

Entwicklung einer reversiblen Festphasensynthese

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor Ingenieurs

genemigte
Dissertation
vorgelegt von

Dipl.-Ing. Achim Porzelle
aus Hanau

Berichterstatter: Prof. Dr. W.-D. Fessner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. J. Lindner

Tag der Einreichung: 03.11.2003

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2003

Darmstadt 2003

D 17

Für meine Mutter und meine Schwester

*I never wanted to know
Never wanted to see
I wasted my time till time wasted me
I never wanted to go
I always wanted to stay
'Cause the person I am
Are the parts that I play
So I plot and I plan
And I hope and I scheme
To the lure of the night
Filled with unfinished dreams
And I'm holding on tight
To a world gone astray
As they charge me for years
I can no longer play*

Jon and Criss Olivia

Herrn Professor Dr. W.-D. Fessner danke ich für die interessante Themenstellung, der steten Bereitschaft zur Diskussion und den vielen nützlichen Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Herrn Professor Dr. H. J. Lindner danke ich für die freundliche Übernahme der Mitberichterstattung.

Ferner möchte ich den Mitarbeitern der Serviceabteilungen, Frau K. Jungk, Herrn K. O. Runzheimer und Herrn Dr. S. Braun für die NMR-Spektroskopie, Frau Ch. Rudolph und Herrn Prof. Dr. J.J. Veith für die Massenspektrometrie sowie Frau R. Lewerenz für die Elementaranalysen, danken.

Außerdem gilt mein Dank Frau I. Hirz, Herrn H.-W. Peter, Herrn B. Seibert und der Seele unseres Arbeitskreises Frau G. Windsor.

In Rahmen der Vertiefungspraktika erhielt ich Unterstützung von Frau V. Lehr, Frau Ch. Hildebrandt, Frau M. Keil, Herrn H. Braun und Herrn F. Klasovsky.

Frau Dipl.-Ing. A. Ohl danke ich für die Unterstützung bei der Korrektur des Manuskripts.

Zuletzt seien auch die Kollegen des Arbeitskreises erwähnt, die „umgesiedelten Aachener“ und die „alten“ Darmstädter, besonders Herrn Dipl.-Ing. M. Adler für die ständige Hilfe beim Umgang mit Computern und deren Software und Herrn Dipl.-Ing. M. Dröscher für die vielen Diskussionen und den etwas anderen Blick der Dinge.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Mutter und meiner Schwester für ihre Unterstützung bedanken und bei meinen **alten** Freunden, für ihre moralische Hilfe und ihre Geduld mit mir, war in letzter Zeit bestimmt nicht einfach.

1. EINLEITUNG	1
1.1. FESTPHASENSYNTHESEN.....	1
1.1.1. Trägermaterialien und Linker für die Festphasensynthese.....	3
1.2. WASSER, DAS ELEMENT DES LEBENS	4
1.3. WASSER ALS LÖSEMittel	5
1.4. „GREEN CHEMISTRY“	8
1.5. ORGANISCHE SYNTHese IN WASSER (IN WÄSSRIGER LÖSUNG)	9
1.5.1. C-C-Verknüpfungsreaktionen	9
1.5.2. Einführung und Transformation funktioneller Gruppen	13
1.5.3. Weitere Reaktionen	15
1.6. BIOTRANSFORMATIONEN.....	15
2. ZIELSETZUNG	18
3. ALLGEMEINER TEIL	21
3.1. HYDROPHOBE WECHSELWIRKUNGEN ALS NEUE VERANKERUNGSSTRATEGIE IN DER FESTPHASENCHEMIE	21
3.1.1. Trennungsstrategien in der Synthese.....	21
3.1.2. Begriffsdefinition	22
3.1.3. Andere Konzepte	23
3.1.4. Das neue, reversible Konzept.....	26
3.1.5. Realisierung.....	29
3.2. „ANBINDUNG“ AN DIE MATRIX	32
3.3. TRENNUNG VON DER MATRIX	33
3.4. SYNTHese DER ANKERMOLEKÜLE.....	33
3.5. RP-UNTERSTÜTZTE SYNTHESen.....	37
3.5.1. Reaktionen vom Barbier-Typ	37
3.5.2. Michael-Addition	47
3.5.3. Baylis-Hillman Reaktion	52
3.5.4. 1,3-Dipolare Cycloaddition	58
3.5.5. Palladium-katalysierte Reaktionen.....	79
3.5.6. Aldol- und Mannich-Reaktionen.....	88
3.5.7. Epoxidierungen.....	92
3.5.8. Diels-Alder-Reaktionen.....	94

3.5.9.	Metathese oder En-Reaktion.....	96
3.5.10.	Synthese von N-Heterocyclen aus Kohlenhydraten	98
3.5.11.	Enzymatische Reaktionen.....	106
4.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	108
	KONZEPT.....	108
	REALISIERUNG	109
	REAKTIONSFÜHRUNG	110
	REAKTIONEN AN DER FESTPHASE.....	111
	AUSBLICK	114
5.	EXPERIMENTELLER TEIL	115
5.1.	GERÄTE, CHEMIKALIEN UND MATERIALIEN	115
5.1.1.	Allgemeine Bemerkungen.....	115
5.1.2.	NMR-Spektroskopie	115
5.1.3.	Massenspektroskopie	116
5.1.4.	Geräte	116
5.1.5.	Matrix (RP-Material)	116
5.1.6.	Chromatographie.....	116
5.2.	SYNTHESEN.....	117
5.2.1.	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	117
5.2.2.	Synthesen	123
6.	LITERATURVERZEICHNIS	279

Abkürzungsverzeichnis

4-PPNO	4-Phenylpyridin- <i>N</i> -Oxid
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalent
BAIB	(Diacetoxyiod)benzol
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
BTEAC	Benzyltriethylammoniumchlorid
Bz	Benzoyl
CH	Cyclohexan
Cy	Cyclohexyl
d	Tage
DA	Diels-Alder
DABCO	Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5)
DC	Dünnschichtchromatographie
DHAP	Dihydroxyacetonphosphat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigester
elem.	elementar
EtOAc	Essigester
EtOH	Ethanol
EWG	elektronenziehende Gruppe
FruA	D-Fructose-1,6-bisphosphat-aldolase
FT	Fourier-Transformation
FucA	L-Fuculose-1-phosphat-aldolase
ges.	gesättigt

IV ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GMF	5-Glucosylmethylfuran
GPC	Gelphasenchromatographie
h	Stunde
HMF	5-Hydroxymethylfuran
HV	Hochvakuum
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
Lsg.	Lösung
MeOH	Methanol
min.	minute
MS	Massenspektrometrie
nm	nanometer
NMR	<i>nuclear magnetic resonanz</i> ; magnetische Kernresonanz
Nu	Nucleophil
OAc	Acetat
org.	organisch
OTf	Triflat
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Phenyl
Prop-Ara	Propargylarabinosid
Prop-GalAc ₄	Propargyl-tetra- <i>O</i> -acetylgalactosid
Prop-LacAc ₇	Propargyl-hepta- <i>O</i> -acetyllactosid
Prop-Man	Propargylmannosid
Prop-XylAc ₃	Propargyl-tri- <i>O</i> -acetylxylosid
PS	Polystyrol
PTC	Phasentransferkatalyse
quant.	quantitativ
RCM	Ringschlussmetathese
RhuA	L-Rhamnulose-1,6-bisphosphat-aldolase
ROM	Ringöffnungsmetathese
RP	<i>reversed phase</i> , Umkehrphase
RT	Raumtemperatur

SC	Säulenchromatographie
SDS	Natriumdodecylsulfat
SPOS	<i>solid phase organic synthesis</i> , organische Chemie an fester Phase
TagA	D-Tagatose-1,6-bisphosphat-aldolase
TBDMS	<i>tert</i> -Butyltrimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
THF	Tetrahydrofuran
TMGA	Tetramethylguanidiniumazid
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
TPPTS	Triphenylphosphin-3,3',3''-trisulfonsäure-Trinatriumsalz
UV/VIS	ultaviolett / sichtbares Licht
ÜZ	Übergangszustand
verd.	verdünnt
WW	Wechselwirkung

1. EINLEITUNG

1.1. Festphasensynthesen

Seit den Arbeiten von Merrifield in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts ist die Festphasensynthese eine Alternative zur klassischen Synthese in Lösung.¹ Bei der herkömmlichen Festphasensynthese wird das Ausgangsmolekül durch eine kovalente Bindung über einen Linker an die Festphase gebunden. Die Festphase besteht dabei aus einem in der Regel unlöslichen polymeren Trägermaterial, das durch einen Linker funktionalisiert ist. Diese Unlöslichkeit ermöglicht die Trennung von der Reaktionslösung und der darin gelösten Reaktanden durch einfache Filtration. Die meisten Arbeiten beschäftigten sich ursprünglich mit dem Aufbau von Polypeptiden und Oligonucleotiden. Bei der Synthese von Oligo- oder Polymeren besteht der Vorteil darin, dass der Aufbau durch wiederkehrende Reaktionsabläufe mit ähnlichen Reaktanden erfolgt. Die repetitive Reaktionsfolge legt eine Automatisierung nahe, die insbesondere für die Festphasensynthese von Oligo- und Polypeptiden in immer stärkerem Umfang perfektioniert worden ist.^{2, 3, 4, 5} Der Aufbau von niedermolekularen organischen Verbindungen hingegen hat erst in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen. Bei Festphasen-unterstützten Synthesen muss grundlegend zwischen zwei Typen unterschieden werden: Zum einen handelt es sich um Reaktionen, bei denen ein Reagenz an die Festphase gebunden ist, während das Produkt sich in dem umgebenden Lösemittel befindet; für diesen Typ wurden mittlerweile viele Reagenzien entwickelt, mit denen verschiedene Reaktionen durchgeführt werden können wie z.B. Hydrierungen oder Oxidationen.⁶ Einen umfassenden Überblick in diese Technik bietet der Übersichtsartikel von *Ley et al.*,⁷ der die Literatur bis April 2000 zusammenfasst. Bei dem weitaus häufigeren anderen Fall fungiert die Festphase als Schutzgruppe für eine funktionelle Gruppe im Substratmolekül und die eingesetzten Reagenzien befinden sich in homogener Lösung. Im letzteren Fall gliedert sich die Synthese dabei in drei allgemeine Schritte:

1. Anbindung des Substrates an den Festphasen-gebundenen Linker.
2. Chemische Umsetzung am gebundenen Substrat.
3. Abspaltung der Produkte vom Linker.

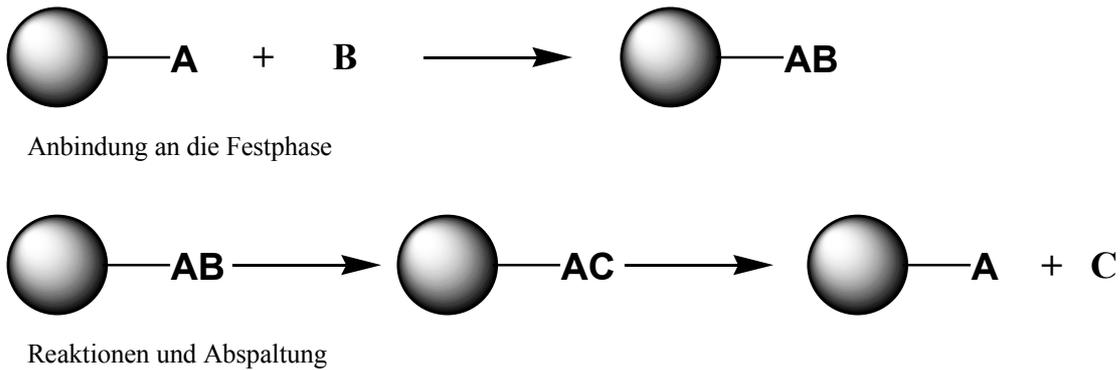


Abbildung 1: Herkömmliche Festphasenstrategie

Diese Verfahrensweise bietet folgende Vorteile:

- **Vereinfachte Reaktionsführung:** Zeitaufwendige Reinigungs- und Isolierungsschritte werden durch einfache Filtrationen ersetzt und damit vereinfacht. Die im Überschuss eingesetzten Reagenzien werden dabei zusammen mit der Lösung vom polymergebundenen Produkt getrennt.
- **Thermodynamische Beeinflussung des Reaktionsverlaufs:** Die Möglichkeit, mit hohem Überschuss an Reagenzien zu arbeiten, erhöht in der Regel den Umsatz der Reaktion.
- **Regenerierung des Trägers:** Nachdem das Produkt von der Festphase abgespalten wurde, kann der Träger evtl. für die nächste Reaktion wiederverwendet werden.
- **Prinzip der hohen Verdünnung:** Die geringe Beladungsdichte der Festphasen verhindert durch die isolierte Stellung der reaktiven Gruppen unerwünschte Nebenreaktionen, z. B. Mehrfachkupplung bei polyvalenten Reagenzien und Quervernetzung.
- **Automatisierung der Reaktionsschritte:** Beim Aufbau von Oligo- oder Polymeren ist eine Automatisierung und damit ein weiterer Zeitgewinn möglich.⁶

Da bestimmte Reaktionen trotz Einsatz hoher Reagenzüberschüsse nicht quantitativ zum gewünschten Produkt verlaufen, sind nicht alle Reaktionen aus der Lösung direkt auf die Festphase übertragbar. Die resultierenden Verunreinigungen des Produkts sind auf der Festphase nicht abzutrennen, so dass man nach einer mehrstufigen Synthese vor einem großen Trennproblem steht. Ein weiteres Problem stellt die Analytik dar, da herkömmliche Methoden (NMR, IR, MS) mit an das Trägermaterial gebundenen Molekülen nur schwer anwendbar sind. Es wurden zwar inzwischen einige spezielle Varianten wie z. B. FT-IR, FT-Raman-Spektroskopie, ^{13}C -NMR am Festkörper („*magic angle*“ NMR) oder in der Gelphase entwickelt, doch sind diese noch nicht durchweg zufriedenstellend entwickelt, bzw. verlangen entsprechende Gerätschaften und *Know how*, das nicht überall zur Verfügung steht.⁶

1.1.1. Trägermaterialien und Linker für die Festphasensynthese

Die richtige Wahl des Trägermaterials und des Linkers sind für den Erfolg einer Festphasensynthese von entscheidender Bedeutung. Die Trägermaterialien besitzen in den verschiedenen Lösemitteln individuelle Quelleigenschaften. Das Quellverhalten bestimmt wiederum die dreidimensionale Struktur der Festphase und durch diese wird maßgeblich die Zugänglichkeit der funktionellen Gruppen bestimmt. Je besser das Quellverhalten ist, um so größer wird die zur Verfügung stehende Oberfläche. Letztere garantiert, dass die Linkerfunktionen weit voneinander entfernt sind und damit das Prinzip der hohen Verdünnung seine Gültigkeit erlangt.

Der mit dem Trägermaterial verbundene Linker bestimmt entscheidend die Anknüpfungs- und Abspaltungsbedingungen der Syntheseprodukte für die Festphase. Die Verankerung muss einerseits stabil gegen die während der Reaktionsfolge eingesetzten Chemikalien und Bedingungen sein, andererseits muss sie sich quantitativ unter möglichst milden Bedingungen spalten lassen, damit das Syntheseprodukt nicht zerstört wird. Die aus der Peptidchemie bekannten Linker sind meist stabil gegenüber Basen und schwachen Säuren, eignen sich aber meist nur zur Immobilisierung von Carbonsäuren.⁶ Den Anfang zur heutigen Vielfalt der Linker machte der von *Thompson* und *Ellmann* entwickelte (6-Hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-Linker, der zur Immobilisierung von Alkoholen dient.⁸ In den letzten zehn Jahren hat es eine schier unzählbare Fülle an Veröffentlichungen gegeben, die sich mit der Festphasenchemie, der Festphasenstrategie und den Anknüpfungsmöglichkeiten an die Festphase beschäftigen. Für fast jede Reaktion wurde ein passender Linker und eine Abspaltungsstrategie entworfen und in die Literatur eingeführt.⁹ Neben den „alten“ Strategien

wie Hydrolyse oder Abspaltung durch nucleophilen Angriff wurden in letzter Zeit Linker entwickelt, die reduktiv oder oxidativ spaltbar sind, sowie lichtempfindliche Linker, die durch Photoreaktionen gespalten werden können.¹⁰ Auch die Entwicklung von spurlosen Linkern (*traceless linker*), die im Zielmolekül keine funktionelle Gruppe zurücklassen, wurde in jüngerer Zeit forciert.^{11, 12} Wegen der Fülle an Reaktionen, Linkern und Spaltungsstrategien können einzelne Reaktionen oder mehrstufige Synthesen geplant werden, mit der Option auf unterschiedliche Synthesestrategien.^{13, 14}

1.2. Wasser, das Element des Lebens

Wasser ist die häufigste Verbindung in der Biosphäre unseres Planeten. Die Weltmeere bedecken ca. 70% der Oberfläche, während die restlichen 30% der Erdoberfläche zudem noch von Flussläufen, Bächen und Seen überzogen sind. Das Vorkommen von flüssigem Wasser wird auf 1.4×10^{21} kg geschätzt.¹⁵ Neben diesen Vorkommen liegt Wasser zusätzlich als „gelöster“ Bestandteil in der Luft oder in fester Form an den Polkappen vor. Einen weiteren Beitrag zum Gesamtvorkommen des Wassers liefert das in Mineralien gespeicherte Kristallwasser ($\sim 0.8 \times 10^{21}$ kg).¹⁵

Weitaus wichtiger ist jedoch die Tatsache, dass die belebte Welt zum größten Teil aus Wasser besteht. Im Menschen beträgt der Wasseranteil ca. 70%, in manchen Pflanzen wie der Salatgurke sind es 90%.¹⁶ Aus diesem Grund ist ohne Wasser Leben in unserem Sinne nicht denkbar. Wasser spielt eine fundamentale Bedeutung in vielen biologischen und chemischen Prozessen. Keine Substanz hat in den letzten hundert Jahren ein größeres Interesse geweckt als Wasser. Dies ist durch seine Bedeutung in der Genesis des Lebens und in seinen ungewöhnlichen Eigenschaften bedingt,^{17, 18} denn Wasser ist keine einfache Flüssigkeit. Durch die stark polaren Wasserstoffbrücken, die eine besondere Nahordnung der Wassermoleküle auch in der flüssigen Form bedingen, werden einige anomale physikalische und chemische Eigenschaften hervorgerufen. Die wohl bekannteste Anomalie des Wassers ist das Dichtemaximum, das in der flüssigen Phase liegt ($\sim 4^\circ\text{C}$).^{19, 20, 21} Zudem weist Wasser ein negatives Schmelzvolumen auf. Während die Dichte fast aller Flüssigkeit am Gefrierpunkt zunimmt, erhöht sich das Volumen von Wasser um 11%. Auf Grund dieser beiden Effekte frieren Flüsse und Seen von der Wasseroberfläche und nicht vom Boden her zu, was für die Entwicklung maritimer Lebensformen von entscheidender Bedeutung ist.²² Die Wärmekapazität C_p durchläuft ein Minimum (308 K) und ist mit ca. $76 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ vergleichsweise sehr hoch,²³ weshalb zum Erhitzen von Wasser mehr Energie gebraucht wird

als für die meisten anderen Substanzen. Dieses Verhalten hat großen Einfluss auf die Strömungen in den Ozeanen und damit auf das lokale und globale Klima. Zusätzlich sättigt sich die Atmosphäre mit Wasser an, das hauptsächlich über dem Meer verdampft, und gibt dieses in Form von Regen oder Schnee wieder ab. Dieser Kreislauf sorgt in erster Linie für die Temperaturregelung des Planeten.

1.3. Wasser als Lösemittel

Obwohl die Lebensvorgänge in der Natur uns die Vorzüge einer Chemie in Wasser aufzeigt, ist Wasser als Lösemittel in der Organischen Chemie lange Zeit vernachlässigt worden und war bis vor wenigen Jahrzehnten praktisch nicht existent. Anders in der Anorganischen Chemie, dort gilt Wasser seit je her als gutes Solvens. Dies liegt in der Struktur der Wasserstoffbrücken begründet, die eine hohe Dielektrizitätskonstante bewirken („Polarität“) sowie eine gute Leitfähigkeit (H^+ -Beweglichkeit in der Wasserstoffbrücke), die gut geeignet sind, um ionische Verbindungen zu stabilisieren und zu lösen (hydratisieren).

Die meisten Reaktionen werden in Lösemitteln durchgeführt, die idealerweise alle an der Reaktion beteiligten Komponenten gut lösen, den Reaktionsverlauf nicht negativ beeinflussen und bei der Aufarbeitung leicht abzutrennen sind. Leider ist die Löslichkeit vieler organischer Verbindungen in Wasser schlecht, weshalb es über lange Zeit als Reaktionsmedium nicht berücksichtigt wurde. Unter Umständen kann es aber zur Selbstorganisation von bipolaren (amphiphilen) Verbindungen in Wasser kommen, wie z. B. bei Seifen (hydrophober Effekt). Die Waschmittelindustrie macht sich diese Micellenbildung bei den verwendeten Tensiden zunutze. In der Natur kennen wir den Effekt auch bei Makromolekülen wie Enzymen, bei denen sich die tertiäre und quartäre Struktur auf das Wechselspiel von hydrophobem Effekt und polarer Hydratation ausbildet.²⁴

Mittlerweile gibt es einige Strategien, die Löslichkeitsproblematik von organischen Verbindungen entweder aufzuheben oder gar für die Synthese auszunutzen. Der verbreitetste Ansatz ist der Zusatz von organischen Cosolventien,²⁵ wobei niedere Alkohole, DMF, Aceton und Acetonitril Verwendung finden. Der Effekt der Cosolventien beruht auf der Verminderung der Wasserstoffbrückendichte. Alle Cosolventien haben einen Wasserstoffbrücken-Donor oder -Akzeptor, um die Löslichkeit in Wasser zu gewährleisten und einen kleinen organischen Teil, der das Netzwerk der Wasserstoffbrücken effektiv unterbricht, um unpolare Substanzen besser löslich zu machen. Allerdings verringert dies die positiven Eigenschaften von Wasser als Lösemittel hinsichtlich der hohen Polarität und des

hydrophoben Effekts. Eine weitere Methode ist die pH-Kontrolle, da die Löslichkeit von ionisierbaren Verbindungen in Wasser durch Zugabe von positiven oder negativen Ladungen oftmals erhöht werden kann.²⁶ Als drittes ist die Zugabe von *Surfactants* zu nennen. Hierbei handelt es sich um amphiphile Moleküle, die sich so anordnen, dass sie dem Wasser die geringste Oberfläche bieten (Micellenbildung). Dadurch bilden sich unpolare Regionen in der Wassermatrix aus, in denen sich organische Verbindungen besser lösen lassen.

Diese verschiedenen Varianten können je nach Bedarf und Möglichkeit eingesetzt werden. Die Entwicklung der Chemie in wässriger Lösung zielt aber dahin, diesen zusätzlichen Aufwand möglichst zu vermeiden.^{25, 27, 28, 40} Trotz dieser bekannten Methoden wurde erst durch die bahnbrechenden Entdeckungen von Rideout und Breslow^{29, 30} sowie Grieco und Mitarbeitern^{31, 32} in den frühen 80ziger Jahren, dass Wasser als Lösemittel die Geschwindigkeitskonstanten und die Selektivität von Diels-Alder-Reaktionen positiv beeinflusst, diese Sicht verändert. Seitdem ist das Interesse an Reaktionen, die auch in Wasser durchführbar sind sprunghaft angestiegen. Dabei geht es weniger darum, die etablierten organischen Lösemittel vollständig zu ersetzen, sondern durch Zusatz von Wasser Selektivitäten oder Reaktionsgeschwindigkeiten zu erhöhen. Aber auch Reaktionen, die in reinem Wasser ablaufen, sind mittlerweile etabliert worden. Lange Zeit hielt sich die Meinung, dass Organometallreaktionen nur unter wasserfreien Bedingungen stattfinden können. Nachdem die Untersuchungen von Wolinsky³³ zeigten, dass Reaktionen vom Barbier-Typ³⁴ in protischen Solventien (95% EtOH) möglich sind, kam der Entwicklung von Allylierungen in wässriger Lösung eine Vorreiterrolle zu. Erste Synthesen waren vorwiegend auf der Basis der Mehrphasensynthese entwickelt worden.^{35, 36} Die wachsende Bedeutung homogenkatalysierter Reaktionen und die damit verbundene Forderung nach neuen Methoden der Katalysatorrückgewinnung machten Mehrphasenreaktionen interessant, bei denen Wasser als polare Phase zum Einsatz kommt. Dieser Sinneswandel und die Entwicklung von wasserlöslichen Katalysatoren³⁷ führte zu der ersten industriellen Nutzung von Mehrphasensystemen (Rhône-Poulenc-Verfahren).²⁴

Reaktionen im Wässrigen haben neben ihren vielen Vorteilen auch spezifische Nachteile. Die wichtigsten sind in der Unmischbarkeit von unpolaren organischen Verbindungen und Reagenzien sowie in der hohen protischen Reaktivität von Wasser zu suchen. Dies gilt vor allem für metallkatalysierte Reaktionen, bei denen metallorganische Verbindungen als Intermediate auftreten oder eingesetzt werden. Hier macht sich der relativ niedrige pK_s von Wasser bemerkbar, wodurch Wasser mit den zumeist basischen Organometall-Verbindungen eher eine Säure-Base-Reaktion eingeht, bevor es zu einer Reaktion mit elektrophilen

organischen Verbindungen kommen kann. Ein weiteres Argument ist der Zeitfaktor: Warum nochmals Zeit darauf verwenden, eine in herkömmlichen organischen Lösemitteln funktionierende Reaktion nochmals auf ein neues Lösemittel (Wasser) zu optimieren? Demgegenüber stehen die Vorteile der Synthese in Wasser (Tabelle 1), die vorwiegend in der Sicherheit und den niedrigen Kosten zu suchen sind. Dabei spielt nicht nur eine Rolle, dass Wasser billig ist und nahezu überall zur Verfügung steht, sondern auch die Kostenreduzierung durch Verringerung der Umweltbelastung, die sich besonders in der Chemischen Industrie bemerkbar machen.

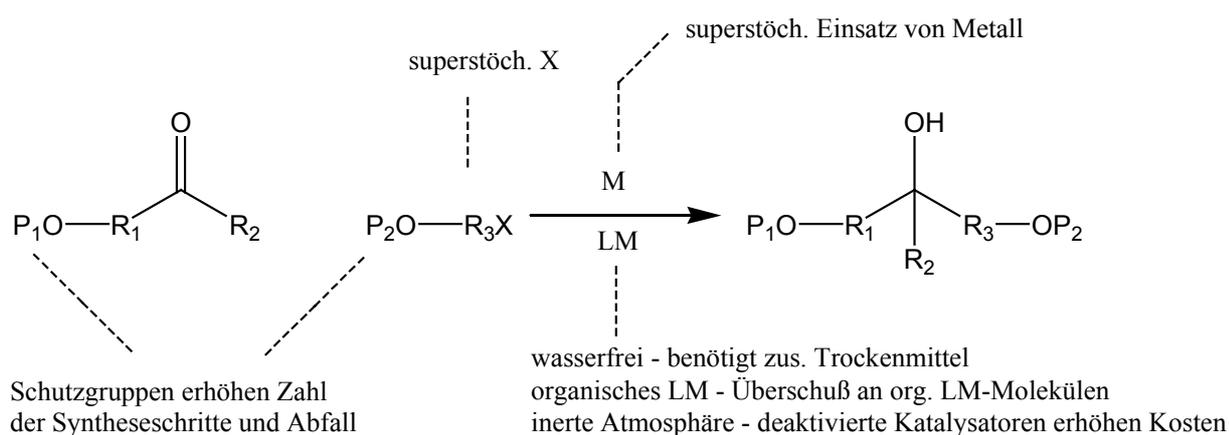
Tabelle 1: Vorteile von Wasser als Lösemittel^{15,40}

Vorteil	Begründung
Kosten	Wasser ist billiger als alle andere Lösemittel
Sicherheit	nicht brennbar, nicht explosionsgefährlich, nicht toxisch
Umwelt	Reduzierung der Umweltbelastung durch die Chemische Industrie
Synthese- Aufwand	Durch Wegfall von Schutzgruppenmanipulationen können mehrere Syntheseschritte entfallen
Aufarbeitung	ist durch einfache Extraktionsverfahren möglich oder bereits während der Synthese durch Einsatz von Mehrphasensystemen

Es sei darauf hingewiesen, dass die genannten Vorteile sehr allgemeiner Natur sind und durch verringerte Effizienz (Ausbeute, Selektivität) oder Verluste in der Effektivität von Katalysatoren aufgehoben werden können. Gerade für die Technische Chemie können kleine negative Veränderungen immense Kosten verursachen. Trotzdem gibt es gute Gründe, die Chemie im Wässrigen auszubauen, was in den letzten zwanzig Jahren ausgiebig realisiert wurde.

1.4. „Green Chemistry“

Unter *Green Chemistry* versteht der Synthese-Chemiker die Etablierung von Reaktionen unter Bedingungen, die in erster Linie Abfall vermeiden, die Umwelt entlasten und durch Atomökonomie Kosten senken.³⁸ Einige Grundsätze, die die Entwicklung von Reaktionen unter modernen Gesichtspunkten wie der *Green Chemistry* betreffen, seien am Beispiel der Metall-vermittelten Addition an Carbonylgruppen verdeutlicht (Schema 1).³⁹



Schema 1: Problematik von Standardreaktionen bezüglich umweltfreundlicher Bedingungen³⁹

Gängige Synthesen haben unter den Gesichtspunkten der „*Green Chemistry*“ einige problematische Punkte. Dazu gehören die Verwendung von getrockneten organischen Lösemitteln, die die Abfallbelastung (Trockenmittel) und die Emission von flüchtigen organischen Substanzen in die Umwelt erhöhen. Unproduktive Schutzgruppenchemie wird benötigt, um evtl. vorhandene funktionelle Gruppen (Alkohole, Amine, Säuren) zu maskieren. Bedarf an inerte Atmosphäre bedeutet, dass der Katalysator zumindest teilweise zum Desaktivieren neigt und demzufolge geringere *turn-over*-Raten erzielt werden, was wiederum Schwermetallabfälle erhöht. Zuletzt sind noch die Fragen des überstöchiometrischen Einsatzes der Halogenverbindungen und des Metalls zu betrachten. Die Verwendung von Wasser als Lösemittel kann auf einige der genannten Punkte positiv einwirken. Das Trocknen von Lösemitteln entfällt, Umweltbelastungen durch verdunstende Lösemittel werden vermieden und auf Schutzgruppenchemie kann evtl. verzichtet werden. Durch positive Effekte auf Umsätze und Selektivitäten können unter Umständen die überstöchiometrischen Einsätze von Metallen und Alkylierungsreagenzien reduziert werden.³⁹

1.5. Organische Synthese in Wasser (in wässriger Lösung)

Heutzutage stehen dem Organischen Chemiker einige Reaktionen in wässriger Lösung zur Verfügung, deren Zahl mit der Zunahme an Veröffentlichungen in den letzten Jahren nicht nur sprunghaft angestiegen ist, sondern deren Einsatzbreite auch immer mehr verfeinert wurde.

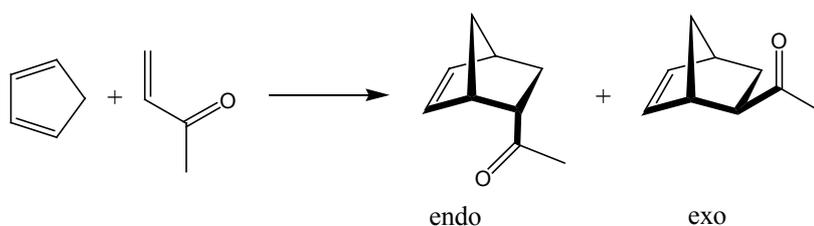
Da in der modernen Organischen Synthese die Stereoselektivität und die katalytische Durchführbarkeit herausragende Bedeutung haben, ist auch die Chemie im Wässrigen in erster Linie von diesen beiden Aspekten geprägt.^{40, 41} Nachfolgend seien einige ausgewählte Reaktionstypen aufgeführt, die bereits erfolgreich eingesetzt wurden. Diese Liste ist keineswegs vollständig, sondern soll lediglich beispielhaft den Fortschritt der letzten Jahre verdeutlichen.⁴⁰

1.5.1. C-C-Verknüpfungsreaktionen

Der Fokus der Organischen Synthese liegt in erster Linie auf Reaktionen, die regioselektiv und stereoselektiv neue C-C-Bindungen knüpfen. Andere Reaktionen, wie die Transformation von funktionellen Gruppen oder die Bildung neuer C-Heteroatom-Bindungen, stehen dahinter zurück.⁴²

1.5.1.1. Cycloadditionen

Die wohl am besten untersuchte Cycloaddition ist die *Diels-Alder*-Reaktion (DA). Die Untersuchungen von *Breslow*^{29, 30} und *Grieco*^{31, 32} sind als Ursprung der Chemie in wässrigen Lösungen zu betrachten. Mittlerweile gibt es zahllose Beispiele für DA-Reaktionen, wobei Hetero-Diels-Alder,^{43, 44, 45} als auch Lewis-Säure katalysierte DA^{46, 47} beschrieben worden sind.



Schema 2: *Diels-Alder*-Reaktion⁴⁸

Tabelle 2

Lösungsmittel	<i>endo:exo</i>
Cyclopentadien	4:1
Ethanol	9:1
Wasser	21:1

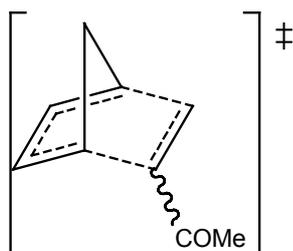


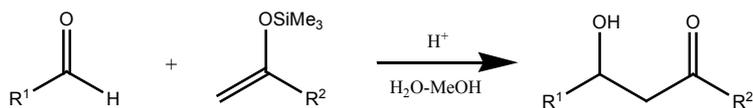
Abb. 1: ÜZ der DA

Der Grund für die höhere Geschwindigkeitskonstanten und die bessere *endo:exo* Selektivität liegt nach allgemeiner Auffassung in dem kleineren Volumen des Übergangszustandes (ÜZ) im Vergleich zu den Edukten oder Produkten.^{49, 50} Die geringe Löslichkeit der Substanzen in Wasser bedingt, dass ein „innerer Druck“ auf die Substanzen wirkt, dem sie versuchen sich zu entziehen. Damit wird automatisch der kompaktste Zustand bevorzugt, der hier zum *endo*-

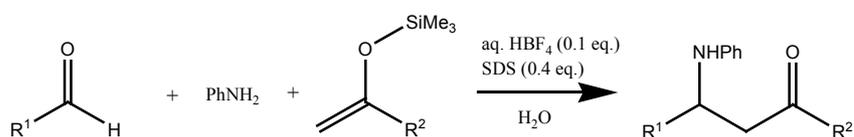
Produkt führt. Außerdem werden Wasserstoffbrücken diskutiert, die am Übergangszustand beteiligt sind und diesen stabilisieren.⁵¹ Damit wird die Energiebarriere abgesenkt und es kommt zu besseren *turn-over*-Raten. Dies wird auch durch theoretische Daten belegt, die mittlerweile in großer Zahl vorliegen.^{52, 53, 54}

1.5.1.2. Aldolreaktion

Die Aldolreaktion ist eine der wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthese. Sie kann z.B. zum Aufbau von β -Hydroxy-Carbonylen (Aldol),^{55, 55} β -Amino-Carbonylen (*Mannich*) oder α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen (*Knoevenagel*) genutzt werden. Die unkatalysierte Addition von Silylenolethern an Carbonylverbindungen (*Mukaiyama*) ist von *Lubineau et al.* in wässrigen Lösungen mit moderaten Ausbeuten und Selektivitäten durchgeführt worden.⁵⁶ Die Entwicklung von in Wasser einsetzbaren Lewis-Säuren erlaubte später die stereoselektive katalysierte Aldolreaktion.^{55, 57, 58} Als Katalysatoren wurden dabei diverse Lewis-Säuren verwendet. Zu Anfang wurden hauptsächlich Lanthanidentriflate⁵⁵ eingesetzt, später auch $\text{Pb}(\text{OTf})_2$.⁵⁸ Hierbei wurden gute Enantioselektivitäten (75-87%) und Diastereoselektivitäten (80-88%) erzielt. In den letzten Jahren wurden dann $\text{Cu}(\text{II})$ -,^{59, 60} Bi -⁶¹ und Indium-Salze⁶² sowie Diphenylboronsäure⁵⁵ als Katalysatoren mit diversen chiralen Auxiliaren in der *Mukaiyama*-Reaktion eingesetzt.

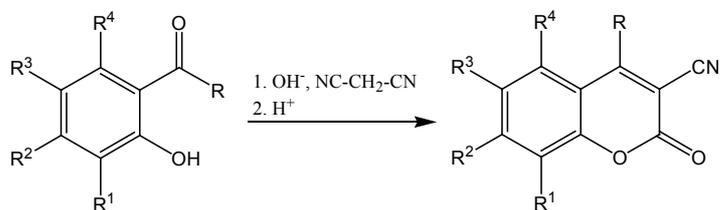
Schema 3: Aldolreaktion nach *Mukaiyama*

Die Umsetzungen zu β -Amino-Carbonylen (*Mannich*), die wertvolle Zwischenprodukte für viele stickstoffhaltige Naturstoffe sind,^{41, 63} sind seltener, da die intermediär auftretenden Imine besonders unter Säurekatalyse zur Hydrolyse neigen. Generell sind die Bedingungen der *Mannich*- drastischer als die der *Mukaiyama* Reaktion und liefern in der Regel nur mäßige Ausbeuten.⁶⁴ Dennoch haben einige Arbeitsgruppen in der jüngeren Vergangenheit erfolgreich durch Lewis-^{65, 66} oder *Brønsted*-Säuren wie HBF_4 ⁶⁷ katalysierte Reaktionen entwickelt. Beide Reaktionstypen ergeben üblicherweise gute Ausbeuten (65-99%), doch liefern sie lediglich moderate Enantioselektivitäten und *syn:anti*-Verhältnisse. Die *in situ*-Bildung der Imine aus aliphatischen Aldehyden mit Anilinen ist auch in wässrigen Systemen (MeOH-H₂O 30:1) oder mit Additiven (SDS) direkt in Wasser möglich und ergibt gute Ausbeuten (65-98%).⁶⁸



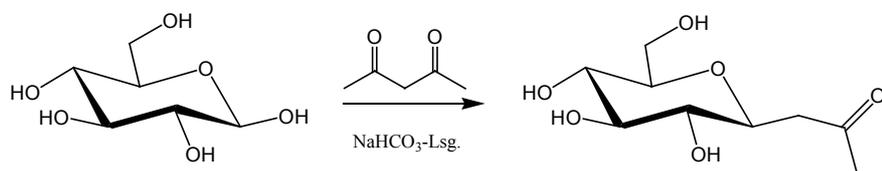
Schema 4: *Mannich*-Reaktion nach *Akiyama et al.*⁶⁸

Die *Knoevenagel*-Reaktion wurde z.B. von *Fringuelli et al.*⁶⁹ zur Synthese von unterschiedlich substituierten Cumarinen in wässrigen Lösungen angewendet (Schema 5). Wenig später veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe die Synthese von 7-Azacumarinen nach derselben Methode.⁷⁰ Der Vorteil bei dem von *Fringuelli*⁷¹ benutzten Systemen ist, dass die Produkte aus der Reaktionslösung ausfallen und durch einfache Filtration rein erhalten werden können.



Schema 5: *Knoevenagel*-Reaktion zur Synthese von Cumarinen⁶⁹

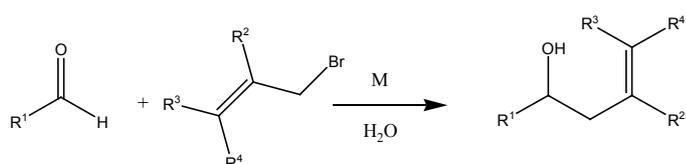
In unserem Arbeitskreis wird die *Knoevenagel*-Reaktion zur Synthese von *C*-Glycosiden verwendet (Schema 6).⁷² Ein großer Vorteil ist, dass die Kohlenhydrat-Komponente in Wasser gut löslich ist und auf die Verwendung von Schutzgruppen verzichtet werden kann.



Schema 6: Synthese von *C*-Glycosiden über *Knoevenagel*-, *Michael*-Reaktion⁷²

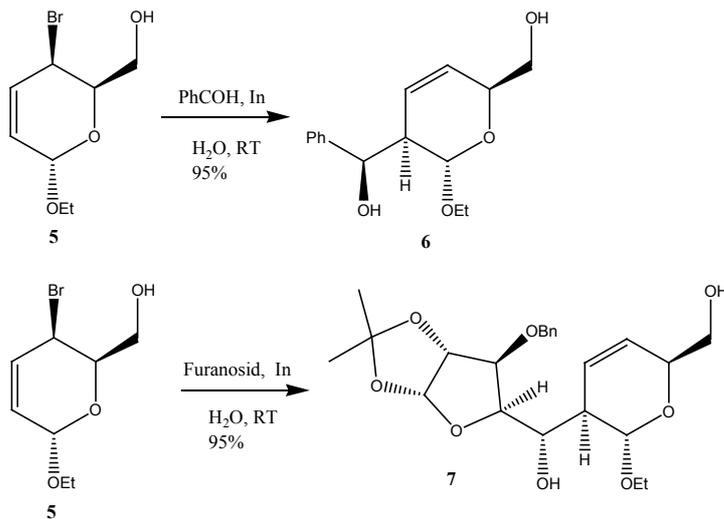
1.5.1.3. Allylierungen

Die wohl am besten untersuchte Reaktion im wässrigen Medium ist die Addition von Allylhalogeniden an Carbonyle vom *Barbier*-Typ.³⁴ Die durch diese Reaktion erhältlichen Homoallylalkohole sind wichtige Intermediate in der Naturstoffsynthese.^{73, 74} Mittlerweile wurden verschiedenste Metalle in der *Barbier*-Typ-Reaktion eingesetzt (z.B. Sn^{73, 75}, Zn^{73, 76}, In^{73, 74, 77}, Sb⁷⁸, Sm⁷⁹, Cd⁸⁰, SnCl₂/KI⁸¹). Auch der Wasseranteil (5-100%) oder die Temperatur (20-100 °C) sind vielfach variiert worden. Das am häufigsten eingesetzte Metall ist Indium, das sich durch seine hohe Reaktivität auszeichnet und auch in anderen metallvermittelten Reaktionen eingesetzt wird.⁷⁴ Schema 7 zeigt das allgemeine Prinzip der *Barbier*-Reaktion.



Schema 7: Syntheseprinzip der *Barbier*-Typ-Reaktion

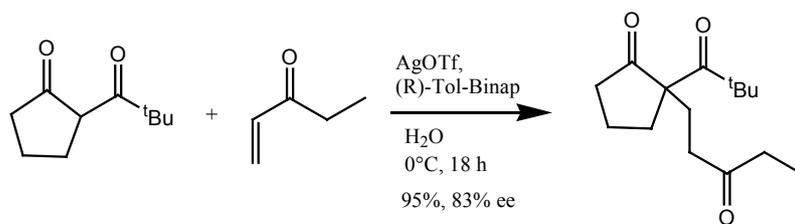
Es wurden auch diverse Allylhalogenide eingesetzt, angefangen vom einfachsten (und reaktivsten) Allylbromid **1** über (2-Bromomethyl)acrylsäure **2**, deren Ester **3** oder Cinnamylbromid **4** bis hin zu synthetischen Zwischenprodukten wie **5** (Schema 8).⁸² Aufschlussreich (über den Mechanismus) ist am unten gezeigten Beispiel die Umkehr der absoluten Konfiguration am neu entstandenen stereogenen Zentrum.



Schema 8: Indium-vermittelte *Barbier*-Typ-Reaktion⁸²

1.5.1.4. Michael-Additionen

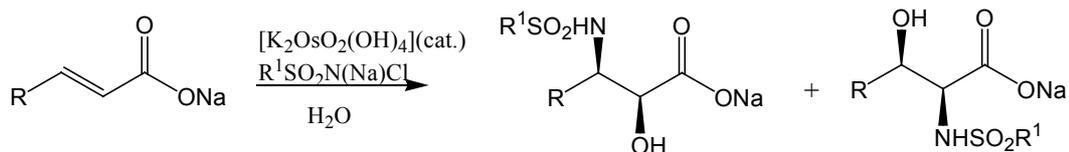
Die 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (*Michael*-Addition) ist eines der wichtigsten Werkzeuge zur Knüpfung von C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen. Als angreifende Nucleophile werden C-Nucleophile, sowie Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Nucleophile in wässrigen Synthesen eingesetzt.^{83, 84, 85} Erstaunlicherweise gibt es bisher wenig Berichte über stereoselektive Reaktionen.^{41,86}



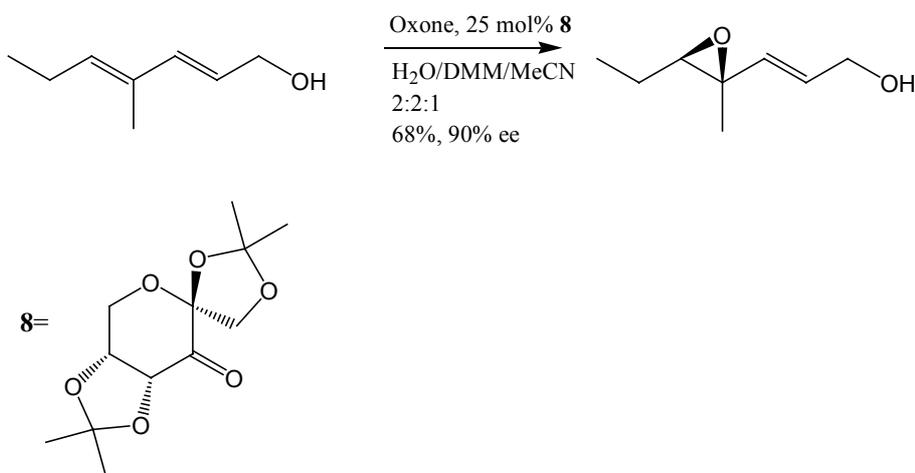
Schema 9: 1,4-*Michael*-Addition⁴¹

1.5.2. Einführung und Transformation funktioneller Gruppen

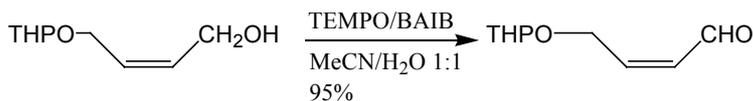
Neben den C-C-Verknüpfungs-Reaktionen sind die Einführung und Transformation von funktionellen Gruppen ein zweiter Problemkreis, mit dem sich der organische Chemiker auseinandersetzen muss. Hier seien nur ein paar ausgewählte Beispiele erwähnt, die z. T. eng mit dem Namen *Sharpless* verbunden sind. Aus Alkenen können nach *Sharpless* 1,2-Diole^{87, 88} und 1,2-Aminoalkohole erhalten werden.^{89, 90}

Schema 10: Aminohydroxylierung nach *Fokin* und *Sharpless*⁹¹

Eine weitere Methode zur Funktionalisierung von Alkenen ist die Oxidation zu Epoxiden. Verlangen die asymmetrischen Methoden von *Sharpless* und *Jacobsen* wasserfreie Solventien, so konnten *Yang et al.* zeigen, dass die Verwendung von Dioxiran als Oxidationsmittel und BINAP-Derivaten als Katalysatoren gute Enantioselektivitäten (71-95%) in wässriger Lösung liefert.⁹² Eine weitere Methode erarbeiteten *Shi et al.*, die ebenfalls Dioxiran als Oxidationsmittel und das Fructose-Derivat **8** als Katalysator verwendeten. Sie erzielten Enantiomerenüberschüsse von 89-97%.⁹³ Generell kann die unspezifische Epoxidierung mit H₂O₂ in Gegenwart von Metallen (z.B. Wolfram) in Wasser durchgeführt werden.

Schema 11: Epoxidierung nach *Shi et al.*⁹⁴

Manche speziellen Oxidationen werden in der klassischen Kohlenhydratchemie in Wasser durchgeführt. Hierzu zählen die NaIO₄-Spaltung von vicinalen Diolen oder die Oxidation zu Uronsäuren. Die selektive Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden ist mit dem System TEMPO/BAIB auch in wässrigen Lösungen möglich.⁹⁵



Schema 12: Oxidation mittels TEMPO/BAIB in wässrigem Puffer (pH= 7)⁹⁵

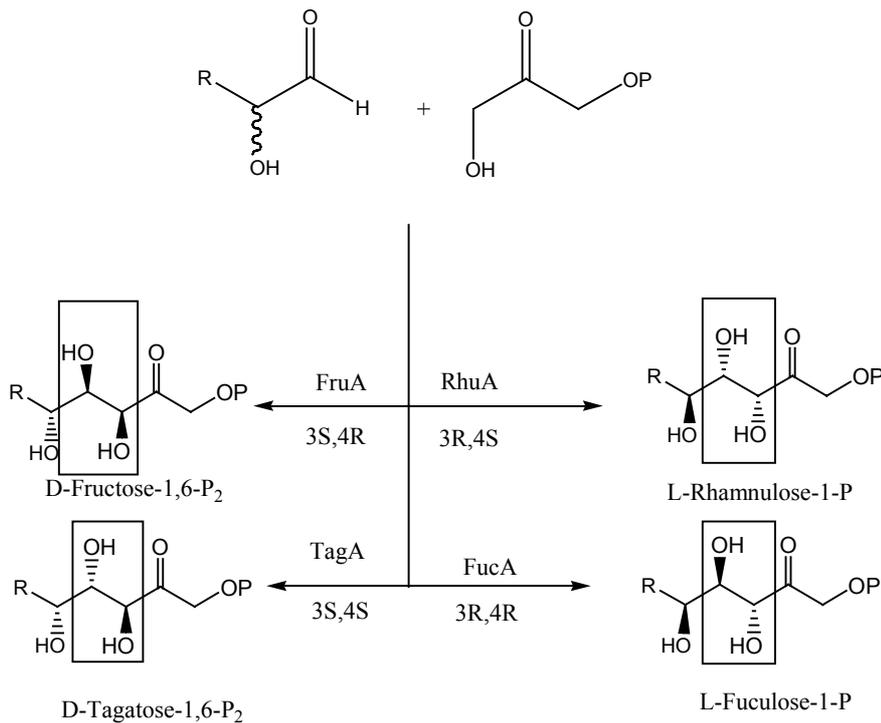
1.5.3. Weitere Reaktionen

Eine beeindruckende Zahl weiterer Reaktionen wurden inzwischen veröffentlicht. Dazu gehören in erster Linie die Palladium-katalysierten Kupplungs-Reaktionen nach *Heck*, *Sonogashira*, *Suzuki* oder *Stille*.⁹⁶ Auch die *Wittig*-Reaktion,⁹⁷ die *Claisen*-Umlagerung⁹⁸ oder die *Reformatsky*-Reaktion^{76c} wurden bereits erfolgreich durchgeführt. Daneben sind selbst Radikal-Reaktionen, hauptsächlich radikalische Cyclisierungen, etabliert worden.⁹⁹ Für eine weiterführende Dokumentationen der Anwendungsbreite der Chemie in wässrigen Lösungen sei auf den Übersichtsartikel von *Lindström* verwiesen.⁴⁰

1.6. Biotransformationen

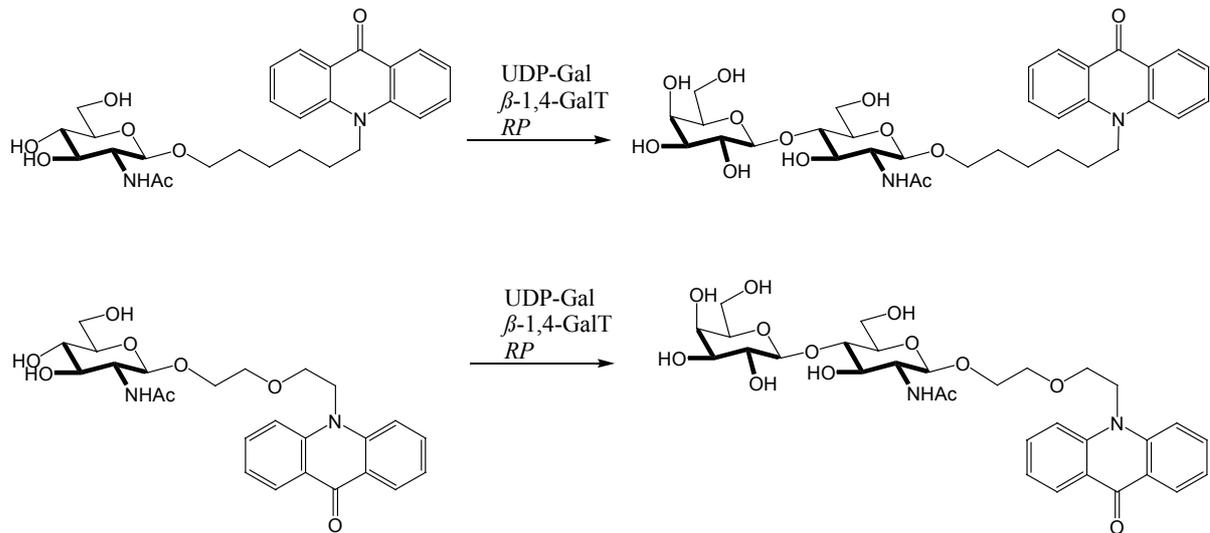
Die Nutzung von Biokatalysatoren in der Organischen Chemie ist in den letzten zwanzig Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Bekannt sind diese zwar schon länger, sie besaßen aber nur geringe Akzeptanz. Die wichtigsten Gegenargumente waren: A) Enzyme sind teuer; B) Enzyme sind nur in ihrer natürlichen Umgebung aktiv; C) Enzyme sind empfindlich und D) Enzyme arbeiten nur mit ihrem natürlichen Substrat.¹⁰⁰ Der Letzte der hier angegebenen Punkte ist für das Gros der Enzyme sicher nicht gültig. Die Substrattoleranz ist in den meisten Fällen viel größer als früher angenommen. Allerdings ist es richtig, dass Enzyme ihren größten Wirkungsgrad in Wasser bei RT entfalten, doch ist die Zugabe von Cosolventien (z. B. DMSO, MeOH) möglich, ohne dass die Aktivität übermäßig abnimmt. Die Vorteile der Biokatalyse sind: A) Enzyme sind sehr effektive Katalysatoren, die Reaktionen verlaufen in der Regel bis zu 10⁸ mal schneller als unkatalysiert; B) Die katalysierten Reaktionen verlaufen *chemo*-, *regio*-, *diastereo*- bzw. *enantio*-selektiv; C) Die Reaktionen verlaufen unter sehr milden Reaktionsbedingungen; D) Enzyme sind mit anderen Enzymen kombinierbar, was Kaskaden-Reaktionen möglich macht.¹⁰⁰ Das Spektrum an Reaktionstypen ist inzwischen ähnlich wie das der Reaktionen in Wasser angewachsen. Als Beispiele seien hier Hydrolyse-Reaktionen, Redoxreaktionen und Additionsreaktionen (auch C-C-Verknüpfungen) erwähnt. Eine Übersicht bietet z. B. *K. Faber*.¹⁰⁰

Zwei Beispiele seien hier aufgeführt. Erstens die durch verschiedene Aldolasen katalysierte Reaktion eines Aldehyds mit Dihydroxyacetonphosphat (DHAP).¹⁰¹ Bei dieser Reaktion werden zwei neue Stereozentren erzeugt, prinzipiell also zwei diastereomere Enantiomerenpaare erhalten. In der Natur finden sich vier Enzyme, die jeweils spezifisch nur eines der möglichen Stereoisomere bilden. Damit hat man die Möglichkeit, aus derselben Ausgangsverbindung alle Stereoisomeren Addukte als reine Diastereomere zu erhalten.¹⁰²



Schema 13: Bildung von vier Stereoisomeren mit verschiedenen Aldolasen¹⁰²

Als Zweites sei der Auf- und Abbau von Oligosacchariden mit Enzymen erwähnt. Diese wertvolle Technik wurde von Frau *Dr. M. Knorst*¹⁰³ bereits ausführlich beschrieben und getestet.

Schema 14: Aufbau von Oligosacchariden mit β -1,4-GalT

2. ZIELSETZUNG

Die herkömmliche Festphasensynthese (SPOS, „*Solid Phase Organic Syntheses*“) hat neben den bereits diskutierten Vorteilen auch einige nicht von der Hand zu weisende Nachteile. Die zwei entscheidenden sind: A) die Analytik und Charakterisierung synthetischer Intermediate ist schwierig; B) das Aufreinigen von Produkten und Intermediaten, die auf der Festphase gebunden sind, ist nicht möglich.

Diese beiden Aspekte hängen ursächlich mit der kovalenten Verknüpfung der Substrate, Intermediate und Produkte mit der Matrix zusammen. Zwar ermöglicht die Verknüpfung mit einer Festphase erst die leichte Trennung von überschüssigen Reagentien durch Filtration und Waschen der Festphase und macht so eine Automatisierung der einzelnen Schritte möglich, jedoch ist eine kovalente Anbindung in sofern hinderlich, als dass man erst eine Bindung brechen muss, um die Produkte von der Festphase zu trennen und diese weiter reinigen und charakterisieren zu können.

Eine Lösung dieser Problematik könnte in einer neuen reversiblen Verankerungsstrategie liegen. Die Verankerung erfolgt hierbei nicht durch kovalente Bindungen, sondern durch intermolekulare physikalische Kräfte, z. B. hydrophobe Wechselwirkungen. Die Anbindung und Trennung der Substratmoleküle von der Matrix ist dann abhängig von den im System vorliegenden verschiedenen Wechselwirkungen - Matrix-Substratmolekül bzw. Substratmolekül und dem umgebenden Lösemittel. Dies entspricht einer Gleichgewichtslage, die durch Verstärkung der einen oder anderen Wechselwirkung beeinflusst werden kann und demzufolge eine reversible Verankerung ermöglicht. Damit ist die Trennung und das Wiederaufbringen auf die Festphase erleichtert und außerdem ein effektives Recycling des Festphasenmaterials durch einfache Waschvorgänge gegeben, was in der konventionellen Festphasenchemie leider nicht immer möglich ist, und dort Kosten und Umweltbelastungen immens erhöht.

Durch die Verwendung von hydrophoben Wechselwirkungen als reversible Verankerungsstrategie an die Festphase ergeben sich zwangsläufig Wasser oder wässrige Lösungen als Solvens. Dadurch werden die Wechselwirkungen zwischen den Substratmolekülen und der Matrix maximal verstärkt, was den Bindungscharakter erhöht.

Durch Zugabe von organischen Solventien kann die Gleichgewichtslage verschoben werden, so dass die Substratmoleküle von der Festphase getrennt sind und die Matrix durch einfache Filtration zurückerhalten werden kann.

Verankerung mittels hydrophober WW durch Solvenswechsel



Reaktionen und anschließende Trennung von der Festphase durch erneuten Solvenswechsel

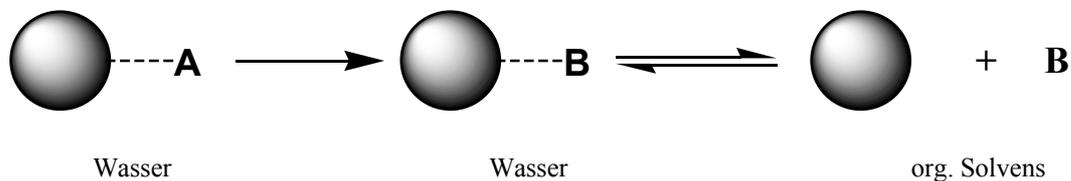


Abbildung 2: Konzept zur reversiblen Verankerung

Zunächst galt es aus der konzeptionellen Idee, hydrophobe Wechselwirkungen als Verankerung in der Festphasensynthese zu nutzen, ein kohärentes Konzept aufzubauen und dieses auf ein reales System zu übertragen. Daraufhin war ein Spektrum von Linker-Einheiten zu entwickeln, die eine Verankerung von verschiedenen Substraten ermöglichen, unter den Reaktionsbedingungen stabil sind und trotzdem einfach, nach einer Art Baukastenprinzip, aufzubauen sind (d. h. möglichst gleiche Vorstufen und damit strukturell ähnlich).

Bekannte, in Wasser oder wässrigen Lösungen durchführbare Reaktionen sollten dann auf das neue System der auf hydrophoben Wechselwirkungen basierenden Festphasensynthese übertragen und auf ihre Anwendbarkeit getestet werden. Dabei sollten die Vorteile der Festphasensynthese (einfache Aufarbeitung, ökonomische Reaktionsführung durch Wiederverwendung der Festphase) auf die neue Verankerungsstrategie übertragen und die bestehende Problematik der Charakterisierung und Reinigung von Intermediaten möglichst behoben werden. Aufbauend auf den ersten, im Rahmen meiner Diplomarbeit erarbeiteten,¹⁰⁴ Ergebnissen sollte das neuartige Konzept auf ein breiteres Fundament gestellt werden. Somit galt es, möglichst viele Reaktionstypen (z. B. *Baylis-Hillman*-Reaktionen, Aldol-Reaktionen, Pd-katalysierte Reaktionen, etc.) zu testen, ggf. zu optimieren und an das neue System

anzupassen. Dabei waren sowohl die Bindung an die Festphase bei verschiedenen Mischungsverhältnissen der wässrigen Lösungen, die Recyclingfähigkeit der Matrix und der Anker-Moleküle, als auch die isolierte Ausbeute als Optimierungsfaktoren zu sehen.

Des Weiteren war wünschenswert die grundlegenden Ideen der „*Green Chemistry*“ weitestgehend in dem System zu etablieren. Dabei stand in erster Linie die Umweltbelastung durch Abfälle im Vordergrund, somit waren z. B. Überschüsse an nicht wiedergewinnbaren Reagentien zu vermeiden. Dies steht entgegen der üblichen Philosophie der Festphasensynthese, bei der hohe Überschüsse an Reagentien eingesetzt werden, um einen möglichst hohen Umsatz zu erzielen.

3. ALLGEMEINER TEIL

3.1. Hydrophobe Wechselwirkungen als neue Verankerungsstrategie in der Festphasenchemie

3.1.1. Trennungsstrategien in der Synthese

Jede Stufe in einer Synthesesequenz kann üblicherweise in drei Phasen unterteilt werden: die chemische Reaktion, die Reinigung und die Identifizierung der Verbindung. Damit wird die Ausbeute und Anwendbarkeit jeder Reaktion durch die Möglichkeit zur Abtrennung und Isolierung der reinen Endprodukte aus der Reaktionsmischung bestimmt. Das bedeutet, dass die Trennung eigentlich Bestandteil der Reaktion und deren Planung ist. Tatsächlich haben sich im Laufe der letzten dreißig Jahre die Synthesestrategien und -techniken schnell entwickelt.¹⁰⁵ Dadurch wurden viele Millionen neue Strukturen und Verbindungen synthetisiert. Dieses wurde einerseits durch die Entwicklung der kombinatorischen Synthese, als auch der damit einhergehenden fortschreitenden Automatisierung von Reaktionen möglich.⁶ Interessanterweise hat sich die Reinigung als Bestandteil der Reaktionsplanung nicht im selben Maße entwickelt. Nach wie vor wird die Reinigung im Allgemeinen durch zwei Arbeitsschritte bestimmt, die Aufarbeitung und eine nachfolgende chromatographische Trennung. Die dabei zum Einsatz kommenden Verfahren wie Destillation, Kristallisation, etc. haben sich in den letzten Jahren nicht verändert. Die Aufarbeitung bedient sich dabei in der Regel einfacher Phasentrennungen. Dabei können meist durch Kombination von verschiedenen Phasentrennungen (*phase switching*) mehrere Komponenten abgetrennt werden. Die eigentliche Isolierung des reinen Produktes erfolgt dann durch Chromatographie. Die Erfordernisse der kombinatorischen Chemie und der automatisierten parallelen Synthese hat dies verändert. Diese Techniken verlangen einfache und effiziente Strategien zur Reinigung von Verbindungen. Als bekanntestes Beispiel sei die Festphasensynthese genannt, wobei die Produkte quasi immer im unlöslichen Zustand gehalten werden und zusammen mit der Matrix jederzeit durch einfache Filtration von der Reaktionsmischung zu trennen sind. Damit könnte man diesen Reinigungsschritt als Festphasenextraktion bezeichnen, der in seiner Durchführung einer Filtration ähnelt.¹¹¹

3.1.2. Begriffsdefinition

Bevor man in die nähere Diskussion über die einzelnen Aspekte der Festphasenchemie einsteigt, ist es sinnvoll, die zumeist aus dem Angelsächsischen stammenden Begriffe so zu erläutern, wie sie in dieser Arbeit verwendet werden.

Als **Festphase** (*solid phase*) bezeichnet man herkömmlich die in der Regel auf Polymerbasis aufbauenden Makromoleküle, die Anknüpfungspunkte (funktionelle Gruppen) enthalten, an die Substratmoleküle reversibel gebunden werden können. Da die Substrate von der Festphase umgeben sind, wird sie teilweise auch als **Matrix** bezeichnet. Dieser Begriff ist insoweit zu bevorzugen, da der Begriff Festphasenchemie missverständlich ist, auch wenn er sich bis jetzt in der Literatur durchgesetzt hat. Als bekannteste Vertreter der verwendeten Matrices seien das auf Polystyrol basierende Merrifield-Harz (PS) und das als lösliches Polymer bezeichnete Polyethylenglykol (PEG) erwähnt. Die Verknüpfung der Substrate mit den Harzen erfolgt über die sogenannten **Anker** (*linker*). Hierbei handelt es sich im Prinzip um Schutzgruppen für die im Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen. Im einfachsten Falle des Merrifield-Harzes handelt es sich um Chlorbenzylgruppen, die eine Anbindung von Alkoholen ermöglichen, die als Etherfunktion chemisch relativ inert sind, aber hydrogenolytisch gespalten werden können. Manchmal ist es sinnvoll durch **Abstandshalter** (*spacer*) eine bessere Separation der Substrate von der Festphase zu erreichen. Dadurch sind die Substrate besser zugänglich (sterische Hinderung) und ihre Flexibilität wird deutlich erhöht.

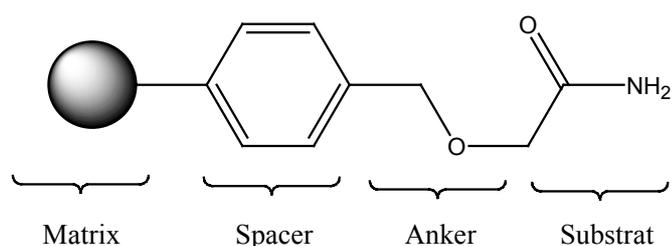


Abbildung 3: Begriffsdefinition

3.1.3. Andere Konzepte

Wenn man die Probleme der Festphasenchemie analysiert, stellt man fest, dass sie in erster Linie mit der Verankerungstechnik zu tun haben. Die Verknüpfung über **kovalente Bindungen** bedingt, dass man die Substrate oder Produkte lediglich durch chemische Reaktionen abspalten und sie demzufolge nur reinigen oder gut charakterisieren kann, nachdem sie von der Festphase getrennt wurden. Ein anschließendes Wiederaufbringen auf die Festphase ist danach nur über eine chemische Reaktion möglich (falls in der vorherigen Reaktion keine funktionelle Gruppe eingeführt wurde, die dies verhindert). Auch ein Wechsel des Lösemittels ist nicht immer möglich, da die bisher üblichen Festphasen in den verschiedenen organischen Lösemitteln stark unterschiedliche Quelleigenschaften haben.

Diese Problematik wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen erkannt und es gibt einige Lösungsvorschläge, die einzelne Probleme der Festphasenchemie lösen sollen. Zu nennen wären da die Dendrimer-gestützte Festphasenchemie,^{106,107} die von löslichen Polymeren unterstützte Synthese,^{108,109,110} die Fluorphasenchemie von *Curran*^{111,112,113} sowie die von *Wilcox* eingeführte Präzipitationstrategie.^{114,115} Neben diesen wichtigen Konzepten gibt es noch weitere Ansätze, die sich aber noch nicht durchgesetzt haben. Vor allem die Immobilisierung durch festphasengebundene Metalle bietet aber eine interessante Alternative zu den herkömmlichen Methoden.¹¹⁶ Bei der Dendrimer-gestützten Synthese werden insbesondere die Probleme der geringen Beladung und der Identifizierung von Intermediaten angegangen. Nachteilig ist aber der Syntheseaufwand der Dendrimere als Ausgangsbasis für die eigentliche Reaktionsfolge. Schematisch ist eine solche in Abbildung 2 dargestellt. Die Reinigung nach den Syntheseschritten erfolgt über Ultrafiltration oder GPC.

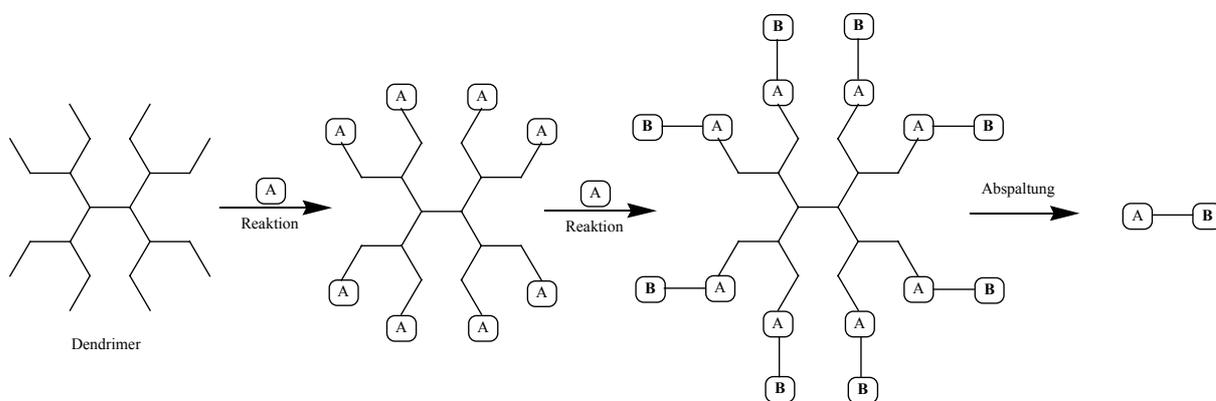
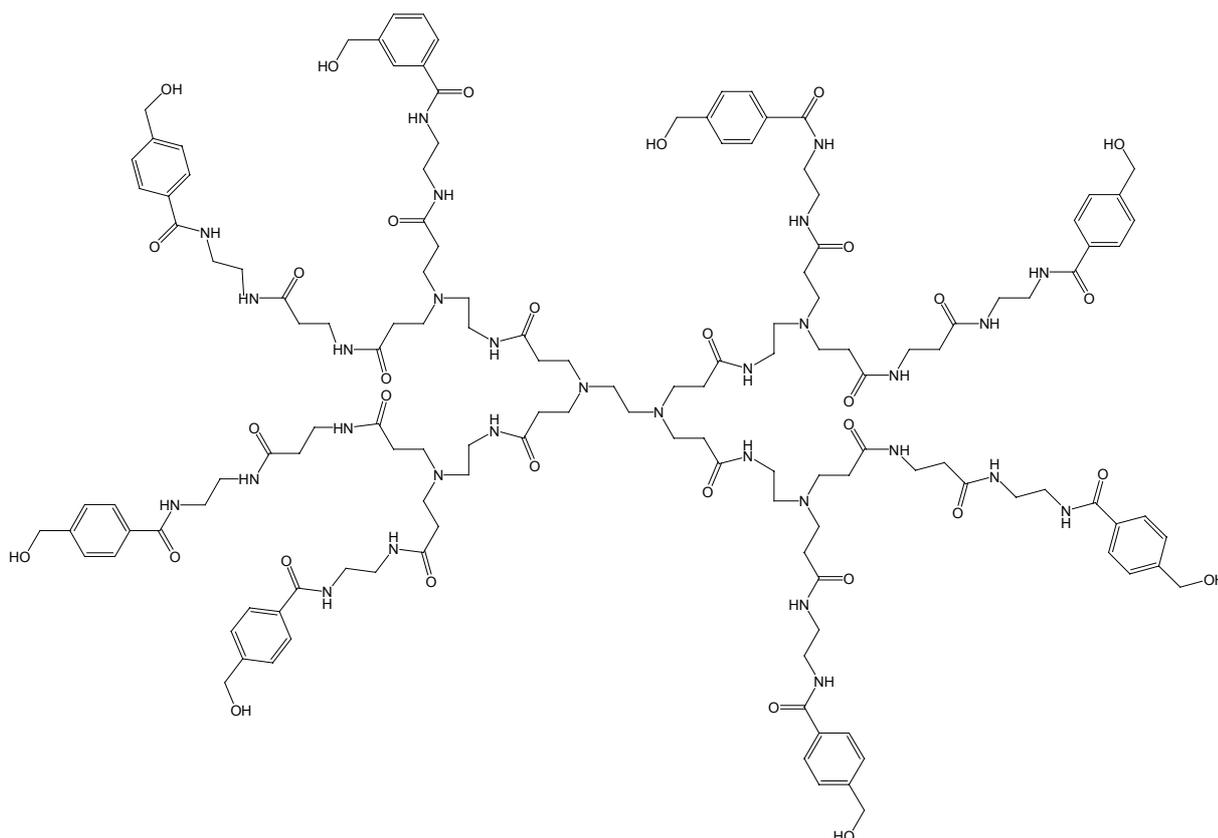


Abbildung 4: Strategie der Dendrimer-gestützten Synthese nach *Kim et al.*¹⁰⁶

Abbildung 5: Dendrimer nach Kim *et al.*¹⁰⁶

Wie bereits angedeutet, ist der Begriff der Festphasenchemie missverständlich. Denn es handelt sich nicht primär um Feststoffe, die miteinander reagieren, wie man vielleicht implizieren könnte, sondern nur um ein unterstützendes Medium (*solid support*) zur besseren Reinigung. Die an die Festphase gebundenen Moleküle werden durch einfaches Filtrieren von dem umgebenden Lösemittel und darin gelösten Reagenzien getrennt. Dies ist vom Grundsatz her nichts anderes als eine Fest-Flüssig-Extraktion. Eine Flüssig-Flüssig-Extraktion innerhalb der Reaktion ist zum Beispiel die Zweiphasen-Reaktion. Hierbei befindet sich das Produkt in einer anderen Phase als ein Edukt und / oder Reagenzien und Katalysatoren. Auch die von Curran benutzten Fluorphasen beruhen auf dem selben Grundsatz,¹¹¹ nur werden hier keine Feststoffe als Extraktionsmatrix verwendet, sondern perfluorierte Kohlenwasserstoffe. Letztere haben die Eigenschaft, weder in organischen Solventien noch in Wasser löslich zu sein. Dadurch können die in einer Reaktion eingesetzten Reagenzien, die unterschiedliche Lösungseigenschaften haben, durch Kombination von Extraktionen mit Wasser und mit organischen Solventien abgetrennt werden. Unter Umständen ist es sogar möglich, dies in einer einzigen Extraktion durchzuführen. Verbindet man nun ein Substrat über einen Anker (*Linker*) mit einer perfluorierten Verbindung, kann man die Reaktion in einem Zwei- oder

Dreiphasen-System durchführen und die Phasen nach der Reaktion einfach trennen. Nur die an den perfluorierten Anker gebundenen Produkte befinden sich dann in der Fluorphase und man erreicht auf diese Weise recht gute Reinheitsgrade. Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet ist die Verwendung von perfluoralkyliertem Kieselgel als Extraktionsmatrix.^{112, 113} Damit verbindet sich hier das Konzept der Mehrphasen-Synthese mit dem Konzept der festphasenunterstützten Synthese. Einen neueren Aspekt bildet die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten. Hierbei handelt es sich um niedrig schmelzende organische Salze, die als Reaktionsmedium benutzt werden. Diese sind entweder nicht mit organischen Lösemitteln mischbar oder nicht mit Wasser. Einige wenige Vertreter weisen Mischungslücken mit beiden Reaktionsmedien auf. Die Entwicklung der ionischen Flüssigkeiten ist aber noch relativ jung und bei weitem nicht ausgereizt. Dennoch gibt es bereits einige Reaktionen, die erfolgreich in dem neuen Medium durchgeführt wurden.¹¹⁷

Die *Precipitation*-Strategie von *Wilcox* basiert auf der unterschiedlichen Löslichkeit von *cis*- und *trans*-Stilbenen. Während die *cis*-Stilbene löslich sind, sind die *trans*-Stilbene in üblichen, organischen Solventien (THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, EtO₂, EtOAc, Toluol) unlöslich. Die unterschiedlich konfigurierten Stilbene sind mit verschiedenen Methoden (hv, Ph₂S₂, I₂ / BzOOBz) isomerisierbar,¹¹⁸ sodass man nach der Reaktion die *cis*- in die *trans*-Verbindungen überführen und diese dann ausfällen kann (*precipitation*). Da die Methode einen Wechsel von einem löslichen in ein unlösliches Intermediat beinhaltet, ist sie auch durch eine Trennung mittels Phasenwechsel (*phase switching*) charakterisiert. Einen ähnlichen Ansatz wählten *Perrier et al.*, die einen Phasenwechsel durch das Auskristallisieren einer Chinolinbase mit H₂SO₄ zur Reinigung verwendeten.¹¹⁹ Bei dieser Methode sind sowohl die Charakterisierung von Intermediaten möglich als auch deren Reinigung, da es sich um diskrete Moleküle handelt. Auch die Reinigung der Produkte durch Phasenwechsel ist ein interessanter Ansatz. Lediglich die Synthese der verwendeten *cis*-Stilbene ist problematisch.^[120]

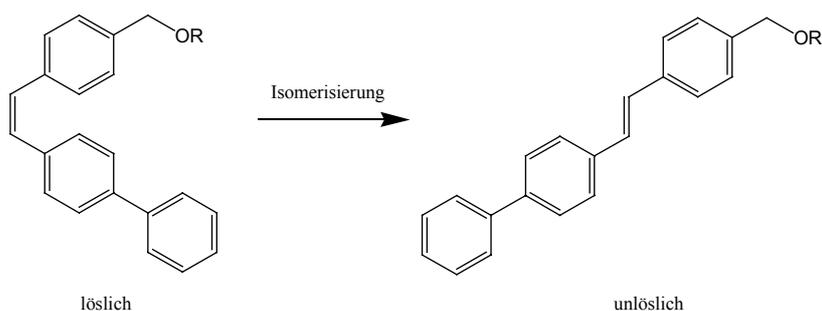
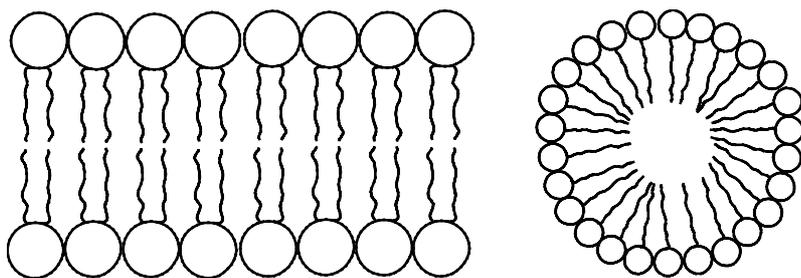


Abbildung 6: *Precipitation*-Strategie von *Bosanac* und *Wilcox*

3.1.4. Das neue, reversible Konzept

Die hier verwendete neue Idee basiert auf der Ausnutzung von intermolekularen Kräften, die keinen ausdrücklichen Bindungscharakter haben. Hierunter versteht man auch Koordinationsbindungen, die zwar eine Assoziation der Moleküle bewirken, aber keine kovalente Bindung darstellen und somit reversibel gebildet werden. Dieser Grundsatz ist zum Beispiel bei der Immobilisierung über Metalle ausgenutzt worden.¹¹⁶

Eine weitere Möglichkeit bietet die Ausnutzung von hydrophoben Wechselwirkungen (van der Waals-Wechselwirkungen). In einer hydrophilen Umgebung lagern sich hydrophobe Verbindungen aneinander, um der Umgebung eine möglichst kleine Oberfläche zu bieten und so den Energiegehalt zu senken. Diesen Effekt nutzen z. B. Waschmittel aus, bei denen Tenside durch solche Wechselwirkungen Schmutzpartikel an sich binden. Tenside haben zudem neben dem hydrophoben Rest einen hydrophilen Kopf, der sie dazu befähigt, einen Käfig aufzubauen, bei dem die Köpfe nach außen und alle Ketten nach innen zeigen (Micellenbildung).⁴⁰ Dieses Prinzip steht auch hinter der Lipiddoppelschichtstruktur von



○ = Hydrophiler Kopf

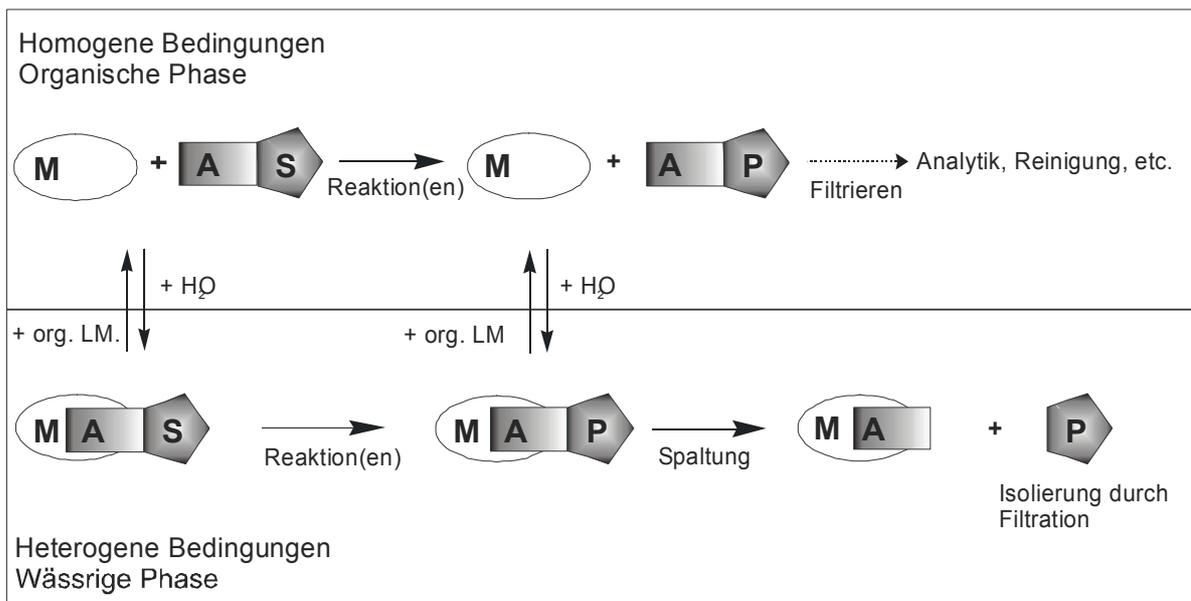
⋈ = Hydrophober Rest

Abbildung 7: Schematische Darstellung einer Lipiddoppelschicht (links) und einer Micelle (rechts)

Zellmembranen.¹²¹ Die Organische Chemie bedient sich dieser Strategie zum Beispiel bei dem Zusatz von Natriumdodecylsulfat (SDS) bei der Synthese in wässrigen Lösungen, um die Löslichkeit von organischen Molekülen zu erhöhen.⁴⁰ Einen weiteren Aspekt liefern die inzwischen weit verbreiteten Cyclodextrine. Diese aus mehreren Zuckereinheiten aufgebauten Ringe sind käfigartig und präsentieren der Umgebung eine hydrophile Oberfläche, während sie in ihrem Inneren eine hydrophobe Kavität besitzen.

Eine Verknüpfung über hydrophobe Wechselwirkungen gibt grundsätzlich die Möglichkeit, über die Polarität des Lösemittels die Bindungstendenz von Molekülen an die Matrix zu beeinflussen. Damit ist die reversible Anbindung an eine Matrix denkbar. Diese Reversibilität ist eine Grundvoraussetzung für eine Strategie, die ein einfaches Trennen der Intermediate

und damit die Möglichkeit der Charakterisierung und Reinigung derselben zum Ziel hat. Aus ersichtlichen Gründen wird als Lösemittel zum Anbinden der Moleküle an die Matrix Wasser gewählt. Hier unterstützt zusätzlich zum polaren Charakter des Wassers die Unlöslichkeit der meisten Substrate das Anbinden auf der Matrix. Das Konzept lässt sich übersichtlich schematisch darstellen (Schema 15).



M: Matrix (Festphase); A: Anker; S: Substrat; P: Produkt

Schema 15: Konzept der reversiblen Verankerung über hydrophobe Wechselwirkungen

Prinzipiell ergeben sich aus dem Schema drei mögliche Anwendungen, die nachfolgend beschrieben werden:

1. Bei einer Synthesestrategie, die vollständig auf wässrige Lösungen setzt, wird der Anspruch der Festphasensynthese erfüllt (Schema 15, unten). Das Substrat ist an der Matrix verankert und kann in einer oder mehreren Reaktionen in das Produkt überführt werden. Dabei verbleiben die Intermediate immer an der Matrix und können somit von der Reaktionslösung durch einfache Filtration getrennt werden, bevor der nächste Syntheseschritt eingeleitet wird. Das ermöglicht auch den Einsatz von hohen Überschüssen an Reagenzien (auch wenn dies nicht mit den Ansätzen der *Green Chemistry* übereinstimmt). Damit werden die Vorteile der Festphasensynthese in das Konzept integriert. Abschließend kann das Produkt vom Anker abgetrennt werden, und nach Filtration und Einengen der wässrigen Lösung erhält man das Produkt. Sollte eine Reinigung der Intermediate notwendig sein, kann nach jeder Reaktion und

Filtration durch Zugabe von organischen Solventien (i. A. Aceton oder Methanol) der Anker von der Festphase getrennt werden; nach erneuter Filtration und Einengen des Lösemittels erhält man das Intermediat und kann dieses durch Säulenchromatographie reinigen (Schema 15, Mitte und oben rechts). Anschließend beginnt man erneut mit dem Aufbringen des Ankers auf die Matrix (Schema 15, oben links), worauf der Zyklus erneut durchlaufen werden kann.

2. Wenn man Reaktionen in organischen Lösemitteln durchführt, kann man die Matrix einbringen (vor oder nach der Reaktion) und anschließend das Lösemittel i. Vak. entfernen. Durch Zugabe von Wasser kann man dann Reagenzienüberschüsse oder Nebenprodukte, die in Wasser löslich sind, entfernen. Dies entspricht einer Extraktion oder einem Waschvorgang, wie er sich häufig Reaktionen als Reinigungsschritt anschließt. Überdies ermöglicht dies den Wechsel zwischen Festphasensynthese und der „herkömmlichen“ Chemie in Lösung. Bei Reaktionen, die in Lösemitteln stattfinden, die vollständig mit Wasser mischbar sind, genügt es, ausreichend Wasser zuzusetzen und / oder weiteres Matrix-Material zuzugeben, um die Verankerung zu ermöglichen (Reversibilität). Dies würde einer Extraktion aus Lösemitteln entsprechen, die mit Wasser mischbar sind. Eine Alternative, die sonst *nicht* verwirklicht werden kann.
3. Die letzte Alternative ergibt sich nicht unmittelbar aus dem Konzept der reversiblen Verankerung, sondern aus der Verwendung von wässrigen Lösungen und den Methoden der Festphasensynthese. Bei einer Synthese in Wasser könnten durch geeignete Ankersysteme Produkte hinterher aus der Lösung abgefangen und durch Zugabe von Matrix-Material extrahiert werden. Durch anschließende Trennung der Matrix-Anker-Systeme und Abspaltung der Produkte von dem verwendeten Anker ist sowohl das von mir entwickelte Konzept, als auch das Prinzip des *catch and release*¹²² verwirklicht. Insgesamt entspricht es einer Extraktion von wasserlöslichen Substanzen aus wässrigen Lösungen, ein oftmals schwierig zu lösendes Problem.

Dies verdeutlicht nochmals eindrücklich die Intention dieser Arbeit, die ihr Augenmerk auf eine neue integrierte Methode zur Isolierung von Produkten bzw. Intermediaten aus Reaktionslösungen richtet und nicht auf die Verbesserung von Ausbeuten schon bekannter Reaktionen.

3.1.5. Realisierung

Die Immobilisierung von Verbindungen über van der Waals-Kräfte ist nur mit einem unpolaren Trägermaterial möglich, wofür sich eine Kieselgel-C₁₈-Umkehrphase (*reversed phase*) anbietet. Die Hydroxylgruppen des handelsüblichen Kieselgels sind hier vollständig mit Octadecylresten modifiziert. Die Oberfläche von handelsüblichen *RP*-Kieselgelen beträgt ca. 200 m²/g und ist damit analog zum herkömmlichen Kieselgel. Dies bedeutet, dass gebundene Moleküle lateral viel Platz zur Verfügung haben und dementsprechend das Prinzip der hohen Verdünnung erfüllt ist. Durch Zugabe von weiterem *RP*-Material kann die Oberfläche und damit die Separation der Moleküle auf der Festphase zudem jederzeit dynamisch erhöht werden. Dies ist bei der herkömmlichen Festphasensynthese nicht möglich, denn hier erfolgt die Anbindung des Ankers über eine chemische Reaktion. Als Anker wurden *N*-Alkyl-9(10*H*)acridon-derivate gewählt. Acridon **9** selbst ist ein gelblicher Feststoff, der in den meisten organischen Solventien und Wasser unlöslich ist. Neben dem hydrophoben Grundgerüst weist **9** noch einige andere wichtige Eigenschaften auf, die bei der Wahl von **9** als Anker eine entscheidende Rolle spielten. Ein großer Vorteil von Acridon **9** ist seine hocheffiziente Fluoreszenzeigenschaft. Die Nachweisgrenze von **9** bei Anregung mit einer Wellenlänge von 254 nm liegt bei ca. 1 pmol/L, was die Detektion sehr einfach gestaltet.^{103, 123} Bei Fluorescein als Detektor ist die Nachweisgrenze mit ca. 5 pmol/L etwas, bei Dansylamid mit 100 pmol/L deutlich geringer.¹²⁴

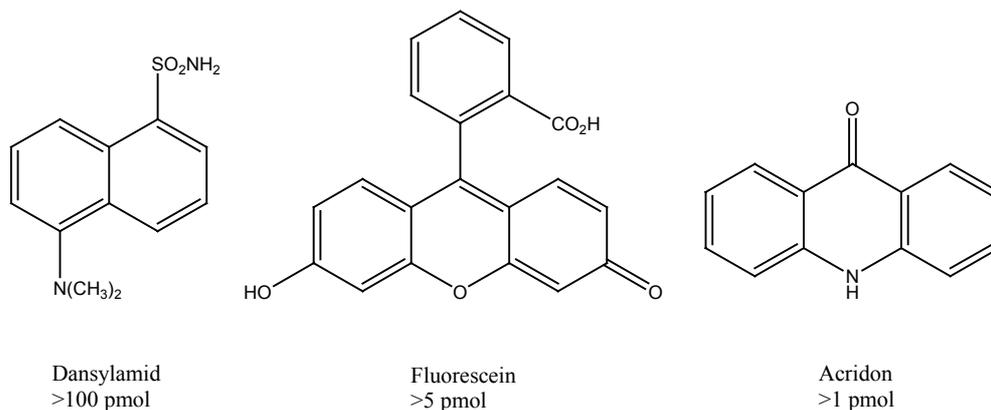


Abbildung 8: Beispiele von Fluoreszenzmarkern und ihre Nachweisgrenzen

Selbst kleinste Mengen von Haupt- und Nebenprodukten können leicht mittels Dünnschichtchromatographie (DC) erkannt werden. Acridon **9** und seine Derivate erscheinen auf konventionelle DC-Platten bei der Wellenlänge von 254 nm blau, bei höheren Konzentrationen blauschwarz und unterscheiden sich somit deutlich von den üblicherweise aufgrund der Fluoreszenzlöschung von Aromaten hervorgerufenen dunkelgrauen Flecken.

Damit ist eine schnelle und effektive Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels DC möglich.



Abbildung 9: DC-Detektion von Acridon bei einer Wellenlänge von 366 nm

Durch die niedrige Nachweisgrenze können Reaktionen zunächst mit geringsten Substanzmengen gescreent werden, um bei Gelingen im präparativen Maßstab wiederholt zu werden. Dies ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung eines neuen Konzepts, bei

dem es zuallererst auf die prinzipielle Durchführbarkeit einer Reaktion und die Randbedingungen bei Anwendung der

Methode ankommt und erst in zweiter Linie auf optimierte Ausbeuten. Acridon-haltige Lösungen sind hell-gelb gefärbt, bei niedrigen Konzentrationen erscheinen die Lösungen violett. Somit kann eine qualitative Identifizierung bereits visuell erfolgen. Eine zweite Möglichkeit bietet die UV/VIS-Spektroskopie. Über eine Eichgerade kann eine Bestimmung der Konzentrationen in den Reaktionsmischungen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ erfolgen. Das UV/VIS-Spektrum von **9** zeigt zwei Maxima, die für die Messung in Frage kommen. Das eine Maximum liegt bei 254 nm, das andere bei 399 nm, was die gelbe Farbe der Lösungen erklärt.¹²⁵ Die Absorption bei 254 nm ist sehr intensiv ($\epsilon = 53700$). Die Absorption bei 399 nm liegt hingegen in einem Bereich, in dem vergleichsweise weit weniger andere Verbindungen absorbieren, sie ist allerdings weniger stark ($\epsilon = 8870$).¹²⁶ Es wurde

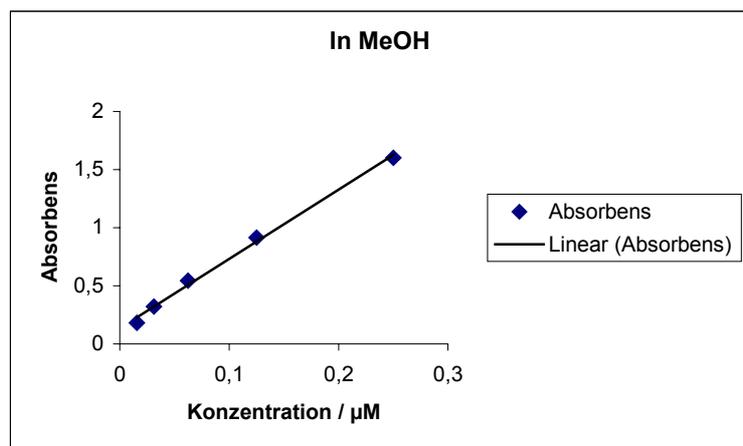


Abbildung 10: Kalibrierungsgerade von AcrBr **14** in MeOH bei 25 °C

näherungsweise davon ausgegangen, dass die Absorption vollständig auf die Acridonstruktur der Verbindungen zurückzuführen ist und dass keine Verschiebungen der Maxima bei 399 nm erfolgen. Die Messungen bei 399 nm sind dementsprechend nicht exakt, liefern aber gute Anhaltspunkte. Bei den meisten Reaktionen in

Gegenwart von *RP*-Kieselgel konnten in der wässrigen Phase über UV/VIS-spektroskopische

Messungen kein **9** bzw. dessen Derivate nachgewiesen werden. Um die Festigkeit der Verankerung zu testen, wurden wässrige Lösung mit unterschiedlichen Anteilen an

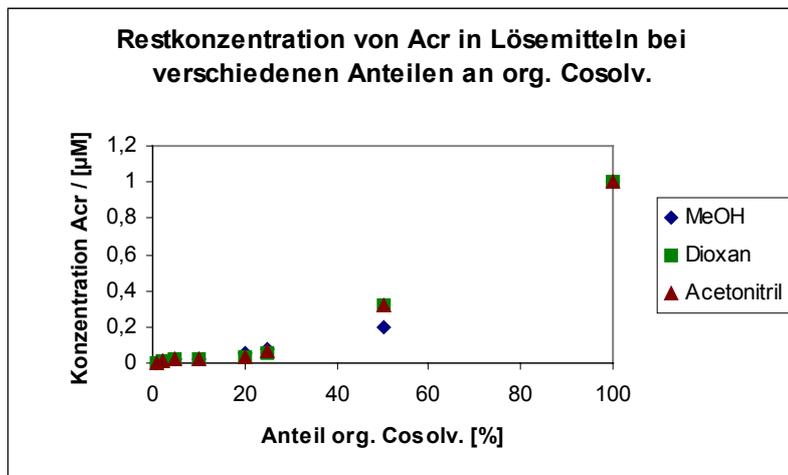
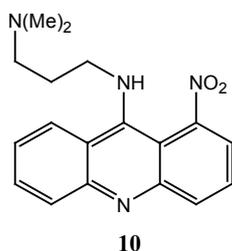


Abbildung 11: Restkonzentration von AcrBr **14**

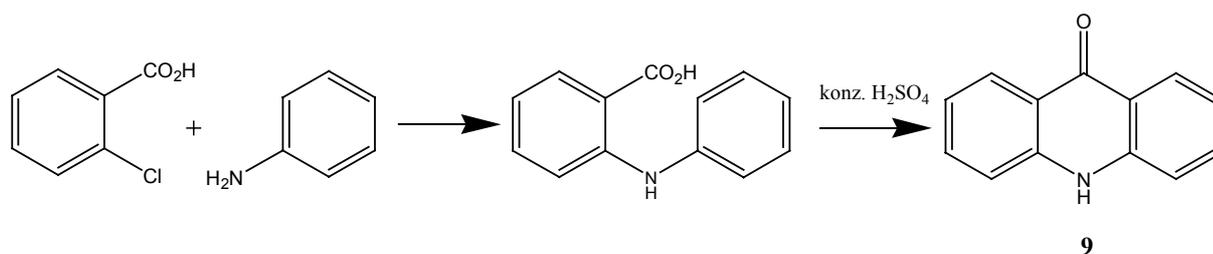
organischen Cosolventien (MeOH, Dioxan, Acetonitril) vorbereitet, sodass sich eine Konzentration von 1 µM ergab. Je 1 ml dieser Lösungen wurden mit 20 mg *RP*-Material gerührt (2 min.), filtriert und die zurückbleibenden Lösungen bei 399 nm und 25 °C

vermessen. Mit Hilfe der Kalibriergeraden lassen sich die Konzentrationen an Acridonderivat in den Lösungen berechnen und graphisch auftragen. Hierbei zeigte sich, dass sich bei geringen Konzentrationen an organischen Cosolventien praktisch kein Acridon in der Lösung befand. Erst ab 20% Cosolvens-Anteil wurden signifikante Restkonzentrationen detektierbar. Bei 50% Anteil an Cosolventien befanden sich bereits 20% (MeOH) bis 35% (Dioxan, Acetonitril) **14** in der wässrigen Phase.

Daneben weist **9** im Gegensatz zu den meisten anderen Fluoreszenzmarkern, die in der Biochemie Verwendung finden, keine weiteren funktionellen Gruppen auf, die bei chemischen Reaktionen stören könnten. Des Weiteren ist die chemische und photochemische Stabilität von **9** hervorzuheben. Diese Eigenschaften führten auch dazu, dass Acridon in der Biochemie als Label oder *tag* für Glycoconjugate oder Peptide Einzug fand.^{123, 127, 128, 129} Ein weiterer Grund für die Untersuchung von Acridin- und Acridonderivaten ist die Tatsache,



dass einige Vertreter biologische Aktivität aufweisen; zum Beispiel fand **10** vor einigen Jahren Verwendung als Antitumormittel in der Krebstherapie.¹³⁰ Daneben ist **9** kommerziell auch in größerem Maßstab verfügbar oder kann nach einem einfachen Protokoll aus billigen Grundchemikalien synthetisiert werden.¹³¹



Schema 16: Synthese von Acridon nach Allen¹³¹

Damit stehen alle Komponenten zur Verfügung die eine reversible Festphasenchemie ermöglichen. Dazu gehören auch allgemein gültige Protokolle zum Aufbringen und Abtrennen von der Matrix, die nachfolgend beschrieben sind.

3.2. „Anbindung“ an die Matrix

Anders als reines **9** zeigen die *N*-alkylierten Derivate ein gutes Lösungsverhalten in Aceton oder Chloroform, was das Aufbringen der Substrate auf die Festphase erleichterte. Die Substrate wurden in Aceton gelöst und dann das *RP*-Material hinzu gegeben. Die Suspensionen wurden kurz gerührt und das Solvens entfernt, so dass ein Pulver resultierte, auf dem das Substrat statistisch verteilt vorliegen sollte. Um dem Verdünnungsprinzip Rechnung zu tragen, wurde dabei pro 0.1 mmol Substrat 0.5 g *RP*-Kieselgel eingesetzt. Dieses Verhältnis war zunächst einmal willkürlich gewählt, es zeigte sich jedoch, dass es für die meisten Reaktionen ausreichend war. Probleme ergaben sich lediglich dann, wenn das Produkt eine gute Löslichkeit in Wasser besitzt. Da die Anbindung an die Festphase aber einer Gleichgewichtssituation entspricht, kann man durch Zugabe von weiterem *RP*-Kieselgel das Gleichgewicht zu erhöhtem Bindungsgrad verschieben (s. Schema 15). Die so vorbereitete Festphase wurde in Wasser eingetragen. Eine bildhafte Vorstellung soll Abbildung 8 vermitteln, die ein Acridonderivat zwischen den C₁₈-Ketten zeigt.¹

¹ Ich danke Herrn Dr. Immel für die Erstellung der Graphik

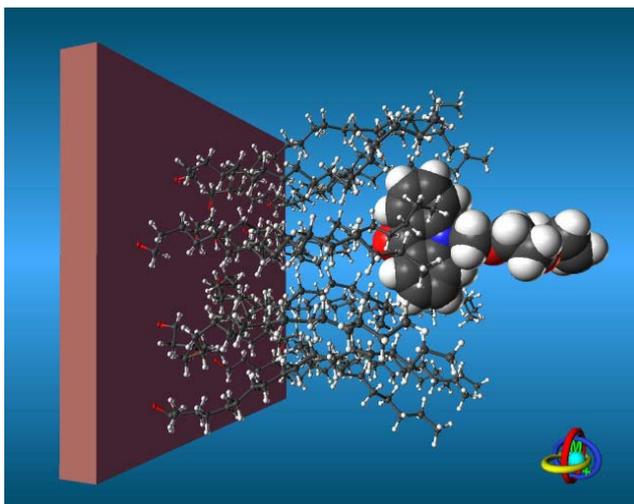


Abbildung 12: Verankerung von Acridonderivaten durch hydrophobe Affinität zu C₁₈-Ketten

3.3. Trennung von der Matrix

Um die Produkte von der Festphase zu separieren, muss das Phasen-Gleichgewicht auf die rechte Seite (gemäß Schema 15) verschoben werden. Hierzu wurde die Reaktionsmischung filtriert und die Matrix mehrfach mit Wasser gewaschen, um lösliche Chemikalien, Puffersalze oder Katalysatoren zu entfernen. Anschließend wurden die Produkte von der Matrix durch Waschen mit Aceton oder Methanol gelöst. Das so behandelte *RP*-Kieselgel kann problemlos für die nächste Synthese benutzt werden. Diese einfache Regeneration ist ein wesentlicher Bestandteil unserer Strategie, die Komponenten der *Green Chemistry* beinhaltet und eine deutliche Abgrenzung zu den bisher üblichen Festphasenstrategien darstellt, bei denen die Wiederverwendung der Matrices zwar begrenzt möglich ist, aber im Regelfall nicht realisiert wird. Der dortige Aufwand zur Regeneration der Festphase und zur erneuten Einführung der Linkergruppen ist in der Regel zeitaufwendiger und teurer, als direkt neues Material zu beziehen.

3.4. Synthese der Anker-moleküle

Die *N*-Alkylierung von Acridon ist in der Literatur vielfach beschrieben worden. Die Ausbeuten variieren dabei in Abhängigkeit von den verwendeten Alkylierungsmitteln und den gewählten Bedingungen stark (30-90%).^{123, 129, 132, 133} Es kommen in der Regel zwei Methoden zum Einsatz, einerseits Deprotonierung mittels NaH in DMF und anschließender Alkylierung bei 80 °C, andererseits Alkylierung unter Phasentransferbedingungen in 50%-iger NaOH und THF mit Benzyltriethylammoniumchlorid (BTEAC) als Katalysator. Je nach Alkylierungsmittel können beide, bei basenlabilen Substraten nur die erste Variante

angewandt werden. Um eine reversible Anbindung zu ermöglichen, wurden folgende Verbindungen als Verankerungsmöglichkeiten für Alkohole (**11**) und Säuren (**12**) gewählt.

