



DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Synthese von Prenyl-, Methyl- und Amino- Polyhydroxychalkonen

Verfasser

Florian STRASSER

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 190 423 412

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium UF Chemie/Physik

Betreuerin / Betreuer: Prof. Dr. Annette Rompel

1. Kurzfassung.....	5
2.Theorie	6
2.1 Die Flavonoide	6
2.1.1 Struktur und Einteilung der Flavonoide ⁷	7
2.2 Pharmakologische Eigenschaften der Chalkone	8
2.2.1 Antioxidative Wirkung.....	9
2.2.2 Tumorhemmende Wirkung	10
2.2.3 Antivirale Wirkung.....	10
2.2.4 Antiplasmoidale Wirkung	11
2.2.5 Antibakterielle Wirkung	11
2.3 Synthese von Chalkonen	13
2.3.1 Synthese von Polyhydroxychalkonen	15
2.3.1.1 Alternative Synthese von Polyhydroxychalkonen mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS).....	16
2.3.2 Synthese von prenylierten und methylierten Derivaten von Polyhydroxychalkonen	16
2.3.2.1 Alternative Möglichkeiten der Einführung der Prenylkette	18
2.3.3 Synthesevorschlag für 2'-Amino-Polyhydroxychalkone	19
3. Zielsetzung.....	20
4. Resultate und Diskussion.....	21
4.1 Synthese und Charakterisierung des Polyhydroxychalkons, PHC	21
4.1.1 Darstellung des 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I01	22
4.1.1.1 Reaktionsschema.....	22
4.1.1.2 ¹ H-NMR-Spektrum	23
4.1.2 Darstellung des 3,4-Di(methoxymethoxy)benzaldehyds, I02	24
4.1.2.1 Reaktionsschema.....	24
4.1.2.2 ¹ H-NMR-Spektrum	24
4.1.3 Darstellung des 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V01.....	26
4.1.3.1 Reaktionsschema.....	26
4.1.3.2 ¹ H-NMR-Spektrum	27

4.1.4	Darstellung des 2',3,4,4',6 ,Pentahydroxychalkons V02	28
4.1.4.1	Reaktionsschema.....	28
4.1.4.2	¹ H-NMR-Spektrum	30
4.1.5	Diskussion.....	32
4.2	Synthese und Charakterisierung der prenylierten und methoxylierten Polyhydroxychalkone .	33
4.2.1	Synthese des 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V03	33
4.2.1.1	Darstellung des 2-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I03	34
4.2.1.1.1	Reaktionsschema	34
4.2.1.1.2	¹ H-NMR-Spektrum	35
4.2.1.2	Darstellung des 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V03.....	36
4.2.1.2.1	Reaktionsschema.....	36
4.2.1.2.2	¹ H-NMR-Spektrum	37
4.2.2	Synthese des 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkons, V04.....	39
4.2.2.1	Darstellung des 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyds, I04	39
4.2.2.1.1	Reaktionsschema	39
4.2.2.1.2	¹ H-NMR-Spektrum	40
4.2.2.2	Darstellung des 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkons, V04.....	41
4.2.2.2.1	Reaktionsschema.....	41
4.2.2.2.2	¹ H-NMR-Spektrum	42
4.2.3	Synthese des 3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkons, V05	43
4.2.3.1	Darstellung des 4,6-(Methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenons, I05	43
4.2.3.1.1	Reaktionsschema	43
4.2.3.1.2	¹ H-NMR-Spektrum	44
4.2.3.2	Darstellung des 3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkons, V05	45
4.2.3.2.1	Reaktionsschema.....	45
4.2.3.2.2	¹ H-NMR-Spektrum	47
4.2.4	Synthese des 6'-Hydroxy-2',3,4, 4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V06.....	48
4.2.4.1	Darstellung des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I06	49
4.2.4.1.1	Reaktionsschema	49
4.2.4.1.2	¹ H-NMR-Spektrum	50
4.2.4.2	Darstellung des 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V0651	
4.2.4.2.1	Reaktionsschema.....	51

4.2.4.2.2 ^1H -NMR-Spektrum	53
4.2.5 Synthese des 6'-Hydroxy-2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V07	54
4.2.5.1 Darstellung des 6'-Hydroxy-2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V07	54
4.2.5.1.1 Reaktionsschema.....	54
4.2.5.1.2 ^1H -NMR-Spektrum	56
4.2.6 Synthese des 6'-Methoxy-2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V08	57
4.2.6.1 Darstellung des 6-Methoxyoxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I07	57
4.2.6.1.1 Reaktionsschema	57
4.2.6.1.2 ^1H -NMR-Spektrum	58
4.2.6.2 Darstellung des 6'-Methoxy-,2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V08	59
4.2.6.2.1 Reaktionsschema.....	59
4.2.6.2.2 ^1H -NMR-Spektrum	61
4.3 Synthese und Charakterisierung des 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkons, V09.....	62
4.3.1 Darstellung des 2-Amino-4-methoxyacetophenons, I08.....	62
4.3.1.1 Reaktionsschema.....	62
4.3.1.2 ^1H -NMR-Spektrum	63
4.3.2 Darstellung des 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkons, V09.....	64
4.3.2.1 Reaktionsschema.....	64
4.3.2.2 ^1H -NMR-Spektrum	65
4.4 Alternative Syntheseansätze	66
4.4.1 Chalkon-Synthese mit tBDMS-Schutzgruppe	66
4.4.1.1 Darstellung des 2-Hydroxy-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons, I09	66
4.4.1.1.1 Reaktionsschema.....	66
4.4.1.1.2 ^1H -NMR-Spektrum	67
4.4.1.2 Darstellung des 2-Prenyloxy-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons, I10	68
4.4.1.2.1 Reaktionsschema.....	68
4.4.1.2.2 ^1H -NMR-Spektrum	69
4.4.2 Umprenylierung mit Montmorillonite.....	69
4.4.2.1 Reaktionsschema.....	69
4.4.2.2 ^1H -NMR-Spektrum	70

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	72
6. Experimenteller Teil	74
6.1 Geräte und Material	74
6.1.1 DC und SC	74
6.1.2 NMR.....	74
6.1 Synthesevorschriften.....	74
6.1.1 Darstellung von 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon (I01).....	74
6.1.2 Darstellung von 2-Hydroxy-4,6-O,O-Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenon (I09).....	75
6.1.3 Darstellung von 3,4-di(methoxymethoxy)benzaldehyd (I02)	76
6.1.4 Darstellung von 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyd (I04)	77
6.1.5 Darstellung von 2-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon (I03).....	77
6.1.6 Darstellung von 4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon (I05).....	78
6.1.7 Darstellung von 2-Prenyloxy-4,6-O,O-Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenon (I10) ...	79
6.1.8 Darstellung von 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon (I06)	80
6.1.9 Darstellung von 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-5-prenylacetophenon (I11)	80
6.1.10 Darstellung von 6-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon (I07)	81
6.1.11 Darstellung von 2-Amino-4-methoxyacetophenon (I08)	82
6.1.12 Darstellung von 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon (V01)	83
6.1.13 Darstellung von 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon (V03)	84
6.1.14 Darstellung von 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkon (V04).....	84
6.1.15 Darstellung von 2'-Prenyloxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon (V05)	84
6.1.16 Darstellung von 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V06)	84
6.1.17 Darstellung von 6'-Hydroxy-2',4,4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V07)	84
6.1.18 Darstellung von 6'-Methoxy-2',4,4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V08)	85
6.1.19 Darstellung von 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkon (V09)	85
6.1.20 Darstellung von 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon (V02).....	86
Abkürzungen	87
Literaturverzeichnis	88

1. Kurzfassung

Die Chalkone, eine Untergruppe der Naturstoffklasse der Flavonoide, kommen in großer Vielfalt in der Natur vor und haben aufgrund ihrer zahlreichen pharmakologisch interessanten Wirkungen in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit erregt. Es wurden unter anderem antivirale, antioxidative, antikarzinogene, entzündungshemmende sowie antibakterielle Wirkungen festgestellt.

Der synthetische Zugang zur Chalkon-Grundstruktur ist auf unterschiedliche Weisen möglich und vielfach erprobt, jedoch wird die Synthese mit zunehmender Anzahl an Substituenten schwieriger. Um das pharmakologische Potenzial der Chalkone voll ausschöpfen zu können, ist es notwendig auch für hochsubstituierte Chalkone zuverlässige und möglichst wirtschaftliche Synthesestrategien zu etablieren.

In dieser Diplomarbeit sollten bereits bekannte Synthesewege für Polyhydroxychalkone, deren prenylierte und methylierte Derivate sowie für 2'-Amino-Polyhydroxychalkone nachvollzogen und Verbesserungsmöglichkeiten untersucht werden.

Die synthetisierten Verbindungen werden mittels NMR charakterisiert.

Das Kernstück der Synthese der Polyhydroxychalkone bildete dabei die basenkatalysierte Aldolkondensation eines entsprechend substituierten, kommerziell erhältlichen, Acetophenons mit einem Benzaldehyd. Die Hydroxylgruppen wurden zuvor mittels Methoxymethylether (MOM) geschützt, was mit der folgenden Schutzgruppenabspaltung eine 3-stufige Synthese für die Polyhydroxychalkone bedeutet.

Für die prenylierten und methylierten Derivate musste darüber hinaus noch das entsprechende Substitutionsmuster erzeugt werden, wodurch ein bis drei zusätzliche Syntheseschritte erforderlich wurden.

Bei den 2'-Amino-Polyhydroxychalkonen musste erst der benötigte Acetophenon als solcher durch Friedel-Crafts-Acetylierung eines entsprechend substituierten Amino-Phenols dargestellt werden.

Da das Abspalten der MOM-Gruppe große Probleme verursachte, wurde alternativ eine Kopplung mit LiHMDS als Kondensationsbase und tBDMS als Schutzgruppe untersucht.

Auch bei der Einführung der Prenylkette wurde eine alternative Variante mittels eines Phyllosilikat-Katalysators, genannt Montmorillonite K10®, erprobt.

2.Theorie

2.1 Die Flavonoide

Die Gruppe der Flavonoide, zu welchen die Chalkone gerechnet werden, zählt zu den *sekundären Pflanzenstoffen*, das heißt, sie haben keine unmittelbare Funktion im Energiestoffwechsel, im aufbauenden oder abbauenden Metabolismus der Pflanze und sind also in diesem Sinne nicht überlebensnotwendig für den jeweiligen Organismus.

Nichtsdestotrotz sind sie in nahezu allen Pflanzen aller klimatischen Zonen vorhanden und zählen zu den am weitesten verbreiteten Naturstoffen.

Der Name Flavonoide leitet sich vom lateinischen *flavus* (gelb)² ab und weist auf eine wichtige und charakteristische Eigenschaft der Flavonoide hin: Ihre teils intensive Farbe. Obwohl nicht alle Vertreter eindeutig gelb sind, weisen sie sämtlich intensive Absorptionsbanden im sichtbaren oder im UV-Bereich auf. Sie sind also natürliche Pigmente und dienen der Farbgebung in Pflanzen, um beispielsweise Bestäuber anzulocken. Darüber hinaus können sie verschiedene andere Funktionen für Pflanzen erfüllen, etwa bei der lichtinduzierten Genregulation oder als Fraßschutz vor Herbivoren. Ihre Eigenschaft als Radiokalfänger dient der Stabilisierung anderer funktioneller Verbindungen.¹

Während Menschen selbst, so wie auch tierische Organismen, keine Flavonoide bilden können, nehmen wir, aufgrund der weiten Verbreitung in Pflanzen und somit in pflanzlichen Lebensmitteln, beachtliche Mengen an Flavonoiden (1-2 g/Tag) zu uns¹. Flavonoide sind in hohen Konzentrationen beispielsweise in Apfel- und Zitrusfrucht-Schalen, in Tee, Kaffee, Wein oder Hopfen enthalten.²

Schon in der Antike wurden Flavonoid-reiche Lebensmittel und Zubereitungen, wie etwa Propolis oder Honig als pharmakologisch wirksame Substanzen verabreicht.¹

Auch viele in der Laienmedizin verwendete Substanzen, etwa Arnikablüten, Ringelblumensalbe, Hopfenzäpfchen oder Hollunderblüten weisen hohe Konzentrationen an Flavonoiden auf.²

Es nimmt daher nicht Wunder, dass auch die wissenschaftliche Pharmakologie und Chemie sich mit Flavonoiden beschäftigt. So wurden unter anderem antioxidative⁹, tumorhemmende³, entzündungshemmende⁴, antivirale⁵ sowie antibakterielle⁶ Wirkungen bei Flavonoiden festgestellt.

2.1.1 Struktur und Einteilung der Flavonoide⁷

Die chemische Struktur der Flavonoide zeichnet sich durch ein C₆-C₃-C₆ Grundgerüst aus, wobei die C₆-Einheiten in Form aromatischer Ringe, die C₃-Einheit in den allermeisten Fällen in einem heterocyclischen, sauerstoffhaltigen Ring vorliegt.

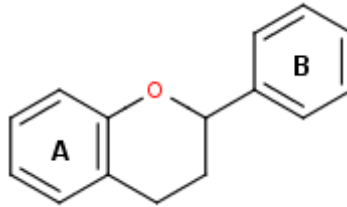


Abb. 1: Flavonoid-Grundgerüst am Beispiel des Flavans (2-Phenylchroman); Die Unterscheidung in A- und B-Ring dient der Übersichtlichkeit und drückt sich im Weiteren auch bei der Benennung der Substituenten aus. Jene am A-Ring werden mit ' ' gekennzeichnet.

Je nach Oxidationsgrad der Kohlenstoffatome des Hetero-Rings werden die Flavonoide in unterschiedliche Typen eingeteilt. Man unterscheidet zwischen Flavane (Abb.1), Flavanole, Flavandiole, Flavanone, Flavanonole (Abb. 2), Flavone, Flavonole und schließlich Anthocyanidine. (Abb. 3)

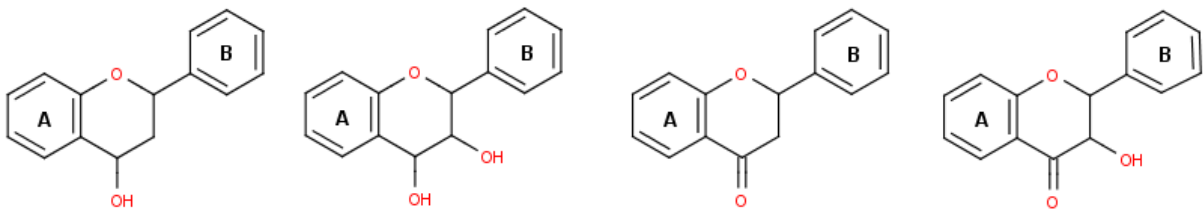


Abb. 2: von links nach rechts: Grundgerüst der Flavanole, Flavandiole, Flavanone, Flavanonole

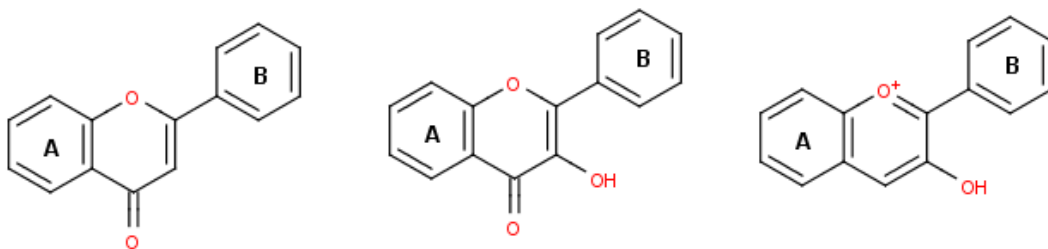


Abb. 3: Grundgerüst der Flavone (links), Flavonole (mittig), Anthocyanidine (rechts)

Daneben gibt es auch sogenannte Iso- und Neoflavonoide. Sie unterscheiden sich durch die Position des B-Rings (Abb. 4). Die unterschiedlichen Oxidationsformen des Heterorings werden analog zu den Flavonoiden mit der zusätzlichen Vorsilbe: Iso- bzw. Neo- benannt. In der Natur sind sie allerdings nicht in dem Maße verbreitet, wie es die Flavonoide sind.

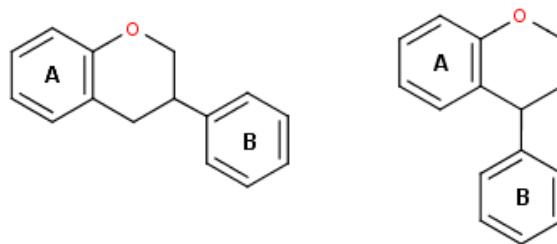


Abb. 4: Grundgerüst der Isoflavonoide (links) bzw. Neoflavonoide (rechts)

Neben den bisher genannten Verbindungsklassen werden auch die Aurone und die Chalkone zu den Flavonoiden gerechnet. Im Gegensatz zu ihnen weisen sie eine andere Ringstruktur auf. (Abb. 5) In vielen Fällen sind Chalkone eine Zwischenstufe in der Biosynthese anderer Flavonoide. Das alleine wäre schon ein guter Grund sich näher mit Chalkonen zu beschäftigen. Darüber hinaus verfügen Chalkone über ein ähnlich weitreichendes pharmakologisches Potenzial, wie dies für Flavonoide im Allgemeinen der Fall ist und bereits erwähnt wurde. Im Weiteren soll von diesen speziellen pharmakologischen Eigenschaften die Rede sein.

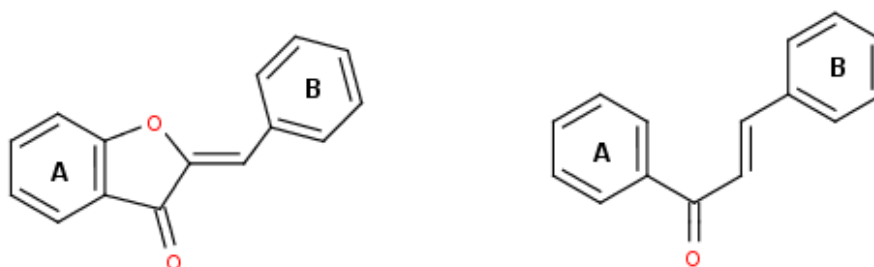


Abb. 5: Grundgerüst der Aurone (links) bzw. Chalkone (rechts)

2.2 Pharmakologische Eigenschaften der Chalkone

Ähnlich wie für Flavonoide im Allgemeinen gilt auch für Chalkone im Speziellen, dass bestimmte Pflanzen, die hohe Konzentrationen an Chalkonen enthalten, schon seit der Antike als Ganzes oder in Form von Extrakten verabreicht wurden, um verschiedene Krankheiten oder Gebrechen zu behandeln. Auch viele heutzutage verwendete Arzneidrogen beinhalten unter anderem Chalkone als Wirksubstanzen, so enthalten Hopfenextrakte z.B. das Chalkon: Xanthohumol⁸.

Neben dem Erfahrungswissen über die Wirksamkeit Chalkon-enthaltender Pflanzen, die ja in der Regel eine große Vielzahl verschiedener Chalkone, anderer Flavonoide und weiterer Naturstoffe enthalten, gibt es zahlreiche chemisch-systematische Untersuchungen der pharmazeutischen Potenziale einzelner Chalkone.

2.2.1 Antioxidative Wirkung

Wie alle Polyphenole besitzen Chalkone Radikalfänger-Eigenschaften. Sie können über ihr ausgeprägtes π -Elektronen-System einzelne Elektronen derart stabilisieren, dass eine radikalische Kettenreaktion, die zu unerwünschten Oxidationsreaktionen führen kann, unterbrochen wird. Solche sogenannten freien Radikale können im Organismus durch äußere Einflüsse wie etwa UV-Licht oder durch erhöhte Konzentrationen reaktiver Sauerstoff- oder Stickstoffspezies (ROS bzw. RNS) entstehen und werden mit verschiedenen negativen Effekten, wie etwa Hautalterung, Entzündungen aber auch Tumorbildung in Zusammenhang gebracht.⁹

Besonders ausgeprägt ist die Fähigkeit Radikale zu „fangen“ bei Chalkonen, die eine 3,4-Hydroxyfunktionalität am B-Ring tragen. Durch die Abgabe zweier einzelner Elektronen wird der 3,4-hydroxysubstituierte B-Ring in ein ortho-Catechol umgewandelt. Das Radikal nimmt ein solches Elektron auf und ist somit kein Radikal mehr.

In Abb. 6 ist der Mechanismus am Beispiel des 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkons (PHC) dargestellt, wie er von Nishida et al. beschrieben wird⁹; nach der Catecholisierung des B-Rings wird das Chalkon weiter in das entsprechende Auron (a) bzw. Flavan (b) umgewandelt.

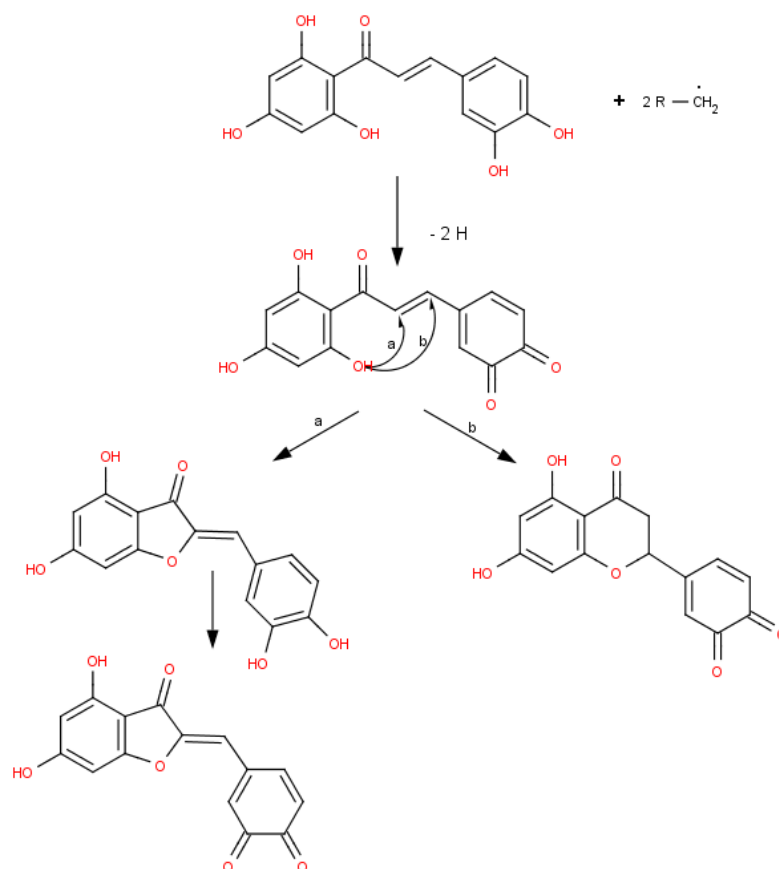


Abb. 6: Mechanismus der radikalischen Oxidation von PHC⁹

2.2.2 Tumorhemmende Wirkung

Ein Angriffspunkt für die Tumorhemmung ist die Mitose, die Zellteilung, zu hindern. Tumorzellen, die sich besonders schnell teilen, sind davon dann besonders betroffen. Das auf dem Markt befindliche Antitumor-Medikament Combretastin A4 (siehe Abb. 7) etwa wirkt auf diese Weise. Für einige Chalkone wurde ebenfalls eine Mitose-hemmende Wirkung festgestellt; diese beruht, wie bei Combretastin A4, auf einer Hemmung der Tubulin Polymerisation. Zum Beispiel zeigten 2'-Aminochalkone signifikante zytotoxische Wirkung auf verschiedene Tumorzelllinien.¹⁰

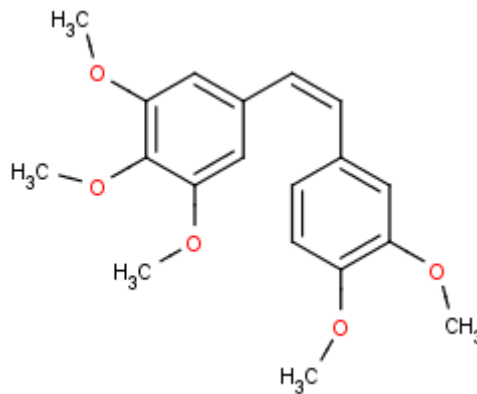


Abb. 7: Struktur des Combretastin A4; die strukturelle Ähnlichkeit zu Chalkonen ist deutlich sichtbar

2.2.3 Antivirale Wirkung

Eine Möglichkeit Viren im Organismus medikamentös zu behandeln, ist Enzyme, die für die Virenreplikation essentiell sind, zu inhibieren.

Viele am Markt befindliche Medikamente zur Bekämpfung von HI-Viren funktionieren auf diese Weise; indem sie das für die HI-Viren essentielle Enzym: *Reverse Transcriptase*, bzw. das Enzym: *Protease* inhibieren, verhindern sie eine Vermehrung des Virus und sorgen für eine Viruskonzentration im Blutserum, die nahe bei der von nicht erkrankten Menschen liegt. Eine solche Behandlung ist jedoch mit vielen Nebenwirkungen verbunden.¹¹

Eine weiteres für den Replikationszyklus des HI-Virus essentielles Enzym ist die sogenannte *Integrase*. Deng et al. untersuchten eine große Anzahl verschiedener Moleküle auf ihre Integrase-inhibierende und antivirale Wirkung. Von den getesteten Substanzen wies 3-Methoxy-2-hydroxychalkon (Abb. 8) die höchste antivirale bzw. Enzym-inhibierende Aktivität auf.¹¹

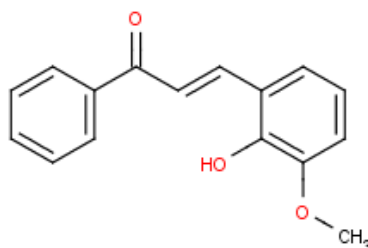


Abb. 8: 3-Methoxy-2-hydroxychalcon; von Deng et al. vorgeschlagene Leitsubstanz für Entwicklung neuer Integrase-hemmender, antiviraler Substanzen.¹¹

2.2.4 Antiplasmoidale Wirkung

Malaria ist in tropischen Gegenden nach wie vor weit verbreitet und gilt als die gefährlichste parasitäre Krankheit. Sie wird durch den einzelligen Organismus: *Plasmodium* (in den meisten Fällen *Plasmodium falciparum*) verursacht.

Frölich et al. konnten anhand von Untersuchungen an zwei Stämmen von *Plasmodium falciparum* zeigen, dass Xanthohumol (Abb. 9) und davon abgeleitete Verbindungen eine signifikante antiplasmoidale Aktivität aufweisen.¹⁴

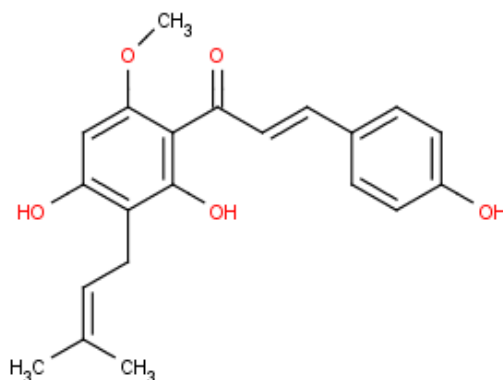


Abb.9: Xanthohumol.

2.2.5 Antibakterielle Wirkung

Eines der ersten Chalkone bei dem eine antimikrobielle Wirkung festgestellt wurde, war das Licochalkon A (Abb. 10), das in Lakritze, auch Süßholz genannt (*Glycyrrhiza glabra*) in relativ hohen Konzentrationen vorkommt und aus diesem extrahiert werden kann.

Tsukiyama et al.¹² untersuchten die Wirkung von Licochalkon A auf verschiedene Bakterien und konnten zeigen, dass es eine deutliche, das vegetative Zellwachstum hemmende Aktivität gegenüber den getesteten gram-positiven Bakterien (darunter *Bacillus subtilis*) aufweist.¹²

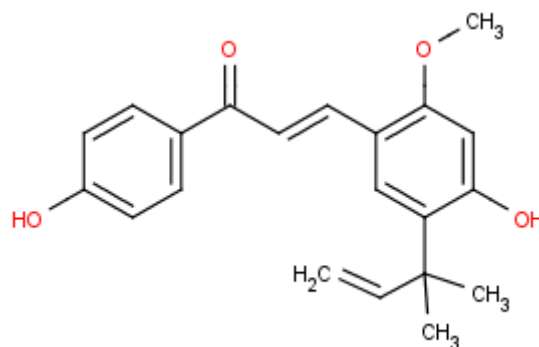


Abb. 10: Licochalcon A

Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Wechselwirkungen anhand unterschiedlicher antibakteriell wirksamer Chalkone, konnten zeigen, dass die antibakterielle Wirkung in hohem Maße von der Position der phenolischen Hydroxylgruppen sowie der Position und Länge der Isoprenylkette abhängig ist.¹³

Neben den an den genannten Beispielen illustrierten pharmazeutisch interessanten Aktivitäten, weisen Chalkone auch antimykotische und entzündungshemmende Eigenschaften auf.³⁷

Es gibt wohl wenige Substanzklassen, die ein derart vielfältiges Potenzial für pharmazeutische Anwendungen besitzen. Es kommt daher der Darstellung reiner Chalkone eine hohe Bedeutung zu.

Wiewohl viele Chalkone aus Pflanzen extrahiert und vermittelst präparativ-chromatographischer Methoden als Reinstoffe dargestellt werden können, ist es, um das volle Potenzial der Chalkone ausschöpfen zu können, erforderlich über entsprechende Methoden zu verfügen Chalkone auf organisch-synthetischem Wege darzustellen. Es sind so einerseits Chalkone darstellbar, die nicht in der Natur vorkommen, andererseits ist es in vielen Fällen aus wirtschaftlichen Gründen von Vorteil Chalkone zu synthetisieren anstatt aus Naturextrakten zu gewinnen.

Es nimmt somit nicht Wunder, dass in dem Maße, wie die pharmakologische Bedeutung der Chalkone zunimmt auch das Interesse an möglichst einfachen, vielfältig einsetzbaren und wirtschaftlichen Synthesestrategien zur Darstellung ebendieser zunimmt. Zur Illustration dieser Tatsache sei hier darauf verwiesen, dass viele Edukte für die Chalkonsynthese, die

noch in den 1990er Jahren selbst im Labor hergestellt werden mussten, heute kommerziell leicht erhältlich sind, was in vielen Fällen die Synthese erheblich vereinfacht und verkürzt.

2.3 Synthese von Chalkonen

Die zurzeit etablierteste Methode der Chalkonsynthese ist die der Aldolkondensation eines das gewünschte Substitutionsmuster tragenden Acetophenons und eines dementsprechenden Benzaldehyds. Genau betrachtet stellt die Reaktion damit eine Sonderform der Aldolkondensation, die Claisen-Schmidt-Kondensation, dar, die sich dadurch kennzeichnet, dass nur einer der beiden Reaktionspartner eine Enolform ausbilden kann³¹ (Mechanismus siehe Abb.11).

Es ist die Claisen-Schmidt-Kondensation als Basen- wie als Säure-katalysierte Variante möglich, wobei im Falle der Chalkone die Basen-katalysierte Variante im Allgemeinen bessere Ausbeuten liefert.

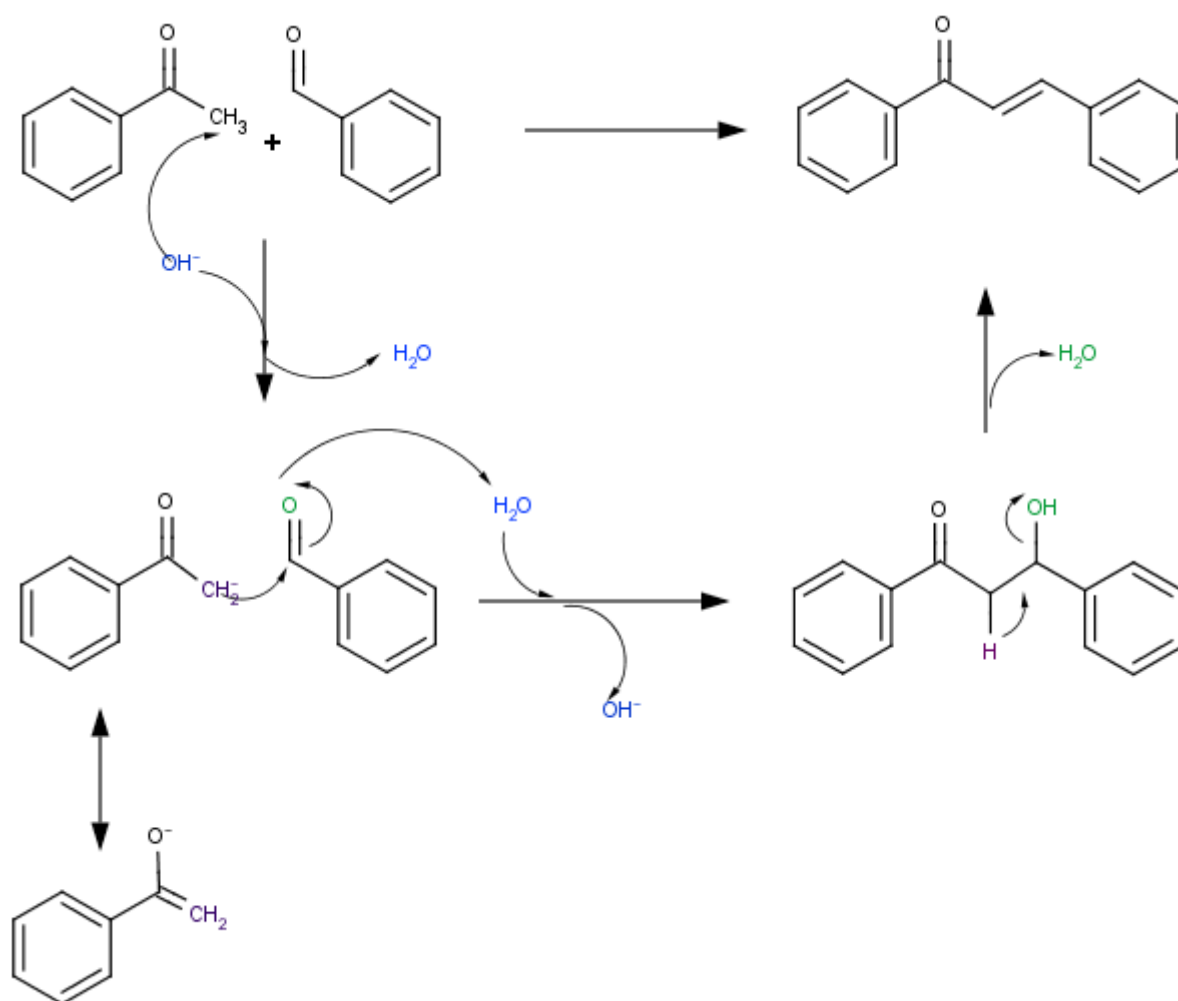


Abb. 11: Mechanismus der Basen-katalysierten Claisen-Schmidt-Kondensation³¹

Diese relativ einfache, einstufige Synthese funktioniert gut für nicht-substituierte Chalkone, ist für Hydroxylgruppen-tragende Chalkone aber so nicht anwendbar. Dies ist auf die desaktivierende Wirkung der Hydroxylgruppen zurückzuführen¹⁵, wie es am Beispiel des 4-Hydroxy-Benzaldehyds in Abb. 12 gezeigt ist.

