

**Hochtemperatur- und Mehrstufensynthesen mit miniaturisierten
Durchflussreaktoren und Darstellung von Maleimid-
funktionalisierten superparamagnetischen Nanopartikeln zur
Anwendung in Wirkstoffkonjugaten**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

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

genehmigte Dissertation

von

M. Sc. Jan Hartwig
geboren am 04.11.1986 in Hannover

2016

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Thomas Scheper

Tag der Promotion: 28.04.2016

Gewidmet meiner Familie

Zusammenfassung

Jan Hartwig

Hochtemperatur- und Mehrstufensynthesen mit miniaturisierten Durchflussreaktoren - Darstellung von Maleimid-funktionalisierten superparamagnetischen Nanopartikeln zur Anwendung in Wirkstoffkonjugaten

Schlagwörter:

Mikroreaktoren – Nanopartikel – magnetische Induktion – Mehrstufensynthese – Wirkstoffsynthese – Brommethylketone – Hochdruck-/Hochtemperaturreaktionen – Synthese in Wasser – Wirkstoffkonjugate – computergesteuerte Reaktionsführung

Seit einigen Jahren werden integrierte Durchflusssysteme vermehrt für die organische Synthese in Forschungslaboren eingesetzt. Vorangetrieben durch die Verfügbarkeit von kommerziell erhältlichen Geräten gab es einen rasanten Anstieg an veröffentlichten Arbeiten in diesem Bereich, sowohl im akademischen, als auch industriellen Sektor. Die Synthese unter Durchflussbedingungen bietet eine Vielzahl an Vorteilen gegenüber der klassischen Synthese im Kolben. Unter anderem gehören dazu die Möglichkeit zur Automation, gute Wärme- und Massentransfer sowie effektive Kombination mit anderen Technologien.

In der vorliegenden Dissertation wurden die zuvor entwickelten Systeme mit induktiv beheizbaren Reaktoren verwendet und ergänzt. In diesem System konnte die Mehrstufensynthese des kommerziell genutzten Wirkstoffs Olanzapin (Zyprexa[®]) durch Implementierung von *in-line* Reinigungsschritten und induktivem Heizen im Hochfrequenzfeld erfolgreich realisiert werden. Ein vergleichbares Mehrpumpensystem konnte für die Tieftemperatursynthese von dibromierten Methylketonen genutzt werden. Dabei wurde durch die besonderen Bedingungen des Durchflusssystems eine Reaktivität erreicht, die nicht bei der Verwendung von konventionellen *batch*-Methoden beobachtet wurde. Durch Kombination von induktiv geheizten Durchflusssystemen mit einer computergesteuerten Temperaturregelung konnten Bedingungen zur Hochdruck-/Hochtemperaturreaktionen in wässrigen Medium unter nah-überkritischen Bedingungen geschaffen werden. Dieses System fand sowohl bei der Synthese des kommerziell genutzten Wirkstoffs Iloperidon (Fanapt[®]), als auch bei der Bildung von organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen in einem *black smoker*, Anwendung. Im letzten präparativen Teil der Arbeit wurden Maleimid-funktionalisierte superparamagnetische Nanopartikel hergestellt, die als *carrier* für Wirkstoffkonjugate mit semisynthetisch hergestellten Ansamitocinderivaten eingesetzt wurden.

Abstract

Jan Hartwig

High Temperature- and Multistep Synthesis in Miniaturized Flow-Reactors – Synthesis of Maleimide-Functionalized Superparamagnetic Nanoparticles for the Application in Drug-Conjugates

key words:

microreactors – nanoparticles – magnetic induction – multistep synthesis – drug synthesis – bromo methyl ketones – high pressure/high temperature reactions – synthesis in water – drug conjugates – computer assisted reaction control

For some years an increase in the application of integrated flow systems in organic research laboratories can be encountered. Driven by the availability of commercial systems there was a rapid increase of published work on “flow synthesis” from academia as well as from industry. Synthesis under flow conditions provides a variety of advantages compared to conventional batch reactions. Amongst other traits feasible automation, an excellent heat- and mass transfer as well as the possibility to be effectively combined with other technologies can be named.

In this dissertation priorly developed inductively heated flow systems were used and improved. In this context the multistep synthesis of the commercially used drug olanzapine (Zyprexa[®]) was accomplished by implementing in-line purification and inductive heating in a high frequency oscillating magnetic field. A similar multipump system was used for the low temperature synthesis of dibrominated methyl ketones. Under these conditions a new reactivity pattern was utilized that could not be observed under conventional batch conditions. Through combination of the inductively heated flow system with a computer-assisted temperature control high-pressure/high-temperature reactions in water under sub-supercritical conditions were realized. This system was applied in the synthesis of the commercially used drug iloperidone (Fanapt[®]) and the formation of organic molecules under simulated prebiotic conditions in a black smoker. In the last preparative part of the dissertation maleimide-functionalized superparamagnetic nanoparticles were synthesized for the application as carriers in drug conjugates with semisynthetic available ansamitocin derivatives.

Inhalt

1	Abkürzungen und Einheiten	1
1.1	Symbolverzeichnis	1
1.2	Verwendete Akronyme	1
2	Einleitung	4
2.1	Durchflusschemie	4
2.2	Neue Heizmethoden	8
2.3	Physikalische Grundlagen zum Induktiven Heizen	10
3	Technische Lösungen zur Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen	14
3.1	Allgemeine Vorbemerkung.....	14
3.2	Bestandteile der Durchflusssysteme	14
3.3	Einsatz von Durchflusssystemen für die organische Synthese	23
4	Mehrstufigensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem	25
4.1	Einleitung	25
4.2	Synthese von Olanzapin unter Durchflussbedingungen	27
4.3	Mehrstufigensynthese von Olanzapin unter Durchflussbedingungen.....	45
4.4	Überblick.....	56
5	Tiefemperatursynthese zur Herstellung von α-Dibromketonen unter Durchflussbedingungen	57
5.1	Einleitung	57
5.2	Zielsetzung	61
5.3	Synthese von α -dibromierten Ketonen unter Tieftemperaturbedingungen in einem kontinuierlichen Durchflusssystem	61
5.4	Überblick.....	72
5.5	Ausblick	73
6	Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen mit Durchflusssystemen im wässrigen Medium	74
6.1	Einleitung	74
6.2	Entwicklung und Anwendung von Hochdruck-/Hochtemperaturreaktoren für die organischen Synthese in Wasser	79
6.3	Reaktionen in nah-überkritischem Wasser	86

6.4	Synthese von Iloperidon (Fanapt®) im wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen.....	99
6.5	Überblick.....	124
6.6	Ausblick.....	124
7	Simulation eines <i>black smokers</i> unter präbiotischen Bedingungen mit Hilfe eines Durchflusssystems.....	127
7.1	Präbiotik.....	127
7.2	Technischer Aufbau zur Reaktion unter Hochdruck-/ Hochtemperaturbedingungen mit Gasen unter Durchflussbedingungen	137
7.3	Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen....	140
8	Darstellung von Maleimid-funktionalisierten superparamagnetischen Nanopartikeln zur Anwendung in Wirkstoffkonjugaten.....	164
8.1	Einleitung.....	164
8.2	MAGSILICA®-Funktionalisierung.....	173
8.3	Überblick.....	191
9	Computergestützte Reaktionskontrolle	193
9.1	Hardwareanbindung an den Computer	193
9.2	Programmierung mit LabVIEW	196
9.3	Erläuterung der erstellten Programme	202
9.4	Überblick.....	205
10	Zusammenfassung	207
11	Experimenteller Teil	211
11.1	Generelle Aspekte	211
11.2	Entwicklung einer Synthese im Durchflusssystem.....	216
11.3	Reaktionen zur Mehrstufensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem.....	217
11.4	Reaktionen zur Tieftemperatursynthese zur Herstellung von α -Dibromketonen unter Durchflussbedingungen.....	224
11.5	Reaktionen zur Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in einen Durchflusssystem im wässrigen Medium.....	237

11.6 Reaktionen zur Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen.....	249
11.7 Reaktionen zur Oberflächenfunktionalisierung von superparamagnetischen Nanopartikeln zur Synthese von magnetischen Wirkstofftransportern.....	251
12 Anhang.....	256
12.1 Spektren zur Mehrstufensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem ...	256
12.2 Spektren zur Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in einen Durchflusssystem im wässrigen Medium.....	261
12.3 Massendaten zur Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen.....	270
12.4 Spektren zur Oberflächenfunktionalisierung von superparamagnetischen Nanopartikeln zur Synthese von magnetischen Wirkstofftransportern.....	275

1 Abkürzungen und Einheiten

1.1 Symbolverzeichnis

Ø	Durchmesser
°C	Grad Celsius
%	Prozent
®	<i>registered trademark</i> (registrierte Warenmarke)
“	Zoll
bar	Druck
d	Tag(e)
g	Gramm
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
k	kilo
L	Liter
m	milli oder Meter
M	molar
µ	mikro
min	Minute(n)
n	nano
ppm	<i>parts per million</i> (Anteile pro Millionen)
psi	<i>pounds per square inch</i> (Pfund pro Quadratzoll)
V	Volt
W	Watt

1.2 Verwendete Akronyme

Abb.	Abbildung
AD	Außendurchmesser
Aq.	Wässrig
Äq.	Äquivalent
<i>B</i>	magnetische Flussdichte
bpr	<i>back pressure regulator</i> (Rückdruckregler)

Bzw.	Beziehungsweise
c	Konzentration
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
δ	chemische Verschiebung
ΔG	freie Enthalpie
DC	Dünnschichtchromatographie
$\Delta\Delta G$	Änderung der freien Enthalpie
ΔG_S	freie Enthalpie im Grundzustand
ΔG_U	freie Enthalpie im Übergangszustand
ΔH	Enthalpie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ΔS	Entropie
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
ϵ_r	Dielektrizitätskoeffizient
ESI	Elektronenspray Ionisation
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
H	magnetische Feldstärke
H_c	Koerzitivfeldstärke
H_w	resultierendes Magnetfeld
HF	Hochfrequenz
HMBC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
HPLC	<i>high-performance liquid chromatography</i>
HR	<i>high resolution</i> (hochaufgelöst)
HRMS	hoch aufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
l	Länge
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarot
J	skalare Kopplung
λ	Wellenlänge

MF	Mittelfrequenz
M	Magnetisierung
Me	Methyl
Mes	1,3,5-Trimethylbenzenyl
MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>
M_r	Remanenz
μ_r	relative Permeabilität
μ_w	Mikrowelle
m/z	Masse pro Ladung
n	Stoffmenge
NBS	N-Bromsuccinimid
NMP	N-Methylpiperazin
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
Nr.	Nummer
p	Druck
PE	Petrolether
PEEK	Polyetheretherketon
PFR	<i>plug flow reactor</i>
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
p_k	Druck am kritischen Punkt
PTFE	Polytetrafluorethylen
PWM	Pulsweitenmodulation
R	allgemeine Gaskonstante
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
UNF	<i>Unified Thread Standard</i>
UV	Ultraviolett
v	Flussrate
V	Volumen
z.B.	zum Beispiel

2 Einleitung

Im letzten Jahrhundert konnte eine beeindruckende Bandbreite an verschiedenen Werkzeugen der organischen Synthese zur Bindungsbildung, Steuerung der Stereoselektivität und Einführung funktioneller Gruppen geschaffen werden. Im Gegensatz dazu werden immer noch Glasgeräte verwendet, die sich kaum von denen in einem Labor aus dem 19. Jahrhundert unterscheiden. Obwohl viel Zeit und Geld zur Ausbildung eines Synthesechemikers notwendig sind, beruht ein Großteil ihrer Aktivität in einfachen, sich wiederholenden Aufgaben, wie dem Aufbau und der Reinigung von Geräten, routinemäßige Optimierungen oder das Wiederholen von bekannten Syntheseschritten. Seit einigen Jahren befindet sich die organische Synthese in Forschungslaboratorien im Wandel.¹ Durch finanzielle Restriktionen, als auch ein stärkeres Bewusstsein für Nachhaltigkeit und Umweltverträglichkeit, gilt es, die verfügbaren Mittel möglichst effizient zu nutzen. Dazu ist es notwendig, neben dem effizienten Einsatz von Ressourcen auch die Arbeitskraft der Chemiker effektiver einzusetzen. In der Tat gibt es eine beeindruckende Steigerung der Qualität im Bereich der Laborinfrastruktur moderner Einrichtungen, die zum Komfort und Sicherheit des Personals beitragen. Dennoch handelt es sich bei der Synthese immer noch um eine arbeitsintensive Beschäftigung, bei denen Standardprozeduren und Reaktionsvorschriften abgearbeitet werden, anstatt die Energie und Zeit für neue Entdeckungen und Steigerung der Effizienz zu verwenden. In diesen Zusammenhang gibt es verschiedene Ansätze für eine Maschinenunterstützte Synthesemethoden zur Verbesserung der Arbeitsweise in einem Laboratorium. Durch die Verfügbarkeit von billigen Mikroprozessoren, Sensoren und Geräten zur Handhabung von Materialien, können Teile aus Ingenieurwissenschaften und Informatik in die Chemie eingebunden werden. Besonders in Kombination mit der Durchflusschemie ergeben sich viele Möglichkeiten zur Verbesserung der Sicherheit und Effizienz.

2.1 Durchflusschemie

Der Einsatz eines Durchflussreaktors stellt eine effektive Technologie zur Reaktionsführung unter kontinuierlichen Bedingungen dar und besitzt ein großes Potential in

¹ a) S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449-3464; b) S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. M. Myers, C. Battilocchio, R. J. Ingham, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10122-10136.

industriellen Anwendungen und der Wissenschaft.² Diese Art der Reaktionsführung ist in der technischen Chemie bereits seit langem durch das Modell des *Plug-Flow-Reactor* (PFR) bekannt und wird in der Industrie angewandt.³ Die Reaktion wird nicht wie in herkömmlichen Systemen absatzweise (im *batch*) durchgeführt, sondern indem ein oder mehrere Substratströme durch einen Durchflussreaktor geleitet werden. Im Gegensatz zu Reaktionen in Rundkolben oder Rührkesseln liegt eine Abgrenzung zwischen Startmaterialien, Reaktion und Produkten vor (Abb. 1).

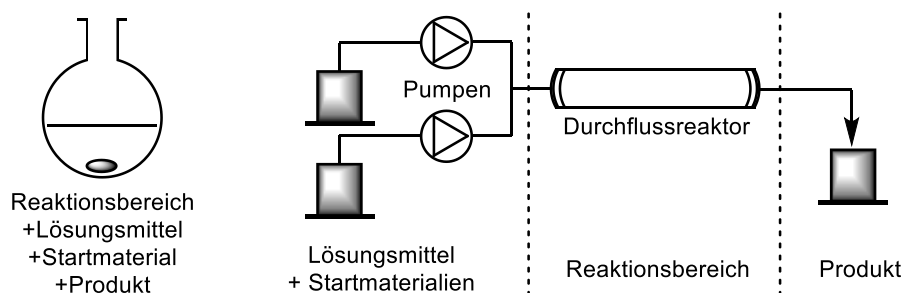


Abb. 1: Vergleich eines Aufbaus zur absatzweisen Reaktionsführung und Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen.

In einem Durchflusssystem wird die Stöchiometrie der Reaktionspartner über die Konzentration und Flussrate der einzelnen Substratströme definiert. Die Reaktionszeit ist durch die Verweilzeit gegeben und ergibt sich aus der Gesamtflussrate und der Reaktorgeometrie. Die Grundlagen eines kontinuierlich geführten Durchflussreaktors sind bereits lange bekannt, jedoch ist diese Technologie durch den technischen Mehraufwand überwiegend in industriellen Anwendungen vertreten. Durch die kontinuierliche Prozessführung können Totzeiten vermieden sowie, durch konstante Bedingungen, eine gleichbleibende Qualität des Produkts garantiert werden. Weiterhin ermöglicht die Notwendigkeit an technischen Geräten, wie Pumpen und Sensoren, eine einfachere Automatisierung. Als Durchflussreaktoren werden häufig röhrenförmige oder kanalähnliche

² Ausgewählte Übersichtsartikel über Durchflusssynthese der letzten Jahre: a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57; b) R. Yuryev, S. Strompen, A. Liese, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1449-1467; c) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583-4592; d) J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19-42; e) J.-i. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331-340; f) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680; g) S. Marre, K. F. Jensen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1183-1202; h) T. Illg, P. Löb, V. Hessel, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3707-3719; i) J.-i. Yoshida, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332-341; j) C. G. Frost, L. Mutton, L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687-1703; k) X. Y. Mak, P. Laurino, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 19.

³ R. M. Wellek, W. Patrylick, R. R. White, J. D. Pomfret, S. P. Jackson, F. S. Biesecker, R. C. Waggoner, C. Raymond, J. D. Carson, N. C. Suchanti, C. D. Fournier, D. A. Spitz, R. K. Cox, A. W. Jacobson, J. N. Holscher, *Instrum. Chem. Pet. Ind.* **1973**, *9*, 1-147.

Geometrien verwendet, die eine hohe radiale Vermischung erlauben, jedoch die Rückvermischung unterdrücken. Diese bieten ein besseres Oberflächen-Volumen-Verhältnis, wodurch ein wesentlich schnelleres Aufheizen oder Abkühlen möglich ist. Aufgrund der Trennung des Reaktionsbereichs von den Startmaterialien befindet sich immer nur eine geringe Menge der Substrate im Reaktor. Dadurch kann bei kritischen Reaktionen mit giftigen oder explosiven Ausgangsverbindungen ein höheres Maß an Sicherheit eingehalten werden. Das Konzept der Durchflusschemie wurde für die organische Synthese aufgegriffen und in einen Labormaßstab übertagen. In den letzten Jahren stieg das Interesse an Durchflusschemie im Forschungsbereich stark an, das durch die Vielfalt an verschiedenen kommerziell erhältlichen Durchflusssystemen für den Labormaßstab verdeutlicht wird.⁴

Durchflusssysteme im Labormaßstab werden meist in Mikroreaktoren (ID < 1 mm) und Mesoreaktoren (ID bis 100 mm) unterteilt. Die Vorteile der Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen für die organische Synthese wurden in der Literatur intensiv diskutiert.⁵ Neben der Möglichkeit zum direkten *telescoping* und einem schnelleren *scale-up* kann die Durchflusschemie als *enabling technology* in Kombination mit anderen Technologien und Methoden genutzt werden, um Ausbeuten, Selektivitäten und Produktivität zu erhöhen.⁶ Dadurch kann die Nachhaltigkeit von Prozessen, durch bessere Nutzung vorhandener Ressourcen, verbessert und der Arbeitsaufwand verringert werden. Bekannte Kombinationen sind festphasen-gebundene Reagenzien und *scavenger, in-line* Überwachung und Kontrolle, neue Heizmethoden und neue Reaktortypen.

Durchflussreaktoren bieten die ideale Lösung zum Einsatz von heterogenen Katalysatoren in einem Festbett oder festphasen-gebundenen Reagenzien. In der LEY Gruppe wurden Festphasen-gebundenen Reagenzien und *scavenger* bereits seit 1997 in der Synthese eingesetzt.⁷ Ein beeindruckendes Beispiel ist die Mehrstufensynthese von Triazolen ausgehend vom Alkohol in einer Oxidation/Homologierung/Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition-Sequenz.⁸ Die Reaktion wurde mit einer Festphasen-gebundenen TEMPO- und

⁴ a) VAPOURTEC LTD, Unit 16/Park Farm Business Centre/Fornham Pk, Bury Saint Edmunds IP28 6TS England; siehe auch www.vapourtec.co.uk; b) SYRRIS LTD, 27 Jarman Way, Royston, Herts SG8 5HW, England; siehe auch www.syrris.com; c) UNIQSIS LTD, 29 Station Road, Shpreth, Cambridgeshire, England; siehe auch www.uniqsis.com.

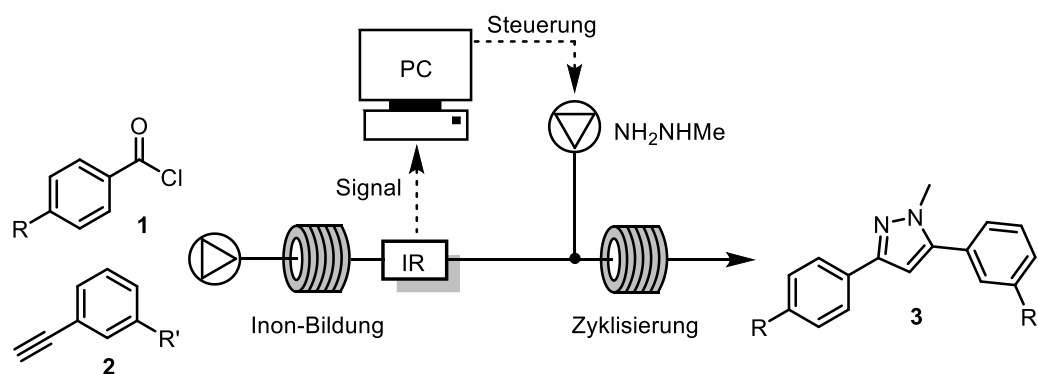
⁵ R. L. Hartmann, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7502-7519.

⁶ a) K. M. Dawood, A. Kirschning, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12121-12130; b) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972-5990; c) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300-2318.

⁷ B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *1*, 1907-1908.

⁸ I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017-402.

Cu(I)-Spezies sowie vier verschiedenen *scavenger*-Reagenzien zur Reinigung in einem Durchflusssystem durchgeführt. Die Zwischenprodukte wurden nicht isoliert, sondern direkt weitergeleitet (*telescoping*), wodurch ein Großteil der chromatographischen Reinigungsschritte entfiel und die manuelle Arbeit stark vereinfacht wurde. Neben der Wahl des Lösungsmittels stellt die Zugabe von Reaktanden im richtigen Verhältnis in Folgeschritten eine der größten Herausforderungen bei der Mehrstufensynthese dar. Durch *in-line* Überwachung kann sowohl eine Reaktion optimiert werden, als auch die Steuerung verschiedener Elemente, wie Pumpen und Ventile, in einem Durchflusssystem geregelt werden. Durch *online* Auswertung des Signals eines *in-line* IR-Geräts konnten LEY *et al.* bei der Mehrstufensynthese von Pyrazolen **3** die Zugabe von Methylhydrazin steuern und somit die Reaktion optimieren (Schema 1).⁹

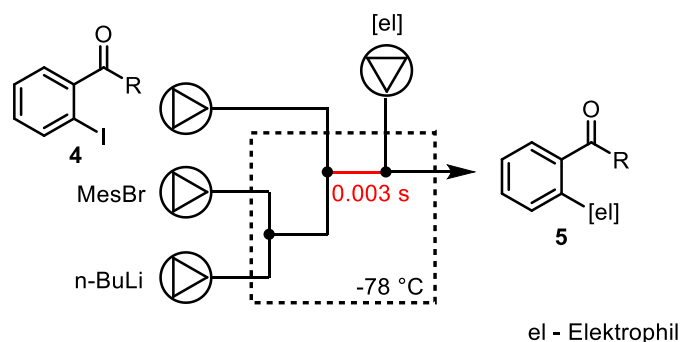


Schema 1: Pyrazol-Synthese mit Computer-gestützter Pumpensteuerung durch ein *in-line* IR-Signal.

Ein aktueller Ansatz zur Verwendung von Durchflusssystemen im Labormaßstab sind Reaktionen, die nicht unter Standardbedingungen durchführbar sind. Durch eine bessere und schnellere Durchmischung, eine effektivere Wärmeübertragung sowie die Verwendung von druckstabilen Anlagen zur Reaktionsführung oberhalb des Siedepunktes ist es möglich, Nebenreaktionen zu unterbinden oder neue Reaktivitäten zu erhalten. In der Arbeitsgruppe um YOSHIDA konnte durch *flash*-Synthese ein Halogen-Lithium Austausch in Anwesenheit eines Ketons erfolgreich durchgeführt und anschließend mit einem Elektrophil abgefangen werden. Durch eine sehr gute Durchmischung und einer kurzen Verweilzeit von 0.003 s wurde die Nebenreaktion mit dem Keton unterdrückt und verschiedene Produkte **5** erhalten

⁹ H. Lange, C. F. Carter, M. D. Hopkin, A. Burke, J. G. Goode, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 765-769.

(Schema 2).¹⁰ Eine Synthese unter diesen Bedingungen wäre mit klassischen Methoden nicht durchführbar.



Schema 2: Flash-Synthese zum Halogen-Lithium Austausch in Anwesenheit eines Ketons.

2.2 Neue Heizmethoden

Die Energiezufuhr bei einer Reaktion über die Temperatur, und damit verbunden das Heizen des Reaktionsgemisches, ist für eine Vielzahl von Reaktionen essentiell. Durch die einfache Kombination der Durchflusschemie mit anderen Technologien wurden in diesem Bereich eine Reihe neuer Methoden für die Synthese entwickelt. Ein homogenes und schnelles Aufheizen des Reaktionsgemisches ist einer der wichtigsten Faktoren und kann sich positiv auf eine Reaktion ausüben. Besonders bei Reaktionen mit kurzen Verweilzeiten, labilen Substanzen oder hohen Reaktionstemperaturen kann ein starker Einfluss beobachtet werden.¹¹ Zu den verwendeten Heiztechniken für Durchflusssysteme gehören konvektives Heizen durch Wasser, Öl oder Luft, elektrische Widerstandsheizung, Mikrowellenstrahlung sowie magnetische Induktion.¹² Die konventionelle Heizmethode mit einem Ölbad ist am einfachsten zu realisieren, indem der Reaktor in ein herkömmliches Ölbad gelegt wird. Bei kommerziell erwerblichen Geräten werden die Reaktoren häufig mit heißer Luft oder einer Widerstandsheizung geheizt. Diese Heizmethoden beruhen auf einer Wärmeentwicklung

¹⁰ H. Kim, A. Nagaki, J-i. Yoshida, *Nat. Commun.* **2011**, 2, 264-269.

¹¹ a) M. Brzozowski, M. O'Brian, S. V. Ley, A. Polyzos, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 349-362; b) B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6688-6729; c) G. Jürjens, A. Kirschning, D. Candito, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 723 – 737; d) J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8849-8869; e) T. N. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 5010-5029; f) T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 11-29; siehe auch Ref. 2a, c, d.

¹² a) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Disc. Today* **2001**, 6, 406-416; b) D. Bogdal, A. Loupy, *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 710-722; c) C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127-1139; d) A. Schlange, A. R. dos Santos, U. Kunz, T. Turek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1412-1420; e) U. Kunz, T. Turek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, No. 70.

außerhalb des Reaktors und sind somit von der Wärmeleitung und –konvektion abhängig. Es stellt sich ein Wärmegradient ein, der mit steigendem Durchmesser stärker wird (Abb. 2).

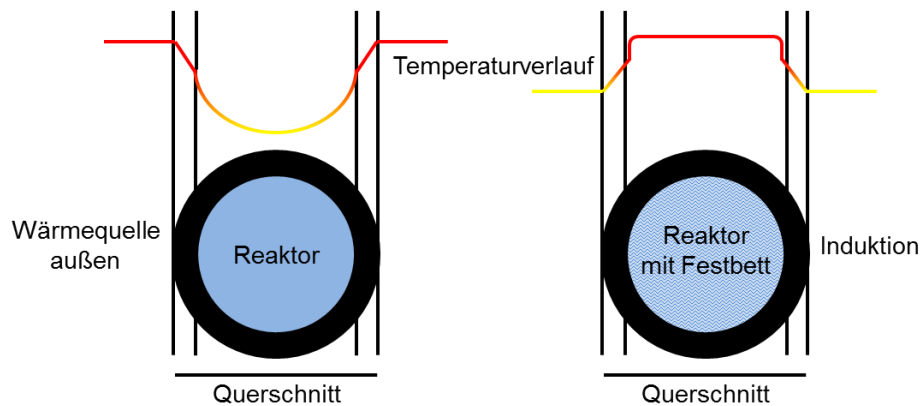


Abb. 2: Temperaturverlauf im Durchflussreaktor als Querschnitt bei konvektivem Heizen (links); induktivem Heizen bei einem Reaktor mit Festbett (rechts).

Beim Erhitzen mit Mikrowellenstrahlung entsteht die Wärmeenergie direkt innerhalb des Reaktors. Die Strahlung wird durch das Lösungsmittel und gelösten Stoffen absorbiert und dort in Schwingungsenergie der Moleküle umgewandelt. Mikrowellenerwärmung ist eine kontaktfreie Heizmethode, die zu einem homogenen Temperaturverlauf führen kann. Da die Menge der absorbierten Energie vom Dipol- oder Multipolmoment abhängt, eignen sich nur polare Lösungsmittel für mikrowellengeheizte Reaktionen. Für unpolare Lösungsmittel müssen mikrowellenstrahlende Materialien wie Siliciumcarbid zugesetzt werden. Aufgrund der Natur der Strahlung können nur mikrowellentransparente Materialien, wie Hochleistungspolymere, Glas oder Keramik und kein Metall für den Aufbau verwendet werden. Dadurch ergibt sich im Labormaßstab eine Einschränkung für die maximal erreichbaren Druckbereiche. Zudem müssen erhöhte Sicherheitsmaßnahmen bei der Reaktion getroffen und die Apparatur ausreichend abgeschirmt werden, da die Mikrowellenstrahlung schädlich für den Menschen ist. Alternativ zur Mikrowellenstrahlung bietet Induktion eine Methode für ein schnelles und homogenes Aufheizen eines Durchflussreaktors. Beim induktiven Heizen wird ein magnetisches oder leitendes Material in einem wechselnden Magnetfeld erwärmt. Es handelt sich ebenfalls um eine kontaktfreie Heizmethode, die jedoch ohne schädliche Strahlung auskommt.¹³ Indem ein geeignetes Material als Festbettschüttung

¹³ International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, *Health Physics* **1998**, 74, 497-522.

oder Reaktormaterial gewählt wird, kann der Reaktor über den gesamten Querschnitt homogen geheizt werden, ohne Abhängigkeit vom Lösungsmittel (Abb. 2).

Die Technik wird bereits industriell in der Metallverarbeitung zum Erwärmen großer Metallwerkstücke, Biegen von Rohren, Härten, Schweißen und Sintern eingesetzt.¹⁴ Weitere Anwendungen sind das Zonenschmelzverfahren zur Reinigung von Silicium und zum Kleben und Heizen von Gummi sowie Formen von Plastikstücken in der Polymerchemie.¹⁵ In der Medizin wird es bei der Tumorbehandlung mittels Hyperthermie eingesetzt.¹⁶

2.3 Physikalische Grundlagen zum Induktiven Heizen

Das Erwärmen eines leitenden oder magnetischen Objekts in einem um den Nullpunkt oszillierenden Magnetfeld beruht auf verschiedenen physikalischen Prinzipien. Beim induktiven Erwärmen von Makroobjekten kommt es zur Widerstandserwärmung (JOULES Erwärmung) und Hysterese.

Wird ein Material in ein Magnetfeld H gebracht, so verändert sich die magnetische Feldstärke innerhalb des Objekts. Abhängig von der Veränderung, die durch die relative Permeabilität μ_r beschrieben wird, werden die Materialien in drei Kategorien unterteilt: I) diamagnetisch ($\mu_r < 1$), II) paramagnetisch ($\mu_r > 1$) und III) ferromagnetisch ($\mu_r \gg 1$). Diamagnetische Stoffe, wie Kupfer, Silber und Zink schwächen die magnetische Feldstärke ab. Paramagnetische Stoffe, wie Natrium, Magnesium und Aluminium sind nur magnetisch in Anwesenheit eines Magnetfelds. Ferromagnetische Stoffe, wie Eisen, Nickel und Kobalt verstärken die magnetische Feldstärke und behalten eine Restmagnetisierung (Remanenz) nach dem Entfernen des äußeren Magnetfelds. Die Remanenz ist die Voraussetzung zur Hysterese-Erwärmung in einem sich zeitlich ändernden Magnetfeld H (z. B. ein oszillierendes Magnetfeld). Ferromagnetische Materialien besitzen elementare magnetische Momente, die in kleineren Domänen, den sogenannten WEISS-Bezirken, parallel ausgerichtet sind. Die magnetischen Gesamtmomente der einzelnen WEISS-Bezirke sind in nicht magnetisierten Zustand statistisch ausgerichtet. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes können die

¹⁴ D. Liedtke, *Wärmebehandlung von Eisenwerkstoffen I*, Expert Verlag, Renningen, **1991**.

¹⁵ a) Forschungsverbund Berlin e.V., Patent DE 196 38 966 A 1, **1997**; b) Sunicon AG, Patent DE 10 2009 035 041, **2011**; c) C. Lammel, K. Dilger, *Adhäsion Kleben und Dichten* **2000**, 44, 11; d) S. Wlach, G. Wachinger, T. Meer, C. Lammel, WO/2009/047010, PCT/EP2009/008664; e) T. R. Peterson, M. A. Walker, U.S. Patent 5,486,684, **1996**.

¹⁶ S. P. Gubin, in *Magnetic Nanoparticles*, Wiley-VCH, Weinheim **2009**, 414-429.

WEISS-Bezirke, dessen magnetische Momente parallel zu den Feldlinien ausgerichtet sind, wachsen und das Material wird magnetisiert. Nach einiger Zeit wird die Sättigungsmagnetisierung erreicht, die abhängig von der Stärke des externen Magnetfelds und der magnetischen Permeabilität des Materials ist. Nimmt das oszillierende Magnetfeld wieder ab und der Nullpunkt $H=0$ wird durchlaufen, bleibt eine Restmagnetisierung M_r (Remanenz) bestehen. Es wird die Koerzitivfeldstärke H_c benötigt, um die Magnetisierung aufzuheben. Die benötigte Energie wird als Gitterenergie abgegeben und daraus resultiert die Erwärmung der Hysterese (Abb. 3).

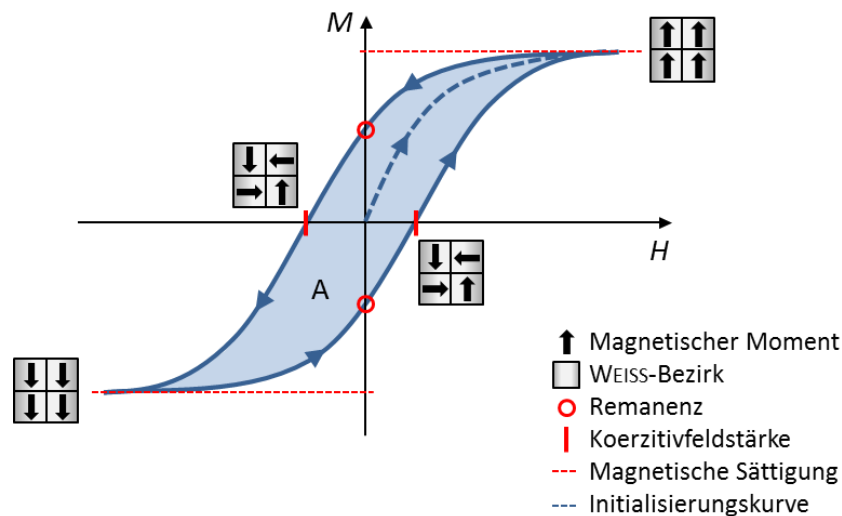


Abb. 3: Hysteresekurve eines ferromagnetischen Materials.

Die Fläche zwischen den Hysteresekurven ist proportional zur abgegebenen Wärme. Materialien mit hoher Remanenz (hartmagnetisch) und einer hohen Koerzitivfeldstärke erwärmen sich daher stärker als Materialien mit geringer Remanenz (weichmagnetisch) und geringer Koerzitivfeldstärke. Die Erwärmung ist proportional zu der Frequenz, wird jedoch durch die CURIE-Temperatur limitiert. Bei dieser stoffspezifischen Temperatur verlieren Materialien ihre ferromagnetischen Eigenschaften.

Der zweite Effekt zur induktiven Erwärmung ist die JOULES Erwärmung und beschränkt sich auf elektrisch leitende Materialien. Für diamagnetische Materialien, wie Kupfer, Silber oder Aluminium ist die JOULES Erwärmung die Hauptursache zur Wärmezeugung. Wird ein leitendes Material in ein sich zeitlich änderndes Magnetfeld H gebracht (z. B. ein oszillierendes Magnetfeld), wird ein Strom induziert. Der induzierte Strom tritt oberflächennah als Ringströme auf und durch den Eigenwiderstand des Materials kommt es

zur Widerstands- oder JOULES Erwärmung. Die entwickelte Wärmemenge bei gleicher Magnetfeldstärke hängt vom Widerstand des Materials ab und ist nicht über den gesamten Querschnitt homogen. Die induzierten Wirbelströme erzeugen selbst ein Magnetfeld, das innerhalb des Leiters dem äußeren Magnetfeld entgegenwirkt. Dadurch wird das Magnetfeld abgeschwächt und der Großteil der Energie nur in der äußeren Schicht des Leiters absorbiert. Dieser Effekt wird als *Skin*-Effekt bezeichnet.

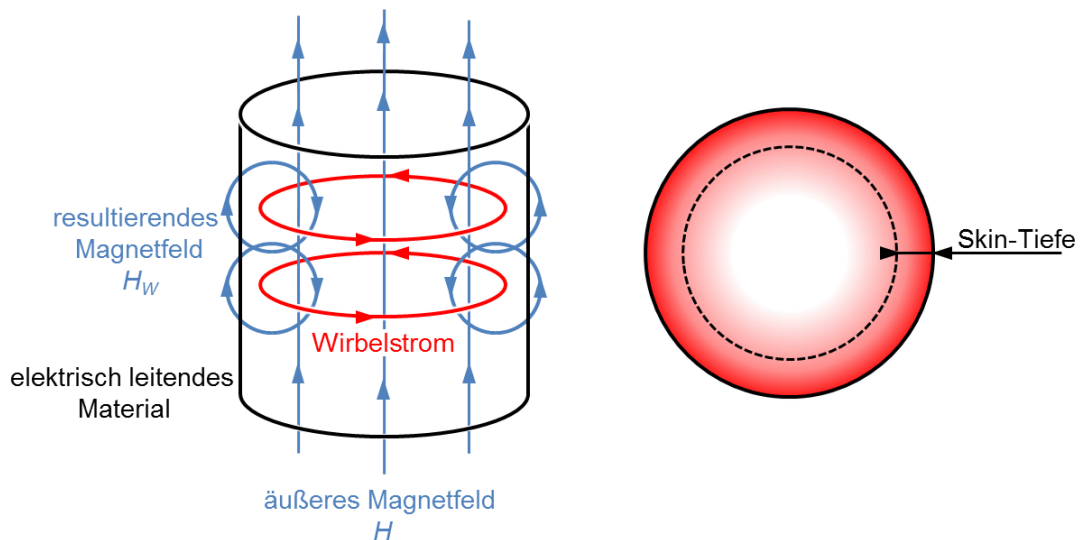


Abb. 4: Schematische Darstellung zur Entstehung des *Skin*-Effekts beim induktiven Heizen (links) und graphische Darstellung der *Skin*-Tiefe (rechts).

In diesem Zusammenhang wird die *Skin*-Tiefe verwendet, die die Strecke bezeichnet in der ca. 2/3 der Energie absorbiert werden. Die *Skin*-Tiefe ist abhängig vom Material, Temperatur und Frequenz. So fällt die *Skin*-Tiefe bei Edelstahl von 13.2 mm bei 1Hz auf 0.6 mm bei 500 Hz ab (bei 20 °C). Bei Kupfer dagegen ist der Abfall von 2.2 auf 0.1 mm (bei 20 °C). Der Effekt hat einen großen Einfluss auf die maximale oder minimale Größe von zu heizenden Objekten. So eignet sich das induktive Heizen im mittelfrequenten Feld für größere Objekte, während hochfrequente Felder bei kleineren Objekten verwendet werden.

Beim Heizen von sehr feinen Materialien, wie z. B. Nanopartikeln, sind andere Effekte für die Wärmeentwicklung verantwortlich. Häufig bestehen die verwendeten Nanopartikel aus Metalloxiden, die keine Widerstandserwärmung erlauben. Ebenfalls besitzen Nanopartikel keine Remanenz und somit tritt keine Hysterese auf. Mit abnehmender Partikelgröße von ferromagnetischen Materialien ist die Ausbildung von mehreren WEISS-Bezirken energetisch ungünstig. Die magnetischen Momente können sich nicht mehr statistisch ausrichten und ab einem kritischen Partikelvolumen liegt nur noch eine magnetische Domäne mit einem eigenen

magnetischen Moment pro Partikel vor. Im Grundzustand sind die magnetischen Momente der Partikel statistisch ausgerichtet und es ergibt sich keine Gesamtmagnetisierung des Materials. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfelds H richten sich die Partikel im Magnetfeld aus, sodass die magnetischen Momente entlang der Feldlinien ausgerichtet sind. Wird in einem oszillierenden Magnetfeld der Nullpunkt durchschritten, so reicht die thermische Energie bei Raumtemperatur aus damit sich die Partikel wieder statistisch ausrichten (Abb. 5). Die Partikel besitzen keine Remanenz. Der Effekt wird „Superparamagnetismus“ genannt und tritt bei Nanopartikeln mit 3-50 nm Durchmesser auf.

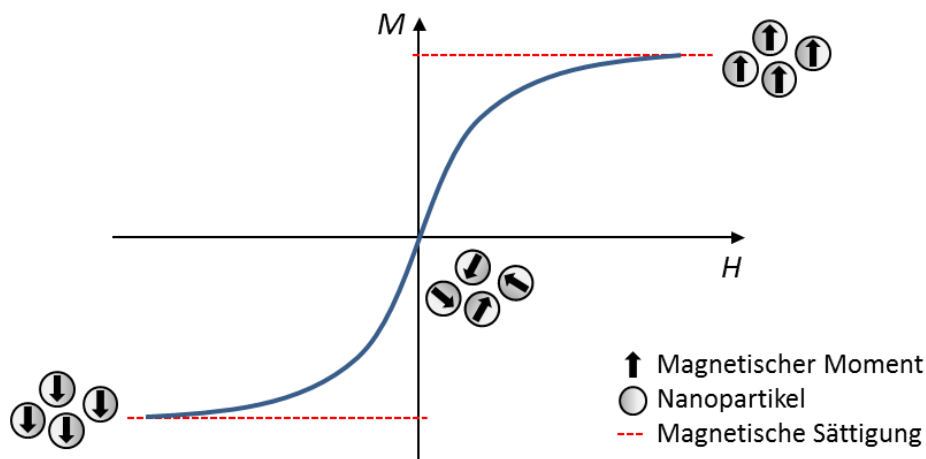


Abb. 5: Magnetisches Verhalten von superparamagnetischen Nanopartikeln

Trotzdem können superparamagnetische Nanopartikel in einem oszillierenden Magnetfeld aufgeheizt werden. Die Wärmeentwicklung ist auf die NEEL- und BROWN-Relaxation zurückzuführen. Der NEEL-Mechanismus beschreibt die Neuausrichtung des magnetischen Moments im oszillierenden Magnetfeld durch Umklappen des Moments. Diese Zustandsänderung resultiert in der Abgabe von Gitterenergie, die zur Erwärmung des Materials führt. Bei der BROWN-Relaxation rotiert das gesamte Partikel zur Ausrichtung des magnetischen Moments entlang der Feldlinien. Durch die Reibungseffekte entsteht dabei Wärme. Welche der beiden Effekten überwiegt ist abhängig von der Partikelgröße, Partikelzusammensetzung und Viskosität des Mediums. Der Grad der Erwärmung hängt von der Frequenz, Feldstärke H und der Polydispersität ab.

3 Technische Lösungen zur Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen

3.1 Allgemeine Vorbemerkung

Die Grundlagen zur Verwendung von mittelfrequenten Induktionsanlagen (15-25 kHz) zum Heizen von Durchflussreaktoren wurden von Dr. S. CEYLAN¹⁷ und Dr. J. WEGNER¹⁸ im Arbeitskreis gelegt. Während ihrer Promotionszeit konnten sie Glas- und PEEK-Reaktoren in Kombination mit superparamagnetischen Nanopartikeln (MAGSILICA[®]) und Stahlkugeln als Festbett für ein breites Spektrum an organischen Synthesen etablierten. In der nachfolgenden Zeit war es Dr. L. KUPRACZ möglich, durch die Einführung von hochfrequenten Induktionsanlagen das Spektrum an möglichen Heizmaterialien zu erweitern.¹⁹ Das System zur Durchführung von Reaktionen unter Durchflussbedingungen ist modular aufgebaut, wodurch einzelne Teile schnell ausgetauscht oder erweitert werden können. Zur besseren Anschaulichkeit der durchgeführten Arbeiten sind im Folgenden einige der grundlegenden Geräte genauer beschrieben. Geräte zur Lösung spezieller Probleme werden in den eigenen Kapiteln diskutiert.

3.2 Bestandteile der Durchflusssysteme

Im Gegensatz zur traditionellen Reaktionsführung in einem Rundkolben wird die mechanische Arbeit bei einem Durchflusssystem nicht durch einen Rührer, sondern durch eine Pumpe geleistet. Eine einfache Möglichkeit zur konstanten Beförderung von Lösungen stellen Spritzenpumpen dar (Abb. 6). Hiermit kann ein großer Bereich für die Flussrate ($0.73 \mu\text{L h}^{-1}$ bis 1699 mL h^{-1}) abgedeckt werden. Da die Pumpe nicht in Kontakt mit der Lösung kommt, ist es möglich mit diesem Typ aggressive Chemikalien oder Lösungsmittel einzusetzen. Durch die Limitierung des Volumens durch die verwendete Spritze ist nur ein diskontinuierlicher Einsatz möglich. Ein weiterer Nachteil ist, dass Spritzenpumpen einen maximalen Gegendruck von 1 bar erzeugen können, wodurch das Einsatzgebiet auf Reaktionen bei Raumdruck beschränkt wird. Moderne Systeme können durch Verknüpfung

¹⁷ S. V. Ceylan, Dissertation, **2011**, Hannover.

¹⁸ J. Wegner, Dissertation, **2012**, Hannover.

¹⁹ L. Kupracz, Dissertation, **2014**, Hannover.

der Syntheseplanung und hat einen großen Einfluss auf die möglichen Parameter, wie Reaktionszeit, Durchmischung, Beständigkeit sowie maximaler Druck und Temperatur.

In früheren Arbeiten wurden Glasreaktoren in verschiedenen Größen mit einem Festbett verwendet (Abb. 7). Diese Reaktoren zeichneten sich durch eine hohe chemische Stabilität und der optischen Transparenz des Materials aus. Aufgrund des Materials und der Verschraubungen können jedoch keine Reaktionen unter erhöhtem Druck durchgeführt werden. Eine Weiterentwicklung des Glasreaktors stellt der Reaktor aus dem Hochleistungspolymer Polyetheretherketon (PEEK) dar. Dieses Hochleistungspolymer ist resistent gegenüber Chemikalien, kann Drücke bis 20 bar und Temperaturen bis 200 °C widerstehen. Durch UNF 10-32 Anschlüsse ist es möglich den Reaktor mit HPLC-Standardfittings zu verwenden.

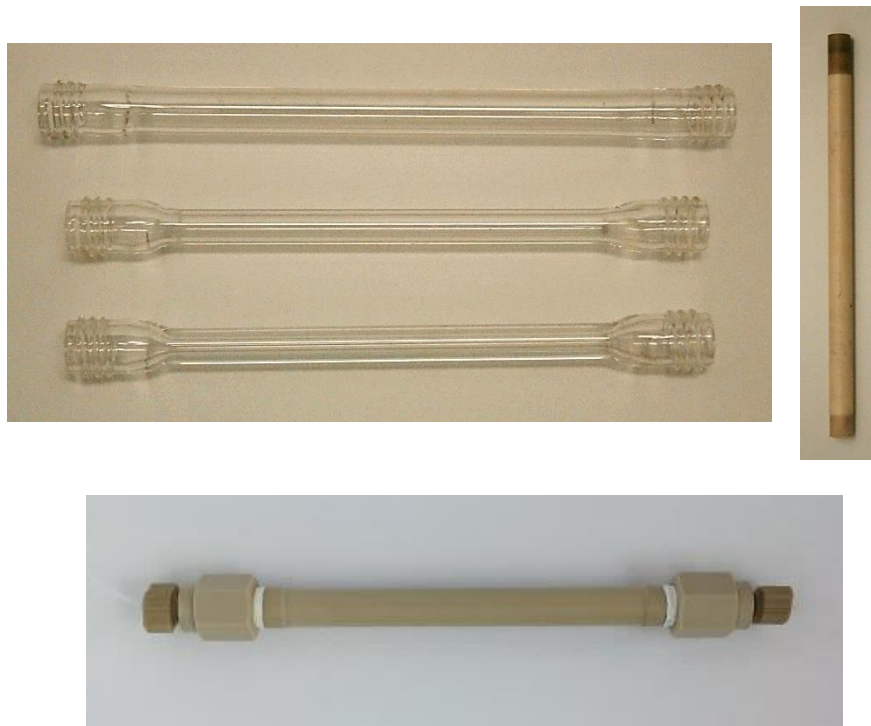


Abb. 7: Abbildung verschiedener Glasreaktoren (links oben), des Keramikreaktors (rechts oben) und des PEEK-Reaktors mit Verschraubungen (unten).

Zur Reaktionsführung bei noch höheren Temperaturen mit einem Festbett wurde ein Keramikreaktor entwickelt. Dieser Reaktor besteht aus hochreinem Aluminiumoxid und wird durch Edelstahlübergangsstücke über UNF 10-32-Fittings angeschlossen. Aufgrund der Edelstahlquetschverbindung kann der Reaktor bis maximal 20 bar betrieben werden, jedoch ist durch das Reaktormaterial eine maximale Temperatur von über 1000 °C möglich.

Ein anderer Ansatz für induktiv geheizte Durchflussreaktoren ist die Verwendung von Edelstahl (Abb. 8). In diesem Fall dient der Reaktor selbst als Heizmaterial. Durch die Verwendung von Edelstahl sind Temperaturen bis 600 °C und Drücke bis 250 bar möglich. Die Reaktoren können je nach Bedarf in verschiedenen Größen und Formen verwendet werden und über entsprechende Übergangsstücke mit UNF 10-32-Fittings verbunden werden. Bis jetzt kamen Reaktoren mit einem Durchmesser von 3/8, 1/4, 1/8 und 1/16-Zoll zum Einsatz. Bei größeren Reaktoren ist es sinnvoll, eine Schüttung aus einem Heizmaterial zu verwenden, um eine bessere Durchmischung und homogenen Temperaturverlauf über den Querschnitt zu erhalten. Reaktoren mit kleinerem Durchmesser können aufgewickelt werden, um einen größeren Bereich zu heizen. Stahlreaktoren bilden die Grundlage zur Simulation der Bedingungen in einem *black smoker* unter Durchflussbedingungen (siehe auch Kapitel 7).

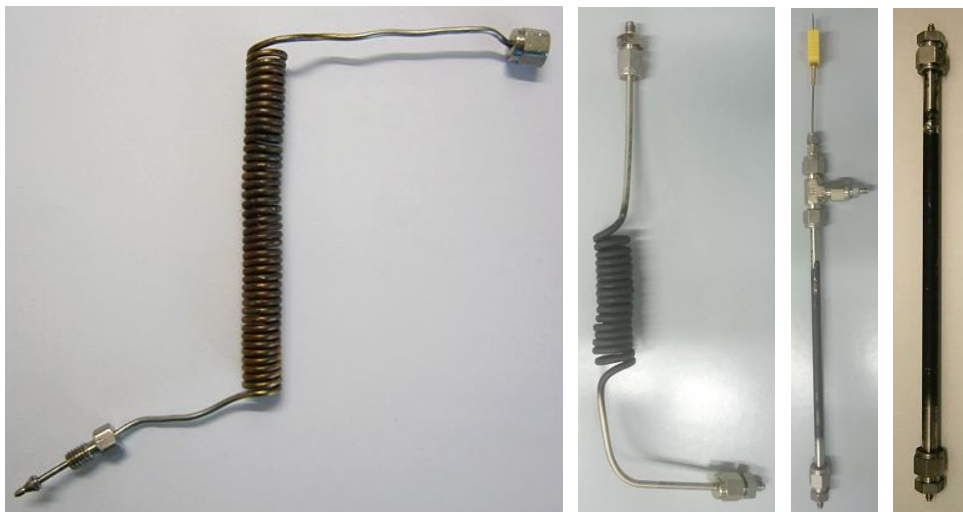


Abb. 8: Abbildung verschiedener Stahlreaktoren mit 1/16-Zoll (links), 1/8-Zoll (Mitte links), 1/4-Zoll mit Thermoelement (Mitte rechts) und 3/8-Zoll (rechts).

Für die Reaktionsführung ist eine korrekte Temperaturmessung notwendig. Die Temperaturmessung erfolgte standardmäßig kontaktlos mittels eines IR-Pyrometer, welches in zwei verschiedenen Versionen zur Verfügung stand (Abb. 9). Eine kompakte Version zum Handgebrauch und eine stationäre Version mit direkter Signalausgabe für den Computer. Mit diesem Thermometer ist eine schnelle Temperaturmessung möglich, jedoch wird nur die Oberfläche des Reaktors und nicht die Reaktionslösung selbst gemessen. Dadurch kann keine klare Aussage über die tatsächliche Reaktionstemperatur getroffen werden. Als Alternative wurde ein Thermoelement (Typ-K) zur Messung der Temperatur im Reaktionsstrom hinter dem Reaktor verwendet. Die computergestützte Temperatursteuerung mit Hilfe eines

IR-Pyrometers oder Thermoelements sowie Vor- und Nachteile werden in Kapitel 6.2 beschrieben.



Abb. 9: Abbildung eines stationären IR-Pyrometers (links) und des IR-Pyrometers für den Handgebrauch (rechts)

Die Erwärmung der Reaktionslösung im Reaktor erfolgte in den meisten Fällen induktiv über ein geeignetes Heizmaterial. Zum induktiven Heizen stehen verschiedene Generatoren und Induktoren zur Verfügung, die entweder für den Mittelfrequenzbereich (15-25 kHz) oder Hochfrequenzbereich (300-900 kHz) ausgelegt sind (Abb. 10). Für den Mittelfrequenzbereich wurden die beiden wassergekühlte Generatoren EW5 und EW5W von der Münchener Firma IFF²¹ verwendet. Bei beiden Generatoren kann die Anregungsfrequenz stufenlos von 15-25 kHz und die Leistung von 100-1000% Pulsweitenmodulation (PWM) eingestellt werden. Die Pulsweitenmodulation ist vereinfacht dargestellt der Anteil an Zeit, bei der das Rechtecksignal bei konstanter Frequenz angeschaltet ist.²² Die Mittelfrequenzgeneratoren können mit drei maßgeschneiderten Induktoren betrieben werden, in die der Reaktor zum Heizen in einen vorgefertigten Spalt an der Vorderseite positioniert wird. Die Induktoren besitzen im Inneren einen Ferritkern, der mit einer Kupferspule umwickelt ist und somit innerhalb des Spaltes ein homogenes alternierendes Magnetfeld erzeugt. Zwei der Induktoren sind für den Standardgebrauch im Labor ausgelegt und besitzen ein Spaltmaß von 12 mm. Der dritte Induktor ist mit 21 mm Spaltmaß für größere Reaktoren ausgelegt und benötigt eine Wasserkühlung.

²¹ IFF GmbH, Gutenbergstraße 6, 85737 Ismaning; siehe auch www.iff-gmbh.de.

²² T. Beierlein, O. Hagenbruch, *Taschenbuch Mikroprozessertechnik*, Fachbuchverlag, Leipzig, 2004.



Abb. 10: Abbildungen des Mittelfrequenzgenerators EW5W (oben) und der zugehörige Induktor (unten).

Zur Induktion im Hochfrequenzbereich wurden zwei wassergekühlte Generatoren von HIMMEL²³ verwendet (Abb. 11). Im Gegensatz zu den Mittelfrequenzgeneratoren können die Hochfrequenzgeneratoren durch die vergleichsweise geringe Leistungsaufnahme von maximal 2300W mit einem 230V-Anschluss betrieben werden. Die Leistung beider Generatoren kann von 5-100% stufenlos eingestellt und der Betrieb entweder durch Eingabe einer Zeitspanne oder eines Abbruchsignals gesteuert werden. Mit den Generatoren wird jeweils ein Induktor betrieben, der aus einem externen Schwingkreis und einer Kupferspule besteht. Der Induktor samt Kupferspule ist im Kühlwasserlauf des Generators integriert. Im Inneren der Kupferspule wird ein homogenes oszillierendes Magnetfeld erzeugt. Durch die Abhängigkeit der Anregungsfrequenz von der Geometrie der Spule ist Generator A für den Bereich von 750-1000 kHz und Generator B für 250-500 kHz ausgelegt. Für den Induktor an

²³ Himmelwerk Hoch- und Mittelfrequenzanlagen GmbH, Jopestr. 10, 72072 Tübingen; siehe auch www.himmelwerk.com.

Generator A wird eine Induktorspule aus zwei parallel geschalteten, zylindrisch gewickelten Kupferspulen mit jeweils drei Windungen, 52 mm Länge und 12 mm Innendurchmesser und für den Induktor an Generator B eine Induktorspule aus zwei parallel geschalteten, zylindrisch gewickelten Kupferspulen, jeweils mit sechs Windungen, 100 mm Länge und 30 mm Innendurchmesser verwendet.

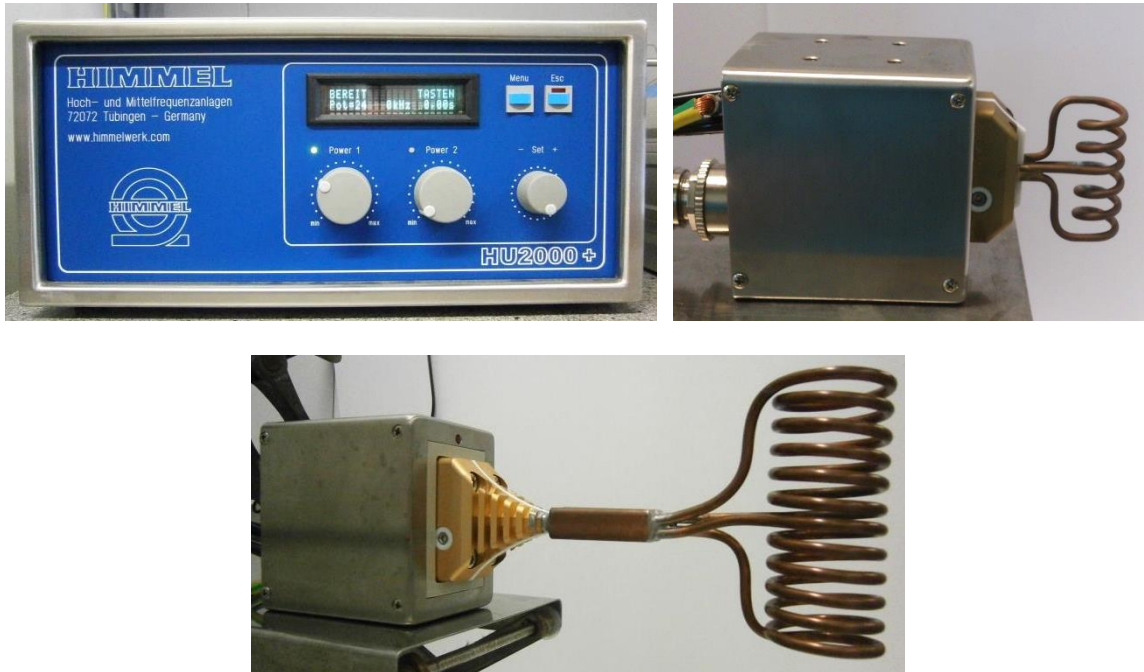


Abb. 11: Abbildung eines Hochfrequenzgenerators von Himmel (oben links), die Induktionsspule für Generator A (oben rechts) und die Induktionsspulen für Generator B (unten).

Standardmäßig werden die Reaktionen in Durchflusssystemen unter erhöhtem Druck durchgeführt. Dies trägt positiv zum homogenen Fluss bei der Verwendung von HPLC-Pumpen bei und ermöglicht die Reaktionsführung oberhalb des Siedepunkts. Der Druck im Reaktor wurde durch ein Rückdruckventil der Firma IDEX²⁴ am Ende des Systems aufrechterhalten. Die Rückdruckventile wurden in verschiedenen Ausführungen aus PEEK und Edelstahl erhalten und eignen sich für Druckbereiche 40-250 psi (PEEK) und 40-1000 psi (Edelstahl) (1 psi = 0.06895 bar). Im Inneren der Rückdruckventile befindet sich das eigentliche Rückdruckventil, das aus einer Gold beschichteten Feder, einem Stempel und einem Gummiring, eingebettet in einem Plastikgehäuse, besteht. Die Stärke der Feder ist ausschlaggebend für den Druck und drückt den Stempel entgegen der Flussrichtung auf den Gummiring.

²⁴ IDEX Health & Science LLC, Home of Upchurch Scientific, Ismatec Products, 619 Oak Street, Oak Harbor, WA 98277; siehe auch www.upchurch.com.

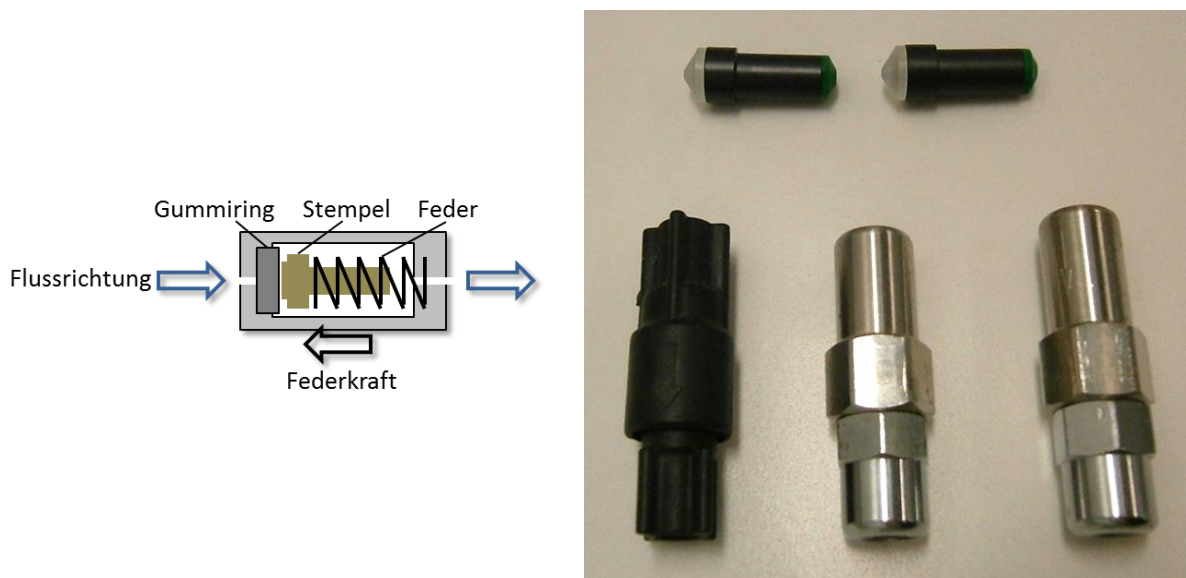


Abb. 12: Schematische Darstellung des Rückdruckventils (links) und Foto der verschiedenen Arten von Rückdruckventilen mit Kartusche (rechts).