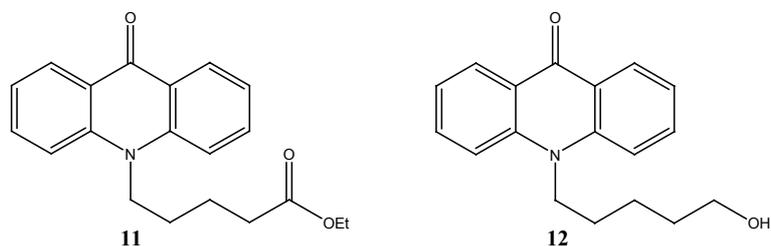
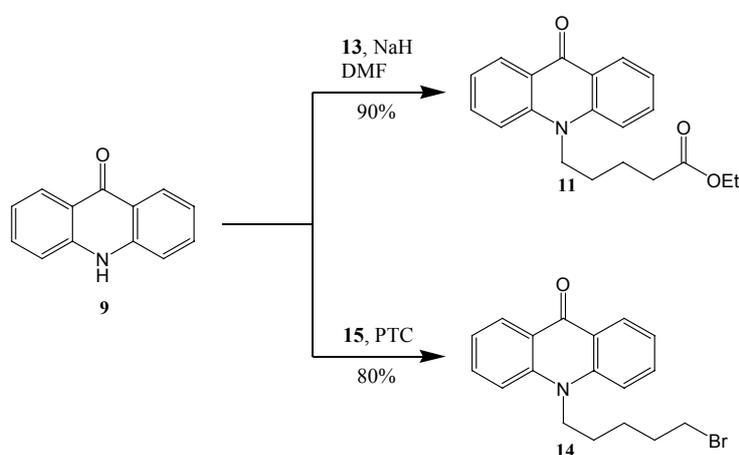


Abbildung 13: Anker zur reversiblen Verknüpfung von Alkoholen (**11**) und Säuren (**12**)

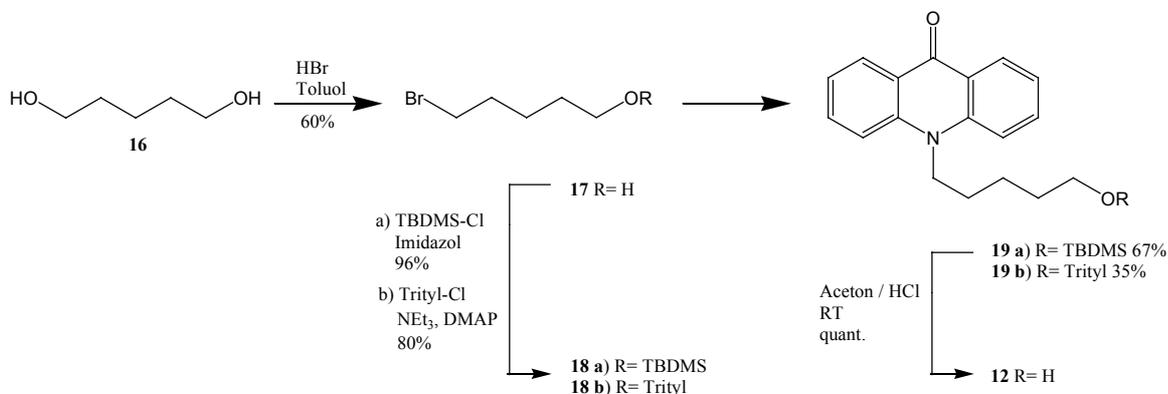
Der Ester **11** kann direkt durch Alkylierung von Acridon **9** mit 5-Brompentansäureethylester **13** in DMF und NaH als Base erhalten werden (90%).¹²⁹ Durch Phasentransferkatalyse (PTC)



lässt sich das Bromid **14** aus Acridon **9** mit 5-fachem Überschuss an 1,5-Dibrompentan (**15**) in 80%-iger Ausbeute erhalten.¹²⁸ Zur Synthese von **12** wurde zunächst das Protokoll von *Reymond* verwendet.¹²³ Dazu wurde 1,5-Pentandiol (**16**) in 5-Brom-1-pentanol (**17**) überführt¹³⁴ und anschließend mit TBDMS-Cl

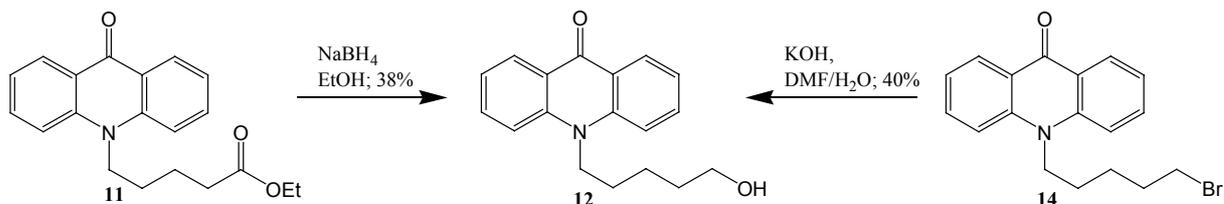
Schema 18: Alkylierung von Acridon **9**

geschützt.¹³⁵ Der geschützte Alkohol **18** kann dann zur Alkylierung von Acridon benutzt werden.¹³² Entschützen des Acridon-derivates **19** mit MeOH/HCl lieferte den gewünschten



Schema 17: Synthese zum Alkohol **12**

Alkohol **12**. Alternativ wurde als Schutzgruppe Triphenylchlormethan verwendet.¹³⁶ Dieses Reagenz ist wesentlich günstiger und kann unter denselben Bedingungen angebracht und wieder entfernt werden wie die Silyl-Schutzgruppe.¹³⁷ Die Ausbeuten bei dieser Sequenz waren aber schlechter als bei der ersten. Da diese Synthesesequenzen sehr aufwendig sind und nur befriedigende Ausbeuten lieferten, wurden alternative Routen gesucht. Dabei wurde zunächst die Reduktion des Esters **11** mit LiAlH_4 in Et_2O versucht. Hierbei konnte jedoch kein

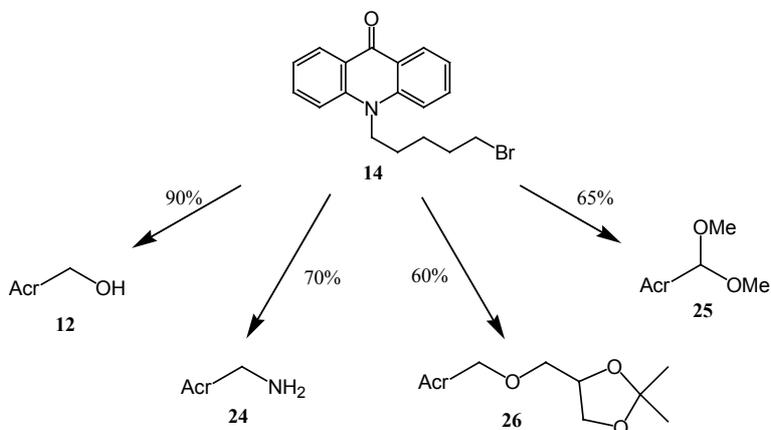


Schema 19: Weitere Strategien zur Verbindung **12**

isoliert werden. Stattdessen wurde lediglich eine gelbliche Masse mit Polymercharakter erhalten. Es scheint wahrscheinlich, dass auch die Carbonyl-Funktion des Acridons reduziert wurde und sich daraus ein komplexes Produktgemisch bildete. Daraufhin wurde die Reduktion mit NaBH_4 in EtOH durchgeführt. Nach saurer oder basischer Aufarbeitung konnte der Alkohol **12** erhalten werden. Hierbei gestaltete sich die Isolierung ungewöhnlich schwierig. Laut DC war zwar vollständiger Umsatz erzielt worden, nach Chromatographie wurden aber nur 38% Produkt erhalten. Eine fundierte Analyse der Ursache bzw. Isolierung eventueller Nebenprodukte gelang nicht.

Weitere Überlegungen gingen von dem Bromid **14** aus. Ausgehend von **14** sollte durch Reaktion mit KOH/DMF mit 1 Äq. H_2O der Alkohol **12** generiert werden. Nach 2 h bei $120\text{ }^\circ\text{C}$ wurden aber nur 40% an Alkohol **12** neben 60% Alken **20** erhalten. Letztlich führte eine zweistufige Synthese zum Erfolg, wonach das Bromid **14** zuerst mit NaOAc in $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ in das Acetat **21** überführt und anschließend nach *Zemplén* entschützt wird (90%, 2 Stufen). Aus dem Bromid **14** sind auch andere Ankereinheiten herstellbar. Damit stellt es eine Schlüsselkomponente in der Synthese der Ankereinheiten dar. So kann aus dem Bromid durch Umsetzung mit 5 Äq. NaN_3 in $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ das Azid **22** synthetisiert werden (80%), das dann in Gegenwart von $(\text{Boc})_2\text{O}$ reaktiv ($\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$) zum geschützten Amin **23** umgesetzt wurde (85%). Die Entschätzung zum freien Amin **24** gelang mit 2 Äq. HCl in MeOH bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ (quant.). Eine Ankereinheit zur Verankerung von Diolen wurde durch Reaktion des Bromids **14** mit KO^tBu in THF zum Alken **20** (quant.), anschließende Ozonolyse und Umsetzung mit Trimethylorthoformiat zum Acetal **25**, realisiert (65%). Eine Verankerung

von Aldehyden und Ketonen erlaubt das Dioxalan **26**, das durch Phasentransferreaktion von **14** mit Solketal **27** synthetisiert werden kann (60%).^{138, 139} Zur besseren Übersicht werden die Ankereinheiten, wie in Schema 20 zu sehen, im folgenden abgekürzt.



Schema 20: Bromid **14** als Ausgangsverbindung für verschiedene Ankerverbindungen

Damit stehen eine Reihe von Ankermolekülen zur Verfügung, mit denen die reversible Anbindung von verschiedenen Substraten möglich ist. Die besondere Eigenheit, dass die Ankereinheiten sowohl die Verankerung auf der Festphase bewirken, als auch die Verankerung von Substraten erlauben, macht es notwendig, einen weiteren Begriff einzuführen, der eine Unterscheidung dieser beiden Eigenschaften erlaubt. Aus diesem Grund wird die funktionelle Gruppe, die zur Verankerung der Substrate dient, im folgenden als Linker, die Acridonstruktur der Moleküle als Anker bezeichnet.

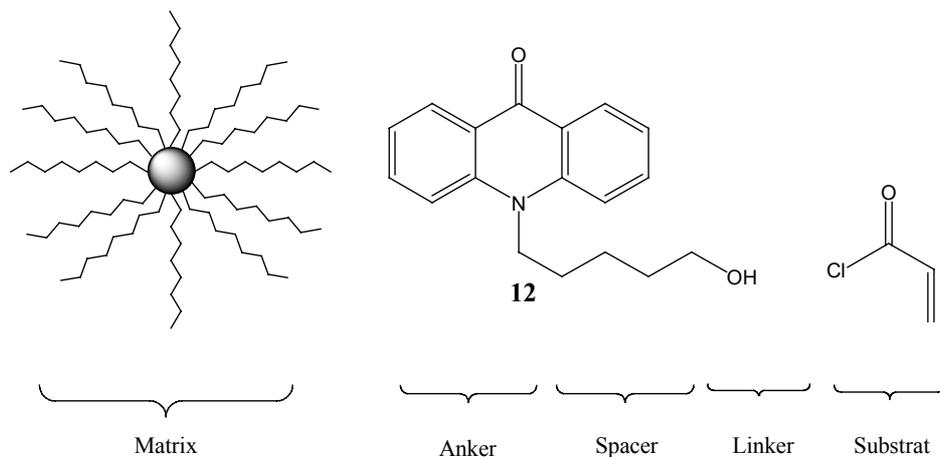


Abbildung 14: Begriffsdefinition für die *RP*-Strategie

3.5. *RP*-unterstützte Synthesen

Nachfolgend werden die einzelnen Reaktionstypen beschrieben, auf die das neue Konzept angewendet wurde. Die Auswahl der Reaktionstypen erfolgte dabei nach praktischen Gesichtspunkten. Die Reaktion in wässrigen Lösungen sollte in der Literatur beschrieben sein, eine möglichst große Bandbreite aufweisen und keine zu drastischen Bedingungen verlangen, um eine Abspaltung vom *Linker* zu unterbinden. Viele in der Literatur beschriebene Reaktionen werden in wässrigen Lösungen mit 10-20 % Wasseranteil durchgeführt. Um das neue Festphasenkonzept anwenden zu können, sind aber deutlich höhere Wasseranteile notwendig, weshalb alle Synthesen dahingehend modifiziert wurden. Generell wurde weniger in die Optimierung einzelner Reaktionen, sondern mehr in die Wahl der am besten geeigneten Reagenzien und Methoden investiert. Die Durchführung der eigentlichen Reaktionen kann wie folgt beschrieben werden: Die Substanzen werden auf die Matrix aufgebracht, mit Wasser versetzt und nach Zugabe der Reaktanden heftig gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird filtriert und gut mit Wasser nachgewaschen. Daraufhin werden die Produkte von der Matrix getrennt, gegebenenfalls chromatographisch gereinigt und analysiert (NMR, MS). Auf die Erwähnung des Aufbringens und der Trennung von der Matrix wird im allgemeinen verzichtet, da diese Verfahren bereits allgemein diskutiert worden sind (Kapitel 3.2 und 3.3). Die Operationen wurden wie dort beschrieben durchgeführt und gestalteten sich in allen Fällen unproblematisch.

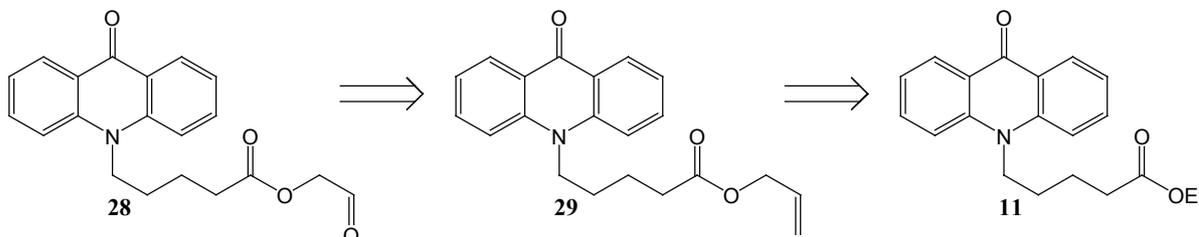
3.5.1. Reaktionen vom *Barbier*-Typ

Seit der Synthese des Diethylzinks durch *Frankland* (1849)¹⁴⁰ sind viele Organometallverbindungen hergestellt und auf ihr Synthesepotential hin untersucht worden. Als Klassiker in der Organometallchemie ist die *Grignard*-Reaktion zu nennen, bei der Magnesiumorganyle erzeugt werden, die z. B. zur Addition an Carbonyle dienen.³⁴ Derartige Verbindungen besitzen jedoch einen grundsätzlichen Nachteil: sie sind meist sehr hydrolyseempfindlich. Dies erfordert zum einen die Verwendung von aprotischen Solventien und zum anderen den Einsatz von Schutzgruppentechniken zur Maskierung problematischer Substituenten. Eine Lösung dieses Problems bietet die Verwendung relativ "weicher" Metalle wie Zink, Zinn, Indium, Cadmium oder Blei, da beispielsweise deren Allylverbindungen vom "harten" Solvens Wasser nur langsam angegriffen werden.⁷³ Die Allyladdition an Carbonylverbindungen unter Ausbildung von Homoallylalkoholen kann daher durch

geeignete Wahl des Metalls auch in protischen Lösungsmittelsystemen und somit ultimativ auch in Wasser durchgeführt werden. Als *Barbier*-Typ-Reaktion wird eine Reaktion dann bezeichnet, wenn das metallorganische Allylierungsreagenz nicht isoliert, sondern *in situ* erzeugt und verbraucht wird. Von *Wolinsky* stammt die erste erfolgreiche Allylierung von Carbonylverbindungen vom *Barbier*-Typ im protischen Milieu (95% Ethanol).³³ Danach folgten eine Reihe von Arbeiten, die das große Potential dieses Reaktionstyps erahnen lassen.^{42, 73, 74, 75} In jüngerer Zeit hat die Vielfalt der verwendeten Metalle stark zugenommen, neben den bereits genannten Sn,^{73, 141} Zn,^{33, 73, 76, 142} In^{73, 74, 77} sind auch Sb,⁷⁸ Sm,^{79, 143} Cd,⁸⁰ Pb⁷³ sowie Metall- oder Metallsalzpaare wie BiCl₃-Zn,¹⁴⁴ KI-SnCl₂,⁸¹ Sn-InCl₃,¹⁴⁵ SnCl₂-Cu¹⁴⁶ oder Mg-Cu¹⁴⁷ zum Einsatz gekommen. Auch sind YbCl₃-katalysierte Reaktionen von Allyltrimethylsilanen¹⁴⁸ und Allyltributylstannan mit Aldehyden unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäure¹⁴⁹ als Katalysator beschrieben worden. Um befriedigende Reaktionsgeschwindigkeiten erzielen zu können, benötigen zinkvermittelte Allylierungsreaktionen in der Regel eine zusätzliche Aktivierung, welche durch den Zusatz von Säure (HCl, HBr bzw. NH₄Cl), durch Temperaturerhöhung oder mittels Ultraschall erfolgen kann. Auch die sonochemische Unterstützung ist letztlich auf das damit verbundene Erosionsphänomen zurückzuführen, welches eventuell vorhandene passivierende Oxidschichten oder Verunreinigungen von der Metalloberfläche ablöst und somit neue reaktive Zentren zur Verfügung stellt. Eine deutliche Erhöhung der Reaktivität konnte auch durch die Verwendung von Indium an Stelle von Zink erzielt werden. Außerdem wird keine zusätzliche Aktivierung benötigt. Während besonders Aldehyde (aber auch Ketone) gute Substrate für die Metall-vermittelte *Barbier*-Allylierung darstellen, verhalten sich weniger elektrophile funktionelle Gruppen wie Ester-, Carboxy- oder Amidgruppen völlig inert.^{150, 151} Auch die verwendeten Elektrophile (zunächst Carbonyle) sind in letzter Zeit variiert worden. So fanden Hydrazone,¹⁴³ Aldonitrone¹⁴³ und Sulfonylamine¹⁴² Einsatz als elektrophile Komponente. Bei der Verwendung von Indium als Mediator,^{152, 153} wohl die präparativ häufigste Variante, kam auch *N*-Benzyl-2,3-azetidindion zum Einsatz.^{154, 155} Als Nucleophile wurden unterschiedlich substituierte Allylbromide^{77, 145, 156} und auch Propargylbromid^{81, 157} eingesetzt. Durch die breite dokumentierte Vielfalt der *Barbier*-Allylierung ist diese hervorragend geeignet, um als Einstiegsreaktion für die *RP*-unterstützte Synthese zu dienen.

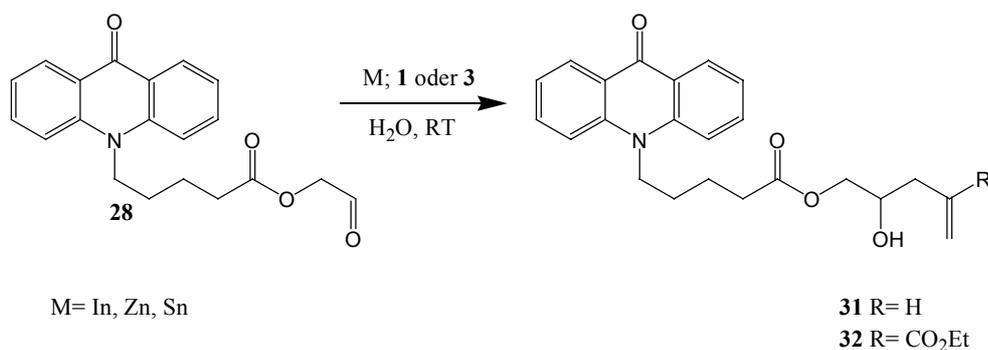
3.5.1.1. Reaktionen

Als Substrat wurde zunächst der Aldehyd **28** gewählt, der einfach aus dem Allylester **29** durch Ozonolyse erzeugt werden kann. Letzterer wiederum lässt sich durch Umesterung aus dem Ethylester **11** erzeugen.



Schema 21: Synthesestrategie zum Aldehyd **28**

Die Umesterung zum Allylester **29** gestaltete sich problemlos (99%). Aus diesem wurde durch Ozonolyse der korrespondierende Aldehyd **28** erhalten, der zunächst ohne weitere Reinigung in einer *Barbier*-Reaktion eingesetzt wurde. Interessanterweise lieferte die Ozonolyse keinen vollständigen Umsatz. Selbst nach 1 h Reaktionszeit in MeOH bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden nach reduktiver Aufarbeitung (DMS, RT) signifikante Mengen des Allylesters **29** (bis zu 50%) festgestellt. Tests mit anderen Olefinen lieferten unter denselben Bedingungen aber gute Ergebnisse. Bei höheren Temperaturen ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) wurde zwar der Umsatz deutlich besser, jedoch wurde teilweise die aromatische Struktur des Acridons zerstört. Eine aus chemischer Sicht sinnvolle Begründung für dieses Phänomen wurde nicht gefunden. Um die Reaktion auf der Matrix nicht von vornherein durch Verunreinigungen zu belasten, wurde der Aldehyd chromatographisch gereinigt. Die Reinigung des Aldehyds **28** mittels SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) lieferte ein Gemisch, das aus **28** und dessen Dimethylacetal **30** bestand (ca. 4:1, NMR). Das so erhaltene Gemisch wurde auf die Festphase aufgebracht und mit Allylbromid (**1**) bzw. 2-(Brommethyl)acrylsäureethylester (**3**) zu den gewünschten Verbindungen **31** und **32** umgesetzt (Schema 22).^{158, 159}

Schema 22: *Barbier*-Typ-Reaktion

Da Indium das am häufigsten benutzte Metall ist, wurde als erstes auf dieses zurückgegriffen. Dabei wurden Ausbeuten von 81% (**31**) und 60% (**32**) erzielt. Üblicherweise werden bei der *Barbier*-Allylierung Cosolventien wie EtOH oder THF benutzt. Diese wurden hier konsequent weggelassen bzw. durch die Matrix ersetzt. Die Hauptverunreinigung bei dieser Sequenz ist der Aldehyd **28**, der nach Chromatographie zurückgewonnen werden kann. Dies gilt allerdings im vorliegenden Fall nicht für die Matrix. Wie bereits von *M. Warwel* berichtet, führt die Verwendung von Indium zu unlöslichen Indiumsalzen, die nur schwer abzutrennen sind.¹⁶⁰ Das Abtrennen war bei der *RP*-unterstützten Reaktion zwar kein Problem, da die Salze auf der Matrix verbleiben, durch ihre Konsistenz (schleimig, voluminös) war der Filtrationsprozess aber sehr langwierig und die Matrix konnte anschließend nicht mehr regeneriert werden. Daraufhin wurden als nächstes die in der Literatur ebenfalls sehr häufig anzutreffenden Metalle Zinn und Zink getestet. Da diese Metalle weniger reaktiv sind als Indium, ist in beiden Fällen eine Aktivierung nötig. Diese kann bei Zink als Mediator durch Zusatz von Säuren (HBr oder NH₄Cl-Lsg.) im Falle von Zinn durch Ultraschall erfolgen. Auch bei diesen Reaktionen wurden die Lösemittelsysteme leicht modifiziert. Für Zink wurde die Reaktion in gesättigter NH₄Cl-Lsg. durchgeführt, bei der Zinn-vermittelten Reaktion wurde Wasser als Lösemittel verwendet und mit kat. Mengen an HBr gearbeitet. Auf Cosolventien wurde komplett verzichtet. Dabei wurden ebenfalls moderate bis gute Ausbeuten erhalten. Neben unvollständigen Umsätzen konnte bei der Zinn-vermittelten Reaktion die Hydrolyse des Esters beobachtet werden. Die Aufarbeitungen waren aber in beiden Fällen einfach und die Matrix konnte effizient regeneriert werden.

Tabelle 3: Ergebnisse der *Barbier*-Typ-Reaktion

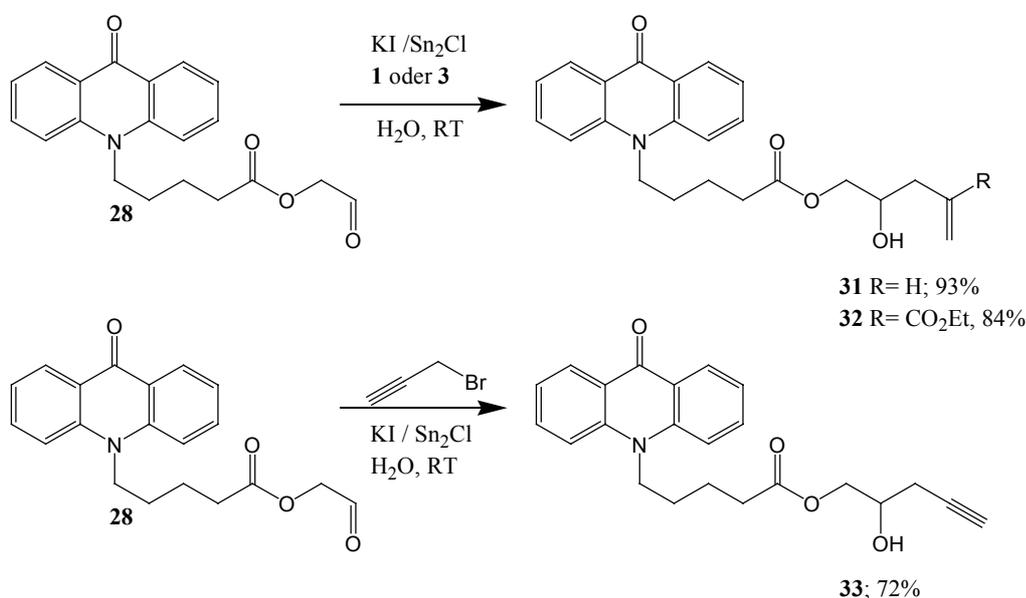
Metall	Produkt	isol. Ausbeute [%]	Problematik	Hauptverunreinigung
In	31	81	Salzbildung	28
In	32	60	Salzbildung	28
Zn	31	75	Reaktivität	28
Zn	32	50	Reaktivität	28
Sn	31	60	Esterspaltung	Säure
Sn	32	54	Esterspaltung	Säure

Um die Wiederverwertbarkeit der Matrix zu dokumentieren, wurde mit demselben *RP*-Material die Reaktion mehrfach wiederholt. Dazu wurden 0.1 mmol des Substrats auf 100 mg *RP*-Material in 10 ml ges. NH_4Cl -Lsg umgesetzt und die Ausbeute nach 18 h anhand von NMR-Daten bestimmt. Außerdem wurde das Waschwasser auf das Vorliegen von Anker-molekülen getestet. Hierbei waren bei den ersten vier Wiederholungen keine signifikanten Ausbeute- und Reinigungsverluste festzustellen, die sich auf die Matrix zurückführen ließen. Erst bei der fünften Reaktion konnte im Waschwasser ein überraschend hoher Anteil an Produkt gefunden werden. Dies kann durch die mechanische Beanspruchung des *RP*-Materials erklärt werden, das allmählich zwischen Glaswand und Rührer zerrieben wird. Nach einer gewissen Zeit ist die eingesetzte Masse an *RP*-Material zwar noch unverändert, die Anzahl der an der Oberfläche zur Verfügung stehenden C_{18} -Ketten hat jedoch abgenommen, sodass sich das Gleichgewicht zwischen Matrix und Lösemittel verändert. Eine Verbesserung brachte der Einsatz von KPG-Rührern. Hier war die auf das *RP*-Material einwirkende mechanische Kraft weit geringer, und man konnte dasselbe Material sechsmal einsetzen, ohne dass eine Veränderung eintrat. Für technische Anwendungen ist auch der Einsatz von Blasenreaktoren denkbar. Leider liess sich diese Hypothese mangels entsprechender Reaktoren nicht überprüfen.

Tabelle 4: Testreihe zur Haltbarkeit des *RP*-Materials

	Produkt	Magnetrührer		KPG-Rührer	
		Ausbeute [%]	detektiert	Ausbeute [%]	detektiert
1	31	73	nein	70	nein
2	31	70	nein	69	nein
3	31	71	nein	71	nein
4	31	68	nein	68	nein
5	31	54	ja	65	nein
6	31			66	nein

Nachdem die Ausbeuten bei den heterogen geführten Reaktionen trotz zahlreicher Versuche zur Variation der Reaktionsparameter nicht weiter erhöht werden konnten (Temperatur, Reaktionsdauer, Überschuss an Allylkomponente, etc.), wurde eine weitere Variante der *Barbier*-Allylierung getestet, bei der als Vermittler das Salzpaar KI / SnCl₂ eingesetzt wird.⁸¹ Das KI erfüllt zwei Zwecke, erstens bildet es mit SnCl₂ einen wasserlöslichen Komplex [K⁺(SnCl₂)⁻] und zweitens wird die Allylkomponente aktiviert. Es wird vermutet, dass sich aus diesen beiden Fragmenten dann das eigentliche Reagenz, ein Stannan des Typs AllylSnCl₂I, bildet.

Schema 23: *Barbier*-Typ-Reaktionen mit dem Salzpaar KI / SnCl₂

Mit dieser Methode wurden die Homoallylalkohole **31** (88%) und **32** (79%), sowie das Alkin **33** (72%) in hervorragenden Ausbeuten erhalten.

Der Aufbau von Kohlenhydraten durch Kombination von Ozonolyse und *Barbier*-Typ-Allylierungen (A), bzw. Vinylierungen (V) ist von *U. Müllenmeister* auch in Hinblick auf kombinatorische Aspekte und Festphasenmethodik intensiv untersucht worden (Abbildung 15).¹⁶¹

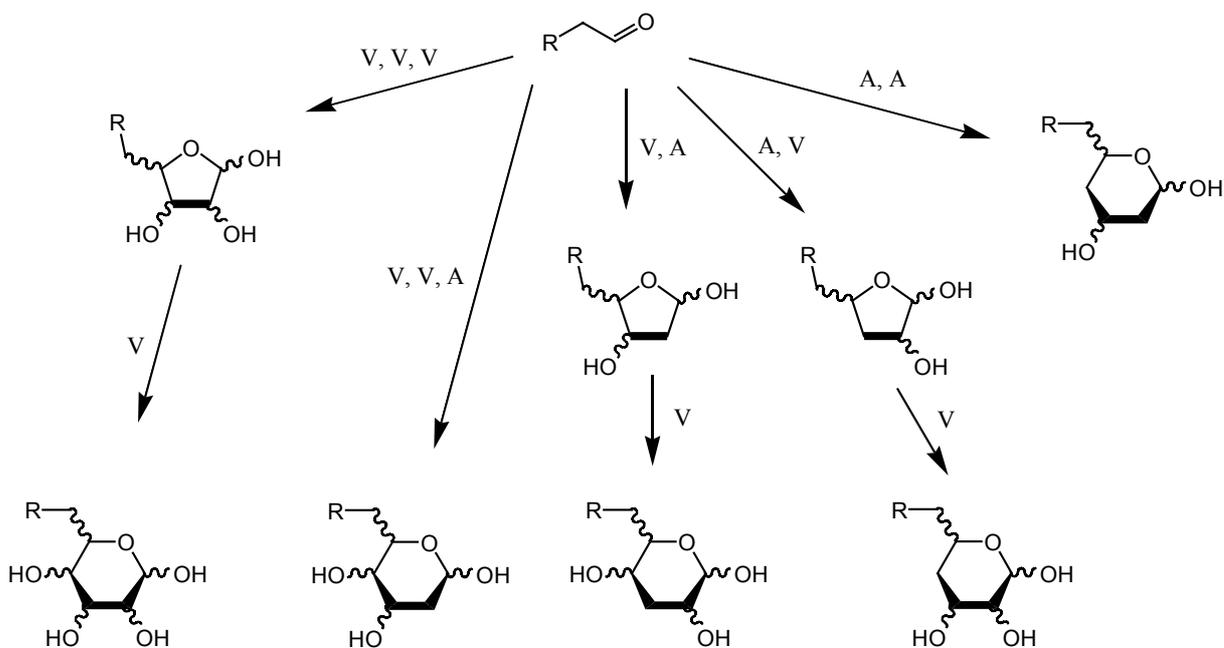
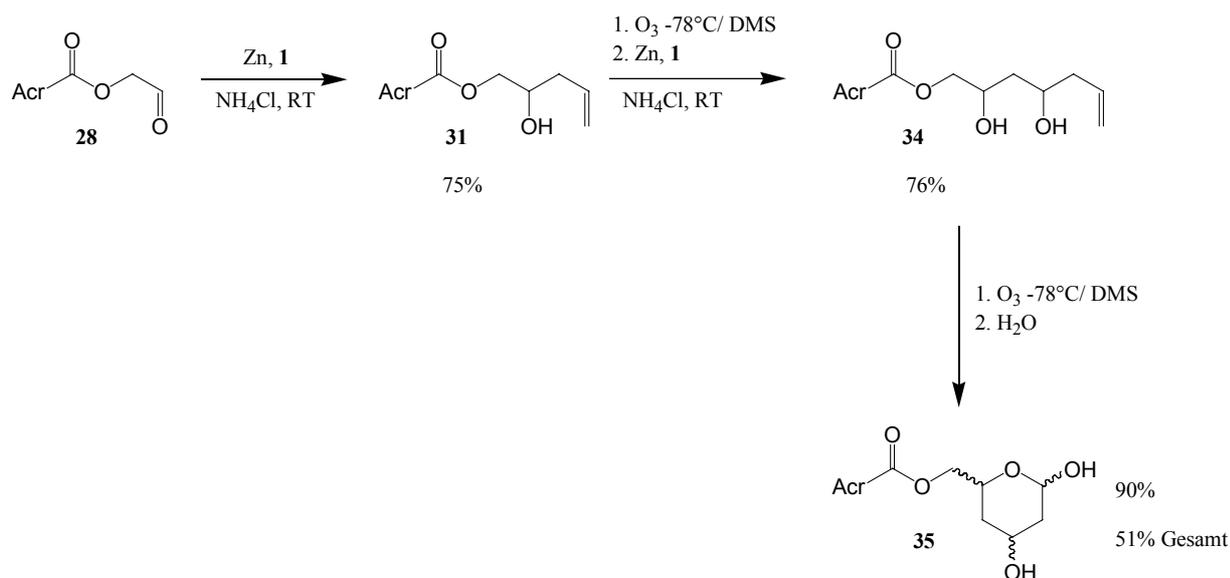
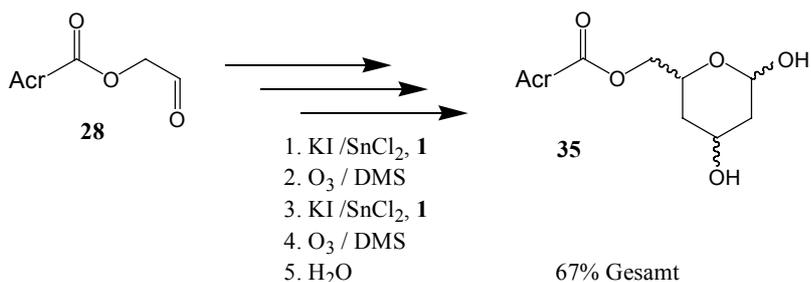


Abbildung 15: Aufbau von Desoxyzuckern durch Kombination von Alkenyladdition / Ozonolyse^[161]

Da die Gesamtmethodik hinreichend gut dokumentiert war, wurde sie direkt auf die in dieser Arbeit verwendete Matrix übertragen. Zunächst wurde die Sequenz mit Zn / NH₄Cl-Lsg. durchgeführt. Hierbei wurde nach der ersten Reaktion der Homoallylalkohol **31** chromatographisch gereinigt (75%) und dann der zweiten Reaktionssequenz (Ozonolyse / Addition) unterworfen (76%). Nach Chromatographie des Diols **34** wurde die letzte Ozonolyse durchgeführt, die den Ringschluß zur Folge hat (90%, 51% Gesamtausbeute, Schema 24). Der 2,4-Didesoxyzucker **35** lag als Stereo-Isomerengemisch vor, dessen Verhältnis zu 4:4:1:1 bestimmt wurde. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von *U. Müllenmeister*.¹⁶¹

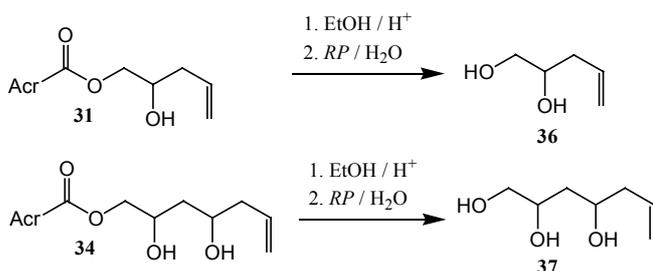
Schema 24: Synthese vom 2,4-Dideoxyzucker **35**

Da die *Barbier*-Reaktion mit KI / SnCl₂ bessere Ergebnisse lieferte als mit Zn, wurde vermutet, dass die Gesamtausbeute durch Verwendung des erstgenannten Salzpaars optimiert werden kann. Dies wurde durch die experimentellen Befunde bestätigt. Nach der ersten Ozonolyse- / Allylierungssequenz wurden höhere Ausbeuten erhalten, so dass auf eine Reinigung des Zwischenproduktes verzichtet werden konnte. Insgesamt konnte so die Gesamtausbeute auf 67% gesteigert werden (Schema 25). Das Stereo-Isomerenverhältnis von **35** betrug nach dieser Reaktionssequenz 3:3:1:1.

Schema 25: Synthese von **35**

3.5.1.2. Abspaltung

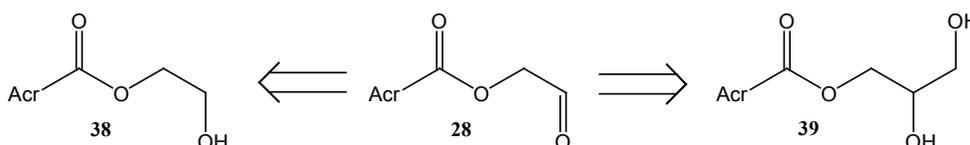
Zur Spaltung des Linkers wurde **31** in EtOH/H⁺ umgesetzt, und mit einem großen Überschuss Wasser und weiterem *RP*-Material versetzt. Nach Filtration wurde das Diol **36** aus dem Filtrat isoliert (85%). Die Anker-Einheit **11** konnte anschließend mit Aceton vom *RP*-Material heruntergewaschen werden (94%). Die Matrix ist daraufhin direkt wieder einsetzbar. Das gleiche Prozedere mit dem Ester **34** lieferte das Triol **37** (91%) und die Anker-Einheit **11** (93%).



Schema 26: Spaltung von den Anker-Einheiten

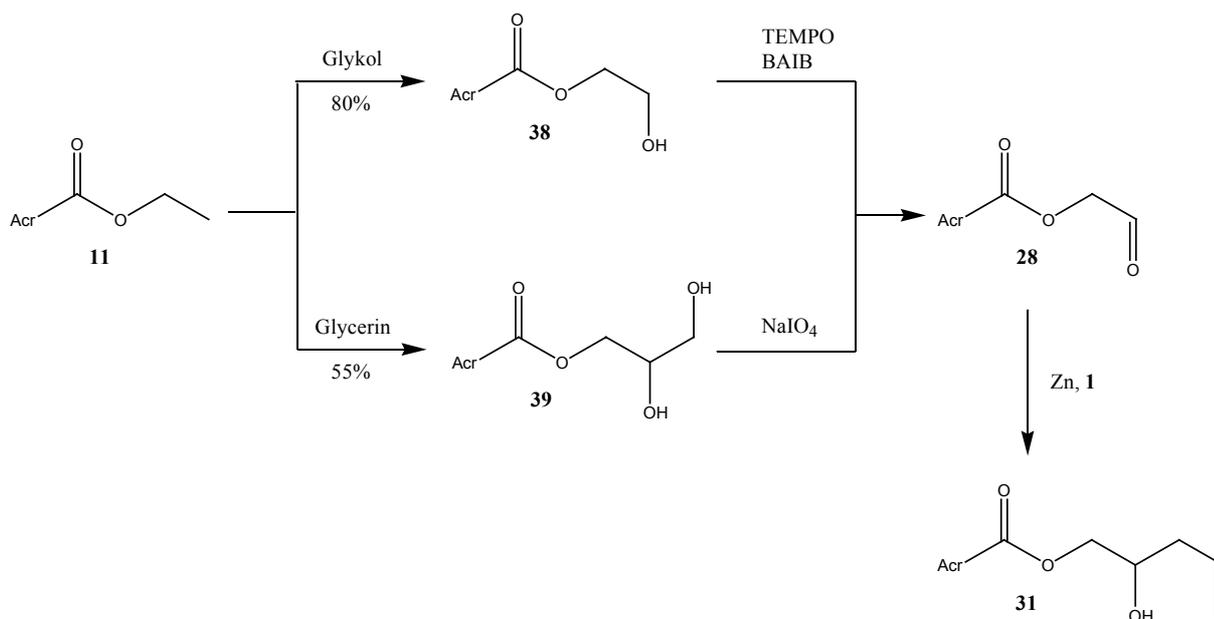
3.5.1.3. Synthese weiterer Aldehydvorstufen

Da die Ozonolysen von **29** keine befriedigenden Ergebnisse erbrachten, wurden alternative Vorstufen synthetisiert. Klassisch lassen sich Aldehyde durch Oxidation von Alkoholen darstellen, auch wenn es oft schwierig ist, die Reaktion auf der Stufe des Aldehyds anzuhalten. Aus diesem Grund wurden mehrere Verfahren entwickelt, um primäre Alkohole selektiv in Aldehyde zu transformieren. Allen dieser Verfahren ist aber gemeinsam, dass sie nicht in wässrigen Lösungen durchführbar sind (Swern, Dess-Martin). Auch die Reduktion von Carbonsäureestern mit DIBAL-H ist mit wässrigen Systemen nicht verträglich. Anders sind die Oxidation mittels TEMPO⁹⁵ und die Perjodatspaltung von 1,2-Diolen sehr wohl in Wasser möglich.¹⁶² Daher wurden die Ester **38** und **39** als Vorstufen gewählt.

Abbildung 16: Weitere Vorstufen für **28**

Die Synthese des Alkohols **38** war durch Umsetzung von **11** in Ethylenglykol unter Säurekatalyse bei 120 °C problemlos möglich (80%). Umsetzung in Glycerin unter gleichen

Bedingungen lieferte den Ester **39** in 55% Ausbeute. Ausgehend von **38** auf *RP*-Material wurde zunächst die Oxidation mit TEMPO / NaOCl vorgenommen. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Matrix filtriert, mit Wasser gut nachgewaschen und ohne weitere Aufarbeitung die *Barbier*-Reaktion angeschlossen. Die Ausbeute lag mit 50% an **31** jedoch nur im befriedigenden Bereich. Hauptproblem bei dieser Sequenz war die Hydrolyse der Esterfunktionalität bedingt durch die lange Reaktionsdauer (2x 24 h). Das gleiche Problem ergab sich auch bei der Synthese via **39**, wo die Gesamtausbeute an **31** mit 45% sogar noch niedriger war (Schema 27). Da als Hauptverunreinigung jedoch nur die korrespondierende Säure der Anker-Einheit entsteht und alle anderen Nebenprodukte flüssig und wasserlöslich sind und daher bei der Filtration abgetrennt werden, waren dennoch die Reinheiten der abgespaltenen Produkte recht hoch und zufrieden stellend (96% bzw. 93%; NMR). Aus diesem Grund wurde auf weitere Optimierungsversuche an diesem System verzichtet.



Schema 27: Synthese des Aldehyds **28** mit gekoppelter *Barbier*-Typ-Allylierung

3.5.2. *Michael*-Addition

Die *Michael*-Addition ist eine der wichtigsten Reaktion zur Bildung von C-C- und C-Heteroatom-Bindungen. Obwohl es einige Beispiele in der Literatur gibt,¹⁶³ die Reaktion in wässrigen Lösungen durchzuführen, scheint diese wichtige Reaktion insgesamt gesehen unterrepräsentiert. Beschrieben wurden Lewissäure-katalysierte Reaktionen^{86, 163} und basenkatalysierte Reaktionen.⁸⁵ Problematisch ist hierbei meist die Generierung der Kohlenstoffnucleophile, weil diese mit Wasser unter Bildung von Hydroxidionen abreagieren.

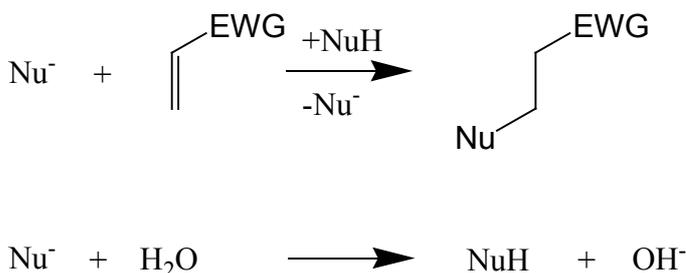
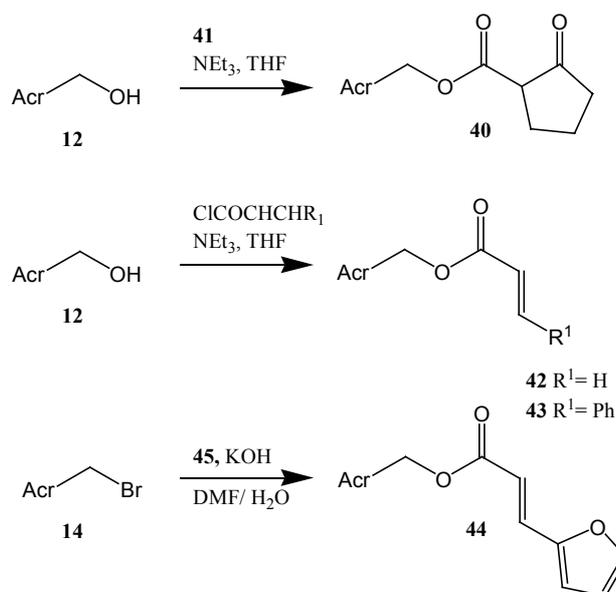
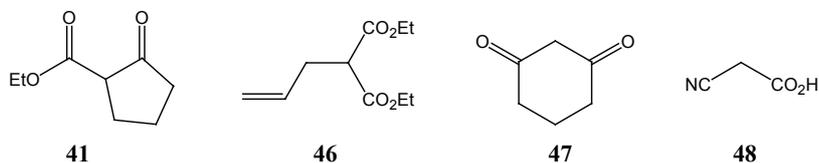


Abbildung 17: Allgemeine Darstellung der *Michael*-Addition und der Konkurrenzreaktion in Wasser

Aus diesem Grund finden in wässrigen Lösungen nur 1,3-Diketone Verwendung, die mit einem $\text{pK}_s < 13$ relativ stabile Anionen ausbilden können. Die eingesetzten Basen variieren von NaOH-Lösung,⁸⁴ über quartäre Ammoniumhydroxidbasen¹⁶⁴ bis zu Phosphazenen.⁸⁵ Interessanterweise waren bisher bei den Lewissäure-katalysierten Reaktionen lediglich α,β -ungesättigte Ketone und Aldehyde einsetzbar;¹⁶³ Ester, Cyanide und andere Säurederivate lieferten keine Umsätze. Um die *Michael*-Addition unter *RP*-unterstützten Synthesebedingungen zu testen, wurden vier Edukte synthetisiert. Zunächst wurde der Ester **40** durch Umesterung des Ankers **12** mit Cyclopentanon-1-carbonsäureethylester (**41**) in Gegenwart von NEt_3 in THF hergestellt (80%). Die Synthese der Michaelakzeptoren **42** und **43** gelang durch Veresterung von **12** mit den entsprechenden Säurechloriden in THF und NEt_3 in 95-98%iger Ausbeute. Der 2-Furylacrylsäureester **44** wurde durch Substitution des Bromids **14** mit 2-Furylacrylsäure **45** in DMF/ H_2O hergestellt. Dabei wird zunächst mit 1.1 Äq. KOH das Salz von **45** hergestellt, das dann als Nucleophil im Sinne einer *Williamson*-Estersynthese mit dem Bromid **14** abreagiert (71%) (Schema 28).

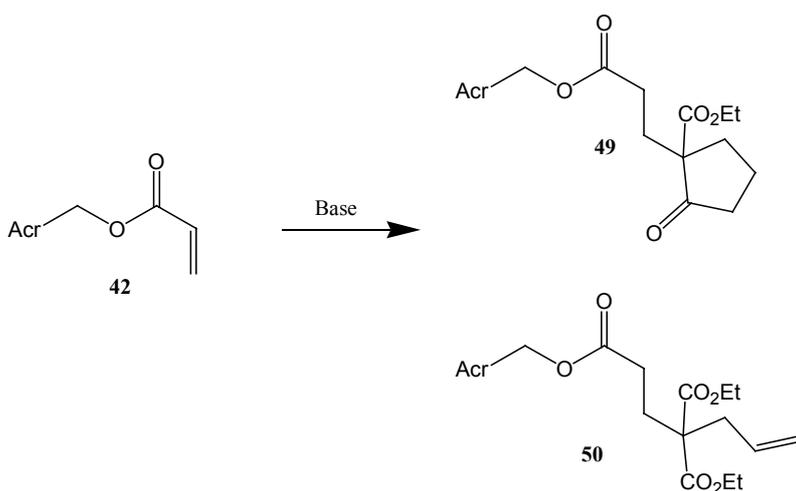
Schema 28: Synthese der Substrate für die *Michael*-Addition

Als am vielversprechendsten erschien die Verwendung von Tetraethylammoniumhydroxid als Base.¹⁶⁴ Diese Base ist als 11-%ige Lösung in Wasser erhältlich. Als CH-acide Komponenten wurden verschiedene doppeltaktivierte Verbindungen gewählt.

Abbildung 18: CH-acide Verbindungen für die *Michael*-Addition

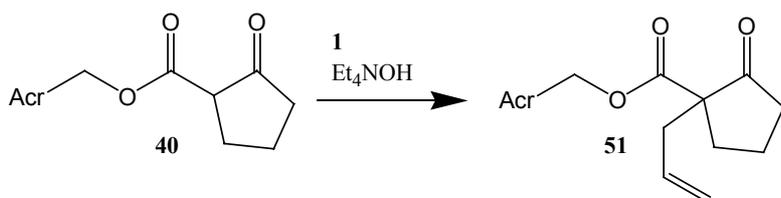
Zunächst wurden Bedingungen gewählt, bei denen die Base nur katalytisch eingesetzt wurde. Die Temperatur wurde dabei von RT bis 60 °C variiert. In allen Fällen konnte aber lediglich das festphasengebundene Edukt zurückerhalten werden. Zumindest konnte keine Verunreinigung durch die CH-acide Komponente beobachtet werden. Daraufhin wurden die Basenkonzentrationen erhöht (bis zu 1.4 Äq.) und die Reaktionsdauer auf bis zu drei Tage bei 60 °C verlängert. Dies führte in den meisten Versuchen zur Hydrolyse der verwendeten Ester. Ob die Reaktionen dennoch erfolgreich verliefen wurde nicht überprüft, da das Washwasser nur auf vorhandenes Ankermaterial getestet wurde. Eine Vergleichsreaktion mit dem Ester **46** und Acrylsäuremethylester lieferte aber in über 90%-iger Ausbeute das gewünschte Produkt. Bei zwei Reaktionen konnten die gewünschten Produkte erhalten werden, wenn die Basenkonzentration von 1.4 Äq. beibehalten, die Reaktionen aber bei RT über mehrere Tage

geführt wurden. Dies ergab die alkylierten Ester **49** und **50** in moderaten wenn auch nicht reproduzierbaren Ausbeuten (**49**, 36%; **50**, 76%). In den meisten Fällen konnte keine Reaktion beobachtet werden. Eventuell ist das Problem auf die Anionen der 1,3-Diketone zurückzuführen, die möglicherweise nicht am Reaktionsort zur Verfügung stehen, da sie zu gut wasserlöslich sind und nicht an die Phasengrenze an den C₁₈-Ketten gelangen. Abhilfe könnte hier die Verwendung von Cosolventien (MeOH, EtOH) schaffen. Diese sollten als Phasenvermittler dienen und so die Wasserkonzentration am Reaktionsort erhöhen. Ein Beweis dieser Hypothese steht aber noch aus. Trotz weiterer Variationen (andere Basen, Konzentrationen, etc.) war es nicht möglich, zuverlässig geeignete Bedingungen für die *Michael*-Addition zu finden. Zuletzt wurden sogar die Lewisäuren Yb(OTf)₃ und Sc(OTf)₃ getestet, womit aber - wie schon in der Literatur beschrieben - kein Umsatz feststellbar war.¹⁶³

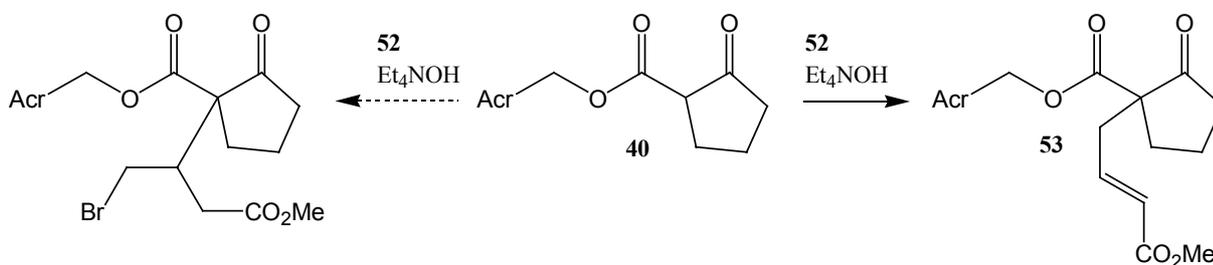


Schema 29: Erfolgreich durchgeführte *Michael*-Additionen

Um zu überprüfen, ob die schlechten Ergebnisse auf eine ungenügende Erreichbarkeit der auf der Matrix gebundenen Akzeptoren zurück zu führen ist, wurde die Alkylierung von **40** mit Allylbromid (**1**) in Erwägung gezogen. Aus den Ergebnissen der *Barbier*-Typ-Allylierung ist bekannt, dass zumindest dort eine Reaktion auf der Festphase problemlos möglich ist, also das Allyl-Fragment das Substrat erreichen konnte. Die Alkylierung von **40** mit Et₄NOH als Base lieferte das gewünschte Produkt **51** wenn auch nur in 36%-iger Ausbeute. Damit war das

Schema 30: Alkylierung von **40**

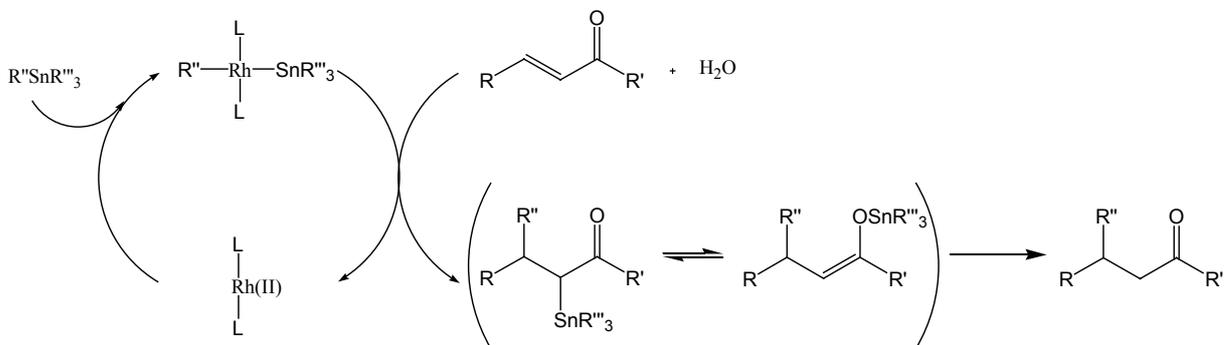
Problem weniger auf die Erreichbarkeit der Substrate zurückzuführen, sondern eher auf die Generierung des C-Nucleophils. Längere Reaktionszeiten oder höhere Basenkonzentrationen führten jedoch bevorzugt zur Esterhydrolyse. Das gleiche Ergebnis erbrachte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur. Außerdem wurde als weitere Konkurrenzreaktion die Bildung der Alkohole aus den eingesetzten Bromiden beobachtet. Dies sollte durch mehrmaliges Nachdosieren der Allyl-Komponente kompensiert werden, die Ausbeute konnte aber auch dadurch nicht gesteigert werden. Als Letztes wurde noch untersucht, ob die Alkylierung des Esters **40** mit dem Crotonsäurederivat **52**, oder die ebenfalls mögliche *Michael*-Addition bevorzugt eintritt. Nach 24 h bei RT unter Verwendung von Et_4NOH als Base und mehrmaligem Nachdosieren des Bromides **52** wurde nur die Bildung des Alkylierungsproduktes **53** beobachtet (24%).

Schema 31: Mögliche Reaktionswege von **40** mit **52**

Die Bedingungen für eine erfolgreiche *Michael*-Addition in wässrigen Lösungen scheinen somit sehr eng definiert zu sein, und es war trotz zahlreicher Versuche nicht gelungen, dieses Reaktionsfenster zu finden und ein ausreichend breites Protokoll zu erstellen. Eventuell könnten hier andere Anker-Einheiten Abhilfe schaffen, die stabiler gegen die Bedingungen sind.

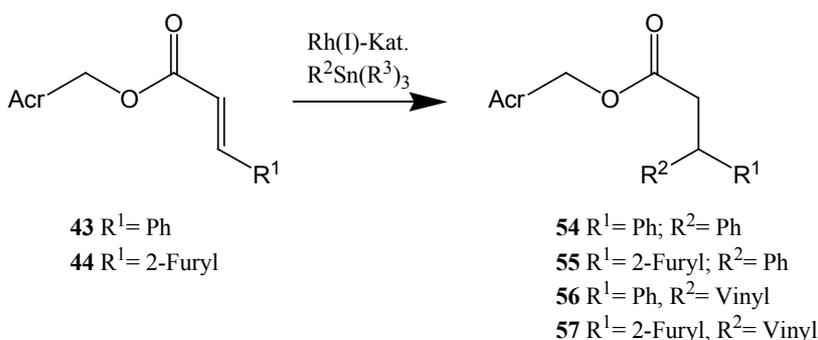
Eine neuere Variante stellt die Rhodium-katalysierte Addition von Aryl- oder Vinyl-Metall-Verbindungen an ungesättigte Systeme dar, was mit Blei-¹⁶⁵ und Zinn-Verbindungen⁸³ sowie Triphenylbismuth¹⁶⁶ erfolgreich durchgeführt worden ist. Im allgemeinen geht man davon

aus, dass sich zunächst ein Komplex der Organometall-Verbindung mit dem Rhodiumkatalysator bildet, der dann an die ungesättigte Verbindung addiert.



Schema 32: Vorgeschlagener Mechanismus der Rhodium vermittelten Addition¹⁶⁶

Als Anker-Substrat-Einheiten wurden die Acrylsäureester **43** und **44** gewählt. Als Katalysator wurde Bis-(1,4-Cyclooctadien)dirhodiumdichlorid und Trimethylphenylstannan bzw. Tributylvinylstannan als Nucleophile gewählt. Die Reaktion mit Trimethylphenylstannan in Wasser bei 50 °C lieferte die gewünschten Produkte **54** (88%) und **55** (82%) in sehr guten Ausbeuten bei moderaten Reinheiten (**54**, 75%; **55**, 66%). Als Hauptverunreinigungen traten

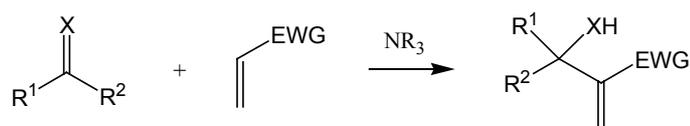


Schema 33: Rhodium katalysierte *Michael*-Addition

die nicht umgesetzten Ester **43** und **44** sowie Überreste des Katalysators und der Organozinnverbindungen auf. Wegen der unpolaren Natur der Nebenkomponenten war es nicht möglich, diese durch einfachen Solvenswechsel oder Filtration abzutrennen. Auch die Spaltung der Produkte von der Anker-Einheit war hier nicht sinnvoll, da die daraus resultierenden Carbonsäurederivate ähnliche Eigenschaften besitzen. Die Produkte wurden deshalb chromatographisch gereinigt, aber auf eine Abspaltung von den Ankern verzichtet. Bei den Reaktionen mit dem Vinylstannan wurden keine Umsätze erzielt, was wohl auf die bekannt geringe Reaktivität ungesättigter Ketone und Ester zurückzuführen ist.¹⁶⁵

3.5.3. *Baylis-Hillman* Reaktion

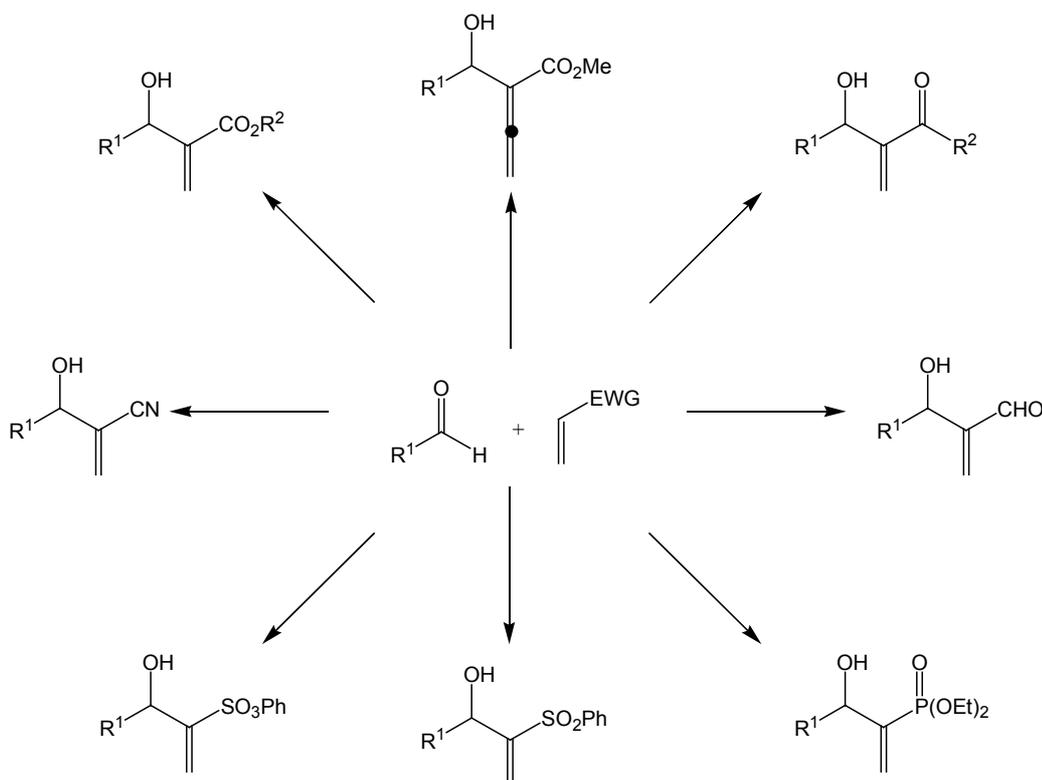
Eine weit jüngere Reaktion zur Bildung von C-C-Bindungen ist die *Baylis-Hillman* Reaktion,¹⁶⁷ bei der aktivierte Alkene mit Kohlenstoff-Elektrophilen in Gegenwart von tertiären Aminen unter Ausbildung einer neuen C-C-Bindung umgesetzt werden. Die Reaktion verläuft in der Regel regio-, stereo- und chemoselektiv,¹⁶⁸ weist eine gute Atomeffizienz auf und läuft unter milden Bedingungen ab. Damit weist sie alle Voraussetzungen für eine effiziente Synthesemethode auf.¹⁶⁹



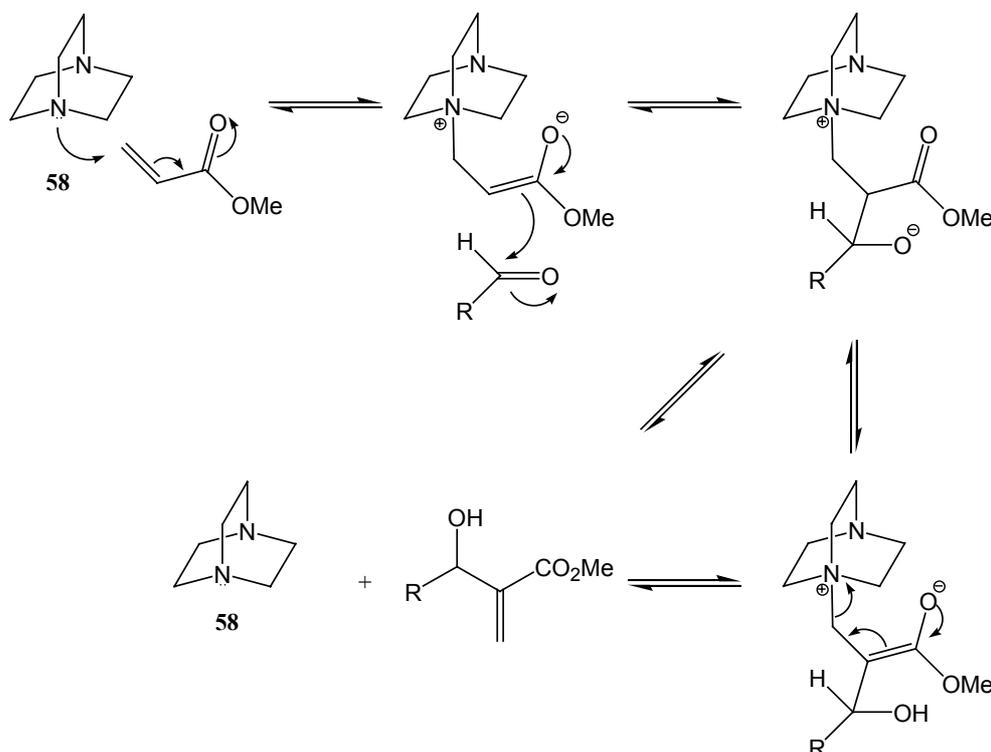
X= O, NR

EWG= Elektronen ziehende Gruppe
(electron withdrawing group)Schema 34: Allgemeines Schema der *Baylis-Hillman* Reaktion

Als Basen werden tertiäre Amine eingesetzt, wobei sich Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) **58** und Quinuclidin **59** als besonders effektiv erwiesen. Als EWG können viele resonanzaktive funktionelle Gruppen dienen wie z. B. Ester, Säuren, Nitrile, aber auch Sulphone, Sulfonate und Phosphonate sind als EWG einsetzbar (Abbildung 19).

Abbildung 19: Übersicht über die *Baylis-Hillman*-Reaktion¹⁷⁰

Die Übersicht macht deutlich, dass es sich um eine Reaktion handelt, die zu wichtigen Zwischenstufen in der Synthese von Naturstoffen führt.^{171, 172} Obwohl es so aussieht, als ob es sich um eine aldolartige Reaktion handelt, steht die *Baylis-Hillman* Reaktion der *Michael*-Addition näher. Im ersten Schritt addiert die Base konjugat an das aktivierte Olefin. Das so erzeugte Carbaminoäquivalent addiert daraufhin an das Elektrophil und unter Abspaltung der Base und Wiederherstellung des ungesättigten Systems wird das Endprodukt gebildet.



Schema 35: Mechanismus der *Baylis-Hillman* Reaktion¹⁶⁹

Nach diesem Mechanismus ist es nicht nötig, die Base stöchiometrisch einzusetzen. Da aber alle Teilschritte Gleichgewichtsreaktionen sind, sind die Reaktionszeiten üblicherweise recht hoch (12 h-5 d).¹⁷⁰ Als Lösemittel werden in der Regel polare Solventien wie THF, DMSO, DMF, Acetonitril und 1,4-Dioxan verwendet,¹⁶⁹ da diese die ionischen Zwischenstufen und dipolaren Übergangszustände stabilisieren können und somit die Produktbildung erleichtert wird. Auch Wasser ist mittlerweile ein etabliertes Lösemittel, sowohl in Mischung mit den genannten organischen Lösemitteln, als auch als alleiniges Solvens.^{169, 170, 173} Hier kommt zur Polarität noch der positive Effekt der Wasserstoffbrückenbildung bei der Stabilisierung der Zwischenstufen hinzu. Ausnahmen sind die durch Trialkylphosphine katalysierten Reaktionen dar,¹⁷⁴ die bevorzugt in Acetonitril durchgeführt werden. Da die meisten eingesetzten organischen Solventien mit Wasser gut mischbar sind, können die Reaktionen nicht nur in Wasser, sondern auch nach Originalvorschriften in org. Solvens durchgeführt werden und

dann durch Zugabe von Wasser und *RP*-Material als *RP*-unterstützte Synthese angewendet werden. Auch *Wilcox et al.* haben ihre Stilben-Trenntechnik erfolgreich auf *Baylis-Hillman*-Reaktionen angewendet.¹¹⁵ Da Acrylate in der Literatur vielfach eingesetzt wurden, erschien es naheliegend, das Acrylsäurederivat **42** als aktiviertes Alken zu verwenden. Als Base wurde DABCO **58** benutzt und als Elektrophile die Verbindungen **60-67**. Außer **67** waren diese bereits erfolgreich in *Baylis-Hillman*-Reaktionen eingesetzt worden.

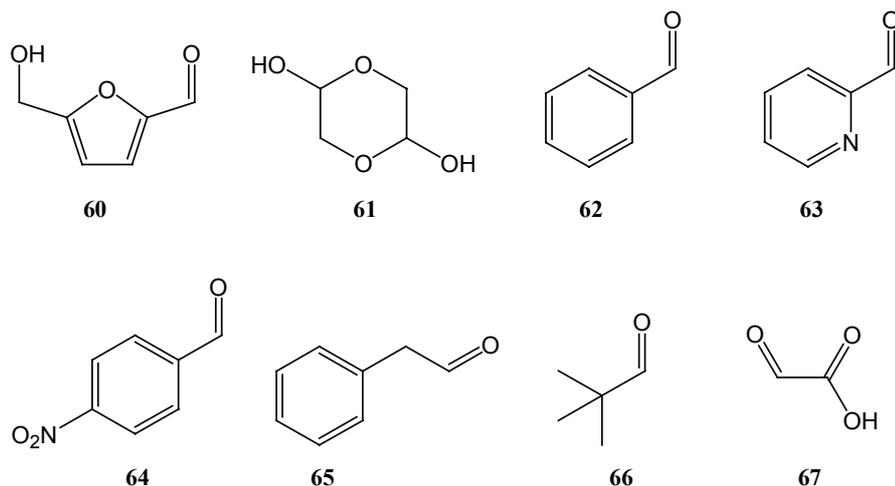


Abbildung 20: Aldehyde für die *Baylis-Hillman*-Reaktion

Nachdem erste Reaktionen negativ verliefen, wurde dieser Reaktionstyp einem breiten Screening unterworfen. Dabei wurden die Reaktionsdauer, die Äq. DABCO, das Lösemittel und die Äq. an Aldehyd variiert. Alle Reaktionen wurden mit nur 20 mg an **42** durchgeführt, wobei das Detektionssystem sehr effizient ausgenutzt werden konnte. Trotz der geringen Substanzmengen konnten alle Reaktionen leicht verfolgt werden. Der DC-Vergleich von Edukten und Reaktionsmischung wurde dabei einmal unter UV-Licht durchgeführt, um die acridonhaltigen Substanzen zu identifizieren. Bei einer zweiten DC-Kontrolle wurden dann die nicht UV-detektierbaren Substanzen durch Anfärben mit Anisaldehydreagenz sichtbar gemacht. Damit sollte überprüft werden, ob der Ester **42** gespalten wird, aber an der dabei entstehenden Acrylsäure die Reaktion stattfindet oder vor der Esterhydrolyse bereits stattgefunden hatte. Die nachfolgende Aufstellung ist nach Lösemitteln geordnet und zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 5: Baylis-Hillmann-Reaktion in Dioxan / H₂O 1:1

Aldehyd	Aldehyd (Äq.)	T / [°C]	DABCO (Äq.)	Zeit / [h]	RP	Resultat
60	1.1	RT	0.1	72	-	Hydrolyse
61	1.1	RT	0.1	72	-	Hydrolyse
62	1.1	RT	0.1	72	-	Hydrolyse
67	1.1	RT	0.1	72	-	Hydrolyse
60	1.1	RT	1	24	-	k. R.
61	1.1	RT	1	24	-	k. R.
62	1.1	RT	1	24	-	k. R.
67	1.1	RT	1	24	-	k. R.
60	1.1	70	1	72	+	k. R.
61	1.1	70	1	72	+	k. R.
62	1.1	70	1	72	+	k. R.
67	1.1	70	1	72	+	k. R.

k. R.= keine Reaktion

Tabelle 6: Baylis-Hillman-Reaktion in H₂O

Aldehyd	Aldehyd (Äq.)	T / [°C]	DABCO (Äq.)	Zeit / [h]	RP	Resultat
60	1.1	RT	0.1	72	+	k. R.
61	1.1	RT	0.1	72	+	k. R.
62	1.1	RT	0.1	72	+	k. R.
67	1.1	RT	0.1	72	+	k. R.
60	1.1	70	1	72	+	k. R.
61	1.1	70	1	72	+	k. R.
62	1.1	70	1	72	+	k. R.
67	1.1	70	1	72	+	k. R.
60	3	70	1	72	+	k. R.
61	3	70	1	72	+	k. R.
62	3	70	1	72	+	k. R.
67	3	70	1	72	+	k. R.

k. R.= keine Reaktion

Tabelle 7: Baylis-Hillman-Reaktion in Acetonitril

Aldehyd	Aldehyd (Äq.)	T / [°C]	DABCO (Äq.)	Zeit / [h]	RP	Resultat
62	1.1	RT	1	72	-	k. R.
63	1.1	RT	1	72	-	k. R.
64	1.1	RT	1	72	-	k. R.
65	1.1	RT	1	72	-	k. R.
62	1.1	70	1	72	-	k. R.
63	1.1	70	1	72	-	k. R.
64	1.1	70	1	72	-	k. R.
65	1.1	70	1	72	-	k. R.
60	3	70	1	48	-	k. R.
61	3	70	1	48	-	k. R.
62	3	70	1	48	-	k. R.
63	3	70	1	48	-	k. R.
64	3	70	1	48	-	k. R.
65	3	70	1	48	-	k. R.
66	3	70	1	48	-	k. R.
67	3	70	1	48	-	k. R.

k. R.= keine Reaktion

Tabelle 8: *Baylis-Hillman*-Reaktion in Dioxan

Aldehyd	Aldehyd (Äq.)	T / [°C]	DABCO (Äq.)	Zeit / [h]	RP	Resultat
62	1.1	RT	0.1	72	-	k. R.
63	1.1	RT	0.1	72	-	k. R.
64	1.1	RT	0.1	72	-	k. R.
65	1.1	RT	0.1	72	-	k. R.
62	1.1	70	0.1	24	-	k. R.
63	1.1	70	0.1	24	-	k. R.
64	1.1	70	0.1	24	-	k. R.
65	1.1	70	0.1	24	-	k. R.
60	3	70	1	48	+	k. R.
61	3	70	1	48	+	k. R.
62	3	70	1	48	+	k. R.
63	3	70	1	48	+	k. R.
64	3	70	1	48	+	k. R.
65	3	70	1	48	+	k. R.
66	3	70	1	48	+	k. R.
67	3	70	1	48	+	k. R.

Obwohl mittlerweile viele Synthesen in Wasser oder zumindest in wässrigen Lösungen durchgeführt wurden, gelang es trotz zahlreichen Versuchen mit diesem System nicht, *Baylis-Hillman*-Reaktionen durchzuführen. Aus diesem Grund wurde schließlich versucht, literaturbekannte Synthesen nachzuvollziehen, aber auch hier wurden keine präparativ nutzbaren Ergebnisse erzielt. Lediglich im Falle der Kupplungen zwischen Acrylnitril bzw. Acrylsäuremethylester und *p*-Nitrobenzaldehyd **64** konnten die Produkte nach 24 h im Roh-NMR mit geringen Ausbeuten nachgewiesen werden. Damit war klar, dass ein systematischer Fehler vorliegt. Dieser konnte jedoch auch nach weiterer eingehender Literaturrecherche nicht eruiert werden. Nach bisherigen Erkenntnissen können *Baylis-Hillman*-Reaktionen mit oder ohne Überschuss des Aldehyds oder des Alkens, mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen an Base, bei RT oder erhöhter Temperatur und in allen genannten Lösemitteln problemlos durchgeführt werden. Eine plausible Erklärung für das Scheitern der *Baylis-Hillman*-Reaktionen unter den genannten Bedingungen konnte allerdings bisher noch nicht gefunden werden.

3.5.4. 1,3-Dipolare Cycloaddition

Die Addition von 1,3-Dipolen an Alkene zur Bildung von fünfgliedrigen Ringen gehört zu den klassischen Reaktionen in der organischen Chemie. Die ersten Cycloadditionen wurden bereits von *Buchner*, *Beckmann* und *Werner* am Ende des 19. Jahrhunderts berichtet.¹⁷⁵ Trotzdem dauerte es siebzig Jahre, bis die Reaktion generellen Eingang in die Synthese von organischen Molekülen fand. Eine Ausnahme stellt die Ozonolyse da, die bereits früher eine breite Anwendung fand.¹⁷⁵ Systematisch wurden dipolare Cycloadditionen von *Huisgen* um 1960 untersucht.¹⁷⁶ Zur gleichen Zeit wurde von *Hoffmann* und *Woodward* das Konzept der Orbital-Symmetrie vorgestellt, wodurch das theoretische Verständnis der Cycloadditionsreaktionen deutlich verbessert wurde. Heute geht man im allgemeinen davon aus, dass es sich um eine konzertierte Reaktion handelt, die durch Grenzorbitale bestimmt wird. Dafür spricht auch der stereospezifische Verlauf der Addition an *cis*- oder *trans*-substituierte Alkene.¹⁷⁵

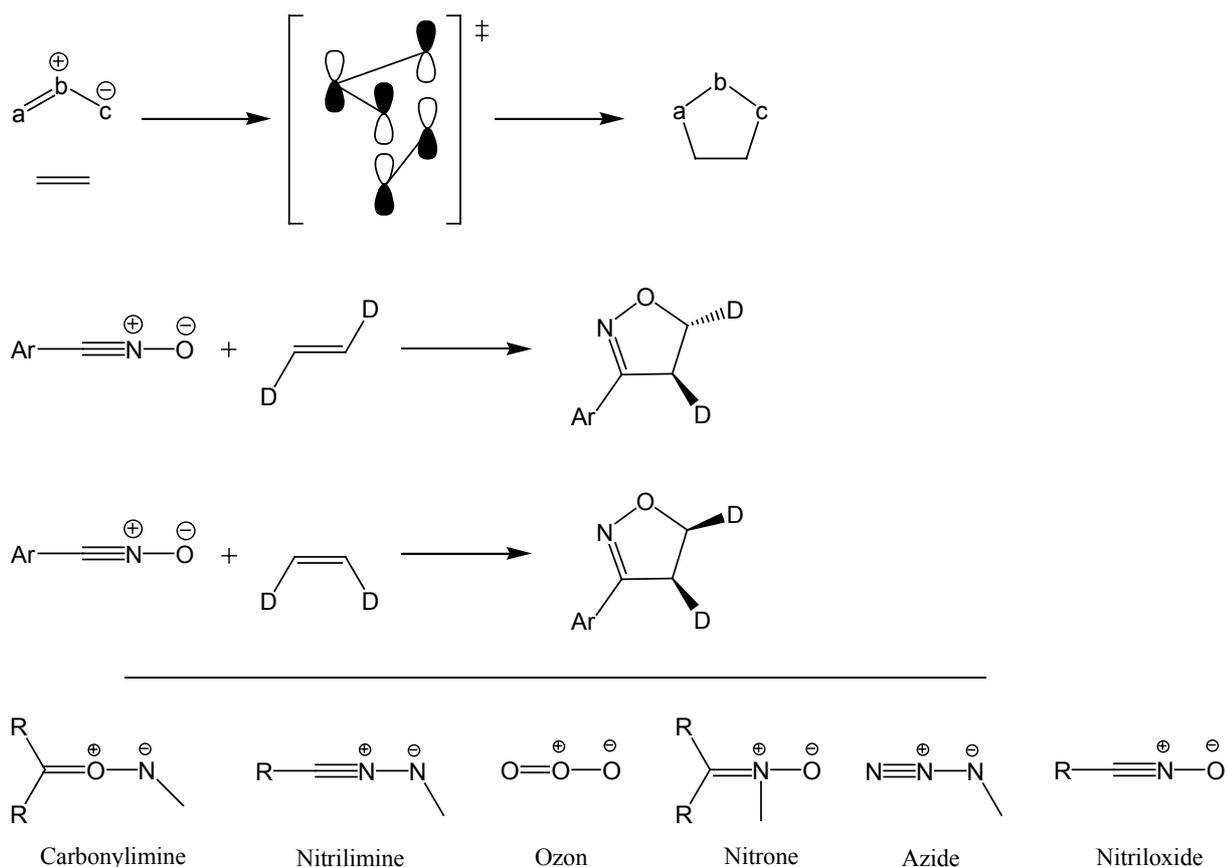


Abbildung 21: Schematische Darstellung der Reaktion, ein stereospezifisches Beispiel und einige 1,3-Dipole

Der stereospezifische Verlauf macht die 1,3-dipolare Cycloaddition für die Naturstoffsynthese interessant. Eine der wichtigsten Gruppen unter den 1,3-Dipolen sind die Nitriloxide.¹⁷⁷

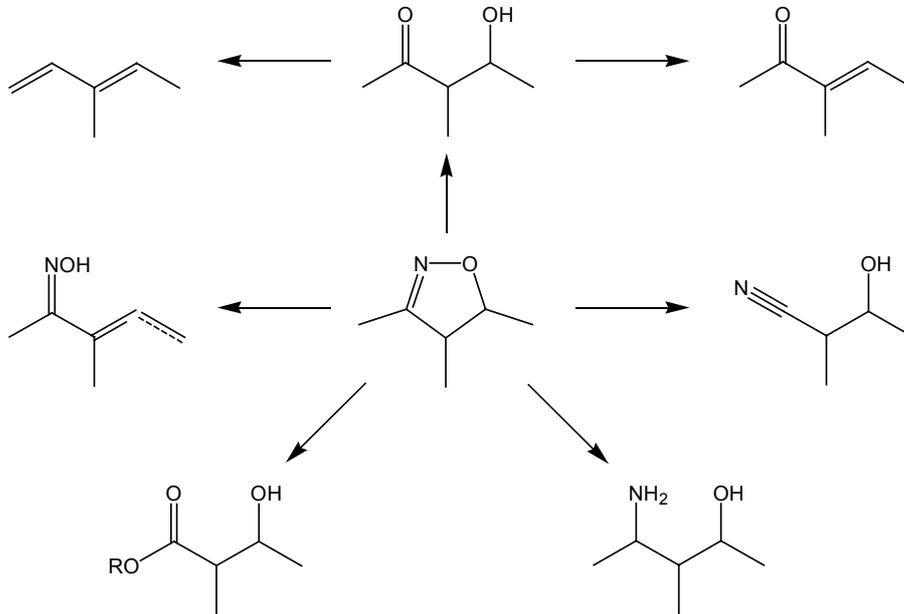


Abbildung 22: Isoxazoline als Vorstufen für Zwischenstufen in der Naturstoffsynthese¹⁷⁷

Nitriloxide lassen sich leicht aus Oximen herstellen. Dazu kann man eine zweistufige Synthese^{178, 179} oder die *in situ*-Generierung mittels Natriumhypochlorit-Lösung und Dichlormethan als Phasentransferreaktion verwenden. Letztere Methode wurde 1982 von *Lee* vorgestellt.¹⁸⁰ Hierbei fungiert zunächst das in der NaOCl-Lsg. vorhandene freie Chlor als Chlorierungsmittel und anschließend sorgt die Basizität des NaOCl (pH ~11) für die Bildung des Nitriloxides durch Eliminierung von HCl. Diese Synthese in wässriger Lösung¹⁸¹ schien zur Übertragung auf das neue Konzept der Festphasenmethodik ideal geeignet.

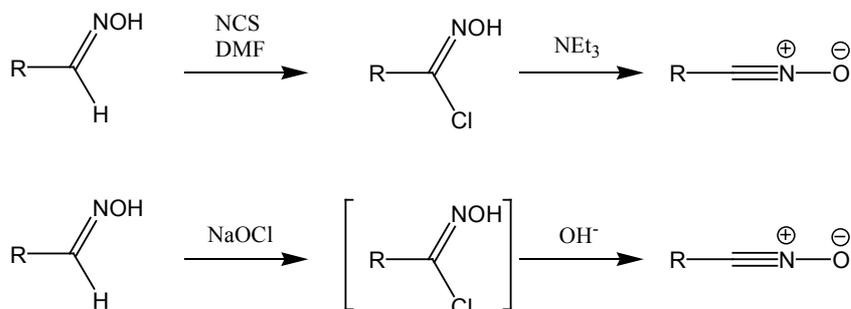


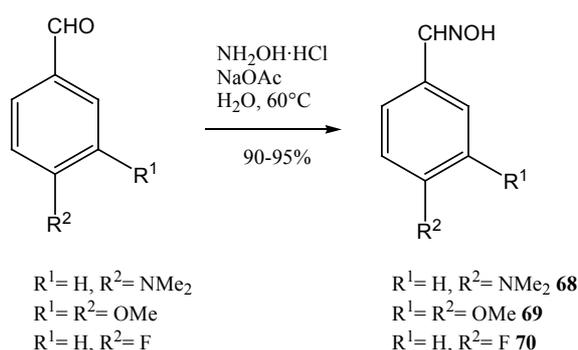
Abbildung 23: Ein- und zweistufige Synthese von Nitriloxiden

3.5.4.1. Addition von Nitriloxiden

Die Synthese von Isoxazolen oder Isoxazolinen (4,5-Dihydroisoxazole) an fester Phase ist bereits mehrfach beschrieben worden.^{182, 183} Hierbei wurden sowohl asymmetrische^{175, 184} als auch kombinatorische¹⁸⁵ Aspekte berücksichtigt. Auch *Wilcox et al.* haben ihre Precipiton-Strategie auf dieses Thema angewendet.¹¹⁴

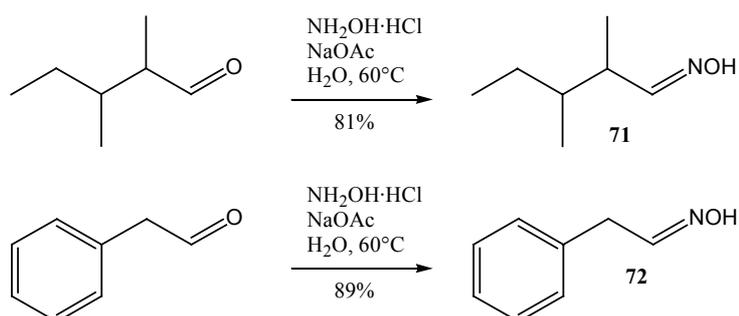
3.5.4.2. Synthese von Oximen

Zunächst wurden die für die eigentliche Synthese benötigten Oxime hergestellt. Dazu wurden die entsprechenden Aldehyde mit $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ in Ggw. von NaOAc bei 60°C in Wasser umgesetzt.^{186, 187} Nach einigen Stunden wurde die Reaktion abgebrochen und die kristallisierten Oxime abgesaugt.



Schema 36: Synthese aromatischer Oxime

Die Oxime **68-72** wurden in hervorragender Reinheit und Ausbeute erhalten (90-95%). Lediglich **71** konnte in nur 81 % erhalten werden, was darin begründet liegt, dass dieses Oxim nicht ausfällt und somit durch Extraktion gewonnen wird. Hierbei mussten kleinere Ausbeuteverluste in Kauf genommen werden.



Schema 37: Synthese nicht aromatischer Oxime

Neben diesen kamen auch einige kommerziell verfügbare Oxime **73-77** zum Einsatz.

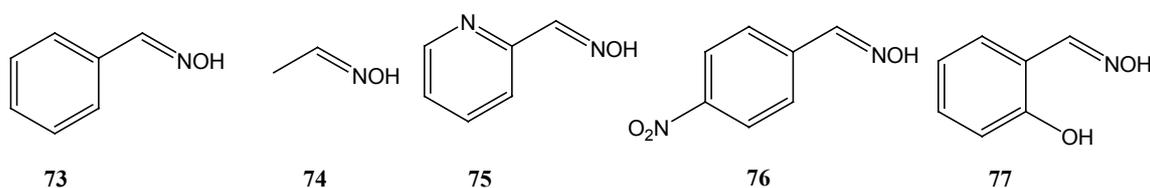
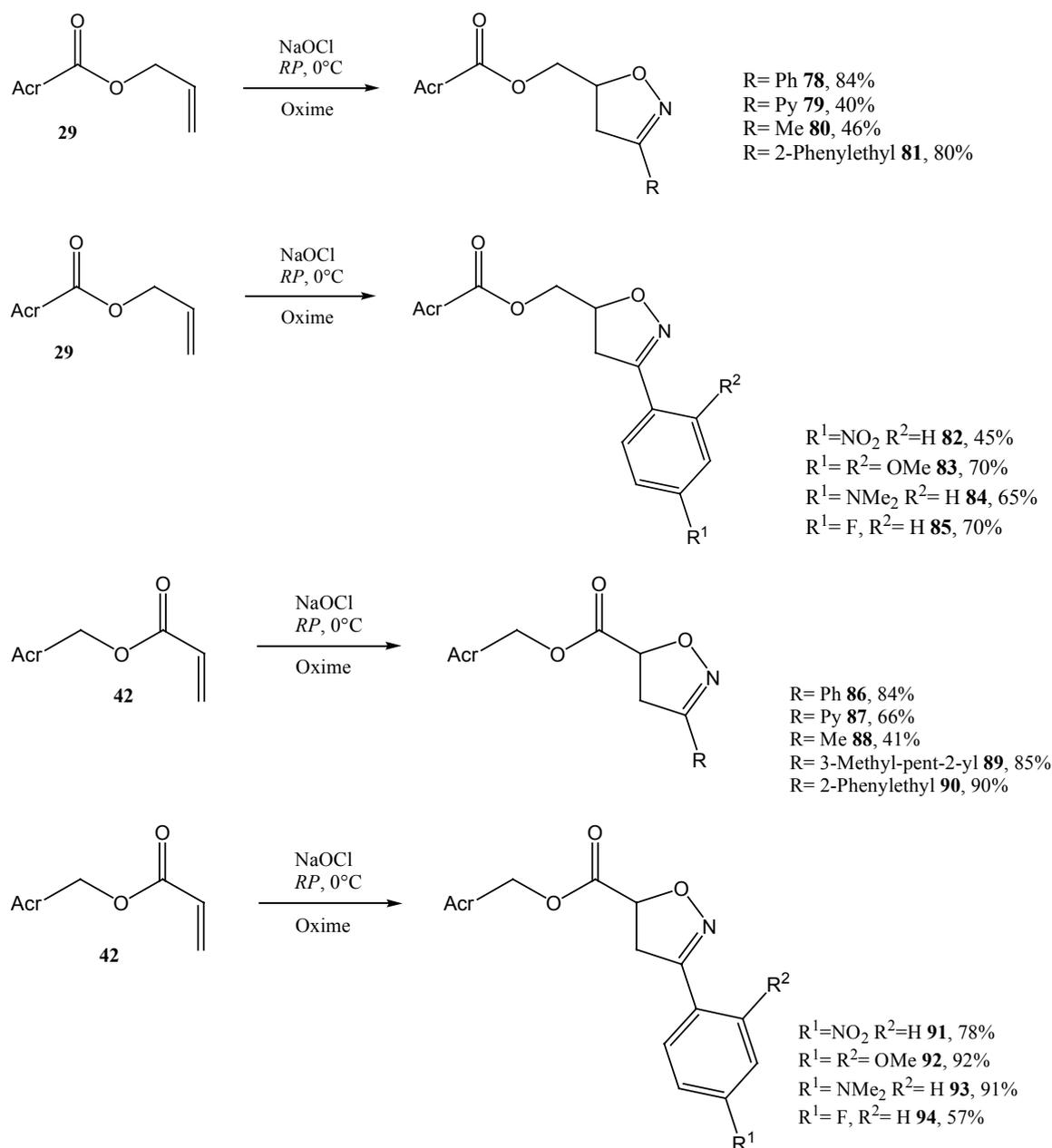


Abbildung 24: Kommerziell verfügbare Oxime

3.5.4.3. Umsetzungen zu Isoxazolinen

Als festphasengebundene Substrate wurden die Olefine **29**, **42** sowie das Zimtsäurederivat **43** gewählt. Die Reaktionen wurden auf der Matrix durchgeführt, wobei die organische Phase durch *RP* ersetzt wurde. Damit war es nötig, in der wässrigen Lösung die Nitriloxide zu generieren, die daraufhin von den fixierten Alkenen abgefangen werden sollten. Die Reaktionen wurden bei 0 °C durchgeführt und führten zu moderaten bis sehr guten Addukt-Ausbeuten. Die Problematik hierbei ist, dass die Nitriloxide ausreichend stabil sein müssen, um in die Matrix zu gelangen, wo die eigentliche Reaktion stattfinden kann. Aus diesem Grund sind die Ausbeuten bei aromatischen Nitriloxiden in der Regel höher, da diese sich durch eine besondere Stabilität auszeichnen.¹⁷⁸ Bei diesen tritt jedoch als Nebenreaktion eine Dimerisierung der Nitriloxide auf. Die dabei gebildeten Verbindungen sind zum größten Teil hydrophob, so dass sie ebenfalls an die Matrix binden und in aller Regel eine Chromatographie der erhaltenen Isoxazoline erforderlich machen. Die Bildung von möglichen Regioisomeren wurde im Falle der Ester **29** und **42** nicht beobachtet. Trotz des hohen pH-Wertes von NaOCl-Lsg. wurde keine Hydrolyse der Linker beobachtet. Interessanterweise brachte eine schrittweise Zugabe der Oxime keine Verbesserung der Ausbeuten. Bei der Verwendung von Acetaldehydoxim (**74**) kann die niedrige Ausbeute mit der relativen Instabilität des Nitriloxides begründet werden (Schema 38).

Schema 38: Isoxazolin-Synthese ausgehend von **42**

Die vergleichsweise höheren Ausbeuten bei den Synthesen mit **42** gegenüber denen des Allylalkoholderivats **29** ist in der höheren Reaktivität des Acrylsäureesters begründet. Die Doppelbindung ist dort stärker polarisiert und erleichtert damit den Angriff des 1,3-Dipols. Innerhalb der Ausbeuten lässt sich ein weiterer Gang erkennen, nach dem elektronenreiche Aromaten offenbar besser reagieren als neutrale und diese wieder viel besser als elektronenarme Aromaten. Umsetzungen mit Salicylaldehydoxim **77** gelangen nicht, weil es bei den Reaktionen direkt nach der Zugabe des Oximes zum Ausfallen eines braunen Feststoffes kam und kein Alken umgesetzt wurde. Zwei Ursachen für diese negativen Befunde sind denkbar. Einerseits könnte das Phenol deprotoniert werden und das Phenolat

mit der Oximfunktionalität Reaktionen eingehen, die schneller sind als die Cyclisierung. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass es zu einer Phenoloxidation kommt. In beiden Fällen steht das Oxim aber für die gewünschte Reaktion nicht mehr zur Verfügung. Bei der Reaktion mit dem Zimtsäurederivat **43** wurden nur moderate Ausbeuten erzielt, zusätzlich war hier die Bildung von Regioisomeren in der NMR-Analyse feststellbar. Dies beruht darauf, dass die Phenylsubstitution ebenfalls eine Aktivierung der Doppelbindung hervorruft, und zwar invers zu jener der Carbonylfunktionalität (Abbildung 25). Die Acrylsäurestruktur bedingt die Aktivierung für den Angriff der Sauerstofffunktion neben der Carbonylgruppe, wie in Schema 38 zu sehen ist.

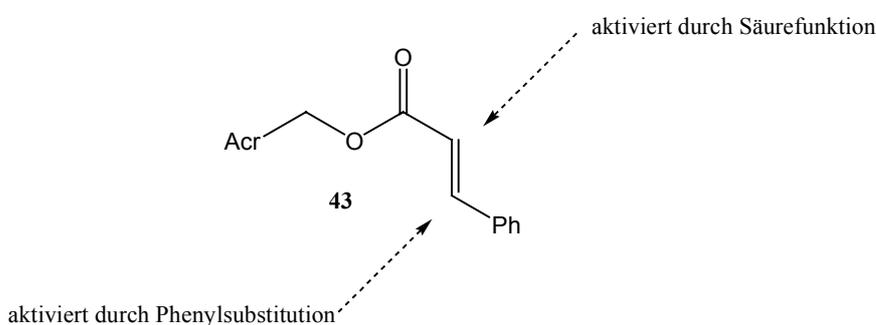
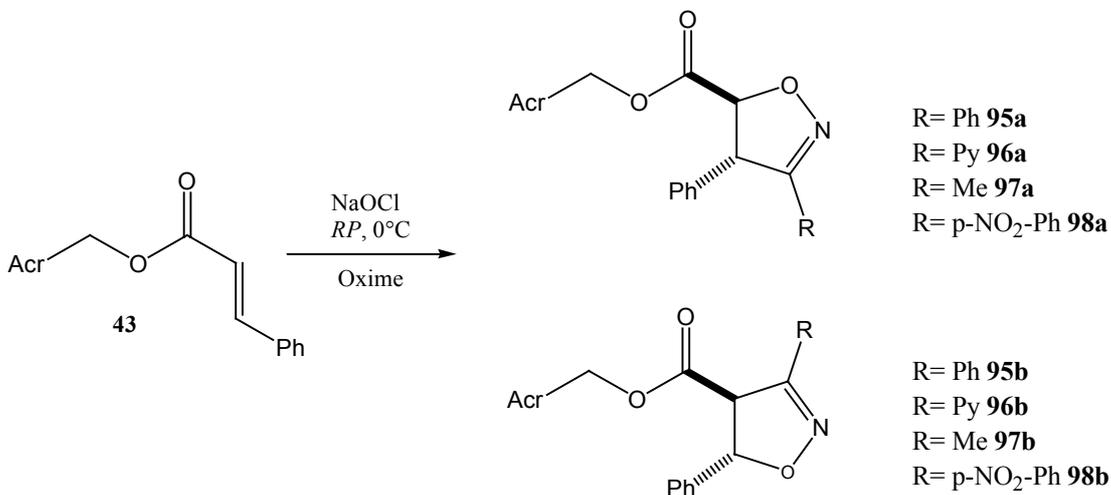


Abbildung 25: Unterschiedliche Aktivierung des Zimtsäurederivates **43** gegenüber der *O*-Addition



Schema 39: Umsetzungen mit dem Ester **43**

Tabelle 9: Ergebnisse der Isoxazolin-Synthesen mit **43**

Nr.	Ausbeute	a / b
95	65%	3.8 / 1
96	55%	2.5 / 1
97	45%	n. b.
98	60%	3.1 / 1

n. b.= nicht bestimmt

3.5.4.4. Synthese von Nikkomycin-Analoga

Da sich Isoxazoline zu 2-Aminoalkoholen öffnen lassen, wurde die Idee überprüft, mittels der Dipoladdition eine Synthese von Nikkomycin-Analoga zu erreichen.¹⁸⁸ Hauptunterschied wäre hierbei die Vertauschung von Amino- und Alkoholfunktion. Retrosynthetisch lässt sich das Molekül zunächst in eine aromatische (Abbildung 26, links) und eine Nucleosid-Teilstruktur (Abbildung 27, rechts) unterteilen.¹⁸⁹

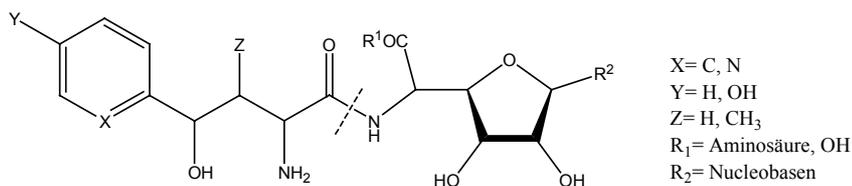
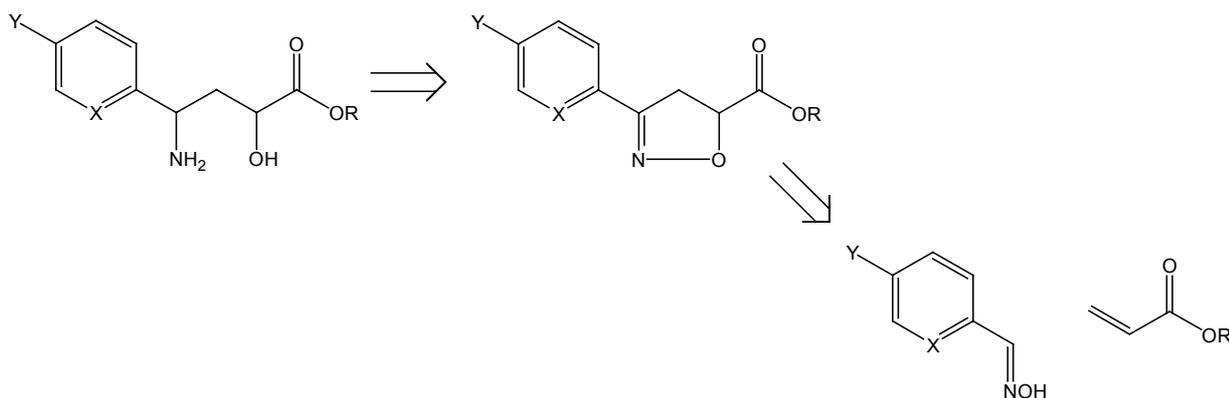
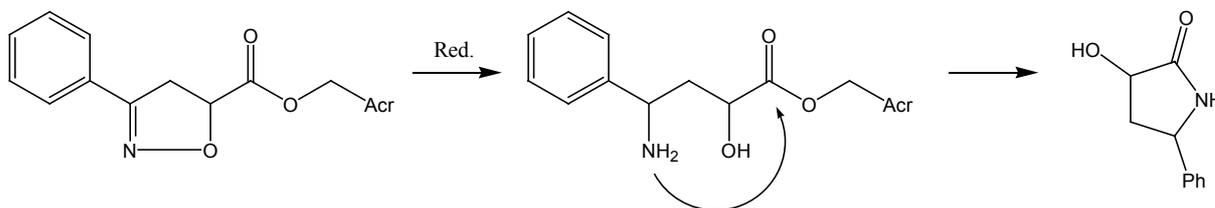
Abbildung 26: Allgemeine Struktur der Nikkomycine B, I, J, K, Q, X, Z¹⁹⁰

Abbildung 27: Retrosynthese der aromatischen Teilstruktur der Nikkomycin-Analoga

Die hier gezeigte Vorgehensweise entspricht den bereits durchgeführten Synthesen am Acrylsäureester **42**. Die Öffnung der Isoxazoline könnte hier allerdings vermutlich nicht auf

der Festphase erfolgen, da die gebildeten Amine zu einer intramolekularen Lactambildung unter Verlust der Ankerfunktion befähigt wären.



Schema 40: Mögliche Lactambildung bei reduktiver Öffnung der 4,5-Dihydroisoxazole

Umgekehrt eröffnet dies aber auch prinzipiell eine Abspaltungsmöglichkeit für die „üblichen“ 4,5-Dihydroisoxazole, bei der nur solche Verbindungen abgespalten werden können, bei denen die Ringöffnung in der gewünschten Weise stattgefunden hat. Dadurch würde die Bildung von Nebenprodukten bei der Spaltung weitestgehend vermieden. Die Synthese der Nucleosid-Teilstruktur wurde in dieser Arbeit stark vereinfacht, da sie Gegenstand anderer aktueller Arbeiten in unserem Arbeitskreis ist. Es wurde auf das bekannte Ribosederivat **99** zurückgegriffen, das durch einfache Manipulation in die entsprechende Amin-Komponente **100** überführt werden kann.

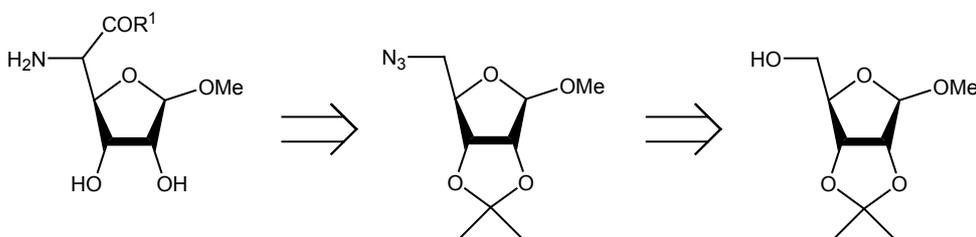
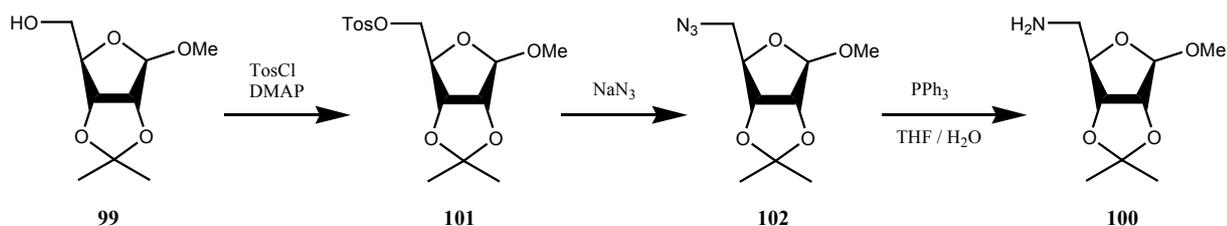
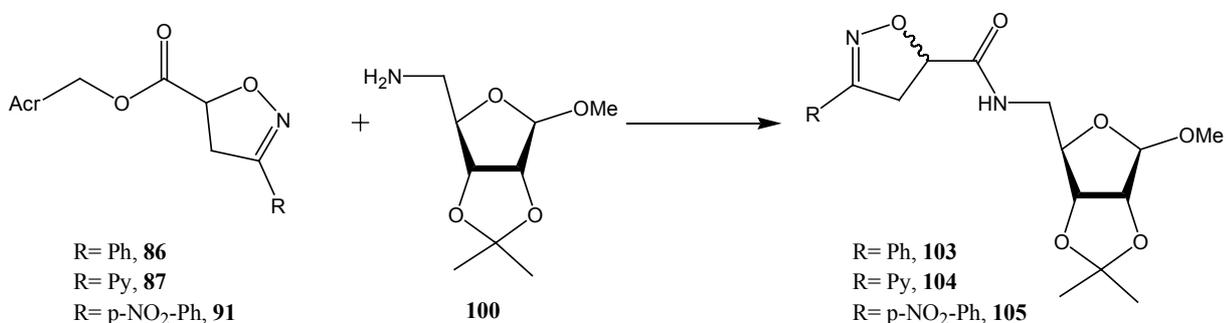


Abbildung 28: Zurückführung der Kohlenhydratstruktur der Nikkomycine auf ein einfaches Ribosederivat

Dazu wurde der Alkohol **99** zunächst in das Tosylderivat **101** überführt (97%). Substitution mit NaN_3 in DMF / H_2O führt zum Azid **102** (85%), durch Reduktion unter Staudinger-Bedingungen ($\text{P}(\text{Ph})_3$ in THF/ H_2O) gelangt man zum Amin **100** (86%)(Schema 41).¹⁹¹

Schema 41: Synthese des Amins **100**

Die Amid-Synthese zur Abspaltung der Analoga kann nicht in Wasser erfolgen, da dort als Konkurrenzreaktion die basen-katalysierte Hydrolyse der Ester eintreten kann. Aus diesem Grund wurden die Umsetzungen zu den Nikkomycin-Analoga **103-105** in Chloroform durchgeführt. Anschließend wurde mit verdünnter HCl sowie verdünnter NaOH extrahiert und die verbleibende organische Phase einrotiert. Eine wässrige Aufarbeitung unter Zugabe von *RP*-Material konnte nicht entwickelt werden, da die Anker-Einheit **12** und die Produkte zu ähnliche Eigenschaften bezüglich ihrer Affinität zur Matrix haben. Die beschriebene Sequenz lieferte die Amide in guten Ausbeuten (80-90%), aber mit einer Verunreinigung an **12** von ca. 20%. Die Stereoisomere der Verbindungen **103-105** konnten bei dieser Vorgehensweise leider nicht separiert werden.