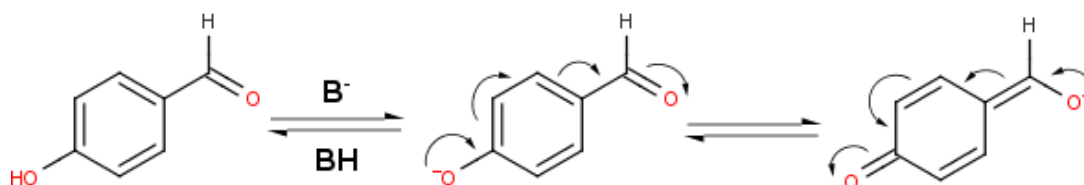


Abb. 12: Desaktivierung des 4-Hydroxybenzaldehyds durch Anion-Stabilisation¹⁵

Es müssen also vor der Kondensationsreaktion Hydroxyl-Schutzgruppen eingeführt und nach der Reaktion dementsprechend wieder abgelöst werden.

Eine solche Schutzgruppe sollte optimaler Weise spezifisch für die zu schützende Funktionalität sein und in hohen Ausbeuten bei möglichst milden Bedingungen eingeführt und wieder abgelöst werden können. Natürlich muss sie auch unter den Bedingungen der nachfolgenden Syntheseschritte und eventuell erforderlichen Reinigungsprozeduren stabil sein. Darüber hinaus ist es von Vorteil, wenn die Schutzgruppe leicht zu charakterisieren ist und - nicht zuletzt - das Edukt zum Einführen der Schutzgruppe kommerziell zu vernünftigen Preisen erhältlich ist bzw. einfach und unkompliziert hergestellt werden kann.¹⁶

In den meisten Fällen wird es keine Schutzgruppe geben, die alle Anforderungen zu 100% erfüllt und es kommt auf die jeweilige Synthesituation an, welche Schutzgruppe die geeignetste ist.

Für die Synthese von Hydroxychalkonen ist die Methoxymethyl-Ether-Schutzgruppe (MOM) die in den letzten Jahren gebräuchlichste.¹⁷ Sie ist unter den Standardbedingungen der Claisen-Schmidt-Kondensation für Hydroxychalkone (50%ige KOH_(aq) oder 3 M NaOH_(aq), EtOH, R.T.) stabil, allerdings ist sowohl das Einführen als auch das Abspalten der Schutzgruppe mit eher mäßiger Ausbeute behaftet (Details siehe Abb. 13). Nichtsdestotrotz hat sich bis dato die MOM-Schutzgruppe als die am ehesten geeignete erwiesen.

Im Folgenden sollen die Reaktionsschemata für die Synthese von Polyhydroxychalkonen, deren am A-Ring prenylierte und methylierte Derivate sowie für 2'-Aminochalkone beschrieben werden. Es handelt sich dabei jeweils um die in der Literatur derzeit am prominentesten vertretene Variante.

2.3.1 Synthese von Polyhydroxychalkonen

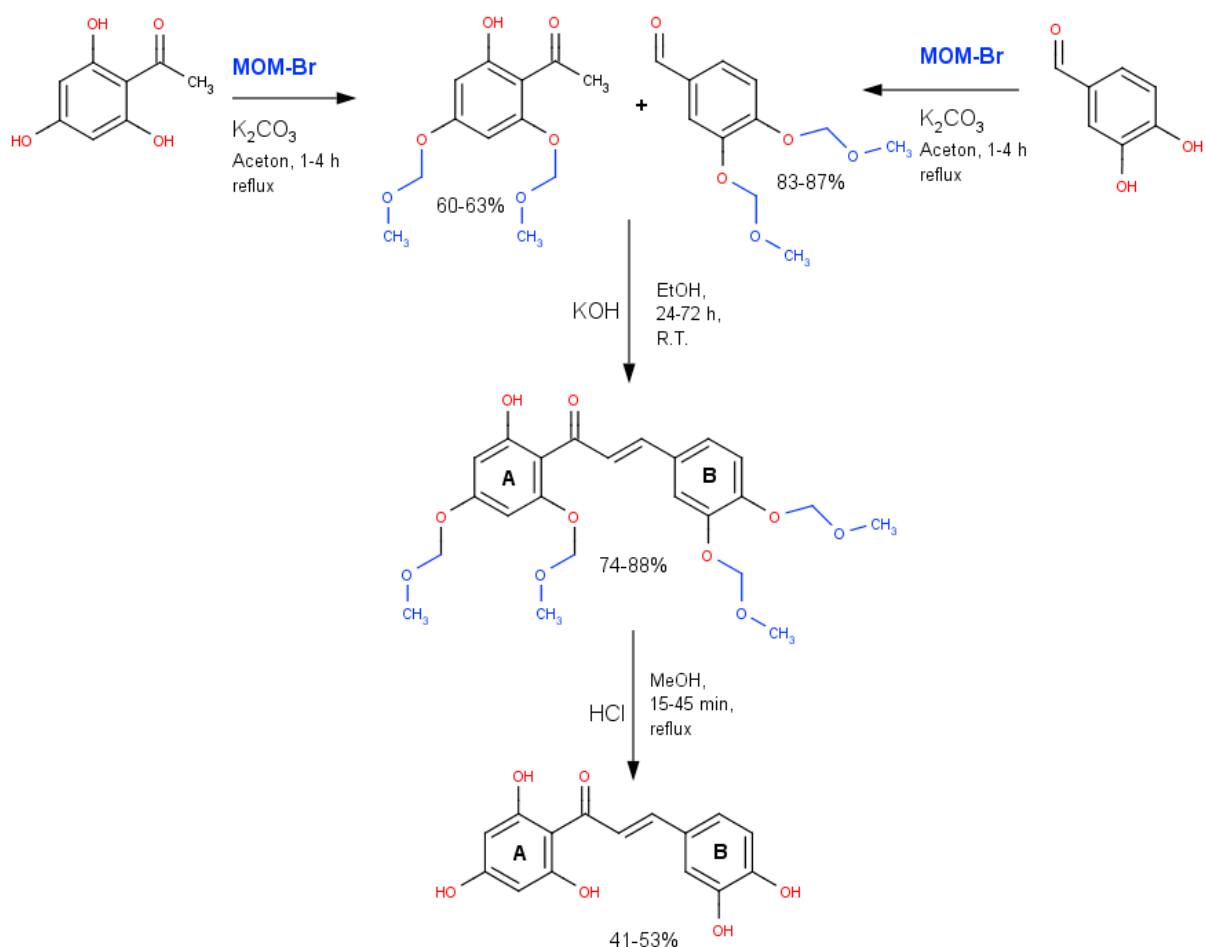


Abb. 13: Reaktionsschema für Polyhydroxychalkone aus der Literatur^{8,16,17} am Beispiel des 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkons.

Das Einführen der Schutzgruppe erfolgt sowohl beim Acetophenon als auch beim Benzaldehyd durch nucleophile Substitution unter leicht basischen Bedingungen.⁸ Als Reagens dient Bromomethyl-methylether (MOM-Br).

Es fällt auf, dass bei der Schützung des Acetophenons die 2'-OH Gruppe ungeschützt verbleibt. Aufgrund der Carbonylfunktion in ortho-Stellung hat das 2'-OH-Proton einen relativ hohen pK_s -Wert. Mit 10.1 liegt er nur geringfügig über dem des HCO_3^- (10.33), das die korrespondierende Säure zu dem als Base dienendem CO_3^{2-} Anions darstellt.^{18, 19} Die Veretherung läuft daher bevorzugt bei den beiden anderen, saureren OH-Gruppen ab.

Bedingt durch die relativ geringen Ausbeuten beim Schützen des Acetophenons sowie - noch bedeutender - bei der Entschützung, ergibt sich eine Gesamtausbeute, die mit 15 – 25 % durchaus optimierungsbedürftig ist.

2.3.1.1 Alternative Synthese von Polyhydroxychalkonen mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS)

In der Literatur werden zahlreiche alternative Möglichkeiten der Chalkonsynthese beschrieben: Säurekatalysierte, etwa mit $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ ²⁰, solche mit Lewis-Säuren, zum Beispiel $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOH}$ ²¹, oder auch mit anderen Katalysatoren, wie Iod auf Aluminiumoxid und Mikrowellenbestrahlung²² oder LiHMDS.²³

Die meisten davon weisen für die Synthese von Polyhydroxychalkonen keine entscheidenden Vorteile gegenüber der unter 2.3.1 beschriebenen Methode auf, da sie entweder ebenfalls die MOM-Schutzgruppe benötigen (oder eine ähnlich schwer abzusplittende) oder für Polyhydroxychalkone nicht geeignet sind. Eine Variante, die einigermaßen vielversprechend scheint, ist eine Synthese mit LiHMDS (IUPAC: Lithium bis(trimethylsilyl)azanid). Der Vorteil dieser relativ milden Base als Kondensationsreagenz ist, dass sie den Einsatz labilerer Schutzgruppen ermöglicht. So sind etwa Silylether-Schutzgruppen wie tBDMS (tert-butyltrimethylsilyl) unter den Reaktionsbedingungen einer Aldolkondensation mit LiHMDS stabil (was sie bei den in Abb.13 beschriebenen Kopplungsbedingungen nicht sind). Im Gegensatz zur MOM-Schutzgruppe, kann die tBDMS-Schutzgruppe hochspezifisch mit Tetra-n-Butylammoniumfluorid ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$) unter sehr milden Bedingungen abgespalten werden.²⁴ Da auch das Anbringen der tBDMS-Schutzgruppe in hohen Ausbeuten durchführbar ist, wären die Verluste durch Anbringen und Abspalten der Schutzgruppe deutlich geringer als mit MOM-Schutz.

2.3.2 Synthese von prenylierten und methylierten Derivaten von Polyhydroxychalkonen

Während eine große Anzahl an verschiedenen Hydroxy-Acetophenonen kommerziell erhältlich ist, ist dies für Acetophenone, die darüber hinaus Prenyl- bzw. Methoxy-Gruppen tragen, nicht der Fall.

Es muss also vor der Claisen-Schmidt-Kondensation das entsprechende Substitutionsmuster hergestellt werden. (Abb.14). Die Kondensation selbst und das Entschützen verläuft analog zu den Polyhydroxychalkonen.

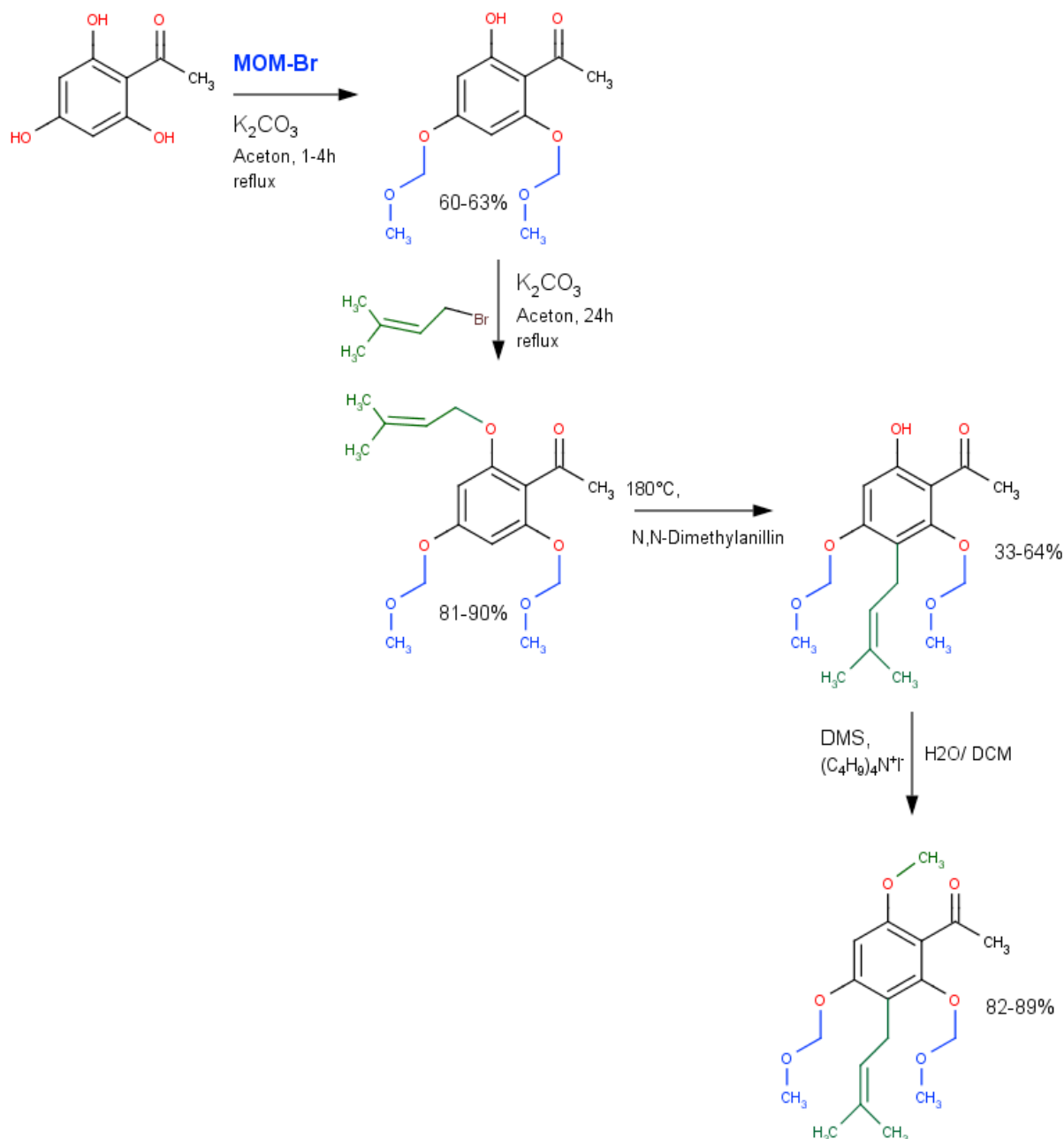


Abb. 14: Reaktionsschema gemäß Literatur für die Darstellung von prenylierten bzw. methoxylierten Acetophenonen am Beispiel des 6-Methoxy-2,4-dihydroxy-3-prenylacetophenons.^{8, 25}

Zuerst wird, wie bei den Polyhydroxychalkonen eine Schützung der OH-Gruppen durchgeführt. Im nächsten Schritt wird - die freie OH-Gruppe ausnutzend - die Prenylfunktionalität durch nucleophile Substitution eingeführt (O-Prenylierung). Es erfolgt dies unter ähnlichen Bedingungen wie die Schützung und mit recht guten Ausbeuten. Mittels einer thermischen Umlagerungsreaktion bei $180^\circ C$ wird die Prenylkette in die para-Position (6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon) überführt. Eine Überführung in die ortho-Position (6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-5-

prenylacetophenon) kann nicht beobachtet werden.⁸ Um auch diese Position mit einer Prenylfunktionalität versehen zu können sind andere Reaktionsbedingungen erforderlich (siehe Kapitel 2.3.2.1). Auch hinsichtlich der relativ geringen Ausbeute bei der thermischen Umlagerung besteht Optimierungsbedarf.

Die Methylierung der nun wieder freien OH-Gruppe erfolgt mittels Dimethylsulfat (DMS) unter Phasentransferkatalyse mit Tetrabutylammonium-iodid.

Diese Reaktion funktioniert natürlich auch ausgehend vom nicht-prenylierten Acetophenon. Somit sind durch die in Abb. 14 dargestellten Reaktionen sowohl methoxylierte, prenylierte als auch die beide Gruppen-tragenden Acetophenone zugänglich.

Diese können dann in Analogie zu den Polyhydroxychalkonen mit geschützten Benzaldehyden zu den jeweiligen prenylierten-, methoxylierten- oder prenylierten und methoxylierten-Chalkonen kondensiert werden, um im Anschluss entschützt zu werden. Die Ausbeuten bewegen sich dabei im selben Bereich.

2.3.2.1 Alternative Möglichkeiten der Einführung der Prenylkette

Wie bereits erwähnt verläuft die thermische Umlagerung der Prenylkette mit recht geringen Ausbeuten und es liegt nahe diesbezügliche Verbesserungsmöglichkeiten zu untersuchen. Eine Einführung der Prenylfunktionalität direkt am aromatischen Ring ist zwar grundsätzlich möglich²⁶, liefert aber aufgrund der vielen Nebenprodukte noch schlechtere Ausbeuten, als die in Abb. 14 beschriebene Variante⁸.

Sugamoto et al. berichten über eine Umlagerung der Prenylfunktionalität mittels eines Phyllosilikats $((\text{Na,Ca})_{0.33}(\text{Al,Mg})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O})$, dem sogenannten Montmorillonite K10®, bei der – ebenfalls von der O-prenylierten Spezies ausgehend – sowohl para- (25%) als auch ortho-Produkt (53%) entsteht.²⁷ Damit wäre einerseits auch der 6-Methoxy-2,4-dihydroxy-5-prenylacetophenon zugänglich, andererseits ist bei dieser Reaktionsführung, sofern man an beiden Verbindungen interessiert ist, die Gesamtausbeute höher.

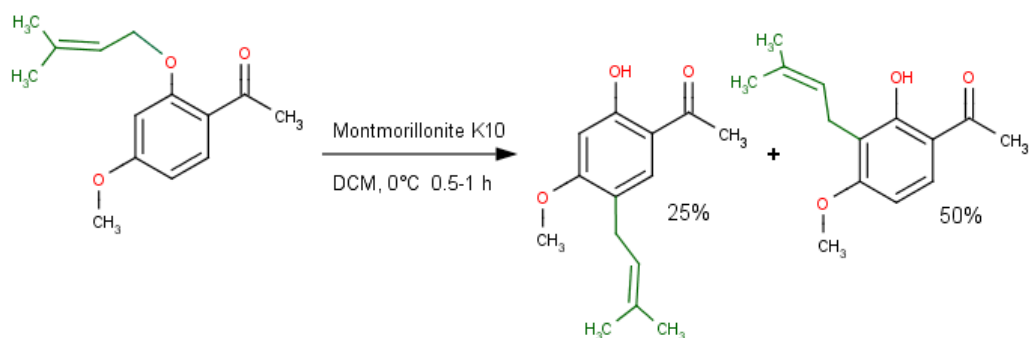


Abb. 15.: Umlagerungsreaktion mit Montmorillonite K10 am Beispiel des 4-Methoxy-2-Prenyloxyacetophenon²⁷ (eine Umlagerungsreaktion des 2,4-Dihydroxy-6-prenyloxyacetophenon wie er in Abb. 14 beschrieben ist, behandelt Sugamoto nicht)

2.3.3 Synthesevorschlag für 2'-Amino-Polyhydroxychalkone

In der Literatur findet sich zu 2'-Amino-Polyhydroxychalkonen deutlich weniger, als dies für die prenylierten oder methoxylierten Polyhydroxychalkone der Fall ist. Es sind auch nur sehr wenige 2-Aminoacetophenone kommerziell erhältlich, darunter keine 2-Amino-hydroxy-acetophenone, wie sie für eine zu 2.3.1 analoge Synthese erforderlich wären. Mittels Friedel-Crafts-Acetylierung kann aber in vielen Fällen aus einem entsprechend substituierten Benzolring der passende Acetophenon hergestellt werden.²⁸

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die modifizierte Friedel-Crafts-Acetylierung, bei der durch Bortrichlorid als zusätzlicher Katalysator und Acetonitril als Elektrophil ein relativ hohes Maß an Regioselektivität besteht. Durch die Ausbildung eines Übergangszustands, bei dem das Bor sowohl an den Stickstoff der Amino-Funktionalität, als auch an den des Acetonitrils koordiniert, wird bevorzugt das zur Amino-Gruppe ortho-ständige Acetylierungsprodukt gebildet.³⁵

Xia et al.¹⁰ beschreiben die Kondensation einiger, substituierter 2'-Aminochalkone, darunter aber keine, die mehr als eine Hydroxy- oder Methoxy-Gruppe tragen.¹⁰ Die dort (nicht sehr ausführlich) beschriebenen Kondensationsbedingungen werden hier auf 2'-Amino-Polyhydroxychalkone umgelegt. Insbesondere die Tatsache, dass die basenkatalysierte Kondensation (3M NaOH_(aq)) nach Xia et al. ohne Schutz der Aminogruppe erfolgen kann, ist von Bedeutung.

Der zuvor hergestellte Acetophenon wird mit einem wie in 2.3.1 beschriebenen, geschützten Benzaldehyd kondensiert.¹⁰ Bezüglich der Entschützung eines 2'-Amino-Polyhydroxychalkons findet sich in Literatur kein vergleichbares Prozedere. Es gibt aber keinen offensichtlichen Grund, warum die freie Aminogruppe mehr Probleme verursachen

sollte, als es die freie OH-Gruppe bei den Polyhydroxychalkonen tut. Einer Entschützung, wie sie in 2.3.1. beschrieben ist, scheint aus theoretischer Sicht nichts entgegen zu stehen.

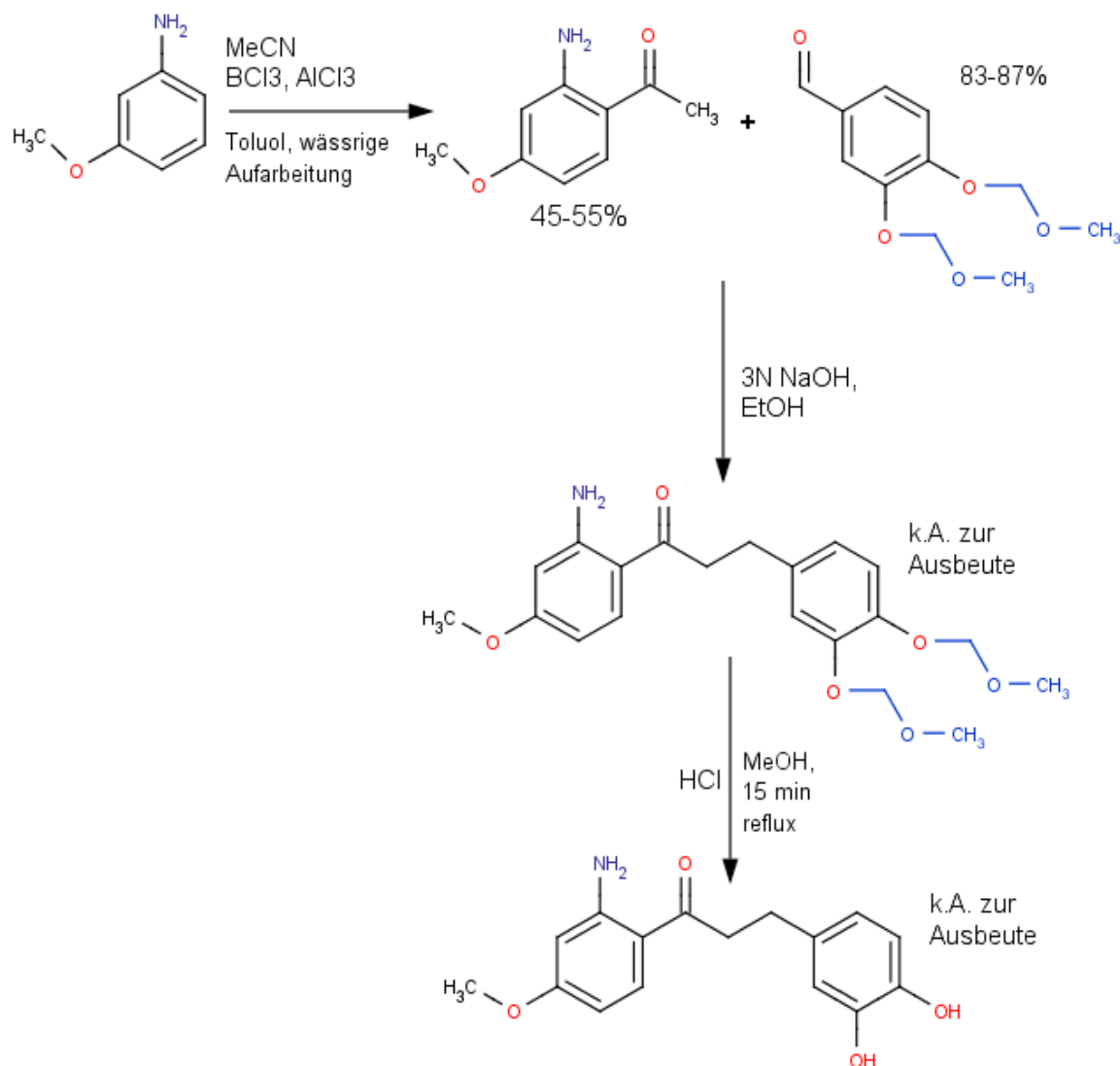


Abb. 16.: vorgeschlagener Syntheseweg für 2'-Aminochalkone am Beispiel des 2'-Amino-3,4-hydroxy-4'-methoxychalcone anhand der Literatur^{10, 28, 17}.

Die Kondensationsreaktion, wie sie in Abb. 16 gezeigt ist, sowie das Entschützen sind bis dato nicht literaturbekannt. Die Reaktionsbedingungen entstammen Vorschriften, die ähnliche Verbindungen behandeln.

3. Zielsetzung

Erstes Ziel dieser Arbeit war es, das Polyhydroxychalkon, 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon, V02, quasi als Leitsubstanz, herzustellen und zu charakterisieren.

Als zweites sollten verschiedene prenylierte und methylierte Derivate der Leitsubstanz, PHC, hergestellt und charakterisiert werden bzw. deren geschützte Analoga. (Die Gründe, warum auf den Entschützungs Schritt verzichtet wurde, sind in 4.14 angeführt).

Es sollten folgende Verbindungen synthetisiert werden:

2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon (V03),

2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkon (V04),

3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkon (V05),

6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V06),

6'-Hydroxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V07) und

6'-Methoxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V08).

Wobei für V05 und V06 bisher noch keine Synthese beschrieben wurde.

Drittens sollte das 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkon, V09, synthetisiert und charakterisiert werden. Es stellt dies ebenfalls eine Verbindung dar, für die bisher noch keine Synthese beschrieben wurde.

Schließlich sollten als viertes Ziel eine alternative Schutzgruppe (tBDMS) auf ihre Tauglichkeit für die hier verwendete Synthese prenylierter Chalkone untersucht werden.

Und fünftens sollte eine alternative Umlagerungsreaktion zur Einführung der Prenyl-Funktionalität an den aromatischen Ring mittels eines Phyllosilikat-Katalysators untersucht werden.

4. Resultate und Diskussion

4.1 Synthese und Charakterisierung des Polyhydroxychalkons, PHC

Es wurde das Polyhydroxychalkon: 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon mittels der in 2.3.1 beschriebenen Methode hergestellt.

Dazu wurden zuerst 3,4-Dihydroxybenzaldehyd sowie 2,4,6-Trihydroxyacetophenon geschützt. Anschließend erfolgte die Kondensation der Beiden und schließlich die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe.

Die Reaktionsverläufe wurden mit Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt und die entstandenen Rohprodukte mittels Säulenchromatographie oder Umkristallisation gereinigt.

Die so gewonnenen Produkte wurden mit ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert.

4.1.1 Darstellung des 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I01

4.1.1.1 Reaktionsschema

Aus den in 2.3.1 genannten Gründen wurden die OH-Gruppen des Acetophenons vor der Kondensationsreaktion mit der MOM-Schutzgruppe versehen. Es erfolgte dies mit MOM-Br.

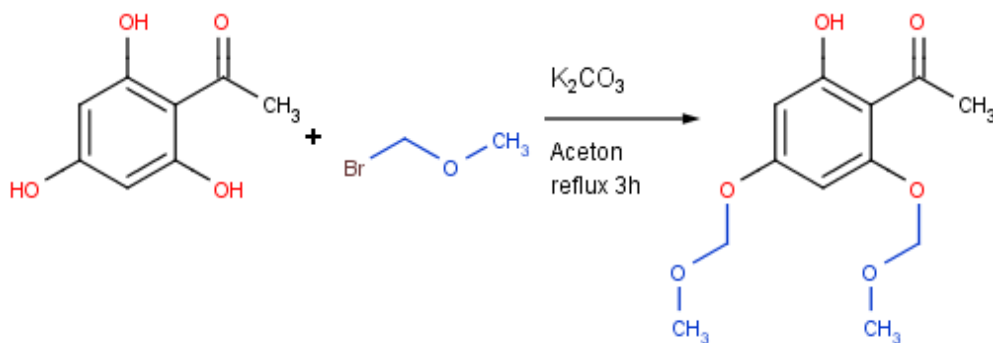


Abb. 17.: Darstellung des 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I01

Die DC-Verfolgung zeigte die Bildung mehrerer Produkte, wovon eines, das mit dem größten R_f-Wert, den intensivsten Peak zeigte. Zusammen mit der theoretischen Überlegung hinsichtlich der Polarität und damit des erwarteten R_f-Werts des gewünschten Produktes wurde besagter intensivster Peak als dem Produkt zugehörig identifiziert. Dieses wurde mittels Säulenchromatographie (SC) (Hexan:EtOAc = 7:3) von den Nebenprodukten getrennt und durch Entfernen des Lösungsmittels zur Kristallisation gebracht. Mittels ¹H-NMR wurde eine Charakterisierung durchgeführt sowie die Reinheit bestimmt.

4.1.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

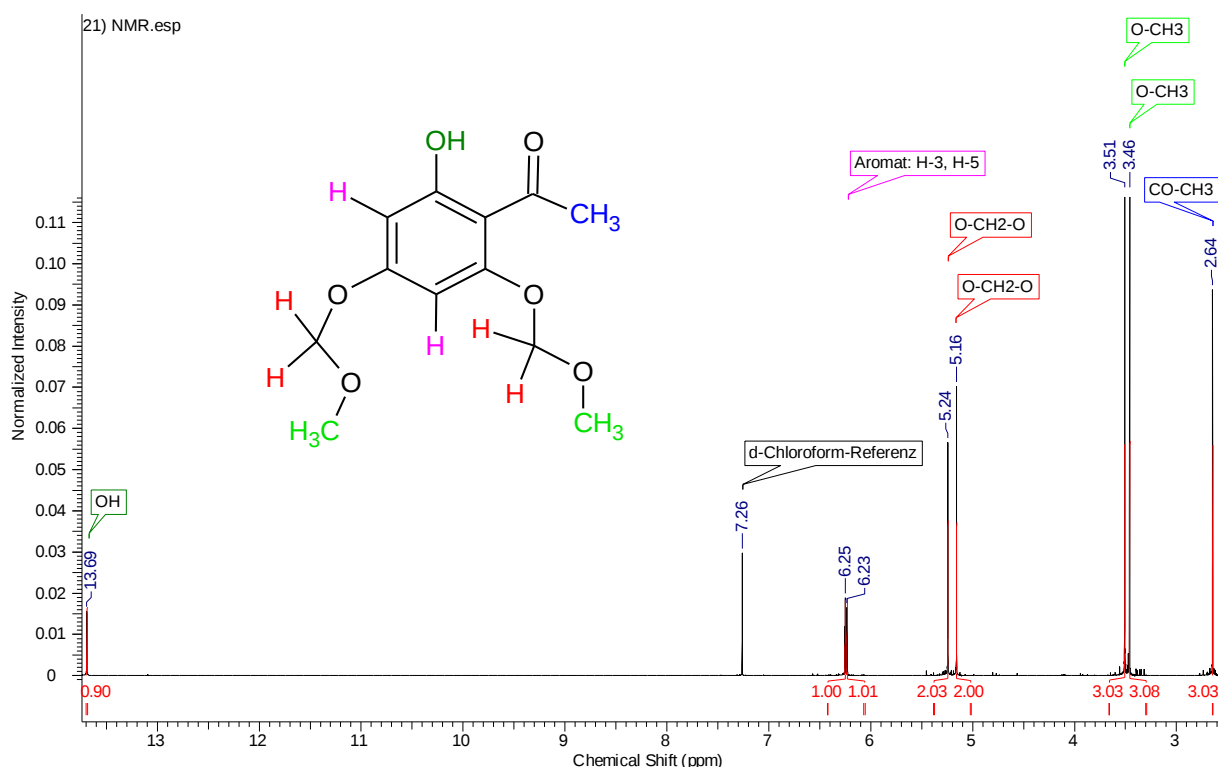


Abb. 18.: ^1H -NMR-Spektrum des 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I01 in CDCl_3

Tab. 1: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I01 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
13.69	1H	Singulett	-	OH
6.25	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3/H-C5
6.23	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3/H-C5
5.24	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.16	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.51	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.46	3H	Singulett	-	O-CH ₃
2.64	3H	Singulett	-	CO-CH ₃

Man sieht im tiefen Feld bei 13.69 ppm das Proton, der bei der Schützung frei gebliebenen 6-OH Gruppe als etwas breiteres Singulett, dessen Integral-Wert nicht ganz 1 beträgt, was für Protonen von Heteroatomen durchaus üblich ist.²⁹ Im Bereich 6.25 und 6.23 ppm sind 2 nahe beieinander liegende Dubletts der aromatischen Protonen: H-C3 und H-C5. Diese weisen eine für die aromatische meta-Kopplung charakteristische Kopplungskonstante, J, von 2.5 Hz auf.²⁹

An den beiden 2H-Singulett bei 5.24 und 5.16 ppm sowie den 3H-Singulett bei 3.51 und 3.46 ppm lässt sich sehr gut das Vorhandensein der MOM Schutzgruppen nachweisen.

Schließlich ist bei 2.64 ppm das 3H-Singulett der Alpha-Carbonyl-Protonen zu sehen. Die gemessenen NMR-Daten stimmen mit den aus theoretischen Überlegungen zu erwartenden Werten überein und stehen in sehr gutem Übereinklang mit Literaturdaten.⁸ Aus dem Spektrum lässt sich außerdem schließen, dass das Produkt in guter Reinheit vorliegt; es sind nur minimale „Fremdpeaks“ zu erkennen, deren Fläche sich in der Größenordnung von ca. 2% der Produktpeaks bewegt. Mit Ausbeuten zwischen 55 und 64%, wurden die Literaturwerte bestätigt.³³

4.1.2 Darstellung des 3,4-Di(methoxymethoxy)benzaldehyds, I02

4.1.2.1 Reaktionsschema

Wie beim Acetophenon, mussten auch die Hydroxylgruppen des 3,4-Dihydroxybenzaldehyd vor der Kondensationsreaktion mit Methoxymethylether geschützt werden. Es erfolgt dies völlig analog zur Acetophenon-Schätzung.

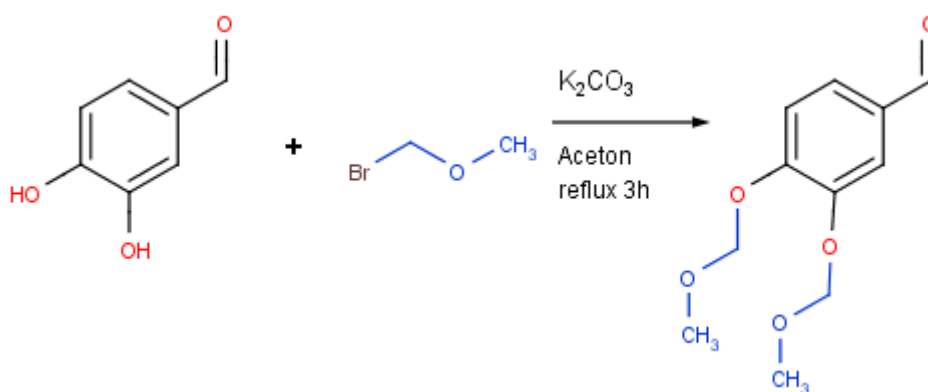


Abb. 19.: Darstellung des 3,4-Di(methoxymethoxy)benzaldehyds, I02

Die DC-Reaktionskontrolle der Benzaldehyd-Schätzung zeigte deutlich weniger und geringer ausgeprägte Nebenproduktpeaks. Wiederum war der bei weitem intensivste Peak, derjenige mit dem höchsten R_f – Wert und wurde als Produktpeak identifiziert. Die SC-Reinigung erfolgt aufgrund der höheren Gesamtpolarität von I02 mit einem 1:1-Gemisch von Hexan und EtOAc. Durch Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt zur Kristallisation gebracht und einer ¹H-NMR-Messung zugeführt.