In der Arbeit wurden Rückdruckventile mit 40-1000 psi verwendet. Da es sich bei den Rückdruckventilen um Differenzdruckgeber handelt, können mehrere Ventile in Reihe geschaltet werden, wodurch sich der Druck addiert. Dadurch ist es möglich auch bei Drücken oberhalb von 100 bar zu arbeiten.

Wie in der Einleitung (siehe auch Kapitel 2.2) beschrieben, ist Induktion als Heizmethode für die organische Synthese nicht vom Lösungsmittel, sondern nur von den Heizmaterialien im Reaktor abhängig. Die in der Arbeit verwendeten Heizmaterialien unterscheiden sich durch den Einsatz als Schüttung in einem Festbettreaktor oder durch die Verwendung als Reaktormaterial. Bei Schüttreaktoren haben sich bereits Stahlkugeln und das nanostrukturierte Material MAGSILICA® bewährt.²⁵ Bei MAGSILICA® handelt es sich um ein Produkt von EVONIK²⁶, das aus einem ferritischen Kern mit einer Kieselgelhülle aufgebaut ist (Abb. 13). Der ferritische Kern besteht hauptsächlich aus Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) und Magnetit (Fe_3O_4) und besitzt durch seine Größe von unter 40 nm superparamagnetische Eigenschaften.²⁷ Die superparamagnetischen Eigenschaften werden durch die Kieselgelhülle stabilisiert, da diese ein Agglomerieren der Kerne verhindert. Neben dem Schutz vor Agglomeration bietet die Kieselgelhülle auch chemische Stabilität. Die Nanopartikel zeigen exzellente Stabilität unter basische Bedingungen und gute Stabilität gegenüber Mineral- und organischen Säuren.

²⁵ S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1884-1893.

²⁶ Evonik Industries AG, Rellinghausener Straße 1-11, 45128 Essen; siehe auch www.Evonik.com.

²⁷ D. L. Leslie-Pelecky, R. D. Rieke, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 17770-1783.

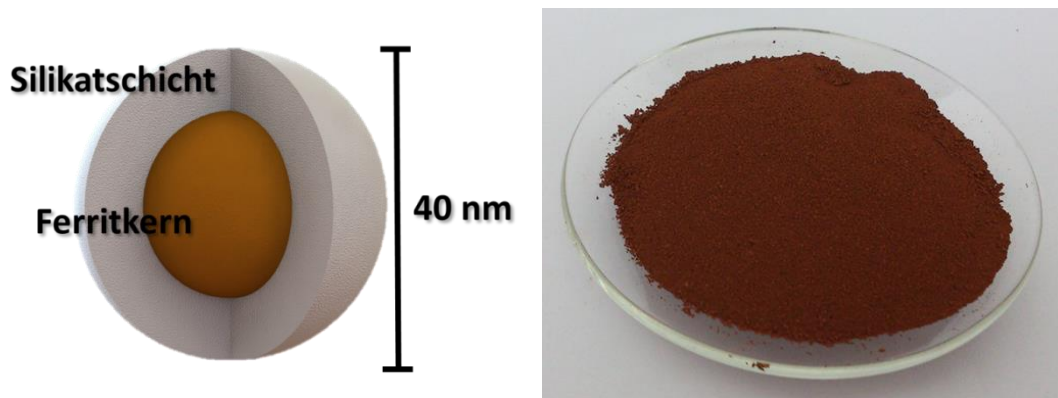


Abb. 13: Schematischer Aufbau von MAGSILICA® (links) und eine Abbildung der Nanopartikel (rechts).

Innerhalb des Induktors für mittelfrequente Magnetfelder kann das Material bis auf 200 °C aufgeheizt werden. Durch Verwendung von Hochfrequenzfeldern konnte die Aufheizrate beschleunigt werden und Temperaturen >300 °C erreicht werden. Da die Oberfläche des MAGSILICA® durch die Hydroxyfunktionen schwach saure Eigenschaften aufweist, konnte in einigen Fällen beim Einsatz in der organischen Synthese eine Beeinflussung von Reaktionsabläufen beobachtet werden. In diesen Fällen wurden Stahlkugeln verwendet, die in den Größen 0.4, 0.8 und 1.2 mm zur Verfügung standen. Beim Einsatz von Stahlkugeln als Schüttung kam es zur Limitierung durch den Einfluss des *Skin*-Effekts. Für Frequenzen zwischen 15-25 kHz zeigten die Stahlkugeln mit 0.8 und 1.2 mm Durchmesser gute Heizeigenschaften und es wurden Temperaturen bis 300 °C erreicht. Dagegen erwärmten sich die Stahlkugeln mit 0.4 mm Durchmesser nur wenig, da nur ein geringer Anteil der Energie absorbiert werden kann. Durch Verwendung von 780 kHz als Anregungsfrequenz konnten die Stahlkugeln bis auf eine Temperatur >400 °C aufgeheizt werden.

Als Alternative zu Reaktoren mit einer Schüttung aus einem Heizmaterial wurden geeignete Reaktoren direkt geheizt. Durch Verwendung von Stahlreaktoren wird die Wärme in der Reaktorwand erzeugt und von dort an die Lösung abgegeben. Da es sich bei den Stahlreaktoren um größere Objekte handelt, reicht in den meisten Fällen eine Anregungsfrequenz von 15 kHz aus, um eine schnelles und effektives Aufheizen zu ermöglichen. Allein bei der Verwendung von 1/16-Zoll Kapillaren war es notwendig, ein Hochfrequenzfeld zu verwenden. Nähere Informationen zu den Heizeigenschaften von Stahlreaktoren im induktiven Feld sind in Kapitel 6.2 dargestellt. Ein vollständiges System mit vier HPLC-Pumpen, drei 6-Wege-Ventilen sowie einem Induktor für Hoch- und einem für Mittelfrequenz ist in Abb. 14 dargestellt.



Abb. 14: Vollständiges Durchflusssystem mit vier HPLC-Pumpen, drei 6-Wege-Ventilen sowie einem Induktor für Hoch- und einem für Mittelfrequenz.

3.3 Einsatz von Durchflusssystemen für die organische Synthese

Die in Kapitel 3 vorgestellten Geräte stellen die Grundwerkzeuge für die Entwicklung von Systemen zur Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen dar. Die Kombination und Weiterentwicklung der einzelnen Elemente zur Bewältigung neuer synthetischer und technischer Herausforderungen sind ein wichtiger Aspekt der hier durchgeführten Forschung. Das Ziel in dieser Arbeit ist die Durchflusschemie zu nutzen, um einen Vorteil gegenüber herkömmlichen Synthesemethoden zu erreichen. Insgesamt werden im Bereich der Durchflusschemie vier Themenbereiche vorgestellt, die einen unterschiedlichen Fokus

aufweisen. In Kapitel 4 wird die Mehrstufensynthese des Wirkstoffs Olanzapin in einem Durchflusssystem behandelt. Hierbei sollte durch geeignete Bedingungen die Volumen-Zeit-Effizienz, durch Wegfall einiger Reinigungsschritte, gesteigert werden. Die Erfahrungen aus der Verwendung mehrerer Pumpen in einem System wird in Kapitel 5, für die Synthese von dibromierten Methylketonen aus Estern unter Tieftemperaturbedingungen, genutzt. Dabei werden Reaktionen behandelt, die mit konventionellen Methoden nicht möglich sind. In Kapitel 6.2 wird die Entwicklung eines Systems zur Synthese unter Hochdruck/-Hochtemperaturbedingungen im wässrigen Medium beschrieben. Diese Bedingungen können ebenfalls nicht mit konventionellen Methoden erreicht werden. Im letzten Thema zu Reaktionen in einem Durchflusssystem, Kapitel 7, wird die Bildung von organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen beschrieben. Hierbei wird ein Durchflusssystem verwendet, um die Bedingungen in einem *black smoker* zu erreichen bzw. zu simulieren. Zusätzlich wird in Kapitel 8 die Darstellung von Maleimid-funktionalisierten, superparamagnetischen Nanopartikeln zum Einsatz in Wirkstoffkonjugaten diskutiert. Abschließend werden die Ergebnisse zur computergestützten Reaktionsführung in einem Durchflusssystem in Kapitel 9 zusammengefasst.

4 Mehrstufensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem

4.1 Einleitung

Olanzapin (**6**) ist ein atypisches Neuroleptikum, das in der ärztlichen Behandlung hauptsächlich gegen Schizophrenie oder bipolare Störungen eingesetzt wird.²⁸ Es wurde 1996 am deutschen Markt unter dem Namen Zyprexa® durch ELI LILLY eingeführt. Der Begriff, „atypisches Neuroleptikum“, steht für eine heterogene Gruppe an Wirkstoffen, die im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika aus den 50ern weniger Nebenwirkungen besitzen sollten.²⁹ Olanzapin (**6**) ist strukturell stark mit dem im gleichen Zeitraum entwickelten Clozapin (**7**) verwandt, das häufig als Vergleichssubstanz für Wirkungsweise und Wirksamkeit für ein atypisches Neuroleptikum herangezogen wird (Abb. 15).³⁰ Im Gegensatz zu Clozapin (**7**) enthält Olanzapin (**6**) eine Benzylgruppe, ein Methylthiophen und keinen Chlorsubstituenten. Zusätzlich zur Verminderung von psychotischen Störungen reduziert die Einnahme von Olanzapin Angstzustände, Depressionen und führt zu Euphorie (*mood-stabiliser*).³¹ Als Nebenwirkungen treten häufig starke Gewichtszunahme, Müdigkeit und Schmerzen in Brust und Gelenken auf.³² Zudem besteht während der Behandlung ein erhöhtes Risiko auf Diabetes und Schlaganfälle.³³ Im Jahre 2008 war Zyprexa® das siebt-meist verkaufte Medikament weltweit.³⁴ Die Wirkungsweise des Medikaments beruht vermutlich auf der antagonistischen Aktivität bezüglich des Dopamin-Rezeptors Typ 4 (D₄-Rezeptor) und dem Serotonin-Rezeptor Typ 2 (5-HT₂-Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor).^{35,36} Es wurden auch Wechselwirkungen mit dem Norepinephrin-, Histamin- und Muskarinrezeptor festgestellt, jedoch wird davon ausgegangen, dass diese nur für die oben aufgeführten Nebenwirkungen verantwortlich sind.^{37,38}

²⁸ N. Bhana, R. H. Foster, R. Olney, G. L. Plosker, *Drugs* **2001**, *61*, 111-161.

²⁹ G. P. Reynolds, *J. Psychopharmacol.* **1997**, *11*, 195-199.

³⁰ P. F. Buckley, *J. Clin. Pharmacol* **1997**, *37*, 363-378.

³¹ C. M. Bánki, *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiátriai Társaság tudományos folyóirata* **2007**, *22*, 311-320.

³² D. B. Allison, J. L. Mentore, M. Heo, L. P. Chandler, J. C. Cappelleri, M. C. Infante, P. J. Weiden, *J. Am. Psychiatry* **1999**, *156*, 1686-1696.

³³ J. Annath, S. Parameswaran, S. Gunatilake, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 2219-2229.

³⁴ www.Chem.cornell.edu/jn96/index.html (zugegriffen am 24.01.2013).

³⁵ J. Gerlach, L. Peacock, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1995**, *10*, 39-48.

³⁶ P. F. Buckley, *J. Clin. Pharmacol* **1997**, *37*, 363-378.

³⁷ G. P. Reynolds, *J. Psychopharmacol.* **2004**, *18*, 340-345.

³⁸ F. Bymaster, K. W. Perry, D. L. Nelson, D. T. Wong, K. Rasmussen, N. A. Moore, D. O. Calligaro, *Br. J. of Psychiatry* **1999**, *174*, 36-40.

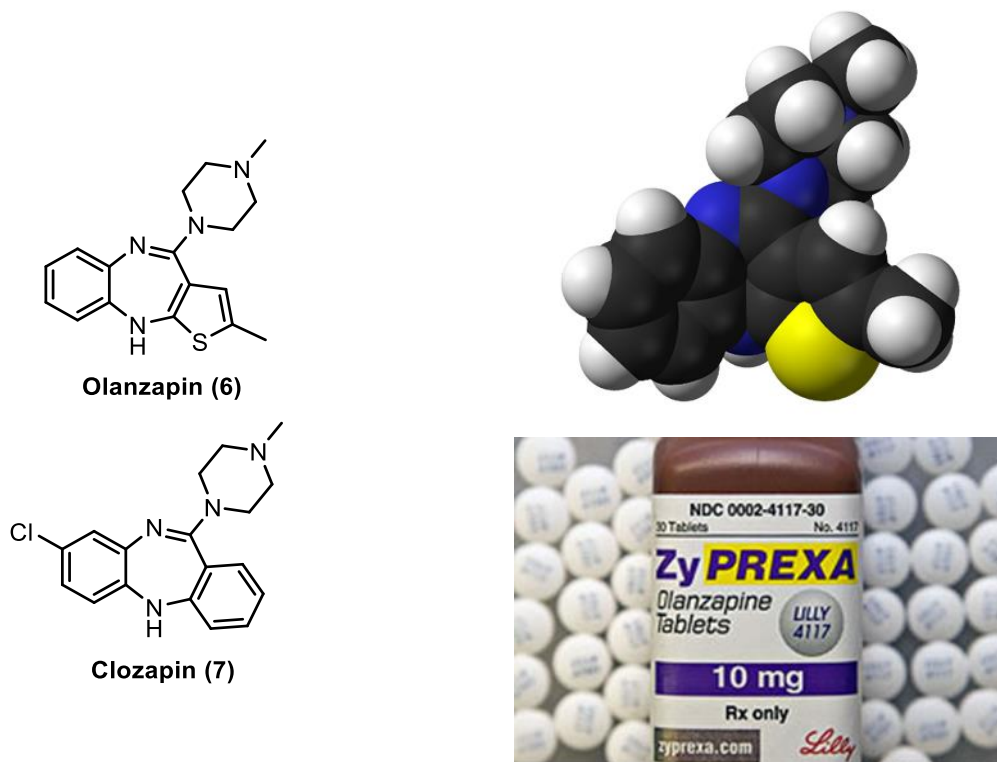


Abb. 15: Olanzapin (6); Strukturformel (oben links), 3D-Darstellung im Kalottenmodell (oben rechts) und Zyprexa®-Tabletten von ELI LILLY mit einem Wirkstoffanteil von 10 mg³⁹ (rechts unten); Strukturformel Clozapin (7) (unten links).

Dopamin-Rezeptoren befinden sich vor allem an der Zelloberfläche spezieller Neuronen und einiger glatter Muskelzellen von Nierengefäßen. Insgesamt sind bis heute fünf Arten von Dopamin-Rezeptoren bekannt, wovon der Großteil zu den D₁ und D₂-Rezeptoren gehört. Es handelt sich dabei um Proteine, die als zentrales Element sieben transmembrane Helices besitzen. Die Aktivierung erfolgt durch den Neurotransmitter Dopamin, wodurch es zu verschiedenen Signalkaskaden je nach Typ des Rezeptors kommt. Der D₄-Rezeptor verhält sich bei der Signalweitergabe wie der D₂-Rezeptor. Bei der Stimulation eines Rezeptors aus der D₂-Gruppe kommt es zur intrazellulären Signalübertragung durch ein inhibitorisches G-Protein, das die Adenylatzyklase (Adenylylcyclase) hemmt. Dadurch wird weniger cyclisches AMP (cAMP) erzeugt und somit der damit verbundene Signalweg unterbrochen. Außerdem werden durch die Stimulation des Rezeptors Kaliumkanäle aktiviert, die das Ruhepotential der Nervenzelle beeinflussen und somit eine Erregung der Zelle

³⁹ <http://blogs.wsj.com/health/2009/01/15/justice-department-beats-chest-over-zyprexa-settlement/> (zugegriffen am 12.10.2011).

unwahrscheinlicher machen.^{40,41} Durch die Hemmung können fehlerhafte Signalweitergaben unterbunden und die Auswirkung der Krankheit eingegrenzt werden.

4.2 Synthese von Olanzapin unter Durchflussbedingungen

In der Einleitung wurden bereits einige Vorteile von Mehrstufensynthesen anhand des Beispiels aus der LEY-Gruppe erläutert (siehe auch Kapitel 2.1). Durch das *telescoping* entfallen Reinigungsschritte und das Produkt kann in kürzerer Zeit erhalten werden. Anhand des industriell bedeutsamen Wirkstoffs Olanzapin (**6**) soll gezeigt werden, dass sowohl die Umsetzung, als auch Synthese unter Durchflussbedingungen im Labormaßstab möglich sind. Hierbei soll durch die Übertragung der Synthese in ein Durchflusssystem die Effektivität, aber auch die Handhabung des Systems verbessert werden. Die Entwicklung einer neuen Syntheseroute in einem Durchflusssystem hat den Vorteil, dass schon im Labor mit industriellen Standards gearbeitet werden kann. Das *upscaling* der vollständigen Synthese könnte wesentlich einfacher erfolgen und der Aufwand zur Entwicklung einer industriellen Synthese würde verringert werden.

Zur Entwicklung einer Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) im Durchflusssystem wurden die Vorarbeiten der Masterarbeit weiterentwickelt.⁴² Die Syntheseroute, wie in Schema 3 dargestellt ist, sollte dabei erhalten bleiben. Bei der ersten Reaktion a) handelt es sich um eine BUCHWALD-HARTWIG Kupplung, die im Vergleich zur Substitution am Aromaten eine wesentlich bessere Ausbeute liefert. Der zweite Syntheseschritt b) ist eine Reduktion von **10** bei der ein festphasengebundener Palladiumkatalysator genutzt wird. Durch Verwendung von Triethylsilan können Bedingungen mit elementarem Wasserstoff, wie sie in industriellen Anlagen gut zu realisieren sind oder wie in einem *H-Cube*[®],⁴³ imitiert werden. Der Katalysator ist im Festbett fixiert und wird nicht ausgewaschen, wodurch auf Dauer nur eine sehr geringe Menge an Katalysator benötigt wird. Die folgende Zyklisierung von **11** c) erfolgt durch Zugabe von Salzsäure und läuft durch einfaches Erhitzen ab. Die letzte Reaktion

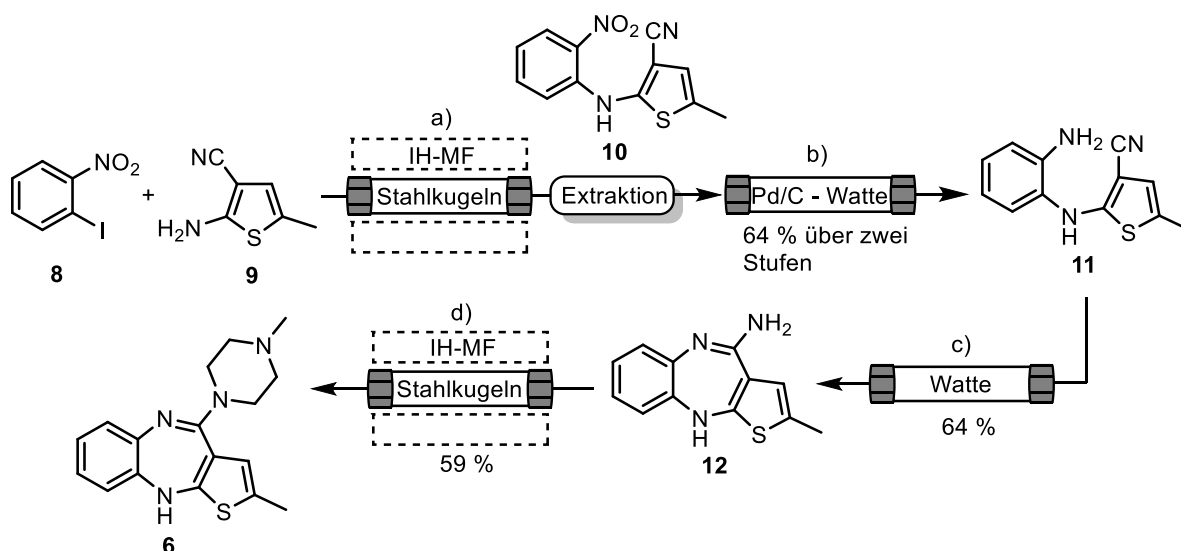
⁴⁰ L. Squire et al.: Fundamental Neuroscience, *Academic Press*, London, **2003**, 254.

⁴¹ Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage, *Elsevier Verlag*, Amsterdam, **2009**, 115-125.

⁴² J. Hartwig, Masterarbeit, **2011**, Hannover.

⁴³ THALESNANO NANOTECHNOLOGY INC., Budapest, Hungary; siehe auch www.thalesnano.com; Durchflusssysteme zur katalitischen Hydrierung unter *in situ* Erzeugung von Wasserstoff durch Elektrolyse von Wasser (zugegriffen am 27.04.2012).

d) ist die Substitution am Zyklisierungsproduktes **12** zu Olanzapin (**6**) mit *N*-Methylpiperazin. Durch Einsatz von festphasengebundenen LEWIS-Säuren kann die Reaktionstemperatur gesenkt und die Reaktionsgeschwindigkeit stark gesteigert werden. Dies erlaubt bei kontinuierlichem Betrieb einen wesentlich geringeren Energieverbrauch.



Scheme 3: Synthese von Olanzapin (**6**) im Durchflusssystem. Reaktionsbedingungen: a) 1.0 Äq. **8**, 1.0 Äq. **9**, 0.1 Äq. Pd₂dba₃, 0.12 Äq. XantphosTM, 6.0 Äq. Tetrabutylammoniumacetat, THF 0.025 M, 60 °C induktives Heizen, 0.06 mL/min; b) 12.0 Äq. Et₃SiH, THF 0.025 M, 40 °C, 0.12 mL/min; c) 1.0 Äq. **11**, kat. HCl, MeOH, 0.017 M, 60 °C, induktives Heizen, 0.03 mL/min.; d) 1.0 Äq. **7**, 1.2 Äq. BF₃·Et₂O *N*-Methylpiperazin/MeOH 1/1, 0.015 M, 120 °C, induktives Heizen, 0.03 mL/min.

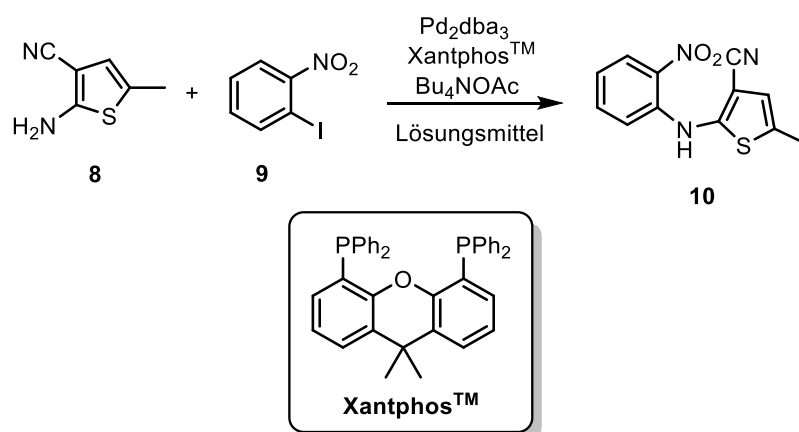
Die Syntheseroute nach Schema 3 warf einige Probleme bei der Integration der Reaktionen in einen Mehrstufenprozess auf. THF stellte sich als gutes Lösungsmittel für die ersten beiden Stufen heraus, jedoch behinderten die verbliebenden Reagenzien aus der Kupplungsreaktion die Reduktion. Erst durch eine Extraktion konnte die Reduktion im Anschluss an die Kupplung erfolgen. Für eine Mehrstufensynthese wäre damit eine *in-line* Extraktion denkbar, für die jedoch ein anderes Lösungsmittelsystem notwendig wäre. Zudem ist eine Dreistufensynthese nicht möglich, da der dritte Schritt nur in Methanol abläuft. Die Kombination mit der letzten Stufe schien von Anfang an undenkbar, da die Reaktion wesentlich langsamer abläuft und das Startmaterial nur in Methanol löslich ist. Es ist somit neben dem Lösungsmittelwechsel ebenfalls eine geringere Flussrate notwendig, was unter normalen Umständen in einer direkten Mehrstufensynthese nicht realisierbar ist. Damit eine Mehrstufensynthese über einen Teil der Synthese erfolgreich durchgeführt werden kann, müssen geeignete Bedingungen in Bezug auf Reaktionsgeschwindigkeit und Löslichkeit gefunden werden. Aus diesen Gründen wurde die Syntheseroute überarbeitet und die

einzelnen Reaktionen in Abhängigkeit der Folgereaktionen optimiert, um anschließend eine Mehrstufensynthese zu ermöglichen. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

Alle durchgeführten Reaktionen wurden zuerst in einem *batch*-Versuch erprobt. Im Anschluss an die erfolgreiche Optimierung wurden die Reaktionen auf ein Durchflusssystem übertragen.

4.2.1 Buchwald-Hartwig Kupplung

Die Palladium-katalysierte Kupplung eines Arylhalogenids mit einem freien Amin als Nukleophil wurde in den 90ern von J. L. BUCHWALD und J. F. HARTWIG entwickelt.⁴⁴ Durch die große Verlässlichkeit, die Breite an möglichen Substraten sowie Entwicklung günstiger und stabiler Liganden für das eingesetzte Palladium, gehört diese Reaktion nicht nur im Labor zu den Grundwerkzeugen, sondern hat auch in der Industrie Einzug gehalten.⁴⁵



Schema 4: BUCHWALD-HARTWIG Kupplung zwischen Thiophen **8** und Aryliodid **9** (Tabelle 1).

Die Kupplungsreaktion zwischen dem Thiophen **8** und Aryliodid **9** (Schema 4) stellt die erste Reaktion in der Synthese von Olanzapin (**6**) dar. Bei der Optimierung der Reaktion sollte ein anderes Lösungsmittel als THF gefunden werden, in dem die Reaktion mit vergleichbaren Ausbeuten abläuft. Dabei durfte das Lösungsmittel nicht mit Wasser mischbar sein, um eine *in-line* Extraktion zu ermöglichen, einen niedrigen Siedepunkt besitzen, um das Produkt leicht isolieren zu können und die Startmaterialien bzw. den Katalysator lösen können. In der Arbeit

⁴⁴ C. Torborga, M. Bellera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027-3043.

⁴⁵ B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599-1626.

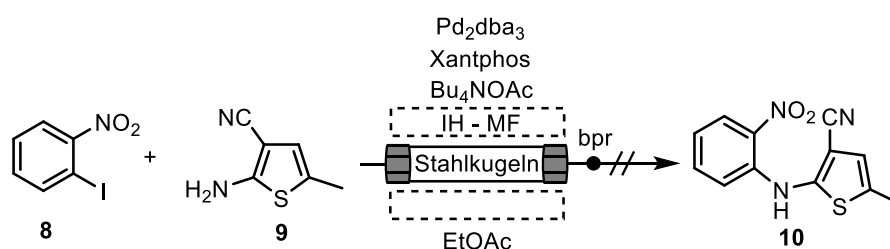
von S. CEYLAN wurde bereits gezeigt, dass sich XantphosTM als Ligand und Tetrabutylammoniumacetat als Base für die Reaktion eignen.⁴⁶

In *batch*-Reaktionen wurden verschiedene Lösungsmittel unter den für THF optimierten Bedingungen getestet (Tabelle 1).

Tabelle 1: BUCHWALD-HARTWIG Kupplung im Glaskolben (siehe Schema 4).

Eintrag	LM	Reaktionszeit	T	Menge Katalysator	Äq.	
					Base	Ausbeute
1	THF	2 h	60 °C	10%	5.0 Äq.	82%
2	CH ₂ Cl ₂	3 h	60 °C	10%	6.0 Äq.	40%
3	Et ₂ O	18 h	r. t.	10%	6.0 Äq.	83%*
4	EtOAc	2 h	60 °C	10%	5.0 Äq.	89%

Als Vergleich wurde die Reaktion in THF aufgeführt, die bei 60 °C über 2 h eine Ausbeute von 82% ergab (Tabelle 1, Eintrag 1). Als Alternativen für THF wurden Dichlormethan, Diethylether und Essigsäureethylester verwendet. Dichlormethan zeigte zwar eine gute Löslichkeit der Startmaterialien und des Katalysators, jedoch betrug die Ausbeute nach 3 h Reaktionszeit nur 40% (Eintrag 2). Die Trennung per Dünnschichtchromatographie zeigte, dass viele Nebenprodukte gebildet wurden. Ein besseres Ergebnis konnte in Diethylether mit 83% Ausbeute erreicht werden, jedoch waren Startmaterialien und Katalysator schwerlöslich, was eine Anwendung im Durchflusssystem unmöglich macht (Eintrag 3). Das beste Ergebnis lieferte die Reaktion in Essigsäureethylester mit einer Ausbeute von 89% bei 60 °C über 2 h (Eintrag 4). Dieses Ergebnis lag bei vergleichbarer Löslichkeit über dem für THF.

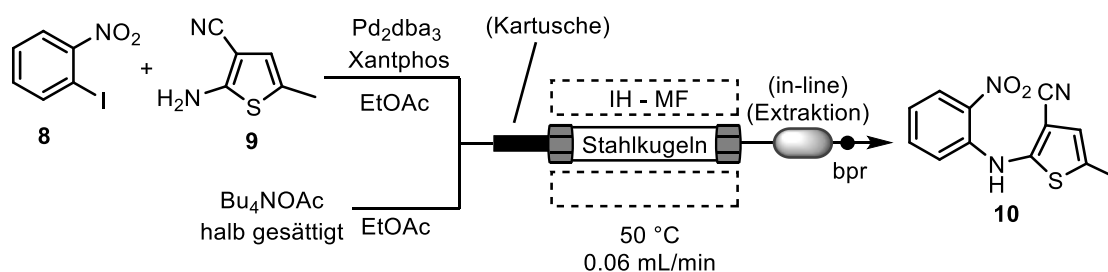


Schema 5: BUCHWALD-HARTWIG Kupplung im linearen Durchflusssystem.

⁴⁶ S. Ceylan, Dissertation, 2010, Hannover.

Bei der Übertragung dieser Reaktion auf ein Durchflusssystem ergaben sich einige Probleme (Schema 5). Zwar konnten die Startmaterialien, Katalysator und Base zu Anfang gut gelöst werden, jedoch kam es schon bei einem geringen Druckabfall zum Auskristallisieren des Tetrabutylammoniumacetats, sodass es zum Verstopfen des Systems kam. Ein Druckabfall, der hinter einer Verengung wie einer Schraubverbindung oder einem T-Verbindungsstück entsteht, reichte bereits aus, um das Auskristallisieren zu bewirken. Dabei ist anzumerken, dass eine gesättigte Lösung der Base ohne Probleme durch das System gepumpt werden konnte. Da Schraubverbindungen ein essentieller Bestandteil des Aufbaus sind, musste eine andere Möglichkeit gefunden werden die Base kurz vor dem Reaktor zum Reaktionsstrom hinzuzufügen.

In einem neuen Ansatz wurde eine Kartusche direkt vor den Reaktor geschaltet, die mit der Base befüllt war. Die Reaktion konnte mit dieser Methode mit 79% Ausbeute durchgeführt werden (Tabelle 2, Eintrag 1), jedoch wurde ein großer Teil der Base durch Spülvorgänge aus dem System getragen. Dadurch kam es zu einem großen Überschuss an Base und machte die Reinigung aufwändiger. Zudem kann die Reaktion mit Hilfe der Kartusche nicht kontinuierlich durchgeführt werden, da nach einiger Zeit die Kartusche gewechselt oder neu befüllt werden muss. Aus diesen Gründen wurde eine weitere Möglichkeit erprobt (Schema 6).



Schema 6: BUCHWALD-HARTWIG Kupplung im verzweigten Durchflusssystem (siehe Tabelle 2).

In diesem System wurde die Base in Form einer halb gesättigten Lösung direkt vor dem Reaktor über ein T-Verbindungsstück zur Reaktionslösung gegeben. Dadurch konnte die Aktivierung des Katalysators durch Verfärbung der Lösung von hell gelb zu dunkel violett beobachtet werden. Die Reaktion konnte mit dieser Methode mit 91% Ausbeute durchgeführt werden (Eintrag 2), dass eine signifikante Steigerung zur Reaktion in THF darstellt.

Tabelle 2: BUCHWALD-HARTWIG Kupplung im Durchflusssystem (siehe Schema 4 und Schema 6)

Eintrag	Reaktion	Ausbeute
1	Mit Kartusche	79%
2	Zugabe kurz vor dem Reaktor	91%
3	Zugabe kurz vor dem Reaktor mit <i>in-line</i> Extraktion	90%

Weitere Reaktionen wurden durchgeführt, um die Möglichkeit zur Verbindung der ersten beiden Reaktionen in einer Sequenz zu untersuchen. Dafür sollte eine *in-line* Extraktion implementiert werden, da das Tetrabutylammoniumacetat die Reduktion im zweiten Schritt unterbindet. Es wurde dazu eine Kartusche mit ca. 3 mL bzw. ein PEEK-Reaktor mit ca. 5 mL Volumen verwendet, die am Boden mit verfestigter Watte versehen und zu 80 bzw. 90% mit dest. Wasser gefüllt wurden (Abb. 16). Der Extraktor wurde vertikal angeordnet und ein Rückdruckventil vorgeschaltet, um ein Zurücklaufen oder Drücken in den ersten Reaktor zu vermeiden. Durch die Watte am Boden sollte das Lösungsmittel in feine Blasen verteilt werden und anschließend durch den Dichteunterschied im Wasser nach oben wandern, um dort aus dem Reaktor gedrückt zu werden.

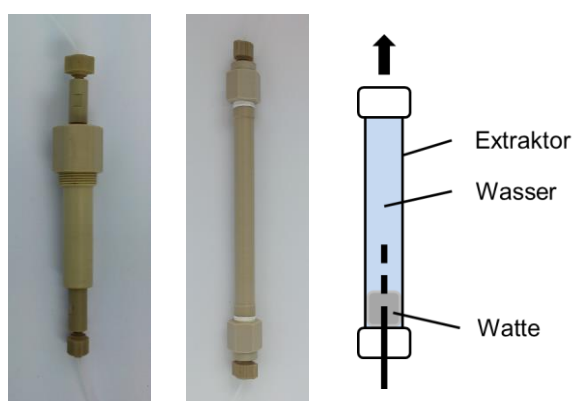


Abb. 16: Abbildung des kleinen (3 mL) *in-line* Extraktors (links), des mittleren (5 mL) (Mitte) und einer schematische Darstellung (rechts).

Die Kupplungsreaktion im verzweigten Durchflusssystem mit *in-line* Extraktor ergab eine Ausbeute von 90% (Tabelle 2 3). Das Rohprodukt wies nur eine geringe Menge an Tetrabutylammoniumacetat auf, wodurch die Reinigung erheblich vereinfacht wurde. Zudem konnte die Deaktivierung des Katalysators durch den Farbumschlag von dunklem Violett zu einem kräftigen Gelb verfolgt werden.

Der hier gefertigte *in-line* Extraktor diene nur als *proof of principle*, da durch den simplen Aufbau keine kontinuierliche Reaktion möglich ist. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Methode mit guten Ausbeuten funktioniert. Daher wurde der Extraktor mit 5 mL Volumen für eine Implementierung in eine Mehrstufensynthese weiterverwendet. Mit den optimierten Bedingungen für die erste Stufe und zusätzlichen Möglichkeiten zur Implementierung in ein Mehrstufensystem, konnte der Folgeschritt, die Palladium-katalysierte Reduktion des Nitroarens **10**, bearbeitet werden.

4.2.2 Reduktion

Bei der Palladium-katalysierten Reduktion mit Wasserstoff können viele Vorteile eines Mikroreaktors genutzt werden. Durch das Einbringen des Katalysators in einem Festbett und bei geringem *leaching*, ist eine Anwendung über lange Zeiträume in einem kontinuierlichen System möglich. Damit sinkt die benötigte Menge an Palladium in Bezug auf die Menge an eingesetzten Startmaterialien drastisch. Zudem muss der Katalysator nicht aufwändig abgetrennt oder das Produkt von Salzen befreit werden. Die Reaktion läuft sehr sauber mit wenigen Nebenprodukten ab und überschüssiges Reduktionsmittel kann entweder ausgasen oder recycelt werden. In einem Durchflussreaktor kann die Menge an Wasserstoff bei gleicher Produktivität gering gehalten werden, was eine bessere Sicherheit bietet. Weiterhin ist eine Reduktion mit elementarem Wasserstoff wesentlich günstiger als z.B. die Reduktion mit Zinnchlorid, die üblich für Nitrogruppen ist. Ein Mol Wasserstoff ist bereits je nach Bezugsquelle für 0.2-1.0 Cent erhältlich, während ein Mol Zinnchlorid ca. 40 € kostet.⁴⁷

Da im Labormaßstab die Reduktion mit elementarem Wasserstoff technisch schwierig zu realisieren ist, wurde ein vergleichbares System genutzt. Durch den Einsatz von Triethylsilan wird *in-situ* bei Kontakt mit Palladium, elementarer Wasserstoff erzeugt und für die Reduktion genutzt.⁴⁸ Dies bietet den Vorteil, dass keine brennbaren Gase unter Druck gelagert werden müssen und die Stoffmenge leichter zu bestimmen ist.

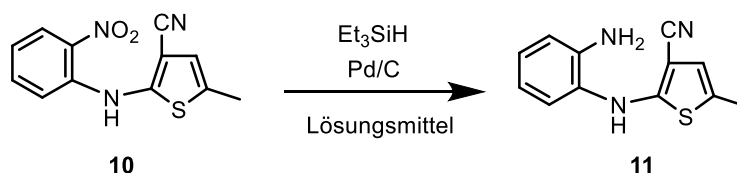
Die Reduktion von Aryliodid **10** wurde zeitgleich zur Kupplungsreaktion in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, um die Möglichkeit zur Abstimmung der Lösungsmittel zu gewährleisten. Es sollte nach Möglichkeit die gleichen Lösungsmittel verwendet werden, um

⁴⁷ www.sigmaaldrich.com (zugegriffen am 10.05.2012).

⁴⁸ P. K. Mandal, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6599-6601.

die Grundlage für eine Mehrstufensynthese zu gewährleisten. Die ersten Optimierungen wurden wieder im Rundkolben durchgeführt. Als Vergleich diente die Reaktion in THF, bei der über 3 h bei 70 °C 95% Ausbeute erzielt wurden (Tabelle 3, Eintrag 1).

Tabelle 3: Reduktion des Nitroarens **10** mit Triethylsilan im Glaskolben.

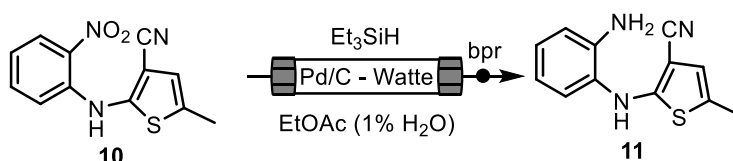


Eintrag	LM	Reaktionszeit	T	Menge an	Menge	Ausbeute
				Katalysator	Et ₃ SiH	
1	THF	3 h	70 °C	16 mol%	10 Äq.	95%
2	CH ₂ Cl ₂	3 h	60 °C	16 mol%	10 Äq.	33%
3	Et ₂ O	4 h	r. t.	19 mol%	10 Äq.	49%
	EtOAc					
4	(1% H ₂ O)	30 min	r. t.	10 mol%	10 Äq.	94%

Analog zu der Kupplungsreaktion wurden Dichlormethan, Diethylether und Essigsäureethylester verwendet. Die Reaktion in Dichlormethan lief bei Raumtemperatur nicht ab. Erst beim Erhitzen auf 60 °C konnte ein vollständiger Umsatz festgestellt werden, jedoch bildete sich bei der Reaktion eine große Anzahl von Nebenprodukten und es wurde nur eine Ausbeute von 33% erreicht (Eintrag 2). Die Reaktion in Diethylether lief dagegen bereits bei Raumtemperatur ab und die Ausbeute konnte auf 49% gesteigert werden, jedoch bildete sich auch hier eine große Anzahl von Nebenprodukten (Eintrag 3). Die Verwendung von Essigsäureethylester ergab zu Anfang ebenfalls nur geringe Ausbeuten und eine Vielzahl an Nebenprodukten. Erst durch Zugabe einer kleinen Menge Wasser lief die Reaktion signifikant schneller ab. Zudem wurden keine Nebenprodukte gebildet. Die Reaktion war unter diesen Bedingungen bereits nach 30 min bei Raumtemperatur abgeschlossen und die Ausbeute konnte auf 94% gesteigert werden (Eintrag 4). Die Ausbeute ist mit der Reaktion in THF vergleichbar, bei gleichzeitiger Reduktion der Reaktionszeit. Die Zugabe von Wasser wurde erprobt, um ein feuchtes Lösungsmittel zu simulieren, wie es nach einer *in-line* Extraktion vorliegen kann. Es wurde festgestellt, dass 1% dest. Wasser die optimale Menge für die Reduktion darstellt.

Der Transfer auf ein Durchflusssystem erfolgte ohne größere Probleme. Bei einer Katalysatormenge von 17 mol-% konnten bei 40 °C 97% Ausbeute erreicht werden (Tabelle 4, Eintrag 2). Die Flussrate wurde so angepasst, dass die Reduktion direkt im Anschluss zur Kupplung ablaufen und ein Strom mit Triethylsilan in Essigsäureethylester von 0.02 mL/min zugeführt werden kann. Bei geringeren Reaktionstemperaturen lief die Reaktion nicht vollständig ab (Eintrag 1). Bei höheren Temperaturen wurden leicht geringere Ausbeuten erzielt (Eintrag 3).

Tabelle 4: Reduktion des Nitroarens **10** mit Triethylsilan im Durchflusssystem.



Eintrag	v	T	Katalysatormenge	Ausbeute
1	0.02 mL/min	35 °C	17 mol-%	80%*
2	0.02 mL/min	40 °C	17 mol-%	97%
3	0.02 mL/min	45 °C	17 mol-%	94%

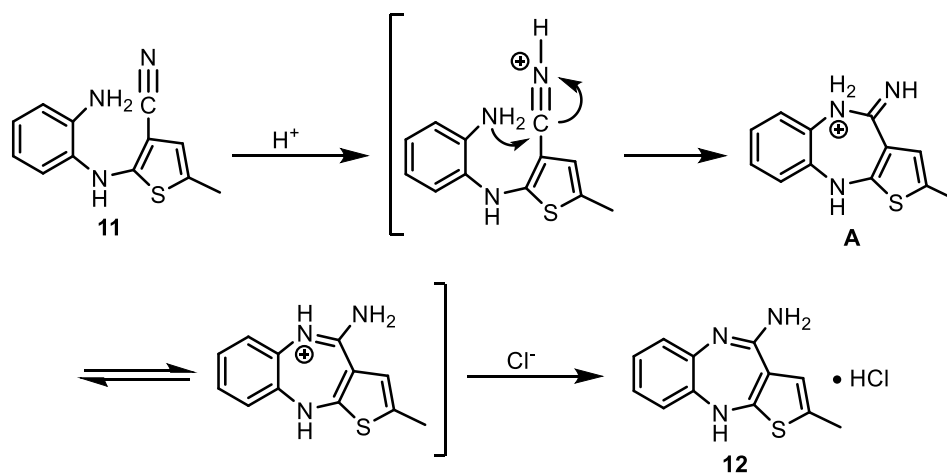
*Umsatz mittels ¹H-NMR bestimmt

Bei dem verwendeten Katalysator trat kaum *leaching* auf und nach ca. 50 Reaktionen war keine Abnahme der Reaktivität festzustellen. Die Wiederverwendbarkeit ist vor allem bei einer kontinuierlichen Prozessführung von Interesse. Bei den durchgeführten Experimenten würde dies einer Katalysatormenge von unter 1 mol-% entsprechen. Durch die robuste Methode zur kontinuierlichen Synthese des Zwischenprodukts **11** in größeren Mengen, konnte die Säure-katalysierte Zyklisierung optimiert werden.

4.2.3 Zyklisierung

Bei der Säure-katalysierten Zyklisierung von **11** wird die Cyanogruppe durch die Säure aktiviert und anschließend erfolgt der nukleophile Angriff durch die Aminogruppe. Umprotonierung und Tautomerie führt zum Amidin **12** (Schema 7). Die Verwendung von Salzsäure bietet vor allem in Bezug auf die Kosten einen Vorteil, da diese im Vergleich zu

LEWIS-Säuren wesentlich günstiger ist. Ein Nachteil liegt darin, dass für die Reaktion säurebeständige Reaktionsgefäße bzw. Reaktoren, Pumpen und Schläuche benötigt werden.



Schema 7: Postulierter Mechanismus zur Säure-katalysierten Zyklisierung von **11**.

Die Zyklisierung wurde zuvor in reinem Methanol durchgeführt, da das entstehende Produkt neben diesem Lösungsmittel nur in DMSO löslich ist. Die Reaktion in reinem Methanol führte zu einer Vielzahl von Problemen. Es bildete sich das Nebenprodukt **13** (Abb. 17) durch Hydrolyse des Imins **A** (Schema 7) mit Wasser. Dadurch wurden 66% Ausbeute erhalten und für die Isolierung waren mehrere Reinigungsschritte via Säulenchromatographie notwendig (Tabelle 5, Eintrag 1).

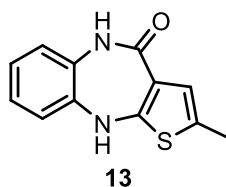


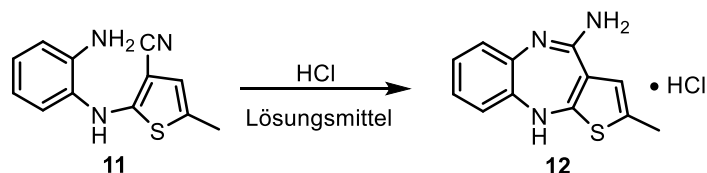
Abb. 17: Strukturformel des Nebenprodukts **13** aus der Zyklisierungsreaktion.

Um die Reaktion besser in einen Mehrstufenprozess einbinden zu können und um die Isolierung zu erleichtern, sollte ein anderes Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch gefunden werden. Unter Berücksichtigung der bereits erhaltenen Ergebnisse wurde ein System angestrebt, das Essigsäureethylester beinhaltet, um die Beteiligung an der Mehrstufensynthese ermöglichen zu können.

Die Reaktion wurde zuerst in reinem Essigsäureethylester im Rundkolben durchgeführt, wodurch nach Erhitzen auf ca. 60 °C das Hydrochlorid der Ausgangsverbindung als farblose Kristalle erhalten wurde (Tabelle 5, Eintrag 2). Das Problem bei dieser Reaktion bestand

darin, dass sich das gebildete Hydrochlorid nicht in dem Essigsäureethylester löste und somit keine Zyklisierung stattfinden konnte. Aus diesem Grund wurde der Reaktionslösung 20% Methanol zugesetzt, sodass sich die gebildeten Kristalle wieder auflösten.

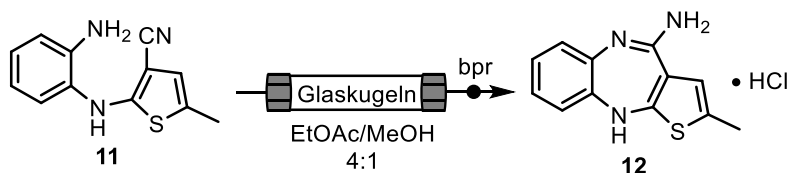
Tabelle 5: Säure-katalysierte Zyklisierung zu **12** im Glaskolben.



Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionszeit	T	Ausbeute
1	MeOH	3 h	60 °C	66%
2	EtOAc	6 h	60 °C	kein Umsatz
3	EtOAc/MeOH 4:1	6 h	60 °C	geringer Umsatz
4	EtOAc/MeOH 4:1	2 h	80 °C	98%
5	EtOAc/CH ₂ Cl ₂ 1:1	6 h	80 °C	92%

Bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C konnte jedoch auch nach 6 h Reaktionszeit nur ein geringer Umsatz beobachtet werden (Eintrag 3). Erst bei Reaktionstemperaturen von 80 °C wurde nach 2 h vollständiger Umsatz erreicht (Eintrag 4). Das ausgefallene Produkt wurde mit Essigsäureethylester gewaschen und konnte in einer Ausbeute von 98% erhalten werden. Im Vergleich der zuvor in Methanol durchgeführten Reaktion wurde die Ausbeute signifikant verbessert.

Bei der Übertragung der Reaktion auf ein Durchflusssystem ergaben sich vor allem Probleme durch die Konzentration an Säure und Reaktionen unter Druck.



Schema 8: Säure-katalysierte Zyklisierung zu **7** in einem Durchflusssystem.

Eine zu hohe Konzentration der Säure (>0.4 M) führte zur Bildung eines braunen Niederschlages, der genau wie das Produkt nur in Methanol löslich war. Des Weiteren war das isolierte Produkt im Vergleich zur Reaktion im Rundkolben stets verunreinigt. Da alle Parameter bis auf den Druck analog zur *batch*-Reaktion gewählt wurden, wurde eine Reaktion

bei Normaldruck erprobt. Hierbei konnte jedoch kein Material am Ende des Reaktors aufgefangen werden. Erst beim Abschalten der Heizquelle wurde die Reaktionslösung aus dem Reaktor gespült. Es schien zu einem Destillationsvorgang innerhalb des Reaktors gekommen zu sein, sodass am Ende das Lösungsmittel aus dem Reaktor gedrückt wurde, jedoch die Startmaterialien im Reaktor verblieben. Reaktionen bei Temperaturen unterhalb des Siedepunktes lieferten dagegen nur geringe Umsätze. Es ist zu vermuten, dass durch Reaktionsbedingungen unter erhöhtem Druck und Verweilzeiten von 30 min es zur Zersetzung oder Polymerisation kam. Aus diesem Grund wurde ein neues technisches Verfahren unter Verwendung eines Wickelreaktors erprobt. Hierbei sollte ein Reaktor bestehend aus einer 1/16-Zoll Stahlkapillare, die zu einer Spirale aufgewickelt wurde, direkt im induktiven Feld erhitzt werden. Es wurden hohe Flussraten und Drücke gewählt, um einen vollständigen Umsatz zu erhalten und eine mögliche Zersetzung sowie Polymerisation zu minimieren. Zwei verschiedene Wickelreaktoren kamen hierbei zum Einsatz. Da die *Skin*-Tiefe bei 15-25 kHz oberhalb des Durchmessers des Materials lag (siehe auch Kapitel 2.3), war es nicht möglich, die Stahlkapillare induktiv im Mittelfrequenzbereich zu heizen. Die maximal erreichbare Temperatur überstieg in keinem Fall 55 °C. Aus diesem Grund wurde der Reaktor um einen Stahlkern gewunden, der den anliegenden Reaktor heizt (Abb. 18, links). Beim zweiten Reaktortyp handelte es sich um eine Stahlkapillare, die um das Ende der Kapillare gewunden war und im Hochfrequenzfeld geheizt wurde (Abb. 18, rechts). Durch diesen Aufbau waren Eingang und Ausgang des Reaktors auf der gleichen Seite und die Windungen besaßen einen geringeren Durchmesser. Dadurch konnte der Reaktor in einem Reagenzglas gefüllt mit Sand positioniert werden. Durch den Sand wurde die Oxidation der Kapillare verringert und die Temperaturmessung an der Oberfläche verbessert.

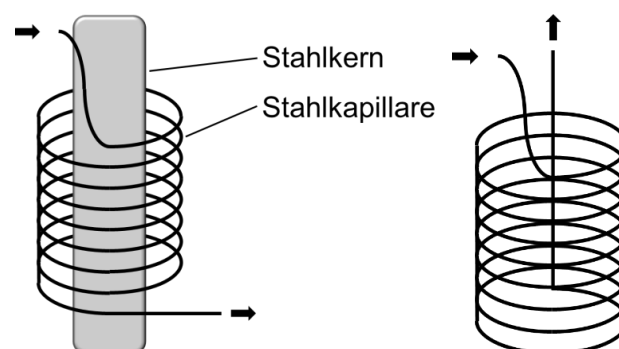
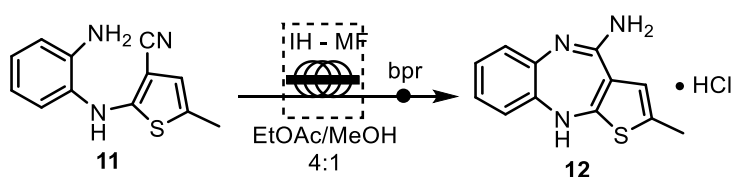


Abb. 18: Schematische Darstellung der Wickelreaktoren für Mittelfrequenz (links) und Hochfrequenz (rechts).

Zuerst wurde die Reaktion mit Hilfe von mittelfrequenten Magnetfeldern beheizt. Es stellte sich heraus, dass Kontaktzeiten von 72 s ausreichten, um die Reaktion fast vollständig ablaufen zu lassen (Tabelle 6, Eintrag 4). Bei der Reaktion bildeten sich unter den gewählten Bedingungen noch geringere Mengen an Nebenprodukten, die nur mit großem Aufwand vom Produkt getrennt werden konnten. Zudem lief die Reaktion nicht zur Vollständigkeit ab, sodass Startmaterial reisoliert wurde.

Tabelle 6: Säure-katalysierte Zyklisierung zu **7** im Wickelreaktor (V= 0.5 mL) geheizt im Mittelfrequenzfeld.

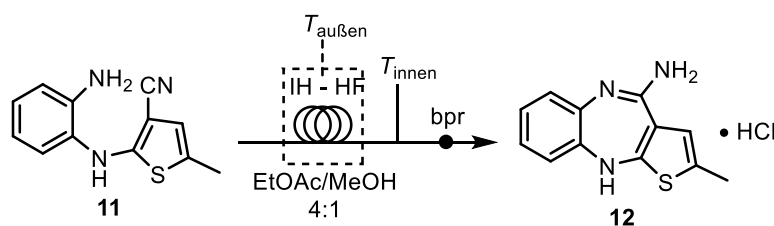


Eintrag	v	t	PWM	T	Ausbeute
1	1.0 mL/min	18 s	160	90 °C	58%*
2	0.5 mL/min	36 s	140	75 °C	67%
3	0.5 mL/min	36 s	160	95 °C	51%*
4	0.25 mL/min	72 s	140	80 °C	72%

*Produkt konnte nicht rein isoliert werden

Bei höheren Temperaturen fand entweder teilweise Zersetzung statt (Eintrag 3) oder der Umsatz war unvollständig (Eintrag 1). Da sich diese Methode nicht als optimal herausstellte, wurde eine zweite Methode unter Nutzung der hochfrequenten Induktion erprobt (Tabelle 7). Beim induktiven Heizen im Hochfrequenzfeld konnte ein weiteres Mal die Reaktionszeit vermindert werden. Kontaktzeiten von 23 s reichten aus, um vollständigen Umsatz zu erhalten (Tabelle 7, Eintrag 2). Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt mit 96% Ausbeute erhalten. Zudem wurde die Bildung von Nebenprodukten nur bei geringen Flussraten < 0.8 mL/min beobachtet. Bei geringen Flussraten von 0.5 mL/min kam es zur Zersetzung des Produkts und es wurden nur 81% Ausbeute erreicht (Eintrag 1). Die Flussrate von 0.8 mL/min stellte sich als optimal für die Zyklisierung heraus, da keine Zersetzung des Produkts auftrat und die Reaktion vollständig ablief. Bei höheren Flussraten wurde die Zersetzung ebenfalls unterdrückt, jedoch mit unvollständigem Umsatz, wodurch mit steigender Flussrate die Ausbeute sank (Eintrag 3,4).

Tabelle 7: Säure-katalysierte Zyklisierung zu **7** im Wickelreaktor ($V = 0.3 \text{ mL}$) geheizt im Hochfrequenzfeld.



Eintrag	v	t	T _{außen}	T _{innen}	Ausbeute
1	0.5 mL/min	36 s	85 °C	150 °C	81%*
2	0.8 mL/min	23 s	80 °C	140 °C	96%
3	1.0 mL/min	18 s	80 °C	140 °C	84%
4	2.0 mL/min	9 s	75 °C	125 °C	71%

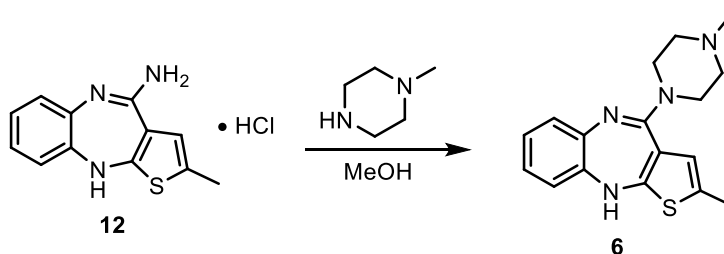
*Produkt konnte nicht rein isoliert werden

Für die Versuche im Hochfrequenzbereich wurde das Durchflusssystem durch ein T-Verbindungsstück am Reaktorausgang erweitert. Dadurch konnte ein Thermoelement (Typ-K) in den Reaktionsstrom eingeführt und die Temperatur der Lösung beim Austritt aus dem Reaktor gemessen werden. Die erhaltenen Messwerte verdeutlichen, dass die Temperatur, die mit dem Pyrometer von der Außenseite gemessen wird, stark von den tatsächlichen Werten innerhalb des Reaktors abweicht. Die Werte, die von außen gemessen wurden, liegen im Bereich von 80 °C und wären somit vergleichbar zu den *batch*-Reaktionen, bei denen nach 2 h ein vollständiger Umsatz erreicht wurde. Dagegen betrug die Temperatur der Lösung beim Austritt ca. 140 °C, wodurch die extrem kurzen Reaktionszeiten von unter einer Minute zu erklären sind.

Mit Hilfe der Induktion im Hochfrequenzfeld konnte eine ausgezeichnete Kontrolle über die Reaktion erlangt und ein reines Produkt in hoher Ausbeute von 96% erhalten werden. Dabei sind Reaktionszeiten von unter einer Minute mit Flussraten von 0.8 mL/min ausreichend. Nach der erfolgreichen Optimierung der ersten drei Schritte mit Reaktionsbedingungen, die untereinander kompatibel sind, konnte der letzte Syntheseschritt, die Substitutionsreaktion des Zyklisierungsprodukts **12** zu Olanzapin (**6**), bearbeitet werden.

4.2.4 Substitutionsreaktion

Bei der Substitutionsreaktion der Ausgangsverbindung **12** erfolgt der nukleophile Angriff durch das *N*-Methylpiperazin. Die daran anschließende Umprotonierung und Abspaltung von Ammoniak führt zum Olanzapin (**6**) (Schema 9). Durch Zugabe einer LEWIS-Säure kann sowohl der Angriff, als auch die Abspaltung von Ammoniak begünstigt werden. Die Reaktion kann unter Verwendung eines großen Überschusses an *N*-Methylpiperazin ohne Zusatz einer LEWIS-Säure durchgeführt werden. Allerdings ist dafür eine hohe Reaktionstemperatur von mindestens 150 °C notwendig. Vorherige Arbeiten zeigten, dass sich unter diesen Bedingungen, durch eine Substitution mit Wasser, Verbindung **13** als Nebenprodukt bildet (Schema 7).



Schema 9: Substitutionsreaktion zur Synthese von Olanzapin (**6**) (siehe Tabelle 8).

Durch die hohe Polarität des Olanzapins (**6**) war eine aufwendige Reinigung und Isolierung über mehrere Schritte notwendig und das Produkt konnte nur in einer Ausbeute von 37% erhalten werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Erst durch Verwendung einer LEWIS-Säure konnte die Reaktionstemperatur signifikant gesenkt werden, ohne die Reaktivität einzuschränken.

Tabelle 8: Substitutionsreaktion zur Synthese von Olanzapin (**6**) im Glaskolben (siehe Schema 9).

Eintrag	Lösungsmittel	T	Reaktionszeit	LEWIS-Säure	Ausbeute
1	NMP	150 °C	22 h	-	37%
2	MeOH/NMP 2:1	120 °C	18 h	TiCl ₄	-
3	MeOH/NMP 2:1	120 °C	18 h	BF ₃ · Et ₂ O	91%
4	MeOH/NMP 2:1	120 °C	20 h	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ 14	92%

NMP – *N*-Methylpiperazin

Die ersten Reaktionen wurden im Glaskolben durchgeführt, wobei zuerst Titantetrachlorid und Bortrifluoretherat zugesetzt wurden (Eintrag 2-3). Bei der Reaktion mit Bortrifluoretherat an Stelle von Titantetrachlorid bildeten sich wesentlich weniger Nebenprodukte. Die

Isolierung und Reinigung des Olanzapins (**6**) vereinfachte sich dadurch und das Produkt wurde in 91% Ausbeute erhalten. Da der Einsatz von stöchiometrischen Mengen von Bortrifluoretherat in einem großtechnischen Prozess mit hohen Kosten und Sicherheitsauflagen verbunden ist, wurde nach einer Alternative gesucht. Dazu wurden die Arbeiten von L. COUTABLE herangezogen.⁴⁹ L. COUTABLE beschrieb in seinen Arbeiten eine Möglichkeit, um Titantetraisopropoxid auf Silicagel zu immobilisieren. Diese Festphasen-gebundene LEWIS-Säure **14** bietet den Vorteil, dass sie in ein Festbett eingebracht und somit in einem Durchflusssystem katalytisch genutzt werden kann. Die Testreaktion im Rundkolben zeigte, dass diese Festphasen-gebundene LEWIS-Säure eine gute Reaktivität besitzt. Das Produkt wurde mit 92% Ausbeute erhalten, vergleichbar mit der Reaktion mit Bortrifluoretherat (Eintrag 4).