Schema 42: Synthese der Nikkomycin-Analoga **103-105**

3.5.4.5. Reduktive Öffnung von 4,5-Dihydroisoxazolen

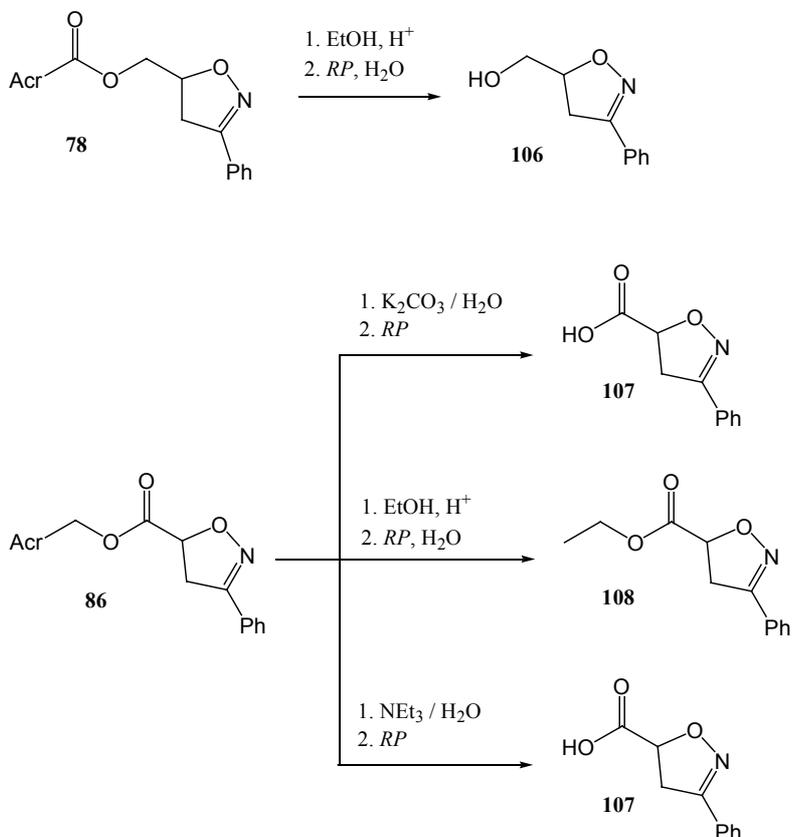
Die Öffnung der Isoxazoline **86**, **89**, **90** zu den entsprechenden Aminoalkoholen mittels NiCl₂·6H₂O, NaBH₄ in MeOH bei -30 °C¹⁹² führte aber nicht zu charakterisierbaren Produkten. Zwar konnte im DC der Alkohol **12** (Anker-Einheit) nachgewiesen werden, doch war es nicht möglich, einheitliche Abspaltungsprodukte zu isolieren. So konnten im DC weitere acridonhaltige Verbindungen detektiert werden, die nur geringe Differenzen in ihren R_F-Werten aufweisen. Dies könnte auf eine unvollständige Reduktion der Isoxazoline

hindeuten und / oder auf eine Reduktion, die nicht vollständig zur Abspaltung führte. Einen weiteren Unsicherheitsfaktor stellt die Esterfunktionalität dar, die unter Umständen ebenfalls von dem gebildeten Ni-Komplex angegriffen wird. Auch die Öffnung zu β -Hydroxy-Ketonen mit Borsäure, Raney-Nickel, H_2 in MeOH / H_2O ^{193, 194} war nicht erfolgreich. Hier stellte erneut die Hydrolyse der Esterfunktionalität das Hauptproblem dar. Die nach der Reduktion erhaltenen Produktgemische konnten nicht getrennt werden.

3.5.4.6. Abspaltung

Die Spaltung der 4,5-Dihydroisoxazole an der Matrix gemäß Schema 44 gestaltete sich hingegen unproblematisch. Getestet wurden hier drei unterschiedliche Verfahrensweisen, wobei sich die ersten beiden an die bereits vorher diskutierten Trennverfahren anlehnen. Die Umesterung des Isoxazolines **78** mit EtOH unter Säurekatalyse und anschließende wässrige Aufarbeitung ergaben nach Verdampfen der wässrigen Phase das Isoxazolin **106** (82%). Nach Waschen der *RP*-Matrix mit Aceton und Verdampfen des Lösemittels wurde die Anker-Einheit **11** (92%) gewonnen. Die basische Spaltung des Esters **86** mit K_2CO_3/H_2O erfolgte bei 80 °C und lieferte den Alkohol **12** (97%) auf der Festphase und die Carbonsäure **107** (90%) in der wässrigen Phase. Letztere wird mit 2N HCl neutralisiert und i. Vak. eingengt. Die freie Carbonsäure **107** kann dann mit $CHCl_3$ aufgenommen und durch Filtration von den anorganischen Salzen getrennt werden (Schema 43). Bei der Spaltung mit EtOH/ H^+ entsteht der Ethylester **108** (93%), der aber zu unpolar ist, um in die wässrige Phase zu gelangen. Das heißt, dass sowohl der Ethylester **108** als auch die Ankereinheit **12** auf der Festphase verbleiben. Durch Waschen mit Aceton werden beide von der Matrix getrennt. Die endgültige Isolierung gelingt durch Chromatographie an Kieselgel. Da die letzten beiden Verfahren Schwachstellen durch zusätzlich notwendige Trennoperationen aufweisen (Abtrennen der anorganischen Salze, Chromatographie) und die eigentliche Idee des Abspaltens durch Lactambildung beim Öffnen der Isoxazoline nicht realisiert werden konnte, wurde nach einer weiteren einfachen Methode gesucht. Schlussendlich erwies sich die Spaltung des Esters **86** in Wasser mit katalytischen Mengen an NEt_3 als hervorragend geeignet, um die reinen 4,5-Dihydroisoxazole zu erhalten. Dabei wird der Voraussetzung Rechnung getragen, dass nach Spaltung und Filtration die Produkte in der wässrigen Phase durch einfaches Verdampfen des Lösemittels erhalten werden sollten. Maßnahmen wie Neutralisation und Abtrennung anorganischer Salze sind zwar problemlos möglich, verlängern aber die Prozedur unnötig und

sind daher im Sinne der Prozessführung unökonomisch und - unter Gesichtspunkten der „Green Chemistry“ - unökologisch.



Schema 43: Abspaltungsvarianten für die Isoxazoline

3.5.4.7. Addition von Aziden

Eine synthetisch interessante Reaktion ist die Cyclo-addition von Aziden an Alkine. Diese kann üblicherweise in polaren, aprotischen Lösemitteln wie DMF oder DMSO bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.^{195, 196} Nach einem sehr interessanten Artikel von *Sharpless et al.*¹⁹⁷ über effektive chemische Reaktionen in Bezug auf Atomökonomie und Diversität („Click Chemistry“) sind diese Additionen aber auch in Wasser bei RT möglich. Tatsächlich wurde kurze Zeit später über ein neues kupferkatalysiertes Reaktionsprotokoll berichtet, das die Addition von organischen Aziden an Alkine¹⁹⁸ und Cyanide¹⁹⁹ zur Bildung von Tri- und Tetrazolen ermöglicht. Hierbei wird ein Kupfer(I)-Katalysator *in situ* durch Reduktion von Kupfer(II)sulfat mit Natriumascorbat als Reduktionsmittel generiert. Bemerkenswert dabei ist, dass nur eines der beiden möglichen Regioisomere gebildet wird. Ebenfalls regiospezifisch verläuft die durch Palladium katalysierte Kupplung zwischen Cyaniden und

Aziden in THF nach *Yamamoto*.²⁰⁰ Dabei handelt es sich zunächst um eine *Tsuji-Trost*-Reaktion zur Synthese des Azides, das dann thermisch mit Cyaniden zu Tetrazolen abreagiert.

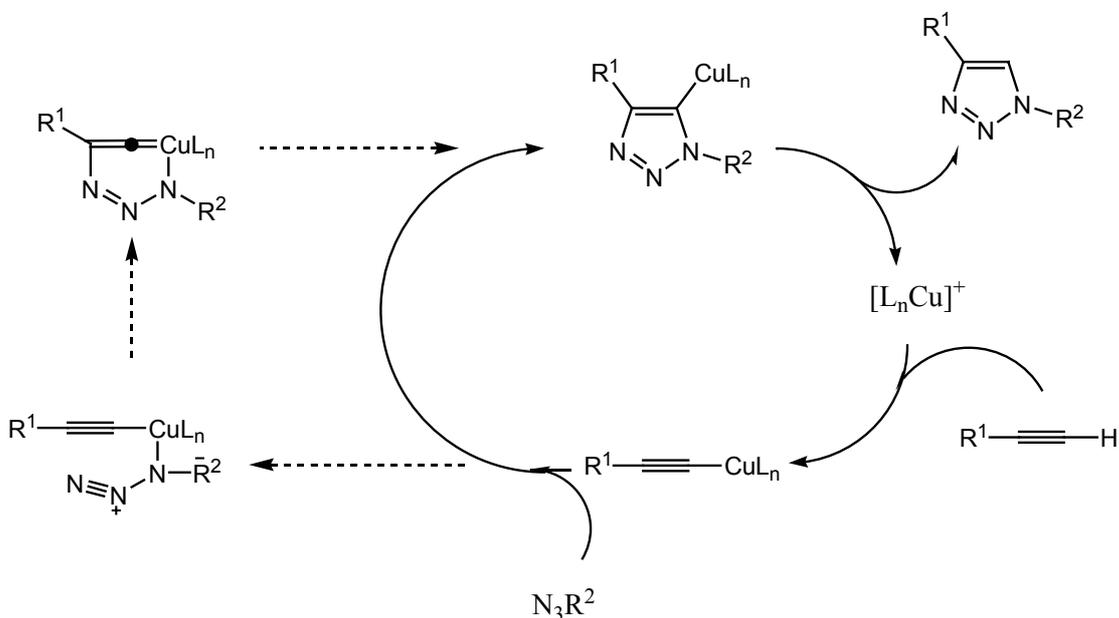
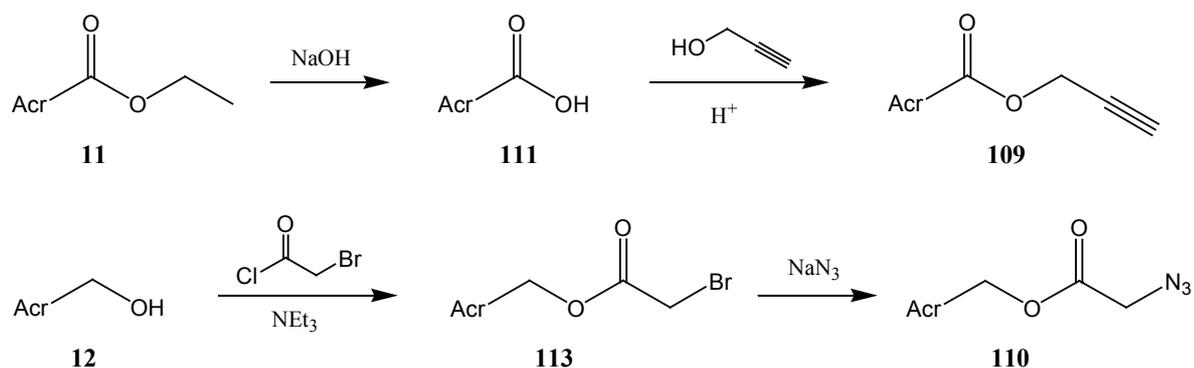


Abbildung 29: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus nach *Sharpless*^[198]

Um diese interessante Reaktion auf die *RP*-unterstützte Festphasensynthese zu übertragen, wurden zunächst der Propargylester **109** und das Essigsäurederivat **110** als Startverbindungen hergestellt (Schema 45). Die Synthese von Propargylestern ist in der Regel schwieriger als die von gewöhnlichen Estern. Einige der einfacheren Protokolle sind nicht generell anwendbar.²⁰¹ Alle Versuche, den Ester **109** durch Umesterung aus **11** herzustellen, erbrachten keinen Erfolg. Daher wurde der Ester **11** zunächst mit 20%iger NaOH verseift (quant.) und die Säure **111** mit Propargylalkohol unter Säurekatalyse zu **109** verestert (70%). Die Synthese des Azids **110** wurde durch Veresterung von **12** mit Bromessigsäurechlorid (**112**) zum Bromid **113** (83%) und anschließende Substitution mit NaN_3 in DMF / H_2O realisiert (82%)(Schema 44).



Schema 44: Synthese der Ausgangsverbindungen für die Azid-Addition

3.5.4.8. Synthese organischer Azide

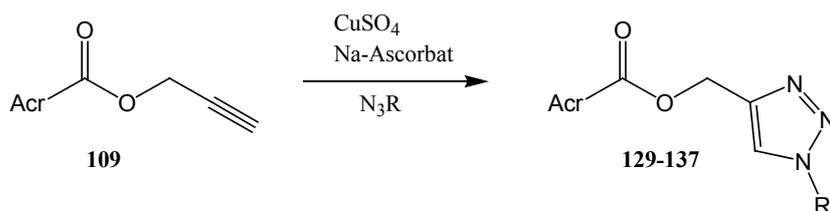
Die interessierenden Azide konnten meist durch einfache Substitutionsreaktionen aus den entsprechenden Bromverbindungen durch Reaktion mit NaN_3 in DMF / H_2O hergestellt werden (Methode A).²⁰² In speziellen Fällen wurden die Azide durch Substitution mit TMGA hergestellt (Methode B).²⁰³ Die dritte Variante besteht in der Öffnung von Epoxiden in Wasser mit NaN_3 (Methode C).²⁰⁴ Für Allylazid **117** wurde die zu A leicht veränderte Methode D nach *Priebe* verwendet.²⁰⁵ Eine interessante Variante ist die Phasentransferreaktion nach *Tropper*²⁰⁶, die zur Synthese von **124** eingesetzt wurde (Methode E). Die Ausbeuten sind im allgemeinen gut bis sehr gut (Tabelle 10). Nur bei strukturell labilen Verbindungen wie 1,3-Dichloraceton oder Brompyruvat gelang die Synthese nicht. Hier könnte die Hydrolyse schneller sein als die Azidsubstitution und somit eine effektive Produktbildung verhindern. Im Fall der Öffnung von 2,3-Epoxypropanol (Glycidol, **141**) ist vermutlich die Isolierung aus der wässrigen Lösung das Problem. Bei Versuchen, die Synthese in nicht wässrigem Medium durchzuführen, wurden Produktgemische erhalten, die auf die Bildung von Oligomeren hindeuten.

Tabelle 10: Synthese der Azide 114-127

Azid	Ausgangsverbindung	Methode	Ausbeute / [%]	Nr.
	Bromid	A	100	114
	Bromid	A	100	115
	Epoxid	A	100	116
	Bromid	A, D	84	117
	Dichlorid	A, B	0	118
	Bromid	A, B	0	119
	Epoxid	A, C	85	120
	Epichlorhydrin	A, C	100	121
	Bromid	A	60	122
	Epoxid	A, B, C	0	123
	Bromid	E	90	124
	Bromid	A, B	50	125
	Bromid	B	90	Glc 126 Gal 127

3.5.4.9. Umsetzungen zu Triazolen

Die Umsetzungen des Alkins **109** mit 5 Mol% CuSO₄ und 10 Mol% Natriumascorbat als Reduktionsmittel sowie den verschiedenen Aziden zu den entsprechenden Triazolen gelang mit guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle 11). Zur Aufarbeitung ist lediglich eine Filtration notwendig. Produktidentifikation und Ausbeutenbestimmung erfolgten durch NMR-Spektroskopie. In Bezug auf den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus (Abbildung 29) und einen negativen Kontrollversuch mit Natriumazid und **109** (kein Umsatz) stand zu vermuten, dass es sogar möglich sein sollte, die Organoazide *in situ* zu erzeugen und damit die Triazole in einer Eintopf-Tandemreaktion zu erzeugen. Dazu wurden die entsprechenden Vorstufen (Epoxide, Bromide) zu einer Suspension aus **109** und einer wässrigen Lösung von Natriumascorbat, CuSO₄ und 5 Äq. NaN₃ gegeben, 30 min auf 50 °C erhitzt und dann bei RT weitergerührt. Dies führte zu vergleichbaren Ausbeuten wie die zweistufige Variante, bei der erst die Azide hergestellt und isoliert werden. Auch bei der Verwendung von Glycidol konnte im NMR-Spektrum ein Anteil von ca. 20% an Triazol im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden. Damit scheint klar zu sein, dass tatsächlich die Isolierung von **123** ein Problem darstellt. Die geringe Produktbildung kann auf die hohe Reaktivität von **141** zurückgeführt werden, das unter den genannten Bedingungen zur Hydrolyse neigt. Allein die Tatsache, dass das Produkt nachgewiesen werden konnte, zeigt aber, dass das Eintopf-Verfahren neben dem geringeren Syntheseaufwand auch den Vorteil beinhaltet, durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen Triazole herzustellen, bei denen die Synthese des Azids Schwierigkeiten bereitet. Diese guten Ergebnisse führten zu der Idee, die Eintopfstrategie weiter auszubauen, weshalb auch die Integration der Epoxid-Synthese in das System angedacht wurde. Erste Versuche in diese Richtung zeigten aber, dass die herkömmlichen Reagenzien zur Synthese von Epoxiden (MCPBS, H₂O₂) nicht mit den anderen Komponenten verträglich sind. Das verwendete Natriumascorbat stellt hier das Hauptproblem dar. Prinzipiell kann die Synthese zwar auch direkt mit Cu(I)-Salzen durchgeführt werden, jedoch geht dann die Regioselektivität der Reaktion verloren. Eine weitere Alternative könnte eine enzymatische Reaktion zur Generierung der Epoxide darstellen. Eine Überprüfung dieser Hypothese steht aber noch aus. Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 11 solche Versuche weggelassen, die zu keinem positiven Ergebnis führten.

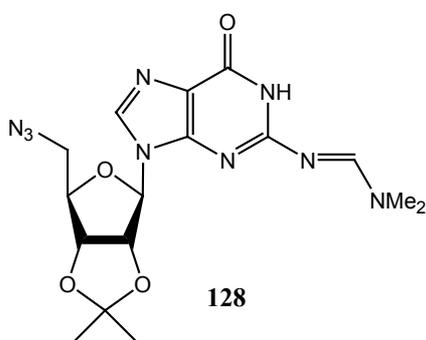


Schema 45: Herstellung von Triazolen

Tabelle 11: Ergebnisse der Triazolsynthese

Azid	Ausbeute / [%]	Ausbeute / [%] <i>in situ</i>	Ausgangs-Verbindung	Nr.
NaN ₃	0		--	--
114	94	94	Bromid	129
115	98	86	Bromid	130
116	95	83	Epoxid	131
117	90	86	Bromid	132
120	96	96	Epoxid	133
121	95 ^a	--	--	134
102	95	95	Iodid	135
123	--	20 ^b	Epoxid	--
125	65	--	--	136
Glc 126	0	--	--	--
Gal 127	0	--	--	--
128	82	--	--	137

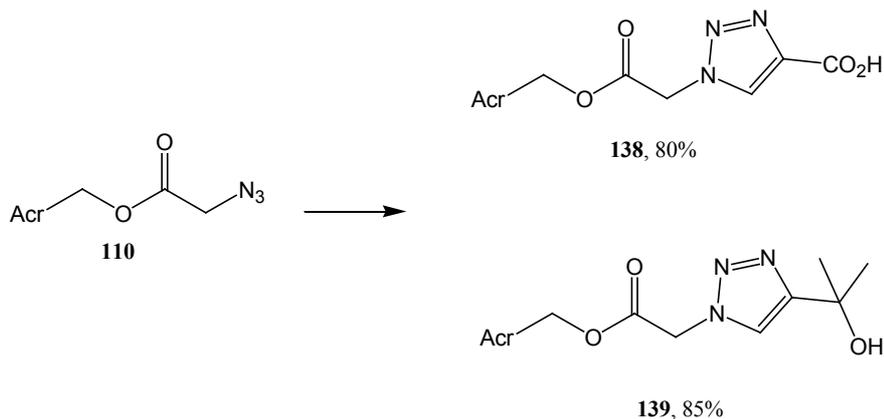
^a mit 5 Äq. des Diazids, um das Monotriazol zu erhalten; ^b im Roh-NMR nachgewiesen



Wie zu befürchten stand, gelang die Cycloaddition in Wasser bei den Zuckeraziden **126** und **127** nicht, da die Hydrolyse der Glycosylazide wesentlich schneller war und keine Produktbildung zuließ. Versuche, die entsprechenden Triazole durch traditionelle Reaktionsführung (DMF, 120 °C) zu synthetisieren, gelangen auch nicht. Eventuell war das hierbei verwendete DMF nicht trocken genug.

Die inverse Synthese von Triazolen wurde ausgehend von **110** getestet. Die Reaktionen lieferten die gewünschten Triazole in guten Ausbeuten (Schema 46). Zum Unterschied wurden hier die Propargylkomponenten in zweifachem Überschuss eingesetzt, welches zu einer verbesserten Löslichkeit der Ausgangsverbindung **110** in wässriger Lösung führt.

Jedoch wurde nach erfolgter Reaktion die Rückbindung an die Matrix beobachtet, so dass die übliche Trennungsstrategie zur Isolierung der Produkte verwendet werden konnte. Erste Versuche zur Eintopf-Reaktion verliefen dagegen negativ, da das hierzu verwendete Essigsäurederivat **113** an der Esterfunktionalität hydrolysiert wurde. Da auch keine Triazole detektiert wurden, die auf eine Azidsubstitution vor oder nach der Hydrolyse hindeuten, steht zu vermuten, dass auch das Bromid vornehmlich hydrolysiert wurde.



Schema 46: Synthese von Triazolen ausgehend von **110**

3.5.4.10. Oligomerisierungs-Reaktionen

Nachdem die Triazolbildung nach *Sharpless*¹⁹⁷ so gute Ergebnisse erzielte, wurde über eine konsequente Ausweitung dieses Themas nachgedacht. Bei der Verwendung von Diaziden und Dialkinen sollte eine Oligomerisierung möglich sein. Diese könnte sowohl lineare als auch ringförmige Oligotriazole verschiedener Größe liefern, wovon zur besseren Übersicht hier nur die zwei kleinsten Ringe skizziert sind.

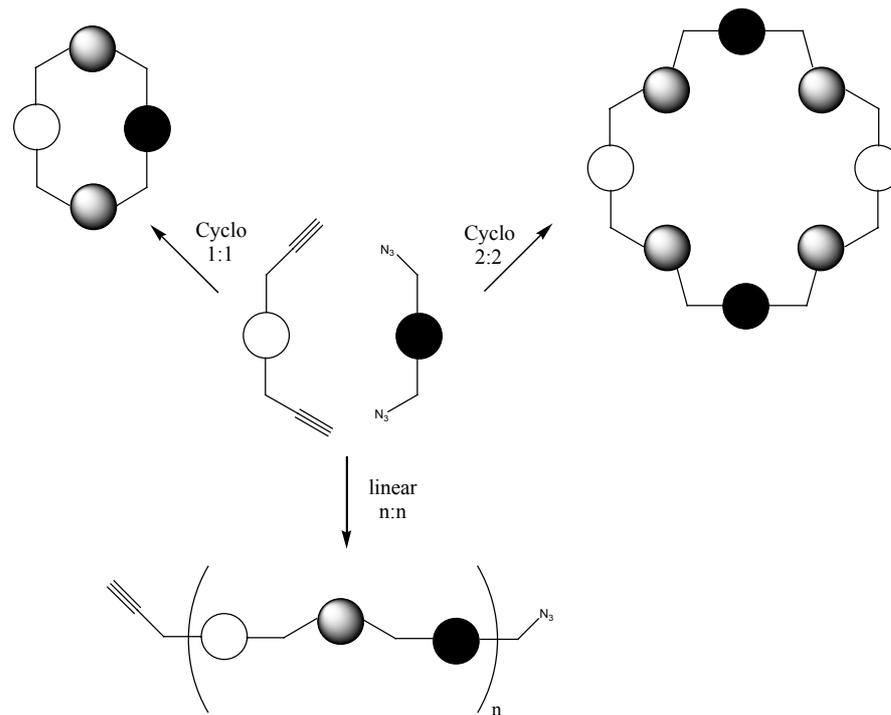


Abbildung 30: Oligomerisierung von Diaziden mit Dialkinen

Die Synthese von geeigneten Diaziden wurde wiederum auf die entsprechenden Dihalogenide zurückgeführt. Des Weiteren wurde der Alkohol **121** herangezogen, der durch Umsetzung von Epichlorhydrin (**140**) mit NaN_3 in wässriger Lösung und anschließende Extraktion nahezu quantitativ erhalten wird. Die Synthese des 1,3-Diazidoacetons (**118**) durch Substitution von 1,3-Dichloroaceton gelang dagegen trotz Anwendung verschiedener Methoden (A, B, C, E) nicht. Versuche, aus Glyoxal durch doppelte Zinn-vermittelte *Barbier-Typ*-Reaktion mit Propargylbromid unter Ultraschall-Aktivierung ein Dialkin zu erzeugen, schlugen ebenfalls fehl. Die Alkine wurden letztendlich nicht selbst hergestellt, sondern über den Handel bezogen.

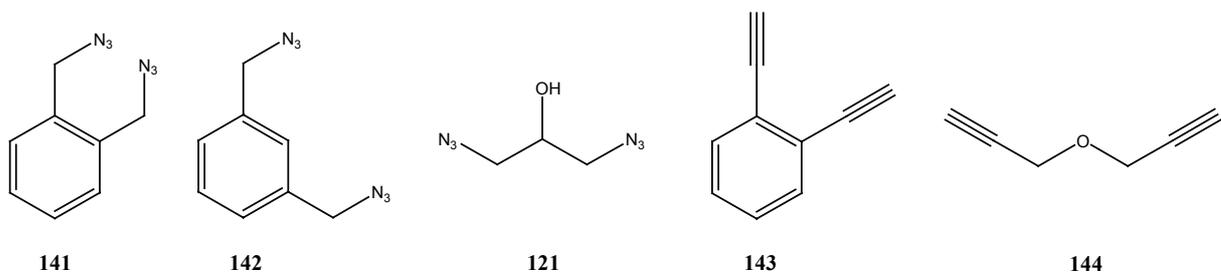


Abbildung 31: Diazide und Dialkine zur Oligo- und Polymerenbildung

Die eigentlichen Umsetzungen wurden zunächst unter den bewährten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Dabei wurden schon nach kurzer Zeit gelartige Niederschläge an der Glaswand beobachtet. Diese ließen sich in herkömmlichen org. Solventien nur sehr schlecht bis gar nicht lösen, was vermutlich an der Basizität der gebildeten Oligo- oder Polytriazole liegt. NMR-Analysen waren deshalb sehr schwierig und nicht immer aussagekräftig, da nicht gewährleistet war, dass die abgegebene Probe homogen war. Andererseits wären cyclische Produkte symmetrisch aufgebaut und demzufolge sollten die NMR-Daten der im Ring zusammengeschlossenen Monomereinheiten paarweise identisch sein. Die gebildeten kurzen Ketten sollten im ^{13}C -NMR-Spektrum Signale mit verschiedenen chemischen Verschiebungen liefern. Auch die Identifizierung der Endgruppen ($\text{CH}_2\text{-N}_3$; bzw. $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$)

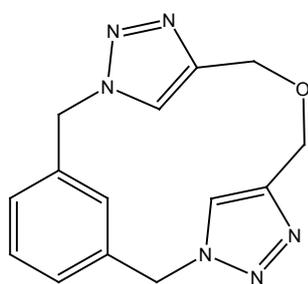


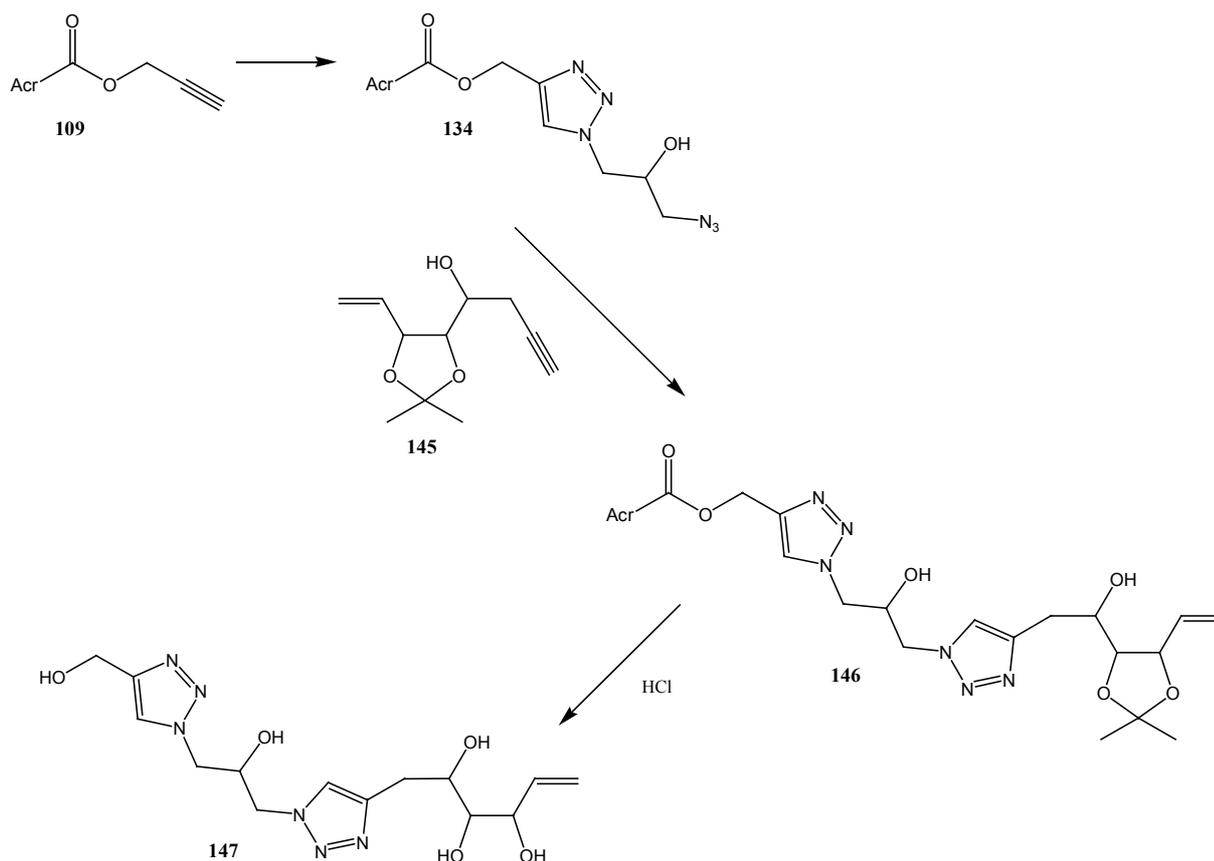
Abbildung 32: 1+1 Addukt

sollte aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Verschiebung möglich sein. In der Regel wurden bei den einzelnen Versuchen (**121-143**; **121-144**, **141-144**, **141-143**) untrennbare Gemische erhalten und anhand der ^{13}C -NMR-Spektren die verschiedenen Oligomere (Ketten, kleine Ringe) identifiziert. Im Falle der Kupplung zwischen *meta*-Di(azidomethyl)benzol (**142**) und Dipropargylether (**144**) konnten bevorzugt die kleinen Ringstrukturen im NMR gefunden werden. Massenspektren lieferten dann die ersten Hinweise darauf, dass sich bevorzugt Oligomere gebildet hatten. Eine Unterscheidung der offenkettigen bzw. ringförmigen Strukturen ist naturgemäß sehr schwierig, da sie beide dieselbe Masse besitzen. Da die ersten Zyklisierungsprodukte bereits ausfallen und mit der Zeit verkleben, wurde vermutet, dass sie dadurch der Reaktion nicht weiter zur Verfügung stehen und damit die größeren Fragmente nicht gebildet werden können. Prinzipiell ist es zwar nicht nötig, dass die Verbindungen gelöst vorliegen, um weiter reagieren zu können, für höhere Polymerisierungsgrade ist dies aber notwendig. Versuche, die größeren Ringe und Ketten durch verbesserte Löslichkeit der kleineren Fragmente durch Zusatz von Ethanol (10-100%) zu generieren, waren nicht erfolgreich. Auch der Zusatz von Ameisensäure, der durch Salzbildung die Löslichkeit der Triazole deutlich verbessert (mit dieser Methode wurden die Proben für die Massenspektrometrie präpariert), führte nicht zu den gewünschten Ergebnissen.

In den MALDI-TOF-Spektren konnten dann die typischen Verteilungsmuster für Oligomerisierungen gefunden werden, die deutlich zeigten, dass 2+2- und 3+3-Addukte am häufigsten vorkommen, aber auch die 9+9-Addukte konnten noch nachgewiesen werden. Höhere Oligomere ($[\text{M}] > 2000$) waren wegen des eingestellten Aufnahme Fensters am Gerät

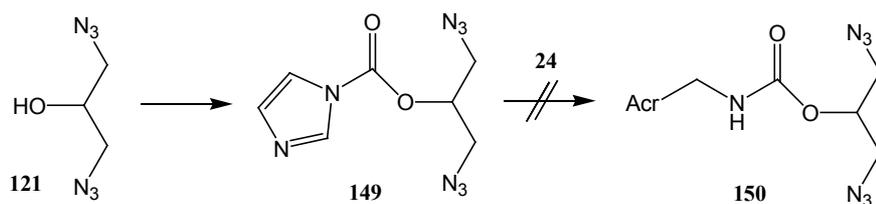
nicht nachweisbar. Da aber bereits die 5+5-Addukte und höhere Oligomere unter 1% Anteil lagen, steht nicht zu vermuten, dass sie in größerer Zahl gebildet worden sind. Eine Aufreinigung der Reaktionsmischungen bzw. der verschiedenen Produkte durch Chromatographie konnte nicht verwirklicht werden, da sich die chromatographischen Eigenschaften der verschiedenen Addukte nicht genug unterscheiden. Damit ist prinzipiell gezeigt, dass die Methode zur Oligomerisierung und zur Synthese von kleinen bis mittleren Ringen zwar geeignet, die Reaktionssteuerung aber sehr schwierig ist. Eventuell stehen im Bereich der makromolekularen Chemie bessere präparative und analytische Methoden zur Verfügung, um diese sehr interessante Reaktion auf ihr Potential zu testen, und sie z. B. als Grundreaktion zur Synthese von Dendrimeren oder Calixarenen zu nutzen.²⁰⁷

Eine weitere Möglichkeit stellt die schrittweise Synthese von Oligotriazolen dar. Dazu war es vorteilhaft, als Einstieg ein an die Festphase gebundenes Substrat zu nutzen. Ausgehend von dem Alkin **109** wurde zunächst **121** unter Bildung von **134** addiert, was die Möglichkeit bietet, an der freien Azidfunktion eine weitere Cycloaddition vorzunehmen. Zu diesem Zweck wurde das Enin **145** durch eine Domino-Eliminierungs-Alkylierungs-Reaktion hergestellt (80%)²⁰⁸ und anschließend mit **134** zum Ditriazol **146** umgesetzt. Eine Reinigung des festphasengebundenen Addukts schien nicht sinnvoll und so wurde direkt mit verdünnter HCl bei 50 °C abgespalten. Die sauren Bedingungen sollten zusätzlich die Wasserlöslichkeit des Produktes als Hydrochlorid-Salz verbessern. Die Abspaltung gelang in der Tat problemlos und nach Verdampfen des Lösemittels verblieb ein leicht gelber Feststoff, der alle erwarteten NMR-Signale des Polyols **147** zeigte. Als einzige leichte Verunreinigung war die freie Säure **111** festzustellen (Schema 47).



Schema 47: Schrittweiser Aufbau von Ditriazolen und Spaltung zum Polyol **147**

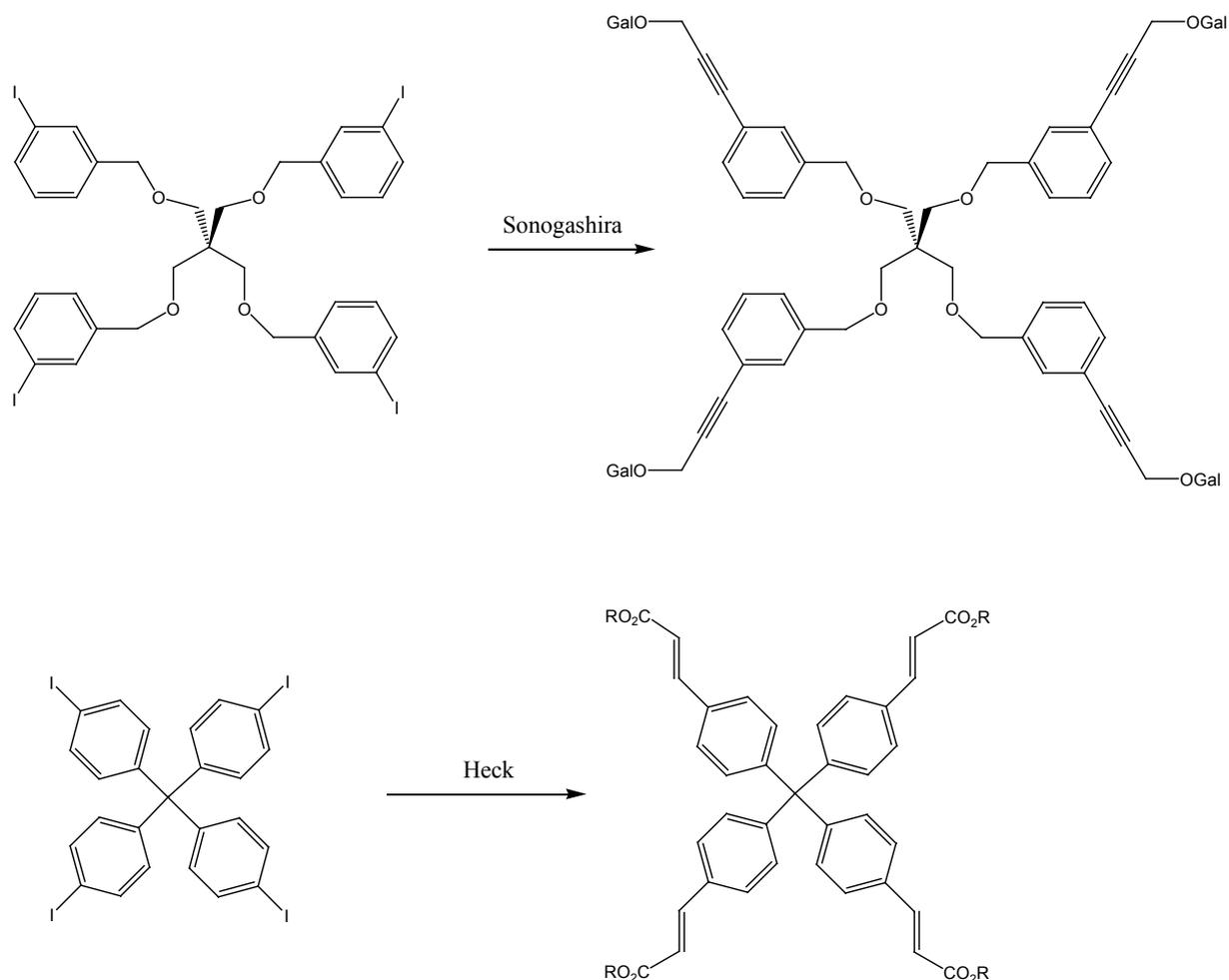
Als zweite Möglichkeit wurde die Synthese eines verankerten Diazids in Angriff genommen. Dazu wurde der Alkohol **121** mit Carbonyldiimidazol **148** zum Imidazol **149** umgesetzt (90%). Anschließend sollte mit dem Amin **24** das Carbamat **150** gebildet werden. Hierbei wurde jedoch nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet, der darüber hinaus noch ein nicht zu trennendes Produktgemisch lieferte. Die Hauptproblematik besteht hier in der geringen Löslichkeit desamins **24**, welches sich lediglich in Methanol und Ethanol gut lösen lässt. Der Einsatz dieser Lösemittel bei der Bildung eines Carbamats ist aber nicht möglich, da sie ebenfalls die aktivierte Zwischenstufe (**149**) angreifen würden.



Schema 48: Synthesestrategie zum Carbamat **150**

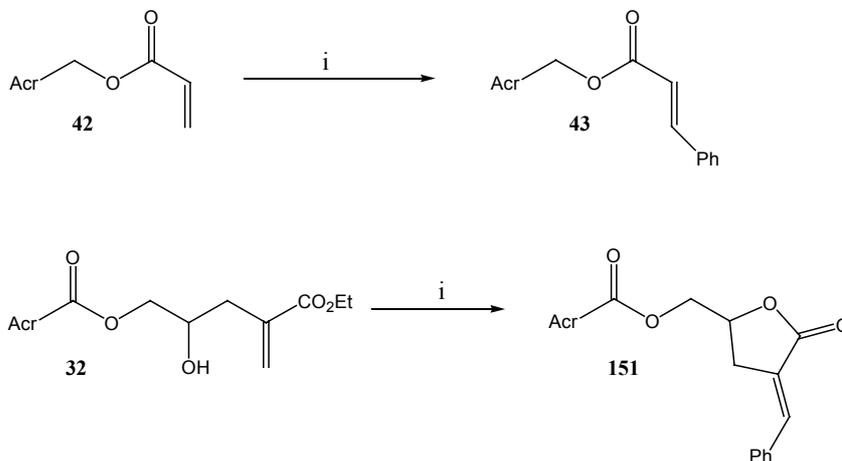
3.5.5. Palladium-katalysierte Reaktionen

Der Aufstieg der homogen katalysierten Reaktionen im Lauf der letzten dreißig Jahren ist eng mit der Entwicklung der Metallkatalyse verwoben. Unter den Übergangsmetallen besitzt Palladium eine herausragende Rolle. Die Organopalladium-Komplexe zeichnen sich durch eine relative hohe Stabilität und ihre Ungiftigkeit aus, was auch ihren Einsatz in der Industrie erklärt. Die Synthesechemiker haben in den letzten Jahrzehnten viele verschiedene Palladium-katalysierte Reaktionen entwickelt, die hauptsächlich C-C-Bindung knüpfen.⁹⁶ Ein grundsätzliches Problem ergibt sich bei homogenen Reaktionsgemischen immer bei der Abtrennung und Wiedergewinnung der Katalysatoren, was insbesondere für technische Prozesse gilt. Seit der Entwicklung von wasserlöslichen Katalysatoren^{209, 210} für Palladium-katalysierte Reaktionen haben diese ihren Siegeszug in der Synthesechemie gehalten. Eine der häufigsten Reaktionen ist die Kupplung von Organoboraten mit verschiedenen Elektrophilen (*Suzuki, Stille*).²¹¹ Wie bei anderen Reaktionen in wässriger Lösung wurde hierbei das System PdCl₂ / PPh₃ bzw. die Verwendung von Pd(PPh₃)₄ als Katalysator durch das System Pd(OAc)₂ / TPPTS ersetzt. Die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies wird *in situ* erzeugt, und man kann den Katalysator einfach zurückgewinnen.^{96, 212} Auch die Synthese von Calixarenen²¹³ oder Dendrimeren^{214, 215} ist mit Palladium-katalysierten Reaktionen möglich. Die Reaktionen verlaufen meist selektiv und sind durch synthetisch einfache Vorstufen realisierbar.

Abbildung 33: Pd-katalysierte Reaktionen zum Aufbau von Dendrimeren^{214, 215}3.5.5.1. Heck²¹⁶

Für die Heck-Reaktion wurden der Ester **42** und das Barbier-Produkt **32** als Substrate gewählt. Bei der Reaktion wird aus Pd(OAc)₂ und TPPTS der Pd(0)-Katalysator *in situ* generiert. Als Kupplungsreagenz wurde Phenyljodid und als Base NEt₃ eingesetzt. Als Medium diente entgastes Wasser mit 10% (v/v) Acetonitril (Schema 49). Außerdem wurde unter Argon gearbeitet, weil die gebildeten Komplexe einerseits wasserstabil, andererseits aber luftempfindlich sind. Damit sind die Reaktionsbedingungen zwar gut geeignet, um auf die Festphase übertragen zu werden, die Reaktionsführung ist aber recht aufwendig, da alle Lösemittel zuvor entgast werden müssen. Zunächst wurde die Heck-Reaktion in homogener Lösung ohne Festphase durchgeführt um Vergleichswerte zu erhalten. Die Detektion der Produktbildung gestaltete sich auf Grund der sehr ähnlichen R_F-Werte sehr schwierig. Nach einfacher Aufarbeitung (Filtern, Einengen, Chromatographieren) wurden die erwarteten Produkte in moderaten Ausbeuten isoliert (40 bzw. 65%). Im Falle des Esters **151** kam es zur vollständigen Lactonbildung, was auf die basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen

ist (Schema 49). Das gebildete Lacton **151** wies nach Ausweis der $^1\text{H-NMR}$ -Daten ein E/Z-Verhältnis von 16:1 auf (Abbildung 34). Bei dem Ester **43** konnte ausschließlich das E-Produkt detektiert werden. Die Reaktion auf der Festphase wurde beispielhaft am Lacton **151**



i) PhI (1.1 Äq.), NEt_3 (2.5 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), TPPTS (10%), RT

Schema 49: Beispiele der *Heck*-Reaktion

durchgeführt. Neben den beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde hier zusätzlich *RP*-Material zugefügt. Dazu wurden die festen Komponenten eingewogen und der Kolben mehrfach evakuiert und mit Argon geflutet. Anschließend werden die Lösemittel über eine Spritze zugegeben. Zur Aufarbeitung wird dann weiteres *RP*-Material zugegeben und mit zehnfachem Volumen an Wasser gewaschen. Die Ausbeute liegt nach Chromatographie bei vergleichbaren 39%. Eine mögliche Ursache für die moderaten Ausbeuten liegt in der Luftempfindlichkeit des Katalysators. Tatsächlich wurden Acetonitril und NEt_3 bei den beschriebenen Versuchen nicht entgast und dies könnte ein Grund für die niedrige Ausbeute sein. Eine weitere Möglichkeit ist, dass trotz des Evakuierens und anschließenden Flutens mit Argon noch Luft an den Kieselgelkugeln haften blieb. Trotzdem ist es damit zum ersten Mal gelungen die *Heck*-Reaktionen in Wasser durchzuführen.

Des Weiteren zeigte sich zum ersten Mal deutlich eine Einschränkung, die in dem gewählten System vorliegt, wenn hydrophobe Reagenzien verwendet werden. Diese binden im gleichen Maße an die Matrix wie die Acridonderivate. Nicht umgesetztes Phenyliodid bleibt ebenfalls auf der Festphase zurück, so dass eine Chromatographie nötig war, um das Produkt zu reinigen. Dieses Verfahren verdeutlicht hingegen erneut den Vorteil des neuen Konzeptes, da es selbst bei ungenügenden Ausbeuten problemlos möglich ist, die Synthese nach Reinigung eines Intermediats fortzusetzen.

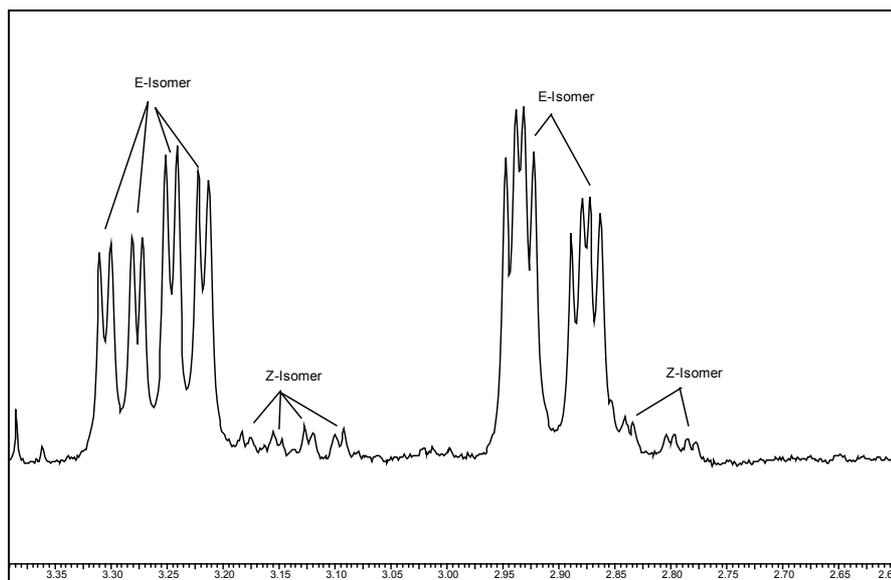


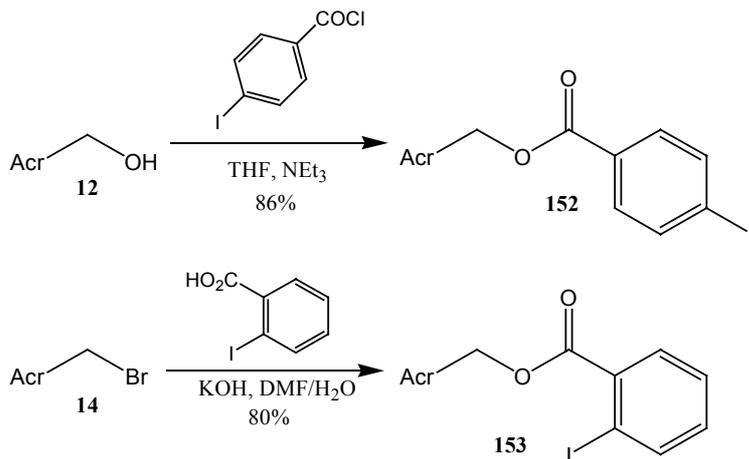
Abbildung 34: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **151** zur Bestimmung des E/Z- Isomerenverhältnis am Beispiel der Methylenprotonen im Lactonring

Die Abspaltungen mit dem bewährten System HCl / H_2O lieferten die Produkte, durch die vorherige Chromatographie, mit sehr guten Reinheitsgraden (HPLC-Analyse).

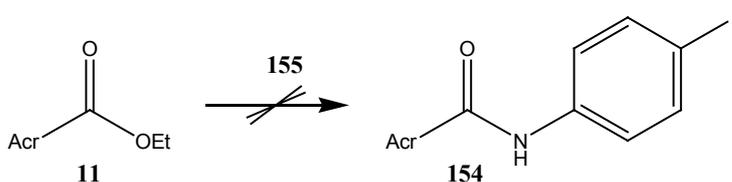
3.5.5.2. Suzuki²¹⁷

Die Reaktion zwischen Organoboraten mit Aryl- und Vinyljodiden ist eine der am besten untersuchten Kreuzkupplungs-Reaktionen in der organischen Chemie.²¹¹ Mit der bereits diskutierten Einführung des Systems $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / TPPTS wurden diese auch in der wässrigen Chemie etabliert. Auf der Festphase wurde die *Suzuki*-Reaktion ebenfalls eingesetzt, wenn auch nicht in wässrigen Systemen.²¹⁸ Interessant erscheint eine neue Entwicklung in der Reaktionsführung, bei der auf Liganden (TPPTS) verzichtet wird, und die C-C-Verknüpfung zwischen Borsäuren und Arylbromiden lediglich mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 als Base und in Ggw. von Tetrabutylammoniumbromid in Wasser (70 °C) durchgeführt wird. Aryljodide zeigen hier eine geringere Aktivität als die Bromide.²¹⁹

Als Substrate wurden die beiden Iodbenzoesäurederivate **152** und **153** gewählt, die aus **11**, bzw. **14** in guten Ausbeuten gewonnen wurden (Schema 50). Versuche zur Durchführung einer ligandenfreien Reaktion waren nicht erfolgreich, da die Bedingungen (2.5 Äq. K_2CO_3 / H_2O , 70 °C) die Esterhydrolyse begünstigen. Es konnten sowohl Produkte detektiert werden (geringe Ausbeuten), als auch signifikante Anteile an freien Anker-Einheiten. Eine Lösung

Schema 50: Synthese der Vorstufen für die *Suzuki*-Reaktion

des Problems sollte der Amid-Anker **154** liefern, dessen Synthese durch Umsetzung des Esters **11** mit *p*-Amino-iodobenzol **155** in THF versucht wurde (Schema 51). Nachdem dies nicht gelang, wurde die Reaktion in DMF bei 100 °C wiederholt, doch auch hier war keine Produktbildung zu beobachten. Aus diesem Grund wurde auf das konventionelle System Pd(OAc)₂ / TPPTS zurückgegriffen.



Schema 51: Versuch zur Synthese eines Amidlinkers

Als Kupplungsreagenzien wurden außerdem Borsäuren benötigt, die mittlerweile in großer Vielfalt kommerziell zur Verfügung stehen.

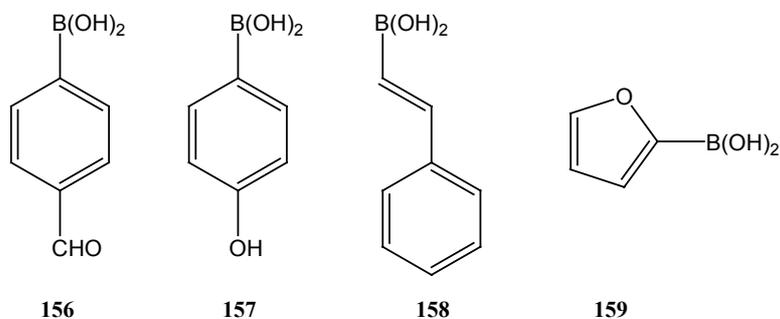
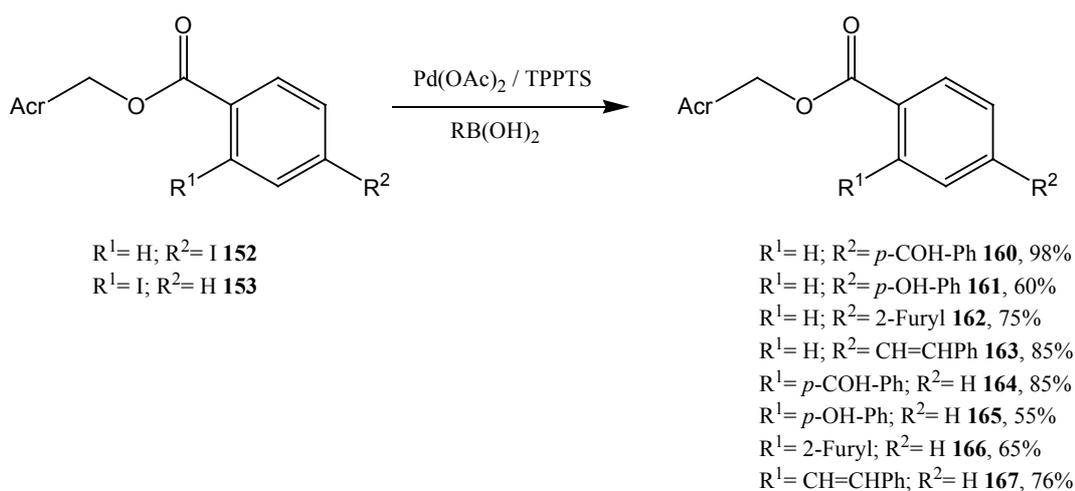


Abbildung 35: Verwendete Borsäurederivate

Die Reaktionen wurden unter Argon mit 5% Pd(OAc)₂ / 10% TPPTS, 2.5 Äq. NEt₃ in Wasser / Acetonitril (1:6) bei RT durchgeführt und lieferten die gewünschten Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten (HPLC-Analyse). Die verbesserten Reinheiten im Vergleich zur *Heck*-Reaktion sind auf die gute Wasserlöslichkeit der Borsäurederivate **156-159** zurückzuführen, die nicht auf der Festphase verbleiben. Die geringeren Ausbeuten bei der Verwendung von **153** sind vermutlich auf die sterische Hinderung durch den großen *ortho*-Substituenten zurückzuführen (Schema 52).



Schema 52: Ergebnisse der *Suzuki*-Kupplung

Die Abspaltung der Produkte wurde exemplarisch an den Hydroxyverbindungen **161** und **165** vorgenommen. HPLC-Chromatogramme der freien Komponenten zeigen Reinheiten von ~100%.

3.5.5.3. *Sonogashira*

Die *Sonogashira*-Reaktion entspricht der *Heck*-Reaktion mit dem Unterschied, dass terminale Alkine anstelle von Alkenen eingesetzt werden.⁹⁶ Üblicherweise wurde CuI als zusätzlicher Promotor in der Reaktion eingesetzt.²²⁰ Das Cu^I-Salz reagiert in einer Säure-Base-Reaktion mit dem terminale Alkine und aktiviert diese durch Bildung eines Acetylids. Das so generierte C-Nucleophil reagiert dann mit dem Aryl- oder Vinylhalogenid ab. Durch fortschreitende Entwicklungsarbeiten an der Reaktion wurde allerdings gezeigt, dass eine zusätzliche Aktivierung nicht nötig ist.²²¹ Erwartungsgemäß war auch die *Sonogashira*-Reaktion bereits auf die Festphase übertragen worden, allerdings nur in DMF oder THF als Reaktionsmedium.²²² Hier sollten wieder die bereits beschriebenen Ester **109**, **152**, **153** sowie das *Barbier*-Produkt **33** als Matrix-gebundene Substrate dienen. Zur Kupplung wurden neben

kommerziell erhältlichen Alkinen und Iodiden noch diverse Propargyl-Glycoside synthetisiert. Dabei wurden sowohl die peracetylgeschützten (Prop-XylAc₃ **168**, 94%; Prop-GalAc₄ **169**, 91%; Prop-LacAc₇ **170**, 92%),²²³ als auch die ungeschützten Propargyl-Glycoside synthetisiert (Prop-Ara **171**, 91%; Prop-Man **172**, 89%).²²⁴

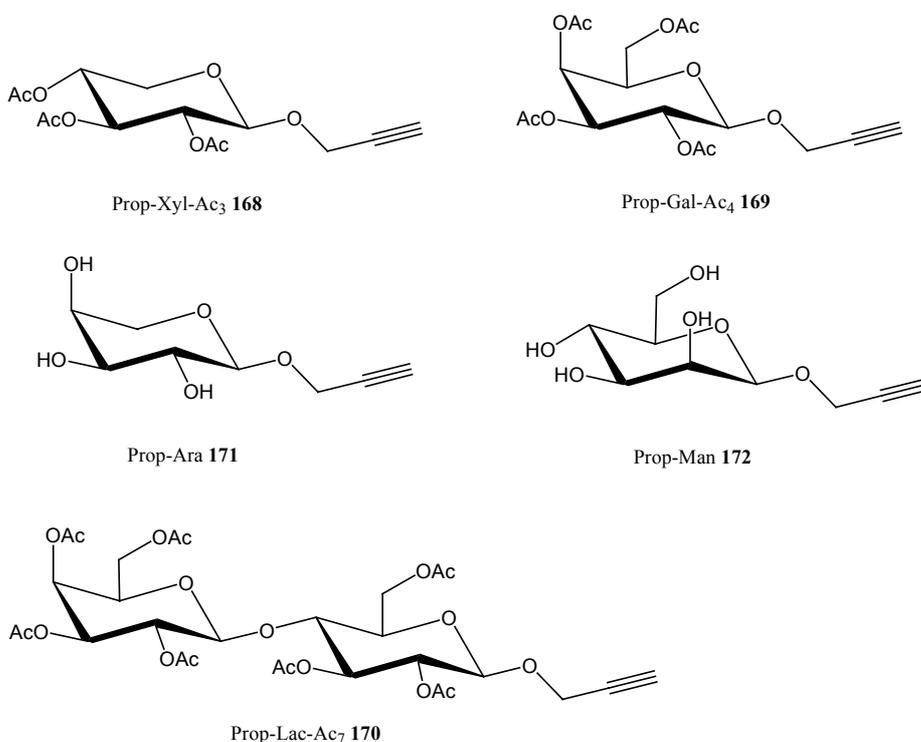
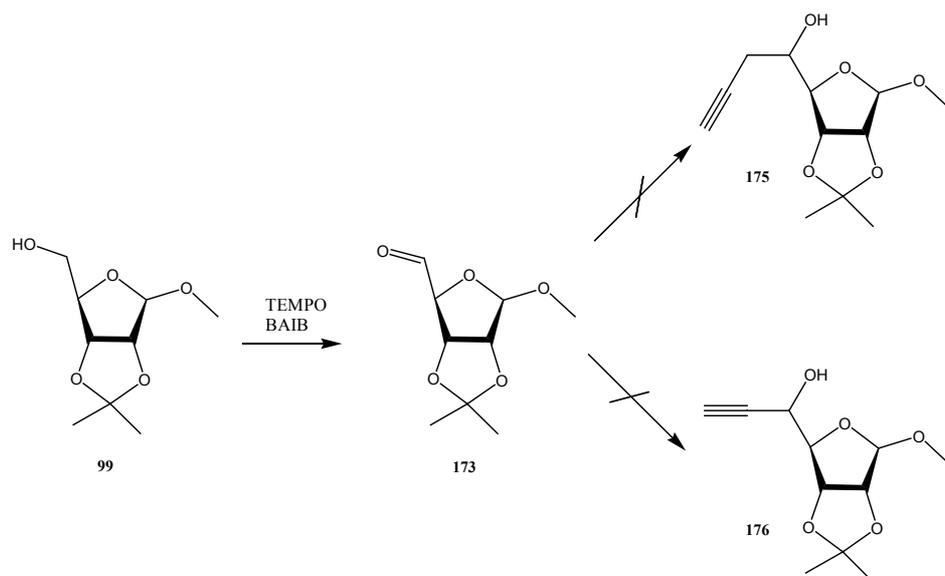


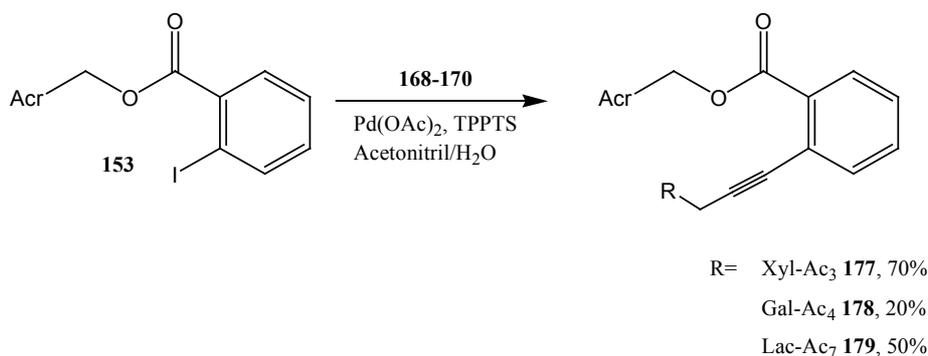
Abbildung 36: Propargylglycoside **168-172**

Erstere waren bereits erfolgreich in *Sonogashira*-Reaktionen eingesetzt worden.²²⁵ Des Weiteren sollte der aus dem Ribosid **99** durch TEMPO-Oxidation zugängliche Aldehyd **173** durch *Barbier-Typ*-Reaktion,^{226, 227} bzw. Addition von Lithiumacetylid²²⁸ **174** in die terminalen Alkine **175** und **176** überführt werden (Schema 53). Trotz dieser eigentlich einfachen und mehrfach beschriebenen Reaktionsführungen konnten die entsprechenden Alkine aber aus den Reaktionsmischungen nicht isoliert werden. Möglicherweise ist hierfür die Oligomerisierungstendenz von **173** verantwortlich, die eine im Sinne von Schema 53 verlaufende Reaktion verhindert.



Schema 53: Versuch zur Synthese von 5-Alkyl-ribosiden

Die Umsetzungen wurden ebenfalls mit dem System Pd(OAc)₂ / TPPTS in Acetonitril / H₂O und NEt₃ als Base durchgeführt. Die verschiedenen Reaktionen wurden ebenso unter Schutzatmosphäre durchgeführt wie die vorher beschriebenen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen. Die erzielten Ausbeuten variierten dabei jedoch recht stark. Konnte bei der Umsetzung von **33** mit PhI eine Ausbeute von 90% erzielt werden, wurde bei der gleichen Reaktion mit dem Alkin **109** nur 19% des Produkts erhalten (Schema 55). Ebenfalls uneinheitlich verliefen die Kupplungsreaktionen mit den Glycosiden **168-170** an das Iodid **153**. Dabei wurden Ausbeuten von 20-70% für die Alkine **177-179** erzielt (Schema 54), ohne dass sich dabei eine Regelmäßigkeit ablesen ließe (HPLC-Analyse).

Schema 54: *Sonogashira*-Reaktion mit den peracetylierten Kohlenhydraten **168-70**

Die Ergebnisse scheinen in erster Linie abhängig von der Güte des Entgasungsgrades der verschiedenen Lösemittel zu sein und von der Geschwindigkeit, mit der die Beschickung des Reaktionsgefäßes erfolgt.

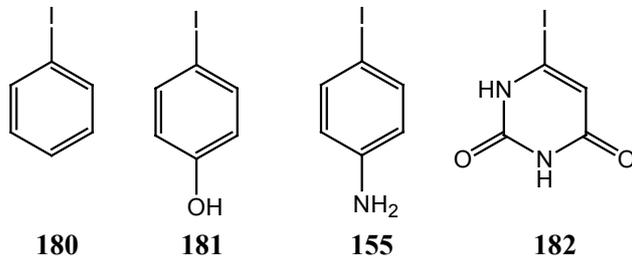
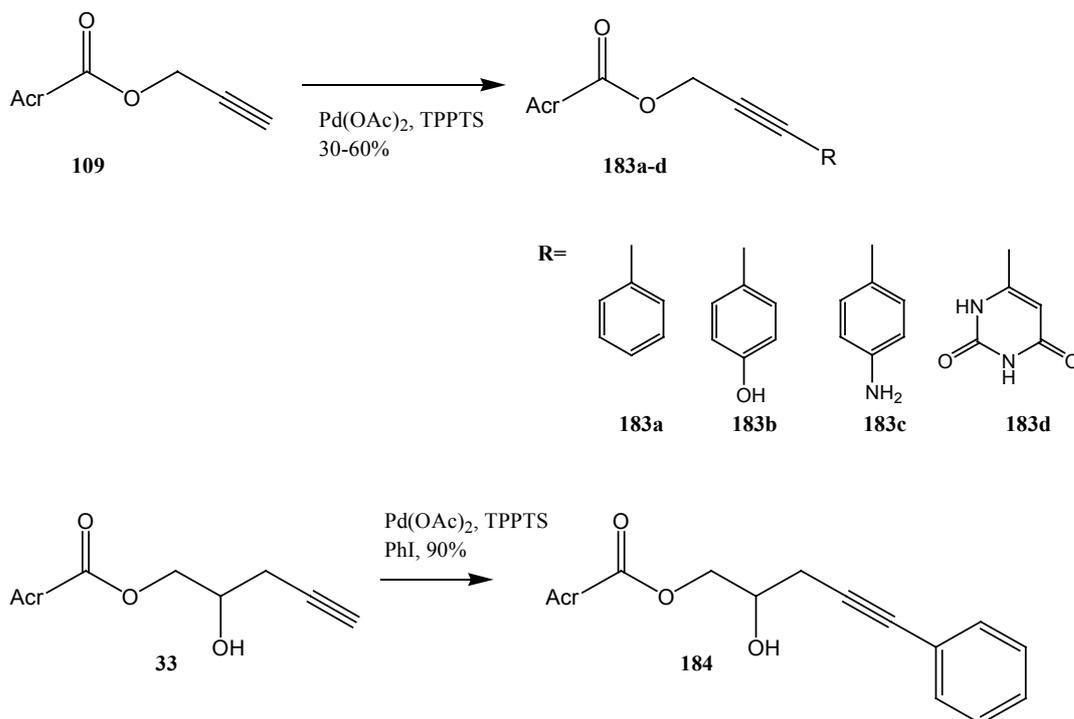


Abbildung 37: Bei der Sonogashira-Reaktion verwendete Iodide

Ebenfalls nicht zufrieden stellend waren die Umsätze der Kupplungen des Esters **109** an die verschiedenen Iodide **155**, sowie **180-182**. Die Reaktionen ergaben die Alkine **183a-d** in Ausbeuten zwischen 30-60% (HPLC-Analytik).



Schema 55: *Sonogashira*-Reaktion

3.5.6. Aldol- und *Mannich*-Reaktionen

Die Reaktion von CH-aciden Verbindungen mit C-Elektrophilen (Carbonylen) ist eine der am weitesten verbreiteten Reaktionen in der Organischen Chemie. Man unterscheidet die Reaktionen nach der Natur des angreifenden Nucleophils und des Akzeptors (i. a. Aldehyde und deren Derivate). So liefert z. B. die Aldol-Reaktion β -Hydroxy-Ketone,^{35, 55} die *Mannich*-Reaktion β -Amino-Ketone^{41, 63} und die *Knoevenagel*-Reaktion⁷¹ α,β -ungesättigte Systeme. Durch die große Bandbreite an Produkten liefern die Reaktionen wichtige Zwischenstufen in der Synthese komplexer Naturstoffe. Da beim Einsatz zweier CH-acider Carbonyle bei der klassischen Aldol-Reaktion beide Edukte zugleich als Donor **und** Akzeptor fungieren können, somit neben einem erwünschten wenigsten drei meist unerwünschte Produkte zu erwarten sind, entwickelte *Mukaiyama* eine Variante, bei der geschützte Silylenolether als Donorkomponente eingesetzt werden.²²⁹ Diese addieren an das Akzeptor-Molekül und damit ist die Richtung der Addition vorgegeben. Dieser Typ der Aldol-Reaktion wird am häufigsten verwendet, da er durch geeignete Wahl von Katalysatoren, sowohl von Lewis-Säuren zur Reaktionbeschleunigung, als auch von chiralen Liganden zur asymmetrischen Induktion, beeinflusst werden kann.⁵⁵⁻⁶⁷

Als Edukte wurden der bereits bekannte Aldehyd **28** und das durch Ozonolyse des Esters **42** leicht zugängliche Glyoxylsäurederivat **185** eingesetzt. Als Silylenolether wurden die kommerziell verfügbaren Verbindungen **186-189** benutzt.

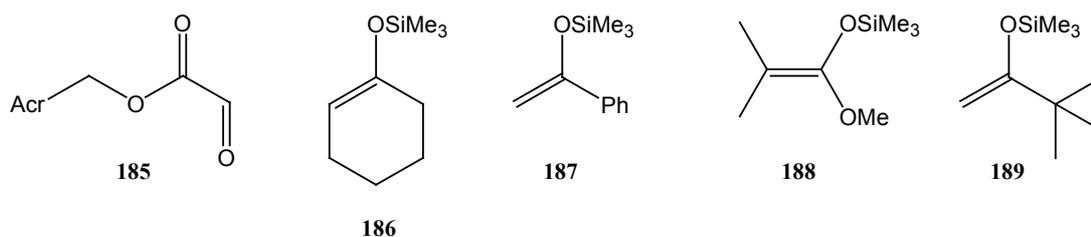
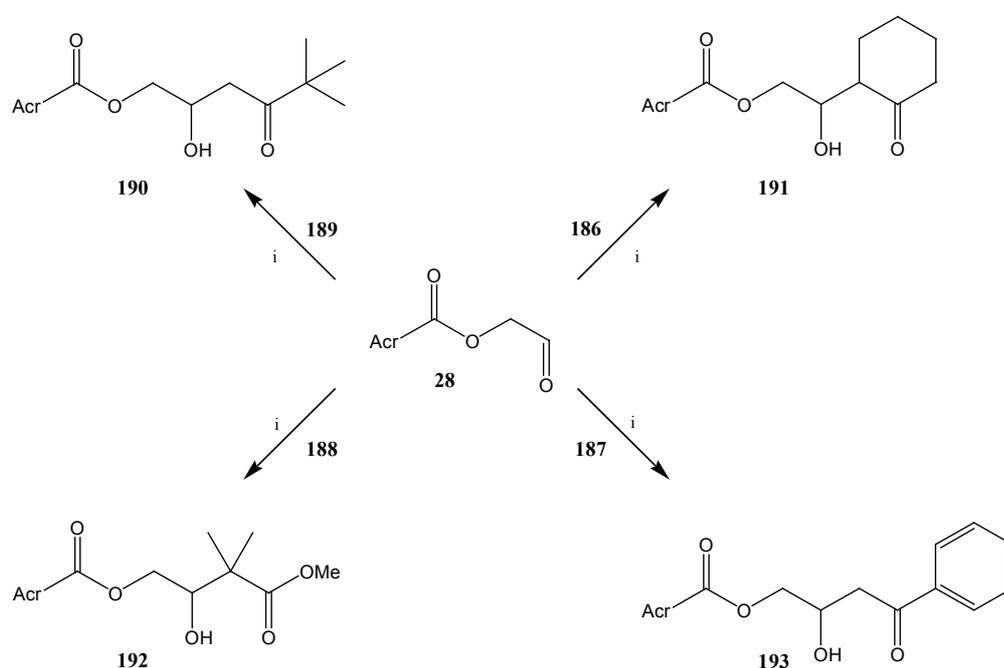


Abbildung 38: Reaktanden für die Aldol-, und Aldol-Typ-Reaktion

Zu bemerken ist dabei aber, dass bei der *Mukaiyama*-Aldol-Reaktion die Anteile an Wasser im Lösemittel deutlich erhöht wurden. Üblicherweise werden in der Literatur 10%ige, wässrige alkoholische Lösungen oder Wasser/THF-Mischungen (1:9) verwendet.^{55-61, 230} Eine Synthese in Wasser ohne jedes weitere Cosolvenz stellten *Loh et al* vor.²³¹ Im vorliegenden Fall wurde der Wasseranteil in Ethanol auf 50% erhöht und Sc(OTf)₃, bzw. Yb(OTf)₃ als Katalysatoren verwendet. Nach Beendigung der Reaktion wurden dann erneut Wasser und

RP-Material zugegeben, um die Aufreinigung über die Festphase zu erzielen. Diese gestaltete sich unproblematisch. Nach kurzem Rühren wurde filtriert. Mit DC-Analyse konnten keine acridonhaltigen Verbindungen in der wässrigen Lösung detektiert werden. Jedoch zeigten die nach der Reaktion vorhanden zu **186-189** korrespondierenden Ketone ebenfalls eine gute Affinität zur Festphase, so dass die von der Festphase getrennten Rohprodukte durch Chromatographie gereinigt werden mussten. Die erzielten Ausbeuten sind mit denen aus der Literatur durchaus vergleichbar (50-80%).²³² Die besten Ergebnisse wurden mit den Silylenolethern **186** und **189** erreicht. Die Silylether **188** und vor allem **187** sind unter den Reaktionsbedingungen labiler, und somit die Ausbeuten geringer.

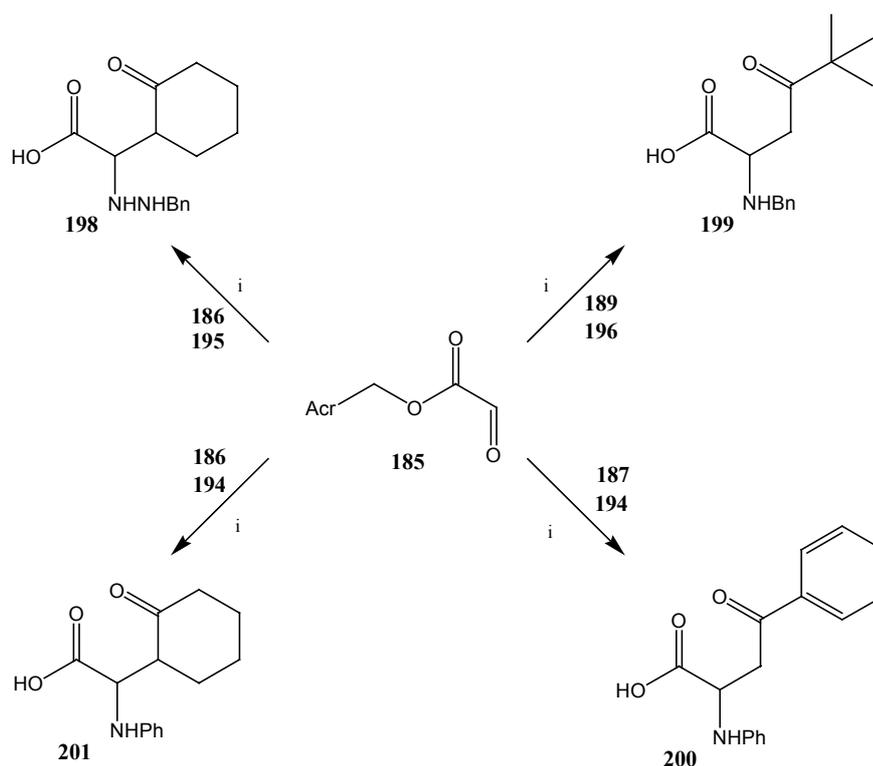


i) 1.2 Äq. Silylenolether, H₂O, RT

Schema 56: *Mukaiyama*-Aldol-Reaktion

Für die *Mannich*-Reaktion⁶⁴⁻⁶⁸ wurde auf den Aldehyd **185** zurückgegriffen. Dieser ist reaktiver als **29**, und die zugefügten Amine reagieren zu den Iminen, ohne dass der Ester angegriffen wird. Als Amine wurden Anilin **194**, Benzylhydrazin **195**, Benzylamin **196** und *p*-Methoxy-anilin **197** verwendet. Die Reaktionen wurden in wässrigem Methanol (50%) oder reinem Wasser mit katalytischen Mengen an *Brønsted*-Säure (HBF₄)⁶⁸ bei RT durchgeführt (4-24h). Wie bereits bei der Aldol-Reaktion wurde anschließend Wasser und *RP*-Material zur Aufarbeitung zugefügt. Bei langen Reaktionszeiten wurden die Silylenolether nachdosiert. Problematischer ist hier die Reinigung der Produkte, da durch die sauren Bedingungen die

Esterfunktion gespalten wird. Unter den genannten Bedingungen bleiben jedoch die Aminosäuren ebenfalls auf der Festphase lokalisiert. Nachdem die Abspaltung durch Rühren in verdünnter HCl vervollständigt wurde, konnten die Aminosäuren in moderaten Ausbeuten von 50-70% durch Waschen der Festphase mit verd. NaOH und erneutem Ausfällen durch Zugabe von HCl erhalten werden. Die Ausbeuten (40-70%, HPLC-Analyse) sind dabei leicht geringer als bei der Aldol-Reaktion, was aber mit den in der Literatur gefundenen Werten gut korrespondiert.⁶⁴⁻⁶⁸

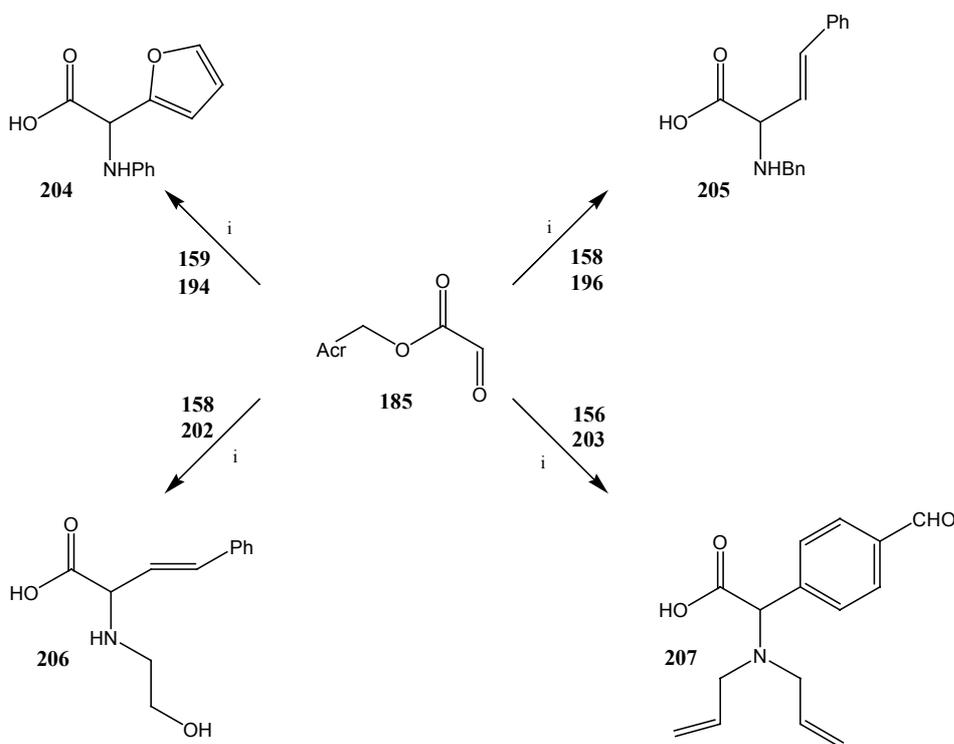


i) 0.1 Äq. HBF₄, 1.1 Äq. RNH₂, 1.2 Äq. Silylenolether, H₂O

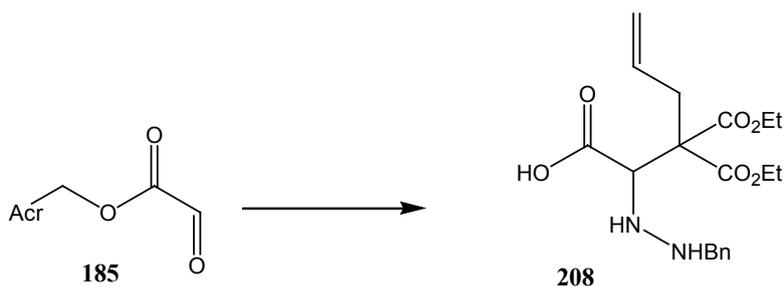
Schema 57: *Mannich*-Reaktion

Ein Variante der Synthese von unnatürlichen Aminosäuren stellt die Reaktion von Glyoxylsäuren mit Aminen in Gegenwart von C-Nucleophilen dar.^{233, 234} Hierbei stellt sich die von *Petasis* entwickelte Reaktion als besonders interessant heraus,²³⁵ bei der Borsäurederivate als C-Nucleophile eingesetzt werden.²³⁶ Prinzipiell handelt es sich dabei um eine Abwandlung der *Mannich*-Reaktion.²³⁷ Als Lösemittel wird hier standardmäßig Ethanol oder Dichlormethan verwendet.²³⁸ Reaktionen in Ethanol waren hier natürlich bevorzugt, da man durch Zugabe von Wasser und *RP*-Material problemlos das Festphasen-Konzept anwenden kann. Nachdem die Abspaltungsbedingungen bei der *Mannich*-Reaktion etabliert

waren, konnten sie auch bei der *Petasis*-Reaktion angewendet werden. Zusätzlich zu den bereits bekannten aromatischen Aminen wurden noch Ethanolamin (**202**) und Diallylamin (**203**) als Kupplungskomponenten eingesetzt. Die Ausbeuten wurden über HPLC-Analytik bestimmt (50-90%; Schema 58) und sind mit den Literaturwerten vergleichbar.^{233, 238} Neben dieser Variante wurden die *Petasis*-Reaktionen ebenfalls in einem Ethanol/Wasser Gemisch (50%) durchgeführt. Dabei wurden zwar geringere Ausbeuten (30-40%; **206**, **207**) erzielt, doch sind dies die ersten Beispiele der *Petasis*-Reaktion in wässriger Lösung. Die Reaktionsbedingungen für die wässrige Synthese wurden noch nicht weiter optimiert, da die in Ethanol durchgeführten Reaktionen mit der Literatur korrespondierende Ausbeuten lieferte, und die Aufarbeitung über *RP*-Material / H₂O gut eingesetzt werden konnte. Bei der von *Coghlan* und *Easton*^{233, 234} vorgeschlagenen Methode werden die Imine durch CH-acide Verbindungen, wie z.B. Nitroalkane oder 1,3-Diketoverbindungen abgefangen, die mit 1.1 Äq. KOH deprotoniert werden. Auch diese Reaktion konnte durchgeführt werden (80%), doch zeigte sie wie die *Mannich*- und die Aldol-Reaktion Tendenzen zur Esterspaltung (Schema 59). Deshalb wurde wie dort (nur diesmal unter basischen Bedingungen) vollständig hydrolysiert (1N NaOH), filtriert und die Aminosäure durch Zugabe von 1N HCl ausgefällt. Die Anker-Einheit wurde dann mit MeOH von der Festphase getrennt und wie üblich wiederverwendet.



i) 1.1 Äq. RNH₂, 1.2 Äq. RB(OH)₂, EtOH

Schema 58: *Petasis*-ReaktionSchema 59: Synthese unnatürlicher Aminosäuren nach *Coghlan*²³⁴

3.5.7. Epoxidierungen

Da Epoxide durch unterschiedliche Nucleophile leicht geöffnet werden können, sind aus ihnen viele 1,2-bifunktionale Verbindungen erhältlich. Auf Grund dieser Eigenschaft finden sie vielfach Verwendung als Zwischenstufen in der organischen Synthese. Standardverfahren sind die Epoxidierung durch *m*-Chlorperbenzoesäure oder Peressigsäure, wobei letztere durch Einwirken von *tert*-Butylhydroperoxid oder H₂O₂ auf Essigsäure *in situ* gebildet wird. Neben der von *Sharpless* entwickelten Methode zur asymmetrischen Synthese von Epoxiden²³⁹, ist auch die *Jacobsen*-Epoxidierung ein interessantes Verfahren zur Synthese von chiralen Verbindungen.²⁴⁰ Als asymmetrische Induktoren werden hierbei chirale Salen-Mangan-Komplexe verwendet.²⁴¹ Diese sind mittlerweile kommerziell erhältlich und relativ preisgünstig. Ein mögliches Reaktionsmedium ist ein Zwei-Phasengemisch aus Dichlormethan und Wasser, als eigentliches Oxidationsmittel dient Natriumhypochlorit. Durch Zusatz von 4-PPNO konnten die Ausbeuten der Reaktion noch gesteigert werden.²⁴² Nach den guten Erfahrungen bei der Isoxazolinsynthese, der dieselben Zwei-Phasenbedingungen zugrunde liegen, erschien es sinnvoll, das *Jacobsen*-Verfahren auf das Festphasenkonzept zu übertragen. Auch die universell einsetzbaren Epoxidierungsbedingungen sind ein weiterer Vorteil gegenüber der *Sharpless*-Epoxidierung.

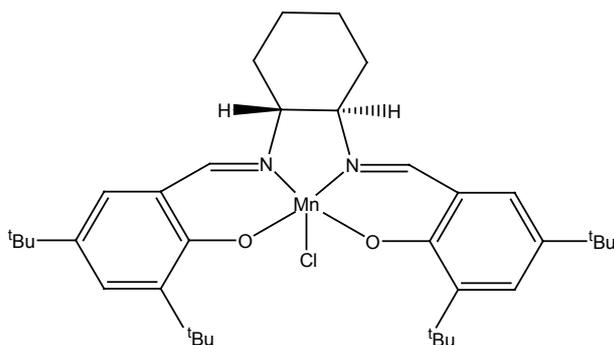
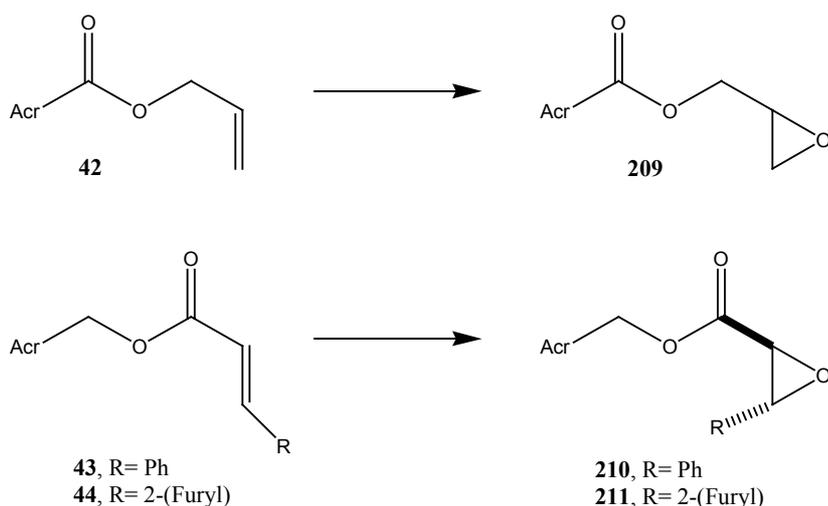


Abbildung 39: Beispiel eines Salenliganden für die *Jacobsen*-Epoxidierung

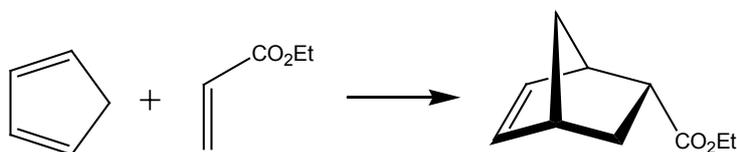
Als Edukte wurden das Zimtsäurederivat **43** und das Acrylsäurederivat **44** sowie der Allylester **29** verwendet. Zunächst wurden die Epoxide **209-211** als Racemate mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlorethan gebildet (Schema 60). Dabei wurden unbefriedigende Ausbeuten von 20-50% erzielt, jedoch konnten die Epoxide zunächst charakterisiert werden. Sowohl Versuche, die Ausbeuten zu erhöhen, als auch der Wechsel zur Essigsäurevermittelten Epoxidierung führten nicht zu einem verbesserten Ergebnis. Ein Grund hierfür könnte in den elektronischen Eigenschaften der Alkene **43** bzw. **44** zu suchen sein. Diese sind elektronenarm, und es ist bekannt, dass Epoxidierungen am besten mit elektronenreichen Alkenen durchgeführt werden können. Die anschließenden Versuche zur asymmetrischen Synthese nach *Jacobsen*²⁴³ wurden zunächst unter konventionellen Reaktionsbedingungen durchgeführt, zeigten aber lediglich Hydrolyse der eingesetzten Acrylsäurederivate. Trotzdem wurden Versuche an der Festphase unternommen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Stabilität der Ester gegenüber den Reaktionsbedingungen durch die Verwendung von *RP*-Material deutlich erhöht wird. Es konnte keine Hydrolyse der Ester **43** und **44** beobachtet werden. Allerdings konnten trotz zahlreicher Variationen, wie z. B. Reaktionsdauer, Reaktionstemperatur, eingesetzten Äquivalenten an NaOCl, sowie unterschiedlichen Äquivalenten an Salen-Katalysator keine Produkte erhalten werden. Ein möglicher Grund ist, dass der Salen-Komplex auf Grund seines hydrophoben Charakters, so gut an die Festphase assoziiert ist, dass er an der Phasengrenze nicht zur Verfügung steht. Am Beispiel von **29** konnte gezeigt werden, dass eine Epoxidierung mit *m*-CIPBS in verd. NaHCO₃-Lsg, wenn auch mit geringen Ausbeuten (**209**, 34%), prinzipiell möglich ist, die Ester also an der Phasengrenze zur Verfügung stehen.



Schema 60: Epoxidierung

3.5.8. *Diels-Alder*-Reaktionen

Die *Diels-Alder*-Reaktion ist der Klassiker in der wässrigen Synthese.²⁹⁻³² Auch bei Synthesen in konventionellen Lösemitteln oder in Substanz ist die *Diels-Alder*-Reaktion eine der klassischen Reaktionen. Es handelt sich um eine [4+2]-Cycloaddition, die aus einem Dien und einem Dienophil einen Sechsring aufbaut.

Schema 61: Beispiel einer *Diels-Alder* Reaktion

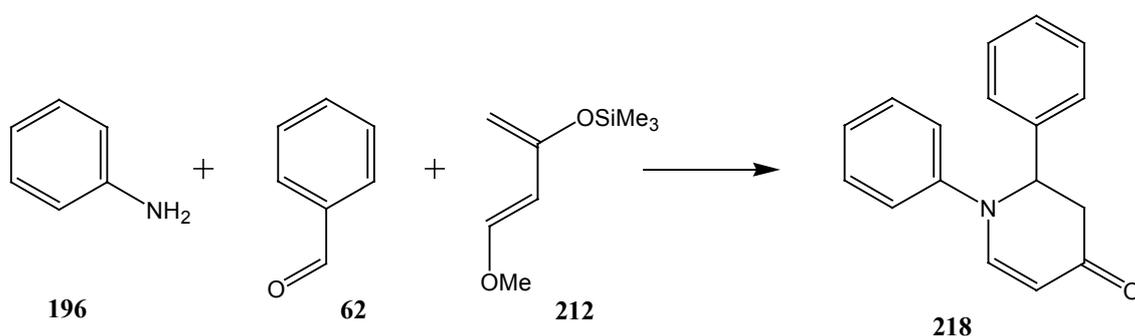
Dabei können sowohl C-C- als auch C-Heteroatom-Bindungen neu geknüpft werden. Eine interessante Variation, die auch mit Synthesen in wässrigen Lösungen verträglich ist, bietet die Verwendung von *Danishefsky's* Dien **212**.^{244, 245, 246}

Zwei neue Verbindungen wurden als Edukte für *Diels-Alder*-Reaktionen synthetisiert. Dazu wurde der Alkohol **12** mit einem Überschuß Fumarsäuredichlorid in THF zu dem elektronenarmen Alken **213** umgesetzt und die Reaktion nach 30 min mit Methanol gequencht (62%). Ein elektronenreiches Alken **215** konnte durch Umesterung von **11** mit *cis*-1,4-Butandiol unter Säurekatalyse (**214**, 82%) und anschließende Acetylierung erhalten werden (98%). Weitere Edukte sind die Ester **42**, **32** sowie das Furanderivat **44**. Bei den Umsetzungen mit Cyclopentadien bzw. 1,3-Cyclohexadien in Wasser und *RP*-Material wurden im Falle des Diesters **213** 65% Umsatz erzielt (**216**). Für **215** wurden 50% erreicht

(217). Bei den Estern **42** und **32** wurde laut DC-Analyse kein Produkt gebildet. Auch bei Reaktionszeiten von bis zu 5 d zeigte sich keine Veränderung. Laut NMR waren im Reaktionsgemisch lediglich Spuren an Produkt nachweisbar. Auch die Umsetzung des Furanderivats **44** mit Maleinimid oder Acetylendicarbonsäure führten zu keinem positiven Ergebnis. Da es sich bei der DA-Reaktion um eine grenzorbitalkontrollierte Reaktion handelt, ist zu vermuten, dass die elektronischen Eigenschaften der verwendeten Substrate nicht geeignet waren um, positive Ergebnisse zu erzielen. Auch ist bekannt, dass Furane schlechte Diene in *DA*-Reaktionen sind.

Trotzdem wurde versucht *Diels-Alder*-Reaktionen mit HMF bzw. GMF und den Alkenen **213** und **215** durchzuführen. Leider wurden hier die Erwartungen erfüllt und keine Produkte erhalten. Eventuell ist die gute Löslichkeit von HMF und GMF in Wasser dafür verantwortlich, weil mit dem hydrophoben Effekt eine der entscheidenden Triebkräfte für die *Diels-Alder* Reaktion in Wasser fehlt.²⁹⁻³² Außerdem könnte dadurch verhindert werden, dass die Moleküle in ausreichendem Maße an der Phasengrenze zur Verfügung stehen.

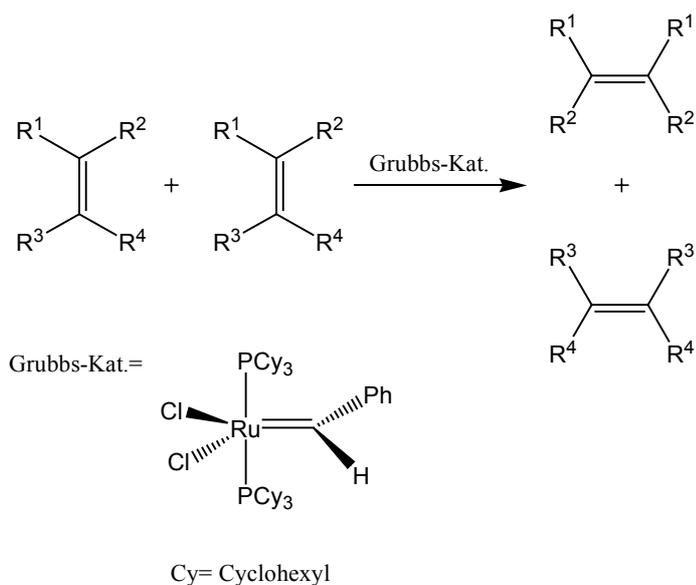
Die Synthese von Pyrimidonen mittels *Danishefsky's* Dien **212** und Iminen konnte hingegen nachvollzogen werden. Es wurde hier auf das in der Literatur beschriebene System zurückgegriffen, das durch seine beiden Phenylgruppen hydrophob genug ist, um auf der Festphase haften zu bleiben (Schema 62). Nach dem Waschen der Festphase konnte das Produkt **218** in guter Ausbeute (80%) erhalten werden (HPLC).²⁴⁴⁻²⁴⁶ Auf eine weitergehende Reinigung der Verbindung wurde verzichtet.



Schema 62: Pyrimidon Synthese mit *Danishefsky's* Dien

3.5.9. Metathese oder En-Reaktion

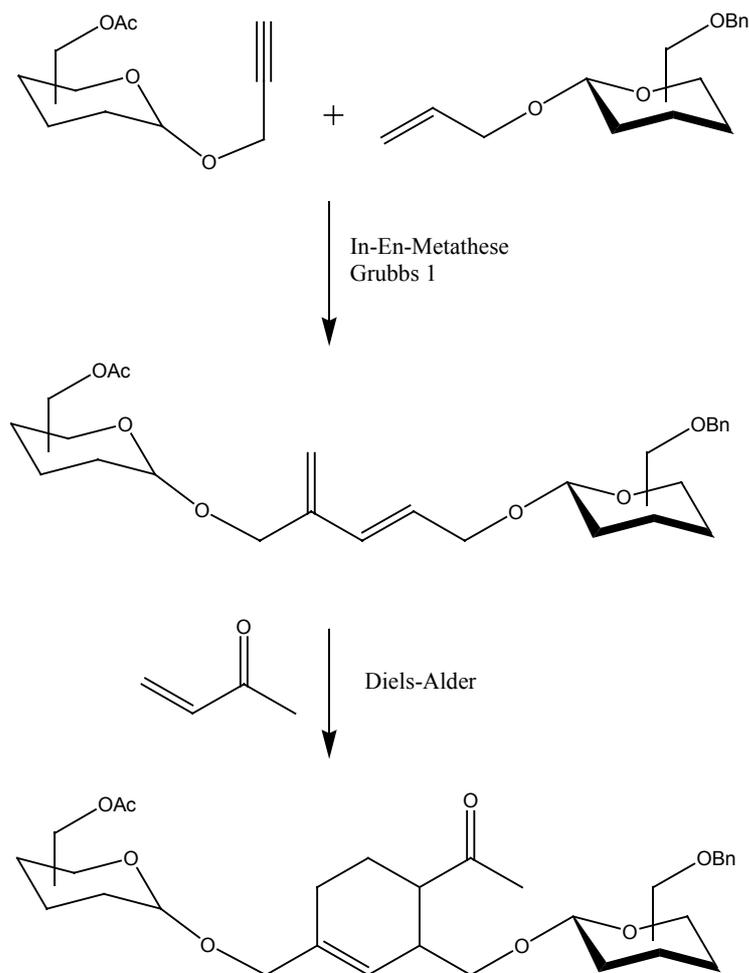
Die übergangsmetallkatalysierte Olefinmetathese hat jüngst in der organischen Syntheschemie an Bedeutung gewonnen. Hierbei werden zwei Olefine über Kreuz zu zwei neuen Olefinen kombiniert. Besonders gut verlaufen die Reaktionen, wenn dabei Ethylen aus dem System entweichen kann (thermodynamische Triebkraft), z. B. wenn $R^3=R^4=H$ ist (Schema 63).



Schema 63: Schaubild der Metathese-Reaktion mit Grubbs-Kat.

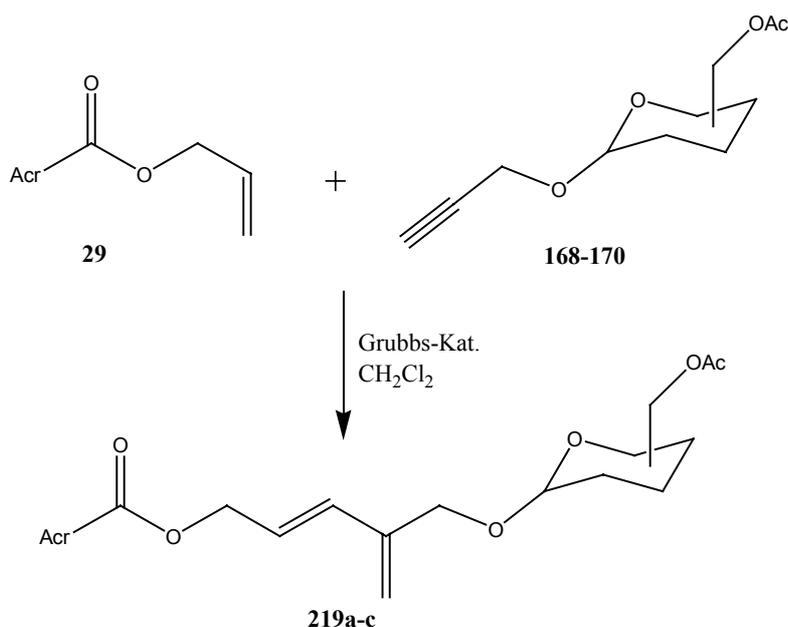
Haupteinsatz fand sie in der Synthese von mittleren und großen Ringen durch Ringschlußmetathese (RCM).²⁴⁷ Auch die Rückreaktion (Ringöffnungsmetathese = ROM) ist möglich. Für die RCM gibt es sogar einige wenige Beispiele in protischen Solventien (Wasser eingeschlossen) und unter Sauerstoffatmosphäre.^{248, 249}

Savignac und *Genêt* berichteten, dass auch von *in situ* generierte Katalysatoren aus $NiCl_2$, $PdCl_2$ oder $RhCl_2(COD)_2$ und TPPTS Metallo-En-Reaktionen katalysieren können.²⁵⁰ Weitaus weniger häufig sind Kreuzkupplungsreaktionen.²⁰⁸ Bei der Verwendung von Alkinen können auch atomökonomische Metathese-Reaktionen durchgeführt werden, da hier kein Ethylen abgespalten wird.²⁵¹ Interessant sind z. B. Synthesen, die zu Produkten führen, welche wiederum als Substrate für weitere Synthesen dienen, z. B. für eine *Diels-Alder*-Reaktion.²⁵²



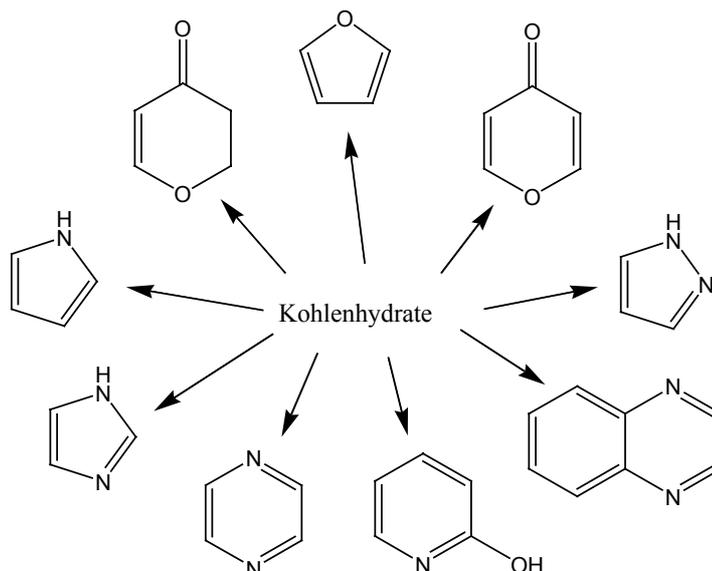
Schema 64: Gekoppelte In-En-Metathese und *Diels-Alder*-Reaktion nach *Blechert*²⁴⁹

Diese Kombination sollte auf die Festphasensynthese übertragen werden. Die für die Metathese-Reaktion benötigten Verbindungen, der Allylster **29** sowie die Propargyl-Verbindungen **168**, **169** und **170** standen zur Verfügung. Die Reaktionen wurden mit 5% Grubbs-Katalysator in Methylenchlorid durchgeführt und lieferten tatsächlich einheitliche Produkte (NMR), die nach Chromatographie in 40-50%iger Ausbeute erhalten wurden (Schema 65). Dies entspricht den von *Blechert* berichteten Ausbeuten.²⁵² Die darauffolgende *DA*-Reaktion mit Methylvinylketon sollte im Wässrigen an der Festphase durchgeführt werden. Dazu wurden die erhaltenen Diene **219a-c** an die Festphase gebunden und mit 5 Äq. Methylvinylketon bei RT gerührt. Dabei konnte keine Reaktion beobachtet werden. Dies korrespondiert mit der berichteten Instabilität von Methylvinylketon in wässrigen Lösungen.¹⁶⁸

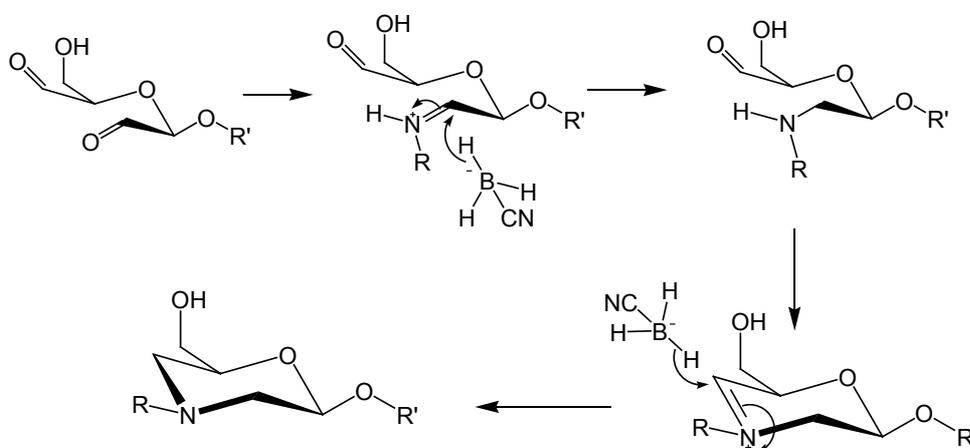
Schema 65: In-En-Metathese mit den Propargyl-Glycosiden **168**, **169**, **170**

3.5.10. Synthese von *N*-Heterocyclen aus Kohlenhydraten

Die Gewinnung heterocyclischer Verbindungen aus Kohlenhydraten stellt eine interessante Perspektive für die industrielle Synthesechemie auf der Grundlage nachwachsender Rohstoffe dar.²⁵³ Aus den acht preisgünstigsten niedermolekularen Zuckern (Saccharose, D-Glucose, Lactose, D-Fructose, Isomaltulose, Maltose, D-Xylose und L-Sorbose) lassen sich, wenn auch oft nur im Labor- oder Pilot-Maßstab, bereits eine Reihe von heterocyclischen Verbindungen gewinnen (Abb. 40). Als Beispiele seien Furane, Pyrone und Dihydropyranone als Vertreter der *O*-Heterocyclen und Pyrrole, Pyrazole, Imidazole, 3-Pyridinole, Pyrazine sowie Chinoxaline als Vertreter der *N*-Heterocyclen genannt. Die Gewinnung von Furfural aus landwirtschaftlichen Abfällen (Maiskolben, Haferspreu, Rindenmulch) wird in industriellem Maßstab durchgeführt.²⁵⁴

Abbildung 40: Aus Kohlenhydraten zugängliche *N*- und *O*-Heterocyclen

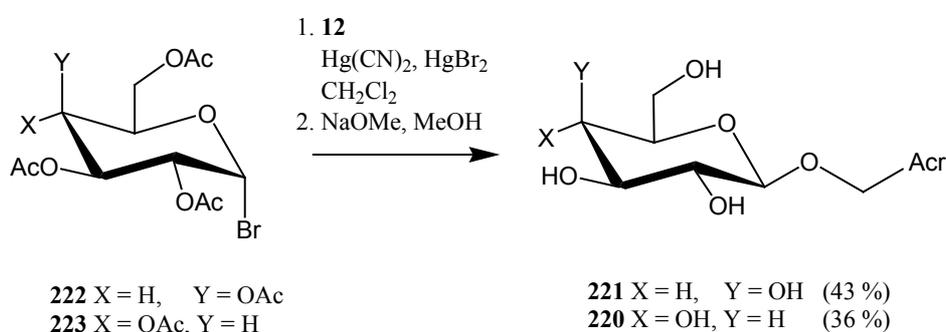
Zur Synthese von *N*-Heterocyclen kann zunächst durch milde oxidative Spaltung mit NaIO_4 in wässriger Lösung bei 0°C ein Dialdehyd generiert werden,²⁵⁵ der mit primären Aminen unter Iminbildung reagiert. In Gegenwart von Cyanoborhydrid kann letzteres selektiv zum entsprechenden sek. Amin reduziert werden, das intramolekular unter Ringschluss wieder zum Imin kondensiert, das von einem weiteren Äquivalent NaBH_3CN zum gesättigten *N*-Heterocyclus reduziert wird (Schema 66). Die Verwendung von Cyanoborhydrid als Reduktionsmittel ist dabei insofern vorteilhaft, als es die im Reaktionsgemisch vorliegenden Aldehydfunktionen nicht angreift, sondern hochselektiv nur Imine reduziert.²⁵⁶ Bevorzugte Lösemittel für solche Reaktionen sind niedrigere Alkohole, was damit die gesamte Synthesesequenz für eine Festphasensynthese geeignet macht.



