könnten möglicherweise auf das Redoxvermögen des Nitratliganden zurückzuführen sein, welches in der Lage ist, seinen Nitratsauerstoff auf organische Moleküle zu übertragen [107, 191].

## 5. Ergebnisse und Diskussion

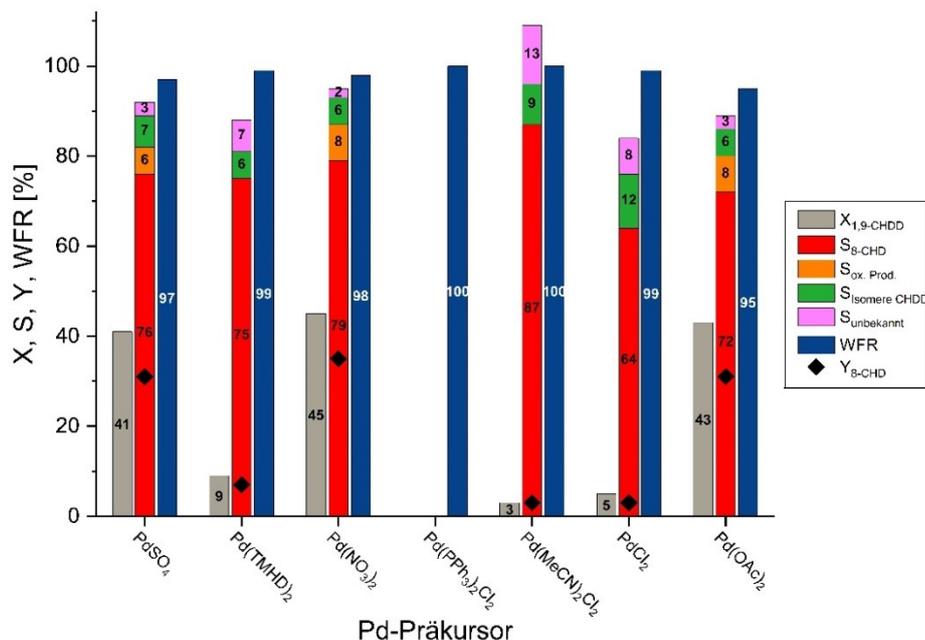


Abbildung 34: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Variation der Pd(II)-Präkursoren. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(II), 1 Äq. BQ, 0,27 M HBF<sub>4</sub>, 20 h, RT, Atm., DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 4/3/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

### Variation der Katalysatorkonzentration

Nachdem Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> als geeignetster Pd(II)-Präkursor identifiziert werden konnte, wurde die Menge des verwendeten Pd(II)-Salzes variiert, um Informationen über die katalytische Produktivität für diese Olefintransformierung zu erlangen (TON). Die Konzentration des eingesetzten Pd-Präkursors wurde dafür in einem Bereich von 0,1 bis 20 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte 1,9-CHDD, untersucht und die Ergebnisse in Abbildung 35 zusammengestellt.

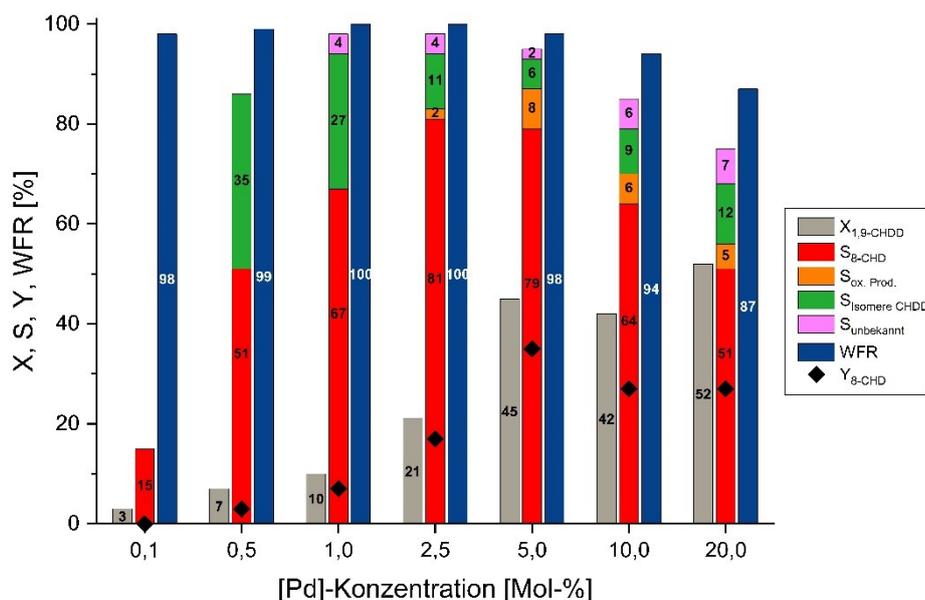


Abbildung 35: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Variation der Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Konzentration. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 0,1-20 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 0,27 M HBF<sub>4</sub>, 20 h, RT, Atm., DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 4/3/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Die beste TON ließ sich in dem Bereich von 0,5 Mol-% bis 5 Mol-% beobachten und sank, wie in Tabelle 18 verdeutlicht, bei höheren Katalysatorkonzentrationen deutlich ab. Neben der stetig sinkenden katalytischen Produktivität bei Konzentrationen größer als 5 Mol-% wäre der Verbrauch an teurem Pd(II)-Salz aus ökonomischen Gründen unvorteilhaft für eine industrielle Implementierung.

Tabelle 18: TON für die Experimente aus Abbildung 35.

| $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$<br>[mmol] | [Mol-%] | TON  |
|--------------------------------------|---------|------|
| 0,0002                               | 0,1     | 4,28 |
| 0,001                                | 0,5     | 6,63 |
| 0,002                                | 1,0     | 6,56 |
| 0,005                                | 2,5     | 6,83 |
| 0,01                                 | 5,0     | 6,44 |
| 0,02                                 | 10,0    | 2,65 |
| 0,04                                 | 20,0    | 1,30 |

Wie in Abbildung 35 ersichtlich ist, steigt der 1,9-CHDD-Umsatz bis zu einer Konzentration von 5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  exponentiell an und verläuft danach unstetig weiter, was auf die abnehmende Löslichkeit des  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  zurückzuführen ist. Für die Experimente mit 10 bzw. 20 Mol-%  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  konnte außerdem die irreversible Bildung von *Palladiumschwarz* beobachtet werden, welche eine häufige Begleiterscheinung der insuffizienten Pd(0)-Reoxidation ist [129, 192]. Die Bildung des Diketongemischs 1,8/9-CHDDon wurde bei genügend hohen Umsätzen und ab einer Katalysatorkonzentration von 2,5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  erstmals beobachtet und die Menge an produziertem 1,8/9-CHDDon vervierfachte sich bereits bei 5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ . Gerade in den Bereichen zwischen 0,5 und 2,5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  ließ sich eine starke Neigung zur Eduktisomerisierung beobachten, welche mit zunehmender Menge an  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  abnahm. Diese Beobachtungen können von vielen Faktoren abhängen und deuten auf eine verringerte Produktivität bei hoher Katalysatorverdünnung hin, wodurch die Isomerisierung des Diens schneller ablaufen kann als der eigentliche Oxidationsschritt. Aufgrund der geringen Produktivität des Katalysators ließen sich jedoch keine isomeren Oxidationsprodukte für diese Katalysatormengen beobachten.

#### *Einfluss der Reaktionstemperatur*

Um den Einfluss der Reaktionstemperatur auf die selektive Wacker-Oxidation des isomeren 1,9-CHDD-Gemischs bewerten zu können, erfolgten mehrere Batchversuche in einem Temperaturbereich zwischen 0 °C und 80 °C. Die Experimente zur Variation der Reaktionstemperatur wurden aufgrund der vereinfachten Reaktionsführung und der erleichterten Kontrolle der Reaktionstemperatur in einem vergrößerten Ansatz als 1 mmol-Experiment durchgeführt. Die in Abbildung 36 dargestellten Ergebnisse bei einer Versuchstemperatur von 25 °C dienten als Ausgangspunkt für diese Versuchsreihe. Die Selektivität zum 8-CHD wurde durch ein Verfünfachen der Batchgröße nicht beeinflusst und blieb mit einer Selektivität zum 8-CHD von 79 % bei einem konstant hohen Wert, während der Umsatz leicht von 45 % auf 39 % absank.

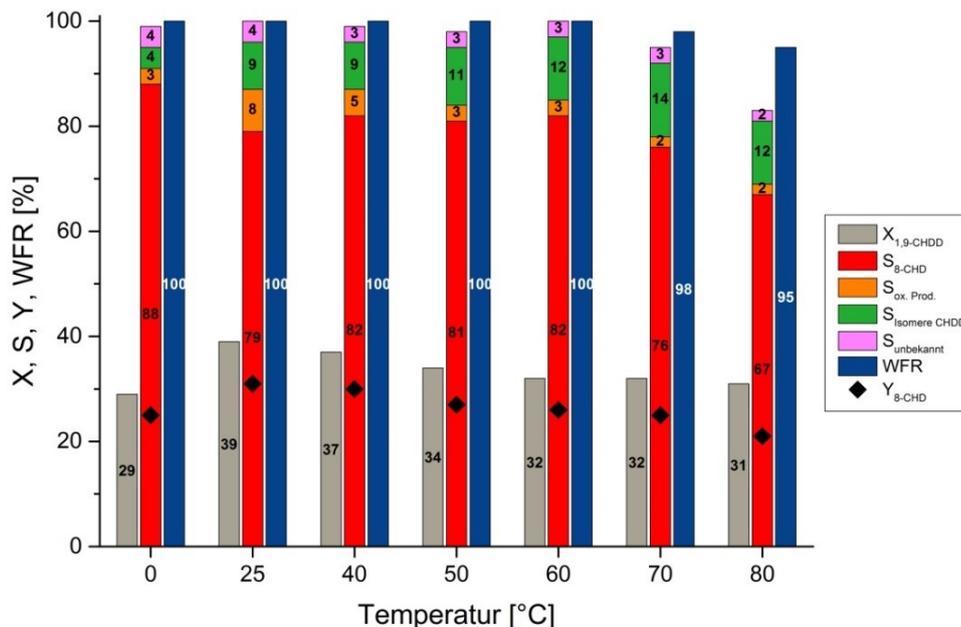


Abbildung 36: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Variation der Reaktionstemperatur. Reaktionsbedingungen: 1,0 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 0,27 M HBF<sub>4</sub>, 20 h, Atm., DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 4/3/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 15,0 ml.

Wurde die Reaktion im Eisbad bei 0 °C durchgeführt, ließ sich ein merklicher Umsatzverlust feststellen. Diese Beobachtung ist auf die verminderte Lösungseigenschaft der organischen LM-Komponenten bei tieferen Temperaturen zurückzuführen, sodass die eingesetzten Edukte nicht mehr vollständig gelöst werden können. Außerdem wird auch die Reaktionsgeschwindigkeit für die Cyclodienumsetzung gemäß der van-'t-Hoff'schen Regel bei niedrigen Reaktionstemperaturen negativ beeinflusst. Aufgrund des verringerten Umsatzes wird eine hohe Selektivität zum 8-CHD von 88 % registriert, da vermutlich auch parallel ablaufende Nebenreaktionen und Folgereaktionen von der geringen Aktivität des Katalysators beeinflusst werden. Ausgehend von einer Reaktionstemperatur von 25 °C führte deren sukzessive Erhöhung zum Aktivitätsverlust des Katalysators. Während die Selektivität zum 8-CHD bis zu einer Reaktionstemperatur von 60 °C konstant blieb, ließ sich bei weiterer Erhöhung der Reaktionstemperatur eine Abnahme der WFR beobachten, welche mit abnehmenden Produktselektivitäten einherging. Vermutlich werden bei erhöhten Temperaturen Nebenreaktionen wie Polymerisations- und Zersetzungsreaktionen begünstigt. Es konnte außerdem eine Abhängigkeit zwischen Isomerisierung des Cyclodiens und der Reaktionstemperatur erkannt werden, welche mit deren Anstieg zur vermehrten Bildung isomerer CHDD-Spezies führte. Eine während der Reaktion zunehmende Intensivierung der Dunkelfärbung der Reaktionslösung deutete außerdem auf eine mangelnde Reoxidation des Palladiums hin, was die beschleunigte Katalysatordeaktivierung erklärt. Das reduzierte Palladium wurde dabei vermutlich über das Lösungsmittel stabilisiert, da die Bildung von *Palladiumschwarz* während der Reaktion nicht beobachtet werden konnte. Erst nach Erkalten der Reaktionslösung begann ein feiner schwarzer Niederschlag auszufallen. Die bevorzugte Bildung von Pd(0) bei erhöhten Reaktionstemperaturen ist in der Literatur beschrieben und fand hier offenbar ebenfalls statt [124].

### Variation der Wasser-Konzentration

Neben der Optimierung des Verhältnisses zwischen den organischen LM-Komponenten erfolgte zusätzlich eine Optimierung des Verhältnisses zwischen den organischen LM und der Wassermenge. Das ideale Verhältnis zwischen DMA und MeCN lag bei 1,33. Dieses wurde konstant gehalten und dann die Konzentration des Wassers variiert. Ein gänzlich wasserfreies LM-System ließ sich für die Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD nicht testen, da weder das verwendete Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> noch die eingesetzte Tetrafluorborsäure wasserfrei vorlagen. Daher beziehen sich die in Tabelle 19 dargestellten Wasserkonzentrationen auf die Wassermengen, welche über das ternäre LM-Gemisch an die Reaktion herangetragen wurden.

Tabelle 19: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Abhängigkeit von der Wasserkonzentration.

| DMA/MeCN/H <sub>2</sub> O<br>[φ] | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 4/3/-                            | 31                           | 84                        | 2                             | 11                          | 4                             | 26                        | 100        |
| 8/6/1                            | 42                           | 81                        | 5                             | 7                           | 3                             | 34                        | 98         |
| 4/3/1                            | 45                           | 79                        | 8                             | 6                           | 2                             | 35                        | 98         |
| 4/3/2                            | 34                           | 62                        | 13                            | 8                           | 1                             | 21                        | 95         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 0,27 M HBF<sub>4</sub>, 20 h, RT, Atm., DMA/MeCN = 1,33, V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Die Rolle des Wassers für die klassische Wacker-Oxidation ist bekannt und ein essentieller Bestandteil des Reaktionsmechanismus, da der Sauerstofftransfer auf das zu oxidierende Olefin vom Wasser herrührt. Wurde die Wassermenge ausgehend von einem LM-Verhältnis von 4/3/1 auf 4/3/2 verdoppelt, so sanken Umsatz – und Selektivität auf Kosten der Dienisomerisierung. Die Erhöhung der Polarität war auch die Ursache für den deutlichen Aktivitätsverlust, da weder der Katalysator noch das makrocyclischen Dien ausreichend gelöst werden konnten. Wurde hingegen die Wassermenge auf ein Verhältnis von DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 8/6/1 halbiert, erhöhte sich daraus resultierend die Selektivität zum 8-CHD auf 81 %, während eine Abnahme der Isomerisierung des Diens registriert werden konnte. Die Selektivität zum Zielprodukt konnte durch zusätzliche Verdünnung, bzw. dem Verzicht von extern zugeführten Wassermengen auf bis zu 84 % gesteigert werden. Obwohl die Löslichkeit der Reaktanten für abnehmende Wassermengen gewährleistet werden konnte, nahm die Reaktionsgeschwindigkeit mit weiterer Verringerung der Wasserkonzentration ab. Als Grund ist die verminderte Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens aller Reaktionspartner zu sehen. Da eine hohe Selektivität zum 8-CHD in der Zielsetzung bei ausreichend hohen Umsätzen des 1,9-CHDD als Primärziel dieser Arbeit festgelegt wurde, erfolgten die weiteren Optimierungsreaktionen bei einem LM-Verhältnis von 8/6/1.

### Einfluss des Säureanions/Anions

Neben den bereits diskutierten Variationen der Lösungsmittelzusammensetzung und des Pd(II)-Präkursors auf die *in situ* gebildete dikationische Pd(II)-Spezies erfolgten weitere Experimente unter Variation des Anions. Als Anionenquellen wurden diesbezüglich nur Säuren oder Säuresalze mit WCA eingesetzt. Bei dem korrespondierenden Säuresalz handelte es sich um das

Silbertrifluormethansulfonat (TfOAg). Die Einflüsse der verschiedenen Anionenquellen auf die selektive Oxidation des 1,9-CHDD zum 8-CHD sind in Abbildung 38 dargestellt. Erfolgte die Oxidation in Anwesenheit von TfOAg mit dem schwach koordinierenden Triflatanion, wurden alle relevanten Evaluationsparameter für die selektive Wacker-Oxidation des Diens stark negativ beeinflusst und vor allem der Cyclodienumsatz und die Produktselektivität zum 8-CHD stark beeinträchtigt. Die dikationischen Pd(II)-Spezies aus Abbildung 23 konnte in Abwesenheit einer freien Säure mit WCA vermutlich nicht gebildet werden, weshalb keine weiteren Silbersalze mit WCA getestet wurden.

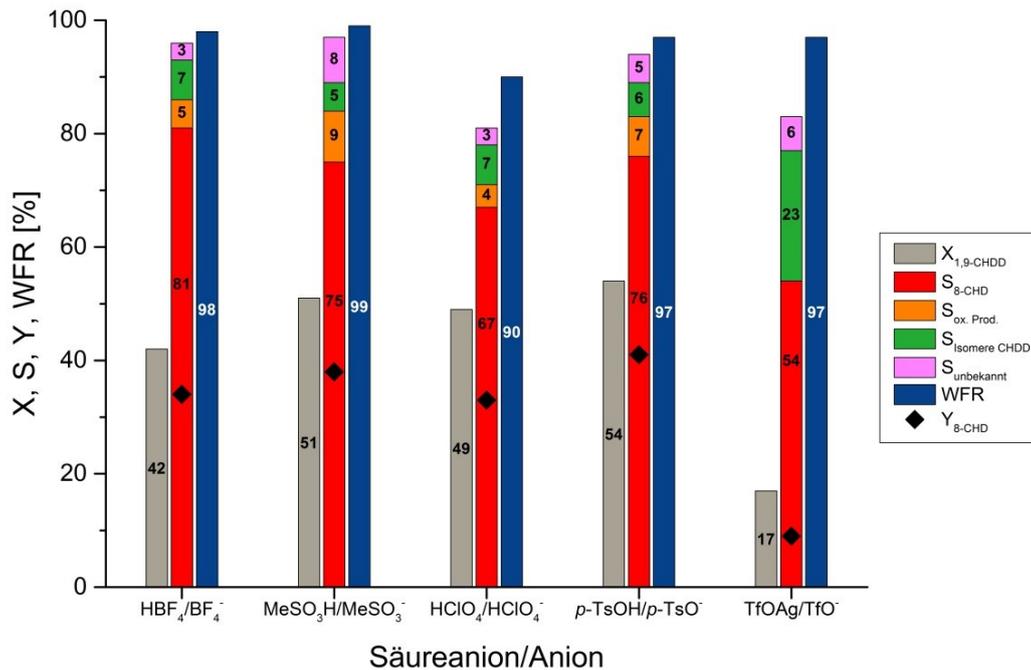


Abbildung 37: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Abhängigkeit von der Anionenquelle. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 0,83 mmol Säure/Silbersalz, 20 h, RT, Atm., DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 8/6/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Als bestes Säureanion für alle getesteten Säuren konnte das Tosylat identifiziert werden, welches den 1,9-CHDD-Umsatz gegenüber dem Eingangsexperiment mit HBF<sub>4</sub> um weitere 12 % steigern konnte, ohne merklich an Selektivität zum gewünschten Moschusriechstoff einbüßen zu müssen. Ferner konnte durch die Verwendung von *p*-TsOH erstmals eine 8-CHD-Ausbeute von über 40 % in der einstufigen Oxidationsreaktion beobachten werden, was eine deutliche Verbesserung gegenüber dem aktuellen Stand der Technik darstellt. Durch Einsatz der starken Säuren Methansulfonsäure (MeSO<sub>3</sub>H) und Perchlorsäure (HClO<sub>4</sub>) als WCA-Quelle ließ sich die Katalysatoraktivität auf ein ähnlich hohes Niveau wie mit *p*-TsOH steigern. Im Falle der Perchlorsäure wurde eine deutlich verringerte WFR durch wahrscheinlich auftretende Nebenreaktionen festgestellt und daraus resultierend die niedrigste Produktselektivität aller eingesetzter Säuren beobachtet. In Analogie zu den Reaktionsgleichungen aus Abbildung 23 und Abbildung 31a) wird als *in situ* gebildete, katalytisch aktive Pd(II)-Spezies bei Verwendung von *p*-TsOH der [Pd(MeCN)<sub>4</sub>](*p*-TsO)<sub>2</sub>-Komplex angenommen.

### Variation der Anionen-/Säurekonzentration

Für die zuvor als beste Säure ermittelte *p*-TsOH wurde anschließend der Einfluss der Säurekonzentration bzw. der WCA-Konzentration auf die selektive Umwandlung von 1,9-CHDD zu 8-CHD untersucht. Die für die vorigen Experimente verwendete Säuremenge erfolgte überstöchiometrisch gegenüber dem eingesetzten Dien und betrug für alle eingesetzte Säuren 4,15 Äquivalente, bezogen auf das zu oxidierende Olefin. Aufgrund der hohen Salzfracht erfolgte das Screening der Säurekonzentration mit kleineren Säuremengen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 38 dargestellt.

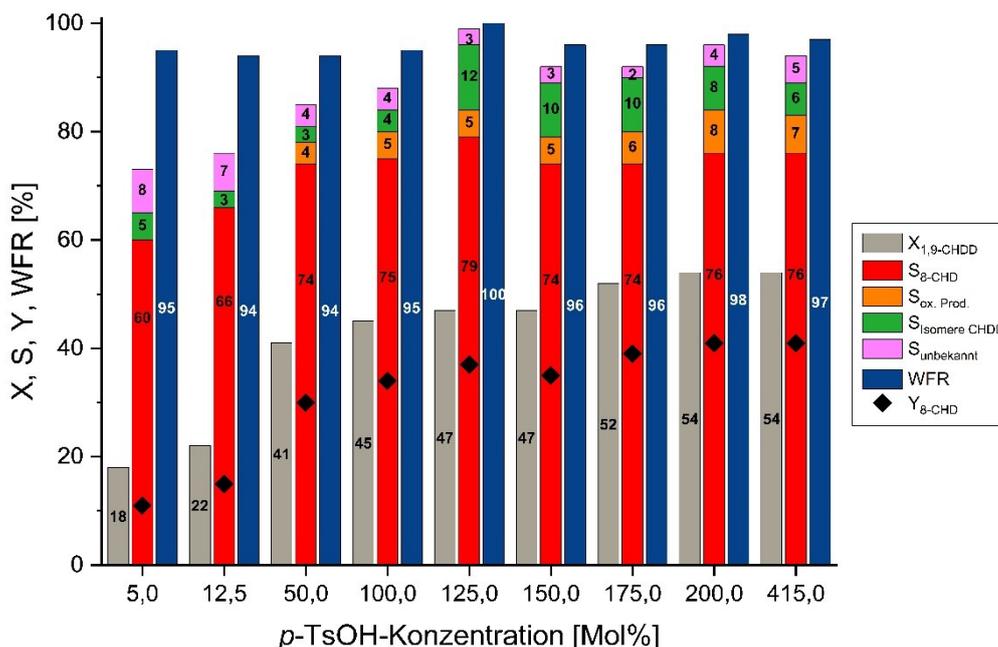


Abbildung 38: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Einfluss der *p*-TsOH-Konzentration. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 5-415 Mol% *p*-TsOH, 20 h, RT, Atm., DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 8/6/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Zwischen 175 bis 415 Mol-% der eingesetzten *p*-TsOH ließen sich keine signifikanten Änderungen der Reaktivität beobachten. Wurde die *p*-TsOH-Menge ausgehend von 175 Mol-% weiter erniedrigt, konnte ein leichter Rückgang des Cyclodienumsatzes erkannt werden, welcher bei 50 Mol-% der eingesetzten *p*-TsOH um 13 % gegenüber dem Eingangsexperiment verringert war. Für die Bildung von 8-CHD konnte mit 79 % ein Maximum der Selektivität bei 1,25 Äquivalenten der verwendeten *p*-TsOH bei einem 1,9-CHDD-Umsatz von 47 % beobachtet werden. Für leicht überstöchiometrische *p*-TsOH-Mengen, welche gemäß Abbildung 23 und Abbildung 31a) für die Bildung der zuvor angenommenen Katalysatorspezies [Pd(MeCN)<sub>4</sub>](*p*-TsO)<sub>2</sub> benötigt werden, war ein deutlicher Selektivitäts- und Aktivitätsverlust zu beobachten. Neben der Bildung des dikationischen Katalysators durch Protonierung und Abstraktion der Liganden des Pd(II)-Präkursors verhindern die sauren Reaktionsbedingungen die Agglomeration und irreversible Bildung von *Palladiumschwarz* [139]. Daher werden deutlich überstöchiometrische Mengen der Säure für die Wacker-Oxidation von Olefinen benötigt. Außerdem kann der Säure eine weitere wichtige Rolle in der Pd(0)-Reoxidation durch BQ

zugesprochen werden. Demnach konnten Bäckvall und Mitarbeiter, analog zu dem in Abbildung 22 dargestellten Schema, einen erleichterten Elektronentransfer vom Pd(0) auf das komplexierte BQ in Anwesenheit einer starken Säure beobachten [159, 193], welcher eventuell auch für die Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD zum Tragen kommen könnte.

#### Abhängigkeit der Reaktivität von der Amidstruktur

Wie in den Arbeiten von Kaneda *et al.* beschrieben wurde, stellt die Verwendung amidischer Lösungsmittel ein wichtiges Auswahlkriterium für die Stabilisierung und Reoxidation der reduzierten Pd(0)-Spezies unter aeroben Oxidationsbedingungen dar [126, 160, 162, 163, 194]. Um den Einfluss verschiedener Amidstrukturen auf die anaerobe Oxidation von 1,9-CHDD in einem um MeCN erweiterten LM-Gemisch untersuchen zu können, wurden insgesamt fünf verschiedene amidische Lösungsmittel in dem Amid/MeCN/H<sub>2</sub>O-LM-System eingesetzt und hinsichtlich ihrer Eignung bewertet. Die Ergebnisse für die selektive Oxidation von 1,9-CHDD in Anwesenheit verschiedener amidischer LM-Komponenten sind in Abbildung 39 dargestellt.

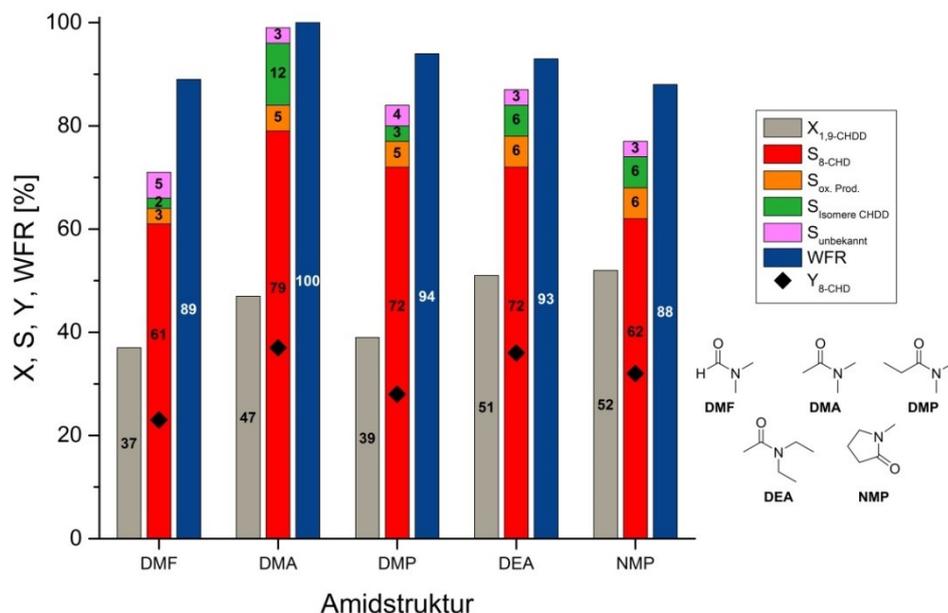


Abbildung 39: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Einfluss amidischer LM-Komponenten. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 125 Mol% *p*-TsOH, 20 h, RT, Atm., Amid/MeCN/H<sub>2</sub>O = 8/6/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Der höchste 1,9-CHDD-Umsatz wurde für das cyclische Amid *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Diethylacetamid (DEA) mit jeweils 52 % bzw. 51 % registriert. Die vergleichsweise geringe WFR und Selektivität zum 8-CHD für diese beiden Amide deuten jedoch auf die Bildung höhermolekularer, mittels GC/MS-Labortechnik undetektierbarer Nebenprodukte hin. Ein selbiges Verhalten ließ sich auch bei der Verwendung von DMF beobachten. Das Substitutionsmuster am Stickstoffatom von DMA und DEA schien die Reaktivität nur wenig zu beeinflussen, wohingegen die Kettenlänge der Carbonyleinheit einen größeren Einfluss auf die Reaktivität genommen hat. Die größte Katalysatoraktivität wurde für die Acetamidstruktur beobachtet, während das um eine Methylengruppe erweiterte Propionamid-Derivat DMP oder

das niedermolekulare Formamid-Derivat DMF eine deutlich verminderte Katalysatoraktivität aufwies. Neben der von Kaneda beschriebenen Lösungsmittelabhängigkeit des Redoxpotentials von Palladium könnten zusätzliche sterische und koordinative Effekte zum Tragen gekommen sein, welche sich auf die Reaktivität oder Stabilisierung des Katalysators ausgewirkt haben könnten. Da die Reoxidation von Pd(0) mit BQ vermutlich über ein Pd(0)-BQ-Komplex gemäß Abbildung 22 abläuft, müssen die amidischen Lösungsmittelstrukturen in der Lage sein, das reduzierte Palladium ausreichend zu stabilisieren und gleichzeitig mit dem BQ austauschen zu können. Erfolgt die Koordination des Amids zu stark, findet ein gehemmter Austausch mit dem BQ statt, welcher wiederum eine Störung der Reoxidation der reduzierten Pd(0)-Spezies bewirken würde. Erfolgt die Koordination des Amids hingegen zu schwach, ist eine mangelnde Stabilisierung der Pd(0)-Spezies mit zwangsläufiger Bildung von *Palladiumschwarz* das Resultat. Da keine Bildung von elementarem Palladium für die durchgeführten Reaktionen beobachtet werden konnte, ist Letzteres jedoch eher unwahrscheinlich. Ebenfalls ist die Ligandensphäre am amidstabilisiertem Pd(0) zu berücksichtigen, denn ist sie zu groß, kann die Bildung des in Abbildung 22 dargestellten Komplexes nur unzureichend stattfinden. Am wahrscheinlichsten für die stark unterschiedliche Reaktivität des Cyclodiens in den verschiedenen amidischen LM-Systemen sind jedoch die lösungsmittelabhängigen Redoxpotentiale des Palladiums [126].

### *Variation des Chinons*

Zur vollständigen Evaluierung des Reaktionssystems wurde außerdem der Einfluss des Oxidationsmittels untersucht. Eingangsexperimente zur Untersuchung chinonfremder Oxidationsmittel konnten zeigen, dass sich weder Wasserstoffperoxid noch TBHP als effektive Reoxidanten für die selektive Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eigneten. Da die Redoxpotentiale der Chinone stark von deren Struktur abhängig sind, wurden unterschiedlich substituierte Chinone für diese Oxidationsreaktion getestet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 40 auf der folgenden Seite dargestellt. Das in der Literatur am häufigsten verwendete Chinon ist BQ, wobei vereinzelt auch andere Chinone für die Reoxidation von Pd(0) verwendet wurden [154]. Wie aus der dargestellten Abbildung ersichtlich ist, eignete sich unter all den getesteten Chinonen nur BQ als effektives Reoxidans für das reduzierte Palladium, ohne die WFR und Selektivität zum Zielprodukt negativ zu beeinflussen. 1,4-Naphthochinon (NQ), 9,10-Anthrachinon (AQ) und 1,4-Tetrachlor-*p*-benzochinon (TCBQ) bewährten sich aufgrund der insuffizienten Reoxidation des Pd(0) und der schlechten Löslichkeit in dem ternären LM nicht als Oxidantien für diese anaerobe Oxidation. Mögliche sterische Aspekte könnten für diese Chinone ebenfalls in Betracht gezogen werden und sich hinderlich auf die Bildung des in Abbildung 22 dargestellten Chinon-Pd(0)-Komplexes ausgewirkt haben. Für das stark elektronenarme TCBQ könnten neben sterischen Aspekten auch elektronische Effekte durch die Vierfachsubstitution mit Chlor in Betracht gezogen werden. Stahl und Mitarbeiter konnten zeigen, dass für einen  $2 e^-/2 H^+$ -Reduktionsschritt, wie er für das Pd<sup>0</sup>/BQ-Redoxsystem dieser Reaktion angenommen wird, höhere Reduktionspotentiale für elektronenarme Chinone vorliegen, als es bei elektronenreichen Chinonen wie BQ der Fall ist [195]. Das verwendete 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) muss für die Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD gesondert betrachtet werden, da es neben seiner

Oxidationseigenschaft in der Lage ist, als  $\pi$ -Akzeptormolekül starke Charge-Transfer-Komplexe auszubilden, welche auch für die Oxidation von 1,9-CHDD beobachtet werden konnte [196, 197]. DDQ lieferte für die Umwandlung von 1,9-CHDD zum 8-CHD ähnliche Umsätze wie BQ, mit dem Unterschied, dass die WFR und Selektivität zum makrocyclischen Keton vergleichsweise gering ausfielen und dieses das Ablaufen unerwünschter, DDQ-induzierter Nebenreaktionen vermuten lässt.