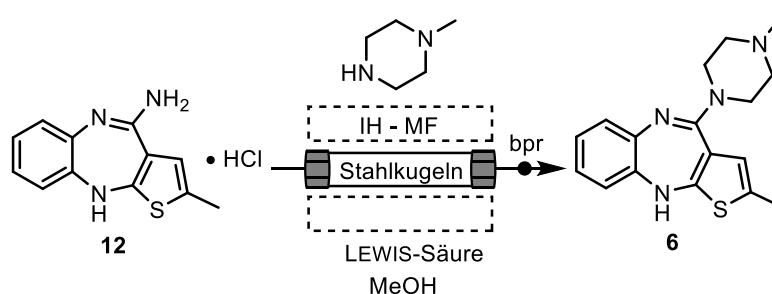
Die Durchführung der Substitutionsreaktion im Durchflusssystem wurde zuerst mit Bortrifluoretherat verwirklicht. Bei der Optimierung zeigte sich, dass die Temperatur einen entscheidenden Faktor für den Reaktionsfortschritt und die Bildung von Zersetzungsprodukten darstellt (Tabelle 9, Eintrag 2-6). Zudem wurde bei der Reaktion deutlich, dass eine hohe Differenz zwischen der tatsächlich Reaktionstemperatur und der gemessenen Temperatur auf der Reaktoroberfläche vorlag. Durch die geringen Flussraten von 0.06 mL/min gab es nur einen geringen Stoffaustausch in Richtung der Reaktorwand. Als Folge wurde das Innere des Reaktors stärker aufgeheizt als der Außenbereich. Diese Vermutung ist auf Experimente gestützt, die im Glaskolben durchgeführt wurden. Hierbei war zu beobachten, dass kein Umsatz für die Reaktion unterhalb von 100 °C über 18-20 h beobachtet werden konnte. Bei der Reaktion unter Durchflussbedingungen wurde bereits bei einer Reaktoroberflächentemperatur von 65-75 °C in ca. 50 min ein vollständiger Umsatz erreicht. Aus diesem Grund wurden für diese Reaktionen die Leistung des Generators in der Pulsweitenmodulation PWM zusätzlich zur Temperatur angegeben.

Bei der Substitutionsreaktion unter Durchflussbedingungen mit Bortrifluoretherat wurden alle Reaktion bei einer Flussrate von 0.06 mL/min durchgeführt. Dabei war die Temperatur ausschlaggebend für die isolierbare Menge des Produkts. Bei 220 PWM (65 °C Reaktoraußentemperatur) lag kein vollständiger Umsatz vor und das Produkt wurde in nur 55% Ausbeute erhalten (Tabelle 9, Eintrag 2). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur

⁴⁹ L. Coutable, unveröffentlichte Arbeiten.

konnte die Ausbeute auf 79% bei 240 PWM und 86% bei 260 PWM gesteigert werden (Eintrag 3-4). Das Optimum wurde bei 280 PWM (75 °C Reaktoraußentemperatur) mit 92% isolierter Ausbeute erreicht und ist vergleichbar mit der *batch*-Reaktion (Tabelle 8, Eintrag 3). Durch weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur überwog die Zersetzung und es konnte kein Produkt isoliert werden (Eintrag 6). Bei der Vergleichsreaktion unter Durchflussbedingungen ohne LEWIS-Säure kam es zur starken Zersetzung der Startmaterialien und das Produkt wurde nur mit 32% Ausbeute isoliert (Eintrag 1).

Tabelle 9: Substitutionsreaktion zur Synthese von Olanzapin (**6**) im Durchflusssystem.



Eintrag	Lösungsmittel	Flussrate	T	PWM	LEWIS-Säure	Ausbeute
1	NMP	0.03 mL/min	130 °C	240*	-	32%
2	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	65 °C	220	BF ₃ · Et ₂ O	55%
3	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	70 °C	240	BF ₃ · Et ₂ O	79%
4	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	70 °C	260	BF ₃ · Et ₂ O	86%
5	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	75 °C	280	BF ₃ · Et ₂ O	92%
6	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	110 °C	340	BF ₃ · Et ₂ O	-
7	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	75 °C	300	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ 14	83%

*Reaktion wurde mit leistungsstärkerem Induktor geheizt.

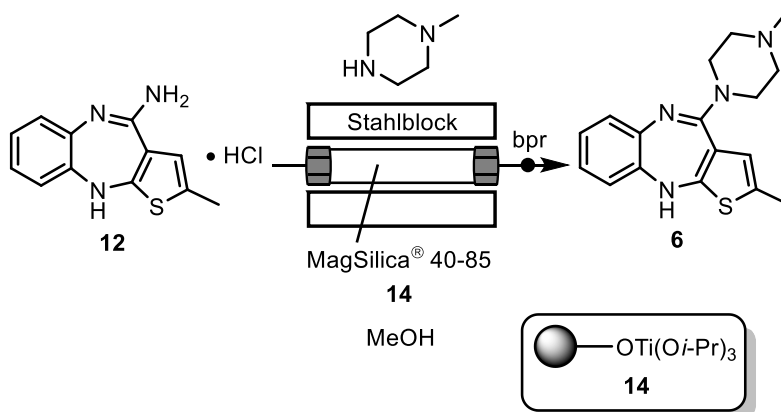
NMP – *N*-Methylpiperazin

Nach der erfolgreichen Übertragung der Substitutionsreaktion auf Durchflussbedingungen unter Einsatz von Bortrifluoretherat sollte ebenfalls die Möglichkeit zur Reaktion mit der Festphasen-gebundenen LEWIS-Säure **14** erprobt werden. Dazu wurde ein Reaktor mit Stahlkugeln (0.8 mm Durchmesser) befüllt und anschließend das funktionalisierte Silicagel hinzugegeben. Dieses konnte sich fein in den Zwischenräumen der Stahlkugeln verteilen und somit eine große Kontaktfläche für die Reaktionslösung anbieten. Mit diesem Reaktor wurden mehrere Reaktionsläufe durchgeführt. Da der Reaktor vor und nach der Reaktion mit reinem, heißem Methanol gespült wurde, bestand die Möglichkeit, dass das Silicagel gelöst, die

LEWIS-säure herausgewaschen oder deaktiviert werden könnte. Es war jedoch kein Abfall der Reaktivität festzustellen und auch nach sechs Reaktionen konnte das Produkt in 83% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 7). Nach acht Durchläufen wurde der Reaktor geöffnet und es zeigte sich, dass das Silicagel immer noch fein verteilt zwischen den Stahlkugeln vorlag.

Die finale Substitutionsreaktion auf dem Weg zum Olanzapin (**6**) mit der Festphasengebundenen LEWIS-Säure **14** wurde weitergehend untersucht. Dafür wurde die LEWIS-Säure **14** in einer Mischung mit MAGSILICA® 40-85 in einem PEEK-Reaktor als Festbett verwendet. Der gesamte Reaktor wurde konventionell mit einem Stahlblock geheizt und die Temperaturmessung erfolgte durch ein Thermoelement, das außerhalb des Reaktors positioniert war. Mit diesem Aufbau sollte der Vorteil einer homogenen Verteilung innerhalb des Reaktors im Gegensatz zur Verteilung in den Zwischenräumen der Stahlkugeln beurteilt und die benötigte Temperatur für die Reaktion durch eine externe Heizquelle genauer bestimmt werden. Die Reaktion wurde ebenfalls in Abwesenheit der immobilisierten LEWIS-Säure durchgeführt, um eine aktivierende Wirkung des schwach sauren MAGSILICA® 40-85 ausschließen zu können.

Tabelle 10: Substitutionsreaktion zur Synthese von Olanzapin (**6**) unter Durchflussbedingungen bei konventionellem Heizen.



Eintrag	Lösungsmittel	Flussrate	T	Ausbeute
1	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	100 °C	-*
2	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	120 °C	80%
3	MeOH/NMP 2:1	0.06 mL/min	140 °C	74%

*Reaktion ohne LEWIS-Säure

NMP – *N*-Methylpiperazin

Es zeigte sich, dass sich die Reaktion bei sehr langsamen Flussraten von 0.06 mL/min auch in einem konventionell beheizten Reaktor erfolgreich durchführen lässt. In Anwesenheit der LEWIS-Säure **14** kann bei 120 °C das Produkt mit 80% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 2). Die Steigerung der Temperatur auf 140 °C führte zur stärkeren Zersetzung und die Ausbeute sank auf 74% (Eintrag 3). Eine aktivierende Wirkung durch das schwach saure MAGSILICA[®] wurde nicht beobachtet, da in der Abwesenheit der LEWIS-Säure **14** kein Produkt gebildet wurde. Durch dieses Experiment kann der Fehler der verwendeten Temperaturmesstechnik für diese Reaktion auf ca. 40 °C festgelegt werden.

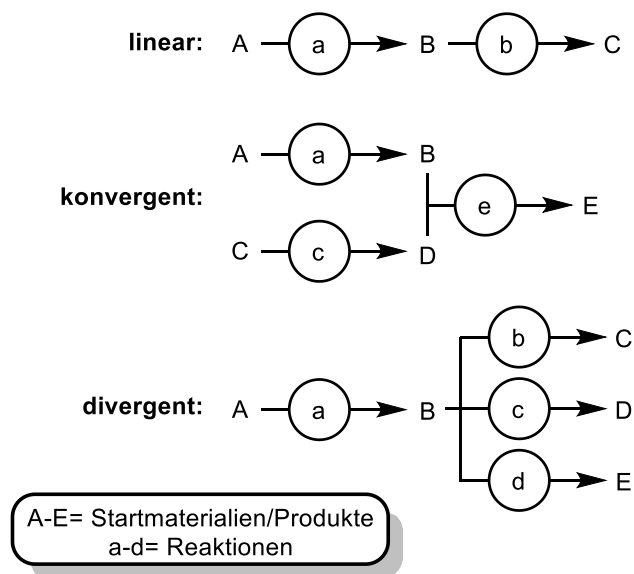
Nach der Optimierung der Substitutionsreaktion zur Finalisierung der Synthese von Olanzapin (**6**) waren die Reaktionsbedingungen für alle einzelnen Schritte definiert. Mit diesen Informationen konnte zu der Entwicklung einer Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) übergegangen werden.

4.3 Mehrstufensynthese von Olanzapin unter Durchflussbedingungen

Das Prinzip der Mehrstufensynthese ist es, mehrere Stufen einer Synthese direkt miteinander zu verbinden. Der lineare Aufbau des Durchflussreaktors mit Eingang und Ausgang ist daher für eine solche Synthesemethode ideal geeignet. Bei der Synthese wird der Reaktionsstrom nicht gesammelt, sondern direkt weiterverarbeitet. Alle notwendigen Reinigungs- oder Filtrationsschritte werden in den Prozess implementiert oder das Rohprodukt direkt weitergeleitet (*telescoping*). Durch das *telescoping* entfällt ein Großteil der Reinigungsschritte wie Extraktion, Rektifikation oder Destillation, die einen großen Teil der Zeit, Energie und Materialkosten einnehmen. Da die Durchflusssynthese einen einfachen Zugang zur kontinuierlichen Prozessführung ermöglicht, ist der Idealfall ein Prozess, in dem mehrere Reaktoren in Reihe geschaltet sind an dessen Ende die Herstellung eines Wirkstoffs stehen kann.⁵⁰ Es gibt mehrere Ansatzpunkte zum Aufbau einer Mehrstufensynthese (Schema 10). Zu diesen gehört ein lineares Modell, in dem die Reaktoren für die einzelnen Schritte einer linearen Synthese hintereinander geschaltet sind. Ein konvergentes Modell, in dem aus verschiedenen Reaktionen stammende Produkte miteinander umgesetzt werden. Und ein divergentes Modell, bei dem aus einer Zwischenstufe durch verschiedene Reaktionen mehrere Produkte erzeugt werden. Ein interessanter Ansatz ist, modulare Syntheseeinheiten

⁵⁰ J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Cat.* **2012**, 354, 17-57.

einzusetzen mit denen, unabhängig voneinander, einzelne Reaktionen durchgeführt und nach einem Baukastenprinzip miteinander kombiniert werden können.⁵¹

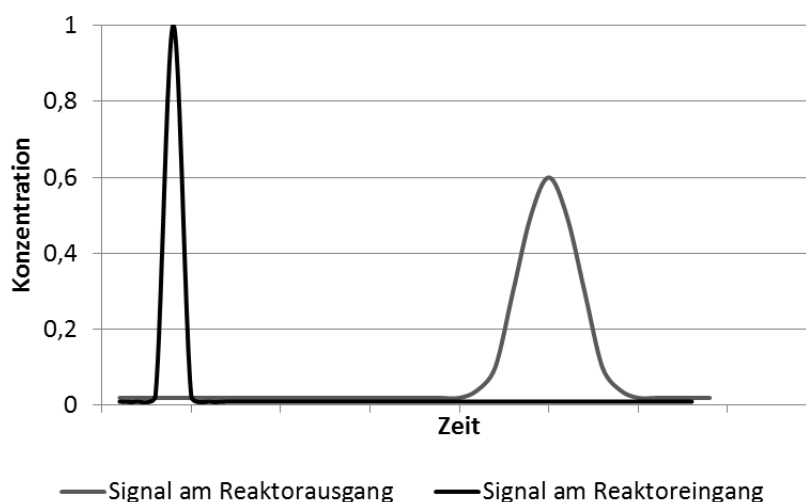


Schema 10: Verschiedene Modelle für eine Mehrstufensynthese im Durchflusssystem: linear (oben), konvergent (Mitte), divergent (unten).

Die Entwicklung einer Mehrstufensynthese im Durchflusssystem birgt jedoch nicht nur Vorteile. Es müssen für eine effektive Synthese viele Faktoren beachtet werden. Die längste Reaktionszeit bestimmt die Prozessgeschwindigkeit. Da, mit jeder Zugabe von neuen Startmaterialien der Volumenstrom ansteigt, ist es ungünstig, die langsamste Reaktion am Ende der Sequenz zu platzieren. Zudem müssen die übrigen Reaktionen auf die gesamte Geschwindigkeit angepasst werden. Dies kann bedeuten, dass längere Verweilzeiten zu unnötigen Zersetzung- oder Nebenreaktionen führen können. Bei der Wahl des Lösungsmittels muss ebenfalls darauf geachtet werden, dass alle Reaktionen der Sequenz im gleichen Lösungsmittel oder in Lösungsmittelgemischen mit hohem Anteil des Lösungsmittels aus der ersten Reaktion ablaufen können. Nebenprodukte oder verbrauchte Reagenzien können nachfolgende Reaktionen behindern und *in-line* Reinigungsschritte reichen manchmal nicht aus, um diese effektiv zu entfernen. Es ist damit nicht mehr möglich, die Reaktionen einzeln zu betrachten und zu optimieren, sondern es muss immer das gesamte System betrachtet werden, wobei jeder weitere Schritt die Komplexität des Systems steigert.²⁷ Ist die gesamte Sequenz aus den genannten Gründen nicht zu realisieren, so ist es notwendig, die Synthese zu unterteilen und etwaige Zwischenprodukte zu isolieren.

⁵¹ A. Kirschning, *Vorbild Natur*, DECHEMA e.V., Frankfurt am Main, 2007.

Neben den offensichtlichen Problemen der Mehrstufensynthese, wie Flussgeschwindigkeit und Lösungsmittel, ist vor allem die Steuerung der Reagenzzugabe für Folgereaktionen in einem nichtkontinuierlichen Betrieb ein Problem.⁵² Da bei der nichtkontinuierlichen Reaktionsführung die Startmaterialien stoßweise in das System gegeben werden, kommt es zu einer Verteilungskurve der Konzentration des Produktes hinter dem ersten Reaktor (Graph 1). Wird bei der zuzugebenden Lösung von der Anfangskonzentration ausgegangen, liegt kein optimales stöchiometrisches Verhältnis vor. Dieses Problem ist als dritter-Strom Problem (*third-stream problem*) bekannt. Bei günstigen Startmaterialien für die Folgestufe kann permanent eine höhere Stoffmenge zugegeben werden, jedoch ist dieses Vorgehen ineffizient und mit großem Materialverbrauch verbunden. Des Weiteren liegt für die Reaktion nicht die gesamte Zeit die optimale Stöchiometrie vor, was zu Einbußen an Reaktivität oder Umsatz führt. In der Einleitung (siehe auch Kapitel 2.1) wurde ein Beispiel aus der LEY Arbeitsgruppe vorgestellt, in dem der Stoffstrom vor dem zweiten Reaktor in Abhängigkeit zu einem IR-Signal zugegeben wurde.



Graph 1: Verbreiterung des Konzentrationssignals durch Rückvermischung innerhalb des Reaktors.

Dieser technische Mehraufwand lohnt sich beim Einsatz von teuren, giftigen oder gefährlichen Stoffe sowie bei Reaktionen bei denen die Stöchiometrie eine wichtige Rolle spielt.

Nach der Optimierung der einzelnen Schritte erfolgte die Synthese des Olanzapins in einem Mehrstufensystem. Die Synthese wurde aus diesem Grund in zwei Abschnitte unterteilt.

⁵² H. Lange, C. F. Carter, M. D. Hopkin, A. Burke, J. G. Goode, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 765–769.

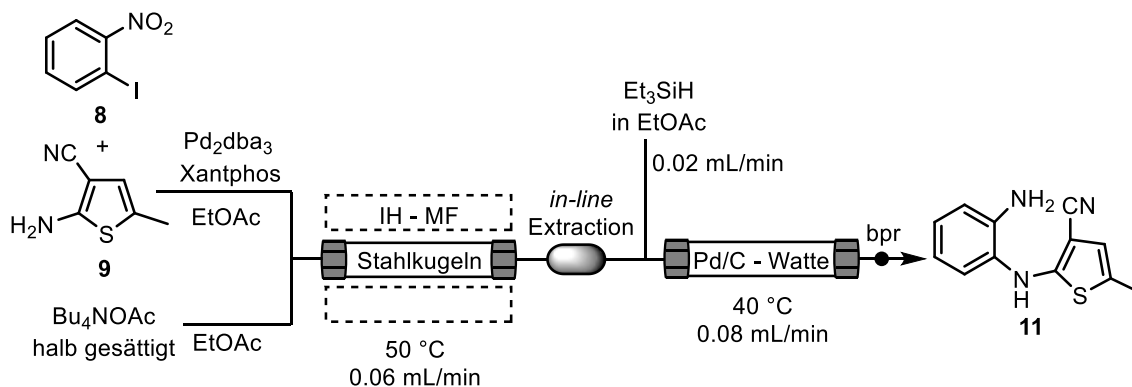
Der erste Abschnitt beinhaltet die Kupplung, Reduktion und Zyklisierung. Diese Reaktionen wurden in Essigester oder Lösungsmittelgemischen mit einem hohen Anteil von Essigester durchgeführt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist durch die Kupplungsreaktion am Anfang der Synthese festgelegt. Zur weiteren Vereinfachung der Mehrstufensynthese wurde die Dreistufensynthese ein weiteres Mal als Versuch in zwei Sequenzen, Kupplung-Reduktion und Reduktion-Zyklisierung, unterteilt. Als Abschluss der Synthese steht die Substitutionsreaktion, die in einem anderen Lösungsmittel durchgeführt wurde und daher nicht mit den ersten drei Stufen kombinierbar ist.

4.3.1 BUCHWALD-HARTWIG Kupplung-Reduktion-Sequenz

Durch die Verwendung eines *in-line* Extraktors wurde die Möglichkeit geschaffen, die ersten beiden Reaktionsschritte zu kombinieren (Schema 11). Es wurde bereits zuvor gezeigt, dass bei einer direkten Sequenz die verbleibende Base die Reduktion behindert und es somit nur zur Bildung von Zersetzungsprodukten kommt. Zudem ist durch die Reaktionsbedingungen, wie Lösungsmittel und Flussrate, eine einfache Anbindung der Reduktion möglich, indem eine Lösung aus Triethylsilan in Essigsäureethylester zu dem Reaktionsstrom per Pumpe gegeben werden kann. Bei der ersten Reaktion wurde eine optimierte Flussrate von 0.06 mL/min verwendet (Schema 6). Da die Reduktion wesentlich schneller abläuft, kann bei dieser Reaktion die Flussrate fast beliebig gewählt werden. Die geringste Flussrate, mit der die verwendeten HPLC-Pumpen kontinuierlich pumpen konnten, lag bei 0.02 mL/min. Um möglichst wenig Lösungsmittel für die Reaktion zu verbrauchen und eine Möglichkeit zur Kombination mit der folgenden Zyklisierung zu schaffen, wurden die Versuchsbedingungen der Reduktion hin zu 0.08 mL/min optimiert (Tabelle 2). Analog zu den Einzelversuchen wurde die bearbeitete Sequenz diskontinuierlich durchgeführt. Da es keine Möglichkeit gab, die Stoffmenge *online* zu bestimmen, wurde als Vereinfachung für die benötigte Menge an Triethylsilan von der Anfangskonzentration der Kupplungsreaktion ausgegangen. Hier fällt wieder der Nachteil eines stoßweisen Betriebs für ein Mehrstufensystem ins Gewicht, da ein Konzentrationsverlauf zu erwarten ist und somit ein Überschuss des Reduktionsmittels zugesetzt wird.

Die optimalen Bedingungen für die einzelnen Reaktionen aus den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 konnten direkt auf das 2-Stufen Durchflussprotokoll übertragen werden. Bei der

Durchführung wurden jedoch die Bildung eines Nebenprodukts und dadurch die Verminderung der Ausbeute beobachtet.



Schema 11: Kupplung/Reduktion-Sequenz zur Synthese von **11** im Durchflusssystem.

Das Nebenprodukt konnte nicht isoliert werden. Verbleibende Palladiumreste und einige stark polare Verbindungen aus der Kupplungsreaktion behinderten entweder die folgende Reduktion oder führten zur Zersetzung des Produkts. Durch eine *in-line* Filtration sollten die Verunreinigungen entfernt werden. Dazu wurde ein Reaktor mit verschiedenen Materialien gefüllt und in das Durchflusssystem integriert (Abb. 19).

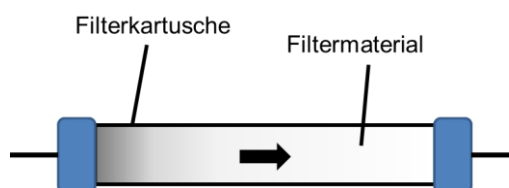


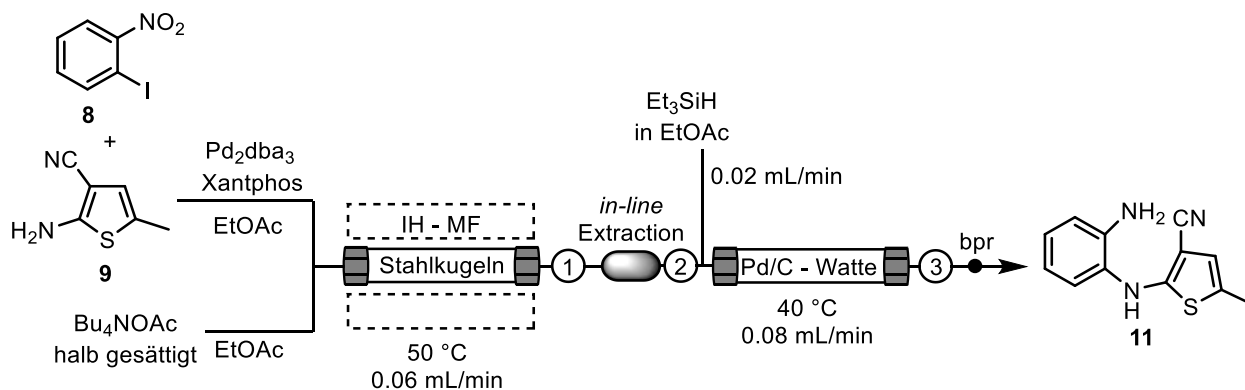
Abb. 19: Schematische Darstellung der *in-line* Filterkartusche.

Um die Bildung des Nebenprodukts zu unterbinden und weitere Informationen zur Bildung zu erhalten, wurde die Filterkartusche jeweils in einem Experiment direkt hinter der Kupplungsreaktion, nach der Extraktion und am Ende des Systems geschaltet (siehe Tabelle 11). Als Filtermaterialien wurden basisches Aluminiumoxid, Silicagel und elementarer Schwefel verwendet. Das Aluminiumoxid sollte durch die starke Polarität für die polaren Verbindungen eine bessere Filterwirkung zeigen, während sich Schwefel bevorzugt zur Bindung von Palladium eignet. Silicagel wurde als allgemein nutzbares Filtermaterial gewählt.

Ohne Filtration konnte das Nebenprodukt nicht vom gewünschten Reduktionsprodukt getrennt werden (Tabelle 11, Eintrag 1). Durch den Einsatz von Silicagel als universell einsetzbares Filtermaterial konnte das gewünschte Produkt aus der Zweistufensynthese erhalten werden. Durch Filtration der Reaktionslösung direkt hinter dem ersten Reaktor wurde

das Produkt mit 51% Ausbeute erhalten (Eintrag 2). Wurde die Filterkartusche am Ende des Systems platziert, konnte das Produkt mit 69% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4). Beide genannten Werte liegen allerdings deutlich unter dem für beide separat durchgeführten Reaktionen. Erst bei der Filtration direkt nach der Extraktion konnte mit einer Ausbeute von 87% ein besseres Resultat erreicht werden (Eintrag 3).

Tabelle 11: Kupplungs-Reduktions-Sequenz zur Synthese von **11** mit Filtration.



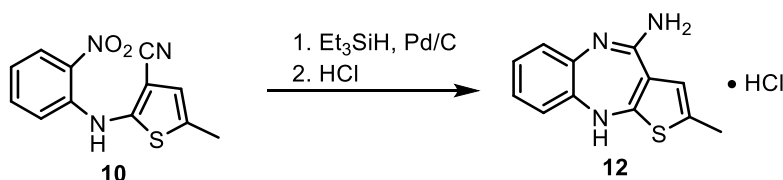
Eintrag	Position	Filtermaterial	Ausbeute
1	ohne	-	*
2	1	Silicagel	51%
3	2	Silicagel	87%
4	3	Silicagel	69%
5	2	Al ₂ O ₃	76%
6	2	Schwefel	*

* keine Trennung vom Nebenprodukt möglich

Bei Verwendung von Aluminiumoxid war die Filterwirkung geringer und die Ausbeute sank auf 76% (Eintrag 5). Schwefel zeigte keine ausreichende Filterwirkung, sodass das Produkt nicht isoliert werden konnte (Eintrag 6). Es konnte beobachtet werden, dass das Produkt sowohl durch die Filtration nach dem Reaktor zur Reduktion, als auch durch die Filtration nach dem Reaktor der Kupplungsreaktion erhalten werden konnte. Durch die höhere Ausbeute durch die Filtration nach der *in-line* Extraktion wurde vermutet, dass die Verunreinigungen die Reaktion nicht behindern, aber zur Zersetzungsreaktion oder zu weiteren Reaktionen führen.

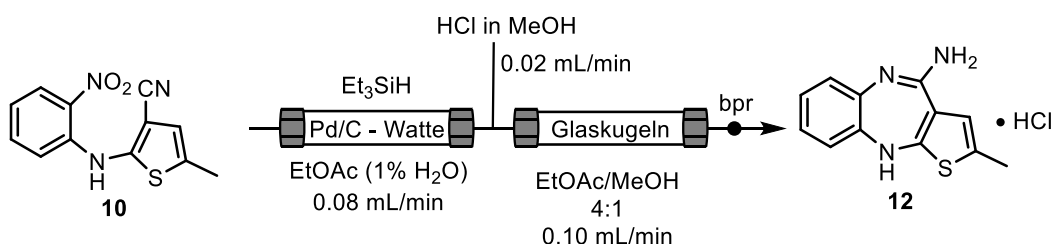
4.3.2 Reduktion-Zyklisierung-Sequenz

Für die Verknüpfung von Reduktion und Zyklisierung mussten verschiedene Aspekte beachtet werden (Schema 12). Die Optimierung der Reduktion erfolgte in Abhängigkeit von der Kupplungsreaktion und wurde bei einer Flussrate von 0.08 mL/min durchgeführt. Da die Zyklisierung langsamer als die Reduktion verläuft, mussten Bedingungen gefunden werden, bei denen die Reaktion trotz höherer Flussrate vollständig abläuft. Zudem wurde bei der Optimierung der Zyklisierung gezeigt, dass die Reaktion optimal in einem 4:1-Lösungsmittelgemisch aus Essigsäureethylester/Methanol abläuft. Dazu muss ein Strom aus Methanol zu der Lösung mit dem Rohprodukt der Reduktion in Essigsäureethylester gegeben werden. Durch die optimierten Bedingungen mit dem Mischungsverhältnis 4:1 konnte einfach die Flussgeschwindigkeit von 0.02 mL/min Methanol in Bezug auf 0.08 mL/min Essigsäureethylester gewählt werden.



Schema 12: Reduktion-Zyklisierung-Sequenz für die Synthese von **12**.

Erste Versuche wurden in einem direkt verbundenen Durchflusssystem durchgeführt. Dazu wurde der Reaktionsstrom aus dem ersten Reaktor mit einem Strom von konz. HCl in Methanol vereint und direkt in den zweiten Reaktor gegeben (Schema 13). Dabei zeigte sich, dass bedingt durch die Bildung von Wasserstoff während der ersten Reaktion, die Flussrate im zweiten Reaktor höher als 0.1 mL/min lag und durch die spontane Gasentwicklung fluktuierte.

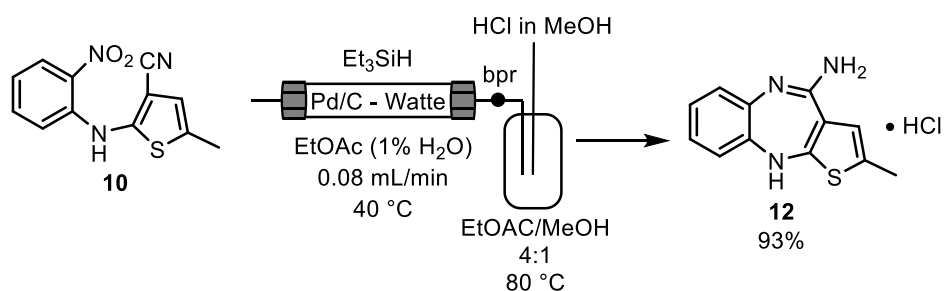


Schema 13: Reduktion-Zyklisierung-Sequenz für die Synthese von **12** in einem direkten Durchflusssystem.

Aufgrund dieser unsteten und verkürzten Verweilzeit konnte die Zyklisierung im zweiten Reaktionsschritt nicht vollständig ablaufen und auch bei erhöhter Temperatur wurde nur unvollständiger Umsatz erreicht.

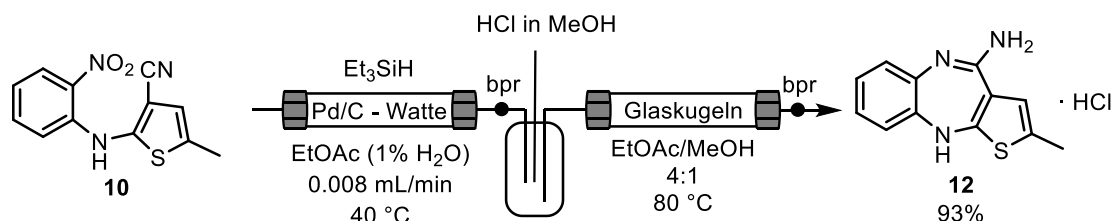
Die Unstetigkeit des Volumenstroms sollte durch einen einfachen Entgaser beglichen werden. Dazu wurde die Reaktionslösung nach der Reduktion in einem Kolben aufgefangen, in dem sich die Reaktionslösung am Boden sammeln konnte und das Gas durch eine Kanüle entwich. Für die Fortführung der Reaktionssequenz wurden zwei verschiedene Systeme ausgearbeitet.

Im ersten System wurde die Reaktionslösung komplett im Kolben aufgefangen, mit der richtigen Menge Methanol und Salzsäure versetzt und bei 80 °C im Kolben gerührt (Schema 14).



Schema 14: Reduktion-Zyklisierung-Sequenz für die Synthese von **12** mit integrierter Vorrichtung zur Entgasung des ersten Reaktionsstromes (diskontinuierlich).

Diese diskontinuierliche Methode bot den Vorteil, dass die Temperatur und Menge an Salzsäure korrelierend zur Stoffmenge eingestellt werden konnte. Durch die einfache Reaktionsführung konnte leichter die Bildung von Nebenprodukten unterbunden werden. Das Produkt konnte in 93% isoliert werden und war identisch zu der Durchführung der einzelnen Schritte nacheinander. Dieses System bietet jedoch nicht die Möglichkeit, den zweiten Schritt der Sequenz in einen kontinuierlichen Prozess einzubinden. Somit wurde ein zweites System entwickelt, das die kontinuierliche Reaktionsführung der Sequenz erlaubt (Schema 15).



Schema 15: Reduktion-Zyklisierung-Sequenz für die Synthese von **12** mit integrierter Vorrichtung zur Entgasung des ersten Reaktionsstromes (kontinuierlich).

Hierbei wurde stetig zu dem Reaktionsstrom aus der Reduktion Salzsäure in Methanol in den Glaskolben gegeben, der zur Entgasung dient. Die Mischung wurde gleichzeitig aus dem

Gefäß in den zweiten Reaktor gepumpt und dort auf 80 °C geheizt. Durch die Vorrichtung zur Entgasung des ersten Reaktionsstromes konnte auch im zweiten Reaktor eine stete Flussrate realisiert werden. Im Gegensatz zur Zyklisierung im Glaskolben bildete sich bei der Reaktion jedoch ein löslicher Silankomplex und das Produkt kristallisierte nicht mehr aus. Eine Reinigung via Säulenchromatographie konnte nur mit Dichlormethan oder Essigsäureethylester und Methanol durchgeführt werden. Jedoch lieferte auch diese Methode kein komplett reines Produkt. Da die Untersuchungen zur Zyklisierung im Wickelreaktor erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgten, wurden weitere Experimente zur Reduktions-Zyklisierung-Sequenz an dieser Stelle abgebrochen.

Mit den erhaltenen Informationen aus der Reduktion-Zyklisierung-Sequenz zum Einsatz eines Entgasers, den Bedingungen der zuvor durchgeführten Kupplung-Reduktion-Sequenz (siehe auch Kapitel 4.3.1) und der im Anschluss erfolgte Zyklisierung in einem Wickelreaktor (siehe auch Kapitel 4.2.3) lagen alle Elemente für die Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) in einem Durchflusssystem vor.

4.3.3 *Kontinuierliche Mehrstufensynthese von Olanzapin (6) in einem Durchflusssystem*

Entsprechend der gesammelten Ergebnisse aller vorherigen Experimente sollte die Mehrstufensynthese von Olanzapin ebenfalls zuerst diskontinuierlich erfolgen. Aus den Experimenten zu den einzelnen Reaktionen der beiden Zweistufensynthesen wurde ein Durchflusssystem gemäß Schema 16 aufgebaut. Es zeigte sich jedoch, dass sich durch die lange Laufzeit über das gesamte System die Zugabe der Reaktanden als problematisch darstellte. Entweder konnte der Zeitpunkt der Zugabe nicht genau getroffen werden oder die zugegebene Menge war zu hoch, wodurch das Ergebnis verfälscht wurde. Daher wurde zu Experimenten in einem kontinuierlichen Durchflusssystem übergegangen.

Bei der Planung der Einzelreaktionen, bzw. der zwei Mehrstufensynthesen, wurde immer von einem stoßweisen Betrieb ausgegangen. Die verwendeten *in-line* Reinigungsverfahren waren daher nicht für den kontinuierlichen Betrieb über längere Zeit ausgelegt. Vor allem die Extraktion und Filtration dienten als *proof of principle* und mussten daher ersetzt werden. Da Anlagen zur dauerhaft kontinuierlichen Prozessführung im Labormaßstab nicht zur Verfügung standen, wurde das Volumen der Reinigungsanlagen vergrößert. Die Extraktion wurde modifiziert und in einer druckfähigen Glaskartusche einer MPLC-Säule durchgeführt

(Abb. 20). Die Säule wurde am unteren Ende mit einer Fritte versehen, die zur feinen Verteilung des Lösungsmittels im Wasser dienen sollte. Am oberen Ende wurde eine sich verjüngende Abdeckung verwendet, durch die das Totvolumen, in dem sich das Lösungsmittel sammelt, verringert wurde.

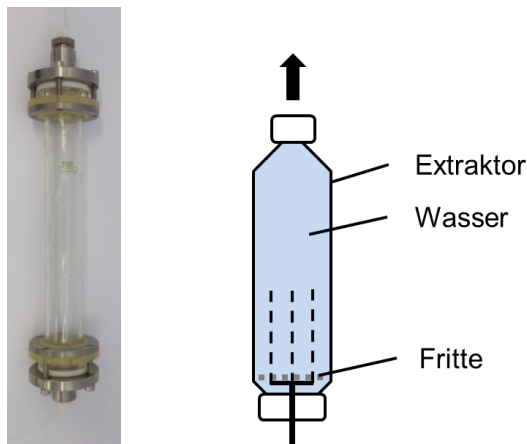


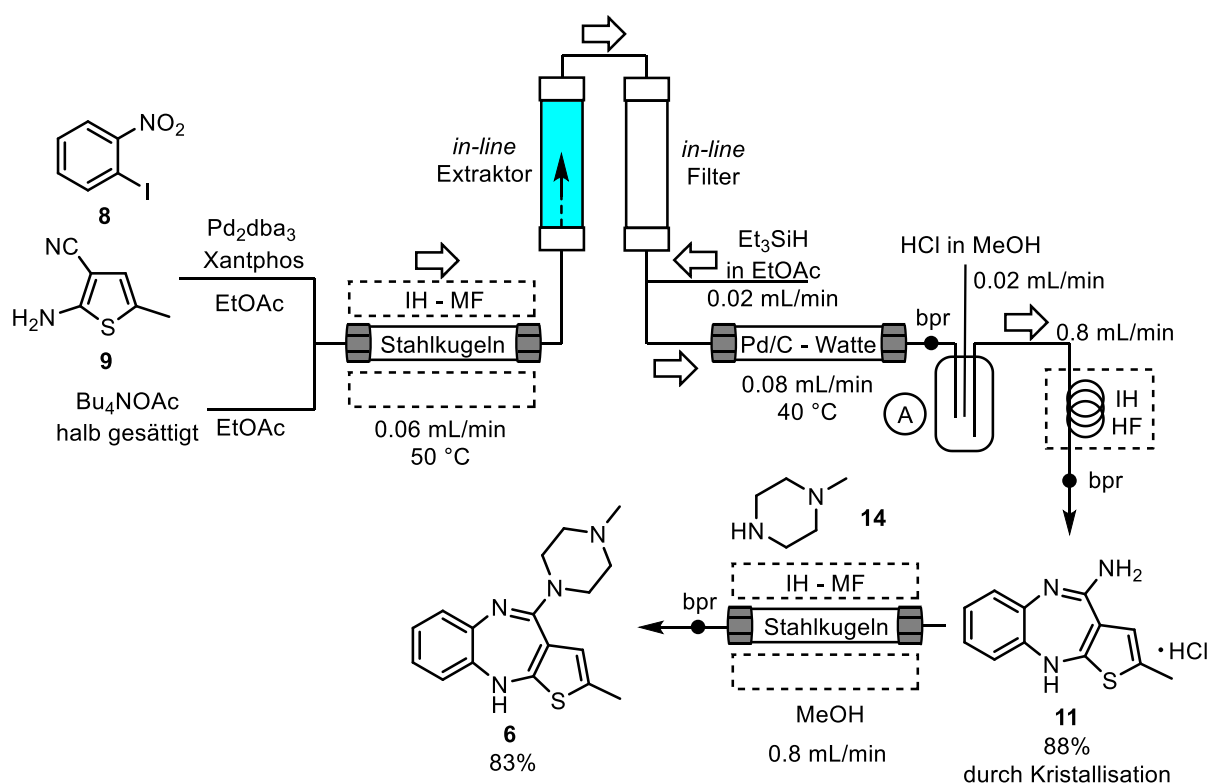
Abb. 20: Extraktionsgefäß mit 120 mL Volumen für die kontinuierliche Durchflusssynthese von Olanzapin (**6**); links Foto, rechts schematische Darstellung.

Der so konstruierte Extraktor fasste ein Volumen von 120 mL Wasser und benötigte ca. 2 mL als Sammelvolumen für das Lösungsmittel. Dieser Extraktor war ebenfalls nicht unbestimmt kontinuierlich nutzbar, jedoch konnte er für Reaktionen länger als 30 Stunden genutzt werden.

Für die Filtration wurde ein PEEK-Reaktor mit 5 mL Volumen genutzt. Da sich schon bei den diskontinuierlichen Versuchen der Kupplungs-Reduktions-Sequenz herausgestellt, dass nur ein kleiner Teil des Silicagels verbraucht wurde und über mehrere Reaktionen verwendet werden konnte, konnte die Filterkartusche ohne Bedenken über längere Zeiträume eingesetzt werden.

Die Flussrate der Zyklisierung im induktiv geheizten Wickelreaktor unterschied sich stark von den räumlich vorgeschalteten Reaktionen. Aus diesem Grund wurde am Punkt A (Schema 16) der Produktstrom gesammelt und in bestimmten Abständen durch den Wickelreaktor gepumpt. Es war zu beobachten, dass sich analog zur Reduktions-Zyklisierung-Sequenz auch bei der Durchführung der Kupplungs-Reduktions-Zyklisierung-Sequenz ein löslicher Silankomplex bildete. Da die Reinigung per Säulenchromatographie aufwendig war, wurde nach einer Alternative gesucht. Erste Versuche zur Umkristallisation aus reinen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen lieferten das Produkt nicht in

gewünschter Reinheit oder es wurde ein zu großer Teil des Produktes verloren. Ausfällen mit unpolaren Lösungsmitteln lieferte ähnliche Ergebnisse. Erst die Extraktion unter sauren und anschließend basischen Bedingungen ergab das reine Produkt ohne große Verluste.



Schema 16: Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) im Durchflusssystem.

Die Sequenz der ersten drei Reaktionen konnte auf diese Weise eine Dauer von über 30 Stunden durchgeführt werden und es wurden 313 mg der Zwischenstufe **11** in einer Ausbeute von 88% erhalten. Bemerkenswerterweise standen insgesamt nur 8 mL Reaktorvolumen und ca. 18 mL Totvolumen zur Verfügung und die Ausbeute ist vergleichbar mit den nacheinander durchgeführten Reaktionen im Durchflusssystem (85% über 3 Stufen). Die Weiterverarbeitung des Zwischenprodukts zum finalen Produkt erfolgte in Gegenwart der festphasengebundenen LEWIS-Säure **14**. Nach weiteren 15 h Reaktionszeit konnten 293 mg des Olanzapins mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden. Die gesamte Ausbeute über vier Stufen beträgt 73%. Obwohl bei der Reaktionsführung nur eine geringe Konzentration gewählt wurde, konnte mit dem vorgestellten System bereits eine hohe Produktivität in Bezug auf Reaktorvolumen und Zeit erreicht werden. Im Patent wird eine Produktivität von 1.88 mmol L_R⁻¹ h⁻¹ (L_R- Reaktorvolumen in Litern) für einen nicht kontinuierlichen

batch-Prozess beschrieben.⁵³ Im Gegensatz dazu erreichte die kontinuierliche Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) eine Produktivität von $3.97 \text{ mmol L}_R^{-1} \text{ h}^{-1}$. Weitere Optimierungen wären vor allem durch höhere Konzentration der Startmaterialien, aber auch durch einen besseren *in-line* Extraktor möglich.

4.4 Überblick

Die kontinuierliche Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) in einem Durchflusssystem konnte mit einer gesamten Ausbeute von 73% über vier Stufen erfolgreich durchgeführt werden. Die Synthese wurde in eine Kupplungs-Reduktions-Zyklisierung-Sequenz und eine Substitutions-Sequenz unterteilt. Durch Anpassen der Reaktionsbedingungen konnten die ersten drei Reaktionen miteinander verbunden werden, ohne dass eine Reinigung via Säulenchromatographie notwendig war. Des Weiteren war es möglich, neue Methoden, wie die *in-line* Extraktion und Filtration sowie Geräte, wie das induktive Heizen mit Hochfrequenzfeldern und mehreren HPLC-Pumpen simultan in einem System, zu optimieren und in den Prozess einzubinden.

⁵³ Patent DE 25 52 403 C2 (veröffentlicht am 19.06.1986)

5 Tieftemperatursynthese zur Herstellung von α -Dibromketonen unter Durchflussbedingungen

5.1 Einleitung

α -Dibromketone, oder α -dibromierte Methylketone, sind eine Verbindungsklasse, die einen hohen Grad an Funktionalität verteilt auf zwei benachbarte Kohlenstoffatome aufweisen (Abb. 21). Bei einer Reaktion kann ein nukleophiler Angriff sowohl auf die Ketogruppe als auch auf das α -Kohlenstoffatoms, durch die Substitution der Bromide erfolgen. Weiterhin wird die Enolisierbarkeit durch die elektronenziehenden Substituenten verbessert (azides Proton). Damit können α -Dibromketone als Elektrophil und Nukleophil agieren.

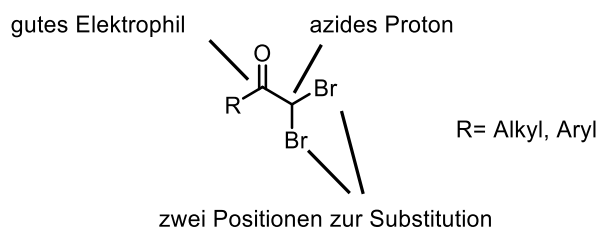


Abb. 21: Struktur von α -Dibromketonen.

Durch die vielfältige Reaktivität dieser Verbindungsklasse eignen sich solche Substrate für die Herstellung von Heterozyklen, die eine große Bedeutung für die Entwicklung und Herstellung von Medikamenten haben. Dies spiegelt sich in der verfügbaren Literatur wieder. Von ca. 700 veröffentlichten Quellen, in denen ein α -Dibromketon als Startmaterial eingesetzt wird, sind über 140 in Patenten von Pharmaunternehmen gelistet.⁵⁴ α -Dibromketone werden meist als Vorläufer für Pyrazine,⁵⁵ Triazine,⁵⁶ Imidazole⁵⁷ und Alkinoether⁵⁸ verwendet.⁵⁹ Einige Beispiele sind in Schema 17 gezeigt.

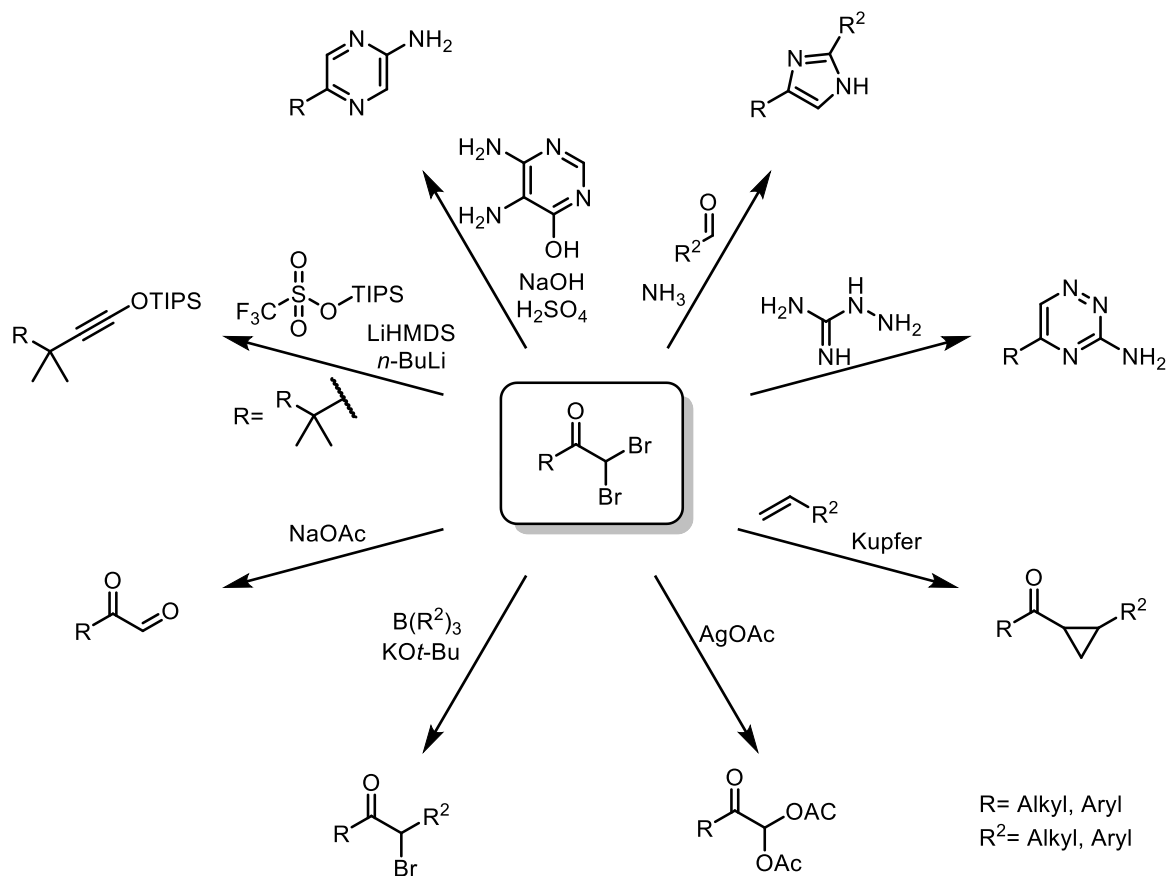
⁵⁴ www.reaxys.com (zugegriffen am 11.08.2015)

⁵⁵ J. H. Cook II, I. M. McDonald, D. King, R. E. Olson, N. Wang, C. I. Iwuagwu, C. F. Zusi, J. E. Macor, WO2011053292A1, **2011**.

⁵⁶ a) M. Bettati, M. S. Chambers, S. C. Goodacre, D. J. Hallett, M. G. N. Russell, L. J. Street, WO03093272A1, **2003**; b) C. Oliveira, V. Vongsouthi, F. Moreau, A. Denis, S. Escaich, V. Gerusz, N. Desroy, EP2141164A1, **2010**.

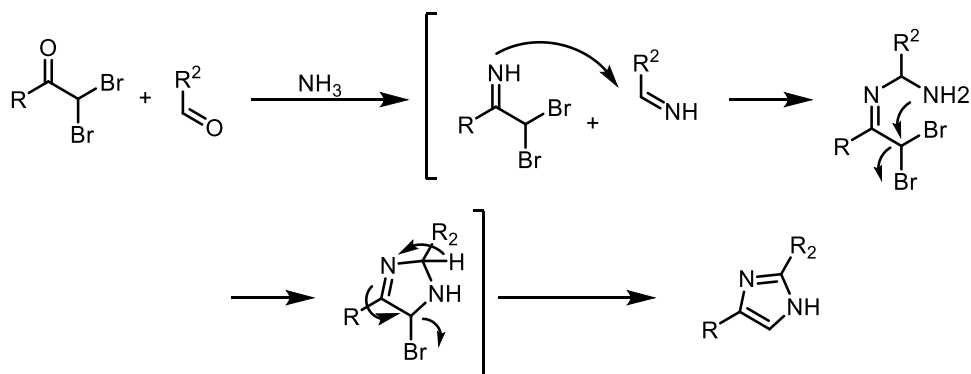
⁵⁷ a) L. H. Jones, S. Mohammed, C. E. Mowbray, S. D. Newman, M. D. Selby, A. P. Stuppel, N. A. Swain, WO2005100322A1, **2005**; b) T. Soneda, H. Takeshita, Y. Kagoshima, Y. Yamamoto, T. Hosokawa, T. Konosu, N. Masuda, T. Uchida, I. Achiwa, J. Kuroyanagi, T. Fujisawa, A. Yokomizo, T. Noguchi, EP2226322A1, **2010**; c) D. W. Beight, T. P. Burkholder, J. R. Clayton, M. Eggen, K. J. J. Henry, D. M. Johns, S. Parthasarathy, H. Pei, M. E. Rempala, J. S. Sawyer, WO2011050016A1, **2011**; d) L. Li, M. Zhong, WO2011150243A1, 2011; D. J. Pinto, J. R. Corte, P. J. Gilligan, T. Fang, L. M. Smith II, Y. Wang, W. Yang, W. R. Ewing, WO2013022818A1, **2013**.

⁵⁸ a) J. Sun, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13512-13513; b) A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5937; A. B. Smith, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424; T. Yoshikawa, S. Mori, M. Shindo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2092-2093.



Schema 17: Mögliche Produkte ausgehend von Dibromketonen.

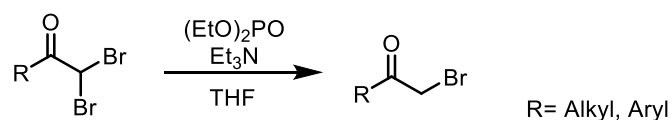
Durch die doppelte Bromierung kann häufig das erste Bromid genutzt werden, um einen Ringschluss durch Substitution zu ermöglichen, während das zweite Bromid durch Eliminierung zur Aromatisierung beiträgt (Schema 18).



Schema 18: Reaktivität eines Dibromketons in der Synthese eines Imidazols.

⁵⁹ Literatur zu weiteren Reaktionen: a) N. Kawabata, I. Kamemura, M. Naka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2139-2145; b) R. Nolla-Saltiel, U. A. Carrillo-Arcos, S. Porcel, *Synthesis* **2014**, *46*, 165-169; c) J. D. Oslob, R. S. McDowell, R. Johnson, H. Yang, M. Evanchik, C. A. Zaharia, H. Cai, L. W. Hu, WO2014008197, **2014**.

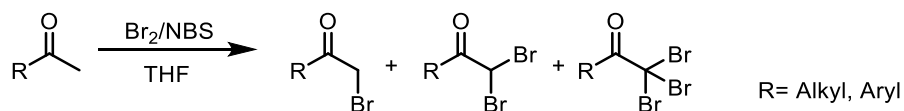
Neben dem direkten Einsatz als Dibromketone können aus diesen ebenfalls leicht die monobromierten Ketone hergestellt werden.⁶⁰ Diese sind eine Grundlage für viele weitere Reaktionen, z.B. zur Herstellung von Thiazolen, Epoxiden und Mehr Ringsystemen.



Schema 19: Beispielreaktion zur Überführung Dibromketonen zu Monobromketonen.

5.1.1 Darstellung von α -Dibromketonen

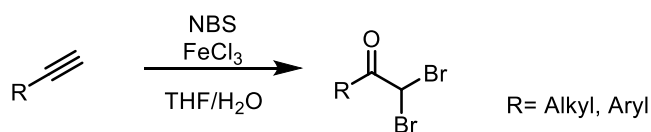
Die Darstellung von α -bromierten Ketonen erfolgt meist durch die Bromierung von Methylketonen mit Brom oder *N*-Bromsuccinimid (NBS).



Schema 20: Darstellung von Bromketonen durch Bromierung.

Die Reaktion läuft unter einfachen Bedingungen ab, jedoch werden meist Gemische aus ein-, zwei-, und dreifach bromierten Ketonen erhalten. Ihre Trennung ist schwierig und zudem dürfen keine weiteren Funktionalitäten, wie z.B. Doppelbindungen, im Molekül vorhanden sein. Es existieren weitere Varianten dieser Reaktion, die meist auf verschiedenen Bromquellen beruhen, wie z.B. Trimethylsilylbromid und Bromsäure.

Eine weitere Methode zur Herstellung von α -dibromierten Ketonen geht von terminalen Alkinen aus, die mit einer Bromquelle in Gegenwart von Wasser umgesetzt werden.⁶¹



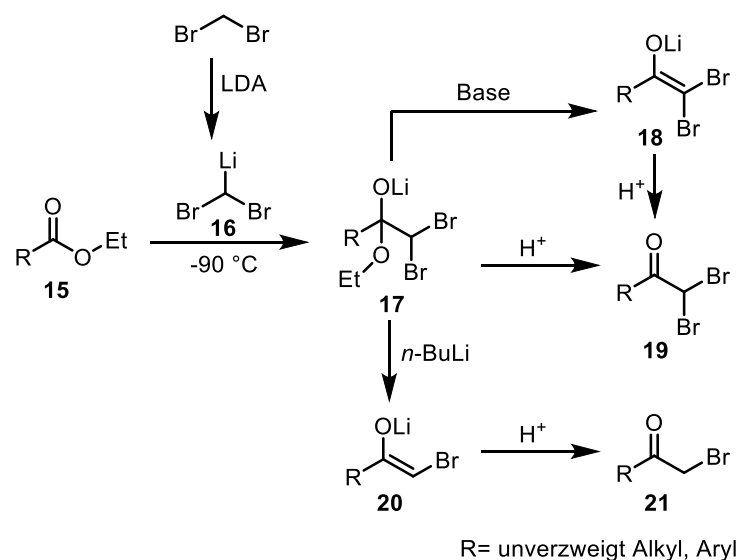
Schema 21: Darstellung von α -dibromierten Ketonen aus terminalen Alkinen.

Analog zur direkten Bromierung von Methylketonen dürfen hier ebenfalls keine anfälligen Funktionalitäten vorhanden sein, daher ist diese Methode auf einfache Startmaterialien beschränkt.

⁶⁰ D. Alagille, H. DaCosta, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2966-2968.

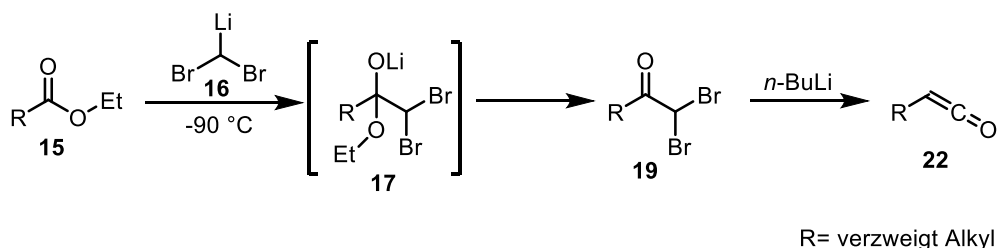
⁶¹ J. Liu, W. Li, C. Wang, Y. Li, Z. Li, *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 4320-4323.

Ein Ansatz von KOWALSKI *et al.* für die Synthese von α -dibromierten Ketonen geht von Estern aus und basiert auf einer Kettenverlängerung um ein C-Atom (Schema 22).⁶² Der Vorteil hierbei ist, dass Ester weniger reaktiv als die entsprechenden Ketone oder Aldehyde sind und sowohl Doppelbindungen, als auch Alkylreste toleriert werden. Aus diesem Grund ist die Methode synthetisch in einem breiteren Spektrum auch bei einer fortgeschrittenen Stufe einer Synthese anwendbar.



Schema 22: Mechanismus zur Synthese von α -dibromierten Ketonen nach KOWALSKI *et al.*

Der Mechanismus basiert auf dem nukleophilen Angriff eines lithiierten Methylendibromids **16** auf die Carbonylgruppe des Esters **15** unter Bildung eines Enolatintermediats **17**. Dieses kann mit Säure abgefangen werden, um das gewünschte α -dibromierte Keton **19** zu erhalten, oder mit einem weiteren Äquivalent *n*-Butyllithium umgesetzt werden und so nach der Aufarbeitung das monobromierte Produkt **21** zu liefern. Die Reaktion kann somit sowohl zur Synthese von monobromierten, als auch dibromierten Methylketonen eingesetzt werden.



Schema 23: Umlagerung bei sterisch gehinderten Substraten über das Carben.

⁶² C. J. Kowalski, M. S. Haque, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5140-5142.

Beim Einsatz von Estern mit tertiären und quartären Kohlenstoffatomen oder anderen sterisch gehinderten Resten ist die quartäre Zwischenstufe **17** nicht mehr stabilisiert, und es kann bei der Zugabe von *n*-Butyllithium die Umlagerung durch Bildung eines Carbens zum Keten **22** erfolgen (Schema 23).

5.2 Zielsetzung

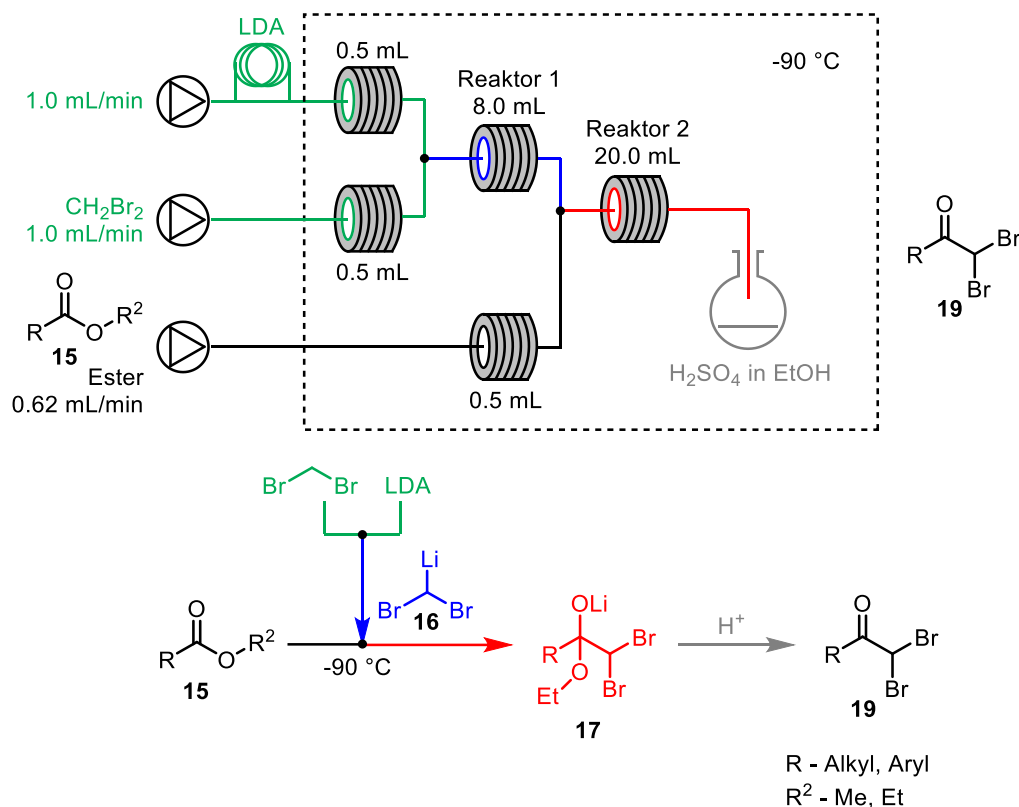
Das Arbeitsziel des in diesem Kapitel beschriebenen Projekts ist die Synthese von α -dibromierten Ketonen unter Durchflussbedingungen nach der Vorlage von KOWALSKI *et al.* Durch genau kontrollierte Bedingungen sollten die Reaktion verbessert und die Möglichkeit zu neuer Reaktivität untersucht werden. Dabei sollten neue Substrate eingesetzt werden, die unter herkömmlichen *batch*-Bedingungen nur schlechte oder keine Ergebnisse lieferten. Die Untersuchungen wurden am DEPARTMENT OF CHEMISTRY im Arbeitskreis von Prof. Dr. S. V. LEY an der UNIVERSITY OF CAMBRIDGE in England durchgeführt.