4.1.2.2 ¹H-NMR-Spektrum

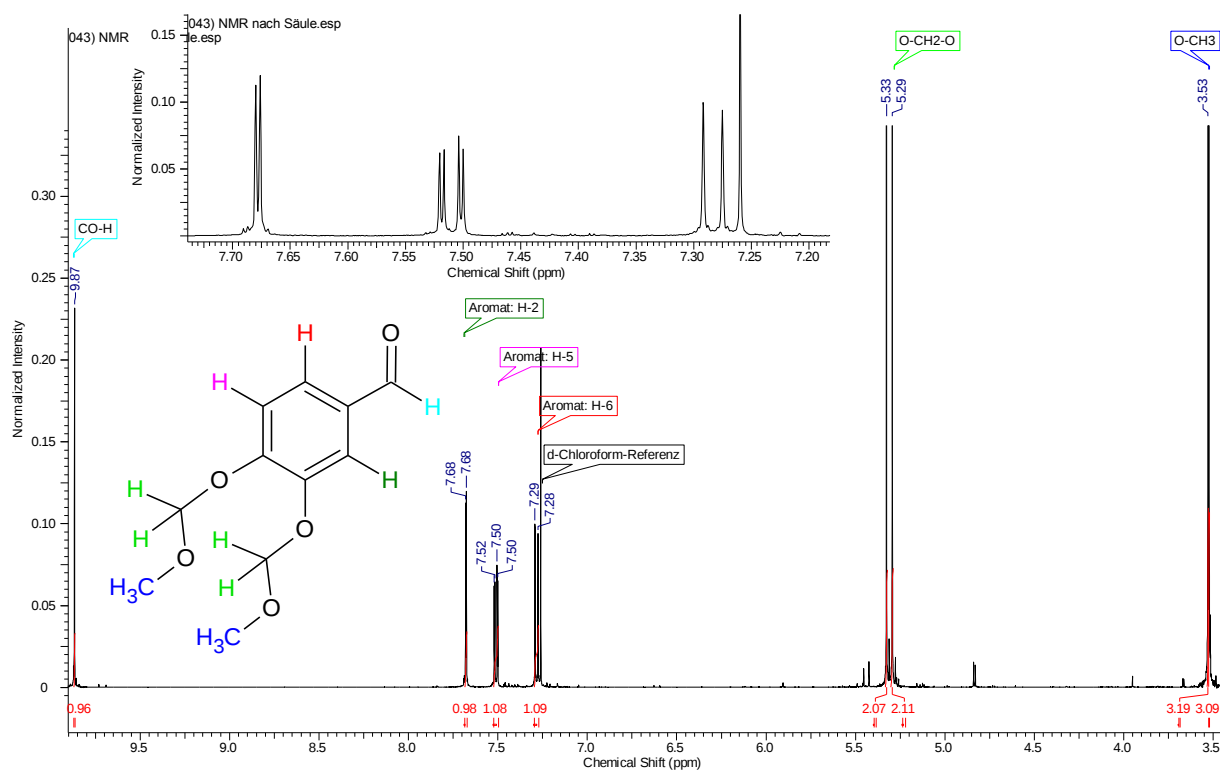


Abb. 20.: ^1H -NMR-Spektrum des 3,4-di(methoxymethoxy)benzaldehyds, I02 in CDCl_3

Tab. 2: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I02 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
9.87	1H	Singulett	-	CO-H
7.68	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C2
7.51	1H	Dublett von Dubletts	8.2 bzw. 1.9	Aromat: H-C6
7.28	1H	Dublett	8.2	Aromat: H-C5
5.33	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.29	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.53	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.52	3H	Singulett	-	O-CH ₃

Das Proton mit der geringsten Abschirmung, das also im tiefsten Feld zu finden ist, ist bei I02 das Aldehyd-Proton, das als 1H-Singulett bei 9.87 ppm zu sehen ist. Im aromatischen Bereich sind die für das Substitutionsmuster typischen Peaks zu sehen. Ein 1H-Dublett bei 7.68 ppm mit kleiner, meta-Kopplungs-typischer Kopplungskonstante (1.9 Hz), das somit eindeutig dem H-C2 zugeordnet werden kann. Bei 7.51 ppm befindet sich ein 1-H-Dublett von Dubletts ($J = 1.9$ bzw. 8.2 Hz); dieses Signal kann dem H-C6 zugeordnet werden, da dieses Proton sowohl ein ortho- (starke Kopplung, $J = 8.2$ Hz) als auch ein meta-benachbartes Proton (schwache Kopplung, $J = 1.9$ Hz) aufweist. Eine Kopplung zu einem para-ständigem Proton ist gewöhnlich sehr klein und kann in den meisten Fällen nicht beobachtet werden.²⁹ H-C5 koppelt mit seinem ortho-Nachbarn, H-C6, und erscheint als weites Dublett ($J = 8.2$ Hz) bei

7.28 ppm. Im eher hohen Feld, bei 5.33 und 5.29 ppm bzw. 3.53 und 3.52 ppm sind wiederum die Schutzgruppen-Protonen zu erkennen. Es stimmen die ermittelten NMR Daten mit theoretischen Überlegungen und der Literatur sehr gut überein.^{8,33} Das Spektrum lässt auf etwa 98%ige Reinheit schließen.

Das Produkt konnte somit erfolgreich als I02 identifiziert werden. Die Ausbeuten bewegten sich zwischen 55 und 60% und waren damit signifikant niedriger als in der Literatur.³³ Ein Grund dafür könnte die, aufgrund eines schwer abzutrennenden Nebenproduktes, recht komplizierte SC-Reinigung sein

4.1.3 Darstellung des 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V01

4.1.3.1 Reaktionsschema

Die beiden geschützten Edukte wurden nun, wie in 2.3.1 beschrieben durch basenkatalysierte Claisen-Schmidt-Kondensation gekoppelt. Als Base diente 50%ige KOH.

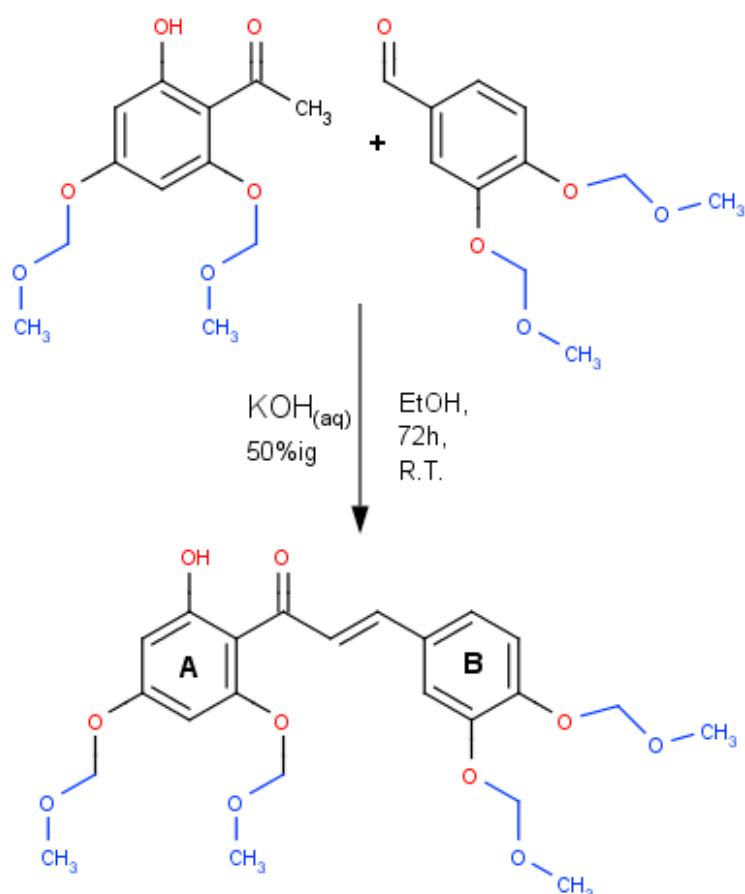


Abb. 21.: Darstellung des 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V01

Die Produktbildung ließ sich bei dieser Reaktion schon alleine an der tiefgelben Färbung der Reaktionsmischung erahnen. Die DC-Reaktionskontrolle zeigte neben einem einzigen, gelben

Peak, der dadurch dem Produkt zugeordnet werden konnte, 2 weitere farblose Peaks, die den Edukten zugeordnet werden konnten. Eine weitere Verlängerung der Reaktionsdauer zeigte aber keinen weiteren Umsatz.

Bei der Aufarbeitung der Reaktionsmischung zeigte sich eine hohe Kristallisationsneigung des Produktes und es wurde daher mittels Umkristallisation gereinigt, was gegenüber der SC-Reinigung den Vorteil geringeren Arbeits- und Kostenaufwands hat. Außerdem ist es oft schwierig Produkte, die eine hohe Kristallisationsneigung haben, auf die Säule aufzutragen, ohne dass sie dabei auskristallisieren. Auch Detsi et al.¹⁷ beschreiben eine Umkristallisation zur Reinigung von V01.

Vom gereinigten Produkt wurde nach Entfernen von Lösungsmittelresten eine NMR-Probe gemessen.

4.1.3.2 ¹H-NMR-Spektrum

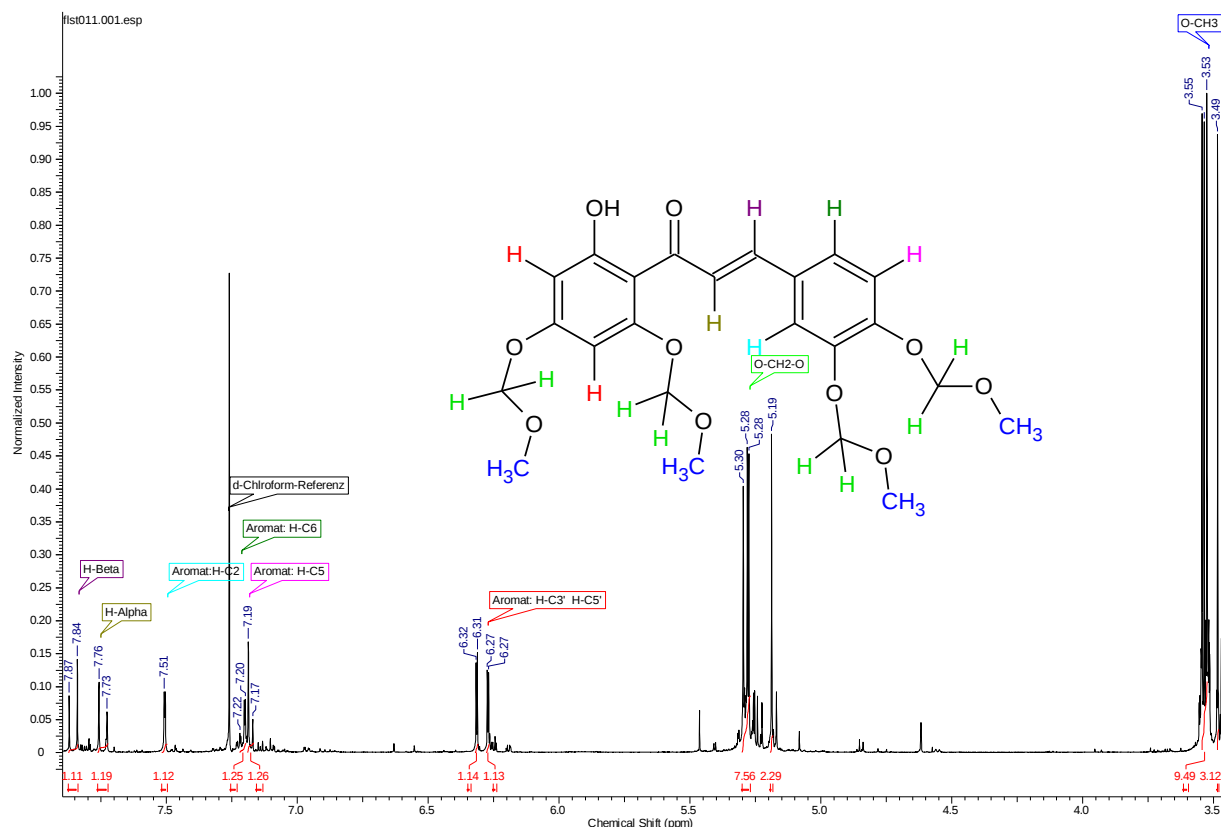


Abb. 22.: ¹H-NMR-Spektrum des 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V01 in CDCl₃

Tab. 3: Peaks des ¹H-NMR-Spektrums von V01 in CDCl₃:

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
13.93	1H	Singulett	-	-OH
7.86	1H	Dublett	15.5	H-Beta
7.74	1H	Dublett	15.5	H-Alfa

7.51	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C2
7.21	1H	Dublett von Dubletts	8.5 bzw. 1.9	Aromat: H-C6
7.18	1H	Dublett	8.5	Aromat: H-C5
6.31	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3'/H-C5'
6.27	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3'/H-C5'
5.30	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.28	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.28	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.19	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.55	3H	Singulett	.	O-CH ₃
3.54	3H	Singulett	.	O-CH ₃
3.53	3H	Singulett	.	O-CH ₃
3.49	3H	Singulett	.	O-CH ₃

Im tiefen Feld bei 13.93 ppm ist das Proton der freien OH-Gruppe (in Abb. 22 nicht zu sehen). An den beiden sehr weit aufgespaltenen Dubletts ($J = 15.5$ Hz) bei 7.86 und 7.74 ppm lässt erkennen, dass eine trans-Doppelbindung ausgebildet wurde. Die aromatischen Protonen des B-Rings erscheinen in dem erwarteten Peak-Muster eines engen Dubletts ($J = 1.9$ Hz) bei 7.51 ppm, eines Dubletts von Dubletts ($J = 8.5$ bzw. 1.9 Hz) bei 7.21 ppm und eines weiten Dubletts ($J = 8.5$ Hz) bei 7.18 ppm. Zusammen mit den beiden aromatischen Protonen des A-Rings, die als Dubletts bei 6.31 und 6.27 ppm zu sehen sind, und den vollständig vorhandenen Schutzgruppen-Peaks zeigen sie die erfolgreiche Synthese von V01 an. Die gemessenen spektralen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷ Mit 70% war die Ausbeute im Bereich der Literatur.¹⁷

4.1.4 Darstellung des 2',3,4,4',6 ,Pentahydroxychalkons V02

4.1.4.1 Reaktionsschema

Im letzten Schritt wurden die Schutzgruppen, wie in 2.3.1 beschrieben, entfernt. Es erfolgt dies in HCl-saurer, Methanollösung.

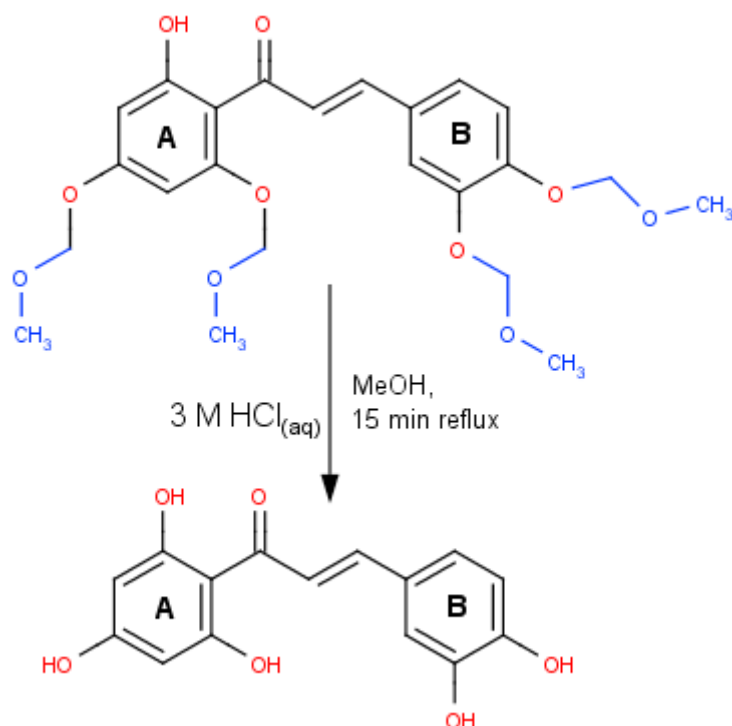


Abb. 23.: Darstellung des 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkons

Bei der Zugabe der HCl-Lösung zeigte sich sehr rasch eine Änderung des Farbeindrucks von tief-gelb auf tief-orange, wobei die Farbintensität noch zunahm.

Auch das entschützte Rohprodukt kristallisierte bei der Aufarbeitung aus. Eine Umkristallisation wurde in diesem Fall nicht versucht, da bei der Entschützung Nebenprodukte entstanden, die sich aufgrund ihrer ähnlichen Polarität und Kristallisationsneigung nicht durch Umkristallisation separieren ließen. Ein Hinweis auf das Vorhandensein eines oder mehrerer ähnlicher Nebenprodukte war das Dünnschichtchromatogramm der Reaktionsmischung, das keine eigentlichen Peaks, sondern eine verschmierte gelbe Linie zeigte, die vom Auftragungspunkt wegführte. Die Trennleistung der DC konnte durch unterschiedliche Laufmittel nicht verbessert werden. Es stellt ein solcher dünnschichtchromatographischer Befund natürlich auch für eine säulenchromatographische Reinigung alles andere als eine optimale Voraussetzung dar. Nichtsdestotrotz wurde aus Mangel an Alternativen eine SC-Reinigung mit dem am ehesten als geeignet befundenen Laufmittel (DCM:MeOH = 95:5) durchgeführt. Es zeigte sich, dass die einzelnen Fraktionen aus der Säule mit Dünnschichtchromatographie nicht zuordenbar waren, da sie ebenfalls keine Peaks, sondern nur eine verschmierte Linie zeigten. Mittels UV/VIS Messungen wurde versucht die einzelnen Fraktionen unterschiedlichen Verbindungen zuzuordnen. Von diesen wurden dann nach Entfernen des Lösungsmittels NMR-Proben genommen und die Produktfraktion identifiziert.

Ein weiteres Problem bei der SC stellte die Tatsache dar, dass nicht unerhebliche Anteile des Rohprodukts in der Säule verblieben und dort auch mit sehr polaren Lösungsmitteln nicht mehr herauszulösen waren. Es ist dies vermutlich auf die stark ausgeprägte Dipolwechselwirkung der OH-Gruppen des PHC mit der stationären Phase der Säule (Silicagel) zurückzuführen. Die Hypothese, dass vieles an Produkt erst durch die SC-Reinigung verloren ging, wurde auch von dem NMR Spektrum, das von dem Rohprodukt genommen wurde, unterstützt (siehe Abb. 24b). In diesem sind neben den Produktpeaks zwar auch „Fremd-Peaks“, die einem oder mehreren Nebenprodukten zuzuordnen sind. Diese weisen aber, den Peak-Flächen-Integralen nach, einen Anteil von etwa 30-40% auf. Somit sind 60-70% Produkt. Die tatsächlichen Ausbeuten, die nach der Reinigung mittels Auswaage bestimmt wurden bewegten sich aber im Bereich von 10 - 15 % und waren somit deutlich niedriger als die Literaturausbeuten.¹⁷

4.1.4.2 ¹H-NMR-Spektrum

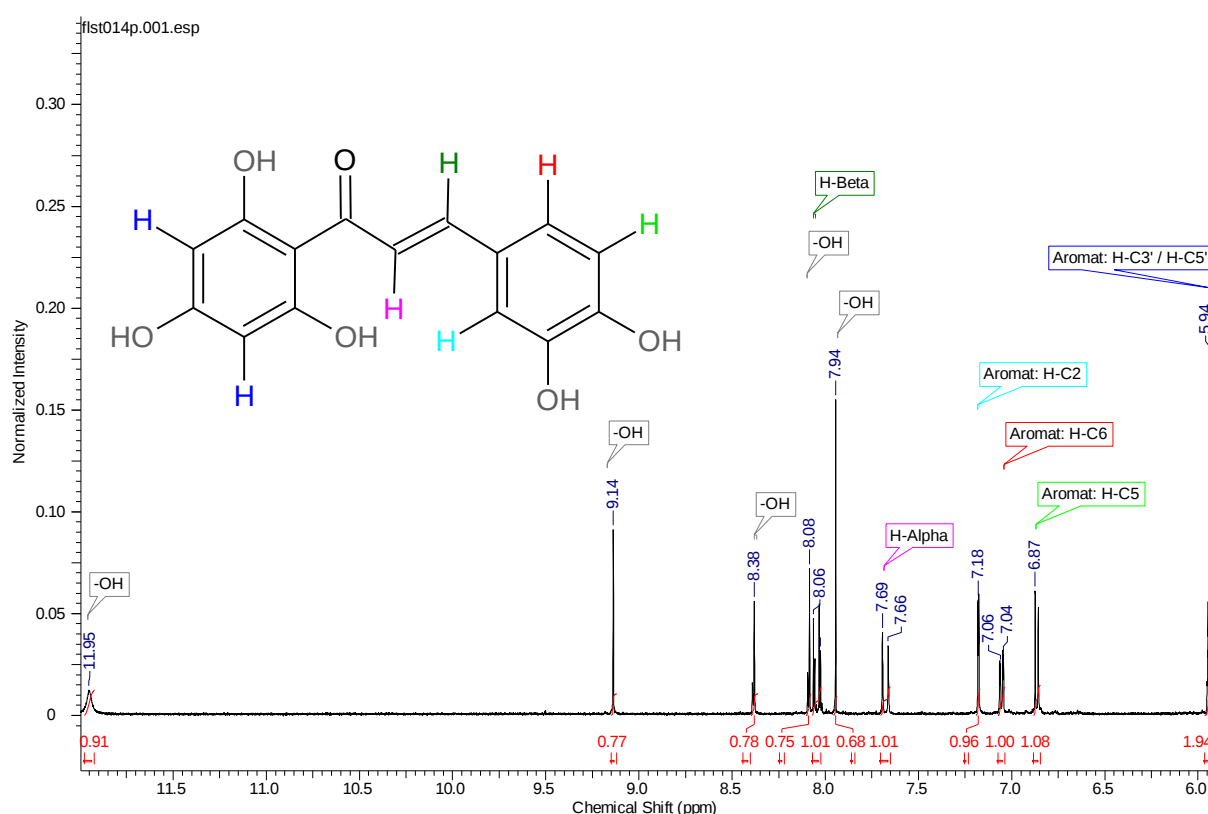


Abb. 24a.: ¹H-NMR-Spektrum des 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkons, V02 in d-Aceton

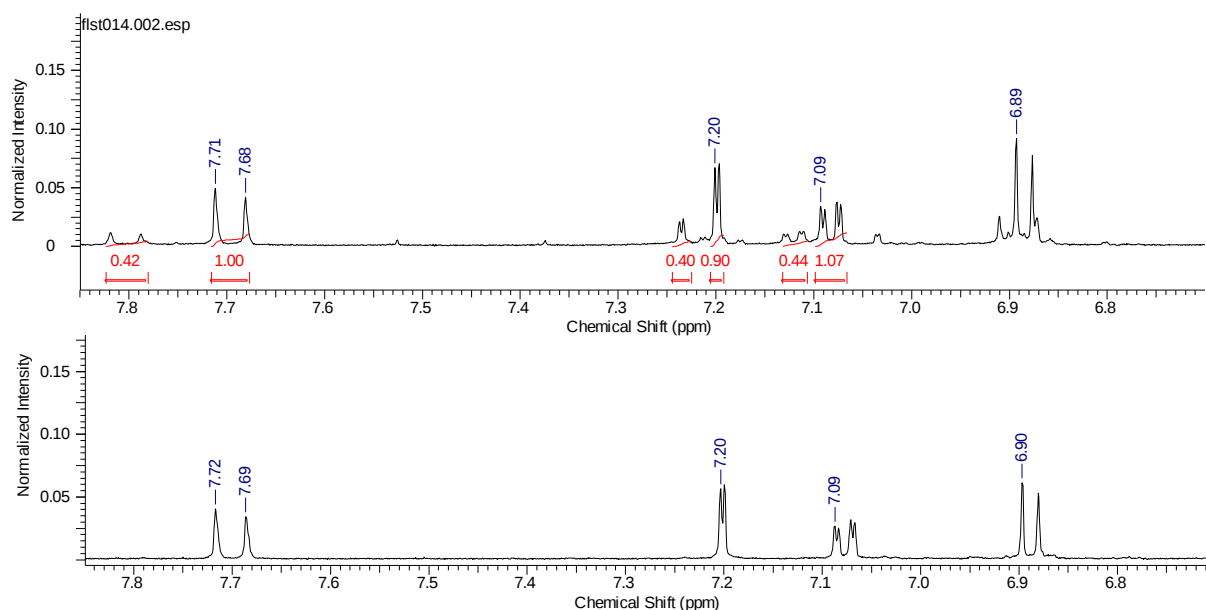


Abb. 24b.: Vergleich des charakteristischen Spektralbereichs des Rohprodukts (oben) mit dem Gereinigten (unten) in d-Aceton

Tab. 4: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V02 in d-Aceton:

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
11.95	1H	Singulett	-	-OH
9.14	1H	Singulett	-	-OH
8.38	1H	Singulett	-	-OH
8.08	1H	Singulett	-	-OH
8.05	1H	Dublett	15.8	H-Beta
7.94	1H	Singulett	-	-OH
7.68	1H	Dublett	15.8	H-Alpha
7.18	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C2
7.05	1H	Dublett von Dubletts	8.2 bzw. 1.9	Aromat: H-C6
6.87	1H	Dublett	8.2	Aromat: H-C5
5.94	2H	Singulett	-	Aromat: H-C3'/H-C5'

Die Peaks der Doppelbindung (bei 8.05 bzw. 7.68 ppm) sind gegenüber dem geschützten Produkt leicht geshiftet, ansonsten aber unverändert und zeigen somit, dass keine Veränderung an der Doppelbindung, wie etwa eine Ringschlussreaktion, stattgefunden hat. Auch die Peaks der aromatischen Protonen des B-Rings sind im Wesentlichen gegenüber dem Edukt-Spektrum unverändert. Die beiden Protonen des A-Rings sind bei V02 aus Symmetriegründen äquivalent und erscheinen daher erwartungsgemäß nicht mehr als zwei Dubletts, sondern als ein 2H Singulett. Darüber hinaus sind noch 5 Peaks, die einen etwas geringeren Integral-Wert als 1 aufweisen, bei 11.95, 9.14, 8.38, 8.08 und 7.94 ppm, zu sehen. Es würde dies von den Integralwerten und den Peak-Positionen sehr gut zu den 5 OH-

Protonen passen. Allerdings berichten Literaturquellen¹⁷, dass die OH-Peaks von V02 im ¹H-NMR-Spektrum nicht sichtbar sind und weisen dementsprechend keine Vergleichswerte aus. Aufgrund der ansonsten perfekten Übereinstimmung mit den Literaturwerten¹⁷, wurde trotzdem darauf geschlossen, dass V02 synthetisiert wurde und die 5 überzähligen Peaks den, aus messtechnischen Gründen hier sichtbaren, OH-Protonen zugeordnet.

4.1.5 Diskussion

Das Einführen der MOM-Schutzgruppe gelang bei I01 in der Ausbeute, die in der Literatur angegeben wird, bei I02 war sie leicht darunter. Die Kondensation zu V01 lieferte auch in etwa die Literatúrausbeute, welche mit ca. 80% gut ist. Der finale Schritt der Entschützung aber kann nicht in den an sich schon recht bescheidenen Ausbeuten reproduziert werden, die in der Literatur beschrieben sind. Neben der Bildung einiger, schwer abzutrennender Nebenprodukte, ist es vor allem der Reinigungsschritt mittels Silicagel Säule an sich, der ungeheure Komplikationen verursacht und mit erheblichen Produktverlusten verbunden ist. Weder eine Verkleinerung der Säulendimension und der Gesamtproduktmenge noch eine Erhöhung der Laufmittelpolarität konnten an der Tatsache etwas ändern, dass erhebliche Teile des Rohproduktes in der Säule „hängen“ blieben und somit verloren wurden.

Die naheliegendste Variante diesem Problem zu begegnen wäre zum Einen den Reinigungsschritt durch weitere Maßnahmen, als die bereits beschriebenen (Laufmittel, Probenmenge) zu optimieren. Als vielversprechend erscheint eine Änderung des Chromatographie-Systems auf ein *reversed phase*-System. Diese Möglichkeit wurde aus Kostengründen (*reversed phase*-Silicagel ist zwar kommerziell erhältlich aber zu ungleich höheren Preisen als das herkömmliche) vorerst nicht in Angriff genommen, zumal - aufgrund theoretischer Überlegungen alleine - nicht sicher schien, ob dies tatsächlich Verbesserungen mit sich bringen würde.

Zum anderen liegt es nahe, das Entschützens-Prozedere derart zu ändern, dass weniger oder keine Nebenprodukte entstehen. In diesem Sinne wurde eine alternative Variante der Entschützung von einem anderen Mitglied der Arbeitsgruppe, Müller S., durchgeführt.³⁰ Diese hat sich aber als noch unbrauchbarer erwiesen.

Eine weitere Möglichkeit den problematischen Entschützungsschritt zu umgehen, stellt eine Direkt-Synthese aus den ungeschützten Edukten dar. Es wurde beispielsweise eine Direktsynthese mittels konzentrierter Essigsäure als Katalysator von Müller untersucht. Aber auch dieser Ansatz lieferte keine brauchbaren Ergebnisse.³⁰

Eine dritte Alternative stellt die Verwendung der milder abzusplittenden tBDMS-Schutzgruppe dar, wie es theoretisch in 2.3.1.1 beschrieben wurde. Müller untersuchte diese Variante praktisch und kommentierte sie als grundsätzlich vielversprechend, wenn auch optimierungsbedürftig.³⁰ Mit dem von ihm durchgeführten konkreten Prozedere erzielte er allerdings keine brauchbaren Ergebnisse und konnte aus Zeitmangel auch keine Optimierung des Verfahrens durchführen.

Da die gravierenden Probleme beim Entschützen, trotz großer vorangegangener Bemühungen, somit als ungelöst betrachtet werden mussten, wurde bei der Synthese der weiteren Chalkone der problematische Entschützungsprozess vorerst nicht durchgeführt.

4.2 Synthese und Charakterisierung der prenylierten und methoxylierten Polyhydroxychalkone

Mit der in 2.3.2 beschriebenen Methode wurden folgende Chalkone bzw. ihre MOM-geschützten Äquivalente hergestellt: 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon (V03), 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkon (V04), 3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkon (V05), 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon, (V06), 6'-Hydroxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V07) und 6'-Methoxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V08).

Dazu wurden zuerst, wie schon in 4.1.1 bzw. 4.1.2 beschrieben, der 3,4-Dihydroxybenzaldehyd sowie 2,4,6-Trihydroxyacetophenon geschützt. Darüber hinaus wurde auch der 4-Hydroxybenzaldehyd geschützt. Anschließend erfolgte das Herstellen des – für die jeweilige Verbindung benötigten – Substitutionsmusters des geschützten Acetophenons. Die Reaktionsverläufe wurden mit DC verfolgt und die entstandenen Rohprodukte mittels SC gereinigt.

Die so gewonnenen reinen Produkte wurden mit ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert.

4.2.1 Synthese des 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V03

Zur Herstellung von V03 wurde die freie OH-Gruppe von I01 methyliert und anschließend mit I02, ähnlich wie in 4.1.3 beschrieben kondensiert.

4.2.1.1 Darstellung des 2-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I03

4.2.1.1.1 Reaktionsschema

Die frei gebliebene OH-Gruppe des geschützten Acetophenons, I01, wurde mit einer Methylgruppe versehen. Es erfolgte dies mit Dimethylsulfat in einem Gemisch aus DCM und Wasser, wobei Tetrabutylammonium-iodid als Phasentransferkatalysator eingesetzt wurde.

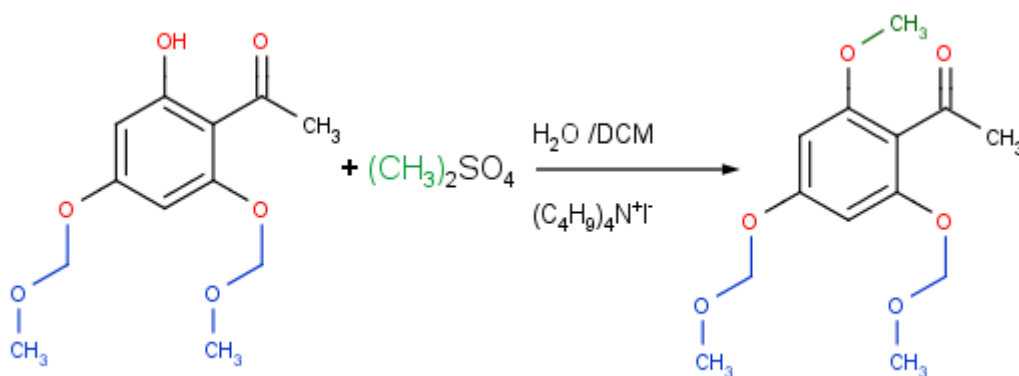


Abb. 25.: Darstellung des 2-Methoxyoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I03

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte sich außer dem Peak, der dem noch nicht reagierten Edukt zugeordnet werden konnte, nur ein weiterer Peak, der aber eigenartiger Weise einen geringeren R_f – Wert aufwies, als der des Eduktes. Dies widerspricht etwas den theoretischen und intuitiven Erwartungen. Durch die Veretherung der freien OH-Gruppe sollte die Verbindung eigentlich apolarer werden und somit von der polaren stationären Phase weniger stark retardiert werden, also einen größeren R_f - Wert aufweisen. Es wurde dieses DC-Bild aber bei jeder weiteren Reaktion dieser Art bei jeder DC reproduziert und traf auch auf die in 4.2.3.1 beschriebene Veretherung mit der Prenylgruppe zu.

Nichtsdestotrotz wurde besagter Peak als dem Produkt zugehörig identifiziert – es war der einzige außer dem Edukt-Peak – und es erfolgte eine entsprechende SC-Reinigung (Hexan:EtOAc = 7:3). Die vom reinen, lösungsmittelfreien Produkt (es handelte sich dabei um eine leicht gelbliche, klare, hochviskose Flüssigkeit) genommene NMR Probe bestätigte in der Tat, dass I03 dargestellt wurde.