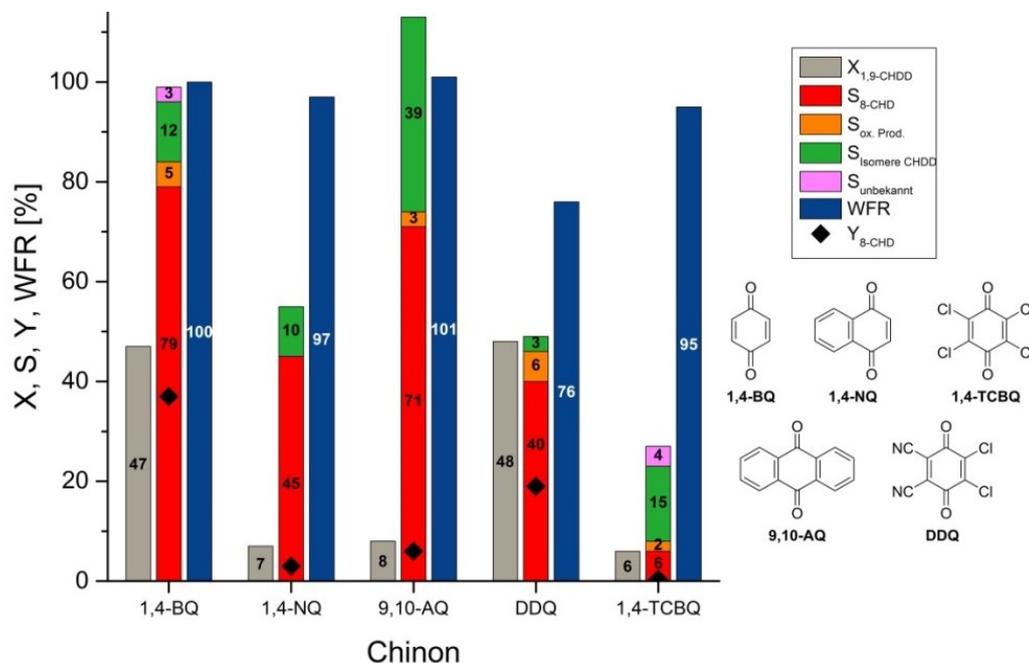


Abbildung 40: Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD – Einfluss des Chinons. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. Chinon, 125 Mol% *p*-TsOH, 20 h, RT, Atm., DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 8/6/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

### Skalierungsexperimente

Zuletzt wurde die Möglichkeit einer Skalierbarkeit der optimierten Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD unter anaeroben Oxidationsbedingungen getestet und die Auswirkung der Maßstabsvergrößerung auf Umsatz, Selektivitäten und WFR untersucht. Die Ergebnisse für die Skalierungsversuche sind in Tabelle 20 zusammengetragen. Für diese Experimente wurde der Einfluss der Änderung zweier Reaktionsparameter untersucht, um eine optimale Ausbeute an 8-CHD bei hohen Umsätzen und Selektivitäten zu erzielen.

Tabelle 20: Skalierungsexperimente der Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD.

| Ansatzgröße [mmol] | Gesamtvolumen [ml] | X <sub>1,9-CHDD</sub> [%] | S <sub>8-CHD</sub> [%] | S <sub>ox. Prod.</sub> [%] | S <sub>Isomere</sub> [%] | S <sub>unkannt</sub> [%] | Y <sub>8-CHD</sub> [%] | WFR [%] |
|--------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------|
| 0,2                | 3                  | 47                        | 79                     | 5                          | 12                       | 3                        | 37                     | 100     |
| 1,0                | 15                 | 48                        | 81                     | 7                          | 6                        | 3                        | 39                     | 98      |
| 5,0                | 75                 | 46                        | 79                     | 6                          | 3                        | -                        | 37                     | 97      |
| 1,0                | 15                 | 48                        | 81                     | 7                          | 6                        | 3                        | 39                     | 98      |
| 5,0                | 15                 | 37                        | 77                     | 11                         | 9                        | 5                        | 29                     | 101     |

Reaktionsbedingungen: 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. BQ, 125 Mol-% *p*-TsOH, 20 h, RT, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 8/6/1 [φ].

Die Oxidationsreaktion für die selektive Cyclodienumwandlung von 1,9-CHDD zu 8-CHD ließ sich in dem untersuchten Bereich für die Skalierung des gesamten Reaktionsansatzes erfolgreich durchführen und ein Skalierfaktor von 25 problemlos umsetzen. Die wichtigsten Evaluationsparameter Umsatz, Selektivität und WFR wurden in dem optimierten Umfang kaum beeinflusst. Glücklicherweise nahm der Grad der Cyclodienisomerisierung durch sukzessive Vergrößerung des Reaktionsansatzes deutlich ab und sank von insgesamt 12 % (0,2 mmol-Ansatz) auf 3 % (5 mmol-Ansatz). Die Skalierung des gesamten Reaktionsansatzes wirkte sich für den untersuchten Bereich somit positiv auf die selektive Umwandlung des makrocyclischen Diens aus. Wurde das Reaktionsvolumen bei 15 ml konstant gehalten und die verwendeten Reaktanten von 1 mmol auf 5 mmol aufkonzentriert, ließ sich eine deutliche Verschlechterung des 1,9-CHDD-Umsatzes von 48 % (1 mmol-Ansatz) auf 37 % (5 mmol-Ansatz) registrieren, während die Selektivität zum Zielprodukt kaum beeinflusst wurde. Als Hauptnebenprodukt trat zusätzlich das isomere Diketongemisch 1,8/9-CHDDon in Erscheinung. Die verminderte Oxidationsrate lässt sich auf die begrenzte Löslichkeit der Substrate, vor allem die des Diengemischs bei den Versuchen mit verringertem LM-Volumen zurückführen. Aus diesem Grund ist eine Aufkonzentrierung der Reaktanten bei konstantem LM-Volumen durch die begrenzte Löslichkeit der eingesetzten Substrate limitiert.

### 5.2.2. Aerobe Wacker-Oxidation

Um das in Abschnitt 5.2.1 beschriebene und optimierte anaerobe Wacker-System für die selektive Oxidation des 1,9-CHDD zum Moschusriechstoff 8-CHD nachhaltiger und ökonomischer zu gestalten, wurden weitere Variationen der Reaktionsbedingungen vorgenommen. Wie bereits in Abschnitt 5.2.1 diskutiert wurde, ist das ternäre Lösungsmittelsystem bestehend aus DMA, MeCN und H<sub>2</sub>O essentiell für die selektive Olefinumwandlung in einer Wacker-ähnlichen Oxidationsreaktion. Eingangs durchgeführte Experimente, eine LM-Komponente des ternären LM-Gemischs durch ein potenziell grünes Lösungsmittel zu substituieren, waren für eine selektive Umsetzung des 1,9-CHDD nicht erfolgreich. Diesbezüglich lag nun der Fokus auf dem Redoxsystem mit dem Ziel, das stöchiometrisch eingesetzte BQ durch katalytische Mengen eines Co-Katalysators auszutauschen, dessen reduzierte Form leicht durch Sauerstoff reoxidiert werden kann (s. Abbildung 41).

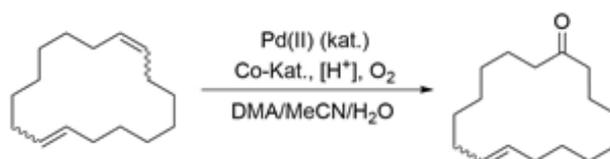


Abbildung 41: Aerobe Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD.

#### 5.2.2.1. Variation der Reaktionsparameter

##### *Co-Katalysator*

Um die Wacker-Oxidation des makrocyclischen Olefins unter aeroben Bedingungen durchführen zu können, bedarf es Co-Katalysatoren, welche in der Lage sind, die reduzierte

Pd(0)-Spezies zum Pd(II) zu reoxidieren, und die selbst durch Sauerstoff reoxidiert werden können. Potenzielle Co-Katalysatoren, welche den Anforderungen dieser Redoxreaktionen genügen, sind in Tabelle 21 dargestellt [107, 176, 198]. Außerdem wurde der Einsatz katalytischer Mengen BQ unter aeroben Oxidationsbedingungen getestet. Bei den anorganischen Co-Katalysatoren handelte es sich jeweils um Nitrate, da hier wie bereits in Abschnitt 5.2.1.1 aufgezeigt, die beste Eignung festgestellt werden konnten.

Tabelle 21: Co-Katalysatorscreening für die aerobe Oxidation von 1,9-CHDD zu 8-CHD.

| Co-Katalysator                                 | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|--|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| -  | 26                           | 81                        | 19                            | 8                           | -                             | 21                        | 102        |
| BQ   | 28                           | 75                        | 10                            | 6                           | 2                             | 21                        | 98         |
| Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | 26                           | 77                        | 8                             | 7                           | 1                             | 20                        | 98         |
| Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>              | 41                           | 72                        | 8                             | 4                           | -                             | 29                        | 94         |
| Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>a</sup> | 47                           | 70                        | 10                            | 4                           | -                             | 33                        | 92         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Co-Kat., 2 Äq. *p*-TsOH, 18 h, 1 bar O<sub>2</sub>, RT, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 5/2/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml. <sup>a</sup>1 Äq. *p*-TsOH.

Überraschenderweise wurde für den Blindversuch in Abwesenheit eines Co-Katalysator bereits eine gewisse TON beobachtet, was eine direkte Reoxidation des reduzierten Pd(0) durch Sauerstoff vermuten lässt. Der Einsatz katalytischer Mengen BQ in einer reinen Sauerstoffatmosphäre ergab erwartungsgemäß keine Verbesserung der TON, da die direkte Reoxidation des reduzierten HQ durch Sauerstoff nur sehr langsam abläuft [193]. Für das getestete Cu(II)-Nitrat wurde ebenfalls keine Verbesserung zum Blindversuch festgestellt. Erst durch den Einsatz von katalytischen Mengen an Eisen(III)-Nitrat ließ sich eine deutliche Steigerung der Pd(0)-Reoxidation feststellen und die TON gegenüber dem Blindversuch merklich erhöhen. Für diese Versuche mit Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> wurde eine Ausbeute von 29 % an 8-CHD beobachtet, obwohl die Selektivität zum 8-CHD um 9 % auf 72 % absank. Als einziges oxidiertes Nebenprodukt der aeroben Oxidation konnten Isomere des zweifach oxidierten Diketons (1,8/9-CHDDon) identifiziert werden, während die Isomerisierung der Doppelbindung des Eduktgemischs unter den aeroben Oxidationsbedingungen fast gänzlich unterdrückt werden konnte. Neben der verbesserten Redox-eigenschaft des Fe(III)-Salzes für diese Reaktion ließ sich die Bildung höhermolekularer Nebenprodukte indirekt beobachten, welche über die vergleichsweise geringe WFR ausgedrückt wird. Wurde die Konzentration der eingesetzten *p*-TsOH um die Hälfte reduziert, ließ sich eine weitere Steigerung des Cyclodienumsatzes um 6 % auf insgesamt 47 % registrieren. Die weiteren Optimierungsexperimente erfolgten daher anhand der vielversprechenden Ergebnisse aus Tabelle 21 mit Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

#### Reaktionsatmosphäre & -druck

Um einen direkten Zusammenhang zwischen der Reoxidation des Pd(0) durch Fe(III) und der aeroben Reaktionsatmosphäre herstellen zu können und gleichzeitig eine nitratvermittelte anaerobe Reoxidation des Pd(0) ausschließen zu können, erfolgten weitere Experimente unter anaeroben und aeroben Oxidationsbedingungen, wobei für letztere die Zusammensetzung der

Reaktionsatmosphäre und des Reaktionsdrucks variiert wurden. Die Resultate dieser Versuche sind in Abbildung 42 dargestellt.

Es konnte eine deutliche Abhängigkeit des Cyclodienumsatzes von der vorliegenden Reaktionsatmosphäre festgestellt werden, während die Selektivität zum 8-CHD stark vom vorliegenden Sauerstoffdruck abhängig war. Unter inerten Reaktionsbedingungen betrug der Umsatz des ungesättigten Diengemischs 9 % und entsprach in etwa einer TON von zwei, bevor der Katalysator als elementares Palladium ausfiel. Das Fehlen eines terminalen Oxidationsmittels machte sich für das Experiment unter anaeroben Oxidationsbedingungen deutlich bemerkbar, und der Grad der Eduktisomerisierung war mit 23 % unter diesen Wacker-ähnlichen Bedingungen sehr hoch. In Gegenwart moderater Sauerstoffpartialdrücke (Luft) stieg der 1,9-CHDD-Umsatz um weitere 13 % auf insgesamt 22 %, während die zuvor beobachtete Eduktisomerisierung um fast drei Viertel gegenüber dem Experiment unter Sauerstoffausschluss fiel.

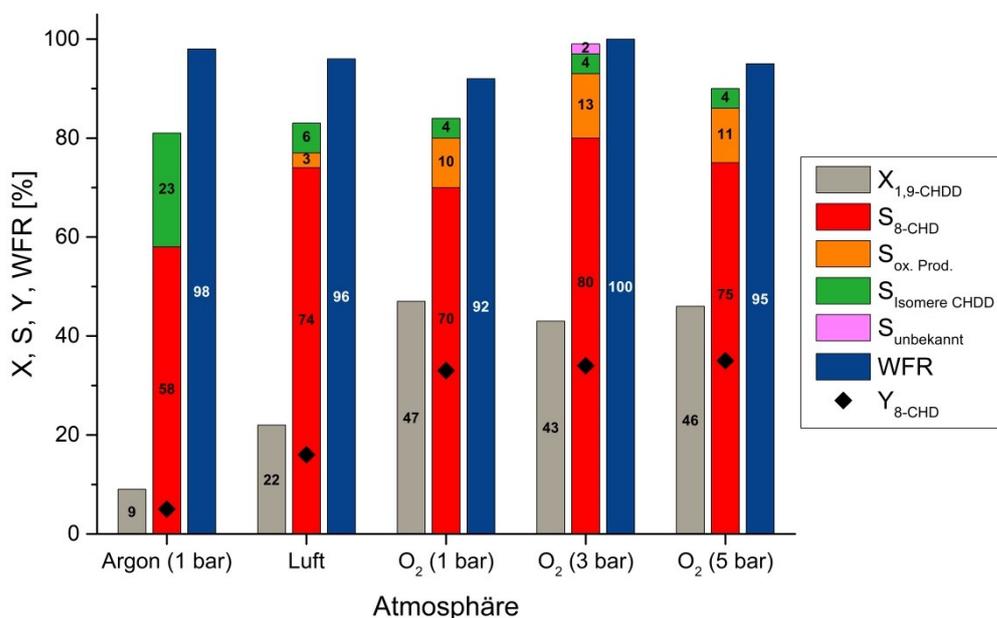


Abbildung 42: Validierungsexperimente der Sauerstoffkopplung für die Pd(II)/Fe(III)-vermittelte Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD. Reaktionsbedingungen 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 Äq. *p*-TsOH, 18 h, RT, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 5/2/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Wurde reiner Sauerstoff angeboten, verdoppelte sich der CHDD-Umsatz und der Einfluss der oxidierenden Reaktionsatmosphäre kam sichtlich zum Tragen. Als Folgereaktion der erhöhten Katalysatoraktivität wurde die Bildung des isomeren Diketons 1,8/9-CHDD vermehrt beobachtet, während die leichte Abnahme der WFR auf Polymerisationsreaktionen schließen lässt. Ein Optimum der Produktselektivität von 80 % konnte für einen Sauerstoffdruck von 3 bar beobachtet werden.

#### Anionenkonzentration

Ein nicht zu vernachlässigender Einfluss der *p*-TsOH-Konzentration auf die selektive Cyclodienumwandlung wurde bereits bei der Auswahl geeigneter Co-Katalysatoren erwähnt (siehe Tabelle 21) und soll in diesem Abschnitt genauer betrachtet werden. Dafür wurde die

Anionenkonzentration bei einem Reaktionsdruck von 3 bar Sauerstoff variiert und ihr Einfluss auf das Wacker-System in Tabelle 22 zusammengetragen. Die *p*-TsOH-Konzentration nahm in dem untersuchten Bereich zwischen 50 und 200 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte 1,9-CHDD, keinen signifikanten Einfluss auf den Cyclodienumsatz. Die Selektivität zum 8-CHD hingegen ließ eine starke Abhängigkeit von der Anionenkonzentration erkennen und erreichte im Falle äquimolar eingesetzter Mengen von *p*-TsOH einen Höchstwert von 80 %.

Tabelle 22: Abhängigkeit von Umsatz und Selektivität von der *p*-TsOH-Konzentration.

| <i>p</i> -TsOH<br>[mmol] | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 0,1                      | 46                           | 69                        | 13                            | 5                           | 1                             | 32                        | 94         |
| 0,2                      | 43                           | 80                        | 13                            | 4                           | 2                             | 34                        | 100        |
| 0,3                      | 45                           | 75                        | 13                            | 6                           | -                             | 34                        | 97         |
| 0,4                      | 44                           | 74                        | 12                            | 6                           | -                             | 32                        | 96         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 0,5-2,0 Äq. *p*-TsOH, 18 h, 3 bar O<sub>2</sub>, RT, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 5/2/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

### LM-Verhältnis

Der Einfluss des Lösungsmittels für die Wacker-Oxidation interner Olefinen spielt, wie in Abschnitt 3.5 diskutiert und in Abschnitt 5.2.1.1 experimentell aufgezeigt, neben den eigentlichen Lösungsmittleigenschaften eine zentrale Rolle für die Stabilisierung des reduzierten Katalysators sowie die Formierung des katalytisch aktiven Katalysatorkomplexes und soll nachfolgend für die aerobe Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD diskutiert werden. Wie aus Abbildung 43 ersichtlich ist, hängt die Monoxygenierung des 1,9-CHDD unter aeroben Oxidationsbedingungen ebenfalls stark von dem vorliegenden LM-Verhältnis ab.

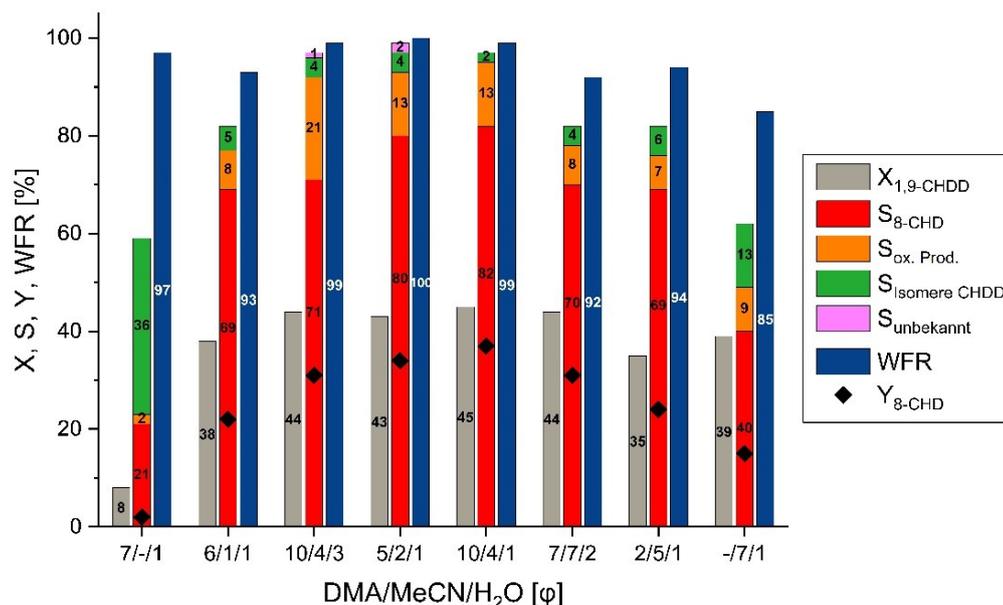


Abbildung 43: Einfluss des LM-Verhältnisses auf die selektive Umwandlung von 1,9-CHDD zu 8-CHD. Reaktionsbedingungen 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 Äq. *p*-TsOH, 18 h, 3 bar O<sub>2</sub>, RT, V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Wie bereits in Abschnitt 5.2.1.1 erörtert wurde, war eine Reaktionsdurchführung in binären LM-Systemen für eine selektive Umwandlung des Cyclodiens zum monooxygeniertem 8-CHD nicht sinnvoll und drückte sich über verminderte Cyclodienumsätze, geringe Produktselektivitäten, vermehrte Eduktisomerisierungen und/oder schlechte Wiederfindungsraten aus. Wie anhand der Experimente bei einem DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O-Verhältnis von 10/4/3, 5/2/1 bzw. 10/4/1 ersichtlich ist, nahm die Wasserkonzentration in dem ternären LM-Gemisch einen großen Einfluss auf die Reaktivität. Während der 1,9-CHDD-Umsatz für diese drei Experimente nahezu konstant blieb, ließ sich eine sehr gute Selektivität zum 8-CHD von 82 % beobachten. Bei ebenfalls sehr guten WFRs wurde das gewünschte Zielprodukt 8-CHD bei einem DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O-Verhältnis von 10/4/1 mit einer Ausbeute von 37 % in nur einem Reaktionsschritt erhalten, was einen erheblichen Fortschritt gegenüber dem anaeroben Oxidationssystem darstellt.

### Zeit & Temperatur

Mit dem optimierten Lösungsmittelverhältnis aus dem vorangegangenen Abschnitt wurden anschließend die Reaktionszeit und –temperatur optimiert und die Ergebnisse dieser Experimente in Tabelle 23 zusammengetragen.

Tabelle 23: Variation der Reaktionszeit und -temperatur.

| t<br>[h] | T<br>[°C] | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>Ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>Unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|----------|-----------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 5        | RT        | 39                           | 76                        | 9                             | 4                           | -                             | 29                        | 96         |
| 18       | RT        | 45                           | 82                        | 13                            | 2                           | -                             | 37                        | 99         |
| 72       | RT        | 50                           | 73                        | 12                            | 4                           | -                             | 37                        | 95         |
| 5        | RT        | 39                           | 76                        | 9                             | 4                           | -                             | 29                        | 96         |
| 5        | 50        | 39                           | 74                        | 8                             | 6                           | -                             | 29                        | 95         |
| 5        | 75        | 48                           | 24                        | 11                            | 3                           | -                             | 12                        | 70         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 Äq. *p*-TsOH, 3 bar O<sub>2</sub>, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 10/4/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Für die Variation der Reaktionszeit wurden aus Gründen der langsamen und schwer erkennbaren Umsatzzunahme große Zeitintervalle gewählt, um so mögliche Desaktivierungserscheinungen des Katalysators ausschließen oder aufzeigen zu können. Eine Katalysator-desaktivierung ließ sich innerhalb der Reaktionszeit von 72 Stunden feststellen und trat bei etwa der Hälfte des Cyclodienumsatzes ein. Die zunehmende Intensivierung der Dunkelfärbung der Reaktionslösung war ein weiterer Hinweis auf eine mangelhafte Pd(0)-Reoxidation. Die besten Resultate bezüglich Umsatz, Selektivität zum 8-CHD, unterdrückter Isomerisierung und WFR wurden bei einer Reaktionszeit von 18 Stunden beobachtet, bei der eine 8-CHD-Ausbeute von 37 % erhalten wurde. Bei längeren Reaktionszeiten scheint die Selektivität zum 8-CHD auf Kosten unerwünschter und schwer zu erfassenden Nebenprodukten abzunehmen, denn als einziges oxidiertes Nebenprodukt ließ sich nur das isomere Diketon 1,8/9-CHDDon registrieren. Da ein Einfluss der Reaktionstemperatur schon für kurze Reaktionszeiten ersichtlich sein sollte, wurden die Experimente unter Variation der Reaktionstemperatur und einer Reaktionszeit von

5 Stunden durchgeführt. Eine ungefähre Verdopplung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 50 °C führte zu keinen merklichen Veränderungen der Reaktivität und der entscheidenden Evaluationsparameter. Wurde die aerobe Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD jedoch bei 75 °C durchgeführt, ließ sich ein deutlicher Einfluss der Temperaturerhöhung erkennen. Während für die anaerobe Wacker-Oxidation (s. Abschnitt 5.2.1.1) bei zunehmender Reaktionstemperatur rückläufige 1,9-CHDD-Umsätze registriert wurden, führte unter aeroben Wacker-Bedingungen die Erhöhung der Reaktionstemperatur zu einem steigenden Eduktumsatz. Die Gründe für diese Beobachtungen könnten einem komplexen Sachverhalt entspringen und möglicherweise auf ein temperaturabhängiges Redoxpotential für das Fe(II)/Fe(III)-Redoxpaar zurückzuführen sein [199]. Außerdem ließen sich zwei weitere signifikante Begleiterscheinungen unter aeroben Wacker-Bedingungen beobachten: Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur scheint die Bildung höhermolekularer Reaktionsprodukte bevorzugter abzulaufen, was durch den Verlust von rund 30 % des eingesetzten Olefins widerspiegelt wird. Die deutlich verringerte WFR wirkt sich schließlich auch auf die Selektivität zum 8-CHD aus, welche mit nur 24 % den Ansprüchen der Zielsetzung nicht genügen kann.

### Konzentration

Analog der anaerob durchgeführten Wacker-Oxidation wurde als nächstes die Skalierbarkeit für die Umsetzung des makrocyclischen Diens unter aeroben Bedingungen untersucht und nur die Konzentration der Reaktanten bei konstantem LM-Volumen variiert. Die dadurch bedingte relative Verringerung der benötigten LM-Menge sollte der Reaktion auch unter ökologischen Gesichtspunkten zu Gute kommen. Die molaren Mengen der eingesetzten Reaktanten wurden um den Faktor fünf vergrößert und zwei verschiedene Reaktionszeiten untersucht. Eine Skalierung darüber hinaus ließ sich aufgrund der stark abnehmenden Löslichkeiten der eingesetzten Komponenten in dem vorliegende LM-Volumen nicht realisieren. Die Experimente unter verkürzten Reaktionszeiten dienten hauptsächlich der Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen, welche aufgrund der stark konzentrierten Reaktionslösung anzunehmen waren und in Tabelle 20 experimentell festgestellt werden konnten.

Tabelle 24: Skalierungsexperimente in Bezug auf eingesetzte Reaktanten bei konstantem LM-Volumen.

| 1,9-CHDD<br>[mmol] | t<br>[h] | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|--------------------|----------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 0,2                | 5        | 39                           | 76                        | 9                             | 4                           | -                             | 29                        | 96         |
| 0,2                | 18       | 45                           | 82                        | 13                            | 2                           | -                             | 37                        | 99         |
| 0,5                | 5        | 35                           | 82                        | 14                            | 5                           | -                             | 28                        | 100        |
| 0,5                | 18       | 40                           | 83                        | 13                            | 6                           | -                             | 33                        | 101        |
| 1,0                | 5        | 32                           | 76                        | 15                            | 6                           | -                             | 25                        | 99         |
| 1,0                | 18       | 39                           | 63                        | 14                            | 4                           | -                             | 25                        | 93         |

Reaktionsbedingungen: 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 Äq. *p*-TsOH, 3 bar O<sub>2</sub>, RT, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 10/4/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Wie aus Tabelle 24 ersichtlich ist, sanken die Umsätze des Cyclodiens aufgrund dessen begrenzter Löslichkeit in dem vorhandenen LM-System mit steigender Konzentration, während die Bildung des Diketons sukzessiv zunahm. Diese Beobachtungen konnten sowohl für das Kurzzeitexperiment als auch das Langzeitexperiment gemacht werden. Bemerkenswerterweise wurde ein Maximum der Selektivität zum 8-CHD in den beiden Experimenten mit einer 1,9-CHDD-Konzentration von 0,5 mmol beobachtet. Mit einer Selektivität von 83 % zum Zielprodukt wurde hier bei ausreichenden Cyclodienumsätzen die höchste Selektivität für die selektive Umwandlung von 1,9-CHDD in dem aeroben Oxidationssystem registriert. Die hohen Wiederfindungsraten für alle Kurzzeitexperimente verdeutlichen zudem, dass es während der kurzen Reaktionsperiode zu keinen unerwünschten Oligo- bzw. Polymerisationsreaktionen kam. Wie auch in den zuvor beschriebenen Experimenten wurden außer dem Diketon und geringen Mengen an isomerisiertem CHDD, keine weiteren Nebenprodukte detektiert. Das 18-Stunden-Experiment des stark konzentrierten 1-mmol-Ansatzes hingegen ließ eine deutlich verringerte Selektivität zum 8-CHD erkennen, auch wenn bei diesem Experiment vergleichbare Cyclodienumsätze, wie in dem selektivsten Versuch (0,5-mmol-Ansatz) erzielt werden konnten. Die Bildung höhermolekularer Nebenprodukte ist unter diesen Bedingungen sehr wahrscheinlich und wird indirekt über die in Relation geringe WFR angezeigt. Werden die Langzeitexperimente für den kleinsten und den mittleren Reaktionsansatz verglichen, so fällt der Cyclodienumsatz des letzteren gegenüber dem 0,2-mmol-Reaktionsansatz um 5 % geringer aus. Da jedoch die Selektivität zum Zielprodukt auf einem unverändert konstant hohen Niveau verblieb, wurde für die mittlere Ansatzgröße erheblich mehr des gewünschten Moschusriechstoffs pro Raum und Zeit produziert. So waren es für die Langzeitexperimente des 0,2-mmol-Ansatzes insgesamt 18,19 mg gebildetes 8-CHD, während beim 0,5-mmol-Ansatz 40,16 mg an 8-CHD erzeugt wurden.

### *Eisen-Co-Katalysator*

Der nächste Optimierungsschritt für die selektive Oxidation von 1,9-CHDD zum 8-CHD umfasste eine genaue Prüfung anderer, einfacher und kommerziell leicht verfügbarer Eisensalze für die Eignung als potenzielle Co-Katalysatoren für die effektive Reoxidation des reduzierte Pd(0). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 44 auf der folgenden Seite dargestellt. Die besten Cyclodienumsätze und Produktselektivitäten wurden in Gegenwart des bereits eingesetzten  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  erzielt und könnten wie bereits diskutiert von einem synergistischen Effekt, bedingt durch das Nitratanion, herrühren. Ein direkter Eingriff in den Reaktionsmechanismus der Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD durch das Nitrat kann in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden und ist, wie anhand der von Grubbs und Mitarbeitern vorgestellten nitritvermittelten Wacker-Oxidation, möglich [115, 200-203]. Für die getesteten Eisensulfate ließen sich keine gesteigerten Redoxaktivitäten feststellen, zumal der Blindversuch aus Tabelle 21 höhere Cyclodienumsätze und Produktselektivitäten aufwies.  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  hingegen bewirkte einen starken Inhibierungseffekt auf die Bildung des dikationischen Pd(II)-Komplexes, welcher durch den stark komplexierenden Acetylacetonatliganden verursacht wurde, so dass kein Dienumsatz stattfinden konnte.

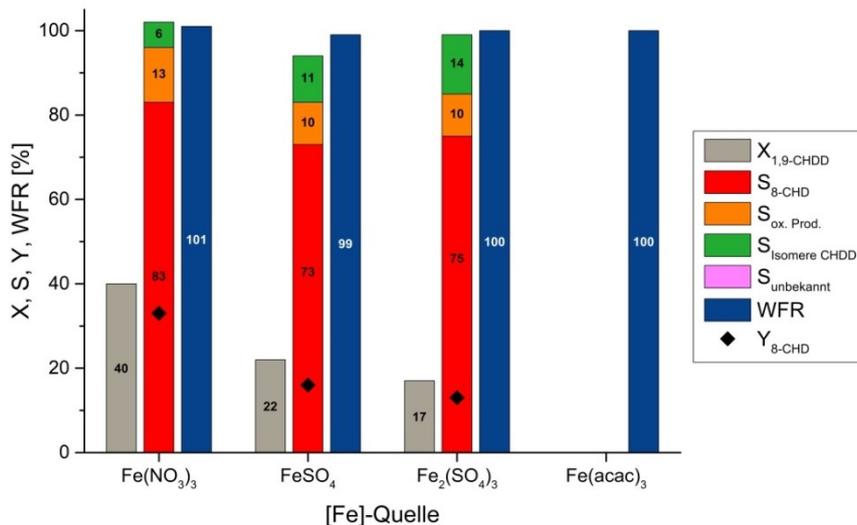


Abbildung 44: Variation der Co-Katalysatorquelle für die effektive Reoxidation von Pd(0). Reaktionsbedingungen: 0,5 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(II/III), 1 Äq. *p*-TsOH, 3 bar O<sub>2</sub>, RT, 18 h, DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 10/4/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

#### Katalysator- und Co-Katalysatorkonzentration

Nachfolgend soll das molare Verhältnis zwischen dem Pd(II)-Katalysator und dem Fe(III)-Co-Katalysator diskutiert werden. Die Ergebnisse für die Variation der Mengen der Metallsalze sind in Tabelle 25 dargestellt. Die Reaktionen wurden für diese Screeningexperimente mit einer Reaktionszeit von 7 Stunden durchgeführt.

Tabelle 25: Variation der Konzentrationen des Katalysatorsystems.

| Pd(II)<br>[Mol-%] | Fe(III)<br>[Mol-%] | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>Unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|-------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 5                 | 10                 | 36                           | 79                        | 11                            | 6                           | -                             | 28                        | 98         |
| 5                 | 20                 | 37                           | 65                        | 6                             | 4                           | -                             | 24                        | 91         |
| 10                | 10                 | 62                           | 71                        | 17                            | 4                           | -                             | 44                        | 95         |
| 10                | 20                 | 63                           | 63                        | 14                            | 3                           | -                             | 40                        | 88         |

Reaktionsbedingungen: 0,5 mmol 1,9-CHDD, Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 Äq. *p*-TsOH, 3 bar O<sub>2</sub>, RT, 7 h; DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 10/4/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Die Reoxidation des Pd(0) zum Pd(II) benötigt zwei Äquivalente Fe(III), welches durch Übertragung von jeweils einem Elektron selbst zum Fe(II) reduziert wird. Daher werden stöchiometrische Mengen des Co-Katalysators benötigt. Die Erhöhung der stöchiometrisch benötigten Fe(III)-Menge für den weniger konzentrierten Ansatz von zwei auf vier Äquivalente führte zu um 14 % verringerte Selektivitäten zum 8-CHD und deutlich rückläufige Wiederfindungsraten, welche die Bildung von höhermolekularen Nebenprodukten vermuten lassen. Ein negativer Effekt auf den 1,9-CHDD-Umsatz konnte hierbei nicht beobachtet werden. Wurde die Konzentration des Fe(III)-Salzes jedoch konstant bei 10 Mol-% gehalten und die Pd-Konzentration auf 10 Mol-% verdoppelt, konnte ein vergleichsweise hoher Cyclodienumsatz von 62 % erreicht werden. Die Reoxidation von Pd(0) zu Pd(II) durch Fe(III) und auch die Reoxidation des Fe(II) scheint demnach schnell abzulaufen, da hier trotz unstöchiometrischer Mengen Fe(III) ähnliche 1,9-CHDD-Umsätze erzielt werden konnten wie beim Vorliegen stöchiometrischer Mengen Fe(III). Die Ausbeute an 8-CHD war relativ betrachtet mit 44 % sehr

hoch, wobei der hohe Palladiumeintrag aus ökonomischen Gesichtspunkten ungünstig ist. Die anschließende Erhöhung der  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ -Konzentration auf 20 Mol-% wirkte sich negativ auf die Produktselektivität und die WFR aus. Neben der eigentlichen Reoxidation der reduzierten Pd(0)-Spezies scheint das eingesetzte Fe(III)-Nitrat vor allem in größerer Konzentration ungewollte Nebenreaktionen zu induzieren.