5.3 Synthese von α -dibromierten Ketonen unter Tieftemperaturbedingungen in einem kontinuierlichen Durchflusssystem

Die Herstellung von lithiierten Methylenbromid in hoher Reinheit ist einer der ausschlaggebenden Faktoren bei der Synthese von α -dibromierten Ketonen unter den Bedingungen nach KOWALSKI *et al.* Unter *batch*-Bedingungen war es notwendig, die Mischung aus Methylenbromid und Lithiumdiisopropylamin (LDA) einige Minuten bei -90 °C zu rühren, bis die Base vollständig umgesetzt war. Durch kürzere Rührzeiten wurde weniger lithiiertes Methylenbromid **16** gebildet und somit ein geringerer Umsatz bei der Reaktion erreicht. Da die lithiierten Spezies des Methylenbromids **16** jedoch eine kurze Halbwertszeit besitzt, kam es bei größeren Ansätzen oder bei längerem Rühren auch bei -90 °C zu substantieller Zersetzung. Dieses bekannte Problem, durch längere Reaktionszeiten bei Verwendung von instabilen Intermediaten und Produkten unter *batch*-Bedingungen, sollte durch Verwendung eines Durchflusssystems unterbunden werden. YOSHIDA *et al.* berichteten, dass die Durchmischung der limitierende Faktor für Lithierungen ist und somit ein Durchflusssystem eine verlässliche Alternative zur Handhabung von

reaktiven Intermediaten, durch bessere Durchmischung und definierte Verweilzeiten, bietet (siehe auch Kapitel 2.1).⁶³

Der Aufbau für die Reaktion unter Durchflussbedingungen ist in Schema 24 gezeigt.



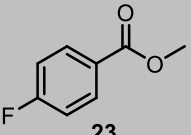
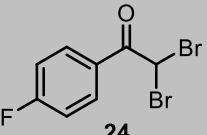
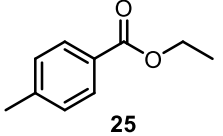
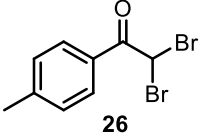
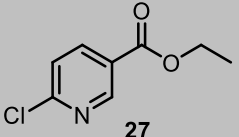
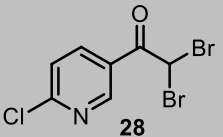
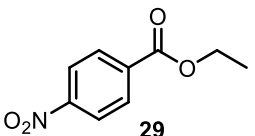
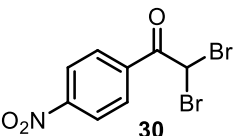
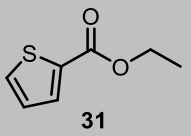
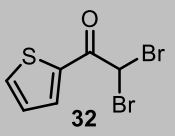
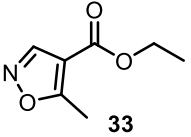
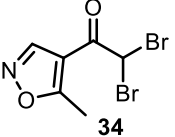
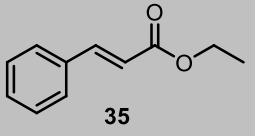
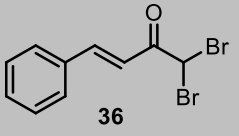
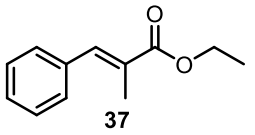
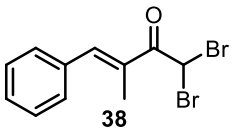
Schema 24: Schematischer Aufbau zur Synthese von Dibromketonen **19** aus Estern **15** unter Durchflussbedingungen.

Alle Reaktionspartner sind in THF gelöst und werden über Probenschleifen mit Hilfe von 6-Wegeventilen in das System injiziert. Die LDA-Lösung ist in einer 20 mL Vorratsschleife bei 0 °C gelagert, um das Ausfallen des Salzes zu vermeiden. Die Lösungen werden für die Reaktion durch 0.5 mL Schleifen auf -90 °C vorgekühlt. Bei der Reaktion wird die LDA-Lösung mit der Methylenebromidlösung über einen T-Mixer vermischt und durch einen *coil*-Reaktor (Reaktor 1) geleitet. Das entstandene lithiierte Methylenebromid **16** wird anschließend mit einem vorgekühlten Strom des Esters **15** über einen zweiten T-Mixer vermischt und im zweiten *coil*-Reaktor (Reaktor 2) umgesetzt. Durch Dispersion der Lösung im ersten Reaktor kann es zur Veränderung der Stöchiometrie im zweiten Reaktor kommen

⁶³ A) J.-i. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9896-9904; b) A. Nagaki, H. Kim, H. Usutani, C. Matsuo, J.-i. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1212-1217; siehe auch Ref. 2e.

(dritter Strom-Problem) ⁶⁴, jedoch konnte das Problem durch Einsatz des lithiierten Methylenbromids **16** im Überschuss umgangen werden. Das Produkt wurde zuletzt in einem Rundkolben mit Ethanol und einer kleinen Menge konzentrierter Schwefelsäure gesammelt.

Tabelle 12: Bildung von α -dibromierten Ketonen aus Estern mit sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffsubstituenten.

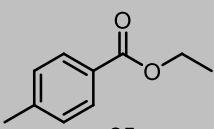
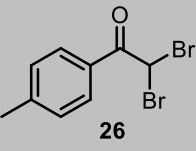
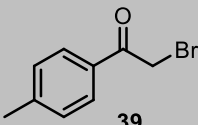
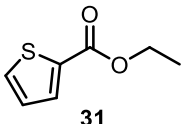
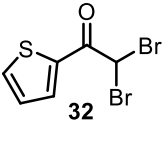
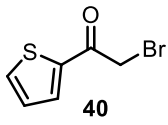
Eintrag	Startmaterial	Produkt	Ausbeute (<i>batch</i>)	Ausbeute (<i>flow</i>)
1	 23	 24	80%	95%
2	 25	 26	66%	38%
3	 27	 28	-	50%
4	 29	 30	-	50%
5	 31	 32	58%	62%
6	 33	 34	-	72%
7	 35	 36	-	80%
8	 37	 38	70%	87%

⁶⁴ H. Lange, C. F. Carter, M. D. Hopkin, A. Burke, J. G. Goode, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 765-769.

In einer ersten Versuchsreihe wurden Ester mit verschiedenen aromatischen und konjugierten Resten verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass sich sowohl elektronenarme, als auch elektronenreiche Verbindungen mit sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen für die Reaktion eignen (Tabelle 12). Es war möglich, verschiedene Ester mit Heterozyklen, wie Pyridine (Eintrag 3), Thiophene (Eintrag 5) und Isoxazol (Eintrag 6) sowie Zimtsäureester (Eintrag 7-8) und substituierte Benzoesäureester (Eintrag 1-2, 4), umzusetzen. Der Einsatz von *para*-Fluorbenzoesäureester **23** und Zimtsäureestern **35/37** lieferten die Produkte in guten bis exzellenten und die Heterozyklen **27/31/33** in mittleren bis guten Ausbeuten. Im Allgemeinen lag die isolierte Ausbeute über der der *batch*-Versuche. Bemerkenswerterweise konnte auch *para*-Nitrobenzoesäureester **29**, der nach KOWALSKI *et al.* kein Produkt lieferte, unter Durchflussbedingungen eingesetzt werden.

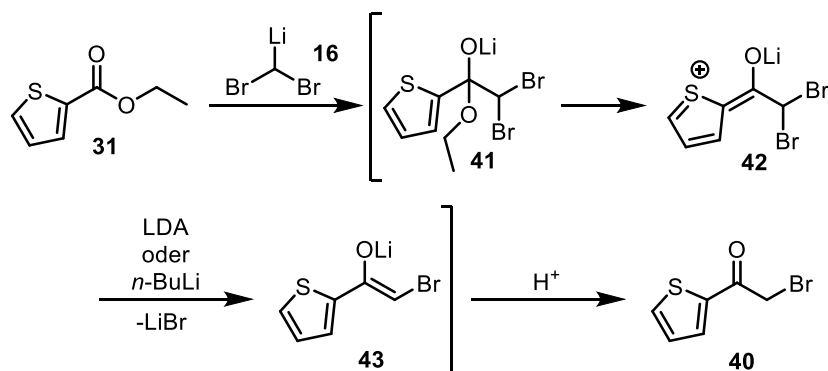
Eine Besonderheit trat bei der Reaktion des *para*-Methylbenzoesäureesters **25** auf, und es wurde eine geringere Ausbeute als im *batch*-Versuch erhalten. Bei der Untersuchung dieser Reaktion wurde festgestellt, dass zwei verschiedene Produkte gebildet wurden. Neben dem dibromierten Keton lag das monobromierte Produkt **39** als Hauptprodukt mit 59% Ausbeute vor (Tabelle 13).

Tabelle 13: Nebenprodukte bei der Bildung von α -dibromierten Ketonen aus Estern mit elektronenreichen sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffsubstituenten.

Eintrag	Startmaterial	Produkt	Nebenprodukt
1	 25	 26 38%	 39 59%
2	 31	 32 62%	 40 33%

Nach der Überprüfung der zuvor durchgeführten Reaktionen ergab sich, dass die monobromierte Spezies **40** auch beim Thiophen mit 33% Ausbeute gebildet wurde. Es wird davon ausgegangen, dass bei elektronenreichen Verbindungen das quartäre Intermediat **41** eliminieren kann und anschließend LDA oder verbliebenes *n*-Butyllithium ausreicht, um

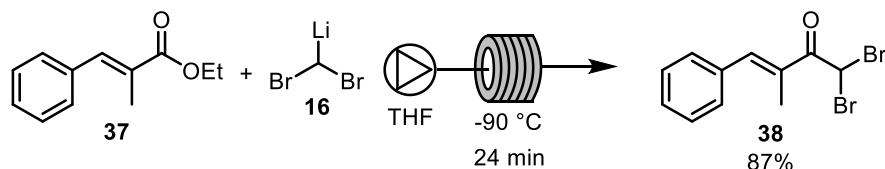
einen Halogen Lithium-Austausch durchzuführen (Schema 25). Nach der Aufarbeitung wird somit das monobromierte Methylketon **40** erhalten.



Schema 25: Möglicher Reaktionsweg zur Bildung monobromierter Methylketone mit elektronenreichen Substituenten.

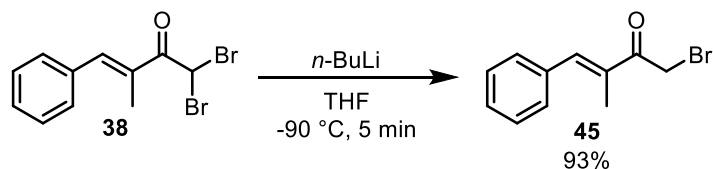
Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde an dieser Stelle nicht durchgeführt. Es wäre jedoch möglich, die Reaktion mit einer geringeren Menge an lithiierten Methylbromid **16** durchzuführen, da der Umsatz und die gesamten isolierten Ausbeuten für beide Reaktionen, mit 97% für den *para*-Methylbenzoesäureester **25** und 95% für den Thiophenester **31**, exzellent waren.

Die Synthese des Dibromketons **38** sollte in einem größeren Maßstab erfolgen. Bei der Durchführung der Reaktion als Kolbenversuch wurde bereits bei der Herstellung des lithiierten Methylbromids **16** Zersetzung beobachtet. Zusätzlich wurde aufgrund langsamerer Vermischung und schlechter Wärmeleitung nur eine geringe Ausbeute erhalten. Im Gegensatz dazu bietet die Synthese unter Durchflussbedingungen den Vorteil, dass die Reaktionsbedingungen über die gesamte Zeit konstant bleiben. Es sollte die Möglichkeit zum *scale-up* der Synthese von Dibromketon **38** in dem beschriebenen Durchflusssystem getestet werden (Schema 24). Dazu wurde α -Methylzimtsäureethylester **37** über 25 min kontinuierlich umgesetzt (Schema 26).



Schema 26: Umsetzung von α -Methylzimtsäureethylester unter Durchflussbedingungen im vergrößerten Maßstab.

Insgesamt wurden 1.74 g des Produkts in einer Ausbeute von 87% erhalten. Die Isolierung erfolgte durch Umkristallisation aus Dichlormethan und es war darauf keine weitere Reinigung notwendig. Das gewonnene Produkt kann leicht dafür genutzt werden das monobromierte Methylketon herzustellen (Schema 27).

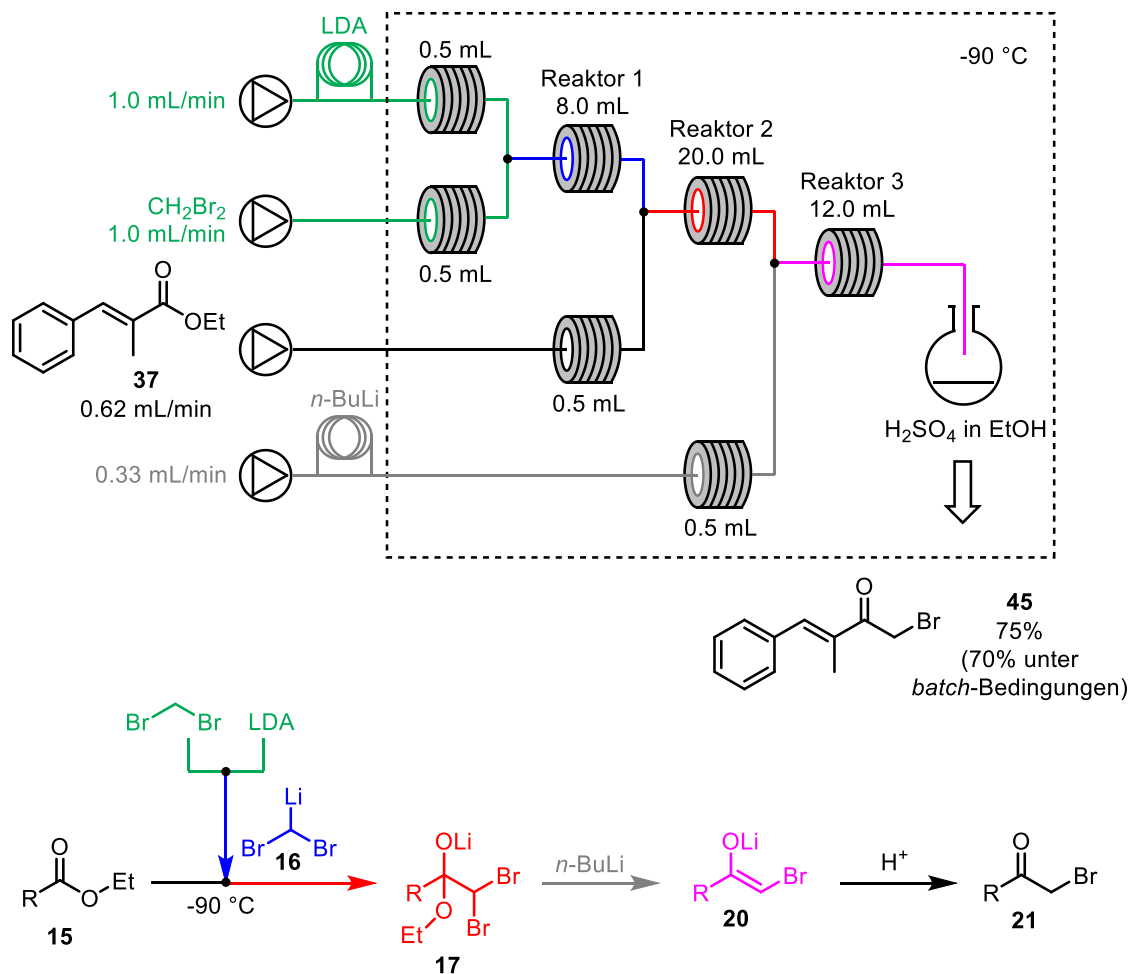


Schema 27: Umsatz des dibromierten Methylketons **38** zum monobromierten Methylketon **45** mit *n*-Buthyllithium.

Durch Zugabe von *n*-Buthyllithium zu einer Lösung des Dibromketons **38** in THF bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ kann das Monobromketon **45** in einer exzellenten Ausbeute von 93% erhalten werden. Es konnte somit gezeigt werden, dass die zuvor hergestellten dibromierten Methylketone gezielt in die monobromierte Spezies überführt werden können. Dadurch ist bei nicht elektronenreichen Systemen eine differenzierte Herstellung von mono- bzw. disubstituierten Methylketonen möglich.

Nach KOWALSKI *et al.* sollte ebenfalls die direkte Synthese des monobromierten Methylketons möglich sein. Dazu muss die Reaktionslösung nach dem Umsatz mit lithiierten Methylenbromid mit *n*-Buthyllithium versetzt werden. Bei elektronenreichen Estern konnte dieser Umsatz bereits mit dem lithiierten Methylenbromid beobachtet werden. Zur Synthese des monobromierten Methylketons **21** muss somit ein vierter Strom mit *n*-Buthyllithium nach dem zweiten Reaktor zur richtigen Zeit zugegeben werden und in einem dritten Reaktor abreagieren (Schema 28). Durch Protonierung des gebildeten Enols **20** wird anschließend das monobromierte Keton **21** erhalten. Das Produkt konnte unter diesen Bedingungen in 75% isolierter Ausbeute erhalten werden. Dieser Wert liegt leicht über der Ausbeute von 70% des Versuchs im Rundkolben. Durch Einbinden einer vierten Pumpe wird die Komplexität des gesamten Systems noch weiter erhöht. Es kommt nicht mehr nur zum dritten Strom-, sondern ebenfalls zum vierten Strom-Problem. Der Zeitpunkt der Zugabe des *n*-Buthyllithiums ist kritisch und durch Rückvermischung war keine genaue Stöchiometrie mehr gegeben. Weiterhin kam es bei der Handhabung des *n*-Buthyllithiums im Durchflusssystem zu einigen Problemen. Die Lösung mit *n*-Buthyllithium wurde in einer speziellen Probenschleife aufbewahrt, jedoch kam durch den technischen Aufbau der VAPOURTEC Anlage immer eine

kleine Menge Luft mit in das System. Durch die Feuchtigkeit fiel ein Salz in den Leitungen aus, wodurch es schnell zu Verstopfungen kam.



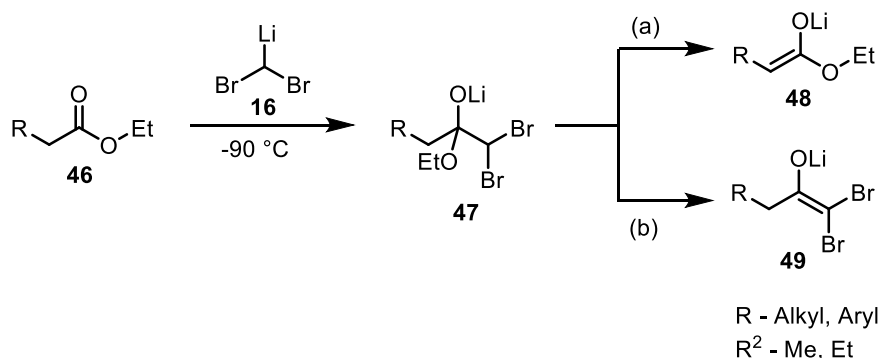
Schema 28: Schematischer Aufbau der Synthese des monobromierten Methylketons **45** aus dem α -Methylzimtsäureethylester **37** mit lithiierten Methylenbromid **16** unter Durchflussbedingungen.

Bemerkenswerterweise konnte der Versuch erfolgreich für den α -Methylzimtsäureethylester **37** durchgeführt werden, jedoch wurden weitere Beispiele aufgrund des technischen Aufwands nicht verfolgt.

Soweit konnte bereits die Synthese von dibromierten Methylketonen nach KOWALSKI *et al.* durch die Übertragung in ein Durchflusssystem verbessert werden. Neben den besseren Ausbeuten und größerer Akzeptanz verschiedener Startmaterialien war es durch das kontinuierlich betriebene System möglich, die Reaktion im größeren Maßstab, oder mehrere Reaktionen in einem kürzeren Zeitraum, durchzuführen. Mit diesem verlässlichen System sollten nun Reaktionen untersucht werden, die unter *batch*-Bedingungen nicht möglich sind.

5.3.1 Neue Reaktivität durch Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen

Bei der Durchführung der Reaktion von Substraten mit α -aziden Protonen zum Ester **46** stellte sich heraus, dass diese nicht unter *batch*-Bedingungen verwendet werden können und nur das Starmaterial wiedergewonnen wurde (Schema 29). Dies war nicht unerwartet, da aus kinetischen Gründen Weg (a) bevorzugt gegenüber Weg (b) ist.



Schema 29: Mögliche Reaktionswege für die Deprotonierung nach der Addition des lithiierten Methylendibromids **16** zu Estern mit α -aziden Protonen.

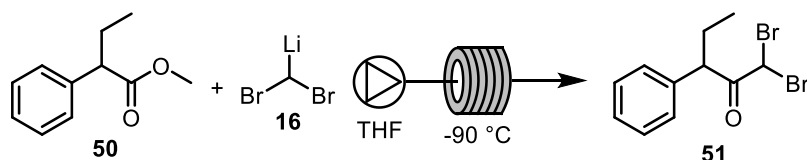
Wird ein Substrat eingesetzt, das kein α -azides Proton besitzt, so wird durch ein zweites Äquivalent Base das einzig verfügbare azide Proton aus dem Intermediat **47** entfernt, und es entsteht der Vorläufer für die Herstellung des dibromierten Methylketons **49** (Schema 22). Die Aufarbeitung mit Säure liefert dann das dibromierte Methylketon. Ist dagegen ein α -azides Proton vorhanden, so wird das am besten zugängliche Proton entfernt und es bildet sich das kinetische Intermediat **48**. Protonierung dieses Intermediats liefert wieder die Ausgangsverbindung.

Durch Beschleunigung des Mischungsvorgangs und Unterdrückung der Rückvermischung sollte die Deprotonierung durch das lithiierte Methylendibromid **16** bis zur Zugabe von Säure unterdrückt werden. Dies würde in beiden Fällen, mit α -aziden Proton **46** und ohne **15**, das gewünschte dibromierte Keton liefern. Weiterhin sollte durch genaue Temperaturkontrolle im Durchflusssystem die reaktive Zwischenstufe **47** länger erhalten bleiben.

Die Unterscheidung der Selektivität durch die Reaktionsbedingungen konnte als erstes bei der Reaktion mit Methyl-2-phenylbutanoat in dem Durchflusssystem (siehe Schema 24) beobachtet werden (Tabelle 14). Bei der Reaktionsführung im Rundkolben konnte das Produkt erst nach mehreren Anläufen in 10% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Die Durchführung unter Durchflussbedingungen lieferte das Produkt in 49% Ausbeute und es

konnten 43% des Startmaterials reisoliert werden (Eintrag 2). Durch Einsatz des lithiierten Methylenbromids **16** in größerem Überschuss konnte die Ausbeute auf 95% gesteigert werden (Eintrag 3).

Tabelle 14: Vergleich der Reaktivität von Methyl-2-phenylbutanoat in der Reaktion unter *batch*- und Durchflussbedingungen (siehe auch Schema 24).

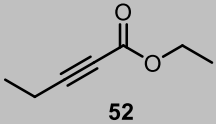
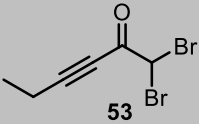
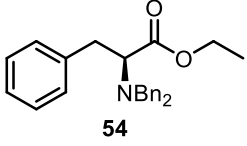
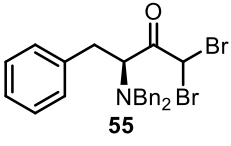
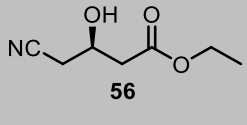
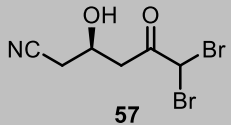
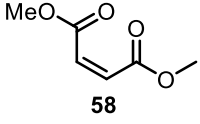
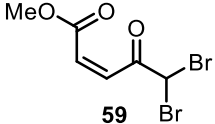
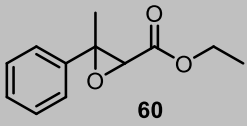
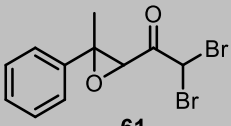


Eintrag	Reaktionsführung	Äq. LiCHBr ₂	Ausbeute	RSM
1	Rundkolben	2.2	10%	-
2	Durchfluss	2.2	49%	43%
3	Durchfluss	4.4	95%	0%

Mit der erfolgreichen Durchführung einer Reaktion unter Durchflussbedingungen mit exzellenter Ausbeute, die zuvor im Rundkolben nicht möglich war, sollten nun komplexere Substrate erprobt werden. Als Ziel wurden Startmaterialien mit sensitiven funktionellen Gruppen wie Nitrile (Tabelle 15, Eintrag 3), Fumarate (Eintrag 4), Epoxide (Eintrag 5) oder Alkine (Eintrag 1) gewählt. Der Alkinester **52** war die einzige Verbindung, bei der das entsprechende Produkt auch unter *batch*-Bedingungen erhalten werden konnte. Die Ausbeute des Kolbenversuchs mit 10% lag jedoch weit unter der des Versuchs unter Durchflussbedingungen, die mit 53% Ausbeute gelang. Im Weiteren wurde der Aminosäureester *N,N*-Dibenzylphenylalanin **54** umgesetzt und das entsprechende Produkt **55** mit moderater Ausbeute von 54% isoliert. Unter *batch*-Bedingungen konnte bei diesem Ester, analog zum Methyl-2-phenylbutanoat-Beispiel, nur das Startmaterial **54** wiedergewonnen werden. Bei dem Nitrilester **56** wurde das Produkt mit 22% Ausbeute erhalten. Jedoch konnten bei diesem Substrat sowohl die Nitrilgruppe als auch der freie Alkohol mit dem lithiierten Methylenbromid interferieren. Interessanterweise kam es bei dem Fumarsäureester **58** nur zur einfachen Addition an die Esterfunktion und es konnte keine MICHAEL-Addition beobachtet werden. Durch die Instabilität des Produkts konnte dieses nur in 17% Ausbeute isoliert werden. Als letztes Beispiel wurde ein Epoxyester gewählt. Die Ausbeute des Produkts **61** wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, da sich das Produkt während

der säulenchromatographischen Reinigung vollständig zersetzte. Durch Zugabe eines internen Standards wurde die Ausbeute mit 25% ermittelt.

Tabelle 15: Bildung von α -dibromierten Ketonen aus Estern mit sensitiven, funktionellen Gruppen.

Eintrag	Startmaterial	Produkt	Ausbeute (<i>batch</i>)	Ausbeute (<i>flow</i>)
1			10%	53%
2			0%	54%
3			0%	22%
4			0%	17%
5			0%	25%*

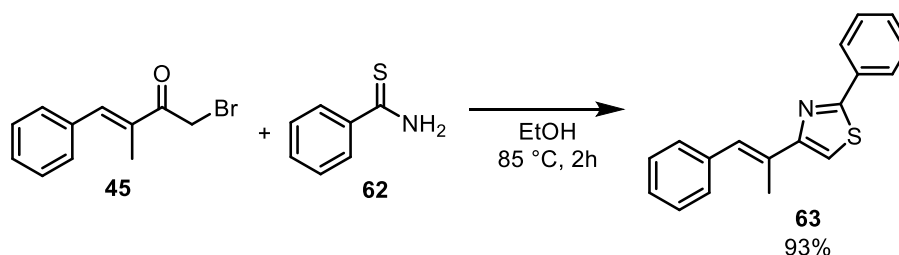
* Berechnet mittels $^1\text{H-NMR}$

Obwohl die Ausbeuten der durchgeführten Reaktionen nur moderat bis mittelmäßig waren, wurden viele funktionelle Gruppen toleriert, die ebenfalls in einer Konkurrenzreaktion aktiv werden können. Weiterhin wurde gezeigt, dass bei Estern mit aziden α -Protonen gute bis exzellente Ausbeuten unter Durchflussbedingungen erzielt werden können, wobei unter *batch*-Bedingungen kein oder nur wenig Produkt erhalten wurde.

5.3.2 Weiterführende Reaktionen mit dibromierten und monobromierten Methylketonen

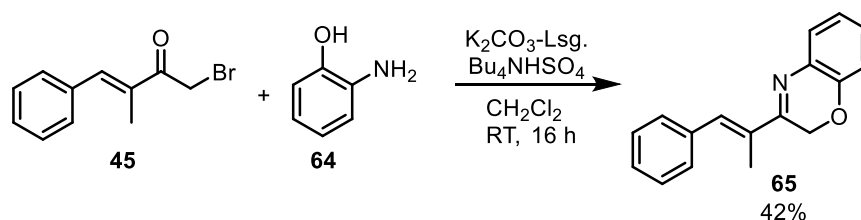
Die Nutzbarkeit einer Methode hängt meist von der Verfügbarkeit der verwendeten Substrate und den Einsatzmöglichkeiten der entstehenden Produkte ab. Ester zählen zu einer leicht zugänglichen Gruppe und die beschriebene Methodik erlaubt ein breites Spektrum an Funktionalitäten. Zuletzt sollten nun einige der erhaltenen Produkte in der Synthese von

Heterozyklen eingesetzt werden. Aufgrund der bearbeiteten Forschungsgebiete in der Arbeitsgruppe waren Stickstoff-Sauerstoff- und Stickstoff-Schwefel-Heterozyklen ein sinnvolles Synthesziel. Als erstes wurde das zuvor im größerem Maßstab hergestellte 1-Brom-4-phenylbut-3-en-2-on (**45**) mit Thiobenzamid (**62**) zum Thiazol **63** umgesetzt (Schema 30).



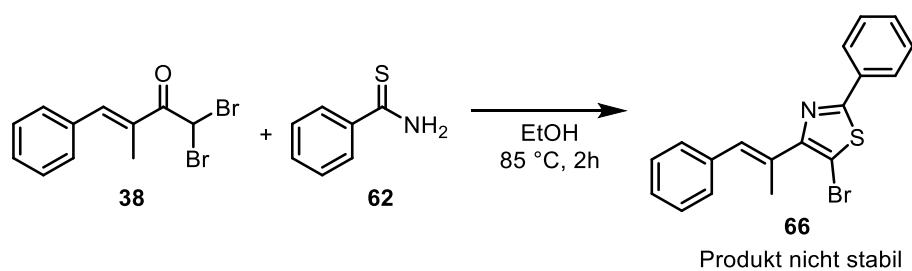
Schema 30: Synthese des Thiazols **63** aus 1-Brom-4-phenylbut-2-en-2-on (**45**) und Thiobenzamid (**62**).

Die Reaktion lieferte das Produkt nach 2 h bei 85 °C in 93% Ausbeute. Durch dieses positive Ergebnis angeregt, wurde ein Oxazin **65** aus 1-Brom-4-phenylbut-3-en-2-on (**45**) und 2-Aminophenol (**64**) synthetisiert (Schema 31). Die Phasentransferreaktion in Kaliumcarbonat-Lösung und Dichlormethan lieferte das Produkt in 42% Ausbeute. Der Einsatz des monobromierten Methylketons **45** zur Synthese von Heterozyklen konnte somit erfolgreich durchgeführt werden. Dabei stellte sich die Synthese des Thiazol **63** als besonders effektiv heraus.



Schema 31: Synthese des Oxazin **65** aus 1-Brom-4-phenylbut-2-en-2-on (**45**) und 2-Aminophenol (**64**).

Da für weiterführende Reaktionen, wie z.B. Kreuzkupplungen, ein Thiazol mit Bromsubstituenten von großem Interesse ist, sollte die analoge Reaktion mit dem 1,1-Dibrom-4-phenylbut-3-en-2-on (**38**) durchgeführt werden (Schema 32). Das bromsubstituierte Thiazol **66** konnte nach der Reaktion im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden, jedoch war es nicht möglich, das Produkt per Säulenchromatographie zu reinigen, da es in allen Fällen zur Zersetzung kam.



Schema 32: Synthese des bromsubstituierten Thiazols **66** aus 1,1-Dibrom-4-phenylbut-2-en-2-on (**38**) mit Thiobenzamid **62**.

Für die Folgereaktionen konnten erfolgreich das Thiazol **63** und Oxazin **65** hergestellt werden. Für weitere Untersuchungen wäre die gezielte Suche nach relevanten Zwischenprodukten für die Synthese von Medikamenten von Interesse. Diese bieten durch die Vielzahl verschiedener Heterozyklen ein geeignetes Anwendungsgebiet für diese Methodik.

5.4 Überblick

Es war möglich, die Synthese von dibromierten Methylketonen aus Estern erfolgreich unter Durchflussbedingungen durchzuführen. In dem hier entwickelten System mit drei Pumpen und zwei Reaktoren konnten verschiedene Substrate unter allgemein nutzbaren Bedingungen umgesetzt werden, ohne dass einzelne Optimierungen notwendig waren. Es konnten verschiedene Ester mit sp^2 -konfigurierteren Kohlenstoffatomen und mit Heterozyklen als Reste R, wie Pyridine, Thiophene und Isoxazol sowie Zimtsäureester und substituierte Benzoessäureester, umgesetzt werden. Die Ausbeuten waren annehmbar bis exzellent und lagen allgemein über denen der Versuche, die unter *batch*-Bedingungen durchgeführt wurden. Nur stark elektronenreiche Verbindungen lieferten das gewünschte Produkt in geringerer Ausbeute, da hier auch das monobromierte Methylketon gebildet wurde. Ebenfalls war es möglich, durch ein erweitertes Durchflusssystem ausgehend vom α -Methylzimtsäureethylester **37** direkt das monobromierte Produkt zu erhalten. Bei Estern mit α -aziden Protonen konnte bei den Versuchen unter Durchflussbedingungen eine neue Selektivität beobachtet werden. Während unter *batch*-Bedingungen nur das Startmaterial reisoliert werden konnte, war es möglich, das gewünschte Produkt unter Durchflussbedingungen zu erhalten. Dies ist vermutlich auf kinetische Faktoren bei der Deprotonierung zurückzuführen. Weiterhin konnten komplexere Substrate mit reaktiven funktionellen Gruppen, wie Nitrile, Fumarate, Epoxide, Alkine und freie Alkohole, unter

Durchflussbedingungen chemoselektiv umgesetzt werden. Obwohl die Ausbeuten niedrig bis moderat waren, konnten Reaktionen durchgeführt werden, die unter *batch*-Bedingungen nicht zu verwirklichen waren. Zuletzt konnte aus dem zuvor hergestellten Produkt 1-Brom-4-phenylbut-3-en-2-on (**45**) ein Thiophen mit Thiobenzamid oder Oxazin mit 2-Aminophenol (**62**) synthetisiert werden.

5.5 Ausblick

Während der Untersuchungen zur Synthese der dibromierten Methylketone wurde bereits eine Erklärung für die Reaktivität von Estern mit α -aziden Protonen gefunden. Durch Experimente mit verschiedenen Reaktionszeiten und Temperaturen könnten weitere Informationen über die Kinetik der Konkurrenzreaktionen erhalten werden. Ähnliche Untersuchungen würden sich auch bei den Reaktionen von Estern mit reaktiven funktionellen Gruppen anbieten. Sinnvoll wäre zudem die Anwendung der Methode in einer Synthese für ein Medikament oder Vorläufer für einen Naturstoff. Durch die hohe Toleranz in Anwesenheit anderer funktionellen Gruppen wäre die Synthese eines Heterozyklus in einer späten Stufe der Synthese möglich.

6 Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen mit Durchflusssystemen im wässrigen Medium

6.1 Einleitung

6.1.1 Überkritische Fluide

Klassische organische Chemie beschäftigt sich fast ausschließlich mit der Reaktion in der flüssigen Phase. Feste Startmaterialien oder Gase werden in Lösungsmitteln gelöst, um die Handhabung zu vereinfachen und Reaktionszeiten zu verkürzen. Eine neue Alternative zu klassischen Lösungsmitteln stellen ionische Flüssigkeiten dar.⁶⁵ Diese bieten durch ihre physikalischen Eigenschaften veränderte Löseeigenschaften, aber auch Reaktivitäten. Durch die ionische Beschaffenheit sind sie besonders hitzebeständig, haben einen sehr niedrigen Dampfdruck und begünstigen polare/ionische Übergangszustände. Nachteile sind vor allem die hohen Kosten und Toxizität von ionischen Flüssigkeiten, sowie die Aufarbeitung des Produkts, wie Isolierung oder Reinigung, nach der Reaktion. Reaktionen ausschließlich mit Gasen oder Feststoffen sind für die organische Synthese selten oder werden nur von spezialisierten Gruppen durchgeführt.⁶⁶

Eine weitere Methode zur Reaktionsführung bieten überkritische Fluide.⁶⁷ Wird der kritische Punkt in Druck und Temperatur überschritten (Wasser: $p_k = 221$ bar, $T_k = 374$ °C), verschwindet die Phasengrenze zwischen Flüssigkeit und Gas und es verbleibt nur eine einzige turbulente Phase. Der kritische Punkt liegt am Ende der Gas/Flüssig-Kurve im Phasendiagramm (Abb. 22). Durch das Verschwinden der Phasengrenze besitzt das Fluid Eigenschaften zwischen denen eines Gases und einer Flüssigkeit.⁶⁸ Die Mobilität von gelösten Stoffen wird stark gesteigert, wodurch es zu erheblich schnelleren Durchmischung und gesteigerter Reaktionsrate kommt. Die Dichte des Fluids nimmt im Vergleich zur Flüssigkeit jedoch ab, womit ebenfalls die Löslichkeit vieler Substanzen sinkt. Für definierte

⁶⁵ a) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267-278; b) C. M. Gordon, *Applied Catalysis*, **2001**, *222*, 101-117; c) N. Jain, A. Kumar, S. Chauhan, S. M. S. Chauhan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015-1060; d) Roger Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, *23*, 2399-2407; e) J. Lu, F. Yan, J. Texter, *Progress in Polymer Science* **2009**, *34*, 431-448.

⁶⁶ a) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406-446; b) K. Komatsu, M. Murata, Y. Murata, *Science* **2005**, *307*, 238-240; c) V. M. Tsefrikas, L. T. Scott, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4868-4884.

⁶⁷ a) P. Pollet, E. A. Davey, E. E. Ureña-Benavides, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1034-1055; b) Eric J. Beckman, *J. of Supercritical Fluids* **2004**, *28*, 121-191.

⁶⁸ P. E. Savage, S. Gopalan, T. I. Mizan, C. J. Martino, E. E. Brock, *AIChE* **1995**, *41*, 1723-1778.

Anwendungen kann die Löslichkeit der beteiligten Stoffe über den Druck oder durch *cosolvents* eingestellt werden und somit individuell angepasste Fluide geschaffen werden.⁶⁹

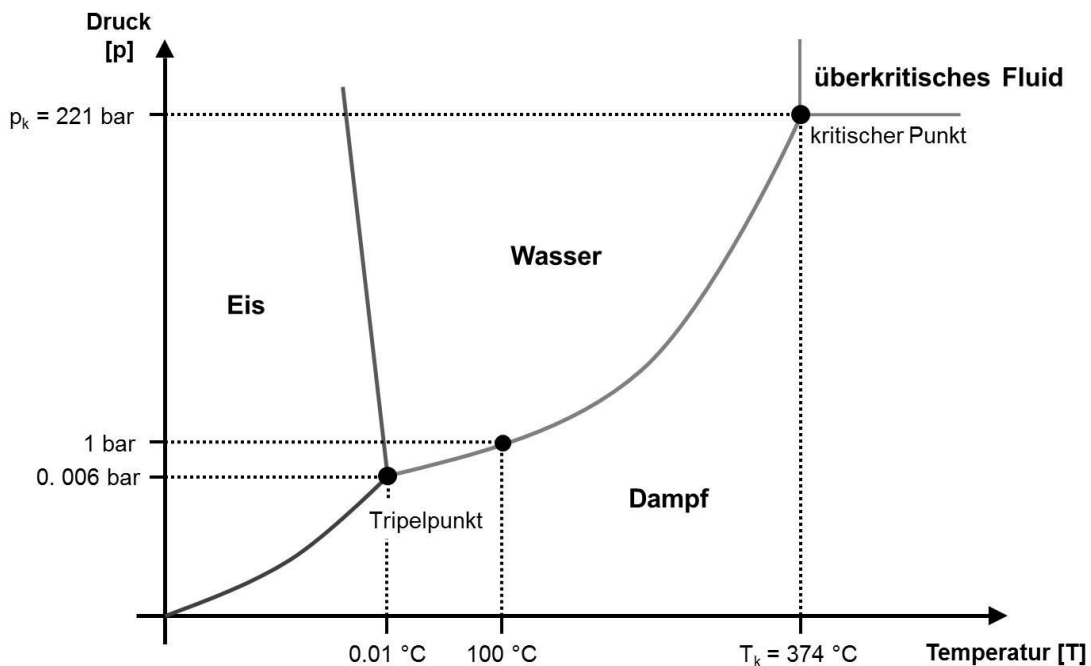


Abb. 22: Phasendiagramm von Wasser.

Ein Durchflusssystem stellt eine optimale Möglichkeit zur Anwendung von überkritischen Fluiden dar. Neben den bereits in der Einleitung (siehe Kapitel 2.1) beschriebenen Vorteilen von Durchflusssystemen, wie höhere Oberfläche und Möglichkeit zur kontinuierlichen Prozessführung, besitzen Durchflussreaktoren ein kleineres Volumen als Batchreaktoren. Ein sicherer Aufbau kann wesentlich leichter realisiert werden, wenn nur ein kleiner Bereich unter hohen Druck und Temperatur stehen muss. Zudem kann die Reaktionszeit rapide ablaufender Reaktionen unter überkritischen Bedingungen leichter über die Flussrate beeinflusst werden.

In den meisten Fällen ist es nicht notwendig, den kritischen Punkt zu überschreiten, sondern es reicht, sich diesem zu nähern. In der Nähe des kritischen Punktes steigert sich die Mobilität gravierend, während sich die Dichte nur geringfügig ändert.⁷⁰

⁶⁹ C. A. Eckert, B. L. Knutson, P. G. Debenedetti, *Nature* **1996**, 383, 313-318.

⁷⁰ a) T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1274-1289; b) P. E. Savage, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 603-621.

6.1.2 Wasser als Reaktionsmedium

Wasser war das erste Lösungsmittel, das in der Chemie benutzt wurde und vermutlich auch das Lösungsmittel für den Ursprung der organischen Chemie (siehe auch Kapitel 7). Lange Zeit bevor die ersten organischen Lösungsmitteln Einzug hielten wurde bereits organische Synthese in Wasser durchgeführt.⁷¹ Durch die geringe Löslichkeit vieler organischer Substanzen und Unverträglichkeit von modernen Synthesemethoden, wie Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen oder metallorganische Verbindungen mit Wasser, ist es jedoch von der akademischen Bildfläche der organischen Chemie weitgehend verschwunden. Mit steigendem Umweltbewusstsein und Diskussionen zur Nachhaltigkeit ist die ausschließliche Verwendung von Erdöl-basierten Lösungsmitteln aber zu überdenken.⁷² Unter diesen Aspekten bietet Wasser viele Vorteile. Neben der offensichtlichen leichten Verfügbarkeit in großen Mengen stehen vor allem Sicherheitsaspekte im Vordergrund. Im Gegensatz zu organischen Lösungsmitteln ist Wasser ein billiges, nicht brennbares und ungiftiges Lösungsmittel. In den letzten Jahren wurde mehrfach die Anwendbarkeit von Wasser in organischen Synthesen diskutiert.⁷³ So wirkt sich Wasser häufig positiv auf die Reaktionsrate, Regio- und Enantioselektivität oder Verminderung von Nebenreaktionen aus. Durch erhöhten Druck und Temperatur steigt die Löslichkeit von organischen Substanzen im wässrigen Medium. Ebenfalls erhöht sich das Ionenprodukt des Wassers mit steigender Temperatur. Bei der sogenannten Autoprotolyse agiert Wasser als Ampholyt, da es sowohl als Protonendonator, als auch als Akzeptor dient (Schema 33).



Schema 33: Autoprotolyse von Wasser.

Das Gleichgewicht liegt dabei sehr stark auf der Seite von Wasser, wodurch die Konzentration bzw. Aktivität des reinen Wassers im Massenwirkungsgesetz gleich 1 gesetzt werden kann:

⁷¹ a) G. N. Lewis, G. H. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1912**, *34*, 1515-1529; b) R. R. Vogt, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 2071-2081.

⁷² a) F. M. Kerton, R. Marriott, *Alternative Solvents for Green Chemistry RSC*, Croydon, **2013**; b) U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772; c) P.A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie, London, **1998**.

⁷³ a) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279; b) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165; siehe auch Ref. 72b.

Massenwirkungsgesetz:

$$K_{W \text{ ideal}} = \frac{c_{H_3O^+} \times c_{OH^-}}{c_{H_2O}} \quad (1)$$

$$K_{W \text{ ideal}} = c_{H_3O^+} \times c_{OH^-}. \quad (2)$$

Wird die Konzentration c durch die Aktivität α ersetzt, so wird der reale Wert für das Ionenprodukt K_W erhalten:

$$K_{W \text{ real}} = \alpha_{H_3O^+} \times \alpha_{OH^-}. \quad (3)$$

Für die Aktivität der Protonen bzw. für den pH -Wert ergibt sich somit:

$$\alpha_{H_3O^+} = \frac{K_{W \text{ real}}}{\alpha_{OH^-}} \quad (4)$$

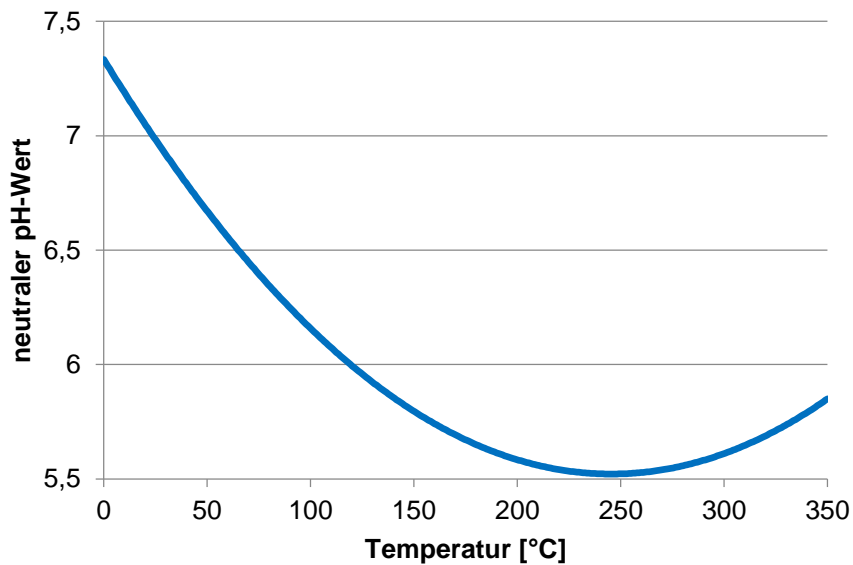
$$pH = -\lg(\alpha_{H_3O^+}). \quad (5)$$

Da das Ionenprodukt des Wassers K_W stark temperaturabhängig ist, erhöht sich die Menge an Ionen im Wasser mit steigender Temperatur und der neutrale pH -Wert sinkt ab (Tabelle 16, Graph 2).

Tabelle 16: Autoprotolyse von Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur.⁷⁴

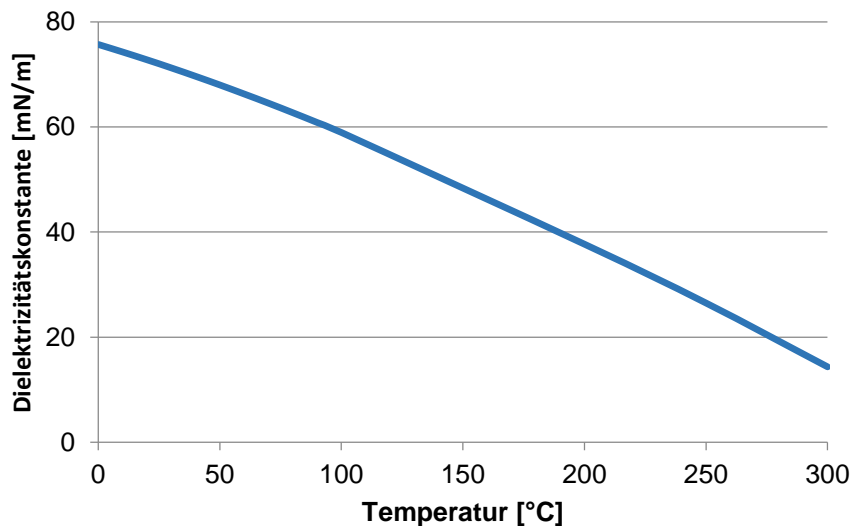
Eintrag	Temperatur	K_W [10^{-14} M]	pK_W	neutraler pH -Wert
1	0 °C	0.11	14.94	7.47
2	10 °C	0.29	14.53	7.26
3	20 °C	0.68	14.17	7.09
4	25 °C	1.01	14.00	7.00
5	30 °C	1.47	13.83	6.91
6	40 °C	2.92	13.53	6.76
7	50 °C	5.47	13.26	6.63
8	60 °C	9.60	13.02	6.51
9	70 °C	16	12.80	6.40
10	80 °C	25	12.60	6.30
11	90 °C	37	12.43	6.21
12	100 °C	54	12.27	6.23
13	140 °C	173	11.76	5.88

⁷⁴ F. W. Küster, A. Thiel, *Rechentafeln für die Chemische Analytik*, 107. Auflage, Walter de Gruyter & Co, Berlin/New York, 2011.



Graph 2: Auftragung des neutralen pH-Werts in Abhängigkeit zur Temperatur.

Durch die Verfügbarkeit von Protonen und Hydroxidionen kann in einigen Fällen die gleiche Reaktivität wie durch Zusatz von LEWIS- oder BRØNSTED-Säuren und -Basen erreicht werden. Dieser Effekt tritt zusätzlich zur Beschleunigung der Reaktionskinetik durch die erhöhte Temperatur auf, ohne dass die Lösung nach der Reaktion aufwendig neutralisiert werden muss.⁷⁵



⁷⁵ a) P. Krammer, H. Vogel, *J. Supercrit. Fluids* **2000**, *16*, 189-206; b) P. Krammer, S. Mittelstädt, H. Vogel, *Chem. Eng. Technol.* **1999**, *22*, 494-500.

Graph 3: Abhängigkeit der Dielektrizitätskonstante ϵ von der Temperatur bei Wasser.⁷⁶

Ein weiterer Effekt, der sich positiv auf organische Reaktionen in nah-überkritischen wässrigen Medien auswirkt, ist die geringere Dielektrizitätskonstante ϵ , die von 72.7 bei 20 °C auf 14.4 mN/m bei 300 °C absinkt (Graph 3).⁷² Schon ab 200 °C hat Wasser ($\epsilon= 37.7$) vergleichbare Eigenschaften in Bezug auf Löslichkeit und Wirkung wie Acetonitril ($\epsilon= 37.5$), Methanol ($\epsilon= 32.6$), Dimethylsulfoxid ($\epsilon= 40.7$) oder Dimethylformamid ($\epsilon= 37.7$).⁷⁷

6.2 Entwicklung und Anwendung von Hochdruck-/Hochtemperaturreaktoren für die organischen Synthese in Wasser

Der kritische Punkt von Wasser liegt bei 374 °C und 221 bar. Wenn diese Bedingungen erreicht werden sollen, ist die Verwendung von Glas oder PEEK als Reaktormaterial nicht mehr möglich. Das Ziel eines weiteren Teilprojekts war die Entwicklung eines druck- und temperaturstabilen Systems, in dem sich Wasser unter Druck schnell und verlässlich auf hohe Temperaturen aufheizen lässt. Edelstahl oder Hastelloy[®]-C Stahl bieten die besten Eigenschaften für die gewünschten Voraussetzungen und wurde für das gesamte System verwendet. Da es sich bei Stahl um einen elektrischen Leiter handelt, konnte der Reaktor selbst zum Heizen im induktiven Feld genutzt werden. Durch die reflektierende Oberfläche des Stahls ergaben sich jedoch Probleme bei der Temperaturbestimmung mittels IR-Pyrometers. Um eine korrekte Temperaturmessung zu gewährleisten, wurde eine Zweipunktmessmethode entwickelt, die sowohl die Temperatur der Lösung im Inneren, als auch die Temperatur außen am Reaktor bestimmte.

6.2.1 In-line Temperaturbestimmung im Reaktor

Die Temperaturmessung für Reaktionen, die induktiv beheizt werden, stellt ein Problem dar und wurde bereits mehrfach diskutiert (siehe Kapitel 4.2.3, 4.2.4). Da es bisher nicht möglich war, die Temperatur mit einem Thermometer oder einem Messelement im Inneren des Reaktors zu messen, wurde die Oberfläche durch Wärmeabstrahlung mit einem IR-Pyrometer gemessen. Diese Messmethode hängt stark von der Oberflächenbeschaffenheit

⁷⁶ J. B. Hasted: *Aqueous dielectrics*, Chapman and Hall, London, 1973.

⁷⁷ C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2319-2358.

und Farbe ab. Des Weiteren wird die Oberfläche des Reaktors und nicht der Innenraum gemessen, in dem die Reaktion abläuft. Neben den Ungenauigkeiten der Messmethode kommen noch Änderungen durch den Temperaturgradienten von innen nach außen und eventuelle Luftkühlung hinzu.

Durch die reflektierende Oberfläche des Stahls konnte eine adäquate Messung mit einem IR-Pyrometer nur nach dem Auftragen eines temperaturbeständigen schwarzen Lacks erfolgen. Für die direkte Temperaturbestimmung im Inneren des Reaktors konnte beim Heizen in einem mittelfrequenten induktiven Feld ein Thermoelement Typ K verwendet werden. Das K-Element besteht aus einer Edstahlhülse in der zwei dünne Drähte eingebettet in einer Keramik verlaufen (NiCr-Ni, Abb. 23).

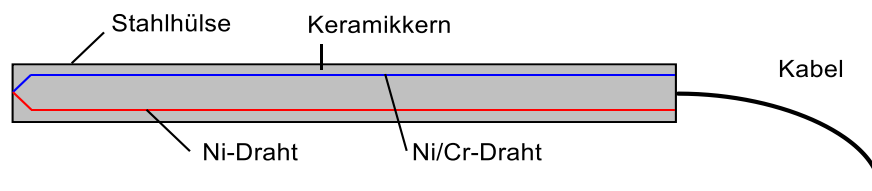
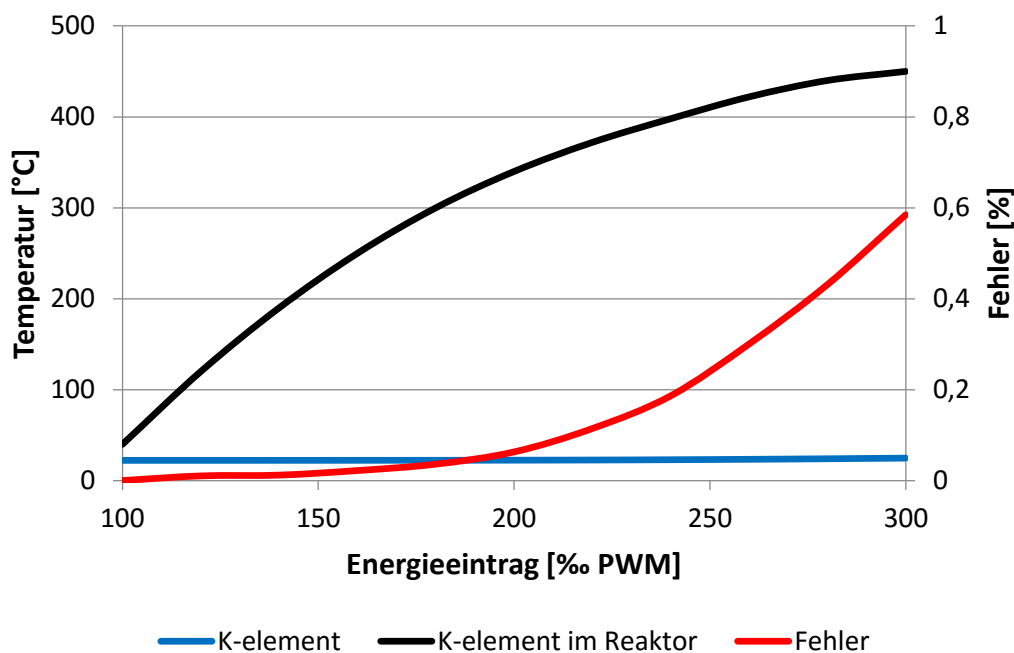


Abb. 23: Schematische Darstellung des K-Elements.

In einem oszillierenden Magnetfeld werden nur der Draht und die Hülse, jedoch nicht der Keramikkörper, aufgeheizt. Da bei einem mittelfrequenten Magnetfeld die *Skin*-Tiefe um ein vielfaches größer als die Dicke der Metallteile ist, wird nur ein Bruchteil der Leistung in dem K-Element in Wärme umgewandelt.



Graph 4: Gemessene Temperatur für ein K-Element in einem mittelfrequenten Magnetfeld ohne Reaktor (blau), mit Reaktor (schwarz) und der entstehende Fehler durch Eigenheizung (rot).

Um den entstehenden Fehler zu berechnen, wurde das K-Element in der ersten Versuchsreihe ohne weitere Anbauten und in der zweiten Versuchsreihe innerhalb eines Stahlreaktors in einem mittelfrequenten Magnetfeld geheizt. Für ansteigende Energiewerte wurde nach Erreichen einer stabilen Temperatur jeweils die Werte verglichen und das Verhältnis der Temperaturänderung als Fehler berechnet (Graph 4). Bis zu einer Reaktortemperatur von fast 500 °C lag die Abweichung zur Raumtemperatur des K-Elements ohne Reaktor bei maximal 0.6% im Vergleich zu dem Wert, der im Reaktor erreicht wurde. Dieser Fehler ist relativ klein und kann für Anwendungen in der organischen Synthese vernachlässigt werden.

Der Aufbau im Reaktor erfolgte durch Einführung des K-Elements durch ein T-Verbindungsstück in das letzte Viertel des Reaktors (Abb. 24). Die Öffnungen des Reaktors und des T-Verbindungsstücks wurden so weit geweitet, dass das Lösungsmittel auch bei hohen Flussraten ohne Probleme am Messelement vorbeiströmen und über das T-Verbindungsstück aus dem Reaktor gelangen kann.

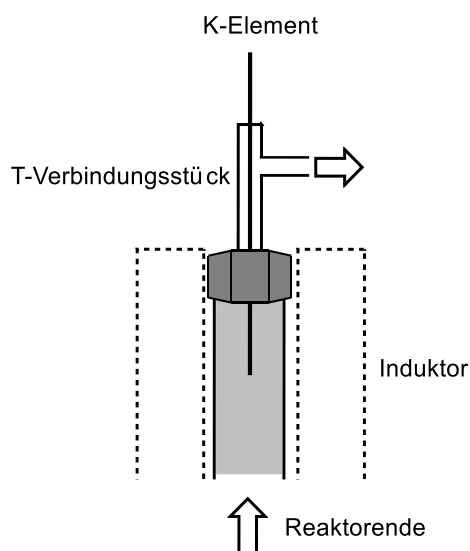
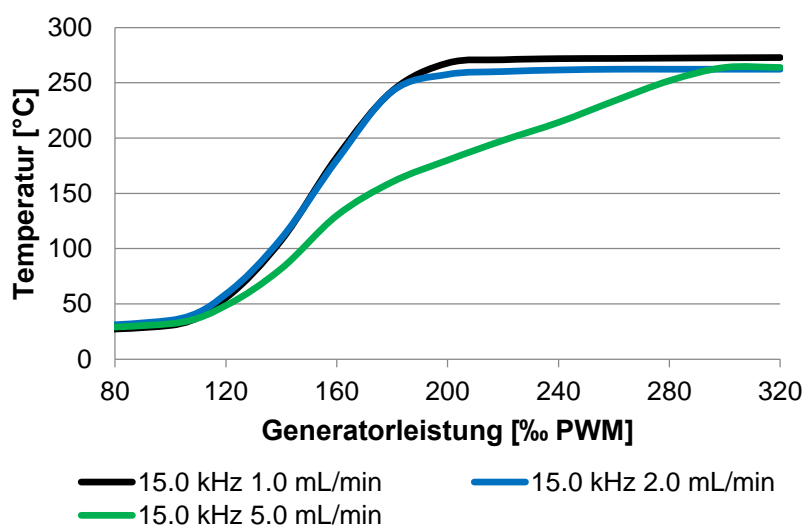


Abb. 24: Schematischer Aufbau für die Temperaturmessung mit einem K-Element innerhalb des Reaktors (links); Foto des Aufbaus (rechts).

Mit diesem Aufbau wurde eine neue Methode zur Temperaturmessung für induktives Heizen mit Mittelfrequenz entwickelt, die eine schnelle und genauere *on-line* Temperaturmessung in einem Durchflusssystem erlaubt. Dies ist eine wichtige Voraussetzung zur Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen.

6.2.2 Entwicklung eines Hochdruck-/Hochtemperaturreaktors

Zur Nutzung der Vorteile von überkritischen Fluiden ist eine schnelle und gleichmäßige Heizmethode notwendig, die in kurzer Zeit hohe Temperaturen erreicht und dort hält. Diese Voraussetzungen werden durch das induktive Heizen gewährleistet und bereits mehrfach im Arbeitskreis KIRSCHNING behandelt.⁷⁸ Zum Heizen im induktiven Feld stehen Generatoren zur Erzeugung von Magnetfeldern für Mittelfrequenz (15-25 kHz) und Hochfrequenz (300-900 kHz) zur Verfügung. Die temperatur- und druckstabilen Reaktoren wurden aus chemisch resistenten Edelstahlrohren (Edelstahl 316, Hastelloy-C) mit Durchmessern von 1/16, 1/8 und 1/4-Zoll hergestellt. Der Einsatz eines Reaktors mit 1/16-Zoll Durchmesser wurde bereits in Kapitel 4.2.3 beschrieben und wurde durch die geringen möglichen Volumina nicht wieder aufgenommen. Zur Beurteilung der Heizeigenschaften von Stahlreaktoren mit wässrigen Medien wurde ein 1/4-Zoll Stahlreaktor (14 cm geheizter Bereich, V= 1.5 mL) mit destilliertem Wasser bei 1.0, 2.0 und 5.0 mL/min und 45 bar betrieben und mit verschiedenen Energiestärken geheizt (Graph 5).



Graph 5: Temperatur in Abhängigkeit zum Leistung des Generators für einen 1/4-Zoll Stahlreaktor bei 15.0 kHz und 1.0 (schwarz), 2.0 (blau) und 5.0 (grün) mL/min; Temperaturmessung erfolgte mit einem K-Element.