4.2.1.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

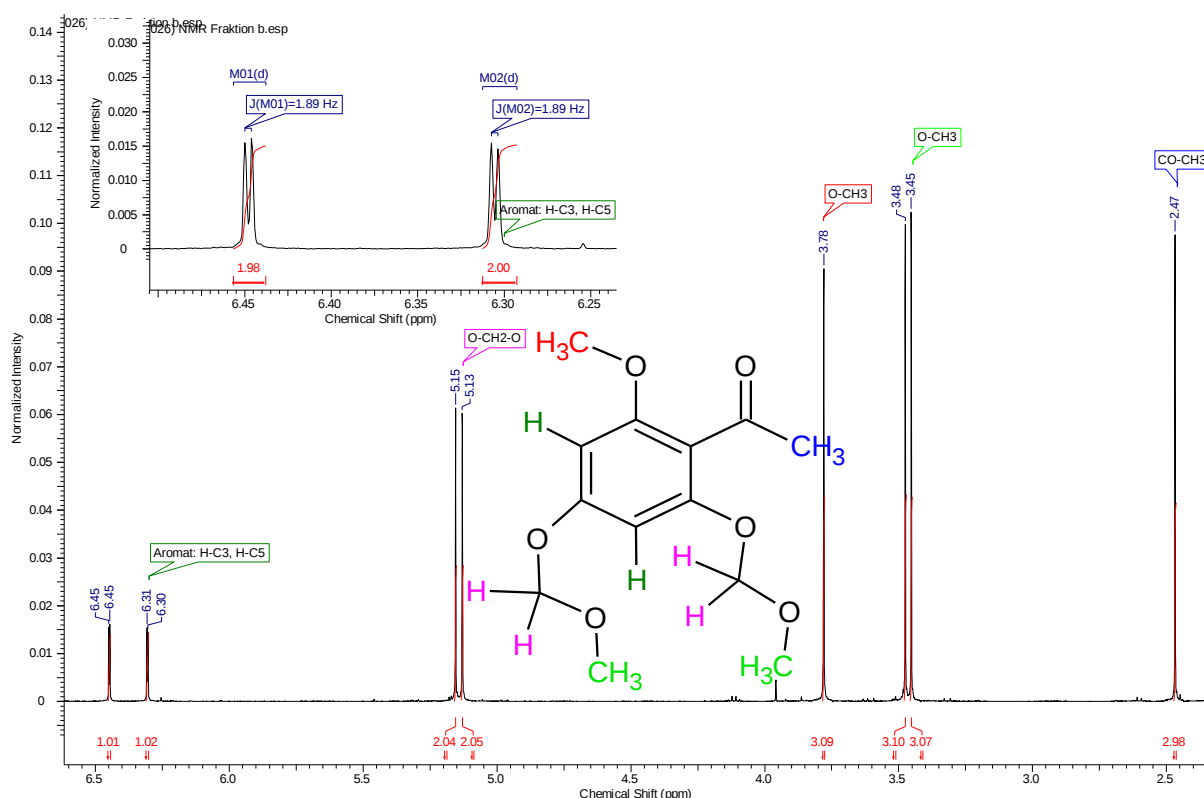


Abb. 26.: ^1H -NMR-Spektrum des 2-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenons, I03 in CDCl_3

Tab. 5: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I03 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
6.45	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C3/H-C5
6.31	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C3/H-C5
5.15	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.13	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.78	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.48	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.45	3H	Singulett	-	O-CH ₃
2.47	3H	Singulett	-	CO-CH ₃

Die beiden aromatischen Protonen sind jeweils als Dublett bei 6.45 bzw. 6.31 ppm zu sehen und sind gegenüber dem Edukt-Spektrum (I01) nur leicht geschiftet und mit einer minimal anderen Kopplungskonstante (1.9 Hz) versehen. Auch die Schutzgruppenpeaks bei 5.15 und 5.13 ppm bzw. 3.48 und 3.45 ppm weisen erwartungsgemäß nur geringe shifts gegenüber dem Edukt-Spektrum auf. Charakteristisch ist vor allem das Fehlen des OH-Peaks im tiefen Feld, dafür aber ist bei 3.78 ppm der 3H Peak der zusätzlichen Methoxygruppe zu sehen. Bemerkenswert ist auch der alpha-Carbonyl-Peak bei 2.47, der gegenüber dem Edukt-Spektrum um immerhin 17 ppm geschiftet ist. In der Literatur ist diesbezüglich

widersprüchliches zu finden. Eine Autorin konnte diesen shift nicht beobachten und beziffert den besagten Peak bei 2.64 ppm.³³ Andere nennen ebenfalls den Wert 2.47 ppm.³² Da bei sämtlichen Spektren aller Ansätze von I03 der Wert 2.47 ppm reproduziert wurde, es auch Autoren gibt, die diesen Wert ebenfalls ermittelt haben und ansonsten alle Peak-Positionen optimal mit allen Literaturquellen übereinstimmen, wurde diese Abweichung ignorierend, die Substanz als I03 identifiziert. Aus dem Spektrum lässt sich außerdem schließen, dass das Produkt in guter Reinheit vorliegt. Es sind nur minimale „Fremdpeaks“ zu erkennen, deren Fläche sich in der Größenordnung von ca. 2% der Produktpeaks bewegt. Mit 85% konnte die Literatursausbeute reproduziert werden.³³

4.2.1.2 Darstellung des 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V03

4.2.1.2.1 Reaktionsschema

Der nun geschützte und methoxylierte Acetophenon, I03, wird mit dem geschützten Benzaldehyd, I02, dessen Darstellung bereits beschrieben wurde, kondensiert. Es erfolgt dies unter analogen Bedingungen wie bei V01.

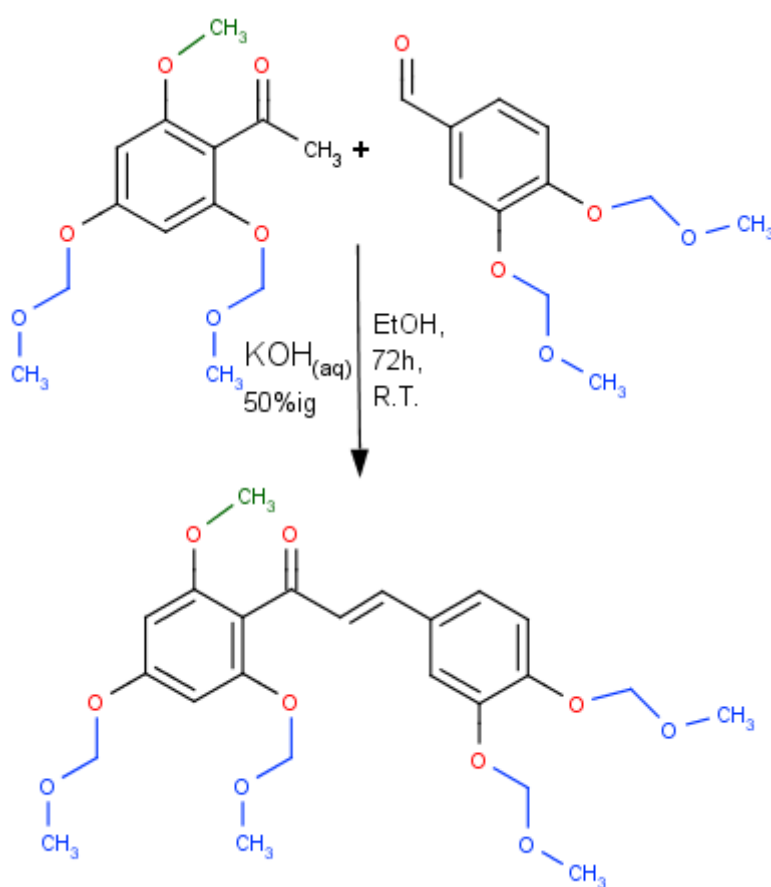


Abb. 27.: Darstellung des 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V03

Bei der dünnstschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte sich anhand eines deutlich sichtbaren gelben Peaks, dass offensichtlich ein Kondensationsprodukt gebildet wurde. Es wurde dieses mittels SC (Hexan:EtOAc = 1:1) gereinigt und eine NMR-Probe der nach Reinigung und Lösungsmittelentfernung gewonnen tiefgelben, hochviskosen Flüssigkeit entnommen.

4.2.1.2.2 ^1H -NMR-Spektrum

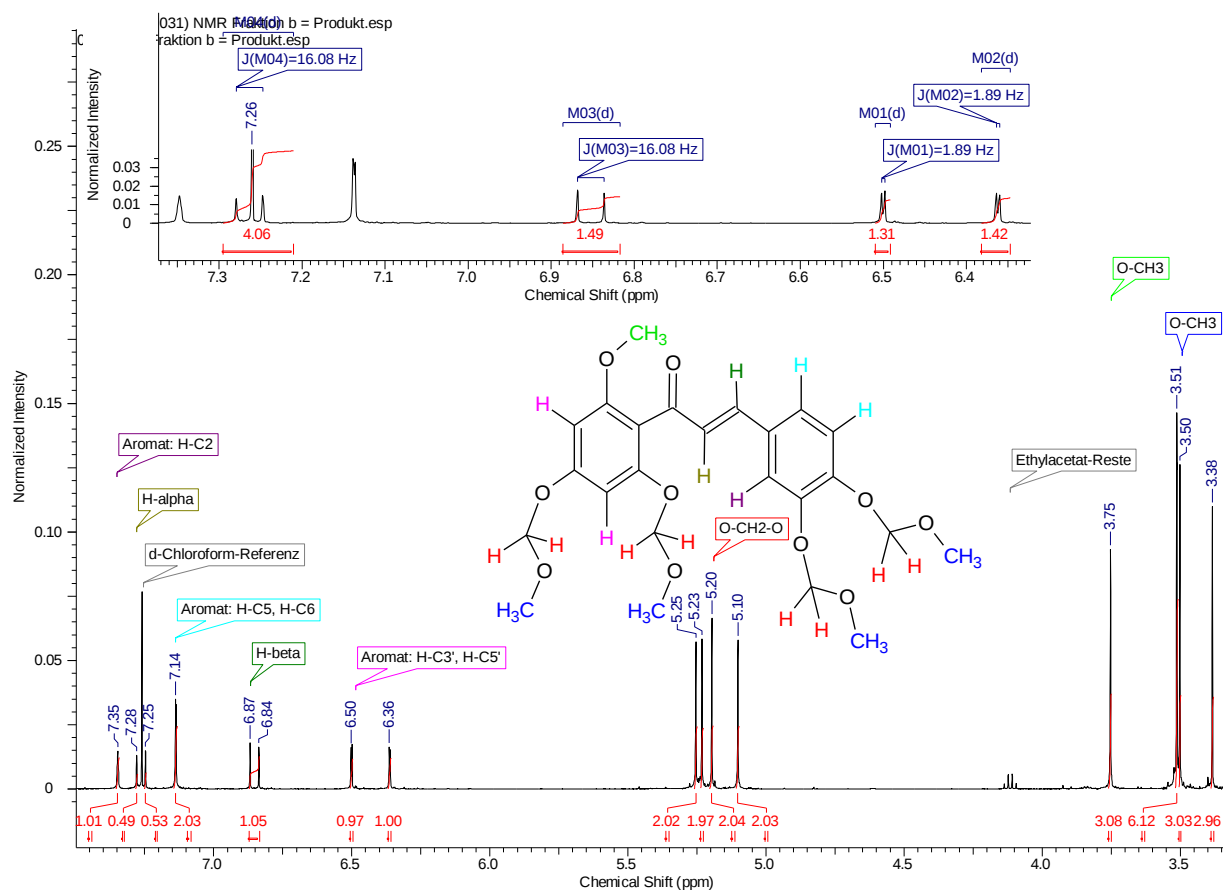


Abb. 28.: ^1H -NMR-Spektrum des 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkons, V03 in CDCl_3

Tab. 6: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V03 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
7.35	1H	breites Singulett	-	Aromat: H-C2
7.27	1H	Dublett	16	H-alpha
7.14	2H	Dublett	1.3	Aromat: H-C5, H-C6
6.86	1H	Dublett	16	H-beta
6.50	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C'5
6.36	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C'3
5.25	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.23	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.20	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O

5.10	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.75	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.51	2*3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.50	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.38	3H	Singulett	-	O-CH ₃

Die drei aromatischen Protonen des B-Rings bilden hier eigenartigerweise nicht das zu erwartende Peak-Muster, wie dies etwa beim geschützten Benzaldehyd gemessen wurde (d(eng), dd, d(weit)). Das H-C2 Proton ist ganz außen im tiefen Feld, bei 7.35 ppm, zu finden und erscheint als ein etwas breiteres Singulett mit der Andeutung einer Triplet-Aufspaltung. Die beiden anderen (H-C5 und H-C6) weisen offensichtlich zufällig dieselbe elektromagnetische Umgebung auf und fallen daher übereinander als ein sehr enges Dublett bei 7.14 ppm. Sowohl Peak-Form als auch -Position stimmen aber perfekt mit der Literatur überein.³³

Die beiden charakteristischsten Peaks liefern die beiden Protonen der Doppelbindung (H-alpha und H-beta), die bei 7.27 (wobei hier noch der Peak der d-Chloroform-Referenz dazwischen liegt) bzw. 6.86 ppm als sehr weite Dubletts erscheinen. Diese weite Aufspaltung (16 Hz) ist charakteristisch für trans-ständige Protonen einer Doppelbindung. Die beiden Peaks zeigen damit nicht nur, dass eine Doppelbindung gebildet wurde, sondern auch, dass diese trans-Konfiguration aufweist. Dies zeigt im Zusammenhang mit den vollständig und an ihren erwarteten Positionen vorhandenen Schutzgruppen-Peaks sowie dem Peak für die Methoxy-Protonen, dass die Reaktion funktioniert hat und das gewünschte Produkt entstanden ist. Darüber hinaus stimmen sämtliche Peaks mit den in der Literatur zu findenden Angaben überein.³³

Aus dem Spektrum lässt sich außerdem schließen, dass das Produkt in guter Reinheit vorliegt; es sind nur minimale „Fremdpeaks“ zu erkennen, deren Fläche sich in der Größenordnung von ca. 2-3% der Produktpeaks bewegt. Auffällig ist das Quartett bei etwa 4.1 ppm. Es ist dem Ethylacetat zuzuordnen, das offensichtlich noch in Spuren im Produkt vorhanden war. Dazu sei bemerkt, dass es sich als durchaus schwierig erwies, aus hochviskosen, aber flüssigen Produkten Lösungsmittelreste vollständig zu entfernen. Selbst nach 4-5 stündiger Behandlung mit Hochvakuum (10⁻² mbar) waren zuweilen noch Lösungsmittelreste vorhanden. Diese bewegten sich aber ebenfalls im Bereich von 2-3% Prozent der Produktmasse und störten daher nicht wesentlich. Mit 70 -77% konnten die Literatursbeuten reproduziert werden.³³

4.2.2 Synthese des 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkons, V04

Zur Herstellung von V04 wurde I03 mit dem 4-Hydroxybenzaldehyd kondensiert. Dieser wurde zuvor in Analogie zu 4.1.1. geschützt.

4.2.2.1 Darstellung des 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyds, I04

4.2.2.1.1 Reaktionsschema

In Analogie zu I02 wird auch I04 durch Veretherung des Hydroxybenzaldehyds mittels MOM-Br und Kaliumcarbonat und Aceton-Rückfluss geschützt.

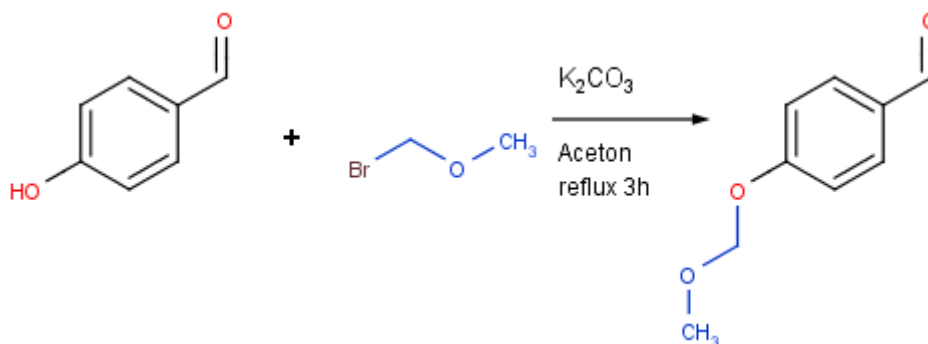
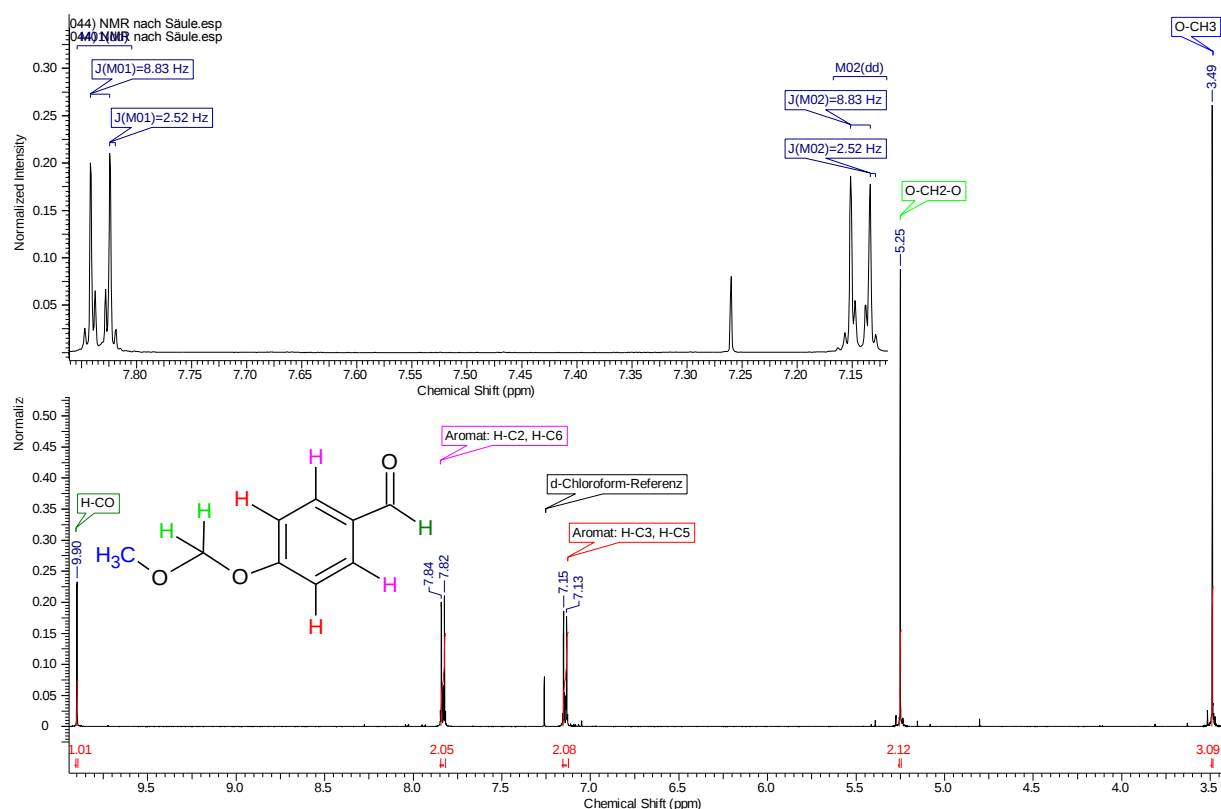


Abb. 29.: Darstellung des 4-(methoxymethoxy)benzaldehyds, I04

Wie aufgrund der geringen Substituenten-Anzahl zu erwarten war, stellte die Schützung des 4-Hydroxybenzaldehyds die einfachste und unkomplizierteste der drei Schützungen dar. Die DC-Reaktionskontrolle zeigte außer einem minimalen Edukt-Peak nur einen Peak. Dieser wurde dem Produkt zugeordnet. Nach SC-Reinigung (Hexan:EtOAc = 7:3), die sich in diesem Fall, aufgrund der kaum vorhandenen Fremdprodukte recht einfach gestaltete, wurde das Lösungsmittel entfernt und von der verbliebenen, klaren, farblosen, hochviskosen Flüssigkeit eine NMR-Probe genommen.

4.2.2.1.2 ^1H -NMR-Spektrum



Tab. 7: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I04 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
9.90	1H	Singulett	-	CO-H
7.83	2H	Dublett von Triplets	8.8 und 2.5 Hz	Aromat: H-C2/H-C6
7.14	2H	Dublett von Triplets	8.8 und 2.5 Hz	Aromat: H-C3/H-C5
5.25	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.49	3H	Singulett	-	O-CH ₃

Das im tiefen Feld (9.90 ppm) erscheinende Aldehyd-Proton sowie die bei 5.25 bzw. 3.49 ppm befindlichen Schutzgruppen-Peaks zeigen das erfolgreiche Einführen der Schutzgruppe und den Erhalt der Aldehyd-Funktionalität an und sind ziemlich analog zum Spektrum von I02. Von den vier aromatischen Protonen sind aus Symmetriegründen jeweils zwei ident (H-C6 und H-C2 bzw. H-C3 und H-C5). Die daraus resultierenden zwei 2H-Peaks sind aufgrund der ortho-Kopplung (+dem kleinen Anteil der para-Kopplung) zu einem relativ weiten Dublett aufgespalten (8.8 Hz), das durch die zwei unterschiedlichen meta-Kopplungen eine zusätzliche Aufspaltung erfährt. Diese Aufspaltung ist einerseits von Auflösungsvermögen

des Spektrometers andererseits von der Stärke der meta-Kopplungen abhängig und nimmt in diesem Fall - eher zufällig - die Form eines Triplets an.²⁹ Das Spektrum stimmt mit den Literaturdaten überein.³³ Aus dem Spektrum lässt sich außerdem schließen, dass das Produkt in guter Reinheit vorliegt; es sind nur minimale „Fremdpeaks“ zu erkennen, deren Fläche sich in der Größenordnung von ca. 2-3% der Produktpeaks bewegt. Mit 80% konnte die Literatursausbeute reproduziert werden.³³

4.2.2.2 Darstellung des 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkons, V04

4.2.2.2.1 Reaktionsschema

I03 wurde nun mit I04 kondensiert. Es erfolgt dies unter analogen Bedingungen wie bei V01.

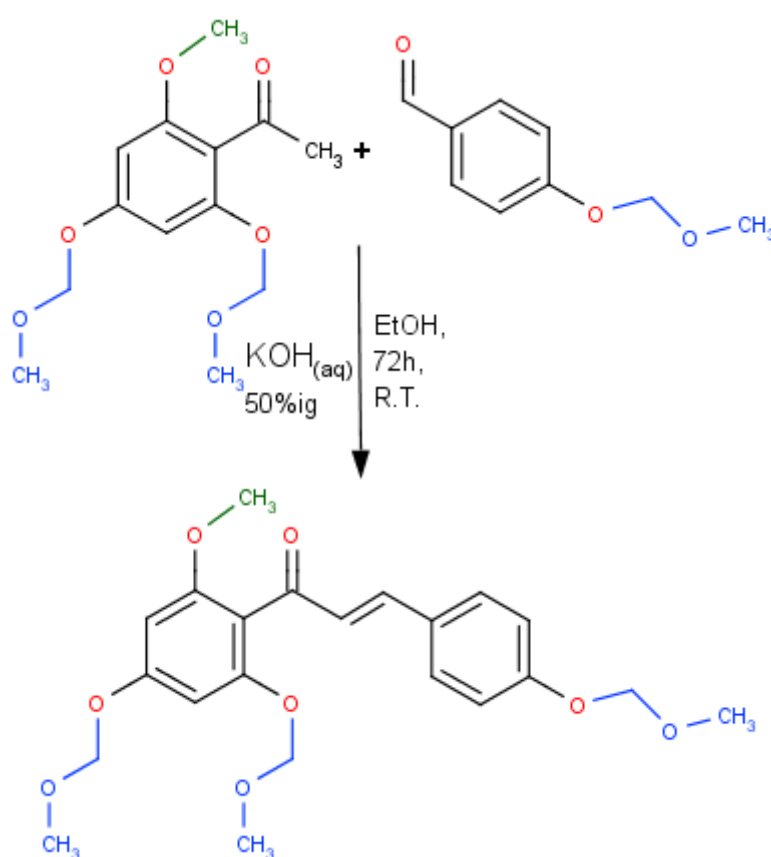


Abb. 31.: Darstellung des 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkons, V04

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte sich anhand eines deutlich sichtbaren gelben Peaks, dass offensichtlich ein Kondensationsprodukt gebildet wurde. Es wurde dieses mittels SC (Hexan:EtOAc = 7:3) gereinigt und eine NMR-Probe der nach Reinigung und Lösungsmittelentfernung gewonnen hellgelben, hochviskosen Flüssigkeit entnommen.

4.2.2.2.2 ^1H -NMR-Spektrum

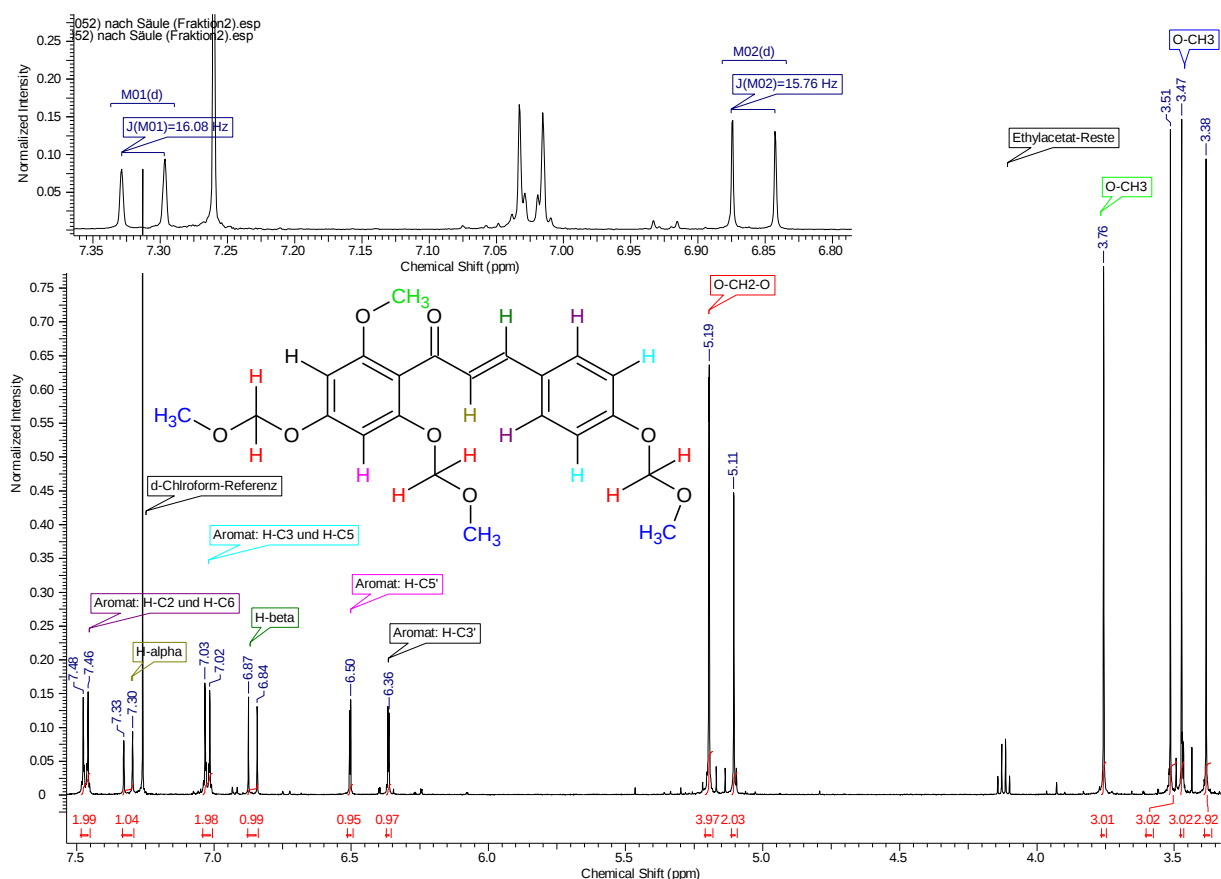


Abb. 32.: ^1H -NMR-Spektrum des 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkons, V04 in CDCl_3

Tab. 8: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V04 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
7.47	1H	Dublett von Triplets	8.8 und 2.5	Aromat: H-C2/H-C6
7.31	1H	Dublett	16.0	H-alpha
7.02	2H	Dublett von Triplets	1.3	Aromat: H-C3, H-C5
6.86	1H	Dublett	15.8	H-beta
6.50	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C'5
6.36	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C'3
5.19	2*2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.11	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.76	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.51	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.47	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.38	3H	Singulett	-	O-CH ₃

Die vier aromatischen Protonen des B-Rings zeigen dasselbe Peak-Muster wie vor der Kopplung und erscheinen – gegenüber I04 leicht geshiftet – bei 7.47 bzw. 7.02 ppm als zusätzlich aufgespaltene Dubletts (Details dazu siehe 4.2.2.2.1).

Die beiden Peaks der Doppelbindung bei 7.31 und 6.86 ppm weisen wieder die typische weite Aufspaltung auf (16.0 bzw. 15.8 Hz) und zeigen damit nicht nur die erfolgreiche Kondensation, sondern auch die trans-Konfiguration der Doppelbindung an. Es fällt auf, dass die beiden Kopplungskonstanten nicht exakt gleich sind, was sie eigentlich sein sollten. Eine Erklärung dafür kann im messtechnischen Bereich liegen. Die Peaks weisen in der Regel keine perfekte Gauß-Form auf und sind aus diskreten Messpunkten zusammengesetzt. Insofern ist es zuweilen nicht einfach, die exakte Lage der Peak-Mitte (=Peak-Position) zu ermitteln. In Anbetracht der durchschnittlichen Peak-Breite von 4-6 Hz ist eine Abweichung bei der Positionsbestimmung der Peak-Mitte von 0.3 Hz durchaus denk- und vertretbar. Es wird dieser Abweichung daher keine weitere Beachtung geschenkt und in Zusammenhang mit den vollständig und an ihren erwarteten Positionen vorhandenen Schutzgruppen-Peaks sowie dem Peak für die Methoxy-Protonen davon ausgegangen, dass die Reaktion funktioniert hat und das gewünschte Produkt entstanden ist. Darüber hinaus stimmen sämtliche Peaks mit den in der Literatur zu findenden Angaben überein.³³ Aus dem Spektrum lässt sich außerdem schließen, dass das Produkt in guter Reinheit vorliegt. Es sind nur minimale „Fremdpeaks“ zu erkennen, deren Fläche sich in der Größenordnung von ca. 2-3% der Produktpeaks bewegt. Wie schon bei V03 ist auch hier ein kleiner Ethylacetat-Rest im Spektrum zu erkennen. Mit 66% lag die Ausbeute minimal unter den Literaturwerten (70-77%).³³

4.2.3 Synthese des 3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkons, V05

Für die Synthese von V05 musste vor der Kondensationsreaktion die Prenylgruppe am Acetophenon eingeführt werden. Dazu wurde I01 an der freien OH-Gruppe mit dem Prenylgruppe versehen. Der so dargestellte 4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon wurde dann, wie in 4.1.1, mit dem entsprechenden Benzaldehyd kondensiert.

4.2.3.1 Darstellung des 4,6-(Methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenons, I05

4.2.3.1.1 Reaktionsschema

Das Einführen der Prenylgruppe über die Veretherung der freien OH-Gruppe verläuft ähnlich wie die Schützung. Sie wurde mittels 3,3-Dimethylallylbromid und K_2CO_3 in Aceton-Rückfluss bewerkstelligt. Wie in 2.3.1 erwähnt, weist die freie OH-Gruppe, aufgrund des höheren pK_s – Werts, eine relativ geringe Reaktivität auf. Die Reaktionszeit wurde daher gegenüber der Schützungsreaktion auf 24 h erhöht.

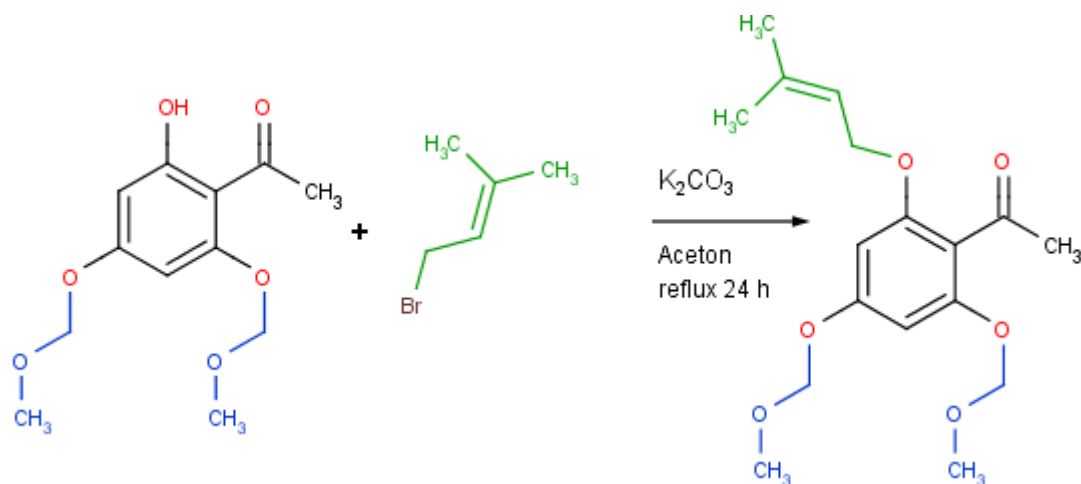


Abb. 33.: Darstellung des 4,6-(Methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenons, I05

Wie bereits bei Methylierung der freien OH-Gruppe zeigt auch hier eigenartiger Weise die DC neben einem kleinen Edukt-Peak nur einen mit niedrigerem R_f – Wert als der Ausgangsstoff mit der freien OH-Gruppe (Details dazu siehe 4.2.1.1.1). Aber auch hier zeigte die, nach SC-Reinigung (Hexan: EtOAc =7:3) und Lösungsmittelentfernung (was einen hellgelben, kristallinen Feststoff lieferte), entnommene NMR-Probe, dass es sich dabei tatsächlich um I05 handelte.

4.2.3.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

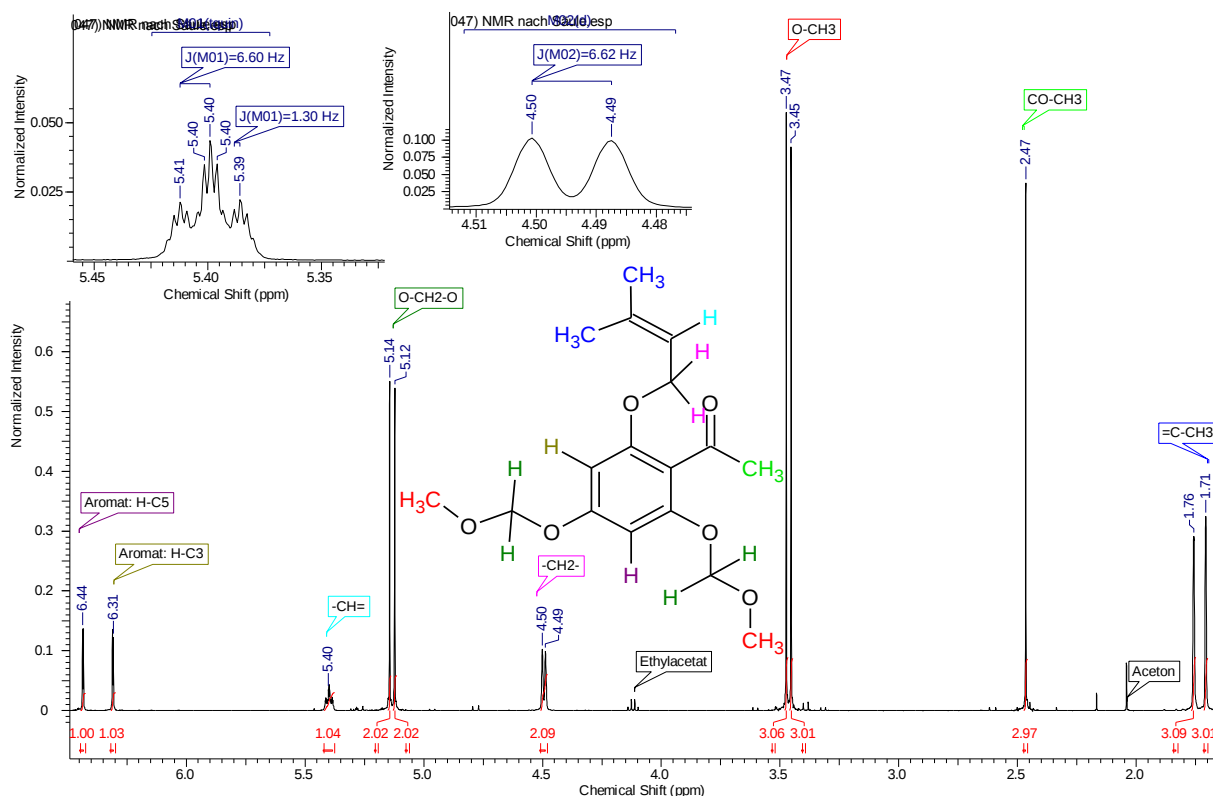


Abb. 34.: ^1H -NMR-Spektrum des 4,6-(Methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenons, I05 in CDCl_3

Tab. 9: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I05 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
6.44	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C5
6.31	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C3
5.40	1H	Triplet von Quintupletts	6.6 bzw. 1.3	-CH=
5.14	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.12	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
4.49	2H	Dublett	6.6	O-CH ₂ -
3.47	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.45	3H	Singulett	-	O-CH ₃
2.47	3H	Singulett	-	CO-CH ₃
1.76	3H	Singulett	-	-CH ₃
1.71	3H	Singulett	-	-CH ₃

An den beiden aromatischen Protonen, deren Peaks bei 6.44 bzw. 6.31 ppm jeweils als Dublett ($J = 1.9\text{Hz}$) erscheinen, lässt sich zusammen mit den Schutzgruppenpeaks bei 5.14 und 5.12 ppm bzw. 3.47 und 3.45 ppm sowie dem Peak der alpha-Carbonyl-Protonen bei 2.47 der Erhalt des Substitutionsmusters am Benzolring, der Schutzgruppen und der Carbonyl-Funktionalität erkennen. Die beiden Singulett bei 1.76 und 1.71 ppm, das Dublett bei 4.49 ppm sowie das Triplet von Quintupletts bei 5.40 zeigen das erfolgreiche Einführen der Prenylgruppe an. Das vollständige Fehlen eines OH-Peaks, wie er im Spektrum des Eduktes, I01, zu sehen ist, legt den Schluss nahe, dass die Prenylierung am Sauerstoff der 2-Position stattgefunden hat. Es stimmen Peak-Positionen und Kopplungskonstanten der Multipletts sehr gut mit den Literaturdaten überein.³³ Aus dem Spektrum lässt sich außerdem schließen, dass das Produkt in guter Reinheit vorliegt; es sind nur minimale „Fremdpeaks“ zu erkennen, deren Fläche sich in der Größenordnung von ca. 2-3% der Produktpeaks bewegt. Wie schon bei V03 ist auch hier ein kleiner Ethylacetat-Rest im Spektrum zu erkennen, sowie ein Peak der Aceton-Spuren zugeordnet werden kann. Mit 90% war die Ausbeute mit dem Literaturwert vergleichbar.³³

4.2.3.2 Darstellung des 3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkons, V05

4.2.3.2.1 Reaktionsschema

I05 wurde nun mit I02 kondensiert. Es erfolgt dies unter analogen Bedingungen wie bei V01.