### 5.2.2.2. Katalysatorrecycling

Um die aerobe Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD zum 8-CHD nachhaltig und wirtschaftlich zu gestalten, wurde die Langzeitstabilität des Palladiumkatalysators in der homogenen Reaktionslösung überprüft. Für die bisher durchgeführten Experimente unter anaeroben und aeroben Wacker-Bedingungen ließen sich unglücklicherweise Desaktivierungserscheinungen des Katalysatorsystems nach etwa der Hälfte des 1,9-CHDD-Umsatzes wahrnehmen, welcher durch Abtrennen der Edukte und Produkte vor Eintreten der Katalysatordeaktivierung nach fünf Stunden durch Rezyklierung des Katalysators entgegengewirkt werden sollte. Um die organischen Edukte und Produkte aus dem ternären LM-Gemisch zu entfernen, wurden die makrocyclischen Substrate mehrmals mit *n*-Heptan extrahiert. Die Reaktions- und *n*-Heptanphasen wurden nach jedem Extraktionsschritt mittels GC analysiert und die Reaktionsphase nach vollständiger Extraktion des 1,9-CHDD und 8-CHD für einen weiteren Oxidationsversuch mit frischem 1,9-CHDD eingesetzt. Wie in Abbildung 45 verdeutlicht ist, erfolgte die vollständige Extraktion des unpolaren Edukts 1,9-CHDD bereits nach zwei Extraktionsschritten, während die Extraktion des polareren Produkts 8-CHD mindestens vier Extraktionsschritte bis zur vollständigen Entfernung aus dem Reaktionsgemisch benötigte.

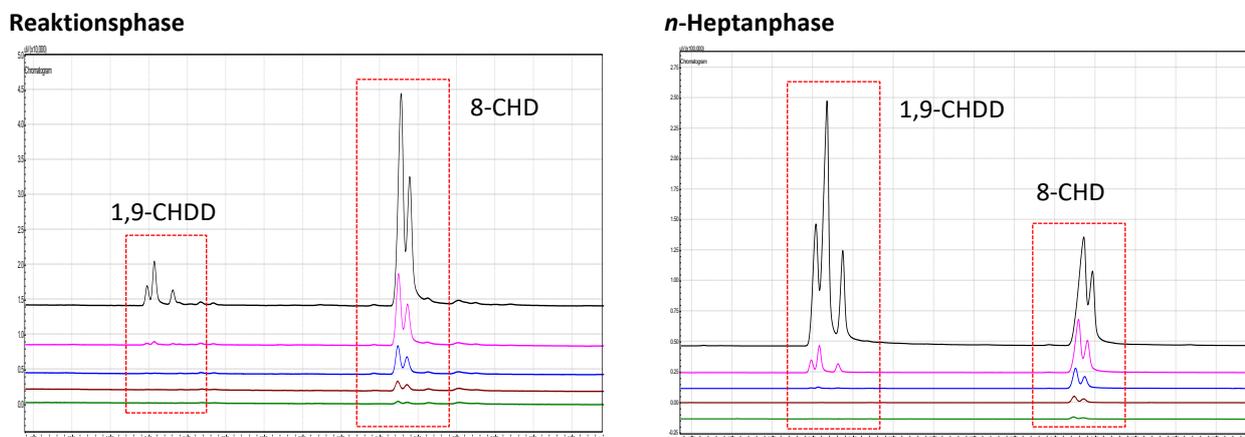


Abbildung 45: Gaschromatogramme von Reaktions- und *n*-Heptanphasen nach den einzelnen Extraktionsschritten: — 1. Extraktion, — 2. Extraktion, — 3. Extraktion, — 4. Extraktion, — 5. Extraktion.

Insgesamt wurde die Reaktionslösung nach vorheriger Extraktion der makrocyclischen Reaktionskomponenten in drei aufeinanderfolgenden Rezyklierungsversuchen eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammengetragen. Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich ist, ließ sich das Katalysatorsystem unter den gegebenen Bedingungen unglücklicherweise nicht erneut einsetzen. Obwohl die Bildung von *Palladiumschwarz* für keines der Rezyklierungsexperimente beobachtet werden konnte, ließ sich bereits eine deutliche Dunkelfärbung der

Reaktionslösung nach dem ersten Reaktionsschritt feststellen, welche auf das Vorliegen einer lösungsmittelstabilisierten Pd(0)-Spezies hindeutete. Die Zugabe weiterer 10 mol % Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> konnte die Katalysatoraktivität in einem dritten Rezyklierungsexperiment nicht wiederherstellen und das reduzierte Pd(0) folglich nicht reoxidiert werden. Die Desaktivierung des Katalysators scheint für die Wacker-Oxidation des isomeren 1,9-CHDD-Gemischs nicht trivial zu sein und soll in Abschnitt 5.2.4 ausführlicher diskutiert werden.

Tabelle 26: Ergebnisse für die Rezyklierung des katalytischen Systems.

| Zyklus           | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 1                | 30                           | 85                        | 4                             | 2                           | -                             | 25                        | 97         |
| 2                | 1                            | -                         | -                             | -                           | -                             | -                         | 100        |
| 3 <sup>[a]</sup> | 2                            | -                         | -                             | -                           | -                             | -                         | 100        |

Reaktionsbedingungen: 5 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 Äq. *p*-TsOH, 3 bar O<sub>2</sub>, RT, 5 h; DMA/MeCN/H<sub>2</sub>O = 10/4/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 30 ml. <sup>[a]</sup>Zugabe weiterer 10 Mol-% Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

### 5.2.3. Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD mit Peroxodisulfaten

Die Desaktivierung des Katalysators, welche nach etwa der Hälfte des 1,9-CHDD-Umsatzes eintritt, ist für beide optimierten Wacker-Systeme unter aeroben bzw. anaeroben Reaktionsbedingungen ein Problem und stellt einen großen Nachteil für beide Verfahren dar. Alternativ zu den optimierten Verfahren der in Abschnitt 5.2.1 und 5.2.2 präsentierten Systeme soll ein drittes Reaktionsmodell vorgestellt werden, welches sich gänzlich von den zuvor beschriebenen unterscheidet. Als Reoxidantien für das reduzierte Pd(0) wurden Peroxodisulfate (Persulfate) eingesetzt. Die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation wurde in einem binären Lösungsmittelgemisch aus MeCN und Wasser durchgeführt und die Reaktionsparameter optimiert.

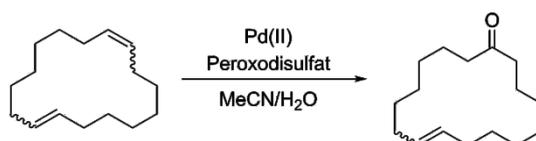


Abbildung 46: Reaktionsschema für die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD.

Eingangsversuche konnten die Bildung unerwünschter Oxidationsprodukte wie Epoxide, welche unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls zu erwarten waren, durch NMR-spektroskopische Untersuchungen ausschließen und die Bildung des Ketons bestätigen. Außerdem ließ sich auch die Bildung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Oxidationsprodukten (Enone und Enole) mithilfe von <sup>13</sup>C-NMR-Experimenten verneinen.

Wie das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für die Reaktionsprodukte in Abbildung 47 aber zeigt, wurden andere unerwünschte Nebenprodukte gebildet, welche vermutlich alkoholischen Oxidationsprodukten zugeordnet werden können und bei einer chemischen Verschiebung von etwa 74 ppm erscheinen. Im olefinischen Bereich des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums bilden sich zusätzlich neue Signale, welche auf eine starke Isomerisierung des 1,9-CHDD hindeuten und auch in den nachfolgenden Optimierungsversuchen beobachtet werden konnten.

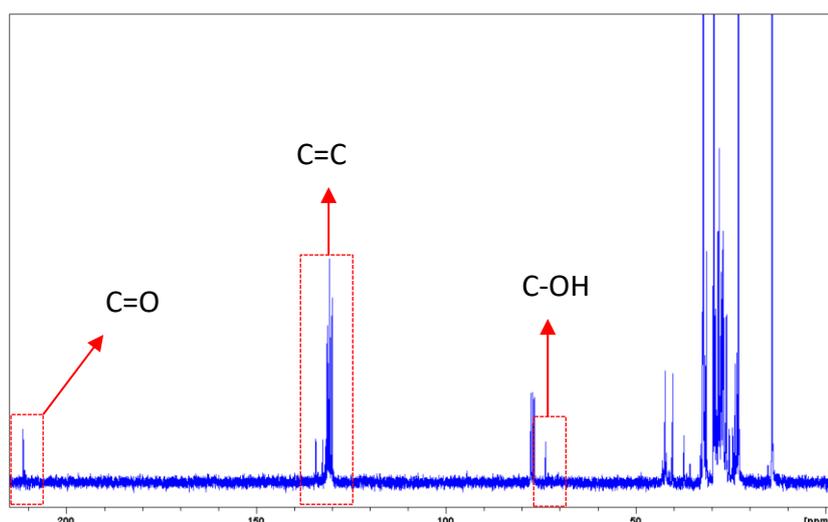


Abbildung 47:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts nach Beendigung der peroxodisulfatvermittelten Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD in  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.2.3.1. Variation der Reaktionsparameter

#### *Peroxodisulfatkonzentration*

Aufgrund der guten Eignung für die anaerob und aerob durchgeführte Wacker-Oxidation des Cyclodiens wurde  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  als Pd-Präkursor verwendet und zunächst die Peroxodisulfatkonzentration variiert. Als peroxidische Spezies wurde Natriumpersulfat verwendet. Wie in Tabelle 27 dargestellt, hängt die Geschwindigkeit des Cyclodienumsatzes stark von der vorliegenden Peroxodisulfatkonzentration ab. Während katalytische Mengen an Peroxodisulfat geringe Umsätze des makrocyclischen Diens bedingten, induzierten größere Mengen steigende Umsätze.

Tabelle 27: Variation der Peroxodisulfatkonzentration in der Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD.

| $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$<br>[mmol] | $X_{1,9\text{-CHDD}}$<br>[%] | $S_{8\text{-CHD}}$<br>[%] | $S_{\text{ox. Prod.}}$<br>[%] | $S_{\text{Isomere}}$<br>[%] | $S_{\text{unbekannt}}$<br>[%] | $Y_{8\text{-CHD}}$<br>[%] | WFR<br>[%] |
|---|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| 0,01  | 10                           | 69                        | 16                            | 22                          | -                             | 7                         | 101        |
| 0,05  | 34                           | 50                        | 8                             | 21                          | -                             | 17                        | 93         |
| 0,10  | 52                           | 46                        | 10                            | 14                          | 3                             | 24                        | 86         |
| 0,20  | 82                           | 36                        | 18                            | 15                          | 2                             | 30                        | 76         |
| 0,40  | 98                           | 20                        | 34                            | 6                           | -                             | 20                        | 62         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-%  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ , 3 h, RT, Atm.,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} = 9/1$  [ $\varphi$ ],  $V_{\text{ges.}} = 3,0$  ml.

Wurden zwei Äquivalente des Natriumpersulfats, bezogen auf das eingesetzte 1,9-CHDD eingesetzt, ließen sich nahezu vollständige 1,9-CHDD-Umsätze von 98 % schon bereits nach drei Stunden Reaktionszeit registrieren. Eine Katalysatordesaktivierung oder sonstige Desaktivierungserscheinungen konnten für die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation nicht beobachtet werden. Die Selektivität zum 8-CHD nahm kontinuierlich mit steigender Persulfatkonzentration ab. Neben dem isomeren Diketon, welches vor allem bei großen Peroxodisulfatmengen durch Folgeoxidation gebildet wurde, konnte eine starke Eduktisomerisierung chromatographisch wahrgenommen werden (s. Abbildung 48).

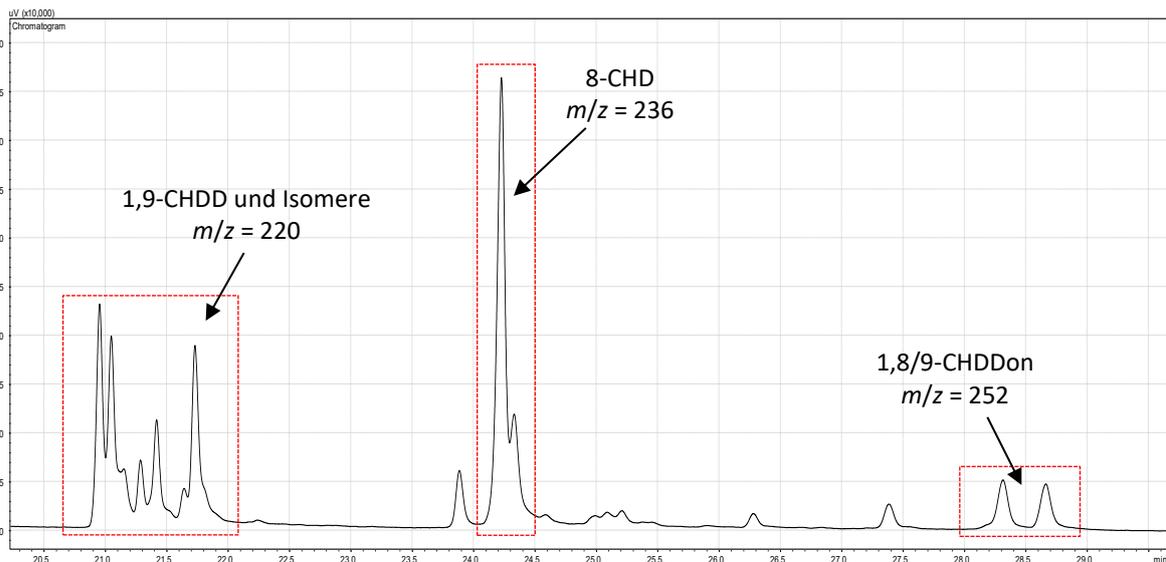


Abbildung 48: Gaschromatogramm der Edukte und Reaktionsprodukte nach Beendigung der Reaktion.

Die beste Ausbeute an 8-CHD wurde mit äquimolar eingesetzten Mengen des Persulfats, bezogen auf das Cyclodien, erzielt und betrug 30 %. Für dieses Experiment wurden erhebliche Mengen an oxidierten Nebenprodukten, hauptsächlich das Diketon 1,8/9-CHDDon, gebildet und eine starke Isomerisierung des eingesetzten 1,9-CHDD registriert. Die WFR, welche ebenfalls stark von der eingesetzten Peroxodisulfatmenge abhängig war, gibt einen zusätzlichen Hinweis für das Ablaufen unerwünschte Nebenreaktionen. Trotz der primären Zielsetzung, eine möglichst hohe Selektivität des 8-CHD zu generieren, wurden die weiteren Optimierungsreaktionen mit stöchiometrischen Mengen an Natriumpersulfat durchgeführt, da sich für diese Menge keine Katalysatordeaktivierung erkennen ließ und die größte Menge an Zielprodukt 8-CHD produziert werden konnte.

#### *LM-Verhältnis*

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss des LM-Verhältnisses auf das Reaktionsverhalten untersucht und ist in Abbildung 49 dargestellt. Wie in den Abschnitten 5.2.1.1 und 5.2.2.1 anhand der durchgeführten Experimente dargestellt wurde, kann das Verhältnis der LM-Komponenten untereinander einen großen Einfluss auf die selektive Oxidationsreaktion des 1,9-CHDD ausüben. Die Reoxidation des reduzierten Pd(0) schien für alle Experimente in Anwesenheit des Peroxodisulfats schnell und ohne Niederschlag von elementarem Palladium abzulaufen. Das für die zuvor beschriebenen Reaktionssysteme verwendete DMA, welches wesentlich zur Stabilisierung der reduzierten Pd(0)-Spezies beitrug, wurde für die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation nach vorheriger Testung nicht benötigt. Wurde die Reaktion in sehr wässrigen LM-Gemischen durchgeführt, war die Reaktivität aufgrund der geringen Löslichkeit der Reaktanten gering. Erst ab einem Volumenverhältnis von MeCN/H<sub>2</sub>O = 5/1 stieg der Umsatz für das makrocyclische Olefin wieder über 70 %. Der Umsatz des 1,9-CHDD konnte durch Einstellen eines LM-Verhältnisses von MeCN/H<sub>2</sub>O = 14/1 auf insgesamt 85 % gesteigert werden.

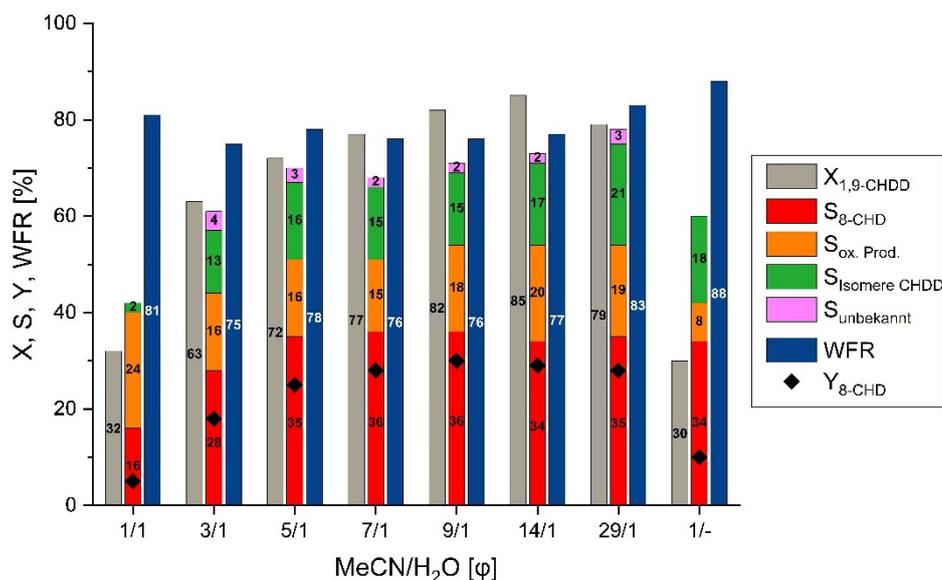


Abbildung 49: Peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation - Einfluss des MeCN/H<sub>2</sub>O-Verhältnisses. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 5 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 3 h, RT, Atm., V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Die Selektivität zum 8-CHD blieb in diesem Bereich und darüber hinaus auf einem konstanten Niveau und änderte sich nicht merklich. Ab einem LM-Verhältnis von MeCN/H<sub>2</sub>O = 29/1 begann der Umsatz des Cyclodiens leicht abzunehmen und sank dann rapide durch gänzlichem Fehlen von extern hinzugefügtem Wasser auf 30 % ab. Die WFRs schwankten für alle Experimente zwischen 75 % und 88 % und zeigten damit, dass vermutliche bereits diskutierte Nebenreaktionen bevorzugt abliefen. Zwischen einem LM-Verhältnis von MeCN/H<sub>2</sub>O = 3/1 bis einschließlich 29/1 zeichneten sich zwei weitere Trends ab, welche mit zunehmendem MeCN-Anteil deutlicher in Erscheinung traten: Eine vermehrte Isomerisierung des 1,9-CHDD und die daraus resultierende Bildung von oxidierten Nebenprodukten.

#### *Pd(II)-Konzentration*

Als nächstes wurde die Konzentration des verwendeten Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> für das persulfatvermittelte Wacker-System variiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe sind in Abbildung 50 zusammengetragen. Die eingesetzten Mengen an Pd(II) beziehen sich dabei auf das 1,9-CHDD. Die Palladiumkonzentration wurde in einem Bereich zwischen 0,1 und 10 Mol-% variiert und zusätzlich ein Blindversuch in Abwesenheit von Pd(II) durchgeführt. Die Auswertung des Blindversuchs zeigte das erwartete Fehlen der Cyclodienumsätze und bestätigt die Notwendigkeit eines Pd(II)-Katalysators für die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD. Ab einer Konzentration von 0,5 Mol-% des eingesetzten Katalysators konnte ein signifikanter Anstieg des 1,9-CHDD-Umsatzes auf 35 % festgestellt werden, wobei die Selektivität zum 8-CHD für dieses Experiment mit fast 50 % eher gering erschien. Bei Verdopplung der eingesetzten Pd(II)-Menge von 0,5 Mol-% auf 1 Mol-%, fand nahezu eine Verdopplung des Dienumsatzes statt, während die Selektivität zum 8-CHD auf 40 % absank. Mit zunehmendem Umsatz und Erhöhung der Pd(II)-Konzentration nahm die Bildung oxidierten Nebenprodukte weiter zu, während die Wiederfindungsraten bei höheren Palladiumkonzentrationen merklich abnahmen.

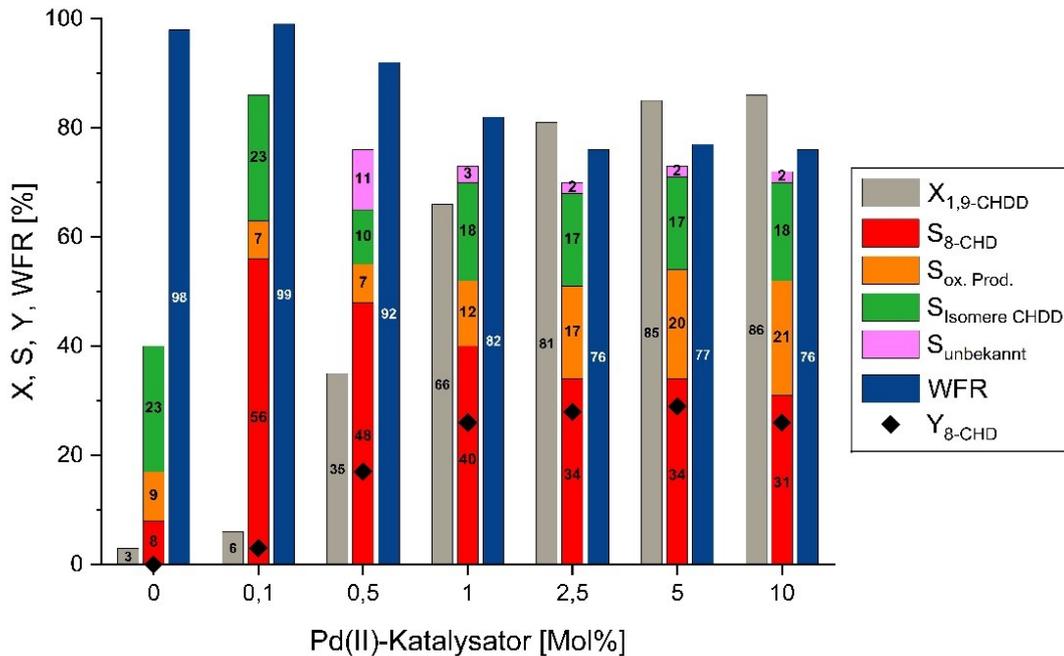


Abbildung 50: Variation der Pd(II)-Konzentration und Blindversuch. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 0-10 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 3 h, RT, Atm., MeCN/H<sub>2</sub>O = 14/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Bei Betrachtung der katalytischen Produktivität (TON) in der persulfatvermittelten Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD wird das Potenzial dieser Reaktion deutlich. Eine Zusammenfassung aller TON dieser Versuchsreihe ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Katalytische Produktivität von Palladium für die Experimente aus Abbildung 50.

| Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>[mmol] | [Mol-%] | TON   |
|---|---------|-------|
| 0,0002                                      | 0,1     | 33,21 |
| 0,001                                       | 0,5     | 33,17 |
| 0,002                                       | 1,0     | 24,93 |
| 0,005                                       | 2,5     | 10,09 |
| 0,01  | 5,0     | 6,48  |
| 0,02  | 10,0    | 2,64  |

Die katalytische Produktivität war in dem persulfatvermittelte Oxidationssystem gegenüber den optimierten Reaktionssystemen aus Abschnitt 5.2.1 und 5.2.2 verhältnismäßig hoch und konnte um den Faktor vier- bis fünf verbessert werden. Aufgrund der hohen TON und den moderaten Ausbeuten an 8-CHD von 26 % wurden alle weiteren Optimierungsversuche mit 1 Mol-% des eingesetzten Katalysators fortgesetzt.

#### Pd(II)-Katalysator

Der Einfluss der an dem Pd(II)-Zentrum koordinierten Liganden wurde bereits in den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 beschrieben und soll auch Gegenstand für die Untersuchung der peroxodisulfatvermittelten Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD sein. Es wurden insgesamt sieben verschiedene Pd(II)-Salze für die Oxidationsreaktion getestet und bewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 51 dargestellt.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

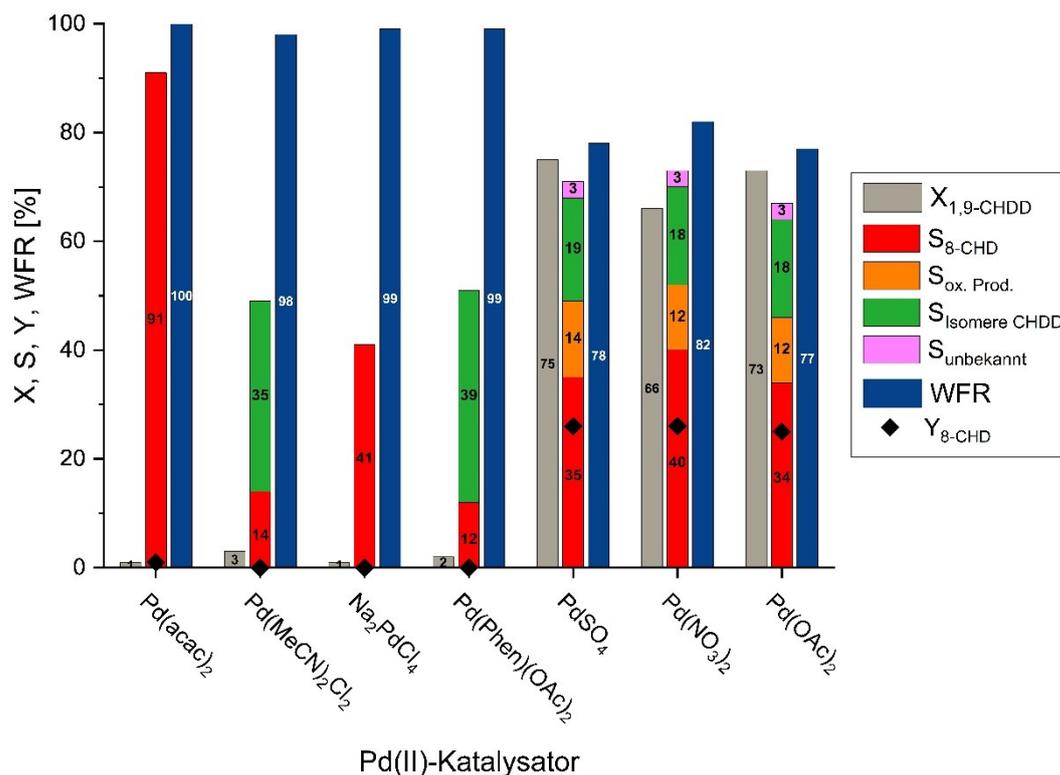


Abbildung 51: Einfluss verschiedener Pd(II)-Salze auf Umsatz, Ausbeute, Selektivitäten und WFR in der persulfatvermittelten Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD. Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 1 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 3 h, RT, Atm., MeCN/H<sub>2</sub>O = 14/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml.

Mit den Pd(II)-Komplexen Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> und Pd(Phen)(OAc)<sub>2</sub> konnten keine oder nur marginal geringfügige 1,9-CHDD-Umsätze beobachtet werden und das gewünschte Zielprodukt 8-CHD folglich kaum gebildet werden. Die mitunter stark koordinierenden Liganden dieser Komplexe könnten dabei maßgeblich für die Inaktivität der sonst sehr aktiven Pd(II)-Spezies verantwortlich sein. Ähnliche Beobachtungen konnten auch für die selektive Wacker-Oxidation unter aeroben und anaeroben Wacker-Bedingungen gemacht und der Inhibierung des dikationischen Pd(II)-Komplexes zugeschrieben werden. Obwohl die Reaktionsbedingungen der peroxodisulfatvermittelten Wacker-Oxidation nicht für die Bildung einer *in situ* generierten dikationischen Palladiumspezies sprechen, war auch hier der signifikante Einfluss starker σ-Donorliganden erkennbar. Hingegen lagen die Reaktivitäten von PdSO<sub>4</sub>, Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Pd(OAc)<sub>2</sub> in ähnlich hohen Bereichen wie bei den Reaktionssystemen aus Abschnitt 5.2.1 und 5.2.2, und auch die Ausbeuten an 8-CHD unterschieden sich für diese Pd(II)-Salze kaum. Die höchste Selektivität zum Zielprodukt zeigte dabei erneut Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Im Gegensatz zu den geeigneten Pd(II)-Salzen PdSO<sub>4</sub>, Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Pd(OAc)<sub>2</sub>, sind freie Koordinationsstellen in Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> und Pd(Phen)(OAc)<sub>2</sub> am Pd-Zentrum mit relativ starken Donoren besetzt, sodass der Ligandenaustausch mit den für die Wacker-Oxidation benötigten Substraten nicht oder nur sehr langsam abläuft. Folglich müssen freie Koordinationsstellen am Pd-Zentrum oder schwache Koordinationseigenschaften merzhähniger Liganden vorliegen, um die Umwandlung des 1,9-CHDD zum 8-CHD zu ermöglichen.

### Persulfatquelle

Es wurden insgesamt drei verschiedene Persulfate für die Wacker-Oxidation des isomeren 1,9-CHDD evaluiert. Neben dem bereits getesteten Natriumperoxodisulfat wurden das korrespondierende Ammoniumsalz, sowie das kommerzielle OXONE<sup>®</sup> verwendet.

Tabelle 29: Einsatz verschiedener Persulfate für die Umwandlung von 1,9-CHDD zu 8-CHD.

| Persulfat <sup>[a]</sup><br>[mmol]                            | X <sub>1,9-CHDD</sub><br>[%] | S <sub>8-CHD</sub><br>[%] | S <sub>ox. Prod.</sub><br>[%] | S <sub>Isomere</sub><br>[%] | S <sub>unbekannt</sub><br>[%] | Y <sub>8-CHD</sub><br>[%] | WFR<br>[%] |
|---|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------|
| Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>                 | 66                           | 40                        | 12                            | 18                          | 3                             | 26                        | 82         |
| (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> | 6                            | 31                        | -                             | 11                          | -                             | 2                         | 96         |
| OXONE <sup>®</sup>  | 31                           | 25                        | 6                             | 10                          | -                             | 8                         | 82         |

Reaktionsbedingungen: 0,2 mmol 1,9-CHDD, 1 Mol-% Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 Äq. Persulfat, 3 h, RT, MeCN/H<sub>2</sub>O = 14/1 [φ], V<sub>ges.</sub> = 3,0 ml. <sup>[a]</sup>OXONE<sup>®</sup>: KHSO<sub>5</sub> · 0,5 KHSO<sub>4</sub> · 0,5 K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich ist, wurden die besten Ergebnisse bezüglich des 1,9-CHDD-Umsatzes und der Selektivität zum 8-CHD mit dem bereits verwendeten Natriumperoxodisulfat erzielt. Die erreichte Ausbeute des Moschusriechstoffs 8-CHD von 26 % und die Selektivität von 40 %, ließen sich nicht weiter durch die Verwendung anderer Persulfate verbessern. Für das korrespondierende Ammoniumsalz wurde außerdem ein inhibierender Effekt auf den Cyclodienumsatz festgestellt, welcher durch die Bildung eines inaktiven Tetraamminpalladium(II)-Komplexes unter den gegebenen Bedingungen erklärt werden kann, der keine freien Koordinationsstellen für das Cyclodien am Pd-Zentrum mehr besitzt. Das Triplesalz OXONE<sup>®</sup> bewirkte einen gewissen Cyclodienumsatz, welcher jedoch deutlich unter dem des Natriumperoxodisulfats lag, und eine deutlich geringere Selektivität zu 8-CHD von 25 %.

#### 5.2.4. Reaktionsmechanistische Untersuchungen

Die in den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 beschriebenen Reaktionssysteme wurden hinsichtlich der Koordination der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere an die dikationische Pd(II)-Spezies näher untersucht, was zur Aufklärung der Ursache für die Katalysatordeaktivierung dienen soll. Einen ersten Hinweis auf eine unterschiedliche Oxidationsrate der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere liefert die Betrachtung von Abbildung 52, welche eine merklich unterschiedliche Abnahme der einzelnen Signalfächen der Eduktisomere im Gaschromatogramm über die Zeit erkennen lässt.

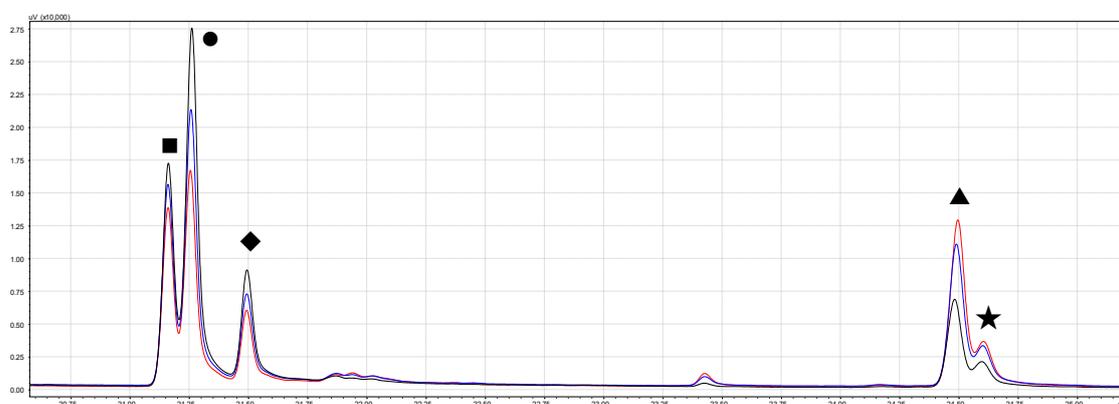


Abbildung 52: Gaschromatogramm im Edukt- und Produktbereich nach verschiedenen Reaktionszeiten: — 1 h; — 3 h; — 8 h; ■ (E/E)-1,9-CHDD; • (E/Z)-1,9-CHDD; ◆ (Z/Z)-1,9-CHDD; ▲ (E)-8-CHD; ★ (Z)-8-CHD.