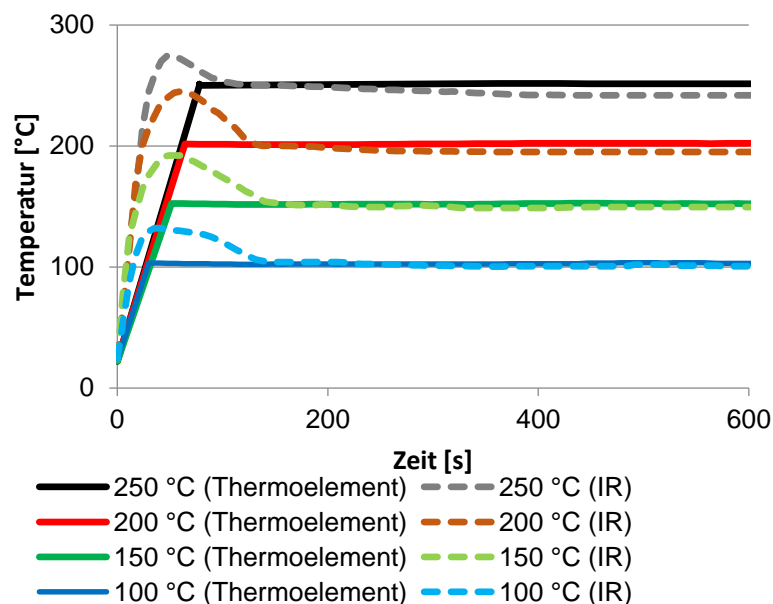
Die in diesen Versuchen maximal erreichte Temperatur von ca. 270 °C stellt den Siedepunkt von Wasser unter den Bedingungen dar und ist abhängig von dem herrschenden

⁷⁸ a) S. R. Chaudhuri, J. Hartwig, L. Kupracz, T. Kodanek, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3530-3538; b) J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9813-9817; c) J. Wegner, S. Ceylan, C. FRIESE, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 23, 4372-4375; d) S. Ceylan, T. Klande, C. Vogt, C. FRIESE, A. Kirschning, *Synlett* **2010**, 2009-2013; e) S. Ceylan, C. FRIESE, C. Lammel, K. Mazac, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8950-8953; siehe auch Ref. 25.

Druck. Der Unterschied des Temperaturverlaufs bei 1.0 und 2.0 mL/min ist nur marginal, wogegen bei 5.0 mL/min mehr Leistung benötigt wird, um die gleiche Temperatur zu erreichen. Bemerkenswerterweise konnten auch bei 5.0 mL/min fast 300 °C innerhalb von 20 s Verweilzeit bei nur 30% (300% PWM) der maximalen Leistung des Generators erreicht werden.

Die Versuche haben gezeigt, dass Stahlreaktoren in Verbindung mit oszillierenden Magnetfeldern ein Werkzeug zum schnellen und effektiven Heizen in einem druckbeständigen System darstellen. Die Temperaturänderung in Abhängigkeit zur Leistung war so hoch, dass sich eine genaue Temperatureinstellung über die Leistung des Generators als problematisch erwies. Aus diesem Grund wurde eine computergestützte Temperatursteuerung für die Generatoren entwickelt, die die Kontrolle sowohl über ein Thermoelement, als auch IR-Pyrometer erlaubt. Basierend auf einer Ein/Aus-Steuerung des Magnetfeldes kann die Temperatur im Reaktor entweder durch das Signal des Thermoelements oder IR-Pyrometers festgelegt werden. Die genaue Beschreibung der Steuerung mit LabVIEW erfolgt gesondert in Kapitel 9.

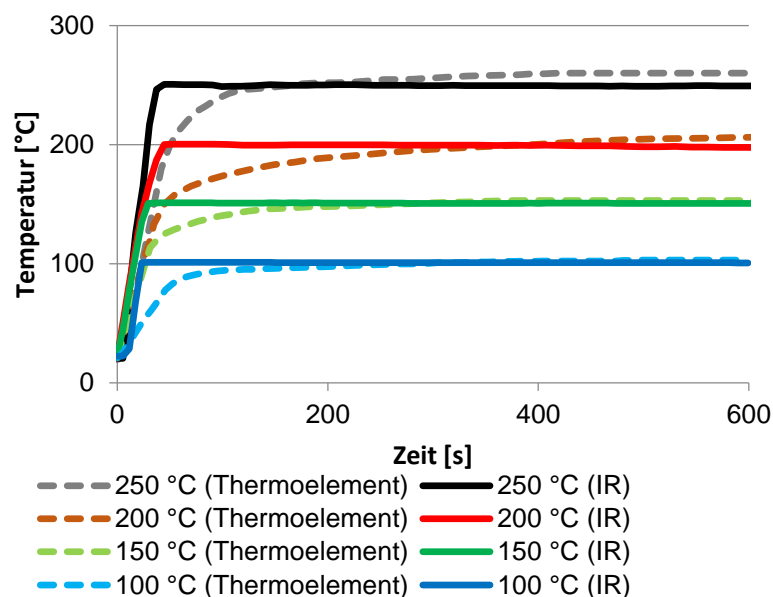
Zur Bewertung des Systems wurde ein baugleicher 1/4-Zoll Reaktor bei 1.0 mL/min dest. Wasser und 45 bar auf 100, 150, 200 und 250 °C in einem mittelfrequenten Magnetfeld (15.0 kHz) bei 50% des maximalen Energieeintrags geheizt.



Graph 6: Heizkurven bis 100 (blau), 150 (grün), 200 (rot) und 250 °C (schwarz) für einen 1/4-Zoll Stahlreaktor bei 15.0 kHz und 1.0 mL/min dest. Wasser; Temperatursteuerung erfolgte über ein Thermoelement.

Die Temperatursteuerung erfolgte entweder per Thermoelement oder IR-Pyrometer. Die Werte des nicht steuernden Signals wurden mit aufgezeichnet und als gestrichelte Linie dargestellt. Im Graph 6 sind die Heizkurven für die Steuerung über das Signal des Thermoelements innerhalb des Reaktors dargestellt. Die Heizrate ist in allen Fällen vergleichbar, zudem ist nach wenigen Sekunden die gewünschte Temperatur erreicht und wird konstant gehalten. Die Temperaturmessung an der Oberfläche des Reaktors zeigt, dass es kurzzeitig zu einer Überhitzung kommt. Dies ist auf die hohe Wärmekapazität des Wassers zurückzuführen, wodurch sich die Flüssigkeit innerhalb des Reaktors langsamer aufheizt als die Metalloberfläche des Reaktors. Durch die vergleichbar kurze Zeit, die nötig ist, um einen stabilen Zustand zu erreichen, ist der Effekt jedoch zu vernachlässigen.

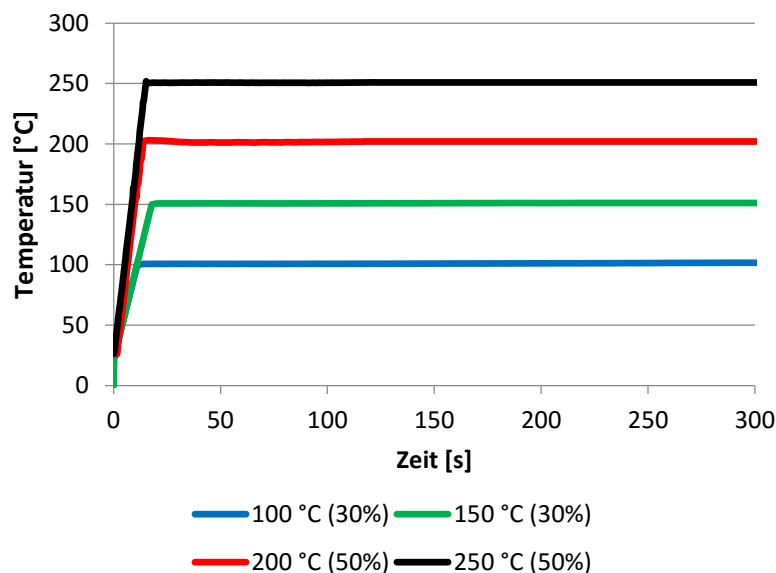
Erfolgt die Temperatursteuerung über das Signal des IR-Pyrometers, ist die Zeit bis zum Erreichen der gewünschten Temperatur kürzer, als im Vergleich zur Steuerung über das Thermoelement (Graph 7). Die Temperatur im Inneren des Reaktors liegt zu Beginn noch unterhalb der Temperatur auf der Reaktoroberfläche und nähert sich innerhalb von 6 min einem stabilen Zustand. Hierbei handelt es sich ebenfalls um den Einfluss der hohen Wärmekapazität des Wassers.



Graph 7: Heizkurven bis 100 (blau), 150 (grün), 200 (rot) und 250 °C (schwarz) für einen 1/4-Zoll Stahlreaktor bei 15.0 kHz und 1.0 mL/min dest. Wasser; Temperatursteuerung erfolgte über ein IR-Pyrometer.

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Versuche zum induktiven Heizen von Stahlreaktoren im Mittelfrequenzbereich wurde ein Stahlreaktor mit 1/8-Zoll zum Einsatz in Hochfrequenzmagnetfeldern angefertigt. Durch die geringere Länge des beheizten Bereiches

bei Hochfrequenzinduktionsanlagen war es notwendig, den Reaktor wie eine Spirale aufzuwickeln, um ein ausreichendes Reaktorvolumen zu erreichen. Es zeigte sich, dass sich durch die *Skin*-Tiefe bei unterschiedlichen Frequenzen 1/4-Zoll Reaktoren besser zum Heizen unter Mittelfrequenzbedingungen und 1/8-Zoll Reaktoren unter Hochfrequenzbedingungen eignen. Zur Bewertung des Systems wurde ein 1/8-Zoll Wickelreaktor (60 cm Länge, $V = 1.2$ mL) bei 1.0 mL/min dest. Wasser und 45 bar auf 100, 150, 200 und 250 °C in einem hochfrequenten Magnetfeld (300 kHz) bei 30% bis 50% des maximalen Energieeintrags geheizt. Die Temperatursteuerung erfolgte per IR-Pyrometer, da der Einsatz des K-Elements unter Hochfrequenzbedingungen nicht möglich war. Im Graph 8 sind die Heizkurven für den Wickelreaktor unter Hochfrequenzbedingungen gezeigt. Bei 30 bzw. 50% der Maximalleistung sind jeweils die Heizraten gleich.



Graph 8: Heizkurven bis 100 (blau), 150 (grün), 200 (rot) und 250 °C (schwarz) für einen 1/8-Zoll Wickelreaktor bei 300 kHz und 1.0 mL/min dest. Wasser; Leistung des Generators in Klammern; Temperatursteuerung erfolgte über ein IR-Pyrometer.

In allen Fällen wird die gewünschte Temperatur innerhalb von 30 s erreicht und bei dieser Temperatur gehalten. Ein Vergleich zur Temperatur im Reaktorinneren konnte hier nicht erfolgen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass zu Beginn ebenfalls Temperaturunterschiede auftreten, die Effekte durch den geringeren Querschnitt aber geringer ausfallen.

Sowohl für das Heizen unter Mittelfrequenz-, als auch Hochfrequenzbedingungen konnte eine effektive und verlässliche Steuerung der Temperatur etabliert werden und somit der Zugang zu Reaktionen in wässrigen Medien ermöglicht werden.

6.3 Reaktionen in nah-überkritischem Wasser

Die Durchführung von organischen Synthesen in wässrigen Medien unter Durchflussbedingungen scheitert häufig an der geringen Löslichkeit organischer Verbindungen in Wasser. Bei höheren Drücken bzw. Temperaturen erhöht sich die Löslichkeit vieler organischer Verbindungen. Jedoch kann es vor allem bei Feststoffen häufig zum Verstopfen von Durchflussanlagen kommen. Eine Möglichkeit, Löslichkeitsprobleme zu umgehen, sind sogenannte wässrige Suspensionen.^{73a} In wässrigen Suspensionen wird das organische Lösungsmittel unter erhöhtem Druck bzw. Temperatur mit der wässrigen Phase vermischt. Die wässrige Suspension kann, ähnlich einer Emulsion, aus feinen Tröpfchen, ohne Anwesenheit grenzflächenaktive Substanzen (Emulgatoren), bestehen, oder als vollständige Mischung vorliegen. Durch die sinkende Dielektrizitätskonstante bei höheren Temperaturen steigt die Mischbarkeit und somit auch der Stoffaustausch zwischen beiden Phasen. Die Reaktion ist unter diesen Bedingungen keine Phasentransferreaktion mehr, sondern ähnelt einer Einphasenreaktion. Dieser Zustand wird bei überkritischen Bedingungen erreicht. Es reicht jedoch in den meisten Fällen aus, in die Nähe des kritischen Punkts zu kommen, um eine vergleichbare Durchmischung zu erzielen. Durch den Einsatz organischer Lösungsmittel und Wasser können unpolare und polare organische Substanzen sowie Salze gelöst werden. Sobald die Temperatur und der Druck abgesenkt werden, trennen sich die Phasen wieder und das gewünschte Produkt kann aus der organischen Phase isoliert werden. Etwaige Salze oder ionische Nebenprodukte verbleiben in der wässrigen Lösung.

Die zuvor entwickelten Reaktoren boten die optimale Grundlage, um Reaktionen in wässrigen Suspensionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen zu untersuchen. Dazu wurde das System am Ende des Reaktors mit einem einfachen Wasserkühler erweitert, um eine Beschädigung des Rückdruckventils durch die heiße Lösung und das Verdampfen des organischen Lösungsmittels zu verhindern. Dazu wurde ein Teil der Stahlkapillare durch ein kaltes Wasserbad geleitet (Abb. 25).



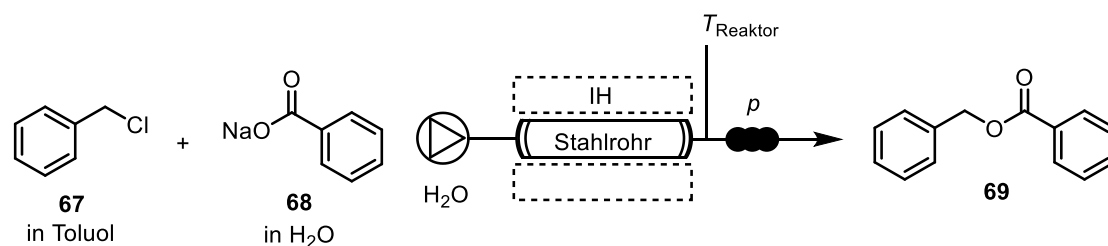
Abb. 25: Bild eines simplen Wärmetauschers für ein Durchflusssystem.

In den ersten Versuchen, ein Zweiphasensystem aus Wasser und Toluol nahe am kritischen Punkt zu erzeugen, konnte gezeigt werden, dass es zur starken bis hin zu vollständigen Durchmischungen der Phasen kam. Am Ende des Reaktors lag ein gelartiges Gemisch der beiden Phasen vor, bei der die organische Phase fein verteilt im Wasser vorlag. Das gelartige Material blieb über einen Tag hinweg stabil, oder konnte leicht durch Zugabe von Wasser oder organischen Lösungsmitteln aufgelöst werden. Die feine Verteilung wurde durch die Bedingungen im Reaktor mit hoher oder vollständiger Durchmischung verursacht. Durch das schnelle Abkühlen im Wärmetauscher können sich die beiden Phasen nicht komplett ausbilden und es entstehen kleine Tröpfchen des organischen Lösungsmittels. Die gute Durchmischung unter diesen Bedingungen konnte in verschiedenen Reaktionen genutzt werden. Ein Beispiel, das die beschriebenen Vorteile nutzt, ist eine Phasentransferreaktion ohne Phasentransferkatalysator.

6.3.1.1 Phasentransferreaktion in nah-überkritischem Wasser

Die erste Reaktion, die in einem wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen durchgeführt wurde, war eine Phasentransferreaktion (Tabelle 17). Es war möglich, die Reaktion in kurzer Zeit ohne Zusatz eines Phasentransferkatalysators durchzuführen und somit das hohe Maß des Massenaustauschs nachzuweisen. In einer einfachen Substitutionsreaktion wurde Benzylchlorid (**67**) in Toluol gelöst und Natriumbenzoat (**68**) in Wasser gelöst und Benzylbenzoat (**69**) in Abwesenheit weiterer Zusätze gewonnen. Die Reaktion wurde sowohl unter Hochfrequenz-, als auch Mittelfrequenzbedingungen mit den in Kapitel 6.2.2 beschriebenen Reaktoren durchgeführt.

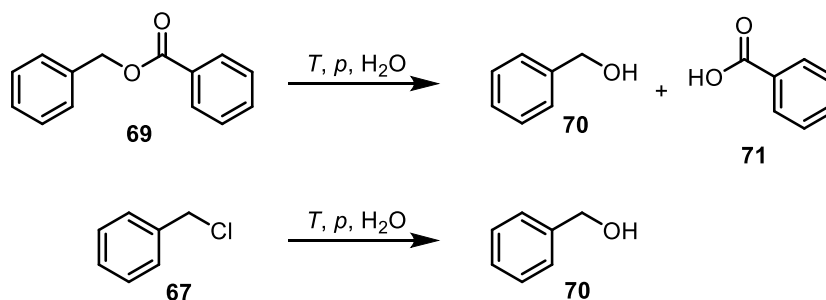
Tabelle 17: Substitutionsreaktion als Phasentransferreaktion.



Eintrag	Generator	v	T	p	Benzylalkohol	Umsatz
1	HF	1.0 mL/min	160 °C	100-150 bar	15%	29%
2	HF	1.0 mL/min	280 °C	100-150 bar	18%	65%
3	HF	0.6 mL/min	200 °C	100 bar	25%	50%
4	MF	0.8 mL/min	120 °C	50-80 bar	31%	52%
5	MF	0.8 mL/min	280 °C	100-120 bar	41%	73%
6	MF	0.8 mL/min	180 °C	200 bar	67%	94%

HF - Hochfrequenz (Stahl 316, 1/8-Zoll, l= 60 cm, V= 1.2 mL); MF - Mittelfrequenz (Stahl 316, 1/4-Zoll, l= 14 cm, V= 1.5 mL).

Als Nebenprodukt wurde Benzylalkohol (**70**) erhalten, der vermutlich aus der Hydrolyse des Esters **69** oder aus der direkten Substitution des Benzylchlorids durch das aktive Wasser nahe am kritischen Punkt stammt (Schema 34).



Schema 34: Bildung des Benzylalkohols durch Wasser nahe am kritischen Punkt.

Es konnte ferner beobachtet werden, dass durch einen höheren Druck der Anteil des gebildeten Benzylalkohols (**70**) anstieg (Eintrag 4-6). Für die Reaktion unter Hochfrequenzbedingungen war für den Gesamtumsatz die Temperatur entscheidend. Bei 160 °C wurde nur ein Umsatz von 29% erreicht (Eintrag 1), während bei 280 °C der Umsatz auf 65% anstieg (Eintrag 2). Durch die Verringerung der Flussrate von 1.0 mL auf 0.6 mL/min konnten bereits bei 200 °C 50% Umsatz erreicht werden; jedoch stieg die Menge an gebildeten Benzylalkohol (**70**) auf 25% an (Eintrag 3). Für die Reaktion unter

Mittelfrequenzbedingungen wurde ein Reaktor mit größerem Durchmesser und Volumen verwendet. Dadurch war der Umsatz bedingt durch die längere Verweilzeit im Reaktor, bei vergleichbarer Temperatur höher. Gleichzeitig stieg jedoch auch die gebildete Menge des Benzylalkohols (**70**). Bei 200 bar und 180 °C wurde fast vollständiger Umsatz (94%) erreicht (Eintrag 6). Hierbei bildeten sich insgesamt 67% des Benzylalkohols (**70**). Durch die hohe Reaktionstemperatur war unter diesen Bedingungen eine Verweilzeit zwischen 72-180 s ausreichend.

In den Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Substitutionsreaktion in nah überkritischem Wasser ohne Transferkatalysatoren oder Lösungsvermittler in kurzer Zeit mit fast vollständigem Umsatz durchgeführt werden konnte. Durch die Bildung von Benzylalkohol (**70**) als Nebenprodukt eignet sich diese Methode nicht zur Bildung von Estern.

6.3.1.2 FRIEDEL-CRAFTS Reaktionen von Benzylchlorid (**67**) in nah-überkritischem Wasser

Bei den Versuchen zur Phasentransferreaktion unter nah-überkritischen Bedingungen (siehe Kapitel 6.3.1.1) wurde im Rohprodukt der ¹H-NMR-Messungen ein Nebenprodukt gefunden. Dieses trat in größeren Mengen bei den Versuchen auf, die bei höherer Temperatur durchgeführt wurden. Untersuchungen per GC-MS gaben Aufschluss über eine Reihe gebildeter Produkte. Dazu gehörten *ortho*- (**72**), *meta*- (**73**) und *para*-Benzyltoluol (**74**) und geringe Anteile an Bibenzyl (**75**) (Abb. 26).

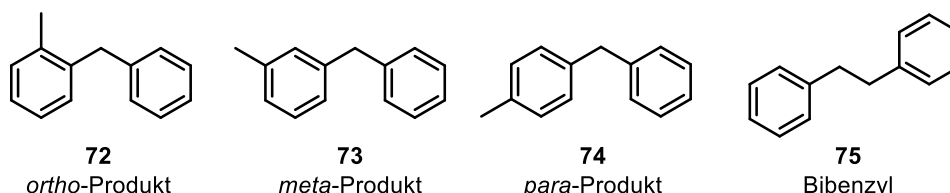
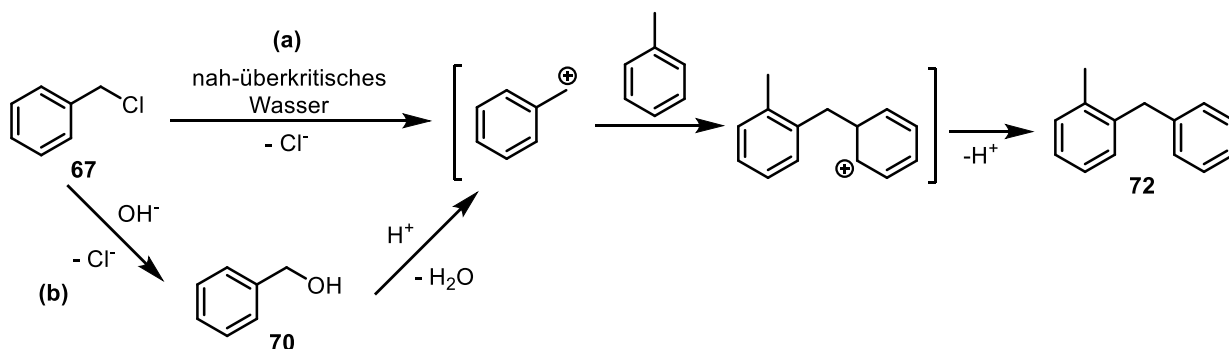


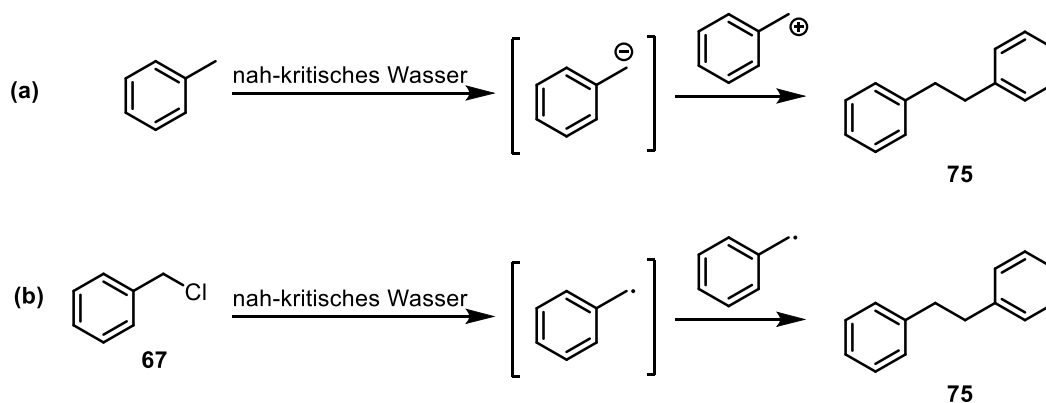
Abb. 26: Strukturformeln von *ortho*- (**72**), *meta*- (**73**) und *para*-Benzyltoluol (**74**) und Bibenzyl (**75**) aus der Substitutionsreaktion von Benzylchlorid (**67**) und Natriumbenzoat (**68**).

Drei der vier Produkte können durch eine FRIEDEL-CRAFTS Reaktion entstehen (Schema 35). Die geringe Regioselektivität kann auf die hohe Temperatur während der Reaktion zurückgeführt werden. Bemerkenswerterweise war unter diesen Bedingungen keine Mehrfachsubstitution zu beobachten.



Schema 35: Postulierter Mechanismus für die FRIEDEL-CRAFTS Reaktion von Benzylchlorid (**67**) und Toluol in nah-überkritischem Wasser.

Es wurden weitere Reaktionen in Abwesenheit von Natriumbenzoat (**68**) unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Die analytischen Untersuchungen der Reaktionslösung mit der GC-MS-Methode zeigte, dass die FRIEDEL-CRAFTS-Produkte sowohl aus Benzylchlorid (**67**), wie auch aus Benzylalkohol (**70**) in Toluol gebildet werden. Es wird davon ausgegangen, dass beim Einsatz von Benzylchlorid (**67**) in einer Mischung von Toluol und Wasser in nah-überkritischen Bedingungen zwei Mechanismen zur Bildung des Benzylkations ablaufen können (Schema 35). Entweder wird das Chlorid direkt abgespalten und reagiert mit dem Toluol, oder es wird zuerst der Benzylalkohol (**67**) gebildet, der dann weiter reagiert. Der quantifizierende Vergleich mittels GC-MS zeigte, dass trotz der hohen Temperaturen im Reaktor bevorzugt das *ortho*- (**72**) und *para*-Produkt (**74**) gebildet werden.



Schema 36: Bildung von Bibenzyl aus Benzylchlorid und Toluol in nah-überkritischem Wasser; ionischer Mechanismus (a); radikalischer Mechanismus (b).

Die Bildung von Bibenzyl (**75**) kann durch die Deprotonierung von Toluol oder einem radikalischen Mechanismus erklärt werden (Schema 36). Durch das große Ionenprodukt des Wassers unter diesen Bedingungen könnte die benzyliche Methylgruppe im Toluol deprotoniert werden und mit dem Benzylkation reagieren (Weg (a)). Alternativ könnte durch

die hohe Temperatur die Kohlenstoff-Chlor-Bindung homolytisch gespalten werden und durch Rekombination Bibenzyl (**75**) bilden (Weg (b)).

Abschließend wurde die FRIEDEL-CRAFTS Reaktion von Benzol mit Benzylchlorid (**67**) untersucht. Hierbei konnte das Diphenylmethan (**76**) nach der Reaktion unter nah-überkritischen Bedingungen in einem wässrigen Medium per GC-MS nachgewiesen werden (Abb. 27).

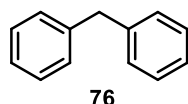


Abb. 27: Reaktionsprodukt der FRIEDEL-CRAFTS Reaktion von Benzylchlorid und Benzol in nah-überkritischen Wasser.

Bei den hier beschriebenen Ergebnissen handelt es sich um vorläufige Experimente. Eine ausführliche Untersuchung des Einfluss der Reaktionsparameter, Substrate und Bestimmung der Ausbeuten wurden im Rahmen der Masterarbeit von D. MALCEV durchgeführt.⁷⁹

6.3.2 *Reaktivität von Wasser als LEWIS-Säure unter nah-überkritischen Bedingungen*

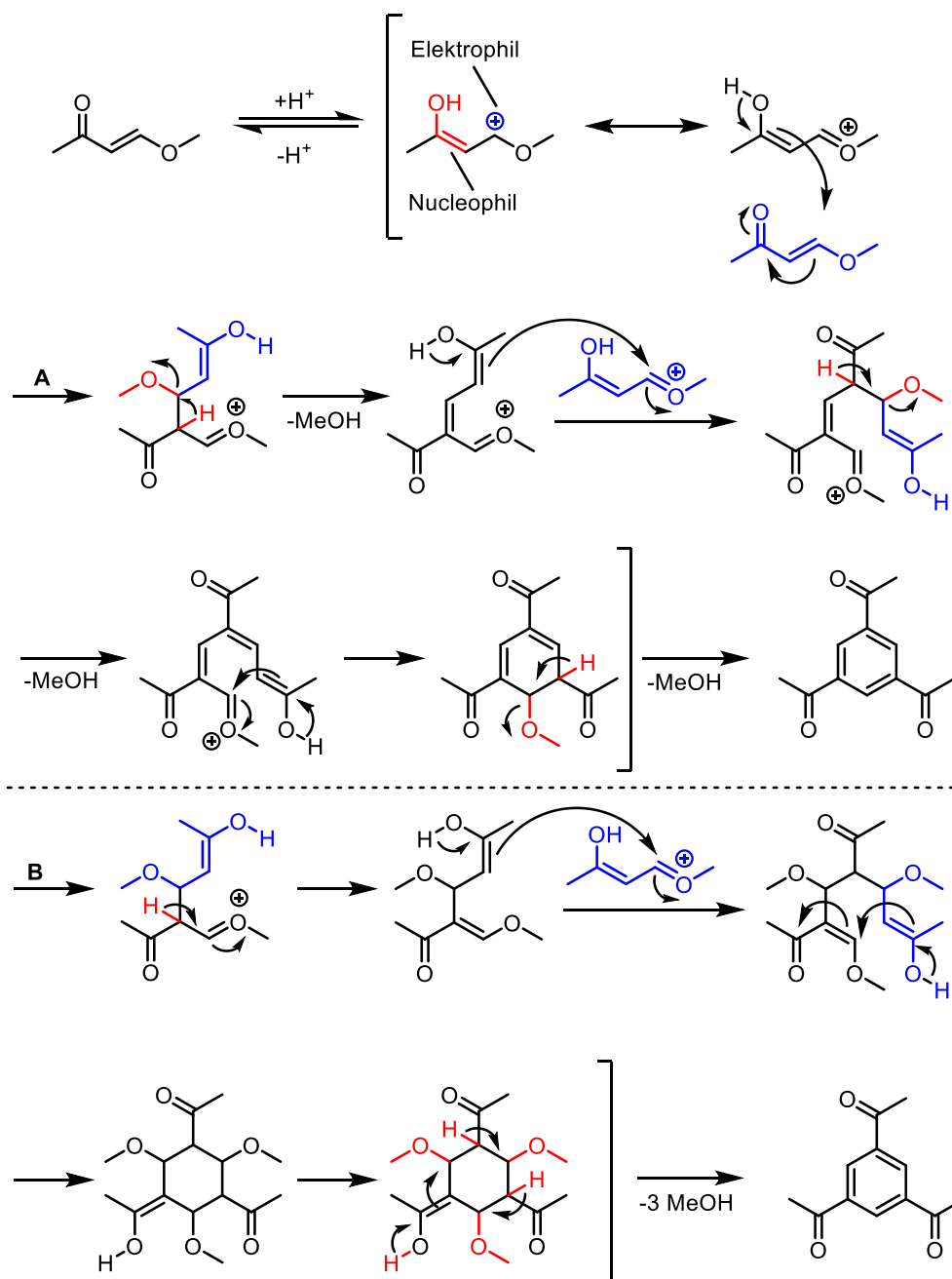
Der positive Effekt von LEWIS-Säuren auf eine große Bandbreite von organischen Reaktionen ist bekannt und weit beschrieben. LEWIS-Säuren können benötigte Reaktionstemperaturen herabsetzen und somit zu milderen Bedingungen führen, Chemo- und Stereoselektivitäten erhöhen oder neue Reaktionen ermöglichen.⁸⁰ Häufig kann durch die Verwendung von BRØNSTED-Säuren ein ähnlicher Effekt erzielt werden. Dieser Einsatz ist jedoch limitiert, da besonders bei hohen Temperaturen die Substrate durch Säuren angegriffen werden. Eine mildere Methode zu BRØNSTED-Säuren ist nah-überkritisches Wasser. Durch gesteigerte Temperatur und höheren Druck vergrößert sich das Ionenprodukt des Wassers. Ein größerer Anteil der Wassermoleküle werden in Protonen und Hydroxidionen gespalten. Diese Ionen können den Effekt einer LEWIS- oder BRØNSTED-Säure ausüben, ohne dass die Lösung sauer oder basisch ist, da immer gleich viele Protonen und Hydroxidionen vorliegen. Dieser Effekt wurde in verschiedenen Reaktionen genutzt.

⁷⁹ D. Malcev, Masterarbeit, **2015**, Hannover.

⁸⁰ a) J. mLynarski, S. Bas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577; b) J. S. Yadav, A. Antony, J. George, B. V. Subba Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *4*, 591–605; c) R. Ghosh, S. Maiti, *J. Mol. Cat. A* **2007**, *264*, 1–8; d) D. D. Diaz, P. O. Miranda, J. I. Padron, D. Víctor, *Curr. Org. Chem* **2006**, *10*, 459–476; e) K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, *1*, 1–11.

6.3.2.1 Cyclokondensation

In einer Arbeit von HIAKI *et al.* wurde *trans*-4-Methoxy-3-buten-2-on (**77**) mit Wasser unter Druck bei 130 °C einer formalen [2+2+2] Cycloaddition ohne weitere Zusätze unterzogen.⁸¹



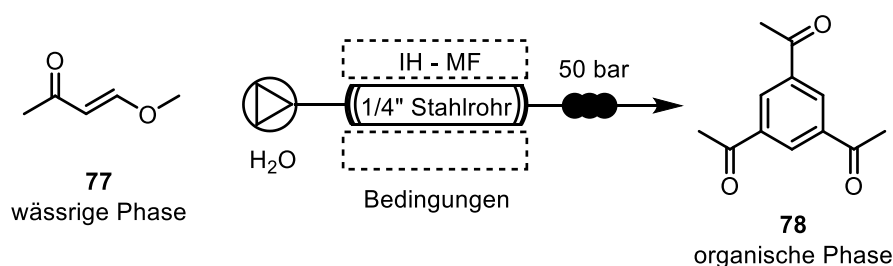
Schema 37: Mögliche Mechanismen für die Cyclokondensation von *trans*-4-Methoxy-3-buten-2-one (**77**); Reaktionsweg A mit direkter Aldolkondensation und Reaktionsweg B mit Folge von Aldolreaktionen mit anschließender Eliminierung.

⁸¹ T. Iwado, K. Hasegawa, T. Sato, M. Okada, K. Sue, H. Iwamura, T. Hiaki, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1949-1954.

Unter den Reaktionsbedingungen in heißem Wasser besitzt das Butenon **77** einen amphiphilen Charakter. Nach der Aktivierung durch ein Proton kann das entstandene Enolkation als Nukleophil und Elektrophil reagieren (Schema 37). Es folgt der nukleophile Angriff des Enols auf das MICHAEL-System eines zweiten Butenon-Moleküls **77**. Durch Abspaltung von MeOH wird anschließend die Doppelbindung zurückgewonnen und der Angriff auf den dritten Baustein erfolgt. Die Abspaltung kann direkt eintreten, sodass eine Folge von Aldolkondensationen passiert (Weg A) oder dass nach einer Folge von Aldolreaktionen die Aromatisierung die Sequenz beendet (Weg B).

In dem dargestellten Beispiel wurde das Produkt **78** in einer Ausbeute von 87% Ausbeute innerhalb einer Reaktionszeit von 30 min bei 110 °C in Wasser erhalten. Durch die Synthese von Triacetylbenzol (**78**) in einem Durchflusssystem, sollte die Reaktivität von Wasser als LEWIS-Säure unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen getestet werden.

Tabelle 18: Bildung von Triacetylbenzol (**78**) aus Butenon **77** im Durchflusssystem in nah-überkritischem Wasser.



Eintrag	p	v	T	Ausbeute
1	50 bar	0.8 mL/min	230 PWM	23%*
2	50 bar	0.4 mL/min	220 PWM	80%
3	50 bar	0.8 mL/min	230 PWM	89%
4	50 bar	1.0 mL/min	240 PWM	62%

*Reaktion wurde ohne Toluol durchgeführt

Da sich das Startmaterial in Wasser löst, wurden erste Versuche in reinem Wasser durchgeführt. Durch die geringe Löslichkeit des Produkts kam es jedoch zum Verstopfen des Systems und das Produkt wurde in nur 23% erhalten (Tabelle 18, Eintrag 1). Das Ausfallen des Produkts konnte verhindert werden, indem eine geringe Menge an Toluol direkt im Anschluss an das Startmaterial durch den Reaktor gepumpt wurde. Bei 0.8 mL/min, 50 bar und 240 °C (230% PWM) konnten mit dieser Methode das Produkt mit 89% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3). Bei geringerer Flussrate (0.4 mL/min) und Leistung

(220% PWM) sank die Ausbeute des Produkts auf 80% (Eintrag 2). Bei höherer Leistung (240% PWM) und 1.0 mL/min kam es zur Zersetzung und das Produkt konnte nur in 62% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4). Zusammenfassend konnte die Synthese von Triacetylbenzol mit Wasser ohne Zusatz von LEWIS-, oder BRØNSTED-Säuren in unter 2 min mit 89% (87% Literatur) isolierter Ausbeute durchgeführt werden. Bemerkenswerterweise konnte das entstandene Zweiphasengemisch für die Isolierung des Produkts genutzt werden. Polare Nebenprodukte und Reste des Startmaterials verblieben in der wässrigen Phase, während sich das Produkt in der organischen Phase befand. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb ausschließlich das Produkt zurück und es waren keine weiteren Reinigungsschritte notwendig.

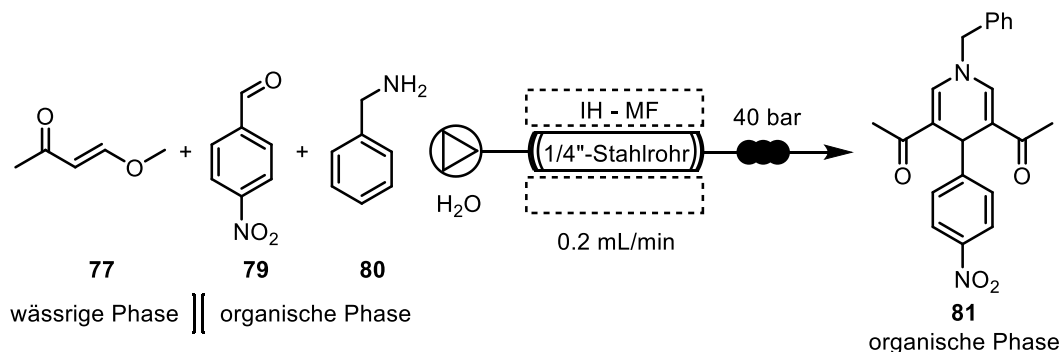
6.3.2.2 Dihydropyridinsynthese

Die Reaktivität von *trans*-4-Methoxy-3-buten-2-on (**77**) wurde von WHITING *et al.* in der Synthese von Dihydropyridinen genutzt.⁸² Durch den Einsatz von Scandiumtriflat war es möglich, die Cyclokondensation in 2-20 Tagen mit 13-86% Ausbeute durchzuführen. Analog zu den vorherigen Experimenten wurde diese Reaktion in einer wässrigen Suspension ohne Zugabe von Scandiumtriflat erprobt. Für die Reaktion ist die Verwendung eines organischen Lösungsmittels notwendig, da sich das *p*-Nitrobenzaldehyd (**79**) und Benzylamin (**80**) nicht in der wässrigen Phase lösen. Beim Einsatz der Startmaterialien in stöchiometrischen Teilen (Tabelle 19, Eintrag 1) konnten nur 44% Ausbeute isoliert werden. Da eine geringe Menge des Triacetylbenzols (**78**) isoliert werden konnte, wurde vermutet, dass die Zyklisierung trotz der geringeren Temperatur als Konkurrenzreaktion abläuft. Die Verwendung der doppelten Menge des Butenon **77** lieferte jedoch keine Steigerung der Ausbeute (43%) und es bildete sich mehr Triacetylbenzol (**78**) (Eintrag 2). Auch eine gesteigerte Menge an Benzylamin (**80**) hatte keinen positiven Effekt auf die isolierte Ausbeute (Eintrag 4). Erst durch Verwendung der doppelten Äquivalente an *p*-Nitrobenzaldehyd (**79**) konnten 66 bzw. 67% Ausbeute erreicht werden (Eintrag 3,5). Bei diesen Reaktionen wurde kein Triacetylbenzol (**78**) als Nebenprodukt gefunden, sodass davon ausgegangen wird, dass nach dem Verbrauch des *p*-Nitrobenzaldehyd die Zyklisierung mit dem verbleibenden Butenon **77** abläuft. Durch

⁸² P. R. Girling, A. S. Batsanov, H. C. Shen, An. Whiting, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4893-4895.

weiteres Absenken der Reaktionstemperatur wurde das Produkt in 81% Ausbeute erhalten (Eintrag 6).

Tabelle 19: Dihydropyridinsynthese mit *trans*-4-Methoxy-3-buten-2-on (**77**) mit *p*-Nitrobenzaldehyd (**79**) und Benzylamin (**80**) unter Durchflussbedingungen in nah-überkritischen Wasser.



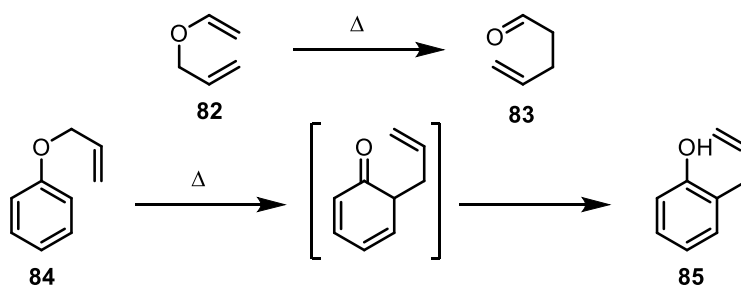
Eintrag	Energieeintrag	T	Äq. 77 : 79 : 80	Ausbeute
1	180 PWM	210 °C	2 : 1 : 1	44%
2	180 PWM	210 °C	4 : 1 : 1	43%
3	180 PWM	210 °C	2 : 2 : 1	66%
4	180 PWM	210 °C	2 : 1 : 2	48%
5	180 PWM	180 °C	2 : 2 : 1.5	67%
6	160 PWM	180 °C	2 : 2 : 1.5	81%

Die Dihydropyridinsynthese nach WHITING *et al.* konnte erfolgreich im wässrigen Medium durchgeführt werden. Es wurde gänzlich auf den Einsatz von LEWIS-Säuren verzichtet und für das bearbeitete Beispiel konnte die Reaktionszeit von 11 d mit 86% Ausbeute unter Verwendung von Scandium-Triflat auf 7.5 min bei 81% Ausbeute reduziert werden. Mit diesem Beispiel wurden die Untersuchungen zur Aktivierung von Substraten mit Wasser als BRØNSTED-Säure unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen abgeschlossen. Es folgten Untersuchungen zur CLAISEN-Umlagerung bei der Wasser ebenfalls einen positiven Effekt ausüben kann.

6.3.3 CLAISEN-Umlagerung im wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen

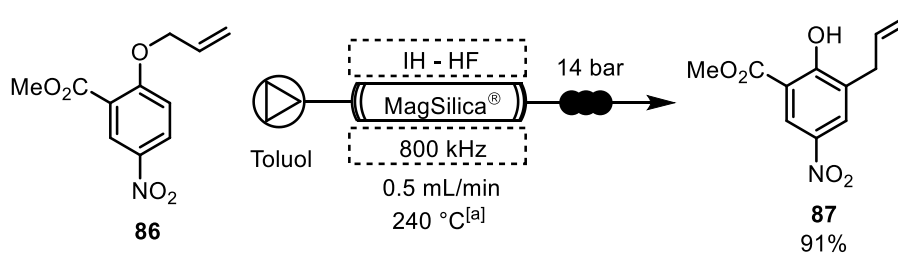
Die CLAISEN-Umlagerung ist eine [3+3] sigmatrope Umlagerung, in der ein Allylether thermisch zu einer Carbonylverbindung umgesetzt wird, wobei eine C-O Bindung gebrochen und eine C-C Bindung gebildet wird (Schema 38). Bei der aromatischen

CLAISEN-Umlagerung erfolgt abschließend noch eine Rearomatisierung durch Tautomerie. Die Reaktion kann als Oxa-Variante der COPE-Umlagerung betrachtet werden.



Schema 38: Beispiel für eine aliphatische (oben) und aromatische (unten) CLAISEN-Umlagerung.

Die Reaktion läuft als konzertierter Prozess ab und benötigt in vielen Fällen hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten. Vor allem elektronisch ungünstige Systeme stellen immer noch eine große Herausforderung in der organischen Synthese dar. In der Arbeit zur Synthese von Olanzapin (siehe Kapitel 4.2.3) konnte bereits gezeigt werden, dass Reaktionen durch druck- und temperaturbeständige Reaktoren in Kombination mit induktivem Heizen stark beschleunigt werden können. Dabei konnte das Produkt in gleichbleibender oder besserer Ausbeute erhalten werden. Weiterhin konnte Dr. L. KUPRACZ den Allylether **86** mit einem elektronenarmen Aromaten erfolgreich in einer CLAISEN-Umlagerung umsetzen.^{78b} Dazu wurde der Allylether **86** in Toluol unter Durchflussbedingungen in einem hochfrequenten Magnetfeld auf 240 °C (Reaktoraußentemperatur) aufgeheizt. Das Produkt **87** wurde nach 4 min Verweilzeit mit 91% Ausbeute isoliert (*batch*-Bedingungen 17%)(Schema 39).



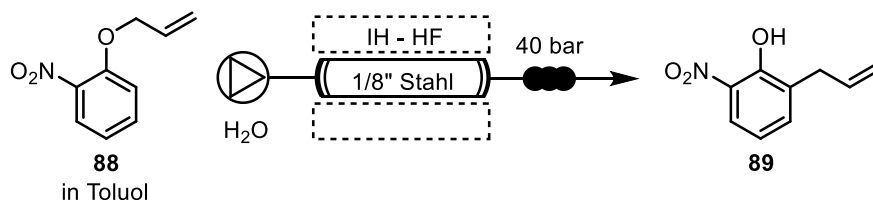
Schema 39: CLAISEN-Umlagerung von Allylether **86** unter Durchflussbedingungen in einem Keramikreaktor; Temperaturmessung auf der Reaktoroberfläche mit einem IR-Pyrometer.

In der Literatur wird der positive Einfluss von Wasser auf perizyklische Reaktionen bereits beschrieben.⁸³ Durch Aggregation von hydrophoben Substraten in Wasser nimmt die Entropie ΔS des Systems ab und die freie Enthalpie ΔG somit zu (Formel 6).

$$\Delta G(T) = \Delta H - T\Delta S \quad (6)$$

Als Folge ist bei gleichbleibender Temperatur T die Differenz der freien Enthalpie zwischen dem Grundzustand ΔG_S und dem Übergangszustand $\Delta G_{\ddot{U}}$ geringer. Die Aktivierungsenergie $\Delta \Delta G$ zum Erreichen des Übergangszustands wird herabgesetzt und die Reaktion läuft schneller ab. Im Gegensatz zu klassischen Katalysatoren wird in diesem Fall nicht die freie Energie des Übergangszustands $\Delta G_{\ddot{U}}$ herabgesetzt, sondern die freie Energie des Grundzustands ΔG_S angehoben. Da zur Durchführung der CLAISEN-Umlagerung unter Durchflussbedingungen Temperaturen bis 300 °C oder höher benötigt werden, bot es sich an, die Reaktion in dem entwickelten Durchflusssystem zu untersuchen. Durch Kombination der Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen und einem wässrigen Reaktionsmedium konnte die benötigte Reaktionstemperatur erreicht und der positive Effekt des Wassers genutzt werden. Als Beispielsubstrat wurde der Allylether **88** gewählt (Tabelle 20).

Tabelle 20: CLAISEN-Umlagerung von Allylether **88** unter Durchflussbedingungen in nah-überkritischem Wasser in einem induktiv geheizten Stahlreaktor.



Eintrag	T (IR)	v	Ausbeute
1	210 °C	0.05 mL/min	50%
2	250 °C	0.1 mL/min	76%
3	250 °C	0.2 mL/min	68%
4	260 °C	0.3 mL/min	80%
5	260 °C	0.4 mL/min	86%
6	280 °C	0.5 mL/min	82%

Für die Reaktion wurde das Startmaterial **88** in 0.2 mL Toluol gelöst, anschließend mit 1.0 mL dest. Wasser vermischt und mit reinem Wasser durch einen induktiv geheizten

⁸³ a) P. Knochel, *Modern Solvents in Organic Synthesis*, Berlin, **1999**; b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford, **2001**.

Reaktor gepumpt. Das verwendete Substrat **88** war im Vergleich zu Allylether **86** thermisch weniger stabil und es konnte schon bei niedrigerer Temperatur substantielle Zersetzung beobachtet werden. Die Temperaturmessung aus Schema 39 erfolgte auf der Oberfläche eines mit MAGSILICA[®] gefüllten Keramikreaktors, wodurch die tatsächliche Temperatur innerhalb des Reaktors weit oberhalb des gemessenen Wertes lag.

Durch den Wechsel von einem 1/4-Zoll Reaktor auf einen 1/8-Zoll Wickelreaktors (V= 1.2 mL), der in einem hochfrequenten Magnetfeld geheizt wurde, konnte der Zersetzungsgrad bei gleichen Bedingungen reduziert werden. Dies kann auf die bessere Aufheizrate des Reaktors im Hochfrequenzfeld und die homogenere Temperaturverteilung über den gesamten Querschnitt, durch den geringeren Durchmesser, erklärt werden. Bei Temperaturen unterhalb von 250 °C und sehr geringen Flussraten konnte das Produkt nur mit 50% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 20, Eintrag 1). Der Großteil des verbleibenden Materials war Startmaterial. Ab 250 °C wurde fast vollständiger Umsatz erreicht, jedoch kam es unter diesen Bedingungen zur starken Zersetzung (Eintrag 2). Durch Steigerung der Flussrate wurde das Optimum zwischen Umsatz und Zersetzung ermittelt. Dabei konnte das Produkt bei 0.2 mL/min mit 68% (Eintrag 3) und bei 0.3 mL/min mit 80% (Eintrag 4) Ausbeute erhalten werden. Das beste Ergebnis wurde für 0.4 mL/min (3 min Verweilzeit) und 260 °C erreicht. Unter diesen Bedingungen konnte das Produkt in 86% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5). Ein vollständiger Umsatz wurde erst bei 280 °C und bei 0.5 mL/min Flussrate (2.4 min Verweilzeit) erreicht. Durch die vermehrte Zersetzung wurde das Produkt jedoch in nur 82% Ausbeute erhalten (Eintrag 6).

Nach der erfolgreichen Erprobung des Systems für Reaktionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in einem Durchflusssystem in einem wässrigen Medium, sollte ein komplexeres Synthesebeispiel untersucht werden. Dazu wurde die Synthese eines käuflich erwerblichen Wirkstoffes untersucht und die überwiegende Zahl der Einzelschritte der Synthese im wässrigen Medium durchgeführt.

6.4 Synthese von Iloperidon (Fanapt®) im wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen

Iloperidon (**90**) ist ein atypisches Antipsychotikum, das zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt wird. Es wurde 2009 in den USA unter dem Namen Fanapt® von der FDA zugelassen.

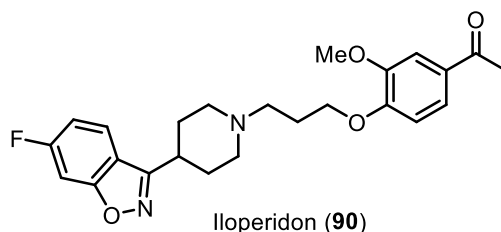
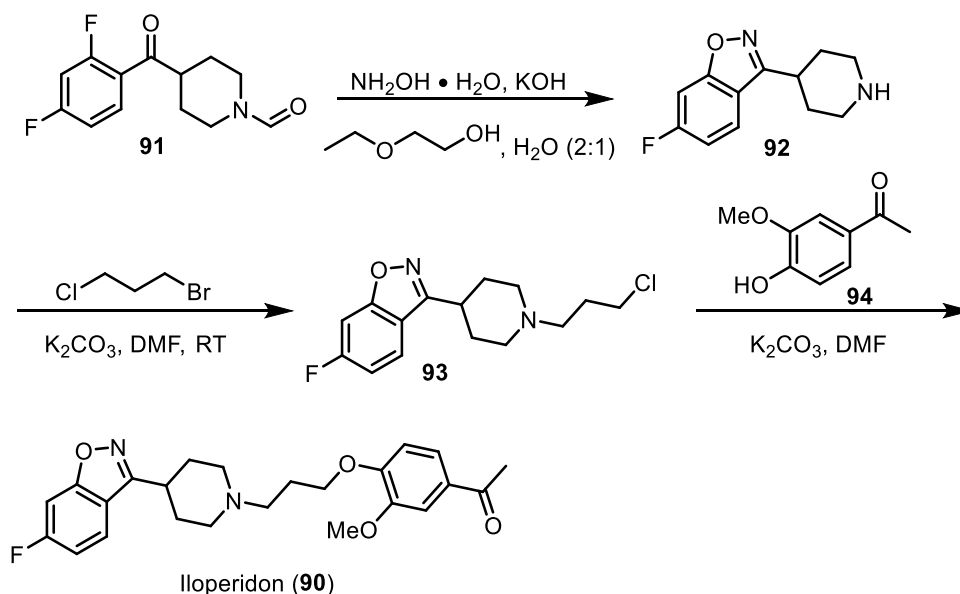


Abb. 28: Struktur von Iloperidon (**90**).

Die Wirkungsweise beruht auf der antagonistischen Aktivität auf verschiedene Dopamin- und Serotoninrezeptoren, darunter Serotonin 5HT_{2A}, 5HT₆, 5HT₇, Dopamin D₂, D₇, D₄ und Noradrenalin α_1 Rezeptoren.⁸⁴

Die Synthese des Medikaments (Schema 40) läuft über ein geschütztes (2,4-Difluorphenyl)piperidin-4-ylmethanon, das zu einem Oxim umgesetzt, entschützt und zyklisiert wird. Anschließend erfolgt die *N*-Alkylierung mit 1-Brom-3-chlorpropan und *O*-Alkylierung mit 4-Acyl-2-methoxyphenol zum Iloperidon.



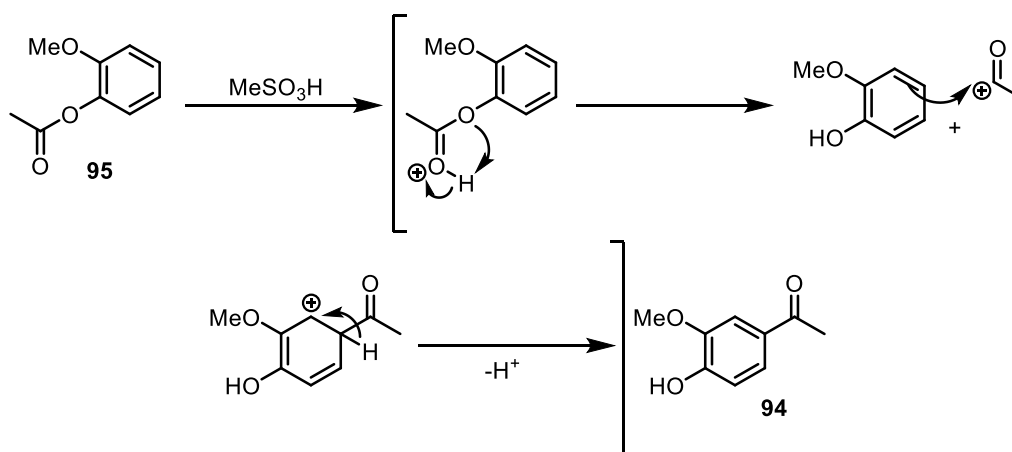
Schema 40: Iloperidon Synthese nach Literatur.⁸⁵

⁸⁴ a) L. L. Brunton, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition*, New York, 2010;
b) L. J. Scott, *CNS Drugs* 2009, 23, 867-880.

Für die Synthese im wässrigen Medium wurde die herkömmliche Route modifiziert. Es sollte keine Schutzgruppe am sekundären Amin benutzt werden und der Einsatz von konzentrierten Basen (bis zu 50% KOH) sowie hochsiedenden organischen Lösungsmitteln, wie DMF, sollten vermieden werden. Zudem sollte das 4-Acyl-2-methoxyphenol über eine FRIES-Umlagerung erhalten werden. Da fast alle Intermediate sehr polar sind und eine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzen, bietet Wasser als Reaktionsmedium einen großen Vorteil für die Synthese unter Durchflussbedingungen.

6.4.1 FRIES-Umlagerung

Die FRIES-Umlagerung beschreibt die elektrophile Umlagerung von Arylestern unter LEWIS- oder BRØNSTED sauren Bedingungen zu den entsprechenden Arylketonen (Schema 41).



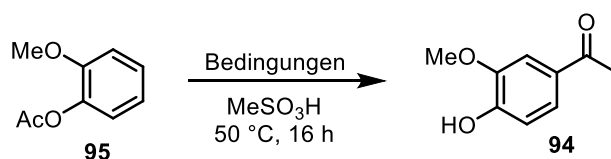
Schema 41: Mechanismus zur FRIES-Umlagerung.

Die klassische FRIES-Umlagerung erfolgt durch Zugabe von LEWIS-Säuren, wie Aluminiumtrichlorid. In der Reaktion von Acylphenol **95** wurde Methansulfonsäure verwendet, die den Arylester **95** protoniert und zur Abspaltung des Acylium-Kations führt. Anschließend erfolgt eine elektrophile aromatische Substitution, ähnlich zu der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung. Durch die Bildung des Acylium-Kations während der Reaktion, muss auf die Verwendung von wässrigen Medien verzichtet werden.

Die Reaktion wurde zuerst im Rundkolben erprobt. Dazu wurden sowohl verschiedene Lösungsmittel, als auch der Einfluss von Phosphorpentoxid getestet (Tabelle 21).

⁸⁵ K. K.-C. Liu, S. M. Sakya, C. J. O'Donnell, A. C. Flick, H. X. Ding, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1155-1174.

Tabelle 21: FRIES-Umlagerung von 2-Methoxy-acylphenol (95) im Rundkolben.



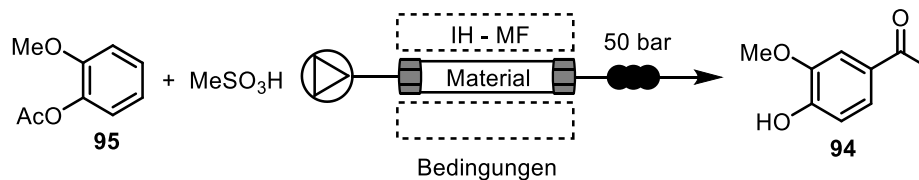
Eintrag	Lösungsmittel	Additiv	Äq. Säure	Ausbeute
1	-	P ₂ O ₅	4.0	40%
2	-	-	4.0	34%
3	DMF	P ₂ O ₅	4.0	keine Reaktion
4	DMSO	P ₂ O ₅	4.0	Startmaterial + Zersetzung
5	MeCN	P ₂ O ₅	4.0	Startmaterial + Zersetzung
6	THF	P ₂ O ₅	4.0	keine Reaktion
7	Aceton	P ₂ O ₅	4.0	Zersetzung
8	EtOAc	P ₂ O ₅	4.0	unvollständiger Umsatz
9	CH ₂ Cl ₂	P ₂ O ₅	4.0	74%
10	Toluol	P ₂ O ₅	4.0	48%

Bei der Reaktion in Methansulfonsäure und Zugabe von Phosphorpentoxid in Abwesenheit eines Lösungsmittels konnte das Produkt in 40% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Ohne Zusatz von Phosphorpentoxid sank die Ausbeute auf 34%, was auf Restfeuchtigkeit während der Reaktion hindeutet (Eintrag 2). Bemerkenswerterweise lief die Reaktion nicht oder nur schlecht in Lösungsmitteln ab, die ionische Übergangszustände begünstigen, so wie *N,N*-Dimethylformamid (Eintrag 3), Dimethylsulfoxid (Eintrag 4) oder Acetonitril (Eintrag 5). Ebenfalls konnte keine Reaktion in Tetrahydrofuran (Eintrag 6) beobachtet werden sowie vollständige Zersetzung in Aceton (Eintrag 7). Positive Ergebnisse wurden von den Reaktionen in Essigsäureethylester (Eintrag 8), Dichlormethan (Eintrag 9) und Toluol (Eintrag 10) erhalten. Bei der Reaktion in Toluol konnte das Produkt in 48% und in Dichlormethan in 74% Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion in Essigsäureethylester lieferte ebenfalls eine substantielle Menge des Produkts, jedoch war die Reaktion nach 16 h noch nicht zu vollständigem Umsatz gelangt.

Für die Durchführung der Reaktion unter Durchflussbedingungen wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit MAGSILICA[®] oder Stahlkugeln (0.8 mm \varnothing) befüllt und

induktiv geheizt wurde. Als Lösungsmittel wurden Toluol, Essigsäureethylester und Dichlormethan eingesetzt (Tabelle 22).