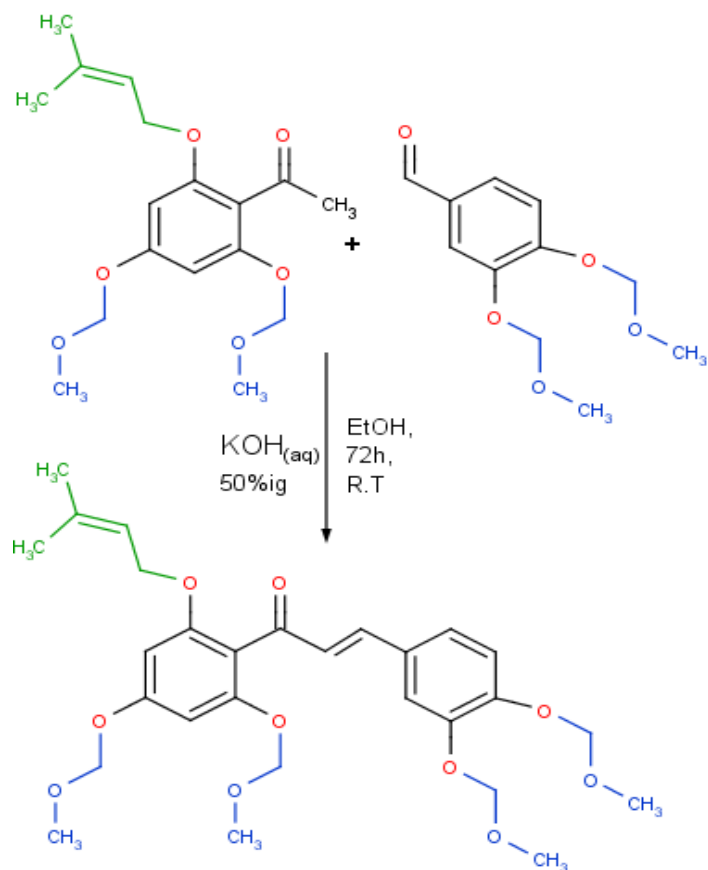
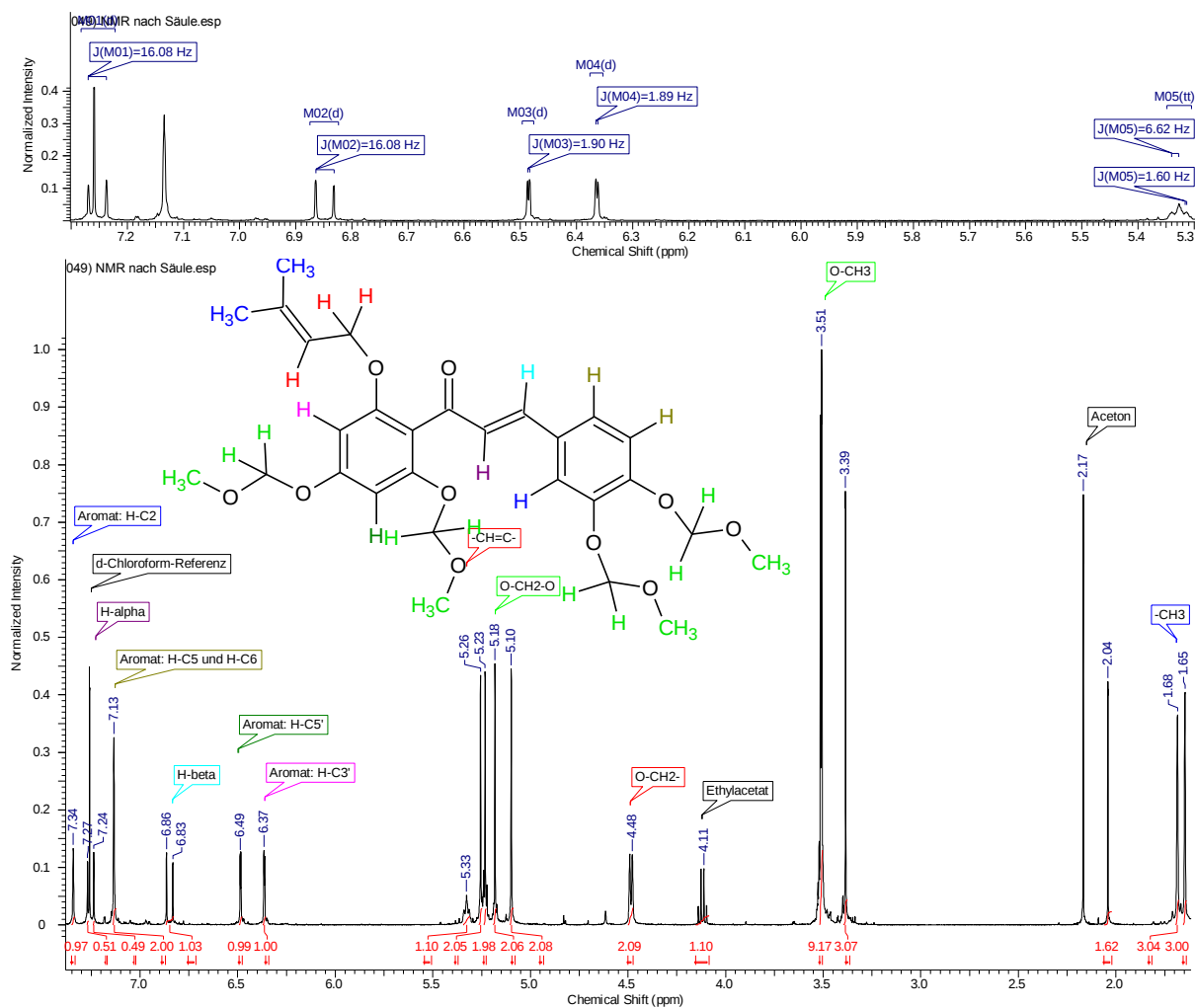


Abb. 35.: Darstellung des 3,4,4',6'-Tetra(methoxymethoxy)-2'-prenyloxychalkons, V05

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte sich anhand eines deutlich sichtbaren gelben Peaks, dass offensichtlich ein Kondensationsprodukt gebildet wurde. Es wurde dieses mittels SC (Hexan:EtOAc = 7:3) gereinigt und eine NMR-Probe der nach Reinigung und Lösungsmittelentfernung gewonnen hellgelben, hochviskosen Flüssigkeit entnommen.

4.2.3.2.2 ^1H -NMR-Spektrum



Tab. 10: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V05 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
7.34	1H	Singulett	-	Aromat: H-C2
7.25	1H	Dublett	16.1	H-alpha
7.13	2H	Singulett	-	Aromat: H-C5, H-C6
6.84	1H	Dublett	16.1	H-beta
6.49	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C5'
6.37	1H	Dublett	1.9	Aromat: H-C3'
5.33	1H	Triple von Quintupletts	6.6 bzw. 1.6-	-CH=
5.26	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.23	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.18	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.10	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
4.48	2H	Dublett	6.6-	O-CH ₂ -
3.51	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.50	2*3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.39	3H	Singulett	-	O-CH ₃

1.68	3H	Singulett	-	Prenyl-CH ₃
1.65	3H	Singulett	-	Prenyl-CH ₃

Wie auch schon beim 2'-Methoxy-3,4,4',6'-(methoxymethoxy)chalcon zeigen auch hier die 3 Protonen des B-Rings nicht das erwartete Muster (siehe 4.1.2), sondern lediglich ein 1H Singulett bei 7.34 ppm sowie ein 2H Singulett bei 7.13 ppm. Es fällt auf, dass die beiden Verbindungen, deren 2'-OH-Gruppe verethert ist (unabhängig ob mit Methyl oder Prenyl-Ether), dieses Peak-Muster der B-Ring-Protonen aufweisen.

Die beiden Peaks der Doppelbindung bei 7.25 und 6.84 ppm weisen wieder die typische weite Aufspaltung auf (16.1 Hz). Es besteht somit kaum Zweifel, dass die Kondensation, wie erwartet stattgefunden hat. Die beiden aromatischen Protonen des A-Rings erscheinen als Dubletts ($J = 1.9$ Hz) bei 6.49 bzw. 6.37 ppm und zeigen zusammen mit den gegenüber I05 nur leicht geshifteten Prenyl-Peaks, dass das Substitutionsmuster des A-Rings erhalten geblieben ist. Auch die Peaks der Schutzgruppen-Protonen sind vollständig vorhanden und an den zu erwartenden Positionen.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass tatsächlich V05 dargestellt wurde.

Literaturdaten zu dieser Verbindung sind nicht verfügbar. Der Peak, der dem Ethylacetat zugeordnet werden kann, ist in diesem Falle nicht vernachlässigbar klein. Es handelt sich dabei um den O-CH₂-Peak, der also 2 Protonen repräsentiert. Das Integral des Ethylacetat-Peaks ergibt einen relativen Wert von 1, was bedeutet, dass die NMR-Probe 50% Ethylacetat enthielt, was grundsätzlich nicht störte, aber für die Ermittlung der Ausbeute berücksichtigt werden musste. Trotz der Berücksichtigung des oben beschriebenen Umstandes war die Ausbeute mit 80 % recht hoch. Auch hier ist, aus Mangel an dementsprechenden Daten, kein direkter Literaturvergleich möglich.

4.2.4 Synthese des 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V06

Für die Synthese von V06 musste vor der Kondensationsreaktion die Prenylgruppe von I05 an die 3-Position des Acetophenons überführt werden. Es wurde dies mit einer thermischen Umlagerung erreicht. Der so dargestellte 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon wurde dann mit I02 kondensiert.

4.2.4.1 Darstellung des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I06

4.2.4.1.1 Reaktionsschema

Die Prenylgruppe, die bei I05 durch Veretherung der 6-OH-Gruppe eingeführt wurde, wurde zur Gewinnung von I06 thermisch auf die 3-Position, direkt am Aromaten, umgelagert. Es erfolgte dies in N,N-Dimethylanilin bei 180°C unter Stickstoffatmosphäre.

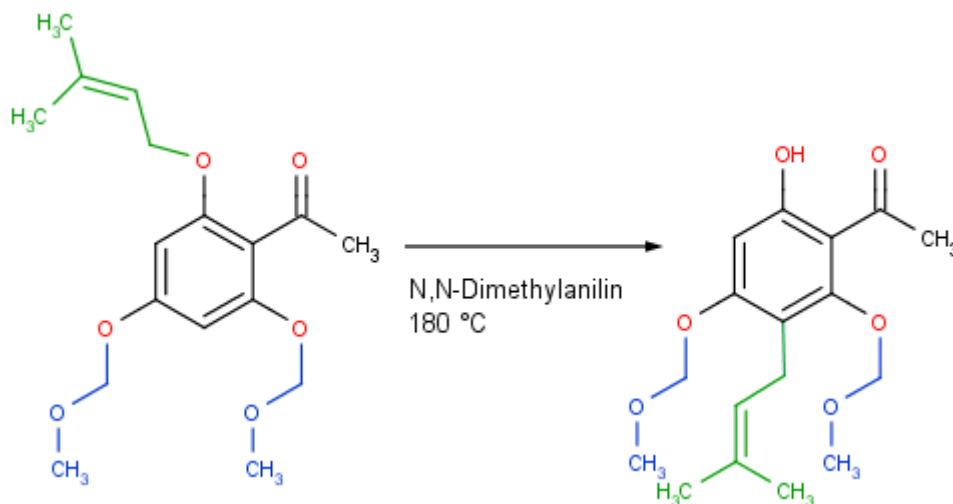


Abb. 37.: Darstellung des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I06

Die DC-Verfolgung der Reaktion zeigte neben einem Peak, der dem Edukt zugeordnet werden konnte, 2 weitere Peaks. Durch SC (Hexan: EtOAc = 7:3) wurden die Stoffe voneinander getrennt und es wurde von beiden Fraktionen nach Entfernung des Lösungsmittels NMR-Proben genommen, wobei eine das zu dem Produkt passende Spektrum aufwies. Das andere Spektrum konnte keiner bestimmten Substanz zugeordnet werden. Auch der Peak, der mittels DC dem Edukt zugeordnet wurde, wurde bei der SC gesammelt und mittels NMR-Messung konnte die DC-Zuordnung bestätigt werden und somit das Edukt für eine weitere Verwendung rückgewonnen werden

Auffallend war, dass die Edukt-Fraktion die größte der 3 Fraktionen darstellte, dass also die Reaktion nur sehr unzureichenden Umsatz lieferte. Jedoch konnte weder durch längere Reaktionszeit, noch durch Temperaturerhöhung eine Verbesserung des Umsatzes erzielt werden. Auch in der Literatur wird dies als limitierender Faktor der Reaktion beschrieben.³³

4.2.4.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

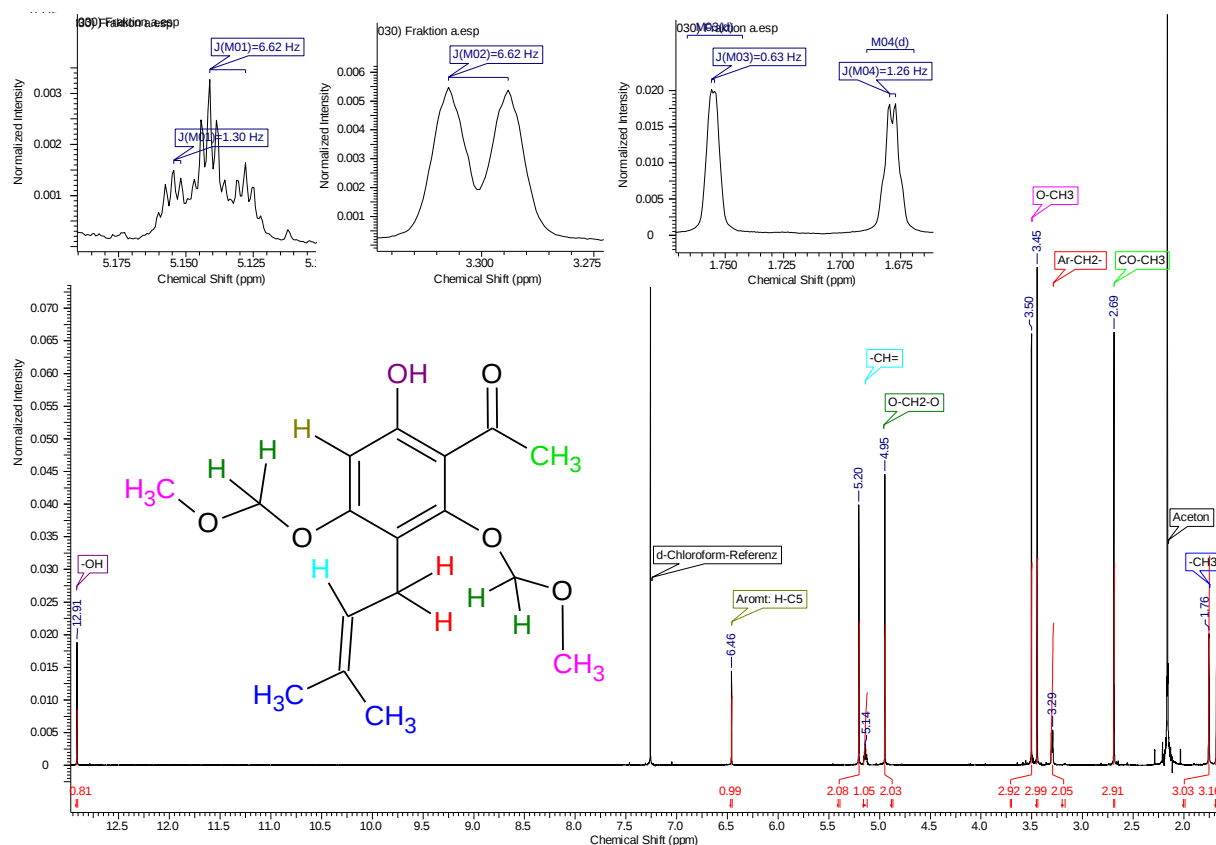


Abb. 38.: ^1H -NMR-Spektrum des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I06 in CDCl_3

Tab. 11: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I06 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
12.91	1H	Singulett	-	OH
6.46	1H	Singulett	-	Aromat: H-C5
5.20	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.14	1H	Triplet von Quintupletts	6.6 bzw. 1.3	-CH=
4.95	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.50	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.45	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.30	2H	Dublett	6.6	Ar-CH ₂ -
2.69	3H	Singulett	-	CO-CH ₃
1.76	3H	Dublett	0.6	-CH ₃
1.68	3H	Dublett	1.3-	-CH ₃

Das im tiefen Feld gelegene OH-Proton bei 12.91 ppm zeigt, dass die Umlagerung insofern jedenfalls funktioniert hat, als die freie OH-Gruppe wieder als solche vorhanden und nicht mehr verethert ist. Eine weitere Bestätigung der Zielverbindung stellt das Singulett im aromatischen Bereich bei 6.46 ppm dar. Zusammen mit dem Fehlen sonstiger aromatischer

Peaks zeigt es eindeutig, dass der aromatische Ring an einer zusätzlichen Position einen Substituenten trägt. Ob dies die 3- oder die 5-Position ist, lässt sich anhand des Protonenspektrums alleine nicht sagen. Ein Vergleich mit den entsprechenden Spektren in der Literatur zeigt, dass es sich tatsächlich um die 3-Position handelt.³³ Das Triplet von Quintupletts bei 5.14 ppm ($J = 6.6$ bzw. 1.3 Hz), die beiden Prenyl-CH₃ Dubletts bei 1.76 und 1.68 ppm sowie das gegenüber I05 erheblich geshiftete 2H Dublett bei 3.30 ppm zeigen, dass es sich bei besagtem Substituenten um die Prenylkette handelt. Der erwähnte shift des 2H Dubletts von 4.49 ppm beim Edukt (O-CH₂-) auf 3.30 beim Produkt (Aromat-CH₂-) ist eine weitere Bestätigung, dass die Prenylkette sich nun direkt am aromatischen Ring befindet. Das Vorhandensein der Schutzgruppenpeaks bei 5.20 und 4.95 ppm bzw. 3.50 und 3.45 ppm sowie des alpha-Carbonyl-Peaks bei 2.69 ppm bestätigen, dass das Molekül abgesehen von der Umlagerung der Prenylkette unverändert geblieben ist.

Das Spektrum steht in gutem Übereinklang mit Literaturdaten.³³

Interessanter Weise ist hier eine minimale Aufspaltung der Signale der Prenyl-CH₃-Protonen zu erkennen (1.3 bzw. 0.6 Hz), weshalb sie hier als Dubletts angeführt werden. In der Literatur sind sie aber häufig auch als Singulets ausgewiesen.³³ Die Aufspaltung kommt vermutlich durch eine Kopplung über die Doppelbindung mit dem einzelnen Proton der Prenylkette zustande, die hier stärker ausgeprägt ist, als bei der O-Prenylierten Spezies. Aufgrund der sichtbaren Aufspaltung lässt sich auch das stärker aufgespaltene ($J = 1.3$ Hz) Signal bei 1.68 ppm der zum einzelnen Proton trans-ständigen CH₃-Gruppe zuordnen.

Abseits von Aceton, das vermutlich bei der NMR-Proben-Bereitung in die Probe gelangte und nicht im Produkt selbst vorhanden war, lässt das Spektrum auf keine Fremdstoffe in der Probe schließen. Es kann daher von einer guten Reinheit (99%) des Produktes ausgegangen werden. Die Ausbeute von 35-40% war mäßig. Es wird dies aber auch in der Literatur so beschrieben.³³

4.2.4.2 Darstellung des 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V06

4.2.4.2.1 Reaktionsschema

I06 wurde nun mit I02 kondensiert. Es erfolgt dies unter analogen Bedingungen wie bei V01.

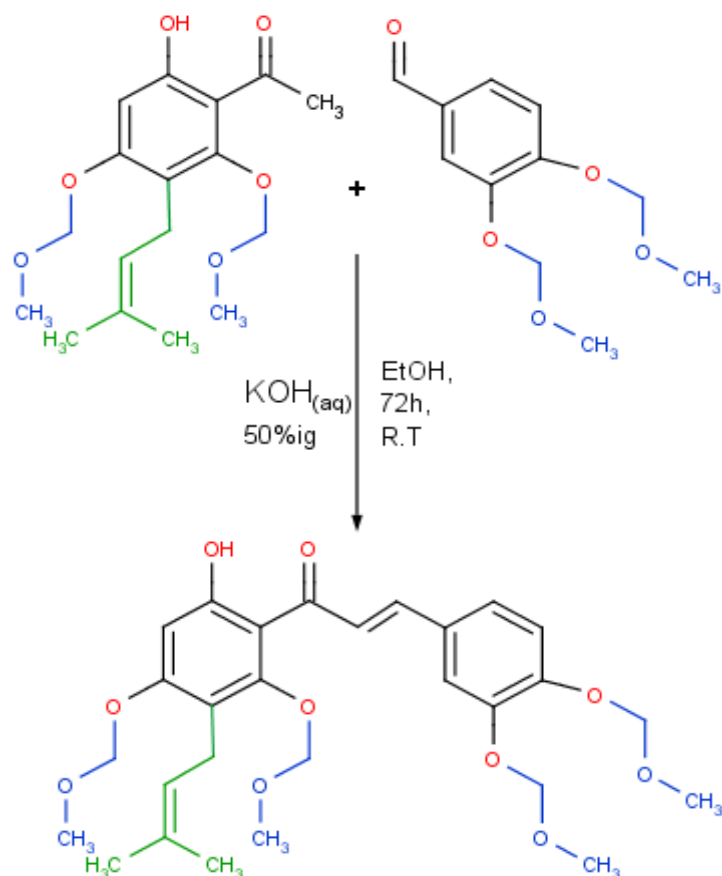
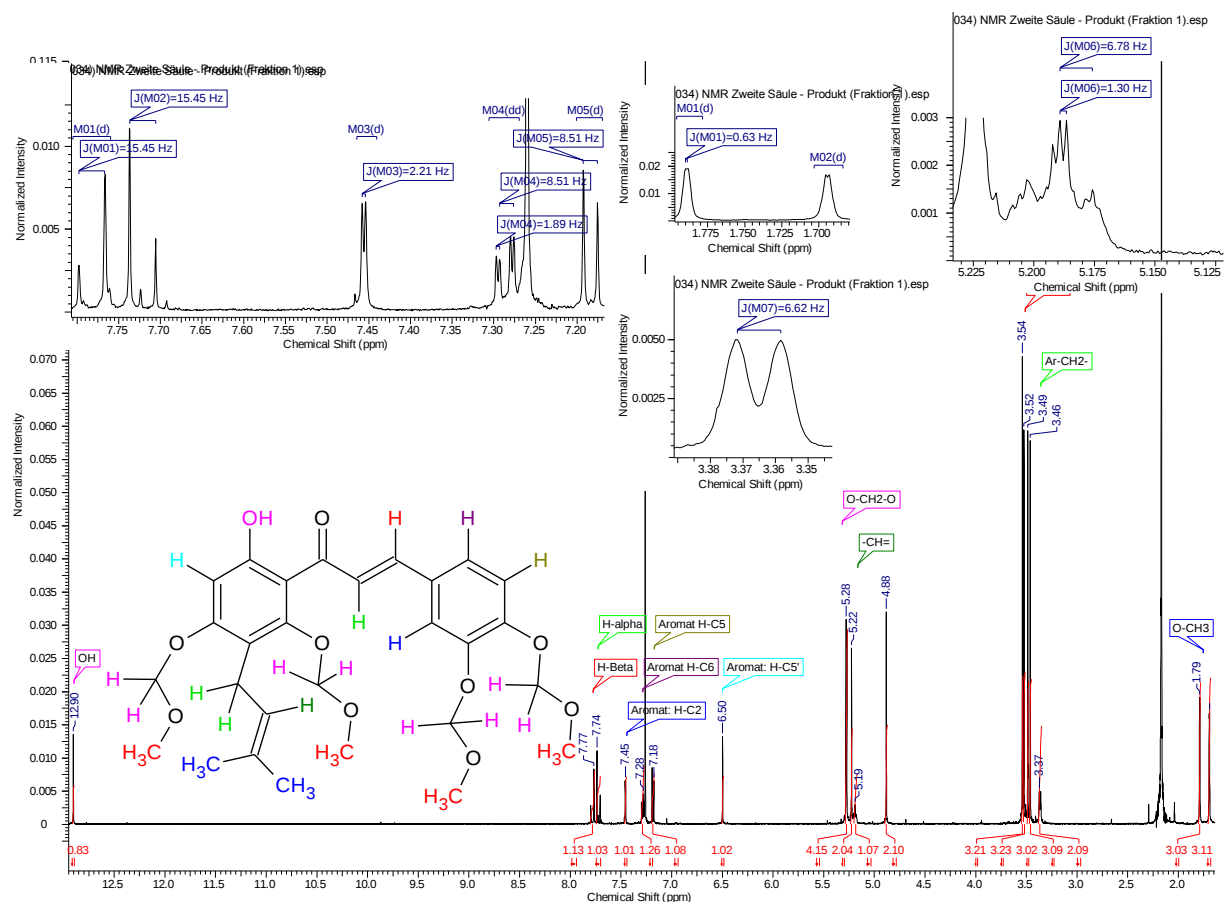


Abb. 39.: Darstellung des 6'-Hydroxy- 2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V06

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte sich anhand eines deutlich sichtbaren gelben Peaks, dass offensichtlich ein Kondensationsprodukt gebildet wurde. Darüber hinaus war ein weiterer gelber Peak mit fast gleichem R_f – Wert zu erkennen. Es erwies sich die SC-Reinigung (Hexan:EtOAc = 1:1) dementsprechend als recht schwierig und es konnte keine vollständige Trennung der beiden Peaks erzielt werden. Eine Verbesserung der Auftrennung durch alternative Laufmittelzusammensetzung konnte nicht erreicht werden. Bei der SC-Reinigung wurden beide Fraktionen gesammelt und mittels NMR bestimmt. Die größere der beiden erwies sich als dem Produkt zugehörig. Die andere konnte keiner bestimmten Substanz zugeordnet werden.

4.2.4.2.2 ^1H -NMR-Spektrum



Tab. 12: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V06 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
12.90	1H	Singulett	-	OH
7.78	1H	Dublett	15.5	H-alpha
7.73	1H	Dublett	15.5	H-beta
7.45	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C2
7.29	1H	Dublett von Dubletts	8.5 bzw. 1.9	Aromat: H-C6
7.19	1H	Dublett	8.5	Aromat: H-C5
6.50	1H	Singulett	-	Aromat: H-C5'
5.28	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.27	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.22	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.19	1H	Triplet von Quintupletts	6.6 bzw. 1.3	-CH=
4.88	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.54	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.52	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.49	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.46	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.36	2H	Dublett	6.6	Ar-CH ₂ -
1.79	3H	Dublett	0.6	Prenyl-CH ₃

1.69	3H	Dublett	1.3	Prenyl-CH ₃
------	----	---------	-----	------------------------

Im tiefen Feld befindet sich wieder das Signal des OH-Protons bei 12.90 ppm. Bei 7.78 bzw. 7.73 ppm folgen die Dubletts der Doppelbindung, die in diesem Fall sehr nahe beieinander liegen und wiederum die charakteristische weite Aufspaltung von 15.5 Hz aufweisen. Die aromatischen Protonen des B-Rings zeigen hier die erwartete Struktur (siehe Kapitel 4.1.2.2): bei 7.45 ppm ist das enge Dublett ($J = 2.2$ Hz) des C2-Protons zu sehen. Es folgt das Dublett von Dubletts ($J = 8.5$ bzw. 1.9 Hz) des C6-Protons bei 7.29 ppm und schließlich das weite Dublett ($J = 8.5$ Hz) des C5-Protons bei 7.19 ppm. Das aromatische Proton des A-Rings erscheint bei 6.50 ppm und zeigt im Verbund mit den Signalen der Prenylkette, dem Triplet von Quintupletts bei 5.19 ppm, dem Dublett bei 3.36 ppm sowie den beiden Dubletts bei 1.79 bzw. 1.69 ppm, den Erhalt des Substitutionsmusters an. Auch die Peaks der Schutzgruppen sind vollständig an den erwarteten Positionen. Als Literatur-Vergleich steht in diesem Fall nur ein etwas älterer Artikel zur Verfügung. Das dort genannte NMR Spektrum wurde mit 40 MHz vermessen und weist daher gewisse Unterschiede zu dem hier abgebildeten auf.³⁴ Aufgrund der oben angeführten Argumentation und der Ähnlichkeit mit dem Literatur-Spektrum wurde aber trotzdem davon ausgegangen, dass tatsächlich V06 synthetisiert wurde. Ein weiteres Literatur-Argument für die Richtigkeit der Protonenzuordnung ist das extrem ähnliche, literaturmäßig gut bekannte, Spektrum von V07, das mit dem von V06 in sehr gutem Übereinklang steht (siehe Kapitel 4.2.5.1.2). Außer einem recht markanten Aceton-Peak, der aber von der Probenbereitung stammt, sind kaum Fremdpeaks im Spektrum zu erkennen. Es kann von guter Reinheit (98%) der Probe ausgegangen werden. Die Ausbeute war mit 19% gering, was mit der Problem-behafteten Reinigung zu erklären ist. Ein direkter Literaturvergleich ist nicht möglich.

4.2.5 Synthese des 6'-Hydroxy- 2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V07

Für die Synthese von V07 wurde in Analogie zu V06 der 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon mit dem 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyd kondensiert.

4.2.5.1 Darstellung des 6'-Hydroxy-2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V07

4.2.5.1.1 Reaktionsschema

I06 wurde nun mit I04 kondensiert. Es erfolgt dies unter analogen Bedingungen wie bei V06.

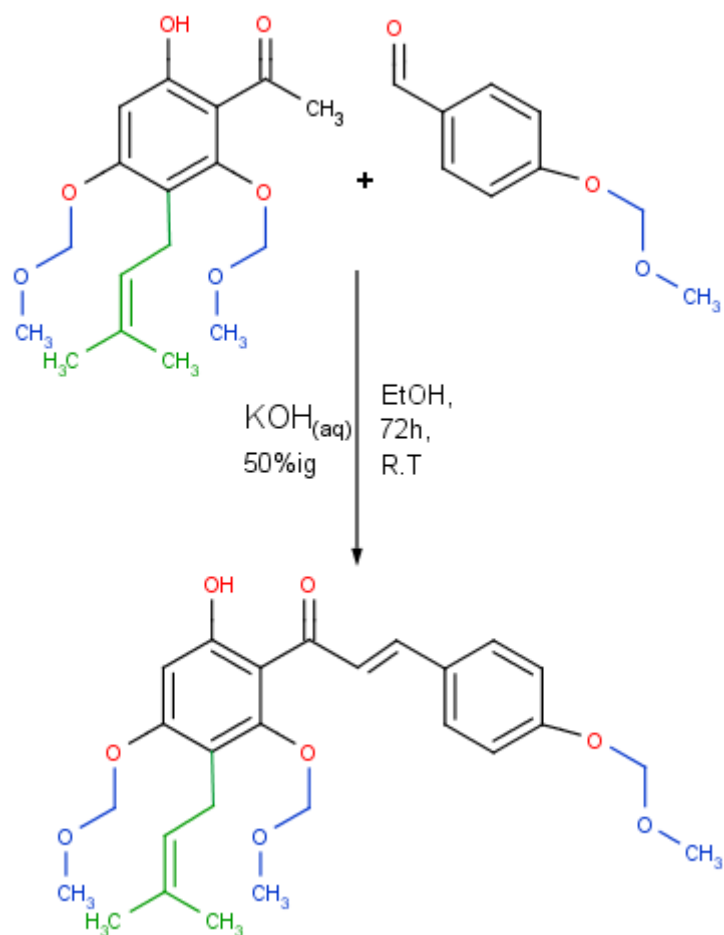


Abb. 41.: Darstellung des 6'-Hydroxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V07

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte sich anhand eines deutlich sichtbaren gelben Peaks, dass offensichtlich ein Kondensationsprodukt gebildet wurde. Auch hier wurde dieser von einem weiteren gelben Peak mit extrem ähnlichem Laufverhalten quasi überlagert, was wiederum die SC-Reinigung (Hexan:EtOAc = 7:3) sehr verkomplizierte. Von den gewonnen dunkelgelben, hochviskosen Flüssigkeiten wurde eine NMR Probe genommen. Die größere Fraktion konnte so dem Produkt zugeordnet werden. Die andere wurde nicht näher bestimmt.