Schema 66: Mechanismus der Morpholinbildung

Als Edukte für erste Testreaktionen wurden die Glycoside **220** und **221** gewählt. Sie sollten sich nach *Koenigs-Knorr* durch Umsetzung von Peracetylglycosylbromiden mit Alkoholen in Gegenwart von Schwermetallsalzen wie (Ag_2O , AgOTf) herstellen lassen. Eine ökonomischere Variante stellt das Verfahren nach *Helferich*¹⁰³ unter Verwendung von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (evtl. mit HgBr_2 als zusätzlichen Promotor) dar.

Mit der *Helferich*-Glycosylierung¹⁰³ gelang sowohl die Herstellung des Acridon-Galactosids **221** durch Umsetzung von **12** mit Acetobromgalactose **222**, katalysiert durch $\text{Hg}(\text{CN})_2$ und HgBr_2 (43 %, Schema 67), als auch die analoge Synthese des Glucosids **220** aus Acetobromglucose **223** (36 %).



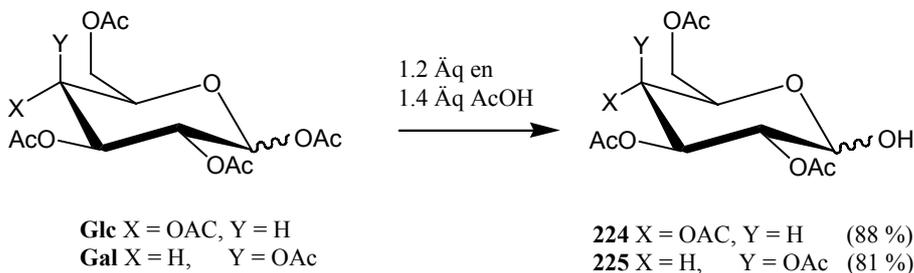
Schema 67: Glycosylierung nach *Helferich*⁹²

Die beschränkten Ausbeuten sind dabei auf die konkurrierende Umacetylierung auf den Alkohol **12** zurückzuführen, was durch Isolierung und Charakterisierung des dabei gebildeten Esters bewiesen ist. Durch Variation der eingesetzten Äq. der Donorkomponenten sowie vorausgehende Reinigung derselben stand zu erwarten, dass die Ausbeute verbessert werden könnte, was jedoch nicht erreicht wurde.

Aus diesem Grund wurde als zweite Synthesestrategie das *Schmidt'sche* Trichloroacetimidat-Verfahren herangezogen,^{257, 258} nach dem Glycoside hochkonfigurationsselektiv gebildet werden. In Glycosyltrichloroacetimidaten^[258] ist die Lactolgruppe mit einer guten Fluchtgruppe derivatisiert. Durch Aktivierung mittels Lewis-Säuren wie BF_3 -Etherat²⁵⁹ oder Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf)²⁶⁰ können so Glycosyldonoren unter mildereren Reaktionsbedingungen generiert werden als bei klassischen Glycosylbromiden.

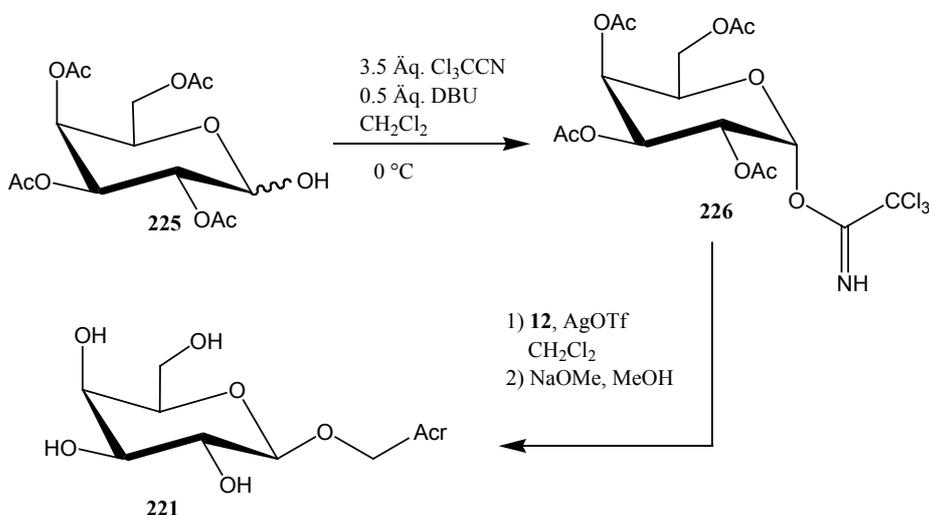
Die Synthese geht von den Pentaacetylglycosiden aus, die mit einem Äq. Ethylendiamin selektiv an der anomeren Position zu den entsprechenden Tetraacetylzuckern **224** und **225** entschützt wurden. Standardreagenz hierfür ist Hydrazin-acetat bzw. -hydrat in DMF,²⁶¹ daneben finden auch Benzylamin²⁶² oder KCN Verwendung.²⁶³ Eine neuere Methode benutzt eine Mischung aus 1.2 Äq. Ethylendiamin (en) und 1.4 Äq. AcOH .²⁶⁴

Die Deacetylierung der Pentaacetylglucoside nach letzterem Verfahren ergab **224** in einer Ausbeute von 88 % sowie **225** in 81 % Ausbeute (Schema 68).



Schema 68: Synthese von Tetraacetylzuckern

Aus **225** wurde das entsprechende Trichloroacetimidat **226** durch Deprotonierung mit DBU in einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Trichloroacetonitril gewonnen²⁵⁷ (Schema 69). Die Verbindung **226** wurde nicht isoliert, sondern umgehend nach der Vorschrift von *Ren*²⁵⁷ zum Galactosid **227** weiterverarbeitet. Die Kupplung mit **12** erfolgte in einer AgOTf-katalysierten Reaktion bei RT; das resultierende tetraacetylierte Zwischenprodukt wurde in einem zweiten Schritt nach *Zemplén*²⁶⁵ vollständig entschützt (insges. 28 % bezogen auf eingesetztes **12**).

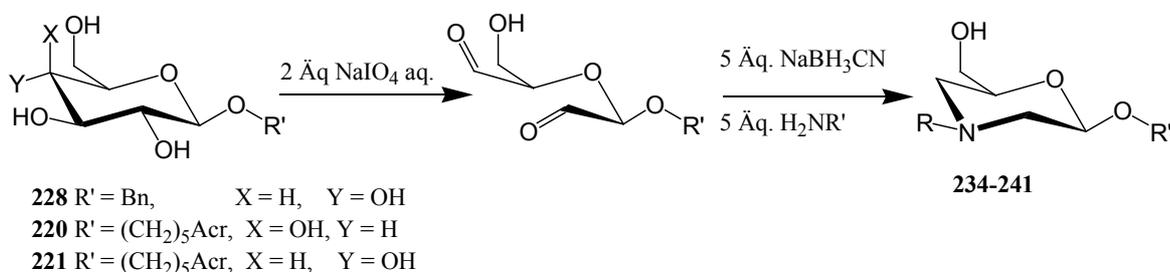


Schema 69: Glycosylierung nach *Ren*²⁵⁷

Selbst unter Berücksichtigung einer noch möglichen Optimierung der Mehrschrittsequenz rechtfertigen die Gesamtausbeute und die relativ aufwendige Reaktionsführung den Einsatz der teilweise teuren Reagenzien jedoch nicht. Für erste Tests zur Durchführbarkeit der angestrebten Heterocyclensynthesen wurde daher, neben den beschriebenen Glycosiden **220** und **221**, zunächst noch das Benzylglycosid **228** verwendet, um nicht allein auf die wertvolleren Acridonderivate zurückgreifen zu müssen. Als Aminkomponente wurden

Ethanolamin (**202**), 3-Amino-1,2-propandiol (**229**), Allylamin (**230**) und Glycin (**231**) sowie die aromatischen Amine Benzylamin (**196**) und Anilin (**194**) verwendet. Glucosamin-Hydrochlorid (**233**) diene beispielhaft für komplexere, hochfunktionalisierte Amine. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Zur Herstellung der Morpholine **234-241** wurden AcrGlc **220** oder AcrGal **221** typischerweise mit 2 Äq. Natriummetaperiodat in wässriger Lsg. bei 4 °C behandelt. Nach Entfernen des Lösemittels wurden die Rückstände in MeOH aufgenommen und durch Filtration die anorganischen Salze weitgehend abgetrennt. Anschließend wird die Lösung des offenkettigen Dialdehyds in Methanol mit 5 Äq. Natriumcyanoborhydrid und 5 Äq. der Aminkomponente reaktiv aminiert (Schema 70).



Schema 70: Synthese der Morpholine

Tabelle 12: Morpholine durch *Malaprade*-Reaktion und reduktive Aminierung

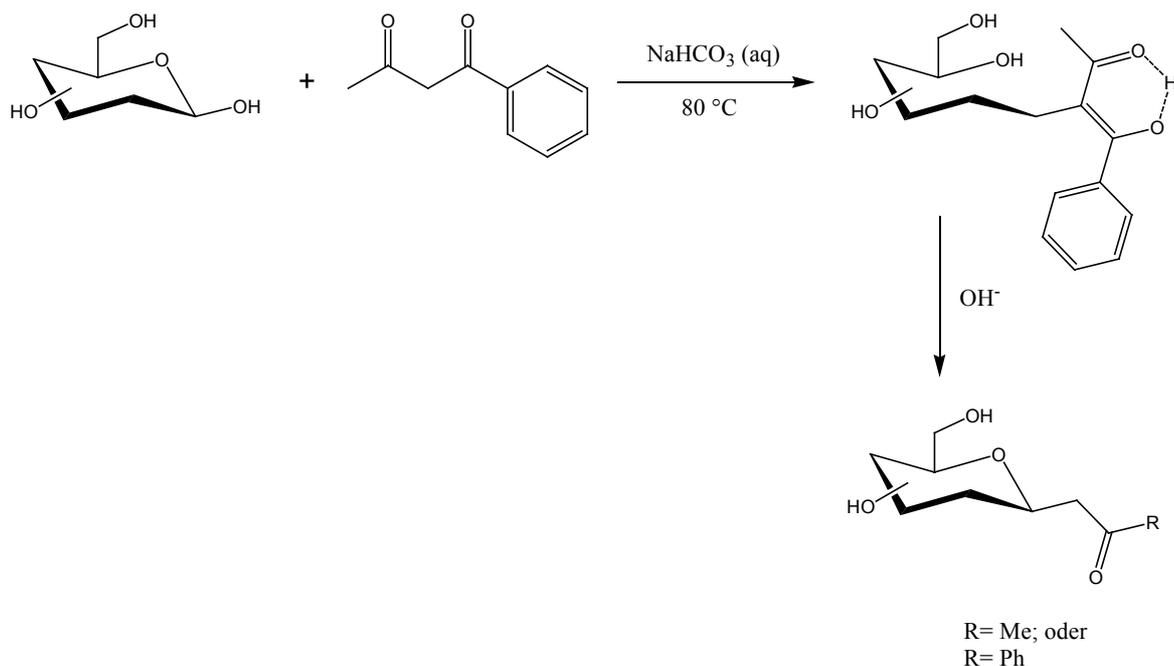
Morpholin	R	R'	Ausbeute [%]
234	Bn	Bn	26
235	-CH(CH ₂ OH) ₂	Bn	-
236	-Bn	Acr	59
237	-CH ₂ COOH	Acr	64
238	-CH ₂ CH ₂ OH	Acr	46
239	-CH ₂ CH=CH ₂	Acr	80
240	-Ph	Acr	85
241	2-Glucosyl	Acr	-

Bei jenen Versuchen, deren Aufarbeitungsschritt jeweils in identischem Maßstab (gleiche Anzahl von Adsorptionen mit gleichen Mengen *RP*) durchgeführt wurde, machte sich folgende Tendenz bemerkbar: Je größer und lipophiler das Aglycon R', desto größer sind die mit der *RP*-Aufarbeitung erzielbaren Ausbeuten. Entsprechend ist die Anbindung an *RP*

durch Van-der-Waals-Wechselwirkung bei der Benzylverbindung **234** schwächer als bei der Acridonverbindung **236**, was entsprechend den Verteilungskoeffizienten beeinflusst. Die im Vergleich zur Allylverbindung **239** (80%) verminderte Ausbeute bei der Hydroxyethylverbindung **238** (46 %) lässt sich vermutlich dadurch hinreichend erklären, dass in Konkurrenz zur reduktiven Aminierung die OH-Gruppe von **202** ein Halbacetal mit einer der beiden Aldehydfunktionen im intermediären Dialdehyd gebildet hat. In Erweiterung dessen könnte die zweite Aldehydfunktion analog reagiert haben; ebenso ist die Bildung von N,O-Vollacetalen denkbar, was das Auftreten mehrerer Produktflecke bei der Umsatzkontrolle durch DC erklären würde. Eine weitere Begründung für die uneinheitlichen Ausbeuten könnte in der Reaktionsführung liegen. Die nach der Periodatspaltung erhaltenen wässrigen Lösungen wurden i. Vak. einrotiert. Hierbei können sich die Hydrate der Dialdehyde bilden. Diese könnten die anschließende reduktive Aminierung durch die Abgabe von Wasser in das Reaktionsgemisch unterbinden, bzw. die Ausbeuten durch auftretende Nebenreaktionen verschlechtern. Insgesamt aber ist bei selektiv ablaufender Reaktion die Aufarbeitung mit der *RP*-Technik ein geeignetes Verfahren, um aus Zuckern durch *Malaprade*-Reaktion mit anschließender reduktiver Aminierung Morpholine in hoher Ausbeute zu erhalten, da die Aufarbeitung durch einfache Filtration und anschließendes Waschen der Matrix mit MeOH erreicht werden kann.

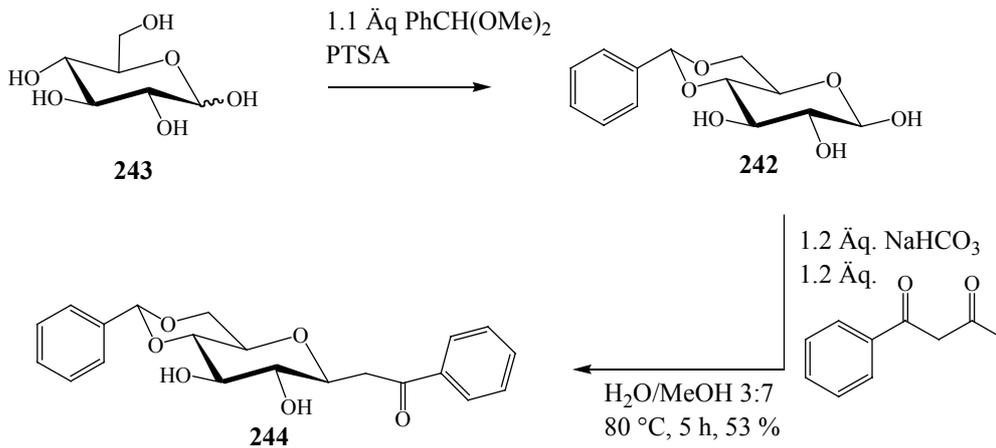
3.5.10.1. C-Glycosidierung

C-Glycosidierungen mit ungeschützten Zuckern (beispielsweise mit Reagenzien vom *Wittig*-Typ²⁶⁶) in nicht-wässrigen Medien wurden bereits in der Literatur beschrieben. Die Synthese eines C-Glycosids kann aber auch mit einem ungeschützten Zucker in wässrigem Medium durch *Knoevenagel*-Kondensation bewirkt werden.⁷² 1,3-Diketone als C-acide Komponenten werden in wässriger NaHCO₃-Lsg. deprotoniert und vermögen trotz der wässrigen Reaktionsbedingungen mit Aldehyden eine Kondensationsreaktion einzuleiten²⁶⁷ (Schema 71). Diese führt bei unsymmetrischen 1,3-Diketonen zu den beiden entsprechenden offenkettigen, ungesättigten Verbindungen. An diese addiert die OH-Gruppe von C-5 und leitet so eine Reaktionskaskade ein, die unter Abspaltung eines der beiden Reste zu den Produkten führt.



Schema 71: Mechanismus der C-Glycosidierung

Da die ungeschützten C-Glycoside durch das Vorliegen von 4 freien OH-Gruppen eine Verschiebung des Verteilungskoeffizienten $RP\text{-}H_2O$ zugunsten der Wasserphase erwarten lassen, wurde die Synthese nicht an freier Glucose, sondern an 4:6-*O*-Benzylidenglucose (**242**) durchgeführt. Zur Herstellung von **242** wurden zwei literaturbekannte Methoden herangezogen. Die Umsetzung von Glucose **243** mit 30 Äq. Benzaldehyd unter $ZnCl_2$ -Katalyse zeigte zwar die Bildung des Produkts an; die Aufarbeitung erwies sich jedoch durch den großen Benzaldehyd-Überschuss als aufwendig. Bessere Ergebnisse lieferte die Umacetalisierung von Glucose mit Benzaldehyddimethylacetal nach *Barili*²⁶⁸ unter saurer Katalyse (72 %, **242**; Schema 72). Das bei der Reaktion entstehende Methanol wird unter den Reaktionsbedingungen (60 °C, Vakuum, schwacher N_2 -Strom) aus dem Reaktionsgemisch entfernt und verschiebt so das Gleichgewicht weiter auf die Produktseite. Die nachfolgende C-Glycosidierung mit Benzoylacetone in $NaHCO_3$ -Lsg. bei 80 °C⁷² führte schließlich zur 1-Benzoylmethyl-4:6-*O*-benzylidenglucose (**244**).



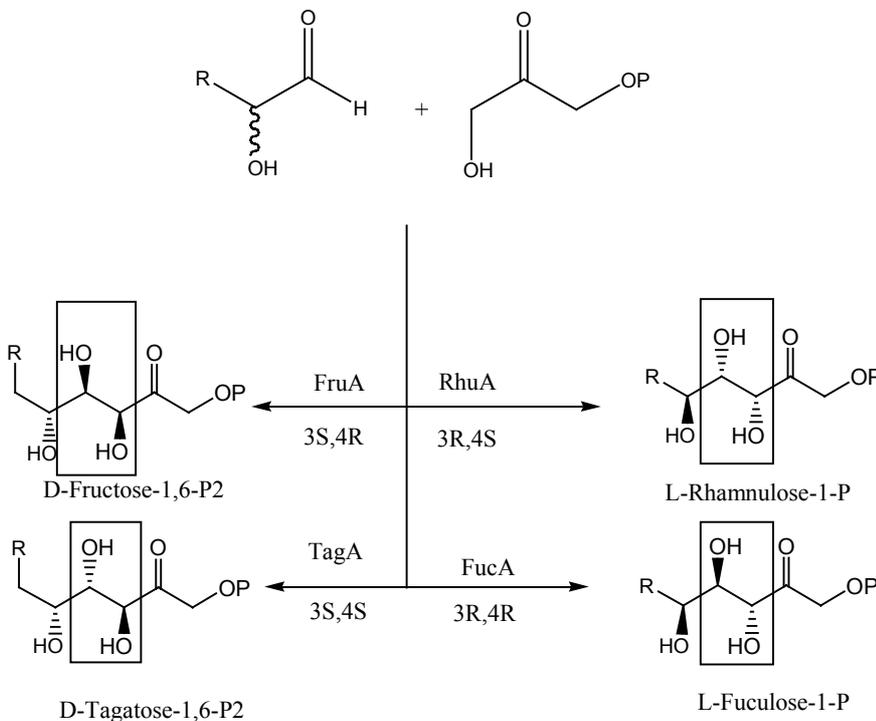
Schema 72: Synthese von 1-Benzoylmethyl-4:6-O-Benzylidenglucose

Das Bemerkenswerte an der Synthese ist, dass bei der Reaktion laut DC zwar ein Produktgemisch erzeugt wird, das aber durch die Aufarbeitung mit *RP* getrennt werden konnte. Das analog Schema 73 zweite zu erwartende Reaktionsprodukt, nämlich das invers fragmentierte Glucosylaceton, besitzt gegenüber dem Zielprodukt kein ausgedehntes hydrophobes π -Elektronensystem, so dass sich die Verteilungskoeffizienten der beiden Verbindungen zwischen H₂O und *RP* signifikant unterscheiden. So wurde das entstandene Glucosylaceton zusammen mit der basischen Reaktionslösung von der Festphasen abgetrennt, während das Produkt an der Matrix verblieb. Durch Waschen mit MeOH wurde dann das Glucosylbenzophenon **244** in 53 % Ausbeute und 95% Reinheit (NMR-Analyse) erhalten. Die *RP*-Technik gestattet es also, auf eine notwendige Derivatisierung und anschließende chromatographische Trennung von Haupt- und Nebenprodukt zu verzichten.

3.5.11. Enzymatische Reaktionen

Enzymatisch katalysierte Reaktionen sind heute in der industriellen organischen Synthese durchaus etabliert. Stereoselektive Spaltungen von Estern und Amiden sowie einfache Transformationen von funktionellen Gruppen finden oftmals Verwendung bei der Synthese von Feinchemikalien, die für die pharmazeutische Industrie von Bedeutung sind.¹⁰⁰ Der gezielte Aufbau von Oligosacchariden ist oftmals schwierig und kann mit Hilfe der Festphasensynthese auch enzymatisch erfolgen.^{103, 269, 270} In jüngerer Zeit wurden auch Synthesen an Fluorphasen-unterstützten Systemen durchgeführt.^{271, 272} C-C-verknüpfende Reaktionen mit Aldolasen zur stereoselektiven Synthese von Polyolen sind ein gut untersuchtes Beispiel.^{101-102, 273} Stereoselektive Aldolreaktionen können sehr einfach allerdings auch durch Katalyse mit Prolin erreicht werden.²⁷⁴

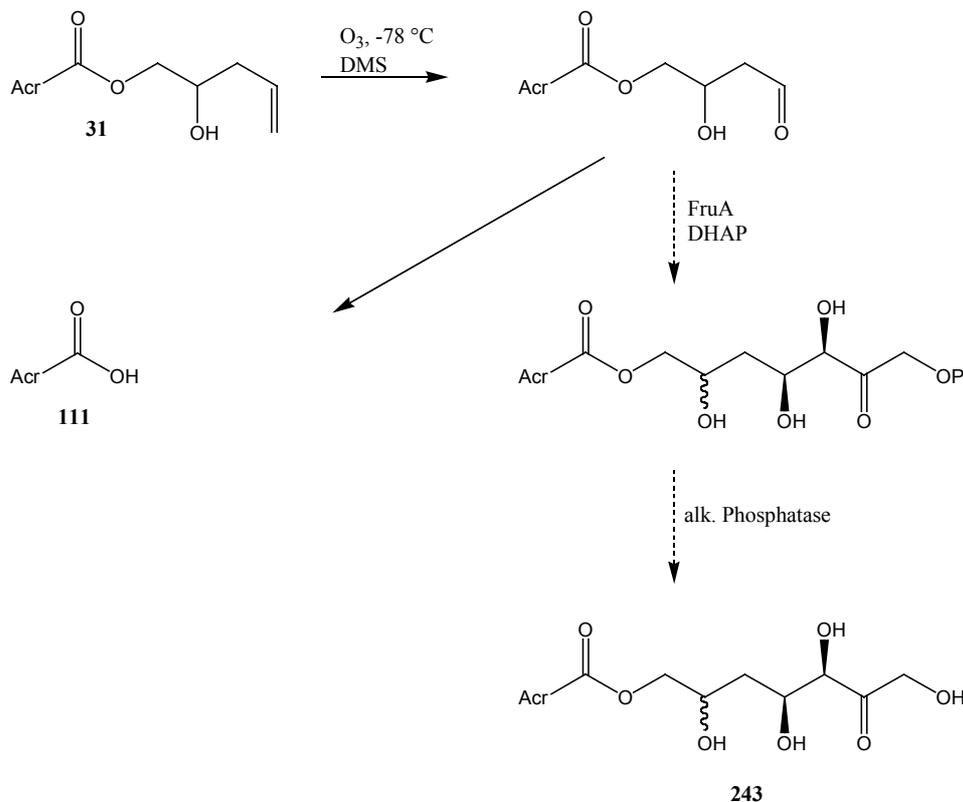
Bei der durch verschiedene Aldolasen katalysierten Aldolreaktion eines Aldehyds mit Dihydroxyacetonphosphat (DHAP)¹⁰¹ werden zwei neue Stereozentren erzeugt, also zwei diastereomere Enantiomerenpaare erhalten. In der Natur finden sich vier Enzyme, die jeweils hoch stereoselektiv eines der möglichen Stereoisomere bilden. Damit hat man die Möglichkeit, aus derselben Ausgangsverbindung in hohem Reinheitsgrad alle entsprechenden Addukte zu erhalten.¹⁰²



Schema 73: Bildung von vier

Stereoisomeren mit komplementären Aldolasen¹⁰²

Die besten Ergebnisse werden dabei mit der FruA aus Kaninchenmuskel erzielt. Das Enzym katalysiert bevorzugt die Addition von DHAP an α - oder β -Hydroxyaldehyde. Anschließend kann durch alkalische Phosphatase die verbleibende Phosphatesterfunktion zum freien Alkohol hydrolysiert werden.^{101-102, 273} Eigene Versuche zur enzymatischen Synthese von Heptosen gingen vom *Barbier*-Produkt **31** aus. Durch Ozonolyse wurde der Aldehyd erzeugt und ungereinigt als Substrat eingesetzt. Die Umsetzungen erfolgten mit 1000 U / mmol Substrat und 2 Äq. DHAP bei pH= 7.5. Nach 20 h Reaktionszeit konnte jedoch lediglich das Hydrolyseprodukt **111** nachgewiesen werden. Bei kürzeren Reaktionszeiten wurde neben der Säure lediglich Edukt im DC nachgewiesen, aber keine weiteren acridonhaltigen Verbindungen. Hierfür könnte der Phosphatrest im DHAP verantwortlich sein, der stark basisch ist und die Hydolyse von **31** einleiten kann. Außerdem ist es möglich, dass das Enzym an das festphasengebundene Substrat nicht herankommt um dort die eigentliche Aldolreaktion zu katalysieren.



Schema 74: Enzymatische Synthese an der Festphase

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Verifizierung eines neuen Konzeptes in der Festphasenchemie, um bekannte, gravierende Probleme der konventionellen Festphasensynthese zu lösen.

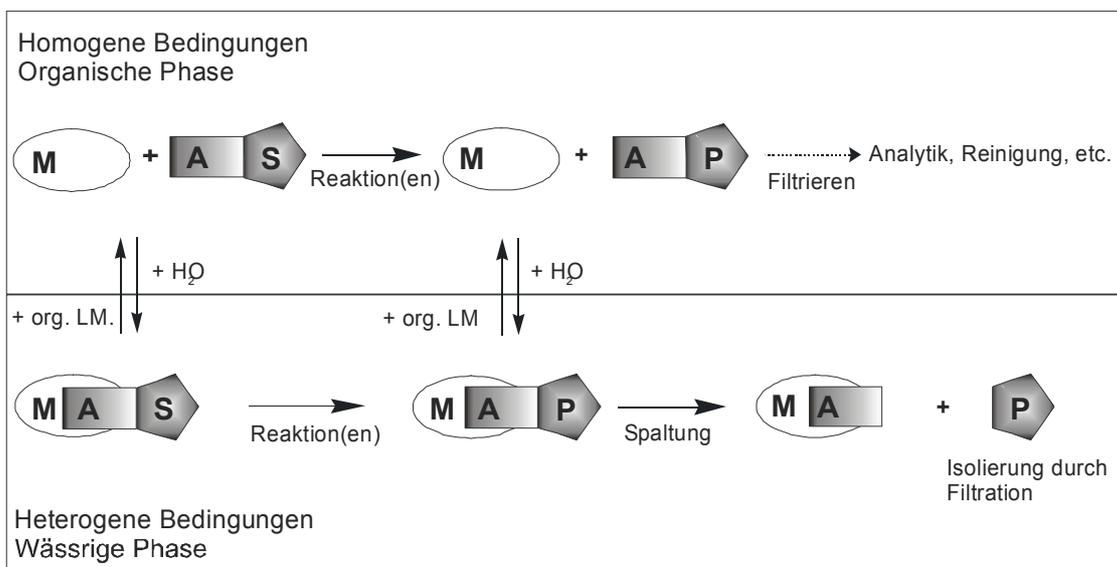
Die Hauptprobleme sind:

- *Identifizierung von Intermediaten*: Kovalent an die Matrix gebundene Substratmoleküle sind in sehr geringer Konzentration vorhanden, weshalb die Nachweisempfindlichkeit für Substrat- und Produktmoleküle neben den Signalen der Matrix bei herkömmlichen spektroskopischen Methoden stark reduziert ist. Eine gesicherte Analytik und Charakterisierung synthetischer Intermediate ist deshalb stark erschwert.
- *Reinigung von Intermediaten*: Bei der Bildung von Nebenprodukten oder bei unvollständigem Umsatz ist eine Trennung der Komponenten unmöglich. Abspaltung, Aufreinigung und erneute Verankerung an der Festphase ist in den seltensten Fällen erfolgreich.
- *Reaktionskontrolle durch DC*: Da die Substrate, Intermediate und Produkte kovalent an die Festphase gebunden sind, ist eine einfache Umsatzkontrolle durch Dünnschichtchromatographie unmöglich.

Konzept

Abhilfe sollte hier das in dieser Arbeit vorgestellte Konzept der reversiblen Anbindung über *van-der-Waals*-Kräfte (hydrophobe Wechselwirkungen) an eine Matrix schaffen. Zunächst wurde aus der Idee der hydrophoben Verankerung ein kohärentes Konzept entwickelt, das die Vorzüge der Festphasensynthese und der Synthese in Lösung vereint, wie anhand von einzelnen Reaktion gezeigt werden konnte. Bei dem hier beschriebenen System konnten als Lösemittel Wasser und wässrige Lösungen (bis zu 20% organische Cosolventien) verwendet werden. Dabei wurden nur minimale Mengen an freiem Ankermaterial in der homogenen

Lösemittel-Phase detektiert. Wenn Reaktionen höhere Anteile an organischen Lösemitteln erforderten (Pd-katalysierte Reaktionen) oder gar ohne Wasser durchgeführt wurden (*Baylis-Hillman*), konnte anschließend durch Zugabe von Wasser und *RP*-Material das Konzept zur Reinigung der Produkte herangezogen werden. Dies verdeutlicht eindrücklich das Potential des Konzeptes, sowie die Transparenz zur konventionellen Reaktionsführung.

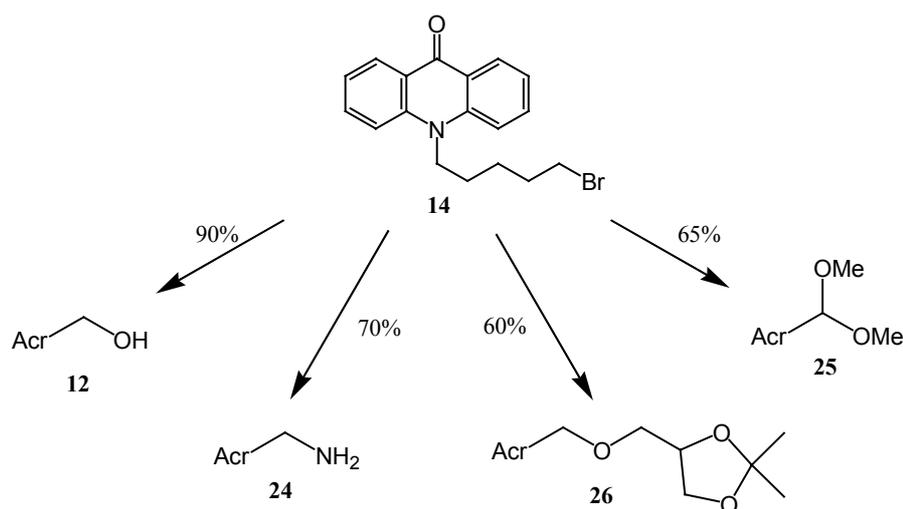


M: Matrix (Festphase); A: Anker; S: Substrat; P: Produkt

Schema 75: Konzept der reversiblen Verankerung über hydrophobe Wechselwirkungen

Realisierung

Das Konzept wurde zunächst mit Hilfe einfacher, kommerziell verfügbarer Elemente realisiert. Als beispielhafte Matrix wurde aus einleuchtenden Gründen kommerzielles *RP*-Kieselgel ausgewählt. Ausgehend von Acridon **9** wurden der Ester **11** und das Bromid **14** als Grundstrukturen für Anker-Einheiten im Multigramm-Maßstab synthetisiert. Aus dem Bromid **14** wurden weitere Anker-Einheiten in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Damit war von einer leicht zugänglichen Verbindung ein breites Spektrum an Ankereinheiten zugänglich.



Schema 76: Bromid **14** als Ausgangsverbindung für verschiedene Ankerverbindungen

Reaktionsführung

Die eigentlichen Reaktionen an der Festphase wurden in Wasser bzw. wässrigen Lösungen durchgeführt. In der Regel konnte bei Phasentransferreaktionen das organische Lösemittel durch die Matrix ersetzt werden. In allen Fällen wurde der Wasseranteil im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Synthesen signifikant erhöht. Hierbei kann die Matrix als Lösungsvermittler (vergleichbar dem Einsatz von Dodecylsulfat) und unlösliche Festphase gleichzeitig fungieren. Ein weiterer Unterschied besteht in der Reaktionszeit, die im Vergleich oft deutlich erhöht werden musste. Auf eine Temperaturerhöhung wurde weitestgehend verzichtet, um einer Hydrolyse der Linker vorzubeugen. Im Gegensatz zu den üblichen Festphasensynthesen wurde bewusst weitgehend auf den Einsatz superstöchiometrischer Mengen an Reagentien verzichtet, um neben der Recyclingfähigkeit dem Ziel der umweltfreundlichen Chemie Rechnung zu tragen. Das Trennen von der Matrix, die Reinigung der Intermediate und das Wiederaufbringen konnte in allen Fällen ohne Schwierigkeiten ausgeführt werden, was eine deutliche Verbesserung zur bisherigen Festphasensynthese darstellt. Durch die Acridon-Struktur war ein einfaches Detektieren der Produkte und eventueller Nebenprodukte während der Reaktion möglich (DC-Kontrolle). Mit dieser Methode konnte außerdem gezeigt werden, dass die Anker-Einheiten sehr gut an die Matrix assoziiert waren. In den wässrigen Lösungen wurden nur minimale Mengen an acridonhaltigen Verbindungen detektiert.

Recycling

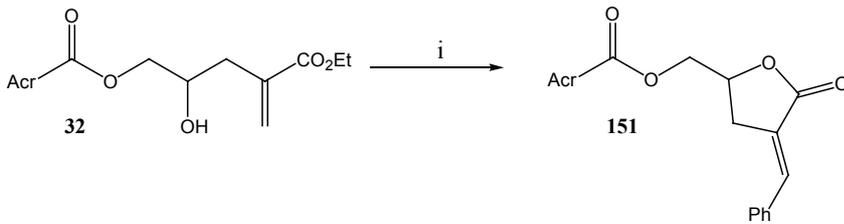
Im Gegensatz zu den herkömmlichen Festphasensynthese muss in dem hier vorgestellten System die Matrix (Festphase) nicht verworfen werden, sondern kann bei geeigneter Reaktionsführung (KPG-Rührern) bis mindestens zehnmal ohne Affinitäts-Verluste wiederverwendet werden. Die Ankereinheiten können ebenso wie die Matrix, nach Abspaltung der Produkte zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden. Damit ist ein nahezu vollständiges Recycling der verwendeten Komponenten gewährleistet. Neben der Einfachheit der Handhabung zeichnet sich damit das untersuchte System durch ein hohes Maß an Zurückgewinnbarkeit der einzelnen Komponenten aus.

Reaktionen an der Festphase

Bei der Beurteilung der getesteten Reaktionen ist zu berücksichtigen, dass vorrangig mehr Wert auf die Suche nach bestmöglichen Reagenzien und Methoden gelegt, und nur wenig in die Optimierung spezieller Reaktionsbedingungen investiert wurde, um möglichst viele verschiedenen Reaktiostypen screenen zu können. Die Ergebnisse bei den einzelnen auf der Festphase durchgeführten Reaktionen sind in den meisten Fällen überzeugend.

Die Allylierung vom *Barbier-Typ* war hinsichtlich der Bedingungen für das reversible Festphasensystem am sinnvollsten mit dem System (SnCl_2 / KI) durchzuführen, das die Homoallylalkohole in sehr guten Ausbeuten (93%) lieferte. Durch Kombination von Ozonolyse und Allylierung konnte auch eine iterative Kettenverlängerung mit guten Ausbeuten erzielt werden (67%). Hierbei war keine weitere Reinigung des Zwischenproduktes notwendig, womit auch die erste Mehrstufenreaktion nach dem Konzept der reversiblen Festphasenchemie realisiert wurde.

Ebenfalls gute Ergebnisse ergaben die Palladium-katalysierten Reaktionen (*Suzuki*, *Heck*, *Sonogashira*), bei denen im Falle der *Heck*-Reaktionen die erste Synthese in Wasser ohne organisches Cosolvens gelang (40%).

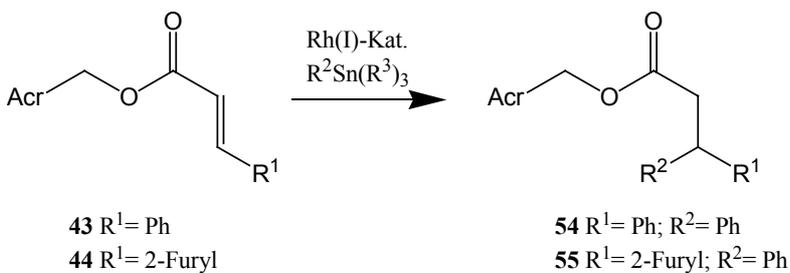


i) PhI (1.1 Äq.), NEt_3 (2.5 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), TPPTS (10%), RT

Schema 77: Erste erfolgreiche *Heck*-Reaktion in Wasser

Ansonsten wurden die Reaktionen mit Acetonitril-Wasser-Gemischen durchgeführt. Anschließend wurde die Aufarbeitung durch Zugabe von Wasser und weiterem *RP*-Material gemäß dem entwickelten Konzept vorgenommen. Dabei wurden in der Regel die Literatursausbeuten annähernd erreicht (30-98%).

Versuche zur Etablierung von *Baylis-Hillman*- und *Michael*-Addition verliefen dagegen nicht erfolgreich. Hier wurde zwar auch das vorgestellte Konzept der Festphasensynthese hinsichtlich ihres Reinigungspotentials und ihrer Bindungskraft bestätigt, jedoch konnte nur in zwei Fällen die *Michael*-Addition erfolgreich durchgeführt werden. Die Rhodium-katalysierte Addition von Trimethylphenylstannan an α,β -ungesättigte Ester (im Prinzip eine 1,4-*Michael*-Addition) gelang in 80%.



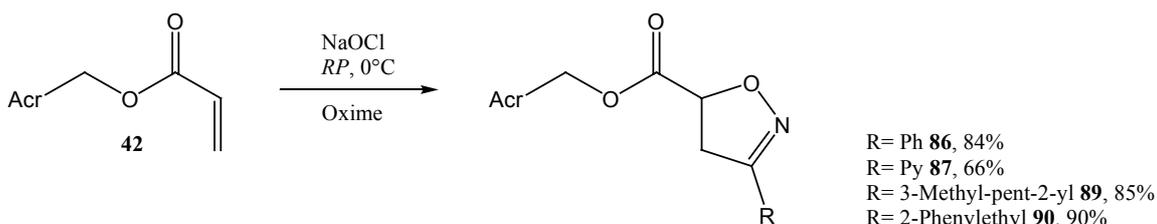
Schema 78: Rh(I)-katalysierte *Michael*-Addition in Wasser

Dagegen gelang es bei der *Baylis-Hillman*-Reaktion in keinem der Versuche, ein Produkt zu erhalten. Allerdings war die Rückgewinnung der eingesetzten Anker-Einheiten mit angebindenem Substraten bei allen durchgeführten Reaktionen erfolgreich.

Aldol- und verwandte Reaktionen konnten mit mäßigen bis guten Ausbeuten auf das Festphasensystem übertragen werden. Problematisch waren die verlängerten Reaktionszeiten, so dass die eingesetzten Silylenolether und Boronsäuren im Überschuss eingesetzt werden

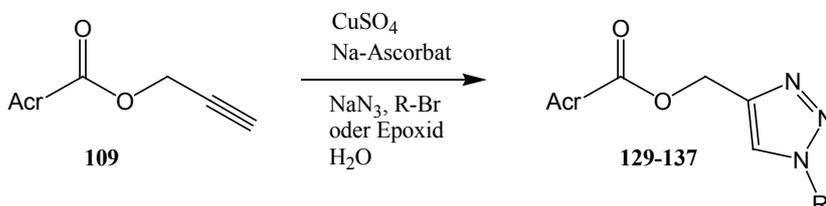
mussten (mehrmaliges Nachdosieren über 24 h). Die *Petasis*-Reaktion konnte erstmals auch in Wasser als Solvens durchgeführt werden. Leider gelang es nicht, eine enzymatische Aldol-Reaktion an der Festphase durchzuführen.

Sehr gute Ergebnisse wurden mit dem untersuchten System bei der Synthese von Isoxazolin- und Triazolen durch 1,3-Dipolare Cycloaddition erzielt (60-95%).



Schema 79: Beispiele der Isoxazolin-Synthese

Dabei gelang es außerdem, das Verfahren zur Synthese der Triazole mit in-situ-Erzeugung der Azide als eine Eintopfreaktion zu realisieren. Auch der schrittweise Aufbau von Oligotriazolen konnte exemplarisch gezeigt werden.



Schema 80: Vereinfachte Reaktionsführung zur Synthese von Triazolen

Weitere atomökonomische Cyclisierungsreaktionen wie die *Diels-Alder*-Reaktion und die Metathese-Reaktion führten dagegen nur bei einzelnen Reaktionen zu guten Ergebnissen, obwohl die Promotion von *DA*-Reaktionen durch Wasser, über die ursprünglich *Breslow*, *Rideout* sowie *Grieco et al.*¹⁷⁻²⁰ berichtet hatten, Anstoß zur breiteren Untersuchung und Entwicklung von org. Synthesen in Wasser gab.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es gelungen ist, ein völlig neuartiges Konzept für die Festphasensynthese zu verifizieren. Zwar sind einzelne Reaktionen hinsichtlich der erzielbaren Ausbeuten und der Reinheitsgrade durchaus noch ausbaufähig, doch zeigt das vorgestellte Konzept gerade bei unvollständigen Umsetzungen und nicht unterdrückbaren

Nebenreaktionen sein Potential. Das Konzept der reversiblen Verankerung hat sich damit breit bewährt.

Ausblick

Die mit der Entwicklung des Konzeptes einhergehende Umsetzung von organischen Reaktionen im wässrigen Medium stellt eine Herausforderung dar, die fraglos noch weiterer intensiver Untersuchungen bedarf. Zwar konnte hier an einigen Beispielen gezeigt werden, dass Reaktionen, die bisher nur in Lösungsmittelgemischen mit geringem Wasseranteil (üblicherweise 5-20%) durchgeführt wurden, durchaus auch in reinem Wasser durchzuführen sind, allerdings erscheinen die erhaltenen, unoptimierten Ausbeuten noch unbefriedigend und steigerungsfähig.

Bei kontinuierlicher Entwicklung sollte es bald möglich sein, weitere mehrstufige Synthesen zu etablieren, um auch die Synthese komplexer Strukturen zu erreichen. Dazu ist es sicher wünschenswert, weitere Anker-Einheiten zu entwickeln, um eine größere Bandbreite an Verankerungsmöglichkeiten zu erreichen.

Prinzipiell ist es auch vorstellbar, das hier vorgestellte Konzept nicht nur auf wässrige Lösungen zu beschränken, sondern auf polar-protische organische Solventien wie z. B. Methanol auszudehnen. Dazu müssten Anker-Einheiten entwickelt werden, die eine noch stärkere Affinität zur Festphase auch in organischen Solventien aufweisen. Einen möglichen Ansatzpunkt könnten hier gering funktionalisierte Steroide bieten, was bereits Gegenstand aktueller Arbeiten in unserem Arbeitskreis ist.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1. Geräte, Chemikalien und Materialien

5.1.1. Allgemeine Bemerkungen

Die verwendeten Verbindungen wurden vom Arbeitskreis gestellt und konnten in der vorgefundenen Form verwendet werden. Die Lösemittel wurde vor Gebrauch nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet.

Während dieser Arbeit wurde das graphische Datenverarbeitungsprogramm für die NMR-Spektren geändert. Da das neue Programm eine veränderte graphische Darstellung hat, sind die abgebildeten Protonenspektren leider nicht von identischem Aussehen und Qualität.

5.1.2. NMR-Spektroskopie

Für die ^1H - und ^{13}C -NMR Messungen wurden folgende Geräte verwendet:

1. Bruker ATX 300
2. Bruker AC 300
3. Bruker Avance 500

Die Aufnahmen der ^1H -NMR-Spektren erfolgten bei 300 (1 und 2) bzw. 500 MHz (3). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei 75.4 (1 und 2) bzw. 125.7 MHz (3) aufgenommen.

Als interner Standard für die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurde Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) verwendet. Bei Spektren in D_2O wurde 3-(Trimethylsilyl)propionsäure-d₄-Natriumsalz als Standard verwendet.

Die Identifizierung erfolgte über Inkrementberechnung und Vergleich mit Literaturdaten. Bei der Auswertung der Spektren steht s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett und m allgemein für Multipllett. Der Zusatz br steht für breit, ar für aromatisch und sym für symmetrisch. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben.

5.1.3. Massenspektroskopie

Elektronenstossionisation (EI)

Gerät: Varian MAT 212, Standardbed.: 70 eV, 1 mA

Standardmatrix: DTE/DTT : Dithioerythriol/ Dithiothreiol

Die Messungen erfolgten mit positiver Ionendetektion.

Elektronensprayionisation (ESI)

Gerät: Esquire LC, Fa. Bruker

5.1.4. Geräte

Ozongenerator: Ozon-Generator Modell 502, Fa. Fischer

Schmelzpunkt: SMP-20; Fa. Büchi; nicht korrigierte Werte

Ultraschallbad: Bandelin Sonorex TK 52

HPLC: Shimadzu LC-9A

Detektor: Polymer Laboratories ELS 1000

5.1.5. Matrix (RP-Material)

Kieselgel 100 C₁₈-Umkehrphase Korngröße 0.040-0.063 mm, Fa. Fluka

5.1.6. Chromatographie

Kieselgel 60 (0.063-0.200 mesh), Fa. Merck

Kieselgel 40 (0.040-0.063 mesh), Fa. Merck

DC-Alufolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2mm), Fa. Merck

Die Detektion erfolgte im UV-Licht (254 nm) und gegebenenfalls durch Anfärben mit Anisaldehydreagenz (200 ml Ethanol, 7.5 ml Schwefelsäure, 2.2 ml Essigsäure, 5.5 ml Anisaldehyd).

5.2. Synthesen

5.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Alkylierung von 9(10*H*)-Acridon

Zu einer Suspension von 9(10*H*)-Acridon (**9**) (2.5-10 mmol) in abs. DMF (15-60 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre 120-480 mg NaH(60%) zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die nun grünlich fluoreszierende Lösung auf 80-90°C erhitzt. Bei konstanter Temperatur werden 1.3 Äq. des Alkylierungsmittels zugegeben. Die Reaktion ist beendet, wenn keine Fluoreszenz mehr sichtbar ist (5-10 h). Die Lösung wird in das doppelte Volumen H₂O gegeben und mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Eine weitere Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (SC).

AAV 2: Alkylierung über Phasentransferkatalyse

Zu einer Mischung des Alkohols oder Amins (2.5-10 mmol) in 20 ml 50%-iger wässriger NaOH-Lösung wird das Alkylierungsmittel, gelöst im gleichen Volumen THF, gegeben. Nach der Zugabe von 100-400 mg Benzyltriethylammoniumchlorid (BTEAC) (1 mol%) wird die Lösung bei Raumtemperatur gerührt, bis DC-Kontrolle keinen weiteren Umsatz zeigt. Die Suspension wird filtriert und das THF von der wässrigen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird daraufhin mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Das Produkt wird gegebenenfalls durch SC aufgereinigt.

AAV 3: Ozonolyse

In eine Lösung des Olefins (0.2-1 mmol) in einer möglichst kleinen Menge trockenem MeOH (10-20 ml) wird bei ca. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Ozon eingeleitet. Nach dem Auftreten einer Blaufärbung (bzw. Grünfärbung bei Acridonderivaten) (5-20 min) wird noch weitere 5 min Ozon durch die Lösung geleitet. Danach wird das überschüssige Ozon durch Einleiten von Sauerstoff ausgetrieben. Die Aufarbeitung des Ozonids erfolgt mit DMS (0.5 ml/mmol). Nach vollständiger Reduktion des Ozonids (DC-Kontrolle), wird die Lösung i. Vak. eingengt und im HV getrocknet.

AAV 4: Aufbringen des Substrates auf *RP*-Kieselgel

Zu einer Lösung des Substrates in Aceton wird *RP*-Kieselgel gegeben. Die eingesetzte Masse des *RP*-Kieselgels richtet sich dabei nach der Substanzmenge des Substrates. Dabei wird für 1 mmol Substrat 0.5 g *RP*-Kieselgel verwendet. Die Lösung wird kurz gerührt und das Aceton i. Vak. abgezogen.

AAV 5: Trennung des Produktes vom *RP*-Kieselgel

Die Reaktionslösung wird filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit H_2O gewaschen. Anschließend wird das *RP*-Kieselgel mit MeOH (Aceton, CHCl_3) versetzt und die Suspension erneut filtriert. Daraufhin wird das org. LM i. Vak. abdestilliert und das Produkt mittels SC gereinigt. Das zurückgewonnene *RP*-Kieselgel wird i. Vak. getrocknet und kann danach wieder eingesetzt werden.

AAV 6: Synthese von Oximen

In 60 ml H_2O werden 10 mmol des Aldehyden, je 2 Äq. NaOAc und $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ gegeben und bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 h gerührt. Nach dem Abkühlen können die ausgefallenen Oxime durch einfaches Filtrieren gewonnen werden. In Ausnahmefällen werden die Oxime durch Extraktion mit CHCl_3 erhalten. In allen Fällen ist keine weitere Reinigung der Oxime nötig.

AAV 7: Synthese von 4,5-Dihydroisoxazolen

Die nach AAV 4 auf die Festphase aufgebrauchten Alkene werden mit 20 ml 11%iger NaOCl-Lsg. versetzt und das Oxim (1.1-10 eq.) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend 4-17 h gerührt, wobei sie sich bis auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wird filtriert und mit H₂O gewaschen. Anschließend erfolgt die Trennung von der Festphase gemäß AAV 5. Die so erhaltenen Produktgemische werden eingengt und gegebenenfalls chromatographisch gereinigt.

AAV 8: Synthese von Aziden

In 40 ml einer Lösung von DMF / H₂O (3:1 v/v) werden 10 mmol der Halogenverbindung oder des entsprechenden Epoxids eingetragen, mit 5 Äq. NaN₃ versetzt und bei 80 °C 8 h gerührt. Nach Zugabe von 200 ml H₂O wird extrahiert (CHCl₃), über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Die Azide sind anschließend sauber genug zum weiteren Einsatz.

AAV 9a: Synthese von Triazolen mit Aziden

Zu den auf die Festphase aufgebrauchten Ausgangsverbindungen (0.3-1 mmol) werden 10 ml einer frisch hergestellten CuSO₄-Lsg. (250 mg CuSO₄·5H₂O in 100 ml H₂O) und 1 ml einer frisch hergestellten Natriumascorbat-Lsg. (210 mg Natriumascorbat in 10 ml H₂O) gegeben. Danach werden 1.1 Äq. des entsprechenden organischen Azids zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt. Nach Filtrieren werden die Produkte nach AAV 5 (MeOH als Lösemittel) von der Matrix getrennt und ggf. durch SC gereinigt.

AAV 9b: Synthese von Triazolen mit *in situ* Generierung der Azide

Zu den auf die Festphase aufgebrauchten Ausgangsverbindungen (0.3-1 mmol) werden 10 ml einer frisch hergestellten CuSO₄-Lsg. (250 mg CuSO₄·5H₂O in 100 ml H₂O) und 1 ml einer frisch hergestellten Natriumascorbat-Lsg. (210 mg Natriumascorbat in 10 ml H₂O) gegeben. Danach werden 1.1 Äq. des entsprechenden Bromids oder Epoxides, sowie 4 Äq. NaN₃ zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt. Nach Filtrieren werden die Produkte nach AAV 5 (MeOH als Lösemittel) von der Matrix getrennt und ggf. durch SC gereinigt.

AAV 10: Pd-katalysierte Kreuz-Kupplungs-Reaktion (*Heck, Suzuki, Sonogoshira*)

Unter Schutzgas (Ar) werden das festphasengebundene Substrat (0.1-0.2 mmol), 10 mol% TPPTS, 5 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 Äq. NEt₃, 100 mg *RP* zu einer frisch entgasten Mischung aus Acetonitril/ H₂O 6:1 gegeben. Anschließend werden 1.1 Äq. des entsprechenden Kupplungsreagenz zugegeben und 2-8 h bei RT oder 50 °C (*Sonogoshira*) gerührt. Zur Aufarbeitung werden 2 g *RP* und 20 ml H₂O zugegeben, 5 min gerührt und filtriert. Die Trennung von der Festphase erfolgt nach AAV 5.

AAV 11: *Aldol*-Reaktion

Zu dem in einer 50-%igen wässrigen Ethanol-Lösung gelösten Aldehyd (0.2 M) werden *RP*-Material (500 mg pro mmol Aldehyd), 1.5 Äq. des entsprechenden Silylenolethers und 20 Mol% Sc(OTf)₃ gegeben und die gesamte Mischung bei RT 12-20 h gerührt. Nach 6-10 h werden nochmals 0.5 Äq. des Silylenolethers nachdosiert. Zur Aufarbeitung werden pro mmol Aldehyd 2 g *RP* und 20 ml H₂O zugegeben, 5 min gerührt und filtriert. Der Rückstand wird nochmals mit H₂O gewaschen (10 ml) und das Rohprodukt durch Versetzen mit MeOH von der Festphase getrennt. Die bestimmung der Ausbeuten erfolgte über HPLC.

AAV 12: *Mannich*-Reaktion

Zu einer Suspension des Aldehyden und *RP*-Material (500 mg pro mmol Aldehyd) in H₂O (10 ml) wird eine katalytische Menge H₂SO₄ und 1.1 Äq. des Amins oder Hydrazins gegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Filtration wird erneut H₂O (10 ml), 1.5 Äq. des entsprechenden Silylenolethers und 10 Mol% HBF₄, oder 1.1 Äq. der CH-aciden Verbindung und 1.2 Äq. KOH (*Coghlan*) zugesetzt und die gesamte Mischung bei RT 12-20 h gerührt. Nach 6-10 h werden nochmals 0.5 Äq. des Silylenolethers nachdosiert. Zur Aufarbeitung werden pro mmol Aldehyd 1 g *RP* und 20 ml H₂O zugegeben, 5 min gerührt und filtriert. Nach saurer Hydrolyse (1N HCl) wird die Festphase zunächst mit 1N NaOH gewaschen, um die Aminosäuren zu erhalten, und anschließend mit MeOH, um die Ankereinheit zurückzuerhalten. Die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte über HPLC.

AAV 13: Synthese von unnatürlichen Aminosäuren nach *Petasis*

Zu einer Suspension des Aldehyden und *RP*-Material (500 mg pro mmol Aldehyd) in H₂O (10 ml) wird eine katalytische Menge H₂SO₄ und 1.1 Äq. des Amins oder Hydrazins gegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Filtration wird EtOH (10 ml) zugegeben und mit 1.1 Äq. der entsprechenden Boronsäure versetzt. Zur Aufarbeitung werden pro mmol Aldehyd 1 g *RP* und 20 ml H₂O zugegeben, 5 min gerührt und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Nach saurer Hydrolyse (1N HCl) wird die Festphase zunächst mit 1N NaOH gewaschen, um die Aminosäuren zu erhalten, und anschließend mit MeOH, um die Ankereinheit zurückzuerhalten. Die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte über HPLC.

AAV 14: Synthese von Morpholin-Derivaten aus Kohlenhydraten

Eine 4 °C kalte Lösung des Glycosids (5 mmol) in 40 ml H₂O wird nach Zusetzen von NaIO₄ (2 Äq.) 72 h bei 4 °C gerührt. Der nach Einengen erhaltene Rückstand wird in 40 ml MeOH aufgenommen, filtriert und nach Zugabe von NaBH₃CN (5 Äq.) 20 min. bei RT gerührt. Danach werden 5 Äq. des Amins zugefügt und weitere 4 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand mit 30 ml H₂O und 6 g *RP* 3 h verrührt; nach Absaugen wird der Rückstand mit H₂O (2x 10 ml) gewaschen und das Produkt mit MeOH (3x 10 ml) eluiert.

AAV 15: Synthese von Propargyl-2,3,4,6-O-tetraacetyl-glycosiden

Zu einer Lösung der peracetylierten Glycoside (10 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) werden Propargylalkohol (1.2 Äq), und BF₃-Et₂O (1.5 Äq) bei 0 °C zugesetzt und die Lösung bei RT 2 h gerührt. Dann werden 4.8 g wasserfreies K₂CO₃ zugegeben und weitere 30 min gerührt. Anschließend wird filtriert und mit H₂O gewaschen (2x 150 ml). Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

5.2.2. Synthesen

10H-Acridin-9-on (9)

28.98 g (0.136 mol) *N*-Phenylanthranilsäure werden in 70 ml konzentrierter H₂SO₄ gelöst und 4 h auf 100 °C erhitzt. Die heiße Lösung wird in 1 l kochendes Wasser gegeben und der dabei ausfallende gelbe Feststoff nach 5 min Erhitzen abfiltriert. Der feuchte Feststoff wird in einer Lösung von 22.5 g NaHCO₃ in 400 ml H₂O 5 min erhitzt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

⇒ isol. Ausbeute: 21.47 g (81%) Acridon **9**, als gelber Feststoff

Smp.: 330°C

R_f-Wert: 0.22 (CE 2:1)

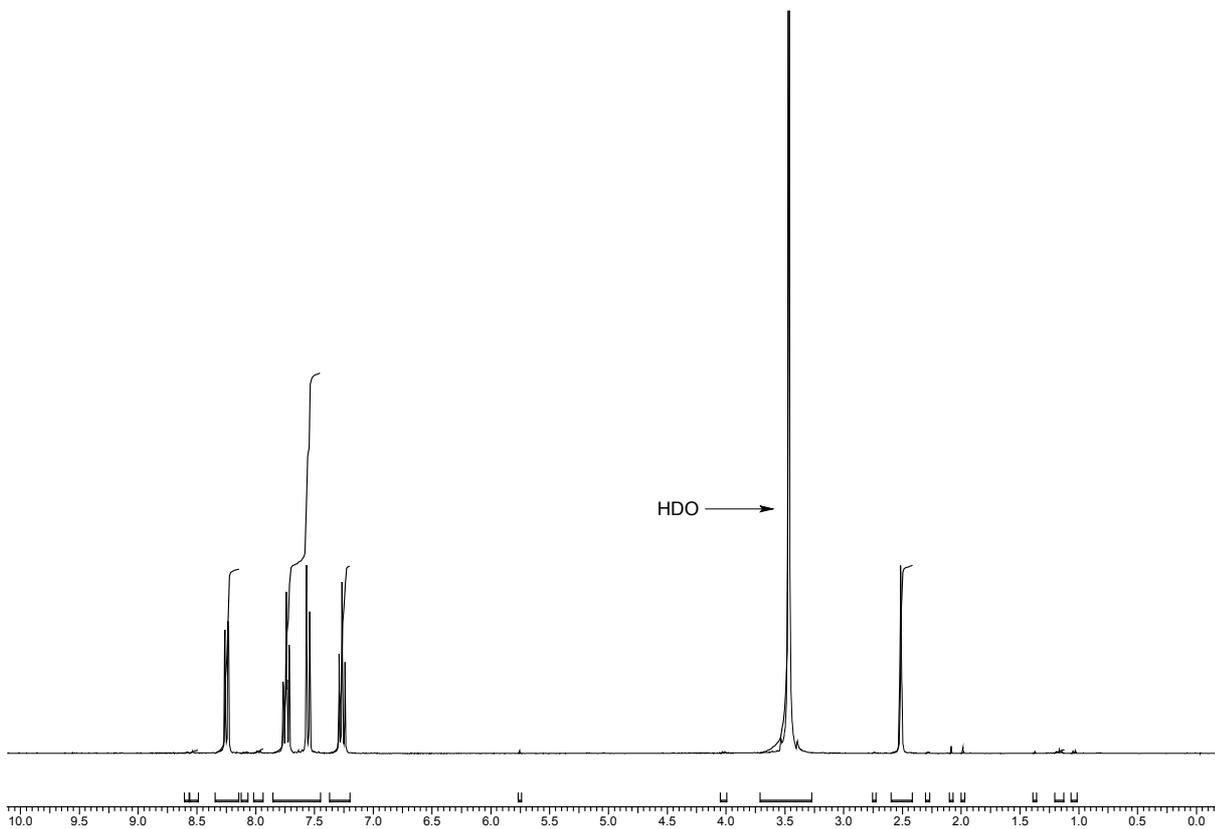
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von **9**: δ = 8.56 (m, 2 H, Acr-*H*), 7.76 (m, 2 H, Acr-*H*), 7.50 (m, 2 H, Acr-*H*), 7.23 (m, 2 H, 2 Acr-*H*), 2.51 (s, 1H N-*H*) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) von **9**: δ = 176.8 (C=O), 140.8 (N-C), 133.4 (N-C-CHCH), 125.9 (O=C-C-CHCH_{Acr}), 121.0 (C-C=O), 120.9 (O=C-C-CH_{Acr}), 117.3 (N-C-CH) ppm.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) von **9**: δ = 8.26 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.74 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.56 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.26 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) von **9**: δ = 176.75 (C-1), 140.80 (C-2), 133.41 (C-3), 125.93 (C-4), 120.96 (C-5), 120.38 (C-6), 117.25 (C-7) ppm.

MS(EI): m/z (%): 195(100) [M⁺], 167(39), 93(20).

Abbildung 41: ^1H -NMR von **9**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10yl)-pentansäureethylester (**11**)

Zu einer Suspension von 3 g (15.3 mmol) Acridon **9** in 50 ml DMF wird unter Stickstoffatmosphäre solange NaH (60%) zugefügt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet und eine klare Lösung entstanden ist. Zu der Lösung werden 3.9 g (18.7 mmol) **13** gegeben und 12 h bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird mit 100 ml H₂O versetzt und 4x mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 2:3 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 4.8 g (95%) **11**, als gelbe Kristalle

R_f-Wert: 0.72 (CE 2:3 v/v)

Schmelzpunkt: 91-93 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **11**: δ = 8.55 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.68 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7, H_{ar}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.25 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7, H_{ar}), 4.30 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-5), 4.15 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-13); 2.44 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-2), 1.97-1.84 (m, 4H, H-3, H-4), 1.23 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-14) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **11**: δ = 177.90 (C-12), 173.10 (C-1), 141.69 (C-6), 134.02 (C-8), 127.99 (C-10), 122.43 (C-11), 121.32 (C-9), 114.55 (C-7), 60.64 (C-13), 45.84 (C-5), 33.82 (C-2), 26.63 (C-4), 22.22 (C-3), 14.35 (C-14) ppm.

MS(EI) m/z (%): 323(46) [M^+], 278(13), 222(9), 208(100), 195(6), 180(16), 166(9), 152(6), 129(12), 101(6), 77(5), 55(5).

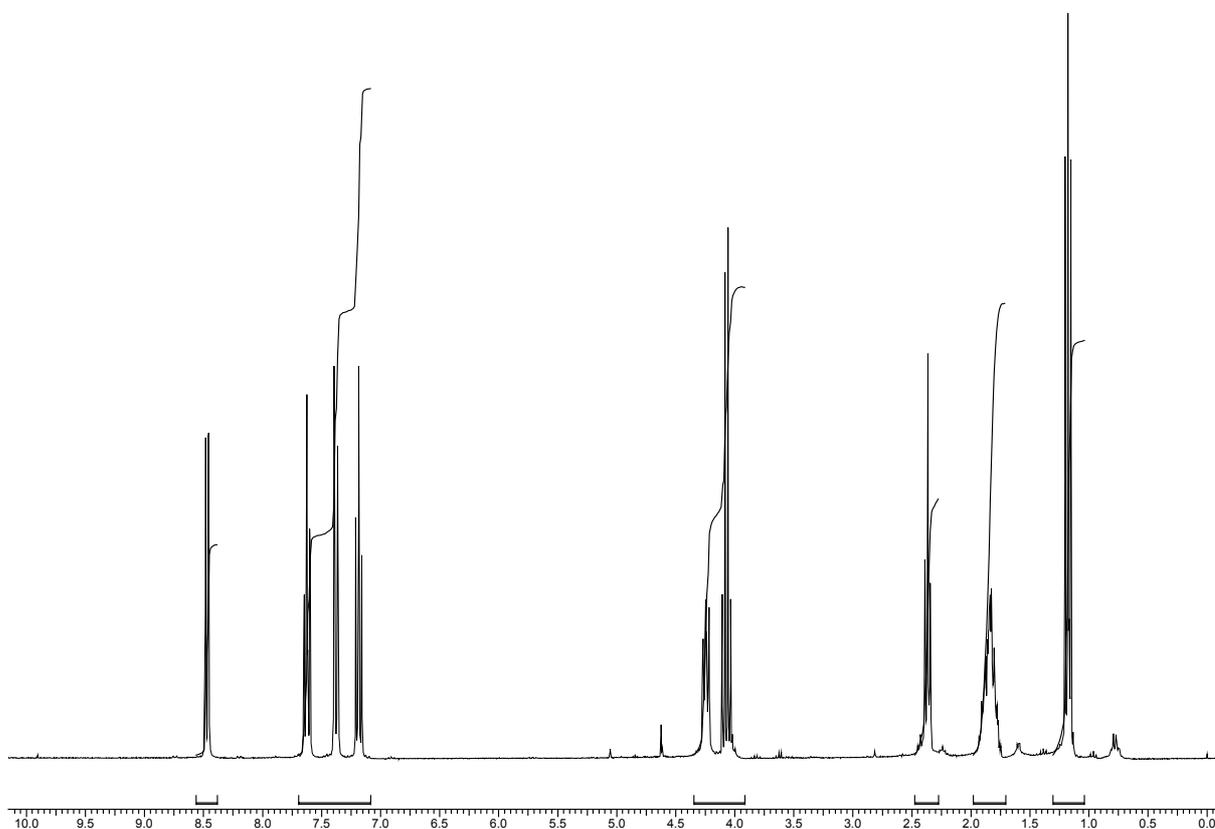


Abbildung 42: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **11**

10-(5-Hydroxypentyl)-10H-acridin-9-on (12)*Variante I:*

Nach AAV 1 werden 2.95 g (15 mmol) Acridon **9** in DMF gelöst und mit 8.51 g (30 mmol) **18a** versetzt. Der so erhaltene geschützte Alkohol **19a** wird in 100 ml Aceton/HCl (20:1 (v/v)) 17 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 30 ml H₂O wird das Aceton entfernt und die wässrige Lösung mit CHCl₃ (4x 25 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über MgSO₄ gelöst und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:4 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 2.82 g (67%) **12**, als gelbe Kristalle.

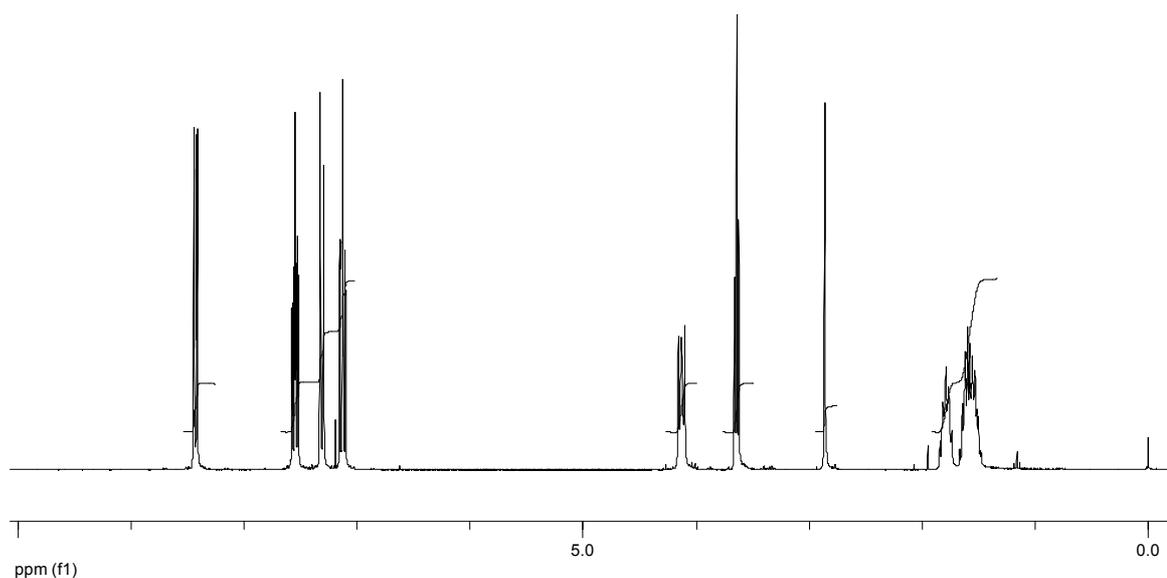
Schmp.: 118-119 °C

R_f-Wert: 0.38 (CE 1:4 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **12**: δ= 8.56 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.68 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.25 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.22 (t, 2H, J= 8.3 Hz, H-5), 3.71 (t, 2H, J= 6.1, H-1), 2.62 (s, 1H, OH), 1.90-1.82 (m, 2H, H-2), 1.69-1.56 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **12**: δ= 178.10 (C-12), 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 127.91 (C-10), 122.33 (C-11), 121.33 (C-9), 114.69 (C-7), 62.47 (C-1), 46.24 (C-5), 32.36 (C-2), 27.04 (C-4), 23.37 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 281(36) [M⁺], 208(100), 195(10), 180(16), 166(6), 152(5), 140(5.5), 77(5), 55(4).

Abbildung 43: ^1H -NMR von **12***Variante II:*

5 g (7 mmol) **19b** werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 5 ml konz. HCl versetzt und 17 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml H₂O versetzt und das Aceton i. Vak. entfernt. Anschließend wird mit CHCl₃ (2x 50 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:4 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.3 g (35%) **12**, als gelbe Kristalle

Smp.: 112-114 °C

R_f-Wert: 0.3 (CE 1:4 v/v)

Variante III:

Zu einer Lösung von 22 ml 50%-iger NaOH und 10 ml THF werden 150 mg (0.4 mmol) 10-(5-Brompentyl)-10*H*-acridin-9-on **14** gegeben und 4 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 45 mg (40%) **12**

R_f-Wert: 0.4 (CE 1:4 v/v)

Variante IV:

In 40 ml DMF / H₂O (3:1) werden 2 g (5.8 mmol) Bromid **14**, 4.76 g NaOAc (10 Äq.) gelöst und 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von 150 ml H₂O wird mit CHCl₃ (3x 20 ml) extrahiert über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird in 2M NaOMe in MeOH aufgenommen und bei RT 2 h gerührt. Zum Abbruch der Reaktion gibt man Ionentauscher zu, rührt 15 min und filtriert ab. Das Lösemittel wird eingeeengt und das Rohprodukt durch SC (CH/EE 1:4) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.548 g (95%) **12**

Smp.: 112-115 °C

R_f-Wert: 0.38 (CE 1:4 v/v)

Variante V:

Zu 4.0 g (12.3 mmol) **11**, gelöst in 100 ml EtOH, werden 0.95 g NaBH₄ (25 mmol) gegeben und 15 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Lösemittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 200 ml CHCl₃ aufgenommen. Anschließend wird erneut filtriert, das Lösemittel i. Vak. eingeeengt und durch SC (CE 1:4 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.310 g (38%) des Alkohols **12**

R_f-Wert: 0.38 (CE 1:4 v/v)

Smp.: 110-111 °C

10-(5-Brom-pentyl)-10H-acridin-9-on (14)

Nach AAV 2 werden 10 g (51 mmol) **9** und 58.7 g (256 mmol) **15** umgesetzt. Nach SC (CE 2:1 v/v) erhält man das Bromid **14**.

⇒ isol. Ausbeute: 14.035 g (80%) des Bromids **14**, als gelbe Kristalle

Smp.: 111-112 °C

R_f-Wert: 0.35 (CE 2:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz,) von **14**: δ = 8.44 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.57 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.29 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.12 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.20 (t, 2H, J = 8.2 Hz, H-1), 3.38 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-5), 1.85 (m, 6H, C-2, C-3, C-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz,) von **14**: δ = 177.96 (C-12), 141.71 (C-6), 133.94 (C-8), 127.94 (C-10), 122.47 (C-11), 121.24 (C-9), 114.62 (C-7), 45.9 (C-1), 33.9 (C-5), 31.9 (C-2), 26.5 (C-4), 25.5 (C-3) ppm.

MS(EI): m/z (%): 344(21) [M^+], 208(100), 195(15), 180(15), 166(10), 41(10).

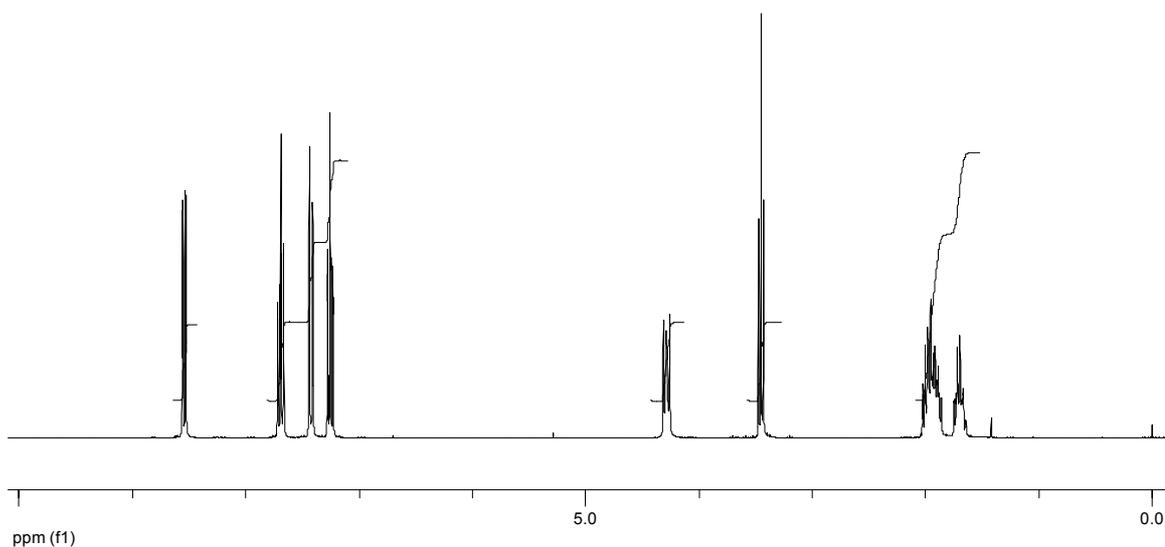


Abbildung 44: $^1\text{H-NMR}$ von **14**

5-Brom-1-pentanol (**17**)

Zu 600 ml Toluol werden 21.3 g (0.205 mol) 1,5-Pentandiol (**16**) gegeben, mit 27 ml (0.177 mol) 48% $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}$ versetzt und 9 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion werden die Phasen getrennt und die org. Phase mit 200 ml H_2O gewaschen. Das Toluol wird anschließend i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 20.1 g (60%) **17**, als leicht bewegliche Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **17**: δ = 3.63 (t, 2H, J = 6.3, H-1), 3.40 (t, 2H, J = 6.78, H-5), 2.33 (s, 1H, OH), 1.92-1.83 (m, 2H, H-2), 1.63-1.49 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **17**: δ = 62.65 (C-1), 33.88 (C-5), 32.59 (C-2), 31.80 (C-4), 24.52 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 167(1, ^{81}Br) [M^+], 165(1, ^{79}Br) [M^+], 150(5, ^{81}Br), 148(5, ^{79}Br), 69(100), 55(42), 41(94), 31(61).

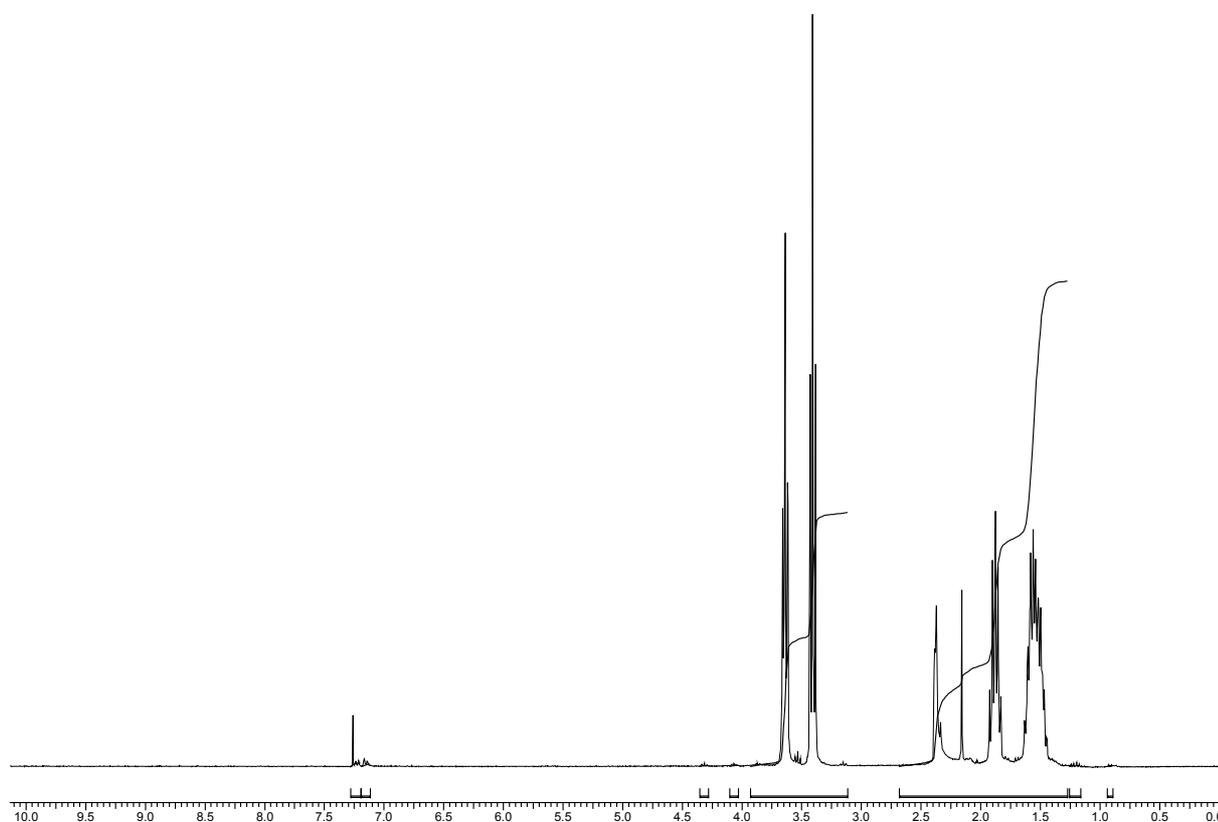


Abbildung 45: $^1\text{H-NMR}$ von **17**

(5-Brompentyloxy)-*tert*-butyldimethylsilan (18a)

10.6 g (0.156 mol) Imidazol, 11 g (0.065 mol) **17** werden in 20 ml DMF gelöst. Zu der Lösung werden bei 0 °C 11.6 g (0.078 mol) TBDMS-Cl, gelöst in 50 ml DMF, zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei 0°C, dann 17 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 200 ml H_2O versetzt und mit Petrolether/Diethylether (1:1(v/v)) (3x 100 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 16 g (87%) **18a**, als leicht bewegliche Flüssigkeit

R_F-Wert: 0.85 (CE 1:2 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **18a**: δ= 3.57 (t, 2H, J= 6.0 Hz, H-1), 3.52-3.34 (m, 2H, H-5), 1.86-1.71 (m, 2H, H-2), 1.51-1.41 (m, 4H, H-3, H-4), 0.87-0.81 (m, 9H, H-3', H-3'', H-3'''), -0.01 (s, 6H, H-1', H-1'') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **18a**: δ= 62.93 (C-1), 45.06 (C-5), 33.83 (C-2), 32.52 (C-4), 32.11 (C-3), 26.03 (C-3, C-3', C-3''), 18.41 (C-2), -5.22 (C-1, C-1') ppm.

MS(ESI): 303.3 [M+Na]⁺.

5-Bromopentyl-triphenylmethylether (**18b**)

In 50 ml DMF werden 0.73 g (6 mmol) DMAP, 19.8 g (72 mmol) Tritylchlorid und 17 ml NEt₃ vorgelegt. Bei 0 °C werden 10 g (60 mmol) **17** gelöst in 40 ml DMF langsam (2 h) zugegeben. Nach 17 h bei RT werden 200 ml H₂O zugegeben und mit Essigester (2x 200 ml) extrahiert. Das Lösemittel wird über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. entfernt. Nach Chromatographie in Cyclohexan erhält man das reine Produkt.

⇒ isol. Ausbeute: 23 g (96%) **18b**, als ölige Flüssigkeit

R_F-Wert: 0.24 (CE 1:2 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **18b**: δ= 7.48 (m, 6H, H_{ar.}), 7.33 (m, 9H, H_{ar.}), 3.42 (t, 2H, J= 7 Hz, H-1), 3.11 (t, 2H, J= 6.3 Hz, H-5), 1.90-1.50 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **18b**: δ= 144.53 (C_{ar.} Subst.), 129.60-126.83 (C_{ar.}), 86.51 (C_{quart.}), 63.34 (C-1), 34.01 (C-5), 32.36 (C-2), 27.04 (C-4), 23.37 (C-3) ppm.

MS (ESI): 410.4 [M+H]⁺.

10-[5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentyl]-10*H*-acridin-9-on (19b)

Nach AAV 3 wurden 3 g (15.36 mmol) Acridon mit 7 g (1.3 eq) **18b** umgesetzt.

⇒ isol. Ausbeute: 5 g (50%) **19b**, als gelbe Kristalle

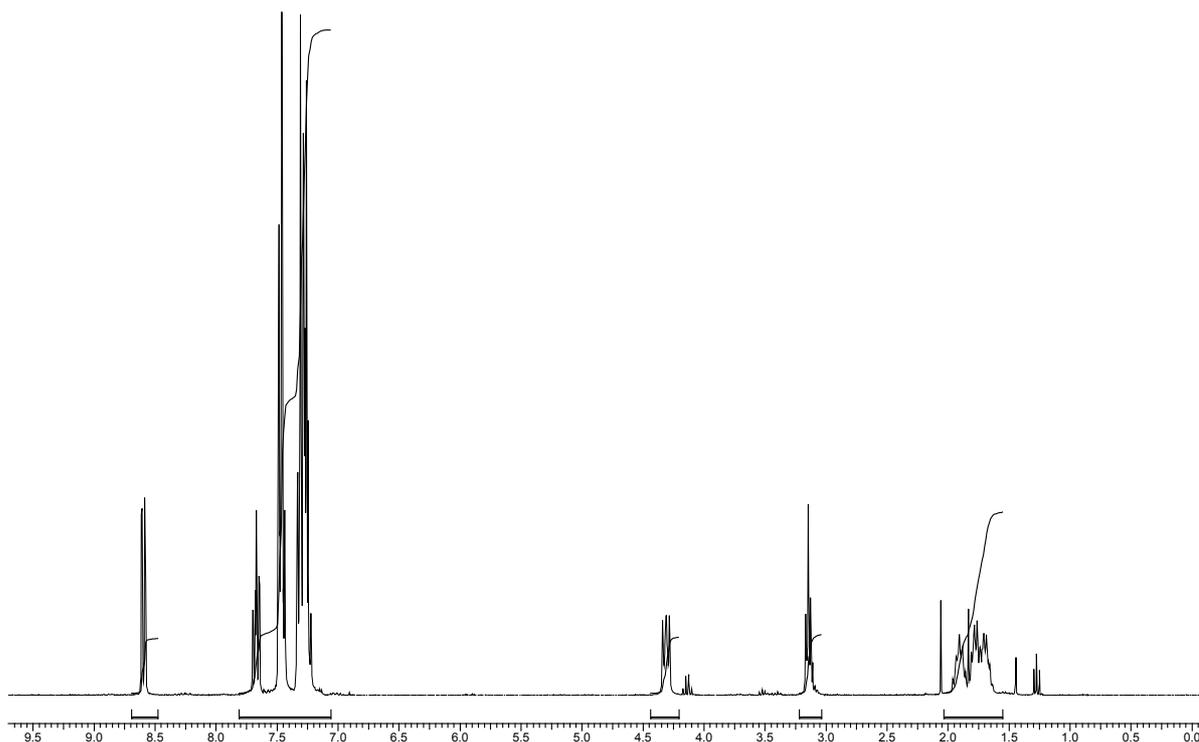
Smp.: 178-183 °C

R_f-Wert: 0.75 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **19b**: δ= 8.61 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.67 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.45 (8H, H_{ar.}), 7.26 (11H, H_{ar.}), 4.31 (t, 2H, J= 8.1 Hz, H-5), 3.12 (t, 2H, J= 6.0 Hz, H-1), 1.96-1.53 (m, 6H, H-2,H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **19b**: δ= 178.10 (C-12), 144.43 (C_{ph}), 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 128.76 (C_{ph}), 128.09 (C_{ph}), 127.91 (C-10), 127.08 (C_{ph}), 122.33 (C-11), 121.33 (C-9), 114.69 (C-7), 86.55 (C_{quart}), 63.07 (C-1), 46.24 (C-5), 29.72 (C-2), 27.02 (C-4), 23.85 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 523(43) [M⁺], 280(22), 264(28), 243(100), 208(44), 165(37), 105(13), 77(7).

Abbildung 46: $^1\text{H-NMR}$ von **19b****10-Pent-4-en-1-yl-10*H*-acridin-9-on (20)**

Zu einer Lösung von 1.032 g (0.3 mmol) **14** in abs. THF werden 344 mg KO^tBu (0.31 mmol) eingetragen und die Mischung bei 0°C 1 h gerührt. Dann wird filtriert, das Lösemittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 20 ml CHCl_3 aufgenommen, mit 1 N HCl, NH_4Cl -Lsg. und H_2O gewaschen über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 789 mg (100%) **20**, als gelbe Kristalle

Smp.: 93°C

R_f -Wert: 0.81 (CE 1:2 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **20**: $\delta = 8.44$ (dd, 2H, $J = 8.0, 1.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.57 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 1.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.29 (d_{br.}, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.12 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 0.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 5.84 (m, 1H, H-2), 5.04 (m, 2H, H-1), 4.12 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-5), 2.18 (m, 2H, H-4), 1.86 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **20**: δ = 177.96 (C-12), 141.71 (C-6), 136.84 (C-2), 133.94 (C-8), 127.94 (C-10), 122.47 (C-11), 121.24 (C-9), 116.52 (C-1), 114.62 (C-7), 45.47 (C-5), 30.94 (C-4), 26.00 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 263(77)[M^+], 208(100), 195(26), 180(23), 166(10), 152(9), 140(6), 77(8), 41(9).

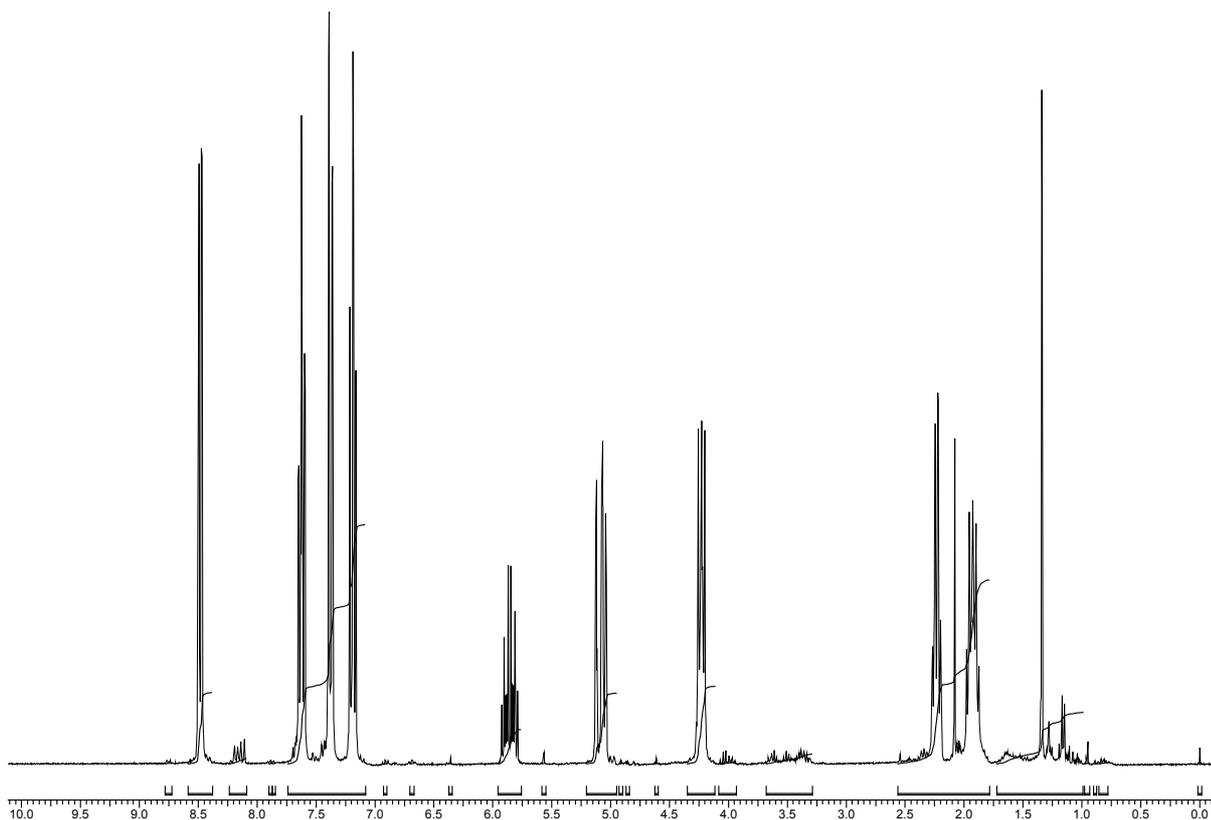


Abbildung 47: ^1H -NMR-Spektrum von **20**

10-(5-Azido-pentyl)-10*H*-acridin-9-on (**22**)

In 30 ml ($\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1) werden 634 mg (1.84 mmol) **14**, 695 mg (10.7 mmol) NaN_3 eingetragen und 17 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird mit 200 ml H_2O versetzt und mit CHCl_3 (3x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 510 mg (90%) **22**, als gelbe Kristalle

Smp.: $112\text{-}114^\circ\text{C}$

R_f -Wert: 0.65 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **22**: δ = 8.40 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.55 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.33 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.15 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.10 (t, 2H, J = 8.2 Hz, H-1), 3.17 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-2'), 1.87-1.42 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **22**: δ = 177.74 (C-12), 141.51 (C-6), 133.92 (C-8), 127.73 (C-10), 122.29 (C-11), 121.18 (C-9), 114.55 (C-7), 51.28 (C-1), 45.81 (C-5), 28.73 (C-2), 26.73 (C-4), 24.10 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 306(42) [M^+], 208(83), 195(27), 180(20), 166(12), 152(11), 117(9), 84(25), 55(25) 28(100).

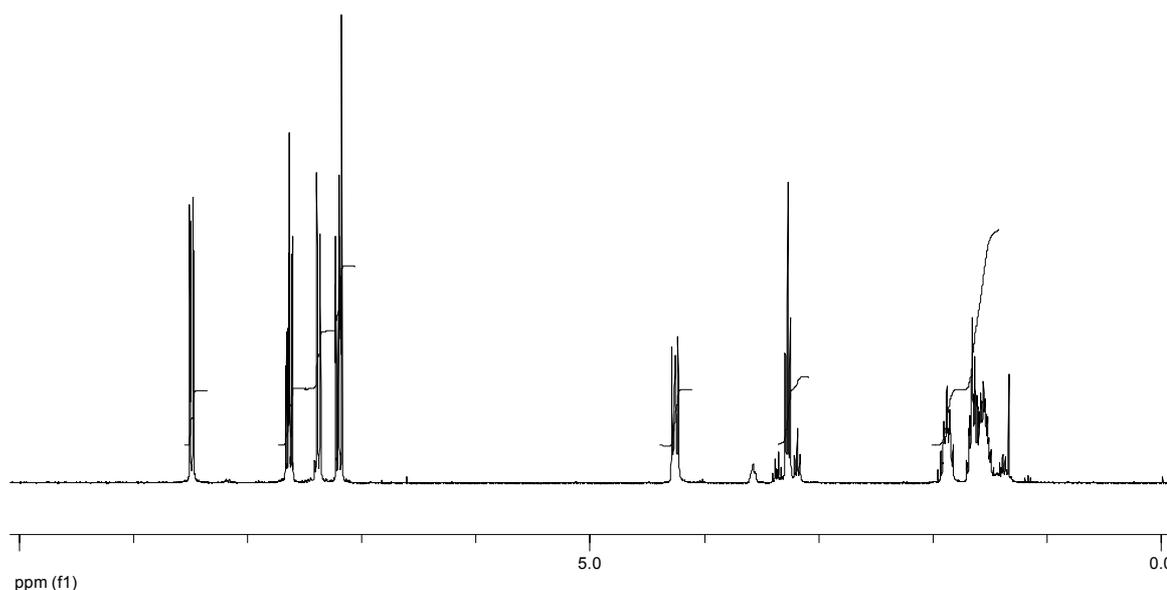


Abbildung 48: $^1\text{H-NMR}$ von **22**

[5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (**23**)

In 10 ml EtOH werden 306 mg (1 mmol) **22** gelöst und mit 30 mg Pd/C (10%) sowie 327 mg (1.5 mmol) Boc_2O versetzt. Die Reaktionsmischung wird 12 h unter H_2 -Atmosphäre (5 bar) bei RT gerührt. Anschließend wird filtriert, eingengt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 322 mg (85%) **23**, als gelbe Kristalle

Smp.: 115-117 °C

R_f-Wert : 0.29 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **23**: δ= 8.56 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.69 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.47 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.26 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.70 (s_{br.}, 1H, NH), 4.28 (t, 2H, J= 8.3 Hz, H-5), 3.17 (td, 2H, J= 6.1 Hz, J= 6.1 Hz, H-1), 1.98-1.87 (m, 2H, H-4), 1.66-1.48 (m, 4H, H-2, H-3), 1.37 (s, 9H, H-3') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **23**: δ= 178.06 (C-12), 156.21 (C-1'), 141.80 (C-6), 134.02 (C-8), 128.05 (C-10), 122.53 (C-11), 121.31 (C-9), 114.63 (C-7), 79.33 (C-2'), 46.16 (C-5), 40.33 (C-1), 30.11 (C-4), 27.02 (C-3'), 26.96 (C-2), 24.11 (C-3) ppm.

MS (ESI): 403.1 [M+Na]⁺, 381.2 [M+H]⁺.

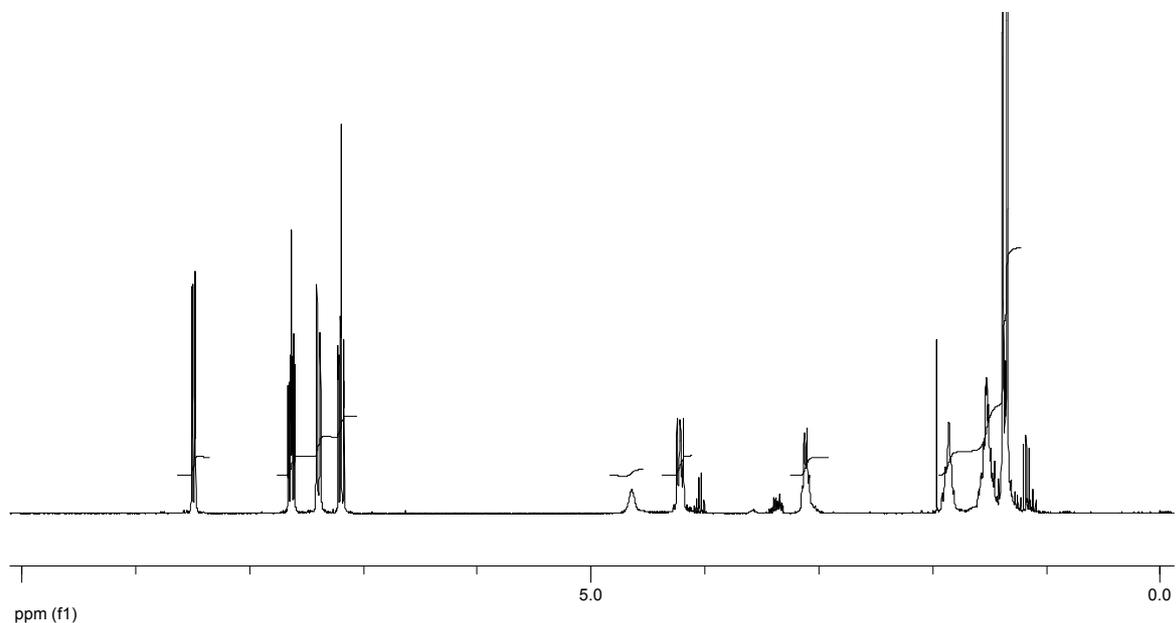


Abbildung 49: ¹H-NMR von **23**

10-(5-Amino-pentyl)-10H-acridin-9-on (24)

281 mg (0.74 mmol) **23** werden mit 10 ml eines MeOH/HCl-Gemisches (10:1) versetzt und 3 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird bis zur Trockne eingengt, nochmals mit MeOH (10 ml) aufgenommen, das Lösemittel i. Vak. entfernt und das Produkt an der HV getrocknet.

⇒ isol. Ausbeute: 200 mg (96%) **24**, als gelbe Kristalle

Smp.: 213-215 °C

R_F-Wert: 0.65 (C/M 1:1 v/v)

¹H-NMR (MeOH, 300 MHz) von **24**: δ= 8.31 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.69 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.55 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.18 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.27 (t, 2H, J= 8.12 Hz, H-1), 2.90 (t, 2H, J=7.4 Hz, H-5), 1.98-1.90 (m, 2H, H-2), 1.81-1.77 (m, 2H, H-4), 1.74-1.63 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (MeOH, 75 MHz) von **24**: δ= 177.08 (C-12), 143.02 (C-6), 136.96 (C-8), 127.75 (C-10), 123.92 (C-11), 121.31 (C-9), 117.45 (C-7), 47.71 (C-5), 40.70 (C-1), 28.43 (C-4), 28.32 (C-2), 24.57 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 280(39) [M⁺], 238(34), 222(94), 208(97), 196(100), 180(51), 166(26), 152(21), 140(10), 84(42), 77(17), 58(20), 43(91).

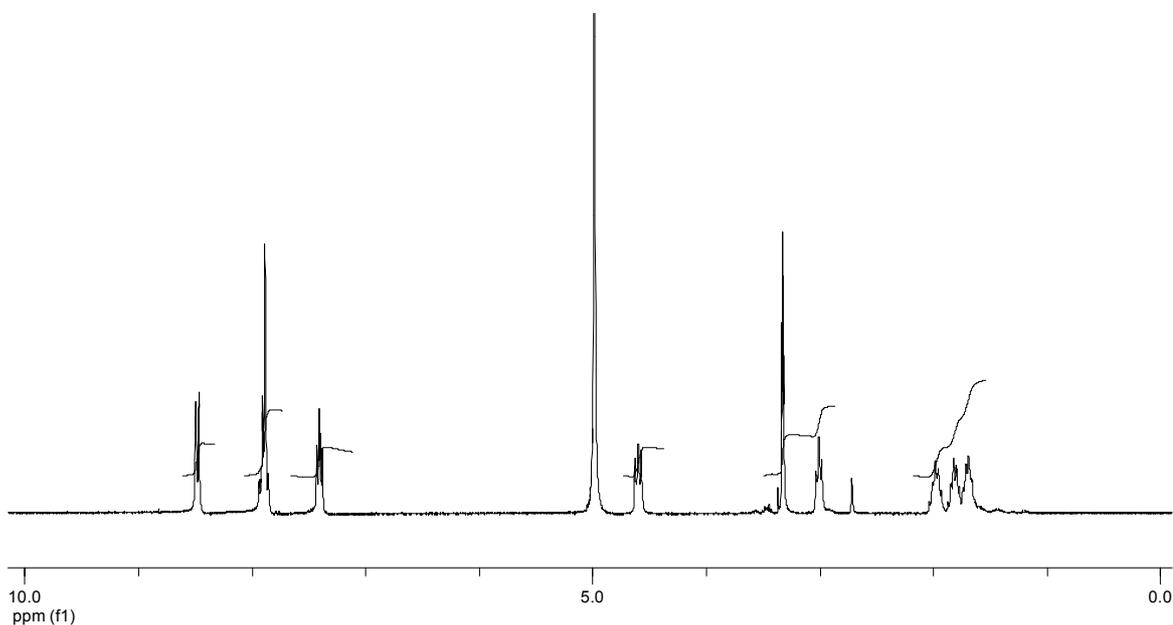


Abbildung 50: $^1\text{H-NMR}$ von **24**

10-(4,4-Dimethoxy-butyl)-10*H*-acridin-9-on (**25**)

Nach AAV 3 werden 263 mg (1 mmol) **20** ozonolysiert. Nach dem Einengen wird der Aldehyd mit 10 ml MeOH aufgenommen, mit 530 mg (5 mmol) Trimethylorthoformiat und 100 mg PTSA versetzt und 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird eingeeengt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

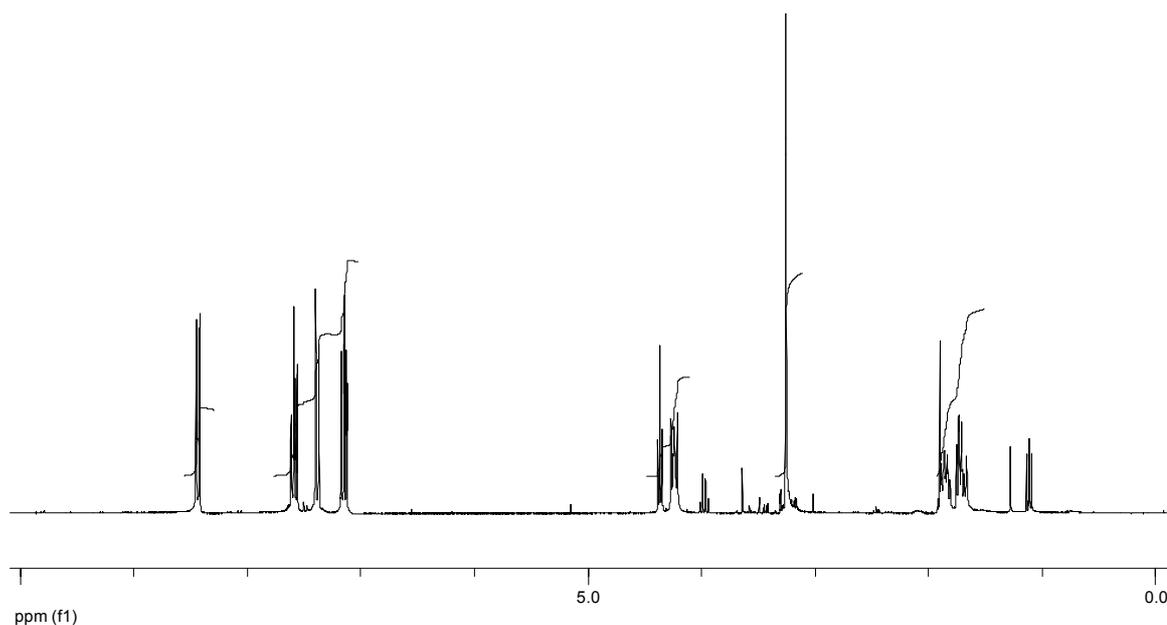
⇒ isol. Ausbeute: 202 mg (65%) **25**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.56 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **25**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.50 (t, 1H, J = 5.4, H-4), 4.39 (t, 2H, J = 4.1, H-1), 3.44 (s, 6H, H-1', H-1''), 2.03-1.94 (m, 2H, H-2), 1.88-1.80 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **25**: δ = 178.12 (C-12), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 104.35 (C-4), 53.48 (C-1', C-1''), 45.91 (C-1), 29.64 (C-2), 22.30 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 311(10) [M^+], 279(12), 208(100), 180(15), 85(16), 75(11).