Es ist ersichtlich, dass das (*E/Z*)-Isomer (●) des makrocyclischen Diens bevorzugt abreagierte, da hier die Abnahme der Signalfläche am größten ausfiel. Der zweitgrößte Umsatz konnte für das (*Z/Z*)-1,9-CHDD (◆) registriert werden, wobei die Flächenabnahme gegenüber dem (*E/Z*)-Isomer deutlich vermindert war. Der geringste Umsatz aller Eduktisomere wurde für das (*E/E*)-Isomer (■) beobachtet. Aus mechanistischen und sterischen Überlegungen heraus lässt sich diese Beobachtung nur teilweise nachvollziehen. Demnach sollte das sterisch weniger gehinderte (*Z*)-Isomer leichter an das Palladium koordinieren und schneller umgesetzt werden als das für das sterisch anspruchsvollere (*E*)-Isomer der Fall wäre. Für die Wacker-Oxidation des isomeren 1,9-CHDD-Gemischs wurde jedoch das Isomer mit gemischter (*E/Z*)-Konfiguration und nicht das doppelte (*Z*)-Isomer bevorzugt umgesetzt. Das (*E/E*)-Isomer hingegen reagierte der Erwartung entsprechend am langsamsten.

Wird die Konfiguration der entstandenen Reaktionsprodukte betrachtet, welche ebenfalls ein Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-8-CHD abbilden, kann die bevorzugte Bildung des (*E*)-8-CHD (▲) gegenüber dem (*Z*)-8-CHD (★) beobachtet werden. Als Konsequenz des sehr geringen (*E/E*)-1,9-CHDD-Umsatzes muss das gebildete (*E*)-Produkt zwangsläufig aus der Oxidation des gemischten (*E/Z*)-1,9-CHDD, durch Oxidation der (*Z*)-ständigen Doppelbindung, resultieren. Die Annahme kann dadurch gestützt werden, dass das (*E*)-Produkt nicht durch Oxidation des (*Z/Z*)-Olefins erhalten werden kann. Die umgesetzte Menge an (*E/E*)-1,9-CHDD korreliert auch nicht mit der gebildeten Menge an (*E*)-Produkt und macht vermutlich nur einen sehr kleinen Teil des gebildeten (*E*)-8-CHD aus.

Das in deutlich geringeren Mengen produzierte (*Z*)-Produkt muss daher zwangsläufig aus der Oxidation des (*Z/Z*)-Diens stammen. Die Bildung des (*Z*)-Produkts aus der Oxidation der (*E*)-ständigen Doppelbindung des gemischten (*E/Z*)-1,9-CHDD ist aufgrund der höheren Reaktivität der (*Z*)-Doppelbindung und aus sterischen Gründen jedoch eher vermindert aufgetreten. Die gebildete Menge an (*Z*)-Produkt korreliert gut mit der Menge an umgesetztem (*Z/Z*)-Edukt und bekräftigt die bereits erörterten Aspekte.

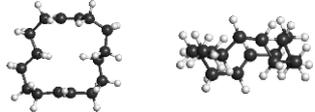
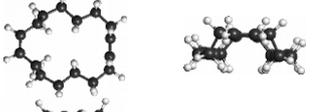
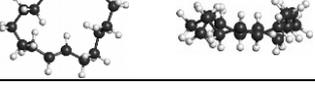
### 5.2.4.1. Quantenmechanische Betrachtung

Die Koordination aller 1,9-CHDD-Isomere an eine dikationische Pd(II)-Spezies wurde mittels DFT-Berechnungen simuliert und soll nachfolgend diskutiert werden. Dafür wurde zunächst die freie Gibbs-Energie ( $G^\circ$ ) der energetisch günstigsten Konformation der jeweiligen 1,9-CHDD-Isomere bestimmt und der energetische Unterschied ( $\Delta G^\circ$ ) der einzelnen Konformere bezogen auf das energetisch günstigste Konformer bestimmt. Die Berechnung von  $G^\circ$  und  $\Delta G^\circ$  erfolgten in der Gasphase und über das CPCM (*conductor-like polarizable continuum model*) in MeCN, einer häufig angewendeten Methode für die Bestimmung der freien Gibbs-Energie solvatisierter Moleküle [204]. Die stabilsten Konformere der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere und die dazugehörigen freien Enthalpien sind in Tabelle 30 dargestellt.

Das gemischte (*E/Z*)-1,9-CHDD-Isomer ist das energetisch günstigste aller drei Isomere, wobei sich der energetische Unterschied zum (*Z/Z*)-1,9-CHDD für beide Modelle kaum unterscheidet. Die Werte  $\Delta G^\circ$ , welche über das Gasphasenmodell und über das CPCM berechnet wurden, unterscheiden sich dabei nur geringfügig für jedes simulierte Konformer. Als energetisch ungünstigstes Isomer konnte das (*E/E*)-1,9-CHDD-Isomer identifiziert werden, welches mit

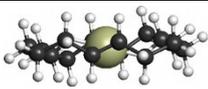
einem  $\Delta G^\circ$ -Wert von 10,8 bzw. 11,9 kJ/mol von dem günstigsten (*E/Z*)-Konformer abweicht. Trotz des großen Ringsystems und des größtmöglichen Abstands beider Doppelbindungen in diesem makrocyclischen Molekül wirkt sich die sterisch anspruchsvollere *trans*-Stellung der Doppelbindung deutlich verstärkt auf seine energetische Lage aus. Das (*E/E*)-1,9-CHDD-Isomer kann daher nicht als eine Art „freies“ Olefin betrachtet werden, da es durch die ungünstige Anordnung der Doppelbindungen zueinander in eine für ein Ringsystem ungünstige Struktur gezwängt wird, und die freie Gibbs-Energie des energetisch günstigsten (*E/E*)-Konformers daher deutlich von der der (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-Konformere abweicht.

Tabelle 30: Energetisch günstigstes Konformer in axialer und äquatorialer Ansicht und die zum günstigsten (*E/Z*)-Konformer berechneten Differenzen  $\Delta G^\circ$  der freien Enthalpien.

| Isomer     | Konformer  | $\Delta G^\circ$ (Gasphase)<br>[kJ/mol] | $\Delta G^\circ$ CPCM (MeCN)<br>[kJ/mol] |
|------------|--|---|--|
| <i>E/Z</i> |   | 0,0                                     | 0,0                                      |
| <i>Z/Z</i> |   | 0,1                                     | 0,5                                      |
| <i>E/E</i> |  | 10,8                                    | 11,9                                     |

Für die energetisch günstigsten Strukturen wurde anschließend die Zweifachkoordination beider Doppelbindungen an einen dikationischen Pd(II)-Kern simuliert, um so Erkenntnisse über die bevorzugte Koordination der energetisch günstigsten Konformere an das Pd(II)-Zentrum zu erlangen. Außerdem erfolgte die Berechnung für eine Zweifachkoordinierung gemäß der Hypothese, dass ein Pd-Cyclodien-Chelatkomplex für die Desaktivierung des Katalysators verantwortlich ist. Die Energien für die zweifachkoordinierten Pd-Cyclodien-Komplexe sind in Tabelle 31 dargestellt und ihre Strukturen in selbiger Tabelle visuell veranschaulicht.

Tabelle 31: Differenzen der freien Gibbs-Energie  $\Delta G^\circ$  des zweifachkoordinierten (*E/E*-), (*E/Z*-) und (*Z/Z*)-1,9-CHDD an einen dikationischen Pd(II)-Kern, bezogen auf Isomer (*E/E*-A).

| Isomer     | günstigster Komplex   | $\Delta G^\circ$ (Gasphase)<br>[kJ/mol] | $\Delta G^\circ$ CPCM (MeCN)<br>[kJ/mol] |
|------------|---|---|--|
| <i>E/E</i> | A  | 0,0                                     | 0,0                                      |
|            | B  | 3,6                                     | -0,5                                     |
| <i>E/Z</i> |    | 7,6                                     | 4,9                                      |
| <i>Z/Z</i> | A  | 23,6                                    | 17,7                                     |
|            | B  | 34,8                                    | 31,0                                     |

Die Simulation erfolgte wie bereits beschrieben mithilfe der Modelle in der Gasphase bzw. dem CPCM. Eine Koordination des Cyclodiens an freien benachbarten Koordinationsstellen des quadratisch planar vorliegenden dikationischen Pd(II)-Kerns würde zu einer axialen Koordination des Cyclodiens an das Palladium führen und kann energetisch ausgeschlossen werden. Die Berechnung der Differenz der freien Gibbs-Energie  $\Delta G^\circ$  erfolgte daher für das äquatorial koordinierte 1,9-CHDD, bei dem beide Doppelbindungen an gegenüberliegenden Koordinationsstellen des Palladiums koordinieren und das Pd(II)-Zentralion so von dem Cyclodien umschlossen wird. Überraschenderweise wird der energetisch günstigste Chelatkomplex mit dem zuvor als energetisch ungünstig identifizierten (*E/E*)-Isomer gebildet. Für die Bildung des (*E/E*)-1,9-CHDD-Pd(II)-Chelatkomplexes können zwei günstige Strukturen A und B diskutiert werden, welche energetisch nahe beieinander liegen. Die durch (*E/E*)-Anordnung in eine ungünstige Lage gezwängte Struktur scheint in diesem Fall für die Chelatisierung des dikationischen Pd(II)-Kerns wiederum optimal zu sein, da mögliche Abstände und Bindungslängen innerhalb des Chelatkomplexes eine entscheidende Rolle spielen könnten. Mit steigendem (*Z*)-Anteil nimmt auch die freie Gibbs-Energie des Cyclodien-Pd(II)-Chelatkomplexes zu, sodass der Komplex mit (*E/Z*)-1,9-CHDD deutlich energetisch höher liegt als der stabile (*E/E*)-Komplex A. Die energetisch ungünstigste Zweifachkoordination an das dikationische Pd(II)-Zentrum wird für das (*Z/Z*)-1,9-CHDD beobachtet, welches in den zwei theoretisch möglichen Strukturen A und B koordinieren kann. Das Vorliegen in der Struktur B ist gegenüber dem Vorliegen in der Struktur A energetisch unwahrscheinlich und kann daher vernachlässigt werden. Da die Substituenten der (*Z*)-Konfiguration auf derselben Seite liegen, erfolgt die Koordination über die sterisch weniger gehinderte Seite, wodurch sich das makrocyclische Dien für eine Zweifachkoordination so ungünstig zu verformen scheint, dass der gebildete Chelatkomplex auf einem energetisch höheren Niveau liegt.

Die Werte für die simulierte Zweifachkoordination der 1,9-CHDD-Isomere aus Tabelle 31 liefern erste Hinweise für den geringen Umsatz des (*E/E*)-1,9-CHDD (s. Abbildung 52), welches durch Koordination an ein dikationisches Pd(II)-Zentrum in der Lage ist, einen äußerst stabilen Pd-Dien-Chelatkomplex zu bilden. Dieser Chelatkomplex wiederum könnte für die Inhibierung des Katalysators und letztendlich für die beobachteten Desaktivierungserscheinungen während der Reaktion verantwortlich sein. Eine genaue Aussage für die Ursache der Desaktivierung lässt sich anhand Tabelle 31 jedoch nicht treffen, da viele Faktoren (LM-Effekte, Ligandenaustausch) nicht berücksichtigt wurden. Aus diesem Grund wurde zunächst die Koordination des Cyclodiens an einer Doppelbindung durch Austausch eines Liganden an dem dikationischen  $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4]^{2+}$ -Komplex und anschließend die Chelatisierung mittels Koordination an der zweiten Doppelbindung durch Austausch eines weiteren Liganden simuliert. Die freien Gibbs-Energien für den Ligandenaustausch der Einfach- und Zweifachkoordination wurden für alle drei 1,9-CHDD-Isomere ermittelt, wobei die axiale Zweifachkoordination durch Austausch zweier benachbarter Liganden gegenüber der äquatorialen Zweifachkoordination vernachlässigt werden kann. Aufgrund der Ladungstrennung der simulierten Experimente in der Gasphase waren die erhaltenen absoluten Werte zwar physikalisch korrekt, jedoch sehr hoch und nicht für eine Auswertung geeignet, weshalb die Simulation ausschließlich unter Berücksichtigung von LM-Effekten über das CPCM ablief.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 32: Freie Enthalpien für den einfachen und zweifachen Ligandenaustausch von (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD mit  $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4]^{2+}$ .

| Isomer     | Koordination<br>(einfach) | $\Delta G(25\text{ °C})$<br>[kJ/mol] | Koordination<br>(zweifach) | $\Delta G(25\text{ °C})$<br>[kJ/mol] |
|------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| <i>E/E</i> | <i>E</i>                  | -36,2                                | A                          | -41,8                                |
|            |                           |                                      | B                          | -51,2                                |
| <i>E/Z</i> | <i>E</i>                  | -49,0                                |                            |                                      |
|            | <i>Z</i>                  | -52,1                                |                            | -55,9                                |
| <i>Z/Z</i> | <i>Z</i>                  | -22,7                                | A                          | -10,7                                |
|            |                           |                                      | B                          | -31,3                                |

Der Austausch eines MeCN-Liganden durch Koordination einer Doppelbindung verläuft für alle drei 1,9-CHDD-Isomere exergon. Der Energiegewinn für die Koordination des energetisch günstigsten (*E/Z*)-1,9-CHDD ist mit -49,0 kJ/mol (Koordination über *trans*-Doppelbindung) bzw. mit -52,1 kJ/mol (Koordination über *cis*-Doppelbindung) wie erwartet sehr groß. Dabei ist sowohl die Koordination über die (*E*)- als auch über die (*Z*)-Struktureinheit sehr wahrscheinlich. Wie zuvor diskutiert und in Abbildung 52 veranschaulicht, wird nur die thermodynamisch weniger stabile (*Z*)-koordinierte Spezies zum (*E*)-8-CHD umgewandelt, während die Oxidation der (*E*)-koordinierten Spezies des (*E/Z*)-Isomers kein oder nur sehr wenig (*Z*)-8-CHD bildet. Der zusätzliche Energiegewinn, der einer Zweifachkoordination beider Doppelbindungen des (*E/Z*)-Isomers vorausgeht, ist für dieses Isomer vergleichsweise gering (3,8–5,9 kJ/mol), sodass von einem gleichgewichtsähnlichen Zustand zwischen einfach- und zweifachkoordiniertem (*E/Z*)-1,9-CHDD ausgegangen werden kann. Die Katalysatordesaktivierung, welche vermutlich durch Zweifachkoordination und gleichzeitiger Chelatisierung der dikationischen Pd-Spezies durch das Dien in Erscheinung tritt, ist somit für das (*E/Z*)-1,9-CHDD unwahrscheinlich. Die geringen Umsätze des (*Z/Z*)-1,9-CHDD und des (*E/E*)-Olefins zeigen, dass für die Oxidation dieser Isomere andere Sachverhalte vorliegen müssen und die zuvor angestellten Überlegungen

für die Oxidation des (*E/Z*)-1,9-CHDD nicht auf die Oxidation der (*E/E*)- und (*Z/Z*)-Isomere übertragbar sind. Die Koordination des (*E/E*)-Isomers an den dikationischen  $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4]^{2+}$ -Komplex unter Austausch eines MeCN-Liganden liefert einen Energiegewinn von -36,2 kJ/mol und fällt somit kleiner aus als für die Koordination der (*E*)-Doppelbindung des gemischten (*E/Z*)-Isomers. Da die (*E*)-Doppelbindung unter den gegebenen Wacker-Bedingungen nicht oder nur sehr langsam oxidiert wird, ist eine Chelatisierung des kationischen Pd(II)-Zentrums unter deutlichem Energiegewinn wahrscheinlich. Für die zweifachkoordinierte Pd(II)-(*E/E*)-Cyclodien-Spezies können die zwei möglichen, energetisch sinnvollen Strukturen A und B angenommen werden, wobei das Vorliegen der Struktur B aus thermodynamischer Sicht wahrscheinlicher ist. Der Energiegewinn, der aus einer Zweifachkoordination des (*E/E*)-Isomers an dem dikationischen Pd(II)-Komplex resultiert, liegt für die thermodynamisch bevorzugte Struktur B bei zusätzlichen 15,0 kJ/mol. Im Gegensatz für die Zweifachkoordination des (*E/Z*)-1,9-CHDD, kann für das (*E/E*)-1,9-CHDD aufgrund des hohen energetischen Unterschieds nicht von einem gleichgewichtsähnlichen Zustand ausgegangen werden. Die Bildung des zweifachkoordinierten Pd(II)-(*E/E*)-Cyclodien-Komplexes ist daher irreversibel. Dieser Komplex ist katalytisch inaktiv, was fehlende (*E/E*)-Umsätze belegen.

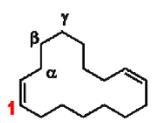
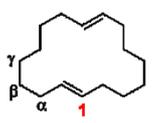
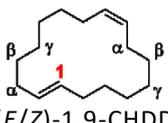
Das (*Z/Z*)-1,9-CHDD verhält sich ähnlich wie das (*E/E*)-Isomer. Die freie Enthalpie für den Austausch eines MeCN-Liganden beträgt für dieses Isomer -22,7 kJ/. In dem einfachkoordinierten Zustand ist die Oxidation der (*Z*)-ständigen Doppelbindung möglich und wird auch in geringem Umfang beobachtet (Abbildung 52). Auch für das (*Z/Z*)-Cyclodien lassen sich zwei mögliche Strukturen A und B für eine Zweifachkoordination am dikationischen Pd-Zentrum diskutieren, wobei nur die letztere thermodynamisch sinnvoll ist. Der deutliche Energiegewinn durch Bildung des Komplexes B führt für das (*Z/Z*)-Isomer, ähnlich wie beim (*E/E*)-Isomer, zur irreversiblen Chelatisierung des Pd-Kerns durch das Cyclodien. Auch für diesen stabilen Chelatkomplex ist anzunehmen, dass er verantwortlich für die Katalysator-desaktivierung ist. Während die selektive Wacker-Oxidation des isomeren 1,9-CHDD-Gemisch anfänglich schnell abläuft, da bevorzugt das mengenmäßig am meisten vorliegende (*E/Z*)-Isomer abreagiert, nimmt der Umsatz nach wenigen Stunden ab, da sich vor allem das unreaktive (*E/E*)-Isomer anreichert und zusammen mit dem (*Z/Z*)-Isomer den Katalysator durch irreversible Chelatisierung für weitere Oxidationsreaktionen entzieht.

### 5.2.4.2. NMR-spektroskopische Untersuchungen

Einen weiteren Aufschluss über die Ursache der Desaktivierungserscheinungen sollen NMR-spektroskopische Untersuchungen liefern. Die NMR-Untersuchungen wurden aufgrund der schweren Trennung der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere mit dem vorliegenden isomeren Gemisch durchgeführt. Zusätzlich wurden das kommerziell erhältliche (*Z/Z*)-1,9-CHDD als Reinsubstanz spektroskopisch vermessen und diente zur Vereinfachung der Signalidentifizierung. Die Zuordnung der Signale in dem isomeren 1,9-CHDD-Gemisch erfolgte unter Berücksichtigung des eingesetzten Isomerenverhältnisses und mithilfe zweidimensionaler NMR-Experimente (Abbildungen A1-A5). Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere im Diengemisch ist in Tabelle 33 dargestellt und dient den mechanistischen Untersuchungen zur Katalysator-desaktivierung.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 33: Zuordnung der chemischen Verschiebungen der 1,9-CHDD-Isomere im  $^{13}\text{C}$ -NMR.

| Isomer  | Signal/Position                | $\delta(^{13}\text{C})$<br>[ppm]* |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| <br>(Z/Z)-1,9-CHDD | CH                             | 130,35                            |
|   | $\alpha$ -CH <sub>2</sub>      | 26,98                             |
|   | $\beta$ -CH <sub>2</sub>       | 29,67                             |
|   | $\gamma$ -CH <sub>2</sub>      | 28,52                             |
| <br>(E/E)-1,9-CHDD | CH                             | 131,00                            |
|   | $\alpha$ -CH <sub>2</sub>      | 31,54                             |
|   | $\beta$ -CH <sub>2</sub>       | 29,58                             |
|   | $\gamma$ -CH <sub>2</sub>      | 28,17                             |
| <br>(E/Z)-1,9-CHDD | 1/2 CH (E)                     | 131,59                            |
|   | 3/16 $\alpha$ -CH <sub>2</sub> | 32,47                             |
|   | 4/15 $\beta$ -CH <sub>2</sub>  | 29,87                             |
|   | 5/14 $\gamma$ -CH <sub>2</sub> | 28,21                             |
|   | 6/13 $\gamma$ -CH <sub>2</sub> | 27,51                             |
|   | 7/12 $\beta$ -CH <sub>2</sub>  | 29,19                             |
|   | 8/11 $\alpha$ -CH <sub>2</sub> | 26,26                             |
| 9/10 CH (Z)   | 130,42                         |                                   |

\*Acetylgruppe des DMA-d<sub>9</sub> in DMA-d<sub>9</sub>/MeCN-d<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O LM-Gemisch bei 20,738 ppm.

Die Lage der Signale im Diengemisch ist für den olefinischen Signalbereich im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in Abbildung 53 dargestellt und für die Diskussion der Katalysatordesaktivierung und der in Abschnitt 5.2.4.1 gemachten Annahmen bedeutend. Die (E/E)- und (Z/Z)-1,9-CHDD-Isomere liefern im olefinischen Signalbereich des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums jeweils ein Signal, während das gemischte Konfigurationsisomer (E/Z)-1,9-CHDD insgesamt zwei Signale liefert, welche den *cis*- und *trans*-Konfigurationen zugeordnet werden können.

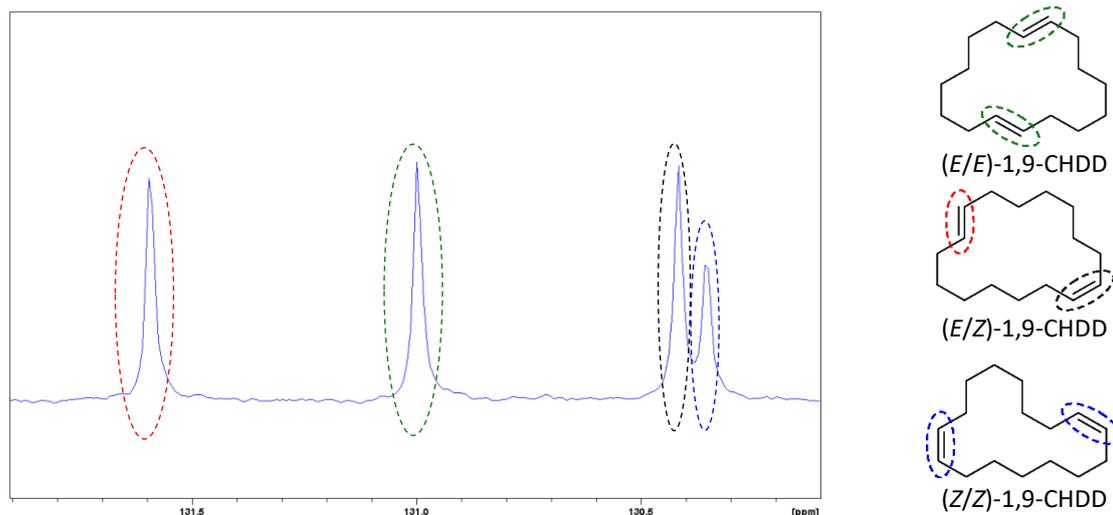


Abbildung 53: Zuordnung der olefinischen 1,9-CHDD-Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum.

Werden die Komponenten Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und *p*-TsOH, welche gemäß Abbildung 23 für die *in situ*-Bildung der dikationischen Pd(II)-Spezies benötigt werden, sukzessive zum isomeren 1,9-CHDD-Gemisch gegeben, lässt sich eine deutliche Veränderung in den relevanten  $^{13}\text{C}$ -Signalbereichen

bereits nach Zugabe von Pd(II) beobachten. Neben der Bildung neuer Signale im olefinischen Signalbereich (s. Abbildung 54), welche auf eine ablaufende Isomerisierung der Doppelbindungen hindeutet, nimmt die Signalintensität aller olefinischen Signale nach Zugabe des Pd(II)-Salzes ab.

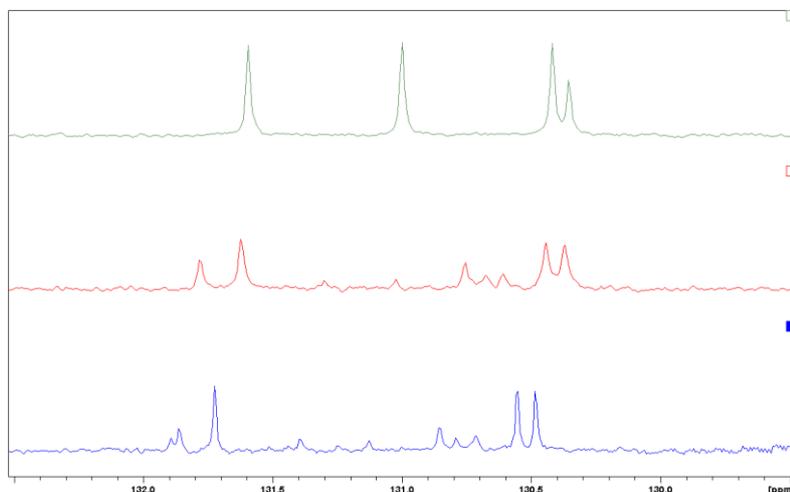


Abbildung 54: Olefinischer Signalbereich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 1,9-CHDD: — [1,9-CHDD]; — [1,9-CHDD] + [Pd]; — [1,9-CHDD] + [Pd] + [ $\text{H}^+$ ].

Für den energetisch bevorzugten und thermodynamisch stabilsten Pd(II)-(E/Z)-1,9-CHDD-Komplex aus Tabelle 32 wurde ein gleichgewichtsähnlicher Zustand zwischen einfach- und zweifachkoordiniertem Cyclodien an das dikationische Pd-Zentrum angenommen, dessen Bildung durch das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Experiment bekräftigt werden kann. Die Abnahme der Signalintensitäten der freien  $\text{sp}^2$ -hybridisierten C-Atome weist hierbei auf den gleichgewichtsähnlichen Zustand zwischen einfach- und zweifachkoordinierter CHDD-Spezies hin. Der Energiegewinn für die Koordination des (Z/Z)-Isomers hingegen stellt den geringsten Energiegewinn aller einfachkoordinierter CHDD-Spezies aus Tabelle 32 dar, weshalb in dem olefinischen Signalbereich kaum Veränderungen für das reine (Z/Z)-Isomer zu beobachten sind. Interessanterweise wird für das reine (E/E)-Isomer kein olefinisches Signal mehr nach Zugabe des  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  beobachtet. Diese Beobachtung bekräftigt die zuvor getroffene Aussage, dass vor allem das reine (E/E)-1,9-CHDD irreversibel an das Palladium koordiniert und folglich kein olefinisches Signal mehr für dieses Dien im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zu beobachten ist.

Darüber hinaus werden für das  $^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Experiment weitere neue Signale nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  bei höheren Feldern beobachtet (s. Abbildung 55). Das sich bildende Signal bei 116 ppm lässt sich zweifelsohne mittels  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Experiment (Abbildung A9) den olefinischen Protonen aus Abbildung 56 zuordnen. Bei diesem Signal handelt es sich aller Voraussicht nach um eine CH-Gruppe, welches im  $^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Experiment als positives Signal erscheint. Eine Methylgruppe kann aufgrund der chemischen Verschiebung ausgeschlossen werden. Die chemische Verschiebung dieses Signals spricht dabei für eine  $\eta^2$ -Koordination eines Olefins an das Palladium-Zentrum und konnte unter anderem von Taube und Vitagliano an verschiedenen Pd- $\eta^2$ -Komplex beobachtet werden [205, 206]. Wiger und Mitarbeiter konnten ebenfalls eine deutliche Hochfeldverschiebung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale verschiedener Cyclodiene

in Anwesenheit von Pd(II)-Salzen feststellen und diese neuen Signale im Bereich zwischen 116 und 119 ppm eindeutig den  $\eta^2$ -koordinierten C-Atomen des cyclischen Diens zuordnen [207].

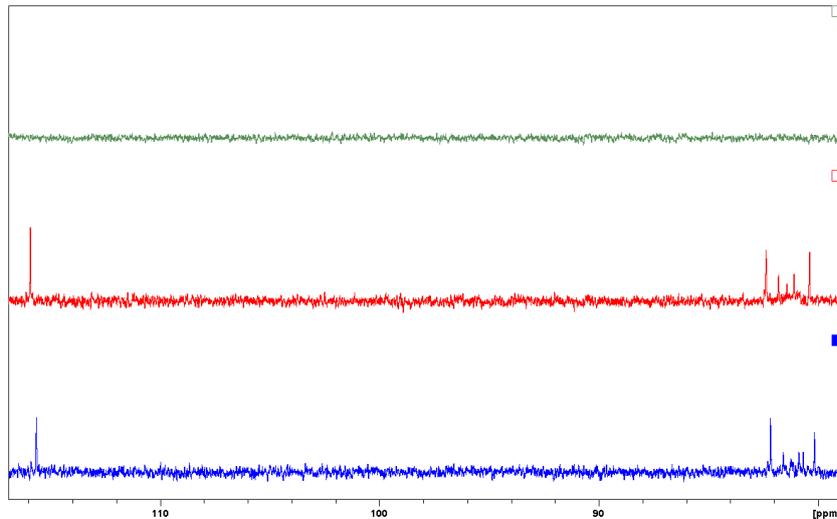


Abbildung 55: Mittlerer Signalbereich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 1,9-CHDD: — [1,9-CHDD]; — [1,9-CHDD] + [Pd]; — [1,9-CHDD] + [Pd] +  $[\text{H}^+]$ .

Außerdem lässt sich die Bildung weiterer Signale im Bereich zwischen 81 und 83 ppm feststellen, welche ebenfalls die charakteristischen Merkmale einer Methingruppe aufweisen und mit den neu entstandenen  $^1\text{H}$ -NMR-Signalen zwischen 3,4 und 3,8 ppm korrelieren (Abbildung A9). Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass eine Koordination des Cycloadiens an das Metallzentrum möglicherweise auch über einen  $\eta^3$ -Allyl-Komplex erfolgen kann. Pregosin und Mitarbeiter konnten anhand verschiedener Pd- $\eta^3$ -Allyl-Komplexe eine ähnliche Aufspaltung der chemischen Verschiebung für die allylischen C-Atome durch Koordination an ein Pd(II)-Zentrum beobachten [208-211].

Eine Zuordnung der olefinischen Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erwies sich für das Diengemisch aufgrund der Überlagerung der Signale als schwierig und ist für die Diskussion der Katalysator-desaktivierung daher nicht zielführend. Durch Zugabe des Pd(II)-Salzes zum 1,9-CHDD werden neben der Verschiebung des Wassersignals zu tiefen Feldern noch weitere Veränderungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum beobachtet (Abbildung 56).

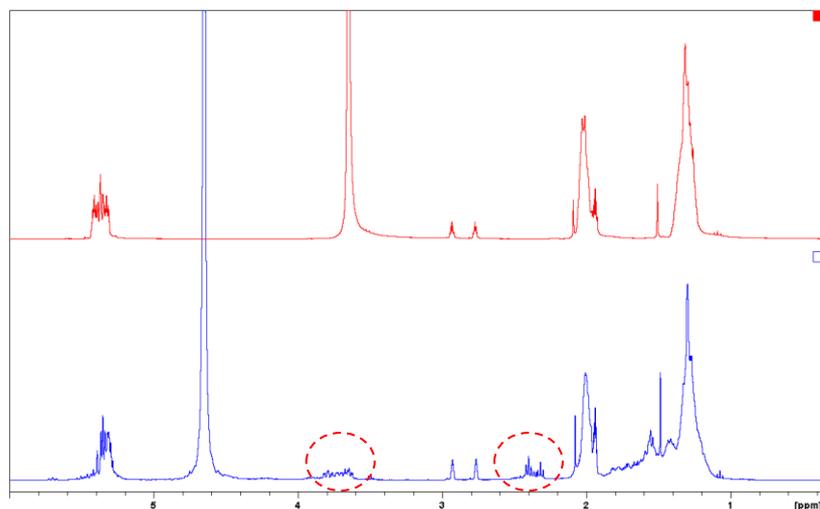


Abbildung 56:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von 1,9-CHDD: — [1,9-CHDD]; — [1,9-CHDD] + [Pd].

Die weitere Zugabe einer starken Säure mit WCA bewirkte bis auf eine Verschiebung des Wassersignals keine weitere Veränderung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und wird daher nicht weiter diskutiert. In den Bereichen zwischen 2,2–2,4 ppm und 3,4–3,8 ppm erschienen nach Zugabe des Palladium(II)-Salzes zwei weitere Multiplets, welche mithilfe zweidimensionaler NMR-Experimente bestimmter Strukturen zugeordnet werden konnten. Das hochfeldverschobenere Multiplett mit einer chemischen Verschiebung von 2,2–2,4 ppm lässt sich den Protonen der Methylengruppe in  $\alpha$ -Stellung zu den  $\eta^2$ -koordinierten Protonen der Pd-Cyclodien-Spezies zuordnen (Abbildungen A6-A9), während das Multiplett mit einer chemischen Verschiebung von 3,4–3,8 ppm eindeutig den olefinischen Protonen des  $\eta^2$ -koordinierten 1,9-CHDD zugeordnet werden kann. Im  $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum (Abbildung A14) lässt sich eine Korrelation dieser Signale mit den olefinischen Signalen zwischen 5,2 und 5,6 ppm beobachten und auch im  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Experiment (Abbildung A16) können diese Signale mit den sich neu bildenden Signalen im  $^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Spektrum (Abbildung A13) zwischen 80 und 83 ppm in Verbindung gebracht werden.