4.2.5.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

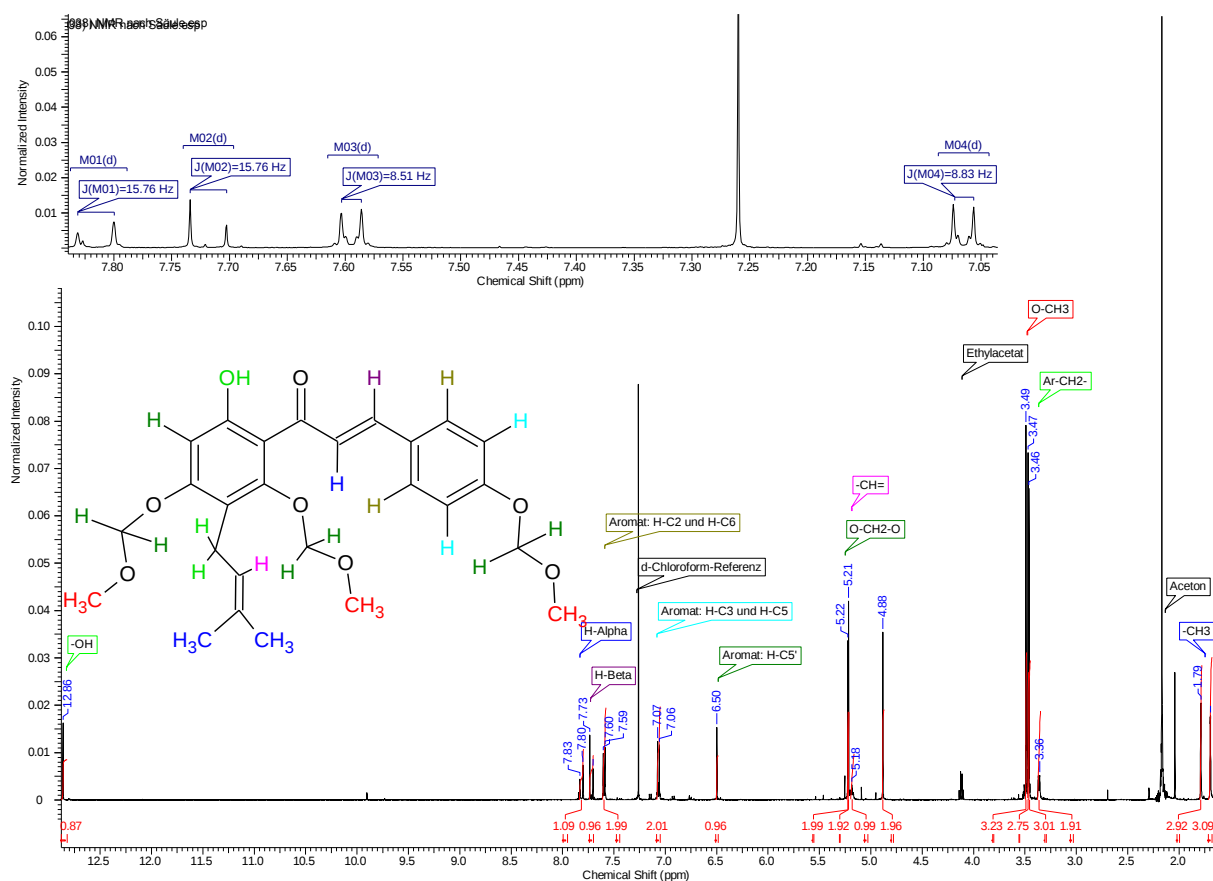


Abb. 42.: ^1H -NMR-Spektrum des 6'-Hydroxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenyloxychalkons, V07 in CDCl_3

Tab. 13: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V07 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
12.86	1H	Singulett	-	OH
7.82	1H	Dublett	15.8	H-alpha
7.72	1H	Dublett	15.8	H-beta
7.60	2H	Dublett von Triplets	8.5 bzw. 2.5	Aromat: H-C2, H-C6
7.07	2H	Dublett von Triplets	8.8 bzw. 2.5	Aromat: H-C3, H-C5
6.50	1H	Singulett	-	Aromat: H-C5'
5.22	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.21	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.18	1H	Triplet von Quintuplets	6.6 bzw. 1.3	-CH=
4.88	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.49	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.47	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.46	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.36	2H	Dublett	6.6	Ar-CH ₂ -
1.79	3H	Dublett	0.6	Prenyl-CH ₃
1.69	3H	Dublett	1.3	Prenyl-CH ₃

Die Protonen des A-Rings und seiner Substituenten liefern im Wesentlichen dieselben Peaks wie bei V06. Die Protonen der Doppelbindung zeigen die erwartete weite Aufspaltung ($J = 15.8$ Hz) und sind gegenüber V06 leicht geshiftet.

Die aromatischen Protonen des B-Rings zeigen dasselbe Muster wie dies bei I04 bereits besprochen wurde und sind als Dubletts von Triplets ($J = 8.5$ bzw. 2.5 Hz) bei 7.60 bzw. 7.07 ppm zu sehen.

Auch die Schutzgruppen-Peaks sind an ihren erwarteten Positionen. Das Spektrum steht in sehr gutem Einklang mit Literaturdaten.³³

Außer dem von der Probenbereitung stammenden Aceton-Peak ist hier auch ein nicht zu vernachlässigender Ethylacetat-Peak zu erkennen. Es wurde dies im Weiteren bei der Ermittlung der Ausbeute berücksichtigt.

Diese war mit 24% ähnlich niedrig wie bei V06 und auch signifikant niedriger als in der Literatur (40-45%).³³ Es fällt auf, dass sowohl in der Literatur als auch bei den hier durchgeführten experimentellen Arbeiten, die Ausbeuten der Verbindungen, die an der 6'-Position eine freie OH-Gruppe tragen deutlich geringer sind als gegenüber den Veretherten.

4.2.6 Synthese des 6'-Methoxy-2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V08

Für die Synthese von V08 wurde vor der Kondensationsreaktion die freie OH-Gruppe des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons (I06) zusätzlich noch methyliert. Es erfolgte dies analog zur Methylierung von I01. Anschließend wurde mit I04 kondensiert.

4.2.6.1 Darstellung des 6-Methoxyoxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I07

4.2.6.1.1 Reaktionsschema

Mit Dimethylsulfat als Methylierungsreagens und Tetrabutylammonium-iodid als Phasentransferkatalysator wurde I06 in DCM/Wasser methyliert.

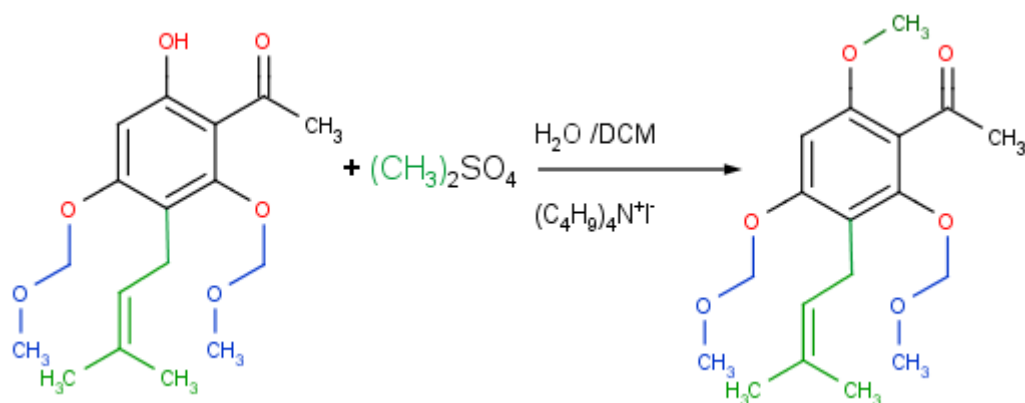


Abb. 43.: Darstellung des 6-Methoxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, 107

Auch bei dieser Veretherung der freien OH-Gruppe zeigte sich bei DC-Verfolgung der Reaktion, dass das Produkt einen geringeren R_f -Wert als das Edukt aufwies (siehe Kapitel 4.2.1.1.1 bzw. 4.2.3.1.1). Ansonsten wies die DC auf einen recht guten, fast vollständigen Reaktionsverlauf hin.

Nach Reinigung des Rohprodukts mit SC (Hexan: EtOAc = 7:3) wurde eine NMR Probe genommen.

4.2.6.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

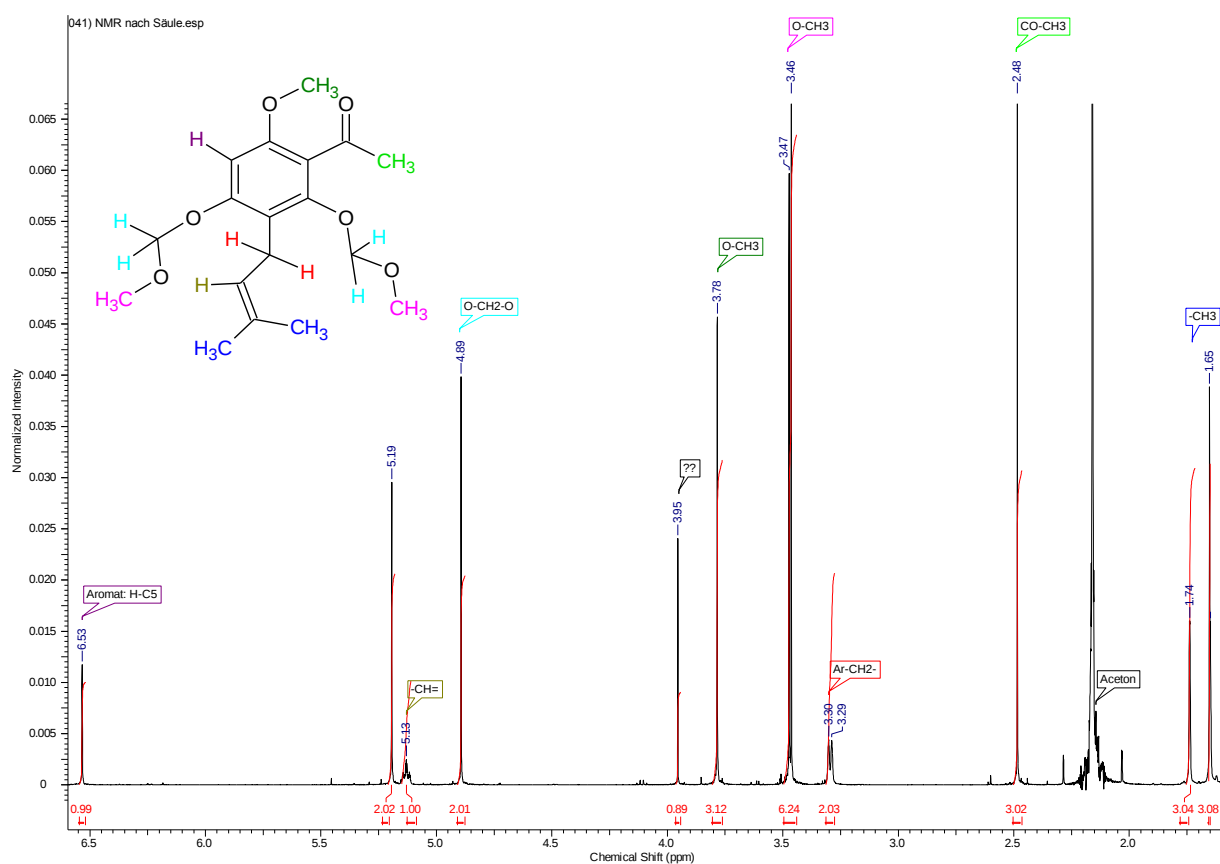


Abb. 44.: ^1H -NMR-Spektrum des 6-Methoxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenons, I07 in CDCl_3

Tab. 14: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I07 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
6.53	1H	Singulett	-	Aromat: H-C5
5.19	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.13	1H	Triplet von Quintupletts	6.6 bzw. 1.3	-CH=
4.89	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.78	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.47	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.46	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.30	2H	Dublett	6.6	O-CH ₂ -
2.48	3H	Singulett	-	CO-CH ₃
1.74	3H	Dublett	0.6	-CH ₃
1.65	3H	Dublett	1.3-	-CH ₃

Das Spektrum zeigt im Wesentlichen dieselben Peaks, wie das des Eduktes (Details siehe 4.2.4.1.2). Lediglich ein Peak bei 3.78 ppm ist zusätzlich vorhanden und zeigt das erfolgreiche Einführen der Methylgruppe an. Dementsprechend ist im tiefen Feld, im Bereich der OH-Protonen kein Peak zu erkennen. Es fällt auf, dass bei 3.95 ppm ein relativ großer Fremdpeak zu sehen ist. Dieser kann keinem Lösungsmittelrest zugeordnet werden. Es muss sich dabei wohl um irgendein Nebenprodukt handeln, dass nicht abgetrennt werden konnte. Ansonsten stimmt das Spektrum sehr gut mit den in der Literatur zu findenden Daten überein.³³ Mit 88% war die Ausbeute ähnlich hoch wie in der Literatur.³³

4.2.6.2 Darstellung des 6'-Methoxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V08

4.2.6.2.1 Reaktionsschema

I07 wurde nun mit I04 kondensiert. Es erfolgt dies unter analogen Bedingungen wie bei V01.

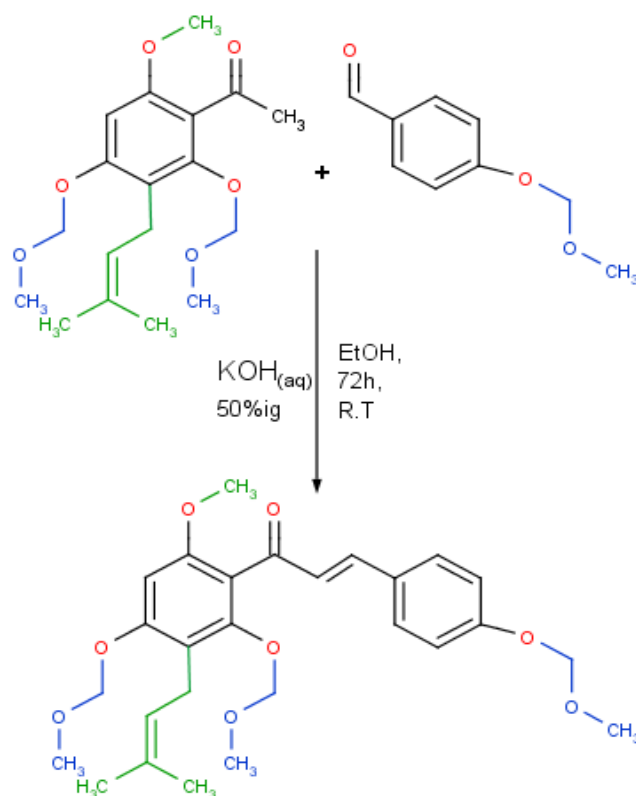


Abb. 45.: Darstellung des 6'-Methoxy-2',4',4-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkons, V08

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigten sich bei genauer Betrachtung zwei gelbe Peaks, die sehr nahe beieinander liegen. Es hatte sich also offensichtlich auch hier ein schwer abzutrennendes Nebenprodukt gebildet. Nichtsdestotrotz wurde versucht mittels SC (Hexan:EtOAc = 7:3) zwei reine Fraktionen zu gewinnen, von denen die größere mittels NMR-Messung als dem Produkt zugehörig identifiziert wurde.

4.2.6.2.2 ^1H -NMR-Spektrum

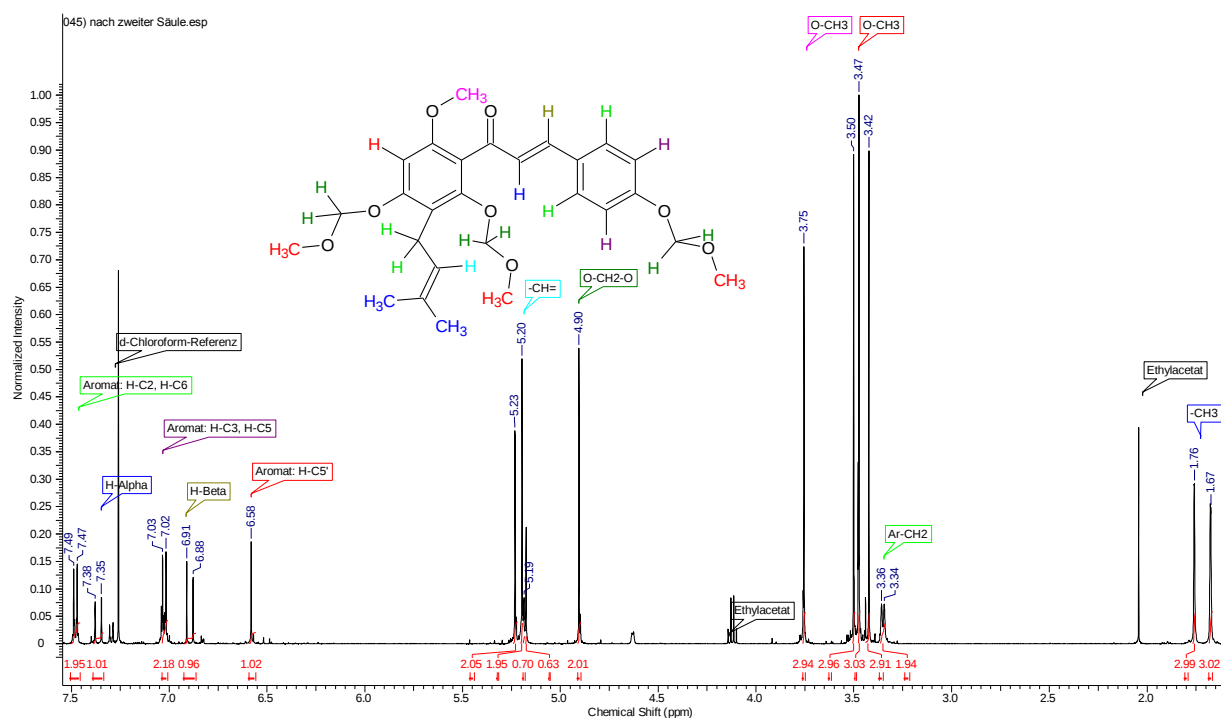


Abb. 46.: ^1H -NMR-Spektrum des 6'-Methoxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenyloxychalkons, V08 in CDCl_3

Tab. 15: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V08 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
7.48	2H	Dublett von Triplets	8.5 bzw. 2.5	Aromat: H-C2, H-C6
7.37	1H	Dublett	15.9	H-alpha
7.03	2H	Dublett von Triplets	8.5 bzw. 2.5	Aromat: H-C3, H-C5
6.89	1H	Dublett	15.9	H-beta
6.58	1H	Singulett	-	Aromat: H-C5'
5.23	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.20	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.19	1H	Triplet von Quintuplets	6.6 bzw. 1.3	-CH=
4.90	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.75	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.50	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.47	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.42	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.35	2H	Dublett	6.6	Ar-CH ₂ -
1.76	3H	Dublett	0.6	Prenyl-CH ₃
1.67	3H	Dublett	1.3	Prenyl-CH ₃

Das Spektrum ist im Wesentlichen dasselbe wie das von V07 (Details siehe dort). Ein Unterschied ergibt sich bei den Protonen der Doppelbindung, deren Peaks durch die Methylierung der 6'-OH-Gruppe doch deutlich geshiftet werden und als die bekannten weiten

Dubletts ($J = 15.9$ Hz) bei 7.37 bzw. 6.89 ppm liegen. Zusätzlich ist bei 3.75 ppm ein 3H Singulett für die 6'-Methylgruppe zu sehen, dafür ist kein Peak im tiefen Feld der OH-Protonen zu erkennen.

Es fällt auf, dass neben einem relativ großen Ethylacetat-Peak, auch einige nicht vernachlässigbar kleine Fremdpeaks zu sehen sind. Diese stammen vermutlich von dem in 4.2.6.2.1 erwähnten Nebenprodukt, dass trotz zweimaligem Säulens nicht vollständig abgetrennt werden konnte.

Ansonsten stimmt das Spektrum perfekt mit den Literaturdaten überein.³³ Mit 44% ist die Ausbeute signifikant niedriger als in der Literatur (66%).³³ Es wird dies auf die problematische SC-Reinigung zurückgeführt. Trotzdem ist die Ausbeute erheblich höher als bei der nicht-methylierten Verbindung, V07.

4.3 Synthese und Charakterisierung des 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkons, V09

Mit der in 2.3.3 beschriebenen Methode soll V09 synthetisiert werden. Dazu wurde aus dem kommerziell erhältlichen 2-Methoxyanilin (m-Anisidin) mittels Friedel-Crafts-Acetylierung der 2-Amino-4-methoxyacetophenon hergestellt. Dieser wurde dann mit I02 kondensiert.

4.3.1 Darstellung des 2-Amino-4-methoxyacetophenons, I08

4.3.1.1 Reaktionsschema

Mit Acetonitril als Reagens und Aluminiumtrichlorid und Bortrichlorid als Katalysator wurde das 2-Methoxyanilin acetyliert, wie es in 2.3.3 beschrieben ist.

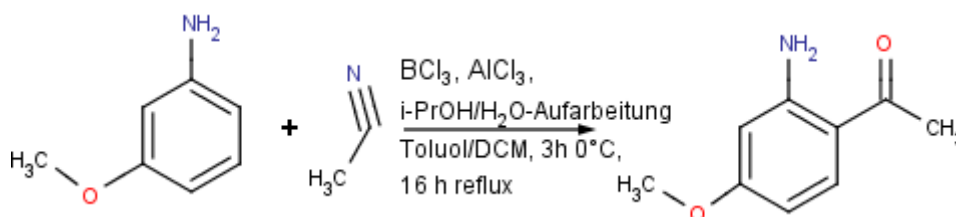


Abb. 47.: Darstellung des 2-Amino-4-methoxyacetophenons, I08

Nach Reinigung des Rohprodukts durch Umkristallisation wurde eine NMR Probe genommen.

4.3.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

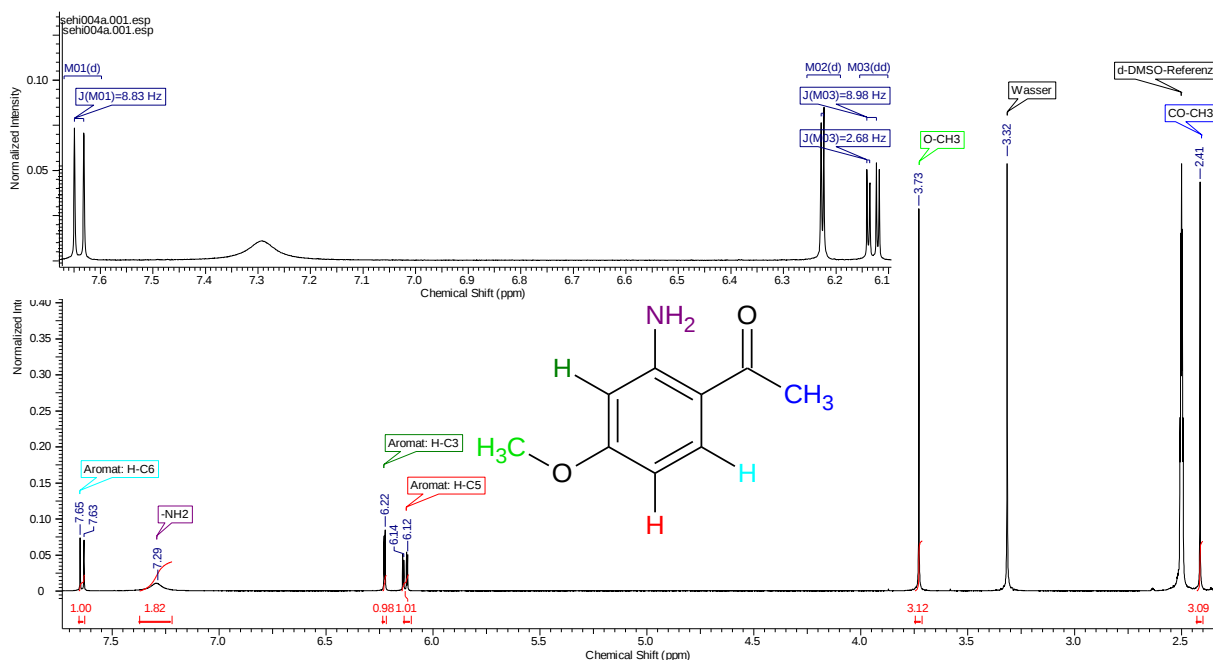


Abb. 48.: ^1H -NMR-Spektrum des 2-Amino-4-methoxyacetophenons I08 in d-DMSO

Tab. 16: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I08 in d-DMSO:

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J , [Hz]	Protonenzuordnung
7.64	1H	Dublett	8.8	Aromat: H-C6
7.29	2H	Singulett	-	-NH ₂
6.22	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3
6.13	1H	Dublett von Dubletts	8.8 bzw. 2.5	Aromat: H-C5
3.73	3H	Singulett	-	O-CH ₃
2.41	3H	Singulett	-	CO-CH ₃

Der Peak bei 2.41 ppm zeigt, dass die Acetyl-Funktionalität erfolgreich am aromatischen Ring eingeführt wurde. Das Peak-Muster der aromatischen Protonen mit dem weiten Dublett ($J = 8.8$ Hz), dem engen Dublett ($J = 2.5$ Hz) und dem Dublett von Dubletts ($J = 8.8$ bzw. 2.5 Hz) bei 7.64, 6.22 und 6.13 ppm zeigt, dass die Acetyl-Funktionalität entweder ortho- oder para zur Amino-Gruppe steht. Welches von beiden der Fall ist, lässt sich aufgrund des ^1H -NMR-Spektrums alleine nicht unterscheiden, die Bevorzugung der ortho-Position bei den gegebenen Reaktionsbedingungen (siehe Kapitel 2.3.3) sowie die sehr gute Übereinstimmung mit Literaturdaten³⁶ lässt aber trotzdem auf eine ortho-Einführung der Acetyl-Funktionalität schließen.

Die Peaks bei 3.73 ppm sowie bei 7.29 ppm zeigen, dass sowohl die Methoxy-Gruppe als auch die Amino-Gruppe selbst unverändert sind. Es besteht somit kein Zweifel, dass I08

synthetisiert wurde.

Das abgebildete Spektrum wurde mit d-DMSO als Lösungsmittel aufgenommen, um die Sichtbarkeit der Stickstoff-Protonen zu erhöhen.²⁹ In der Literatur ist lediglich ein mit d-Chloroform gemessenes Spektrum vorhanden. Dieses stimmt mit dem hier nicht abgebildeten, aber zusätzlich in d-Chloroform gemessenen Spektrum sehr gut überein.³⁶ Die Ausbeute war mit 32% geringfügig niedriger als in der Literatur (40-45%).²⁸

4.3.2 Darstellung des 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkons, V09

4.3.2.1 Reaktionsschema

I08 wurde nun mit I02 kondensiert. Es erfolgte dies unter ähnlichen Bedingungen wie V01, mit 3M NaOH als Base und einer kürzeren Reaktionszeit von 24 h.

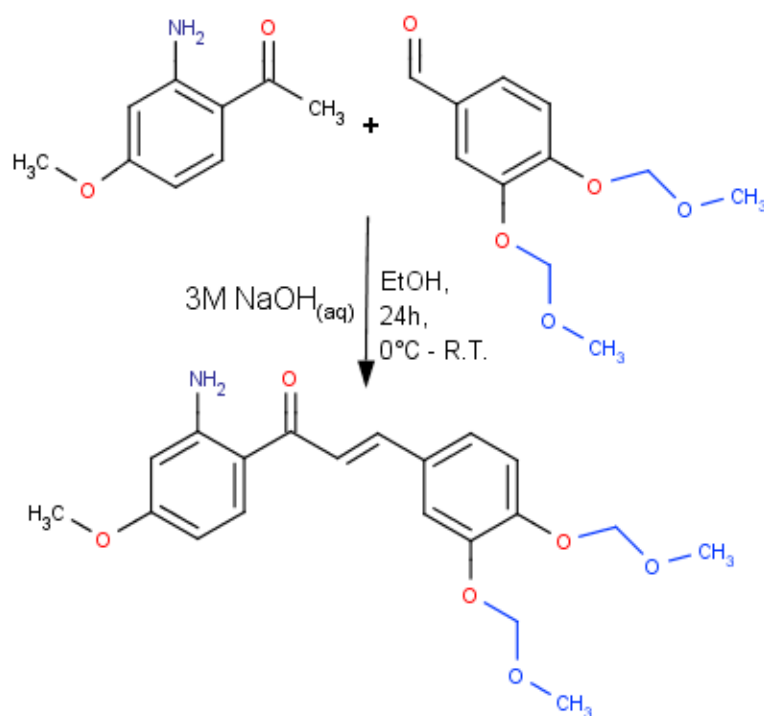


Abb. 49.: Darstellung des 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkons, V09

Bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung zeigte ein gelber Peak, dass offensichtlich ein Kondensationsprodukt entstanden war. Dieses wurde mittels SC (Hexan:EtOAc = 7:3) gereinigt und von dem so erhaltenen gelben Feststoff wurde eine NMR-Probe genommen.

4.3.2.2 ^1H -NMR-Spektrum

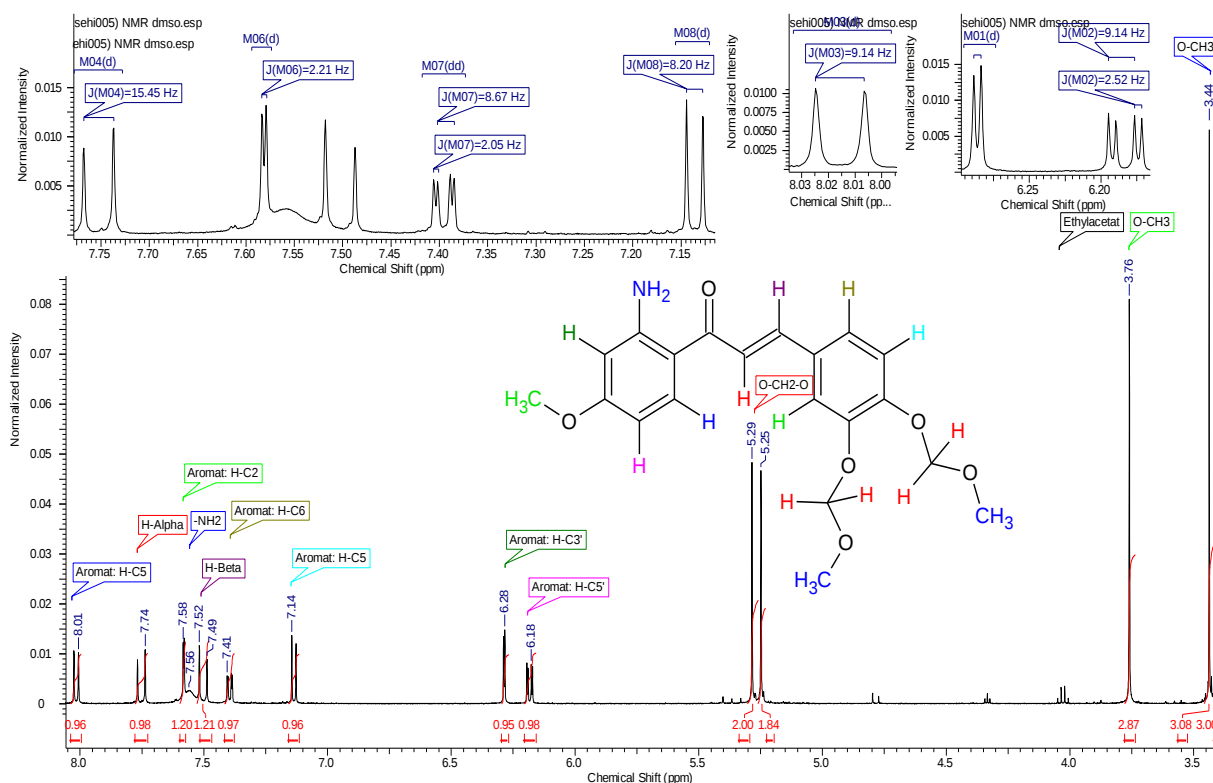


Abb. 50.: ¹H-NMR-Spektrum des 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkons, V09 in d-DMSO

Tab. 17: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von V09 in d-DMSO:

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
8.01	1H	Dublett	9.1	Aromat:H-C6'
7.75	1H	Dublett	15.5	H-Alpha
7.58	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C2
7.56	2H	Singulett	-	-NH ₂
7.51	1H	Dublett	15.5	H-Beta
7.41	1H	Dublett von Dubletts	8.7 bzw. 2.1	Aromat: H-C6
7.13	1H	Dublett	8.2	Aromat: H-C5
6.28	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3'
6.19	1H	Dublett von Dubletts	9.1 bzw. 2.5	Aromat: H-C5'
5.29	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.25	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
3.76	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.44	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.41	3H	Singulett	-	O-CH ₃

An den beiden weit aufgespaltenen Dubletts ($J = 15.5$ Hz) bei 7.75 und 7.51 ppm lässt sich die erfolgreiche Ausbildung der trans-Doppelbindung erkennen. Das Dublett ($J = 9.1$ Hz) bei 8.01 ppm kann dem 6'-Proton zugeordnet werden und zeigt mit dem Dublett von Dubletts (9.1 bzw. 2.5 Hz) bei 6.28 ppm und dem engen Dublett (2.5 Hz) bei 6.19 ppm, dass der A-

Ring das erwartete Substitutionsmuster trägt. Das breite Singulett bei 7.56 ppm, das den Amino-Protonen zugeordnet werden kann, zeigt zusammen mit den Methoxy-Protonen bei 3.76 ppm, dass diese durch die Reaktion nicht verändert oder abgespalten wurden. Die Peaks bei 7.58, 7.41 bzw. 7.13 ppm passen zu dem erwarteten Peak-Muster der B-Ring-Protonen und können diesen somit zugeordnet werden. Zusammen mit den vollzähligen Schutzgruppensignalen zeigen sie, dass auch der B-Ring unverändert geblieben ist und die Verbindung 09 in der erwarteten Form synthetisiert wurde. Ein Vergleich mit Literaturdaten ist in diesem Fall nicht möglich, da solche nicht existieren. Außer einem relativ kleinen Ethylacetat-Peak sind keine markanten Fremdpeaks zu erkennen; es kann von guter Reinheit des Produktes ausgegangen werden. Die Ausbeute betrug 50%. Literaturdaten sind dazu keine bekannt.

4.4 Alternative Syntheseansätze

4.4.1 Chalkon-Synthese mit tBDMS-Schutzgruppe

Wie schon in 2.3.1 beschrieben wurde, liefert der etablierte Syntheseweg für Polyhydroxychalkone – bedingt vor allem durch den problematischen Entschützungsprozess – nur mäßige Ausbeuten. Es wurde bei den experimentellen Arbeiten diese Problematik mehr als bestätigt. Die in der Literatur schon mäßigen Ausbeuten wurden nicht erreicht. Eine Möglichkeit die beschriebenen Probleme zu umgehen, ist die Verwendung der labileren, leichter abzusplittenden tBDMS-Schutzgruppe, wie dies schon in 2.3.1.1 beschrieben wurde. Von besonderem Interesse war dabei, ob der von Müller als vielversprechend kommentierte Syntheseweg³⁰ auch mit den in 2.3.2 beschriebenen Reaktionen, also mit der Darstellung prenylierter Polyhydroxychalkone kompatibel ist. Es sollte dazu der 2,4,6-Trihydroxyacetophenon sowie der 3,4-Dihydroxybenzaldehyd mit tBDMS geschützt werden, um nach erfolgreicher Prenylierung des Acetophenons mit LiHMDS als Base zum entsprechenden Chalkon kondensiert zu werden. Die Abspaltung der tBDMS-Schutzgruppe sollte dann, wie in 2.3.1.1. beschrieben, unproblematisch verlaufen.

4.4.1.1 Darstellung des 2-Hydroxy-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons, 109

4.4.1.1.1 Reaktionsschema

Über die Zwischenstufe des N-tert-butyldimethylsilylimidazole, einem sehr reaktiven Silierungsreagenz, das durch die Zugabe von Imidazol und dem tBDMS-Cl gebildet wird²⁴, wurde der 2,4,6-Trihydroxyacetophenon mit der tBDMS-Schutzgruppe versehen. Es erfolgte dies in trockenem THF und Stickstoffatmosphäre bei 0°C. Wie auch bei der MOM-

Schützung, blieb die 2-Hydroxygruppe ungeschützt, was für eine Einführung der Prenylfunktionalität, wie in 2.3.2 beschrieben, auch notwendig ist.