Abbildung 51: $^1\text{H-NMR}$ von **25**

10-(5-(2,2-Dimethyl-4-(1,3)dioxolanyl-methoxy)-pentyl)-10*H*-acridin-9-on (26**)**

Nach AAV 2 werden 200 mg (0.58 mmol) **14** mit 77 mg (0.6 mmol) **27** umgesetzt. Nach 2 d werden die Phasen getrennt, das Lösemittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 130 mg (56%) **26**, als gelben Sirup.

R_f -Wert: 0.5 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **26**: δ = 8.46 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.55 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.34 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.13 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.18 (m, 3H, H-5, H-2'), 3.97 (m, 1H, H-3'), 3.63 (m, 1H, H-3'), 3.46-3.33 (m, 4H, H-1, H-1'), 1.82 (m, 2H, H-4), 1.64-1.51 (m, 4H, H-2, H-3), 1.34 (s, 3H, H-6'), 1.28 (s, 3H, H-7') ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **26**: δ = 178.02 (C-12), 141.74 (C-6), 133.99 (C-8), 127.96 (C-10), 122.66 (C-11), 121.27 (C-9), 114.64 (C-7), 109.55 (C-5'), 74.84 (C-2') 72.16 (C-1'), 71.44 (C-3'), 66.84 (C-1), 46.14 (C-5), 29.42 (C-2), 27.06 (C-4), 26.89 (C-6'), 25.50 (C-7'), 23.68 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 395(25)[M^+], 380(18), 337(13), 280(25), 264(38), 251(14), 236(12), 222(26), 208(100), 195(80), 180(20), 140(10), 115(25), 101(13), 69(22), 43(34).

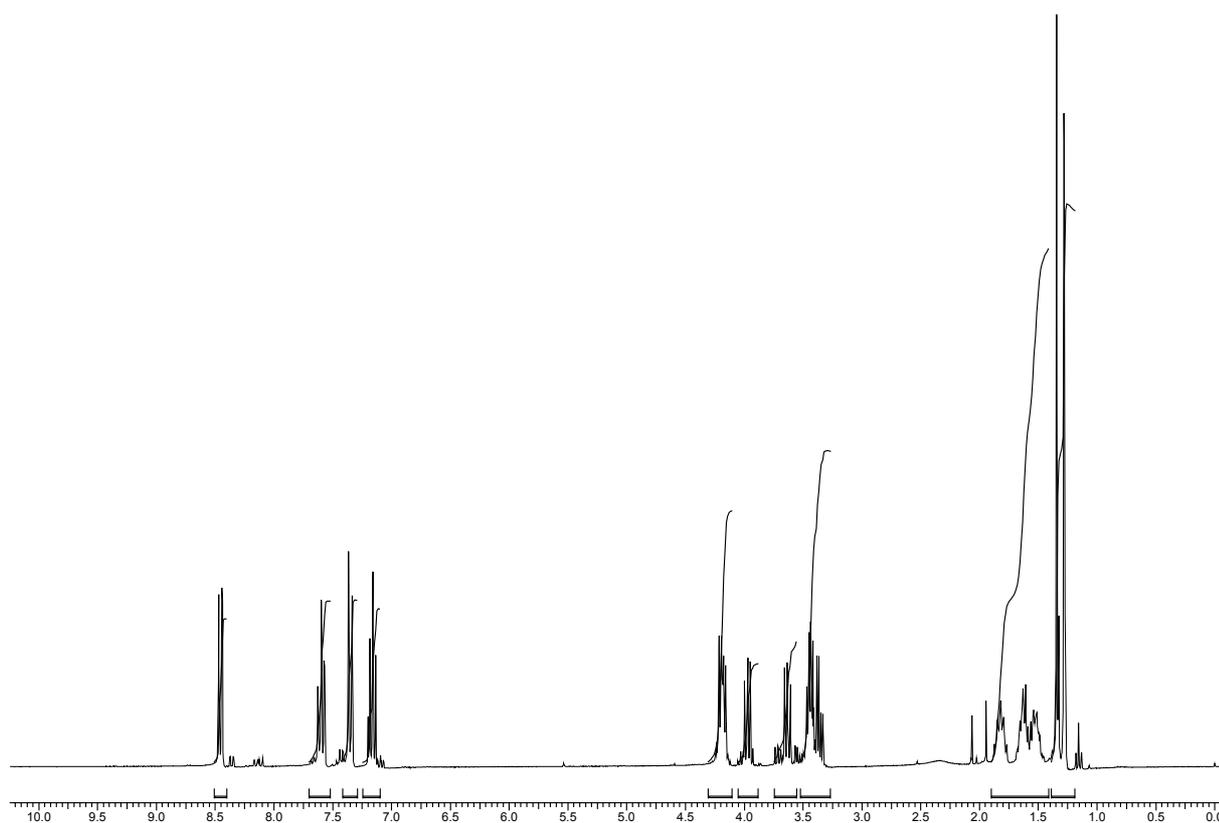


Abbildung 52: ^1H -NMR von **26**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10yl)-pentansäure-(2-oxo-ethyl)ester (**28**)

Nach AAV 3 werden 100 mg (0.31 mmol) **29** umgesetzt. Der Aldehyd wird mehrmals mit H_2O (10 ml) einrotiert und durch SC (CM 5:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 85 mg **28** (als Gemisch mit dem Acetal **30**), als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.33 (CE 1:2 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **28**: $\delta = 9.52$ (s, 1H, H-1'), 8.46 (dd, 2H, $J = 8.0, 1.7$ Hz, H_{ar}), 7.60 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 1.7$, H_{ar}), 7.35 (d_{br.}, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar}), 7.17 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 0.7$, H_{ar}), 4.65 (s, 2H, H-2'), 4.18 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 2.44 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H-2), 1.89-1.80 (m, 4H, H-3, H-4), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **28**: $\delta = 195.10$ (C-1'), 178.06 (C-12), 173.14 (C-1), 141.64 (C-6), 134.20 (C-8), 127.93 (C-10), 122.34 (C-11), 121.47 (C-9), 114.62 (C-7), 66.27 (C-2'), 45.87 (C-5), 33.60 (C-2), 26.57 (C-4), 22.15 (C-3) ppm.

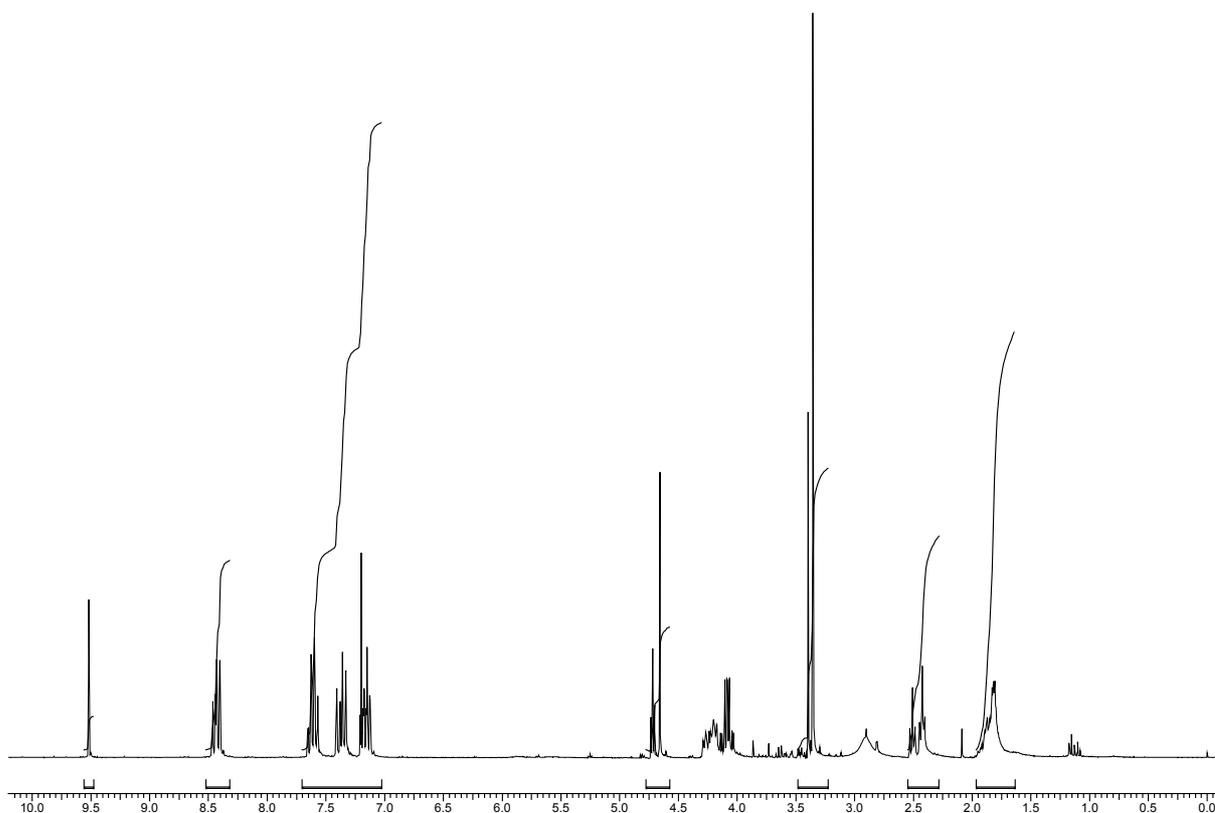


Abbildung 53: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **28**, verunreinigt mit **30**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10yl)-pentansäureallylester (29)

Eine Lösung aus 319 mg (0.986 mmol) **11** in 20 ml Allylalkohol wird mit 1 ml konz. HCl versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Zu der Reaktionsmischung werden 40 ml H_2O gegeben und die Lösung auf ca. 10 ml eingengt. Nach erneuter Zugabe von 20 ml H_2O wird 3x mit je 30 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 2:3 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 325 mg (98%) **29**, als gelbe Kristalle

R_f-Wert: 0.75 (CE 2:3 v/v)

Smp.: 83-85 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **29**: δ= 8.55 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.68 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7, H_{ar.}), 7.43 (d_{br.}, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.25 (ddd, J= 8.0, 7.0, 0.7, H_{ar.}), 5.80 (ddt, 1H, J= 17.2, 10.4, 5.8 Hz, H-14), 5.22 (ddt, 1H, J= 17.2, 1.4, 1.2 Hz, H-15a), 5.16 (ddt, 1H, J= 10.4, 1.2, 1.4 Hz, H-15b), 4.49 (dt, 2H, J= 5.8, 1.2 Hz, H-13), 4.26 (t, 2H, J= 7.5 Hz, H-5), 2.44 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H-2), 1.97-1.84 (m, 4H, H-3, H-4), ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **29**: δ= 177.90 (C-12), 172.75 (C-1), 141.64 (C-6), 134.08 (C-8), 132.11 (C-14), 127.95 (C-10), 122.35 (C-11), 121.32 (C-9), 118.62 (C-15), 114.57 (C-7), 65.36 (C-13), 45.82 (C-5), 33.71 (C-2), 26.63 (C-4), 22.21 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 335(51) [M⁺], 278(17), 222(12), 208(100), 195(9), 180(10), 166(7), 152(3), 141(6), 77(2), 55(3).

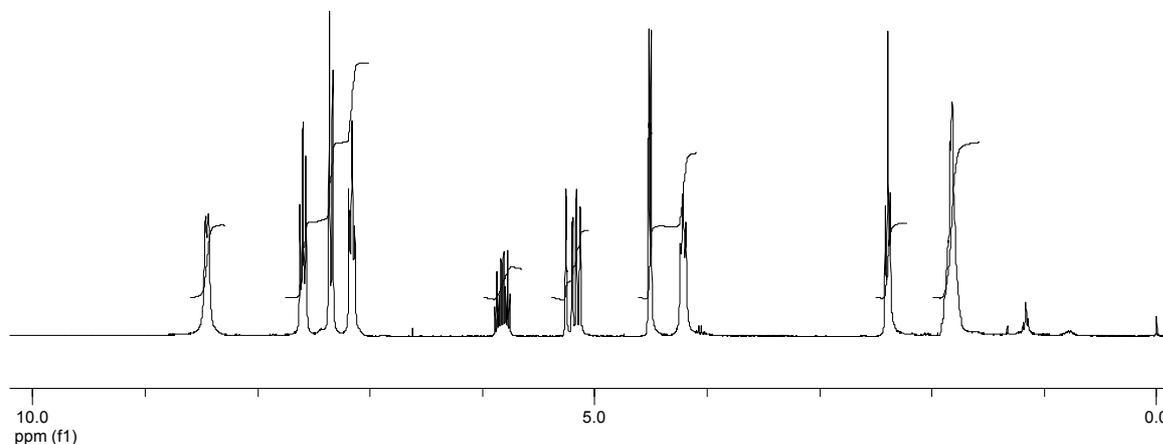


Abbildung 54: ¹H-NMR **29**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10yl)-pentansäure-(2-hydroxy-pent-4-en-1-yl)ester (31)*Variante Ia: Zn, Lösung*

Zu 337 mg (1 mmol) **28** werden 12 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung, 3 ml THF, 260 mg (4 mmol) Zink und 0.7 ml (968 mg, 8 mmol) Allylbromid gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 5 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden einrotiert. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 10:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 296 mg (78%) **31**, als gelben Sirup

R_F-Wert : 0.62 (CM 10:1 v/v)

0.40 (CE 2:3 v/v)

Variante Ib: Zn, Festphase

337 mg (1 mmol) **28** werden in Aceton gelöst, 500 mg *RP* dazugegeben und einrotiert. Danach werden 12 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung, 260 mg (4 mmol) Zink und 0.7 ml (968 mg, 8 mmol) Allylbromid dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit *RP* abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt nach AAV 5 von der Festphase getrennt.

⇒ isol. Ausbeute: 303 mg (80%) **31**, als gelben Sirup

Variante IIa: In, Lösung

Zu 305 mg (0.90 mmol) **28** werden 10 ml Wasser, 5 ml THF, 230 mg (2 mmol) Indium und 0.35 ml (4 mmol) Allylbromid gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert mit 30 ml H₂O versetzt und mit CHCl₃ (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 10:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 311 mg (82%) **31**, als gelben Sirup

Variante IIIb: In, Festphase

Der nach AAV 3 hergestellte Aldehyd **28** (150 mg, 0.44 mmol) wird nach AAV 4 auf die Festphase gebracht und mit 30 ml H₂O versetzt. Zu der Suspension gibt man 454 mg (3.2 mmol) **1** und fügt 204 mg (1.76 mmol) In hinzu. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß AAV 5. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 10:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 116 mg (70%) **31**, als gelben Sirup

Variante IIIa: Sn, Lösung

Zu 150 mg (0.44 mmol) **28** werden 15 ml H₂O, 3 ml THF, 142 mg (1.2 mmol) Sn und 0.3 ml (290 mg, 2.4 mmol) Allylbromid gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CHCl₃ (2x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden einrotiert. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 10:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 87 mg (52%) **31**, als gelben Sirup

Variante IIIb: Sn, Festphase

150 mg (0.44 mmol) **28** werden in Aceton gelöst, 500 mg *RP* dazugegeben und einrotiert. Danach werden 15 ml H₂O, 142 mg (1.2 mmol) Sn und 0.3 ml (290 mg, 2.4 mmol) Allylbromid dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit *RP* abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt mit Aceton von der Festphase getrennt und einrotiert. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 10:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 100 mg (60%) **31**, als gelben Sirup

Variante IV: SnCl₂ / KI, Festphase

510 mg (3 mmol) KI und 342 mg (1.8 mmol) ZnCl₂ werden in 10 ml H₂O gelöst. Zu der orangefarbenen Lösung werden 0.14 ml (6.4 mmol) **1** zugegeben. 337 mg (1 mmol) **28** werden nach AAV 4 auf *RP* aufgebracht und die zubereitete Lösung dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit *RP* abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird mit Aceton von der Festphase getrennt und einrotiert.

⇒ isol. Ausbeute: 353 mg (93%) **31**, als gelb-brauner Sirup in 88% Reinheit

Variante V:

Ausgehend von 5-(9-Oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-ethyl)ester (**38**)

300 mg (1 mmol) **38** werden auf 1 g *RP*-Material gebracht mit 15 ml NaOCl-Lsg. (11%), 15 mg (0.1 mmol) TEMPO versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Festphase wird durch Filtration abgetrennt und mehrmals mit H₂O gewaschen. Anschließend werden 15 ml ges NH₄Cl-Lsg., 130 mg (2 mmol) Zn und 480 mg (4 mmol) Allylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Festphase wird durch Filtration getrennt mit H₂O gewaschen und anschließend das Rohprodukt nach AAV 5 von der Festphase getrennt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:2 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 170 mg (50%) **31**, als gelben Sirup

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **31**: δ= 8.52 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.68 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7, H_{ar.}), 7.41 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.22 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7, H_{ar.}), 5.72 (m, 1H, H-4'), 5.08 (m, 2H, H-5'), 4.30 (t, 2H, J= 7.5 Hz, H-5), 4.11 (dd, 1H, J= 11.4, 3.2 Hz, H-1'a), 3.97 (dd, 1H, J= 11.4, 7.0 Hz, H-1'b), 3.85 (m, 1H, H-2'), 2.44 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H-2), 2.23 (m, 2H, H-3'), 1.95-1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **31**: δ=177.94 (C-12), 173.09 (C-1), 141.76 (C-6), 134.01 (C-8), 133.41 (C-4'), 128.11 (C-10), 122.54 (C-11), 121.35 (C-9), 118, 65 (C-5'),

114.46 (C-7), 69.41 (C-2'), 68.42 (C-1'), 45.77 (C-5), 38.18 (C-3'), 33.93 (C-2), 26.68 (C-4), 22.20 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 379(49) [M⁺], 338(37), 296(26), 278(24), 251(10), 222(21), 208(100), 195(15), 180(21), 166(12), 152(6), 101(15), 55(23).

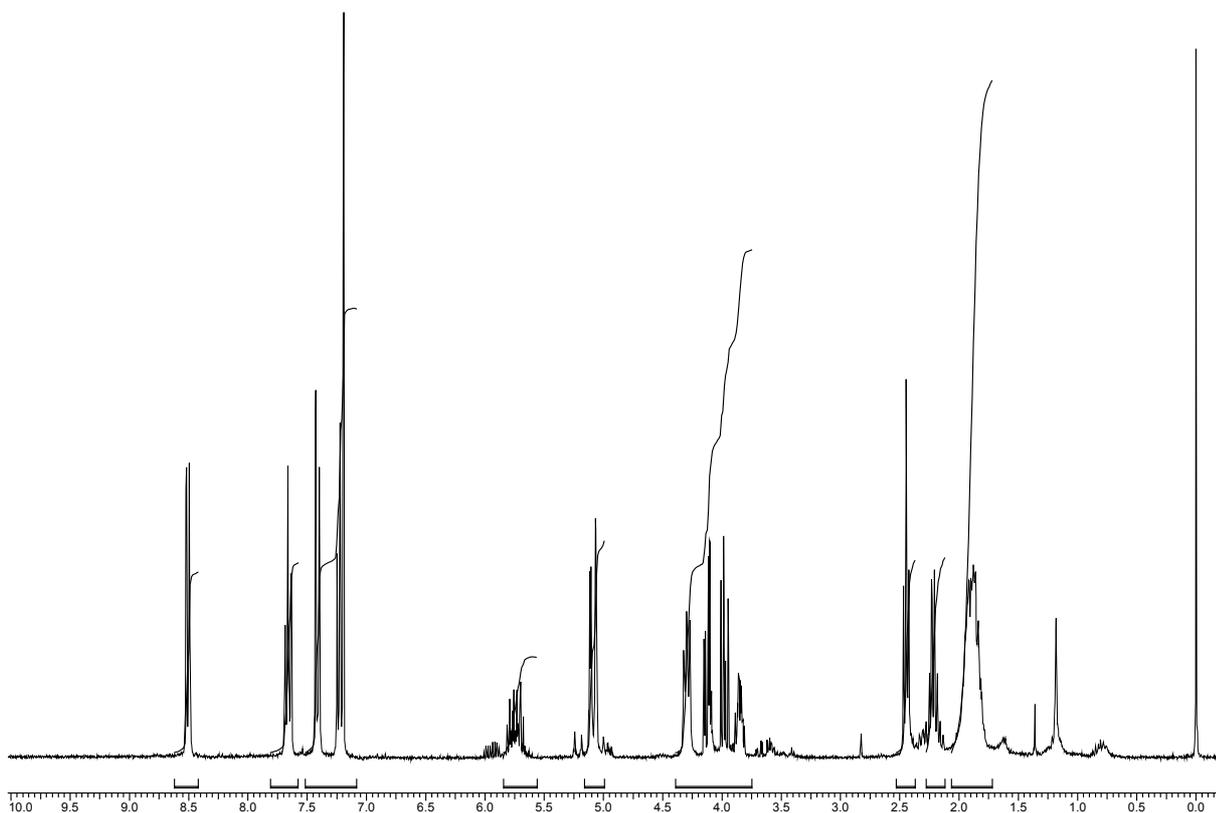


Abbildung 55: ¹H-NMR-Spektrum von **31**

**2-(2-Hydroxy-3-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)pentanoyloxy)propyl)acrylsäureethylester
(32)**

Variante I:

Ausgehend von 5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2,3-dihydroxy-prop-1-yl)ester (**39**)

365 mg (1 mmol) **39** werden auf 1 g *RP*-Material gebracht mit 15 ml H₂O, 210 mg (1 mmol) NaIO₄ versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Festphase wird durch Filtration abgetrennt und mehrmals mit H₂O gewaschen. Anschließend werden 15 ml ges NH₄Cl-Lsg., 130 mg (2 mmol) Zn und 768 mg (4 mmol) 2-Brommethyl-acrylsäureethylester zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Festphase wird durch Filtration

getrennt mit H₂O gewaschen und anschließend das Rohprodukt mit Aceton heruntergewaschen. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:2 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 200 mg (40%) **32**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.45 (CE 1:4 v/v)

Variante II:

510 mg (3 mmol) KI und 342 mg (1.8 mmol) ZnCl₂ werden in 10 ml H₂O gelöst. Zu der orangefarbenen Lösung werden 952 mg (5mmol)Ethyl-2-(brommethyl)acrylat gegeben. 305 mg (0.91 mmol) **28** werden auf RP aufgebracht und die zubereitete Lösung wird dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit *RP* abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV 5.

⇒ isol. Ausbeute: 345 mg (84%) **32**, als gelber Sirup

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **32**: δ= 8.57 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.72 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.27 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.20 (d, 1H, J= 1.2, H-3'a), 5.62 (d, 1H, J= 1.1, H-3'b), 4.12 (m, 7H, H-5, H-6', H-5', H-1''), 2.43 (m, 4H, H-2, H-4'), 1.45 (m, 4-H, H-3, H-4), 1.21 (m, 3H, H-2'') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **32**: δ= 178.12 (C-12), 173.1 (C-1), 167.7 (C-1'), 141.79 (C-6), 136.7 (C-2'), 134.05 (C-8), 128.4 (C-3'), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 68.8 (C-6'), 68.1 (C-5'), 61.3 (C-1''), 45.9 (C-5), 36.8 (C-4'), 33.7 (C-2), 26.7 (C-4), 22.2 (C-3), 14.2 (C-2'') ppm.

MS(EI) m/z(%): 451(10) [M⁺], 338(16), 296(13), 222(14), 208(100), 180(15), 55(21).

2-{2-Hydroxy-3-[5-(9-oxo-9H-acridin-10yl)-pentanoyloxy]-propyl}-acrylsäure (32a)

Nach AAV 3 werden 200 mg (0.6 mmol) **29** der Ozonolyse unterworfen und mehrmals mit H₂O (10 ml) einrotiert. Der Aldehyd **28** wird in 10 ml THF gelöst und mit 20 ml H₂O versetzt. Zu der Lösung gibt man 717 mg (4.37 mmol) 2-Brommethylacrylsäure und fügt langsam 280 mg (2.44 mmol) In hinzu. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei RT gerührt. Dann wird die Mischung filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 5:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 180 mg (72%) **32a**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.49 (CM 5:1 v/v)

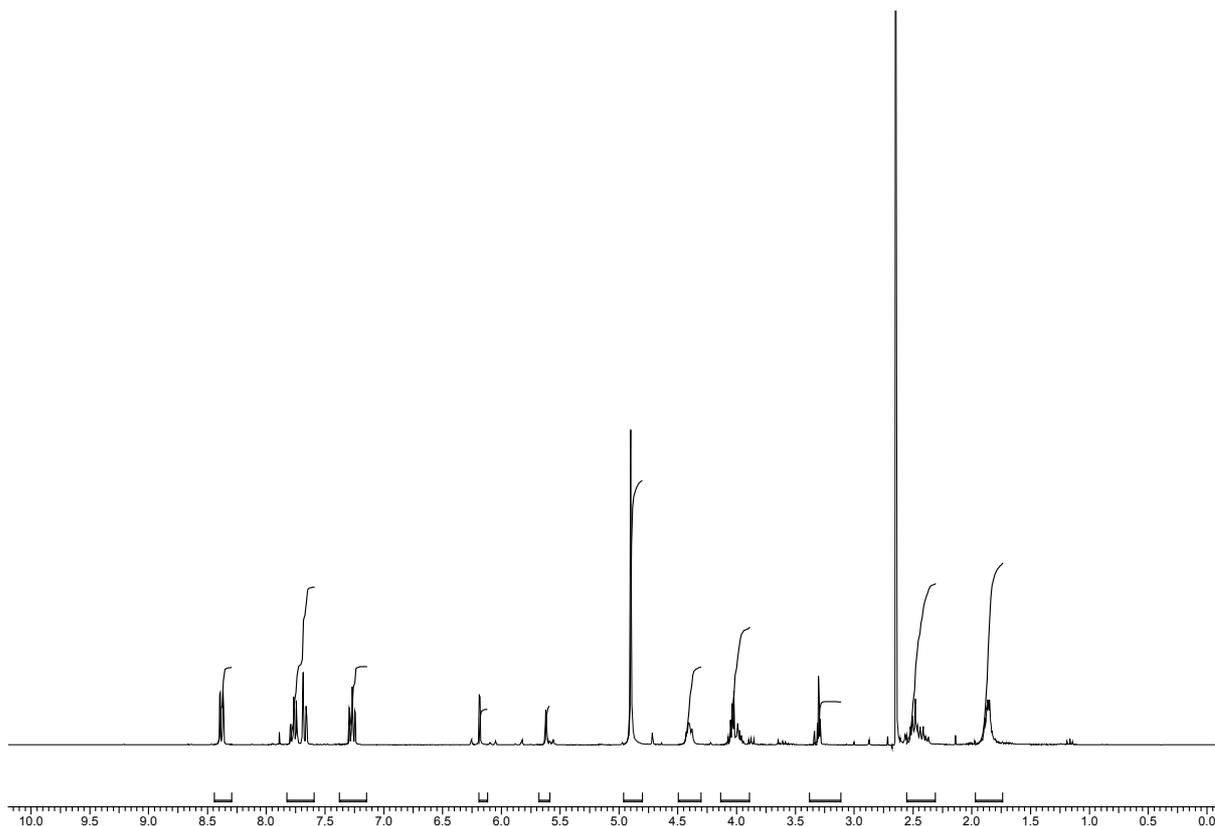
0.05 (CM 10:1 v/v)

Der nach AAV 3 hergestellte Aldehyd **28** (150 mg, 0.44 mmol) wird nach AAV 4 auf die Festphase gebracht und mit 30 ml H₂O versetzt. Zu der Suspension gibt man 364 mg (2.2 mmol) 2-Brommethylacrylsäure und fügt 101 mg (0.88 mmol) In hinzu. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß AAV 5. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 5:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 85 mg (45%) **32a**, als gelben Sirup

¹H-NMR (MeOH, 300 MHz) von **32a**: δ= 8.44 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.81 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7, H_{ar.}), 7.72 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.30 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7, H_{ar.}), 6.14 (s, 1H, H-3'a), 5.55 (s, 1H, H-3'b), 4.47 (t, 2H, J= 7.5 Hz, H-5), 4.04-3.96 (m, 3H, H-5', H-6'), 3.30 (m, 2H, H-4'), 2.46 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H-2), 1.96-1.89 (m, 4H, H-3, H-4), ppm.

¹³C-NMR (MeOH, 75 MHz) von **32a**: δ= 179.78 (C-12), 174.97 (C-1), 171.60 (C-1'), 143.17 (C-6), 139.73 (C-2'), 135.84 (C-8), 128.30 (C-10), 127.80 (C-3'), 123.07 (C-11), 122.75 (C-9), 116.78 (C-7), 69.37 (C-5'), 69.01 (C-6'), 46.84 (C-5), 37.87 (C-4'), 34.50 (C-2), 27.74 (C-4), 23.03 (C-3) ppm.

Abbildung 56: ^1H -NMR-Spektrum von **32a**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-2-hydroxy-pent-4-inylester (**33**)

510 mg (3 mmol) KI und 342 mg (1.8 mmol) ZnCl_2 werden in 10 ml H_2O gelöst. Zu der orangefarbenen Lösung werden 952 mg (7.7 mmol) 3-Brompropin gegeben. 305 mg (1 mmol) **28** werden auf *RP* aufgebracht und die zubereitete Lösung dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit *RP* abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV 5.

⇒ isol. Ausbeute: 272 mg (72%) **33**, als gelben Sirup in 89% Reinheit

R_f -Wert: 0.49 (CE 1:4 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **33**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.15 (m, 5H, H-5, H-1', H-2'), 2.41 (m, 2H, H-2), 2.08 (m, 2H, H-3'), 1.99 (m, 1H, H-5'), 1.85 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **33**: δ = 178.12 (C-12), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 91.0 (C-4'), 71.3 (C-5'), 68.1 (C-1'), 67.2 (C-2'), 45.8 (C-5), 33.6 (C-2), 26.6 (C-4), 23.9 (C-3'), 22.1 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 379(20) [M^+], 338(20), 296(14), 222(15), 208(100), 195(13), 180(20), 166(17), 101(11), 77(13), 55(32), 41(29).

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)pentansäure-(2,4-dihydroxy-hept-6-enyl)ester (**34**)

Variante I:

Nach AAV 3 werden 174 mg (0.46 mmol) **31** ozonolysiert und nach AAV 4 auf die Festphase aufgebracht. Zu der Suspension werden 230 mg (1.90 mmol) Allylbromid und 217 mg (3.8 mmol) Zn gegeben und 14 h bei RT gerührt. Die Festphase wird durch Filtration abgetrennt und mehrmals mit je 10 ml H_2O gewaschen. Anschließend wird das Rohprodukt nach AAV 5 von der Festphase getrennt und durch SC (CE 1:4 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 150 mg (76%) **34**, als gelben Sirup.

R_f-Wert: 0.3 (CE 1:4 v/v)
0.58 (CM 5:1 v/v)

Variante II:

510 mg (3 mmol) KI und 342 mg (1.8 mmol) ZnCl_2 werden in 10 ml H_2O gelöst. Zu der orangefarbenen Lösung werden 0.14 ml (6.4 mmol) Allylbromid gegeben. Die ozonisierte Verbindung **31** wird nach AAV 4 auf *RP* aufgebracht und die zubereitete Lösung wird dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit *RP* abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV 5.

⇒ isol. Ausbeute: 670 mg (80% über 2 Stufen) **34**, als gelber Sirup

R_f-Wert: 0.6 (CM 5:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **34**: δ = 8.50 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.65 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.41 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.23 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.85-5.70 (m, 1H, $\text{H-6}'$), 5.15-5.05 (m, 2H, $\text{H-7}'$), 4.27 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-5), 4.16-4.04 (m, 4H, $\text{H-1}'$, $\text{H-2}'$, $\text{H-4}'$), 2.44 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-2), 2.27 (m, 2H, $\text{H-3}'$), 1.94-1.87 (m, 4H, H-3 , H-4), 1.64-1.60 (m, 2H, $\text{H-5}'$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **34**: δ = 178.03 (C-12), 173.26 (C-1), 141.61 (C-6), 134.62 (C-6'), 134.21 (C-8), 127.91 (C-10), 122.19 (C-11), 121.46 (C-9), 118.45 (C-7'), 114.62 (C-7), 71.31, 70.41 (C-2'), 68.80, 68.62 (C-1'), 67.74, 67.07 (C-4'), 45.87 (C-5), 42.58, 42.13 (C-3'), 38.85, 38.57 (C-5'), 33.66 (C-2), 26.61 (C-4), 22.15 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 423(9) [M^+], 405(19), 382(9), 296(100), 278(15), 250(15), 222(26), 208(82), 195(35), 180(17), 166(10), 152(6), 140(4), 117(8), 87(9), 77(6), 69(23), 55(18).

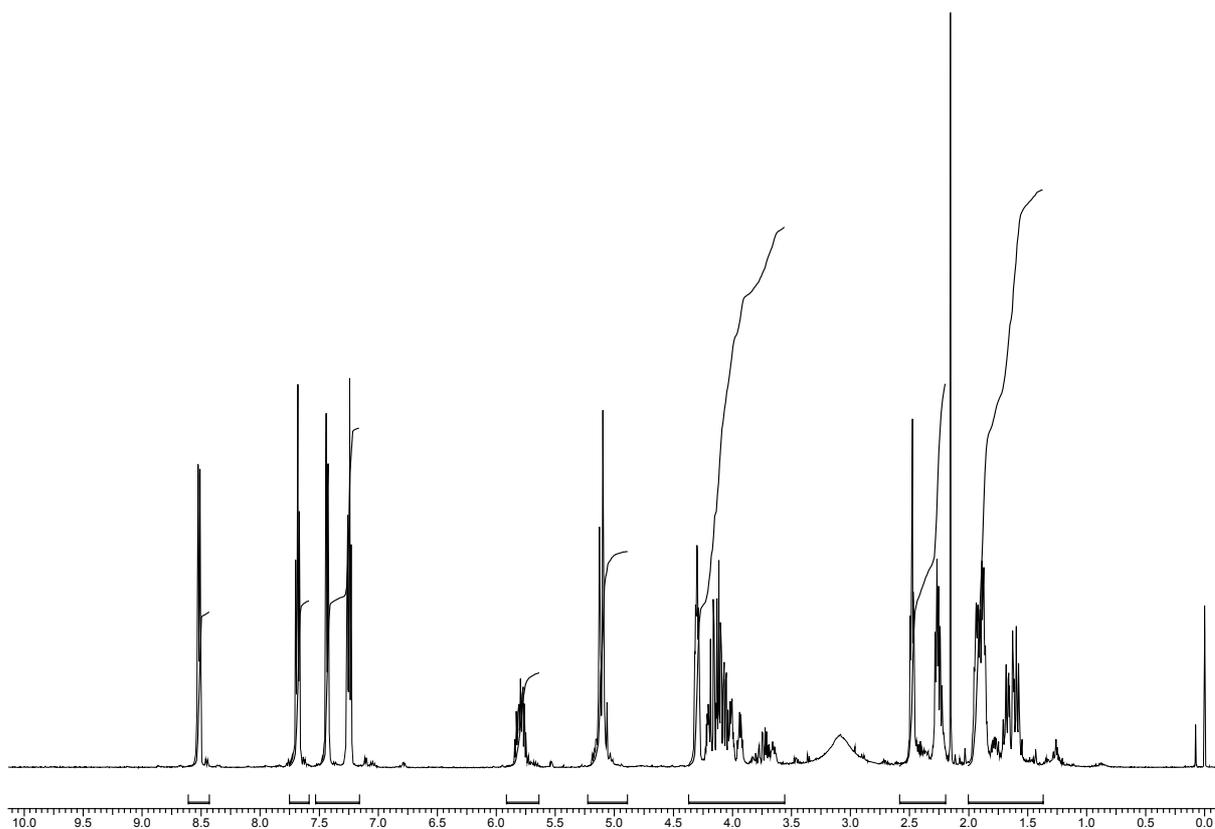


Abbildung 57: $^1\text{H-NMR}$ von **34**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(4,6-dihydroxy-tetrahydro-pyran-2-yl-methyl) ester (35)

Nach AAV3 werden 200 mg (0.47 mmol) **30** ozonolysiert. Dann wird 1 g *RP*-Material zugegeben, mit H₂O versetzt und das MeOH i. Vak. entfernt. Nach nochmaliger Zugabe von H₂O wird das H₂O i. Vak. entfernt (3x). Anschließend wird das Produkt von der Festphase durch waschen mit Aceton getrennt. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 180 mg (90%) **35**, als hellgelbe Kristalle.

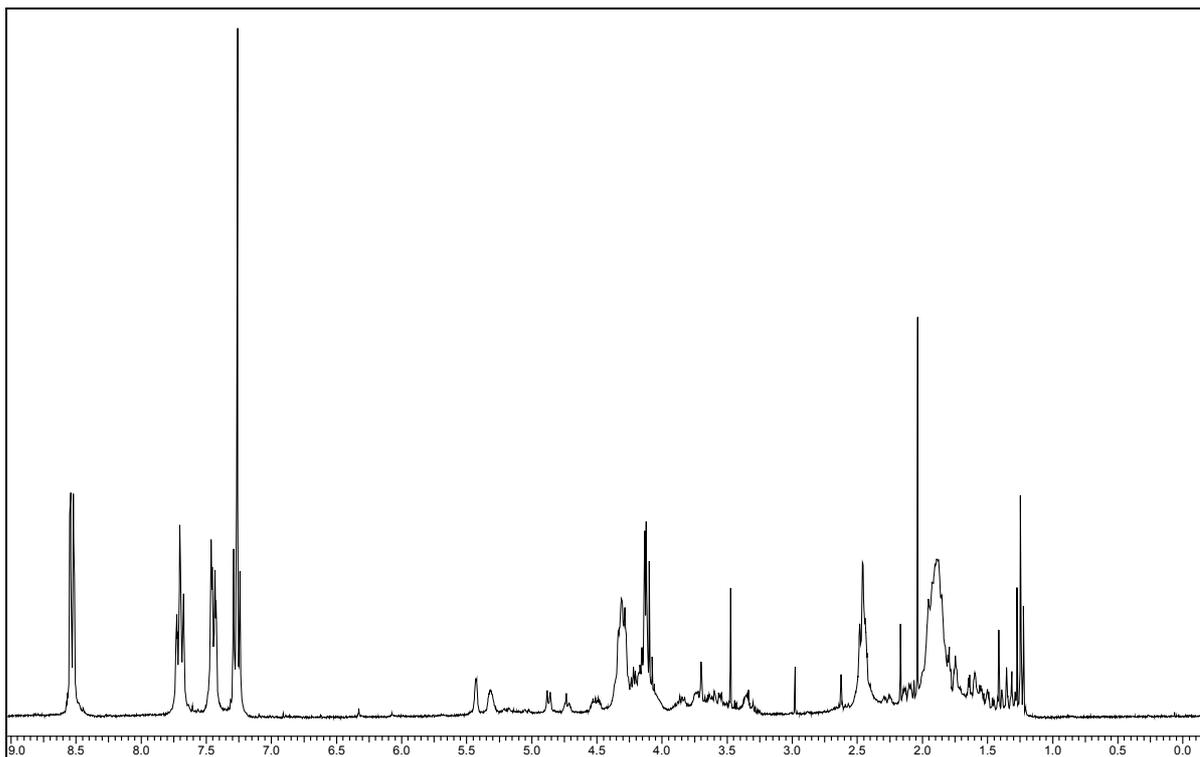
Smp.:

R_f-Wert: 0.05 (CE 1:4 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **35**: δ= 8.61 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.73 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.54 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.33 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 5.45 (d, 0.4H, J=6.6 Hz, H-1'), 5.35 (m, 0.4H, H-1'), 4.85 (d, 0.1H, J=6.6 Hz, H-1'), 4.73 (m, 0.1H, H-1'), 4.33-4.07 (m, 5H, H-5, H-3', H-6'), 3.60-3.45 (m, 5H, H-2', H-4', H-5'), 2.45 (t, 2H, J=7.5 Hz, H-2), 1.95-1.73 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **35**: δ= 178.10 (C-12), 173.0 (C-1), 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 127.91 (C-10), 122.33 (C-11), 121.33 (C-9), 114.69 (C-7), 94.62 (C-1'), 92.7 (C-1'), 67.23, 66.96, (C-6') 66.43, 66.25 (C-3'), 64.53, 63.11 (C-5'), 45.8 (C-5), 39.31, 37.05 (C-2'), 35.06, 34.30 (C-4'), 33.6 (C-2), 26.6 (C-4), 22.1 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 425(2) [M⁺], 407(2), 338(5), 295(25), 278(8), 251(11), 222(14), 208(100), 180(15), 83(13), 70(27), 55(16), 43(29).

Abbildung 58: $^1\text{H-NMR}$ von **35****4-Penten-1,2-diol (36)**

Eine Lösung aus 65 mg (0.17 mmol) **31** in 20 ml EtOH wird mit 1 ml konz. HCl versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit 20 ml H_2O versetzt, eingengt und mit CHCl_3 (2x 25 ml) extrahiert. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 55 mg (99%) **11**, aus der org. Phase

⇒ isol. Ausbeute: 15 mg (85%) **36**, aus der wäßrigen Phase

R_f -Wert: 0.15 (CE 2:3 v/v)

0.61 (CM 5:1 v/v)

Nach AAV 4 werden 100 mg (0.26 mmol) **31** auf die Festphase gebracht, mit 30 ml EtOH und 1 ml konz. HCl versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Zu der Suspension gibt man 150 ml H_2O und 1 g weiteres *RP*-Material. Die Mischung wird filtriert und das *RP*-Material nach AAV 5 aufgearbeitet.

⇒ isol. Ausbeute: 26 mg (96%) **36**, aus der wäßrigen Phase

⇒ isol. Ausbeute: 80 mg (94%) **11**, aus der *RP*-Phase

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **36**: δ= 5.82 (m, 1H, H-4), 5.14 (m, 2H, H-5), 3.80 (m, 1H, H-2), 3.67 (dd, 1H, J= 11.2, 3.1 Hz, H-1a), 3.48 (dd, 1H, J= 11.2, 7.2 Hz, H-1b), 2.25 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **36**: δ= 132.77 (C-4), 119.84 (C-5), 71.75 (C-2), 66.54 (C-1), 37.81 (C-3) ppm.

MS (ESI): 124.1 [M+Na]⁺.

1,2,4-Hepta-6-en-triol (37)

Nach AAV 4 werden 86 mg (0.2 mmol) **34** auf die Festphase gebracht, mit 10 ml EtOH/HCl (20:1 v/v) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit 40 ml H₂O und 1 g *RP*-Material versetzt und gut durchmischt. Die Festphase wird dann abfiltriert.

⇒ isol. Ausbeute: 60 mg (93%) **11**, aus der *RP*-Phase

⇒ isol. Ausbeute: 27 mg (91%) **37**, aus der wäßrigen Phase

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **37**: δ= 5.78 (m, 1H, H-6), 5.10 (m, 2H, H-7), 4.08-4.01 (m, 2H, H-1), 3.66-3.59 (m, 2H, H-2, H-4), 3.41 (s_{br.}, 3H, OH), 2.52-2.47 (m, 2H, H-3), 1.42 (m, 2H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **37**: δ= 134.76, 134.34 (C-6), 118.48, 118.22 (C-7), 71.30, 71.03 (C-2), 68.80 (C-1), 67.83, 67.50 (C-4), 42.66, 42.37 (C-3), 38.65, 38.59 (C-5) ppm.

MS(ESI) m/z(%): 169.2 [M+Na]⁺.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-ethyl)ester (38)

Zu einer Lösung von 1 g (3.1 mmol) **11** in 20 ml Ethylenglykol werden 1 ml konz. HCl gegeben und die Mischung 2 h bei 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 80 ml H₂O versetzt und mit EE (3x 30 ml) extrahiert. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:4 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 840 mg (80%) **38**, als gelbe Kristalle

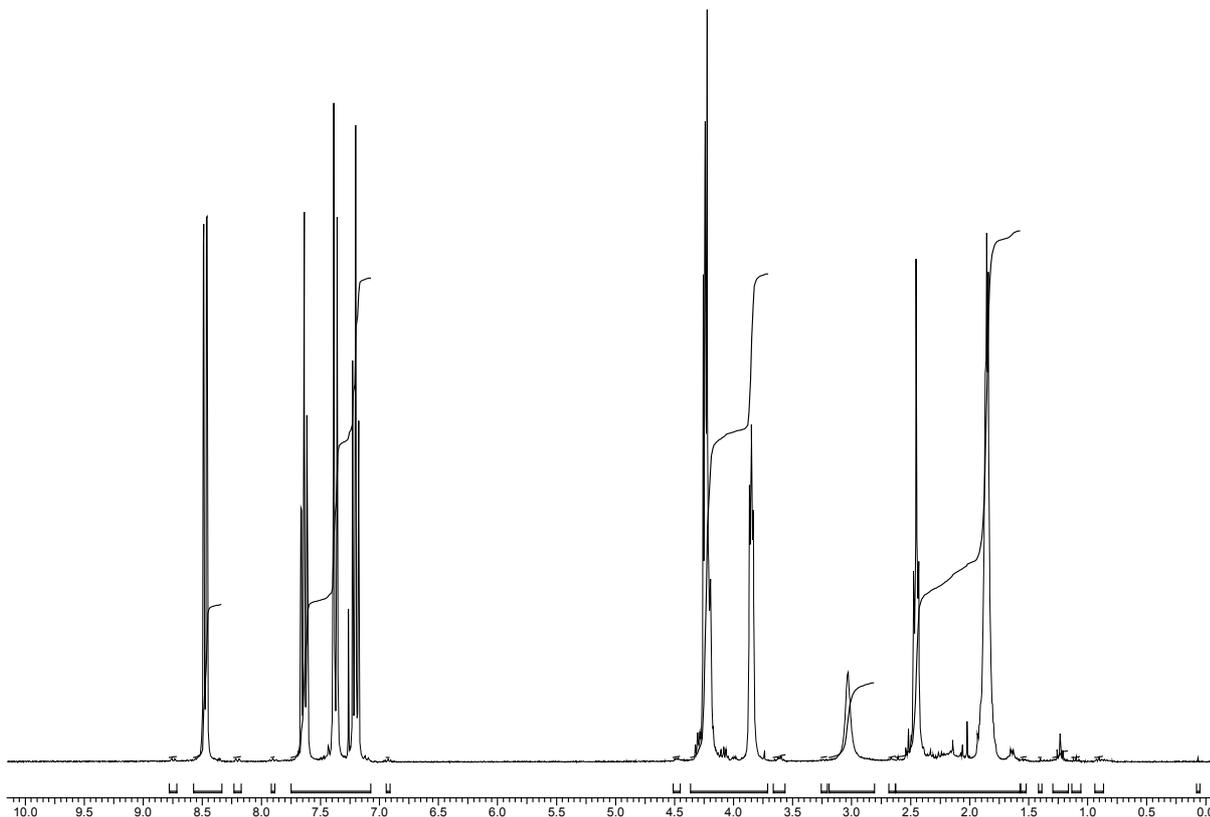
Smp.: 112-114 °C

R_f-Wert: 0.3 (CE 1:4 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **38**: δ= 8.50 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.65 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.25 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.28-4.17 (m, 4H, H-1', H-5), 3.86-3.83 (t, 2H, J= 4.5 Hz, H-2'), 2.44 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H-2), 1.97-1.84 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **38**: δ= 178.06 (C-12), 173.46 (C-1), 141.62 (C-6), 134.11 (C-8), 127.92 (C-10), 122.32 (C-11), 121.38 (C-9), 114.57 (C-7), 66.34 (C-1'), 61.05 (C-2'), 45.81 (C-5), 33.65 (C-2), 26.57 (C-4), 22.14 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 339(38) [M⁺], 296(18), 278(20), 222(16), 208(100), 195(66), 180(33), 167(50), 152(11), 140(21), 117(6), 101(12), 84(11), 55(12).

Abbildung 59: ^1H -NMR von **38**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2,3-dihydroxy-prop-1-yl)ester (**39**)

1 g (3.1 mmol) **11** werden in 7 ml Glycerin gelöst, mit 1 ml konz. HCl versetzt und 3 h auf 120 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit 50 ml H₂O versetzt und mit CHCl₃ (3x 25 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 10:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 647 mg (55%) **39**, als gelbe Kristalle.

Smp.: 120-124 °C

R_f-Wert: 0.45 (CM 10:1 v/v)

^1H -NMR (MeOD, CDCl₃, 300 MHz) von **39**: δ = 8.11 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.45 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.10 (dbr., 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 6.97 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.11 (t, 2H, J= 6.8 Hz, H-4), 3.85 (m, 2H, H-1'), 3.45 (m, 1H, H-2'), 3.25 (m, 2H, H-3'), 2.16 (t, 2H, J= 6.8 Hz, H-1), 1.64 (m, 4H, H-2, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (MeOD, CDCl_3 , 75MHz) von **39**: δ = 178.44 (C-12), 173.41 (C-1), 141.52 (C-6), 134.24 (C-8), 127.03 (C-10), 121.61 (C-11), 121.29 (C-9), 114.80 (C-7), 69.47 (C-2') 65.23 (C-1'), 62.69 (C-3'), 45.44 (C-5), 33.04 (C-2), 26.26 (C-4), 21.73 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 369(25) [M^+], 338(11), 296(18), 278(7), 251(5), 222(11), 208(100), 180(12), 166(6), 101(7), 61(96), 43(50).

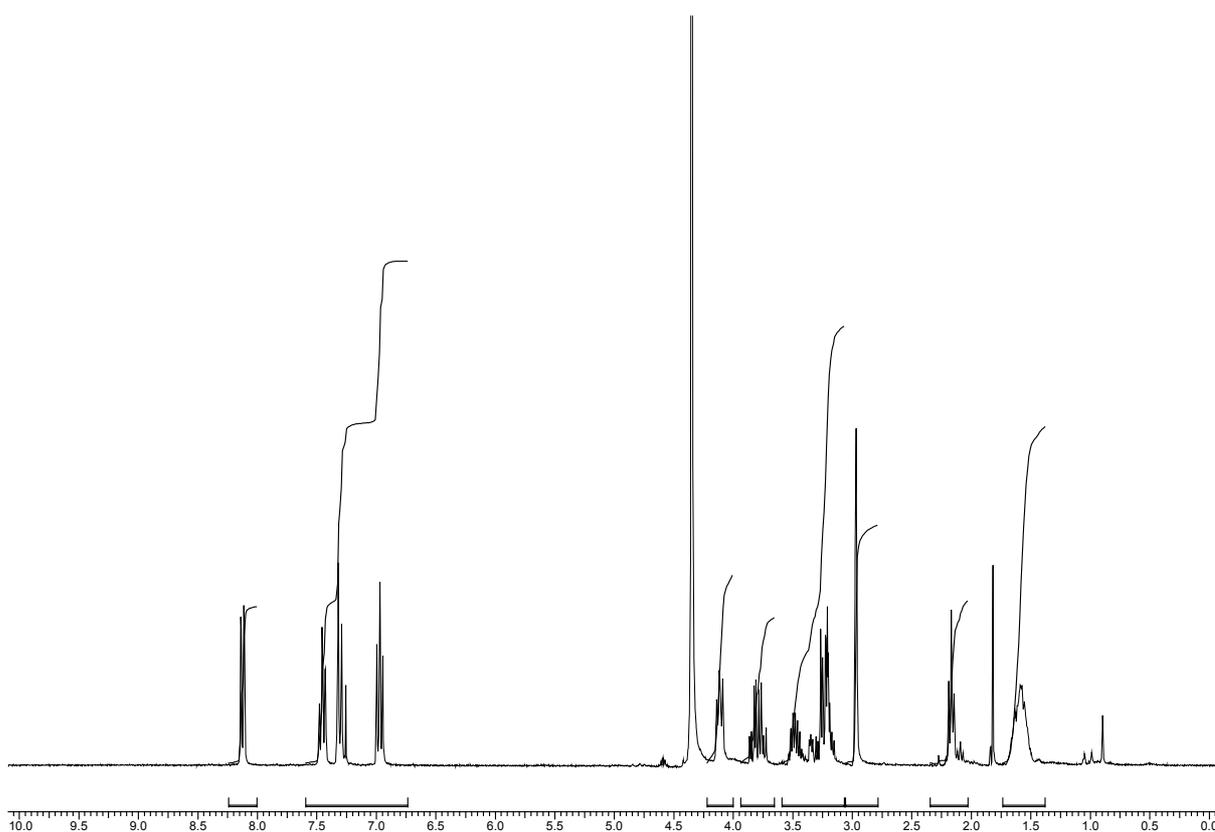


Abbildung 60: ^1H -NMR-Spektrum von **39**

2-Oxo-cyclopentancarbonsäure-[5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl]ester (**40**)

In 70 ml THF werden 300 mg (1.1 mmol) **12** gelöst und mit 100 mg NEt_3 und 830 mg (5.3 mmol) **41** versetzt und 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 320 mg (81%) **40**, als gelben Sirup.

R_f -Wert: 0.51 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **40**: δ = 8.50 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.66 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.47 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.21 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.28-4.10 (m, 4H, H-1, H-5), 3.14 (t, 1H, J =9.17 Hz, H-2'), 2.31-2.09 (m, 6H, H-4', H-5', H-6'), 1.90-1.58 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **40**: δ = 212.54 (C-3'), 177.98 (C-12), 169.56 (C-1'), 141.71 (C-6), 134.03 (C-8), 127.91 (C-10), 122.41 (C-11), 121.28 (C-9), 114.69 (C-7), 64.86 (C-1), 54.96 (C-2'), 45.99 (C-5), 38.18 (C-4'), 28.41 (C-4), 27.40 (C-6'), 26.81 (C-2), 23.42 (C-3), 19.13 (C-5') ppm.

MS(ESI): 414.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 392.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

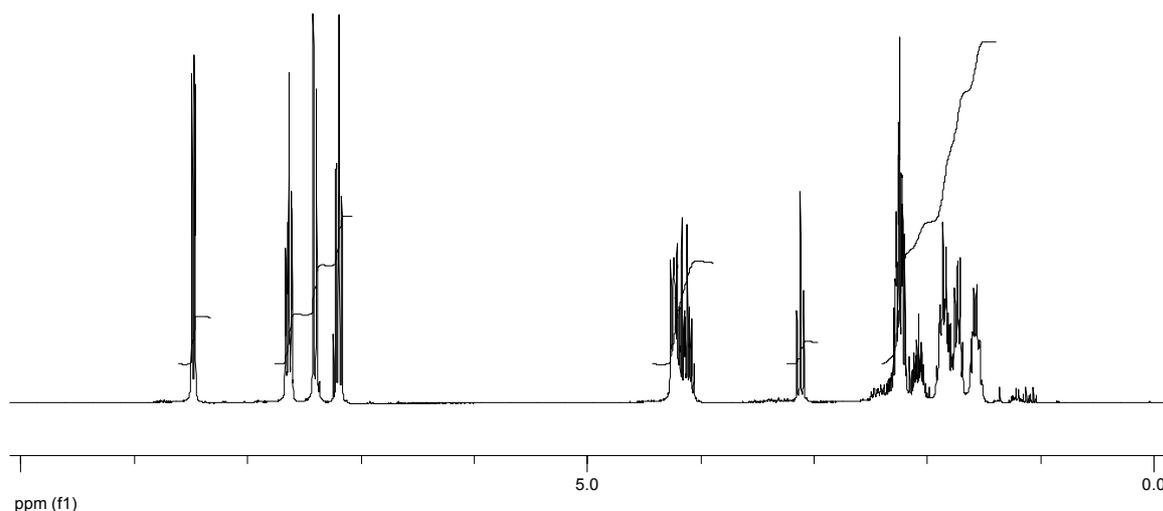


Abbildung 61: $^1\text{H-NMR}$ von **40**

Acrylsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**42**)

Zu einer Lösung von 500 mg (1.7 mmol) **12** in 25 ml abs. THF werden bei 0 °C 516 mg (5.1 mmol) NEt_3 und 180 mg (2 mmol) Acrylsäurechlorid gegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wird mit 20 ml H_2O versetzt das THF i. Vak. entfernt und die wässrige Phase mit CHCl_3 (3x 15 ml) extrahiert. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt. Beim

einrotieren der Produktfraktionen wird Hydrochinon zur Stabilisierung des Acrylesters zugesetzt.

⇒ isol. Ausbeute: 560 mg (90%) **42**, als gelbe Kristalle mit ca. 10% Hydrochinon

R_F-Wert: 0.76 (CE 1:2 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **42**: δ= 8.48 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.62 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.35 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.19 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.42 (d, 1H, J= 17.3, Hz, H-1'), 6.10 (dd, 1H, J= 17.3, 10.3 Hz, H-2a'), 5.75 (d, 1H, J= 10.3 Hz, H-2b'), 4.30 (t, 2H, J= 7.5 Hz, H-5), 4.10 (t, 2H, J= 6.2 Hz, H-1), 1.90-1.82 (m, 2H, H-2), 1.69-1.56 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **42**: δ= 178.15 (C-12), 166.48 (C-1'), 141.71 (C-6), 134.20 (C-8), 131.12 (C-3'), 128.44 (C-2'), 128.04 (C-10), 122.33 (C-11), 121.48 (C-9), 114.62 (C-7), 64.27 (C-1), 46.07 (C-5), 29.80 (C-2), 28.52 (C-4), 23.50 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 335(47) [M⁺], 208(100), 180(15), 110(13), 55(25).

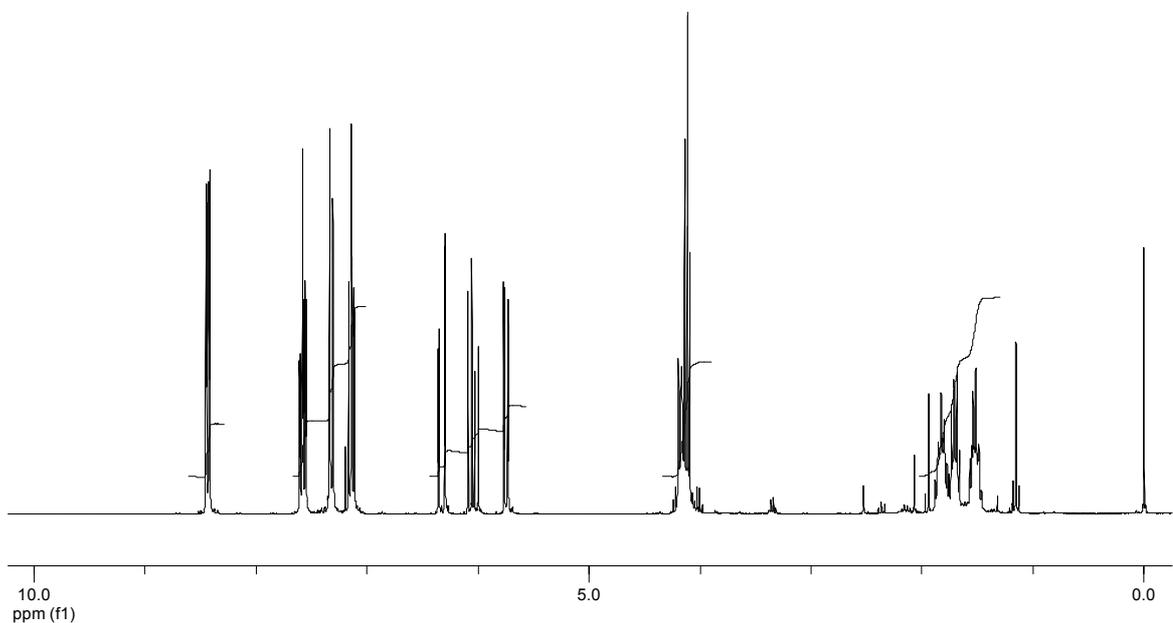


Abbildung 62: ¹H-NMR von **42**

3-Phenyl-acrylsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (43)

Zu einer Lösung von 500 mg (1.78 mmol) **12** in 10 ml THF werden bei 0 °C 0.24 ml NEt₃ und 908 mg (5.34 mmol) Zimtsäurechlorid gegeben. Die Lösung wird 4 h gerührt, wobei sie sich auf RT erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird in CHCl₃ aufgenommen und durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

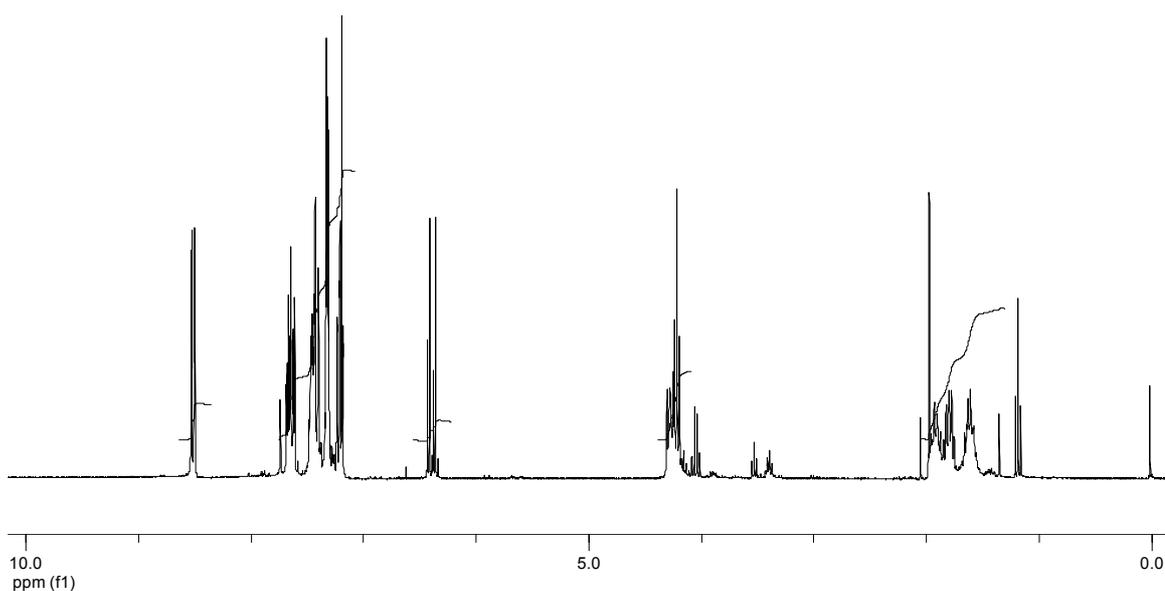
⇒ isol. Ausbeute: 631 mg (86%) **43**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.64 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **43**: δ= 8.54 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.71 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.49 (m, 1H, H-3'), 7.42-7.34 (m, 7H, H_{ar.}), 7.23 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.44 (d, 1H, J= 16 Hz, H-2'), 4.22 (m, 4H, H-1, H-5), 1.97-1.58 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **43**: δ= 177.95 (C-12), 167.11 (C-1'), 145.11 (C-2'), 141.62 (C-6), 134.11 (C-8), 130.52 (C_{ph.}), 129.51 (C_{ph.}), 128.34 (C_{ph.}), 127.92 (C-10), 122.32 (C-11), 121.38 (C-9), 118.02 (C-3'), 114.57 (C-7), 64.27 (C-1), 45.99 (C-5), 28.62 (C-2), 26.94 (C-4), 23.57 (C-3) ppm.

MS(ESI) m/z(%): 434 [M⁺+Na], 412 [M⁺].

Abbildung 63: $^1\text{H-NMR}$ von **43****3-(2-Furyl)-acrylsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (44)**

533 mg (4 mmol) **45** werden in 6 ml DMF/H₂O (5:1) gelöst, mit 258 mg (4 mmol) KOH versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dann werden 688 mg (2 mmol) **14**, gelöst in wenig DMF, zugegeben und die Mischung 12 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird mit 20 ml H₂O versetzt und mit CHCl₃ (2x15 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 480 mg (60%) **44**, als gelbe Kristalle

Smp.: 100-104°C

R_f-Wert: 0.56 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) von **44** δ = 8.51 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.63 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.34 (m, 4H, H_{ar.}, H-3', H_{fur.}), 7.16 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.52 (m, 1H, H_{fur.}), 6.37 (m, 1H, H_{fur.}), 6.23 (d, 1H, J= 30 Hz, H-2'), 4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.89-1.53 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **44**: δ =178.02 (C-12), 167.19 (C-1'), 150.90 ($\text{C}_{\text{fur.}}$), 144.93 ($\text{C}_{\text{fur.}}$) 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 131.37 (C-2'), 127.91 (C-10), 122.33 (C-11), 121.33 (C-9), 115.90($\text{C}_{\text{fur.}}$), 115.08($\text{C}_{\text{fur.}}$), 114.69 (C-7), 112.37 (C-3'), 64.17 (C-1), 46.04 (C-5), 29.46 (C-2), 26.93 (C-4), 22.84 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 401(17) [M^+], 309(21), 208(100), 195(72), 180(9), 167(16), 138(25), 121(55), 94(11), 84(21), 69(38), 56(14), 43(36).

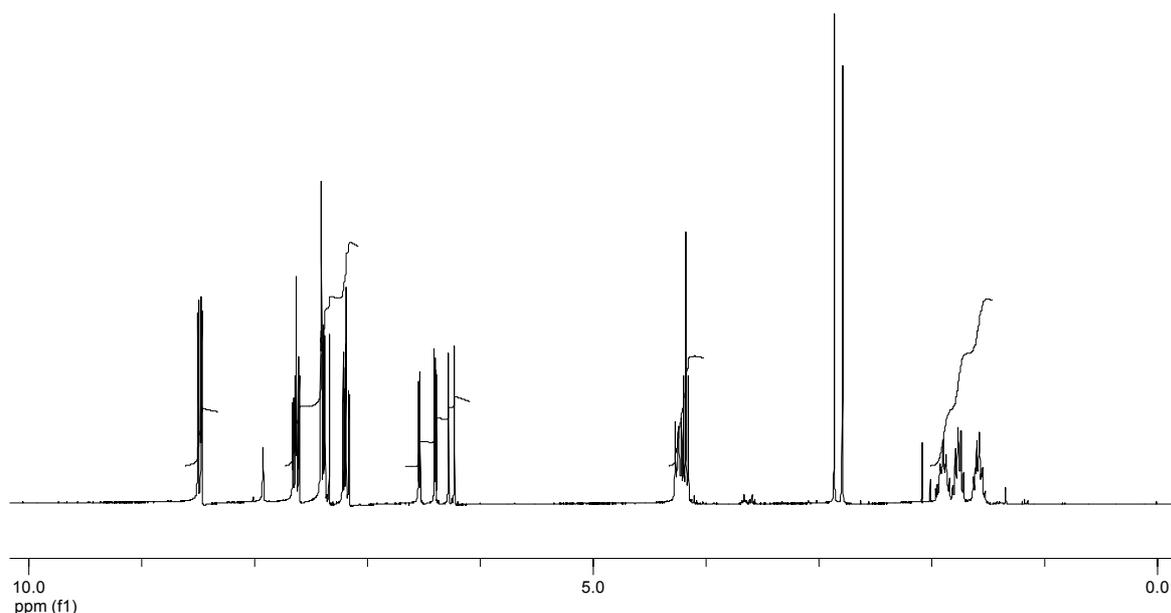


Abbildung 64: ^1H -NMR von **44**

2-Oxo-1-{2-[5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentyloxycarbonyl]-ethyl}-cyclopentanecarbonsäureethylester (49**)**

Nach AAV 4 werden 300 mg (0.9 mmol) **42** auf die Festphase gebracht, mit 6 ml Wasser und 0.2 ml einer 20%igen TEAH-Lsg. und 170 mg (1.1 mmol) **41** versetzt und 15 h bei RT heftig gerührt. Anschließend wird filtriert nach AAV 5 von der Festphase getrennt und das Rohprodukt durch SC (CE 2:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 158 mg (36%) **49**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.16 (CE 2:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **49**: δ = 8.51 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.68 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.471 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.19 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.27 (t, 2H, J = 8.26 Hz, H-5), 4.10-4.03 (m, 4H, H-1, H-1'''), 2.54-2.23 (m, 6H, H-4'', H-5'', H-4), 1.96-1.83 (m, 6H, H-6'', H-2, H-3), 1.70-1.67 (m, 2H, H-2'), 1.56-1.54 (m, 2H, H-3'), 1.17 (t, 3H, J = 7.13 Hz, H-2''') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **49**: δ = 214.73 (C-3''), 178.06 (C-12), 173.20 (C-1'), 171.18 (C-1''), 141.78 (C-6), 134.07 (C-8), 128.09 (C-10), 122.54 (C-11), 121.36 (C-9), 114.59 (C-7), 64.27 (C-1), 61.66 (C-1'''), 59.22 (C-2''), 46.06 (C-5), 38.07 (C-4''), 33.99 (C-2'), 29.85 (C-4), 28.53 (C-5''), 28.47 (C-3'), 26.98 (C-2), 23.51 (C-3), 19.72 (C-6''), 14.20 (C-2''') ppm.

MS(EI) m/z (%): 491(8) [M^+], 335(7), 243(6), 208(41), 195(100), 167(25), 137(10), 105(9), 84(12), 69(28), 43(17).

4,4-Bis-ethoxycarbonyl-hept-6-en-säure-[5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl]ester (**50**)

Nach AAV 3 werden 200 mg (0.6 mmol) Acrylester **42** auf 0.5 g RP-Material aufgebracht. Danach werden 10 ml TEAH-Lsg. (20%) und 1 g (5 mmol) Diethylallylmalonat **46** zugegeben und die Mischung 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird filtriert nach AAV 4 die Reaktionsprodukte von der Festphase getrennt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 236 mg (73%) **50**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.55 (CE 1:2 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **50**: δ = 8.46 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.60 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.35 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.18 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.63-5.53 (m, 1H, H-6'), 5.07-5.00 (m, 2H, H-7'), 4.22-4.20 (t, 2H, J = 8.4 Hz, H-5), 4.17-4.01 (m, 6H, H-1, H-9', H-9''), 2.56 (d, 2H, J = 7.4 Hz, H-5'), 2.29-2.23 (m, 2H, H-2'), 2.17-2.11 (m, 2H, H-3'), 1.84 (m, 2H, H-2), 1.68 (m, 2H, H-4), 1.53 (m, 2H, H-3), 1.15 (t, 6H, J = 7.2 Hz, H-10', H-10'') ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **50**: δ = 178.10 (C-12), 172.88 (C-1'), 170.83 (C-8', C-8''), 141.69 (C-6), 134.00 (C-8), 132.11 (C-6'), 127.96 (C-10), 122.45 (C-11), 121.33 (C-9), 119.49 (C-7'), 114.56 (C-7), 64.28 (C-1), 61.51 (C-9', C-9''), 56.66 (C-4'), 45.99 (C-5), 37.68 (C-5'), 29.47 (C-2), 28.49 (C-2'), 27.70 (C-4), 26.89 (C-3'), 23.37 (C-3), 14.19 (C-10', C-10'') ppm.

MS(EI) m/z (%): 535(19) [M^+], 490(6), 462(20), 416(13), 336(9), 280(13), 264(7), 222(8), 208(100), 196(8), 180(9), 29(10).

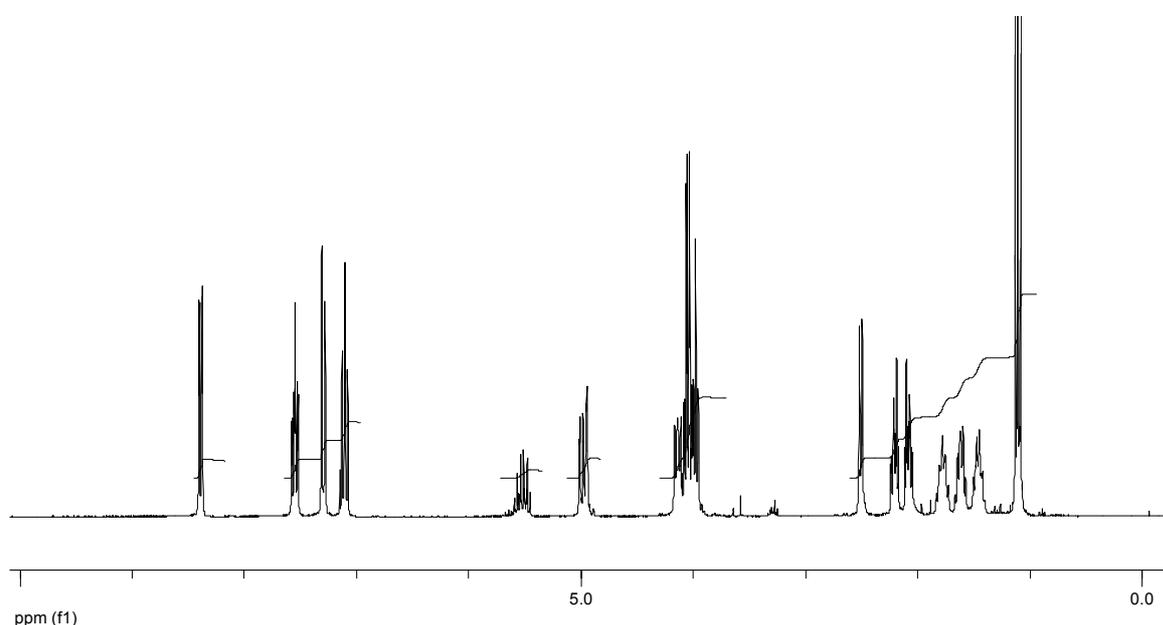


Abbildung 65: ^1H -NMR von **50**

1-Allyl-2-oxo-cyclopentanecarbonsäure-[5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl]ester (**51**)

Nach AAV 4 werden 320 mg (0.8 mmol) **40** auf die Festphase aufgezogen, mit 7 ml H_2O , 0.2 ml einer 20%iger TEAH-Lsg und 300 mg (3 mmol) **1** versetzt und 15 h bei RT heftig gerührt. Anschließend wird nach AAV 5 aufgearbeitet und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 85 mg (25%) **51**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.38 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **51**: δ = 8.51 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.22 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.66-5.57 (m, 1H, H-9'), 5.07-5.01 (m, 2H, H-10'), 4.28 (t, 2H, J = 8.17 Hz, H-5), 4.15-4.05 (m, 2H, H-1), 2.64-2.57 (m, 2H, H-8'), 2.37-2.27 (m, 4H, H-4, H-4'), 1.94-1.83 (m, 4H, H-2, H-3), 1.73-1.68 (m, 2H, H-5'), 1.54-1.52 (m, 2H, H-6') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **51**: δ = 214.65 (C-3'), 178.08 (C-12), 171.05 (C-1'), 141.79 (C-6), 134.08 (C-8), 133.01 (C-9'), 128.13 (C-10), 122.57 (C-11), 121.37 (C-9), 119.33 (C-10'), 114.60 (C-7), 64.90 (C-1), 60.14 (C-2'), 46.03 (C-5), 38.22 (C-4'), 37.94 (C-9'), 32.18 (C-4), 28.43 (C-2), 26.87 (C-5'), 23.27 (C-3), 19.65 (C-6') ppm.

MS(EI) m/z (%): 431(22) [M^+], 375(10), 282(16), 208(100), 180(9), 95(5), 67(5), 41(6).

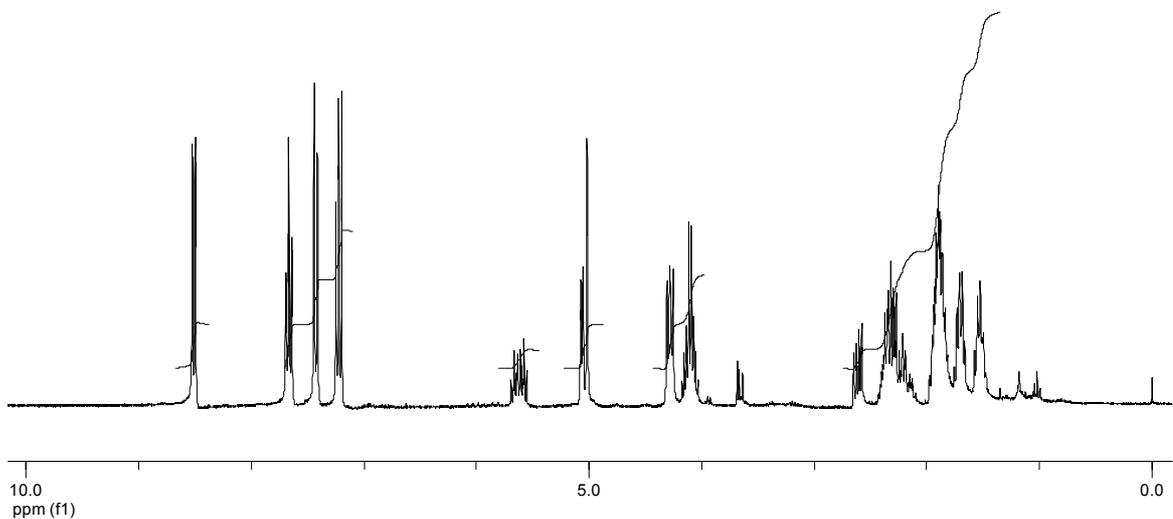


Abbildung 66: $^1\text{H-NMR}$ von **51**

1-(3-Methoxycarbonyl-allyl)-2-oxo-cyclopentanecarbonsäure-[5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl]ester (53)

Nach AAV 4 werden 260 mg (0.66 mmol) **40** auf die Festphase aufgezogen, mit 7 ml Wasser, 0.2 ml einer 20%iger TEAH-Lsg und 3 ml (3 mmol) **52** versetzt und 15 h bei RT heftig gerührt. Anschließend wird nach AAV 5 aufgearbeitet und das Rohprodukt durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

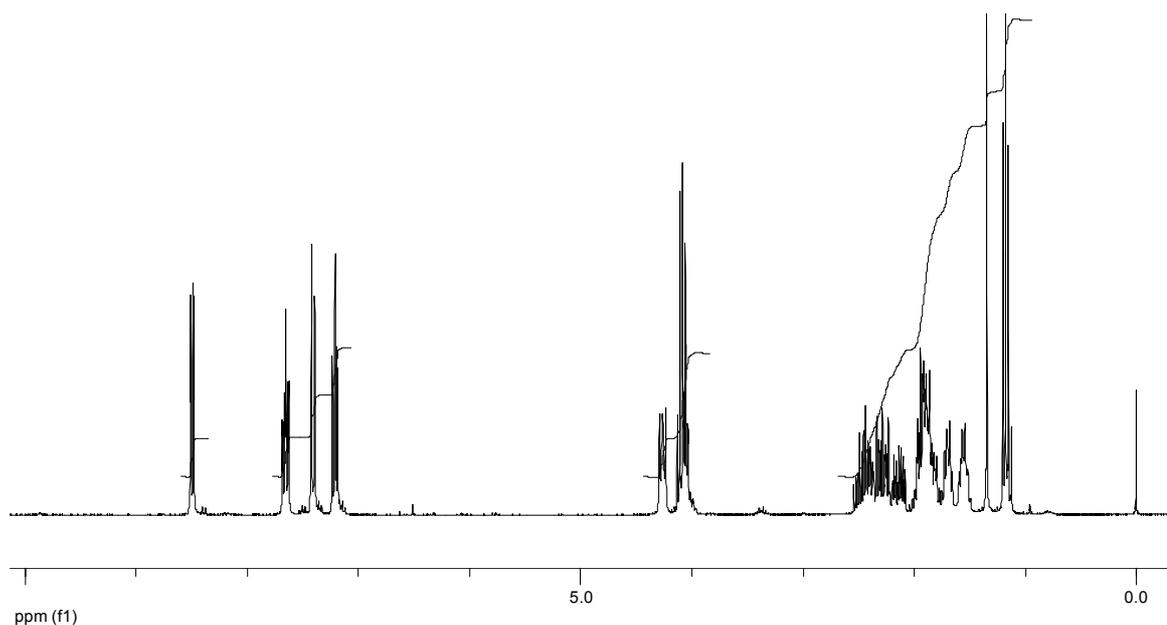
⇒ isol. Ausbeute: 110 mg (34%) **53**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.42 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **53**: δ= 8.51 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.67 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.22 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 7.20 (dt, 1H, J= 15.6, 7.5 Hz, H-8'), 5.82 (d, 1H, J= 15.6 Hz, H-9'), 4.28 (t, 2H, J= 8.17 Hz, H-5), 4.12-4.07 (m, 2H, H-1), 3.62 (s, 3H, H-1'''), 2.79-2.70 (m, 1H, H-7'a), 2.42-2.15 (m, 4H, H-4, H-4'), 1.90-1.82 (m, 5H, H-2, H-3, H-7'b), 1.73-1.68 (m, 2H, H-5'), 1.60-1.45 (m, 2H, H-6') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **53**: δ= 213.83 (C-3'), 178.08 (C-12), 170.53 (C-1'), 166.42 (C-10'), 143.44 (C-8'), 141.77 (C-6), 134.07 (C-8), 133.12 (C-9'), 128.14 (C-10), 122.57 (C-11), 121.35 (C-9), 114.64 (C-7), 64.84 (C-1), 59.62 (C-2'), 51.70 (C-1'''), 46.04 (C-5), 37.90 (C-4'), 36.04 (C-7'), 32.60 (C-4), 28.41 (C-2), 26.86 (C-5'), 23.27 (C-3), 19.65 (C-6') ppm.

MS(EI) m/z (%): 489(15) [M⁺], 391(12), 208(100), 195(14).

Abbildung 67: $^1\text{H-NMR}$ von **53**

3,3-Diphenyl-propsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (**54**)

460 mg (1.1 mmol) **43**, 275 mg (1.1 mmol) Trimethylphenylstannan und 25 mg (0.05 mmol) Rh(I)-Kat werden in 4 ml Wasser gegeben und bei 50 °C über Nacht gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden 500 mg *RP* gegeben, über eine Fritte mit *RP* abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird mit Chloroform von der Festphase getrennt und einrotiert. Das Rohprodukt hat eine Reinheit von 75%. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 5:1 v/v) weiter gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 475 mg (88%) **54**, als gelb-braunes Öl

R_f -Wert: 0.6 (CM 5:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **54**: $\delta = 8.46$ (dd, 2H, $J = 8.0, 1.5$, H_{ar}), 7.60 (m, 2H, H_{ar}), 7.19 (m, 14H, H_{ar}), 4.08 (m, 5H, H-1, H-5, H-3'), 2.98 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, C-2'), 1.63 (m, 6H, H-2, H-4, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **54**: δ = 178.12 (C-12), 172.0 (C-22), 143.5 (C_{Ph}), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.7 (C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 128.08 (C-10), 126.7 (C_{Ph}), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 64.1 (C-5), 47.3 (C-3'), 46.0 (C-5), 41.0 (C-2'), 28.5 (C-4), 26.8 (C-2), 23.2 (C-3) ppm.

MS(EI) $m/z(\%)$: 489(5) [M^+], 479(10), 208(100), 180(30), 166(20), 156(28), 121(55), 65(45).

3-(2-Furyl)-3-phenyl-pentansäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (**55**)

460 mg (1.1 mmol) **44**, 275 mg (1.1 mmol) Trimethylphenylstannan und 25 mg (0.05 mmol) Rh(I)-Kat werden in 4 ml Wasser gegeben und bei 50 °C über Nacht gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden 500 mg *RP* gegeben, über eine Fritte mit *RP* abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird mit Chloroform von der Festphase getrennt und einrotiert. Das Rohprodukt hat eine Reinheit von 66%. Das Rohprodukt wird durch SC (CM 5:1 v/v) weiter gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 435 mg (82%) **55**, als gelb-braunes Öl

R_f -Wert: 0.44 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **55**: δ = 8.49 (dd, 2H, J = 8.0, 1.6 Hz, H_{ar}), 7.64 (m, 2H, H_{ar}), 7.30 (m, 10H, H_{ar}), 6.54 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, H_{ar}), 6.39 (dd, 1H, J = 3.4, 1.8 Hz, H_{ar}), 4.37 (m, 4H, H-1, H-5), 4.01 (m, 1H, H-3'), 2.94 (m, 2H, H-2'), 1.75 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **55**: δ = 178.1 (C-12), 171.5 (C-1), 167.2 (C_{fu}), 150.9 (C_{fu}), 144.9 (C_{ph}), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.7 (C_{ph}), 128.1 (C_{ph}), 128.08 (C-10), 127.2 (C_{ph}), 122.55 (C-11), 122.55 (C-11), 115.7 (C_{fu}), 115.1 (C_{fu}), 114.66 (C-7), 64.2 (C-1), 46.1 (C-5), 41.6 (C-3'), 39.9 (C-2'), 28.6 (C-2), 27.0 (C-4), 23.6 (C-3) ppm.

MS(EI) $m/z(\%)$: 479(2) [M^+], 401(3), 222(5), 208(90), 180(31), 166(23), 157(43), 121(100), 65(40):

4-Dimethylaminobenzaldehydoxim (68)

Zu 1.5 g (10 mmol) des Aldehyds in 60 ml H₂O werden 1.64 g (20 mmol) NaOAc, 1.4 g (20 mmol) NH₂OH·HCl gegeben und 4 h bei 90 °C erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen, in CHCl₃ aufgenommen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.48 g (90%) **68**, als farblose Kristalle

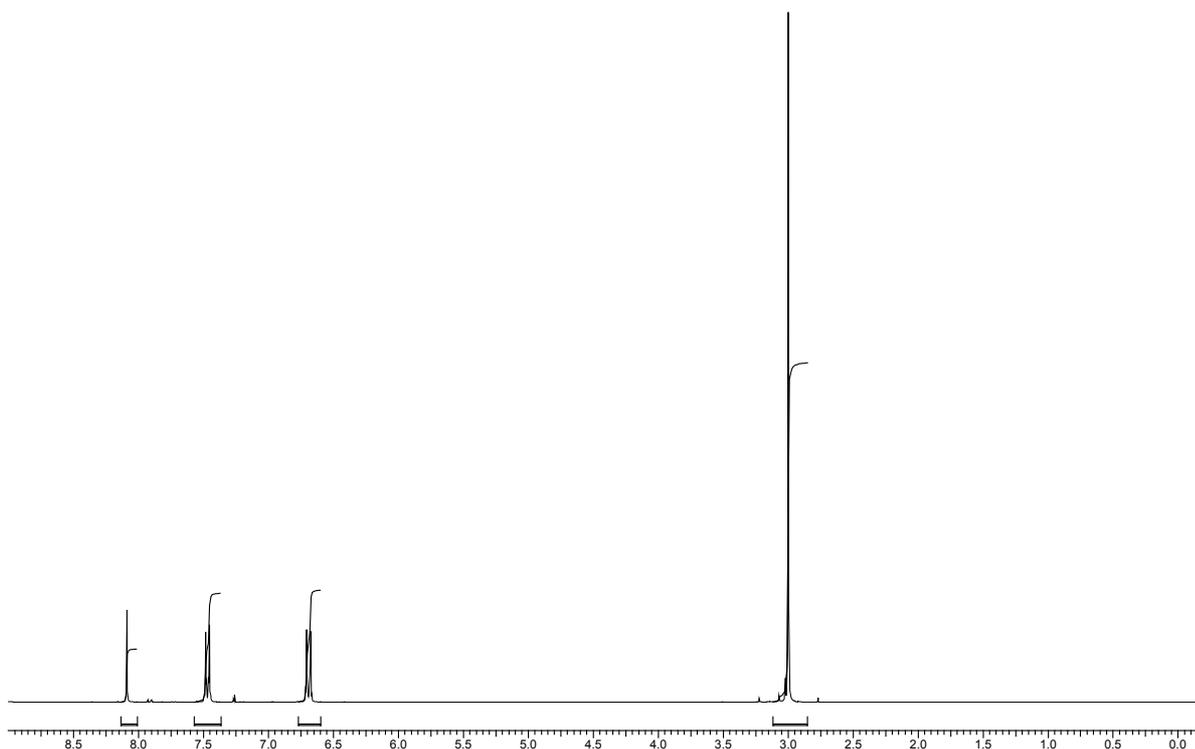
Smp.: 137 °C

R_f-Wert: 0.67 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **68**: δ= 9.10 (s, br, OH), 8.09 (s, H_{ald.}), 7.48 (m, 2H, H_{ar.}), 6.70 (m, 2H, H_{ar.}), 3.02 (s, 6H, H_{me}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **68**: δ= 150.53 (C_{ald.}) 128.57 (C_{ar.}), 119.72 (C_{ar, subst.}), 112.05 (C_{ar.}), 40.34 (C_{me}) ppm.

MS(EI) m/z(%): 164(100) [M⁺], 147 (30), 120(25), 105(13), 91(13), 77(18), 51 (7), 42(25).

Abbildung 68: ^1H -NMR von **68**

3,4-Dimethoxybenzaldehydoxim (**69**)

Zu 1.5 g (10 mmol) des Aldehyds **17** in 60 ml H_2O werden 1.64 g (20 mmol) NaOAc, 1.4 g (20 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ gegeben und 4 h bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen, in CHCl_3 aufgenommen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.629 g (90%) **69**, als farblose Kristalle

Smp.: $90\text{ }^\circ\text{C}$

R_f -Wert: 0.73 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **69**: $\delta = 8.41$ (s, br, 1H, OH), 8.08 (s, 1H, H_{ald}), 7.31 (m, 1H, H_{ar}), 7.01 (m, 1H, H_{ar}), 6.87 (m, 1H, H_{ar}), 3.89 (s, 6H, H_{me}) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **69**: $\delta = 150.90$ ($\text{C}_{\text{ar, subst.}}$), 150.33 (C_{ald}), 149.38 ($\text{C}_{\text{ar, subst.}}$), 124.88 ($\text{C}_{\text{ar, subst.}}$), 121.84 (C_{ar}), 110.84 (C_{ar}), 108.09 (C_{ar}), 56.02 (C_{me}) ppm.

MS(EI) $m/z(\%)$: 181(100) [M^+], 166(14), 138(34), 121(11), 79(15), 51(19).

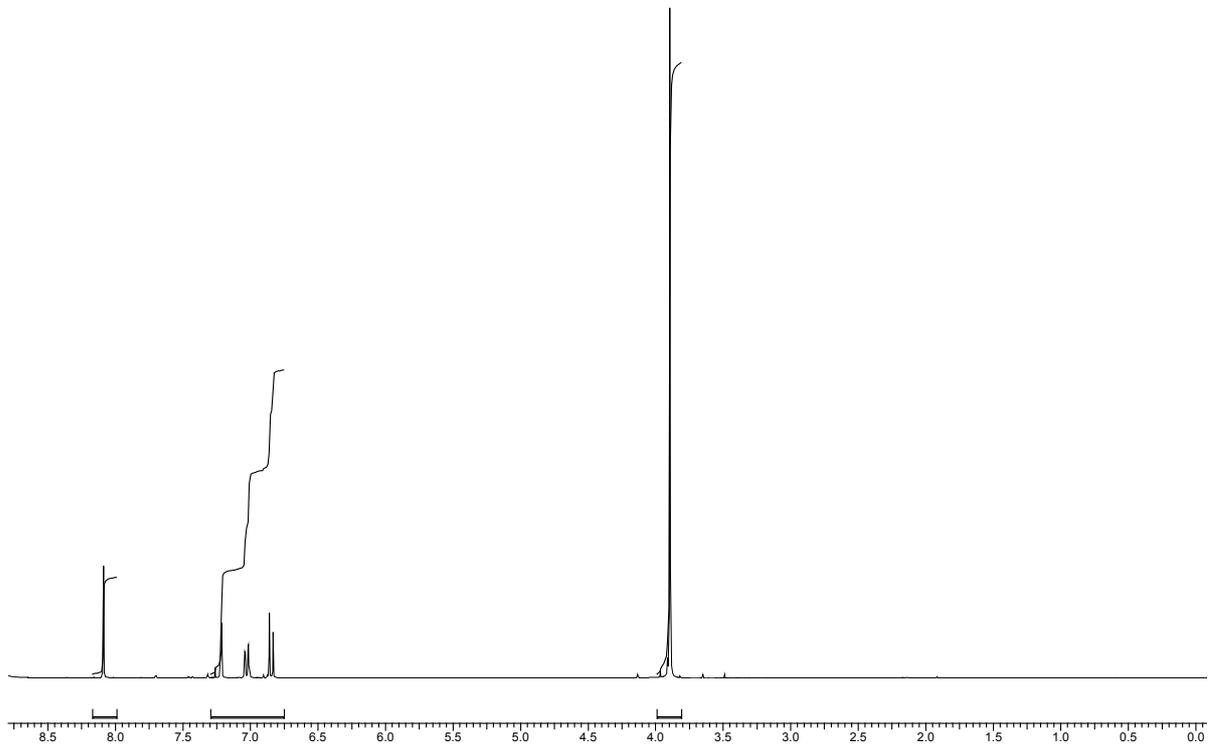


Abbildung 69: $^1\text{H-NMR}$ von **69**

4-Flourbenzaldehydoxim (**70**)

Zu 1.5 g (10 mmol) des Aldehyds **18** in 60 ml H_2O werden 1.64 g (20 mmol) NaOAc, 1.4 g (20 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ gegeben und 4 h bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen, in CHCl_3 aufgenommen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.32 g (95%) **70**, als farblose Kristalle

Smp.: $82\text{ }^\circ\text{C}$

R_f -Wert: 0.86 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **70**: $\delta = 8.09$ (s, br, 1H, OH), 8.14 (s, 1H, H_{ald}), 7.55 (m, 2H, H_{ar}), 7.08 (m, 2H, H_{ar}) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **70**: $\delta = 165.58$ ($\text{C}_{\text{ar. subst.}}$), 162.25 ($\text{C}_{\text{ar. subst.}}$), 149.46 ($\text{C}_{\text{ald.}}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 115.95 ($\text{C}_{\text{ar.}}$) ppm.

MS(EI) $m/z(\%)$: 139(100) [M^+], 121(11), 112(18), 96(75), 75(36).

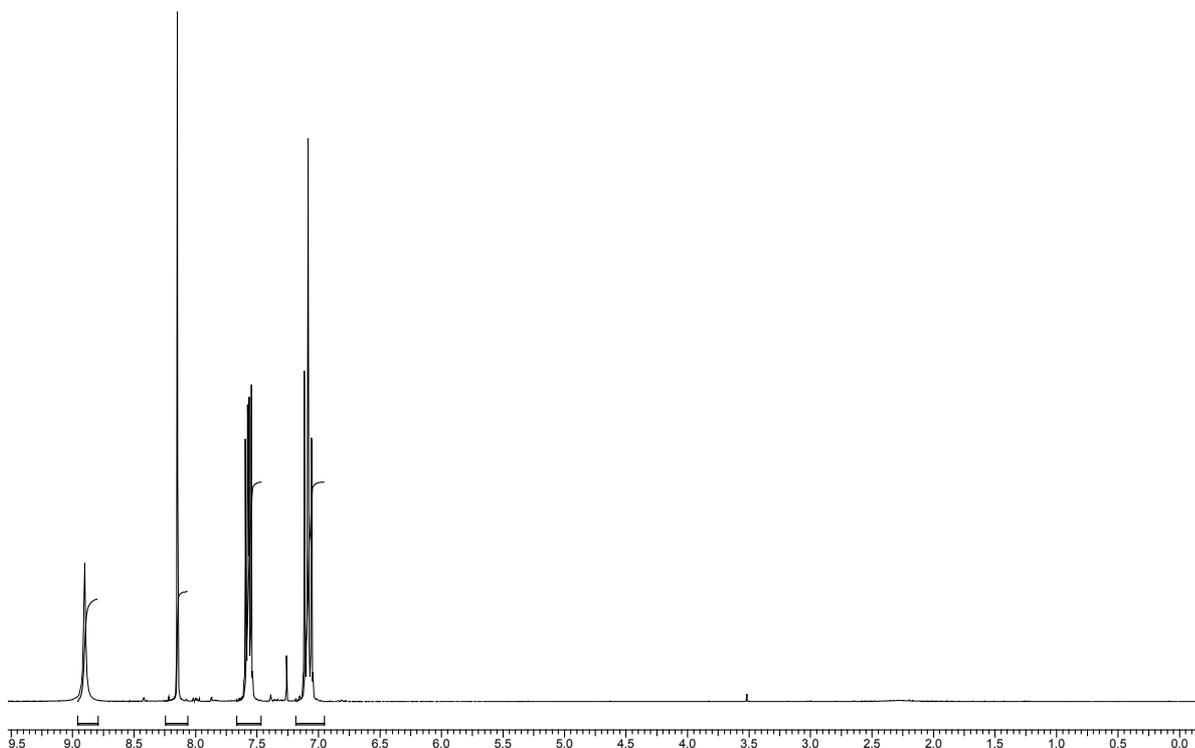


Abbildung 70: ^1H -NMR von **70**

2,3-Dimethylpentanaloxim (**71**)

Synthese nach AAV 6. Da das Oxim nicht kristallisierte, wurde mit CHCl_3 extrahiert und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Man erhält sowohl die Diastomeren Enantiomerenpaare, als auch die E/Z-Isomeren.

⇒ isol. Ausbeute: 1.088 g (81%) **71**, als farbloses Flüssigkeit

R_f -Wert: 0.87 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **71**: $\delta = 9.16$ (sbr., 1H, NOH), 7.22 (d, 0.75 H, $J = 7$ Hz, H-1), 6.45 (d, 0.25 H, $J = 8$ Hz, H-1), 3.00 - 2.88 (m, 0.25 H, H-2), 2.22 - 2.19 (m, 0.75 H, H-2), 1.34 - 1.26 (m, 3 H, H-6), 1.03 - 0.73 (m, 9H, H-3, H-4, H-5, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **71**: δ = 156.73, 156.10, 155.88, 155.33 (C-1), 38.86, 38.73, 38.63, 38.24 (C-2, C-3), 26.83, 26.75 (C-4), 15.91, 15.82, 15.70, 15.59 (C-7), 11.75, 11.65, 11.59, 11.43 (C-5, C-6) ppm.

MS(EI) m/z (%): 129(2) [M^+], 114(3), 100(16), 84(10), 73(100), 69(5), 57(20), 41(32).

Phenylacetaldehydoxim (**72**)

Synthese nach AAV 6. Das Produkt wird als Gemisch der E und Z Isomeren erhalten.

⇒ isol. Ausbeute: 1.088 g (81%) **72**, als farblosen Feststoff

Smp.: 100 °C

R_f -Wert: 0.76 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **72**: δ = 7.57 (t, 0.5H, J = 6.35 Hz, H-1, Z), 7.37-7.23 (m, 5H, H_{ar}), 6.93 (t, 0.5H, J = 5.33 Hz, H-1, E), 3.77 (d, 1H, J = 5.32 Hz, H-2, E), 3.64 (d, 1H, J = 6.33 Hz, H-2, Z) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **72**: δ = 150.98 (C-1, E), 150.82 (C-1, Z), 136.71 (C_{ar} , E), 136.16 (C_{ar} , Z), 129.5, 128.90, 126.83 (C_{ar}), 36.05 (C-2, E), 31.87 (C-2, Z) ppm.

MS(EI) m/z (%): 135(24) [M^+], 117(67), 91(100), 77(11), 65(33), 51(17), 39(20), 31(58).

5-(9-Oxo-9H-acridin-10yl)-pentansäure-(3-phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl-methyl)ester (**78**)

Zu einem 2-Phasen-System aus 10 ml CH_2Cl_2 und 10 ml NaOCL-Lsg. werden bei 0 °C 180 mg (0.54 mmol) **29** und 64 mg (0.54 mmol) **73** gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C und 12 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige mit CH_2Cl_2 (2x25 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 2:3 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 204 mg (84%) **78**, als gelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 46-48 °C

R_f-Wert : 0.64 (CE 2:3 v/v), orange (Anisaldehydreagenz)

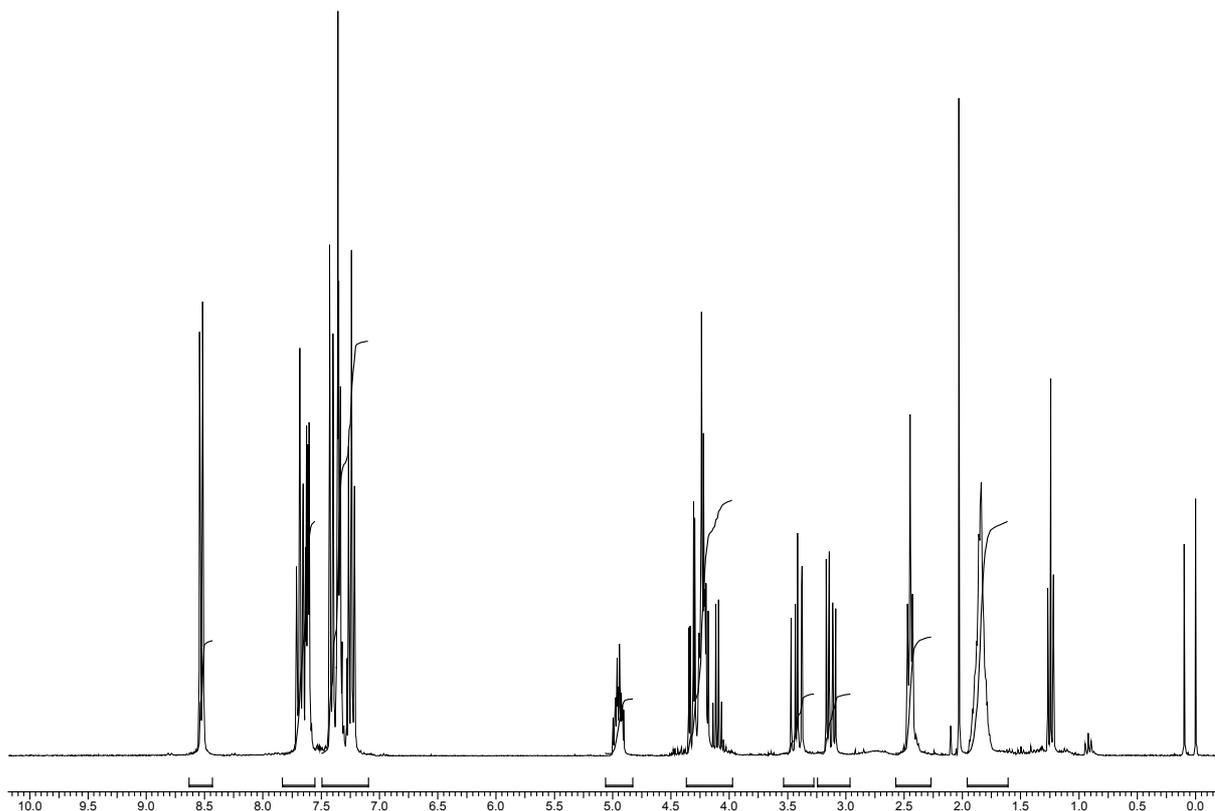
Nach AAV 4 werden 112 mg (0.34 mmol) **29** auf die Festphase gebracht und mit 20 ml NaOCl-Lsg. versetzt. Zu der Suspension werden 80 mg (0.64 mmol) **73** gegeben und 1 h bei 0 °C und 12 h bei RT stark gerührt. Die Trennung erfolgt gemäß AAV 5, lediglich wird zum waschen der Festphase nicht MeOH, sondern THF verwendet. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 2:3 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 139 mg (90%) **78**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **78**: δ= 8.55 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz H_{ar.}), 7.71-7.60 (m, 4H, H_{ar.}), 7.43-7.33 (m, 5H, H_{ar.}), 7.25 (ddd, J= 8.0, 7.0, 0.7 H_{ar.}), 4.95 (m, 1H, H-14), 4.34-4.18 (m, 4H, H-13, H-5), 3.43 (m, 1H, H-15a), 3.11 (m, 1H, H-15b), 2.44 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H-2), 1.87-1.78 (m, 4H, H-3, H-4), ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **78**: δ= 177.93 (C-12), 172.81 (C-1), 156.31 (C-16), 141.67 (C-6), 134.10 (C-8), 130.40, 129.14, 128.86, 127.93 (C-10), 127.00, 126.70, 122.41 (C-11), 121.35 (C-9), 114.64 (C-7), 78.28 (C-14), 65.20 (C-13) 45.74 (C-5), 37.21 (C-15), 33.67 (C-2), 26.58 (C-4), 22.15 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 454(22) [M⁺], 351(5), 309(30), 278(12), 251(41), 222(43), 208(100), 195(14), 180(19), 166(5), 152(3), 77(12), 55(10).

Abbildung 71. ^1H -NMR-Spektrum von **78**

5-(9-Oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentansäure-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (79**)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1 mmol) **29**
 146 mg (1.2 mmol) **75**

⇒ isol. Ausbeute: 180 mg (40%) **79**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.12 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **79**: δ = 8.56 (m, 3H, $\text{H}_{\text{py.}}$, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.97 (m, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 7.70 (m, 3H, $\text{H}_{\text{py.}}$, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.43 ($d_{\text{br.}}$, 2H, J = 8.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.21 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz; $\text{H}_{\text{ar.}}$), 5.00 (m, 1H, $\text{H-5}'$), 4.36-4.21 (m, 4H, H-5 , $\text{H-6}'$), 3.57 (m, 1H, $\text{H-4}'\text{a}$), 3.37 (m, 1H, $\text{H-4}'\text{b}$), 2.45 (t, 2H, J = 6.58 Hz, H-2), 1.94-1.86 (m, 4H, H-3 , H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **79**: $\delta=177.96$ (C-12), 172.78 (C-1), 158.31 (C-3'), 149.43 (C_{py}), 148.96 (C_{py}), 141.71 (C-6), 136.55 (C_{py}), 134.08 (C-8), 127.95 (C-10), 124.45 (C_{py}), 122.43 (C_{py}), 121.76 (C-11), 121.33 (C-9), 114.58 (C-7), 78.98 (C-5'), 65.14 (C-6'), 45.77 (C-5), 36.65 (C-4'), 33.59 (C-2), 26.59 (C-4), 22.16 (C-3) ppm.