Heimbach und Mitarbeiter konnten für ein vergleichbares Referenzsystem mit einem Pd-COD-Komplex ähnliche olefinische  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzfrequenzen bei 3,49 ppm beobachten und dem zweifach  $\eta^2$ -koordinierten COD zuordnen [212]. Doch auch andere Literaturstellen weisen bei den Signalen im Bereich zwischen 3,4 und 3,8 ppm auf eine  $\eta^2$ -koordinierte Pd-Olefin-Spezies hin [184, 213].

### 5.3. Funktionalisierungsreaktionen von 1,8/9-CHDDon

Besonders für die Wacker-Oxidationen aus den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 fielen größere Mengen der industriell uninteressanten Diketonspezies 1,8/9-CHDDon an, welche durch Oxidation der Doppelbindung des eigentlichen Reaktionsprodukts 8-CHD gebildet wurde. Wie bereits in diesen Abschnitten diskutiert wurde, hängt die Menge des produzierten Diketons stark von den Reaktionsbedingungen ab und lässt sich trotz gezielter Reaktionsführung nicht vollständig vermeiden. Nachfolgend sollen Möglichkeiten einer effizienten Seitenstromnutzung dargestellt werden, welche sich explizit mit der Aufarbeitung und Wertbarmachung des anfallenden Diketongemischs beschäftigen. Das bisher unzureichend charakterisierte Diketon wurde dafür in einem größeren Ansatz hergestellt und mittels Säulenchromatographie isoliert.

#### 5.3.1. Baeyer-Villiger-Oxidation

Lactone sind wichtige Substanzklassen in der chemischen Industrie und besitzen ein breites Anwendungsspektrum. Makrocyclische Lactone, welche häufig auch als Makrolide bezeichnet werden, sind vor allem begehrte Produkte für die kosmetische Industrie [34, 41, 214-216]. Bekannte Makrolide sind unter anderem das Ambrettolide<sup>®</sup>, Globalide<sup>®</sup> oder Habanolide<sup>®</sup> und werden bevorzugt in der Duftstoffindustrie eingesetzt. Doch auch Makrodiolide, welche durch ein makrocyclisches Ringsystem mit zwei Lactonfunktionen beschrieben werden können, finden Anwendung in der Kosmetik- bzw. Duftstoffindustrie. Beispielhaft sind das Astratone<sup>®</sup> und das Zenolide<sup>®</sup> zu nennen. Die Synthese von Makrodioliden erfolgt häufig in stark verdünnten Lösungen oder mehrstufigen Reaktionsschritten mit niedriger Gesamtausbeute [41, 217]. Eine

## 5. Ergebnisse und Diskussion

direkte Oxidation makrocyclischer Diketone mittels Baeyer-Villiger-Oxidation ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden und soll im Rahmen dieser Arbeit näher beleuchtet werden. Ausgehend vom isomeren Diketongemisch sind für die Oxidation nur einer Carbonylfunktion des Diketons insgesamt drei makrolide Strukturen zu erwarten, während eine vollständige Oxidation insgesamt fünf Makrodiolide liefert. Das Reaktionsschema der BVO für das Diketongemisch und die theoretisch möglichen Oxidationsprodukte sind in Abbildung 57 dargestellt.

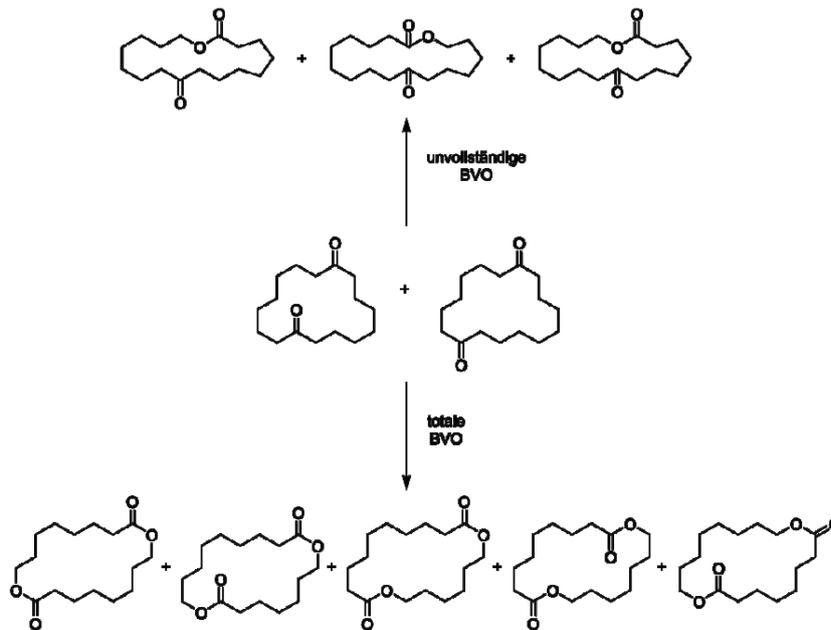


Abbildung 57: Schematische Darstellung aller Oxidationsprodukte für die BVO des isomeren 1,8/9-CHDDon.

Da sowohl Makrolide als auch Makrodiolide kommerziell genutzt werden, ist eine hohe Ausbeute an Lacton das Primärziel für diese Seitenstromnutzung. Die Ergebnisse für die BVO des 1,8/9-CHDDon sind in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Ergebnisse für die BVO des Diketongemischs 1,8/9-CHDDon.

| Nr. | Diketon<br>[mmol] | mCPBA<br>[Äq.] | Reaktionsbedingungen                          |                         |                        |                           | Evaluationsparameter        |                              |                                 |                           |                           |  |
|-----|-------------------|----------------|---|-------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
|     |                   |                | LM  | t <sub>RT</sub><br>[ml] | t <sub>RT</sub><br>[h] | t <sub>50 °C</sub><br>[h] | X <sub>Diketon</sub><br>[%] | Y <sub>Makrolid</sub><br>[%] | Y <sub>Makrodiolid</sub><br>[%] | S <sub>Total</sub><br>[%] | Y <sub>Total</sub><br>[%] |  |
| 1   | 0,1               | 3,5            | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> | 2                       | 2                      | 2                         | 30                          | 26                           | 4                               | 100                       | 30                        |  |
| 2   | 0,1               | 3,5            | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> | 2                       | 72                     | -                         | 74                          | 21                           | 49                              | 95                        | 70                        |  |
| 3   | 0,3               | 2,7            | CCl <sub>4</sub>                              | 10                      | 20                     | -                         | 16                          | 14                           | 2                               | 100                       | 16                        |  |
| 4   | 0,3               | 2,7            | CCl <sub>4</sub>                              | 10                      | 20                     | 4                         | 22                          | 20                           | 2                               | 100                       | 22                        |  |
| 5   | 0,3               | 5,4            | CCl <sub>4</sub>                              | 10                      | 36                     | 4                         | 40                          | 34                           | 6                               | 100                       | 40                        |  |
| 6   | 0,3               | 2,7            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3                       | 3                      | -                         | 25                          | 19                           | 5                               | 96                        | 24                        |  |
| 7   | 0,3               | 2,7            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3                       | 24                     | -                         | 63                          | 49                           | 13                              | 98                        | 62                        |  |
| 8   | 0,3               | 2,7            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3                       | 48                     | -                         | 79                          | 50                           | 28                              | 99                        | 78                        |  |
| 9   | 0,3               | 2,7            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3                       | 504                    | -                         | 94                          | 18                           | 71                              | 95                        | 89                        |  |
| 10  | 0,3               | 3,3            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3                       | 48                     | -                         | 84                          | 47                           | 32                              | 94                        | 79                        |  |
| 11  | 0,3               | 3,3            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 3,5                     | 96                     | -                         | 95                          | 35                           | 58                              | 98                        | 93                        |  |

Die BVO für das Diketongemisch lief unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nur sehr langsam ab, wobei die Gesamtselektivität der Oxidationsprodukte, bestehend aus Makrolid und Makrodiolid, sehr hoch war. Bei den Langzeitexperimenten ließ sich außerdem die Bildung nichtidentifizierbarer Nebenprodukte beobachten, wobei die Menge dieser Nebenprodukte im Gaschromatogramm nur sehr klein erschien. Wurde 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel eingesetzt und die Reaktion für 2 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend für weitere 2 Stunden bei 50 °C durchgeführt, konnte ein Diketonumsatz von 30 % beobachtet werden (Eintrag 1). Die Gesamtausbeute an Lacton betrug dabei 30 %, wobei ein Großteil der Ausbeute auf die einfach oxidierten Makrolide entfiel. Wurde die Reaktionszeit auf 72 Stunden erhöht und das Reaktionsgemisch anschließend nicht thermisch nachbehandelt, so betrug der Diketonumsatz 74 % und die Ausbeute des Makrodiolids nahezu 50 % (Eintrag 2). Die Gesamtausbeute an BVO-Produkten war mit 70 % und einer Gesamtselektivität von 95 % sehr hoch. Eine Verdreifachung der Ansatzgröße und das Ersetzen von 1,2-Dichlorethan durch Chloroform, führten zu merklichen Abnahmen der Diketonumsätze (Einträge 3-5). Außerdem waren die Ausbeuten des vollständig oxidierten Makrodiolids für alle Experimente in Chloroform sehr gering, weshalb andere halogenierte Lösungsmittel getestet wurden.

Als geeignetes Lösungsmittel für die BVO des isomeren 1,8/9-CHDDon konnte Dichlormethan identifiziert werden. Die Menge des eingesetzten Dichlormethans ließ sich dabei deutlich reduzieren und bereits nach 3 Stunden ein Diketonumsatz von 25 % beobachten (Eintrag 6). Nach 24 Stunden stieg der Diketonumsatz um weitere 38 % auf insgesamt 63 %, während das einfach oxidierte Makrolid zunächst bevorzugt gebildet wurde (Eintrag 7). Die Gesamtselektivität an Oxidationsprodukten blieb für alle Reaktionen in Dichlormethan sehr hoch. Die vermehrte Bildung des Makrodiolids ließ sich ab einer Reaktionszeit von 48 Stunden beobachten und stieg durch sehr lange Reaktionszeiten auf eine Ausbeute von 71 % an. Zu diesem Zeitpunkt konnten noch 18 % der einfach oxidierten Makrolide registriert werden (Einträge 8 und 9). Wurde die Reaktionszeit auf 48 Stunden festgesetzt und die Menge an *m*CPBA leicht erhöht, konnte etwas mehr Diketon umgesetzt und auch etwas mehr des zweifach oxidierten Makrodiolids beobachtet werden (Einträge 8 und 10). Bei der Verlängerung der Reaktionszeit auf insgesamt 96 Stunden erfolgte ein nahezu vollständiger Diketonumsatz von 95 % (Eintrag 11). Die Gesamtausbeute an Lactonen betrug für dieses Experiment 93 %, was einer Gesamtselektivität von 98 % entspricht.

Für die vollständige Charakterisierung des Makrodiolids wurde das isomere 1,8/9-CHDDon in einem großen Reaktionsansatz der BVO unterworfen. Die Reaktion wurde dabei chromatographisch verfolgt und mit deutlich überschüssigen Mengen an *m*CPBA versetzt, um eine vollständige Oxidation zum Makrodiolid zu gewährleisten. Nach einer Reaktionszeit von 168 Stunden ließ sich kein Diketon oder Makrolid mehr in der Reaktionslösung beobachten und die Reaktion wurde beendet. Eine analytische Untersuchung mittels GC/MS-Kopplung bestätigte die Bildung der isomeren Makrodiolidstrukturen (s. Abbildung 58). Der Produktbereich zeigt vier eindeutige Signale, welche der gewünschten Masse von  $m/z = 284$  entsprechen und dem Makrodiolid zugeordnet werden können. Ein schwer zu identifizierendes Schulter-signal (**3**) mit der Masse  $m/z = 284$  lässt sich mit der letzten der fünf möglichen Makrodiolidstrukturen in Verbindung bringen. In einem weiteren großen Reaktionsansatz

## 5. Ergebnisse und Diskussion

wurde die BVO nur bis zum Teilumsatz gefahren und alle Reaktionsprodukte extern olfaktorisch untersucht.

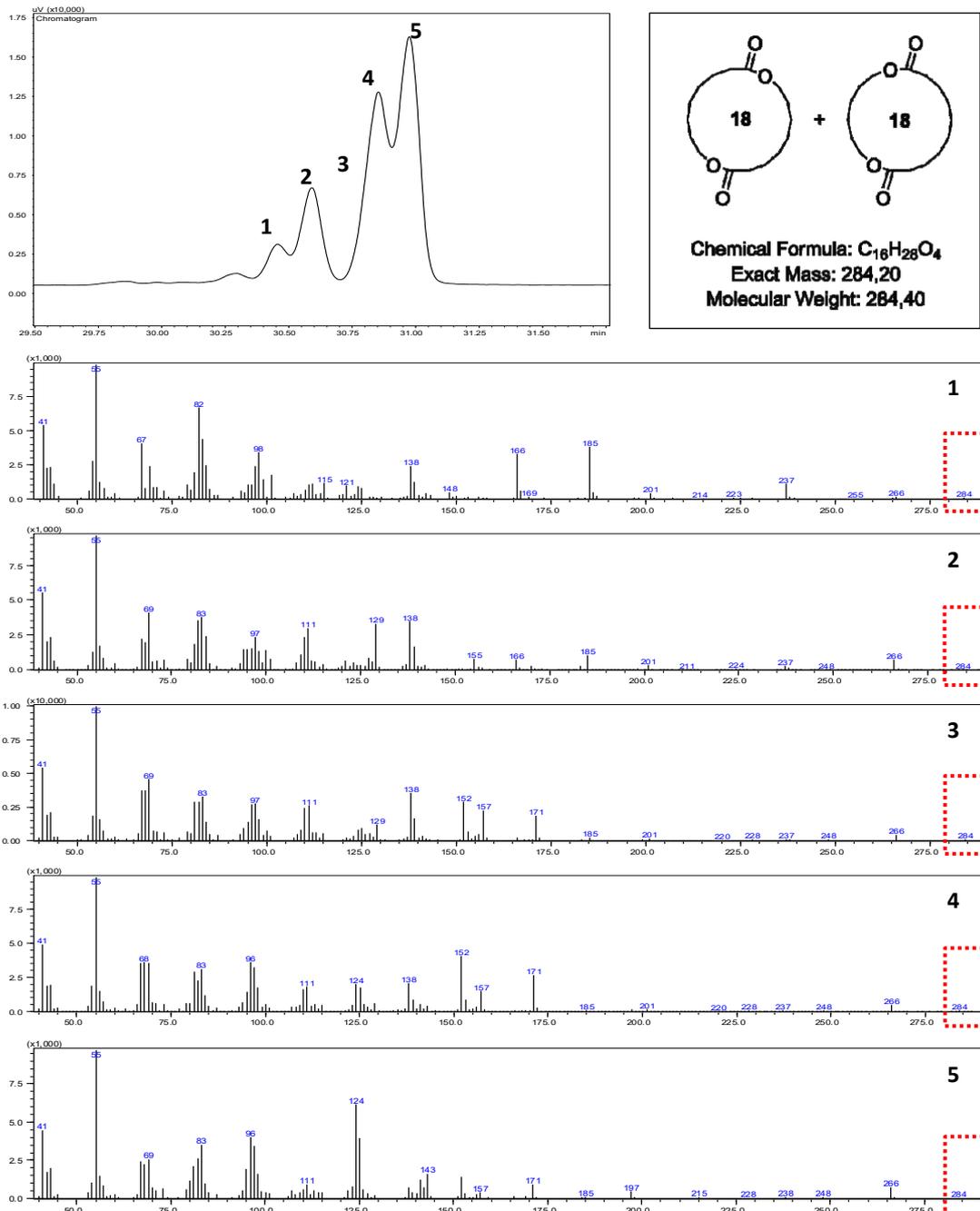


Abbildung 58: Gaschromatogramm und Massenspektrogramme zur Identifizierung des Makrodiolids.

### 5.3.2. Hydrierung

Diole und makrocyclische Diole werden in der kosmetischen Industrie häufig als sogenannte CI (*cosmetic ingredients*) eingesetzt und dienen unter anderem dem erleichterten Transport kosmetischer Wirkstoffe durch die oberste Hautschicht [42, 218, 219]. Daher sollte nachfolgend eine Machbarkeit der Hydrierung des 1,8/9-CHDDon untersucht und damit eine Möglichkeit der effektiven Seitenstromnutzung aufgezeigt werden. Die Hydrierversuche erfolgten in Gegenwart heterogener Edelmetallkatalysatoren, welche aus kommerziellen Quellen bezogen und ohne

## 5. Ergebnisse und Diskussion

weitere Vorbehandlung für die Hydrierung des Diketons eingesetzt wurden. Als Trägermaterial für die eingesetzten Edelmetallkatalysatoren diente Aktivkohle. Die Ergebnisse der Hydrierung des 1,8/9-CHDDon sind in Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 35: Hydrierung von 1,8/9-CHDDon zum korrespondierenden Diol.

| Katalysator | Beladung [Gew.%] | X <sub>1,8/9-CHDDon</sub> [%] | S <sub>1,8/9-CHDDol</sub> [%] | Y <sub>1,8/9-CHDDol</sub> [%] |
|-------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Pt/C        | 5                | 67                            | 89                            | 59                            |
| Pd/C        | 10               | 4                             | 33                            | 1                             |
| Ru/C        | 5                | 100                           | 95                            | 95                            |

Reaktionsbedingungen: 0,25 mmol 1,8/9-CHDDon, 6 mg M/C, 2 ml *i*-PrOH, T<sub>80 °C</sub> = 3 h, T<sub>RT</sub> = 12 h, 20 bar H<sub>2</sub>.

Wie auch bei der BVO lieferte die Hydrierung des isomeren Diketons bei vollständiger Reduktion zum Diol ein isomeres Gemisch, welches sich zusätzlich noch durch *E*- und *Z*-Isomerie unterscheidet. Die Bestimmung der Selektivitäten und Ausbeuten für das Diolgemisch 1,8/9-CHDDol erfolgte über die Auswertung der GC-Flächen, weshalb die Ergebnisse aus Tabelle 35 nur eine qualitative Aussage über das verwendete Hydriersystem geben können. Begleitend zu Tabelle 35 sind die Gaschromatogramme der Produkte aller durchgeführten Hydrierexperimente in Abbildung 59 dargestellt. Als bester Hydrierkatalysator konnte eindeutig Ru/C identifiziert werden, welcher einen vollständigen Umsatz für das makrocyclische Diketongemisch lieferte.

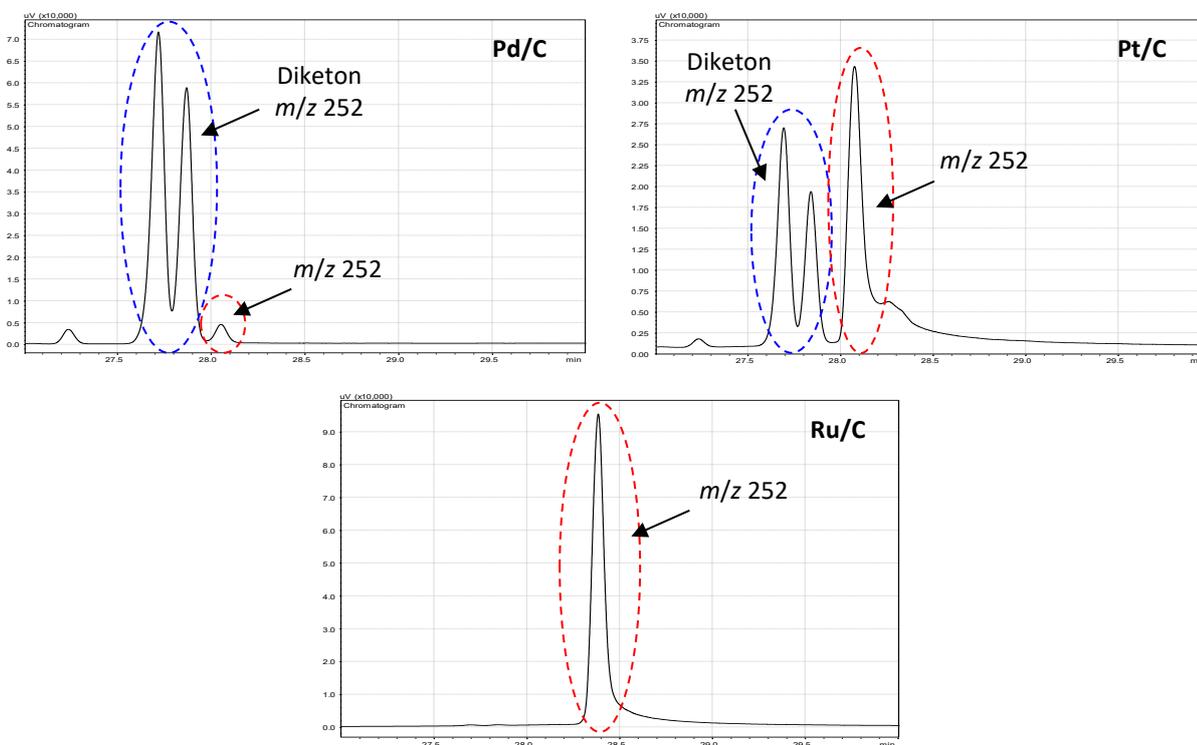


Abbildung 59: Gaschromatogramme der Rohprodukte der Hydrierung von 1,8/9-CHDDon.

Überraschenderweise war der palladiumgetragerte Katalysator trotz der hohen Edelmetallbeladung der inaktivste aller getesteten Hydrierkatalysatoren, während der platingetragerte

Hydrierkatalysator bezüglich seiner Aktivität zwischen der von Ru/C und Pd/C lag. Für das Hydrierprodukt, das Diol, wird ein  $m/z$ -Wert von 256 erwartet, welcher sich für keines der Hydrierprodukte des 1,8/9-CHDDon im Massenspektrogramm beobachten ließ. Stattdessen wurde für alle gebildeten Reaktionsprodukte ein  $m/z$ -Wert von 252 beobachtet, welcher der des eingesetzten Edukts entsprach. Mögliche Nebenreaktionen, wie eine Isomerisierung des Diketons, die Bildung allylischer Diolspezies oder die Bildung eines Diepoxids konnten NMR-spektroskopisch ausgeschlossen werden (Abbildung A21 und Abbildung A22). Um das entstandene Reaktionsprodukt hinsichtlich seiner Struktur genauer charakterisieren zu können, wurde ein großer Reaktionsansatz in Gegenwart von Ru/C der Hydrierung unterworfen und das gebildete Produkt mittels Säulenchromatographie als weißer Feststoff isoliert. Dessen Untersuchung mittels HRMS konnte den erwarteten  $m/z$ -Wert von 256 nicht bestätigen.

Eine detailliertere Aussage über die entstandenen Reaktionsprodukte konnte mithilfe spektroskopischer Untersuchungen gemacht werden. So zeigen die in den Abbildung A27 und Abbildung A28 dargestellten ATR-IR-Spektren die charakteristischen Signale für Alkohole: Die breite Bande bei  $3275\text{ cm}^{-1}$  kann dabei einer O-H-Valenzschwingung zugeordnet werden und ist ein charakteristisches Merkmal für die Ausbildung intermolekulare Wasserstoffbrücken, welche mit zunehmender Konzentration des Analyten vermehrt auftreten und für Reinstoffe besonders stark ausgebildet sind [220]. Die vollständige Umwandlung der Carbonylfunktion wird zudem durch das Fehlen der markanten Signale der C=O Valenzschwingung für cyclische Ketone angezeigt. Die  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Experiment (Abbildung A21 und Abbildung A22) konnten die Annahmen zur Bildung des gewünschten Diolgemisches bestätigen.

## 6. Zusammenfassung der Ergebnisse & Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die selektive Wacker-Oxidation des makrocyclischen Diens 1,9-CHDD zum industriell relevanten Moschusriechstoff 8-CHD untersucht. Der Oxidationsschritt erfolgte dabei direkt in nur einer Reaktionsstufe, ohne über den herkömmlichen Zwischenschritt der Monoepoxidierung zu gehen. Bei dem eingesetzten Substrat, dem 1,9-CHDD, handelte es sich um ein isomeres Gemisch dreier Konfigurationsisomere: dem (*E/E*)-1,9-CHDD, (*E/Z*)-1,9-CHDD und (*Z/Z*)-1,9-CHDD. Da die Synthese des isomeren 1,9-CHDD durch Olefinmetathese zweier Cyclooctenmoleküle geschah, folgte das Isomerenverhältnis des eingesetzten 1,9-CHDD einer statistischen Verteilung und lag für die Isomere (*E/E*):(*E/Z*):(*Z/Z*) bei etwa 1:2:1. Bedingt durch das Vorliegen eines isomeren Eduktgemischs wurde zwangsläufig ein isomeres Produktgemisch aus (*E*)- und (*Z*)-8-CHD gebildet.

Zum ersten Mal konnte ein solch großer Makrozyklus erfolgreich und mit hoher Selektivität zum Zielprodukt einer Wacker-Oxidation unterworfen werden, die selektive Anwendung dieses Reaktionsverfahrens auf Ringe dieser Größenordnung war bisher unbekannt. Die hier beschriebenen Ergebnisse ließen sich mit literaturbekannten Methoden bisher nicht erreichen. Für die selektive Oxidation des 1,9-CHDD zum 8-CHD wurden insgesamt drei verschiedene Reaktionssysteme untersucht und bezüglich Umsatz, Selektivität, Ausbeute und WFR intensiv optimiert. Die Oxidation des 1,9-CHDD erfolgte dabei unter aeroben oder anaeroben Wacker-Bedingungen. Zusammengefasst handelte es sich um folgende Oxidationssysteme:

- Die Wacker-Oxidation in Gegenwart von BQ als stöchiometrischen Oxidans
- Die sauerstoffgekoppelte Wacker-Oxidation mithilfe von Fe(III)-Co-Katalysatoren
- Die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation

Neben diesen Schwerpunkten wurden zusätzlich weitere theoretische Überlegungen thematisiert und mittels quantenmechanischer DFT-Berechnungen diskutiert. NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten dabei die theoretischen Ansätze komplementär ergänzen. Abschließend wurden Funktionalisierungsreaktionen, welche sich mit der Seitenstromnutzung des anfallenden Diketons beschäftigten, untersucht.

Für die Wacker-Oxidation unter anaeroben Reaktionsbedingungen wurde der aktive Katalysator *in situ* aus einer Pd(II)-Quelle mit schwachen  $\sigma$ -Donorliganden, einer Säure mit schwach koordinierenden Anionen und dem Lösungsmittel gebildet. Der gebildete Pd(II)-Katalysator war aufgrund seiner erhöhten Elektrophilie und seiner dikationischen Natur in der Lage, das sonst für die Wacker-Oxidation schwer zugängliche interne Olefin selektiv zum Keton umzuwandeln. Als stöchiometrisches Oxidans wurde BQ eingesetzt. In den durchgeführten Screening- und Optimierungsexperimenten konnte der Einfluss verschiedener Reaktionsparameter auf die Reaktionsperformance aufgezeigt werden. Die Wahl des Lösungsmittels und des LM-Verhältnisses spielte dabei eine entscheidende Rolle für den Cyclodienumsatz und die Selektivität zum 8-CHD. Dem optimierten LM-System, bestehend aus den Komponenten DMA,

MeCN und H<sub>2</sub>O, konnten neben den Lösungseigenschaften weitere Funktionen im Katalysezyklus zugesprochen werden: die Stabilisierung der reduzierten Pd(0)-Spezies durch DMA und die Bildung des bereits beschriebenen dikationischen Pd(II)-Katalysators durch MeCN. Neben der Wahl des optimalen LM-Verhältnisses war die Wahl des Pd(II)-Präkursors ein ebenso essentieller Bestandteil für eine effiziente Cyclodienumwandlung und wirkte sich maßgeblich auf die Bildung der *in situ* generierten Pd(II)-Spezies aus. Es konnte festgestellt werden, dass starke  $\sigma$ -Donor-Liganden inhibierend auf die Bildung der dikationischen Pd(II)-Spezies wirkten. Gute Cyclodienumsätze und hohe Selektivitäten zum 8-CHD ließen sich vor allem mit den Salzen PdSO<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> und Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> beobachten, wobei letzteres als bester Pd(II)-Präkursor identifiziert werden konnte. Im Zusammenspiel mit *p*-TsOH als Anionenquelle konnte für Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ein 1,9-CHDD-Umsatz von 54 % bei einer Produktselektivität zum 8-CHD von 76 % registriert werden. Entgegen der Erwartungen wurde bei Erhöhung der Reaktionstemperatur eine vermehrte Bildung von Lösungsmittelstabilisiertem Pd(0) beobachtet, was sich in den rückläufigen 1,9-CHDD-Umsätzen widerspiegelte und durch eine zunehmende Intensivierung der Dunkelfärbung der Reaktionslösung indiziert wurde. Für die meisten Reaktionen unter anaeroben Wacker-Bedingungen erfolgte die Bildung des monooxygenierten Cycloolefins 8-CHD selektiv und ohne Isomerisierung der Doppelbindung. Dennoch ließ sich die Bildung oxidierter Nebenprodukte nicht vermeiden, wie die häufig beobachtete Bildung des 1,8/9-CHDDon zeigte. Das Diketon, welches als Produkt der Oxidation von 8-CHD gebildet wurde, konnte als Gemisch zweier Regioisomere mit dem Isomerenverhältnis von 1:1 isoliert und analytisch charakterisiert werden.

Weitere Versuche, das anaerobe Wacker-System mit Sauerstoff und einem Co-Katalysator zu koppeln, konnten erfolgreich durchgeführt werden. Unter aeroben Reaktionsbedingungen gelang es im Rahmen dieser Dissertationsarbeit, Fe(III)-Nitrat als geeigneten Co-Katalysator für die selektive Wacker-Oxidation des makrocyclischen Diens zu etablieren. Das aerobe Wacker-System wurde bezüglich der besten Reaktionsbedingungen optimiert. Interessanterweise wurde das Zielprodukt 8-CHD auch in Abwesenheit eines Co-Katalysators in moderaten Mengen gebildet. Eine direkte Reoxidation des Palladiums durch Sauerstoff wie von Kaneda und Mitarbeitern beschrieben, schien auch für das modifizierte Reaktionssystem mit dem ternären LM-Gemisch begünstigt zu sein [160, 162, 163]. Erfolgte der Versuch unter anaeroben Reaktionsbedingungen, ließ sich aufgrund des Fehlens eines stöchiometrischen Oxidans nur ein geringer Palladiumumsatz registrieren. Durch das erneute Aufpressen von 3 bar Sauerstoff konnten ähnliche Umsätze und Selektivitäten wie für die zuvor beschriebene anaerobe Oxidationsreaktion beobachtet werden. Die Isomerisierung der Doppelbindungen ließ sich auch für die Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD unter aeroben Reaktionsbedingungen weitgehend unterdrücken. Als Hauptnebenprodukt wurde erneut das isomere Diketongemisch gebildet. Weitere Versuche, die Ansatzgröße bei konstant gehaltenem Reaktionsvolumen zu erhöhen, um so die spezifische Produktleistung zu verbessern, waren bis zu einer Ansatzgröße von 0,5 mmol Edukt auf 3 ml LM erfolgreich durchführbar. Eine weitere Erhöhung der Konzentration scheiterte schließlich an der begrenzten Löslichkeit von Substrat und weiteren eingesetzten Komponenten. Interessanterweise konnte beim Screening verschiedener Eisensalze erneut Fe(III)-Nitrat als bester Co-Katalysator identifiziert werden. Die genaue Rolle

des Nitrats für die Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD in dem vorliegenden Reaktionssystem konnte im Rahmen dieser Arbeit leider nicht geklärt werden. Denkbar wäre dennoch eine gekoppelte Redoxreaktion des reduzierten Palladiums durch das Nitrat oder ein direktes Eingreifen der Nitratspezies in den Reaktionsmechanismus, wie er bereits für Nitritverbindungen von Grubbs und Mitarbeitern postuliert wurde [202].

Unglücklicherweise traten deutlich erkennbare Desaktivierungserscheinungen des Katalysatorsystems, sowohl für die anaerob als auch für die aerob durchgeführte Wacker-Oxidation, auf und stellten ein großes Problem für eine effiziente Cyclodienumsetzung dar. Im Falle der aeroben Wacker-Oxidation wurde erfolglos versucht, das katalytische System vor Eintreten der beobachteten Desaktivierungserscheinungen zu rezyklisieren. Die Extraktion des 1,9-CHDD und des gebildeten 8-CHD aus dem Reaktionsgemisch konnte dabei durch mehrmalige Extraktion mit *n*-Heptan realisiert werden.

Zusätzlich ließen sich in beiden beschriebenen Wacker-Systemen deutlich verschiedene Reaktivitäten der einzelnen 1,9-CHDD-Isomere feststellen: Die mit Abstand größte Reaktivität aller drei Isomere wies (*E/Z*)-1,9-CHDD auf, während die (*Z/Z*)- und (*E/E*)-Isomere nur in geringem bis kaum merklichem Maße umgesetzt wurden. Die bevorzugte Bildung von (*E*)-8-CHD als Hauptprodukt der selektiven Oxidation gegenüber der untergeordneten Formierung von (*Z*)-8-CHD wurde festgestellt. Diese Beobachtungen führten zwangsläufig zu der Schlussfolgerung, dass das bevorzugt gebildete (*E*)-8-CHD aus der Oxidation der (*Z*)-Doppelbindung des (*E/Z*)-1,9-CHDD resultieren musste, während (*Z*)-8-CHD aus der Oxidation des (*Z/Z*)-1,9-CHDD entstand. Die (*E*)-ständige Doppelbindung des (*E/E*)- bzw. des (*E/Z*)-1,9-CHDD schien für die Wacker-Oxidation unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht oder nur sehr langsam zu reagieren, dafür aber an der Katalysatordeaktivierung mitzuwirken.