Tabelle 22: FRIES-Umlagerung von 2-Methoxy-acylphenol (**95**) unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	Lösungsmittel	Heizmaterial	Äq. Säure	T (PWM)	v	Ausbeute
1	Toluol	MS-300	5.4	96 °C (460)	0.25 m/min	unvollständiger Umsatz
2	EtOAc	Stahlkugeln	5.4	70 °C (280)	0.25 mL/min	Zersetzung
3	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	5.4	58 °C (260)	0.166 mL/min	63%
4	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	5.4	65 °C (280)	0.166 mL/min	76%
5	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	5.4	70 °C (300)	0.166 mL/min	72%
6	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	5.4	63 °C (270)	0.1 mL/min	77%
7	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	2.7	60 °C (280)	0.166 mL/min	30%
8	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	2.7	65 °C (300)	0.166 mL/min	68%
9	CH ₂ Cl ₂	Stahlkugeln	3.2	79 °C (360)	0.2 mL/min	75%

Bei der Verwendung von MAGSILICA[®] als Heizmaterial wurden die Nanopartikel durch die Methansulfonsäure teilweise aufgelöst und es kam zum Verstopfen des Systems. Die Stahlkugeln besaßen eine bessere Resistenz gegenüber der Säure und konnten somit auch über einen längeren Zeitraum eingesetzt werden (Tabelle 22). Bei der Reaktion mit MAGSILICA[®]

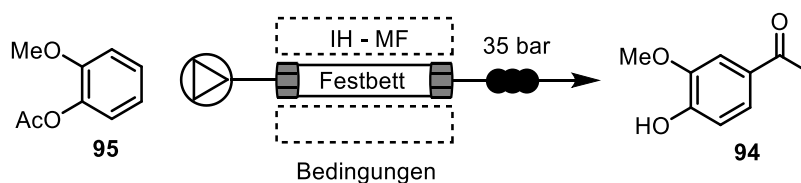
(MS-300) als Heizmaterial konnte bei 96 °C Reaktoraußentemperatur in Toluol kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 1). Weitere Versuche mit MAGSILICA[®] wurden aufgrund der unzureichenden Resistenz des Heizmaterials gegenüber der verwendeten Säure eingestellt. Stattdessen wurden Stahlkugeln (0.8 mm \varnothing) verwendet. Obwohl bei der Reaktion in Essigsäureethylester im Rundkolben das Produkt erhalten wurde, kam es unter Durchflussbedingungen ausschließlich zur Zersetzung (Eintrag 2). Das Produkt konnte als erstes bei 58 °C Reaktoraußentemperatur und 0.166 mL/min Flussrate in Dichlormethan in 63% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 3). Der Umsatz war unter diesen Bedingungen fast vollständig. Durch Steigerung der Reaktionstemperatur konnte die Ausbeute bei 65 °C Reaktoraußentemperatur auf 76% angehoben werden (Eintrag 4). Bei weiterer Erhöhung auf 70 °C fiel die Ausbeute auf 72% und es konnte ein größerer Teil Zersetzungsprodukte beobachtet werden (Eintrag 5). Bei einer niedrigen Flussrate von 0.1 mL/min und 63 °C Reaktoraußentemperatur konnte das Produkt in 77% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 6).

Anschließend wurde versucht, die benötigte Menge an Säure zu verringern. Durch die Halbierung der Säuremenge bei gleichen Bedingungen fiel die Ausbeute auf 30% (Eintrag 7). Bei 65 °C Außentemperatur konnte die Ausbeute auf 68% gesteigert werden (Eintrag 8). Eine weitere Verbesserung wurde bei 79 °C Reaktoraußentemperatur und 0.2 mL/min Flussrate mit leicht gesteigerter Menge an Methansulfonsäure erreicht (Eintrag 9). Das Produkt konnte unter diesen Bedingungen in 75% Ausbeute erhalten werden. Dieser Eintrag stellt eine gute Ausbeute bei höherer Flussrate und bei geringerem Verbrauch der Säure dar.

Die Durchführung der Reaktion unter Durchflussbedingungen mit einem beheizten Festbett bietet die Möglichkeit zum Einsatz von festphasengebundenen Säuren oder LEWIS-Säuren an. Damit könnte die Methansulfonsäure substituiert und im Idealfall die festphasengebundenen Säuren oder LEWIS-Säuren über einen längeren Zeitraum eingesetzt werden. Zur Untersuchung dieser Möglichkeit wurde der Reaktor mit einer Mischung aus dem Heizmaterial und verschiedenen LEWIS-Säuren oder festphasengebundene Säuren befüllt (Tabelle 23). Für die Durchführung der Reaktion wurden vergleichbare Bedingungen wie in Tabelle 22 gewählt. Beim Einsatz von LEWIS-Säuren konnte die Produktbildung in keinem Fall beobachtet werden (Tabelle 23, Eintrag 1-3). Aluminiumchlorid stellte sich als zu starke LEWIS-Säure heraus und es kam zur Zersetzung sowohl der Startmaterialien als auch der Stahlkugeln im Inneren des Reaktors. Im Gegensatz dazu zeigen Zinkchlorid und saures

Aluminiumoxid zu geringe Reaktivität für die Aktivierung der Acylgruppe. Anschließend wurden saure Ionenaustauscher eingesetzt.

Tabelle 23: FRIES-Umlagerung von 2-Methoxy-acylphenol (**95**) unter Durchflussbedingungen mit festphasengebundenen Säuren.



Eintrag	Festbett	T (PWM)	v	Ausbeute
1	Stahlkugeln + AlCl ₃	70 °C (300)	0.166 mL/min	Zersetzung Zersetzung Stahlkugeln
2	Stahlkugeln + ZnCl ₂	70 °C (300)	0.166 mL/min	keine Reaktion
3	Stahlkugeln + Al ₂ O ₃ (sauer)	70 °C (300)	0.166 mL/min	keine Reaktion
4	Stahlkugeln + Amberlyst 15	60 °C (320)	0.166 mL/min	unvollständiger Umsatz
5	Stahlkugeln + Amberlyst 15	70 °C (350)	0.166 mL/min	unvollständiger Umsatz Zersetzung Amberlyst
6	Stahlkugeln + Nafion [®] - TMS	72 °C (320)	0.166 mL/min	unvollständiger Umsatz
7	Stahlkugeln + Nafion [®] -H	70 °C (320)	0.1 mL/min	44%

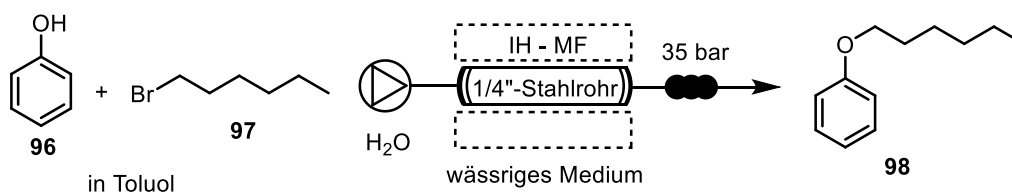
In Gegenwart von Amberlyst 15 bildete sich das Produkt, jedoch wurde in allen Fällen unvollständiger Umsatz beobachtet (Eintrag 4-5). Die Temperatur konnte hierbei nicht ohne Probleme weiter erhöht werden, da es zur teilweisen oder kompletten Zerstörung des Polymerträgers kam. Ein positives Ergebnis konnte durch den Einsatz von Nafion[®] erreicht werden. Sowohl für das Tetramethylsilyl- (TMS) beladene, als auch das protonierte Nafion[®] war der Umsatz nicht komplett. Bei der Verwendung des protonierten Nafions[®] wurde das Produkt in 44% Ausbeute erhalten.

Zusammenfassend konnte die FRIES-Umlagerung sowohl im Rundkolben, als auch unter Durchflussbedingungen erfolgreich in Dichlormethan durchgeführt werden. Die Reaktionszeit wurde bei der Verwendung des Durchflusssystems von 16 h auf 15 min reduziert werden. Gleichzeitig konnte auf den Einsatz von Phosphorpentoxid verzichtet werden. Der Einsatz von polymergebundenen Säuren lieferte das Produkt nicht in zufriedenstellender Ausbeute. Die entwickelte Methode eignete sich zur Herstellung des Produkts **94** in größerer Menge und es konnten nachfolgend die weiteren Reaktionen zur Synthese des Iloperidons (**90**) untersucht werden.

6.4.2 O-Alkylierung

Für die Synthese des Iloperidons (**90**) sollte das Umlagerungsprodukt mit dem Piperidin **108** über 1-Brom-3-chlorpropan (**101**) gekoppelt werden. Durch Wahl unterschiedlicher Abgangsgruppen in der Propaneinheit sollte durch richtige Reaktionsbedingungen die *O*- bzw. *N*-Alkylierung chemoselektiv ablaufen und eine zweifache Alkylierung vermieden werden. Die Reaktion zur *O*- bzw. *N*-Alkylierung im wässrigen Medium wurden zuerst an Testsubstraten erprobt.

Tabelle 24: Testreaktion für die *O*-Alkylierung im wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	v	T	Äq.	Base	Umsatz
1	0.5 mL/min	220 PWM	1.0 : 1.0	KOH	59%
2	0.5 mL/min	220 PWM	1.0 : 1.0	NaOH	64%
3	0.5 mL/min	220 PWM	1.0 : 1.0	LiOH	84%
4	0.5 mL/min	220 PWM	1.0 : 1.0	-	5%

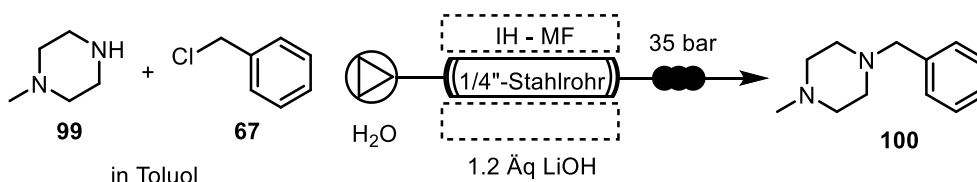
Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Für die *O*-Alkylierung wurde Phenol (**96**) und 1-Bromhexan (**97**) in Toluol gelöst und mit verschiedenen wässrigen Basen durch einen Stahlrohreaktor gepumpt. Für die Alkylierungsreaktion wurden Kalium-, Natrium und Lithiumhydroxid getestet (Tabelle 24). Es war auffällig, dass Kaliumhydroxid den geringsten Umsatz mit nur 59% und

vergleichsweise hohem Anteil an Zersetzungsprodukten lieferte (Eintrag 1). Bei der Reaktion mit Natriumhydroxid wurde ein geringeres Ausmaß an Zersetzungsprodukten beobachtet und ein etwas höherer Umsatz mit 64% erreicht (Eintrag 2). Mit Lithiumhydroxid wurde der größte Umsatz mit 84% erreicht (Eintrag 3.) Bei der Durchführung der Reaktion in Abwesenheit einer Base, wurde hauptsächlich die Zersetzung beobachtet und es konnte nur 5% Umsatz in Bezug zum verbleibenden Phenol im ¹H-NMR-Spektrum gemessen werden. Die Zersetzung ist auf die Reaktion des Bromhexans **97** mit Wasser zum entsprechenden Alkohol zurückzuführen.

Für die *N*-Alkylierung wurde *N*-Methylpiperazin (**99**) und Benzylchlorid (**67**) in Toluol gelöst und zusammen mit einer Lithiumhydroxid-Lösung durch einen Stahlrohrreaktor gepumpt (Tabelle 25).

Tabelle 25: Testreaktion für die *N*-Alkylierung im wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	v	T	Äq.	Umsatz
1	0.5 mL/min	220 PWM	1.0 : 1.0	68%
2	0.2 mL/min	220 PWM	1.0 : 1.0	73%

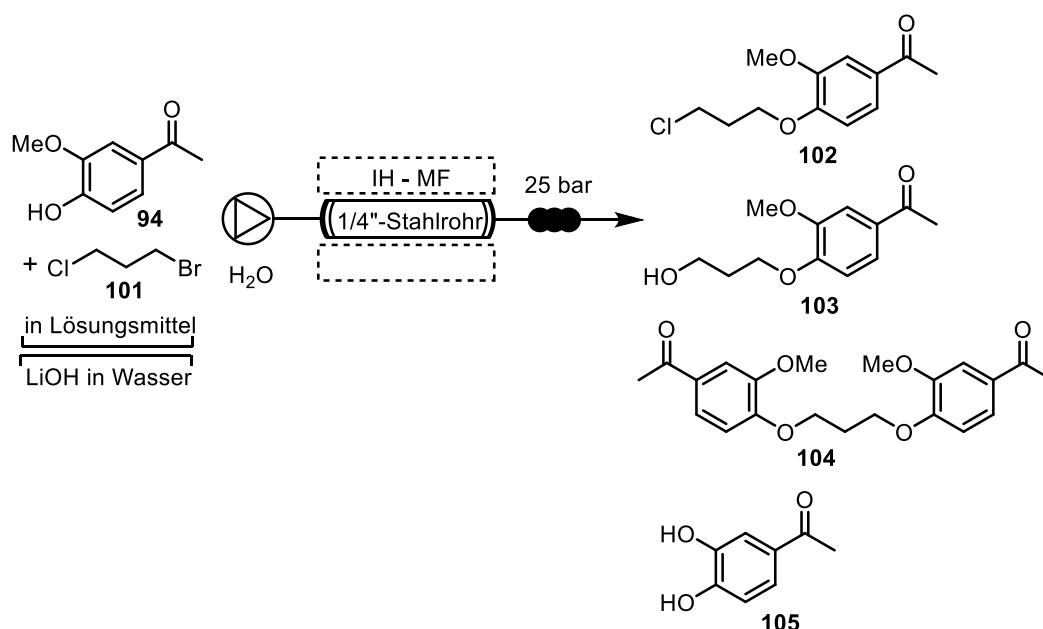
Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Bei einer Flussrate von 0.5 mL/min (ca. 3 min Reaktionszeit) konnte ein Umsatz von 68% erreicht werden, was per ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt wurde (Eintrag 1). Durch die Verringerung der Flussrate auf 0.2 mL/min (ca. 7.5 min Reaktionszeit) stieg der Umsatz auf 73% an. Bemerkenswerterweise konnte keine Mehrfachalkylierung unter diesen Bedingungen beobachtet werden.

Bei den durchgeführten Testreaktionen zur *O*- bzw. *N*-Alkylierung lieferte Lithiumhydroxid als Base die besten Ergebnisse in Bezug auf Umsatz und Zersetzungsprodukten. Aus diesem Grund wurde ein ähnliches System für die Alkylierungsreaktionen bei der Synthese von Iloperidon (**90**) gewählt. In der ersten Testreihe wurde der Einfluss verschiedener Lösungsmittel untersucht. Dabei stellte sich für die *O*-Alkylierung heraus, dass nicht nur das gewünschte Produkt, sondern insgesamt vier Produkte in unterschiedlicher Verteilung gefunden wurden. Neben dem gewünschten Produkt

102, war auch ein Produkt mit hydrolysierten Propanrest **103**, das „Dimer“ **104** und ein Produkt **105** bei dem die Methoxygruppe abgespalten wurde, nach der Reaktion vorhanden (Tabelle 26).

Tabelle 26: *O*-Alkylierung von Phenol **94** im wässrigen Medium unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	v	T	Lösungsmittel	Produkte
1	0.5 mL/min	200 PWM	Toluol/H ₂ O	102 + 103 + 104 + 105
2	0.2 mL/min	190 PWM	Toluol/H ₂ O	weniger 105
3	0.2 mL/min	190 PWM	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	weniger 103 + 105
4	0.2 mL/min	190 PWM	EtOAc/H ₂ O	mehr 103 + 105

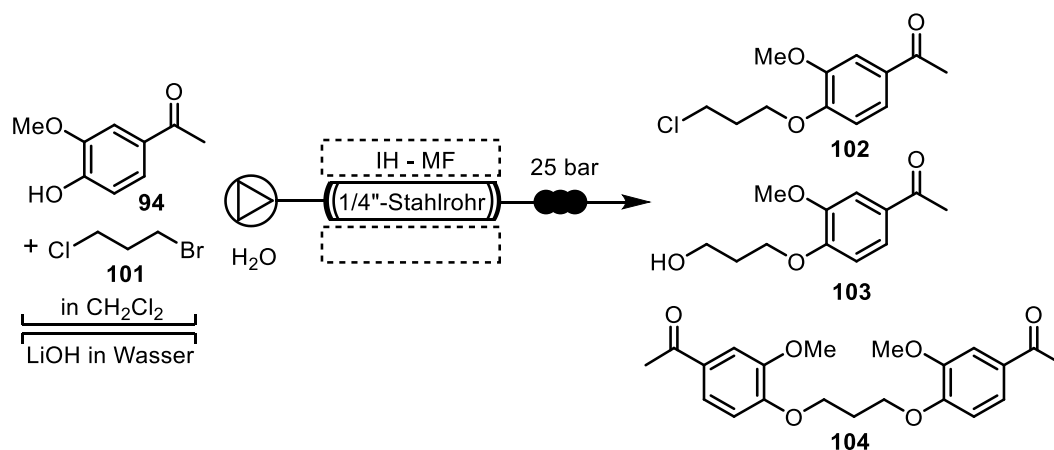
Das Mengenverhältnis wurde mittels LC-MS-Spektrometrie bestimmt.

Bei der Reaktion zur *O*-Alkylierung von Phenol **94** mit dem Propanderivat **101** wurden Toluol, Dichlormethan und Essigsäureethylester als Lösungsmittel erprobt. In keinem Fall wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet, und es veränderte sich nur das Verhältnis der Produkte **102-105** zueinander. Die analytischen Messungen erfolgten per LC-MS. Als Bezugsexperiment wurde eine Mischung aus Toluol und Wasser bei 200 PWM Heizleistung und einer Flussrate von 0.5 mL/min (3 min Verweilzeit) verwendet und die weiteren Ergebnisse dann qualitativ verglichen. (Eintrag 1). Die Demethylierung des Startmaterials **94** zur Bildung des Produkts **105** ist stark abhängig von der Temperatur. Durch Verringerung der Temperatur bei gleichzeitig längerer Reaktionszeit (0.2 mL/min, 7.5 min Verweilzeit) konnte die Bildung des Catechols **105** in Toluol/Wasser unterdrückt werden (Eintrag 2). Bei der

Reaktion in Dichlormethan wurde weniger hydrolysiertes Produkt **103** und demethyliertes Produkt **105** gebildet (Eintrag 3). Die Verwendung von Essigester stellte sich als nachteilig heraus, da hierbei sowohl die Demethylierung, als auch die Hydrolyse bevorzugt waren (Eintrag 4). Damit stellen die Reaktionsbedingungen in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser das beste Ergebnis dieser Versuchsreihe dar.

Da die Isolierung des gewünschten Produkts unter Normaldruck mit Kieselgel nicht möglich war, wurde LC-MS-Analytik zur Optimierung der Reaktion genutzt (Tabelle 27).

Tabelle 27: Optimierung der *O*-Alkylierung von Phenol **94** unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	v mL/min	T PWM %	Äq. LiOH	Äq. 101	102	103	104
1	0.5	180	1.5	4.0	0.08	0.53	0.84
2	0.5	140	1.5	4.0	1.20	0.40	0.28
3	0.5	120	1.5	4.0	3.73	0.34	1.38
4	0.5	110	1.5	4.0	0.42	0.15	0.07
5	0.2	120	1.5	4.0	0.84	0.10	0.23
6	1.0	130	1.5	4.0	0.54	0.14	0.08
7	1.0	140	1.5	4.0	2.24	0.24	0.32
8	1.0	150	1.5	4.0	1.30	0.44	0.31
9	0.5	120	0.75	4.0	0.64	0.01	0.10
10	0.5	120	3.0	4.0	0.48	0.02	0.05

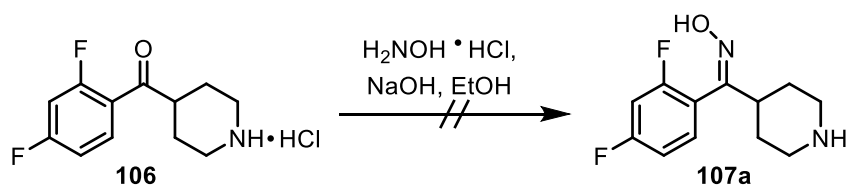
Das Mengenverhältnis wurde mittels LC-MS bestimmt; Mengenangaben im Verhältnis zum verbleibenden Startmaterial **94**.

Die Reaktionen wurden in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser in Anwesenheit von Lithiumhydroxid als Base durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurde die Demethylierung zu **105** nicht mehr beobachtet. Das Screening wurde mit 180 PWM Heizleistung und einer Flussrate von 0.5 mL/min (3 min Verweilzeit) begonnen. Unter diesen Bedingungen entstand nur eine geringe Menge des gewünschten Produkts und große Anteile wurden zum Nebenprodukt **103** hydrolysiert oder reagierten weiter zum Dimer **104** (Eintrag 1). Durch Verringerung der Heizleistung konnte die Menge des Dimers **104** und des Hydrolyseprodukts **103** verringert werden (Eintrag 2-4). Gleichzeitig stieg die Menge des gewünschten Produkts **102**. Der größte Anteil von **102** konnten bei 120% PWM erhalten werden (Eintrag 3). Danach war die Temperatur nicht ausreichend, um die Alkylierung durchzuführen und es wurde fast ausschließlich Startmaterial erhalten (Eintrag 4). Bei einer längeren Reaktionszeit (0.2 mL/min Flussrate, 7.5 min Verweilzeit) wurden weniger Hydrolyseprodukt und Dimer gebildet, jedoch war der Umsatz ebenfalls gering (Eintrag 5). Verkürzte Reaktionszeiten (1.0 mL/min Flussrate, 1.5 min Verweilzeit) führten bei leicht erhöhter Reaktorleistung zu einem guten Verhältnis von gewünschtem Produkt zu den Nebenprodukten. Jedoch war auch hier der Umsatz noch nicht befriedigend (Eintrag 6-8). Die Verdopplung (Eintrag 9) oder Halbierung (Eintrag 10) der Menge an Lithiumhydroxid hatte keinen gravierenden Einfluss auf das Verhältnis der gebildeten Produkte.

Die Optimierung der *O*-Alkylierung von Phenol **94** lieferte kein zufriedenstellendes Ergebnis, da bei der Reaktion entweder nur ein geringen Umsatz oder ein großer Anteil an Nebenprodukte erhalten wurde. Aus diesem Grund wurde die Syntheseroute geändert und es sollte die *N*-Alkylierung des Piperazins **108** vor der *O*-Alkylierung des Phenols **94** durchgeführt werden. Zur Durchführung der *N*-Alkylierung wurde die Synthese des Piperazins **108** im größeren Maßstab optimiert.

6.4.3 Oximbildung

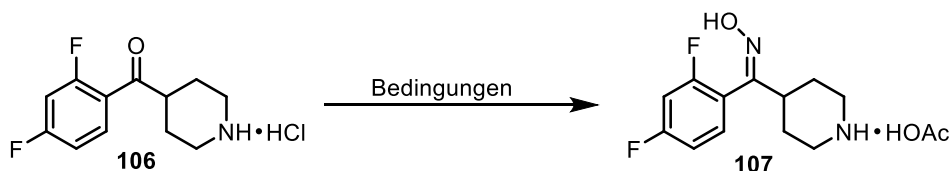
Für die hier untersuchte Oximbildung stellt ein wässriges Medium das ideale Lösungsmittelsystem dar, da sämtliche Startmaterialien schwer löslich sind und günstige Basen wie Alkalihydroxide verwendet werden können. Die Reaktion wurde zuerst portionsweise durchgeführt, da das Produkt während der Reaktion ausfallen sollte.



Schema 42: Oximbildung ausgehend von Keton **106** mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumhydroxid.

Bei der Behandlung von 4-(2,4-Difluorobenzoyl) piperidiniumhydrochlorid (**106**) mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Natriumhydroxid bildete sich jedoch das gewünschte Produkt nicht (Tabelle 28). Verschiedene Nebenreaktionen führten zu einem Gemisch, das keine genauere Analyse zuließ (Eintrag 1-3).

Tabelle 28: Oximbildung im Rundkolben.



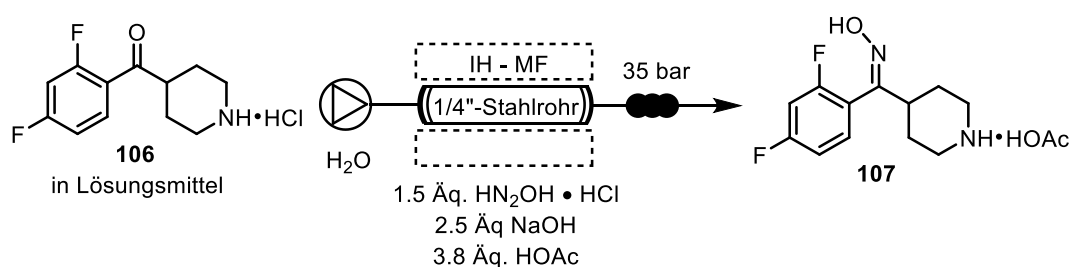
Eintrag	Äq. Hydroxylamin	Base	Zusatz	t (Zeit)	Ausbeute
1	1.5	2.5 Äq. NaOH		90 °C (6 h)	-
2	3.0	4.0 Äq. NaOH		90 °C (10 h)	-
3	1.5	-		90 °C (6 h)	-
4	1.5	2.5 Äq. NaOH	3.5 Äq. HOAc	90 °C (6 h)	93%

Erst durch den Zusatz von Essigsäure bildete sich das Salz während der Reaktion und konnte nach einem Waschschrift in reiner Form gewonnen werden (Eintrag 4). Die Ausbeute des Produkts als Salz der Essigsäure betrug dabei nach 6 h Reaktionszeit 93%.

Trotz der Bildung des unlöslichen Salzes **107** wurde die Reaktion in einem Durchflusssystem erprobt. Dazu wurde das Startmaterial zusammen mit dem Hydroxylaminhydrochlorid in einer Mischung aus Ethanol und Natronlauge gelöst. Anschließend wurde Essigsäure zugegeben und die Suspension durch den Reaktor gepumpt. Da die Löslichkeit von **106** in dem gewählten Lösungsmittelgemisch nicht ausreicht, kam es zum zeitweisen Verstopfen des Reaktors und das Produkt konnte nur in 41% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 29, Eintrag 1). Durch den Wechsel auf ein Zweiphasensystem bestehend aus Dichlormethan und Natronlauge/Essigsäure konnten die Startmaterialien besser gelöst werden. Es entstand eine sehr feine Suspension, die problemlos im Durchflusssystem verwendet

werden konnte. Die Startmaterialien wurden zuerst durch Zugabe von Natronlauge in der Dichlormethanphase vermengt und anschließend wurde Essigsäure zugegeben. Der fein verteilte Feststoff löste sich vollständig beim initialen Erhitzen, und am Ausgang des Reaktors lag eine homogene Phase vor. Als Vorteil dieser Reaktion stellte sich heraus, dass nach Passieren des Rückdruckventils das Produkt durch den verringerten Druck und die niedrige Temperatur ausfiel und direkt abfiltriert werden konnte. Nach dem Einengen des Filtrats und Abfiltrieren des verbleibenden Feststoffes konnte das Produkt in einer Ausbeute von 87% im Grammmaßstab erhalten werden (Eintrag 2).

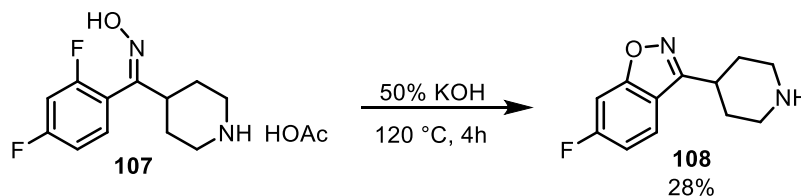
Tabelle 29: Oximbildung ausgehend von Keton **106** mit Hydroxylaminhydrochlorid unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	Lösungsmittel	v	T	Ausbeute
1	EtOH/H ₂ O	0.133 mL/min	130 PWM	41%
2	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0.166 mL/min	133 PWM	87%

6.4.4 Zyklisierung

Die Zyklisierung des Oxims **107** zum Benzisoxazol **108** ist eine nukleophile aromatische Substitution und erfolgt in einer 50%en Kaliumhydroxid-Lösung.

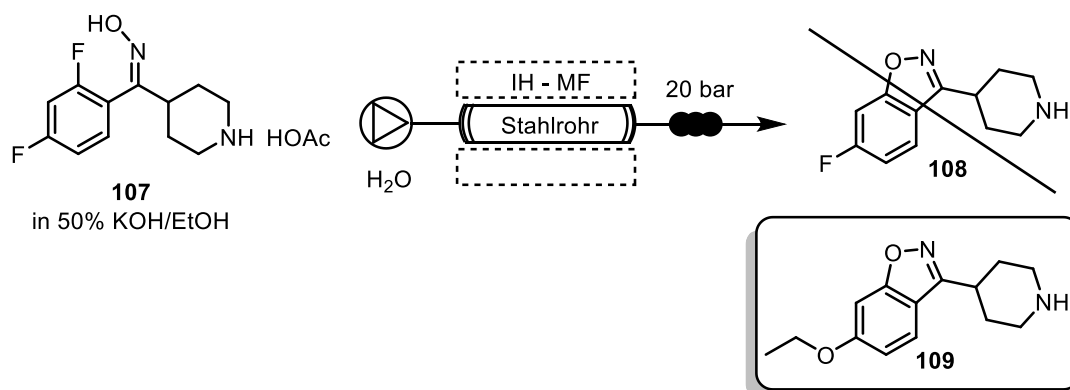


Schema 43: Zyklisierung des Oxims **107** im Rundkolben mit 50%er Kaliumhydroxid-Lösung und Bildung des Benzisoxazols **108**.

Die literaturbekannten Bedingungen wurden im Rundkolben erprobt und das Produkt konnte nach Rekristallisation in einer Ausbeute von 28% isoliert werden. Die Optimierung

sollte deshalb unter Durchflussbedingungen erfolgen. Dazu wurde das Startmaterial in einer Mischung aus Ethanol und einer 50%en Kaliumhydroxid-Lösung dispergiert und durch einen Stahlrohrreaktor gepumpt, der induktiv geheizt wurde (Tabelle 30).

Tabelle 30: Zyklisierung des Oxims **107** mit Kaliumhydroxid-Lösung unter Durchflussbedingungen.

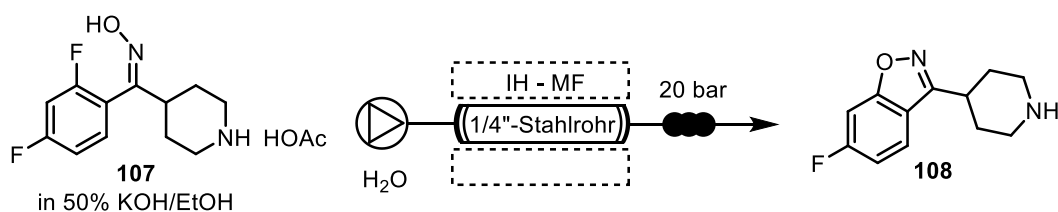


Eintrag	T - PWM %	v	Ausbeute
1	180	0.1 mL/min	12%
2	160	0.1 mL/min	10%
3	150	0.2 mL/min	29%
4	140	0.1 mL/min	42%

Ausbeute bezogen auf **109**.

Bei hoher Temperatur kam es größtenteils zur Zersetzung und das Produkt konnte nur in 10-12% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Durch Absenken der Temperatur wurde das Ausmaß der Zersetzung reduziert (Eintrag 2-3) und es konnten bis zu 42% des Hauptprodukts isoliert werden (Eintrag 4). Die Analyse dieses Produkts erbrachte, dass nicht das gewünschte Produkt **108** gebildet wurde, sondern das Isoxazol **109** vorlag. Durch die harschen Bedingungen konnte sowohl die Zyklisierung des Rings, als auch eine nukleophile Substitution am Aromaten durch Ethanol erfolgen. Zur Vermeidung der Bildung des Ethoxyisoxazols **109** wurde die Menge an Kaliumhydroxid verringert und die Temperatur gesenkt sowie die Flussrate erhöht (Tabelle 31). Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **108** isoliert werden. Bei 125% PWM und 0.4 mL/min wurde das Produkt mit 50% Ausbeute erhalten. Durch die Verringerung der Flussrate und Temperatur wurden bei 120% PWM 70% (Eintrag 2) und bei 110% PWM 72% (Eintrag 3) Ausbeute erreicht. Die Temperatur bei 100% PWM Leistung war zu gering, und es wurde kein Produkt gebildet (Eintrag 4).

Tabelle 31: Zyklisierung des Oxims **107** mit Kaliumhydroxid-Lösung unter Durchflussbedingungen.



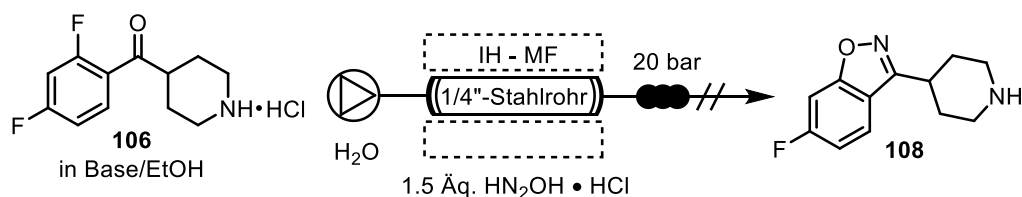
Eintrag	T - PWM %	v	Ausbeute
1	125	0.4 mL/min	50%
2	120	0.2 mL/min	70%
3	110	0.2 mL/min	72%
4	100	0.2 mL/min	-

Mit der erfolgreichen Durchführung der Oximbildung und Zyklisierung unter Durchflussbedingungen sollte die Möglichkeit zum *telescoping* der Reaktion untersucht werden.

6.4.5 Oximbildung-Zyklisierung-Sequenz

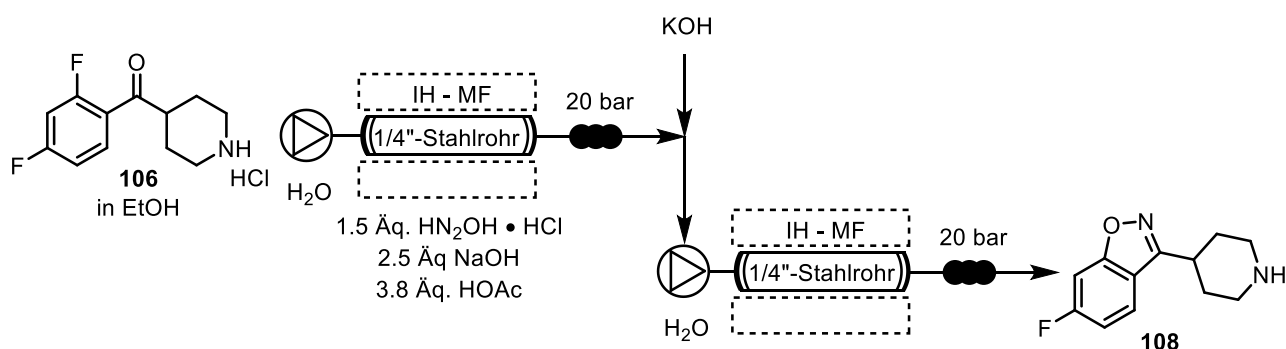
Zur Verringerung der Arbeitslast wurde versucht, einzelne Schritte der Synthese von Iloperidon im wässrigen Reaktionsmedium in einer Mehrstufensynthese zusammenzufassen. Dabei sollten ähnlich zu der Synthese von Olanzapin (**6**) Reinigungsschritte wegfallen und somit den Gesamtprozess vereinfachen (siehe Kapitel 4.3.3). Als erstes wurde die Oximbildung-Zyklisierung-Reaktionssequenz untersucht. In diesem Fall wurde bei der Oximbildung keine Essigsäure zugesetzt, um die Zyklisierung im folgenden Schritt zu ermöglichen (Tabelle 32). Zuerst wurde die Reaktion als Kaskadenreaktion in einem Reaktor erprobt. Es sollte sich zuerst das Oxim bilden, das anschließend unter den gleichen Bedingungen zyklisiert. Das gewünschte Produkt konnte jedoch in keinem Fall isoliert werden. Bei der Reaktion treten verschiedene Nebenreaktionen auf, deren Produkte nicht identifiziert werden konnten. Es wird vermutet, dass durch die Essigsäure der Piperidinring im Keton **106** maskiert wird und somit mögliche Nebenreaktionen unterbunden werden.

Tabelle 32: Oximbildung-Zyklisierung Reaktionssequenz in einem Reaktor zur Bildung von Isoxazol **108** unter Durchflussbedingungen.



Eintrag	T - PWM ‰	v	Base	Ausbeute
1	140	0.2 mL/min	KOH	-
2	140	0.1 mL/min	KOH	-
3	135	0.15 mL/min	KOH	-
4	130	0.1 mL/min	KOH	-
5	150	0.2 mL/min	NaOH	-

In einem zweiten Ansatz wurde die Oximbildung aus dem Keton **106** unter Durchflussbedingungen separat durchgeführt, anschließend Kaliumhydroxid-Lösung zugegeben und die feine Suspension durch einen zweiten Stahlrohrreaktor gepumpt.



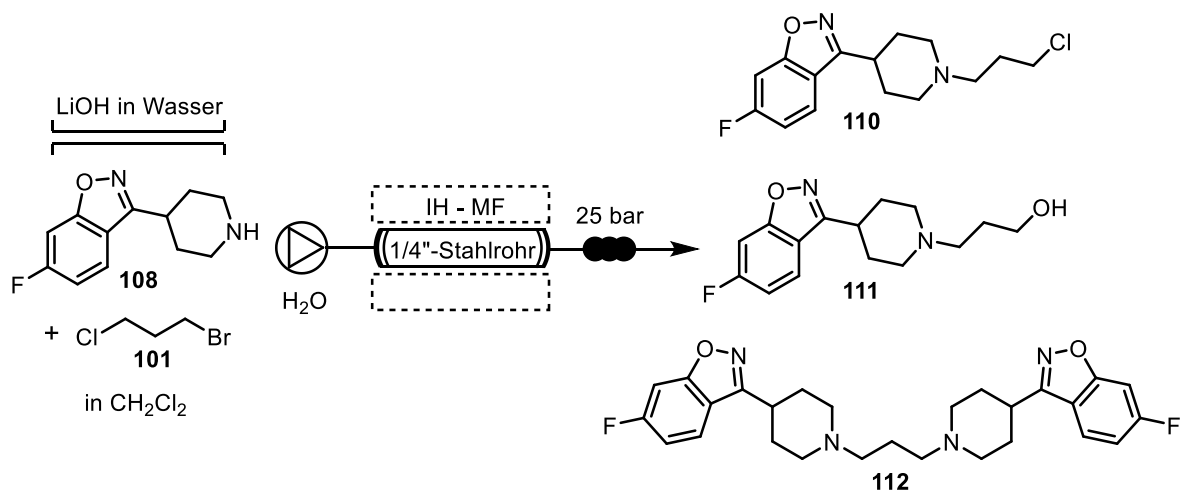
Schema 44: Oximbildung-Zyklisierung-Sequenz zur Bildung von Isoxazol **108** unter Durchflussbedingungen.

Bei der Mehrstufenreaktion aus Oximbildung und Zyklisierung konnte das gewünschte Produkt gebildet werden, jedoch entstanden bei der Reaktion zahlreiche Nebenprodukte. Durch den großen Anteil an Nebenprodukten wurde die Isolierung des Isoxazols **108** zu aufwendig, und es ergab sich kein Vorteil gegenüber den einzeln durchgeführten Schritten. Aus diesem Grund wurde die Entwicklung der Sequenz aus Oximbildung und Zyklisierung abgebrochen und die nächste Stufe, die *N*-Alkylierung des Oxims **108**, unter Durchflussbedingungen bearbeitet.

6.4.6 N-Alkylierung

Nachdem die *O*-Alkylierung nicht zufriedenstellend durchgeführt werden konnte und Isoxazol **108** in ausreichenden Mengen vorlag, wurde die *N*-Alkylierung des Piperidinrings mit 1-Brom-3-chlorpropan (**101**) in einem Durchflusssystem im wässrigen Medium untersucht (Tabelle 33).

Tabelle 33: *N*-Alkylierung von Isoxazol **108** unter Durchflussbedingungen im wässrigen Medium.



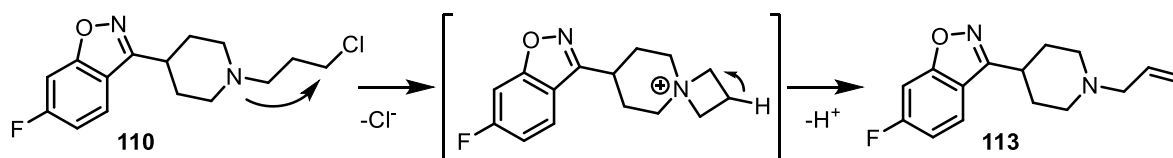
Eintrag	v	T (PWM)	Äq. 101	110	111	112	Ausbeute
1	1.0 mL/min	(145)	3.3	6.06	0.21	0.79	38%
2	0.5 mL/min	125 °C (125)	3.3	7.55	-	0.18	60%
3	0.5 mL/min	125 °C (125)	2.0				67%
4	0.5 mL/min	(120)	1.4				31%
5	0.5 mL/min	(130)	1.4		+		21%

Bestimmung des Verhältnis von **110:111:112** erfolgte über GC-MS im Vergleich zu verbliebenen Startmaterial **108**.

Analog zur *O*-Alkylierung (siehe auch Kapitel 6.4.2) konnten bei den ersten Versuchen die Bildung verschiedener Produkte gefunden werden. Bei höheren Temperaturen wurde neben dem gewünschten Produkt **110** auch das Hydrolyseprodukt **111** und das „Dimer“ **112** gefunden (Eintrag 1). Bei 125 °C wurde die Bildung von **111** und **112** fast vollständig unterdrückt und das Produkt wurde in 60% Ausbeute isoliert (Eintrag 2). Für die Reaktion wurde 1-Brom-3-chlorpropan (**101**) im Überschuss dazugegeben. Bei 2.0 Äquivalenten wurde ein Optimum gefunden, wobei die Bildung der Nebenprodukte **111** und **112** nicht mehr nachgewiesen werden konnte (Eintrag 3). Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt in einer Ausbeute von 67% erhalten. Wird der Anteil von 1-Brom-3-chlorpropan weiter gesenkt,

sinkt ebenfalls die Ausbeute auf 31% (Eintrag 4). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur wird vermehrt das Hydrolyseprodukt **111** gebildet und es wurden nur 21% Ausbeute isoliert. In allen Fällen befand sich noch Startmaterial im Rohprodukt.

Wird bei der Reaktion das Startmaterial anstatt in Dichlormethan in Toluol oder Essigsäureethylester gelöst, so entsteht als Hauptprodukt das Allylamin **113** durch Eliminierung (Schema 45). Die Reaktion wird durch den nukleophilen Angriff des Stickstoffatoms unter Ausbildung eines Azelidiniumkations ermöglicht, das sich anschließend durch Eliminierung wieder öffnet.



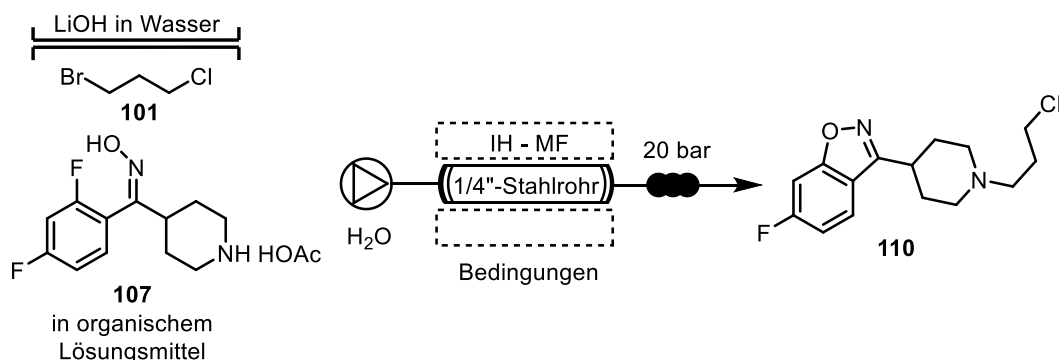
Schema 45: Bildung des Allylamins **113** durch Eliminierung.

Trotz Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Produkt in maximal 67% Ausbeute isoliert werden. In allen Fällen lief die Reaktion nicht vollständig ab. Da die Isoxazolbildung und der Substitutionsreaktion unter ähnlichen Bedingungen ablaufen, wurde an dieser Stelle versucht, beide Reaktionen miteinander im Sinne von *telescoping* zu verbinden.

6.4.7 Zyklisierung-*N*-Alkylierung-Sequenz

Die Zyklisierung zum Isoxazol **108** unter Durchflussbedingungen wurde bisher in Gegenwart einer Kaliumhydroxid-Lösung (50 Massen-%) in Ethanol durchgeführt (siehe auch Kapitel 6.4.4). Der Einsatz von Ethanol stellte sich als problematisch heraus, da bei höheren Temperaturen die Substitution des Fluoratoms am Aromaten erfolgt. Zudem vermischt sich Ethanol vollständig mit Wasser und erschwerte die Extraktion des Produkts. Bei Experimenten stellte sich heraus, dass sich das Salz des Oxims mit Essigsäure **107** besser in Dichlormethan löst, das ebenfalls für die Substitutionsreaktion genutzt wurde. Aus diesem Grund wurde versucht, die Zyklisierung mit der *N*-Alkylierung zu kombinieren und gleichzeitig die eingesetzte Menge der Base zu reduzieren (Tabelle 34). Beide Reaktionen sollten dafür parallel in einem Reaktor ablaufen.

Tabelle 34: Zyklisierung-*N*-Alkylierung-Sequenz zur Synthese des Alkylierungsprodukts **110** unter Durchflussbedingungen im wässrigen Medium.



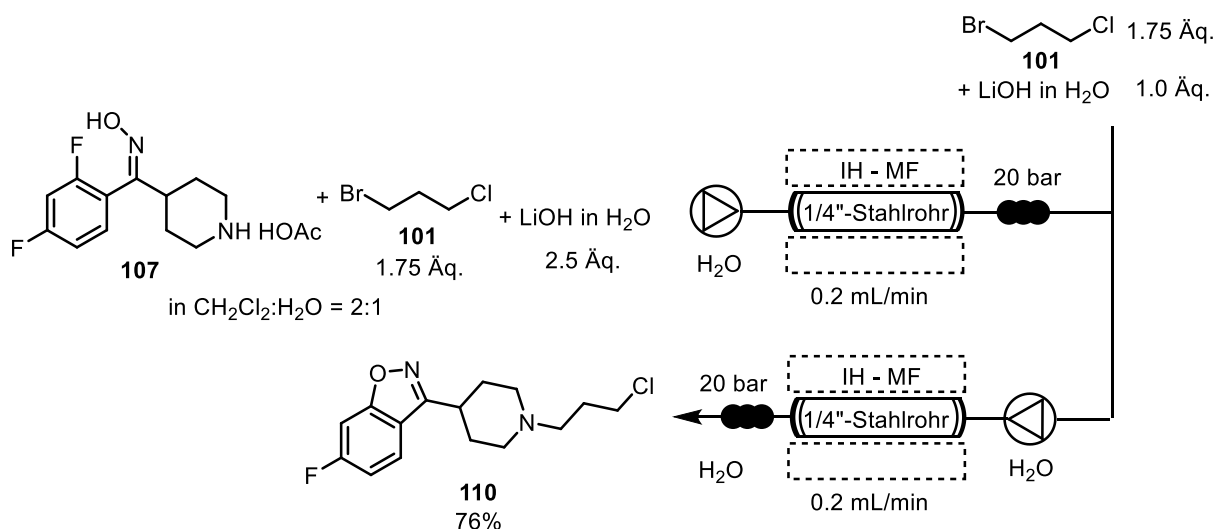
Eintrag	Lösungsmittel	v [mL/min]	Äq. 101	Base	Äq. Base	Ausbeute
1	EtOH:H ₂ O	0.3	3.0	KOH	14.2	27%*
2	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	0.4	3.0	LiOH	2.9	35%
3	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	0.3	4.0	LiOH	3.5	45%
4	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	0.2	3.5	LiOH	3.5	60%
5	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	0.1	3.5	LiOH	3.5	52%

*Eliminierungsprodukt wurde beobachtet

Analog zu den ersten Versuchen zur Bildung des Isoxazols **108** durch Zyklisierung wurde auch bei der Zyklisierung-*N*-Alkylierung-Sequenz in Anwesenheit von Ethanol das Substitutionsprodukt **109** gebildet (Eintrag 1). Das gewünschte Produkt konnte unter diesen Bedingungen, trotz der Nebenreaktion, in 27% Ausbeute erhalten werden. Durch die Verwendung von Kaliumhydroxid als Base im Überschuss trat ein signifikanter Teil an Zersetzung auf. Beim Wechsel von Ethanol auf Dichlormethan zum Lösen des Startmaterials und Verwendung einer Lithiumhydroxid-Lösung als Base in geringem Überschuss konnte sowohl die Bildung des Nebenprodukts unterbunden, als auch die Zersetzung vermindert werden. Bei einer Flussrate von 0.4 mL/min war der Umsatz gering und das Produkt wurde nur in einer Ausbeute von 35% erhalten (Eintrag 2). Durch Verringerung der Flussrate auf 0.2 mL/min konnte die Ausbeute schrittweise bis auf 60% gesteigert werden (Eintrag 3-4). Im Vergleich zur Reaktion mit Kaliumhydroxid konnte die benötigte Menge an Base von 14 auf 3.5 Äquivalenten gesenkt werden. Eine weitere Verringerung der Flussrate auf 0.1 mL/min hatte keinen positiven Effekt (Eintrag 5). Es wurde ein höherer Grad an Zersetzung

beobachtet und das Produkt wurde in 52% Ausbeute erhalten. In allen Fällen war nach der Reaktion noch Startmaterial vorhanden.

Es war möglich, die Zyklisierung und *N*-Alkylierung für die Synthese des Produkts **110** parallel in einem Reaktor ablaufen zu lassen. Trotzdem wurde unter den gewählten Bedingungen entweder kein vollständiger Umsatz erreicht, oder es kam zur substantiellen Zersetzung des Produkts. Da das Produkt bereits beginnt, sich bei der verwendeten Reaktionstemperatur zu zersetzen, kann die Ausbeute gesteigert werden, indem die Reaktionsrate über die Reaktionszeit erhöht wird. Die Reaktionsrate der Substitutionsreaktion ist am höchsten zu Beginn der Reaktion. Durch die portionsweise Zugabe von 1-Brom-3-chlorpropan (**101**) und dem Einsatz einer Lithiumhydroxid-Lösung können die Anfangsbedingungen länger aufrechterhalten werden. Dazu wurde die Reaktionssequenz in zwei Durchläufe unterteilt. Vor beiden Durchläufen wurde ein Teil des Alkylierungsreagenzes **101** und der Base zur Reaktionslösung gegeben. (Schema 46).



Schema 46: Zyklisierung-*N*-Alkylierung-Sequenz unter Durchflussbedingungen im wässrigen Medium mit zwei Durchläufen.

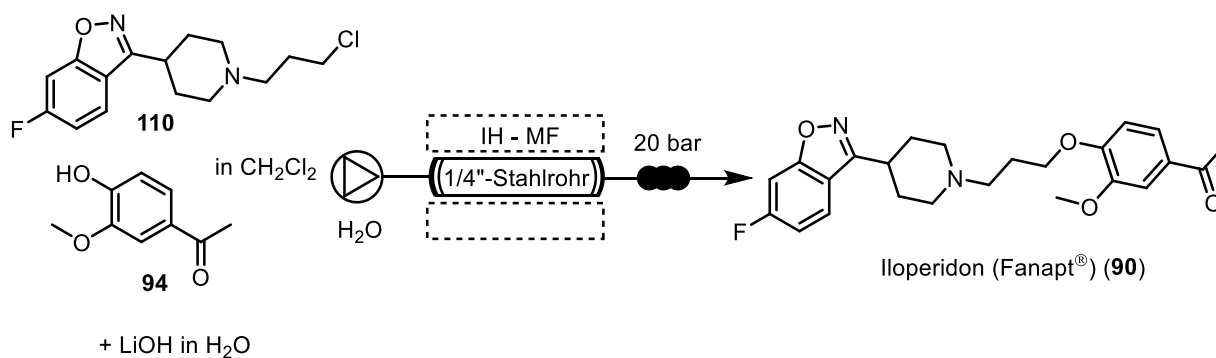
Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen wie in Tabelle 34, Eintrag 4, allerdings mit der Hälfte des Alkylierungsreagenz **101** durchgeführt. Anschließend wurde die organische Phase von der wässrigen Phase abgetrennt und die zweite Portion (1.75 Äq.) des Alkylierungsreagenz **101** sowie etwas Base zugegeben. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und für einen zweiten Durchlauf unter den gleichen Bedingungen in den Reaktor injiziert. Der Umsatz der Reaktion konnte durch dieses Vorgehen erhöht und gleichzeitig der Grad der Zersetzung minimiert werden. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 76%

erhalten, und dies liegt damit signifikant über den getrennt durchgeführten Schritten (58% Ausbeute). Mit der erfolgreichen Verknüpfung der beiden Reaktionsschritte war es nun möglich die abschließende Reaktion zur Synthese von Iloperidon (90) durchzuführen.

6.4.8 Finalisierung der Synthese von Iloperidon

Da zuvor die *O*-Alkylierung des Phenols **94** das gewünschte Produkt nicht in zufriedenstellender Ausbeute lieferte, sollte dieser Schritt am Ende der Synthese durchgeführt werden. Damit ist durch die Verwendung von Vorläufer **110** zur Kupplung mit dem Phenol **94** die Bildung eines Produktgemisches nicht mehr möglich. Die Reaktion zur Bildung von Iloperidon (**90**) wurde zuerst unter ähnliche Bedingungen wie für die Substitution in der Zyklisierung-*N*-Alkylierung-Sequenz (siehe auch Kapitel 6.4.7) durchgeführt (Tabelle 35).

Tabelle 35: Bildung von Iloperidon (**90**) unter Durchflussbedingungen im wässrigen Medium.



Eintrag	T	v	Äq. 110:94	Ausbeute
1	170 °C	0.25 mL/min	1.0: 1.0	23%
2	170 °C	0.166 mL/min	1.0: 1.0	32%
3	245 °C	0.4 mL/min	1.2: 1.0	21%
4	235 °C	0.4 mL/min	1.2: 1.0	25%
5	180 °C	0.2 mL/min	1.2: 1.0	78%
6	190 °C	0.25 mL/min	1.2: 1.0	59%

Für die Realisierung der Reaktion waren mindestens 170 °C notwendig. Bei geringeren Temperaturen wurde das Produkt nicht in signifikanten Mengen gebildet. Das erste Experiment wurde bei einer Flussrate von 0.25 mL/min und 170 °C durchgeführt und das Produkt konnte unter diesen Bedingungen in einer Ausbeute von 23% erhalten werden (Eintrag 1). Das restliche Material war verbleibendes Startmaterial und ein kleiner Teil des

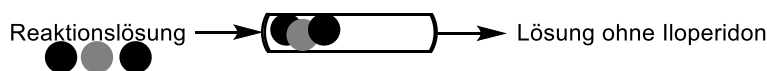
zersetzten Isoxazols **110**. Durch Verringerung der Flussrate auf 0.166 mL/min konnte die Ausbeute gesteigert werden, jedoch trat gleichzeitig zunehmend Zersetzung auf, und es wurde das Produkt in 32% Ausbeute isoliert (Eintrag 2). Eine Möglichkeit, die Zersetzung zu minimieren und gleichzeitig den Umsatz zu steigern, besteht in der Erhöhung der Flussrate und der Temperatur. Ebenfalls wurde ein leichter Überschuss des Isoxazols **110** eingesetzt, um der Zersetzung entgegenzuwirken. Bei 245 °C und 0.4 mL/min trat fast ausschließlich Zersetzung auf und das Produkt wurde in einer Ausbeute von 21% erhalten (Eintrag 3). Die Verringerung der Temperatur zeigte, dass sich die Ausbeute damit steigern ließ (Eintrag 4-5). Ein Optimum wurde bei 180 °C bei einer leicht geringeren Flussrate von 0.2 mL/min erreicht. Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt in einer Ausbeute von 78% erhalten (Eintrag 5). Weiteres Absenken der Temperatur lieferte einen geringeren Umsatz und das Produkt lediglich in einer Ausbeute von 59% (Eintrag 6). In allen Fällen lag nach der Reaktion noch Startmaterial und Zersetzungsprodukt des Isoxazols **110** vor.

Da mit dieser Reaktion das gewünschte Synthesziel erreicht wurde, sollte die Möglichkeit für eine *in-line* Reinigung untersucht werden. Wegen der großen Polarität verbunden mit der einfachen Möglichkeit zur Bildung eines Salzes gibt es mehrere Optionen Iloperidon (**90**) über ein *in-line* System zu reinigen. Für diese Reaktion sollte die Reinigung über ein *catch and release*-Konzept erfolgen. Dieses Verfahren findet bereits breite Anwendung in der Durchflusschemie und wurde von der Ley Gruppe mehrfach im Zusammenhang mit Festphasengebundenen- oder *scavenger*-Reagenzien genutzt.⁸⁶

In dem vorliegenden Fall wurde die Reaktionslösung nach der Reaktion mit etwas Dichlormethan versetzt, von der wässrigen Phase abgetrennt und durch eine befüllte Kartusche gepumpt. Diese Kartusche wurde mit verschiedenen Materialien befüllt, um das Zielsubstrat zu binden. Das Füllmaterial zusammen mit dem Produkt sollte anschließend gewaschen werden und das saubere Produkt wieder freigesetzt werden (Schema 47).

⁸⁶ a) R. I. Storer, T. Takemoto, P. J. Jackson, D. S. Brown, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem, Eur. J.* **2004**, *10*, 2529-2547; b) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2450-2452; c) I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8588-8592; d) A. Solinas, M. Taddei, *Synthesis* **2007**, *16*, 2409-2453.

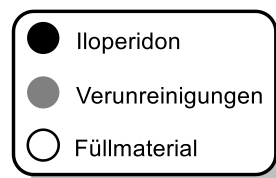
1. Befüllen (*catch*)



2. Waschen

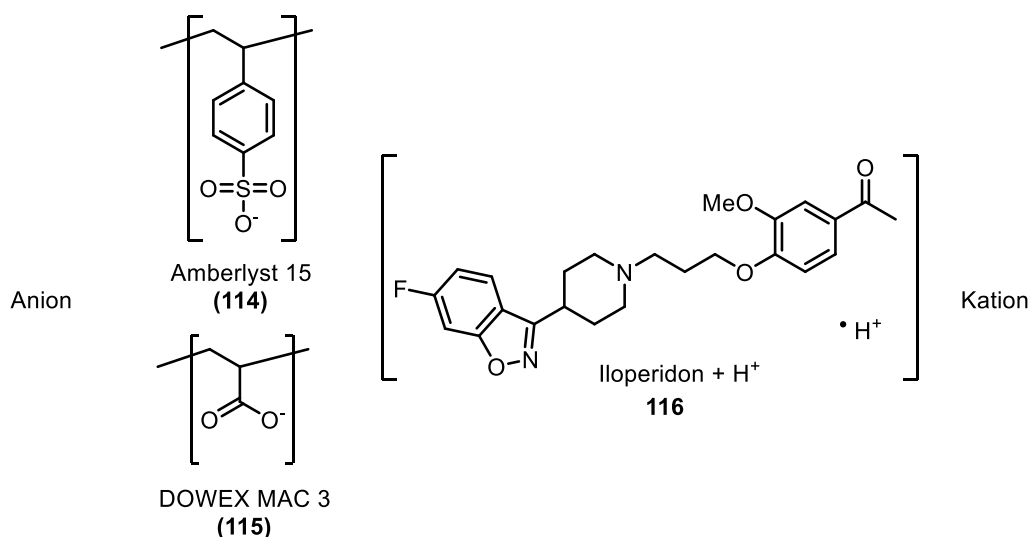


3. Freisetzen (*release*)



Schema 47: Schematische Darstellung des *catch and release*-Konzepts.

Im ersten Ansatz wurde Iloperidon (**90**) zu einem sauren Ionenaustauscher gegeben, um mit dem tertiären Amin als basische Funktionalität eine Salzbildung zu erreichen. Amberlyst-15 (**114**) ist ein stark saurer Ionenaustauscher mit Sulfonsäuregruppen (Schema 48). Sowohl im Glaskolben, als auch unter Durchflussbedingungen konnte gezeigt werden, dass Iloperidon aus einer Lösung in Dichlormethan innerhalb von 10 min vollständig gebunden wurde. Das Ionenaustauschermaterial konnte anschließend mit verschiedenen Lösungsmitteln gewaschen werden, ohne das Iloperidon (**90**) zu verlieren.



Schema 48: Iloperidon als Salz **116**, gebunden an den sauren Ionenaustauschern Amberlyst 15 (oben) oder DOWEX MAC 3 (unten) gebunden.

Zum Freisetzen des Iloperidons wurde das Ionenaustauschermaterial unter verschiedenen Bedingungen in einem Glaskolben gerührt (Tabelle 36). Essigsäure (Eintrag 1) und auch

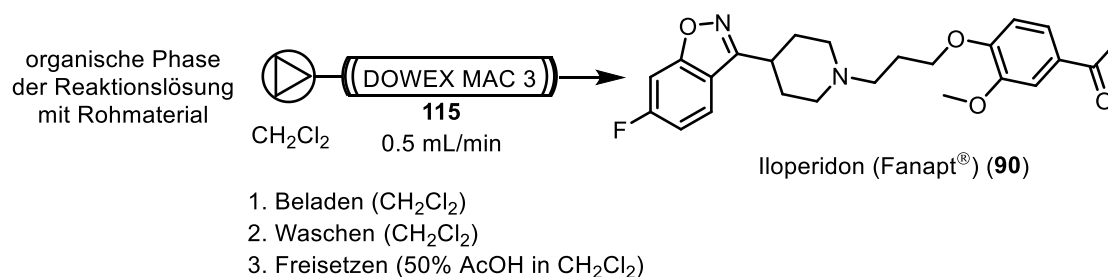
Salzsäure (Eintrag 2) waren nicht sauer genug, um das Kation aus dem Salz zu vertreiben. Methansulfonsäure besaß ausreichend Acidität, jedoch wurde nach der Behandlung in der Lösung neben dem Produkt eine geringe Menge des Vorläufers **110** und Zersetzungsprodukt gefunden (Eintrag 3). Durch das tertiäre Amin des Vorläufers **110** kann das nicht abreagierte Material ebenfalls durch den Ionenaustauscher gebunden und anschließend wieder freigesetzt werden. Die Bildung von Zersetzungsprodukten kann auf die starke Acidität der Methansulfonsäure zurückgeführt werden.

Tabelle 36: Freisetzung von Iloperidon **116** gebunden an Amberlyst 15.

Eintrag	Methode	Lösungsmittel	Bedingungen	Ergebnis
1	AcOH	-	1 h, RT	-
2	HCl	EtOH	1 h, RT	-
3	Methansulfonsäure	CH ₂ Cl ₂	20 min, RT	Iloperidon + Vorläufer 110 + Zersetzungsprodukte
4	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	1 h, RT	-

Durch den Einsatz eines Überschusses von Triethylamin konnte das Iloperidon (**90**) nicht vom Ionenaustauscher freigesetzt werden (Eintrag 4).