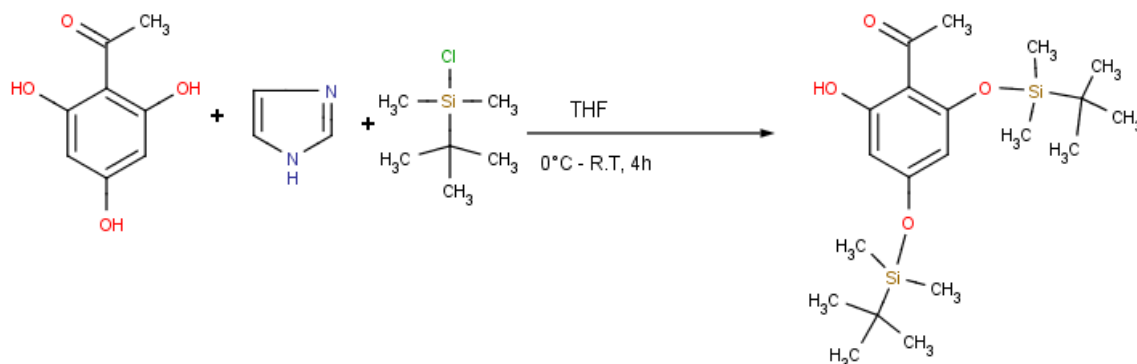


Abb. 51.: Darstellung des 2-Hydroxy-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons, I09

Die DC-Verfolgung der Reaktion zeigte eine sehr gute Umsetzung zu I09, das aufgrund seiner deutlich verringerten Polarität und damit erhöhtem R_f – Wert sehr gut vom Ausgangsstoff zu scheiden war. Die Reinigung erfolgte mittels SC (Hexan: EtOAc = 95:5) und lieferte, nach Lösungsmittelentfernung, einen hellgelben, klaren, kristallinen Feststoff.

4.4.1.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

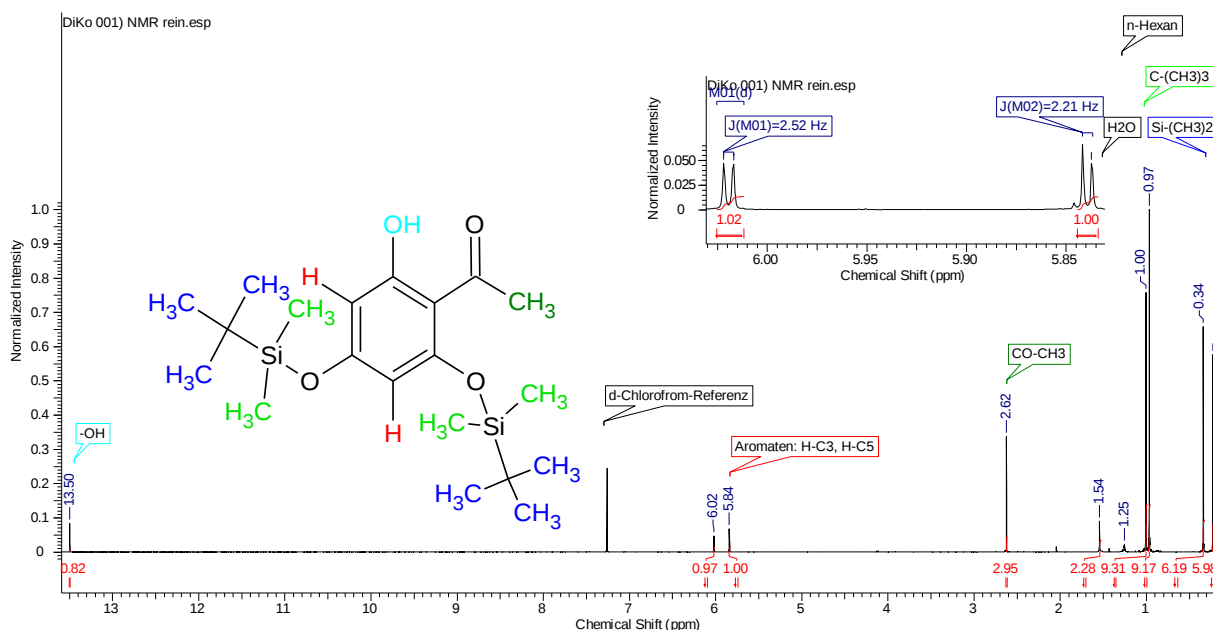


Abb. 52.: ^1H -NMR-Spektrum des 2'-Amino-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons I09 in CDCl_3

Tab. 18: Peaks des ^1H -NMR-Spektrums von I09 in CDCl_3 :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
13.50	1H	Singulett	-	OH
6.02	1H	Dublett	2.5	Aromat: H-C3/H-C5
5.84	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C3/H-C5

2.62	3H	Singulett	-	CO-CH ₃
1.00	9H	Singulett	-	Si-C-(CH ₃) ₃
0.97	9H	Singulett	-	Si-C-(CH ₃) ₃
0.34	6H	Singulett	-	CH ₃ -Si-CH ₃
0.23	6H	Singulett	-	CH ₃ -Si-CH ₃

Im Wesentlichen ist das Spektrum dasselbe, wie das von I01. Die freie OH-Gruppe wird am Signal bei 13.50 ppm sichtbar, die beiden aromatischen Protonen als Dubletts bei 6.02 bzw. 5.84 ppm und die alpha-Carbonyl-Protonen als Singulett bei 2.62 ppm.

Ein großer Unterschied besteht hinsichtlich der Schutzgruppenpeaks, diese sind hier bei sehr geringen ppm-Werten zu finden und erscheinen als zwei 9 H Singulett für die tert.-Butyl-Protonen und als zwei 6H Singulett für die Dimethyl-Protonen bei 1.00 und 0.97 ppm bzw. 0.34 und 0.23 ppm. Das Spektrum stimmt sehr gut mit theoretischen Erwartungen überein und lässt auf sehr gute Produktreinheit schließen. Das Spektrum stimmt mit der Literatur überein.³⁰

Die Ausbeute war mit 80% erheblich besser als bei der entsprechenden MOM-Schätzung und wird auch in der Literatur so beschrieben.³⁰

4.4.1.2 Darstellung des 2-Prenyloxy-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons, I10

4.4.1.2.1 Reaktionsschema

Der tBDMS geschützte Acetophenon sollte nun analog zu dem in 2.3.2 beschriebenen Verfahren mit einer zusätzlichen Prenylfunktionalität versehen werden. Es erfolgte dies mittels 3,3-Dimethylallylbromid und K₂CO₃ in Aceton-Rückfluss.

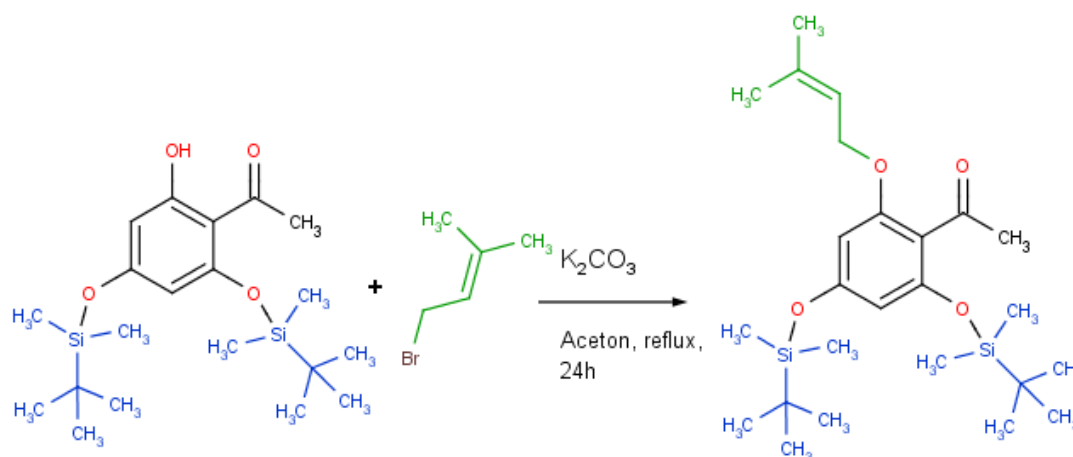


Abb. 53.: Darstellung des 2-Prenyloxy-4,6-O,O-di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenons,

Die DC-Verfolgung der Reaktion zeigte die Bildung einer großen Anzahl von Nebenprodukten an und es konnte keiner der Peaks eindeutig dem erwarteten Produkt zugeordnet werden. Um zu überprüfen, ob überhaupt I10 entstanden war, wurde eine NMR-Probe des Rohproduktes genommen.

4.4.1.1.2 ^1H -NMR-Spektrum

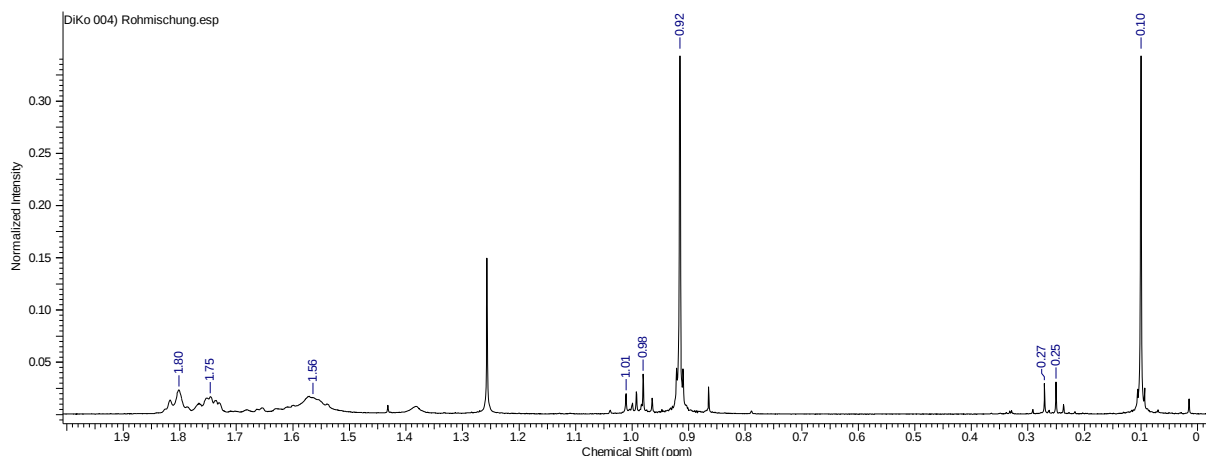


Abb. 54.: ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes in CDCl_3 .

Die beiden markantesten Peaks bei 0.92 und 0.10 ppm konnten der losen Schutzgruppe zugeordnet werden. Die breiten Peaks im Bereich 1.5 bis 1.8 ppm weisen auf eine komplexe Mischung aus unterschiedlich O-prenylierten Produkten hin. Zusammen lässt sich daher folgern, dass sich bei der Reaktion die Schutzgruppe abgelöst hat und die freien OH-Gruppen zum Teil mit der Prenylkette verethert wurden. Die tBDMS-Schutzgruppe ist für diese Reaktionsführung ungeeignet. Die Schützung des Benzaldehyds wurde dadurch obsolet.

4.4.2 Umprenylierung mit Montmorillonite

Wie in 2.3.2 erwähnt, bietet der Reaktionsschritt der Umlagerung der Prenyl-Gruppe nur sehr mäßige Ausbeuten (30-40%), was auch hier in der experimentellen Arbeit bestätigt wurde. Da in der Literatur³³ eine Einführung der Prenylkette direkt am aromatischen Ring als noch unvorteilhafter beschrieben wird, wurde eine alternative Form der Umlagerung erprobt.

4.4.2.1 Reaktionsschema

Der 4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon sollte mittels des Phyllosilikats, Montmorillonite K10®, zum 3-Prenyl- bzw. 5-Prenyl-Analogon umgewandelt werden. Es

erfolgte dies mit einem Massenäquivalent Montmorillonite in DCM bei 0°C.

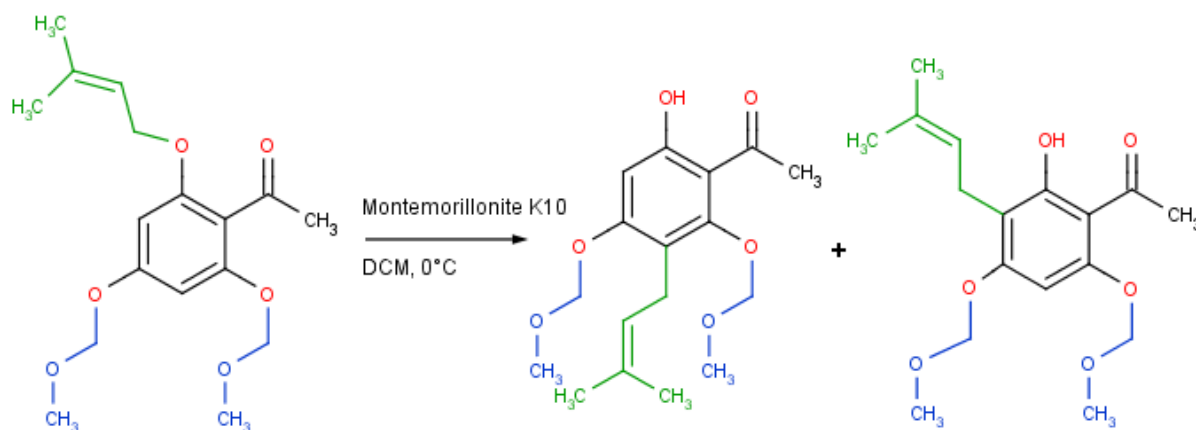


Abb. 55.: Darstellung des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-5-prenylacetophenons, I11 sowie von I06

Die DC-Verfolgung zeigte zwei markante Peaks. Mittels einer SC (Hexan: EtOAc = 7:3) wurden die beiden Fraktionen getrennt und nach Entfernung des Lösungsmittels NMR-Proben genommen.

4.4.2.2 ¹H-NMR-Spektrum

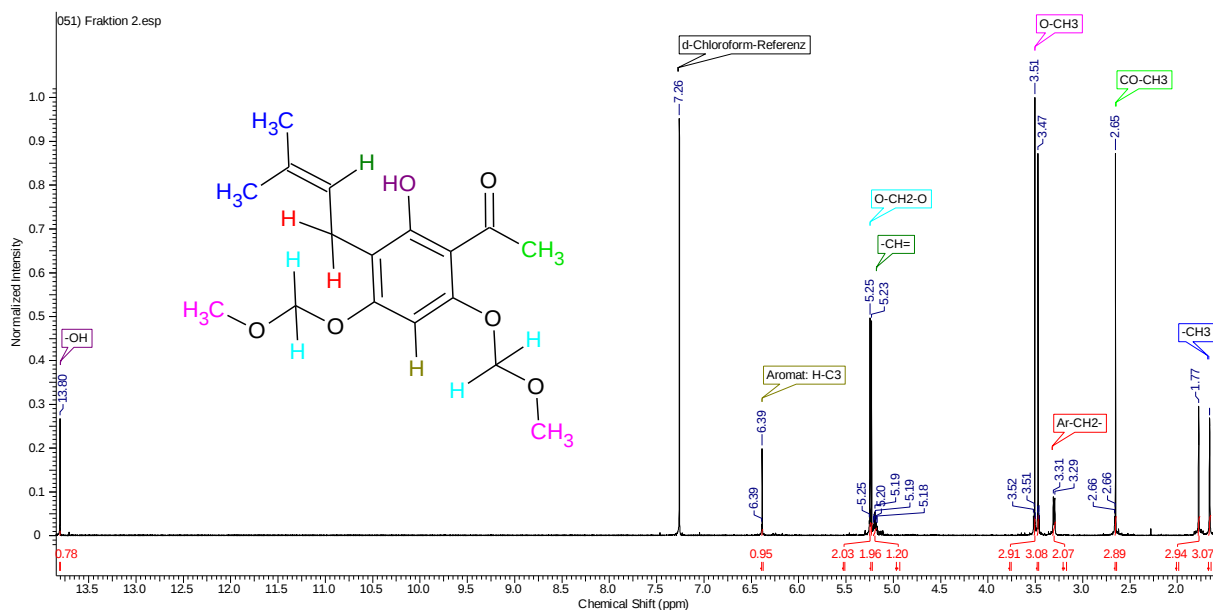


Abb. 56a.: ¹H-NMR-Spektrum des 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-5-prenylacetophenons, I11 in CDCl₃

Tab. 19: Peaks des ¹H-NMR-Spektrums von I11 in CDCl₃ :

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
13.80	1H	Singulett	-	OH
6.39	1H	Singulett	-	Aromat: H-C3
5.25	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
5.23	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O

5.19	1H	Triplet von Quintupletts	6.6 bzw. 1.3	-CH=
3.51	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.47	3H	Singulett	-	O-CH ₃
3.30	2H	Dublett	6.6	Ar-CH ₂ -
2.65	3H	Singulett	-	CO-CH ₃
1.77	3H	Dublett	0.6	-CH ₃
1.66	3H	Dublett	1.3-	-CH ₃

Das Spektrum in Abb.56a zeigt ein sehr ähnliches Peak-Muster, wie das von I06. Tatsächlich lassen sich die 5-Prenyl- und die 3-Prenyl-Verbindung anhand des H-NMR Spektrums alleine nicht unterscheiden. Es ist aber eindeutig, dass das abgebildete Spektrum zu einer der beiden Verbindungen gehört (Details siehe 4.2.4.1). Zu I11 gibt es in der Literatur keine Vergleichsdaten; aufgrund der eindeutigen Identifizierung von I06, lässt sich aber auch I11 eindeutig als dieses identifizieren.

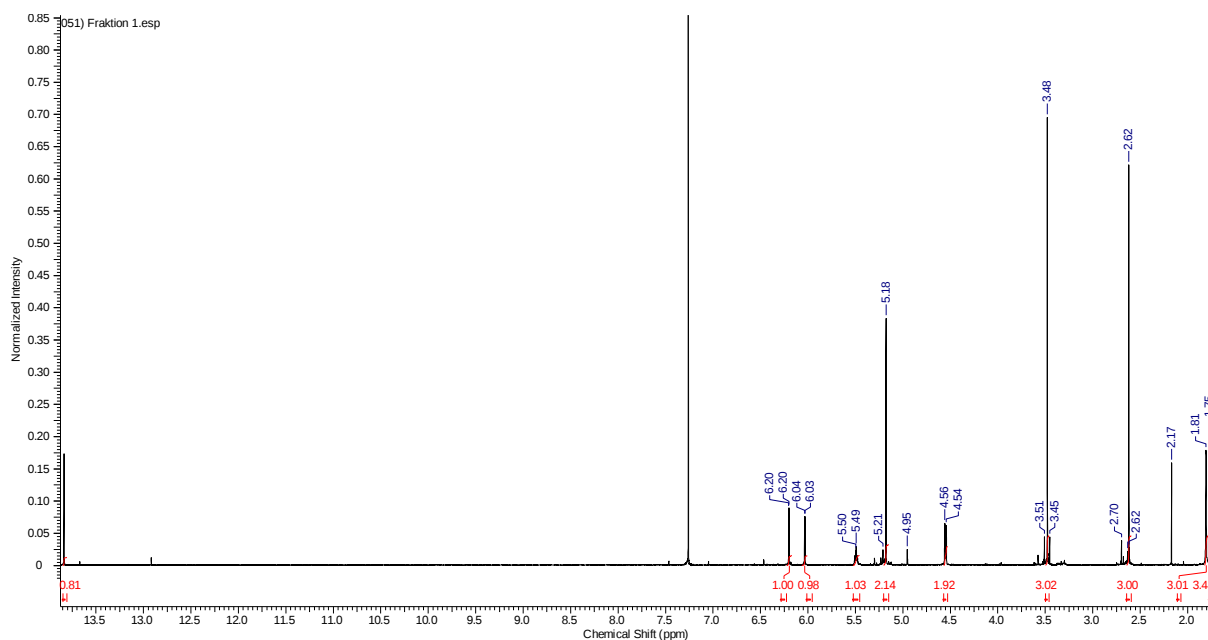


Abb. 56b.: ¹H-NMR-Spektrum des anderen Produkts, vermutlich 6-Hydroxy-4-prenyloxy-2-(methoxymethoxy)-acetophenon in CDCl₃.

Tab. 20: Peaks des ¹H-NMR von Produkt 2 in CDCl₃:

δ [ppm]	Intensität	Signaltyp	Kopplungskonstante, J, [Hz]	Protonenzuordnung
13.84	1H	Singulett	-	OH
6.20	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C3/ H-C5
6.03	1H	Dublett	2.2	Aromat: H-C3/ H-C5
5.50	1H	Triplet von Quintupletts	6.6 bzw. 1.3	-CH=
5.18	2H	Singulett	-	O-CH ₂ -O
4.55	2H	Dublett	6.6	O-CH ₂ -

3.48	3H	Singulett	-	O-CH ₃
2.62	3H	Singulett	-	CO-CH ₃
1.81	3H	Dublett	0.6	-CH ₃
1.75	3H	Dublett	1.3	-CH ₃

Das Spektrum in Abb. 56b stammt von dem zweiten Reaktionsprodukt. Es ist sofort ersichtlich, dass es sich dabei nicht um das gewünschte I06 handelt. Zwar ist im tiefen Feld das Proton der freien OH-Gruppe zu erkennen, an den bei den Dubletts im aromatischen Bereich lässt sich aber zweifelsfrei erkennen, dass hier keine Prenylierung am aromatischen Ring stattgefunden haben kann. Darüber hinaus weist das Dublett bei 4.55 ppm zusammen mit den lediglich einfach vorhandenen Schutzgruppenpeaks darauf hin, dass eine der beiden Schutzgruppen abgelöst wurde und nach wie vor eine Prenyloxy-Verbindung vorliegt, wobei nicht ersichtlich ist, ob die Prenylkette eine der beiden Schutzgruppen quasi ersetzt hat, oder nach wie vor an der 6-Position vorhanden ist. In jedem Fall ist diese Verbindung für die weitere Synthese von geringem Nutzen.

In Zusammenhang mit der ebenfalls nur mäßigen Ausbeute für I11 (37%) bedeutet dies, dass diese Art der Umprenylierung keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der in 2.3.2 beschriebenen Methode bietet.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Es wurde das Polyhydroxychalkon, 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon (PHC), erfolgreich synthetisiert und in Übereinklang mit Literaturdaten charakterisiert. Allerdings erwies sich die Synthese zum Teil als sehr herausfordernd und problematisch. Im Besonderen das Ablösen der MOM-Schutzgruppe lieferte deutlich geringere Ausbeuten, als die ohnehin schon sehr niedrigen Literaturangaben. Als Hauptgrund dafür wurde das Reinigungs-Prozedere mittels Silica-Gel Flash-Chromatographie identifiziert, bei dem, vieles an Produkt durch Mischfraktionen verloren geht. Darüber hinaus liegt die Vermutung nahe, dass größere Mengen Produkt die Säule überhaupt nicht mehr verlassen und quasi hängen bleiben, was möglicherweise auf die stark ausgeprägte Dipolwechselwirkung der vielen OH-Gruppen mit dem Silica-Gel zurückzuführen ist. An dieser Tatsache konnten verschiedene Optimierungsversuche hinsichtlich der Laufmittelzusammensetzung, der Säulendimension und der Flussgeschwindigkeit des Laufmittels nichts ändern. Nebenbei sei bemerkt, dass sich das Reinigungsprozedere als extrem zeit- und arbeitsintensiv erwies.

Es wird daher die Etablierung alternativer Reinigungsverfahren für Synthese dieser Verbindungsklasse empfohlen, etwa reversed-phase-Chromatographie oder HPLC.

Für die weiteren Verbindungen wurde daher vorerst vom Entschützungs-schritt abgesehen. Es konnten die prenylierten und methylierten Derivate des PHC in ihrer MOM-geschützten Form erfolgreich dargestellt und in Übereinklang mit den Literaturdaten charakterisiert werden. Die Verbindung 5 und 6 wurden erstmalig charakterisiert. Aufgrund der Ähnlichkeit mit Literatur-bekannten Verbindungen schien dazu eine Charakterisierung mit ^1H -NMR-Spektroskopie ausreichend.

Die Ausbeuten bewegten sich zum Teil im Bereich der Literaturangaben, bei V07 und V08 waren sie signifikant darunter. Eine ebenfalls sehr geringe Ausbeute zeigte V06. Bei allen dreien war dies auf die Entstehung eines Nebenproduktes zurückzuführen, das aufgrund des sehr ähnlichen Laufverhaltens bei der Reinigung nicht gänzlich abgetrennt werden konnte. Somit ging vieles an Produkt durch Mischfraktionen verloren.

Auch hier könnte ein effizienteres Reinigungsverfahren, wie etwa HPLC, möglicherweise eine deutliche Verbesserung herbeiführen.

Das 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkon wurde erfolgreich erstmalig synthetisiert und charakterisiert. Auch hier schien, aufgrund der Erfahrung mit den Edukt-Spektren und den anderen Chalkon-Spektren eine ^1H -NMR-Spektroskopie als Charakterisierung ausreichend.

Auch wenn die Synthese des 2-Amino-4-methoxyacetophenons einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand darstellte, ist sie, aufgrund der relativ günstigen Edukte, durchaus vielversprechend und liefert einen empfehlenswerten Ansatz für die Synthese weiterer, bisher wenig untersuchter, 2'-Aminochalkone.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der tBDMS-Schutzgruppe für die hier verwendete Methode der Prenylierung des Acetophenons nicht geeignet ist.

Auch die Phyllosilikat-katalysierte Umlagerungsreaktion erwies sich als wenig brauchbar für die hier beschriebenen Synthesen.

6. Experimenteller Teil

6.1 Geräte und Material

6.1.1 DC und SC

Es wurden folgende stationäre Phasen verwendet:

DC: Fluka 60778-25E DC-Alufolien-Kieselgel mit Fluoreszenzindikator

SC: Prolabo® 154425P Silica gel for flash chromatography

Die Detektion erfolgte mit UV-Licht bei 254 nm

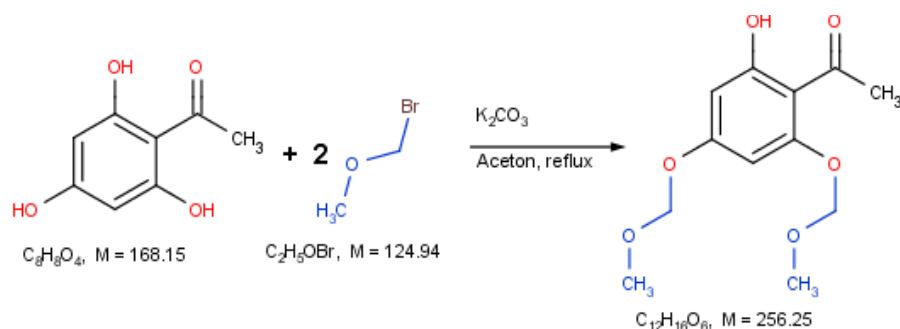
Die SC erfolgte als sogenannte Flashchromatographie mit am Laufmittelreservoir angelegtem, permanenten Luftstrom und Druckminderventil bei etwa 1.05 Atmosphärendruck.

6.1.2 NMR

Die NMR Spektren wurden – dankenswerter Weise – von der Arbeitsgruppe von Prof. Galanski an der Universität Wien, Departement für Anorganische Chemie aufgenommen. Es wurden dazu zwei „BRUKER 500 MHz superconducting actively shielded magnets (UltraShieldPlus)“ – Geräte verwendet. Die Spektrenauswertung erfolgte mit ACD/Labs 12.0 freeware NMR processor.

6.1 Synthesevorschriften

6.1.1 Darstellung von 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon (I01)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2,4,6-Trihydroxyacetophenon-Monohydrat	4.6 g	168+18=186	25	1	Aldrich
Kaliumcarbonat	24.2 g	138	175	7	Fluka
Aceton	Ca. 150 ml				Fluka
Brommethylether	5.1 ml	125 (Dichte: 1.531)	62.5	2.5	Aldrich

4.6 g Acetophenon wurden in wasserfreiem Aceton gelöst, das Kaliumcarbonat zugegeben und unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Hierauf wurde tropfenweise der

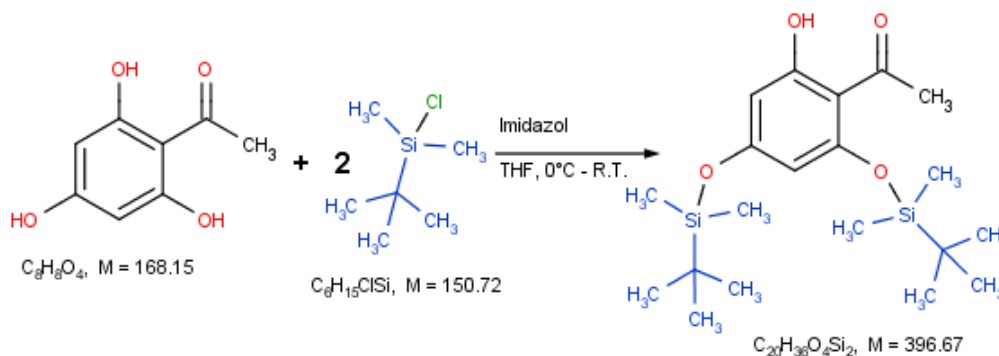
Brommethylmethylether zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überstand abdekantiert, das Carbonat mit Aceton gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt.

SC (Hexan/EtOAc = 7:3) lieferte eine ölige Flüssigkeit, die durch Entfernen von Lösungsmittelresten mittels Hochvakuum zur Kristallisation in Form eines weißen, angenehm riechenden Feststoffes gebracht wurde:

Ausbeute: **4.08 g** (15.9 mmol) → **63.8%**

6.1.2 Darstellung von 2-Hydroxy-4,6-O,O-Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenon (109)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2,4,6-Trihydroxyacetophenon-Monohydrat	1.86 g	168+18=186	10	1	Aldrich
TBDMS-Cl	4.52 g	150.7	30	3	Aldrich
THF (dry)	Ca. 40 ml				Aldrich
Imidazol	2.72 g	68	40	4	Aldrich

Es wurden Acetophenon, TBDMS-Cl und Imidazol vorgelegt und Stickstoffatmosphäre hergestellt. Dann wurde unter Rühren und bei 0°C über ein Septum das THF zugegeben und weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

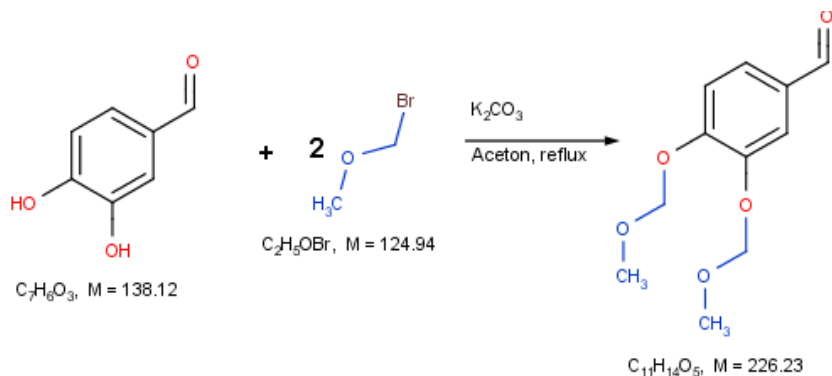
DC-Verfolgung zeigt nach etwa 4 Stunden nahezu vollständigen Umsatz zum gewünschten zweifach geschützten Produkt.

Nach Zugabe von NH_4Cl wurde mit Ethylacetat extrahiert und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

SC (Hex: EtOAc = 95:5) liefert eine leicht gelbliche, durchsichtige, hochviskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2.54 g (8.0 mmol) → 80.0%

6.1.3 Darstellung von 3,4-di(methoxymethoxy)benzaldehyd (102)



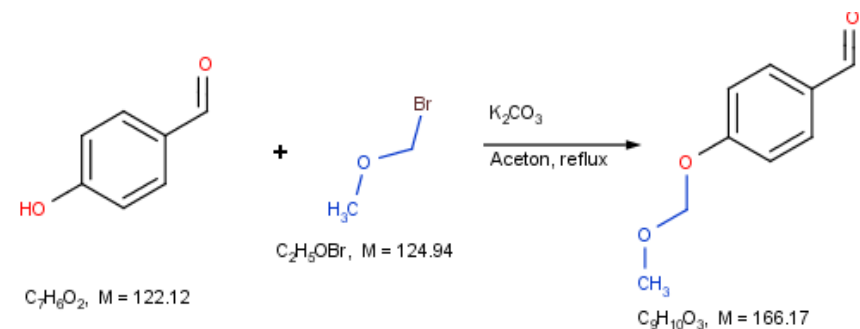
Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
3,4-Dihydroxybenzaldehyd	2.8 g	138.12	20	1	Aldrich
Kaliumcarbonat	19.3 g	138	140	7	Fluka
Aceton	Ca. 150 ml				Fluka
Brommethylmethylether	4.1 ml	125 (Dichte: 1.531)	50	2.5	Aldrich

2.8 g Benzaldehyd wurden in wasserfreiem Aceton gelöst, das Kaliumcarbonat zugegeben und unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Hierauf wurde tropfenweise der Brommethylmethylether zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überstand abdekantiert, das Carbonat mit Aceton gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt.

SC (Hexan/EtOAc = 1:1) lieferte eine ölige Flüssigkeit, die durch Entfernen von Lösungsmittelresten mittels Hochvakuum zur Kristallisation in Form eines weißen, angenehm riechenden Feststoffes gebracht wurde:

Ausbeute: 2.63 g (11.6 mmol) → 58.1%

6.1.4 Darstellung von 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyd (I04)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2- Hydroxybenzaldehyd	1.8 g	122	15	1	Aldrich
Kaliumcarbonat	10.4 g	138	75	5	Fluka
Aceton	Ca. 75 ml				Fluka
Brommethylether	1.9 ml	125 (Dichte: 1.531)	22.5	1.5	Aldrich

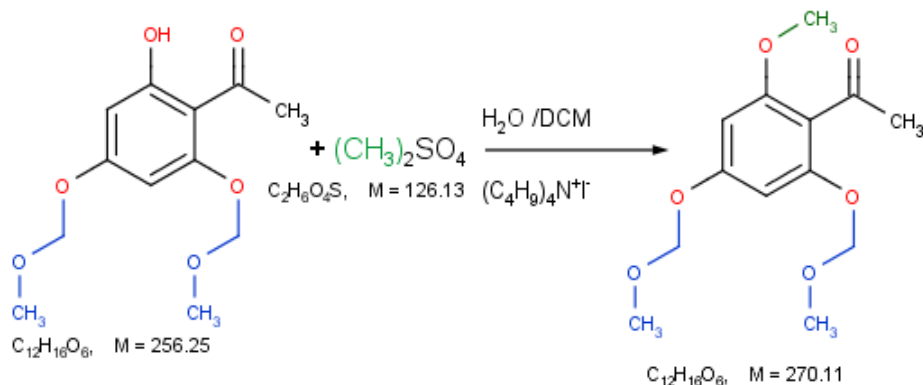
1.8 g Benzaldehyd wurden in wasserfreiem Aceton gelöst, das Kaliumcarbonat zugegeben und unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Hierauf wurde tropfenweise der Brommethylether zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überstand abdekantiert, das Carbonat mit Aceton gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt.