Um einen tieferen Einblick in die Ursachen der Katalysatordeaktivierung zu erlangen, wurden DFT-Rechnungen für das vorliegende Reaktionssystem angestellt und der Fokus auf die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen 1,9-CHDD-Isomeren und dem dikationischen Pd(II)-Komplex gelegt. Anhand der DFT-Daten konnte logisch geschlussfolgert werden, dass (*E/E*)-1,9-CHDD einen sehr stabilen Komplex mit dem dikationischen Pd(II)-Katalysator bildete. Die Zweifachkoordination des (*E/E*)-Isomers in diesem Komplex war gegenüber der Einfachkoordination energetisch bevorzugt, sodass eine irreversible Chelatisierung des Palladiums durch das (*E/E*)-1,9-CHDD angenommen werden musste. Auch für das (*Z/Z*)-Dien trug der Energiegewinn einer Zweifachkoordination an das Pd(II)-Zentrum dazu bei, dass eine Desaktivierung durch irreversible Chelatisierung des Pd(II)-Zentralions wahrscheinlich war. Dieser gebildete Komplex ist verglichen mit dem (*E/E*)-Chelatkomplex jedoch deutlich weniger stabil und spielte daher vermutlich eher eine untergeordnete Rolle für die Katalysatordeaktivierung. Nur für (*E/Z*)-1,9-CHDD konnte ein gänzlich anderer Sachverhalt anhand der theoretischen Daten der DFT-Rechnungen diskutiert werden. Auch wenn der Energiegewinn für die Einfachkoordination der (*E*)- oder (*Z*)-ständigen Doppelbindung an das dikationische Pd(II)-Zentrum ähnlich hohe Werte lieferte, wie es bei (*E/E*)-1,9-CHDD der Fall war, war der Energiegewinn für eine Zweifachkoordination vergleichsweise klein. Durch Annahme eines gleichgewichtsähnlichen Zustandes konnte daher geschlussfolgert werden, dass

nur (*E/Z*)-1,9-CHDD in der Lage zu sein scheint, reversibel zwischen einer Einfach- und einer Zweifachkoordination an dem dikationischen Pd(II)-Zentrum zu wechseln. Eine Desaktivierung durch Chelatisierung wurde daher vermutlich nicht von (*E/Z*)-1,9-CHDD initiiert.

Unterstützend zu den DFT-Rechnungen konnten durch NMR-spektroskopische Untersuchungen interessante Beobachtungen gemacht und ein Zusammenhang zwischen der Katalysator-desaktivierung und den einzelnen 1,9-CHDD-Isomeren erkannt werden. Durch Zugabe von Pd(II)-Nitrat zum isomeren 1,9-CHDD-Gemisch erfolgte eine Veränderung von Lage und Intensität der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Signale, welche mithilfe verschiedener Literaturbefunde und zweidimensionaler NMR-Experimente einer  $\eta^2$ -koordinierten Pd(II)-1,9-CHDD-Spezies zugeordnet werden konnte. Die deutlichsten Veränderungen ließen sich im olefinischen Signalbereich des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums feststellen, wo das olefinische Signal des (*E/E*)-1,9-CHDD interessanterweise nach Zugabe des Pd-Salzes gänzlich verschwand und neue Signale bei höheren Feldern erschienen. Diese Beobachtung stimmte mit den zuvor angestellten Überlegungen aus den DFT-Rechnungen überein und war ein Indiz für die irreversible Chelatisierung des Palladiums durch (*E/E*)-1,9-CHDD.

Für die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD ließ sich keine Desaktivierung des katalytischen Systems beobachten und vollständige Umsätze des Edukts bei entsprechender Reaktionsführung erreichen. Als bestes Oxidans konnte Natriumperoxodisulfat identifiziert und die katalytische Produktivität gegenüber den zuvor beschriebenen Wacker-Systemen um den vier- bis fünffachen Faktor erhöht werden. Die eingesetzte Katalysatormenge ließ sich dabei von ursprünglich 5 Mol-% auf 1 Mol-% absenken, ohne erheblich an Katalysatoraktivität einzubüßen zu müssen. Die größten Nachteile für die peroxodisulfatvermittelte Wacker-Oxidation stellten die geringe Selektivität zum 8-CHD und der hohe Verlust an 1,9-CHDD dar. Aufgrund der geringen WFR liegt die Vermutung nahe, dass neben der angestrebten Oxidation des 1,9-CHDD unerwünschte Nebenreaktionen stattfanden und möglicherweise eine Polymerisation von 1,9-CHDD bewirkt wurde.

Da die Bildung des isomeren Diketons 1,8/9-CHDD in allen drei Wacker-Systemen beobachtet werden konnte, wurden Möglichkeiten einer sinnvollen Verwertung des unerwünschten Hauptnebenprodukts experimentell aufgezeigt. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die weitere Umwandlung des Diketons über zwei neue Synthesestrategien: die Baeyer-Villiger-Oxidation des Diketongemischs zu den korrespondierenden Lactonen und Dilactonen und der Hydrierung des Diketons zum Diol. Beide Substanzklassen sind potenziell relevante Substrate für die Kosmetikindustrie.

Die Diketonumwandlung mittels BVO ließ sich unter sehr milden Reaktionsbedingungen realisieren und verlief sehr selektiv zu den gewünschten Lactonen bzw. Dilactonen. Über die BVO des makrocyclischen Diketongemischs lassen sich theoretisch durch Oxidation einer Ketogruppe drei Makrolide und durch Oxidation beider Ketogruppen fünf Makrodiolide erhalten. Für die Reaktionsgeschwindigkeit der Oxidation des Diketons konnte eine starke Lösungsmittel- und Konzentrationsabhängigkeit von *m*CPBA festgestellt werden. Generell lief die Reaktion zur Bildung des Lactons langsam ab. Für die BVO des Diketons besteht daher noch weiterer Optimierungsbedarf.

Die Synthese des Diols aus 1,8/9-CHDDon wurde in kleinem Umfang untersucht und als bester Katalysator für die Hydrierung, welcher vollständige Umsätze des Diketons lieferte, wurde Ru/C identifiziert. Der theoretisch zu erwartende  $m/z$ -Wert von 256 für das Diol ließ sich weder mittels GC/MS-Kopplung noch mit HRMS bestätigen. Die Auswertungen der NMR- und IR-Spektren und der Elementaranalyse deuteten jedoch stark auf die Bildung des Diols hin.

Das Potenzial der selektiven Wacker-Oxidation des makrocyclischen Diens 1,9-CHDD zum begehrten Moschusduftstoff 8-CHD konnte in dieser Arbeit klar aufgezeigt werden. Mit vergleichsweise guten Produktausbeuten, konnten mehrere Möglichkeiten für eine direkte Cyclodienumwandlung präsentiert werden, wobei lediglich der peroxodisulfatvermittelte Oxidationsweg aus Gründen hoher 1,9-CHDD-Verluste und schlechter WFR ungeeignet war. Intensive Bemühungen, die Reaktionsbedingungen für die Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD möglichst umweltfreundlich und nachhaltig zu gestalten, waren häufig limitiert, bedingt durch das komplexe Reaktionssystem. So wäre die Verwendung grüner Lösungsmittel wie z. B. Ethanol erstrebenswert. Dabei sind Wacker-Systeme für die Umwandlung zyklischer Olefine in Gegenwart grüner Lösungsmittel bekannt, würden aber gänzlich unterschiedliche Rahmenbedingungen für die Oxidation des 1,9-CHDD erfordern [221]. Bedauerlicherweise konnte die Problematik der Katalysatordeaktivierung im Rahmen dieser Arbeit nicht gelöst bzw. überwunden werden, was sich wiederum erheblich auf die Wirtschaftlichkeit der entwickelten Methode auswirkt und eine industrielle Implementierung erschwert. Der Fokus zukünftiger Forschungsarbeiten zur Wacker-Oxidation des 1,9-CHDD sollte daher auf der Vermeidung der Katalysatordeaktivierung liegen. Interessant wäre demnach eine Untersuchung der drei einzelnen 1,9-CHDD-Isomere als Reinsubstanzen in der beschriebenen Wacker-Oxidation, welche den experimentellen Beweis für die postulierte Katalysatordeaktivierung erbringen könnte. Für die stoffliche Nutzung des Nebenproduktes 1,8/9-CHDDon wäre die Untersuchung einer selektiven Reduktion des Diketons zurück zum 8-CHD analog bereits bekannter Desoxygenierungsreaktionen interessant [222]. Darüber hinaus wäre eine Weiterverfolgung der BVO für das Diketon sinnvoll und hinsichtlich Reaktionszeit, Oxidans und verwendetem Lösungsmittel zu optimieren.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1]. International Flavors & Fragrances Inc., (2017), Annual Report 2017, <https://ir.iff.com/financial-information/quarterly-results>, (zugriff 21.08.2019).
- [2]. C. Sommer, *The Role of Musk and Musk Compounds in the Fragrance Industry*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004.
- [3]. M. Eh, *Chem. Biodivers.*, 2004, **1**, 1975-1984.
- [4]. M. N. Shrestha, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1998, **59**, 245-250.
- [5]. H. Walbaum, *J. prakt. Chem.*, 1906, **73**, 488-493.
- [6]. Y. J. Zhou, X. X. Meng, J. C. Feng, Q. Yang, Z. J. Feng, L. Xia, L. Bartos, *Folia Zool.*, 2004, **53**, 129-140.
- [7]. R. Parry-Jones, J. Y. Wu, *Musk deer farming as a conservation tool in China*, TRAFFIC East Asia Report, 2001.
- [8]. A. H. King, *Scent from the Garden of Paradise*, Brill, Leiden, 2017.
- [9]. W. Mücke, C. Lemmen, *Duft und Geruch*, ecomed-Storck GmbH, Fulda, 2010.
- [10]. G. M. Oza, *Environmentalist*, 1988, **8**, 301-304.
- [11]. T. Frister, S. Beutel, *Chem. unserer Zeit*, 2015, **49**, 294-301.
- [12]. H. Surburg, J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, 5 Ed., 2006.
- [13]. E. T. Theimer, *Fragrance Chemistry: The Science of the Sense of Smell*, Academic Press, Inc., London, 1982.
- [14]. M. Gautschi, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *CHIMIA.*, 2001, **55**, 379-387.
- [15]. A. Baur, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1891, **24**, 2832-2843.
- [16]. L. Roosens, A. Covaci, H. Neels, *Chemosphere*, 2007, **69**, 1540-1547.
- [17]. R. Gatermann, S. Biselli, H. Hühnerfuss, G. G. Rimkus, M. Hecker, L. Karbe, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2002, **42**, 437-446.
- [18]. H. Nakata, M. Hinosaka, H. Yanagimoto, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2015, **111**, 248-255.
- [19]. S. Tanabe, *Mar. Pollut. Bull.*, 2005, **50**, 1025-1026.
- [20]. G. G. Rimkus, *Toxicol. Lett.*, 1999, **111**, 37-56.
- [21]. F. Balk, R. A. Ford, *Toxicol. Lett.*, 1999, **111**, 57-79.
- [22]. L. Böhm, R.-A. Düring, *J. Soil. Sediment.*, 2010, **10**, 708-713.
- [23]. S. Müller, P. Schmid, C. Schlatter, *Chemosphere*, 1996, **33**, 17-28.
- [24]. L. Duedahl-Olesen, T. Cederberg, K. H. Pedersen, A. Højgård, *Chemosphere*, 2005, **61**, 422-431.
- [25]. É. Morin, J. Sosoe, M. Raymond, B. Amorelli, R. M. Boden, S. K. Collins, *Org. Process Res. Dev.*, 2019, **23**, 283-287.

- [26]. A. S. Williams, *Synthesis*, 1999, **10**, 1707-1723.
- [27]. L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1926, **9**, 715-729.
- [28]. B. Schilling, R. Kaiser, A. Natsch, M. Gautschi, *Chemoecology*, 2010, **20**, 135-147.
- [29]. D. McGinty, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.*, 2011, **49**, 109-111.
- [30]. L. Ruzicka, M. Stoll, W. Scherrer, H. Schinz, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta*, 1932, **15**, 1459-1467.
- [31]. A. J. Hubert, *J. Chem. Soc.*, 1965, 6679-6681.
- [32]. L. G. Wideman, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 4541-4543.
- [33]. B. D. Mookherjee, R. W. Trenkle, R. Patel, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 3266-3270.
- [34]. B. D. Mookherjee, R. W. Trenkle, R. R. Patel, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3846-3848.
- [35]. B. D. Mookherjee, W. I. Taylor, E. T. Theimer, USA Pat., 2111753, 1971.
- [36]. W. Büschken, DE Pat., EP 322537, 1988.
- [37]. I. Wöhrle, P. Esser, DE Pat., EP 1288181, 2002.
- [38]. D. Jaime, Dissertation, *Selective Oxidation of C16 Macrocyclic Diene to Epoxides and Ketones*, Universität Rostock, 2016.
- [39]. M. P. Bosch, A. Guerrero, *Synlett*, 2005, **17**, 2611-2614.
- [40]. T. Nakamura, H. Matsuyama, N. Kamigata, I. Masahiko, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3783-3789.
- [41]. M. de Leseleuc, S. K. Collins, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 10471-10474.
- [42]. M. Fujii, Y. Takeda, M. Yoshida, M. Matsumoto, Y. Watanabe, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2004, **30**, 673-677.
- [43]. M. W. Roberts, *Catal. Lett.*, 2000, **67**, 1-4.
- [44]. J. Hagen, *Technische Katalyse*, VCH-Verlag, Weinheim, 1996.
- [45]. B. A. Averill, J. A. Moulijn, R. A. van Santen, P. W. v. Leeuwen, *Catalysis: An Integrated Approach*, Elsevier Science B. V., Amsterdam, 2 Ed., 1999.
- [46]. I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, Weinheim, 2 Ed., 2007.
- [47]. J. A. Dumesic, G. W. Huber, M. Boudart, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [48]. K. H. Homann, *Reaktionskinetik*, Steinkopff-Verlag, Heidelberg, 1975.
- [49]. R. T. Mathers, *J. Polym. Sci. Pol. Chem*, 2012, **50**, 1-15.
- [50]. D. E. Robertson, B. A. Steer, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2004, **8**, 141-149.
- [51]. M. Röper, *Chem. unserer Zeit*, 2006, **40**, 126-135.
- [52]. J. Falbe, H. Bahrmann, *Chem. unserer Zeit*, 1981, **15**, 37-45.
- [53]. B. Cornils, W. A. Herrmann, *J. Catal.*, 2003, **216**, 23-31.

- [54]. M. Aulbach, F. Küber, *Chem. unserer Zeit*, 1994, **28**, 197-208.
- [55]. B. Cornils, W. A. Herrmann, R. W. Eckl, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1997, **116**, 27-33.
- [56]. R. V. Chaudhari, *Top. Catal.*, 2012, **55**, 439-445.
- [57]. P. W. v. Leeuwen, Z. Freixa, *Activation of Small Molecules*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [58]. Q. Smejkal, D. Linke, M. Baerns, *Chem. Eng. Process.*, 2005, **44**, 421-428.
- [59]. A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley-VCH, Weinheim, 1 Ed., 2008.
- [60]. W. Keim, R. Nücker, *CHEM-ING-TECH*, 1994, **66**, 950-951.
- [61]. L. Bini, C. Müller, D. Vogt, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 8325-8334.
- [62]. G. Bellussi, C. Perego, *CATTECH*, 2000, **4**, 4-16.
- [63]. N. Selander, K. J. Szabó, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2048-2076.
- [64]. N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemie der Elemente*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1 Ed., 1988.
- [65]. C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 3027-3043.
- [66]. E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5318-5365.
- [67]. S. Johansson, C. C. Carin, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5062-5085.
- [68]. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **20**, 3437-3440.
- [69]. R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 2320-2322.
- [70]. E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 2393-2401.
- [71]. E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1821-1823.
- [72]. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 4374-4376.
- [73]. M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.*, 1975, **91**, C39-C42.
- [74]. K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, 2002, **653**, 46-49.
- [75]. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 4992-4998.
- [76]. J. Tsuji, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 4361-4401.
- [77]. B. M. Trost, *Accounts Chem. Res.*, 1980, **13**, 385-393.
- [78]. C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, 1992, **11**, 3009-3013.
- [79]. S. Kannenberg, Dissertation, *Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen in wäßrigen Systemen und Entwicklung neuer wasserlöslicher Liganden*, Universität Marburg, 2001.
- [80]. L. Jin, A. Lei, *Sci. China Chem.*, 2012, **55**, 2027-2035.
- [81]. J. Tsuji, *Synthesis*, 1984, **5**, 369-384.
- [82]. J. M. Takacs, X. T. Jiang, *Curr. Org. Chem.*, 2003, **7**, 369-396.

- [83]. C. N. Cornell, M. S. Sigman, *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 1903-1909.
- [84]. J. M. Escola, J. A. Botas, J. Aguado, D. P. Serrano, C. Vargas, M. Bravo, *Appl. Catal., A*, 2008, **335**, 137-144.
- [85]. J. Muzart, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 7505-7521.
- [86]. P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 3246-3250.
- [87]. J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1962, **1**, 80-88.
- [88]. J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12342-12343.
- [89]. J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 9038-9049.
- [90]. R. Jira, *Liquid Phase Aerobic Oxidation Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2016.
- [91]. D. Harakat, J. Muzart, J. Le Bras, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 3094-3099.
- [92]. J. A. Keith, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 3132-3133.
- [93]. P. M. Henry, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2003.
- [94]. J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 264-265.
- [95]. P. M. Henry, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 2415-2416.
- [96]. M. Kosaki, M. Isemura, Y. Kitaura, S. Shinoda, Y. Saito, *J. Mol. Catal.*, 1977, **2**, 351-359.
- [97]. H. Stangl, R. Jira, *Tetrahedron Lett.*, 1970, **11**, 3589-3592.
- [98]. J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 2411-2416.
- [99]. J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.*, 1977, **18**, 467-468.
- [100]. J. K. Stille, R. Divakaruni, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 1303-1304.
- [101]. J. K. Stille, R. Divakaruni, *J. Organomet. Chem.*, 1979, **169**, 239-248.
- [102]. B. Åkermark, B. C. Söderberg, S. S. Hall, *Organometallics*, 1987, **6**, 2608-2610.
- [103]. B. W. Michel, L. D. Steffens, M. S. Sigman, *Organic Reactions*, 2014, **84**, 75-414.
- [104]. H. G. Tang, D. C. Sherrington, *J. Mol. Catal.*, 1994, **94**, 7-17.
- [105]. M. G. Speziali, V. V. Costa, P. A. Robles-Dutenhefner, E. V. Gusevskaya, *Organometallics*, 2009, **28**, 3186-3192.
- [106]. A. Lambert, E. G. Derouane, I. V. Kozhevnikov, *J. Catal.*, 2002, **211**, 445-450.
- [107]. M. J. da Silva, R. R. Teixeira, D. M. Carari, *J. Organomet. Chem.*, 2009, **694**, 3254-3261.
- [108]. R. A. Fernandes, D. A. Chaudhari, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 5787-5793.
- [109]. J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.*, 1959, **71**, 176-182.
- [110]. W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 241-243.
-

- 
- [111]. H. X. Chai, Q. Cao, L. M. Dornan, N. L. Hughes, C. L. Brown, P. Nockemann, J. R. Li, M. J. Muldoon, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 5604-5608.
- [112]. J. Y. Guo, P. L. Teo, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 6952-6964.
- [113]. B. L. Feringa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 909-910.
- [114]. X. S. Ning, M. M. Wang, C. Z. Yao, X. M. Chen, Y. B. Kang, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 2700-2703.
- [115]. Z. K. Wickens, K. Skakuj, B. Morandi, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 890-893.
- [116]. T. T. Wenzel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 862-864.
- [117]. T. V. Baiju, E. Gravel, E. Doris, I. N. N. Namboothiri, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 3993-4000.
- [118]. E. N. Johnston, E. A. Karlsson, S. A. Lindberg, B. Åkermark, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 6799-6801.
- [119]. B. V. Popp, S. S. Stahl, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 2915-2922.
- [120]. H. Ogawa, H. Fujinami, K. Taya, S. Teratani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, **57**, 1908-1913.
- [121]. B. W. Purse, L. H. Tran, J. Piera, B. Åkermark, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 7500-7503.
- [122]. M. Cihova, M. Hrusovsky, J. Voitko, K. I. Matveev, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 1981, **16**, 383-386.
- [123]. S. Srinivasan, W. T. Ford, *J. Mol. Catal.*, 1991, **64**, 291-303.
- [124]. G. J. ten Brink, I. Arends, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, 1998, 2359-2360.
- [125]. G. J. ten Brink, I. Arends, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *Appl. Catal., A*, 2000, **194**, 435-442.
- [126]. T. Mitsudome, T. Umetani, N. Nosaka, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 481-485.
- [127]. C. N. Cornell, M. S. Sigman, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4117-4120.
- [128]. J. E. Bäckvall, R. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2885-2888.
- [129]. J. Piera, J. E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3506-3523.
- [130]. J. E. Bäckvall, R. B. Hopkins, H. Grennberg, M. M. Mader, A. K. Awasthi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 5160-5166.
- [131]. J. A. Goncalves, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal., A*, 2004, **258**, 93-98.
- [132]. P. Putaj, F. Lefebvre, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 1642-1685.
- [133]. J. F. Keggin, W. L. Bragg, *Proc. R. Soc. Lond. A.*, 1934, **144**, 75-100.
- [134]. R. Neumann, A. M. Khenkin, *Chem. Commun.*, 2006, 2529-2538.
- [135]. E. Monflier, S. Tilloy, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1996, **109**, 27-35.
-

- 
- [136]. E. Monflier, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem.*, 1994, **106**, 2183-2185.
- [137]. S. F. Davison, B. E. Mann, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1984, 1223-1228.
- [138]. K. Nowinska, D. Dudko, *Appl. Catal., A*, 1997, **159**, 75-87.
- [139]. A. W. Stobbe-Kreemers, R. B. Dielis, M. Makkee, J. J. F. Scholten, *J. Catal.*, 1995, **154**, 175-186.
- [140]. A. W. Stobbe-Kreemers, M. van der Zon, M. Makkee, J. J. F. Scholten, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1996, **107**, 247-253.
- [141]. I. V. Kozhevnikov, K. I. Matveev, *Appl. Catal.*, 1983, **5**, 135-150.
- [142]. I. V. Kozhevnikov, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1997, **117**, 151-158.
- [143]. J. H. Grate, D. R. Hamm, S. Mahajan, *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1994.
- [144]. E. G. Zhizhina, V. F. Odyakov, M. V. Simonova, K. I. Matveev, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 2003, **78**, 373-379.
- [145]. M. Misono, *Mol. Eng.*, 1993, **3**, 193-203.
- [146]. I. V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 171-198.
- [147]. H. Mimoun, R. Charpentier, A. Mitschler, J. Fischer, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 1047-1054.
- [148]. M. Roussel, H. Mimoun, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 5387-5390.
- [149]. C. N. Cornell, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 2796-2797.
- [150]. B. W. Michel, L. D. Steffens, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8317-8325.
- [151]. J. M. Escola, J. A. Botas, C. Vargas, M. Bravo, *J. Catal.*, 2010, **270**, 34-39.
- [152]. M. S. Sigman, E. W. Werner, *Accounts Chem. Res.*, 2012, **45**, 874-884.
- [153]. A. Vasseur, J. Muzart, J. Le Bras, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, **2015**, 4053-4069.
- [154]. H. Chen, H. Jiang, C. Cai, J. Dong, W. Fu, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 992-994.
- [155]. A. Ishikawa, Y. Nakao, H. Sato, S. Sakaki, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 3279-3289.
- [156]. N. Decharin, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5732-5735.
- [157]. B. Morandi, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 2944-2948.
- [158]. F. Nahra, F. Liron, G. Prestat, C. Mealli, A. Messaoudi, G. Poli, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 11078-11082.
- [159]. H. Grennberg, A. Gogoll, J. E. Bäckvall, *Organometallics*, 1993, **12**, 1790-1793.
- [160]. T. Mitsudome, K. Mizumoto, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 1238-1240.
- [161]. D. G. Miller, D. D. M. Wayner, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2924-2927.
- [162]. T. Mitsudome, S. Yoshida, Y. Tsubomoto, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1596-1598.
-

- 
- [163]. T. Mitsudome, S. Yoshida, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 5961-5964.
- [164]. R. J. DeLuca, J. L. Edwards, L. D. Steffens, B. W. Michel, X. X. Qiao, C. Y. Zhu, S. P. Cook, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1682-1686.
- [165]. G. I. Panov, C. A. Dubkov, E. V. Starokon, D. P. Ivanov, RU Pat., *DE 102 97 682 B4*, 2002.
- [166]. M. H. Yates, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2813-2816.
- [167]. X. Gao, J. Zhou, X. Peng, *Catal. Commun.*, 2019, **122**, 73-78.
- [168]. B. Morandi, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 9751-9754.
- [169]. B. Morandi, R. H. Grubbs, Z. K. Wickens, US Pat., *US20140194604A1*, 2014.
- [170]. F. Yang, F. Song, W. Li, J. Lan, J. You, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 9649-9652.
- [171]. G. E. Keck, S. M. Dougherty, K. A. Savin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 6210-6223.
- [172]. CreativeQuantum GmbH, <https://www.creative-quantum.eu/de/start>, (zugriff 01.12.2019).
- [173]. H. Alper, K. Januszkiewicz, D. J. H. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 2263-2264.
- [174]. H. G. Tang, D. C. Sherrington, *J. Mol. Catal.*, 1994, **94**, 7-17.
- [175]. M. von Czapiewski, M. Rhein, M. A. R. Meier, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2018, **6**, 15170-15179.
- [176]. E. Balbolov, M. Skumov, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1999, **137**, 77-83.
- [177]. Symrise Homepage, Ingredients finder, <https://symrise.com/scent-and-care/aroma-molecules/ingredients-finder/aurelioneR/>, (zugriff 26.08.2019).
- [178]. Givaudan eIndex, <http://eindex.givaudan.com/eindex/displayMolecule.xhtml>, (zugriff 26.08.2019).
- [179]. Y. Kim, H. Kim, J. Lee, K. Sim, Y. Han, H. Paik, *Appl. Catal., A*, 1997, **155**, 15-26.
- [180]. H. Ogawa, H. Fujinami, K. Taya, S. Teratani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 1274-1275.
- [181]. M. S. Melgo, A. Lindner, U. Schuchardt, *Appl. Catal., A*, 2004, **273**, 217-221.
- [182]. B. B. Wayland, R. F. Schramm, *Inorg. Chem.*, 1969, **8**, 971-976.
- [183]. R. Roulet, R. Vouillamoz, *Helv. Chim. Acta*, 1974, **57**, 2139-2140.
- [184]. C. Eaborn, N. Farrell, A. Pidcock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, 289-292.
- [185]. T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2016, **12**, 1040-1064.
- [186]. K. Mitsudo, T. Kaide, E. Nakamoto, K. Yoshida, H. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 2246-2247.
- [187]. W. T. Wipke, G. L. Goeke, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 4244-4249.
- [188]. J. K. Stille, R. A. Morgan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 5135-5141.
- [189]. J. Chatt, L. M. Vallarino, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3413-3416.
-

- 
- [190]. B. von Ahsen, B. Bley, S. Proemmel, R. Wartchow, H. Willner, F. Aubke, *Z. anorg. allg. Chem.*, 1998, **624**, 1225-1234.
- [191]. I. E. Bekk, E. V. Gusevskaya, V. A. Likholobov, Y. I. Yermakov, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 1987, **33**, 209-214.
- [192]. S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 3400-3420.
- [193]. B. V. Popp, S. S. Stahl, *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer, Heidelberg, 2007.
- [194]. T. Mitsudome, T. Umetani, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1425-1428.
- [195]. M. T. Huynh, C. W. Anson, A. C. Cavell, S. S. Stahl, S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 15903-15910.
- [196]. F. A. Al-Saif, A. A. El-Habeeb, M. S. Refat, H. H. Eldaroti, A. M. A. Adam, H. Fetooh, H. A. Saad, *J. Mol. Liq.*, 2019, **293**, 111517.
- [197]. L. Mathew, S. Sankararaman, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7576-7577.
- [198]. D. Wang, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 5704-5707.
- [199]. J. W. Moffett, R. G. Zika, *Environ. Sci. Technol.*, 1987, **21**, 804-810.
- [200]. M. B. Wickens Z. K., Grubbs R. H., Skakuj K., Bronner S., US Pat., *US20140316149A1*, 2014.
- [201]. Z. K. Wickens, B. Morandi, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 11257-11260.
- [202]. Z. K. Wickens, P. E. Guzman, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 236-240.
- [203]. K. E. Kim, J. M. Li, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 13179-13182.
- [204]. R. E. Skyner, J. L. McDonagh, C. R. Groom, T. van Mourik, J. B. O. Mitchell, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 6174-6191.
- [205]. C. Hahn, A. Vitagliano, F. Giordano, R. Taube, *Organometallics*, 1998, **17**, 2060-2066.
- [206]. C. Hahn, P. Morvillo, A. Vitagliano, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2001, 419-429.
- [207]. M. F. Rettig, R. M. Wing, G. R. Wiger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2980-2986.
- [208]. P. S. Pregosin, R. Salzmann, *Magn. Reson. Chem.*, 1994, **32**, 128-133.
- [209]. P. S. Pregosin, H. Ruegger, R. Salzmann, A. Albinati, F. Lianza, R. W. Kunz, *Organometallics*, 1994, **13**, 5040-5048.
- [210]. P. S. Pregosin, H. Ruegger, *Magn. Reson. Chem.*, 1994, **32**, 297-302.
- [211]. S. Filipuzzi, P. S. Pregosin, M. J. Calhorda, P. J. Costa, *Organometallics*, 2008, **27**, 2949-2958.
- [212]. P. Heimbach, M. Molin, *J. Organomet. Chem.*, 1973, **49**, 483-494.
- [213]. J. A. Goncalves, M. J. da Silva, D. Pilo-Veloso, O. W. Howarth, E. V. Gusevskaya, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 2996-3003.
- [214]. R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**, 2671-2680.
- [215]. T. Mino, S. Masuda, M. Nishio, M. Yamashita, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2633-2635.
-

- [216]. P. Scafato, A. Larocca, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 2511-2515.
- [217]. Y.-S. Hon, Y.-C. Wong, C.-P. Chang, C.-H. Hsieh, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 11325-11340.
- [218]. H. v. d. Busche, C. Palsson, J. Borgstrom, B. Svensson, A. Holmberg, A. R. Lindahl, B. H. Thelin, US Pat., EP2340043 (A1), 2011.
- [219]. H. Rutzen, *Fett. Wiss. Technol.*, 1980, **82**, 23-29.
- [220]. G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, JOHN WILEY & SONS, LTD, Chichester, 2001.
- [221]. K. Takehira, T. Hayakawa, H. Orita, M. Shimizu, *J. Mol. Catal.*, 1989, **53**, 15-21.
- [222]. W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 935-935.



## 8. Anhang

### NMR-Spektren & Daten

Isomeres 1,9-CHDD-Gemisch

#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

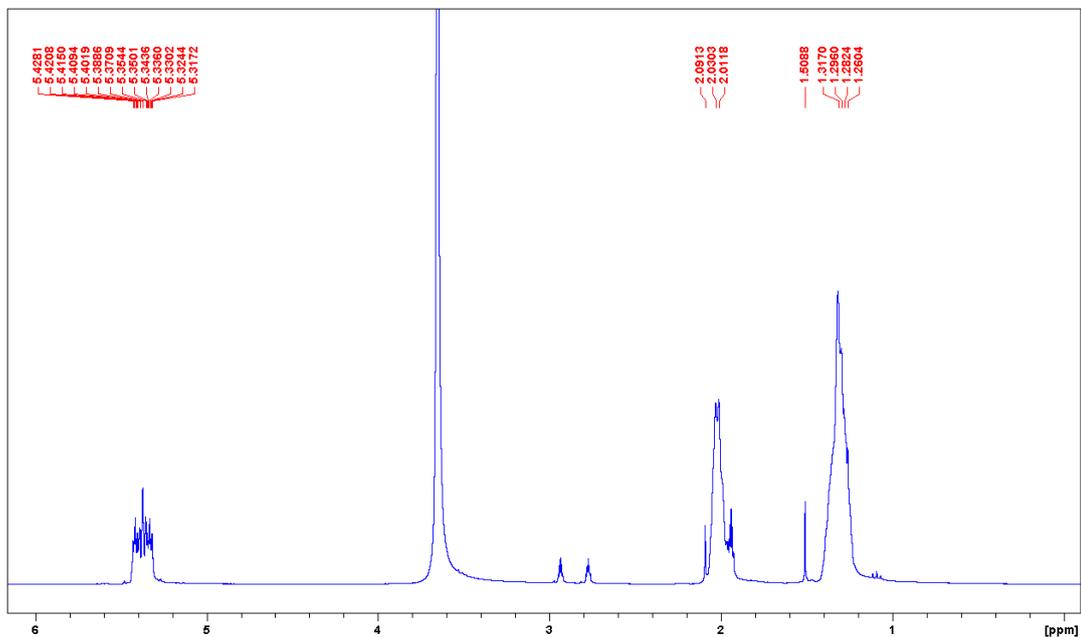


Abbildung A1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD in einem DMA-*d*<sub>9</sub>/MeCN-*d*<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O-Gemisch.

#### <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum

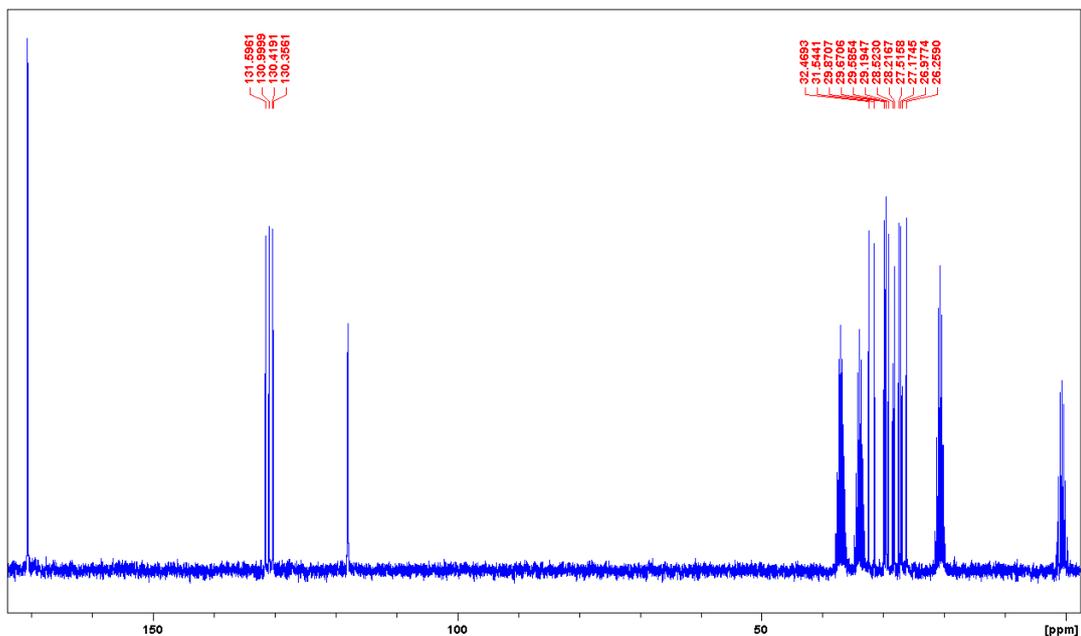


Abbildung A2: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD in einem DMA-*d*<sub>9</sub>/MeCN-*d*<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O-Gemisch.