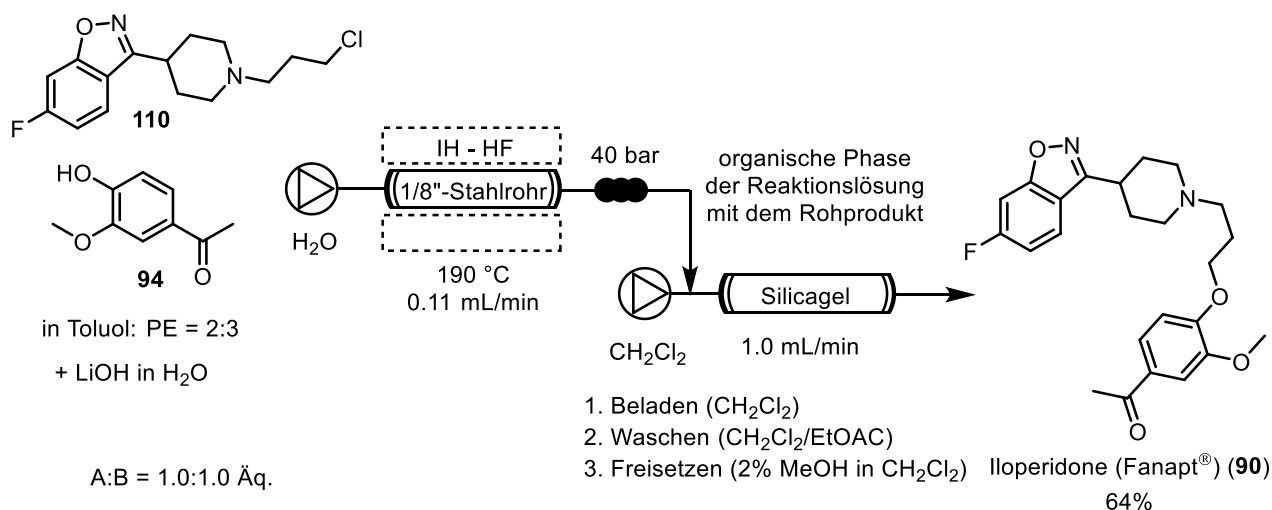
Da das Produkt nicht ohne Zersetzung vom Amberlyst 15 (**114**) gelöst werden konnte, wurde in den folgenden Experimenten der weniger saure Ionenaustauscher mit Carbonsäurefunktionen DOWEX MAC 3 (**115**) gewählt. In Gegenwart dieses Ionenaustauschers wurde Iloperidon innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur im Rundkolben gebunden. Für die Anwendung in einem Durchflusssystem wurde die organische Phase der Reaktionslösung abgetrennt und das Rohprodukt durch einen Reaktor mit DOWEX MAC 3 (**115**) gepumpt. Anschließend wurde mit Dichlormethan gewaschen und das Produkt mit einer Lösung von Essigsäure in Dichlormethan freigesetzt (Schema 49).



Schema 49: Reinigung des Iloperidon-Rohprodukts mit DOWEX MAC 3 über einen *catch and release*-Mechanismus.

Nach der Freisetzung mit Säure wurde kein Zersetzungsprodukt gefunden, jedoch war die gewonnene Menge von Iloperidon gering und immer noch mit dem Vorläufer **110** verunreinigt. Zudem wurde beobachtet, dass beim Spülvorgang bereits ein Teil des Produkts freigesetzt wurde. In diesem Fall ist der Ionenaustauscher nicht azide genug, um das Produkt ausreichend zu binden.

Der Einsatz von sauren Ionenaustauschern zur *in-line* Reinigung stellte sich damit als ungeeignet heraus. Das Produkt konnte nicht vollständig vom verbleibenden Startmaterial getrennt werden und die Wechselwirkung mit dem Ionenaustauscher war entweder zu stark oder zu schwach. Zudem erfordert der Einsatz eines sauren Ionenaustauschers die Verwendung einer Säure zum Freisetzen des Produkts, was anschließend die Reinigung erschwert. Aus diesem Grund wurde versucht, die unterschiedliche Polarität des Produkts und der Startmaterialien auf Silicagel für eine *in-line* Reinigung auszunutzen. So wurde eine Mischung aus Toluol und Petrolether als organische Phase in der Reaktion verwendet, was den Anteil an polaren Nebenprodukten soweit reduzierte, dass eine einfache Filtersäule ausreichte, um das Iloperidon (**90**) in reiner Form zu isolieren. Da das Produkt in reinem Essigsäureethylester oder in Dichlormethan einen R_f -Wert von nahezu 0 aufweist, konnten sowohl die unpolaren Nebenprodukte, als auch Startmaterialien ohne Probleme abgetrennt werden. Anschließend wurde Iloperidon mit einer Mischung aus 2% MeOH in Dichlormethan von der Filtersäule gewaschen werden (Schema 50).



Schema 50: Synthese von Iloperidon (**90**) mit Reinigung über einen *catch and release*-Mechanismus.

Das Produkt konnte mit diesem System ohne weitere Reinigungsschritte in einer Ausbeute von 64% isoliert werden. Die Reaktion lieferte unter diesen Bedingungen keinen

vollständigen Umsatz, jedoch war es nicht nötig den Vorläufer **110** im Überschuss einzusetzen.

Zusammenfassend konnte die Synthese von Iloperidon (**90**) unter Durchflussbedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Die Gesamtausbeute lag bei 52% ohne und 44% mit *in-line* Reinigung über die längste lineare Synthese. Insgesamt wurden vier von fünf Reaktionsschritten unter nah-überkritischen Bedingungen in wässrigem Medium durchgeführt, wobei nur zwei Reinigungsschritte per Säulenchromatographie notwendig waren.

6.5 Überblick

Die ersten Synthesen in nah überkritischem Wasser konnten erfolgreich unter Durchflussbedingungen durchgeführt werden. In Kombination mit induktivem Heizen unter Mittelfrequenz- und Hochfrequenzbedingungen konnten neue Reaktortypen aus Stahl zum schnellen Heizen verwendet werden. Weiterhin konnte die computergestützte Temperatursteuerung etabliert werden, um schnellere Heizraten und eine stabile Temperaturführung über die gesamte Reaktionszeit zu garantieren. Zusätzlich wurde eine neue Methode zur Temperaturmessung innerhalb des Reaktors mit einem Thermoelement unter Mittelfrequenzbedingungen realisiert.

Unter Hochdruck- Hochtemperaturbedingungen im wässrigen Medium konnte erfolgreich die Trimerisierung von 4-Methoxy-3-buten-2-on (**77**), die Multikomponentenreaktion zur Bildung von Dihydropyridinen und die CLAISEN-Umlagerung des elektronenarmen Allylethers **88** durchgeführt werden. Bei der Synthese des Medikaments Iloperidon (**90**), das zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt wird, konnte das entwickelte Durchflusssystem erfolgreich eingesetzt werden. Dabei wurden vier von fünf Reaktionen in wässrigem Medium unter nah-überkritischen Bedingungen durchgeführt. Durch *telescoping* und *in-line* Reinigung wurde die Zahl der chromatographischen Reinigungsschritte auf zwei reduziert.

6.6 Ausblick

Die Anwendbarkeit der Synthese im wässrigen Medium unter nah-überkritischen Bedingungen im Durchflusssystem konnte erfolgreich etabliert werden. Mit Zugang zu dieser Technologie liegt die weiterführende Etablierung für die organische Synthese unter diesen

Bedingungen nahe. Die zuvor beschriebenen Untersuchungen zu den FRIEDEL-CRAFTS Reaktionen (siehe auch Kapitel 6.3.1.2) können weiter vertieft werden, aber auch die Untersuchungen zur CLAISEN-Umlagerung können fortgeführt werden. Für die elektronisch getriebenen sigmatropen Umlagerungen sind vor allem energetisch ungünstige Substrate von Interesse. Diese Substrate benötigen für die Umlagerung hohe Temperaturen und sind nicht im Rundkolben durchführbar oder liefern dort das Produkt nur in geringen Ausbeuten. Beispielfhaft seien bieten Arylallylether mit elektronenziehenden Substituenten genannt (Abb. 29).

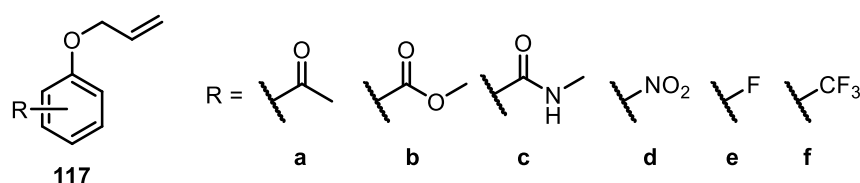
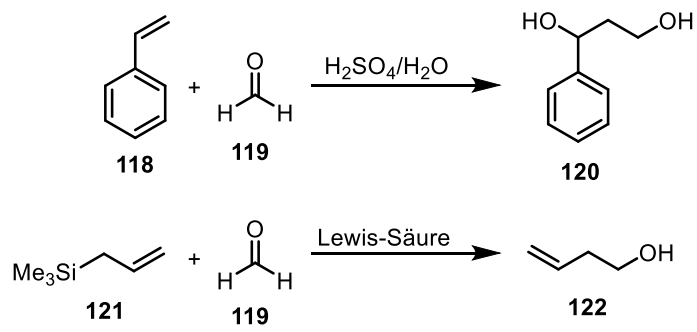


Abb. 29: Mögliche Arylallylether für die CLAISEN-Umlagerung im wässrigen Medium unter nah-überkritischen Bedingungen.

Diese Arylallylether müssten auf den Einfluss von einem oder mehreren dieser *ortho*-, *meta*- oder *para*-ständigen Substituenten untersucht werden und die Anwendbarkeit zu kommerziell bedeutenden Bausteine getestet werden.

Die im Reaktor herrschenden Bedingungen sind ähnlich zur *Flash*-Pyrolyse. Dies könnte genutzt werden, um konventionell durchgeführte Reaktionen unter verminderten Druck und bei hohen Temperaturen in der Gasphase für präparative Arbeiten zu erschließen. Durch Reaktion unter hohem Druck können ebenfalls hohe Temperaturen realisiert werden, jedoch mit einem vergleichsweise größeren Stoffmengenstrom. Dadurch wäre eine Bandbreite an synthetisch interessanten Reaktionen mit gleichzeitig hohem Stoffdurchsatz möglich.

Neben der Nutzung der beschleunigten Kinetik durch hohe Temperaturen sollte ebenfalls der katalytische Einfluss durch das größere Ionenprodukt des Wassers weiter zu untersucht werden. Reaktivitäten, wie bei der Trimerisierung von 4-Methoxy-3-buten-2-on (**77**) können bei Aldehyden, Ketonen und Enolen genutzt werden. Als Beispiel sei die PRINS- oder SAKURAI-Reaktion genannt, bei denen normalerweise BRØNSTED- oder LEWIS-Säuren zur Aktivierung genutzt werden (Schema 51).



Schema 51: Beispiel für eine PRINS-Reaktion (oben) und SAKURAI-Reaktion (unten).

7 Simulation eines *black smokers* unter präbiotischen Bedingungen mit Hilfe eines Durchflusssystemes

7.1 Präbiotik

Die Bildung der ersten komplexen, organischen Moleküle und die damit verbundene Entstehung von Leben auf der Erde ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Die Forschung befindet sich diesbezüglich immer noch in einer explorativen Phase.⁸⁷ Im Jahr 1953 veröffentlichten MILLER *et al.* einen Artikel über ein Experiment zur Synthese von kleinen organischen Molekülen aus anorganischen Gasen.⁸⁸ Dieses Experiment wurde später bekannt, als das MILLER- oder das MILLER-UREY-Experiment. Es ist damit immer noch eine Schlüsselerkenntnis zum hypothetischen Ursprung des Lebens. Eine künstliche präbiotische Atmosphäre, bestehend aus Ammoniak, Wasserstoff, Methan und Wasser wurde einer konstanten Energiequelle in Form einer Funkenentladung mit Wolframelektroden ausgesetzt. Es sollte damit die Energiezufuhr durch Gewitterblitze innerhalb der Atmosphäre simuliert werden. In der wässrigen Phase konnten insgesamt 20 verschiedenen Substanzen nachgewiesen werden, darunter Aminosäuren, Carbonsäuren und Harnstoff. Das Experiment wurde in verschiedenen Varianten durchgeführt, jedoch sind einige Fragen weiterhin ungeklärt. Einige Forscher gehen davon aus, dass durch Gewitterblitze, als spontane Entladungen, keine konstante Energiequelle gegeben wäre und die gebildete Stoffmenge in der Atmosphäre zu gering sei. Die Synthese einer ausreichenden Mengen organischer Moleküle stellt sich somit als unwahrscheinlich heraus. Zudem entstehen die Aminosäuren immer als Racemat. Durch die Synthese in der Gasphase kann nicht das ausschließliche Vorliegen eines Enantiomers von Biomolekülen in Lebewesen erklärt werden. Im Jahr 2008 wurden elf verschiedene Originalproben aus den Jahren 1953-54 von BADA *et al.* erneut vermessen. Dabei konnten durch bessere Analysemethoden insgesamt 22 Aminosäuren und fünf Amine auch noch nach 55 Jahren nachgewiesen werden.⁸⁹

Eine weitere Theorie beschäftigt sich mit hydrothermalen Quellen als Quelle für Biomoleküle zu der frühen Erdgeschichte war starken Vulkanismus häufiger als heute.⁹⁰

⁸⁷ L. L. Barton, M. Mandl, A. Loy, *Geomicrobiology: Molecular and Environmental Perspective*, Springer, New York, **2010**, 1-37.

⁸⁸ S. L. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528-529.

⁸⁹ A. P. Johnson, H. J. Cleaves, J. P. Dworkin, D. P. Glavin, A. Lazcano, J. L. Bada, *Science* **2008**, *322*, 404.

⁹⁰ L. E. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 99-123.

Besonders die *black smoker*, in dessen Umgebung hoher Druck, Temperaturen und Mineralkonzentrationen herrschen, liefern günstige Bedingungen für präbiotische Synthesen. In den achtziger Jahren befasste sich der Münchner Rechtsanwalt G. WÄCHTERSCHÄUSER mit dieser Möglichkeit und der zentralen Rolle des Eisensulfids als Katalysator und Elektronendonator.⁹¹ Dadurch ergab sich der Name *Eisen-Schwefel-Welt-Theorie (iron-sulfide-world-theory)*. Hydrothermale Quellen stellen eine konstante Energiequelle dar. Durch den hohen Druck können ausreichend Gase gelöst werden und Wasser kann genügend Substanz lösen, um Folgereaktionen, z.B. zu Peptiden, zu ermöglichen.

Schwarze Raucher (*black smoker*) treten in Meerestiefen von 2000-4000 m auf. Durch poröse Felsformationen wird Wasser angesaugt, das in der Nähe einer Magmakammer auf ca. 400 °C aufgeheizt und dann über den Schlot ausgestoßen wird (Abb. 30).

Auf dem Weg zum Schlot löst das heiße Wasser einen Teil der Minerale. Nach dem Ausstoßen vermischt sich die heiße salzreiche Lösung mit kaltem Meerwasser (ca. 4 °C) und es fallen Metallsalze aus. Diese bilden die „Rauchfahne“. Ist das Gestein reich an Eisensalzen, z.B. Pyrit, bildet sich die charakteristische schwarzgraue „Rauchfahne“ des *black smokers*. Bei sulfatreichem Gestein ergibt sich die helle Wolke eines *white smokers*. Die mittlere Höhe eines Schlotes liegt zwischen 20 und 25 m. Die höchste Wassertemperatur eines *black smokers* wurde bei den beiden Schloten *Two Boats* und *Sister Peaks* auf dem mittelatlantischen Rücken gemessen. In einer Wassertiefe von 3000 m Tiefe und einem Wasserdampfdruck von 298 bar wurden bis zu 464 °C gemessen.

Die ausgetragenen Metallsalze setzen sich am Rand des *black smokers* ab und bilden poröse Gesteinsstrukturen, die sich zur Anreicherung und für Folgereaktionen von organischen Substanzen eignen. Im Zusammenhang mit der WÄCHTERSCHÄUSER Theorie konnten DÖRR *et. al.* 2003 in einem Experiment die Bildung von Ammoniak aus Stickstoff in Gegenwart von Schwefelwasserstoff und Eisensulfid nachweisen.⁹² Dies galt als weiteres Problem beim MILLER-Experiment, da nicht davon ausgegangen werden konnte, dass in der Uratmosphäre Ammoniak vorhanden war.

⁹¹ G. Wächtershäuser, *Microbiol. Rev.* **1988**, 52, 452-484.

⁹² J. Kassbohrer, R. Grunert, G. Kreisel, W. A. Brand, R. A. Werner, H. Geilmann, C. Appel, C. Robl, W. Weigand, M. Dörr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1540-1543.

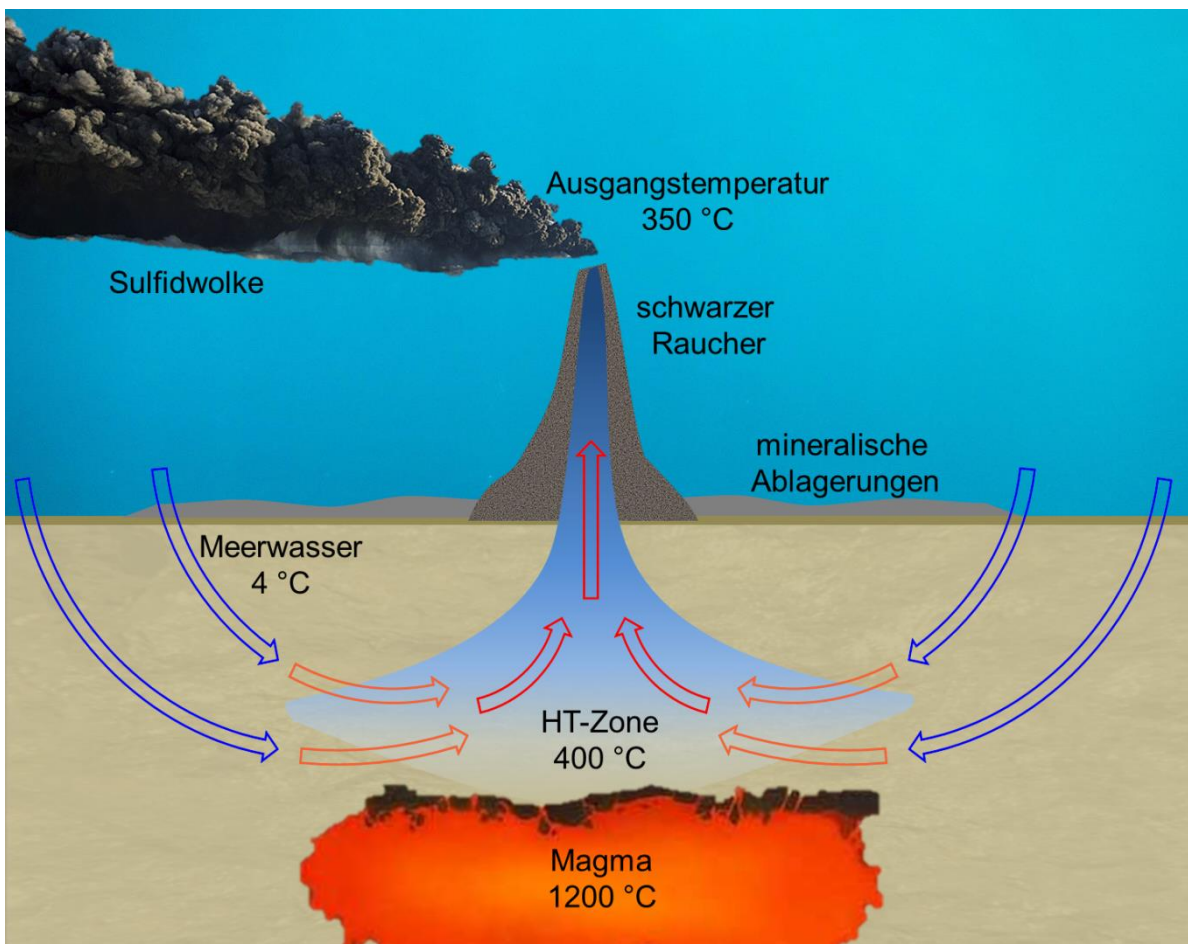
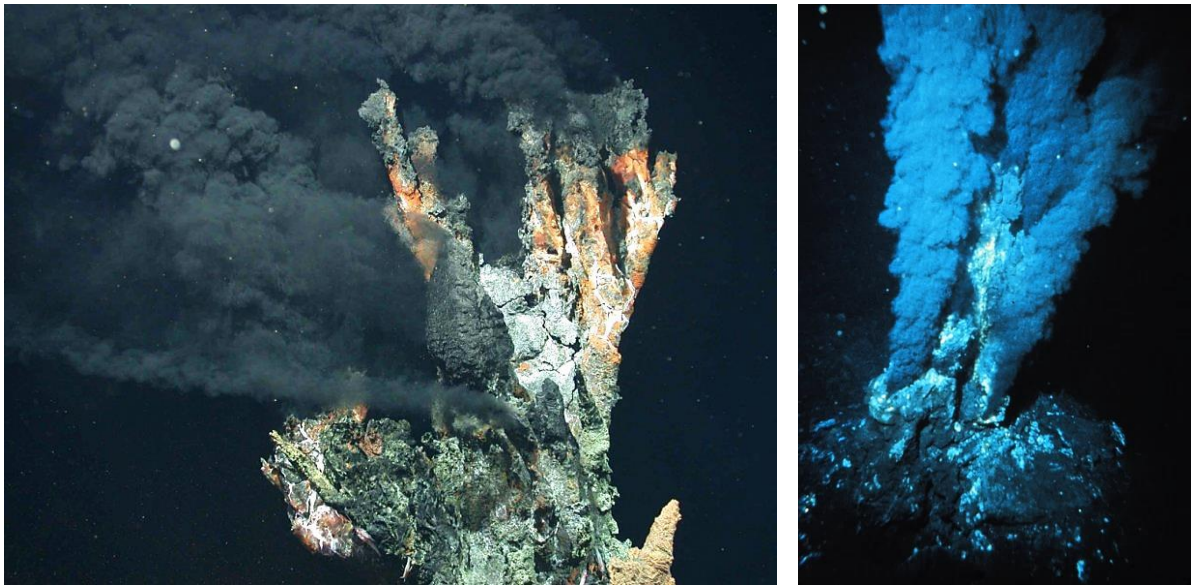
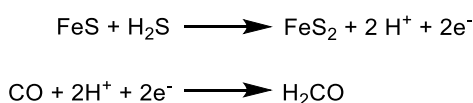


Abb. 30: Bild eines *black smokers* (oben); schematische Darstellung eines *black smokers* (unten).

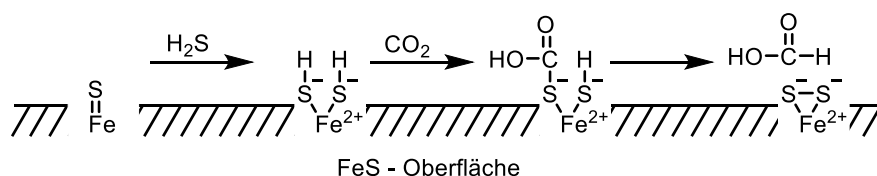
In der Theorie zum Ursprung des Lebens geht G. WÄCHTERSCHÄUSER auf die besondere Rolle von Eisensulfid und Mineraloberflächen für die Synthese von organischen Molekülen ein. Ein möglicher Pionier-Organismus könnte aus einer Kompositstruktur mit anorganischer

Unterstruktur und organischer Überstruktur bestehen.⁹³ Dieser Organismus müsste sich auf der Oberfläche von Mineralen befinden und könnte innerhalb der anorganischen Unterstruktur Eisen, Kobalt, Nickel und andere Übergangsmetalle als Katalysatorzentren mit Sulfid-, Carbonyl- und Cyano-Liganden besitzen. Diese können katalytisch wirksam werden und das Wachstum der organischen Überstruktur durch Kohlenstoffeinlagerung in der reduzierenden Umgebung des Vulkans ermöglichen. Als Quelle für Kohlenstoff dienen anorganische Moleküle, die durch die Reduktion von Kohlenstoffdioxid und Kohlenstoffmonoxid mit Eisensulfid in Gegenwart von Schwefelwasserstoff zu größeren Molekülen reagieren (Schema 52).



Schema 52: Oxidationsreaktion von Eisensulfid mit Schwefelwasserstoff in einer Redoxreaktion (oben), Beispiel für eine Reduktion (unten).

Diese Vermutung wird gestützt durch die Tatsache, dass Eisen das weitest verbreitete Metall in Gebieten mit vulkanischer Aktivität ist und Schwefelwasserstoff in großen Mengen von Vulkanen ausgestoßen wird. Getrieben wird die Redoxreaktion durch die geringe Löslichkeit des Eisendisulfids (Pyrit). Als Beispiel wird die Bildung von Ameisensäure aus Kohlenstoffdioxid mit Schwefelwasserstoff an der einer Eisensulfidoberfläche beschrieben (Schema 53).



Schema 53: Bildung von Ameisensäure aus Kohlenstoffdioxid mit Schwefelwasserstoff an einer Eisensulfidoberfläche.

Der Pionier-Organismus würde direkt durch die gebildeten Moleküle beeinflusst, wenn diese als Ligand fungieren und ein katalytisches Zentrum aktivieren. Der Effekt zur Synthese von organischen Molekülen kann stark durch die Mineraloberfläche beeinflusst werden. Sowohl die vorhandenen Übergangsmetalle sind entscheidend, als auch negativ geladene funktionelle Gruppen, wie Carbonsäuren und Phosphonate. Diese binden Intermediate und

⁹³ G. Wächterhäuser, *Chemistry & Biodiversity* 2007, 4, 584-602.

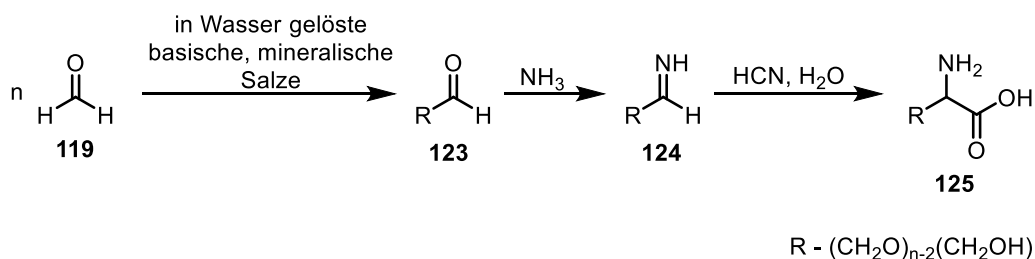
können wie ein Enzym dirigierend für Folgereaktionen wirken. Durch die Fixierung auf der Oberfläche gibt es weniger Möglichkeiten zur Bewegung und eine lokale Erhöhung der Konzentration von organischen Molekülen, welche zu einer verbesserten Selektivität und Reaktivität führt. Trotz der ausführlichen Beschreibung eines Oberflächenorganismus wurde bis jetzt jedoch kein solcher Organismus entdeckt.

7.1.1 *Bildung organischer Moleküle unter präbiotischen Bedingungen*

Versuche zur Bildung von organischen Molekülen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in einem Autoklavsystem zur Simulation präbiotischer Bedingungen gemäß eines Unterwasservulkans, wurden bereits von C. HUBER in Zusammenarbeit mit G. WÄCHTERHÄUSER durchgeführt.⁹⁴ Es wurde dabei versucht, die Theorie eines selbst reproduzierenden Organismus, basierend auf Reaktionen von Metallsalzen in Kombination mit kleinen organischen Molekülen, zu stützen. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf der Bindung von Kohlenstoff in reduktiven Prozessen in der Umgebung eines hydrothermalen Vulkans durch Umwandlung von C1-Bausteinen aus dem Vulkan zu organischen Molekülen mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren. Es wird davon ausgegangen, dass die entstehenden organischen Moleküle als Liganden fungieren können und somit die Katalysatoren modifiziert werden. Dies führt zur Aktivitätserhöhung und ermöglicht neue Reaktionswege für die Synthese. Es würde somit ein selbst erweiterndes System zur Bildung von organischen Molekülen entstehen. Als Kohlenstoffquelle wurden Blausäure (HCN), Kohlenstoffmonoxid (CO) und Methanthiol (CH₃SH), als Reduktionsmittel Kohlenstoffdioxid (CO), Wasserstoff (H₂) und Natriumsulfid (Na₂S) eingesetzt. Die Reaktionen wurden im basischen Milieu mit Calciumhydroxid (Ca(OH)₂) gepuffert und mit Nickel-, Kobalt- oder Eisensalzen als Katalysatoren bei 80-280 °C durchgeführt. Während die Reaktionen mit Eisen-(II) und Kobalt-(II) nur zu geringen Mengen organischer Moleküle führten, lieferten Nickel-(II)-katalysierte Reaktionen größere Mengen an α -Aminosäuren, α -Hydroxysäuren sowie Intermediate und Derivate. Dabei stellte sich Kohlenstoffmonoxid als effektiveres Reduktionsmittel heraus, das zu einer größeren Breite an Produkten führte.

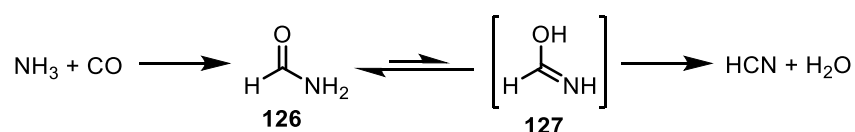
⁹⁴ a) C. Huber, F. Kraus, M. Hanzlik, W. Eisenreich, G. Wächtershäuser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2063-2080; b) C. Huber, W. Eisenreich, G. Wächtershäuser, *Tetrahedron* **2010**, *51*, 1069-1071; c) C. Huber, G. Wächtershäuser, *Science* **2006**, *314*, 630-632.

Ein häufiger Ansatz für die Bildung von Aminosäuren aus anorganischen Bausteinen ist die Bildung von Formaldehyd (**119**) und dessen Kondensationsprodukten **123**, die anschließend in einer STRECKER-Reaktion reagieren (Schema 54).



Schema 54: Bildung von Aminosäuren durch Formaldehydkondensation und anschließender STRECKER-Reaktion.

SAITTA und SAIJA konnten durch Computersimulationen die Bildung von Formamid (**126**) aus Ammoniak und Kohlenstoffmonoxid innerhalb eines elektrischen Feldes berechnen.⁹⁵ Formamid (**126**) kann über die tautomere Form des Formimids (**127**) zu Wasser und Blausäure zerfallen, das zur Bildung von Aminosäuren dienen kann. Somit konnten unter Bedingungen, die ähnlich zu denen bei dem MILLER-Experiment sind, alle Vorläufer für die Bildung von Aminosäuren entstehen.

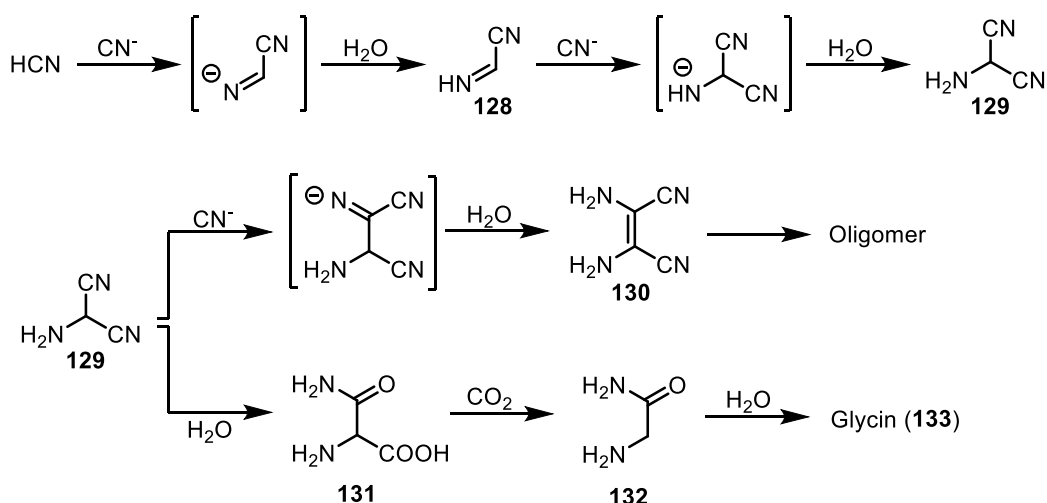


Schema 55: Bildung von Formamid aus Ammoniak und Kohlenstoffmonoxid in einem elektrischen Feld und anschließender Zerfall zu Blausäure über das Formimid.

Ein weiterer klassischer Mechanismus von WIPPERMANN und FERRIS beschäftigt sich mit der iterativen Insertion von Cyaniden und anschließender Hydrolyse der Nitrilgruppen.⁹⁶ Durch Decarboxylierung können dabei verschiedene Produkte wie Glycin (**133**) entstehen (Schema 56).

⁹⁵ A. M. Saitta, F. Saija, *PNAS* **2014**, *111*, 13768-13773.

⁹⁶ a) R. Wippermann, *Ber.* **1874**, *7*, 767-772; b) J. P. Ferris, W. J. Hagan Jr., *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1093-1120.

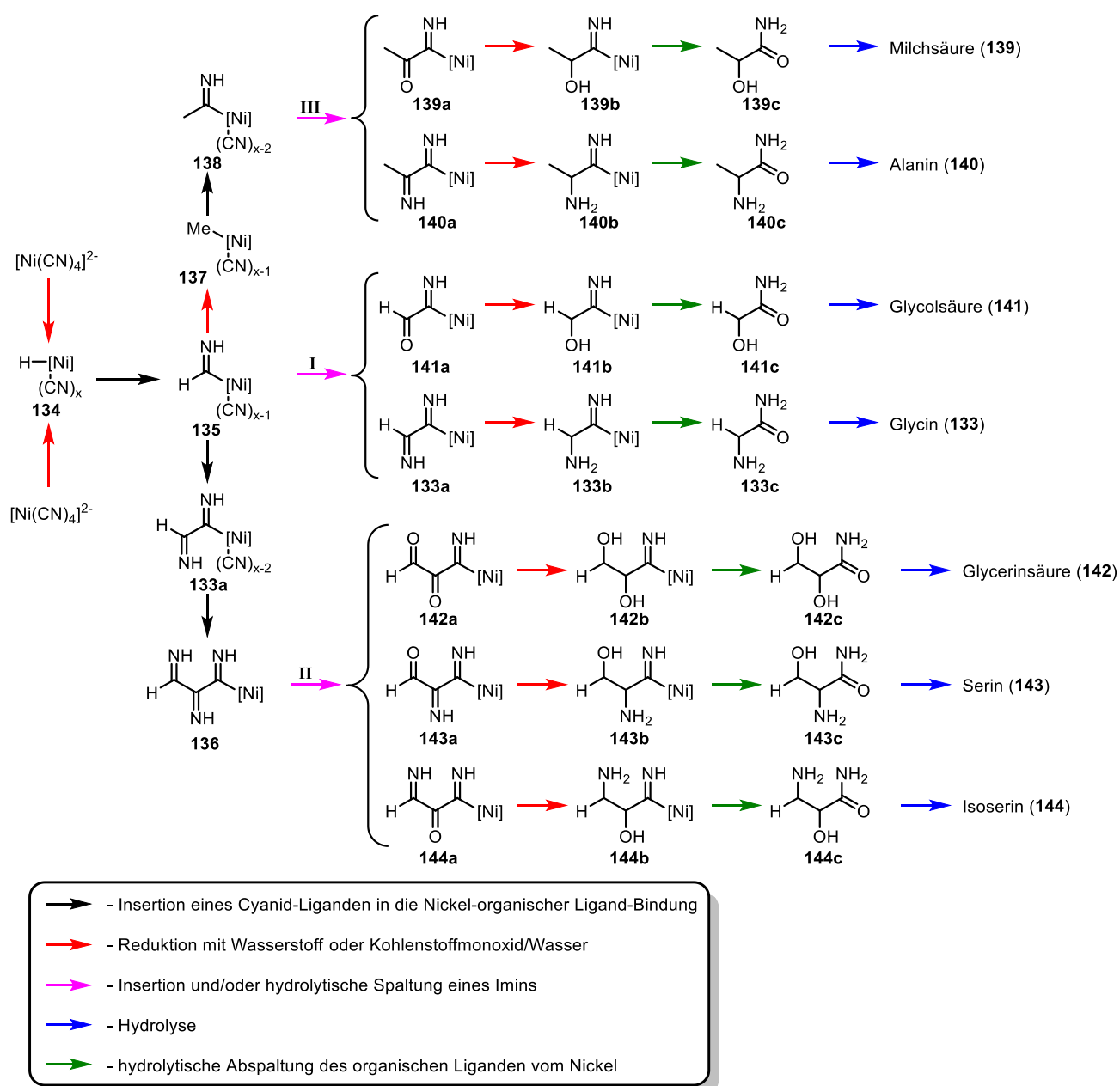


Schema 56: WIPPERMANN-FERRIS Mechanismus zur iterativen Insertion von Cyaniden.

Für die Bildung von Aminosäuren in der wässrigen Phase ist für den klassischen Mechanismus der STRECKER-Reaktion eine ausreichende Menge an freien Cyaniden (HCN oder CN⁻) notwendig. In den Experimenten von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER ist Nickel ein elementarer Bestandteil zur Bildung der organischen Moleküle. Die verwendeten Ni²⁺-Ionen bilden stabile Komplexe mit Cyaniden und verhindern dadurch die STRECKER-Reaktion. Ebenfalls waren Temperaturen oberhalb von 100 °C und ein reduktives Milieu eine Grundvoraussetzung zur Bildung organischer Moleküle. Diese Beobachtung widerspricht dem klassischen Mechanismus nach WIPPERMANN und FERRIS, bei dem sich die Oligomere des Cyanids auch ohne diese Bedingungen bilden können. HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER haben, basierend auf den Resultaten der Experimente und den klassischen Mechanismen, einen hypothetischen Mechanismus aufgestellt, der sowohl Nickel als Katalysator, als auch ein notwendiges Reduktionsmittel beachtet (Schema 57).

Bei dem betrachteten Katalysator handelt es sich um einen Nickel(II)-cyanid Komplex, der sich schon bei einer sehr geringen Konzentration von Cyanidionen bildet und im ersten Schritt durch Wasserstoff oder Kohlenstoffmonoxid und Wasser reduziert wird. Es bildet sich ein Nickel-Komplex mit Hydrid-Liganden **134**. Auf die Koordination des Nickels sowie dessen Oxidationsstufe wird hier nicht weiter eingegangen, weshalb es im Weiteren als undefinierte Spezies [Ni] bezeichnet wird. Im nächsten Schritt insertiert eines der Cyanide in die Ni-H Bindung und bildet den Komplex mit Formimino Liganden **135**. Dieser Komplex bildet die Ausgangsverbindung für die drei verschiedenen Wege (**I**, **II**, **III**). Beim Weg **I** insertiert ein weiterer Ligand vor oder nach der Hydrolyse des Imins, um das Zwischenprodukt **141a** oder **133a** zu bilden. Dieses wird anschließend reduziert (**141b**, **133b**)

und durch Hydrolyse des freien Amids (**141c**, **133c**) entsteht Glycolsäure (**141**) oder Glycin (**133**). Bei der Reaktion nach Weg **II** insertieren zwei weitere Liganden, bevor es zur Hydrolyse in α - und/oder β -Position kommt (**142a**, **143a**, **144a**).



Schema 57: Hypothetischer Mechanismus zur Kohlenstoffbindung unter reduzierenden Bedingungen mit Nickel.

Analog zu Weg **I** kommt es zur Reduktion (**142b**, **143b**, **144b**) und Hydrolyse des freien Amids (**142c**, **143c**, **144c**). Als Produkt werden Glycerinsäure (**142**), Serin (**143**) und Isoserin (**144**) gebildet. Im Weg **III** wird die Forminierungsgruppe reduziert (Komplex **137**) sowie im Anschluss zwei Cyanide insertiert, sodass es zur Bildung des Komplexes **140a** kommt. Die

Hydrolyse ergibt das Zwischenprodukt **139a** und nachfolgende Reduktion **139b** und **140b**. Über das freie Amid (**139c**, **140c**) können so Milchsäure (**139**) und Alanin (**140**) entstehen.

Der hypothetische Mechanismus erklärt sowohl die Rolle des Nickels und des Reduktionsmittels, als auch die Entstehung der Hauptprodukte. Durch Fortführen der Reaktionswege kann zudem auch die Bildung höhermolekularer Produkte erklärt werden. Trotz der naheliegenden Vermutungen dieses Mechanismus sind hydrolyseempfindliche Organo-Metallkomplexe in einem wässrigen Reaktionsmedium unwahrscheinlich. Eine Erklärung wird hierbei durch die Kinetik gegeben. Durch die hohe Temperatur liegt eine höhere Reaktionsrate als Hydrolyserate vor. Ebenfalls kann der Einfluss von Kohlenstoffmonoxid auf die gebildeten Produkte nachvollzogen werden, da dies ebenfalls als Ligand agieren und somit stabilisierend wirken kann.

Cyanide spielen bei der Bildung von Aminosäuren sowohl nach WIPPERMANN und FERRIS, als auch nach HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER eine entscheidende Rolle zur Bildung von Aminosäuren. Ebenfalls können Cyanide als Grundlage zur Bildung von Nucleobasen dienen. Das Stoffmengenverhältnis zwischen Kohlenstoffatomen und Heteroatomen ist bei allen Nucleobasen nahezu 1:1, bei Adenin (**145**) ist Stickstoff sogar das einzige Heteroatom (Abb. 31). Adenin (**145**) könnte somit basierend auf der Summenformel $C_5H_5N_5$ direkt aus fünf Blausäuremolekülen (HCN) aufgebaut werden. Die Einführung von Sauerstoff in den in Abb. 31 gezeigten Nucleinbasen kann durch Hydrolyse erfolgen.

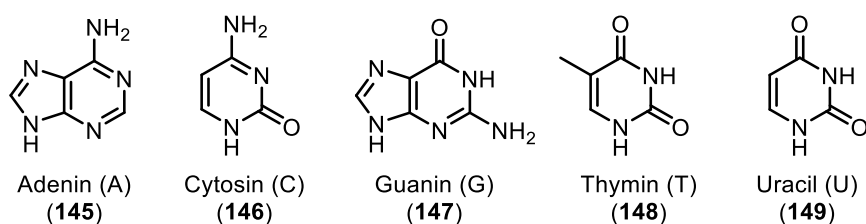
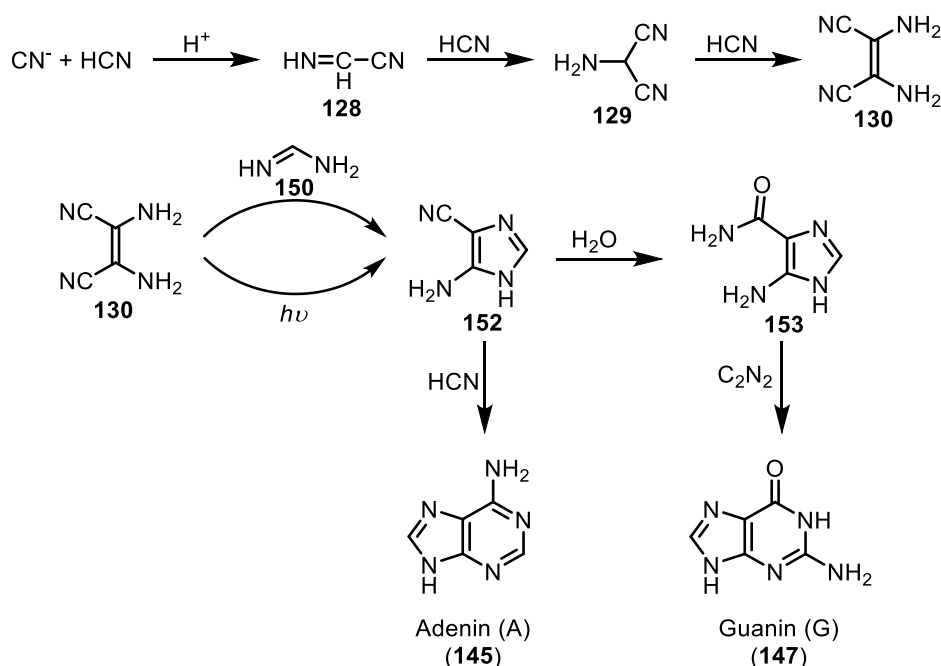


Abb. 31: Strukturformeln der Nucleinbasen.

Von 1960-1962 veröffentlichten ORO und KIMBALL einige Arbeiten zur Synthese von Adenin (**145**) durch Refluxieren einer Ammoniumcyanidlösung.⁹⁷ Dabei konnte 4-Amino-5-cyanoimidazol (**152**) als Intermediat identifiziert werden. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Polymerisierung von Cyaniden in Ammoniak ausgiebig von MIYAKAWA *et al.* untersucht,

⁹⁷ a) J. Oro, A. P. Kimball, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, 2, 407-412; b) J. Oro, *Nature* **1961**, 190, 389-390; c) J. Oro, *Nature* **1961**, 191, 1193-1194; d) J. Oro, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, 94, 217-227; e) J. Oro, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1962**, 96, 293-313.

dabei konnte neben Adenin (**145**) auch eine geringe Menge an Guanin (**147**) als Produkt gefunden werden. Das erste stabile Produkt bei der Polymerisation von Blausäure in einer wässrigen Lösung stellt das HCN-Tetramer Diaminomaleodinitril **130** dar. Allerdings ist der weitere mechanistische Ablauf noch nicht ausreichend untersucht. Das gebildete Tetramer reagiert in weiteren Polymerisationsreaktionen zu einem dunklen Feststoff, aus dem sich durch saure oder basische Hydrolyse, Adenin (**145**) und Guanin (**147**) sowie viele weitere Moleküle lösen lassen. Verschiedene Reaktionen zu Adenin (**145**), ausgehend von der Blausäure über das HCN-Tetramer **130**, wurden bereits untersucht (Schema 58). Es wurde gezeigt, dass Formamidin (**150**) durch die Addition von Ammoniak an Blausäure gebildet werden kann. Dieses reagiert mit dem HCN-Tetramer **130** zu 4-Amino-5-cyanoimidazol (**152**), das wiederum mit einem weiteren HCN-Molekül zu Adenin umgesetzt werden kann. Durch Hydrolyse des 4-Amino-5-cyanoimidazol (**152**) unter wässrigen Bedingungen entsteht 4-Amino-5-carboxamidimidazol (**153**), das mit Dicyan zu Guanin (**147**) weiterreagieren kann.⁹⁸



Schema 58: Möglicher Reaktionsweg zur Bildung von Adenin und Guanin bei der Blausäurepolymerisation.

Die Polymerisation des Tetramers kann sowohl durch basische Bedingungen, als auch radikalisch durch UV-Strahlung hervorgerufen werden. Nucleobasen sind aus diesem Grund

⁹⁸ a) J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4976-4977; b) J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3829-3831; c) R. A. Sanchez, J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1967**, 30, 223-253; d) R. A. Sanchez, J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, 38, 121-128.

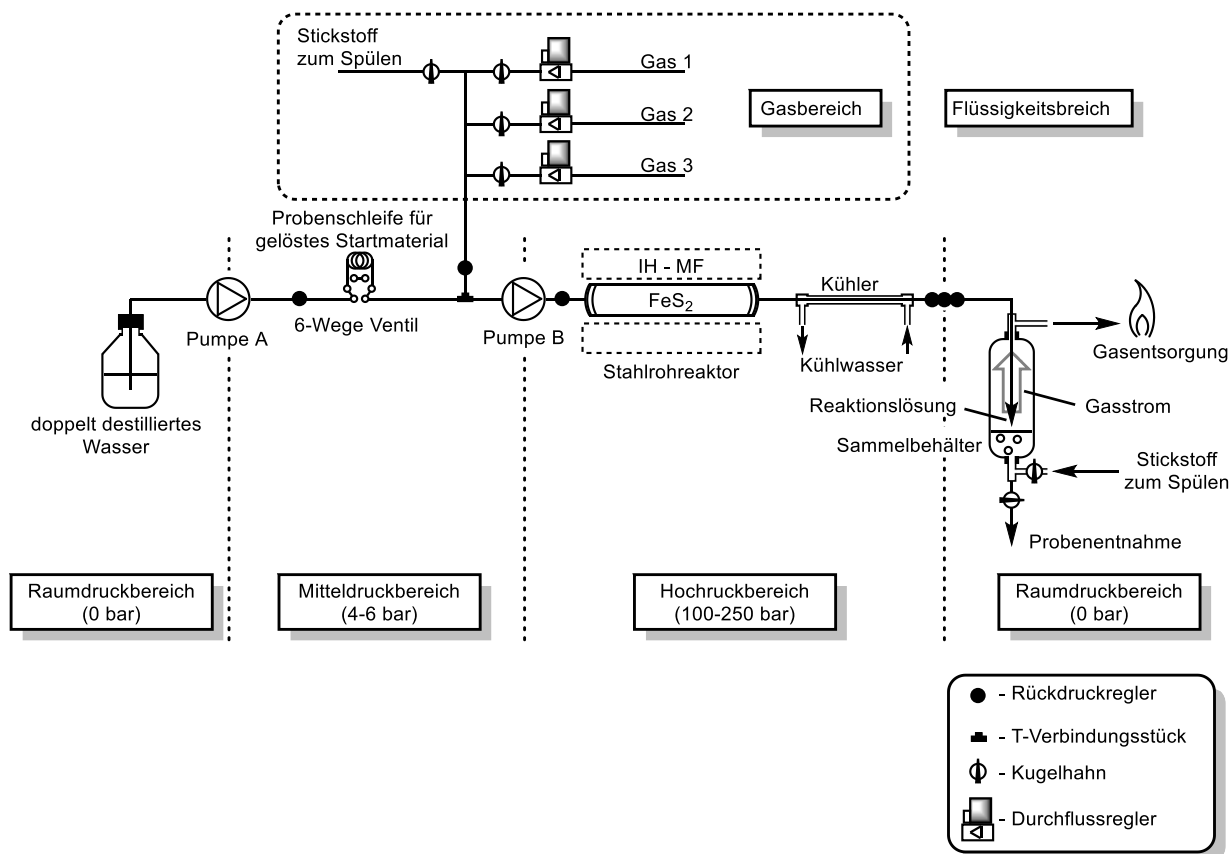
ein häufiger Bestandteil von Meteoriten, die Blausäure beinhalten.⁹⁹ Es wird davon ausgegangen, dass Blausäure als Stickstoffquelle für Aminosäuren und Nukleinbasen in präbiotischen Systemen dient.

Durch die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Erfahrungen mit Experimenten unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in wässrigen Medien, eröffnete sich uns die Möglichkeit, die Bedingungen, die in einem *black smoker* herrschen, zu simulieren. Im *black smoker* wird unter hohem Druck kontinuierlich Wasser mit anorganischen Substanzen und Gasen angesogen, in Gegenwart von Mineralen in kurzer Zeit aufgeheizt und anschließend wieder schnell abgekühlt. Diese Bedingungen sollten idealerweise mit einem Durchflussreaktor nachgestellt werden können. Mit einem solchen System wäre es möglich, die von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER erarbeiteten Grundlagen zu nutzen und in einem naturähnlichen System weiterzuführen.

7.2 Technischer Aufbau zur Reaktion unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen mit Gasen unter Durchflussbedingungen

Zur Synthese unter präbiotischen Bedingungen wurde ein neues System entwickelt, das die Durchführung von Reaktionen mit Gasen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen ermöglicht. Um ein temperatur- und druckbeständiges System zu erhalten, wurde beim Bau fast ausschließlich rostfreier Stahl eingesetzt. Das System ist aufgeteilt in einen Bereich für Gase und einen Bereich für Lösungen. Der Bereich für Lösungen setzt sich wiederum zusammen aus Normaldruckbereich, Mitteldruckbereich mit Gasvermischung, Hochdruckbereich für die Reaktion und einem Normaldruckbereich für Gasentsorgung und Probenauffang (Schema 59, Abb. 32). Es können bis zu drei verschiedene Gase verwendet werden, die bei einem Druck von 6-10 bar in das System gegeben werden. Alle Gasleitungen können über einen Kugelhahn geöffnet und geschlossen werden. Durch Massendurchflussregler wird die Menge der verwendeten Gase geregelt und anschließend vor der Zugabe zur Lösung vermischt. Um das Gasgemisch mit etwa 4-6 bar zusammen mit der Lösung im Hochdruckbereich zu nutzen, wurde ein Zweipumpensystem verwendet, um für das Gas-Flüssigkeitsgemisch Drücke bis zu 250 bar zu erreichen.

⁹⁹ a) C. N. Matthews, R. D. Minard, *Proc. Int. Aston. Un.* **2008**, *251*, 453-457; b) M. P. Callahan, K. E. Smith, H. J. Cleaves II, J. Ruzicka, J. C. Stern, D. P. Glavin, C. H. House, J. P. Dworkin, *PNAS* **2011**, *108*, 13995-13998; c) H. L. Barks, R. Buckley, G. A. Grieses, E. Di Mauro, N. V. Hud, T. M. Orlando, *Chem. Bio. Chem.* **2010**, *11*, 1240-1243.



Schema 59: Schematische Darstellung des Systems zur Synthese unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen mit Gasen.

Die erste Pumpe entnimmt aus dem Vorratsgefäß bei Normaldruck das entsprechende Lösungsmittel und gibt es in den Mitteldruckbereich, in dem ebenfalls 4-6 bar herrschen. Hier befindet sich eine Injektionsschleife, mit der gelöste Stoffe für die Reaktion in das System gegeben werden können. Im Anschluss an die Pumpe befindet sich ein T-Verbindungsstück, durch welches das Gas zu der Flüssigkeit gelangt. Ein Rückdruckventil verhindert, dass durch einen Überdruck Flüssigkeit in den Gasbereich gelangen kann. Direkt hinter dem T-Verbindungsstück ist die zweite Pumpe, die das Gemisch aus Gas und Flüssigkeit auf bis zu 250 bar verdichtet. Nach der zweiten Pumpe befindet sich der Reaktor, der durch einen Mittelfrequenzinduktor geheizt wird. Die heiße Reaktionslösung wird im Anschluss durch einen Wasserkühler auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinter dem Kühler sind vier Rückdruckventile in Reihe geschaltet, die für den gewünschten Druck angepasst werden können. Den Abschluss bildet ein Stahlzylinder, in dem die Reaktionslösung gesammelt wird und mit Stickstoff durchströmt ist, um verbleibende toxische Gase zu entsorgen. Von den gesammelten Proben wurde ca. 1.0 mL über einen Spritzenfilter entnommen und per UPLC-MS-Analyse vermessen.



Abb. 32: Bild des Systems zur Synthese unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen mit Gasen.

Ein Foto von einer fertigen Probe sowie dem Einleiten der Reaktionslösung in Wasser sind in Abb. 33 gezeigt.

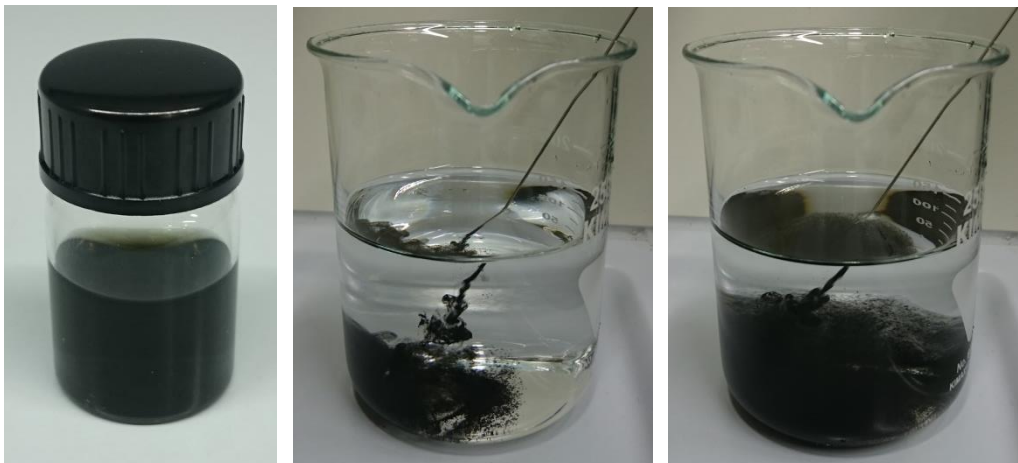


Abb. 33: Gesammelte Probe aus einem Versuch zur Bildung von organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen (links); in Wasser eingeleitete Reaktionslösung aus dem Reaktor zur Simulation eines *black-smokers* (Mitte und rechts).

Um die eingesetzte Menge an Gas bei einer Reaktion abzuschätzen, kann die allgemeine Gasgleichung für ideale Gase genutzt werden:

$$pV = nRT, \quad (7)$$

$$V = \frac{nRT}{p}, \quad (8)$$

$$p = 1.01300 \text{ bar},$$

$$n = 0.001 \text{ mol},$$

$$R = 8.3145 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1},$$

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

mit dem Druck (p), der Stoffmenge (n), der Gaskonstante (R) und der Temperatur (T). Die Gasmenge der Durchflussreglern wird mit Millilitern unter Standardbedingungen mL_S (1 bar, 20 °C) bestimmt, damit ergibt sich das Volumen von 24.1 mL/mmol. Bei einer Flussgeschwindigkeit von 1.0 mL_S/min werden 0.04 mmol/min in den Reaktor gepumpt.

Die folgenden Studien zur Bildung von organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen wurden in Zusammenarbeit mit M. OLTMANNs durchgeführt.

7.3 Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen

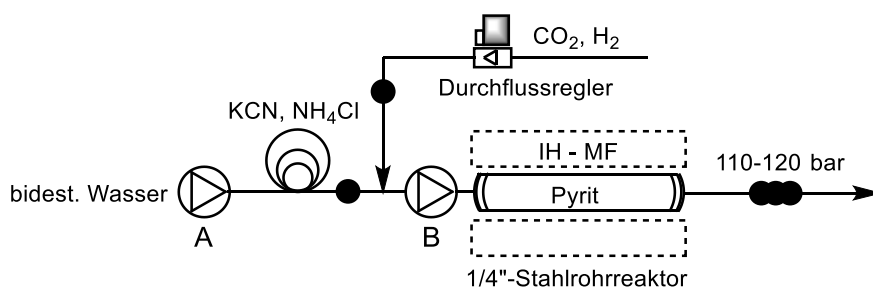
Bei den Experimenten zur Bildung von organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen in einem Durchflusssystem sollten einfache organische Verbindungen, wie Carbonsäuren und Aminosäuren, in Lösung nachgewiesen werden. Diese sollten entstehen, indem unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen kleine anorganische Moleküle in Gegenwart von Metallsalzen umgesetzt werden. Es sollte die Abhängigkeit der Bildung organischer Moleküle von den verwendeten anorganischen Molekülen und Metallsalzen untersucht werden. Weiterhin sollte die Möglichkeit zur Bildung eines Enantiomerenüberschuss durch eine asymmetrische Matrix, wie z.B. chirale Quarzstrukturen, nachgewiesen werden.

Bei der Bildung von organischen Molekülen aus anorganischen Materialien sind sowohl eine starke und stetige Energiequelle, als auch ein geeigneter metallbasierter Katalysator oder Reagenz für eine Redoxreaktion notwendig. In der Eisen-Schwefel-Welt Theorie wird davon ausgegangen, dass Eisenschwefelverbindungen eine entscheidende Rolle für diese Vorgänge

spielen. Pyrit, eine Form von Eisen(II)-disulfid (FeS_2), ist ein häufig vorkommendes Mineral, das auch in allen *black smokers* anzutreffen ist. Das Eisen kann als Metallzentrum mit verschiedenen Liganden, wie Kohlenstoffmonoxid, Cyaniden oder entstehenden kleinen Molekülen, katalytisch wirksam werden; das Disulfid als Schwefelquelle oder in oxidativen Prozessen. Pyrit beinhaltet in seiner natürlichen Form häufig Fremd Beimengungen, unter anderem Kobalt, Nickel, Arsen, Antimon und Thallium. Da hierdurch ein komplexes Gemisch von Metallen- und Metallsalzen vorliegt, die ebenfalls als Katalysator aktiv werden können, sollten die Versuche mit verschiedenen natürlichen Pyritproben und mit synthetischem Pyrit durchgeführt werden. Bei einem positiven Ergebnis sollte der Einfluss der Fremd Beimengungen weiter untersucht werden. Für die Experimente wurden natürliche Pyrite aus dem Bayerischen Wald vom Institut der Mineralogie der Leibniz Universität Hannover zur Verfügung gestellt. Synthetisches Eisen(II)-disulfid wurde von ACROS ORGANICS bezogen. Die Minerale wurden mechanisch behandelt und zu einem Sand verarbeitet. Um eine homogene Größe der Partikel zu erhalten, wurde der Sand mit einer Scheibmühle gemahlen. Durch die große Oberfläche tendiert der feine Pyritsand zur Oxidation an der Luft. Daher wurde der Sand unter Schutzgas gelagert und vor den Experimenten in Gegenwart von elementarem Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid erhitzt.

Die erste Versuchsreihe wurde mit der natürlichen Probe aus dem Bayerischen Wald durchgeführt. Der feine Pyritsand wurde in einen 1/4-Zoll Stahlreaktor ($V = 1.5 \text{ mL}$) gefüllt, dessen Enden mit Glaswolle verschlossen wurden, um das Austreten des festen Pyrits zu verhindern. Der mit Pyrit befüllte Reaktor wurde in einem Mittelfrequenzinduktor platziert. Die Experimente wurden unter einer reduktiven Atmosphäre durchgeführt. Als Reduktionsmittel diente molekularer Wasserstoff, als Stickstoffquelle wurde Ammoniumchlorid und als Kohlenstoffquelle Kohlenstoffdioxid sowie zusätzlich Kaliumcyanid verwendet. Kohlenstoffdioxid und Wasserstoff wurden im Verhältnis 1:1 gemischt. Der pH-Wert der Lösung, mit den in Wasser gelösten Startmaterialien, wurde mit Salzsäure (1 M) eingestellt. Die zugeführte Gasmenge wurde über die Durchflussregler geregelt und erfolgte in mL_s/min ; mL pro Minute unter Standardbedingungen (1 bar, $20 \text{ }^\circ\text{C}$). Die Temperaturkontrolle erfolgte per Hand und der Reaktor wurde bei 110 bis 180 bar betrieben (Tabelle 37).

Tabelle 37: Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Kohlenstoffdioxid.