MS(ESI): 478.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 456.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

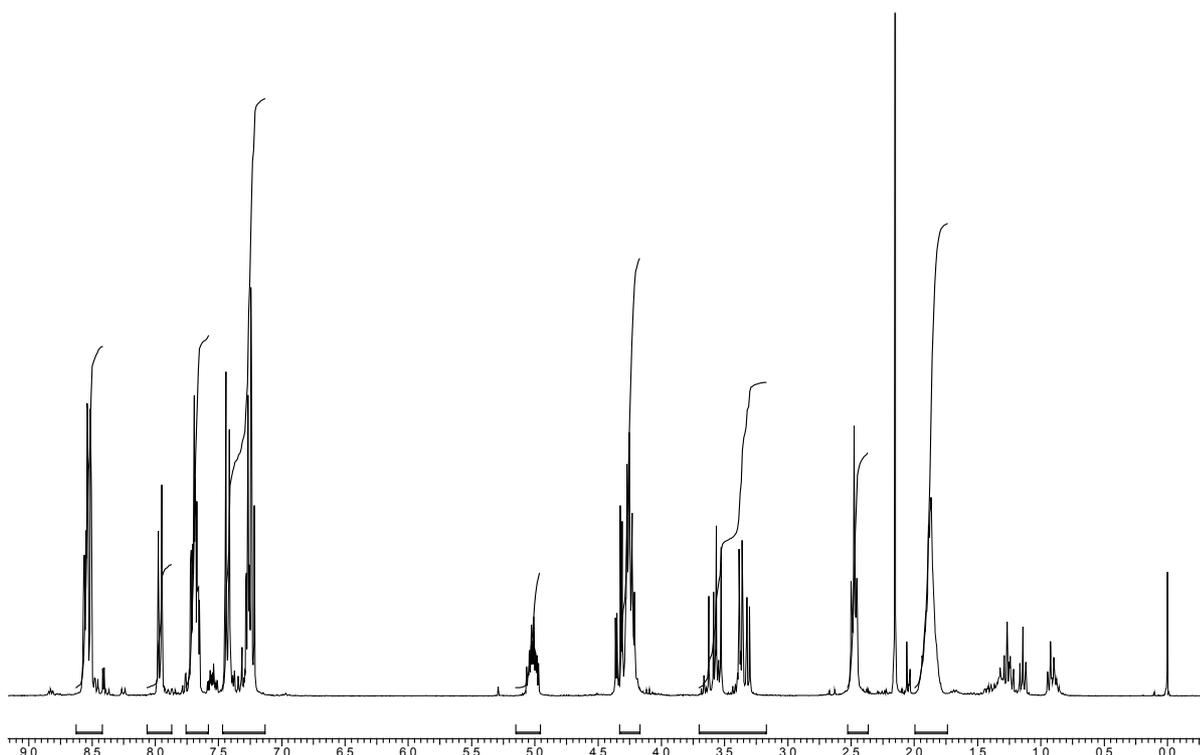


Abbildung 72: ^1H -NMR von **79**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-3-methyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (80)

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1 mmol) **29**
65 mg (1.2 mmol) **74**

⇒ isol. Ausbeute: 180 mg (46%) **80**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.12 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **80**: δ = 8.51 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.40 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.22 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz H_{ar}), 4.74 (m, 1H, H-5'), 4.30-4.03 (m, 4H, H-5, H-6'), 2.99 (m, 1H, H-4'-a), 2.67 (m, 1H, H-4'-b), 2.45 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H-2), 1.96-1.83 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **80**: δ =177.96 (C-12), 172.83 (C-1), 155.13 (C-3'), 141.67 (C-6), 134.09 (C-8), 127.92 (C-10), 122.43 (C-11), 121.34 (C-9), 114.61 (C-7), 77.25 (C-5'), 65.27 (C-6'), 45.77 (C-5), 41.04 (C-4'), 33.61 (C-2), 26.63 (C-4), 22.15 (C-3) 13.15 (C-7') ppm.

MS(ESI): 415.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

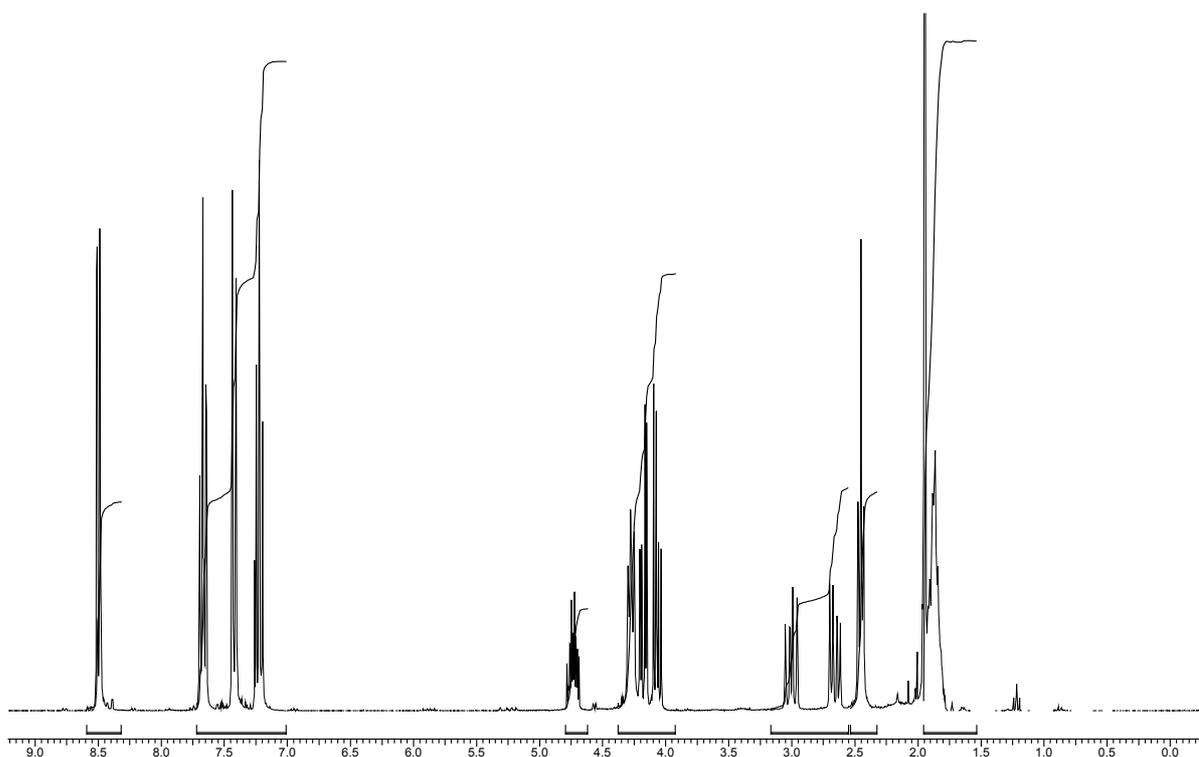


Abbildung 73: $^1\text{H-NMR}$ von **80**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-3-(4-benzyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (81)

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1.0 mmol) **29**
540 mg (4 mmol) **72**

⇒ isol. Ausbeute: 410 mg (87%) **81**, als gelben SirupR_f-Wert: 0.44 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **81**: δ= 8.51 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.62 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.59 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.38-7.10 (m, 7H, H_{ar.}), 4.66 (m, 1H, H-5'), 4.22 (t, 2H, J= 7.7 Hz, H-5), 4.09-3.93 (m, 2H, H-6'), 3.58 (d, 2H, J= 7.4 Hz, H-7'), 2.83 (m, 1H, H-4'a), 2.48 (m, 1H, H-4'b), 2.33 (t, 2H, J= 7.0 Hz, H-2), 1.94-1.74 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **81**: δ= 178.12 (C-12), 172.81 (C-1), 157.58 (C-3'), 141.72 (C-6), 135.60 (C_{ph.}), 134.12 (C-8), 129.72 (C_{ph.}), 129.53 (C_{ph.}), 128.99 (C_{ph.}), 128.86 (C_{ph.}), 128.54 (C_{ph.}), 128.03 (C-10), 122.48 (C-11), 121.39 (C-9), 114.60 (C-7), 77.46 (C-5'), 65.27 (C-6'), 45.98 (C-5), 38.67 (C-7'), 34.04 (C-4'), 33.52 (C-2), 26.63 (C-4), 21.17 (C-3) ppm.

MS(ESI): 485.3 [M+Na]⁺, 463.3 [M+H]⁺.**5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (82)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1.0 mmol) **29**
199 mg (1.20 mmol) **76**

⇒ isol. Ausbeute: 224 mg (45%) **82**, als gelben SirupR_f-Wert: 0.22 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **82**: δ = 8.48 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 8.12 (m, 2H, H_{ph}), 7.68 (m, 4H, H_{ph} , H_{ar}), 7.40 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.20 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.98 (m, 1H, H-5'), 4.32-4.13 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.40 (m, 1H, H-4'a), 3.12 (m, 1H, H-4'b), 2.42 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-2), 1.91-1.78 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **82**: δ = 178.10 (C-12), 172.77 (C-1), 154.68 (C-3'), 148.60 (C_{ph}), 141.71 (C-6), 135.18 (C_{ph}), 134.14 (C-8), 128.08 (C_{ph}), 127.46 (C-10), 124.13 (C_{ph}), 122.49 (C-11), 121.44 (C-9), 114.54 (C-7), 79.40 (C-5'), 64.88 (C-6'), 45.78 (C-5), 36.66 (C-4'), 33.59 (C-2), 26.64 (C-4), 22.13 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 499(5) [M^+], 278(7), 251(9), 222(14), 208(100), 195(9), 180(12), 117(10), 55(15), 43(22).

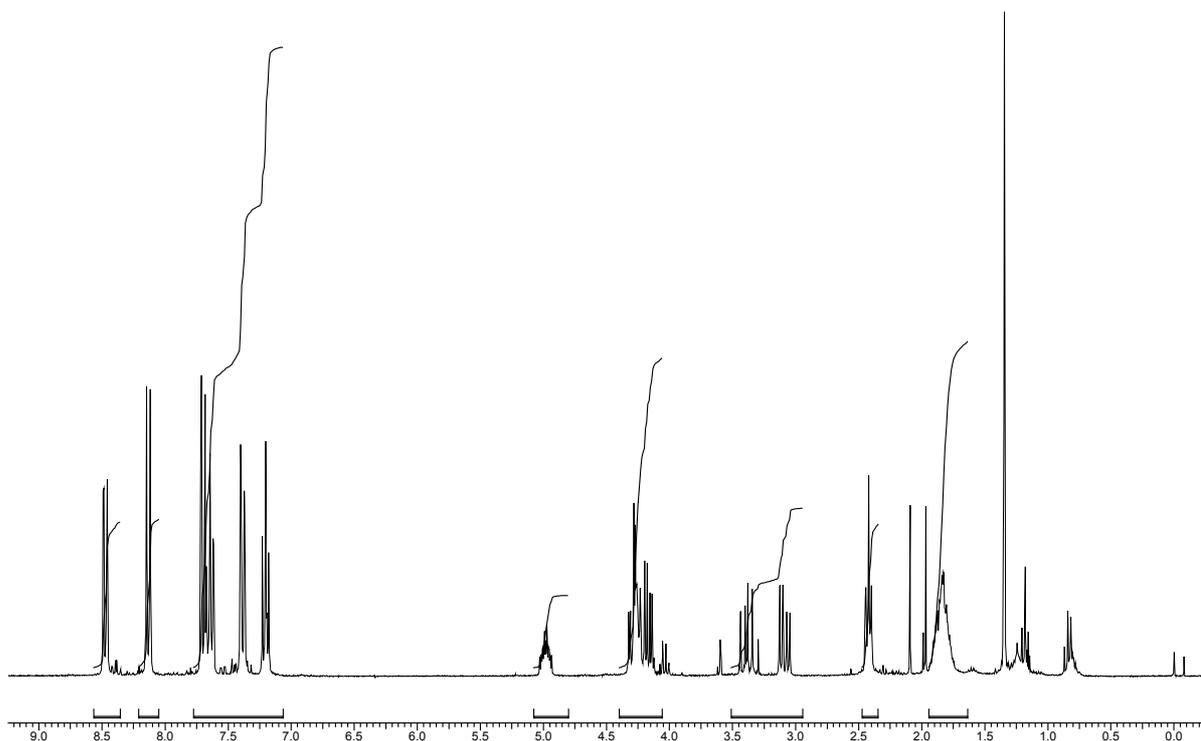


Abbildung 74: $^1\text{H-NMR}$ von **82**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (83)

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1 mmol) **29**
200 mg (1.1 mmol) **69**

⇒ isol. Ausbeute: 380 mg (74%) **83**, als gelben Kristalle

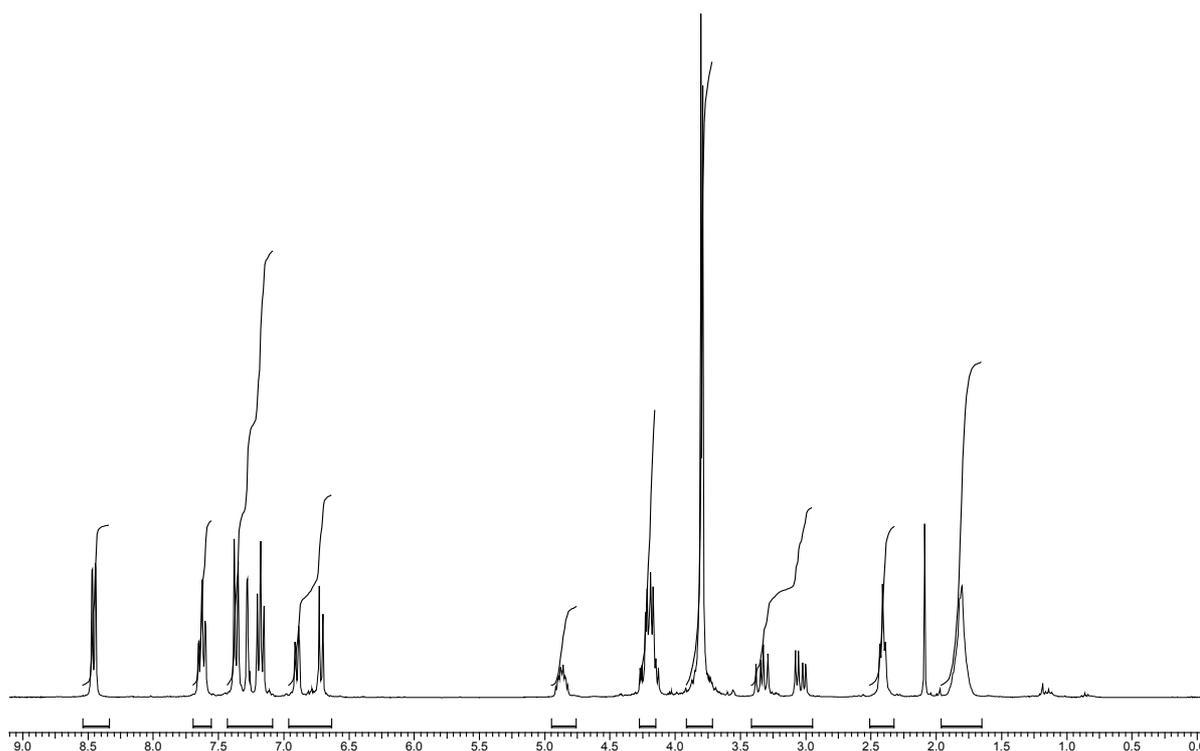
Smp.: 95-96 °C

R_f-Wert: 0.20 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **83**: δ= 8.47 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.65 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.37 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.26 (m, 1H, H_{ph.}), 7.22 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.90 (m, 1H, H_{ph.}), 6.70 (m, 1H, H_{ph.}), 4.89 (m, 1H, H-5'), 4.28-4.13 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.84 (s, 6H, H_{me.}), 3.34 (m, 1H, H-4'a), 3.05 (m, 1H, H-4'b), 2.40 (t, 2H, J= 7.0 Hz, H-2), 1.97-1.82 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **83**: δ= 177.88 (C-12), 172.82 (C-1), 156.06 (C-3'), 150.99 (C_{ph.}), 149.16 (C_{ph.}), 141.67 (C-6), 134.09 (C-8), 127.92 (C-10), 127.87 (C_{ph.}), 122.37 (C-11), 121.86 (C_{ph.}), 121.30 (C-9), 120.43 (C_{ph.}), 114.61 (C-7), 110.58 (C_{ph.}), 108.64 (C_{ph.}), 78.15 (C-5'), 65.17 (C-6'), 56.00 (C_{me.}), 45.72 (C-5), 37.35 (C-4'), 33.60 (C-2), 26.55 (C-4), 22.11 (C-3) ppm.

MS(ESI): 537.3 [M+Na]⁺, 515.4 [M+H]⁺.

Abbildung 75: $^1\text{H-NMR}$ von **83**

5-(9-Oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentansäure-3-(4-dimethylamino-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (84**)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1 mmol) **29**
 196 mg (1.2 mmol) **68**

⇒ isol. Ausbeute: 320 mg (65%) **84**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.28 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **84**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.74 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.48 (m, 4H, H_{ph} , H_{ar}), 7.24 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.62 (m, 2H, H_{ph}), 4.89 (m, 1H, H-5'), 4.30-4.19 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.42 (m, 1H, H-4'a), 3.10 (m, 1H, H-4'b), 2.95 (s, 6H, H_{me}), 2.46 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-2), 1.91-1.84 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **84**: δ = 178.06 (C-12), 172.91 (C-1), 156.25 (C-3'), 151.57 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 149.16 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 141.67 (C-6), 134.09 (C-8), 128.03 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 127.92 (C-10), 122.49 (C-11), 121.37 (C-9), 114.66 (C-7), 111.71 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 76.80 (C-5'), 65.47 (C-6'), 45.83 (C-5), 40.17 ($\text{C}_{\text{me.}}$), 37.64 (C-4'), 33.77 (C-2), 26.61 (C-4), 22.23 (C-3) ppm.

MS(ESI): 520.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-3-(4-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (85)

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1.0 mmol) **29**

166 mg (1.2 mmol) **70**

⇒ isol. Ausbeute: 330 mg (70%) **85**, als gelbe Kristalle

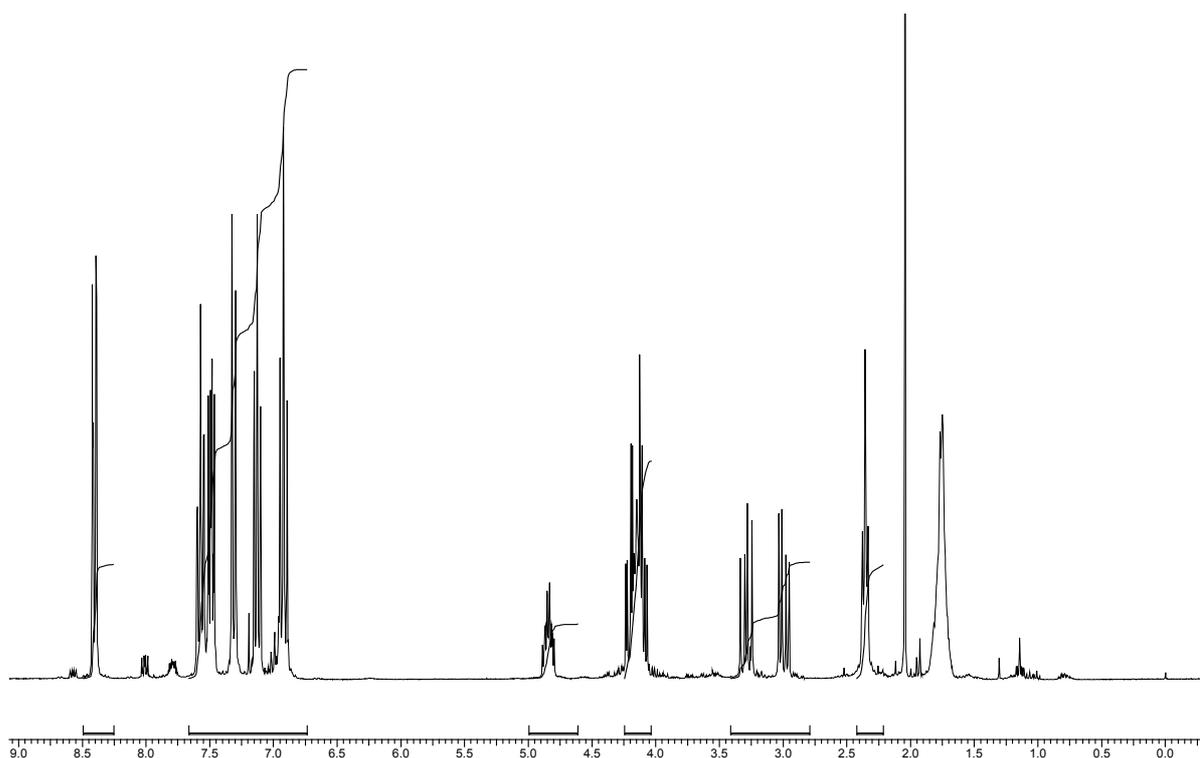
Smp.: 146 °C

R_f -Wert: 0.29 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **85**: δ = 8.54 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.74 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.60 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ph.}}$), 7.44 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.22 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.04 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ph.}}$), 4.95 (m, 1H, H-5'), 4.34-4.17 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.40 (m, 1H, H-4'a), 3.11 (m, 1H, H-4'b), 2.46 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-2), 1.90-1.81 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **85**: δ = 177.93 (C-12), 172.82 (C-1), 165.50 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 162.16 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 155.37 (C-3'), 141.67 (C-6), 134.09 (C-8), 128.76 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 128.64 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 127.92 (C-10), 122.35 (C-11), 121.35 (C-9), 115.84 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 115.35 ($\text{C}_{\text{ph.}}$), 114.63 (C-7), 78.41 (C-5'), 65.10 (C-6'), 45.74 (C-5), 37.27 (C-4'), 33.61 (C-2), 26.57 (C-4), 22.12 (C-3) ppm.

MS(ESI): 495.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 473.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Abbildung 76: $^1\text{H-NMR}$ von **85**

3-Phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (86)

Zu 500 mg (1.56 mmol) **42** gelöst in 10 ml CH_2Cl_2 werden 10 ml NaOCl gegeben. Der Lösung werden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ 366 mg (1.56 mmol) **73** hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 3 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 600 mg (84%) **86**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.5 (CE 1:1 v/v), gelb (Anisaldehyd)

Die Reaktion auf der Festphase liefert bei der gleichen Ansatzgröße und Durchführung nach AAV 4 bzw. AAV 5 590 mg (83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **86**: δ = 8.51 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.34 (m, 5H, H_{ar}), 7.25 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.14 (dd, 1H, J = 10.6, 7.5 Hz, H-2'), 4.24-4.14 (m, 4H, H-1, H-5), 3.60-3.55 (m, 2H, H-3'), 1.87-1.74 (m, 4H, H-2, H-4), 1.60-1.53 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **86**: δ = 177.90 (C-12), 170.34 (C-1'), 156.23 (C-4'), 141.65 (C-6), 134.08 (C-8), 128.90 (C-5', C-6'), 128.52 (C-7', C-8'), 127.86 (C-10), 126.98 (C-9'), 122.36 (C-11), 121.51 (C-9), 114.23 (C-7), 78.21 (C-2'), 65.58 (C-1), 45.91 (C-5), 38.90 (C-3'), 28.33 (C-2), 26.82 (C-4), 23.28 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 454(13) [M^+], 351(13), 280(8), 265(30), 236(18), 222(66), 208(100), 195(33), 180(13), 166(8), 118(8), 77(10).

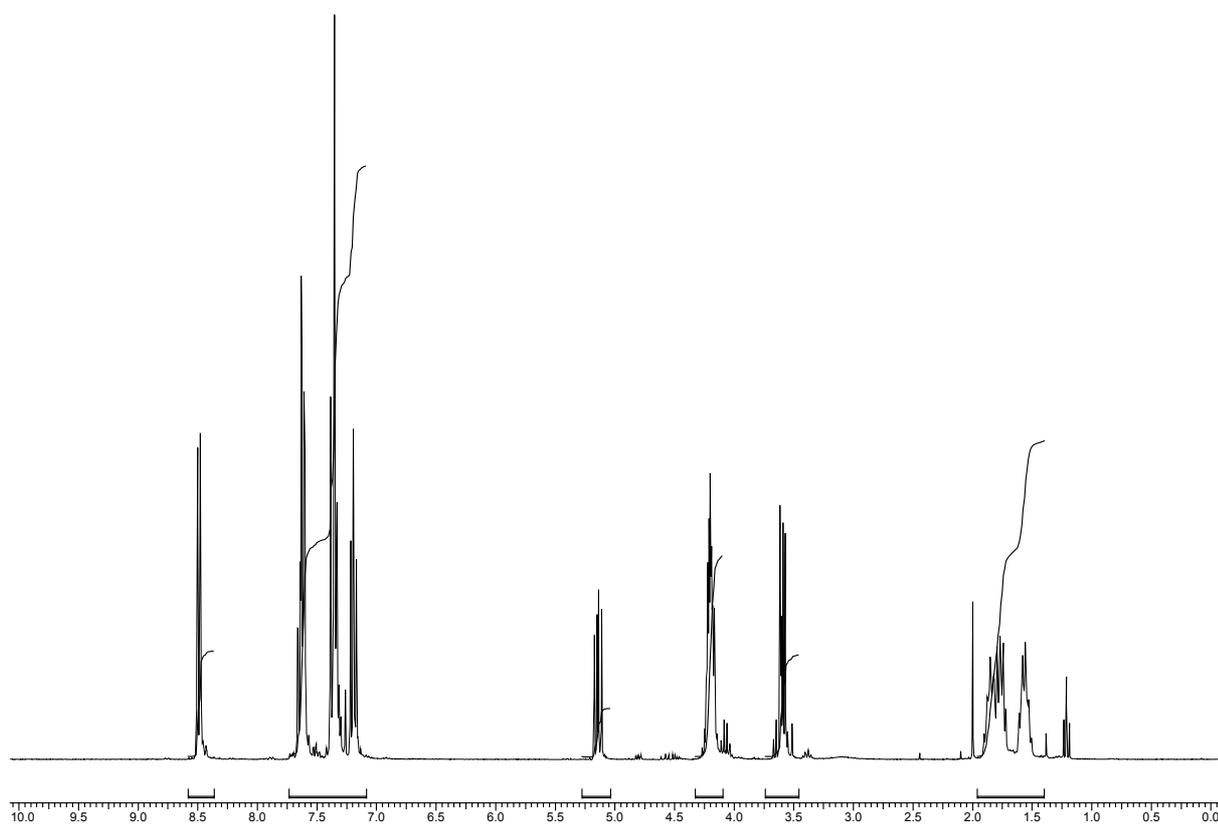


Abbildung 77: $^1\text{H-NMR}$ von **86**

**3-Pyridin-2-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-
pentylester (87)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 238 mg (0.7 mmol) **42**
 103 mg (0.84 mmol) **75**

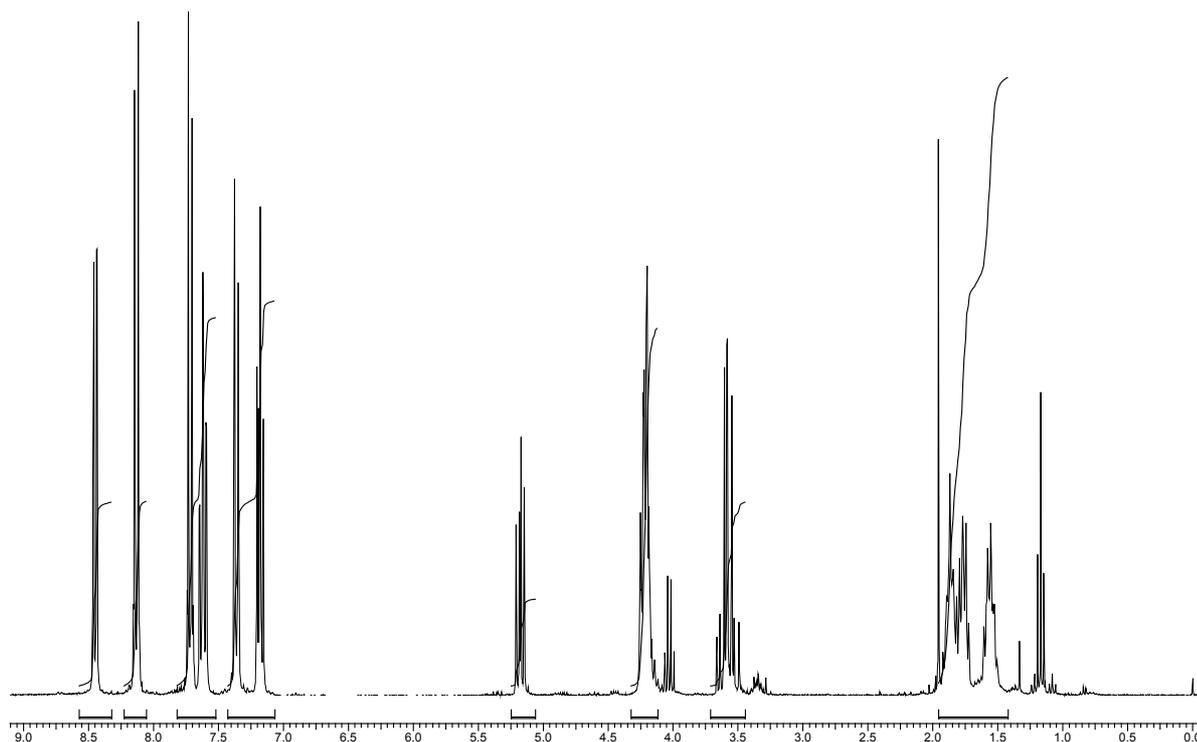
⇒ isol. Ausbeute: 210 mg (66%) **87**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.24 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **87**: δ= 8.53 (m, 1H, H_{py.}), 8.47 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.94 (m, 1H, H_{py.}), 7.63 (m, 3H, H_{py.}, H_{ar.}), 7.37 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.20 (m, 3H, H_{py.}, H_{ar.}), 5.17 (m, 1H, H-5'), 4.22 (m, 4H, H-1, H-5), 3.73 (m, 2H, H-4'), 1.89-1.49 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **87**: δ= 177.92 (C-12), 170.17 (C-6'), 158.01 (C-3'), 149.46 (C_{py.}), 148.39 (C_{py.}), 141.71 (C-6), 136.61 (C_{py.}), 134.05 (C-8), 127.91 (C-10), 124.77 (C_{py.}), 122.36 (C_{py.}), 122.04 (C-11), 121.28 (C-9), 114.61 (C-7), 78.62 (C-5'), 65.50 (C-1), 45.92 (C-5), 38.95 (C-4'), 28.82 (C-2), 26.79 (C-4), 23.27 (C-3) ppm.

MS(ESI): 478.2 [M+Na]⁺, 456.3 [M+H]⁺.

Abbildung 78: ^1H -NMR von **87**

**3-Methyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentylester
(88)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 238 mg (0.7 mmol) **42**

50 mg (0.84 mmol) **74**

⇒ isol. Ausbeute: 113 mg (41%) **88**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.21 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **88**: δ = 8.45 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.63 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.37 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.18 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.90 (m, 1H, H-5'), 4.22-4.07 (m, 4H, H-1, H-5), 3.15-3.05 (m, 2H, H-4'), 1.93 (s, 3H, H-7'), 1.88-1.46 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **88**: δ = 177.96 (C-12), 170.61 (C-6'), 155.01 (C-3'), 141.68 (C-6), 134.06 (C-8), 127.93 (C-10), 122.41 (C-11), 121.32 (C-9), 114.61 (C-7), 77.31 (C-5'), 65.43 (C-1), 45.90 (C-5), 42.44 (C-4'), 28.34 (C-2), 26.86 (C-4), 23.29 (C-3), 12.79 (C-7') ppm.

MS(ESI): 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

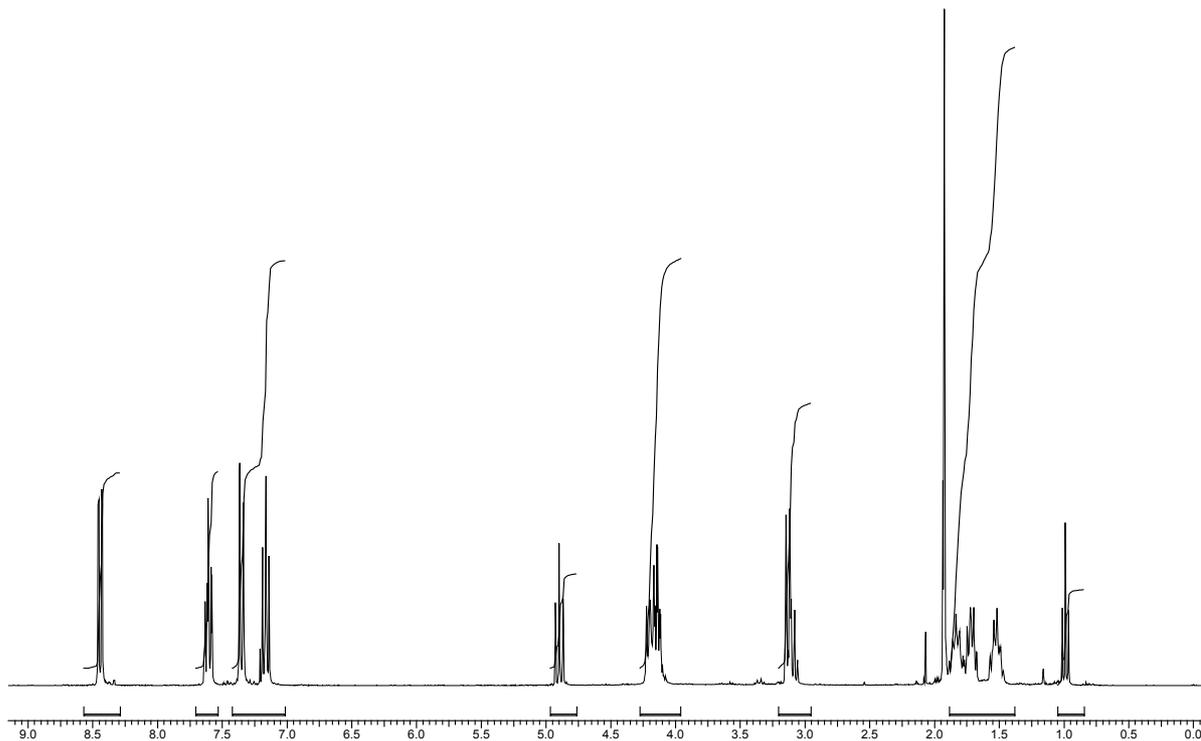


Abbildung 79: ^1H -NMR von **88**

3-(3,4-Dimethyl-butyl)-2-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (**89**)

Nach AAV 7:

Ansatz: 100 mg (0.3 mmol) **29**

155 mg (1.2 mmol) **71**

⇒ isol. Ausbeute: 117 mg (85%) **89**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.43 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **89**: δ = 8.51 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.65 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.39 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.16 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.98 (m, 1H, H-5'), 4.32-4.21 (m, 4H, H-5, H-1), 3.22 (m, 1H, H-4'a), 2.55 (m, 1H, H-4'b), 1.96-1.59 (m, 6H, H-2, H-3, H-4), 1.42-0.77 (m, 13H, H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **89**: δ = 177.96 (C-12), 172.86 (C-1), 162.35 (C-3'), 141.71 (C-6), 134.11 (C-8), 128.01 (C-10), 122.47 (C-11), 121.36 (C-9), 114.58 (C-7), 76.99 (C-5'), 65.36 (C-1), 45.80 (C-5), 41.04 (C-4'), 37.80 (C-7'), 37.32 (C-8'), 33.62 (C-2), 26.66 (C-4), 25.37 (C-11'), 22.16 (C-3), 15.33 (C-9'), 13.90 (C-10'), 11.17 (C-12') ppm.

MS(ESI): 491.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 469.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-3-(3,4-dimethylbutyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethylester (90)

Nach AAV 7:

Ansatz: 335 mg (1 mmol) **29**
 516 mg (4 mmol) **71**

⇒ isol. Ausbeute: 415 mg (90%) **90**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.53 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **90**: δ = 8.51 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.65 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.39 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.16 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.68 (m, 1H, H-5'), 4.30-4.03 (m, 4H, H-5, H-6'), 2.85 (m, 1H, H-4'a), 2.55 (m, 1H, H-4'b), 2.45 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H-2), 1.96-1.83 (m, 4H, H-3, H-4) 1.1-0.77 (m, 13H, H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12') ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **90**: δ = 177.96 (C-12), 172.86 (C-1), 162.35 (C-3'), 141.71 (C-6), 134.11 (C-8), 128.01 (C-10), 122.47 (C-11), 121.36 (C-9), 114.58 (C-7), 76.60 (C-5'), 65.40 (C-6'), 45.80 (C-5), 41.04 (C-4'), 37.80 (C-7'), 37.32 (C-8'), 33.62 (C-2), 26.66 (C-4), 25.37 (C-11'), 22.16 (C-3), 15.33 (C-9'), 13.90 (C-10'), 11.17 (C-12') ppm.

MS(ESI): 491.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 469.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(4-Nitrophenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (**91**)

Nach AAV 7:

Ansatz: 603 mg (1.8 mmol) **42**
 328 mg (2.16 mmol) **76**

⇒ isol. Ausbeute: 700 mg (78%) **91**, als gelbe Kristalle

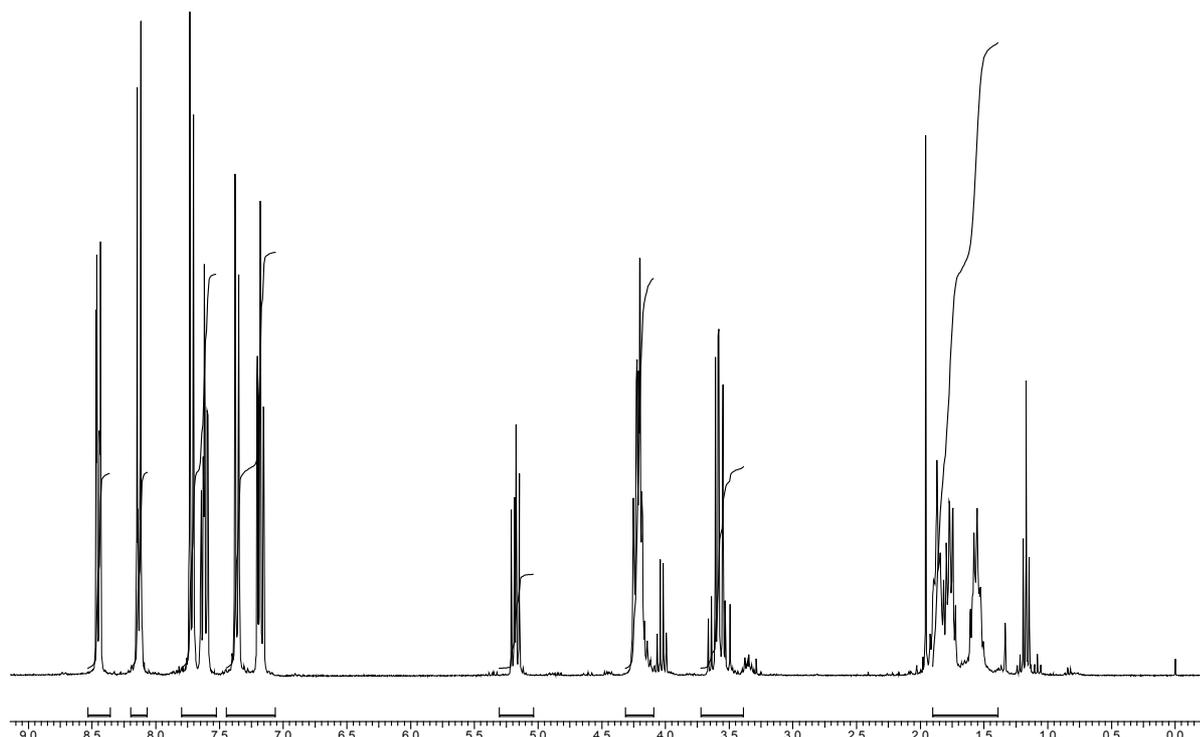
Smp.: 82-83 °C

R_f -Wert: 0.25 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **91**: δ = 8.46 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 8.15 (m, 2H, H_{ar} , ph.), 7.73 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.62 (m, 2H, H_{ar} , ph.), 7.37 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.17 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.18 (m, 1H, H-5'), 4.22 (m, 4H, H-1, H-5), 3.66-3.49 (m, 2H, H-4'), 1.89-1.52 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **91**: δ = 178.10 (C-12), 169.72 (C-6'), 154.79 (C-3'), 148.73 (C_{ph}), 141.71 (C-6), 134.57 (C_{ph}), 134.07 (C-8), 128.01 (C_{ph}), 127.75 (C-10), 124.12 (C_{ph}), 122.47 (C-11), 121.37 (C-9), 114.57 (C-7), 79.06 (C-5'), 65.90 (C-1), 46.91 (C-5), 38.14 (C-4'), 28.35 (C-2), 26.90 (C-4), 23.35 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 499(10) $[\text{M}^+]$, 265(22), 222(58), 208(100), 195(29), 180(45), 152(9), 117(11), 44(36).

Abbildung 80: $^1\text{H-NMR}$ von **91****3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentylester (92)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 150 mg (0.44 mmol) **42**95 mg (0.528 mmol) **69**⇒ isol. Ausbeute: 210 mg (92%) **92**, als gelbe Kristalle

Smp.: 168 °C

 R_f -Wert: 0.33 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **92**: δ = 8.56 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.71 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.52 (m, 1H, H_{ph}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.62 (m, 2H, H_{ph}), 5.11 (m, 1H, H-5'), 4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 3.59 (m, 2H, H-4'), 2.94 (s, 6H, H_{me}), 1.93-1.41 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **92**: δ = 177.99 (C-12), 170.90 (C-6'), 156.14 (C-3'), 151.70 (C_{ph}), 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 128.90 (C_{ph}), 128.27 (C_{ph}), 127.96 (C-10), 122.46 (C-11), 121.31 (C-9), 115.62 (C_{ph}), 114.69 (C-7), 111.66 (C_{ph}), 77.67 (C-5'), 65.41 (C-1), 45.98 (C-5), 40.16 (C_{me}), 39.40 (C-4'), 28.38 (C-2), 26.81 (C-4), 23.31 (C-3) ppm.

MS(ESI): 537.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 515.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

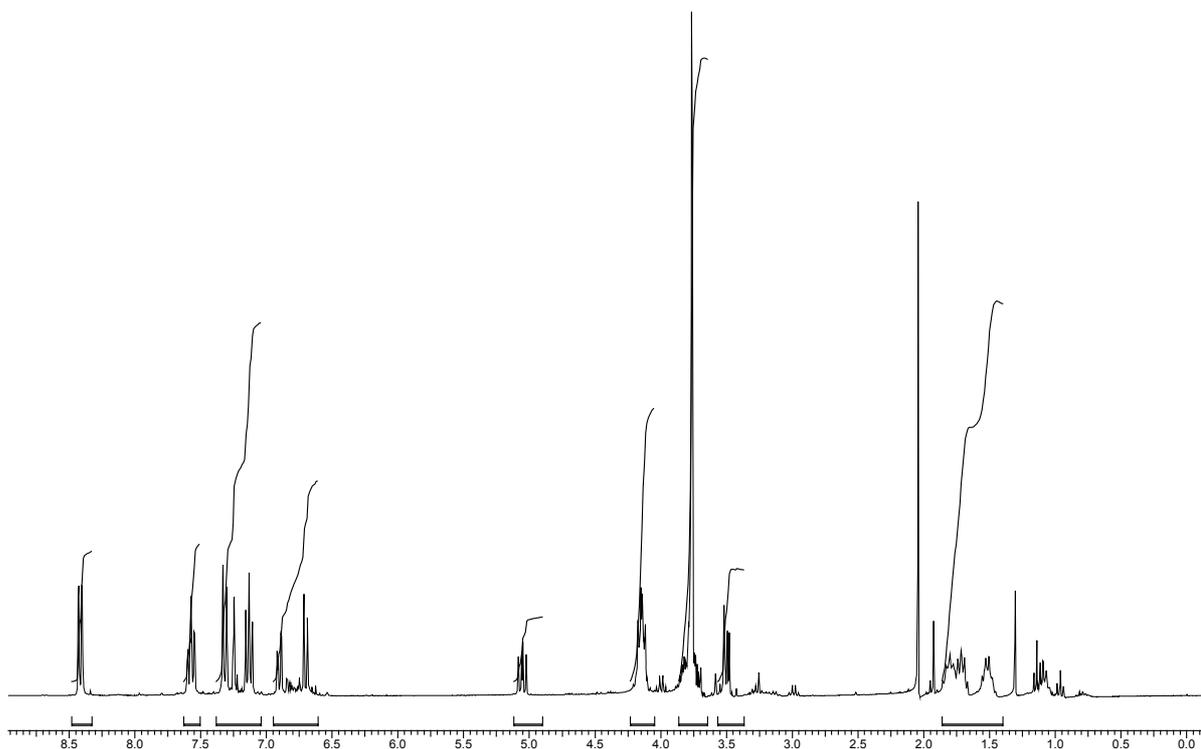


Abbildung 81: ^1H -NMR von **92**

3-(4-Dimethylaminphenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (93)

Nach AAV 7:

Ansatz: 150 mg (0.44 mmol) **42**
 87 mg (0.528 mmol) **68**

⇒ isol. Ausbeute: 200 mg (91%) **93**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.24 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **93**: δ = 8.56 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.71 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.52 (m, 2H, H_{ph}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.62 (m, 2H, H_{ph}), 5.11 (m, 1H, H-5'), 4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 3.59 (m, 2H, H-4'), 2.94 (s, 6H, H_{me}), 1.93-1.41 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **93**: δ = 177.99 (C-12), 170.90 (C-6'), 156.14 (C-3'), 151.70 (C_{ph}), 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 128.90 (C_{ph}), 128.27 (C_{ph}), 127.96 (C-10), 122.46 (C-11), 121.31 (C-9), 115.62 (C_{ph}), 114.69 (C-7), 111.66 (C_{ph}), 77.67 (C-5'), 65.41 (C-1), 45.98 (C-5), 40.16 (C_{me}) 39.40 (C-4'), 28.38 (C-2), 26.81 (C-4), 23.31 (C-3) ppm.

MS(ESI): 520.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

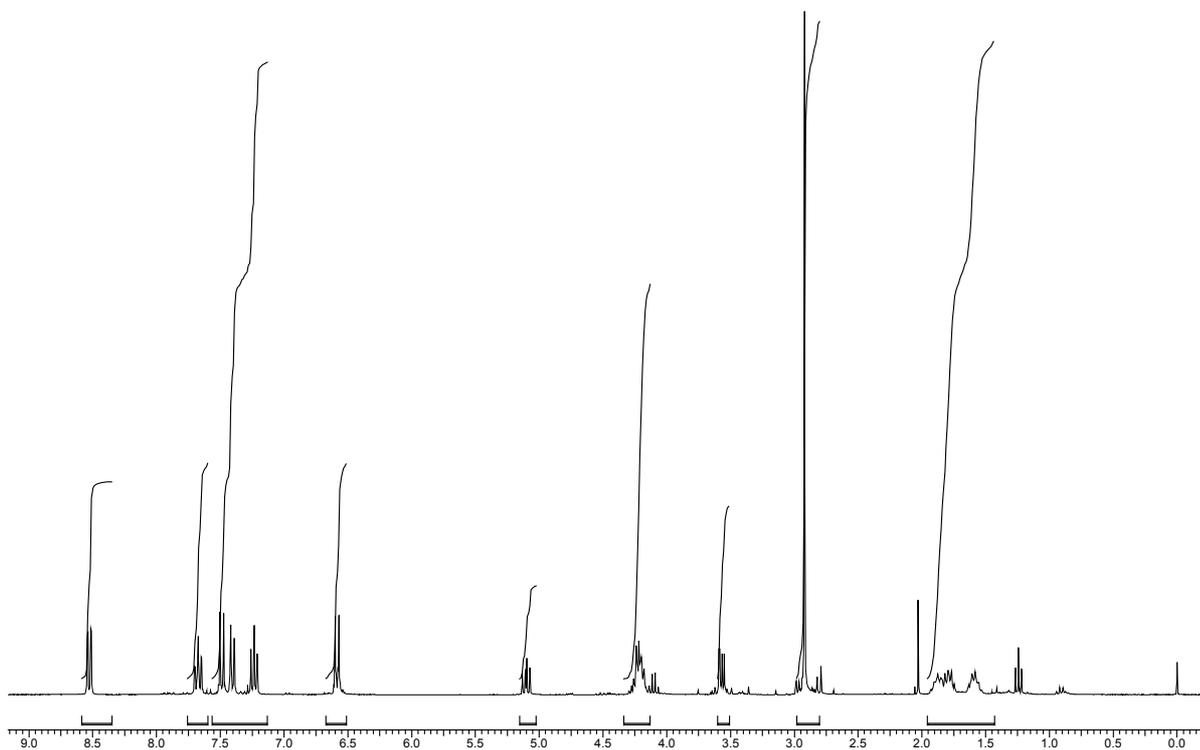


Abbildung 82: $^1\text{H-NMR}$ von **93**

**3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-
pentylester (94)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 150 mg (0.44 mmol) **42**

73 mg (0.528 mmol) **70**

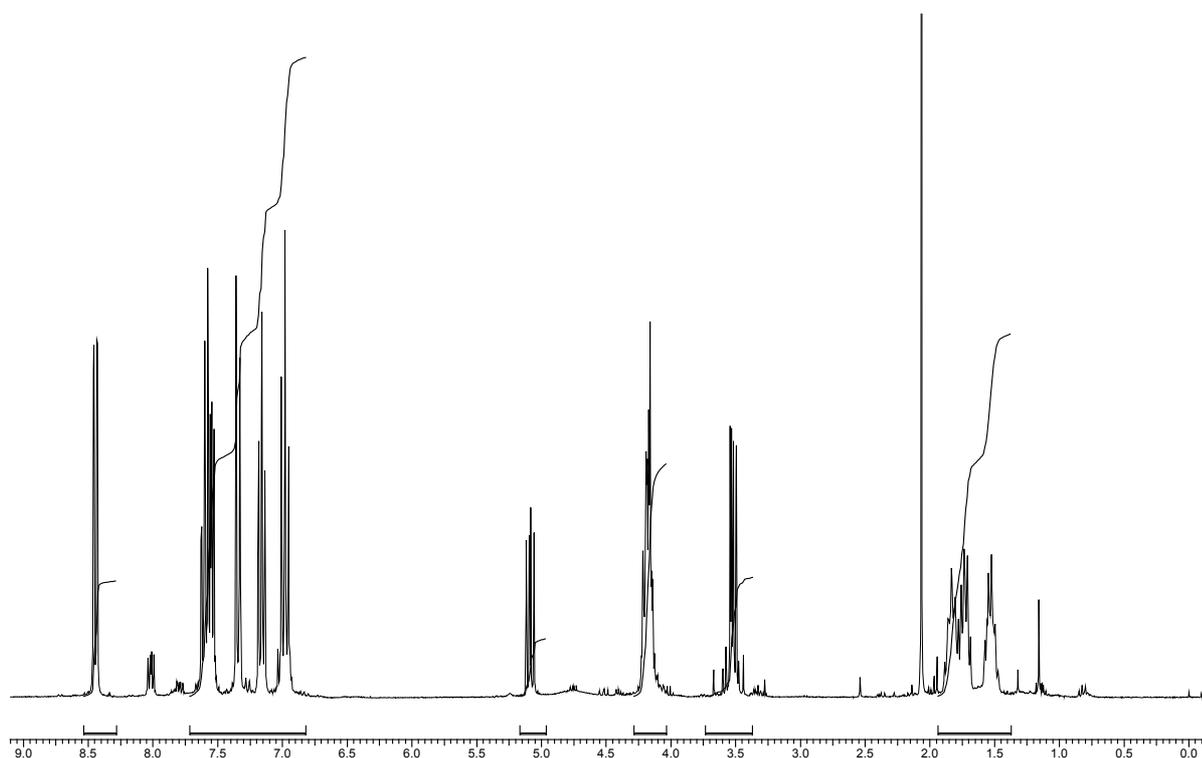
⇒ isol. Ausbeute: 120 mg (51%) **94**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.50 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **94**: δ= 8.46 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.58 (m, 4H, H_{ph.}, H_{ar.}), 7.35 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.18 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.97 (m, 2H, H_{ph.}), 5.09 (m, 1H, H-5'), 4.17 (m, 4H, H-1, H-5), 3.50 (m, 2H, H-4'), 1.94-1.47 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **94**: δ= 178.05 (C-12), 170.28 (C-6'), 165.72 (C_{ph.}), 162.38 (C_{ph.}), 155.28 (C-3'), 141.71 (C-6), 134.08 (C-8), 128.96 (C_{ph.}), 127.98 (C-10), 122.40 (C-11), 121.39 (C-9), 115.95 (C_{ph.}), 114.62 (C-7), 78.30 (C-5'), 65.67 (C-1), 45.95 (C-5), 38.87 (C-4'), 28.35 (C-2), 26.87 (C-4), 23.31 (C-3) ppm.

MS(ESI): 495.3 [M+Na]⁺, 473.3 [M+H]⁺.

Abbildung 83: $^1\text{H-NMR}$ von **94****3,4-Diphenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentylester (95)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 100 mg (0.25 mmol) **43**55 mg (0.45 mmol) **73**⇒ isol. Ausbeute: 110 mg (65%) **95**, als gelbe Kristalle

Smp.: 162 °C

 R_f -Wert: 0.61 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **95**: δ = 8.47 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.67-7.58 (m, 4H, H_{ph} , H_{ar}), 7.31-7.16 (m, 12H, H_{ph} , H_{ar}), 5.92 (d, 1H, J = 6.0 Hz, $\text{H-5}'$), 4.40 (d, 1H, J = 6.0 Hz, $\text{H-4}'$), 4.19-4.00 (m, 4H, H-1 , H-5), 1.94-1.47 (m, 6H, H-2 , H-3 , H-4) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **95**: δ = 177.99 (C-12), 171.26 (C-6'), 169.21 (C_{ph}), 153.76 (C-3'), 141.71 (C-6), 139.52 (C_{ph}), 134.08 (C-8), 130.53-127.19 (C_{ph}), 127.98 (C-10), 122.40 (C-11), 121.39 (C-9), 114.62 (C-7), 86.98 (C-5'), 65.76 (C-1), 60.50 (C-4'), 45.85 (C-5), 28.34 (C-2), 26.69 (C-4), 23.12 (C-3) ppm.

MS(ESI): 553.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 531.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

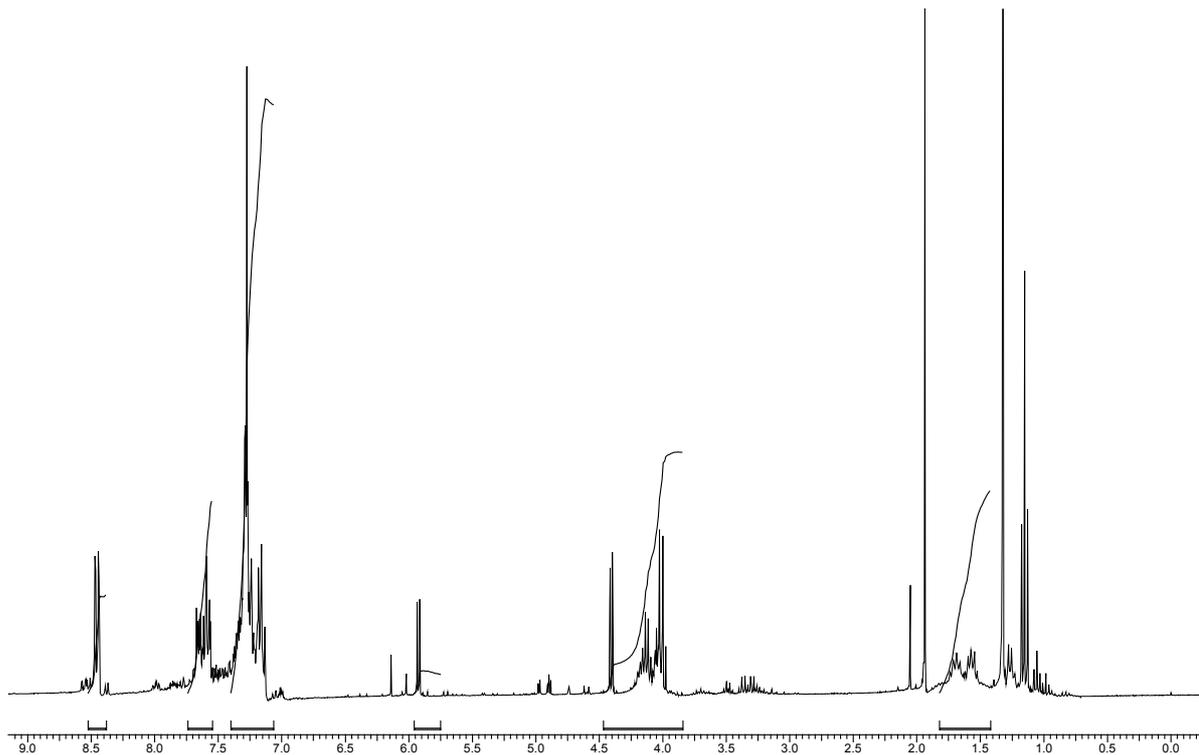


Abbildung 84: ^1H -NMR von **95**

4-Phenyl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (96**)**

Nach AAV 7:

Ansatz: 100 mg (0.25 mmol) **43**
 55 mg (0.45 mmol) **75**

⇒ isol. Ausbeute: 80 mg (45%) **96**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.53 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **96**: δ = 8.52 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz H_{ar}), 7.79-7.61 (m, 4H, H_{py} , H_{ar}), 7.35-7.19 (m, 11H, H_{py} , H_{ar}), 5.83 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-5'), 4.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-4'), 4.26-4.14 (m, 4H, H-1, H-5), 1.82-1.42 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **96**: δ = 177.99 (C-12), 171.26 (C-6'), 169.21 (C_{ph}), 153.76 (C-3'), 141.71 (C-6), 139.52 (C_{ph}), 134.08 (C-8), 130.53-127.19 (C_{ph}), 127.98 (C-10), 122.40 (C-11), 121.39 (C-9), 114.62 (C-7), 86.98 (C-5'), 65.76 (C-1), 60.50 (C-4'), 45.85 (C-5), 28.34 (C-2), 26.69 (C-4), 23.12 (C-3) ppm.

MS(ESI): 554.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 532.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Methyl-4-phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (97)

Nach AAV 7:

Ansatz: 100 mg (0.25 mmol) **43**

22 mg (0.45 mmol) **74**

⇒ isol. Ausbeute: 70 mg (40%) **97**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.66 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **97**: δ = 8.52 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.69 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.42 (m, 4H, H_{ph} , H_{ar}), 7.31-7.19 (m, 7H, H_{ar} , H_{ph}), 5.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-5'), 4.29 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-5), 4.20 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-1), 3.99 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-4'), 1.94-1.47 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **97**: δ = 177.99 (C-12), 171.26 (C-6'), 169.21 (C_{ph}), 153.76 (C-3'), 141.71 (C-6), 139.52 (C_{ph}), 134.08 (C-8), 130.53-127.19 (C_{ph}), 127.98 (C-10), 122.40 (C-11), 121.39 (C-9), 114.62 (C-7), 86.98 (C-5'), 65.76 (C-1), 60.50 (C-4'), 45.85 (C-5), 28.34 (C-2), 26.69 (C-4), 23.12 (C-3) ppm.

MS(ESI): 491.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 469.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(para-Nitrophenyl)-4-phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure-5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentylester (98)

Nach AAV 7:

Ansatz: 100 mg (0.25 mmol) **43**

74 mg (0.45 mmol) **76**

⇒ isol. Ausbeute: 86 mg (60%) **98**, als gelben Sirup

R_F-Wert: 0.50 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **98**: δ= 8.52 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 8.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.80 (m, 1H, H_{ar}), 7.69 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.42 (m, 4H, H_{ar}), 7.35-7.18 (m, 7H, H_{ar}, H_{ph}), 6.00 (d, 1H, J= 6.2 Hz, H-5'), 4.42 (d, 1H, J= 6.2 Hz, H-4'), 4.29 (t, 2H, J= 7.8 Hz, H-5), 4.20 (t, 2H, J= 6.5 Hz, H-1), 1.94-1.47 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **98**: δ= 177.99 (C-12), 171.26 (C-6'), 169.21 (C_{ph}), 153.76 (C-3'), 141.71 (C-6), 139.52 (C_{ph}), 134.08 (C-8), 130.53-127.19 (C_{ph}), 127.98 (C-10), 122.40 (C-11), 121.39 (C-9), 114.62 (C-7), 87.90 (C-5'), 66.06 (C-1), 61.12 (C-4'), 45.79 (C-5), 28.35 (C-2), 26.89 (C-4), 23.27 (C-3) ppm.

MS(ESI): 598.6 [M+Na]⁺, 576.6 [M+H]⁺.

5-Amino-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-β-D-methylribosid (100)

1.15 g (5 mmol) **102** werden in 15 ml THF/H₂O (4:1) gelöst und mit 1.47 g (5.5 mmol) PPh₃ versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösemittel abgezogen, mit 5 ml H₂O aufgenommen und mit 2 ml Et₂O (2x) extrahiert. Die wässrige Phase wird i. Vak. eingeengt.

⇒ isol. Ausbeute: 860 mg (86%) **100**, als farblose Flüssigkeit

R_F-Wert: 0.3 (CM 5:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **100**: δ = 4.90 (s, 1H, H-1), 4.55-4.50 (m, 2H, H-2, H-3), 4.10 (t, 1H, J = 7.25, H-4), 3.29 (s, 3H, H-1'), 2.67 (d, 2H, J = 3.2, H-5), 1.38 (s, 3H, H-2''a), 1.25 (s, 3H, H-2''b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **100**: δ = 112.37 (C-1''), 109.64 (C-1), 88.96 (C-4), 85.51 (C-2), 82.22 (C-3), 55.18 (C-1'), 45.59 (C-5), 26.54 (C-2''a), 24.99 (C-2''b) ppm.

MS(ESI): 226.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 204.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

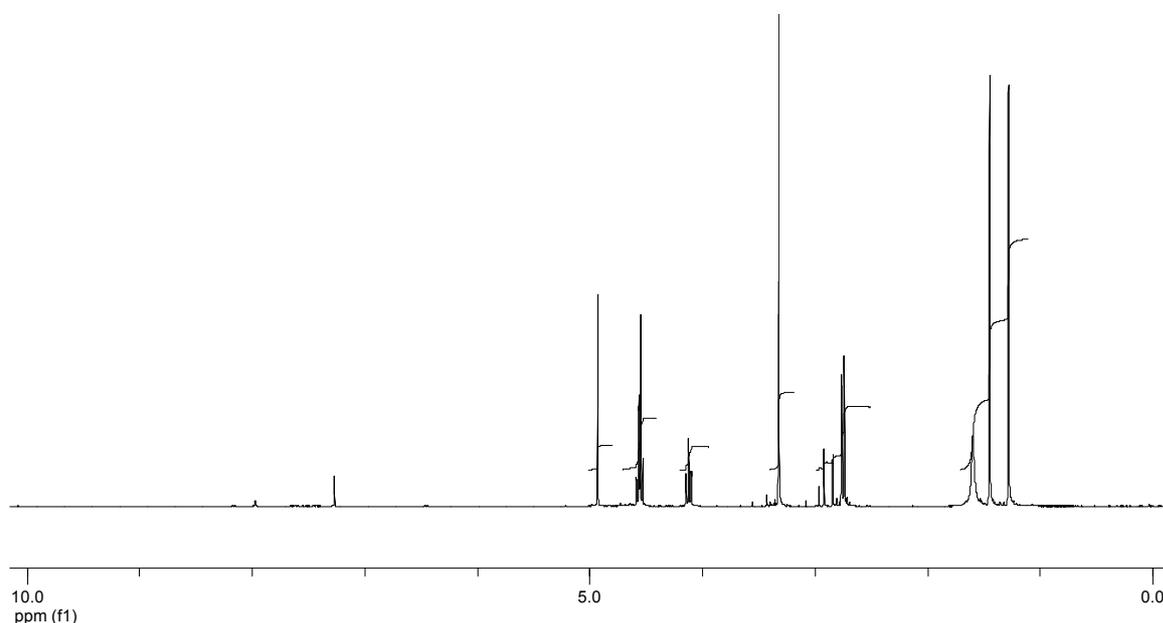


Abbildung 85: $^1\text{H-NMR}$ von **100**

5-O-Tosyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-methylribosid (**101**)

In 40 ml THF werden 4 g (20 mmol) **99** gelöst und mit 3.7 g (30 mmol) DMAP und 4.8 g (25 mmol) TosCl versetzt. Nach 17 h bei RT wird das Lösemittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit CH_2Cl_2 (40 ml) aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2x 20 ml) gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 6.98 g (97%) **101**, als farbloser Feststoff

R_f -Wert: 0.8 (CE 1:1 v/v), blaugrau (Anisaldehyd)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **101**: δ = 7.74 (m, 2H, H_{ar}), 7.27 (m, 2H, H_{ar}), 4.85 (s, 1H, H-1), 4.52 (d, 1H, J = 5.96, H-2), 4.45 (d, 1H, J = 5.94, H-3), 4.23 (t, 1H, J = 7.18 Hz, H-4), 3.92 (d, 2H, J = 7.3, H-5), 3.15 (s, 3H, H-1'), 2.38 (s, 3H, H_{tosyl}), 1.37 (s, 3H, H-2''a), 1.25 (s, 3H-H-2''b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **101**: δ = 145.21 (C-Tosyl), 132.78 (C-Tosyl), 130.03 (C-Tosyl), 128.05 (C-Tosyl), 112.77 (C-1''), 109.52 (C-1), 84.95 (C-4), 83.66 (C-2), 81.43 (C-3), 69.32 (C-5), 55.15 (C-1'), 26.41 (C-2''a), 24.93 (C-2''b), 21.75 (C-Tosyl) ppm.

MS(ESI): 381.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 359.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

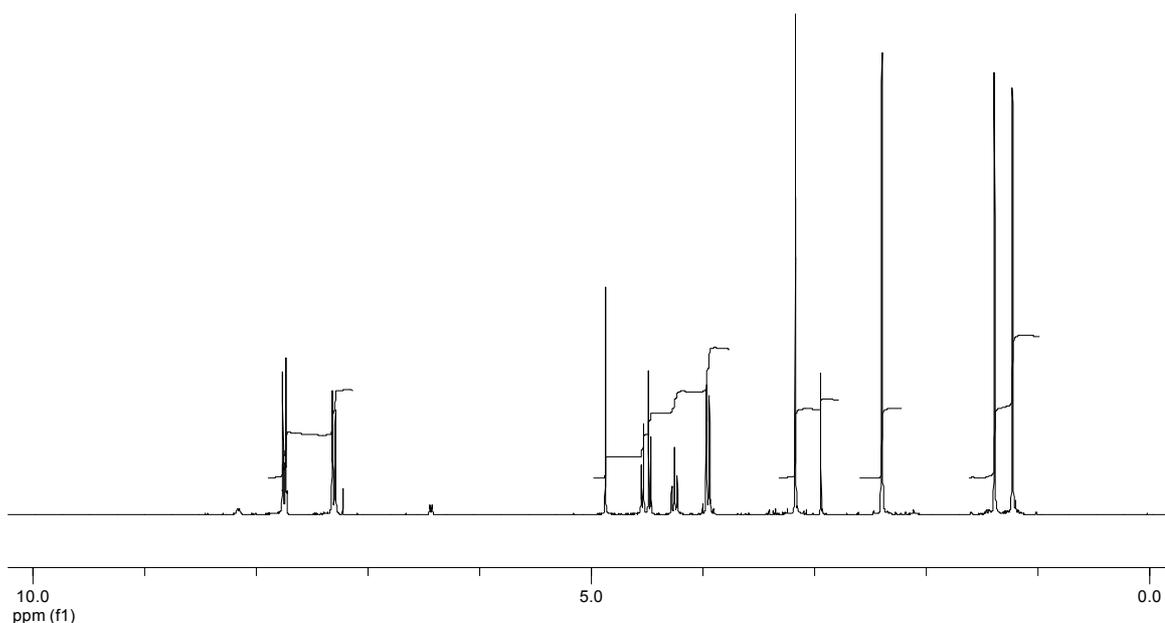


Abbildung 86: $^1\text{H-NMR}$ von **101**

5-Azido-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden- β -D-methylribosid (**102**)

Nach AAV 8:

Ansatz: 6.98 g (19.5 mmol) **101**

6.5 g (100 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 3.80 g (85%) **102**, als leicht gelbe Flüssigkeit.

R_f -Wert: 0.9 (CE 1:1 v/v), rot (Anisaldehyd)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **102**: δ = 4.92 (s, 1H, H-1), 4.55 (m, 2H, H-2, H-3), 4.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz, H-4), 3.41-3.32 (m, 1H, H-5a), 3.30 (s, 3H, H-1'), 3.23-3.19 (m, 1H, H-5b), 1.38 (s, 3H, H-2''a), 1.25 (s, 3H, H-2''b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **102**: δ = 112.77 (C-1''), 109.92 (C-1), 85.49 (C-4), 85.21 (C-2), 82.14 (C-3), 55.33 (C-5), 53.86 (C-1'), 26.49 (C-2''a), 25.03 (C-2''b) ppm.

MS(ESI): 252.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 230.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

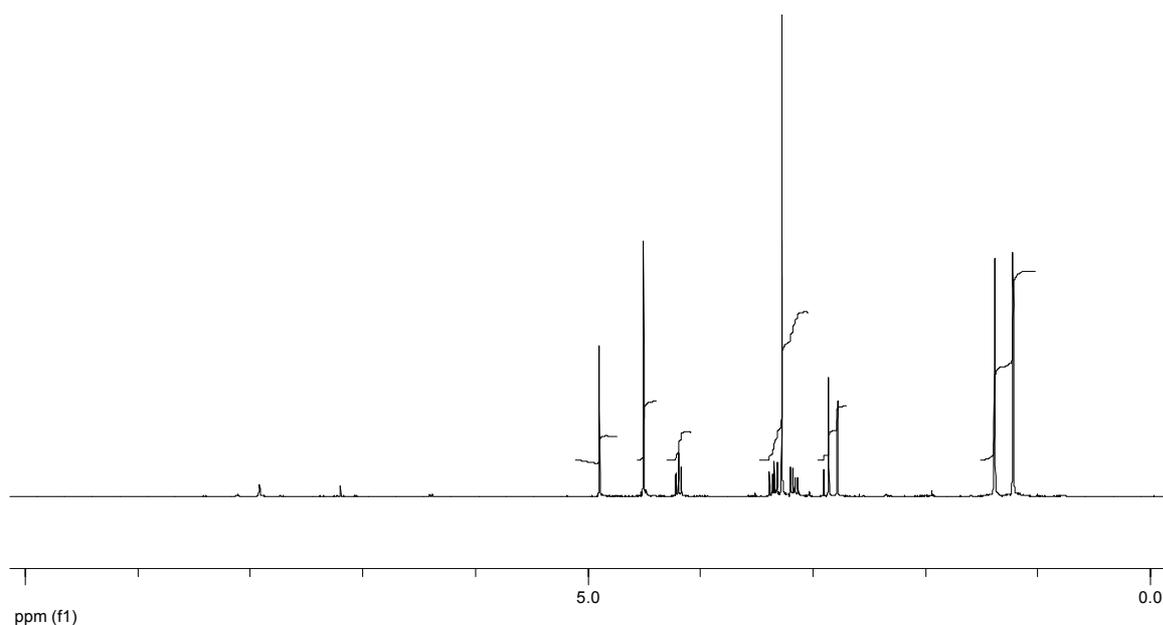


Abbildung 87: $^1\text{H-NMR}$ von **102**

***N*-(5'-Amino-5'-desoxy-2', 3'-*O*-isopropylidene- β -D-methylribosid-5'-yl)-3-phenyl-4,5-dihydro-isoxazole-5-carbonsäureamid (**103**)**

Zu 100 mg (0.22 mmol) **86** gelöst in 2 ml CHCl_3 werden 49 mg (0.24 mmol) **100** gegeben und 5 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit 3 ml CHCl_3 versetzt, nacheinander mit 2 ml 1N HCl, 2 ml 1N NaOH und 3 ml Wasser extrahiert und die org. Phase i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 74 mg (90%) **103**, als leicht gelben Sirup.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **103**: δ= 7.63 (m, 2H, H_{ar.}), 7.33 (m, 3H, H_{ar.}), 5.22 (dd, 1H, J= 10.6, 7.5 Hz, H-2''), 4.90 (s, 1H, H-1), 4.55-4.50 (m, 2H, H-2, H-3), 4.10 (t, 1H, J= 7.25, H-4), 3.60-3.55 (m, 2H, H-3''), 3.29 (s, 3H, H-1'), 2.67 (d, 2H, J= 3.2, H-5), 1.38 (s, 3H, H_{prop.}), 1.25 (s, 3H, H_{prop.}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **103**: δ= 170.34 (C-1''), 156.23 (C-4''), 128.90, 128.52, 126.98 (C_{ph.}), 112.37 (C_{prop.}), 109.64 (C-1), 88.96 (C-4), 85.51 (C-2), 82.22 (C-3), 78.21 (C-2''), 55.18 (C-1'), 45.59 (C-5), 38.90 (C-3''), 26.54 (C_{prop.}), 24.99 (C_{prop.}) ppm.

MS(ESI): 399.2 [M+Na]⁺, 377.2 [M+H]⁺.

***N*-(5'-Amino-5'-desoxy-2', 3'-*O*-isopropylidene-β-D-methylribosid-5'-yl)-3-(2-pyridyl)-4,5-dihydro-isoxazole-5-carbonsäureamid (104)**

Zu 100 mg (0.22 mmol) **87** gelöst in 2 ml CHCl₃ werden 49 mg (0.24 mmol) **100** gegeben und 5 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit 3 ml CHCl₃ versetzt, nacheinander mit 2 ml 1N HCl, 2 ml 1N NaOH und 3 ml Wasser extrahiert und die org. Phase i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 71 mg (85%) **104**, als leicht gelben Sirup.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **104**: δ= 8.53 (m, 1H, H_{py.}), 7.94 (m, 1H, H_{py.}), 7.63 (m, 1H, H_{py.}), 7.20 (m, 1H, H_{py.}), 5.22 (dd, 1H, J= 10.6, 7.5 Hz, H-2''), 4.97 (s, 1H, H-1), 4.55-4.50 (m, 2H, H-2, H-3), 4.10 (t, 1H, J= 7.25, H-4), 3.80 (m, 2H, H-3''), 3.35 (s, 3H, H-1'), 2.80 (d, 2H, J= 3.2, H-5), 1.38 (s, 3H, H_{prop.}), 1.25 (s, 3H, H_{prop.}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **104**: δ= 170.46 (C-1''), 158.34 (C-4''), 149.46, 148.39, 136.61, 124.77, 122.36 (C_{py.}), 112.37 (C_{prop.}), 109.64 (C-1), 88.96 (C-4), 85.51 (C-2), 82.22 (C-3), 78.96 (C-2''), 55.18 (C-1'), 45.59 (C-5), 39.26 (C-3''), 26.54 (C_{prop.}), 24.99 (C_{prop.}) ppm.

MS(ESI): 400.3 [M+Na]⁺, 378.3 [M+H]⁺.

***N*-(5'-Amino-5'-desoxy-2', 3'-*O*-isopropylidene- β -D-methylribosid-5'-yl)-3-(*p*-nitrophenyl)-4,5-dihydro-isoxazole-5-carbonsäureamid (105)**

Zu 100 mg (0.20 mmol) **91** gelöst in 2 ml CHCl₃ werden 45 mg (0.22 mmol) **100** gegeben und 5 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wird mit 3 ml CHCl₃ versetzt, nacheinander mit 2 ml 1N HCl, 2 ml 1N NaOH und 3 ml Wasser extrahiert und die org. Phase i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 59 mg (70%) **105**, als leicht gelben Sirup.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **105**: δ = 8.15 (m, 2H, H_{ar.}), 7.62 (m, 2H, H_{ar.}), 5.25 (dd, 1H, J= 11.0 Hz, 7.4 Hz, H-2'), 4.96 (s, 1H, H-1), 4.55-4.50 (m, 2H, H-2, H-3), 4.10 (t, 1H, J= 7.25, H-4), 3.70 (m, 2H, H-3''), 3.36 (s, 3H, H-1'), 2.67 (d, 2H, J= 3.2, H-5), 1.38 (s, 3H, H_{prop.}), 1.25 (s, 3H, H_{prop.}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **105**: δ = 169.72 (C-1''), 154.79 (C-4''), 148.73, 134.57, 128.01, 124.12 (C_{ph.}), 112.37 (C_{prop.}), 109.64 (C-1), 88.96 (C-4), 85.51 (C-2), 82.22 (C-3), 79.06 (C-2''), 55.18 (C-1'), 45.59 (C-5), 38.14 (C-3''), 26.54 (C_{prop.}), 24.99 (C_{prop.}) ppm.

MS(ESI): 444.2 [M+Na]⁺, 422.2 [M+H]⁺.

(3-Phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)methanol (106)

Eine Lösung aus 204 mg (0.44 mmol) **78** und 20 ml EtOH wird mit 1 ml konz. HCl versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wird eingeeengt und die Produkte durch SC (CE 2:3 v/v) getrennt.

⇒ isol. Ausbeute: 100 mg (68%) **11**

⇒ isol. Ausbeute: 70 mg (84%) **78**, als leicht gelbe Kristalle

R_f-Wert : 0.5 (CE 2:3 v/v), orange (Anisaldehydreagenz)

Smp.: 70-72 °C

Nach AAV 4 werden 112 mg (0.34 mmol) **29** auf die Festphase gebracht und mit 20 ml NaOCl-Lsg. versetzt. Zu der Suspension werden 80 mg (0.64 mmol) **73** gegeben und 1 h bei 0 °C und 12 h bei RT stark gerührt. Die Suspension wird filtriert und die *RP*-Phase mit H₂O (100 ml) gewaschen. Anschließend werden 30 ml EtOH und 1 ml konz. HCl zur Festphase gegeben und die Suspension 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird filtriert, das Lösemittel eingengt und die Produkte getrennt (SC (CE 1:1 (v/v))).

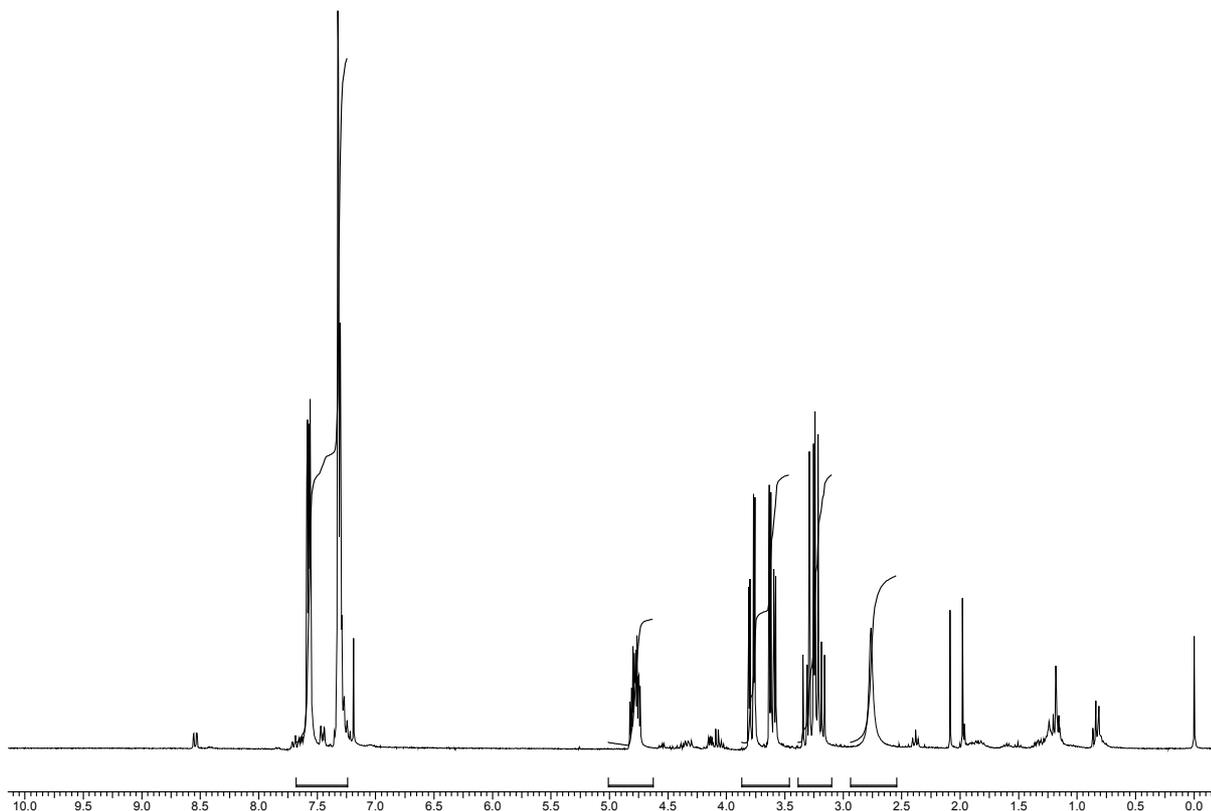
⇒ isol. Ausbeute: 110 mg (92%) **11**

⇒ isol. Ausbeute: 50 mg (82%) **106**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **106**: δ= 7.60-7.54 (m, 2H, H_{ar.}), 7.35-7.26 (m, 3H, H_{ar.}), 4.78 (m, 1H, H-2), 4.07 (m, 1H, H-3a), 3.79 (m, 1H, H-3b), 3.3 (m, 2H, H-1), 2.76 (s_{br.}, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **106**: δ= 157.23 (C-4), 130.30, 129.39, 128.82, 126.83 (C_{ph.}), 81.41 (C-2), 63.72 (C-1), 36.44 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 177(66) [M⁺], 146(78), 118(100), 91(32), 77(100), 51(32).

Abbildung 88: ^1H -NMR-Spektrum von **106**

3-Phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäure (**107**)

Nach AAV 4 werden 200 mg (0.44 mmol) **86** auf die Festphase gebracht und mit 10 %-iger K_2CO_3 -Lsg. (20 ml) versetzt. Nach 1 h wird die Suspension filtriert, die wässrige Lösung mit HCl neutralisiert und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Durch Aufnehmen des Rückstandes in MeOH und filtrieren werden die anorganischen Salze abgetrennt. Die *RP*-Phase wird nach AAV 5 behandelt.

⇒ isol. Ausbeute: 76 mg (90%) **107**, aus der wässrigen Phase

⇒ isol. Ausbeute: 120 mg (97%) **12**, von der *RP*-Phase

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **107**: δ = 7.74 (m, 2H, H_{ar}), 7.43 (m, 3H, H_{ar}), 5.25-5.19 (dd, 1H, J = 10.1, 7.5 Hz, H-2), 3.73-3.69 (dd, 2H, J = 10.1, 7.5 Hz, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **107**: δ = 173.80 (C-1), 156.74 (C-4), 131.07 (C-9), 129.03 (C-7, C-8), 127.18 (C-5, C-6), 77.39 (C-2), 39.49 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 191(56) [M⁺], 146(75), 118(60), 103(8), 91(24), 77(100), 51(52).

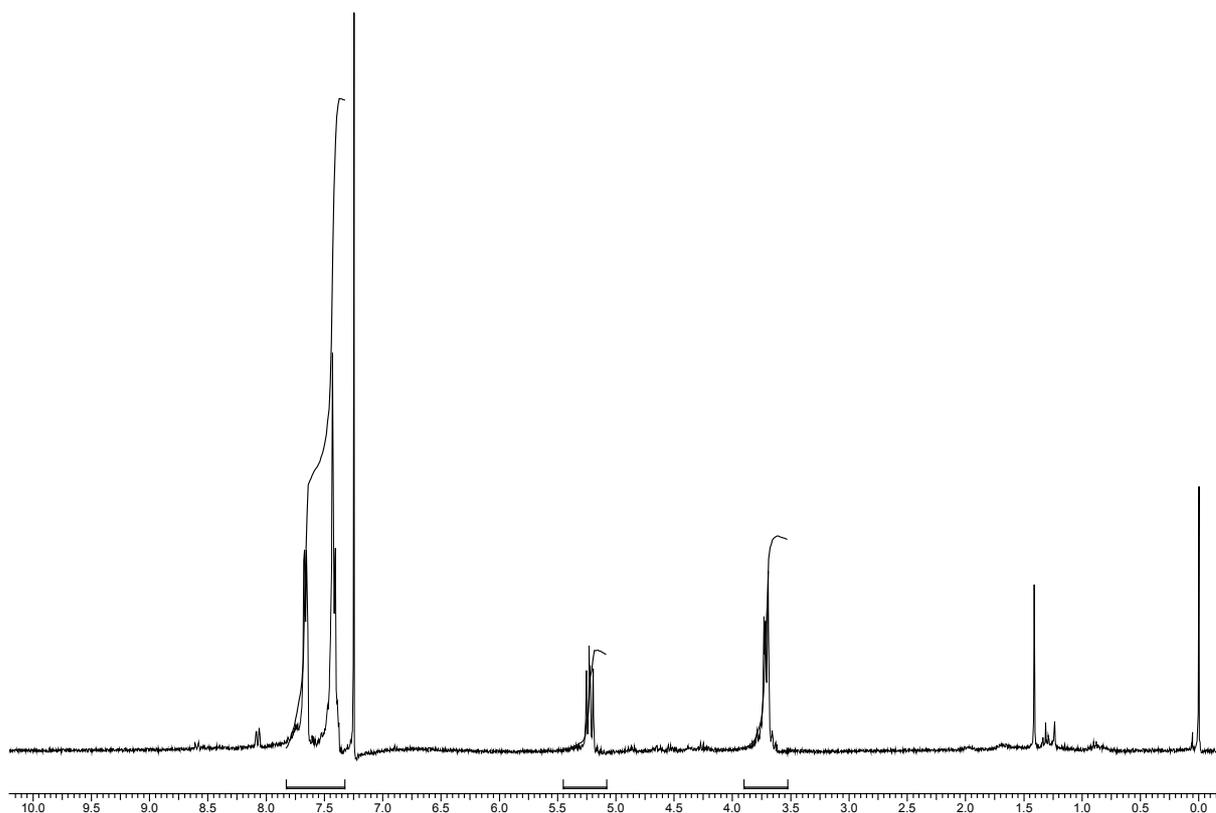


Abbildung 89: ¹H-NMR von **107**

3-Phenyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-carbonsäureethylester (**108**)

Nach AAV 4 werden 200 mg (0.44 mmol) **86** auf die *RP*-Phase gebracht. mit 10 ml EtOH/HCl (20:1 v/v) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion werden 60 ml H₂O und 1 g *RP*-Material zugegeben und die Mischung filtriert. Es konnte keine Trennung von der Festphase beobachtet werden. Die Aufarbeitung erfolgte nach AAV 5 und SC (CE 1:2 v/v).

⇒ isol. Ausbeute: 89 mg (89%) **108**

⇒ isol. Ausbeute: 113 mg (96%) **12**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **108**: δ = 7.60 (m, 2H, H_{ar.}), 7.35 (m, 3H, H_{ar.}), 5.12-5.06 (dd, 1H, J = 10.4, 8.0 Hz, H-2), 4.19 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-1'), 3.59-3.55 (dd, 2H, J = 10.4, 8.0 Hz, H-3), 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-2') ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **108**: δ = 170.35 (C-1), 156.12 (C-4), 130.63 (C-9), 128.90 (C-7, C-8), 128.66 (C-5, C-6), 78.20 (C-2), 62.15 (C-1'), 38.98 (C-3), 14.23 (C-2') ppm.

MS(EI) m/z (%): 219(22) [M^+], 146(100), 118(88), 103(11), 91(15), 77(83), 51(13).

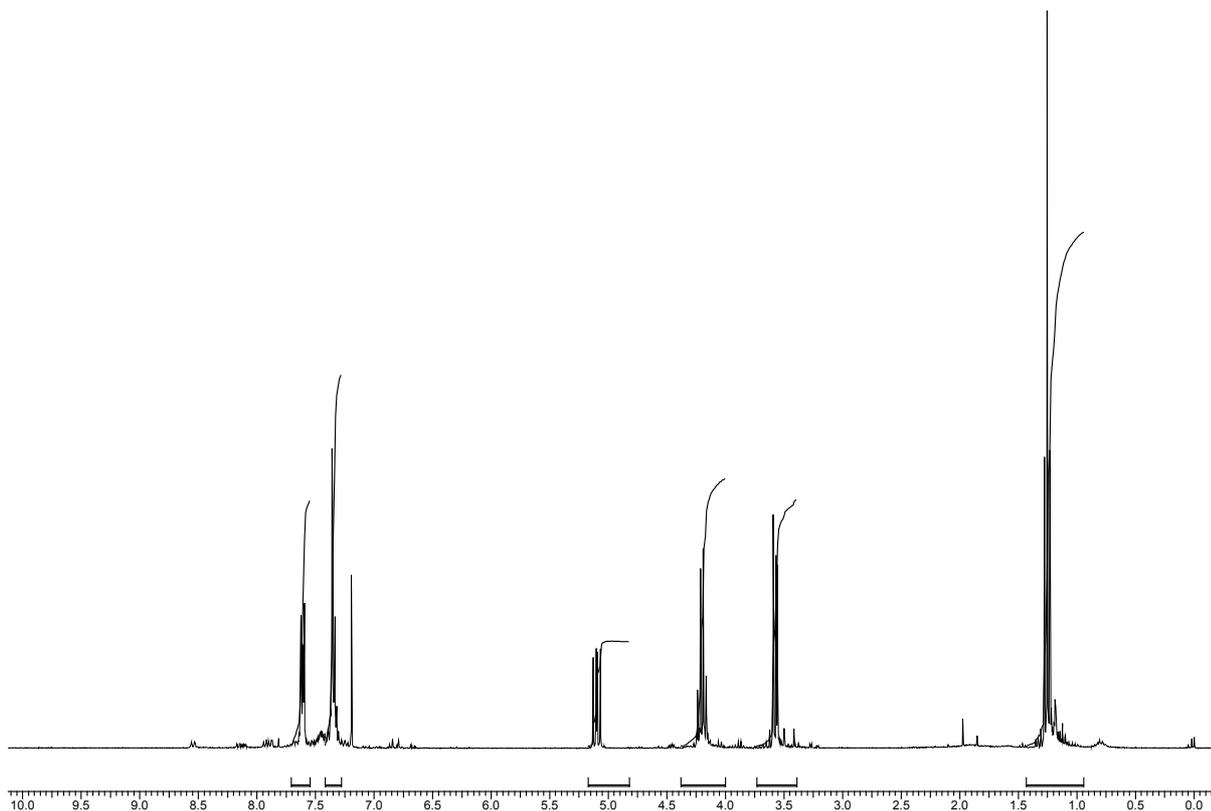


Abbildung 90: ^1H -NMR von **108**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(prop-2-yn-1-yl)ester (**109**)

Zu einer Lösung von 1 g (3.4 mmol) **111** in 50 ml Propargylalkohol werden 65 mg (0.34 mmol) PTSA gegeben und die Mischung 16 h bei 110 °C gehalten. Der Propargylalkohol wird i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 800 mg (70%) **109**, als gelbe Kristalle

Smp.: 103-104 °C

R_f -Wert: 0.78 (CE 1:2 v/v), grün (Anisaldehyd)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **109**: δ = 8.54 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.68 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.25 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.68 (d, 2H, J = 2.5 Hz, $\text{H-1}'$), 4.30 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-5), 2.44 (m, 3H, $\text{H-3}'$, H-2), 1.97-1.84 (m, 4H, H-3 , H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **109**: δ = 177.97 (C-12), 172.25 (C-1), 141.69 (C-6), 134.06 (C-8), 128.04 (C-10), 122.49 (C-11), 121.35 (C-9), 114.53 (C-7), 77.70 (C-2'), 75.20 (C-3'), 52.17 (C-1'), 45.77 (C-5), 33.49 (C-2), 26.57 (C-4), 22.14 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 333(36) [M^+], 287(4), 250(4), 222(5), 208(100), 195(15), 180(13), 166(10), 152(4), 140(7), 117(6), 77(5), 55(10).

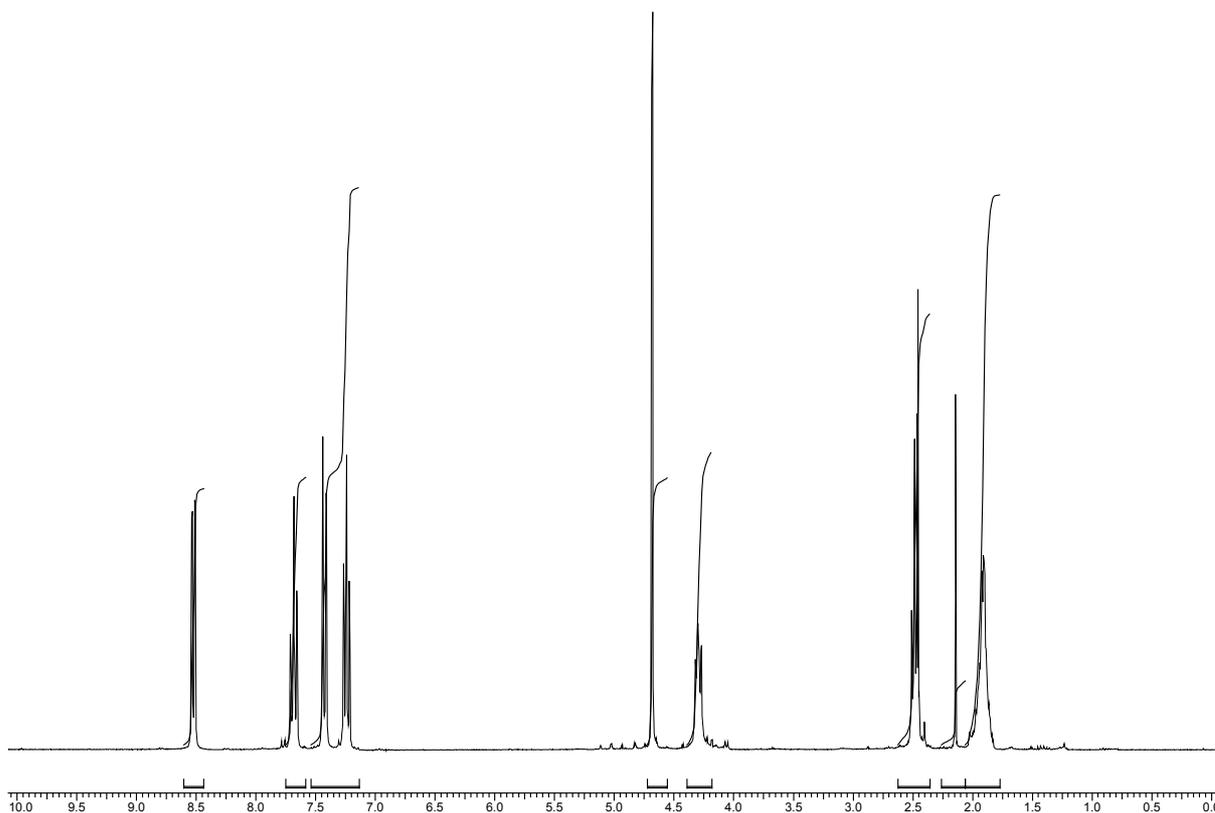


Abbildung 91: $^1\text{H-NMR}$ von **109**

Azidessigsäure-(5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**110**)

Nach AAV 4 werden 550 mg (1.37 mmol) **113** auf das *RP*-Material gebracht mit 889 mg (13.7 mmol) NaN_3 und 25 ml H_2O versetzt und 17 h bei RT gerührt. Nach Filtration und waschen des Rückstandes mit H_2O (3x 25 ml) wird das Produkt nach AAV 5 von der Festphase getrennt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:2 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 412 mg (82%) **110**, als gelbe Kristalle

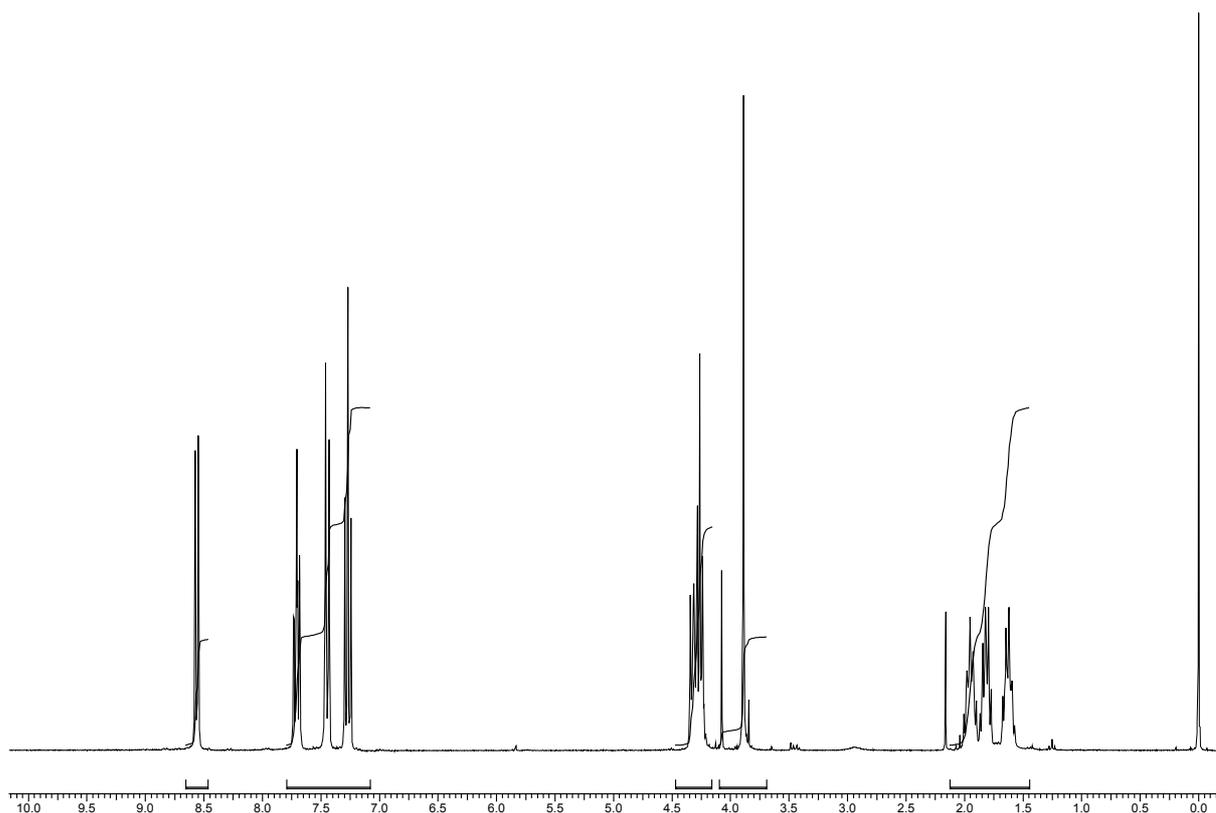
Smp.: 118-120 °C

R_f -Wert: 0.83 (CE 1:2 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **110**: δ = 8.61 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.73 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.54 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.33 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.34-4.18 (m, 4H, H-1, H-5), 3.89 (s, 2H, H-2'), 1.95-1.71 (m, 4H, H-2, H-4), 1.67-1.57 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **110**: δ = 177.93 (C-12), 168.49 (C-1'), 141.73 (C-6), 134.08 (C-8), 128.09 (C-10), 122.49 (C-11), 121.39 (C-9), 114.54 (C-7), 65.50 (C-1), 50.47 (C-2'), 45.92 (C-5), 28.45 (C-2), 26.91 (C-4), 23.40 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 364(14) [M^+], 222(11), 208(100), 195(9), 180(10), 166(7), 152(4), 140(4), 117(3), 77(5).

Abbildung 92: $^1\text{H-NMR}$ von **110**

5-(9-Oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentansäure (**111**)

400 mg (1.23 mmol) **11** werden in 10%-iger NaOH eingetragen und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit HCl neutralisiert, das Lösemittel i. Vak. einrotiert, das Produkt in MeOH aufgenommen und durch Filtration von Salzen getrennt. Nach erneutem entfernen des Lösemittels erhält man die freie Carbonsäure **111**.

⇒ isol. Ausbeute: 344 mg (95%) **111**, als gelbe Kristalle

Smp.: 204-206 °C

R_f -Wert: 0.45 (CM 5:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) von **111**: δ = 8.34 (d, 2H, J = 7.9 Hz, H_{ar}), 7.8 (d, 4H, J = 3.1 Hz, H_{ar}), 7.3 (m, 2H, H_{ar}), 4.46 (t, 2H, J = 7.3 Hz, H-5), 2.34 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H-2), 1.79 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) von **111**: δ = 176.34 (C-12), 174.52 (C-1), 141.31 (C-6), 134.11 (C-8), 126.67 (C-10), 121.48 (C-11), 121.13 (C-9), 115.75 (C-7), 44.86 (C-5), 33.39 (C-2), 26.16 (C-4), 21.60 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 295(30) [M^+], 208(100), 195(17), 180(15), 166(10), 152(6), 140(8), 77(4), 55(4).

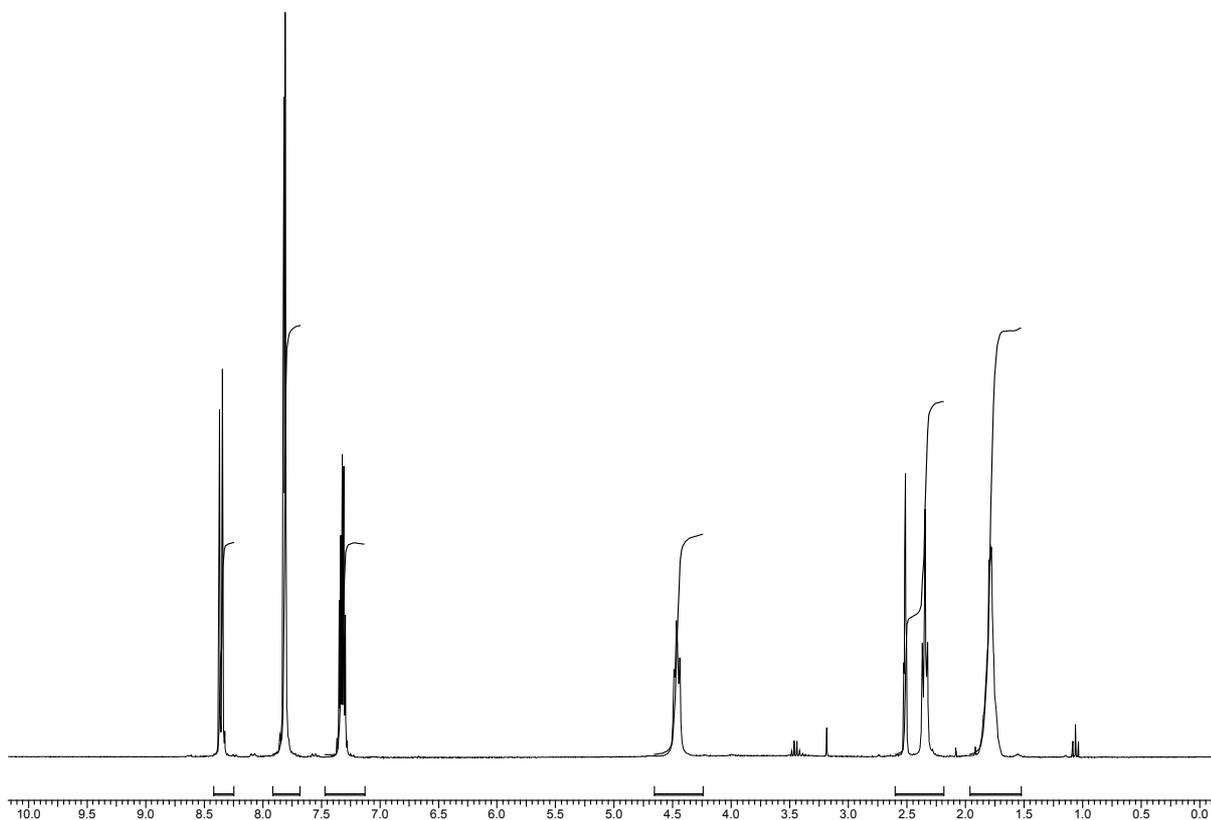


Abbildung 93: ^1H -NMR von **111**

Bromessigsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (113)

Zu einer Lösung von 1 g (3.6 mmol) **12** in 50 ml abs. THF werden bei 0 °C 370 mg (3.6 mmol) NEt_3 und 566 mg (3.6 mmol) **112** gegeben. Die Mischung wird 1 h bei 0 °C und 4 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch SC (CE 1:2 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.2 g (83%) **113**, als gelbe Kristalle

Smp.: 70-73 °C

R_f-Wert: 0.83 (CE 1:2 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **113**: δ= 8.44 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.58 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.33 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.15 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.22-4.05 (m, 4H, H-1, H-5), 3.75 (s, 2H, H-2'), 1.87-1.56 (m, 4H, H-2, H-4), 1.56-1.48 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **113**: δ= 177.87 (C-12), 167.42 (C-1'), 141.66 (C-6), 134.02 (C-8), 127.95 (C-10), 122.40 (C-11), 121.32 (C-9), 114.58 (C-7), 65.86 (C-1), 45.91 (C-5), 28.30 (C-2'), 26.85 (C-2), 26.00 (C-4), 23.28 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 403(16, ⁸¹Br) [M⁺], 401(16, ⁷⁹Br) [M⁺], 208(100), 195(7), 180(12), 166(7), 152(4), 140(6), 117(5), 77(7).