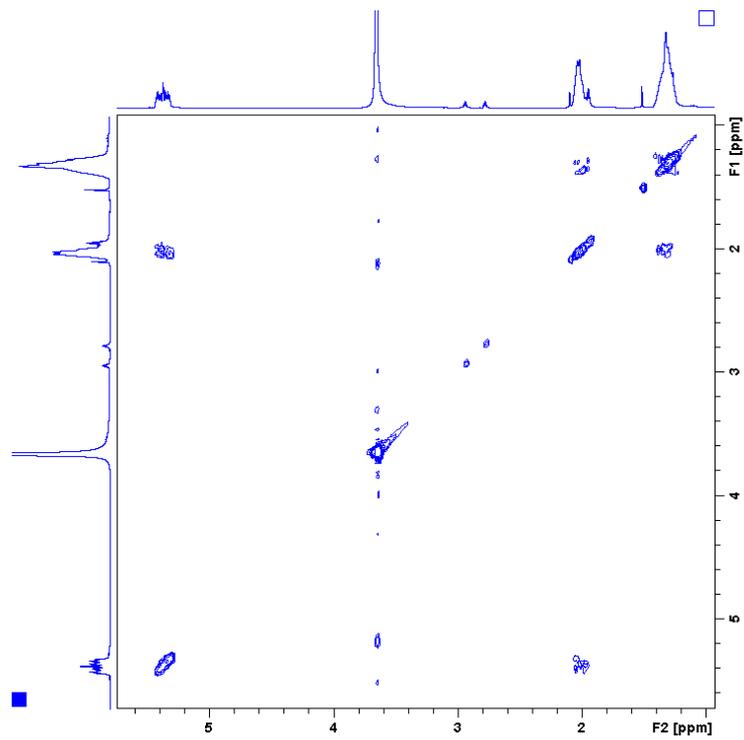
**$^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum**

Abbildung A3:  $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD in einem DMA- $d_9$ /MeCN- $d_3$ /H $_2$ O-Gemisch.

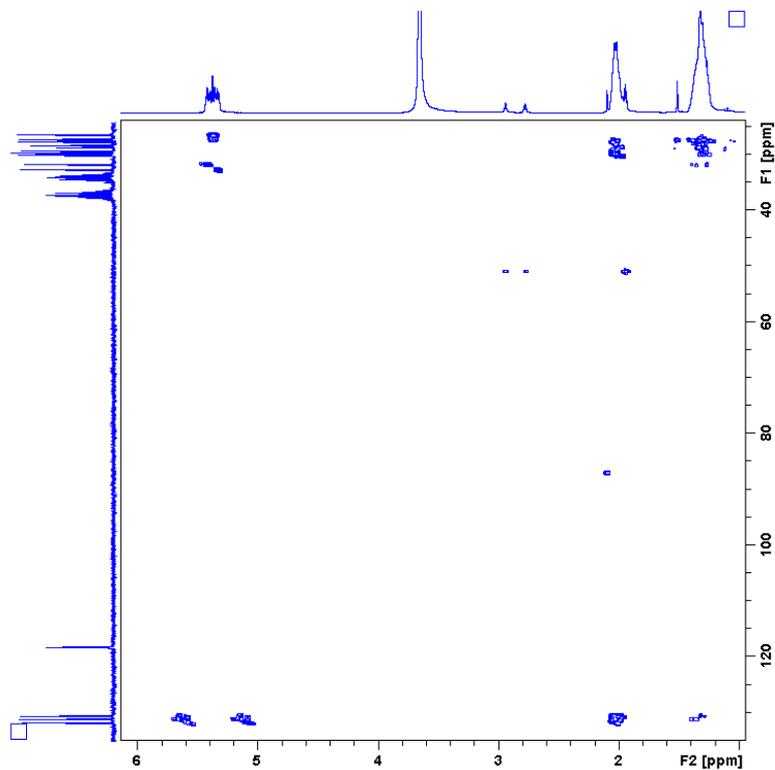
 **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-NMR-Spektrum**

Abbildung A4:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD in einem DMA- $d_9$ /MeCN- $d_3$ /H $_2$ O-Gemisch.

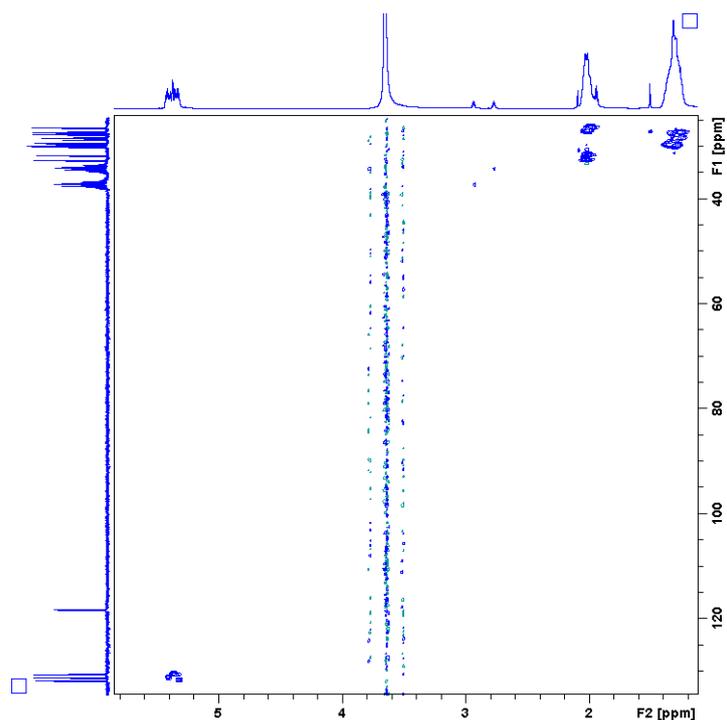
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Spektrum

Abbildung A5:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

## Isomeres 1,9-CHDD-Gemisch + Pd(II)

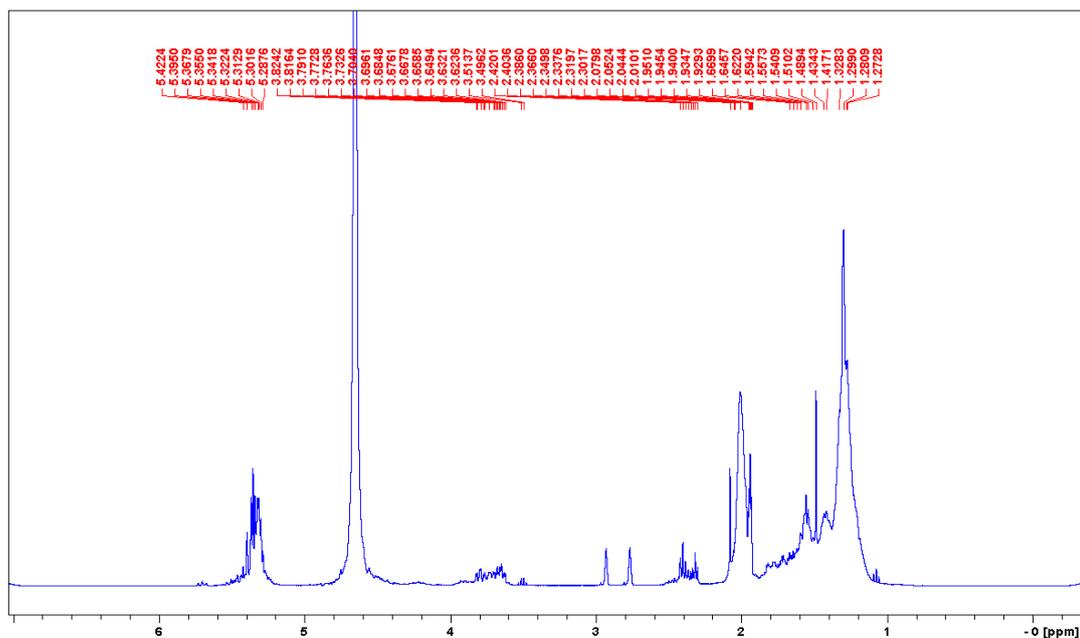
 $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum

Abbildung A6:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

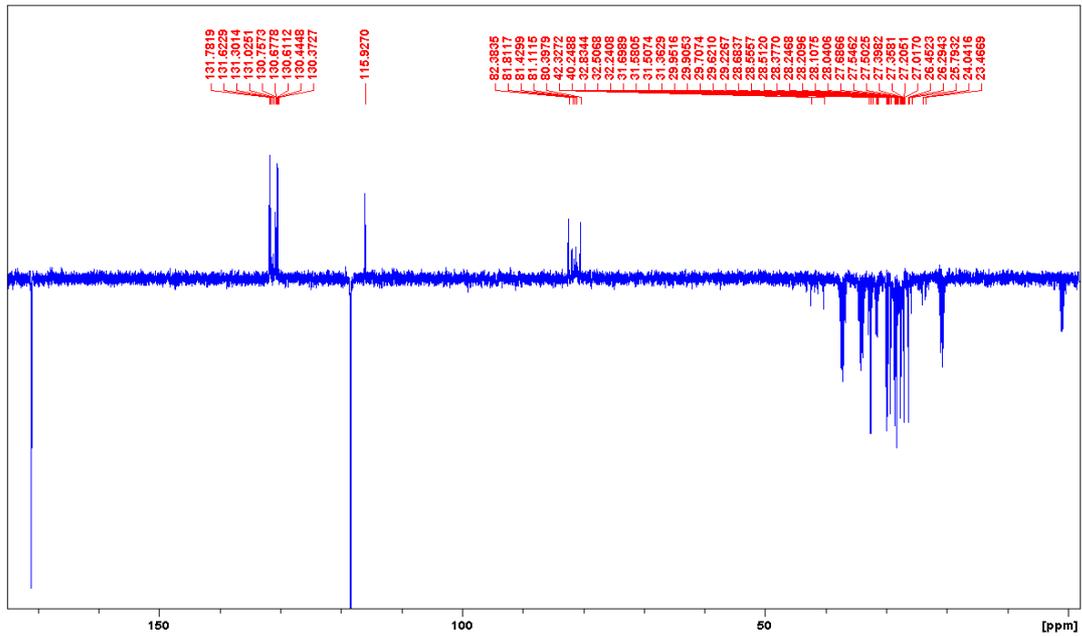
**$^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Spektrum**

Abbildung A7:  $^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (E/E)-, (E/Z)- und (Z/Z)-1,9-CHDD nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

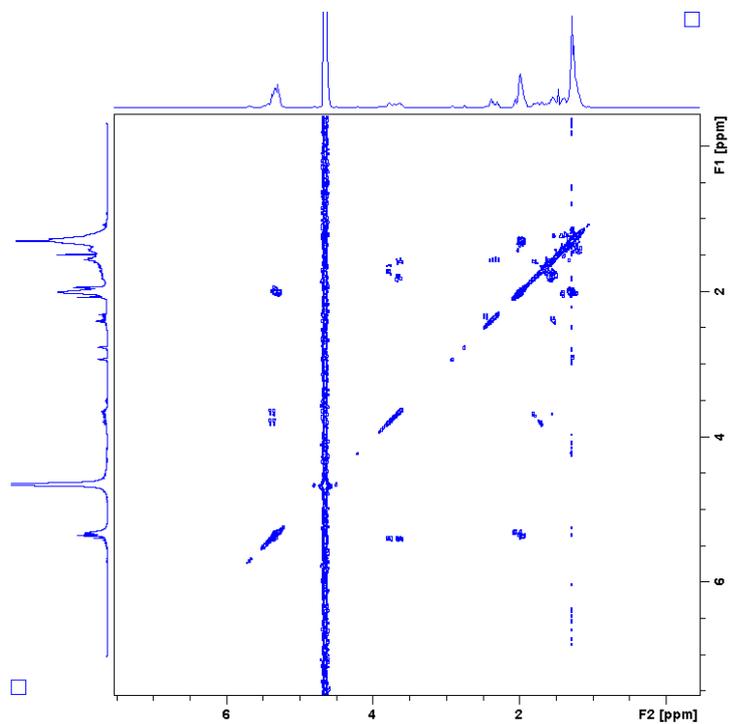
 **$^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum**

Abbildung A8:  $^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (E/E)-, (E/Z)- und (Z/Z)-1,9-CHDD nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

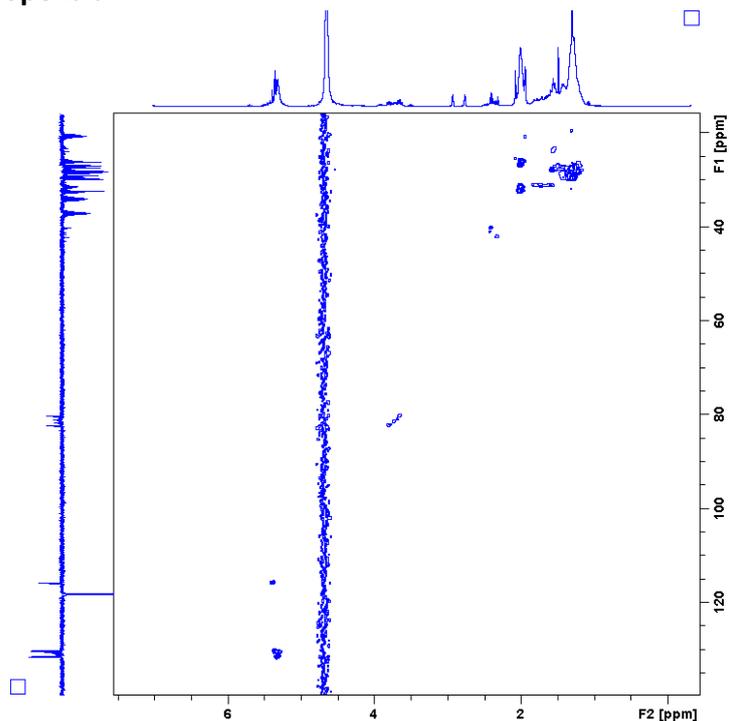
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Spektrum

Abbildung A9:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Spektrum des isomeren Gemischs aus (*E/E*)-, (*E/Z*)- und (*Z/Z*)-1,9-CHDD nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

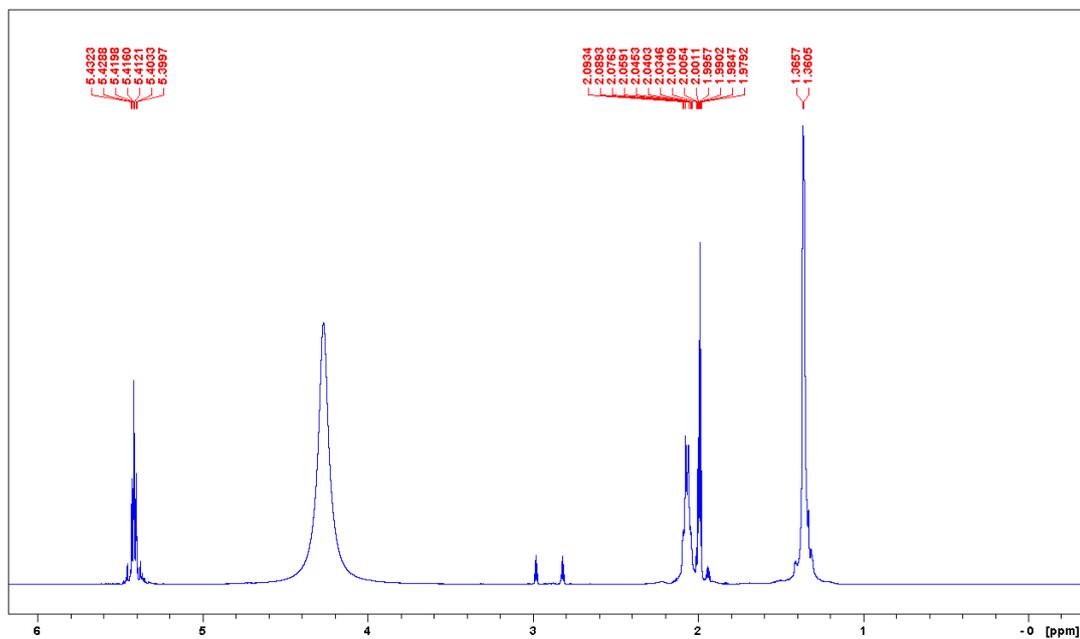
*(Z/Z)*-1,9-CHDD $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum

Abbildung A10:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von isomerenreinem (*Z/Z*)-1,9-CHDD in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

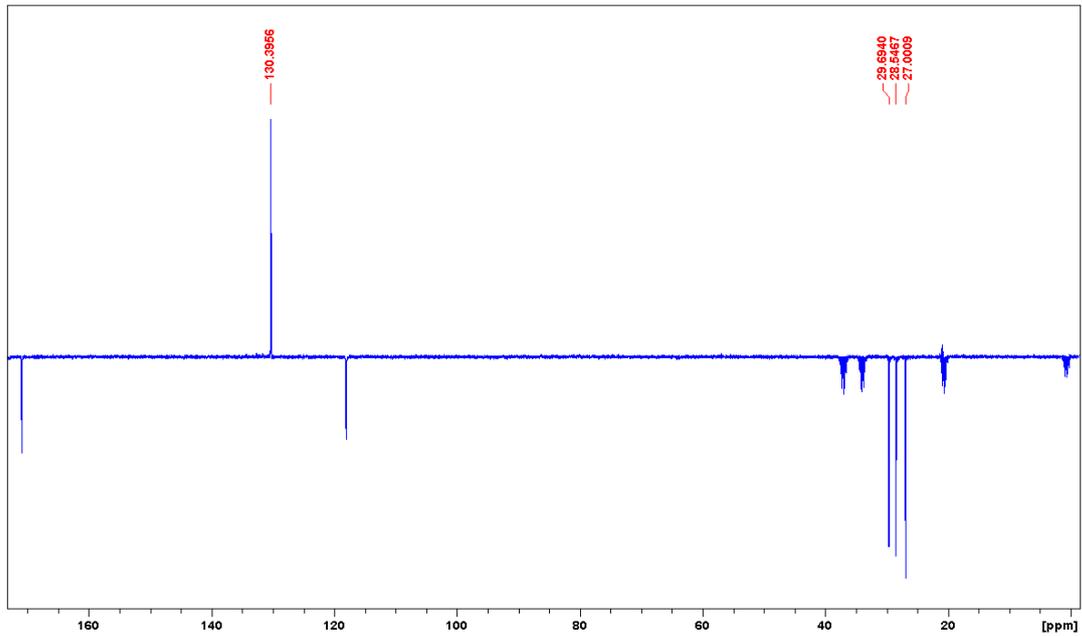
<sup>13</sup>C-APT-NMR-Spektrum

Abbildung A11: <sup>13</sup>C-APT-NMR-Spektrum von isomerenreinem (Z/Z)-1,9-CHDD in einem DMA-*d*<sub>9</sub>/MeCN-*d*<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O-Gemisch.

(Z/Z)-1,9-CHDD-Gemisch + Pd(II)

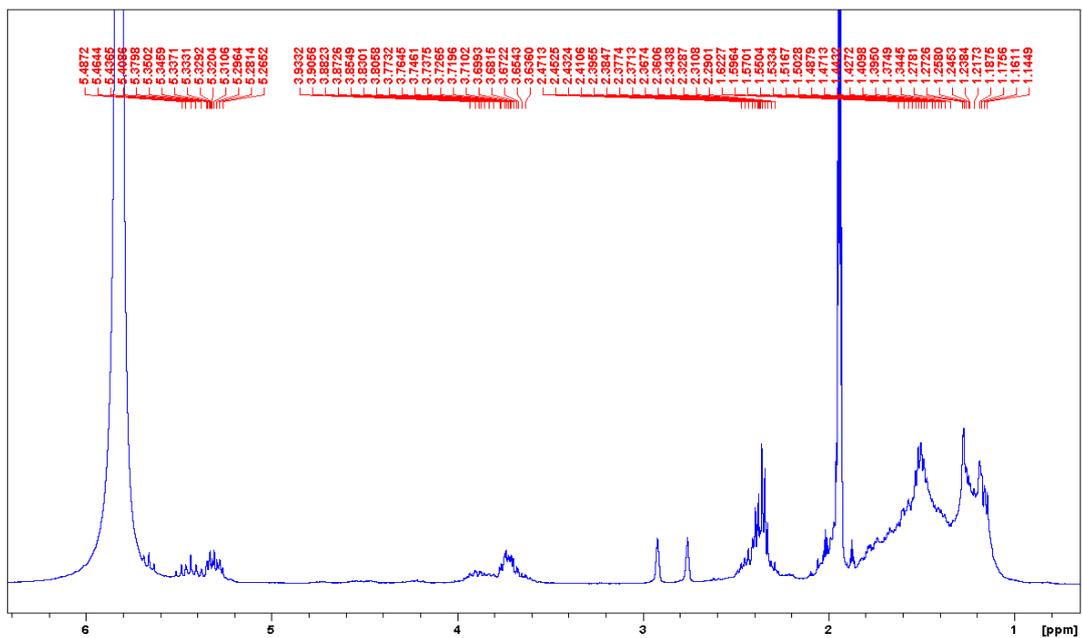
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

Abbildung A12: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von isomerenreinem (Z/Z)-1,9-CHDD nach Zugabe von Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in einem DMA-*d*<sub>9</sub>/MeCN-*d*<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O-Gemisch.



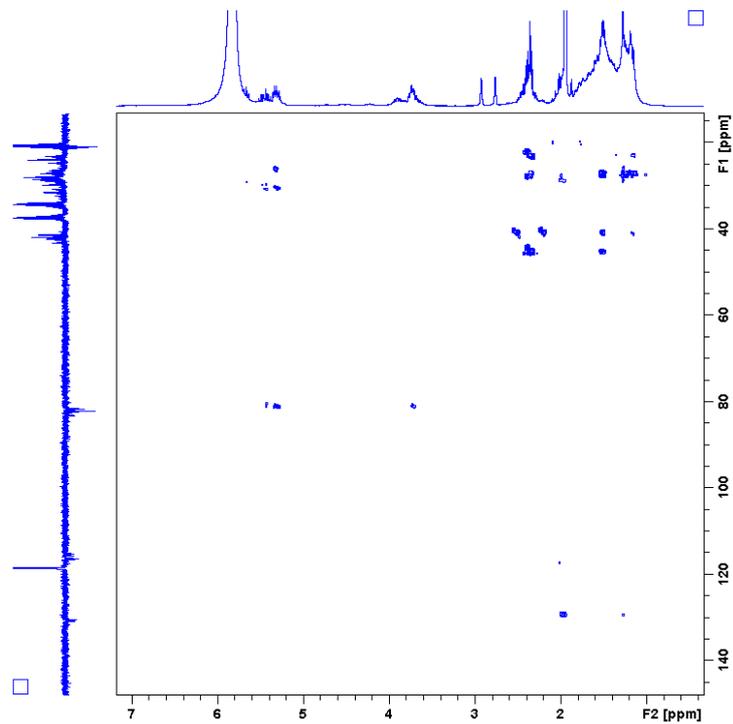
**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-NMR-Spektrum**

Abbildung A15:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-NMR-Spektrum von isomerenreinem (Z/Z)-1,9-CHDD nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

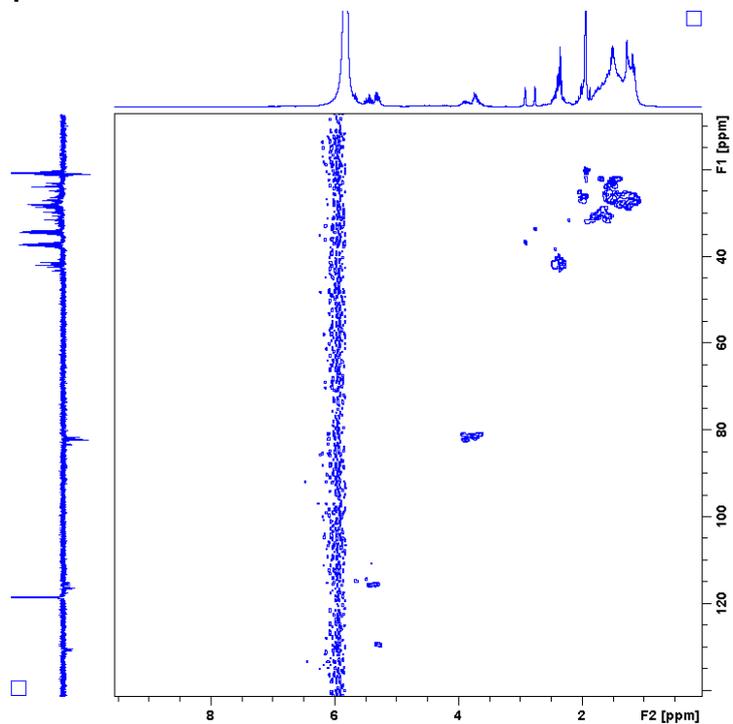
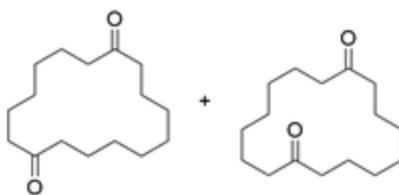
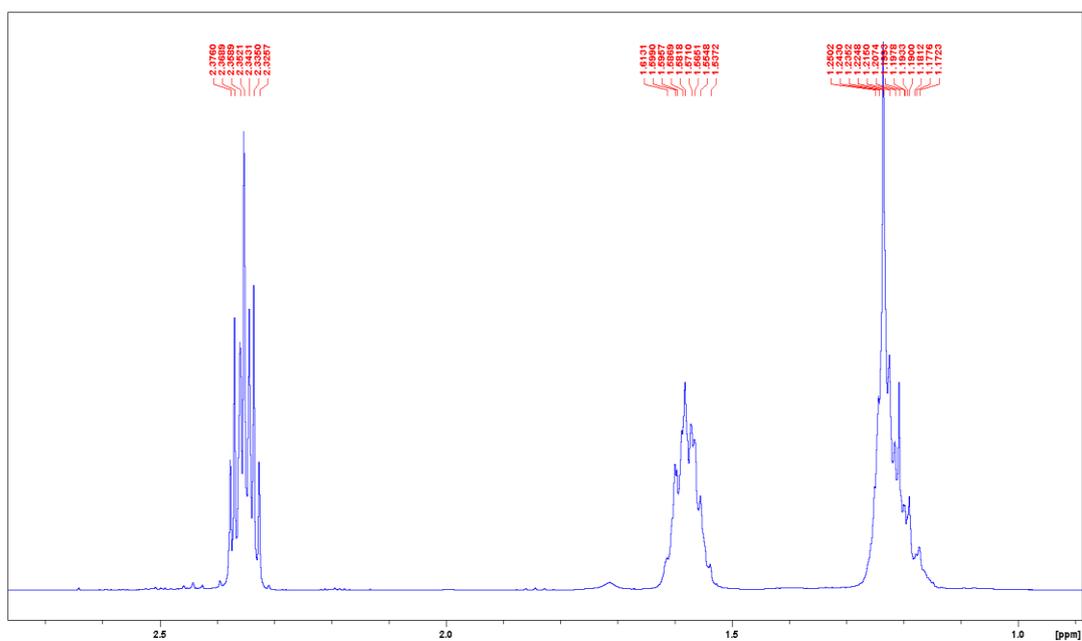
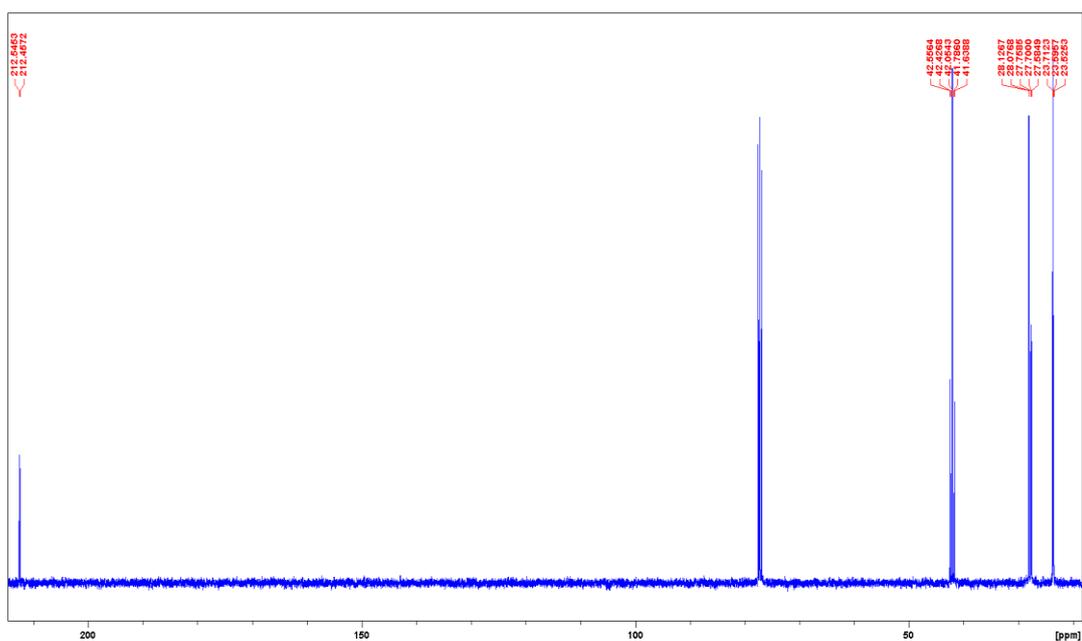
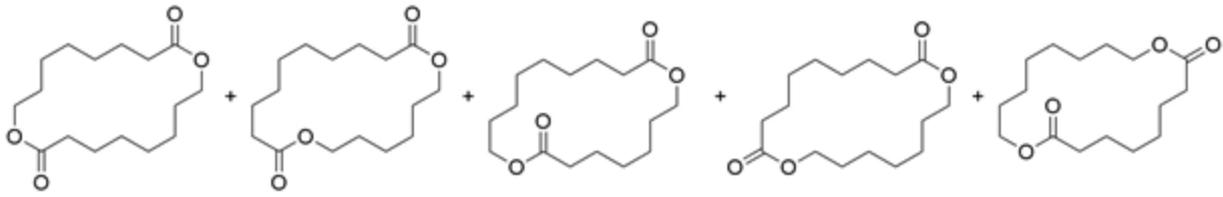
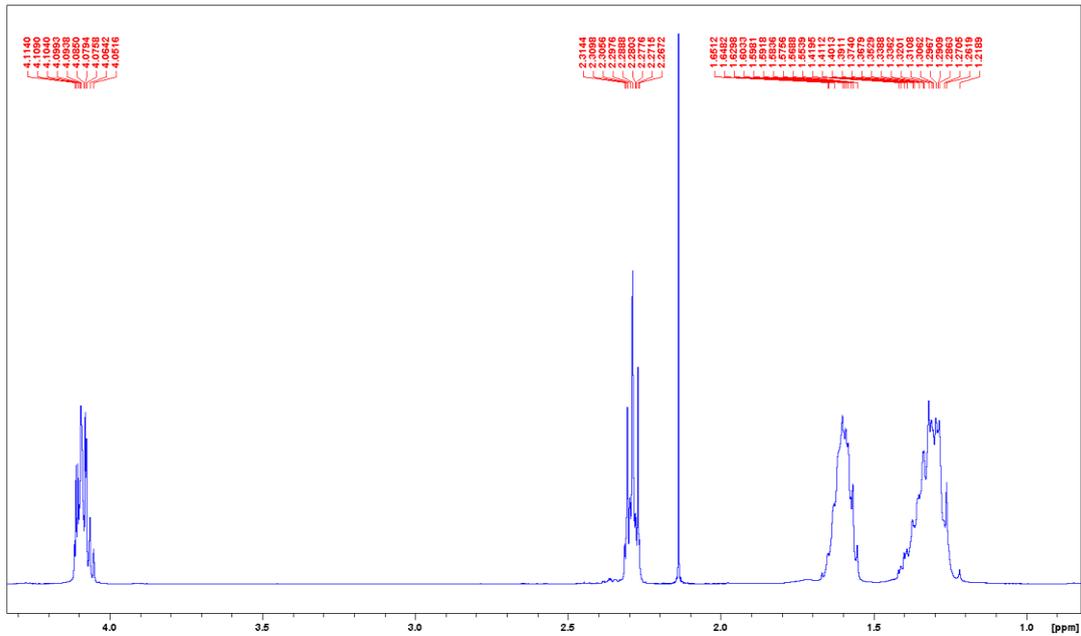
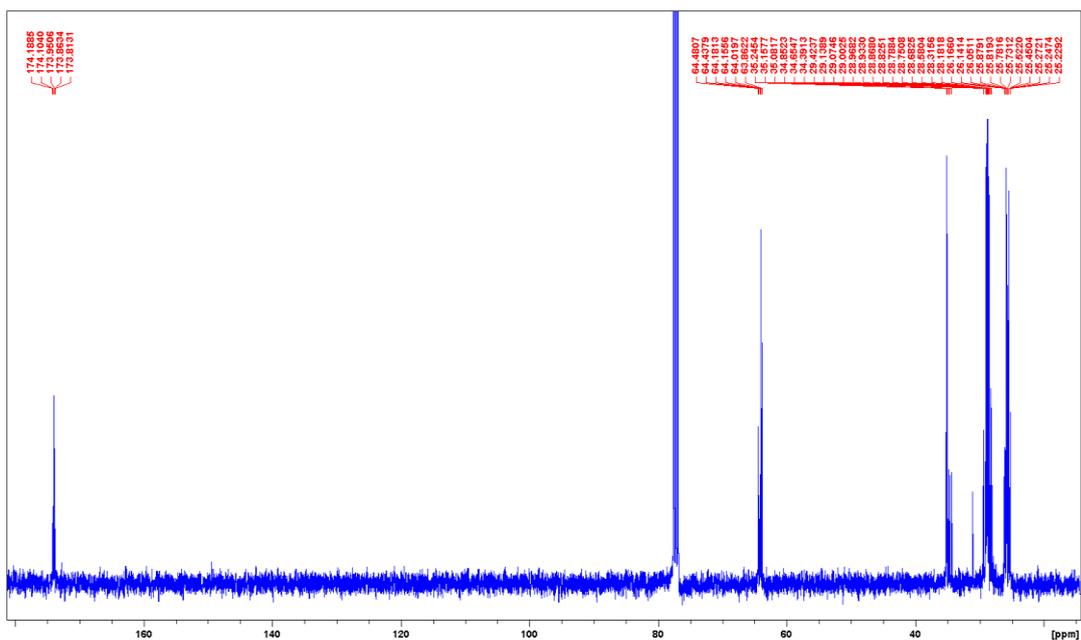
 **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Spektrum**

Abbildung A16:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Spektrum von isomerenreinem (Z/Z)-1,9-CHDD nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  in einem  $\text{DMA-}d_9/\text{MeCN-}d_3/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch.