SC (Hexan/EtOAc = 7:3) und Lösungsmittelreste-Entfernung mittels Hochvakuum lieferte eine klare, ölige Flüssigkeit

Ausbeute: **2.00 g** (12.0 mmol) → **80.1%**

6.1.5 Darstellung von 2-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon (I03)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon	0.53 g	256.09	2	1	I01

Natriumhydroxid	0.12 g	40	3	1.5	VWR
DCM:Wasser (3:2)	10 ml				
Tetrabutylammonium-iodid	0.08g	369.4	0.2	0.1	Aldrich
Dimethylsulfat	0.21 ml	126 (Dichte=1.33)	2.2	1.2	Aldrich

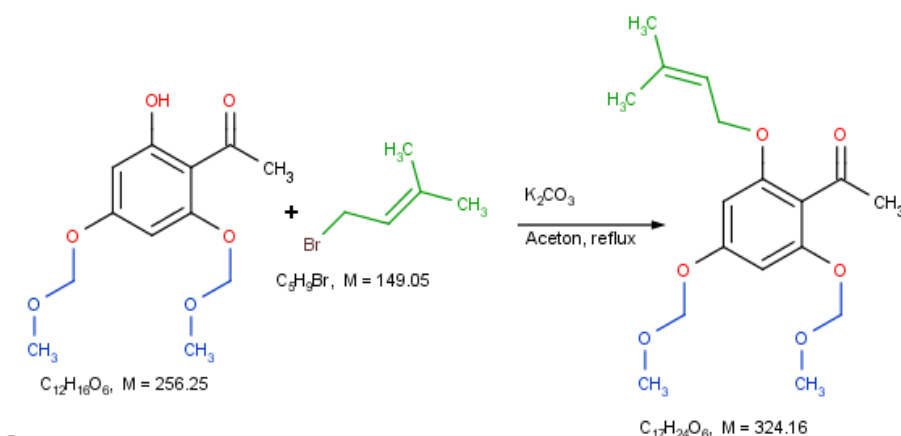
Es wurden 2 mmol Acetophenon, 3 mmol NaOH und 0.2 mmol Tetrabutylammonium-iodid in 10 ml DCM/Wasser (3:2) vorgelegt und gut gerührt. Dann wurden tropfenweise 2.2 mmol DMS zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

SC (Hexan:EtOAc = 7:3) und Lösungsmittelreste-Entfernung mittels Hochvakuum liefert eine ölige, klare Flüssigkeit.

Ausbeute: **0.45 g** (1.6 mmol) → **82.4%**

6.1.6 Darstellung von 4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon (I05)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon	3.4 g	256.09	13.4	1	I01
Kaliumcarbonat	7.4 g	138	53.6	4	Fluka
Aceton	Ca. 250 ml				Fluka
Dimethylallylbromid	2.3 ml	149 (Dichte: 1.29)	20.1	1.5	Aldrich

3.4 g Acetophenon wurden in Aceton gelöst, das Kaliumcarbonat zugegeben und unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Hierauf wurde tropfenweise das Dimethylallylbromid zugegeben und 24 Stunden unter Rückfluss gerührt.

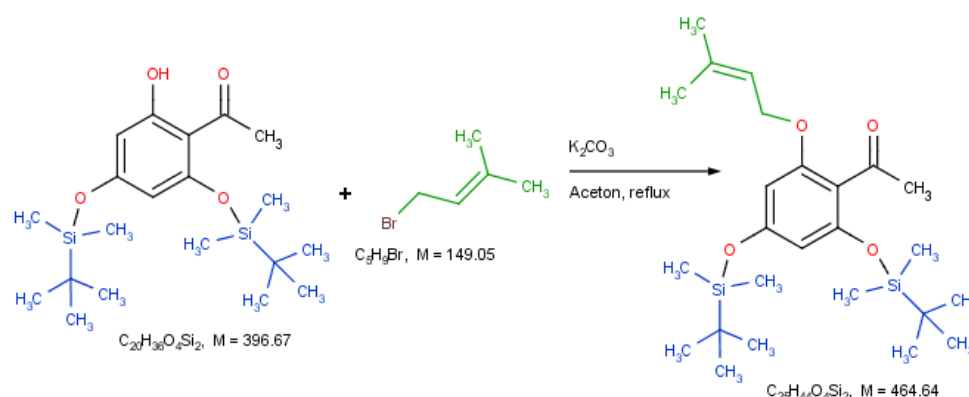
Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überstand abdekantiert, das Carbonat mit Aceton gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer

eingengt.

SC mit Hexan/Ethylacetat 7:3 lieferte eine leicht gelbliche, ölige Flüssigkeit, die durch Entfernung von Lösungsmittelresten mittels Hochvakuum zu Kristallisation in Form eines leicht gelblichen Feststoffes gebracht wurde.

Ausbeute: **3.9 g** (12.1 mmol) → **90.2%**

6.1.7 Darstellung von 2-Prenyloxy-4,6-O,O-Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenon (I10)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2-Hydroxy-4,6-O,O-Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)acetophenon	0.3 g	256.09	1.34	1	I09
Kaliumcarbonat	0.7 g	138	5.36	4	Fluka
Aceton	Ca. 25 ml				Fluka
Dimethylallylbromid	0.23 ml	149 (Dichte: 1.29)	2.01	1.5	Aldrich

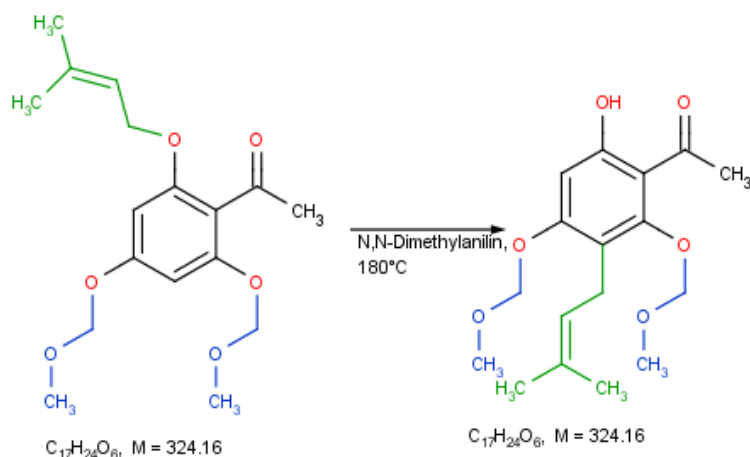
0.3 g I09 wurden in Aceton gelöst, das Kaliumcarbonat zugegeben und unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Hierauf wurde tropfenweise das Dimethylallylbromid zugegeben und 24 Stunden unter Rückfluss gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überstand abdekantiert, das Carbonat mit Aceton gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt.

NMR der Rohmischung zeigte, dass sich die Schutzgruppen vollständig abgelöst hatten, dafür ein komplexes Gemisch aus verschiedentlich prenylierten Acetophenonen entstanden war.

Ausbeute: **0 g** (0mmol) → **0%**

6.1.8 Darstellung von 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon (I06)

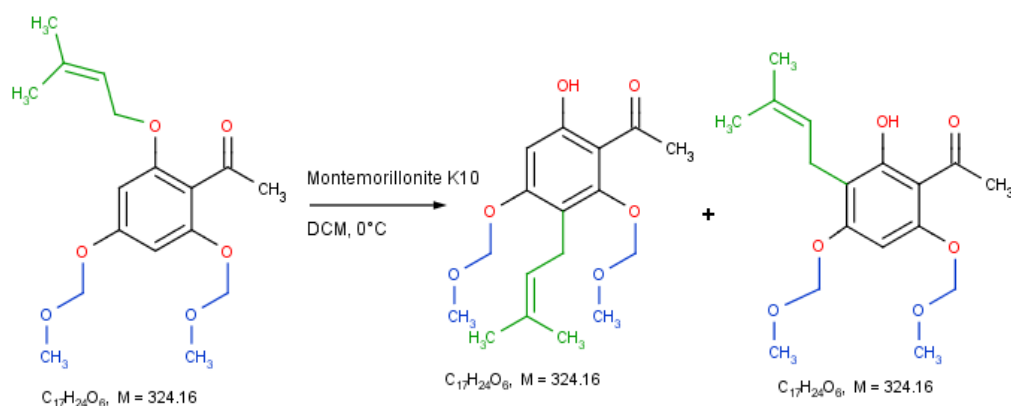


Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon	1.3 g	324.16	4	1	I05
N,N-Dimethylanilin	20 ml				Aldrich

Es wurde eine Lösung von 4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon in N,N-Dimethylanilin (98%) unter Stickstoff vorgelegt und 3 Stunden bei 180°C refluxiert. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Ethylacetat (70 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde 2-mal mit 70 ml 1M HCl sowie 2-mal mit 70 ml H₂O gewaschen, die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: **0.53 g** (1.6 mmol) → **40.9%**

6.1.9 Darstellung von 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-5-prenylacetophenon (I11)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon	0.28 g	324.16	0.8	1	I05

DCM	5 ml				
Montmorillonite K10®	0.28 g			1 (Massen äquiva lent)	Aldrich

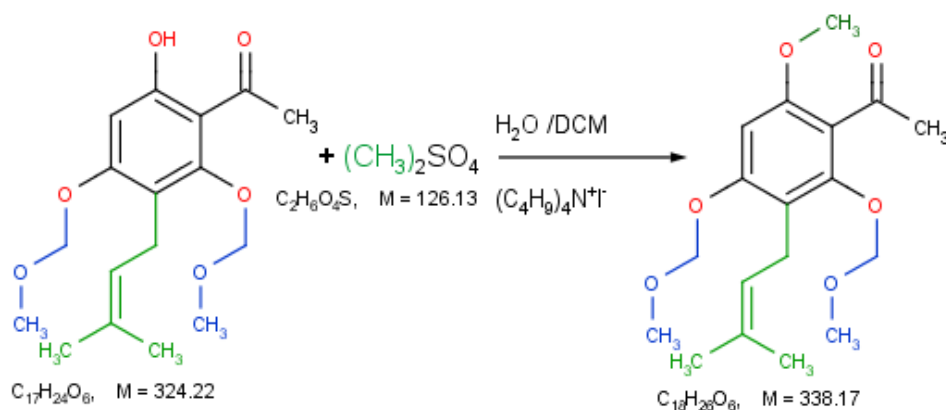
Eine Lösung von I05 in DCM wurde unter Rühren auf 0°C gekühlt und nach Zugabe des Montmorillonite 1 Stunde bei 0°C gerührt.

Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde die Produktmischung am Rotationsverdampfer eingengt und einer SC Reinigung zugeführt. (7:3=Hex:EtOAc). Es wurden 2 Fraktionen gewonnen, die nach Einengung am Rotationsverdampfer und Entfernung der Lösungsmittelreste durch Hochvakuum einer NMR-Messung zugeführt wurden.

Ausbeute:- I11: **0.10 g** (0.3 mmol) → **37.5%**

I06: **0 g** (0mmol) → **0%**

6.1.10 Darstellung von 6-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon (I07)



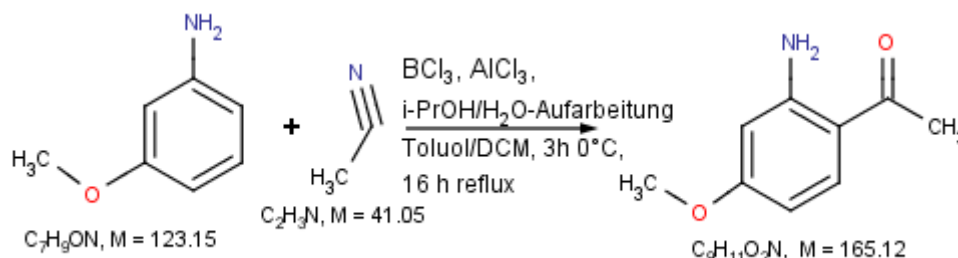
Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon	1.0 g	324	3	1	I06
Natriumhydroxid	0.19 g	40	4.5	1.5	VWR
DCM:Wasser (3:2)	20 ml				Aldrich
Tetrabutylammonium-iodid	0.11g	369.4	0.3	0.1	Aldrich
Dimethylsulfat	0.34 ml	126 (Dichte=1.33)	3.6	1.2	Aldrich

Es wurden 3 mmol Acetophenon, 4.5 mmol NaOH und 0.3 mmol Tetrabutylammonium-iodid in 20 ml DCM/Wasser (3:2) vorgelegt und gut gerührt. Dann wurden tropfenweise 3.6 mmol DMS zugegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

Wasser gewaschen und am Rotationsverdampfer eingengt. Lösungsmittelreste wurden mittels Hochvakuum entfernt.

Ausbeute: **0.90 g** (2.7 mmol) → **88.7%**

6.1.11 Darstellung von 2-Amino-4-methoxyacetophenon (I08)



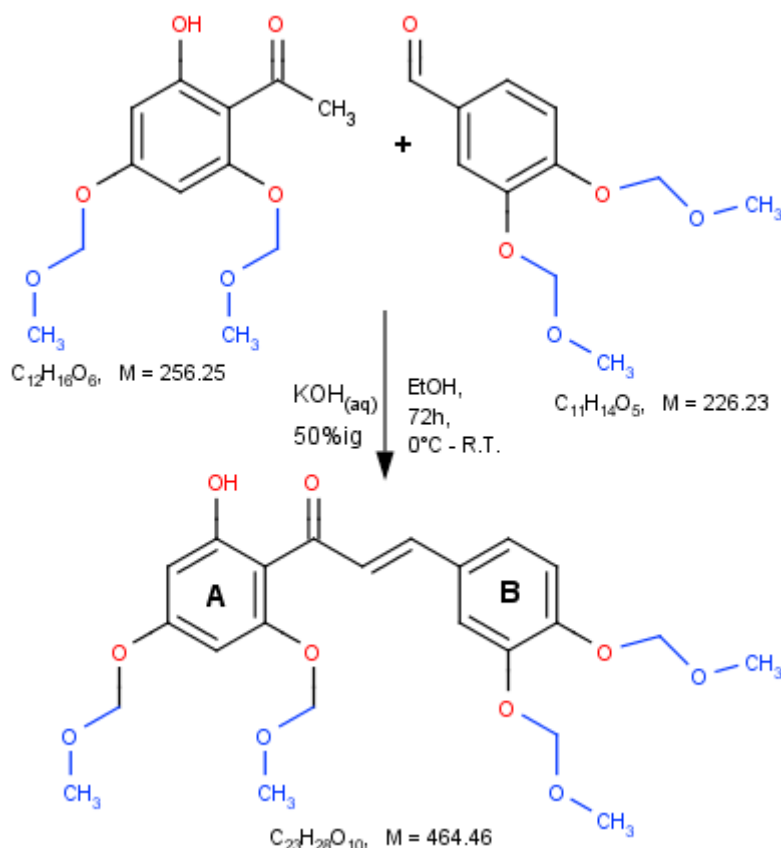
Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
m-Anisidin	6.15 g	123	50	1	Aldrich
BCl ₃	50 ml	117 [1M in DCM]	50	1	Aldrich
Al Cl ₃	7.32 g	133	55	1.1	Aldrich
Acetonitril	3.12 ml	41,05 (0,78 g/ml)	60	1.2	Aldrich
Toluol	32 ml				Aldrich

Zu einer Lösung von m-Anisidin in Toluol wurde tropfenweise die Bortrichlorid-Lösung gegeben; die Temperatur wurde dabei bei 0-5°C gehalten. Hernach wurde tropfenweise das Acetonitril zugegeben und 40 min gerührt. Nach Zugabe des Aluminiumchlorids in einer Portion und weiteren 10 min Rühren im Eisbad wurde die Reaktionsmischung erwärmt und über Nacht (12h) refluxiert.

Nach Abkühlen auf 0°C wurde i-PrOH (23 ml) und 66 ml Wasser zugegeben (jeweils tropfenweise), die Mischung erhitzt und 3 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mittels 25%iger wässriger NaOH (8 ml) ein pH-Wert von 3 eingestellt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Toluol extrahiert (3 mal 32 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaOH (12.5%, 38 ml) und Wasser (38 ml) gewaschen und am Rotationsverdampfer eingengt. Die erhaltenen braunen Kristalle wurden in 20 ml MTBE gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 10 ml Hexan wurde eine Stunde refluxiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde bei 10°C filtriert, mit 6 ml Hexan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: **2.62 g** (15.8 mmol) → **31.7%**

6.1.12 Darstellung von 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon (V01)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon	2.05 g	256.09	8.0	1	I01
3,4-Dimethoxymethoxybenzaldehyd	1.99 g	226.08	8.8	1.1	I02
Kaliumhydroxid	55.2 g	138	400	50	VWR
Ethanol	20 ml				VWR
Ethanol/Wasser 3/2	100 ml				

Zu einer kalten Lösung ($0^{\circ}C$) von 1 Äquivalent I01 und 1.1 Äquivalent I02 in 20 ml Ethanol wurde tropfenweise eine kalte Lösung von 50 Äquivalenten Kaliumhydroxid in 100 ml Ethanol/Wasser (3/2) bei $0^{\circ}C$ unter Stickstoff gegeben. Es wurde zunächst 1 Stunde im Eisbad gerührt, dann 3 Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Anschließend wurde auf Eiswasser gegossen, mit 3N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am

Rotationsverdampfer eingengt, wobei die Substanz als dunkelgelber, kristalliner Feststoff ausfiel.

Die Kristalle wurden in möglichst wenig Ethylacetat gelöst (warm), einrotiert bis sich erste Anzeichen einer beginnenden Kristallisation zeigten und die Lösung daraufhin mit etwa 5ml Hexan versetzt, was eine recht rasche Kristallisation zur Folge hatte. Diese wurde durch Kühlung vervollständigt, der Überstand abdekantiert, die Kristalle mit kaltem Hexan gewaschen und Lösungsmittelreste mit Hochvakuum entfernt.

Ausbeute: **2.59 g** (5.6 mmol) → **70.0%**

6.1.13 Darstellung von 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalcon (V03)

V03 wurde nach Vorschrift 6.1.13 dargestellt.

$C_{24}H_{30}O_{10}$ M = 478.18 g/mol

Ausbeute: **77.2%**

6.1.14 Darstellung von 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalcon (V04)

V04 wurde nach Vorschrift 6.1.13 dargestellt.

$C_{22}H_{26}O_8$ M = 418.16 g/mol

Ausbeute: **65.9%**

6.1.15 Darstellung von 2'-Prenyloxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalcon (V05)

V05 wurde nach Vorschrift 6.1.13 dargestellt.

$C_{28}H_{36}O_{10}$ M = 532.59 g/mol

Ausbeute: **80.2%**

6.1.16 Darstellung von 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalcon (V06)

V06 wurde nach Vorschrift 6.1.13 dargestellt.

$C_{28}H_{36}O_{10}$ M = 532.59 g/mol

Ausbeute: **19.2%**

6.1.17 Darstellung von 6'-Hydroxy-2',4,4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalcon (V07)

V07 wurde nach Vorschrift 6.1.13 dargestellt.

$C_{26}H_{32}O_8$ M = 472.21 g/mol

Ausbeute: 24.2%

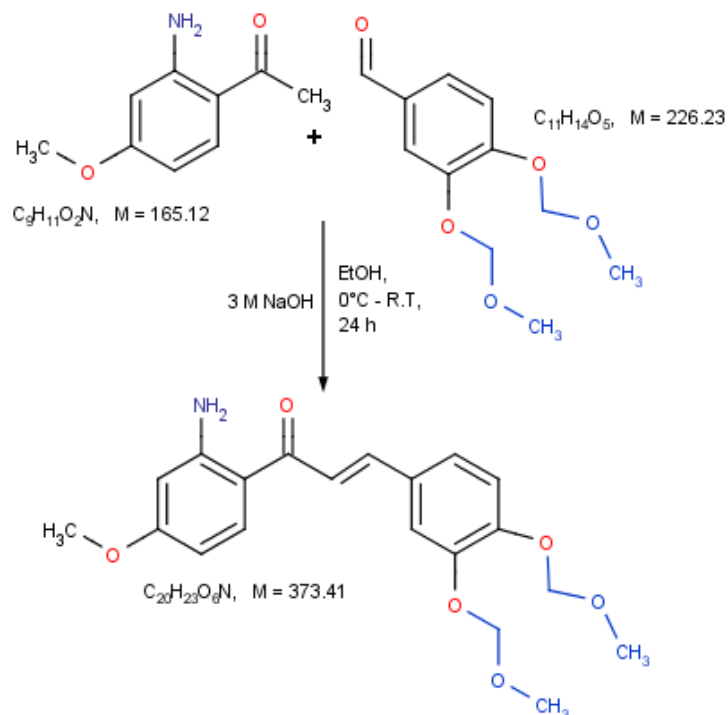
6.1.18 Darstellung von 6'-Methoxy-2',4,4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon (V08)

V08 wurde nach Vorschrift 6.1.13 dargestellt.

$C_{27}H_{34}O_8$ $M = 486.23$ g/mol

Ausbeute: 44.2%

6.1.19 Darstellung von 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkon (V09)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2-Amino-4methoxyacetophenon	0.83 g	165	5	1	I15
3,4-methoxymethoxy-benzaldehyde	1.36 g	226	6	1.2	I02
3M NaOH	50 ml				
Ethanol	50 ml				

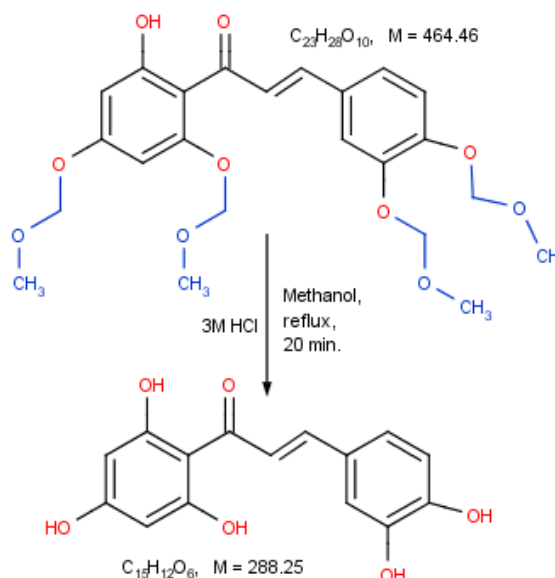
Zu einer kalten Lösung des Acetophenons und Benzaldehyd in EtOH wurde tropfenweise kalte NaOH Lösung bei $0^\circ C$ unter Stickstoff gegeben. Es wurde zunächst 1 Stunde im Eisbad gerührt, dann 1 Tag bei Raumtemperatur unter Stickstoff.

Anschließend wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

SC (Hexan:EtOAc = 7:3) lieferte, nach Hochvakuumtrocknung, einen hellgelben, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: **0.93 g** (2.5 mmol) → **50.0%**

6.1.20 Darstellung von 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon (V02)



Substanz	Menge	Molmasse[g/mol]	mmol	Äquiv.	Quelle
2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalcon	1.2 g	464.46	2.6	1	V01
Methanol	10ml				
HCl (3N)	2ml				

Es wurde ein Äquivalent des geschützten Chalkons in 10ml Methanol vorgelegt und gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden erhitzt und langsam 2ml 3N HCl zugegeben. Nach 20 min. unter Rückfluss wurde auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lsg. und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet, wobei ein tieforanger, kristalliner Feststoff ausfiel.

Dieser wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und mittels SC (DCM: MeOH = 95:5) gereinigt. Die Fraktionen wurden mittels UV/VIS auf ihre Produkthaltigkeit hin untersucht, da mittels DC keine eindeutige Zuordnung möglich war (siehe 4.1.4)

Ausbeute: **0.12 g** (0.4 mmol) → **16.0 %**

Abkürzungen

d	Peak-Form: Dublett im NMR Spektrum
DC	Dünnschichtchromatographie
d-Aceton	deutერიertes Aceton
d-Chloroform	deutერიertes Chloroform
DCM	Dichlormethan
dd	Peak-Form: Dublett von Dubletts im NMR Spektrum
DMS	Dimethylsulfat
d-DMSO	deutერიertes Dimethylsulfoxid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
I01	Intermediat 01, 2-Hydroxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon
I02	Intermediat 02, 3,4-Di(methoxymethoxy)benzaldehyd
I03	Intermediat 03, 2-Methoxy-4,6-di(methoxymethoxy)acetophenon
I04	Intermediat 04, 4-(Methoxymethoxy)benzaldehyd
I05	Intermediat 05, 4,6-Di(methoxymethoxy)-2-prenyloxyacetophenon
I06	Intermediat 06, 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon
I07	Intermediat 07, 6-Methoxy-2,4-di(methoxymethoxy)-3-prenylacetophenon
I08	Intermediat 08, 2-Amino-4-methoxyacetophenon
I09	Intermediat 09, 2-Hydroxy-4,6-O,O-Di(tert.- butyldimethylsilyloxy)acetophenon
I10	Intermediat 11, 2-Prenyloxy-4,6-O,O-Di(tert.- butyldimethylsilyloxy)acetophenon
I11	Intermediat 12, 6-Hydroxy-2,4-di(methoxymethoxy)-5-prenylacetophenon
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
MeOH	Methanol
MOM	Methoxymethylether
MOM-Br	Bromomethyl-methylether
PHC	2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon
R.T.	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
THF	Tetrahydrofuran
tBDMS	tertiär-Butyl-dimethylsilyl
V01	Verbindung 01, 2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon

V02	Verbindung 02, 2',3,4,4',6'-Pentahydroxychalkon
V03	Verbindung 03, 2'-Methoxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon
V04	Verbindung 04, 2'-Methoxy-4,4',6'-tri(methoxymethoxy)chalkon
V05	Verbindung 05, 2'-Prenyloxy-3,4,4',6'-tetra(methoxymethoxy)chalkon
V06	Verbindung 06, 6'-Hydroxy-2',3,4,4'-tetra(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon
V07	Verbindung 07, 6'-Hydroxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon
V08	Verbindung 08, 6'-Methoxy-2',4',4'-tri(methoxymethoxy)-3'-prenylchalkon
V09	Verbindung 09, 2'-Amino-4'-methoxy-3,4-di(methoxymethoxy)chalkon

Literaturverzeichnis

- ¹ Havsteen, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids, *Pharmacology & Therapeutics* **96**, 67-202 (2002)
- ² Hänsel R., Sticher O. (Hrsg.) Pharmakognosie. Phytopharmazie. 9. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009, S. 1098-1152.
- ³ Kandaswami, C., Lee, L.-T., Lee, P.-P., Hwang, J.J., Ke, F.C., Huang, Y.T., Lee, M.T. The Antitumor Activities of Flavonoids, *In vivo* **19**, 895-910 (2005)
- ⁴ Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W., Kang, S.S., Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms, *J. Pharmacol. Sci.* **96**, 229-245 (2004)
- ⁵ Naithani, R., Huma, L.C., Holland, L.E., Shukla, D., McCormick, D.L., Mehta, R.G., Moriarty, R.M., Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review, *Mini. Rev. Med Chem.* **8**, 1106-1033 (2008)
- ⁶ Tim Cushnie, T.P., Lamb, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids, *International Journal of Antimicrobial Agents.* **26**, 343-356 (2005)
- ⁷ Habermehl G., Hammann P., Krebs H., Ternes W. Naturstoffchemie. Eine Einführung. 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008, S. 467-505.
- ⁸ Vogel, S., Ohmayer, S., Brunner, G., Heilmann, J. Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity, *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 4286-4293 (2008)
- ⁹ Nishida, J., Kawabata, J. DPPH Radical Scavenging Reaction of Hydroxy- and Methoxychalcones, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **70**, 193-202 (2006)
- ¹⁰ Xia Y., Yang Z., Xia P., Bastowk., nakanishi Y., Lee K. Antitumor Agents. Part 202: Novel 2'-Amino Chalcones: Design, Synthesis and Biological Evaluation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **10**. 699-701 (2000)
- ¹¹ Deng J., Kelley J., Barchi J., Sanchez T., Dayam R., Pommier Y., Neamati N. Mining the NCI antiviral compounds for HIV-1 integrase inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **14**. 3785-3792 (2006)
- ¹² Tsukiyama, R.-I., Katsura, H., Tokuriki, N., et. al. Antibacterial activity of licochalcone A against spore-forming bacteria, *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 1226-1230 (2002)
- ¹³ Ávila, H., de Fátima Albino Smânia, E., Delle Monache, F., Smânia Júnior, A. Structure-activity relationship of antibacterial chalcones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**, 9790-

9794 (2008)

¹⁴ Frölich S., Schubert C., Janett-Siems K. Antimalarials from Prenylated Chalcone Derivates of Hop, *Journal for Antimicrob. Chemother.* **55**, 883-887 (2005)

¹⁵ Petrov, O., Ivanova, Y., Gerova, M. SOCl₂/EtOH : Catalytic system for synthesis of chalcones, *Catalysis Communications* **9**, 315-316 (2008)

¹⁶ Kocieński, Philip J.: Protection Groups, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag, 2005, p. 2

¹⁷ Detsi, A., Majdalani, M., Kontogiorgis, C., Hadjipavlou-Litina, D., Kefalas, P. Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **17**, 8073-8085 (2009)

¹⁸ Go, M.L., Wu, X., Liu, X.L. Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties, *Current Medicinal Chemistry* **12**, 483-499 (2005)

¹⁹ Binnewies, M., Jäckel, M., Willner, H., Rayner-Canham, G.: Allgemeine und Anorganische Chemie, 1st Edition, Spektrum Verlag, 2004, p. 204

²⁰ Petrov, O., Ivanova, Y., Gerova, M., SOCl₂/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones, *Catalysis Communications* **9**, 315-316 (2007)

²¹ Narender, T., Papi Reddy, K., A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate, *Tetrahedron Letters* **48**, 3177-3180 (2007)

²² Kakati D., Sarma J. C., Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones, *Chemistry Central Journal* **5**:8, (2011)

²³ Daskiewicz J. B., Comte G., Barron D., Di Pietro A., Thomasson F., Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance, *Tetrahedron Letters* **40**, 7095-7098 (1999)

²⁴ <http://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/hydroxyl/tbdms-ethers.htm>
abgerufen am 11. Juni 2012

²⁵ Khupse R. S., Erhardt P. W., Total Synthesis of Xanthohumol, *Journal Nat. Prod.* **70**, 1507-1509 (2007)

²⁶ Diller R. A., Riepl H. M., Rose O., Frias C., Henze G., Prokop A., Synthesis of demethylxanthohumol, a new potent apoptosis-inducing agent from hops, *Chemistry & Biodiversity* **2**, 1331-1338 (2007)

²⁷ Sugamoto K., Matsusita Y., Matsui K., Kurogi C., Matsui T., Synthesis an antibacterial activity of chalcones bearing prenyl or geranyl groups from Angelica keiskei, *Tetrahedron* **67**, 5346-5359 (2011)

²⁸ Frutos R. P., Haddad N., Houpis I. N., Johnson M., Smith-Keenan L. L., Fuchs V., Yee N. K., Farina V., Faucher A.-M., Brochu C., Haché B., Duceppe J.-S., Beaulieu P., Practical Synthesis of 2-(2-Isopropylaminothiazol-4-yl)7-methoxy-1H-quinolin-4-one: Key Intermediate for the Synthesis of Potent HCV NS3 Protease Inhibitor BILN 2061, *Synthesis* **15**, 2563-2567 (2006)

²⁹ Hesse M., Meier H., Zeeh B. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. 7. Auflage, Thieme, Stuttgart 2005, S. 104-143

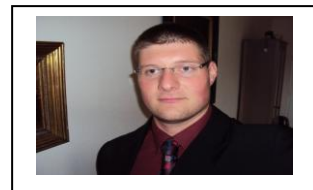
³⁰ Müller S., Synthesis and characterisation of metal complexes of polyhydroxychalcones, Masterarbeit, Uni Wien (2012)

³¹ Vollhardt K.P.C., Schore N.E. Organische Chemie. 3.Auflage, Wiley-VCH, Weinheim 2000

³² Jin Y. J., Jin X. Y., Jin F., Sohn D. H., Kim H. S., Structure Activity Relationship Studies of Anti-inflammatory TMMC Derivatives: 4-Dimethylamino Group on the B Ring Responsible for Lowering the Potency, *Arch. Pharm. Res.* **31** 1145-1152 (2008)

³³ Vogel S., Synthese prenylierter Chalkone aus Hopfen und Bestimmung ihrer cytotoxischen Aktivität, Dissertation, Uni Regensburg (2008)

- ³⁴ Bu X., Zhao L., Li Y., A Facile Synthesis of 6-C-Prenylflavanones, *Short Papers Synthesis*.1246-1248 (1997)
- ³⁵ Prasad K. Lee G.T., Chaudhary A., Girgis M.J., Streemke J.W., Repic O., Design of New Reaction Conditions for the Sugawara Reaction Based on Mechanistic Insights, *Organic Process Research & Development* **7** 723-732 (2003)
- ³⁶ Brown F., Bernstein P., Cronk L., Dosset D., Hebbel K., Maduskuie T., Shapiro H., Vacek E., Yee Y., Willard A., Krell R., Snyder D., Hydroxyacetophenone-Derived antagonists of the Peptidoleukotrienes, *J. Med. Chem* **32** 807-826 (1989).
- ³⁷ Nowakowska Z., A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, *European Journal of Medicinal Chemistry* **42** 125 -137 (2007)



Geboren am 14. Oktober 1985 in Wels, OÖ

Berufliche Erfahrung

Seit 10/2011	BPC Uni Wien, Diplomand - Planung und Durchführung organischer Synthesen - Planung und Durchführung diverser Reinigungsverfahren - Analysen mittels NMR, UV/VIS - Verfassen einer Diplomarbeit
Seit 09/2007	Uni Wien, Student für LA Chemie und Physik - SS 11, WS11/12 und SS 12: Tutor bei Prof. Flandorfer; Schulversuche aus anorganischer Chemie - SS 11 : Tutor bei Dr. Embacher: Theoretische Physik für LA - SS 12 : Tutor bei Mag. Mühl: Schulversuche aus organischer Chemie
07/2006 – 04/2007	ÖBH, Auslandseinsatzpräsenzdienst (KFOR 15) - Erfolgreiche Absolvierung des Kraftfahrkurs G3a - Sicherungs- und Transportaufgaben im Einsatzgebiet Suava Reka
10/2005 – 5/2006	H.B.Fuller Austria Produktions GesmbH Wels, Chemiewerker Hilfstätigkeiten bei der Produktion sowie in der Qualitätskontrolle
05/2005 – 10/2005	ÖBH, Zeitsoldat - Richtschütze am Kampfpanzer Leopard 2a4 - Assistenzeinsatz GRÜ

Schulbildung

9/1996 – 7/2004	BRG und BG Brucknerstraße Wels, Gymnasium mit sprachlichem Schwerpunkt
9/1992 – 7/1996	VS9, Wels

Zusätzliches

Sprachen	Englisch: sehr gute Kenntnisse im Verständnis (Wort und Schrift) und Anwendung von Schrift; gut in Anwendung von Wort Französisch: Grundkenntnisse
EDV	Gute Kenntnisse in MS Excel, MS PowerPoint, MS Word, ACD/NMR-Processor, MarvinSketch, QTI-Plot, Mathematica

An dieser Stelle möchte ich Frau Prof. Rempel danken, dass sie mir dieses interessante Thema sowie die nötige Ausrüstung für meine Arbeit zur Verfügung gestellt hat. Auch für die Art der Betreuung, die von Gewährung großer Freiheit und Möglichkeit bzw. Notwendigkeit von sehr viel Eigenständigkeit meinerseits gekennzeichnet war, möchte ich mich ausdrücklich bedanken; ich bin der Überzeugung dabei sehr viel gelernt zu haben, was weit über das Thema der Arbeit selbst hinausgeht.

Sehr dankbar bin ich für ihr stetes Bemühen, die Arbeit am Institut in organisatorischer, finanzieller und kulinarischer Sicht möglichst angenehm und ergiebig zu gestalten.

Ein großer Dank geht auch an die gesamte Arbeitsgruppe der biophysikalischen Chemie. Im Besonderen möchte ich Simon Müller für seine kompetente Unterstützung und hilfreichen Anregungen danken.

Für die vielen NMR-Messungen danke ich der Galanski-Gruppe und ihrem Messpersonal; besonderer Dank geht an Verena, die mir bei den immer wieder auftauchenden Problemen und Missverständnissen kooperativ und hilfreich zur Seite gestanden ist.

Ein herzliches Dankeschön natürlich auch an meine Eltern, ohne deren finanzielle Unterstützung mein Studium nicht in der Form möglich gewesen wäre.

Und ich danke – warum nicht auch an dieser eher profanen Stelle – dem liebenden, dreieinigen Gott, dem Vater, dem Sohn und dem heiligen Geist.

Amen.