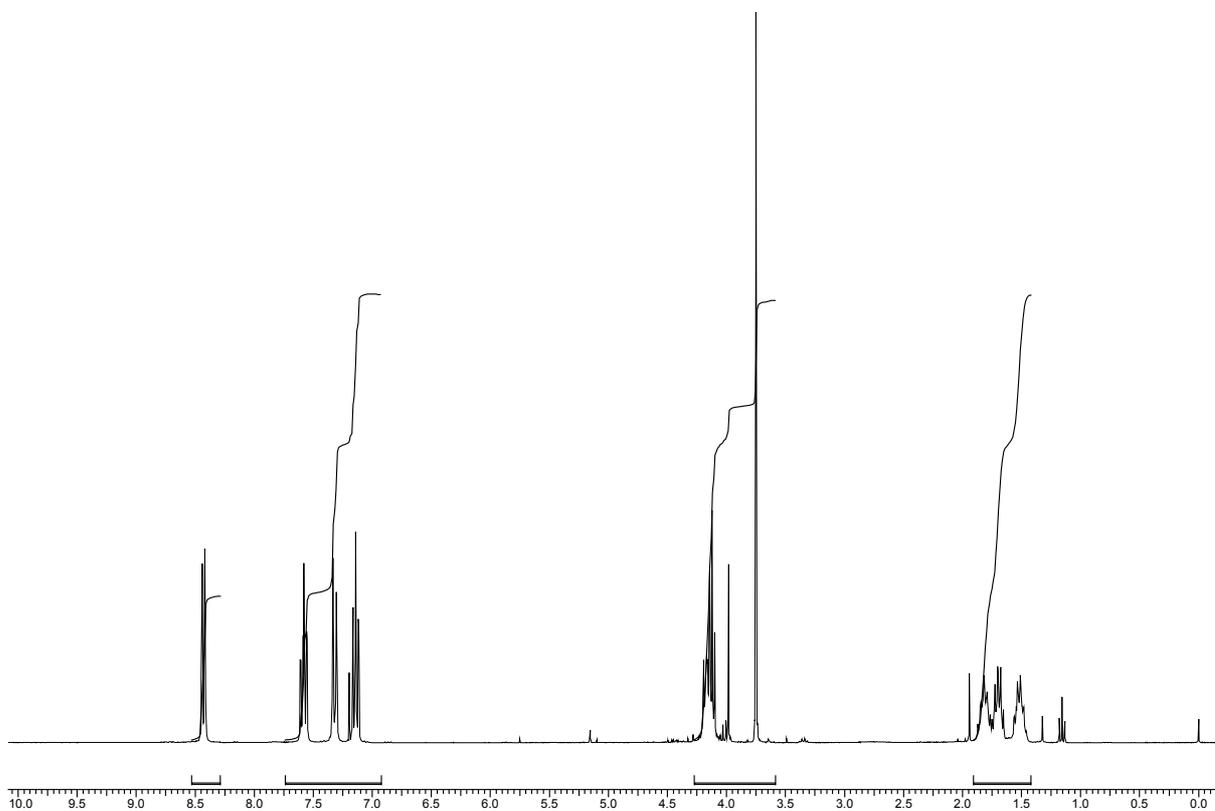


Abbildung 94: ¹H-NMR von **113**

Benzylazid (114)

Nach AAV 8:

Ansatz: 1.71 g (10 mmol) Benzylbromid
3.25 g (50 mmol) NaN₃

⇒ isol. Ausbeute: 1.32 g (99%) **114**, als leicht gelbe Flüssigkeit

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **114**: δ= 7.42-7.13 (m, 5H, H_{ar.}), 4.22 (s, 2H, H_{benzyl}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **114**: δ= 135.25, 129.30, 128.98, 128.36 (C_{ar.}), 54.92 (C_{benzyl}) ppm.

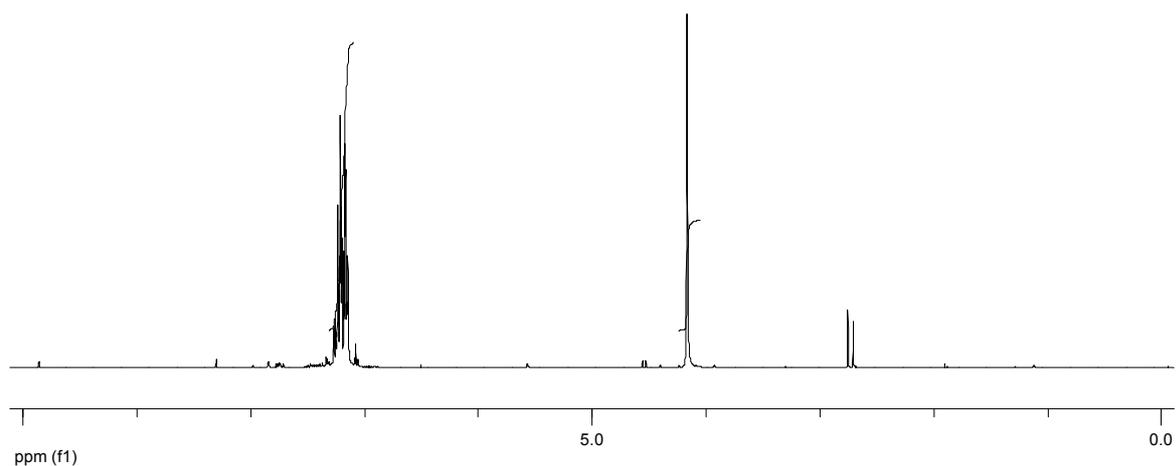


Abbildung 95: ¹H-NMR von **114**

1-Azido-3-phenyl-2-propen (115)

Nach AAV 8:

Ansatz: 1.97 g (10 mmol) Cinnamylbromid
3.25 g (50 mmol) NaN₃

⇒ isol. Ausbeute: 1.58 g (99%) **115**, als leicht gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **115**: δ = 7.48-7.31 (m, 5H, H_{ar}), 6.68 (d, 1H, J = 15.68 Hz, H-3), 6.32-6.22 (m, 1H, H-2), 4.08 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **115**: δ = 136.97, 136.21 (C_{ar}), 134.64 (C-3), 128.86, 128.43, 126.86 (C_{ar}), 122.61 (C-2), 53.14 (C-1) ppm.

2-Azido-4-phenyl-3-buten-1-ol (**116**)

Nach AAV 8:

Ansatz: 1.46 g (10 mmol) 1,2-Epoxy-4-phenyl-3-buten
 3.25 g (50 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 1.89 g (100%) **116**, als gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **116**: δ = 7.44-7.28 (m, 5H, H_{ar}), 6.72 (d, 1H, J = 15.9 Hz, H-4), 6.14 (m, 1H, H-3), 4.25 (m, 1H, H-2), 3.74 (m, 2H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **116**: δ = 135.79, 135.35 (C-4), 128.84, 128.58, 126.98, 123.10 (C-3), 66.42 (C-2), 65.07 (C-1) ppm.

Allylazid (**117**)

Es werden 4.84 g (0.04 mol) Allylbromid mit 10.40 g (0.16 mol) einer 30%igen wäßrigen NaN_3 -Lsg. bei 50 °C 1.5 h unter Beschallung mit Ultraschall umgesetzt. Die anschließende Aufarbeitung erfolgt durch fraktionierte Destillation

⇒ isol. Ausbeute: 2.79 g (84%) **117**, als farblose Flüssigkeit

Sdp.: 47-49 °C

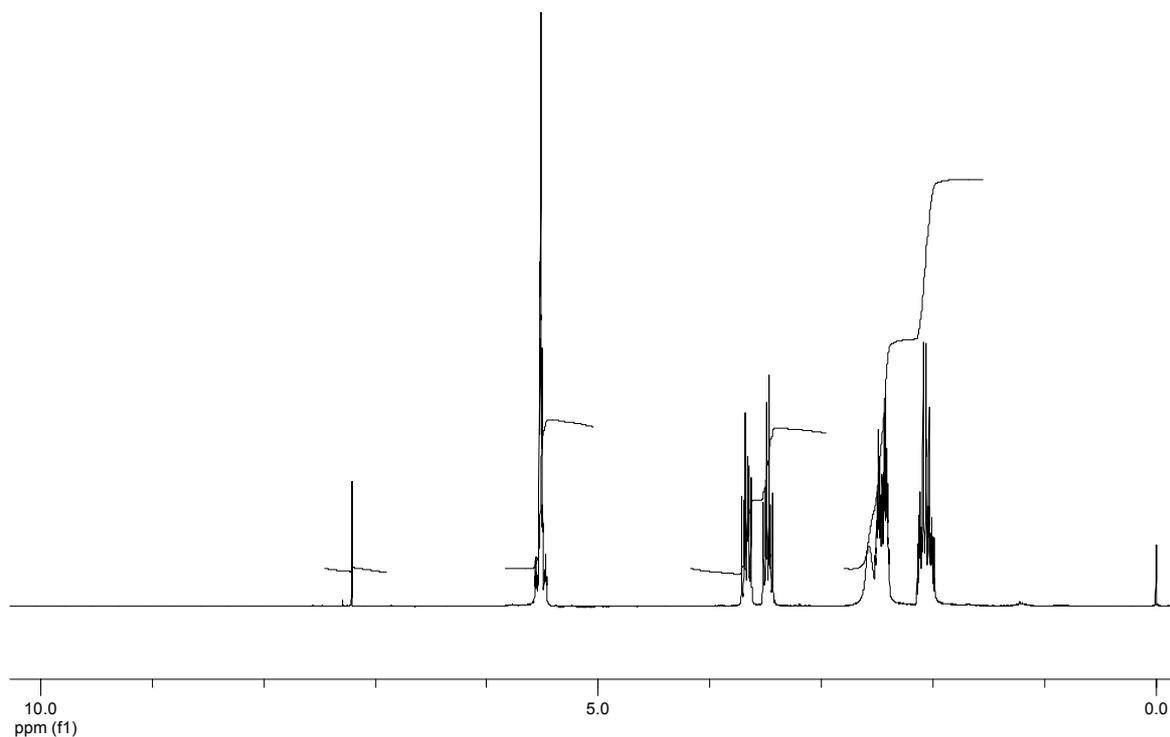
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz,) von **117**: δ = 5.88 (m, 1 H, H-2), 5.29 (m, 1H, H-1a), 5.23 (m, 1H; H-1b), 3.70 (d, 2H, J = 6.07 Hz, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz,) von **117**: δ = 131.39 (C-2), 119.28 (C-1), 53.34 (C-3) ppm.

2-Azido-3-cyclohexen-1-ol (120)

Nach AAV 8 :

Ansatz: 960 mg (10 mmol) 1,2-Epoxy-3-cyclohexen

3.25 g (50 mmol) NaN₃⇒ isol. Ausbeute: 1.18 g (85%) **120**, als farblose Flüssigkeit¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) von **120**: δ= 5.51 (m, 2H, H-4, H-5), 3.68 (m, 1H, H-1), 3.48 (m, 1H, H-2), 2.50 (s_{br.}, 1H, OH), 2.49-2.40 (m, 2H, H-6), 2.11-2.03 (m, 2H- H-3) ppm.¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **120**: δ= 124.87 (C-5), 123.62 (C-4), 70.20 (C-1), 63.54 (C-2), 30.09 (C-6), 30.29 (C-3) ppm.Abbildung 96: ¹H-NMR von **120**

1,3-Diazido-*i*-propanol (121)

1.851 g (20 mmol) Epichlorhydrin werden zu einer Lösung aus 6.502 g (100 mmol, 5 eq.) NaN_3 in 100 ml H_2O gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Man erhält das Produkt quantitativ durch Abdestillieren des Lösungsmittels.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **121**: $\delta = 3.86$ (m, 1H, H-2), 3.34 (dd, 4H, $J = 5.48$ Hz, $J = 1.69$ Hz, H-1, H-3), 2.67 (sbr., 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **121**: $\delta = 71.83$ (C-2), 53.99 (C-1, C-3).

2-(Azidomethyl)-acrylsäure (122)

Nach AAV 8:

Ansatz: 500 mg (3 mmol) 2-(Brommethyl)-acrylsäure

975 mg (15 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 230 mg (60%) **122**, als gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) von **122**: $\delta = 8.35$ (sbr., 1H, COOH), 5.97 (d, 1H, $J = 1.39$ Hz, H-3a), 5.38 (d, 1H, $J = 1.39$ Hz, H-3b), 3.79 (s, 2H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **122**: $\delta = 166.96$ (C-1), 139.20 (C-2), 124.46 (C-3), 50.77 (C-4) ppm.

 α -Azidoacetophenon (124)

1 g (5.02 mmol) Bromoacetophenon werden in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 653 mg (10.05 mmol) Natriumazid, gelöst 10 ml H_2O , sowie 171 mg (0.50 mmol) TBAHS versetzt und 36 h bei RT gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut mit 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über MgSO_4

getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Man erhält das Produkt in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **124**: δ = 7.81 (d, 2H, J = 8.29 Hz, H_{ar}), 7.53 (t, 1H, J = 7.42 Hz, H_{ar}), 7.41 (t, 2H, J = 8.92 Hz, H_{ar}), 4.48 (s, 2H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **124**: δ = 193.44 (C-1), 134.37 (C_{ph}), 129.08 (C_{ph}), 127.99 (C_{ph}), 130 (C_{ph}), 54.99 (C-2) ppm.

4-Brom-2-butensäuremethylester (125)

Nach AAV 8:

Ansatz: 500 mg (3 mmol) 2-(Brommethyl)-acrylsäure
 975 mg (15 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 191 mg (50%) **125**, als gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **125**: δ = 5.97 (d, 1H, J = 7.47 Hz, H-2), 4.99 (dd, 1H, J = 7.47, 7.15 Hz, H-3), 3.61 (s, 3H, H-5), 3.05 (d, 2H, J = 7.15 Hz, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **125**: δ = 171.52 (C-1), 128.15 (C-2), 111.31 (C-3), 51.59 (C-5), 36.47 (C-4) ppm.

1-Azido-1-desoxy-2,3,4,6-tetraacetylglucose (126),

1-Azido-1-desoxy-2,3,4,6-tetraacetylgalactose (127)

Zu einer Lösung von 410 mg (1 mmol) Tetraacetylbrom-glucose oder -galactose in CH_2Cl_2 (10 ml) werden 173 mg Tetramethylguanidiniumazid (TMGA) gegeben und bei RT 1 h gerührt. Anschließend wird mit dem doppelten Volumen an Et_2O versetzt und das ausgefallene Guanidiniumsalz abgesaugt. Anschließend wird das Lösemittel i. Vak. entfernt. Die so erhaltenen Azidoglycoside weisen einen hohen Reinheitsgrad auf.

⇒ isol. Ausbeute: 373 mg (100%) **126**, bzw. **127**, als farblose Kristalle

Smp.: 120-122 °C **126**, 91-92 °C **127**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **126**: δ = 5.16 (t, 1H, J = 9.4 Hz, H-2), 5.04 (t, 1H, J = 9.67 Hz, H-3), 4.89 (t, 1H, J = 9.14 Hz, H-4), 4.60 (d, 1H, J = 8.85, H-1), 4.22 (dd, 1H, J = 12.48, 4.75 Hz, H-6a), 4.10 (dd, 1H, J = 12.46, 2.33 Hz, H-6b), 3.77-3.72 (m, 1H, H-5), 2.02 (s, 3H, H_{acetyl}), 2.01 (s, 3H, H_{acetyl}), 1.95 (s, 3H, H_{acetyl}), 1.92 (s, 3H, H_{acetyl}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **126**: δ = 170.68, 170.18, 169.40, 169.29 ($\text{CO}_{\text{acetyl}}$), 87.93 (C-1), 74.04 (C-2), 72.64 (C-3), 70.67 (C-4), 67.92 (C-5), 61.71 (C-6), 20.61 (C_{acetyl}) ppm.

MS (ESI): 396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

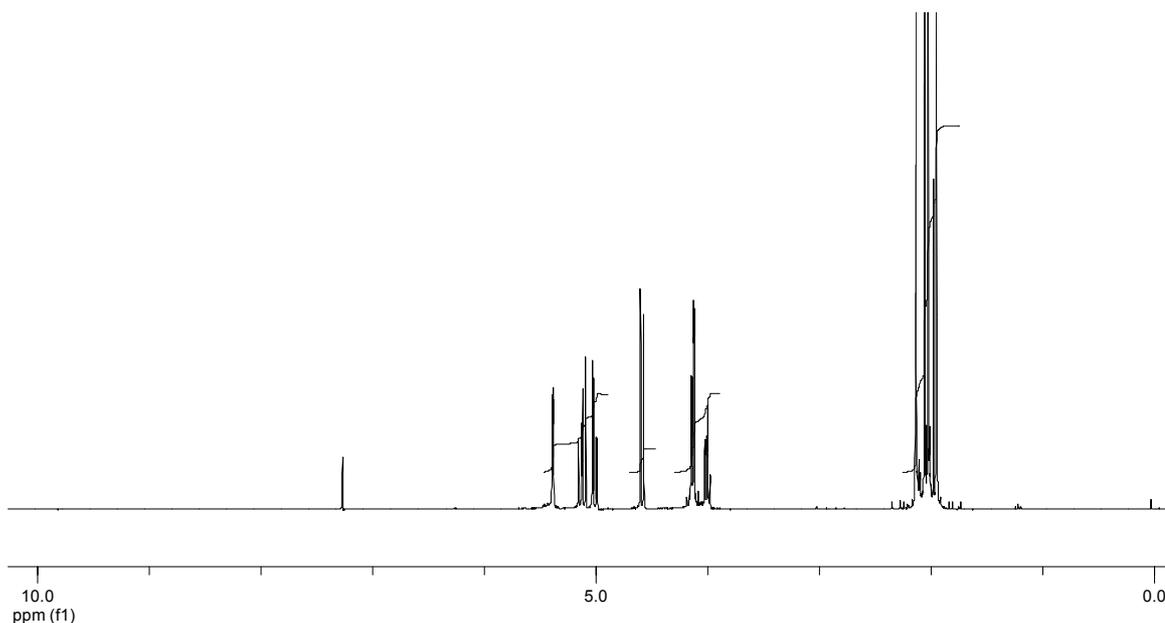


Abbildung 97: $^1\text{H-NMR}$ von **126**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **127**: δ = 5.36 (m, 1H, H-3), 5.09 (dd, 1H, J = 10.37, 8.58 Hz, H-6a), 4.89 (dd, 1H, J = 10.38, 3.32 Hz, H-6b), 4.57 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-1), 4.15-4.09 (m, 2H, H-4, H-5), 3.95 (m, 1H, H-2), 2.10 (s, 3H, H_{acetyl}), 2.05 (s, 3H, H_{acetyl}), 2.02 (s, 3H, H_{acetyl}), 1.92 (s, 3H, H_{acetyl}) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **127**: $\delta = 170.46, 170.22, 170.07, 169.46$ ($\text{CO}_{\text{acetyl}}$), 88.31 (C-1), 72.88 (C-2), 70.76 (C-3), 68.11 (C-4), 66.94 (C-5), 61.32 (C-6), 20.73 (C_{acetyl}) ppm.

MS (ESI): 396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

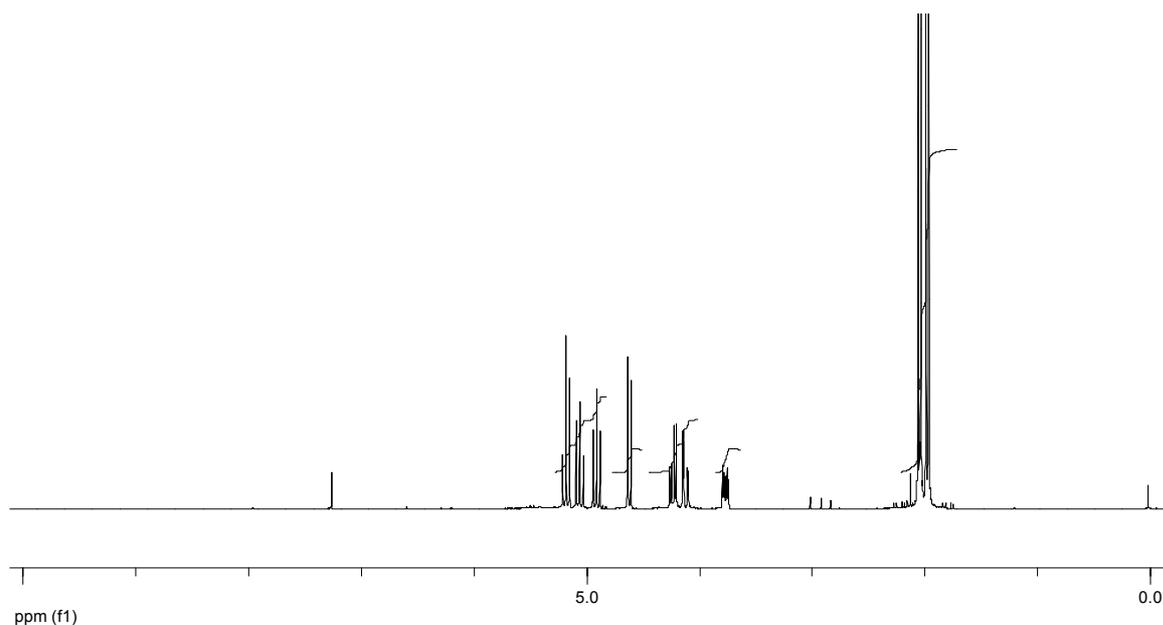


Abbildung 98: ^1H -NMR von **127**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (129)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**

27 mg (0.2 mmol) **114**

⇒ isol. Ausbeute: 86 mg (94%) **129**, als gelben Sirup

Nach AAV 9b:

Ansatz: 50 mg (0.150 mmol) **109**

31 mg (0.18 mmol) Benzylbromid

39 mg (0.8 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 66 mg (94%) **129**, als gelbe Kristalle

Smp.: 141-143 °C

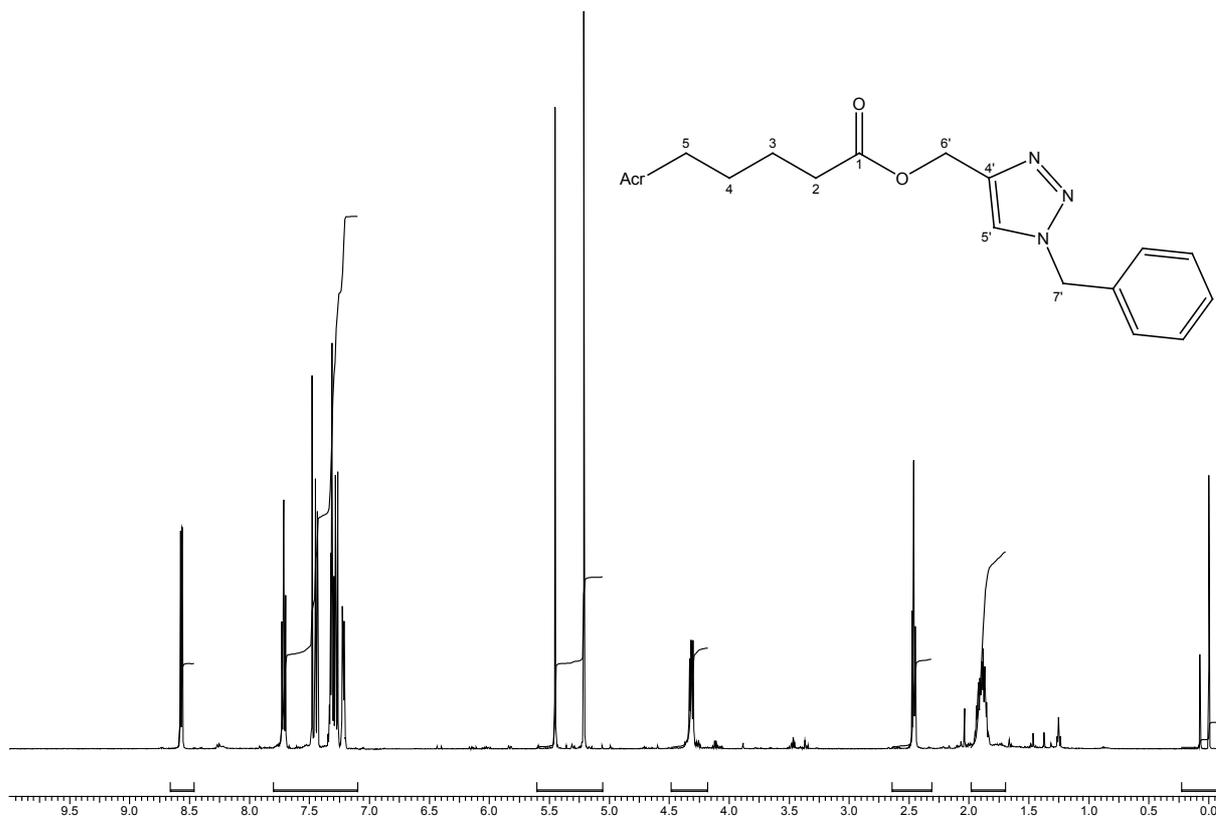


Abbildung 99: ¹H-NMR von **129**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **129**: δ= 8.55 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.67 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.50 (s, 1H, H-5'), 7.43 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.31-7.20 (m, 7H, H_{ar.}), 5.44 (s, 2H, H-6'), 5.21 (s, 2H, H-7'), 4.28 (t, 2H, J= 6.6 Hz, H-5), 2.45 (t, 2H, J= 6.8 Hz, H-2), 1.90-1.84 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **129**: δ= 177.86 (C-12), 172.75 (C-1), 143.04 (C-4'), 141.63 (C-6), 134.35, (C-5'), 133.98 (C-8), 129.10 (C_{ph.}), 128.81 (C_{ph.}), 128.08 (C-10), 127.94 (C_{ph.}), 123.55 (C_{ph.}), 122.43 (C-11), 121.26 (C-9), 114.44 (C-7), 58.08 (C-6'), 54.59 (C-7'), 46.08 (C-5), 33.97 (C-2), 26.90 (C-4), 22.46 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(3-phenyl-2-propen)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (130)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**27 mg (0.2 mmol) **114**⇒ isol. Ausbeute: 94 mg (98%) **130**, als gelben Sirup

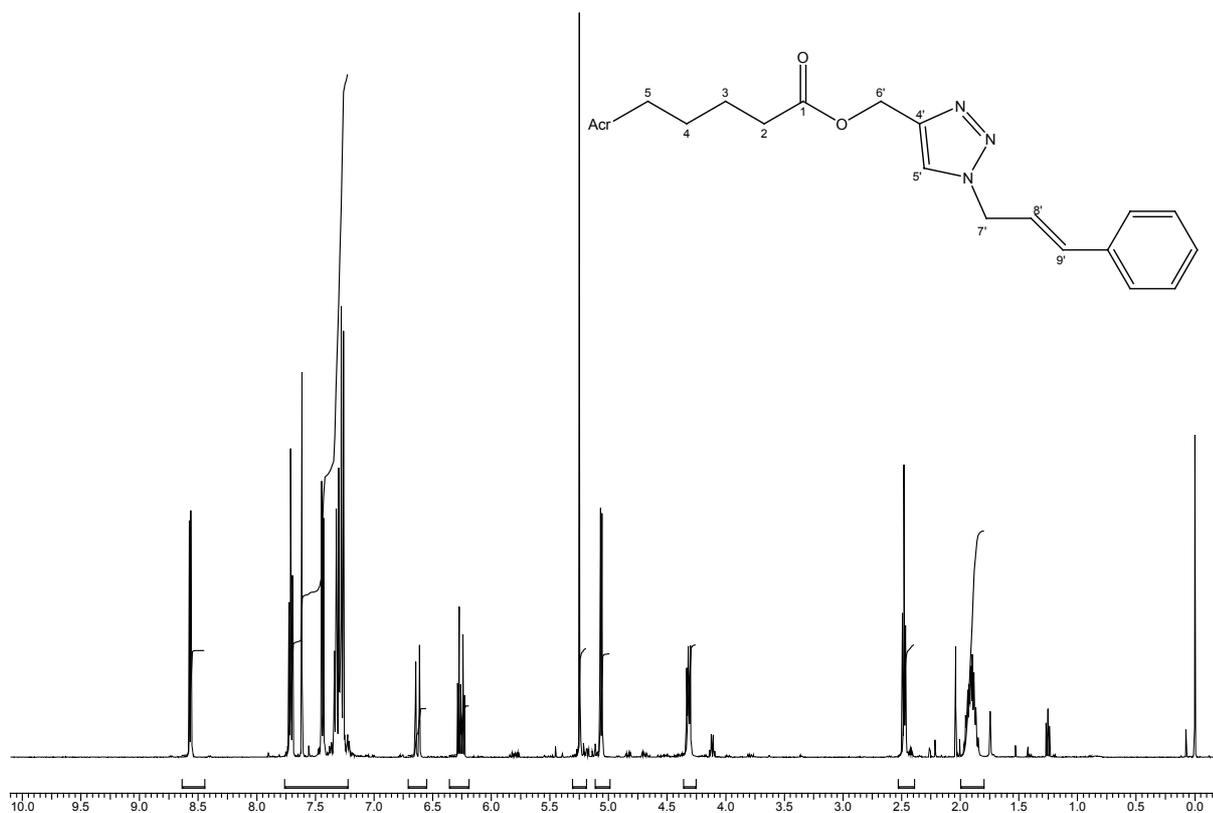
Nach AAV 9b:

Ansatz: 50 mg (0.150 mmol) **109**

37 mg (0.18 mmol) Benzylbromid

39 mg (0.8 mmol) NaN₃⇒ isol. Ausbeute: 64 mg (86%) **130**, als gelbe Kristalle

Smp.: 152-153 °C

Abbildung 100: ¹H-NMR von **130**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **130**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.60 (s, 1H, $\text{H-5}'$), 7.44 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.32-7.26 (m, 7H, H_{ar}), 6.62 (d, 1H, J = 15 Hz, $\text{H-9}'$), 6.27 (dt, 1H, J = 15, 6.8 Hz, $\text{H-8}'$), 5.25 (s, 2H, $\text{H-6}'$), 5.07 (dd, 2H, J = 6.8, 1.3 Hz, $\text{H-7}'$), 4.32 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-5), 2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-2), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3 , H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **130**: δ = 177.91 (C-12), 172.80 (C-1), 142.99 (C-4'), 141.67 (C-6), 135.74 (C-8'), 135.32 (C-9'), 134.35 (C-5'), 133.98 (C-8), 129.10 (C_{ph}), 128.81 (C_{ph}), 128.08 (C-10), 127.94 (C_{ph}), 123.55 (C_{ph}), 122.43 (C-11), 121.26 (C-9), 114.39 (C-7), 57.74 (C-6'), 52.51 (C-7'), 45.70 (C-5), 33.61 (C-2), 26.55 (C-4), 22.09 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(4-phenyl-3-buten-1-ol-2yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (131)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**
27 mg (0.2 mmol) 2-Azido-4-Phenyl-3-buten-1-ol

⇒ isol. Ausbeute: 97 mg (95%) **131**, als gelben Sirup

Nach AAV 9b:

Ansatz: 50 mg (0.150 mmol) **109**
23 mg (0.18 mmol) 1,2-Epoxy-4-phenyl-3-buten
39 mg (0.8 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 65 mg (83%) **131**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **131**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.60 (s, 1H, $\text{H-5}'$), 7.44 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.32-7.26 (m, 7H, H_{ar}), 6.62 (d, 1H, J = 15 Hz, $\text{H-9}'$), 6.27 (dt, 1H, J = 15, 6.8 Hz, $\text{H-8}'$), 5.25 (s, 2H, $\text{H-6}'$), 5.07 (m, 2H, $\text{H-7}'$), 4.32 (m, 4H, $\text{H-10}'$, H-5), 2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-2), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3 , H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **131**: δ = 177.91 (C-12), 172.80 (C-1), 142.99 (C-4'), 141.67 (C-6), 135.74 (C-8'), 135.32 (C-9'), 134.35 (C-5'), 133.98 (C-8), 129.10 (C_{ph}), 128.81 (C_{ph}), 128.08 (C-10), 127.94 (C_{ph}), 123.55 (C_{ph}), 122.43 (C-11), 121.26 (C-9), 114.39 (C-7), 62.32 (C-10'), 57.74 (C-6'), 52.51 (C-7'), 45.70 (C-5), 33.61 (C-2), 26.55 (C-4), 22.09 (C-3) ppm.

**5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(allyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester
(132)**

Nach AAV 9b:

Ansatz: 50 mg (0.150 mmol) **109**
38 mg (0.18 mmol) Allylazid
39 mg (0.8 mmol) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 70 mg (86%) **132**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **132**: δ = 8.48 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.70 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (s, 1H, $\text{H-5}'$), 7.40 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.15 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.88 (m, 1H, $\text{H-8}'$), 5.24-5.00 (m, 4H, $\text{H-6}'$, $\text{H-9}'$), 4.88 (m, 2H, $\text{H-7}'$), 4.32 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-5), 2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-2), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3 , H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **132**: δ = 177.91 (C-12), 172.80 (C-1), 142.99 (C-4'), 141.67 (C-6), 134.35 (C-5'), 133.98 (C-8), 131.00 (C-8'), 28.08 (C-10), 122.43 (C-11), 121.26 (C-9), 117.89 (C-9'), 114.39 (C-7), 57.74 (C-6'), 52.82 (C-7'), 45.70 (C-5), 33.61 (C-2), 26.55 (C-4), 22.09 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(1-hydroxy-3-cyclohexen-6-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (133)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**
28 mg (0.2 mmol) 2-Azido-3-cyclohexen-1-ol

⇒ isol. Ausbeute: 88 mg (96%) **133**, als gelben Sirup

Nach AAV 9b:

Ansatz: 50 mg (0.150 mmol) **109**
18 mg (0.18 mmol) 1,2-Epoxy-3-cyclohexen
39 mg (0.8 mmol) NaN₃

⇒ isol. Ausbeute: 68 mg (96%) **133**, als gelbe Kristalle

Smp.: 97-98 °C

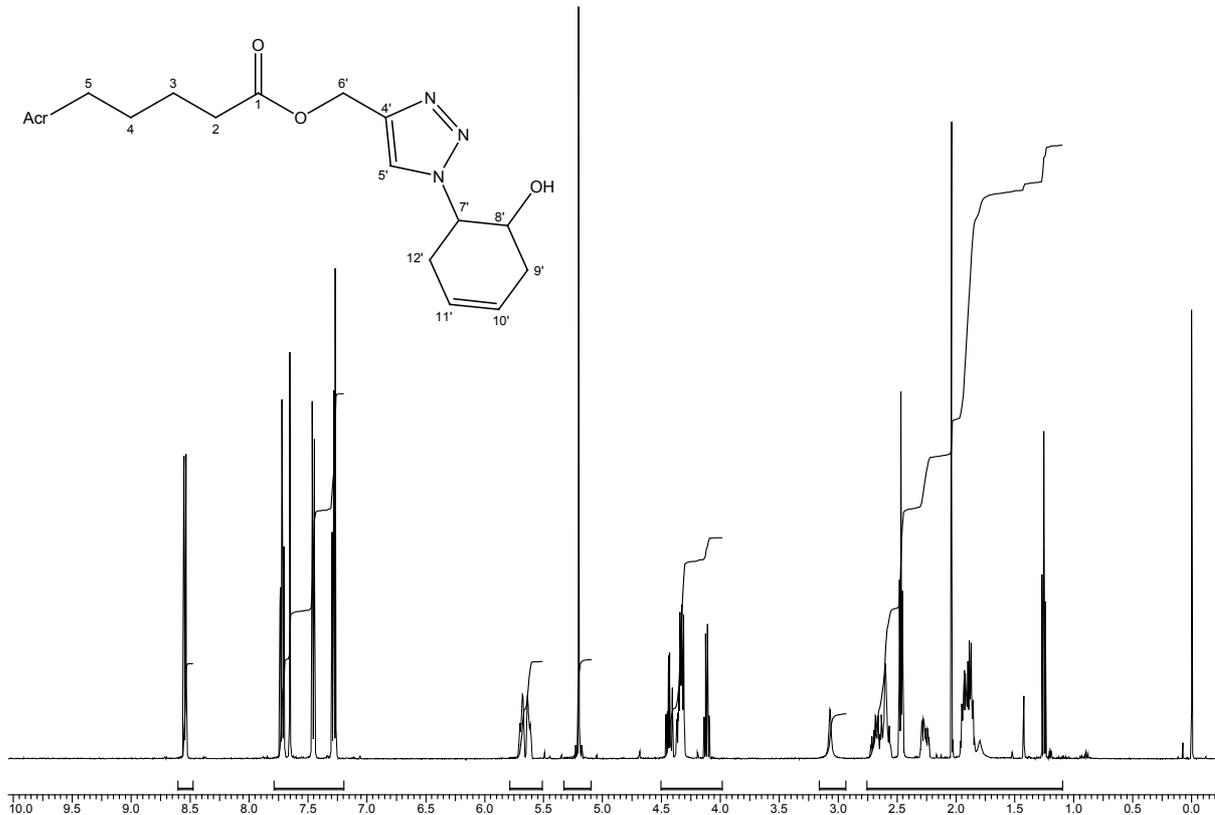


Abbildung 101: ¹H-NMR von **133**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **133**: δ= 8.55 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.73 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.65 (s, 1H, H-5'), 7.46 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.29 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 5.70-5.60 (m_{sym.}, 2H, H-10', H-11'), 5.02 (s, 2H, H-6'), 4.40 (m, 1H, H-8'), 4.32 (t, 2H, J= 6.8 Hz, H-5), 3.05 (s_{br.}, 1H, OH), 2.74-2.55 (m, 4H- H-9', H-12'), 2.48 (t, 2H, J= 6.6 Hz, H-2), 2.30-2.22 (m, 1H, H-7'), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **133**: δ= 177.94 (C-12), 172.81 (C-1), 142.17 (C-4'), 141.67 (C-6), 133.98 (C-8), 128.03 (C-10), 125.07 (C-5'), 124.09 (C-10'), 123.55 (C-11'), 122.44 (C-11), 121.34 (C-9), 117.89 (C-9'), 114.45 (C-7), 68.95 (C-7'), 63.29 (C-8'), 57.74 (C-6'), 45.70 (C-5), 33.88 (C-12'), 33.61 (C-2), 32.00 (C-11'), 26.55 (C-4), 22.09 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(3-azido-2-hydroxy-propyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (134)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 333 mg (1 mmol) **109**

710 mg (5 mmol) 1,3-Diazido-2-*i*-propanol

⇒ isol. Ausbeute: 451 mg (95%) **134**, als gelben Sirup

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **134**: δ= 8.40 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.72 (d, 1H, J= 5.1 Hz, H-5'), 7.62 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.35 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.16 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 5.10 (d, 2H, J=5.1 Hz, H-6'), 4.50-4.00 (m, 5H, H-7', H-8', H-5), 3.38 (m, 2H, H-9'), 2.45 (t, 2H, J= 6.8 Hz, H-2), 1.90-1.84 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **134**: δ= 177.86 (C-12), 172.75 (C-1), 142.60 (C-4'), 141.63 (C-6), 134.35 (C-8), 133.98 (C-8), 128.08 (C-10), 125.77 (C-5'), 122.43 (C-11), 121.26 (C-9), 114.44 (C-7), 69.73 (C-8'), 58.08 (C-6'), 57.54 (C-7'), 53.83 (C-9'), 46.08 (C-5), 33.97 (C-2), 26.90 (C-4), 22.46 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(2,3-O-isopropyliden-methylribosid-5-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (135)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**

46 mg (0.2 mmol) 5-Azido-2,3-O-isopropyliden-methylribosid

⇒ isol. Ausbeute: 105 mg (95%) **135**, als gelben Sirup

Nach AAV 9b:

Ansatz: 50 mg (0.150 mmol) **109**

50 mg (0.18 mmol) 5-Iod-2,3-O-isopropyliden-methylribosid

39 mg (0.8 mmol) NaN₃

⇒ isol. Ausbeute: 80 mg (95%) **135**, als gelben Sirup

Smp.: 123-126 °C

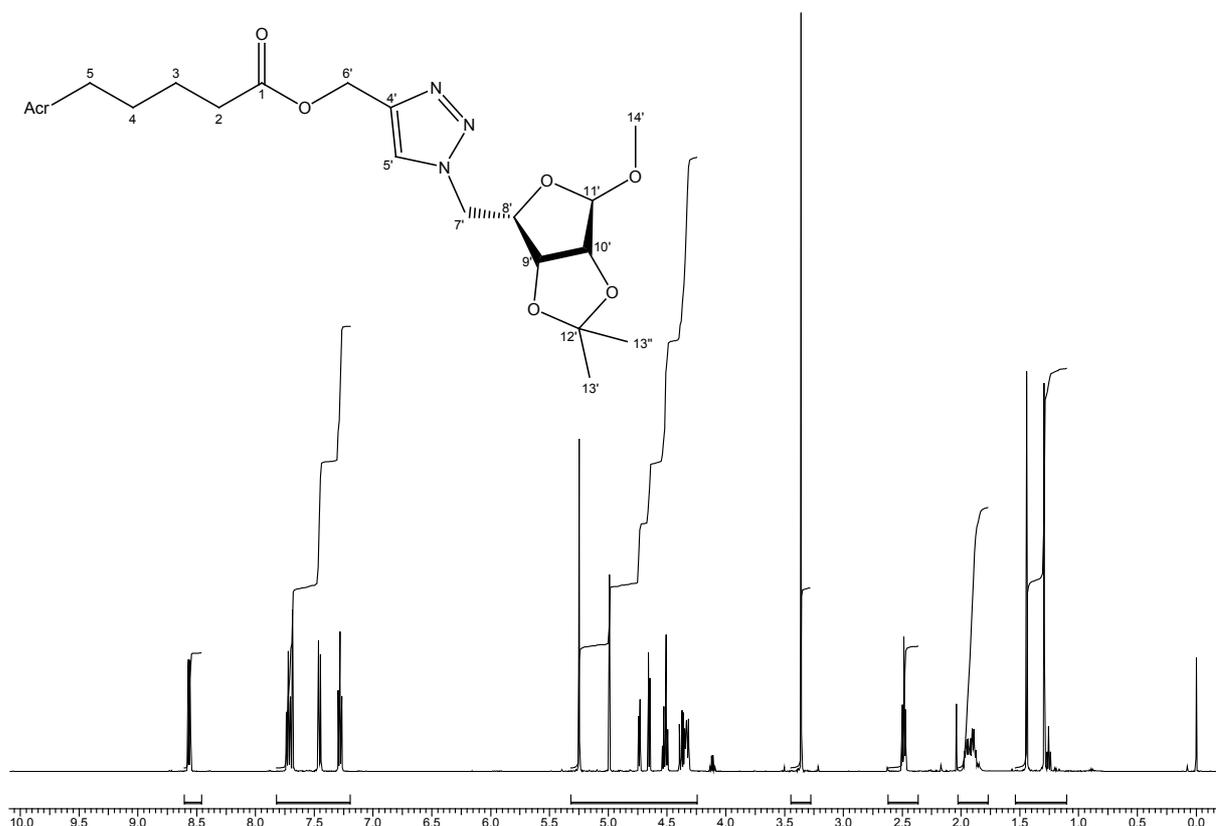


Abbildung 102: ¹H-NMR von **135**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **135**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (m, 3H, J = $\text{H-5}'$, H_{ar}), 7.46 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.25 (s, 2H, $\text{H-6}'$), 4.99 (s, 1H, $\text{H-11}'$), 4.74 (d, 1H, J = 6 Hz, $\text{H-8}'$), 4.65 (d, 1H, J = 6 Hz, $\text{H-10}'$), 4.51 (m, 2H, $\text{H-7}'$), 4.39-4.33 (m, 3H, $\text{H-9}'$, H-5), 3.36 (s, 3H, H-14), 2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-2), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3 , H-4), 1.44, 1.29 ($\text{H-13}'$, $\text{H-13}''$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **135**: δ = 177.91 (C-12), 172.80 (C-1), 142.85 (C-4'), 141.67 (C-6), 133.99 (C-8), 128.03 (C-10), 124.07 (C-5'), 122.49 (C-11), 121.29 (C-9), 114.41 (C-7), 112.97 (C-12'), 110.24 (C-11'), 85.17, 84.96, 81.77 (C-8', C-9', C-10'), 57.65 (C-6'), 55.61 (C-7'), 53.18 (C-14'), 45.70 (C-5), 33.61 (C-2), 26.58 (C-4), 26.37, 24.91 (C-13', C-13''), 22.09 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(methyl-2-butenolat-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (**136**)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**

28 mg (0.2 mmol) *trans*-4-Azido-2-butensäuremethylester

⇒ isol. Ausbeute: 60 mg (65%) **136**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **136**: δ = 8.47 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.79 (s, 1H, H-5), 7.64 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.40 (d_{br} , 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.18 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.26 (s, 1H, $\text{H-9}'$), 6.24 (s, 1H, $\text{H-8}'$), 5.24 (s, 2H, $\text{H-6}'$, $\text{H-9}'$), 4.88 (m, 2H, $\text{H-7}'$), 4.32 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-5), 3.36 (s, 3H, $\text{H-11}'$), 2.48 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-2), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3 , H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **136**: δ = 177.96 (C-12), 172.79 (C-1), 142.94 (C-4'), 141.71 (C-6), 134.05, (C-5'), 134.03 (C-8), 128.08 (C-10), 126.61 (C-5'), 124.29 (C-9'), 122.43 (C-11), 121.26 (C-9), 117.89 (C-8'), 114.39 (C-7), 57.58 (C-6'), 52.30 (C-11'), 45.70 (C-5), 34.54 (C-7'), 33.61 (C-2), 26.55 (C-4), 22.09 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(1-(2,3-O-isopropyliden-guanosid-5'-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)ester (137)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 65 mg (0.195 mmol) **109**
65 mg (0.2 mmol) 5'-Azido-2,3-O-isopropyliden-guanosid

⇒ isol. Ausbeute: 126 mg (86%) **137**, als gelben Sirup

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **137**: δ= 9.84 (s_{br.}, 1H, NH), 8.47 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 8.41 (s, 1H, H-6''), 7.75 (m, 3H, J= H-5', H_{ar.}), 7.40 (m, 3H, H_{ar.}), 7.16 (m, 3H, H_{ar.}), 5.89 (m, 1H, H-11'), 5.25-5.00 (m, 5H, H-6', H-7', H-10'), 4.80-4.00 (m, 4H, H-8', H-9', H-5), 3.14, 3.05 (H-7'', H-7'''), 2.48 (t, 2H, J= 6.6 Hz, H-2), 1.94-1.88 (m, 4H, H-3, H-4), 1.44, 1.29 (H-13', H-13'') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **137**: δ= 177.91 (C-12), 172.80 (C-1), 157.01 (C-6''), 156.87, 155.89, 148.74 (C_{guan.}), 143.12 (C-4'), 141.70 (C-6), 135.94 (C_{guan.}), 133.99 (C-8), 128.03 (C-10), 124.07 (C-5'), 122.49 (C-11), 121.29 (C-9), 120.09 (C_{guan.}), 114.41 (C-7), .), 113.97 (C-12'), 88.46 (C-11'), 84.32, 83.85, 81.07 (C-8', C-9', C-10'), 57.79 (C-6'), 52.18 (C-7'), 45.77 (C-5), 40.51, 34.31 (C-7'', C-7'''), 33.54 (C-2), 26.58 (C-4), 26.37, 24.91 (C-13', C-13''), 22.09 (C-3) ppm.

[5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl]-2-(1H-[1,2,3]triazole-4-carbonsäure)essigsäureester (138)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 76 mg (0.2 mmol) **110**
33 mg (0.4 mmol) Propionsäure

⇒ isol. Ausbeute: 69 mg (80%) **138**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) von **138**: δ = 8.60 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (m, 3H, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.26 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.23 (s, 2H, H-2'), 4.32 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.73 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

[5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl]-2-(1H-[1,2,3]triazole-4-(2-methyl-2-hydroxy-ethan-2-yl)essigsäureester (139)

Nach AAV 9a:

Ansatz: 76 mg (0.2 mmol) **110**
28 mg (0.4 mmol) 2,2-Dimethyl-propin-1-ol

⇒ isol. Ausbeute: 76 mg (85%) **139**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) von **138**: δ = 8.52 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.68 (m, 3H, H_{ar}), 7.47 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.23 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.15 (s, 2H, H-2'), 4.32 (m, 4H, H-1, H-5), 2.85 (s_{br.}, 1H, OH), 1.90-1.73 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) 1.65 (s, 3H, H-6'), 1.44 (s, 3H, H-6'') ppm.

α,α' -Diazido-*o*-xylol (141) und α,α' -Diazido-*m*-xylol (142)

Nach AAV 8:

Ansatz: 2.00 g (7.58 mmol) α,α' -Dibromo-*m*-xylol
2.46 g (37.89 mmol, 5 eq.) NaN_3

⇒ isol. Ausbeute: 1.126 g (79%) **141** als farblose Flüssigkeit

⇒ isol. Ausbeute: 1.400 g (99%) **142** als farblose Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **141**: δ = 7.29 (s, 4H, H_{ar}), 4.35 (s, 4H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **141**: δ = 133.90 (C_{ph}), 130.16 (C_{ph}), 129.10 (C_{ph}), 52.21 (C -1) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz,) von **142**: δ = 7.33 (t, 1H, J = 8.62 Hz, H_{ar}), 7.22 (d, 2H, J = 7.83 Hz, H_{ar}), 7.20 (s, 1H, H_{ar}), 4.29 (s, 4H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **142**: δ = 136.22 (C_{ph}), 129.41 (C_{ph}), 128.10 (C_{ph}), 127.91 (C_{ph}), 54.54 (C-1) ppm.

1-(2,2-Dimethyl-5-vinyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-3-butin-1-ol (**145**)

Zu einer Lösung von 500 mg (1.6 mmol) 5-Iod-5-desoxy-2,3-*O*-isopropylidene- β -D-methylribosid und Propargylbromid (0.4 ml) in 10 ml THF / H_2O (4:1) werden 500 mg (8 mmol) Zink (mit HCl voraktiviert) gegeben und bei 40 °C im Ultraschallbad 4 h unter Schutzatmosphäre (Ar) beschallt. Anschließend wird filtriert und mit CH_2Cl_2 extrahiert (2x 5 ml) und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 220 mg (70%) **145**, als farblose Flüssigkeit

R_f -Wert: 0.82 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **145**: δ = 5.95 (m, 1H, H-6), 5.35 (m, 1H- H-7a), 5.22 (m, 1H, H-7b), 4.63 (t, 1H, J = 7 Hz, H-5), 4.00 (m, 1H, H-4), 3.69 (m, 1H, H-9), 2.61-2.38 (m, 2H, H-10), 2.08 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H-12), 1.39 (s, 3H, H-8a), 1.31 (s, 3H, H-8b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **145**: δ = 133.87 (C-4), 118.36 (C-5), 108.97 (C-2), 80.84 (C-11), 79.33 (C-4), 78.57 (C-5), 71.19 (C-12), 68.09 (C-9), 27.84 (C-8a), 25.39 (C-8b), 24.39 (C-10) ppm.

MS(ESI): 219.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 197.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,3-Diazido-iopropylcarbonyl-*N*-imidazol (**149**)

In THF (30 ml) werden 710 mg (5 mmol) **118** und 2.43 g (15 mmol) CDI eingetragen und 24 h bei RT gerührt. Dann wird auf ca. 5 ml eingengt mit 40 ml EE aufgenommen und mit

H₂O (2x 20 ml) extrahiert. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.050 g (89%) **149**, als farblose Flüssigkeit

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) von **149**: δ= 8.15 (s, 1H, H_{ar.}), 7.35 (m, 1H, H_{ar.}), 7.01 (m, 1H, H_{ar.}), 5.16 (m, 1H, H-2), 3.67-3.48 (m, 4H, H-1, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **149**: δ= 137.30 (C_{imi.}), 131.19 (C_{imi.}), 117.29 (C_{imi.}), 74.99 (C-2), 50.77 (C-1, C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(4-benzylidene-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl-methyl)ester (151)

167 mg (0.36 mmol) **32** werden mit 73 mg (0.36 mmol) Phenyliodid, 21 mg (0.036 mmol) TPPTS, 4 mg (0.018 mmol) Palladiumacetat, 132 mg NEt₃ 200 mg *RP* in frisch entgasdem Acetonitril/H₂O 1:4 unter Schutzgas (Ar) 17 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit 10 ml H₂O verdünnt und mit CHCl₃ (2x 5 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:2 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 70 mg (40%) **151**, als gelben Sirup.

R_f-Wert: 0.52 (CE 1:2 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **151**: δ= 8.56 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.71 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.48 (s, 1H, H-5'), 7.39-7.18 (m, 9H, H_{ar.}), 4.80 (m, 1H, H-2'), 4.33-4.16 (m, 4H, H-5, H-1'), 3.24 (m, 1H, H-3a'), 2.93 (m, 1H, H-3b'), 2.38 (m, 2H, H-2), 1.81 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **151**: δ= 178.07 (C-12), 172.70 (C-1), 170.36 (C-6'), 140.71 (C-6), 136.07 (C_{ar.}), 133.31 (C-8), 133.02 (C-5'), 129.66 129.12 128.89 128.74 127.20 (C_{ar.}), 128.00 (C-10), 122.24 (C-4'), 121.33 (C-11), 120.33 (C-9), 113.46

(C-7), 72.77 (C-2'), 60.04 (C-1), 44.65 (C-5), 32.48 (C-2), 28.86 (C-4), 25.57 (C-3), 21.01 (C-3') ppm.

MS(EI) m/z(%): 481(24) [M⁺], 278(7), 251(8), 222(19), 208(100), 195(13), 180(21), 166(7), 115(19), 91(11), 77(7), 55(10).

4-Iod-benzoessäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**152**)

562 mg (2 mmol) **12**, 1.6 g (6 mmol) Iodbenzoensäurechlorid werden in 20 ml trockenem THF mit 1.2 ml NEt₃ versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend filtriert, einrotiert und durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 868 mg (85%) **152**, als gelben Kristalle

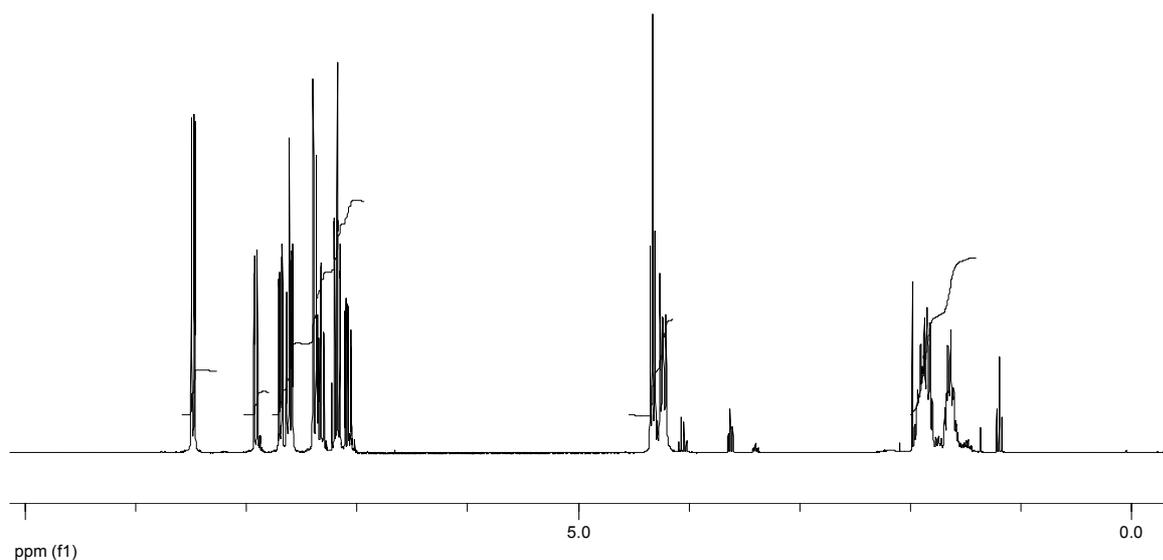
Smp.: 155 °C

R_F-Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **152**: δ= 8.52 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.72 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.65 (m, 4 H, H_{ar.}), 7.61 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.22 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.38-4.22 (m, 4H, H-1, H-5), 1.99-1.56 (m, 4H, H-2, H-4), 1.45-1.43 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **152**: δ= 178.12 (C-12), 166.24 (C-1'), 141.79 (C-6), 137.89 (C_{ar.}), 134.05 (C-8), 131.09 (C_{ar.}), 129.77 (C_{ar.}), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 100.93 (C_{ar}-Iod), 64.89 (C-1), 45.99 (C-5), 28.64 (C-2), 27.03 (C-4), 23.61 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 511(55) [M]⁺, 231(7), 208(100), 180(10), 166(8), 152(6).

Abbildung 103: ^1H -NMR von **152****2-Iod-benzoesäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**153**)**

496 mg (2 mmol) 2-Iodbenzoesäure, 112 mg (2 mmol) KOH werden in 16 ml DMF und 4 ml H_2O gegeben und für eine Stunde bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 688 mg (2 mmol) **14** zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 100 ml H_2O zugegeben. Die Mischung wird mit Chloroform (3x 50 ml) extrahiert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 554 mg (54%) **153**, als gelbe Kristalle

Smp. : 125 °C

R_f -Wert: 0.49 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **153**: δ = 8.47 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.90 (m, 1H, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.57 (m, 1H, H_{ar}), 7.38 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.08 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.32-4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 1.94-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **153**: δ = 177.99 (C-12), 166.72 (C-1'), 141.74 (C_{ar}), 141.34 (C-6), 135.52 (C_{ar}), 133.97 (C-8), 132.70 (C_{ar}), 130.87 (C_{ar}), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 94.00 (C_{ar} -Iod), 65.22 (C-1), 45.93 (C-5), 28.51 (C-2), 26.99 (C-4), 21.08 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 511(33) $[\text{M}]^+$, 299(5), 249(5), 231(32), 208(100), 180(31), 166(20), 152(15).

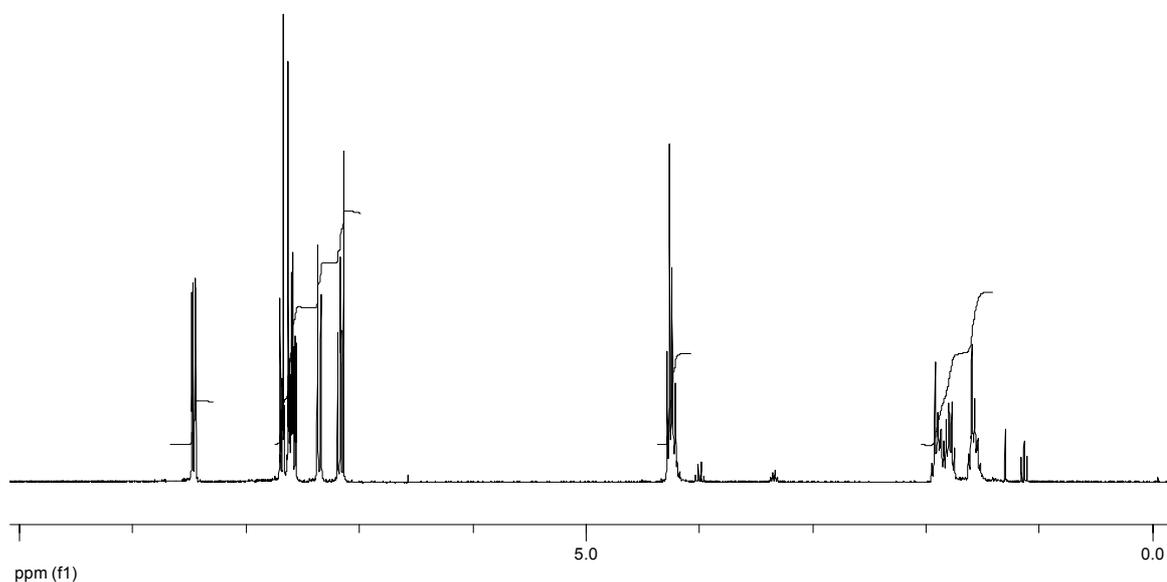


Abbildung 104: ^1H -NMR von **153**

4'-Formyl-biphenyl-4-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl)ester (**160**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 100 mg (0.2 mmol) **152**
 30 mg (0.2 mmol) **156**
 1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
 6 mg TPPTS
 0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 97 mg (99%) **160**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.45 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **160**: δ = 9.98 (s, 1H, H-4''), 8.50 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.89 (m, 2H, H_{ar}), 7.72-7.58 (m, 8H, H_{ar}), 7.36 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.18 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.36-4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **160**: δ = 191.83 (C-4''), 177.85 (C-12), 166.21 (C-1'), 145.57 (C_{biph.}), 141.74 (C-6), 137.87 (C_{biph.}), 136.04 (C_{biph.}), 134.12 (C-8), 131.09 (C_{biph.}), 130.44 (C_{biph.}), 130.34 (C_{biph.}), 129.75 (C_{biph.}), 128.11 (C-10), 127.99 (C_{biph.}), 127.71 (C_{biph.}), 127.49 (C_{biph.}), 127.16 (C_{biph.}), 122.41 (C-11), 121.43 (C-9), 114.58 (C-7), 64.88 (C-1), 46.03 (C-5), 29.91 (C-4), 28.83 (C-2), 23.57 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z (%): 489(6) [M^+], 385(6), 263(13), 248(19), 231(25), 208(100), 180(42), 152(34), 104(10), 76(29).

4'-Hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl)ester (161)

Nach AAV 10:

Ansatz: 100 mg (0.2 mmol) **152**
30 mg (0.2 mmol) **157**
1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 55 mg (99%) **161**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.45 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **161**: δ = 8.50 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.89 (m, 2H, H_{ar}), 7.72-7.58 (m, 5H, H_{ar}), 7.50 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.23 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.46 (m, 2H, H_{ar}), 4.36-4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **161**: δ = 177.85 (C-12), 166.21 (C-1'), 157.47 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 145.57 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 141.74 (C-6), 136.04 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 134.12 (C-8), 131.09 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 130.44 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 130.34 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 128.11 (C-10), 127.99 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.71 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.49 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.16 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 122.41 (C-11), 121.43 (C-9), 114.58 (C-7), 64.88 (C-1), 46.03 (C-5), 29.91 (C-4), 28.83 (C-2), 23.57 (C-3) ppm.

4'-(2Furyl)-biphenyl-4-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl)ester (**162**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
22 mg (0.2 mmol) **159**
1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 65 mg (75%) **162**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.48 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **162**: δ = 8.50 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.72-7.58 (m, 5H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.65 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.50 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.38 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.23 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.46 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.36 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.36-4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

4-Styryl-benzoesäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**163**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
30 mg (0.2 mmol) **158**
1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 80 mg (85%) **163**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.49 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **163**: δ= 8.47 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.90 (m, 1H, H_{ar.}), 7.67 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.57-7.15 (m, 9H, H_{ar.}) 7.08 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.77 (m, 1H, H_{styr.}), 6.70 (m, 1H, H_{styr.}), 4.32-4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 1.94-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **163**: δ= 177.99 (C-12), 166.72 (C-1'), 149.63 (C_{styr.}), 148.18 (C_{styr.}), 141.74 (C_{ar.}), 141.34 (C-6), 139.30 (C_{styr.}), 135.52 (C_{ar.}), 133.97 (C-8), 132.70 (C_{ar.}), 130.87 (C_{ar.}), 129.75 (C_{styr.}), 127.99 (C_{styr.}), 121.09 (C_{styr.}), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), , 65.22 (C-1), 45.93 (C-5), 28.51 (C-2), 26.99 (C-4), 21.08 (C-3) ppm.

4'-Formyl-biphenyl-2-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl)ester (164)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
 30 mg (0.2 mmol) **156**
 1 mg Pd(OAc)₂
 6 mg TPPTS
 0.07 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 81 mg (85%) **164**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.45 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **164**: δ= 9.98 (s, 1H, H-4''), 8.50 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.89 (m, 2H, H_{ar.}), 7.72-7.58 (m, 8H, H_{ar.}), 7.36 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.18 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.36-4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **164**: δ = 191.83 (C-4''), 177.85 (C-12), 166.21 (C-1'), 145.57 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 141.74 (C-6), 137.87 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 136.04 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 134.12 (C-8), 131.09 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 130.44 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 130.34 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 128.11 (C-10), 127.99 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.71 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.49 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.16 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 122.41 (C-11), 121.43 (C-9), 114.58 (C-7), 64.88 (C-1), 46.03 (C-5), 29.91 (C-4), 28.83 (C-2), 23.57 (C-3) ppm.

4'-Hydroxy-biphenyl-2-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl)ester (**165**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
 30 mg (0.2 mmol) **157**
 1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
 6 mg TPPTS
 0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 51 mg (99%) **165**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.48 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **165**: δ = 8.50 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.89 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.72-7.58 (m, 5H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.50 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.38 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.23 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.46 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.36-4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **165**: δ = 177.85 (C-12), 166.21 (C-1'), 157.47 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 145.57 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 141.74 (C-6), 136.04 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 134.12 (C-8), 131.09 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 130.44 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 130.34 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 128.11 (C-10), 127.99 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.71 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.49 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 127.16 ($\text{C}_{\text{biph.}}$), 122.41 (C-11), 121.43 (C-9), 114.58 (C-7), 64.88 (C-1), 46.03 (C-5), 29.91 (C-4), 28.83 (C-2), 23.57 (C-3) ppm.

4'-(2-Furyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pent-1-yl)ester (166)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
22 mg (0.2 mmol) **159**
1 mg Pd(OAc)₂
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 57 mg (65%) **166**, als gelben SirupR_f-Wert: 0.47 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **166**: δ= 8.50 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.72-7.58 (m, 5H, H_{ar.}), 7.65 (m, 1H, H_{ar.}), 7.50 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.38 (m, 2H, H_{ar.}), 7.23 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.46 (m, 1H, H_{ar.}), 6.36 (m, 1H, H_{ar.}), 4.36-4.23 (m, 4H, H-1, H-5), 1.90-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

2-Styryl-benzoesäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (167)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
30 mg (0.2 mmol) **158**
1 mg Pd(OAc)₂
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 72 mg (76%) **167**, als gelben SirupR_f-Wert: 0.49 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **167**: δ= 8.47 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.90 (m, 1H, H_{ar.}), 7.67 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.57-7.15 (m, 9H, H_{ar.}) 7.08 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.77 (m, 1H, H_{styr.}), 6.70 (m, 1H, H_{styr.}), 4.32-4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 1.94-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **167**: $\delta = 177.99$ (C-12), 166.72 (C-1'), 149.63 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 148.18 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 141.74 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 141.34 (C-6), 139.30 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 135.52 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.97 (C-8), 132.70 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 130.87 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 127.99 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 121.09 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), , 65.22 (C-1), 45.93 (C-5), 28.51 (C-2), 26.99 (C-4), 21.08 (C-3) ppm.

2,3,4-Tri-*O*-Acetylpropargylxylosid (**168**)

Nach AAV 15:

Ansatz: 1.54 g (5 mmol) XylAc₄
0.36 ml (6.14 mmol) Propargylalkohol
1.0 ml (7.7 mmol) $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$
1 g K_2CO_3

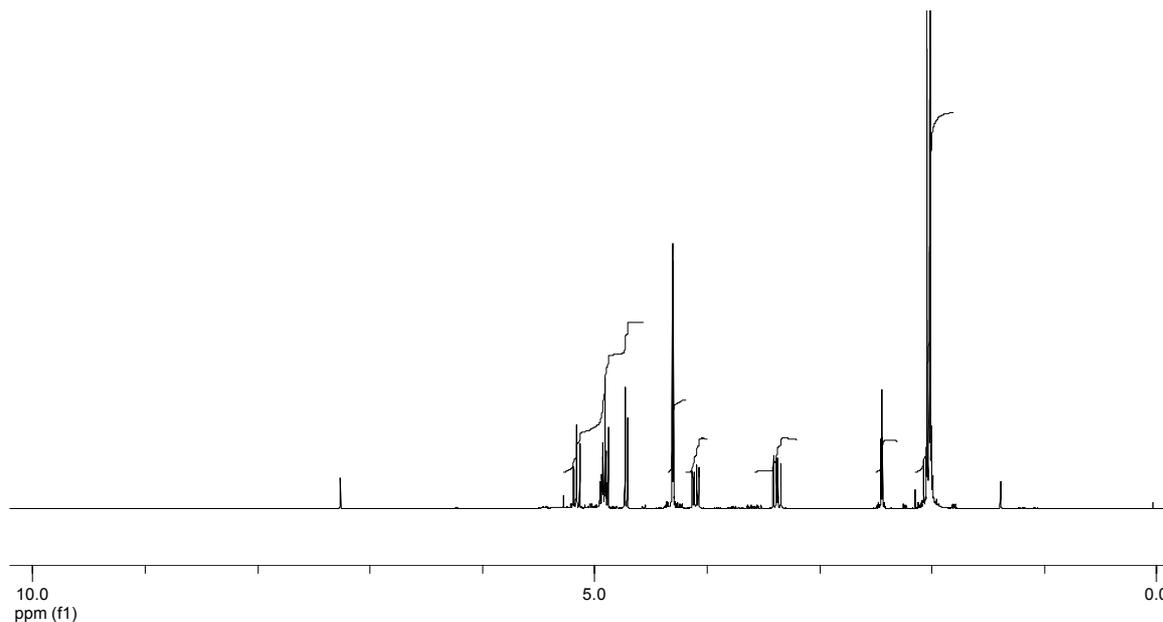
⇒ isol. Ausbeute: 1.48 g (94%) **168**, als farblose Kristalle

Smp.:

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **168**: $\delta = 5.12$ (m, 1H, H-4), 4.91-4.84 (m, 2H, H-2, H-3), 4.68 (d, 1H, $J = 6.68$ Hz, H-1), 4.26 (d, 2H, $J = 4.17$ Hz, H-1'), 4.07 (m, 1H, H-5a), 3.36 (m, 1H, H-5b), 2.41 (t, 1H, $J = 4.78$ Hz, H-3'), 2.11-1.95 (m, 9H, H_{acetyl}) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **168**: $\delta = 170.13$, 169.94, 169.58 (C_{acetyl}), 98.31 (C-1), 78.35 (C-2'), 75.41 (C-3'), 71.25 (C-2), 70.45 (C-3), 68.89 (C-4), 62.12 (C-5), 55.69 (C-1'), 20.81 (C_{acetyl}) ppm.

MS(ESI): 337.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Abbildung 105: ^1H -NMR von **168**

2,3,4,6-Tetra-*O*-Acetylpropargylgalactosid (**169**)

Nach AAV 15:

Ansatz: 6.1 g (15.6 mmol) GalAc₅
 1.1 ml (17.7 mmol) Propargylalkohol
 2.9 ml (23.4 mmol) BF₃-Et₂O
 3 g K₂CO₃

⇒ isol. Ausbeute: 5.5 g (91%) **169**, als farblose Kristalle

Smp.: 55-57 °C

^1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **169**: δ = 5.37 (d, 1H, J= 3.0 Hz, H-4), 5.16 (dd, 1H, J= 9.0, 7.98 Hz, H-2), 5.03 (dd, 1H, J= 10.5, 3.4 Hz, H-3), 4.72 (d, 1H, J= 7.98 Hz, H-1), 4.39 (d, 2H, J= 2.4 Hz, H-1'), 4.25-4.05 (m, 2H, H-6), 3.90-3.85 (m, 1H, H-5) 2.45(t, 1H, J= 2.39, H-3'), 2.17, 2.09, 2.07, 2.01 (s, 3H, H_{acetyl}) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **169**: δ = 170.46, 170.31, 170.18, 169.52 (C_{acetyl}), 98.69 (C-1), 78.27 (C-2'), 75.50 (C-3'), 70.86 (C-4), 70.68 (C-5), 68.54 (C-2), 67.04 (C-3), 61.27 (C-6), 55.97 (C-1'), 20.74 (C_{acetyl}) ppm.

MS(ESI): 409.1 [M+Na]⁺.

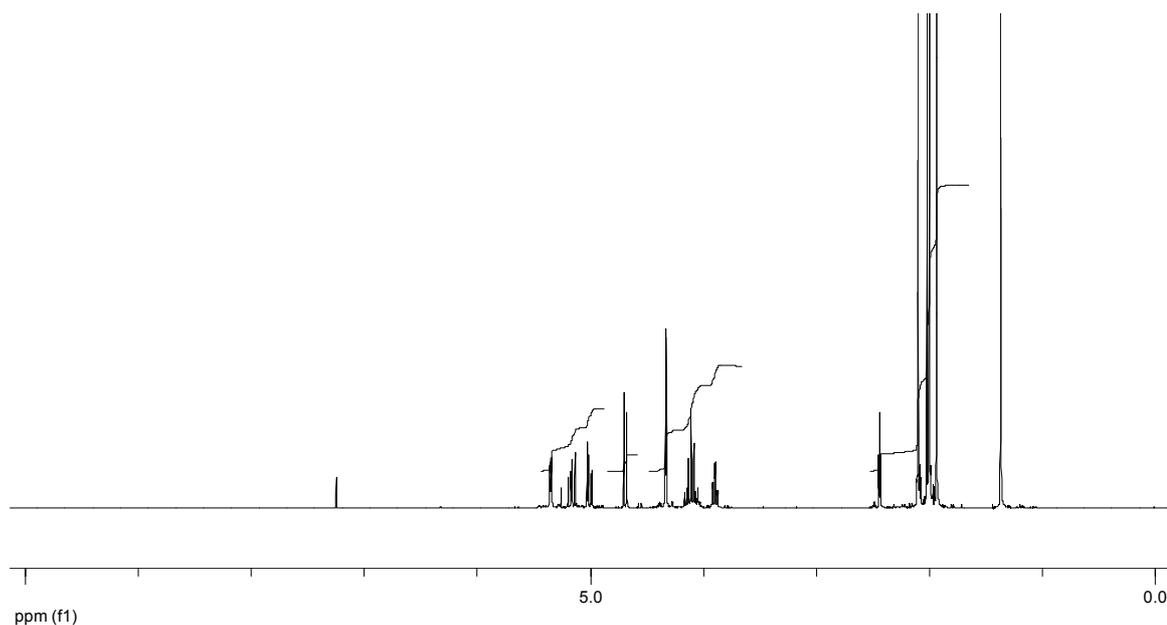


Abbildung 106: ¹H-NMR von **169**

Propargylheptaacetylactosid (**170**)

Nach AAV 15:

Ansatz: 3.39 g (5 mmol) LacAc₈
 0.36 ml (6.14 mmol) Propargylalkohol
 1.0 ml (7.7 mmol) BF₃-Et₂O
 1 g K₂CO₃

⇒ isol. Ausbeute: 3.1 g (92%) **170**, als farblose Kristalle

Smp.: 74-76 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **170**: δ= 5.4-4.8 (m, 5H, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4), 4.72, (d, 1H, J= 8.0 Hz, H-1), 4.55-4.45 (m, 2H, H-4'', H-1''), 4.40-4.24 (d, 2H, J= 2.1 Hz, H-1'), 4.20-3.55 (m, 6H, H-5, H-5'', H-6, H-6''), 2.44 (m, 1H, H-3), 2.19-1.98 (5 m, 21H, H_{acetyl}) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **170**: $\delta = 170.44, 170.25, 170.16, 169.83, 169.15$ (C_{acetyl}),
101.01, 98.09 (C-1, C-1''), 78.00, 75.90, 75.40, 2x 72.60, 71.20, 70.80, 70.60,
69.00, 66.50 (C-2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5', 2'', 3), 61.90, 60.91 (C-6, 6'), 55.96 (C-1'),
20.80 (C_{acetyl}) ppm.

MS(ESI): 697.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Propargylarabinosid (**171**)

Zu einer Suspension von 1.5 g (10 mmol) Arabinose in 29.5 ml (500 mmol) Propargylalkohol werden 12.5 ml (100 mmol) TMSCl gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem kein weiterer Umsatz feststellbar ist (DC) wird die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und mit SC (CM 2:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.719 g (91%) **171**, als leicht braune Kristalle.

Smp.: 82-83 °C

R_f -Wert: 0.53 (CM 2:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **171**: $\delta = 5.14$ (d, 0.65 H, $J=2.3$ Hz, H-1 β), 4.55 (d, 0.35H, $J=7.5$ Hz, H-1 α), 4.46 (m, 2H, H-1'), 4.36 (m, 2H, H-5), 4.04-3.38 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 2.93 (m, 1H, H-3') ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **171**: $\delta = 104.34, 100.63$ (C-1), 81.88, 81.77 (C-2'), 79.18, 78.90, (C-2) 75.11, 73.38 (C-3), 71.61, 71.02 (C-3'), 70.78, 69.09 (C-4), 66.07, 64.09 (C-1'), 59.39, 57.88 (C-5) ppm.

MS(ESI): 211.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Propargylmannosid (172)

Zu einer Suspension von 1.8 g (10 mmol) Mannose in 29.5 ml (500 mmol) Propargylalkohol werden 12.5 ml (100 mmol) TMSCl gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem kein weiterer Umsatz feststellbar ist (DC) wird die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und mit SC (CM 2:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.941 g (89%) **172**, als leicht braune Kristalle

Smp.: 177-178 °C

R_f-Wert: 0.46 (CM 2:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **172**: δ= 4.95 (d, 1H, J= 1.63 Hz, H-1), 4.26 (d, 2H, J= 2.35 Hz, H-1'), 3.85-3.3.29 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 2.85 (d, 1H, J= 2.5 Hz, H-3') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **172**: δ= 99.91 (C-1), 80.13 (C-2'), 76.09 (C-3'), 75.19 (C-2), 72.58 (C-3), 72.12 (C-4), 68.56 (C-5), 62.92 (C-6), 54.91 (C-1') ppm.

MS(ESI): 241.0 [M+Na]⁺.

1-O-Methyl-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribo-pentodialdo-1,4-furanosid (173)

300 mg (1.92 mmol) TEMPO, 4.83 g BAIB (15.0 mmol) und 2.04 g (10.0 mmol) **99** werden bei 0 °C in CH₂Cl₂ (20 ml) suspendiert. Das Gemisch wird 2 h bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird dann mit je 20 ml ges. NaHCO₃-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und das Rohprodukt anschließend durch Chromatographie über Kieselgel (CH:EE 1:1, v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.31 g (62%) **173**, als farblosen Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **173**: δ = 9.50 (s, 1H, H-5), 5.15 (s, 1H, H-1), 4.98 (m, 1H, H-4), 4.59-4.40 (m, 2H, H-2, H-3), 3.36 (s, 3H, H-1'), 1.36 (s, 3H, H-2''a), 1.25 (s, 3H, H-2''b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **173**: δ = 200.89 (C-5), 112.96 (C-1''), 109.70 (C-1), 89.56 (C-4), 84.05 (C-2), 80.84 (C-3), 55.81 (C-1'), 26.40 (C-2''a), 24.93 (C-2''b) ppm.

MS(ESI): 225 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(3-(2,3,4,6-*O*-Tetraacetylgalactosyl)-1-propin-1-yl)-benzoesäure-(5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentyl)ester (177)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
77 mg (0.2 mmol) **169**
1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 30 mg (20%) **177**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.33 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **177**: δ = 8.47 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.90 (m, 1H, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.57 (m, 1H, H_{ar}), 7.38 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.08 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.37 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-4'), 5.16 (dd, 1H, J = 9.0, 7.98 Hz, H-2'), 5.03 (dd, 1H, J = 10.5, 3.4 Hz, H-3'), 4.72 (d, 1H, J = 7.98 Hz, H-1'), 4.39 (d, 2H, J = 2.4 Hz, H-1''), 4.32-4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 4.25-4.05 (m, 2H, H-6'), 3.90-3.85 (m, 1H, H-5') 2.17, 2.09, 2.07, 2.01 (s, 3H, H_{acetyl}) 1.94-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **177**: $\delta = 177.99$ (C-12), 170.46, 170.31, 170.18, 169.52 (C_{acetyl}), 166.72 (C-1'), 141.74 (C_{ar}), 141.34 (C-6), 135.52 (C_{ar}), 133.97 (C-8), 132.70 (C_{ar}), 130.87 (C_{ar}), 128.08 (C-10), 123.15 (C_{ar}), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 98.69 (C-1), 80.23 (C-1'), 78.27 (C-2'), 75.50 (C-3'), 70.86 (C-4), 70.68 (C-5), 68.54 (C-2), 67.04 (C-3), 65.22 (C-1), 61.27 (C-6), 45.93 (C-5), 28.51 (C-2), 26.99 (C-4), 21.08 (C-3), 20.74 (C_{acetyl}) ppm.

4-(3-(2,3,4-*O*-Triacetylxylosyl)-1-propin-1-yl)-benzoesäure-(5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentyl)ester (178**)**

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
 63 mg (0.2 mmol) **168**
 1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
 6 mg TPPTS
 0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 95 mg (70%) **178**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.35 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **178**: $\delta = 8.47$ (dd, 2H, $J = 8.0, 1.7$ Hz, H_{ar}), 7.90 (m, 1H, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 1.7$ Hz, H_{ar}), 7.57 (m, 1H, H_{ar}), 7.38 (d_{br.}, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar}), 7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.08 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 0.7$ Hz, H_{ar}), 5.12 (m, 1H, H-4'), 4.91-4.84 (m, 2H, H-2', H-3'), 4.68 (d, 1H, $J = 6.68$ Hz, H-1'), 4.26 (d, 2H, $J = 4.17$ Hz, H-1''), 4.32-4.20 (m, 4H, H-1, H-5), 4.07 (m, 1H, H-5'a), 3.36 (m, 1H, H-5'b), 2.11-1.95 (m, 9H, H_{acetyl}) 1.94-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **178**: δ = 177.99 (C-12), 170.13, 169.94, 169.58 (C_{acetyl}), 166.72 (C-1'), 141.74 (C_{ar}), 141.34 (C-6), 135.52 (C_{ar}), 133.97 (C-8), 132.70 (C_{ar}), 130.87 (C_{ar}), 128.08 (C-10), 122.98 (C_{ar}), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 98.31 (C-1'), 81.69 (C-1''), 78.35 (C-2''), 75.41 (C-3''), 71.25 (C-2'), 70.45 (C-3'), 68.89 (C-4'), 65.22 (C-1), 62.12 (C-5'), 45.93 (C-5), 28.51 (C-2), 26.99 (C-4), 21.08 (C-3), 20.81 (C_{acetyl}) ppm.

4-(3-(Heptaacetylactosyl)-1-propin-1-yl)-benzoesäure-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**179**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 102 mg (0.2 mmol) **152**
134 mg (0.2 mmol) **170**
1 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
6 mg TPPTS
0.07 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 103 mg (50%) **179**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.28 (CE 1:1 v/v)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **179**: δ = 8.47 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.90 (m, 1H, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.57 (m, 1H, H_{ar}), 7.38 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.08 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.4-4.8 (m, 5H, H-2', H-2'', H-3', H-3'', H-4'), 4.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-1'), 4.55-4.45 (m, 2H, H-4''', H-1'''), 4.40-4.24 (m, 6H, H-1''', H-1, H-5), 4.20-3.55 (m, 6H, H-5', H-5''', H-6', H-6'''), 2.19-1.98 (5 m, 21H, H_{acetyl}) 1.94-1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.65-1.58 (m, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **179**: δ = 177.99 (C-12), 170.44, 170.25, 170.16, 169.83, 169.15 (C_{acetyl}), 166.72 (C-1'), 141.74 (C_{ar}), 141.34 (C-6), 135.52 (C_{ar}), 133.97 (C-8), 132.70 (C_{ar}), 130.87 (C_{ar}), 128.08 (C-10), 123.90 (C_{ar}), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 101.01, 98.09 (C-1', C-1'''), 82.06 (C-2'''), 78.00, 75.90, 75.40, 2x 72.60, 71.20, 70.80, 70.60, 69.00, 66.50 (C-2', 2'', 3', 3'', 4', 4'', 5', 5'''),

3''', 3'), 65.22 (C-1), 61.90, 60.91 (C-6', 6''), 45.93 (C-5), 28.51 (C-2), 26.99 (C-4), 21.08 (C-3), 20.80 (C_{acetyl}) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(3-phenyl-2-propin-1-yl)ester (**183a**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 333 mg (1 mmol) **109**
204 mg (1.0 mmol) Iodbenzol
24 mg Pd(OAc)₂
120 mg TPPTS
0.35 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 77 mg (19%) **180**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.43 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **183a**: δ= 8.46 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.66 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.35-7.11 (m, 9H, H_{ar.}), 4.83 (s, 2H, H-1'), 4.21 (t, 2H, J= 7.6 Hz, H-5), 2.43 (t, 2H, J= 6.56 Hz, H-2), 1.93-1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **183a**: δ= 177.94 (C-12), 172.43 (C-1), 141.68 (C-6), 134.09 (C-8), 131.92 (C_{ph.}), 129.87 (C_{ph.}), 128.94 (C_{ph.}), 128.41 (C_{ph.}), 128.01 (C-10), 122.44 (C-11), 122.35 (C_{ph.}), 121.36 (C-9), 114.53 (C-7), 86.73 (C-2'), 82.90 (C-3'), 53.06 (C-1'), 45.81 (C-5), 33.61 (C-2), 26.59 (C-4), 22.19 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 409(21) [M⁺], 295(7), 251(13), 222(17), 208(100), 195(13), 180(24), 166(17), 152(9), 115(38), 77(11), 55(10).

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(3-(*p*-hydroxyphenyl-2-propin-1-yl)ester (183b)

Nach AAV 10:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **109**
33 mg (0.15 mmol) *p*-Iodphenol
6 mg Pd(OAc)₂
28 mg TPPTS
0.35 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 37 mg (60%) **183b**, als gelben Sirup

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **183b**: δ= 8.46 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.66 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.38 (m, 2H, H_{ar.}), 7.28 (m, ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 6.45 (m, 2H, H_{ar.}), 4.83 (s, 2H, H-1'), 4.21 (t, 2H, J= 7.6 Hz, H-5), 2.43 (t, 2H, J= 6.56 Hz, H-2), 1.93-1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **183b**: δ= 177.94 (C-12), 172.43 (C-1), 156.35 (C_{ph.}), 141.68 (C-6), 138.08 (C_{ph.}), 134.09 (C-8), 129.87 (C_{ph.}), 128.94 (C_{ph.}), 128.01 (C-10), 122.44 (C-11), 121.36 (C-9), 114.53 (C-7), 86.73 (C-2'), 82.90 (C-3'), 53.06 (C-1'), 45.81 (C-5), 33.61 (C-2), 26.59 (C-4), 22.19 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(3-*p*-aminophenyl-2-propin-1-yl)ester (183c)

Nach AAV 10:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **152**
204 mg (0.15 mmol) *p*-Amino-Iodbenzol
6 mg Pd(OAc)₂
28 mg TPPTS
0.35 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 34 mg (55%) **183c**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **183c**: δ = 8.46 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.66 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.28 (m, ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.60 (m, 2H, H_{ar}), 4.83 (s, 2H, H-1'), 4.21 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H-5), 2.43 (t, 2H, J = 6.56 Hz, H-2), 1.93-1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **183c**: δ = 177.94 (C-12), 172.43 (C-1), 156.50 (C_{ph}), 141.68 (C-6), 138.08 (C_{ph}), 134.09 (C-8), 129.87 (C_{ph}), 128.94 (C_{ph}), 128.01 (C-10), 122.44 (C-11), 121.36 (C-9), 114.53 (C-7), 86.73 (C-2'), 81.83 (C-3'), 53.06 (C-1'), 45.81 (C-5), 33.61 (C-2), 26.59 (C-4), 22.19 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(3-uracil-2-propin-1-yl)ester (**183d**)

Nach AAV 10:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **152**
35 mg (0.15 mmol) Ioduracil
6 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
28 mg TPPTS
0.35 ml NEt_3

⇒ isol. Ausbeute: 19 mg (30%) **183d**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **183d**: δ = 8.46 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.89 (s, 1H, H_{ura}), 7.66 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.28 (m, ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.83 (s, 2H, H-1'), 4.21 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H-5), 2.43 (t, 2H, J = 6.56 Hz, H-2), 1.93-1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **183d**: δ = 177.94 (C-12), 172.43 (C-1), 161.42 (C_{ura}), 151.16 (C_{ura}), 146.89 (C_{ura}), 141.68 (C-6), 134.09 (C-8), 128.01 (C-10), 122.44 (C-11), 121.36 (C-9), 114.53 (C-7), 81.73 (C-2'), 81.53 (C-3'), 53.06 (C-1'), 45.81 (C-5), 33.61 (C-2), 26.59 (C-4), 22.19 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-5-phenyl-4-pentin-1-yl)ester (184)

Nach AAV 10:

Ansatz: 245 mg (0.65 mmol) **33**
 133 mg (0.65 mmol) Iodbenzol
 4 mg Pd(OAc)₂
 19 mg TPPTS
 0.23 ml NEt₃

⇒ isol. Ausbeute: 264 mg (90%) **184**, als gelben SirupR_f-Wert: 0.56 (CM 5:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 8.41 (m, 2H, H_{ar.}), 7.58 (m, 2H, H_{ar.}), 7.25 (m, 9H, H_{ar.}), 4.24-4.17 (m, 5H, H-1', H-2', H-5), 2.43 (m, 2H, H-2), 1.80 (m, 2H, H-3'), 1.23 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 178.12 (C-12), 173.22 (C-1), 141.79 (C-6), 141.61 (C_{ph.}), 134.05 (C-8), 131.7 (C_{ph.}), 128.39, 128.33, 128.0 (C_{ph.}), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 85.04 (C-4', C-5'), 68.44 (C-2'), 67.53 (C-1'), 45.59 (C-5), 33.74 (C-3'), 26.61 (C-2), 22.70 (C-4), 22.28 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-5,5-dimethyl-hexan-4-on-1-yl)ester (190)

Nach AAV 11:

Ansatz: **29** 50 mg (0.15 mmol)
 186 28 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 70% (HPLC) **190**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-2-(2-oxo-cyclohexyl)-ethyl)ester (191)

Nach AAV 11:

Ansatz: **29** 50 mg (0.15 mmol)
 187 28 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 63% (HPLC) **191****5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-3-methoxycarbonyl-3-methyl-butyl)ester (192)**

Nach AAV 11:

Ansatz: **29** 50 mg (0.15 mmol)
 188 28 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 55% (HPLC) **192****5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butyl)ester (193)**

Nach AAV 11:

Ansatz: **29** 50 mg (0.15 mmol)
 189 32 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 50% (HPLC) **193**

2-(*N'*-Benzyl-hydrazino)-(2-oxo-cyclohex-1-yl)-essigsäure (198)

Nach AAV 12:

Ansatz: **185** 50 mg (0.15 mmol)
 195 26 mg (0.165 mmol)
 186 28 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 80% (HPLC) **198**

2-(*N*-Benzylamino)-5,5-dimethyl-4-oxo-hexansäure (199)

Nach AAV 12:

Ansatz: **185** 50 mg (0.15 mmol)
 195 18 mg (0.165 mmol)
 187 28 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 80% (HPLC) **199**

4-Phenyl-2-phenylamino-butansäure-4-on (200)

Nach AAV 12:

Ansatz: **185** 50 mg (0.15 mmol)
 194 15 mg (0.165 mmol)
 188 28 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 80% (HPLC) **200**

(2-Oxo-cyclohex-1-yl)-phenylaminoessigsäure (201)

Nach AAV 12:

Ansatz: **185** 50 mg (0.15 mmol)
 194 15 mg (0.165 mmol)
 189 32 mg (0.165 mmol)

⇒ Ausbeute: 80% (HPLC) **201**

2-Phenylamino-2-(2'-furanyl)-essigsäure (204)

Nach AAV 13:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **185**
 26 mg (0.165 mmol) **194**
 20 mg (0.18 mmol) **159**

⇒ Ausbeute: 50%(HPLC) **204**

¹H-NMR (DMSO, 300MHz) von **204**: δ = 7.53-7.21 (m, 6H, H_{ar.}), 6.53 (m, 1H, H_{fur.}), 6.39 (m, 1H, H_{fur.}), 3.82 (m, 1H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz) von **204**: δ = 165.16 (C-1), 150.90, 144.43 (C_{fur.}), 136.31, 129.04, 128.68, 128.47 (C_{ar.}), 115.90, 115.08 (C_{fur.}), 49.21 (C-2) ppm.

2-Benzylamino-4-phenyl-3-butensäure (205)

Nach AAV 13:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **185**
 26 mg (0.165 mmol) **196**
 27 mg (0.18 mmol) **158**

⇒ Ausbeute: 65%(HPLC) **205**

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz) von **205**: δ = 7.53-7.21 (m, 10H, H_{ar.}), 6.68 (d, 1H, J= 15.6 Hz, H_{styr.}), 6.22 (dd, 1H, J= 15.6, 7.9 Hz, H_{styr.}), 3.90 (s, 2H, H_{benzyl}), 3.82 (d, 1H, J= 7.9 Hz, H-2) ppm.

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz) von **205**: δ = 171.23 (C-1), 136.31, 133.22, 129.04, 128.68, 128.47, 128.18, 127.97 (C_{ar.}), 127.74 (C_{styr.}), 126.90 (C_{styr.}), 63.49 (C_{benzyl}), 49.21 (C-2) ppm.

2-N-(2'-hydroxyethyl)-amino-4-phenyl-3-butensäure (206)

Nach AAV 13:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **185**
 10 mg (0.165 mmol) **202**
 27 mg (0.18 mmol) **158**

⇒ Ausbeute: 80% (HPLC) **206**

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz) von **206**: δ = 7.53-7.21 (m, 5H, H_{ar.}), 6.65 (d, 1H, J= 16.3 Hz, H_{styr.}), 6.18 (dd, 1H, J= 16.3, 8.5 Hz, H_{styr.}), 3.86 (d, 1H, J= 8.5 Hz, H-2), 3.60 (t, 2H, J= 6.2 Hz, H-1'), 2.82 (t, 2H, J= 6.2 Hz, H-2') ppm.

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz) von **206**: δ = 167.70 (C-1), 136.10, 134.02, 128.74, 127.97 (C_{ar.}), 126.30 (C_{styr.}), 124.00 (C_{styr.}), 64.30 (C-1'), 57.10 (C-2'), 49.21 (C-2) ppm.

2-N,N-Diallylamino-4-phenyl-3-butensäure (207)

Nach AAV 13:

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **185**
 16 mg (0.165 mmol) **203**
 27 mg (0.18 mmol) **158**

⇒ Ausbeute: 90%(HPLC) **207**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz) von **207**: δ = 7.53-7.21 (m, 5H, H_{ar}), 6.65 (d, 1H, J = 16.3 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 6.18 (dd, 1H, J = 16.3, 8.5 Hz, $\text{H}_{\text{styr.}}$), 5.89 (m, 2H, $\text{H-2}'$), 5.20 (m, 4H, $\text{H-3}'$), 4.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-2), 3.33 (m, 4H, $\text{H-1}'$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 75 MHz) von **207**: δ = 167.70 (C-1), 136.10, 136.06 (C-2'), 134.02, 128.74, 127.97 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 126.30 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 124.00 ($\text{C}_{\text{styr.}}$), 119.15 (C-3'), 53.05 (C-1'), 47.92 (C-2) ppm.

2-(N'-Benzyl-hydrazino)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-5-hexensäure (208)

Nach AAV 12: Variante nach *Coghlan*

Ansatz: 50 mg (0.15 mmol) **185**
 26 mg (0.165 mmol) **195**
 36 mg (0.18 mmol) **46**

⇒ isol. Ausbeute: 45 mg (80%) **208**, als gelben Sirup

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz) von **208**: δ = 7.39-7.28 (m, 5H, H_{ar}), 5.77 (m, 1H, H-5), 5.05 (m, 2H, H-6), 4.40 (m, 1H, H-2), 4.13 (q, 4H, J = 7.1 Hz, $\text{H-2}'$, $\text{H-2}''$), 3.60 (m, 2H, H_{benzyl}), 2.45 (m, 2H, H-4), 1.17 (t, 6H, J = 7.1 Hz, $\text{H-3}'$, $\text{H-3}''$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 75 MHz) von **208**: δ = 168.34 (C-1', C-1''), 165.79 (C-1), 136.87 (C-5), 128.62, 128.51, 128.08, 126.52 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 117.82 (C-6), 73.92 (C-3), 60.82 (C-2', C-2''), 50.59 (C-2), 50.34 (C_{benzyl}), 32.31 (C-4), 13.81 (C-3', C-3'') ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(oxiranylmethyl)ester (209)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.31 mmol) **29** in 20 ml $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ werden 357 mg (1.55 mmol) *m*-Cl-Perbenzoesäure gegeben und die Mischung bei 38 °C 5 h gerührt. Anschließend wird das Lösemittel eingengt und das Rohprodukt durch SC (CE 2:3 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute : 60 mg (51%) **209**, als gelben Sirup.

R_f -Wert: 0.55 (CE 2:3 v/v)

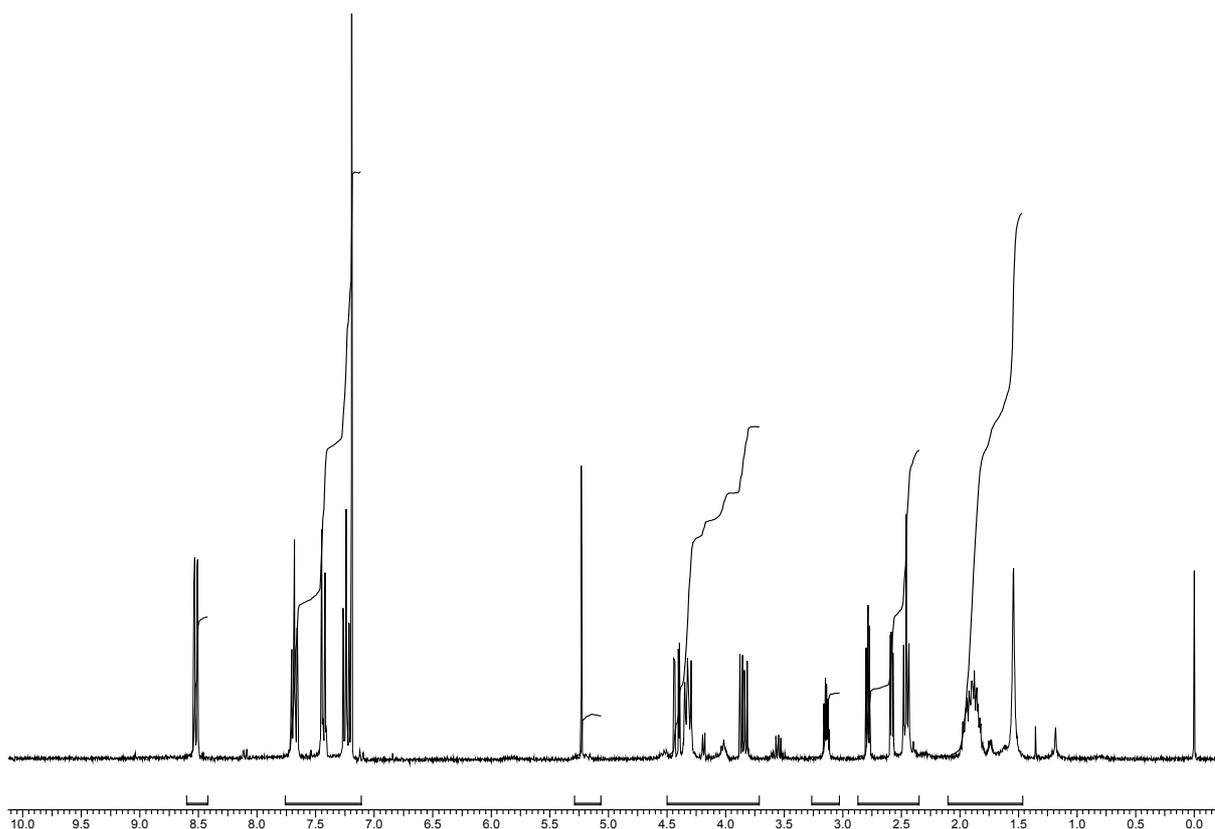
Nach AAV 4 werden 100 mg (0.31 mmol) **29** auf die Festphase gebracht und mit 20 ml einer 0.5 M NaHCO₃-Lsg. versetzt. Zu der Suspension werden bei 0 °C 140 mg (0.62 mmol) *m*-Cl-Perbenzoesäure gegeben und die Mischung 2 h bei 0 °C und 5 h bei 35-38 °C heftig gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß AAV 5.

⇒ isol. Ausbeute : 40 mg (34%) **209**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **209**: δ= 8.53 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.67 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7, H_{ar.}), 7.43 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.24 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7, H_{ar.}), 4.41 (dd, 1H, J= 12.1, 2.8 Hz, H-1'a), 4.30 (t, 2H, J= 7.5 Hz, H-5), 3.84 (dd, 1H, J= 12.2, 5.5 Hz, H-1'b), 3.14 (m, 1H, H-2'), 2.78 (dd, 1H, J= 4.7, 4.4 Hz, H-3'a), 2.57 (dd, 1H, J= 4.7, 2.6 Hz, H-3'b), 2.44 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H-2), 1.97-1.83 (m, 4H, H-3, H-4), ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **209**: δ= 177.90 (C-12), 172.79 (C-1), 141.79 (C-6), 134.14 (C-8), 128.21 (C-10), 122.59 (C-11), 121.46 (C-9), 114.51 (C-7), 65.27 (C-1'), 49.40 (C-2') 45.87 (C-5), 44.74 (C-3') 33.61 (C-2), 26.71 (C-4), 22.20 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 351(5) [M⁺], 279(6), 229(4), 208(25), 195(66), 166(27), 149(28), 139(40), 71(50), 55(100), 43(92).

Abbildung 107: $^1\text{H-NMR}$ von **209**

3-Phenyl-oxirane-2-carbonsäure-(5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**210**)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.31 mmol) **29** in 20 ml $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ werden 357 mg (1.55 mmol) *m*-Cl-Perbenzoesäure gegeben und die Mischung bei 38 °C 5 h gerührt. Anschließend wird das Lösemittel eingengt und das Rohprodukt durch SC (CE 2:3 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute : 20 mg (21%) **210**, als gelben Sirup.

R_f -Wert: 0.48 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **210**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.67 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.45 (m, 2H, H_{ar}), 7.32 (m, 4H, H_{ar}), 7.20 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.32-4.19 (m, 4H, H-1, H-5), 4.02 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-2'), 3.46 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-3'), 1.96-1.53 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **210**: δ = 178.12 (C-12), 168.44 (C-1'), 141.79 (C-6), 134.91 (C_{ar}), 134.05 (C-8), 133.76(C_{ar}), 131.42(C_{ar}), 129.91(C_{ar}), 129.23(C_{ar}), 128.84

(C_{ar.}), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 65.49 (C-1), 58.18 (C-2'), 56.87 (C-3'), 46.03 (C-5), 28.45 (C-2), 27.02 (C-4), 23.48 (C-3) ppm.

MS(ESI): 428.5 [M+H]⁺.

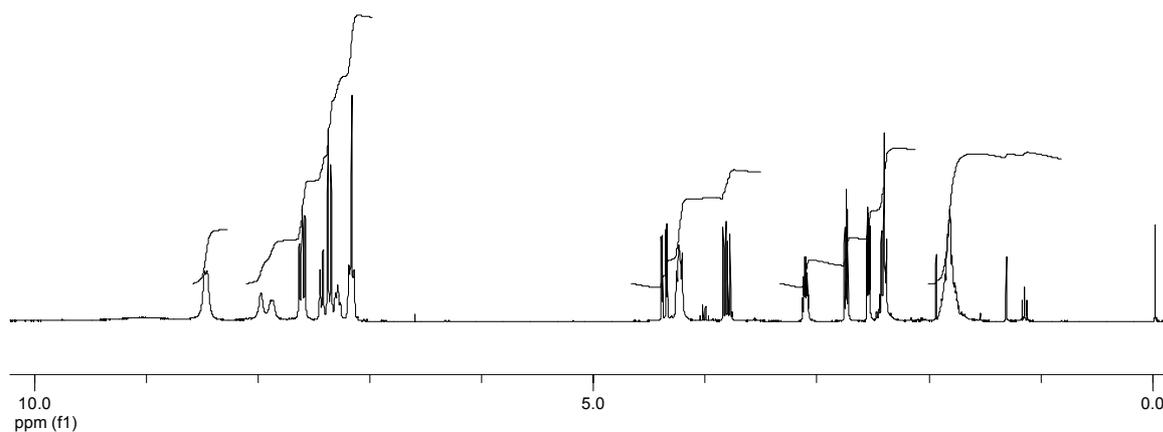


Abbildung 108: ¹H-NMR von **210**

Fumarsäure-methyl-(5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl)ester (**213**)

Zu einer Lösung von 435 mg (2.85 mmol) Fumarsäuredichlorid in 30 ml THF wird bei 0 °C eine Lösung aus 400 mg (1.42 mmol) **12** und 0.6 ml NEt₃ in 20 ml THF langsam zugetropft. Nachdem 1 h bei RT gerührt wurde, wird mit 20 ml MeOH gequentscht, 5 min nachgerührt, filtriert und das Lösemittel i. Vak. eingengt (ca. 3 ml). Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute : 335 mg (62%) **213**, als gelbe Kristalle

Smp.: 79-82 °C

R_f-Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **213**: $\delta = 8.55$ (dd, 2H, $J = 8.0, 1.7$ Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 1.7$ Hz, H_{ar}), 7.48 (d_{br.}, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, $J = 8.0, 7.0, 0.7$ Hz, H_{ar}), 6.88 (s, 2H, H-2', H-3'), 4.34 - 4.24 (m, 4H, H-1, H-5), 3.82 (s, 3H, H-1''), 1.98 - 1.60 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **213**: $\delta = 178.02$ (C-12), 165.47 (C-1'), 165.04 (C-4'), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 133.70 (C-2'), 133.54 (C-3'), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 65.03 (C-1), 52.47 (C-1''), 45.94 (C-5), 29.18 (C-2), 28.44 (C-4), 23.47 (C-3) ppm.