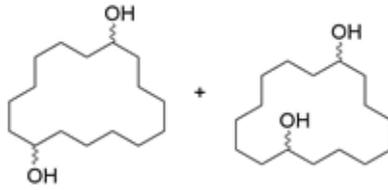
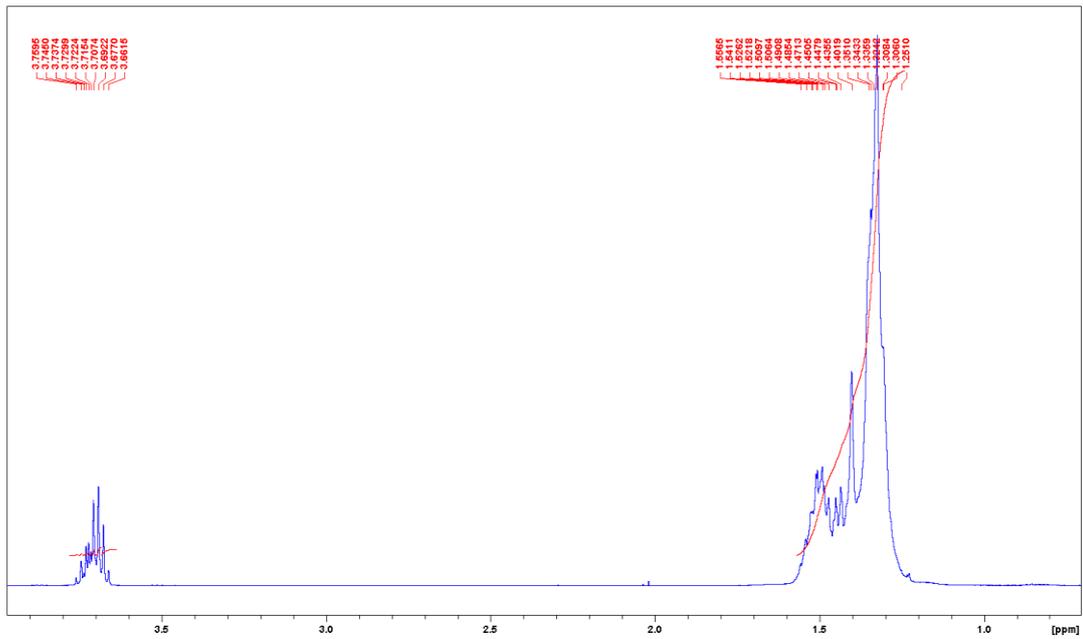
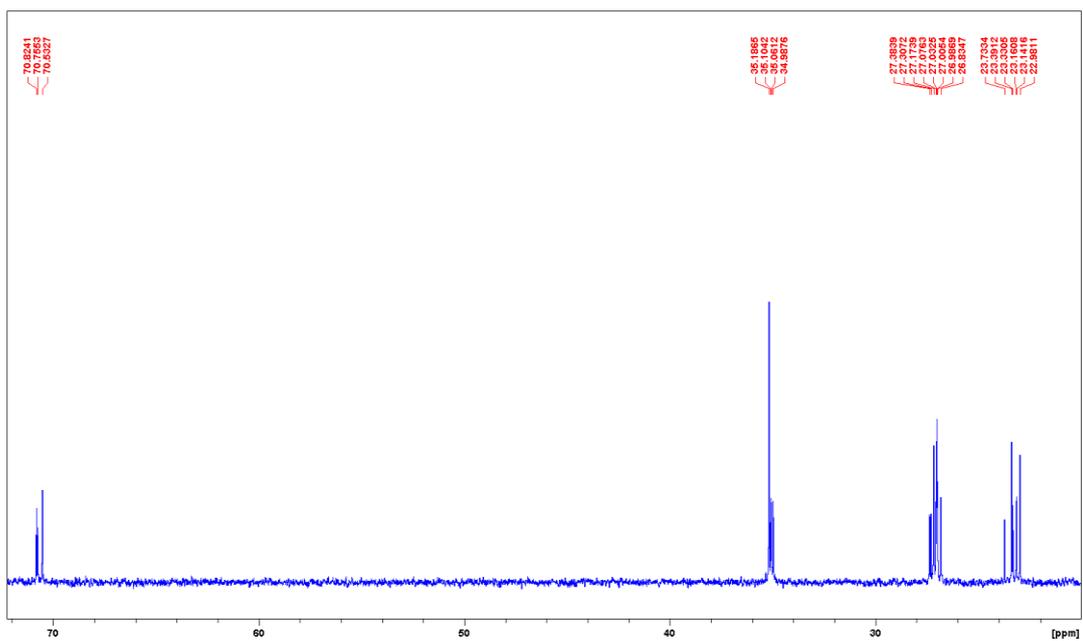
## Isomeres Diketongemisch 1,8/9-CHDDon

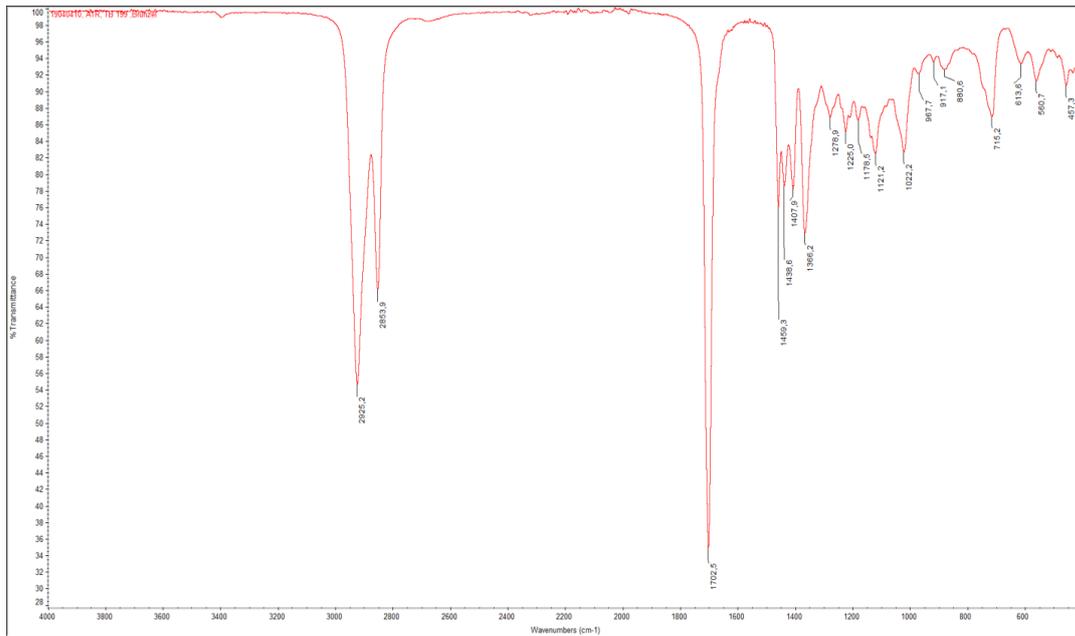
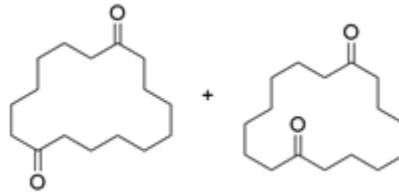
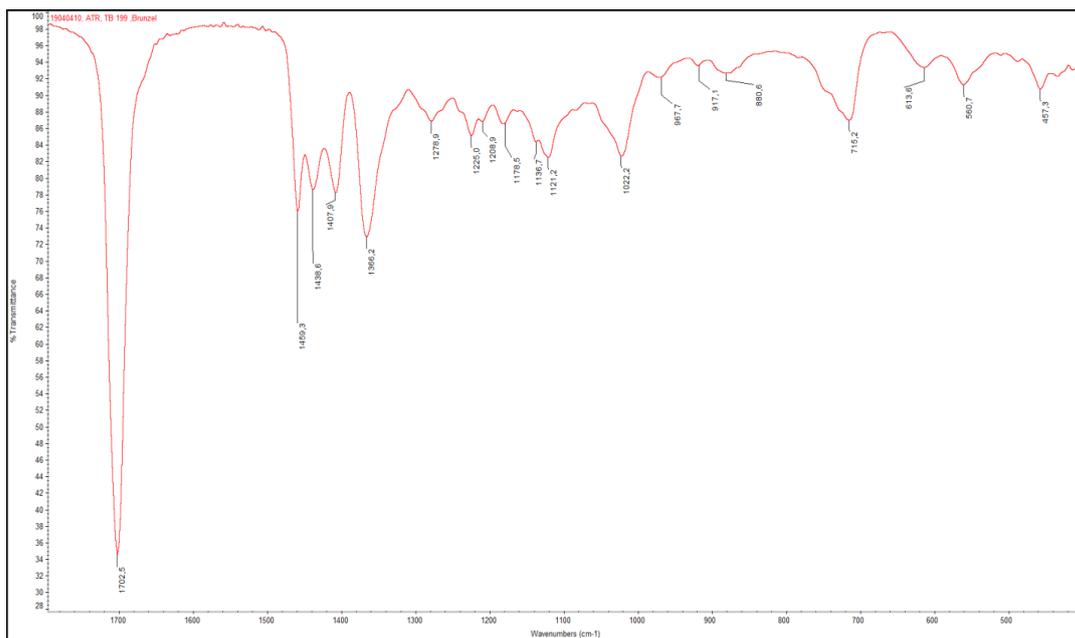
<sup>1</sup>H-NMR-SpektrumAbbildung A17: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des isomeren Diketons 1,8/9-CHDDon in CDCl<sub>3</sub>.<sup>13</sup>C-NMR-SpektrumAbbildung A18: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des isomeren Diketons 1,8/9-CHDDon in CDCl<sub>3</sub>.

## Isomeres Makrodiolid

 $^1\text{H-NMR}$ -SpektrumAbbildung A19:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isomeren Makrodioliddegemischs in  $\text{CDCl}_3$ . $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum

## Isomeres Diolgemisch 1,8/9-CHDDol

 $^1\text{H-NMR}$ -SpektrumAbbildung A21:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des makrocyclischen Diolgemischs in  $\text{CDCl}_3$ . $^{13}\text{C-NMR}$ -SpektrumAbbildung A22:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des makrocyclischen Diolgemischs in  $\text{CDCl}_3$ .

**ATR-IR-Spektren****1,8/9-CHDDon**Abbildung A23: ATR-IR-Spektrum des isomeren Diketons 1,8/9-CHDDon im Bereich von 4000-400 cm<sup>-1</sup>.Abbildung A24: Fingerprintbereich aus Abbildung A23 im Bereich von 1800-400 cm<sup>-1</sup>.

## 8. Anhang

### Isomeres Makrodiolid

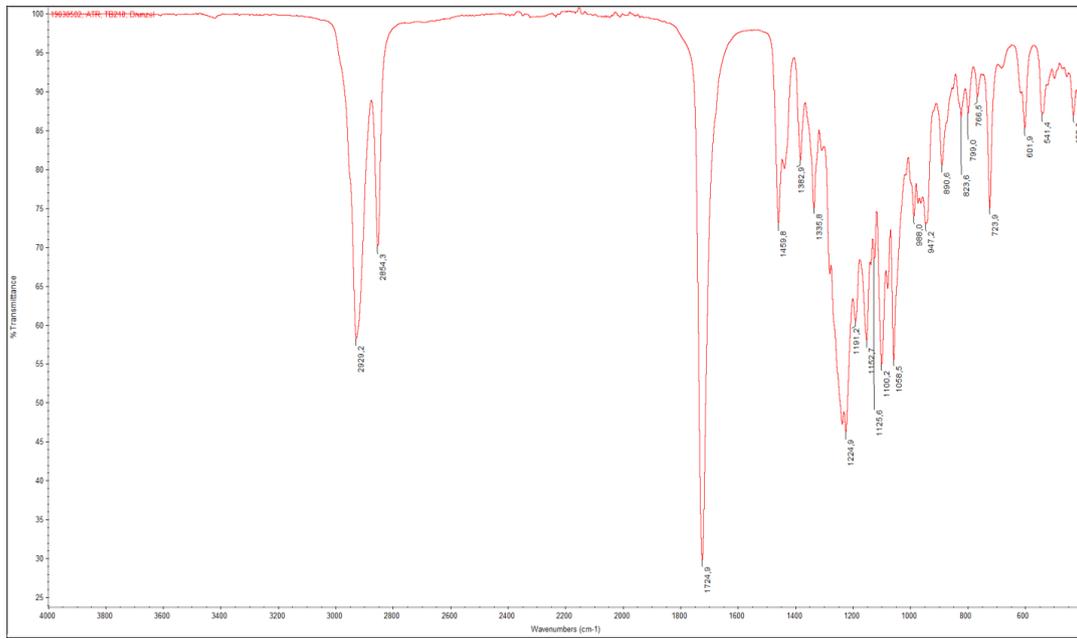
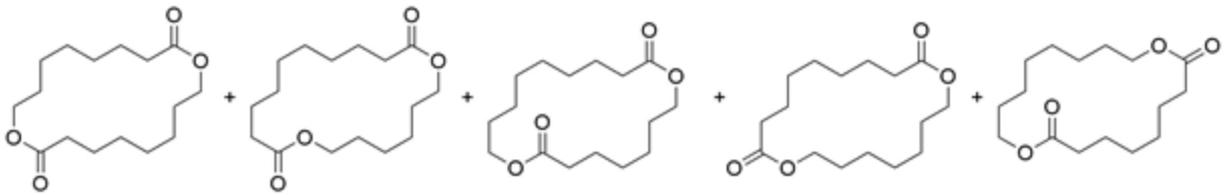


Abbildung A25: ATR-IR-Spektrum des isomeren Makrodiolidgemischs im Bereich von 4000-400 cm<sup>-1</sup>.

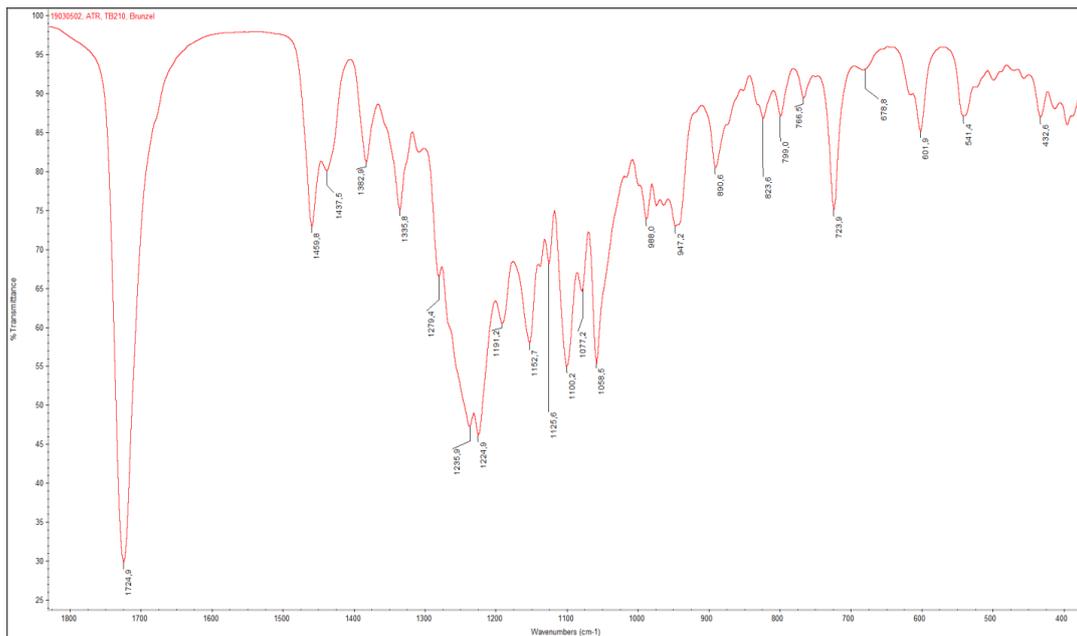


Abbildung A26: Fingerprintbereich aus Abbildung A25 im Bereich von 1800-400 cm<sup>-1</sup>.

## 8. Anhang

### Isomeres Diolgemisch 1,8/9-CHDDol

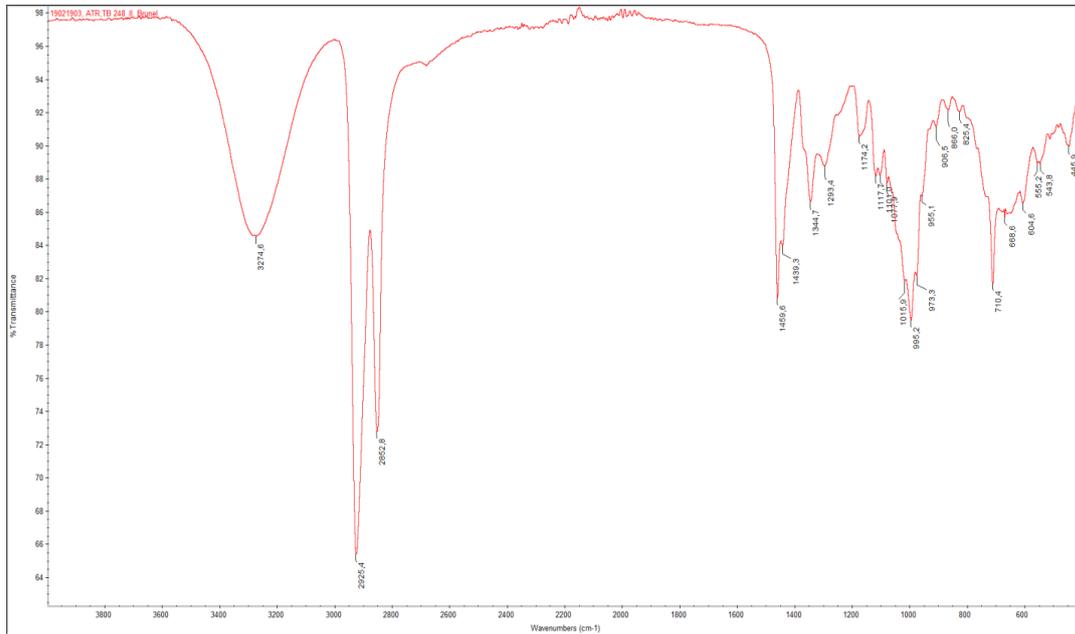
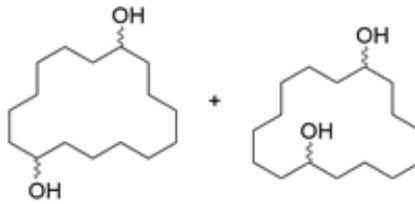


Abbildung A27: ATR-IR-Spektrum des makrocyclischen Diolgemischs im Bereich von 4000-400 cm<sup>-1</sup>.

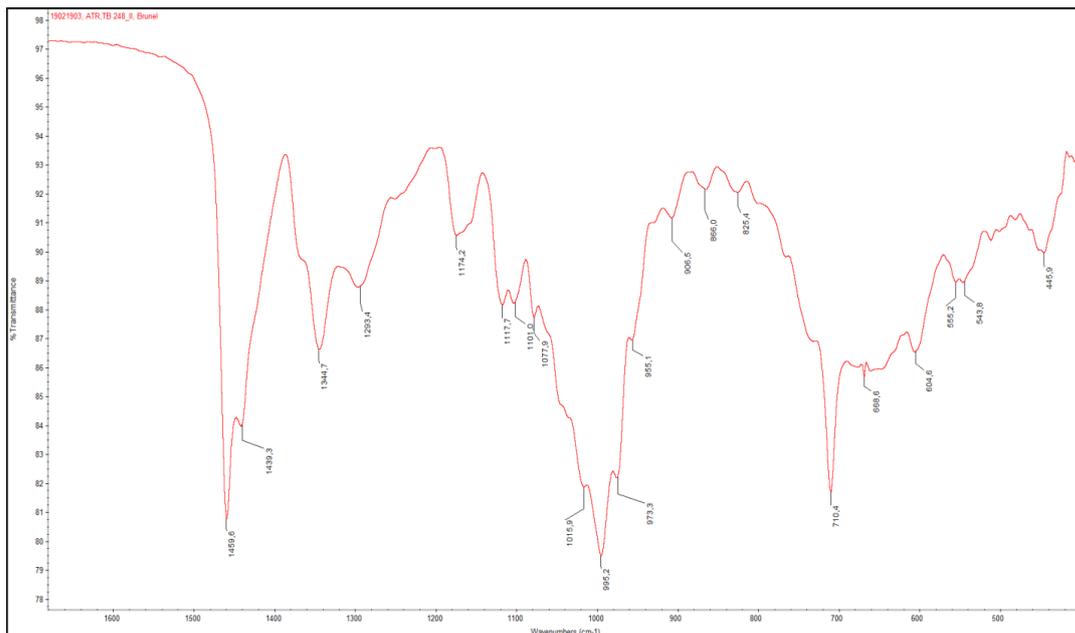


Abbildung A28: Fingerprintbereich aus Abbildung A27 im Bereich von 1700-400 cm<sup>-1</sup>.

## GC/MS-Kopplung

### Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD

#### Aerobe Oxidationsbedingungen

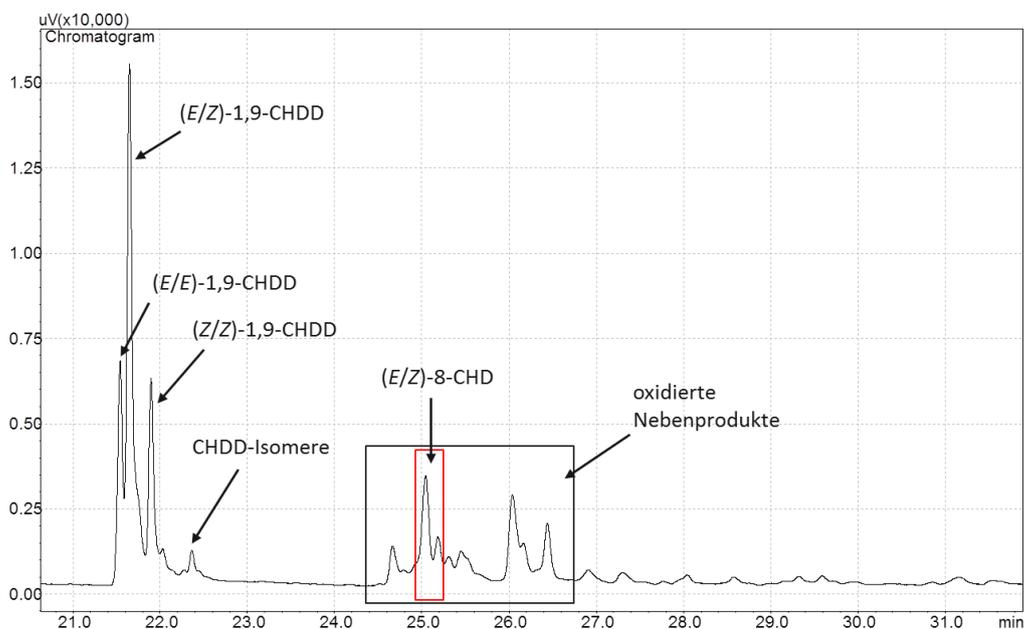


Abbildung A29: Gaschromatogramm nach Beendigung der Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zur Validierung des Reaktionssystems: Aerobe Oxidationsreaktion nach Kaneda *et al.* [160, 162].

#### Anaerobe Oxidationsbedingungen

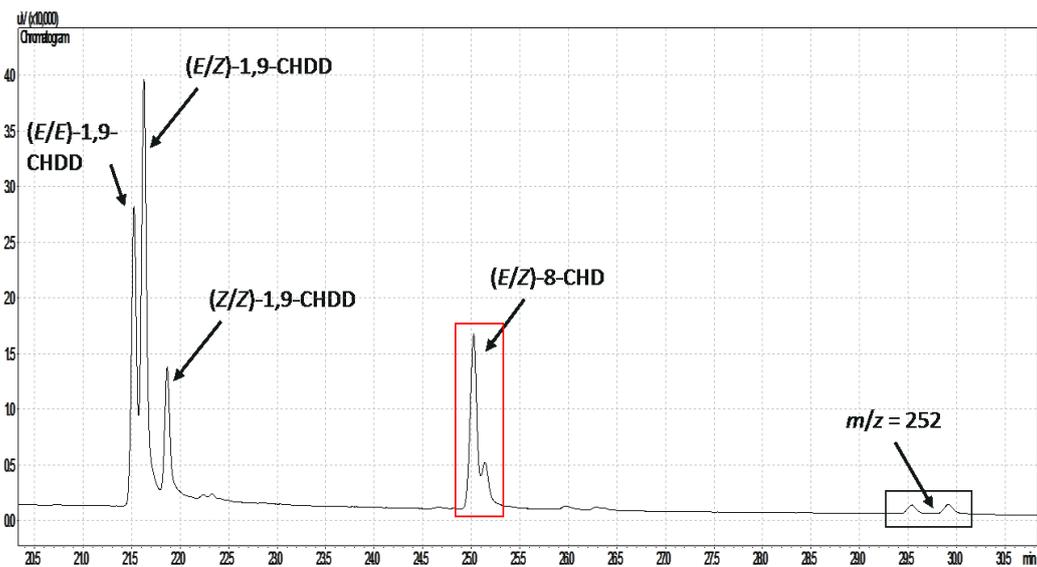


Abbildung A30: Gaschromatogramm nach Beendigung der Wacker-Oxidation von 1,9-CHDD zur Validierung des Reaktionssystems: Anaerobe Oxidationsreaktion nach Grubbs *et al.* [157].

## Wacker-Oxidation von 8-CHD zu 1,8/9-CHDDon

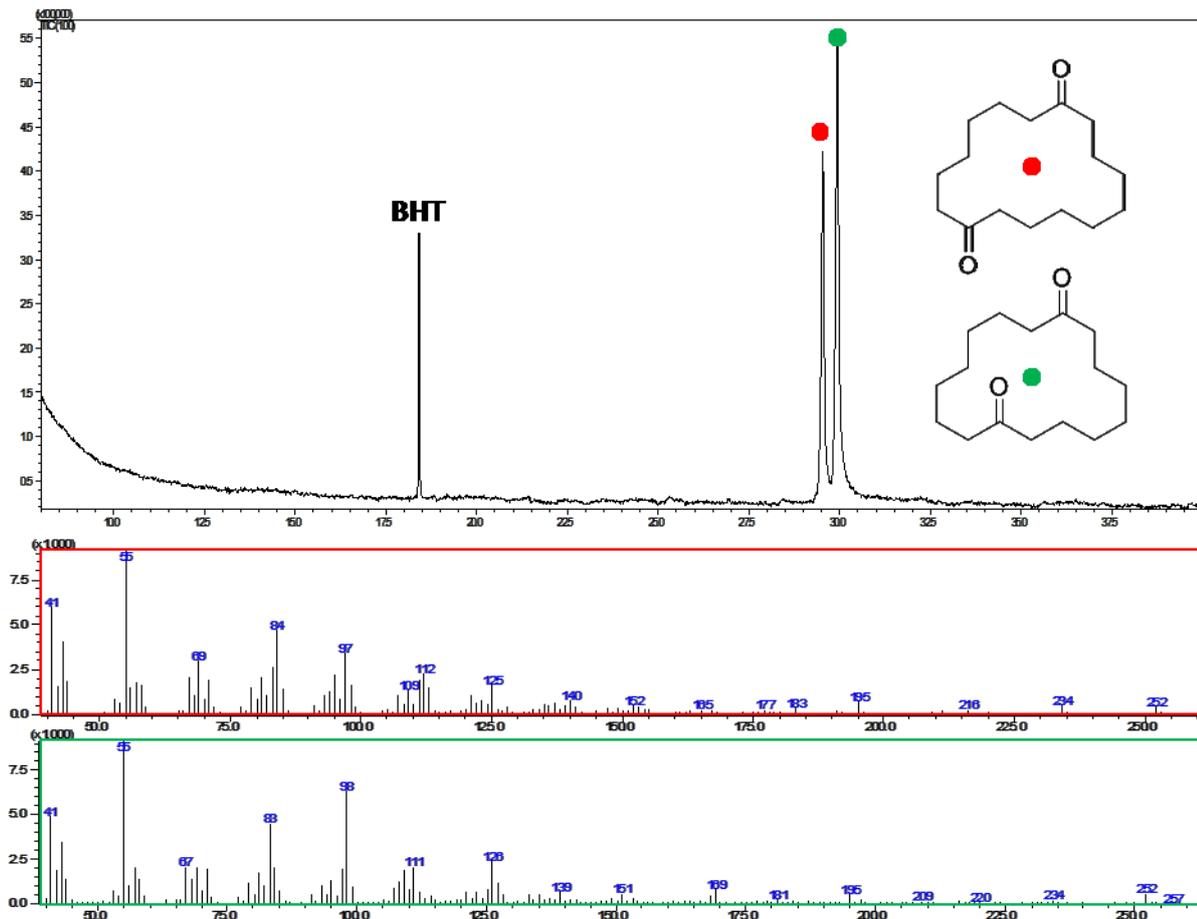


Abbildung A31: Gaschromatogramm und zugehörige Massenspektrogramme für das Diketongemisch 1,8/9-CHDDon.

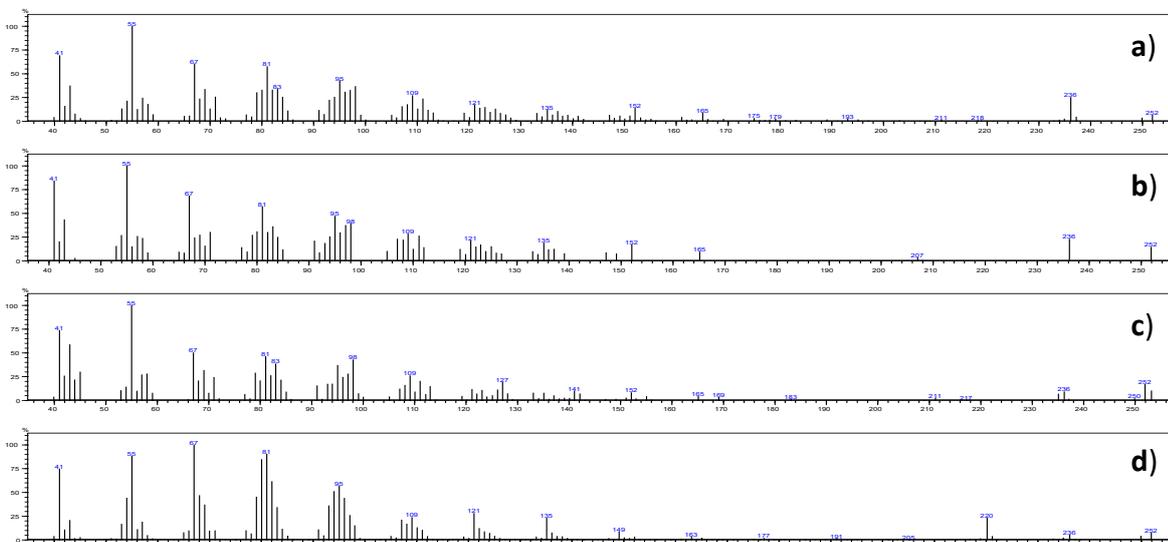
Hydrierung von 1,8/9-CHDDon zu 1,8/9-CHDDol

Abbildung A32: MS-Fragmentierungen für das Produktgemisch der Hydrierung von 1,8/9-CHDDon aus Abbildung 59: a) Pt/C (1. Signal); b) Pt/C (2. Signal); c) Pd/C; d) Ru/C.





## Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

Name: Tom Brunzel  
Geburtsdatum: 20.09.1991  
Geburtsort: Neumünster  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
E-Mail: tom.brunzel20@gmail.com

### Akademischer Werdegang

10/16 – 10/19 Promotion am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock  
10/14 – 09/16 Masterstudium Chemie am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock  
10/11-09/14 Bachelorstudium Chemie an der Universität Rostock

### Berufserfahrung

09/16 Wissenschaftlicher Angestellter im Bereich „Heterogen-katalytische Verfahren“ am Leibniz-Institut für Katalyse e.V.  
09/15 – 09/16 Studentische Hilfskraft im Bereich „Heterogen-katalytische Verfahren“ am Leibniz-Institut für Katalyse e.V.







## Veröffentlichungen

### Publikationen

S. Oschatz, T. Brunzel, X. F. Wu, P. Langer, *Catalyst-free synthesis of 2-aryl-1,2-dihydroquinazolin-4(1H)-thiones from 2-aminobenzothio-amides and aldehydes in water*, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 1150-1150.

T. Brunzel, J. Heppekausen, J. Panten, A. Köckritz, *Selective Wacker type oxidation of a macrocyclic diene to the corresponding monounsaturated ketone used as fragrance*, *RSC Adv.*, 2019, **9**, 27865-27873.

### Patente

T. Brunzel, A. Köckritz, A. Martin, D. Jaime, *Verfahren zur Synthese eines ungesättigten makrozyklischen Ketons*, 25.10.2017, WO2019081009 (A1).

T. Brunzel, A. Köckritz, *Verfahren zur Herstellung ungesättigter makrozyklischer Ketone (II)*, 17.01.2019, EP2019/051091.

### Vorträge

T. Brunzel, J. Heppekausen, A. Köckritz, *Selective Wacker oxidation of a macrocyclic diene to a monounsaturated carbonyl compound used for the fragrance industry in one step*, 7th International Conference on Green Chemistry and Technology, Dublin (Irland), 2018.

### Poster-Präsentationen

T. Brunzel, J. Heppekausen, D. Jaime, M. Chęciński, A. Köckritz, *Selective Wacker oxidation of a macrocyclic diene to a monounsaturated carbonyl compound used as fragrance*, Jahrestagung der Fachgruppe Nachhaltige Chemie, Aachen, 2018.