MS(ESI): 416.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 394.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

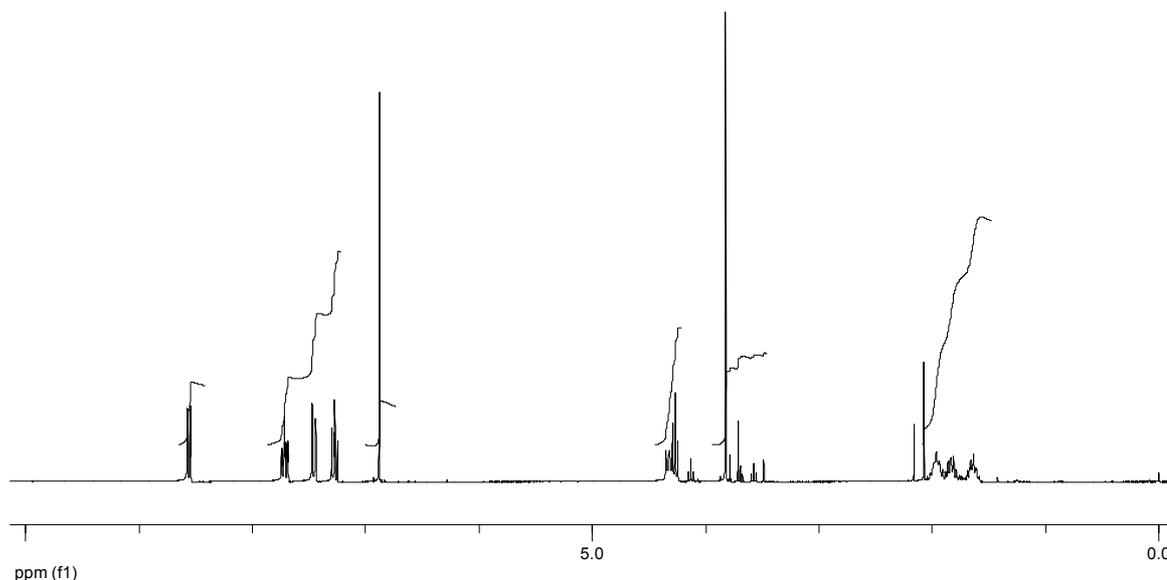


Abbildung 109: $^1\text{H-NMR}$ von **213**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)ester (**214**)

In 20 ml *cis*-Buten-1,4-diol werden 646 mg (2 mmol) **11** gelöst, mit 1 ml konz HCl versetzt und 5 h bei 120 °C gerührt. Dann wird mit 100 ml H_2O versetzt und mit CHCl_3 (3x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC (CE 1:4 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 600 mg (82%) **214**, als gelbe Kristalle

Smp.: 84-85 °C

R_f-Wert: 0.52 (CE 1:4 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **214**: δ= 8.46 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.63 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.36 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.17 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 5.78 (m, 1H, H-2'), 5.52 (m, 1H, H-3'), 4.62 (m, 2H, H-1'), 4.25-4.17 (m, 4H, H-5, H-4'), 2.62 (s_{br.}, 1H, OH), 2.36 (t, 2H, J= 7.6 Hz, H-2), 1.91-1.75 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) von **214**: δ= 178.07 (C-12), 173.16 (C-1), 141.769 (C-6), 134.12 (C-8), 133.92 (C-2'), 128.02 (C-10), 125.22 (C-3'), 122.41 (C-11), 121.41 (C-9), 114.56 (C-7), 60.42 (C-4'), 58.48 (C-1'), 45.80 (C-5), 33.77 (C-2), 26.63 (C-4), 22.20 (C-3) ppm.

MS(EI) m/z(%): 365(3) [M⁺], 296(6), 278(5), 208(10), 141(15), 99(13), 85(9), 71(100), 43(40).

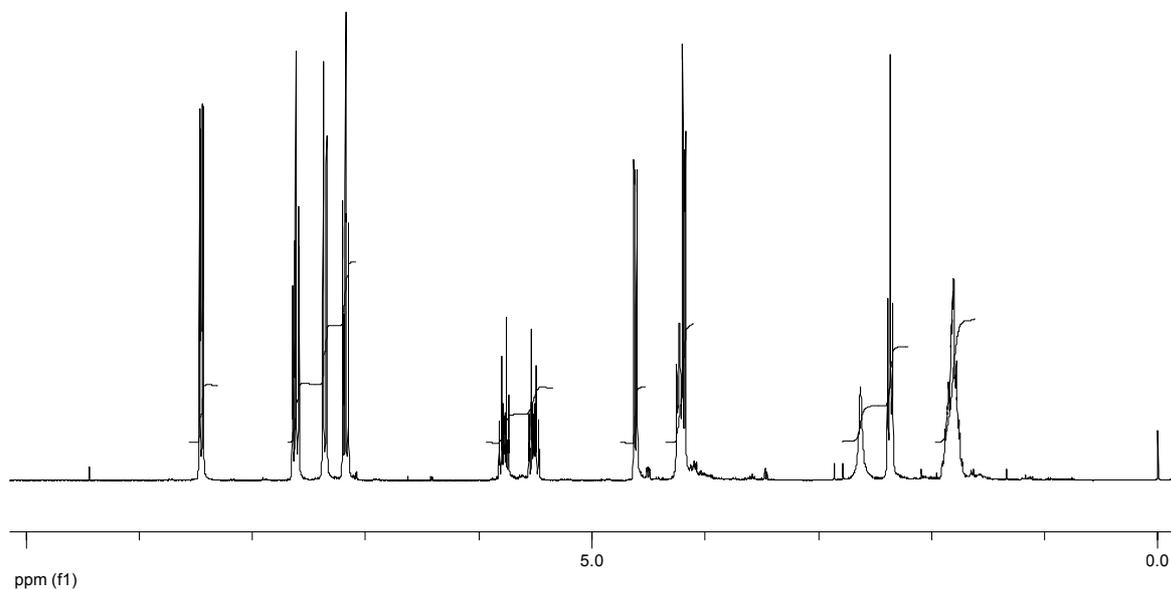


Abbildung 110: ¹H-NMR von **214**

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(4-acetoxy-2-buten-1-yl)ester (215)

In 10 ml THF werden 365 mg (1 mmol) **214** gelöst und mit 1.4 ml NEt_3 versetzt. Bei 0 °C werden dann 86 mg (1.1 mmol) Acetylchlorid zugesetzt und 10 min gerührt. Dann wird filtriert, eingengt mit CHCl_3 (15 ml) aufgenommen mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2x 5 ml) gewaschen, die org. Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 400 mg (98%) **215**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **215**: δ = 8.43 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.66 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.38 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.15 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.64 (m, 2H, H-2', H-3'), 4.61-4.52 (m, 4H, H-1', H-4'), 4.24 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-5), 2.37 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-2), 1.97 (s, 3H, H-2''), 1.94-1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **215**: δ = 178.12 (C-12), 172.79 (C-1), 170.81 (C-1''), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 127.80, 127.56 (C-2', C-3'), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 60.20, 60.08 (C-1', C-4'), 45.70 (C-5), 33.56 (C-2), 26.53 (C-4), 22.07 (C-3), 21.42 (C-2'') ppm.

MS(ESI): 408.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-methyl-3-[5-(9-oxo-9H-acridin-10-yl)-pentyl]ester (216)

Zu 100 mg (0.25 mmol) **213** auf 100 mg RP werden 5 ml H_2O und 1 ml Cyclohexa-1,3-dien gegeben und bei RT 12 h gerührt. Anschließend wird mit 5 ml Wasser versetzt und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das trennen von der Festphase erfolgt nach AAV 4.

⇒ isol. Ausbeute: 77 mg (65%) **216**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **216**: δ = 8.55 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.48 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.55 (m, 1H, H-5'), 6.08 (m, 1H, H-6'), 4.30 (m, 2H, H-5), 4.11 (t, 1.2 H, J = 6.35, H-1'a), 4.03 (t, 0.8H, J = 6.35 Hz, H-1'b), 3.64 (s, 1.8H, H-1''), 3.57 (s, 1.2H, H-1''), 3.11 (m, 1H, H-2'), 2.98 (m, 1H, H-3'), 2.87-2.82 (m, 2H, H-4', H-1'), 1.98-1.60 (m, 6H, H-2, H-3, H-4), 1.54-1.17 (m, 4H, H-7', H-8') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **216**: δ = 178.02 (C-12), 174.81, 174.51, 174.36, 174.05 (C-2'', C-3''), 141.79 (C-6), 134.83, 134.58 (C-5'), 134.05 (C-8), 132.62, 132.36 (C-6'), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 64.51, 64.33 (C-1), 52.22, 52.13 (C-1''), 45.94 (C-5), 45.43, 45.26 (C-2'), 32.61, 32.46 (C-3'), 29.18 (C-2), 28.44 (C-4), 24.62 (C-7'), 23.47 (C-3) 20.46 (C-8') ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(-3-acetoxymethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ylmethyl)ester (217)

Zu 100 mg (0.24 mmol) **215** auf 100 mg RP werden 5 ml H_2O und 1 ml Cyclohexa-1,3-dien gegeben und bei RT 12 h gerührt. Anschließend wird mit 5 ml Wasser versetzt und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das trennen von der Festphase erfolgt nach AAV 4.

⇒ isol. Ausbeute: 60 mg (65%) **217**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **217**: δ = 8.43 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.66 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.38 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.15 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.88 (m, 2H, H-5'', H-6''), 4.65-4.33 (m, 6H, H-5, H-10'', H-9''), 2.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-2), 2.06-1.71 (m, 11H), 1.54-1.17 (m, 4H, H-7'', H-8'') ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **217**: δ = 178.12 (C-12), 172.79 (C-1), 170.81 (C-1''), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 127.80, 127.56 (C-5'', C-6''), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 60.20, 60.08 (C-1', C-4'), 45.70 (C-5), 33.56 (C-2), 27.89, 27.27 (C-2'', C-3''), 26.53 (C-4), 24.62 (C-7''), 23.90, 23.14 (C-1'', C-4''), 22.07 (C-3), 21.42 (C-2'''), 20.46 (C-8'') ppm.

1,2-Diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (**218**)

Zu einer Suspension von 500 mg RP in 5 ml Wasser werden 106 mg (1 mmol) **62** und 103 mg (1.1 mmol) **194** zugegeben und 10 min gerührt. Anschließend gibt man 258 mg (1.5 mmol) Danischefsky's Dien und 25 mg (0.1 mmol) AgOTf hinzu. Nach 2 h bei RT wird filtriert und das Produkt durch Waschen mit MeOH von der Festphase getrennt.

⇒ isol. Ausbeute: 200 mg (80%) **218**, als gelben Sirup

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) von **218**: δ = 7.67 (dd, 1H, J = 7.6, 1.1 Hz, H-6), 7.31-7.25 (m, 7H, H_{ar}), 7.10 (m, 1H, H_{ar}), 7.02 (m, 2H, H_{ar}), 5.28 (d, 1H, J = 10.6 Hz, H-2), 5.27 (dd, 1H, J = 12.6, 1.1 Hz, H-5), 3.30 (dd, 2H, J = 10.6, 7.6 Hz, H-5) ppm.

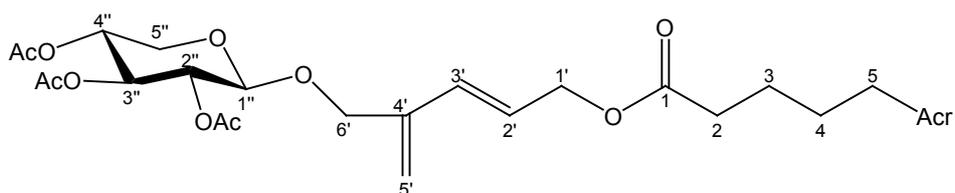
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) von **218**: δ = 190.62 (C-4), 148.70 (C-6), 145.09, 138.34, 132.13, 129.93, 129.38, 128.24, 126.54, 124.83, 119.00 (C_{ph}), 103.32, (C-5), 62.11 (C-2), 43.85 (C-3) ppm.

5-(9-Oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentansäure-(4-(methyl-(tri-*O*-acetylxylosid))-penta-2,4-dien-1-yl)ester (**219a**)

In 10 ml abs. CH_2Cl_2 werden 670 mg (2 mmol) **29**, 314 mg (1 mmol) **168** und 41 mg (5 mol%) Grubbs-I-katalysator gelöst und 24 h bei RT unter Schutzatmosphäre (Ar) gerührt. Anschließend wird auf ca. 3 ml eingeeengt und das gesamte Reaktionsgemisch durch SC getrennt.

⇒ isol. Ausbeute: 292 mg (45%) **219a**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) von **219a**: δ = 8.54 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.69 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.42 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.21 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.21 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H-5'a), 5.91 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H-5'b), 5.63-5.50 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.10 (d, 0.8H, J = 13.9 Hz, H-1''), 5.08-4.02 (m, 9H, H-1', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5), 3.40 (m, 2H, H-5''), 2.45 (t, 2H, J = 6.67 Hz, H-2), 1.99-1.73 (m, 13H, H-3, H-4, H_{acetyl}) ppm.

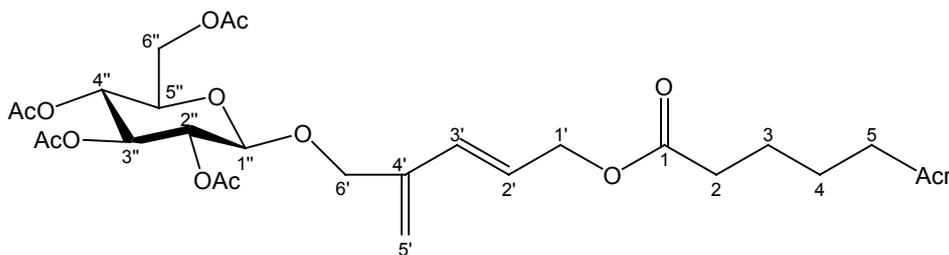
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **219a**: δ = 178.12 (C-12), 172.66 (C-1), 170.02, 169.85, 169.33 (C_{acetyl}), 141.79 (C-6), 139.98, 139.83 (C-4'), 134.05 (C-8), 133.44, 130.74 (C-3'), 128.08 (C-10), 127.24, 123.68 (C-2'), 122.55 (C-11), 119.06, 118.12 (C-5'), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 99.23, 99.05 (C-1''), 71.25, 71.21, 70.73, 70.58 68.82, 68.22 (C-2'', C-3'', C-4''), 65.00 (C-5''), 61.98 (C-1'), 61.92, 61.45 (C-6'), 45.87 (C-5), 33.63 (C-2), 26.63 (C-4), 22.12 (C-3), 20.72 (C_{acetyl}) ppm.

5-(9-Oxo-9H-acridin-10-yl)-pentansäure-(4-(methyl-(tetra-O-acetylgalactosid))-penta-2,4-dien-1-yl)ester (**219b**)

In 10 ml abs. CH_2Cl_2 werden 670 mg (2 mmol) **29**, 386 mg (1 mmol) **169** und 41 mg (5 mol%) Grubbs-I-katalysator gelöst und 24 h bei RT unter Schutzatmosphäre (Ar) gerührt. Anschließend wird auf ca. 3 ml eingengt und das gesamte Reaktionsgemisch durch SC getrennt.

⇒ isol. Ausbeute: 252 mg (35%) **219b**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) von **219b**: δ = 8.48 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.61 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.37 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.15 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.20 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H-5'a), 5.88 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H-5'b), 5.63-5.50 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.25 (m, 1H, J = 13.9 Hz, H-1''), 5.08-4.02 (m, 12H, H-1', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-5), 2.45 (t, 2H, J = 6.67 Hz, H-2), 1.99-1.73 (m, 16H, H-3, H-4, H_{acetyl}) ppm.

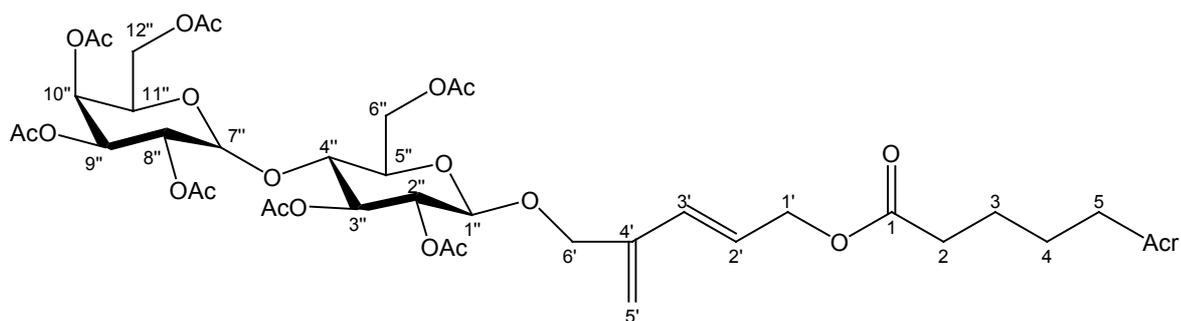
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **219b**: δ = 177.99 (C-12), 172.73 (C-1), 170.45, 170.32, 170.20, 169.43 (C_{acetyl}), 141.65 (C-6), 139.87, 139.75 (C-4'), 134.02 (C-8), 133.39, 130.73 (C-3'), 128.08 (C-10), 127.49, 123.86 (C-2'), 122.43 (C-11), 119.43, 118.40 (C-5'), 121.33 (C-9), 114.54 (C-7), 99.71, 99.54 (C-1''), 71.09, 70.93, 70.74, 68.82, 68.66, 67.13 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 65.00 (C-6''), 61.43 (C-1'), 61.34, 60.45 (C-6'), 45.75 (C-5), 33.63 (C-2), 26.60 (C-4), 22.15 (C-3), 21.15 (C_{acetyl}) ppm.

5-(9-Oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentansäure-(4-(methyl-(hepta-*O*-acetyllactosid))-penta-2,4-dien-1-yl)ester (**219c**)

In 10 ml abs. CH_2Cl_2 werden 670 mg (2 mmol) **29**, 678 mg (1 mmol) **170** und 41 mg (5 mol%) Grubbs-I-katalysator gelöst und 24 h bei RT unter Schutzatmosphäre (Ar) gerührt. Anschließend wird auf ca. 3 ml eingengt und das gesamte Reaktionsgemisch durch SC getrennt.

⇒ isol. Ausbeute: 505 mg (50%) **219c**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.62 (CE 1:1 v/v)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) von **219c**: δ = 8.48 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.61 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.37 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.15 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 6.22 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H-5'a), 5.71 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H-5'b), 5.63-5.50 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.25-4.02 (m, 20H, H_{lac} , H-5, H-1', H-6'), 2.45 (t, 2H, J = 6.67 Hz, H-2), 1.99-1.73 (m, 25H, H-3, H-4, H_{acetyl}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) von **219c**: δ = 177.99 (C-12), 172.73 (C-1), 170.44, 170.25, 170.16, 169.83, 169.15 (C_{acetyl}), 141.65 (C-6), 139.87, 139.75 (C-4'), 134.02 (C-8), 133.39, 130.73 (C-3'), 128.08 (C-10), 127.49, 123.86 (C-2'), 122.43 (C-11), 121.33 (C-9), 119.43, 119.19 (C-5'), 114.54 (C-7), 99.35, 99.30 (C-1''), 78.00, 75.90, 75.40, 2x 72.60, 71.20, 70.80, 70.60, 69.00, 66.50 (C_{lac}), 65.13 (C-6''), 61.43 (C-1'), 61.90, 60.91 (C_{lac}), 61.34, 60.45 (C-6'), 45.87 (C-5), 33.76 (C-2), 26.73 (C-4), 22.22 (C-3), 20.86 (C_{acetyl}) ppm.

5-(10H-acridin-9-on)pentyl-glycosid (**220**)

(Glycosidierung nach Helferich; Entschützung nach Zemplén)

Zu einer Mischung von 10-(5-Hydroxypentyl)-10H-acridin-9-on **12** (0.296 g, 1 mmol) und $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (0.417 g, 1.65 mmol) in 5 ml CH_2Cl_2 wird innerhalb von 1 h eine Lösung aus frisch umkristallisiertem **222** (0.617 g, 1.5 mmol) in 5 ml CH_2Cl_2 zugetropft; anschließend wird eine katalytische Menge HgBr_2 zugesetzt. Nach 12 h bei RT wird die Reaktionslösung mit CHCl_3 (30 ml) versetzt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels gewonnene tetraacetylierte Zwischenprodukt wird in 15 ml MeOH aufgenommen und nach Zugabe von 2 N NaOMe in MeOH (10 ml) 24 h gerührt. Durch Zugabe von Ionenaustauscher (Dowex 50 WX 8, 0.3 g) wird die Reaktionsmischung auf pH~ 5 gestellt und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch SC (CM 5:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 163 mg (36%) **220**, als schwach gelbe Kristalle

R_F-Wert: 0.26 (CM 5:1 v/v)

R_F-Wert: 0.85 (BuOH:Aceton:AcOH:H₂O 35:35:7:23).

¹H-NMR (MeOH 300 MHz) von **220**: δ= 8.40 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.80 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.68 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.28 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.79 (d, 0.2H, J=3.8 Hz, H-1'α) 4.28 (t, 2 H, J= 8.3 Hz, H-5), 4.19 (d, 0.8H, J= 7.7 Hz, C-1'β), 3.93-3.17 (m, 8H, H-1, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 1.88-1.48 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (MeOH 75.5 MHz) von **220**: δ= 178.12 (C-12), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 104.56 (C1'-β), 100.27 (C1'-α), 78.25 (C-5'), 75.28 (C-2'), 73.86 (C-3'), 71.79 (C-4'), 70.58 (C-6'), 62.90 (C-1), 47.22 (C-5), 30.49 (C-4), 28.12 (C-2), 24.28 (C-3).

MS(ESI): 466.2 [M+Na]⁺.

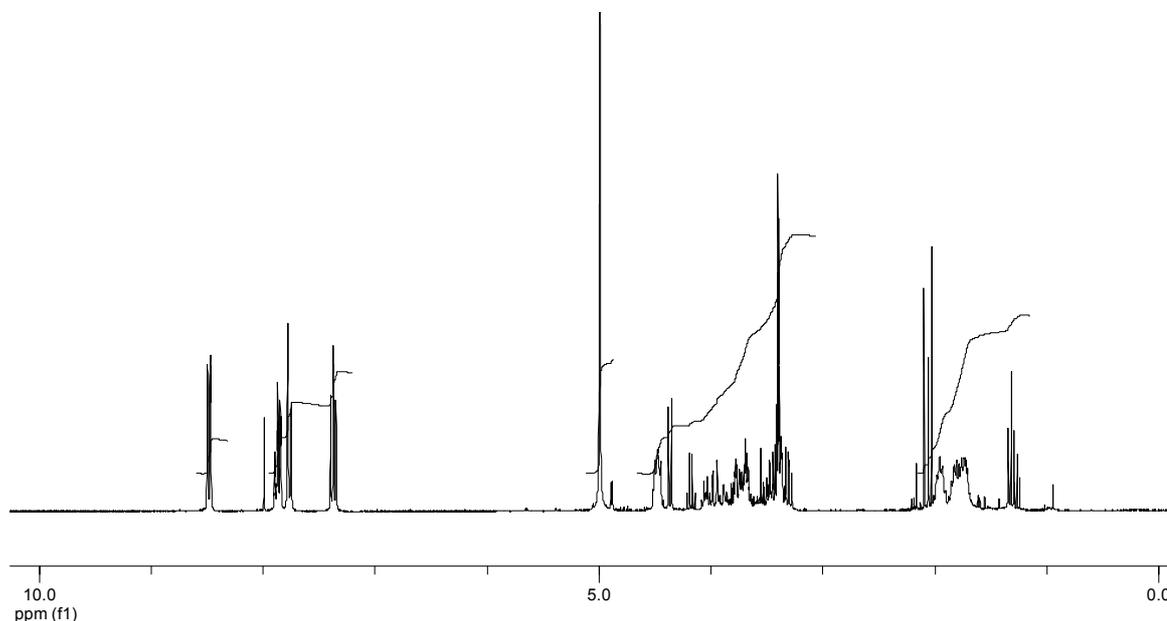


Abbildung 111: ¹H-NMR von **220**

5-(10*H*-acridin-9-on)pentyl-galactosid (221)

Variante I:

Zu einer Mischung von 10-(5-Hydroxypentyl)-10*H*-acridin-9-on **12** (0.296 g, 1 mmol) und Hg(CN)₂ (0.417 g, 1.65 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ wird innerhalb von 1 h eine Lösung von frisch umkristallisiertem **223** (0.617 g, 1.5 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ unter Rühren zugetropft; anschließend wird eine katalytische Menge HgBr₂ zugesetzt. Nach 12 h bei RT wird die Reaktionslösung mit CHCl₃ (30 ml) versetzt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels gewonnene tetraacetylierte Zwischenprodukt wird in 15 ml MeOH aufgenommen und nach Zugabe von 2N NaOMe in MeOH (10 ml) 24 h gerührt. Durch Zugabe von Ionenaustauscher (Dowex 50 WX 8, 0.3 g) wird die Reaktionsmischung auf pH 5 gestellt und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch SC (CM 5:1 v/v) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 195 mg (36%) **221**, als schwach gelbe Kristalle

R_f-Wert: 0.26 (CM 5:1 v/v)

Variante II: (*Kupplung des Trichloroacetimidats*)

Die braune Lösung von 1-Acetamido-2,3,4,6-tetra-*O*-acetylgalactosid **226** (2.85 mmol) wird nach Zusatz von 10-(5-Hydroxypentyl)-10*H*-acridin-9-on **12** (0.885 g, 2.85 mmol) und AgOTf (0.970 g, 3.755 mmol) 24 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand mit 200 ml Wasser und 4 g *RP* 12 h verrührt; nach Absaugen wird der Rückstand mit H₂O (2 x 10 ml) gewaschen und das Produkt mit MeOH (4 x 10 ml) eluiert. Die vereinigten methanolischen Lösungen werden mit NaOMe (0.100 g, 0.19 mmol) 8 h bei RT gerührt und der nach Abziehen des Lösemittels erhaltene Rückstand an Kieselgel aufgetrennt (CM 5:1 v/v).

⇒ isol. Ausbeute: 110 mg (28%) **221**, als schwach gelbe Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH 300 MHz) von **221**: δ = 8.38 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.75 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.64 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.26 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.80 (d, 0.2H, J =3.8 Hz, $\text{H-1}'\alpha$) 4.33 (t, 2 H, J = 8.3 Hz, H-5), 4.22 (d, 0.8H, J = 7.7 Hz, $\text{C-1}'\beta$), 3.85-3.29 (m, 8H, H-1, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 1.82-1.52 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH 75.5 MHz) von **221**: δ = 179.75 (C-12), 143.15 (C-6), 135.80 (C-8), 128.25 (C-10), 123.05 (C-11), 122.70 (C-9), 116.78 (C-7), 105.20 ($\text{C1}'\text{-}\beta$), 100.52 ($\text{C1}'\text{-}\alpha$), 76.74 (C-5'), 75.17 (C-2'), 72.71 (C-3'), 70.52 (C-4'), 70.41 (C-6'), 62.98 (C-1), 47.22 (C-5), 30.53 (C-4), 28.10 (C-2), 24.27 (C-3).

MS(ESI): 466.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

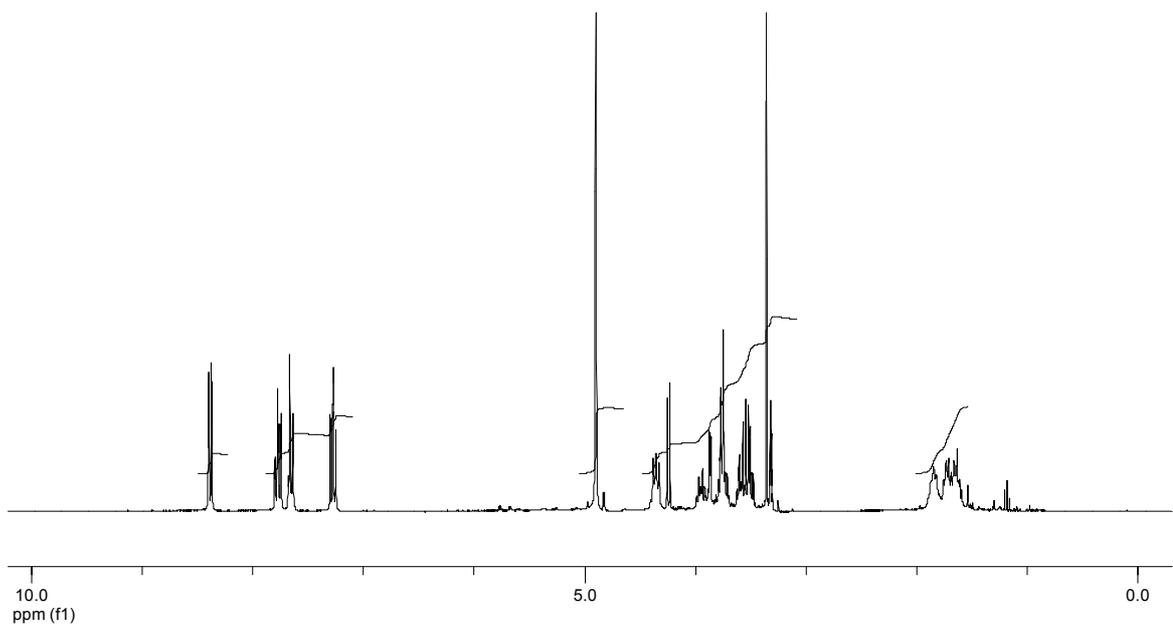


Abbildung 112: $^1\text{H-NMR}$ von **221**

2,3,4,6-Tetra-O-acetylglucose (224)

Zu einer Lösung von Ethylendiamin (0.36 g, 6 mmol) und Eisessig (0.42 g, 6 mmol) in 125 ml THF wird Pentaacetylglucose (1.95 g, 5 mmol) gegeben. Nach 16-24 h bei RT wird die trübe Lösung mit 50 ml H₂O versetzt und die entstehende goldgelbe Lösung mit CH₂Cl₂ (2x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N HCl (20 ml), NaHCO₃-Lsg. (20 ml) und H₂O (2x 20 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 1.526 g (88%) **224**, als farblosen Sirup

R_f-Wert: 0.32 (CE 1:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz,) von **224**: δ= 5.47 (t, 0.75H, J= 10 Hz, H-1α), 5.39 (d, 0.75H, J= 3.5 Hz, H-2α), 5.18 (t, 0.25H, J= 10 Hz, H-1β), 5.01 (t, 1H, J= 10 Hz, H-3), 4.82 (dd, 1H, J= 10 Hz, 3.5 Hz, H-4), 4.68 (d, 0.25H, J= 8 Hz, H-2β), 4.18 (m, 2H, H-6), 4.07 (m, 1H, H-5), 1.99 (m, 12H, H_{acetyl}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz,) von **224**: δ= 170.4 (C_{acetyl}), 95.5 (C1-α), 90.1 (C1-β), 71.2 (C-5), 70.0 (C-4), 68.6 (C-3), 67.1 (C-2), 62.1 (C-6), 20.8 (C_{acetyl}). ppm

MS(ESI): 371.1 [(M+Na)⁺].

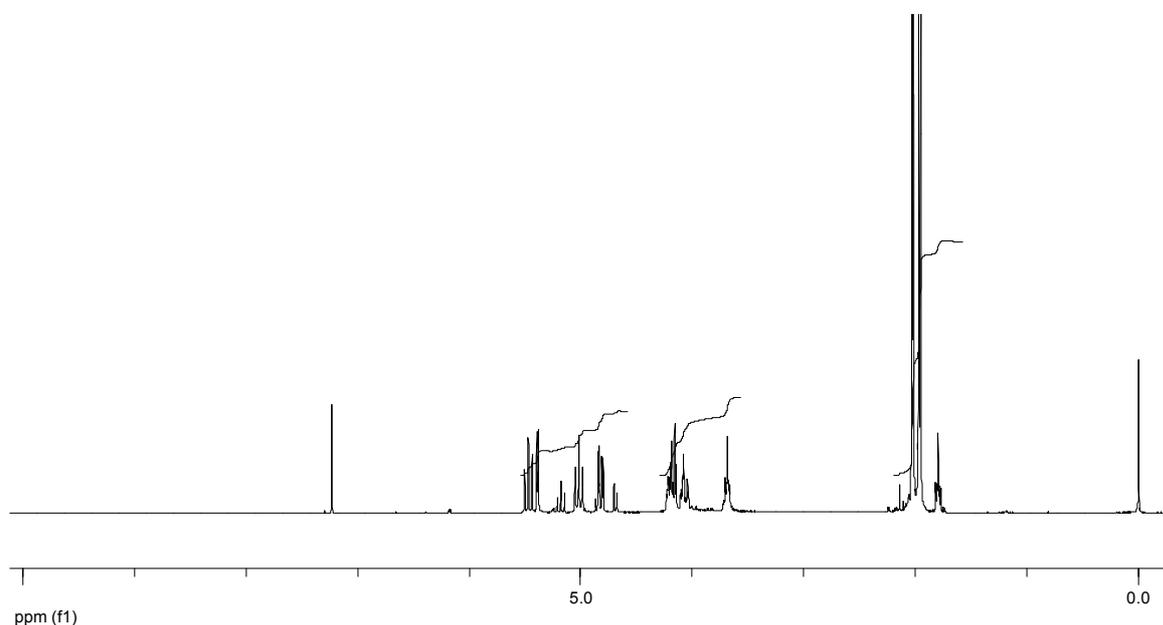


Abbildung 113: $^1\text{H-NMR}$ von **224****2,3,4,6-Tetra-O-acetylgalactose (225)**

Zu einer Lösung von Ethylendiamin (1.8 g, 30 mmol) und Eisessig (2.1 g, 30 mmol) in 625 ml THF wird Pentaacetylgalactose (9.75 g, 25 mmol) gegeben. Nach 16-24 h wird die trübe Lösung mit 250 ml H_2O versetzt und die entstehende goldgelbe Lösung mit CH_2Cl_2 (2x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N HCl (1x 100, 1x 50 ml), NaHCO_3 -Lsg. (2x 50 ml) und H_2O (2x 100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 7.07 g (81%) **225**, als farblosen Sirup

R_f -Wert: 0.21 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **225**: δ = 5.37 (m, 2.7 H, H-1 α , H-2, H-3), 5.05 (m, 1H, H-4), 4.67 (d, 0.3H, J = 17 Hz, H-1 β), 4.41 (t, 0.6 H, J = 6.6 Hz, H-5a), 4.06 (m, 2H, H-6), 3.93 (t, 0.4H, J = 6.3 Hz, H-5b), 2.01 (m, 12 H, H_{acetyl}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) von **225**: δ = 170.4 (C_{acetyl}), 95.8 (C-1 α), 90.6 (C-1 β), 70.8 (C-5), 68.3 (C-4), 67.3 (C-3), 66.2 (C-2), 61.7 (C-6), 20.8 (C_{acetyl}) ppm.

MS (ESI): 371.1 [(M+Na) $^+$].

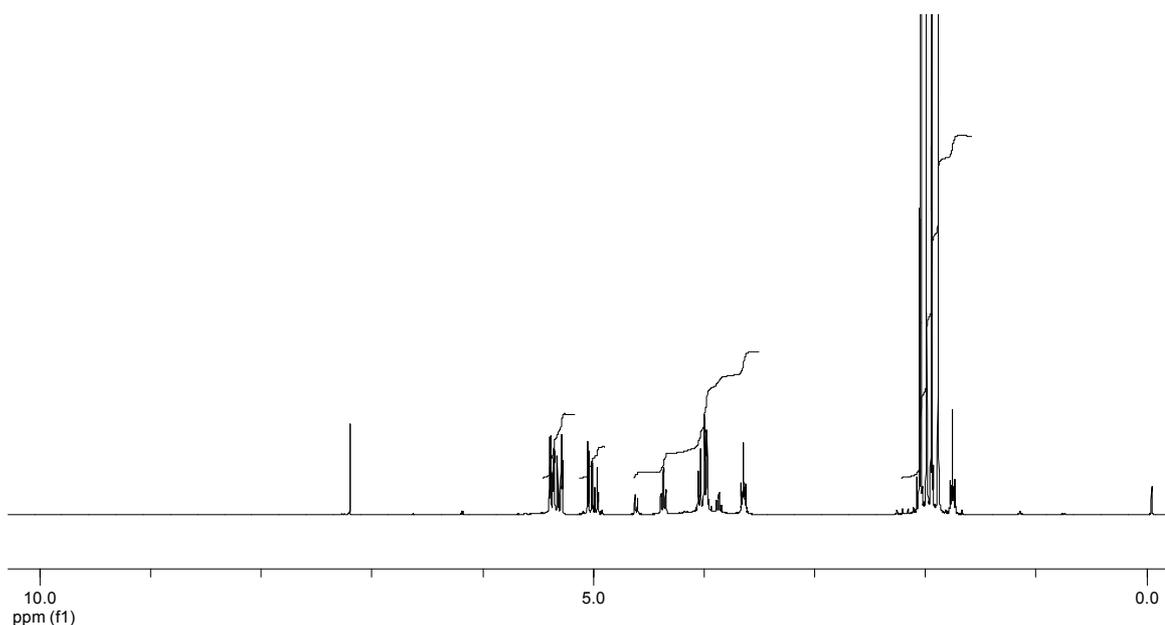


Abbildung 114: $^1\text{H-NMR}$ von **225**

1-Acetamido-2,3,4,6-tetra-*O*-acetylgalactosid (**226**)

Zu einer Lösung der Tetraacetylgalactose **225** (2.00 g, 5.7 mmol) in 8 ml CH_2Cl_2 werden tropfenweise Trichloroacetonitril (2.88 g, 20 mmol) und anschließend DBU (0.41 g, 2.6 mmol) gegeben. Nach 12 h bei 0 °C wird die Reaktion abgebrochen, das mit 2 N HCl gewaschen und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

R_f -Wert: 0.44 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **226**: δ = 8.64 (s, 1H, NH), 6.53 (d, 1H, J = 3.3 Hz, H-1 α), 5.50 (dd, 1H, J = 1.2, 3 Hz, H-4), 5.32 (dq, 2H, J = 10.5, 3.3 Hz, H-2, H-3), 4.38 (t, 1H, J = 6.5 Hz, H-5), 4.06 (m, 2H, H-6), 2.03 (m, 12 H, H_{acetyl}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) von **226**: δ = 170.1 (C_{acetyl}), 166.4 (C_{imin}), 93.5 ($\text{C}_{\text{trichlor.}}$), 90.82 (C-1), 76.83 (C-5), 69.07 (C-4), 67.54 (C-3), 67.03 (C-2), 61.35 (C-6), 20.72 (C_{acetyl}) ppm.

(4-Benzyl-6-benzyloxy-morpholin-2*R*-1-yl)-methanol (**234**)

Nach AAV 14:

Ansatz: **228** 1.351 g (5 mmol)
 NaIO_4 2.139 g (10 mmol)
 NaBH_3CN 1.571 g (25 mmol)
 Benzylamin **196** 2.68 g (25 mmol)

⇒ isol. Ausbeute: 400 mg (26%) **234**, als farblosen Sirup

R_f -Wert: 0.34 (CE 1:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **234**: δ = 7.22 (m, 10H, H_{ar}), 4.80 (m, 1H, H-1), 4.68 (H_{benzyl})
4.51 (m, 2H, H-6), 4.03 (m, 1H, C-5), 3.48 (m, 4H, H-2, $\text{H}_{\text{benzylam.}}$), 2.82 (m, 1H, H-
2a), 2.61 (m, 1H, H-4a), 2.20 (m, 1H, H-2b), 1.96 (m, 1H, H-4b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) von **234**: δ = 137.9, 137.6, 137.0, 136.6, 129.6-127.5 (C_{ar}), 98.7
(C-1 β), 95.0 (C-1 α), 74.4, 69.2 (C-5), 70.8, 69.1 (C-6), 64.2, 63.1 (C_{benzyl}), 63.8,
62.8 ($\text{C}_{\text{benzylam.}}$), 56.8, 55.7 (C-2), 53.6, 53.4 (C-3).

MS(ESI): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10-[5-(4-Benzyl-6*R*-hydroxymethyl-morpholin-2-yloxy)-pentyl]-10*H*-acridin-9-on (**236**)

Nach AAV 14:

Ansatz: **220** (178 mg, 0.4 mmol)
 NaIO_4 (172 mg, 0.8 mmol)
 NaBH_3CN (126 mg, 2.0 mmol)
 Benzylamin **196** (215 mg, 2.0 mmol)

⇒ isol. Ausbeute: 116 mg (59%) **236**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.70 (CM 5:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **236**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J =
8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (m, 7H, H_{ar}), 4.53 (m,
2H, H_{ring}), 4.22 (m, 2H, H-5), 3.60 (m, 6H, H_{benzyl} , $\text{H}_{\text{benzylam.}}$, H-1), 3.33-1.96 (m,
4H, H_{ring}), 1.94-1.30 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) von **236**: δ = 178.12 (C-12), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 137.9,
137.6, 137.0, 136.6, 129.6 (C_{ar}), 128.08 (C-10), 127.5 (C_{ar}), 122.55 (C-11), 121.33
(C-9), 114.66 (C-7), 98.7 (C_{ring}), 73.8 (C-6), 69.1, (C_{ring}), 63.6 (C-1), 62.6
($\text{C}_{\text{benzylam.}}$), 62.5 (C_{ring}), 53.3 (C_{ring}), 46.2 (C-5), 32.4 (C-4), 29.5 (C-2), 27.1 (C-3)
ppm.

MS(ESI): 487.3 [M+H]⁺.

{2*R*-Hydroxymethyl-6-[5-(9-oxo-9*H*-acridin-10-yl)-pentyloxy]-morpholin-4-yl}-ethansäure (237)

Nach AAV 14:

Ansatz: **220** (132 mg, 0.3 mmol)
 NaIO₄ (127 mg, 0.6 mmol)
 NaBH₃CN (94 mg, 1.5 mmol)
 Glycin **231** (112 mg, 1.5 mmol)

⇒ isol. Ausbeute: 90 mg (80%) **237**, als gelben Sirup

R_f-Wert: 0.70 (CM 5:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz,) von **237**: δ= 8.57 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 4.62 (m, 1H, H_{ring}), 4.28 (m, 2H, H-5), 3.92-3.25 (m, 6H, H_{benzyl}, H_{am.}, H-1), 3.25-2.88 (m, 3H, H_{ring}), 2.30-1.86 (m, 2H, H_{ring}), 1.85-1.35 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) von **237**: δ= 178.12 (C-12), 175.60 (COOH), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 99.9 (C_{ring}), 75.0 (C_{ring}), 70.7, 70.1 (C-6), 64.3, 64.1 (C-1), 62.8 (C_{am.}), 62.5 (C_{ring}), 57.5 (C_{ring}), 47.1 (C-5), 30.5 (C-4), 28.1 (C-2), 24.4 (C-3) ppm

MS(ESI): 456.5 [M+H]⁺.

10-{5-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-6*R*-hydroxymethyl-morpholin-2-yl]-pentyl}-10*H*-acridin-9-on (238)

Nach AAV 14:

Ansatz: **220** (91 mg, 0.2 mmol)

NaIO₄ (88 mg, 0.4 mmol)
NaBH₃CN (64 mg, 1.0 mmol)
Ethanolamin **202** (63 mg, 1.0 mmol)

⇒ isol. Ausbeute: 41 mg (46%) **238**, als gelben Sirup

R_F-Wert: 0.56 (CM 5:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz,) von **238**: δ= 8.57 (dd, 2H, J= 8.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.72 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar.}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J= 8.7 Hz, H_{ar.}), 7.27 (ddd, 2H, J= 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar.}), 4.79-4.40 (m, 1H, H_{ring}), 4.28 (m, 2H, H-1), 4.06-3.44 (m, 6H, H_{et.}, H-5, H-6), 3.05 (m, 1H, H_{ring}), 2.75 (m, 1H, H_{ring}), 2.72-2.05 (m, 2H, H_{am.}), 1.91 (m, 1H, H_{ring}), 1.83-1.41 (m, 7H, H-2, H-3, H-4, H_{ring}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz,) von **238**: δ= 178.12 (C-12), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 114.66 (C-7), 98.7 (C_{ring}), 73.7 (C_{ring}), 69.3, (C-6), 63.5 (C-1), 62.6 (C_{et.}), 57.8 (C_{ring}), 56.4 (C_{am}), 53.5 (C_{ring}), 46.2 (C-5), 32.7 (C-4), 29.7 (C-2), 27.2 (C-3) ppm.

MS(ESI): 463.2 [M+Na]⁺.

10-[5-(4-Allyl-6*R*-hydroxymethyl-morpholin-2-yloxy)-pentyl]-10*H*-acridin-9-on (**239**)

Nach AAV 14:

Ansatz: **220** (91 mg, 0.2 mmol)
NaIO₄ (88 mg, 0.4 mmol)
NaBH₃CN (64 mg, 1.0 mmol)
Allylamin **230** (88 mg, 1.0 mmol)

⇒ isol. Ausbeute: 71 mg (80%) **239**, als gelben Sirup

R_F-Wert: 0.65 (CM 5:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **239**: δ = 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 0.7 Hz, H_{ar}), 5.88 (m, 1H, H_{allyl}), 5.23 (m, 2H, H_{allyl}), 4.82, 4.68 (m, 1H, H_{ring}), 4.28 (m, 2H, H-5), 3.97-3.43 (m, 6H, H_{am} , H-1, H-6), 3.11-2.76 (m, 3H, H_{ring}), 1.88 (m, 2H, H_{ring}), 1.83-1.48 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz,) von **239**: δ = 178.12 (C-12), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 133.1, 132.1 (C_{allyl}), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 120.5, 119.3 (C_{allyl}), 114.66 (C-7), 99.4, 99.1 (C-1 α), 96.1 (C-1 β), 74.2 (C_{ring}), 70.1, 69.2 (C-6), 64.2, 63.7 (C-1), 62.6, 62.2 (C_{ring}), 61.4 (C_{am}), 54.0, 53.5 (C_{ring}), 46.2 (C-5), 32.7 (C-4), 29.7, 29.5 (C-2), 27.2 (C-3) ppm.

MS(ESI): 444.5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

10-[5-(6*R*-Hydroxymethyl-4-phenyl-morpholin-2-yloxy)-pentyl]-10*H*-acridin-9-on (**240**)

Nach AAV 14:

Ansatz: **220** (63 mg, 0.14 mmol)
 NaIO_4 (61 mg, 0.28 mmol)
 NaBH_3CN (45 mg, 0.7 mmol)
 Anilin **194** (66 mg, 0.7 mmol)

⇒ isol. Ausbeute: 90 mg (80%) **240**, als gelben Sirup

R_f -Wert: 0.73 (CMTEA 10:2:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) von **240**: 8.57 (dd, 2H, J = 8.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.72 (ddd, 2H, J = 8.0, 7.0, 1.7 Hz, H_{ar}), 7.51 (d_{br.}, 2H, J = 8.7 Hz, H_{ar}), 7.27-6.80 (m, 7H, H_{ar}), 5.00-3.00 (m, 10H, H_{ring} , H-1, H-5), 1.95-1.75 (m, 2H, H_{ring}), 1.75-1.05 (m, 6H, H-2, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) von **240**: δ = 178.12 (C-12), 144 (C_{ph}), 141.79 (C-6), 134.05 (C-8), 128.08 (C-10), 122.55 (C-11), 121.33 (C-9), 116.4 (C_{ph}), 114.66 (C-7), 113.9,

113.4 (C_{ph}), 99.00 (C_{ring}), 74.23 (C_{ring}), 69.09 ($C-6$), 67.24 ($C-1$), 62.21 (C_{ring}), 55.53 (C_{ring}), 46.1 ($C-5$), 29.4 ($C-4$), 27.1 ($C-2$), 23.7 ($C-3$) ppm.

4:6-*O*-Benzyliden-D-glucose (242)

Eine Mischung aus D-Glucose **243** (10.0 g, 55.5 mmol), Benzaldehyddimethylacetal (9.3 g, 61.0 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (0.012 g, 0.1 mmol) wird unter Durchleitung von N_2 bei 250 Torr 30 min auf 60 °C erhitzt. Die entstandene klare Lösung wird nach dem Abkühlen mit Et_3N (0.219 g, 2.2 mmol) versetzt und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wird durch SC (EE) gereinigt.

⇒ isol. Ausbeute: 7.197 g (48%) **242**, als farblose Kristalle

Smp.: 185 °C, decomp.

R_f -Wert: 0.15 (CE 1:4 v/v)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) von **242**: δ = 7.09 (m, 2H, H_{ar}), 6.93 (m, 3H, H_{ar}), 5.10 (s, 1H; H_{benzyl}), 4.76 (d, 1H, H-1), 4.20 (d, 1H, H-6a), 3.80 (m, 1H, H-6b), 3.61 (m, 1H, H-5), 3.35 (m, 1H, H-3), 3.20 (m, 2H, H-2, H-4) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz,) von **242**: δ = 137.5 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 101.5 ($C-1\alpha$), 101.4 ($C-7\beta$), 97.5 ($C-1\beta$), 93.0 ($C-7\alpha$), 81.6 ($C-4\alpha$), 80.9 ($C-4\beta$), 76.0 ($C-2\beta$), 75.8 ($C-2\beta$), 73.1 ($C-3\beta$), 70.3 ($C-3\alpha$), 69.0 ($C-6\alpha$), 68.6 ($C-6\beta$), 66.2 ($C5-\beta$), 62.0 ($C5-\alpha$) ppm.

2*R*-(7,8-Dihydroxy-2-phenyl-hexahydro-pyrano[3,2-d][1,3]dioxin-6-yl)-1-phenylethanon (244)

Eine Suspension aus 4:6-*O*-Benzyliden-D-glucopyranose **242** (0.537 g, 2 mmol), $NaHCO_3$ -Lsg. (0.202 g, 2.4 mmol) und Benzoylacetone (0.389 g, 2.4 mmol) in H_2O / MeOH (7:3 v/v) wird 5 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen werden dem Gemisch 1.5 g *RP* zugesetzt und weitere 12 h gerührt. Der nach Filtration erhaltene Rückstand wird mit 2N HCl (10 ml) und Wasser (5x 10 ml) gewaschen und das Produkt anschließend mit EtOAc (4x 10 ml) eluiert und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

⇒ isol. Ausbeute: 396 mg (53%) **244**, als farbloser Feststoff

Smp.: 183 °C, dekomp.

R_f-Wert: 0.13 (CM 10:1 v/v)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) von **244**: δ= 7.70 (m, 2H, H_{ar.}), 7.20 (m, 5H, H_{ar.}), 7.15 (m, 3H, H_{ar.}), 5.25 (s, 1H, H_{benzyl.}), 3.92 (m, 1H, H-1), 3.75, 3.45 (m, 2H, H-6), 3.38 (m, 1H, H-4), 3.20 (m, 3H, H-2, H-3, H-5), 2.95 (m, 2H, C-2') ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) von **244**: δ= 197.8 (C-1'), 141.6 (C_{ar.}), 137.5, 137.0 (C_{ar.}), 133.0 (C_{ar.}), 128.9 (C_{ar.}), 128.5 (C_{ar.}), 128.1 (C_{ar.}), 128.0 (C_{ar.}), 126.4 (C_{ar.}), 101.6 (C_{benzyl.}), 81.2 (C-4), 76.5 (C-1), 74.8 (C-2), 70.4 (C-5), 68.7 (C-6), 47.5 (C-3), 41.2 (C-2') ppm.

MS(ESI): 393.1 [M+Na]⁺, 371.1 [M+H]⁺.

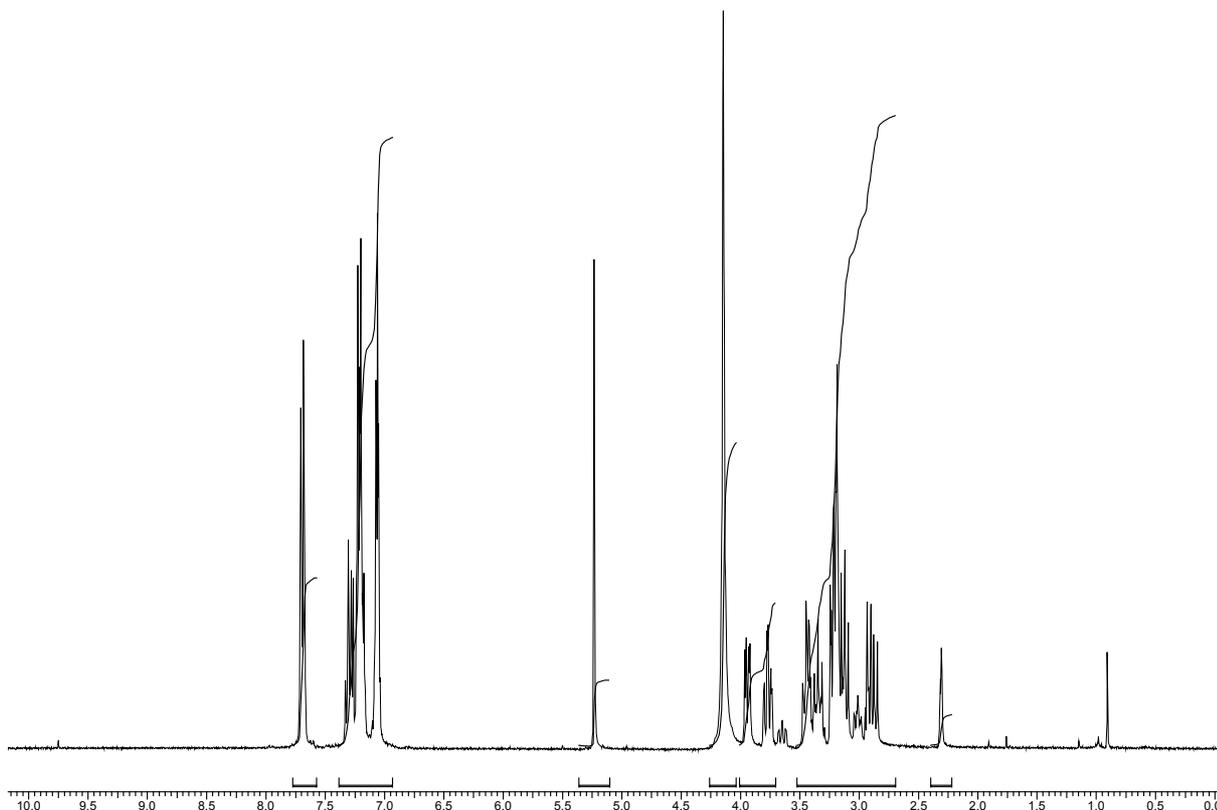


Abbildung 115: ¹H-NMR von **244**

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. B. Merrifield, »Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide« *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [2] R. B. Merrifield, »Festphasen-Synthese (Nobel-Vortrag)« *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801-812.
- [3] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, »Methoden der multiplen Peptidsynthese und ihre Anwendungen« *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375-391.
- [4] F. X. Montserrat, A. Grandas, R. Eritja, E. Pedroso, »Criteria for the Economic Large Scale Solid-phase Synthesis of Oligonucleotides« *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2617-2622.
- [5] S. P. Douglas, D. M. Whitefield, J. J. Krepinsky, »Polymer-Supported Solution Synthesis of Oligosaccharides« *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095-5097.
- [6] J. S. Früchtel, G. Jung, »Organische Chemie an fester Phase« *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46.
- [7] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, »Multi-step Organic Synthesis Using Solid-supported Reagents and Scavengers: a New Paradigm in Chemical Library Generation« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3815-4195.
- [8] L. A. Thompson, J. A. Ellman, »Straightforward and General Method for Coupling Alcohols to Solid Supports« *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333-9336.
- [9] S. Booth, P. H. H. Herrnkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, »Solid-Phase Organic Reactions III: A Review of the Literature Nov 96- Dec 97« *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385-15443.
- [10] I. W. James, »Linkers for Solid Phase Organic Synthesis« *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946.
- [11] S. Bräse, M. Schroen, »Effiziente Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Strategie für Festphasenreaktionen- ein Baukastensystem für die kombinatorische Chemie« *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139-1141.
- [12] P. Blaney, R. Grigg, V. Sridharan, »Traceless Solid-Phase Organic Synthesis« *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2607-2624.
- [13] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, »Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry« *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.

- [14] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, »Kombinatorische Synthese niedermolekularer Verbindungen« *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2488.
- [15] C.-J. Li, T.-H. Chan, »Organic Reactions in Aqueous Media« (1. Auflage, Hrsg. Wiley & Sons Inc.), Wiley-Interscience Publication: New York; Chichester; Weinheim; Brisbane; Singapore; Toronto, **1997**.
- [16] D. Eisenberg, W. Kauzmann, »The Structure and Properties of Water« Oxford University Press, **1969**.
- [17] N. E. Dorsey, »Properties of Ordinary Water Substance« American Chemical Society Monograph **1968** (Faksimile von **1940** veröffentlicht von Reinold Publ. Co).
- [18] P. Ball, »H₂O: A biography of Water« Weidenfeld & Nicolson, London, **1999**.
- [19] R. A. Fine, F. J. Millero, Compressibility of Water as a Function of Temperature and Pressure« *J. Chem. Phys.* **1973**, *59*, 5529-5536.
- [20] C. A. Angell in »Water: A Comprehensive Treatise. Vol. 7« (Hrsg.: F. Franks), Plenum, New York, **1972**.
- [21] B. V. Zheleznyi, »Density of Supercooled Water.« *Russ. J. Phys. Chem.* **1969**, *43*, 1311-1314.
- [22] R. Ludwig, »Wasser: von Clustern in die Flüssigkeit« *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1856-1876.
- [23] C. A. Angell, M. Oguni, W. J. Sichina, »Heat Capacity of Water at Extremes of Supercooling and Superheating.« *J. Chem. Phys.* **1982**, *86*, 998-1002.
- [24] H. Fuhrmann, T. Dwars, G. Oehme, »Koordinationskatalyse: Wasser als Lösungsmittel« *Chem. Unserer Zeit* **2003**, *37*, 40-50.
- [25] S. H. Yalkowsky, »Solubility and Solubilization in Aqueous Media« Oxford University Press, New York, **1999**.
- [26] B. D. Anderson, K. P. Flora in »The Practice of Medicinal Chemistry« Academic Press: London **1996** (Hrsg.: C. G. Wermuth).
- [27] R. Breslow, C. J. Rizzo, »Chaotropic Salt Effects in a Hydrophobically Accelerated Diels-Alder Reaction« *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4340-4341.
- [28] S. Tascioglu, »Micellar Solutions as Reaction Media« *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11113-11152.

-
- [29] D. C. Rideout, R. Breslow, »Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions« *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817.
- [30] R. Breslow, U. Maitra, D. C. Rideout, »Selective Diels-Alder Reactions in Aqueous Solutions and Suspensions« *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901-1904.
- [31] P. A. Grieco, P. Garner, Z. He, »"Micellar" Catalysis in the Aqueous Intermolecular Diels-Alder Reaction: Rate Acceleration and Enhanced Selectivity« *Tetrahedron Lett.* **1983**, *25*, 1897-1900.
- [32] P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, »Aqueous Intermolecular Diels-Alder Chemistry: Reactions of Diene Carboxylates with Dienophiles in Water at Ambient Temperature« *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137-3139.
- [33] T. A. Killinger, N. A. Boughton, T. A. Runge, J. Wolinsky, »Alcohols as Solvent for the Generation and Reaction of Allylic Zinc Halides with Aldehydes and Ketones« *J. Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 131-134.
- [34] V. Grignard, *Compt. Rend.* **1890**, *130*, 1322.
- [35] P. A. Grieco, »Organic Synthesis in Water« Blackie, London, **1998**.
- [36] »Aqueous Phase Organometallic Catalysis« (Hrsg.: B. Cornils und W. A. Herrmann), Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.
- [37] D. Sinou, »Asymmetric Organometallic-Catalyzed Reactions in Aqueous Media« *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221-237.
- [38] P. T. Anastas, J. C. Warner, »Green Chemistry: Theory and Practice« Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [39] C.-J. Li, »Developing Metal-mediated and Catalyzed Reactions in Air and Water« *Green Chemistry* **2002**, *4*, 1-4.
- [40] U. M. Lindström, »Stereoselective Organic Reactions in Water« *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.
- [41] S. Kobayashi, K. Manabe, »Asymmetric Catalysis in Aqueous Media« *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4094-4101.
- [42] C.-J. Li, »Organic Reactions in Aqueous Media - With a Focus on Carbon-Carbon Bond Formation« *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023-2035.
- [43] S. D. Larsen, P. A. Grieco, »Aza Diels-Alder Reactions in Aqueous Solution: Cyclocondensation of Dienes with simple Iminium Salts Generated under Mannich Conditions« *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1789.

- [44] P. A. Grieco, M. D. Kaufmann, »Construction of Carbocyclic Arrays Containing Nitrogen via Intramolecular Imino Diels-Alder Reactions in Polar Media. A Comparative Study: 5.0 M Lithium Perchlorate-Diethyl Ether Versus Water« *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6041-6048.
- [45] F. Fringuelli, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, M. C. Burla, » [4 + 2] Cycloadditions of Nitroalkenes in Water. Highly Asymmetric Synthesis of Functionalized Nitronates« *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661-4666.
- [46] I. Schlachter, J. Mattay, J. Suer, U. Hoeweler, G. Wuerthwein, E.-U. Wuerthwein, »Combined Quantum Chemical and MM-Approach to the endo/exo Selectivity of Diels-Alder Reactions in Polar Media« *Tetrahedron* **1997**, *53*, 119-132.
- [47] C. Cativiela, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, L. Salvatella, »Solvent Effects on endo/exo and Regio-selectivities of Diels-Alder Reactions of Carbonyl-containing Dienophiles« *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1994**, 847-851.
- [48] A. A. Z. Samil, A. de Savignac, I. Rico, A. Lattes, »Waterless Microemulsions – IV : Diels-Alder Reaction of Cyclopentadiene and Methylacrylate as a Probe of Formamide Microemulsions« *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3683-3688.
- [49] G. K. Van der Wel, J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, »Solvent Effects on a Diels-Alder Reaction Involving a Cationic Diene: Consequences of the Absence of Hydrogen-Bond Interactions for Accelerations in Aqueous Media« *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9001-9005.
- [50] A. Meijer, S. Otto, J. B. F. N. Engberts, »Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels-Alder Reactions in Water« *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8989-8994.
- [51] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts in »Enforced Hydrophobic Interactions and Hydrogen Bonding in the Acceleration of Diels-Alder Reactions in Water« (Hrsg.: C. J. Cramer, D. G. Truhlar), American Chemical Society: Washington D. C., **1994**.
- [52] S. Kong, J. D. Evanseck, »Density Functional Theory Study of Aqueous-Phase Rate Acceleration and Endo/Exo Selectivity of the Butadiene and Acrolein Diels-Alder Reaction« *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10418-10427.
- [53] T. R. Furlani, J. Gao, »Hydrophobic and Hydrogen-Bonding Effects on the Rate of Diels-Alder Reactions in Aqueous Solution« *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5492-5497.

- [54] W. L. Joergensen, J. F. Blake, D. Lim, D. L. Severance, »Investigation of Solvent Effects on Pericyclic Reactions by Computer Simulations« *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 1727-1732.
- [55] Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, »Catalytic Use of a Boron Source for Boron Enolate Mediated Stereoselective Aldol Reactions in Water« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2815-2818.
- [56] A. Lubineau, »Water-Promoted Organic Reactions : Aldol Reaction under Neutral Conditions« *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142-2145.
- [57] S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe, »Lanthanide trifluoromethanesulfonate-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media« *Org. Letters* **2001**, *3*, 165-167.
- [58] S. Nagayama, S. Kobayashi, »A Novel Chiral Lead(II) Catalyst for Enantioselective Aldol Reactions in Aqueous Media« *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11531-11532.
- [59] S. Kobayashi, Y. Mori, S. Nagayama, K. Manabe, »Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Water Using a Chiral Lewis Acid–surfactant-combined Catalyst« *Green Chem.* **1999**, *1*, 175-177.
- [60] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, »Chiral Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media. Catalytic Asymmetric Aldol reaction of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in a Protic Solvent Including Water« *Chem. Lett.* **1999**, 71-72.
- [61] C. Le Roux, L. Ciliberti, H. Laurent-Robert, A. Laporterie, J. Dubac, »Bismuth(III) Triflate : A Water-Stable Equivalent of Trimethylsilyl Triflate for the Catalysis of Mukaiyama Aldol Reactions« *Synlett* **1998**, 1249-1252.
- [62] T.-P. Loh, G.-L. Chua, J. J. Vittal, M.-W. Wong, »Highly Stereoselective Indium Trichloride-catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of Formaldehyde and a Glucose-Derived Silyl Enol Ether in Water« *Chem. Commun.* **1998**, 861-862.
- [63] S. Kobayashi, H. Ishitani, »Catalytic Enantioselective Addition to Imines« *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- [64] N. Risch, M. Arend, B. Westermann, »Modern Variants of the Mannich Reaction« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- [65] T.-P. Loh, S. B. K. W. Liung, K.-L. Tan, L.-L. Wie, »Three Component Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds Using Indium Trichloride-Catalyzed One-Pot Mannich-Type Reaction in Water« *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227-3237.

- [66] S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, »The Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reactions in Aqueous Media« *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640-5641.
- [67] T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, »A Highly Stereo-divergent Mannich-type Reaction Catalyzed by Brønsted Acid in Aqueous Media« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4025-4028.
- [68] T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, »Brønsted Acid-Catalyzed Mannich-Type Reactions in Aqueous Media« *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 338-347.
- [69] G. Brufola, F. Fringuelli, O. Piermati, F. Pizzo, »Simple and Efficient One-Pot Preparation of 3-Substituted Coumarins in Water« *Heterocycles* **1996**, *43*, 1257-1266.
- [70] G. Brufola, F. Fringuelli, O. Piermati, F. Pizzo, »Efficient One-Pot Synthesis of 7-Azacoumarins by Knoevenagel Reaction using Water as Reaction Medium« *Heterocycles* **1997**, *45*, 1715-1721.
- [71] F. Fringuelli, »Condensation Reactions in Water of Active Methylene Compounds with Arylaldehydes. One-Pot Synthesis of Flavonols« *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499-11508.
- [72] I. Riemann, M. A. Papadopoulos, M. Knorst, W.-D. Fessner, »C-Glycosides by Aqueous Condensation of β -Dicarbonyl Compounds with Unprotected Sugars« *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 147-154.
- [73] C.-J. Li, »Aqueous Barbier-Grignard Type Reaction: Scope, Mechanism, And Synthetic Application« *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668.
- [74] C.-J. Li, T.-H. Chan, »Organic Syntheses Using Indium-Mediated and Catalyzed Reactions in Aqueous Media« *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149-11176..
- [75] A. Lubineau, J. Augé, Y. Queneau, »Water-Promoted Organic Reactions« *Synthesis* **1994**, 741-760.
- [76] a) S. Hanessian, H. Park, R.-Y. Yang, »Zinc-Mediated Allylation of *N*-Protected α -Amino Aldehydes in Aqueous Solution. Stereoselective Synthesis of Phe-Phe Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres« *Synlett* **1997**, 351-352; b) S. Hanessian, H. Park, R.-Y. Yang, »Zinc-Mediated Allylation of *N*-Protected α -Amino Aldehydes in Aqueous Solution. Stereoselective Synthesis of Anti- and Syn- β -Amino Alcohols with Functionalized Allyl Groups« *Synlett* **1997**, 353-354.
- [77] T.-P. Loh, J.-M. Huang, K.-C. Xu, S.-H. Goh, J.-J. Vittal, »A Remote Substituent as a Control Element in Indium-mediated Allylation Reactions in Aqueous Media: Highly

- Diastereoselective Synthesis of 1,3-Aminoalcohols« *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6511-6515.
- [78] L.-H. Li, T. H. Chan, »Organometallic Reactions in Aqueous Media. Antimony-mediated Allylation of Carbonyl Compounds with Fluoride Salts« *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5009-5012.
- [79] M. K. Basu, B. K. Banik, »Samarium-mediated Barbier Reaction of Carbonyl Compounds« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187-189.
- [80] S. Kobayashi, N. Aoyama, K. Manabe, »Ligand-Accelerated Cadmium-catalyzed Allylation of Aldehydes and Ketones in Aqueous Media« *Synlett* **2002**, 483-485.
- [81] a) D. Houllémare, F. Outurquin, C. Paulmier, »Synthesis of Homoallylic (But-3-enyl) Alcohols from Aldehydes with Allylic Chlorides, Tin(II) Chloride and Potassium Iodide in Water« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1629-1632; b) D. E. Gremyachinskiy, L. L. Smith, P. H. Gross, V. V. Samoshin, »Facile Synthesis of Homoallylic Alcohols from Aldehyde Acetals in water« *Green Chemistry* **2002**, *4*, 317-318.
- [82] Y. Canac, E. Levoirier, A. Lubineau, »New Access to C-branched Sugars and C-Disaccharides under Indium Promoted Barbier-type Allylations in Aqueous Media« *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3206-3210.
- [83] S. Venkatraman, Y. Meng, C.-J. Li, »Quasi-nature Catalysis: Conjugated Addition of Unsaturated Carbonyl Compounds with Aryl and Vinyltin Reagents Catalyzed by Rhodium in Air and Water« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4459-4462.
- [84] S. Shimizu, S. Shirakawa, T. Suzuki, Y. Sasaki, »Water-Soluble Calixarenes as New Inverse Phase-transfer Catalysts. Their Application to Aldol-type Condensation and Michael Addition Reactions in Water« *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6169-6173.
- [85] D. Bensa, J.-M. Brunel, G. Buono, J. Rodriguez, »Highly Efficient Phosphazene Base-catalyzed Michael Addition of β -Ketoesters in Water« *Synlett* **2001**, 715-717.
- [86] S. Kobayashi, K. Kakumoto, Y. Mori, K. Manabe, »Chiral Lewis Acid-catalyzed Enantioselective Michael Reactions in Water« *Isr. J. Chem.* **2002**, *41*, 247-249.
- [87] R. A. Johnson, K. B. Sharpless, in »Catalytic Asymmetric Synthesis« Hrsg.: I. Ojima, VCH: Weinheim **2000**.
- [88] H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, »Catalytic Asymmetric Dihydroxylation« *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

- [89] H. C. Kolb, K. B. Sharpless in »Transition Metals for Fine Chemicals and Organic Synthesis« Hrsg.: M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH: Weinheim, **1998** Vol. 2.
- [90] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, »Katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung von Olefinen« *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 449-451.
- [91] V. V. Fokin, K. B. Sharpless, »A Practical and Highly Efficient Aminohydroxylation of Unsaturated Carboxylic Acids« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3455-3458.
- [92] D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, X.-C. Wang, M.-W. Tang, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, »Design and Synthesis of Chiral Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefines« *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943-5952.
- [93] M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, »Highly Regio- and Enantioselective Monoepoxidation of Conjugated Dienes« *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948-2953.
- [94] Z.-X. Wang, Y. Shi, »A pH Study on the Chiral Ketone Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Hydroxyalkenes« *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099-3104.
- [95] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovic, G. Piancatelli, »A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Mediated oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds« *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.
- [96] J. P. Genêt, M. Savignac, »Recent Developments of Palladium(0) Catalyzed Reactions in Aqueous Media« *J. Organomet. Chem.* **1999**, 305-317.
- [97] M. G. Russell, S. Warren, »Wittig Reactions in Water. Synthesis of New Water-Soluble Phosphonium Salts and Their Reactions with Substituted Benzaldehydes« *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7995-7998.
- [98] J. J. Gajewski, »The Claisen Rearrangement. Response to Solvents and Substituents: The Case for Both Hydrophobic and Hydrogen Bond Acceleration in Water and for a Variable Transition State« *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219-225.
- [99] H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, »Synthetic Radical Reactions in Aqueous Media« *Synlett* **2002**, 674-686.
- [100] K. Faber, »Biotransformations in Organic Chemistry« 4. Auflage, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, **2000**.

- [101] W.-D. Fessner, G. Sinerius, A. Schneider, M. Dreyer, G. E. Schulz, J. Badia, J. Aguilar, »Diastereoselektive, enzymatische Aldoladditionen mit L-Rhamnulose- und L-Fuculose-1-phosphat-Aldolasen aus *E. coli*« *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 596-599.
- [102] W.-D. Fessner, »A Building Block Strategy for Asymmetric Synthesis: The DHAP-Aldolases« in *Microbial Reagents in Organic Synthesis* (1. Aufl., Hrsg. S. Servi), Kluwer Academic: Dordrecht, **1992**, S. 45-55.
- [103] M. Knorst, *Dissertation* **1999**, RWTH Aachen.
- [104] Achim Porzelle, *Diplomarbeit* Technische Universität Darmstadt **2000**.
- [105] K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, »Classics in Total Synthesis« VCH, Weinheim **1995**.
- [106] R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, »Dendrimer-supported Combinatorial Chemistry« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10012-10017.
- [107] N. J. Hovestad, A. Ford, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, »Functionalized Carbosilane Dendritic Species as Soluble Supports in Organic Synthesis« *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6338-6344.
- [108] D. J. Gravert, K. D. Janda, »Organic Synthesis on Soluble Polymer Supports: Liquid Phase Methodologies« *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
- [109] P. Wentworth Jr., K. D. Janda, »Liquid-phase Chemistry: Recent Advances in Soluble Polymer-supported Catalysts, Reagents and Synthesis« *Chem. Commun.* **1999**, 1917-1924.
- [110] P. H. Toy, K. D. Janda, »Soluble Polymer-Supported Organic Synthesis« *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 546-554.
- [111] D. P. Curran, »Trennungsstrategien in der organischen Synthese: von der Planung zur Praxis« *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1230-1255.
- [112] D. P. Curran, »Fluorous Reverse Phase Silica Gel. A New Tool for Preparative Separations in Synthetic Organic and Organofluorine Chemistry« *Synlett* **2001**, 1488-1496.
- [113] W. Zhang, »Fluorous Technologies for Solution-phase High-throughput Organic Synthesis« *Tetrahedron* **2003**, 4475-4489.
- [114] T. Bosanac, J. Yang, C. S. Wilcox, »Precipitons- Functional Protecting Groups to Facilitate Product Separation: Applications in Isoxazoline Synthesis« *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1927-1931.

- [115] T. Bosanac, C. S. Wilcox, »A Novel Precipitating Auxiliary Approach to the Purification of Baylis-Hillman Adducts« *Chem. Commun.* **2001**, 1618-1619.
- [116] S. V. Ley, A. Massi, F. Rodriguez, D. C. Horwell, R. A. Lewthwaite, M. C. Pritchard, A. M. Reid, »Immobilisierung durch festphasengebundene Metalle als neuwertige Phasenwechsellmethode für die organische Synthese« *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1088-1090.
- [117] C. C. Tzschucke, C. Markert, W. Bannwarth, S. Roller, A. Hebel, R. Haag, »Modern Separation Techniques for the Efficient Workup in Organic Synthesis« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3964-4000.
- [118] T. Bosanac, C. S. Wilcox, »A Photoactivated Precipiton for Reagent Sequestration in Solution-Phase Synthesis« *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4194-4195.
- [119] H. Perrier, M. Labelle, »Liquid-Phase Synthesis with Solid-Phase Workup: Application to Multistep and Combinatorial Syntheses« *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2110-2113.
- [120] T. Bosanac, C. S. Wilcox, »Precipiton Strategies applied to the isolation of α -substituted β -Ketoesters« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4309-4312.
- [121] A. Geyer, C. Gege, R. R. Schmidt, »Carbohydrate-Carbohydrate Recognition between Lewis^x Glycoconjugates« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1466-1468.
- [122] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, »The „Resin-Capture-Release“ Hybrid Technique: A Merger between Solid- and Solution-Phase Synthesis« *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4445-4450.
- [123] J.-L. Reymond, T. Koch, J. Schröer, E. Tierney, »A General Assay for Antibody Catalysis using Acridone as a Fluorescent Tag« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4251-4256.
- [124] G. Limberg, G. C. Slim, C. A. Compston, P. Stangier, M. M. Palcic, R. H. Furneaux, »A New Assay for Sialyltransferases Using Fluorescein-Labelled Acceptors« *Liebigs Ann.* **1996**, 1773-1784.
- [125] S. Ishijima, M. Higashi, H. Yamaguchi, »Magnetic Circular Dichroism and Circular Dichroism Spectra of Xanthones« *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10432-10435.
- [126] P. Beak, F. S. Fry Jr., J. Lee, F. Steele, »Equilibration Studies. Protomeric Equilibria of 2- and 4-Hydroxypyridines, 2- and 4-Hydroxypyrimidines, 2- and 4-Mercaptopyridines, and Structurally Related Compounds in the Gas Phase« *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 171-173.

- [127] G. T. Crisp, J. Gore, »Preparation of Biological Labels with Acetylenic Linker Arms« *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1505-1522.
- [128] N. Bahr, E. Tierney, J.-L. Reymond, »Highly Photoresistant Chemosensors Using Acridone as Fluorescent Label« *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1489-1492.
- [129] T. Faller, K. Hutton, G. Okafo, A. Gribble, P. Camilleri, D. E. Games, »A Novel Acridone Derivative for the Fluorescence Tagging and Mass Spectrometric Sequencing of Peptides« *Chem. Commun.* **1997**, 1529-1530.
- [130] K. Dzierzbicka, A. M. Kołodziejczyk, »Synthesis and Antitumor Activity of Conjugates of Muramyl dipeptide, Normuramyl dipeptide, and Desmuramyl peptides with Acridine/Acridone Derivatives« *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3606-3615.
- [131] C. F. H. Allen, G. H. W. McKee, »Acridone« *Org. Synth. Col. Vol. II* **1966**, 15-17.
- [132] H. Nishi, H. Kohno, T. Kano, »A Convenient Preparation of Some *N*-Alkylcarbazoles and *N*-Alkylacridones« *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1897-1898.
- [133] G. Mehta, T. Sambaiah, B. G. Maiya, M. Sirish, D. Chatterjee, »Synthesis and Nuclease Activity of Some 'Porphyrin-Acridone' Hybrid Molecules« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2667-2669.
- [134] J. M. Chong, M. A. Heuft, P. Rabbat, »Solvent Effects on the Monobromination of α,ω -Diols: A Convenient Preparation of ω -Bromoalkanols« *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5837-5838.
- [135] J. Saunders, D.C. Tipney, P. Robins, »The Synthesis of Furan-Based Secoprostacyclins« *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4147-4150.
- [136] T. L. Schull, L. R. Olano, D. A. Knight, »A Synthetic Route to a New Surface-Active Phosphine Ligand: 12-DPDP (12-Diphenylphosphinododecylphosphonate)« *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7093-7097.
- [137] G. B. Jones, G. Hynd, J. M. Wright, A. Sharma, »On the Selective Deprotection of Trityl Ethers« *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 263-265.
- [138] M. L. Garcia, J. Pascual, L. Borrás, J. A. Andreu, E. Fos, D. Mauleon, G. Carganio, F. Arcamone, »Synthesis of New Ether Glycerophospholipids Structurally Related to Modulator« *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10023-10034.
- [139] J. Burmeister, A. Azzawi, G. von Kiedrowski, »Synthesis of Novel Phosphoamidite Derivatives Bearing Pyrenyl and Dansyl Groups« *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3667-3668.

- [140] E. Frankland »Über die Isolierung der organischen Radikale« *Ann.* **1849**, *71*, 171.
- [141] J. Nokami, S. Wakabayadhi, R. Okawara, »Intramolecular Allylation of Carbonyl Compounds. A New Method for Five and Six Membered Ring Formation« *Chem. Lett.* **1984**, 869-870.
- [142] W. Lu, T. H. Chan, »Organometallic Reactions in Aqueous Media. Indium- and Zinc-Mediated Allylation of Sulfonimines.« *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8589-8594.
- [143] D. D. Laskar, D. Prajapati, J. S. Sandhu, »Organometallic Reaction in Aqueous Media. A Samarium Induced, Efficient, Synthesis of Homoallyl Hydroxylamines and Hydrazides« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7883-7886.
- [144] M. Wada, M. Honna, Y. Kuramoto, N. Miyoshi, »A Grignard-Type Addition of Allyl Unit to Carbonyl Compounds Containing a Carboxyl Group by Using BiCl₃-Zn(0)-Allyl Bromide« *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2265-2267.
- [145] T.-P. Loh, X.-R. Li, »Hochstereoselektive Synthese von β -trifluormethylierten Homoallylkoholen in Wasser« *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1029-1031.
- [146] X.-H. Tan, B. Shen, L. Liu, Q.-X. Guo, »Novel Carbonyl Allylation Mediated by SnCl₂/Cu in Water« *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9373-9376.
- [147] C.-J. Li, Y. Meng, X.-H. Yi, »Manganese-Mediated Reactions in Aqueous Media: Chemoselective Allylation and Pinacol Coupling of Aryl Aldehydes« *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8632-8633.
- [148] X. Fang, J. G. Watkin, B. P. Warner, »Ytterbium Trichloride-catalyzed Allylation of Aldehydes with Allyltrimethylsilane« *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 447-449.
- [149] T.-P. Loh, J. Xu, »Trifluoromethane Sulphonic Acid: A Brønsted Acid Catalyst for the Addition of Allyltributylstannanes to Carbonyl Compounds in Water« *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2431-2434.
- [150] C. Einhorn, J. L. Luche »Selective Allylation of Carbonyl Compounds in Aqueous Media« *J. Organomet. Chem.* **1987**, 177.
- [151] E. Kim, D. M. Gordon, W. Schmid, G. M. Whitesides »Tin- and Indium-Mediated Allylation in Aqueous Media: Application to Unprotected Carbohydrates« *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5500-5507.
- [152] J. A. Shin, K. I. Choi, A. N. Pae, H. Y. Koh, H.-Y. Kang, Y. S. Cho, »Indium-mediated Allylation Reactions of α -Chlorocarbonyl Compounds and Preparation of Allylic Epoxides« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 946-948.

- [153] X.-H. Yi, Y. Meng, C.-J. Li, »Indium Mediated Reactions in Water: Synthesis of β -Hydroxyl Esters« *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4731-4734.
- [154] L. A. Paquette, M. B. Isaac, »Diastereoselective Indium-promoted Addition of Functionalized Allyl Bromides to *N*-Benzyl-2,3-Azetidinedione under Aqueous Conditions« *Heterocycles* **1998**, 47, 107-110.
- [155] M. Jayaraman, M. T. Batista, M. S. Manhas, A. K. Bose, »Organic Reactions in Water: Indium Mediated Synthesis of α -Alkylidene- β -Lactams« *Heterocycles* **1998**, 47, 97-100.
- [156] S. Kumar, P. Kaur, S. S. Chimni, »The Efficient Allylations of 2-Oxocarboxylic Acids. Synthesis of 2-Allyl Derivatives of 2-Hydroxycarboxylic Acids« *Synlett* **2002**, 573-574.
- [157] B.-W. Yoo, S.-J. Lee, K.-H. Choi, S.-R. Keum, J.-J. Ko, K.-I. Choi, J.-H. Kim, »Indium-mediated Highly Regioselective Reaction of Prop-2-ynyl Bromides with Acyl Cyanides in Aqueous Media: A Convenient Synthesis of Allenic and Propargylic Ketones« *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7287-7289.
- [158] J. Villieras, M. Rambaud, »Wittig-Horner Reaction in Heterogeneous Media ; 1. An Easy Synthesis of Ethyl α -Hydroxymethylacrylate and Ethyl α -Halomethylacrylates using Formaldehyde in Water« *Synthesis* **1982**, 924-926.
- [159] J. Villieras, M. Rambaud, »Ethyl α -Hydroxymethylacrylate (2- Propenoic acid -2- (hydroxymethyl) ethyl ester) « *Org. Synth.* **1987**, 66, 220-223.
- [160] M. Warwel, *Dissertation* **2001**, TU Darmstadt.
- [161] U. Müllenmeister, *Dissertation* **2000**, RWTH Aachen.
- [162] M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chan, A. Vaughan, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, »Carbohydrate-Based Small-Molecule Scaffolds for the Construction of Universal Pharmacophore Mapping Libraries« *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2802-2803.
- [163] E. Keller, B. L. Feringa, »Ytterbium Triflate Catalyzed Michael Additions of β -Ketoesters in Water« *Tetrahedron Lett.* **1996**, 1879-1882.
- [164] K. Shibatomi, T. Nakahashi, Y. Uozumi, »Michael Reactions in Water Using Amphiphilic Resin-Supported Quaternary Ammonium Hydroxides« *Synlett* **2000**, 1643-1645.
- [165] R. Ding, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, »Rhodium-Catalyzed Conjugated Addition of Aryllead Reagents to α,β - Unsaturated Carbonyl Compounds in Air and Water« *Synlett* **2001**, 1470-1472.

- [166] S. Venkatraman, C.-J. Li, »Rhodium Catalyzed Conjugated Addition of Unsaturated Carbonyl Compounds by Triphenylbismuth in Aqueous Media under an Air Atmosphere« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 781-784.
- [167] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, Deutsches Patent 2155113 **1972**, Chem. Abstr. **1972**, *77*, 34174q.
- [168] L. J. Brzezinski, S. Rafel, J. W. Leahy, »The Asymmetric Baylis-Hillman Reaction as a Template in Organic Syntheses« *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16423-16434.
- [169] D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, »The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction« *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
- [170] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, »Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications« *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
- [171] A. Patra, A. K. Roy, S. Batra, A. P. Bhaduri, »Baylis-Hillman Chemistry in Aqueous Media: A Fast and Practical Approach to the Azides of Baylis-Hillman Adducts in Solution and on Solid Phase« *Synlett* **2002**, 1819-1822.
- [172] M. Ciclosi, C. Fava, R. Galeazzi, M. Orena, J. Sepulveda-Arques, »Synthesis of β -Amino Acid Derivatives from Carbamates of the Baylis-Hillman Products« *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2199-2202.
- [173] A. Patra, A. K. Roy, B. S. Joshi, R. Roy, S. Batra, A. P. Bhaduri, »The Baylis-Hillman Chemistry in Aqueous Media: Elucidation of Mechanism for Synthesis of Ether Side-product leads to Efficient Approach to C-O Bond Formation« *Tetrahedron* **2003**, *59*, 663-670.
- [174] S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, »The Vinylogous Intramolecular Morita-Baylis-Hillman Reaction: Synthesis of Functionalized Cyclopentenes and Cyclohexenes with Trialkylphosphines as Nucleophilic Catalysts« *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404-2405.
- [175] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, »Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions« *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- [176] K. B. G. Torssell in »Synthesis of Nitrile Oxides Nitrones and Nitronates: Novel Strategies in Organic Synthesis « Hrsg.: VCH: New York, **1988**.
- [177] A. P. Kozikowski, »The Isoxazoline Route to the Molecules of Nature« *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410-416.

- [178] C. Grundmann, J. M. Dean, »Nitrile Oxides. V. Stable Aromatic Nitrile Oxides« *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2809-2812.
- [179] P. Conti, C. Dallanoce, M. De Amici, C. De Micheli, K.-N. Klotz, »Synthesis of New Δ^2 -Isoxazoline Derivatives and their Pharmacological Characterization as β -Adrenergic Receptor Antagonists« *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1998**, *6*, 401-408.
- [180] G.A. Lee, »A Simplified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles using Nitrile Betaines« *Synthesis* **1982**, 508-509.
- [181] D. van Mersbergen, J. W. Wijnen, J.B.F.N. Engberts, »1,3-Dipolar Cycloadditions of Benzonitrile Oxide with Various Dipolarophiles in Aqueous Solutions. A Kinetic Study« *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8801-8805.
- [182] B. B. Shankar, D. Y. Yang, S. Girton, A. K. Ganguly, »One-Pot Solid Phase Synthesis of Isoxazolines« *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2447-2448.
- [183] Y.-J. Shang, Y.-G. Wang, »Soluble Polymer-supported Synthesis of Isoxazoles« *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2247-2249.
- [184] N. Zou, B. Jiang, »Solid Phase Asymmetric Synthesis of Isoxazolines« *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 6-7.
- [185] K. H. Kang, A. N. Pae, K. I. Choi, Y. S. Cho, B. Y. Chung, J. E. Lee, S. H. Jung, H. Y. Koh, H.-Y. Lee, »Solution-phase Combinatorial Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles using [2+3] Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1057-1060.
- [186] R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, »Stereoselective Intramolecular Nitronc Cycloaddition in the Synthesis of Lasubine II« *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1823-1836.
- [187] R. Gawinecki, E. Kolehmainen, R. Kauppinen, » ^1H and ^{13}C NMR studies of para-substituted Benzaldoximes for Evaluation of the Electron Donor Properties of Substituted Amino Groups« *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1998**, 25-29.
- [188] H. Hahn, H. Heitsch, R. Rathmann, G. Zimmermann, C. Bormann, H. Zähler, W. A. König, »Partialsynthese der Nikkomycine B_x und K_x sowie unnatürlicher Stereoisomerer und Strukturanaloga« *Liebigs. Ann. Chem.* **1987**, 803-807.
- [189] A. K. Saksena, R. G. Lovey, V. M. Girijavallabhan, H. Guzik, A. K. Ganguly, »A Synthesis of Nikkomycine Z: Improved Synthesis and Protection of the Pyridyl γ -Hydroxy- α -Aminobutanoic Acid Component« *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3267-3270.

- [190] D. P. Henderson, M. C. Shelton, I. C. Cotterill, E. J. Toone, »Stereospecific Preparation of the *N*-Terminal Acid Moiety of Nikkomycines K_x and K_z via a Multiple Enzyme Synthesis« *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7910-7911.
- [191] D. F. Ewing, G. Goethals, G. MacKenzie, P. Martin, G. Ronco, L. Vanbaelinghem, P. Villa, »Novel Reversed Cyclonucleoside Analogues with a D-Ribofuranose Glycone« *Carbohydr. Res.* **1999**, *321*, 190-196.
- [192] S. K. Armstrong, E. W. Collington, S. Warren, »The Synthesis of *E* Enol Ethers of Protected 4-Amino Aldehydes« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 515-519.
- [193] D. P. Curran, »Reduction of Δ^2 -Isoxazolines. 3. Raney Nickel Catalyzed Formation of β -Hydroxy Ketones« *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5826-5833.
- [194] T. Gefflaut, C. Martin, S. Delor, P. Besse, H. Veschambre, J. Bolte, »Deoxysugars via Microbial Reduction of 5-Acyl-isoxazolines: Application to the Synthesis of 3-Deoxy-D-Fructose and Derivatives« *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2296-2301.
- [195] P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, »The Asymmetric Synthesis of (-)-Quinocarcin via a 1,3-Dipolar Cycloadditive Strategy« *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753.
- [196] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, »Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides« *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [197] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, »Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [198] V.V. Rostovtsev, L. G. Greene, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, »A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [199] a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, »A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Sulfonyl Tetrazoles from Azides and Sulfonyl Cyanides« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2110-2113; b) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, »A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Acyltetrazoles from Azides and Acyl Cyanides« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2113-2116.
- [200] Y. S. Gyoung, J.-G. Shim, Y. Yamamoto, »Regiospecific Synthesis of 2-Allylated-5-Substituted Tetrazoles via Palladium-catalyzed Reaction of Nitriles, Trimethylsilyl Azide, and Allyl Acetates« *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4193-4196.

- [201] C. Mottet, O. Hamelin, G. Garavel, J.-P. Deprés, A. E. Green, »A Simple and Efficient Preparation of Propargylic β -Keto Esters through Transesterification« *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1380-1382.
- [202] T. Patonay, R. V. Hoffman, »A General and Efficient Synthesis of α -Azido Ketones« *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2902-2905.
- [203] a) C. Li, T.-L. Shih, J. U. Jeong, A. Arasappan, P. L. Fuchs, »The Use of Tetramethylguanidinium Azide in Non-halogenated Solvents Avoids Potential Explosion Hazards« *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2645-2646; b) C. Li, A. Arasappan, P. L. Fuchs, »Tetramethylguanidinium Azides as a New Reagent for the Stereoselective Synthesis of Glycosyl Azides« *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3535-3538.
- [204] B. Tamami, H. Mahdavi, »Synthesis of Azidohydrins from Epoxides using Quaternized Amino Functionalized Cross-linked Polyacrylamide as a New Polymeric Phase-transfer Catalyst« *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8721-8724.
- [205] Hanno Priebe, »Organic Azides. 3. Ultrasound Synthesis of Propargyl Azide, Azidoacetonitrile and Primary Allylic Azides« *Acta Chem. Scan.* **1984**, *38*, 895-898.
- [206] F. D. Tropper, F. O. Andersson, S. Braun, R. Roy, »Phase-transfer Catalysis as a General and Stereoselective Entry into Glycosyl Azides from Glycosyl Halides« *Synthesis* **1992**, 618-620.
- [207] F. G. Calvo-Flores, J. Isac-García, F. Hernández-Mateo, F. Pérez-Balderas, J. A. Calvo-Asín, E. Sánchez-Vaquero, F. Santoyo-González, »1,3-Dipolar Cycloadditions as a Tool for the Preparation of Multivalent Structures« *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2499-2502.
- [208] a) L. Hyldtoft, C. S. Poulsen, R. Madsen, »Zinc-mediated Domino Elimination-alkylation of Methyl 5-Iodopentofuranosides: An Easy Route to Unsaturated Carbohydrates for Transition Metal-catalyzed Carbocyclizations« *Chem. Commun.* **1999**, 2101-2102; b) L. Hyldtoft, R. Madsen, »Carbohydrate Carbocyclization by a Novel Zinc-mediated Domino Reaction and Ring-Closing Olefin Metathesis« *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444-8452.
- [209] A. L. Casalunovo, J. C. Calabrese, »Palladium-Catalyzed Alkylations in Aqueous Media« *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.
- [210] A. Hessler, O. Stelzer, H. Dibowski, K. Worm, F. P. Schmidtchen, »Water Soluble Cationic Phosphine Ligands Containing *m*-Guanidinium Phenyl Moieties. Syntheses

- and Applications in Aqueous Heck Type Reactions« *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2362-2369.
- [211] A. Suzuki, »Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995-1998« *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [212] J. P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, »Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in a Homogeneous Aqueous Medium« *Synlett* **1992**, 715-717.
- [213] F. Pérez-Balderas, F. Santoyo-González, »Synthesis of Deeper Calix-sugar-Based on the Sonogoshira Reaction« *Synlett* **2001**, 1699-1702.
- [214] B. Liu, R. Roy, »Facile Synthesis of Glycotope Bioisosteres Bearing β -D-Galactoside Moieties« *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6909-6913.
- [215] S. Sengupta, S. K. Sadhukhan, »Synthetic Studies on Dendritic Glycoclusters: A Convergent Palladium-catalyzed Strategy« *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 215-219.
- [216] T. Jeffery »Heck-type Reactions in Water« *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051-3054.
- [217] J. P. Genêt, A. Lindquist, E. Blart, V. Mouriès, M. Savignac, »Suzuki-Type Cross Coupling Reactions Using Palladium-Water Soluble Catalyst. Synthesis of Functionalized Dienes.« *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1443-1446.
- [218] S. R. Piettre, S. Baltzer, »A New Approach to the Solid-Phase Suzuki Coupling Reaction.« *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1197-1200.
- [219] D. Badonne, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi, »Highly Efficient Palladium-Catalyzed Boronic Acid Coupling Reactions in Water: Scope and Limitations« *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170-7173.
- [220] R. Roy, S. K. Das, F. Santoyo-González, F. Hernández-Mateo, T. K. Dam, C. F. Brewer, »Synthesis of "Sugar-Rods" with Phytohemagglutinin Cross-Linking Properties by Using the Palladium-Catalyzed Sonogoshira Reaction« *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1757-1762.
- [221] C. Montalbetti, M. Savignac, F. Bonnefis, J. P. Genêt, »A Convergent Synthesis of Functionalized B-*seco* Taxane Skeletons« *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5891-5894.
- [222] M. Izumi, K. Fukase, S. Kusumoto, »Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides Using Novel Alkyne-type Linkers: Selection of Reactive Sites on the Support by Sonogoshira Reaction« *Synlett* **2002**, 1409-1416.

- [223] H. B. Mereyala, S. R. Gurralla, »A Highly Diastereoselective, Practical Synthesis of Allyl, Propargyl 2,3,4,5-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosides and Allyl, Propargyl Heptaacetyl- β -D-lactosides« *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 351-354.
- [224] M. Izumi, K. Fukase, S. Kusumoto, »TMSCl as a Mild and Effective Source of Acidic Catalysis in Fischer Glycosidation and Use of Propargyl Glycoside for Anomeric Protection« *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 211-214.
- [225] R. Roy, S. K. Das, F. Hernández-Mateo, F. Santoyo-González, Z. Gan, »Palladium-Mediated Oxidative Homocoupling of Prop-2-ynyl Glycosides: Application Toward the Synthesis of Symmetrical Conjugated Sugar Dienes« *Synthesis* **2001**, 1049-1052.
- [226] Y.-L. Li, X.-H. Mao, Y.-L. Wu, »Stereoselective Syntheses of *D*-ribo and *L*-lyxo-Phytosphingosine« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 1559-1563.
- [227] Z. Pakulski, A. Zamojski, »Diastereoselective Propargylation of Sugar Aldehydes. New Synthesis of 6-Deoxyheptoses« *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2653-2666.
- [228] E. Gunic, J.-L. Girardet, Z. Pietrzkowski, C. Esler, G. Wang, »Synthesis and Cytotoxicity of 4'-*C*- and 5'-*C*-Substituted Toyocamycins« *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 163-170.
- [229] T. Mukaiyama, K. Banno, T. Narasaka, »New Cross-aldol Reactions. Reactions of Silyl Enol Ethers with Carbonyl Compounds Activated by Titanium Tetrachloride.« *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- [230] S. Kobayashi, K. Manabe, »Development of Novel Lewis Acid Catalysts for Selective Organic Reactions in Aqueous Media« *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209-217.
- [231] T.-P. Loh, L.-C. Feng, L.-L. Wie, »Water-Accelerated Aldol Reaction of Ketene Silyl Acetals with Carbonyl Compounds« *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7309-7312.
- [232] T. Hamada, K. Manabe, S. Ishikawa, S. Nagayama, M. Shiro, S. Kobayashi, »Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media Using Chiral Bis-pyridino-18-crown-6-Rare Earth Metal Triflate Complexes« *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2989-2996.
- [233] P. A. Coghlan, C. J. Easton, » β -Nitro- α -Amino Acids as Latent α , β -Dehydro- α -Amino Acid Residue in Peptides« *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4745-4748.
- [234] P. A. Coghlan, C. J. Easton, »A One Pot Three-Component Synthesis of β -Nitro- α -Amino Acids and their *N*-alkyl Derivatives« *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2659-2660.

- [235] N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, »A New Synthesis of α -Arylglycines from Aryl Boronic Acids« *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463-16470.
- [236] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, »Highly Stereocontrolled One-Step Synthesis of anti- β -Amino Alcohols from Organoboronic Acids, Amines and α -Hydroxy Aldehydes« *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799.
- [237] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, »The Boronic Acid Mannich Reaction: A New Method for the Synthesis of Geometrically Pure Allylamines« *Tetrahedron Lett.* **1993**, 583-586.
- [238] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, »A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids« *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.
- [239] T. Katsuki, K. B. Sharpless, »The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation« *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [240] N. H. Lee, A. R. Muci, E. N. Jacobsen, »Enantiomerically Pure Epoxychromans via Asymmetric Catalysis.« *Tetrahedron Lett.* **1991**, *38*, 5055-5058.
- [241] L. S. van der Velde, E. N. Jacobsen, »Kinetic Resolution of Racemic Chromenes via Asymmetric Epoxidation: Synthesis of (+)-Teretifolione B« *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5380-5381.
- [242] E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martínez, »Enantioselective Catalytic Epoxidation of Cinnamate Esters.« *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323-4334.
- [243] M. Palucki, G. J. McCormick, E. N. Jacobsen, »Low Temperature Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by (salen)Mn(III) Complexes.« *Tetrahedron Lett.* **1995**, *31*, 5457-5460.
- [244] C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, »AgOTf-Catalyzed Aza-Diels-Alder Reactions of Danishefsky's Diene with Imines in Water« *Adv. Synth. Catal* **2003**, *345*, 475-477.
- [245] T. Akiyama, K. Matsuda, K. Fuchibe, »Montmorillonite K10-Catalyzes Aza Diels-Alder Reaction of Danishefsky's Diene with Aldimines, Generated in situ from Aliphatic Aldehydes and Amine, in Aqueous Media« *Synlett* **2002**, 1898-1900.
- [246] C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, »Alkaline Salt-Catalyzed Aza Diels-Alder Reactions of Danishefsky's Diene with Imines in Water under Neutral Conditions« *Chem. Commun.* **2003**, 574-575.
- [247] A. S. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195.
- [248] T. A. Kirkland, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, »Ring-Closing Metathesis in Methanol and Water« *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904-9909.

- [249] S. J. Connon, M. Rivard, M. Zaja, S. Blechert, »Practical Olefin Metathesis in Protic Media under an Air Atmosphere« *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 572-575.
- [250] V. Michelet, J.-C. Galland, L. Charruault, M. Savignac, J.-P. Genêt, »Efficient Metallo-Ene Reactions in Organoaqueous Phase« *Org. Lett.* **2001**, 3, 2065-2067.
- [251] R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, »Eine atomökonomische gekreuzte In-En-Metathese« *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2628-2630.
- [252] S. C. Schürer, S. Blechert, »Synthesis of Pseudo-oligosaccharides by a Sequence of yne-ene Cross Metathesis and Diels-Alder Reaction« *Chem. Commun.* **1999**, 1203-1204.
- [253] F.W. Lichtenthaler, »Unsaturated *O*- and *N*-Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks« *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 728-737.
- [254] W.J. McKillip, »Furan and derivatives.« *Kirk-Othmer Encyclopedia Chem. Technol.* **1981**, 11, 501-527.
- [255] M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chan, A. Vaughan, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, »Carbohydrate-Based Small-Molecule Scaffolds for the Construction of Universal Pharmacophore Mapping Libraries« *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2802-2803.
- [256] A. Agócs, P. Herczegh, S. Jäger, L. Kiss, G. Batta, »Synthesis of 3-Oxagranatane-type Alkaloid Analogs from Carbohydrates« *Tetrahedron* **2001**, 57, 235-239.
- [257] T. Ren, G. Zhang, D. Liu, »Synthesis of Bifunctional Cationic Compounds for Gene Delivery« *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1007-1010.
- [258] R. R. Schmidt, W. Kinzy, »Anomeric Oxygen Activation for the Glycoside Synthesis: The Trichloroacetimidate Method« *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21.
- [259] R. L. Halcomb, H. Huang, C-H. Wong, »Solution- and Solid-Phase Synthesis of Inhibitors of *H. pylori* Attachment and E-Selectin-Mediated Leukocyte Adhesion« *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11315-11322.
- [260] N. E. Nifant'ev, V. Y. Amochaeva, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov, »Synthesis of 2,3-di-*O*-glycosyl Derivatives of Methyl α - and β -D-glucopyranoside« *Carbohydr. Res.* **1993**, 250, 211-230.
- [261] J-P. Utille, B. Priem, »Synthesis of Allyl 2-*O*-(α -L-arabinofuranosyl)-6-*O*-(α -D-mannopyranosyl)- β -D-mannopyranoside, a Unique Plant *N*-glycan Motif Containing Arabinose« *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 431-439.

- [262] M. M. Sim, H. Kondo, C.-H. Wong, »Synthesis and Use of Glycosyl Phosphites: An Effective Route to Glycosyl Phosphates, Sugar Nucleotides, and Glycosides« *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267.
- [263] K. Watanabe, K. Itoh, Y. Araki, Y. Ishido, »A Comparison of Bis(tributyltin) Oxide, Potassium Cyanide, and Potassium Hydroxide as Reagents for the Regioselective 1-*O*-Deacetylation of Fully Acetylated Sugars« *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 165-176.
- [264] J. Zhang, P. Kováč, »An Alternative Method for Regioselective, Anomeric Deacylation of Fully Acetylated Carbohydrates« *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18* (4), 461-469.
- [265] G. Zemplén, E. Pacsu, »Über die Verseifung acetylierter Zucker und verwandter Substanzen« *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1613-1614.
- [266] a) A.H. Davidson, L.R. Hughes, S.S. Qureshi, B. Wright, »Wittig Reactions of Unprotected Aldohexoses: Formation of Optically Active Tetrahydrofurans and Tetrahydropyrans« *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 693; b) S.K. Chung, S.H. Moon, »Synthesis of (1-Deoxy-4,6-*O*-bisphosphoryl- β -D-mannopyranosyl)methane Phosphonates as an Analogue of L-*myo*-Inositol-1,4,5-triphosphate« *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 77.
- [267] F. Bigi, L. Chesini, R. Maggi, G. Sartori, »Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable, and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids« *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1033.
- [268] P. L. Barili, G. Berti, G. Catelani, C. Cini, F. D'Andrea, E. Mastroilli, »4,6-*O*-Benzylidene-D-glucopyranose and its Sodium Salt: New Data on their Preparation and Properties« *Carbohydr. Res.* **1995**, *278*, 43-57.
- [269] M. Meldal, F.-I. Auzanneau, O. Hindsgaul, M. M. Palcic, »A PEGA Resin for Use in the Solid-phase Chemical-Enzymatic Synthesis of Glycopeptides« *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1849-1850.
- [270] M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, »Solid-phase Chemical-Enzymatic Synthesis of Glycopeptides and Oligosaccharides« *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135-1136.
- [271] T. Miura, Y. Hirose, M. Ohmae, T. Inazu, »Fluorous Oligosaccharide Synthesis Using a Novel Fluorous Protective Group« *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3947-3950.
- [272] T. Miura, K. Goto, D. Hosaka, T. Inazu, »Oligosaccharide Synthesis on a Fluorous Support« *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2093-2097.

[273] Ch. Walter, *Dissertation* **1996**, RWTH Aachen.

[274] A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, »Direct Organocatalytic Aldol Reactions in Buffered Aqueous Media« *Chem. Commun.* **2002**, 3024-3025.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Achim Porzelle
Geburtsdatum: 12.07.1973 in Hanau
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulausbildung

1980 - 1984 August-Gaul-Grundschule in Großauheim
1984 - 1986 Lindenau Gesamtschule in Großauheim
1986 - 1993 Friedrich-Ebert-Gymnasium in Mühlheim / Main
06 / 1993 allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

1993 - 1994 Wehrdienst als Sanitäter in Rennerod und Kilianstädten

Studium

10 / 1994 Studium Chemie-Diplom, TH Darmstadt
10 / 1996 Vordiplom
06 / 1999 mündl. Diplomprüfungen

09 / 1999 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der TU Darmstadt
03 / 2000 unter Anleitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner *Thema: Reversed Phase – unterstützte Festphasen-Reaktionen*

03 / 2000 Abschluss des Studienganges Chemie-Diplom

04 / 2000 Dissertation am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU Darmstadt unter Anleitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner *Thema: Entwicklung einer reversiblen Festphasensynthese*

15.12.2003 mündl. Dissertations-Prüfung am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU Darmstadt

Veröffentlichungen und Präsentationen

- W.-D. Fessner, M. Knorst, A. Porzelle, Ger. Off. DE 10021883 A1.
- A. Porzelle, W.-D. Fessner, »Reversible Substrate Anchoring: A Novel Strategy in SPOS.«, *Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries*, Mayflower Worldwide: Kingswinford, Ed.: Roger Epton, *in Druck*.
- *Posterpräsentation; 14th IUPAC/ICOS, Juli 2002, Christchurch, Neuseeland:*
A. Porzelle, W.-D. Fessner, »Sustainable SPOS: Novel Strategy for Reversible Substrate Anchoring.«
- *Vortrag; 8. International Symposium Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries, Sep. 2003, London, England:*
A. Porzelle, W.-D. Fessner, »Reversible Substrate Anchoring: A Novel Strategy in SPOS.«