		Reagenzien								
T	p	v (mL/min) Pumpe A/B	Gas (mLs/min)			(mmol)		pH		
			CO ₂	H ₂	N ₂	KCN	NH ₄ Cl	vorher	nachher	
1	240 °C	110 bar	1.0 / 2.0	-	-	3.0	-	-	-	-
2	RT	110 bar	1.0 / 2.0	2.0	2.0	-	1.0	1.0	-	-
3	220 °C	110 bar	1.0 / 2.0	2.0	2.0	-	1.0	1.0	-	-
4	316 °C	120 bar	0.4 / 1.2	1.0	1.0	-	1.0	1.0	10	10
5	316 °C	120 bar	0.4 / 1.2	1.0	1.0	-	1.0	1.0	7	9
6	316 °C	120 bar	0.4 / 1.2	1.0	1.0	-	1.0	1.0	4	7
7	316 °C	180 bar	1.0 / 3.0	2.5	2.5	-	1.0	1.0	8	9

Zur genauen Differenzierung von relevanten zu nicht relevanten Massen wurden Nullproben unter verschiedenen Bedingungen entnommen (Tabelle 37, Eintrag 1-2). Für die erste Nullprobe wurde der Reaktor auf 240 °C aufgeheizt und mit stickstoffangereichertem Wasser durchspült. Möglicherweise vorhandenes organisches Material sollte auf diese Weise aus dem Pyrit gelöst werden. Die Entnahme der zweiten Nullprobe erfolgte nachdem eine Lösung mit Kaliumcyanid und Ammoniumchlorid mit Wasserstoff und Kohlenstoffdioxid durch den Reaktor bei Raumtemperatur gepumpt wurde. Hierdurch sollte eine Reaktion bei Raumtemperatur ausgeschlossen werden. Die anschließend im Q-TOF gemessenen Massen wurden bei der Auswertung ausgegrenzt.

Das erste Experiment wurde bei 220 °C bei einer Flussrate von 1.0 mL/min und 110 bar durchgeführt (Eintrag 3). Weitere Reaktionen wurden bei 316 °C und 0.4 mL/min durchgeführt, um die Temperaturen in einem *black smoker* zu simulieren und einen größeren Umsatz durch eine längere Kontaktzeit zu ermöglichen (Eintrag 4-6). Der Druck im System musste hierfür auf 120 bar erhöht werden und das Geschwindigkeitsverhältnis von Pumpe A

zu Pumpe B wurde auf 1:3 eingestellt, um einen stabileren Gasfluss zu gewährleisten. Zum besseren Verständnis des Systems wurde der pH-Wert der Lösung vor und nach der Reaktion mit pH-Papier gemessen. Da der pH-Wert von hydrothermalen Quellen in unserer Zeit von pH= 0.9 im östlichen Manus-Becken bis pH= 12.6 im Marianen-Vorbogen reichen kann, wurden die Versuche im alkalischen (pH= 10, Eintrag 4), neutralen (pH = 7, Eintrag 5) und sauren (pH= 4, Eintrag 6) durchgeführt.¹⁰⁰ Interessanterweise lag in allen Fällen nach der Reaktion eine alkalische Lösung vor, welche auf die Bildung von basischen Substanzen vermuten lässt. Als letztes wurden die Rückdruckventile erweitert, sodass ein Druck von 180 bar erreicht werden konnte, da bei 120 bar teilweise ein diskontinuierlicher Fluss bei Temperaturen oberhalb von 300 °C vorlag. Die Reaktion wurde mit 1.0 mL/min bei pH= 8 durchgeführt (Eintrag 7).

Bei allen Versuchen konnte im Betrieb des Reaktors im beheizten Zustand eine schwarze Färbung der Lösung beobachtet werden, die bei Raumtemperatur nicht vorlag. Diese bestand aus fein verteilten Pyritpartikeln, ähnlich zu einem *black smoker*, die beim spontanen Abkühlen der Lösung nach dem Reaktor ausfielen. Durch Zugabe von Salzsäure lösten sich die Pyritpartikel wieder auf. Es konnten somit die Bedingungen eines *black smokers* simuliert werden, bei dem die gesammelte Probe direkt aus dem Bereich der Rauchfahne stammen würde.

Die massenspektrometrische Analyse der Proben lieferte eine Vielzahl von verschiedenen Massen. Die meisten Signale wurden bei einer Retentionszeit von 0.5 bis 1.5 min gemessen, was auf sehr polare Verbindungen, wie Aminosäuren und geladene Komplexe, deutet. Die Nullproben wiesen dabei wesentlich weniger Signale als die Reaktionsproben auf. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass mehr Signale mit Massen kurz unterhalb einer ganzen Zahl, als oberhalb auftraten. Als Beispiel sei hier die Masse (m/z, positiv) 116.97 oder 154.85 genannt. Diese Massen können nicht aus einer Kombination mit Wasserstoff (m= 1.008 u), Kohlenstoff (m= 12.011 u), Stickstoff (m= 14.0067), Sauerstoff (m= 15.9994 u) und Schwefel (m= 32.06 u) zusammengesetzt werden. Da Eisen eine Atommasse von 55.845 u besitzt, könnten die Signale mit solchen Massen von Komplexen mit kleinen Liganden stammen. Bei

¹⁰⁰a) C. G. Wheat, P. Fryer, J. Gharib, J. B. Martin, M. J. Mottl, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2004**, 68, 4915-4933; b) J. A. Karson, G. L. Früh-Green, D. R. Yoerger, T. M. Shank, D. A. Butterfield, J. M. Hayes, M. O. Schrenk, E. J. Olson, G. Proskurowski, M. Jakuba, A. Bradley, B. Larson, K. Ludwig, D. Glickson, K. Buckman, A. S. Bradley, W. J. Brazelton, K. Roe, M. L. Elend, A. Delacour, S. M. Bernasconi, M. D. Lilley, J. A. baross, R. E. Summons, S. P. Sylva, d. S. Kelley, *Science* **2005**, 307, 1428-1434.

der Auswertung konnte jedoch keine der gefundenen Massen eindeutig zu einem Komplex zugeordnet werden.

Zur Übersicht und Möglichkeit zum tatsächlichen Nachweis einer Verbindung wurden die aufgenommenen Werte auf ein m/z-Verhältnis von 350 beschränkt. Weiterführende Informationen mit Retentionszeit und erweiterte Liste mit gefundenen Massen sind im Anhang (Kapitel 12.3) zu finden.

Tabelle 38: Ausgewählte Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Kohlenstoffdioxid (siehe Tabelle 37).

Eintrag	positiv [m/z]	Retentionszeit	negativ [m/z]	Retentionszeit
Tabelle 37.1	116.97	0.52	112.98	0.54
	122.92	0.57	154.85	0.64
			248.96	1.64
Tabelle 37.2			112.98	0.57
	116.97	0.52	154.85	0.62
			248.96	1.65
Tabelle 37.3	-	-	229.86	0.78
Tabelle 37.4	153.96	0.74	229.86	0.79
Tabelle 37.5	112.89	0.60	108.90	0.59
	174.07	1.34	229.87	0.76
	175.08	1.27		
Tabelle 37.6	112.89	0.65	108.90	0.64
Tabelle 37.7	112.89	0.60	108.90	0.60

Tabelle 38 zeigt eine Auswahl von gefundenen Massen mit einer Retentionszeit bis 2 min. Die Nullproben (Tabelle 38, Eintrag 1-2) weisen nur Massen auf, die vermutlich auf Metallkomplexe zurückzuführen sind. Für alle weiteren Messungen werden nur Massen aufgeführt, die nicht in den Nullproben detektiert wurden. Bei der Reaktion bei 220 °C konnte unter diesen Rahmenbedingungen nur eine neue Masse bei den negativ geladenen Ionen gefunden werden (Eintrag 3). Diese könnte aber mit der Masse (m/z, negativ) 229.86 und einer Retentionszeit von 0.78 min auf einen Metallkomplex zurückgeführt werden. Für die Reaktion bei 316 °C unter basischen Bedingungen, konnte eine neue Masse bei der positiven Messung detektiert werden (Eintrag 4). Die meisten neuen Massen konnten in der entnommenen Probe der unter neutralen Bedingungen durchgeführten Reaktion gefunden

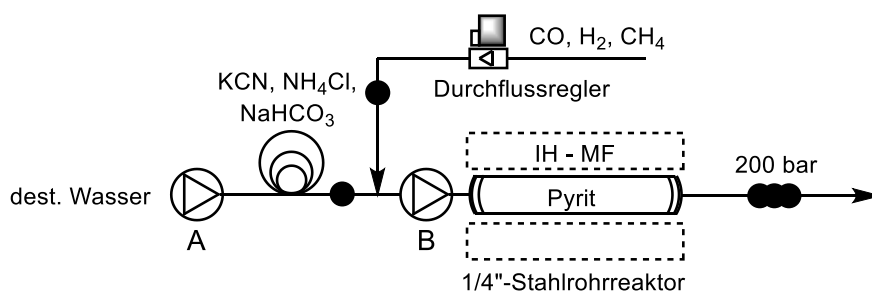
werden (Eintrag 5). Bei der positiven Messung wurden darunter die Massen (m/z , positiv) 174.07 und 175.08 bei den jeweiligen Retentionszeiten 1.34 und 1.27 min detektiert. Diese sind die ersten Massen, die kurz oberhalb einer ganzen Zahl lagen und somit theoretisch zu einer rein organischen Verbindung gehören können. In den Proben der Reaktion mit saurer Reaktionslösung und der Reaktion bei 180 bar konnten keine weiteren Massen gefunden werden.

Obwohl bei den durchgeführten Versuchen eine Vielzahl an verschiedenen Massen sowohl von positiven, als auch negativen Ionen gefunden wurden, sind die meisten Signale vermutlich auf Metallkomplexe zurückzuführen. Zu den vielversprechenden Massen $m/z=174.07$ und 175.08 sowie den Metallkomplexen war es bis dato nicht möglich eine geeignete Summenformel zu formulieren. Durch die Unterschiede der Signale der Nullproben zu den Reaktionsproben und die Änderung des pH-Werts während der Reaktion, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es zu einer Reaktion unter den gegebenen Bedingungen kommt.

Mit den geschaffenen Grundlagen zur Reaktionsführung und den Erfahrungen in der Probenmessung konnte das System erweitert werden. Das Rückdruckventil wurde ein weiteres Mal ausgetauscht, um einen Druck von 200 bar im Reaktor zu schaffen. Mit diesem Druck war es möglich, dass Wasser auch bei 360 °C noch flüssig blieb und gleichzeitig einen konstanten Fluss erlaubte. Es wurde die dritte Gasleitung angeschlossen und Methan für die Synthese bereitgestellt. Ebenfalls wurde Kohlenstoffdioxid durch Kohlenstoffmonoxid ersetzt. Methan wurde schon im MILLER-Experiment verwendet und kann wie Kohlenstoffmonoxid als Reduktionsmittel oder Kohlenstoffquelle dienen.

Die zweite Versuchsreihe wurde wieder mit dem natürlichen Pyrit aus dem Bayerischen Wald als Festbett durchgeführt. Es wurde derselbe Reaktor aus den Versuchen zu Tabelle 37 verwendet. Die Experimente wurden unter einer reduktiven Atmosphäre durchgeführt. Als Reduktionsmittel dienten molekularer Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid, als Stickstoffquelle wurde Ammoniumchlorid verwendet und zusätzlich wurden Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Methan wurden im Verhältnis 2:1:1 gemischt. Die Temperaturkontrolle erfolgte per Hand und der Reaktor wurde bei 200 bar betrieben (Tabelle 39).

Tabelle 39: Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat.



	v		Reagenzien							pH vor	pH nach
	(mL/min)		Gas (mLs/min)			(mmol)					
	Pumpe A/B		H ₂	CO	CH ₄	KCN	NH ₄ Cl	NaHCO ₃			
1	280 °C	200 bar	1.0 / 3.0	2.5	1.25	1.25	1.0	1.0	1.0	7	-
2	320 °C	200 bar	1.0 / 3.0	2.5	1.25	1.25	1.0	1.0	1.0	7	-
3	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0	2.5	1.25	1.25	1.0	1.0	1.0	7	-
4	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0	1.5	0.75	0.75	1.0	1.0	1.0	1	9
5	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0	1.5	0.75	0.75	1.0	1.0	1.0	4	9
6	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0	1.5	0.75	0.75	1.0	1.0	1.0	10	10

Für die Versuchsreihe wurden neue Nullproben entnommen, die ein ähnliches Ergebnis zur ersten Versuchsreihe lieferten. Bei den ersten Versuchen wurde die Reaktion mit einer neutralen Lösung im Bereich von 280-360 °C durchgeführt (Tabelle 39, Eintrag 1-3). Anschließend wurde wieder der Einfluss des pH-Werts untersucht (Eintrag 4-6). Alle Experimente wurden mit einer Flussrate von 1.0 mL/min durchgeführt. Da der Gasfluss mit insgesamt 5.0 mL/min (Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid und Methan) bei den Versuchen mit unterschiedlicher Temperatur zu hoch eingestellt war, kam es zeitweise zu Einbrüchen beim Gasdurchsatz. Dadurch konnte keine gleichförmige Gaszusammensetzung über die gesamte Dauer des Experiments garantiert werden. Aus diesem Grund wurde der Gasfluss auf 3.0 mL/min für die Bestimmung der Veränderung des pH-Werts reduziert.

Bei den negativen Messungen wurden unter den Rahmenbedingungen (m/z bis 350, Retentionszeit < 2 min) keine Massen gefunden, die nicht in der Nullprobe vertreten waren (Tabelle 40). Für die Reaktion bei 280 °C und neutraler Lösung konnten verschiedene Massen gefunden werden, darunter m/z= 101.02, 112.89 und 117,01 (Tabelle 40, Eintrag 1).

Tabelle 40: Ausgewählte Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 39)

Eintrag	positiv [m/z]	Retentionszeit	angesäuert
Tabelle 39.1	101.02	1.06	
	112.89	0.59	
	117.01	1.04	-
	205.05	1.99	
	302.66	1.16	
Tabelle 39.2	76.02	-	
	101.02	1.06	
	112.89	0.60	-
	302.66	1.16	
Tabelle 39.3	76.02	-	
	101.02	1.06	
	112.89	0.59	-
	302.66	1.16	
Tabelle 39.4	76.0203		
	97.0844		
	101.0083	-	-
	149.0120		
Tabelle 39.5	76.0203		101.0083
	97.0844	-	149.0120
Tabelle 39.6			76.0203
	97.0844	-	101.0083
			149.0120

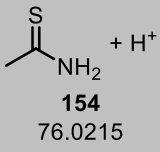
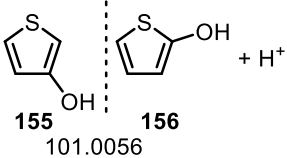
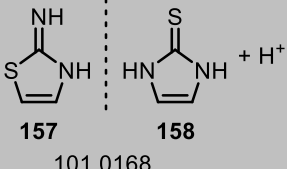
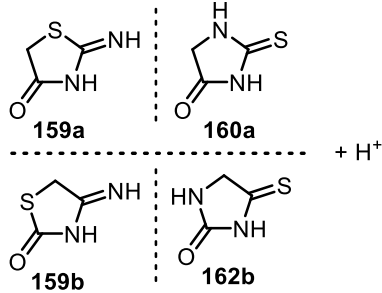
Nach der Erhöhung der Temperatur auf 320 bzw. 360 °C konnten die Massen $m/z = 117.01$ und 205.05 nicht mehr gefunden werden, jedoch wurde eine neue Verbindung mit $m/z = 76.02$ detektiert (Eintrag 2-3). Bei der Bestimmung der Massen bezüglich der Experimenten bei unterschiedlichen pH-Werten, wurde, nachdem die erste Probe genommen wurde, die gesamte Lösung mit Salzsäure angesäuert. Dabei löste sich der schwarze Schwebstoff auf und eine zweite Probe wurde zur Messung im Q-Tof durchgeführt. Ebenfalls wurde zu den gefundenen

Ionen die hochaufgelöste Masse bestimmt. Diese sollte helfen, einen geeigneten Vorschlag für die Summenformel der Ionen zu machen. Bei der Reaktion in saurer Reaktionslösung konnten bereits ohne Ansäuern verschiedene Massesignale identifiziert werden. Neben den neuen Massen $m/z=97.0844$ und 149.0120 wurden die in den vorherigen Reaktionen vertretenen Signale mit $m/z=76.0203$ und 101.0083 erneut gefunden. Interessanterweise konnten erst alle Massesignale bei den Versuchen mit neutraler und basischer Reaktionslösung nach dem Ansäuern gefunden werden (Eintrag 5-6). Insgesamt waren bei den Messungen die gleichen Ionen vertreten, jedoch traten bei der Reaktion mit $\text{pH}=4$ die Massesignale $m/z=101.0083$ und 149.0120 und bei der Reaktion mit $\text{pH}=10$ die Massesignale $m/z=76.0203$, 101.0083 und 149.0120 erst nach dem Ansäuern auf. Es wird davon ausgegangen, dass die Substanzen beim schnellen Ausfällen des Pyrits auf der Oberfläche oder innerhalb des Materials gebunden und erst durch die Behandlung mit Säure hydrolysiert werden. Je weniger Säure vorhanden ist, desto stärker ist dieser Effekt.

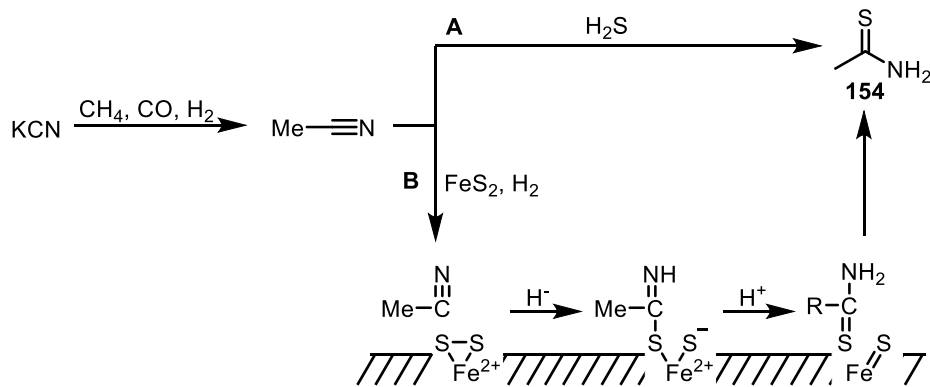
Im Gegensatz zu der Versuchsreihe mit natürlichen Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Kohlenstoffdioxid (Tabelle 37), konnten mehr positiv geladene Ionen gefunden werden, die von organischen Molekülen und nicht von Metallkomplexen stammen könnten. Zudem konnte eine Abhängigkeit der gefundenen Massen zu dem pH -Wert der Lösung festgestellt werden. Unter basischen oder neutralen Bedingungen liegen nicht alle Moleküle in Lösung vor, sondern müssen erst durch Zugabe von Salzsäure hydrolysiert werden. Durch Variation der Temperatur konnten unterschiedliche Substanzen erhalten werden. Bei niedrigerer Temperatur lag noch ein Massesignal mit $m/z=117.0080$ vor, während bei höheren Temperaturen ein Massesignal mit $m/z=76.0203$ gefunden wurde. Unter Zuhilfenahme der hochaufgelösten Masse konnte eine passende Summenformel und Struktur generiert werden.

Der erste Strukturvorschlag bezieht sich auf das Massesignal mit $m/z=76.0203$ (Tabelle 41, Eintrag 1). Die Summenformel für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_2\text{H}_6\text{NS}^+$ besitzt eine exakte Masse von 76.0215 und damit einen Fehler von 16 ppm . Obwohl der Fehler relativ hoch ist, bezieht er sich auf ein kleines Molekül. Das passende Molekül wäre Ethylthioamid (**154**), das auch aus chemischer Sicht eine hohe Wahrscheinlichkeit besitzt, gebildet zu werden. Ein klassisches Verfahren zur Herstellung von Thio Säureamiden ist die Addition von Schwefelwasserstoff an Nitrile.

Tabelle 41: Strukturvorschläge zu ausgewählten Massesignalen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 40).

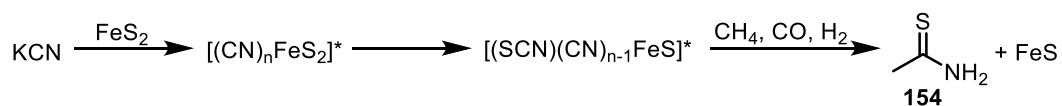
Eintrag	Masse [M+H] ⁺	Summenformel [M+H] ⁺	mögliche Struktur	Fehler
1	76.0203	C ₂ H ₆ NS ⁺	 154 76.0215	16 ppm
2	101.0083	C ₄ H ₅ OS ⁺	 155 156 101.0056	27 ppm
		C ₃ H ₅ N ₂ S ⁺	 157 158 101.0168	84 ppm
3	117.0080	C ₃ H ₅ N ₂ OS ⁺	 159a 160a 159b 162b 117.0117	32 ppm

Während der Reaktion kann z.B. Acetonitril aus Kaliumcyanid und Methan oder Kohlenstoffmonoxid mit anschließender Reduktion entstehen. Anschließend kann Ethylthioamid (**154**) entweder durch Addition von Schwefelwasserstoff (Weg A), oder die Reaktion mit Eisendisulfid auf der Oberfläche des Pyrits in Gegenwart von molekularem Wasserstoff gebildet werden (Weg B) (Schema 60).



Schema 60: Hypothetischer Mechanismus zur Bildung von Ethylthioamid aus Acetonitril.

Ein weiterer Vorschlag für den Mechanismus, fußt auf der Aktivität des Cyanids als Ligand zur Bildung eines nicht näher definierten Komplexes mit Eisendisulfid. Durch Insertion kann das Thiocyanation entstehen, das wieder als Ligand fungiert. Durch Reaktion mit Methan, oder Kohlenstoffmonoxid mit anschließender Reduktion entsteht das Ethanthioamid (**154**).



Schema 61: Hypothetischer Mechanismus zur Bildung von Ethylthioamid in der Ligandensphäre von Eisendisulfid.

Thiocyanate gelten als wichtige Bausteine in der Diskussion von Hypothesen zur präbiotischen Evolution.¹⁰¹

Bei dem zweiten näher betrachteten Massesignal handelt es sich um $m/z = 101.0083$ (Eintrag 2), zu dem zwei mögliche Summenformeln gefunden wurden; $[M+H]^+ C_4H_5OS^+$ und $C_3H_5N_2S^+$ mit den exakten Massen von 101.0056 und 101.0168. Zu der ersten Summenformel passt ein Thiophen mit einer Hydroxygruppe, das sich an der 2- (Thiophen **156**) oder 3-Position (Thiophen **155**) befinden kann. Der Fehler liegt bei 27 ppm zur gefundenen Masse. Für die zweite Summenformel kann das stabile Aminothiazol **157** formuliert werden, das wasserlöslich ist, einen Schmelzpunkt von 91-93 °C und einen Siedepunkt von 117 °C besitzt.¹⁰² Durch die hohe Löslichkeit und Stabilität könnte das Produkt ohne Probleme die Bedingungen im Reaktor überstehen und anschließend in der Lösung nachgewiesen werden. Als Alternative lässt sich auch ein cyclisches Thioharnstoffderivat **158** formulieren. Wegen

¹⁰¹ W. Weuffen, A. Kramer, H. Below, H. Böhlend, W. D. Jülich, B. Thürkow, U. Burth, *Pharmazie* **1990**, *45*, 16-29.

¹⁰² <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/123129?lang=de®ion=DE> (zugegriffen am 08.09.2015).

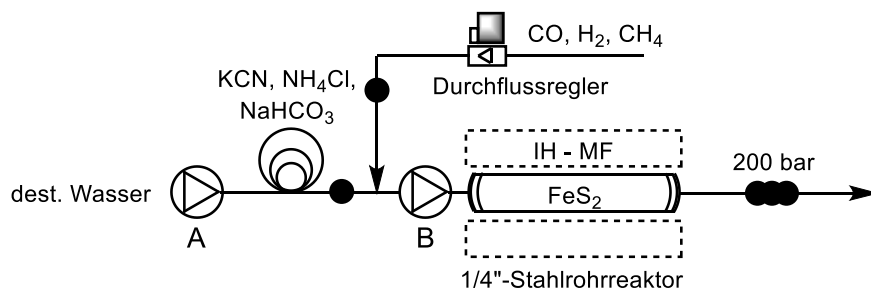
des großen Fehlers von 84 ppm zu der gefundenen Masse, sind diese beiden Strukturvorschläge jedoch eher unwahrscheinlich. Das dritte Massesignal ist $m/z = 117.0080$ und der Summenformel $[M+H]^+ C_3H_5N_2OS^+$ mit einer exakten Masse von 117.0117. Als Struktur ist damit das Aminooxothiazolidin **159a**, das Thiazolidinon **159b**, das cyclische Oxothioharnstoffderivat **160a**, oder das cyclische Harnstoffderivat **160b** möglich. Die Strukturen weisen ein Verhältnis zwischen Heteroatomen zu Kohlenstoffatomen von 4:3 auf, das z.B. durch die Polymerisation von Cyanid und Hydrolyse möglich wäre. Der Fehler zur tatsächlich gefundenen Masse beträgt 32 ppm und liegt damit leicht höher als die vorherigen Werte.

Es war möglich mit den neu gefundenen Massen nachvollziehbare Summenformeln und Strukturen für kleine Moleküle zu finden. Die Strukturen können genutzt werden, um die in den Versuchen beobachteten Abhängigkeiten zu erklären. Das Ethylthioamid (**154**) konnte erst bei Temperaturen von 320 °C oder höher nachgewiesen werden (Tabelle 40, Eintrag 2-6), während das Produkt mit der Masse $m/z = 117.0080$ aufgrund der großen Zahl an Heteroatomen bei diesen Temperaturen hydrolysiert wird. Weiterhin können das Ethylthioamid (**154**) und die Substanz mit dem Massesignal $m/z = 101.0083$ im basischen nicht von der Oberfläche des Pyrits oder aus Polymerclustern gelöst werden. Erst durch die Hydrolyse mit Salzsäure werden die Substanzen, ähnlich zu der Arbeit von MIYAKAWA *et al.*, freigesetzt (siehe Kapitel 7.1.1). Beim Einsatz einer sauren Lösung erfolgt die Hydrolyse bereits im Reaktor. Eine genaue Bestimmung der Struktur könnte durch die Messung der reinen Vergleichssubstanz mit der HPLC-MS Methode erfolgen. Durch die Möglichkeit, dass die gebildeten Substanzen Komplexe mit Metallen wie Eisen bilden, könnte es jedoch zu einer Verfälschung der Retentionszeiten bei den Originalproben kommen. Eine genaue Untersuchung steht aber noch aus.

Mit den ersten positiven Ergebnissen aus der zweiten Versuchsreihe wurden der Einfluss der gelösten Startmaterialien und des Reaktorfestbetts genauer untersucht. Dazu wurde der Reaktor mit Eisendisulfid von ACROS ORGANICS befüllt und der Versuch mit unterschiedlichen Kombinationen an gelösten Startmaterialien durchgeführt. Die Experimente wurden in einer reduktiven Atmosphäre durchgeführt. Als Reduktionsmittel dienten molekularer Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid, als Stickstoffquelle wurde Ammoniumchlorid verwendet und zusätzlich wurden Kaliumcyanid sowie Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Methan wurden

im Verhältnis 2:1:1 gemischt. Die Temperaturkontrolle erfolgte per Hand und der Reaktor wurde bei 200 bar betrieben (Tabelle 42).

Tabelle 42: Versuchsreihe mit Eisendisulfid, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat.



			v		Reagenzien							
	T	p	(mL/min)		Gas (mL _s /min)			(mmol)			pH vor	pH nach
			Pumpe									
			A/B		H ₂	CO	CH ₄	KCN	NH ₄ Cl	NaHCO ₃		
1	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0		1.5	0.75	0.75	1.0	1.0	1.0	1	9
2	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0		1.5	0.75	0.75	-	1.0	-	3	7
3	360 °C	200 bar	1.0 / 3.0		1.5	0.75	0.75	1.0	1.0	-	1	10
4	400 °C	200 bar	0.5 / 2.0		0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	1	9

Nach der Entnahme der Nullproben erfolgten Versuche mit Kaliumcyanid, Ammoniumchlorid und Natriumhydrogencarbonat (Tabelle 42, Eintrag 1), Ammoniumchlorid allein (Eintrag 2) und Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (Eintrag 3). Als Bedingungen wurden 360 °C und eine Flussrate von 1.0 mL/min gewählt. Zum Schluss wurde ein weiterer Versuch bei 400 °C und 0.5 mL/min durchgeführt (Eintrag 4). Bei dieser Reaktion wurde das Verhältnis der Pumpgeschwindigkeiten zwischen Pumpe A und Pumpe B auf 1:4 erhöht, um einen stabileren Gasfluss zu ermöglichen. Es zeigte sich, dass ohne Zugabe von Kaliumcyanid keine starke Änderung des pH-Werts beobachtet werden konnte, während die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat nur einen geringen Einfluss auf den pH-Wert nach der Reaktion hatte (Eintrag 1-3). Es wird davon ausgegangen, dass durch Zugabe von Kaliumcyanid mehr Material umgesetzt wird und eine größere Menge an basischen Substanzen entsteht.

Der Versuch, bei 316 °C unter Zugabe aller drei löslichen Startmaterialien lieferte die gleichen Massesignale, die auch bei dem Versuch mit natürlichem Pyrit unter gleichen

Bedingungen gefunden werden konnten (Tabelle 43, Eintrag 1, im Vergleich zu Tabelle 40, Eintrag 4).

Tabelle 43: Ausgewählte Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit Eisendisulfid, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 42).

Eintrag	Positiv [m/z]	angesäuert (neu)
Tabelle 42.1	76.0203	
	97.0844	
	101.0083	-
	149.0120	
Tabelle 42.2	76.0203	
	97.0844	
	101.0083	-
	149.0120	
Tabelle 42.3		76.0203
		97.0844
	-	101.0083
		149.0120
		163.0372
Tabelle 42.4	84.0290	
	97.0299	
	101.0083	
	110.0079	
	121.0090	129.1423
	133.0358	
	142.0360	
	149.0176	
	158.0277	

Die gleichen Massen konnten auch bei dem Versuch ohne Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat aber in geringerer Intensität gefunden werden (Eintrag 2). Eine Erklärung, warum die Masse für Ethylthioamid (**154**) in der Probe vorhanden war, kann auf die Bildung von Cyanid oder Formamid aus Ammoniak und Kohlenstoffmonoxid zurückzuführen sein (siehe Kapitel 7.1.1). Interessanterweise konnten die Massen ohne

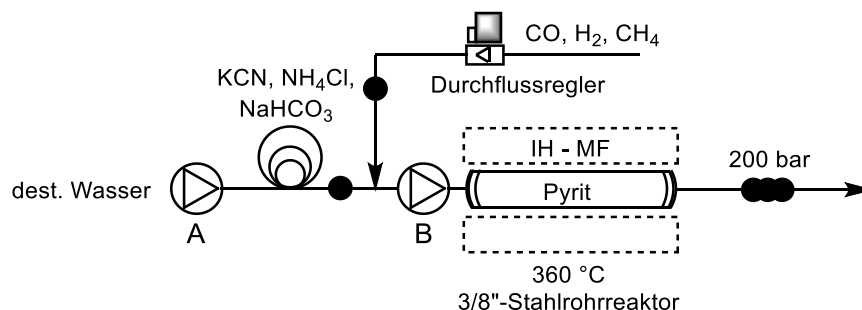
vorheriges Ansäuern gefunden werden. Im Gegensatz dazu konnten bei der Reaktion mit Ammoniumchlorid nur relevante Massesignale erhalten werden, nachdem die Probe mit Salzsäure versetzt wurde. Hierbei wurde ein neues Massesignal mit $m/z = 163.0372$ gefunden. Bei der Reaktion bei 400 °C wurden die meisten neuen Massesignale erhalten (Eintrag 4). Darunter waren Signale für $m/z = 84.0290$, 110.0079 , 121.0090 , 129.1423 , 133.0358 und 142.0360 . Bis jetzt war es nicht möglich, den neuen Massesignalen passende Summenformel zuzuordnen, jedoch konnte durch die Versuche bei hoher Temperatur und reduzierter Flussrate eine größere Anzahl verschiedener neuer Massesignale erhalten werden.

Anhand dieser Beobachtung wurden in der vierten Versuchsreihe der Einfluss der Verweilzeit und die Zugabe von organischen Verbindungen zur Reaktionslösung auf die gebildeten Produkte untersucht. Es wurde ein größerer Reaktor mit natürlichem Pyrit als Festbett verwendet, um eine längere Reaktionszeit zu ermöglichen. Die Experimente wurden unter einer reduktiven Atmosphäre durchgeführt. Als Reduktionsmittel dienten molekularer Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid, als Stickstoffquelle wurde Ammoniumchlorid verwendet und zusätzlich wurden Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Methan wurden im Verhältnis 2:1:1 gemischt. Die Temperaturkontrolle erfolgte per Hand und der Reaktor wurde bei 200 bar betrieben (Tabelle 44).

Alle Reaktionen wurden bei 360 °C und einer verlangsamten Flussrate von 0.5 mL/min durchgeführt, mit einem Geschwindigkeitsverhältnis von 1:4 von Pumpe A zu Pumpe B und saurer Reaktionslösung. Die erste Reaktion erfolgte mit Zugabe von Kaliumcyanid, Ammoniumchlorid und Natriumhydrogencarbonat (Tabelle 44, Eintrag 1). Ein Teil dieser Lösung wurde anschließend ein zweites Mal in die Probenschleife injiziert und unter den gleichen Bedingungen durch den Reaktor gepumpt. Dadurch sollte ein Mehrfaches Durchströmen der gleichen Lösung durch den *black smoker* simuliert werden (Eintrag 2). Als nächstes wurden verschiedene organische Substanzen zu der Reaktionslösung zugegeben, darunter Ethanol (Eintrag 3), Aceton (Eintrag 4), Formaldehyd (**119**) (Eintrag 5), Butyraldehyd (Eintrag 6) und *N,N*-Dimethylformamid (Eintrag 7). In diesen Experimenten sollte der Einfluss von kleinen organischen Verbindungen, die möglicherweise an anderer Stelle entstanden sind, auf die gebildeten Produkte untersucht werden. Ethanol und Aceton können als Kohlenstoffquelle für Moleküle mit größerem Kohlenstoffgerüst dienen, die ein

geringeres Verhältnis von Heteroatomen zu Kohlenstoffatomen aufweisen und damit leichter zu identifizieren sind.

Tabelle 44: Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat.



Reagenzien										
Pumpe A/B	v (mL/min)	Gas (mLs/min)			(mmol)			Additiv	pH	
		H ₂	CO	CH ₄	KCN	NH ₄ Cl	NaHCO ₃		vor	nach
1	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	-	3	8
2	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	-	-	-	Lösung von 1	8	-
3	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	EtOH	4	8
4	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	Aceton	1	8
5	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	CH ₂ O	4	8
6	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	Butyraldehyd	1	8
7	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	DMF	2	8

Formaldehyd (**119**) und Butyraldehyd können in einem Syntheseweg, ähnlich zu der STRECKER-Synthese zu Aminosäuren reagieren (siehe Kapitel 7.1.1). *N,N*-Dimethylformamid wurde als Ersatz für Formamid als Vorläufer zur Bildung verschiedener organischer Moleküle eingesetzt (siehe auch Kapitel 7.1.1). Bei der Vermessung der Proben wurde beobachtet, dass ein erneutes injizieren der Reaktionslösung für einen zweiten Durchlauf zu einer starken Zunahme der gefundenen Massesignale führt. Ebenfalls konnte eine größere Menge an verschiedenen Massesignalen bei Zugabe von Ethanol, Aceton oder Aldehyden beobachtet werden. Die Zugabe von *N,N*-Dimethylformamid hatte hingegen nur einen geringen Effekt. Tabelle 45 zeigt eine stark verkürzte Auswahl der gesammelten Ergebnisse. Eine ausführliche Liste ist im Anhang (siehe Kapitel 12.3) zu finden.

Tabelle 45: Ausgewählte Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 44).

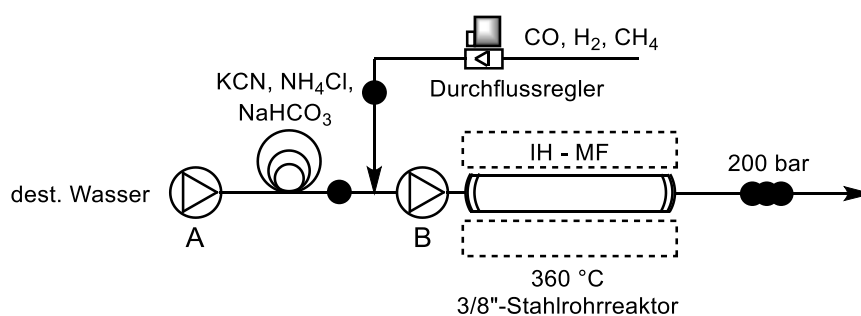
Eintrag	Positiv [m/z]	angesäuert (neu)	Eintrag	Positiv [m/z]	angesäuert (neu)	
Tabelle 44.1	101.0083	79.0208	Tabelle 44.4 (nicht in Eintrag 1, 2 und 3 vorhanden)	79.0208		
	110.0157	97.0881		84.0459		
	127.0219	108.0822		97.0881	93.0568	
	130.0619	112.0756		98.0609		
	133.0401	121.0090		99.0458		
		129.1046		135.0299		
				138.0597		
Tabelle 44.2 (nicht in Eintrag 1 vorhanden)	96.0442		Tabelle 44.5 (nicht in Eintrag 1, 2, 3 und 4 vorhanden)	83.0581	88.0764	
	103.0050			111.0821	107.0302	
	109.0313	136.0820		124.0753	119.0210	
	119.0210			125.1045		
	141.0049					
Tabelle 44.3 (nicht in Eintrag 1 und 2 vorhanden)	147.0153		Tabelle 44.6 (nicht in Eintrag 1, 2, 3, 4 und 5 vorhanden)	87.0307		
				89.0448		
				93.0639		
		85.0702		94.0629	74.0967	
		86.0596		102.0116	87.0926	-
		92.0172		108.0822	88.0760	
		95.0887		115.0589		
		96.0840		122.0907		
				123.0994		
		132.0846				
		136.0820				
Tabelle 44.7 (nicht in Eintrag 1 vorhanden)				97.0772	93.0141	
				99.0421	102.1309	
				108.0822		

Durch den Einsatz eines größeren Reaktors konnten bereits nach dem ersten Durchlauf bei 360 °C ohne Zugabe weiterer organischer Verbindungen neue Massesignale detektiert werden (Tabelle 45, Eintrag 1). In dem für die Untersuchungen wichtigen Bereich $m/z = 75-150$ wurden die Signale $m/z = 79,0208$, $110,0157$, $127,0219$, $129,1046$ und $130,0619$ gefunden, die in den vorherigen Versuchen noch nicht auftauchten. Zudem konnten, trotz der sauren Bedingungen während der Reaktion, einige der Massesignale erst nach dem Ansäuern detektiert werden. Durch Verwendung der Reaktionslösung für den zweiten Durchlauf, wurden im Bereich von $m/z 75-150$, sechs weitere Massesignale vor und eine nach dem Ansäuern detektiert (Eintrag 2). Zur besseren Übersicht werden die Massesignale vorgestellt, die nicht in den vorherigen Versuchen gemessen wurden. Durch Zugabe von Ethanol wurden nach der Reaktion elf weitere Massesignale vor und sechs nach dem Ansäuern detektiert (Eintrag 3). Auffälligerweise findet sich eine Häufung neuer Signale im Bereich $m/z = 85-96$. Zur Ermittlung einer passenden Summenformel sollte die Masse von Ethanol ($m/z = 46,0419$) mit einfließen. Die Messung der Probe des Versuchs mit Aceton ergab sieben Massesignale vor und eine nach dem Ansäuern, die sich von den vorherigen Versuchen unterschieden (Eintrag 4). Auch dieser Versuch gab im Vergleich mehr Verbindungen mit einem Massesignal für $m/z < 100$. Durch Zugabe von Formaldehyd (**119**) wurden nach der Messung vier neue Massesignale vor und drei nach dem Ansäuern detektiert (Eintrag 5). Bei diesen neuen Signalen besaßen die meisten Verbindungen m/z -Verhältnis > 100 . Bei dem Experiment in Anwesenheit von Butyraldehyd wurden nach der Reaktion drei Massesignale ermittelt, die sich von zu den vorherigen Versuchen unterscheiden (Eintrag 6). Bei der Messung der Probe aus der Reaktion mit *N,N*-Dimethylformamid wurde kein neues Massesignal detektiert, jedoch waren im Vergleich zu dem Versuch ohne Zugabe organischer Verbindungen drei weitere Signale vor und zwei nach dem Ansäuern vorhanden. Es war bis jetzt noch nicht möglich, zu den gezeigten Massen passende Summenformeln oder Strukturen zu finden. Jedoch konnte eine Abhängigkeit der neu gebildeten Substanzen zum Additiv oder der Reaktionszeit gefunden werden. Durch Verlängerung der Reaktionszeit und dem mehrfachen Durchlaufen des Reaktors vergrößerte sich die Zahl verschiedener Massen. Durch Zugabe von Ethanol und Aceton wurden mehr Massesignale bei $m/z < 100$ gefunden, während Formaldehyd (**119**) zur vermehrten Bildung von Substanzen mit $m/z > 100$ führt.

Für die letzte Versuchsreihe wurde ein Reaktor ohne Festbett verwendet. Ziel der Experimente war es, anhand der gesammelten Ergebnisse den Einfluss des Eisendisulfids auf die gebildeten Produkte zu bestimmen. Die Experimente wurden unter einer reduktiven

Atmosphäre durchgeführt. Als Reduktionsmittel diente Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid, als Stickstoffquelle wurde Ammoniumchlorid verwendet und zusätzlich wurden Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Molekularer Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Methan wurden im Verhältnis 2:1:1 gemischt. Die Temperaturkontrolle erfolgte per Hand und der Reaktor wurde bei 200 bar betrieben (Tabelle 46).

Tabelle 46: Versuchsreihe mit Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat ohne Festbett.



Reagenzien										
	v (mL/min)	Gas (mLs/min)			(mmol)				pH	pH
	Pumpe A/B	H ₂	CO	CH ₃	KCN	NH ₄ Cl	NaHCO ₃	Na ₂ S	vor	nach
1	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	-	1	9
2	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	-	10	9
3	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	0.2	1	9
4	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1	9
5	0.5 / 2.0	0.8	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	1.0	1	8

Alle Reaktionen wurden bei 360 °C und einer verlangsamt Flussrate von 0.5 mL/min mit einem Geschwindigkeitsverhältnis von 1:4 von Pumpe A zu Pumpe B durchgeführt. Die erste Reaktion wurde mit Kaliumcyanid, Ammoniumchlorid und Natriumhydrogencarbonat unter sauren Bedingungen durchgeführt (Tabelle 46, Eintrag 1). Analog zu den Versuchen mit Eisendisulfid konnte ein Anstieg des pH-Werts nach der Reaktion beobachtet werden. Die Anwesenheit von Pyrit kann daher keinen Einfluss auf die Veränderung des pH-Werts haben. Die zweite Reaktion wurde unter basischen Bedingungen durchgeführt (Eintrag 2). Anschließend wurden mehrere Versuche in Anwesenheit von 0.2, 1.0 und 2.0 Äquivalenten Natriumsulfid durchgeführt (Eintrag 3-5). Durch das Ansäuern der Lösung sollte Schwefelwasserstoff während der Reaktion zur Verfügung stehen. Bei der Auswertung war

auffällig, dass keine Massesignale der zuvor bestimmten Moleküle $m/z=76.0203$, 101.0083 und 117.0080 gefunden wurden (Tabelle 47).

Tabelle 47: Ausgewählte Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat ohne Festbett (siehe Tabelle 46).

Eintrag	Positiv [m/z]	
Tabelle 46.1-5	97.0844	141.0706
	121.0090	149.0031
	127.0343	158.0231

In allen Proben wurden ähnliche Massesignale gefunden, die eine geringere Vielfalt als in den zuvor durchgeführten Experimenten unter vergleichbaren Bedingungen aufwiesen. Weiterhin konnte kein Unterschied bei den Reaktionen in Gegenwart oder Abwesenheit von Natriumsulfid festgestellt werden. Die Tatsache, dass die gleichen Massen nach dem Ansäuern in der Probe gefunden wurden, stützt die vorherige Vermutung, dass ein Teil der organischen Substanzen auf der Oberfläche des Pyrits oder innerhalb des Materials gebunden werden. Alle Massesignale konnten in den Proben der zuvor durchgeführten Experimente gefunden werden, jedoch war es noch nicht möglich, eine Aussage über die Summenformel oder die Struktur zu machen.

In den durchgeführten Experimenten zur Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen konnten eine Reihe verschiedener Verbindungen erzeugt werden, deren Massesignale mittels UPLC-MS detektiert wurden. Auffallend war die Differenzierung der Ergebnisse in Massesignalen, die kurz unterhalb und andere, die kurz oberhalb einer ganzen Zahl lagen. Massesignale, die kurz unterhalb einer ganzen Zahl lagen, sind auf Metallkomplexe zurückzuführen. Massesignale kurz oberhalb einer ganzen Zahl, beruhen dagegen auf rein organischen Verbindungen. Durch Veränderung der Temperatur, Verweilzeit, der Zusammensetzung der Startmaterialien, Gase und des Katalysator sowie durch Zugabe von Additiven, konnte die Anzahl und Art der erhaltenen Massesignale beeinflusst werden. Es konnte ein Anstieg des pH-Werts während der Versuche beobachtet werden, der besonders ausgeprägt bei der Anwesenheit von Kaliumcyanid war. Bei den meisten Reaktionen konnten mehr Massesignale gefunden werden, sobald die Probe nach der Reaktion mit Salzsäure versetzt wurde. Ein weiterer Faktor war die Temperatur. Bei Temperaturen oberhalb von 320 °C konnten mehr Massesignale registriert werden, jedoch entstand das Produkt mit

$m/z = 117.0080$ nur bei $280\text{ }^{\circ}\text{C}$. Durch eine längere Verweilzeit konnte ebenfalls eine größere Anzahl verschiedener Massesignale gefunden werden. Dieser Effekt verstärkte sich durch den wiederholten Durchgang durch den Reaktor oder durch Zugabe von Ethanol, Aceton, Formaldehyd (**119**) oder Butyraldehyd. Bei der Auswertung war es möglich, sinnvolle Strukturvorschläge für die Massesignale $m/z = 76.0203$, 101.0083 und 117.0080 zu machen (Abb. 34).

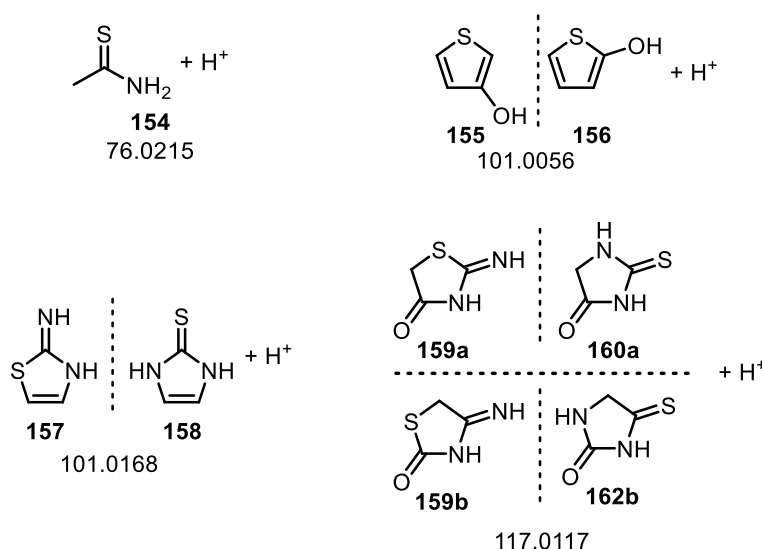


Abb. 34: Strukturvorschläge zu den gefundenen Massesignalen mit $m/z = 76.0203$, 101.0083 und 117.0080 .

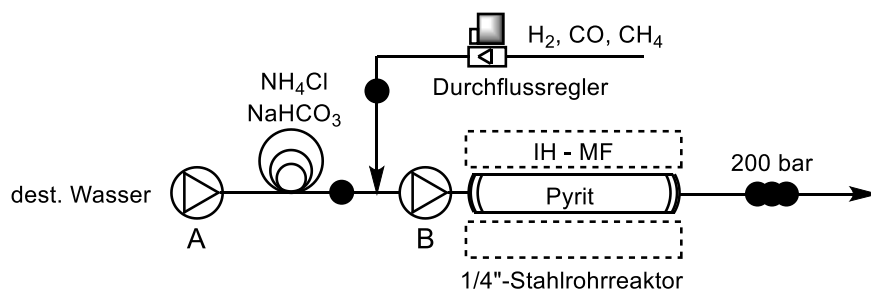
Bei der Reaktionsführung ohne Eisendisulfid als Festbett wurden eine geringere Zahl an Massesignalen gefunden. Vor allem die Abwesenheit des Signals bei $m/z = 76.0203$ ist auffallend, da davon ausgegangen wird, dass das Eisendisulfid bei der Bildung von Bedeutung ist.

Das Ziel zukünftiger Arbeit ist in erster Linie die weitere Analyse der gefundenen Massesignale und die Zuordnung von geeigneten Summenformeln sowie Strukturen. Durch die Synthese oder den Erwerb der vermuteten Bausteine, kann mit der tatsächlichen Substanz ein direkter Vergleich gezogen werden. Des Weiteren kann durch Derivatisierung der Produkte die Analyse per GC-MS erfolgen, die einen weiteren Aufschluss zu den gebildeten Molekülen geben kann. Im Bereich der Synthese sollen die Ergebnisse von HUBER und WÄCHTERSCHÄUSER genutzt werden. Bei der Reaktion wird häufig nur Wasserstoff oder Kohlenstoffmonoxid als Reduktionsmittel eingesetzt. Als Katalysator wird Ni^{2+} in einer basischen Lösung anstatt Pyrit verwendet. Weitere Reaktionen sollten unter den gleichen Parametern durchgeführt werden.

7.3.1 Probenanalyse des Gasüberstands mittels Headspace-GC-FID/SCD/MSD

Bei der Probenanalyse bot sich die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit Dr. C. OSTERTAG-HENNING von der BUNDESANSTALT FÜR GEOWISSENSCHAFTEN UND ROHSTOFFE (BGR) den Gasüberstand der Reaktion per Gaschromatographie zu vermessen. Dazu wurde nach der Reaktion am Übergang von Hochdruckbereich zum Normaldruckbereich ein Teil der Lösung zusammen mit dem entweichenden Gas gesammelt. Die Probe wurde in der BGR an einem Headspace-GC-FID/SCD/MSD-System, das für Gasmessungen optimiert wurde, vermessen. Die Experimente wurden unter einer reduktiven Atmosphäre durchgeführt. Als Reduktionsmittel diente molekularer Wasserstoff und Kohlenstoffmonoxid, als Stickstoffquelle wurde Ammoniumchlorid verwendet und zusätzlich wurde Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Methan wurden im Verhältnis 2:1:1 gemischt. Die Temperaturkontrolle erfolgte per Hand und der Reaktor wurde bei 200 bar betrieben (Tabelle 48). Zur Schonung der GC-Säule wurde die Reaktion ohne Kaliumcyanid durchgeführt. Es wurde als Vergleich die Lösung mit den gelösten Startmaterialien (ohne die Gase) und die Lösung mit dem entweichenden Gas nach der Reaktion vermessen. Von den Gasen konnte nur Kohlenstoffdioxid mit 24.16 Vol% im Startmaterial nachgewiesen werden, das durch das angesäuerte Natriumhydrogencarbonat entsteht (Tabelle 48, Eintrag 2). Der Anteil des Kohlenstoffdioxids nimmt über die Reaktion jedoch stark auf 4.32 Vol% ab. In der Probe von der Reaktionslösung nach der Reaktion befanden sich noch Wasserstoff (6.60 Vol%, Eintrag 1), Kohlenstoffmonoxid (1.1.9 Vol%, Eintrag 3) und Methan (1.76 Vol%, Eintrag 4). Diese Gase, die in großer Menge vorhanden waren, wurden für die Reaktion hinzugegeben. Bemerkenswerterweise konnte nach der Reaktion Ethan (4.1 ppm, Eintrag 5) und Ethen (1.3 ppm, Eintrag 6), Propan (< 1ppm, Eintrag 7) und Propen (< 1 ppm, Eintrag 8) sowie *n*-Butan, *n*-Pentan, *n*-Hexan, *iso*-Hexan in Spuren nachgewiesen werden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass größere Kohlenstoffgerüste unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden können, entweder durch Reaktion zu langkettige Alkanen oder durch Addition an Alkene. Langkettige Alkylreste sind wichtig für die Bildung von Fetten, die sich als Mizellen zusammenlagern können. Mizellen mit einer Doppelschicht von Molekülen, sogenannte Liposome, können als Vorläufer für Zellen dienen. Weiterhin wurde bei der Reaktion Schwefelwasserstoff (12,5 µmol, Eintrag 9) und Methanthiol (0.2 µmol, Eintrag 10) in großer Menge gebildet. Methanthiol stellt den einfachsten Vertreter für organische Verbindungen mit Schwefel dar.

Tabelle 48: Messung des Gasüberstands mittels Headspace-GC-FID/SCD/MSD



		v (mL/min)		Reagenzien (mmol)					pH	
		Pumpe		Gas (mLs/min)					vor	nach
T	p	A/B		H ₂	CO	CH ₄	NH ₄ Cl	NaHCO ₃		
360 °C	200 bar	0.5 / 2.0		0.8	0.4	0.4	1.0	1.0	1	9

		Startmaterial		Produkt	
Eintrag	Substanz	Anteil	Menge		Menge
			gesamt	Anteil	
1	H ₂	-	-	6.60 Vol%	66345 nmol
2	CO ₂	24.16 Vol%	292058 nmol	4.32 Vol%	43407 nmol
3	CO	-	-	1.19 Vol%	11987 nmol
4	CH ₄	-	-	1.76 Vol%	17711 nmol
5	Ethan	-	-	4.1 ppm	4.0 nmol
6	Ethen	-	-	1.3 ppm	1.0 nmol
7	Propan	-	-	< 1 ppm	< 1 nmol
8	Propen	-	-	< 1 ppm	< 1 nmol
9	H ₂ S	-	-	-	12500 nmol
10	Methanthiol	-	-	-	209 nmol
11	Methylthiophen	-	-	-	1 nmol

In Spuren nach der Reaktion nachgewiesen: *n*-Butan, *n*-Pentan, *n*-Hexan, *iso*-Hexan.

In einer sehr geringen Stoffmenge konnte Methylthiophen (1 nmol) nachgewiesen werden. Dies ist eine größere Kohlenstoff-Schwefel-Verbindung und bestärkt den Strukturvorschlag zum Hydroxythiophen (siehe Tabelle 41). Da bei der Messmethode nur der Gasüberstand der Probe gemessen werden kann, ist es nicht möglich, stark polare Verbindungen, die eine geringe Flüchtigkeit besitzen, zu detektieren. Es wurde jedoch ein Beweis geliefert, dass unter den Bedingungen langkettige Alkane, kurzkettige Alkene sowie Schwefel-Kohlenstoffverbindungen aus kleinen Molekülen gebildet werden. Für weitere Versuche soll der Einfluss des Methans auf die Bildung der Alkane und Alkene untersucht werden. Dafür soll die Reaktion unter gleichen Bedingungen, jedoch ohne Methan durchgeführt werden. Es ist ebenfalls möglich Methan gegen andere kleine organische Substanzen, wie Ethanol oder Ethan zu tauschen und so die Verteilung der Produkte mittels Headspace-GC-FID/SCD/MSD zu analysieren.

8 Darstellung von Maleimid-funktionalisierten superparamagnetischen Nanopartikeln zur Anwendung in Wirkstoffkonjugaten

8.1 Einleitung

8.1.1 Magnetische Wirkstofftransporter

Ein allgemeines Problem der medikamentösen Behandlung einer Erkrankung stellen die Nebenwirkungen des Wirkstoffes auf gesundes Gewebe dar. Dieses Problem ist besonders gravierend bei der Behandlung von Krebserkrankungen durch hochwirksame Substanzen mit inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50} -Werten) im nanomolaren Bereich. Ein Beispiel für eine solche Substanz sind die mikrobiell produzierten Ansamitocine **161a-e** (Abb. 35) aus *Actinosynnema pretiosum*, die von den Forschern der TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD erstmals beschrieben wurden.¹⁰³

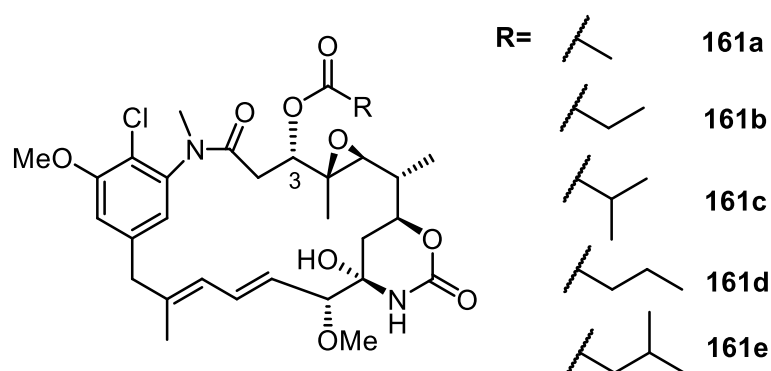


Abb. 35: Struktur der Ansamitocine **161a-e**.

Die Ansamitocine bestehen aus einem 19-gliedrigen Macrolactam-Grundgerüst und unterscheiden sich durch die Esterseitenkette an der C3-Position.¹⁰⁴ Strukturell sind sie mit den aus Pflanzen isolierten Maytansinoiden verwandt. In Zelllinien konnte eine pharmakologische Wirkung im Bereich von 10^{-3} bis 10^{-7} $\mu\text{g/mL}$ gegen Leukämie und solide Tumoren im menschlichen Körper festgestellt werden.¹⁰⁵ Die Wirkung beruht auf der Inhibition der Verdrillung der Tubulin Proteine zu Mikrotubuli, sodass der Spindelapparat

¹⁰³ a) E. Higashide, M. Asai, K. Ootsu, S. Tanida, Y. Kozai, T. Hasegawa, T. Kishi, Y. Sugino, M. Yoneda, *Nature* **1977**, 270, 721-722; b) M. Asai, E. Mizuta, M. Izawa, K. Haibara, T. Kishi, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1079-1085.

¹⁰⁴ Review: J. M. Cassady, K. K. Chan, H. G. Floss, E. Leistner, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1-26.

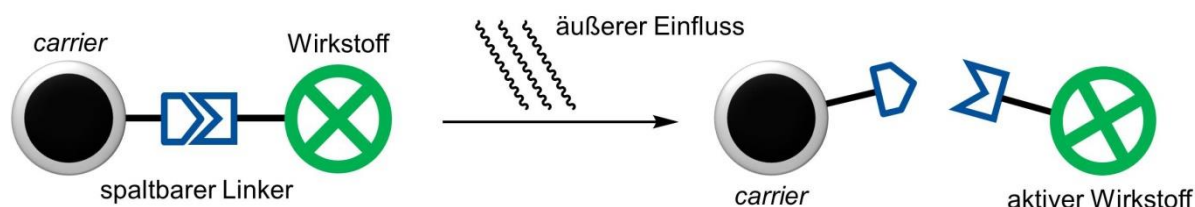
¹⁰⁵ F. Taft, M. Brünjes, H. G. Floss, N. Czempinski, S. Grond, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2008**, 9, 1057-1060.

während der Mitose nicht ausgebildet werden kann und somit eine Zellteilung verhindert wird.¹⁰⁶

Trotz ihrer ausgeprägten antimitotischen Aktivität scheiterten klinische Studien für den therapeutischen Einsatz von Ansamitocinen als Antitumorwirkstoffe in Phase II aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie von der Neurotoxizität des Wirkstoffes.¹⁰⁷

Durch Derivatisierungen, sowohl auf mutasynthetischem, als auch totalsynthetischem Wege, konnten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (*structure-activity-relationship*, SAR) erstellt werden.¹⁰⁸ Es zeigte sich, dass sowohl die Natur des Esterrestes an der C3-Position, als auch Substituenten oder Substitutionsmuster am Aromaten nicht essentiell für die Wirksamkeit von Ansamitocin-Derivaten sind (Abb. 35).¹⁰⁴ Diese Positionen sind somit für chemische Funktionalisierungen und Änderungen für den gewünschten Einsatz geeignet.

Eine Bestrebung zum tumorspezifischen Einsatz von Wirkstoffen ist die Bildung von Konjugaten. Die pharmakologisch wirksamen Substanzen können über einen Linker zu einem Konjugat mit organischen Liganden, wie Antikörpern,¹⁰⁹ Vitaminen¹¹⁰ oder Wachstumsfaktoren¹¹¹ sowie mit einem anorganischen *carrier*, wie ferritischen Nanopartikeln,¹¹² verbunden werden (Schema 62).



Schema 62: Schematische Darstellung des Aufbaus und Funktionsweise eines Wirkstoff-Carrier Konjugats.

Im Falle der konventionellen Liganden beruht die spezifische Wirkung auf einer Affinität zu Tumorzellen. Vitamine wie Folsäure, Wachstumsfaktoren oder bestimmte Antikörper

¹⁰⁶ S. Remillard, L. I. Rebhun, G. A. Howie, Sm. M. Kupchan, *Science* **1975**, *189*, 1002-1005.

¹⁰⁷ J. T. Thigpen, C. E. Ehrlich, W. T. Creasman, S. Curry, J. A. Blessing, *Am. J. Clin. Oncol.* **1983**, *6*, 273-275.

¹⁰⁸ A. Kirschning, K. Harmrolfs, T. Knobloch., *C. R. Chimie* **2008**, *11*, 1523-143.

¹⁰⁹ a) A. M. Wu, P. D. Senter, *Nature Biotech.* **2005**, *23*, 1137-1146; b) R. V. Chari, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 98-107; c) S. C. Alley, N. M. Okeley, P. D. Senter, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 529-537.

¹¹⁰ a) P. S. Low W. A. Henne, D. D. Doorneweerd, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 120-129; b) F. Taft, K. Harmrolfs, I. Nickeleit, A. Heutling, M. Kiene, N. Malek, F. Sasse, A. Kirschning *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 880-886.

¹¹¹ a) W. Arap, R. Pasqualini, E. Ruoslahti, *Science* **1998**, *279*, 377-380; b) M. L. Janssen, W. J. Oyen, I. Dijkgraaf, L. F. Massuger, C. Frielink, D. S. Edwards, M. Rajopadhye, H. Boonstra, F. H. Corstens, O. C. Boerman, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 6146-6151; c) R. Haubner, H. J. Wester, F. Burkhardt, R. Senekowitsch-Schmidtke W. Weber, S. L. Goodman, H. Kessler, M. Schwaiger, *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12*, 84-91.

¹¹² T. K. Jain, J. Richey, M. Strand, D. L. Leslie-Pelecky, C. A. Flask, V. Labhasetwar, *Biomaterials* **2008**, *29*, 4012-4021.

werden verstärkt durch Tumorzellen aufgenommen. Die Konzentration des Konjugats innerhalb des Tumors wird erhöht und gleichzeitig der Einfluss auf nicht erkranktes Gewebe reduziert. Innerhalb der Zelle wird das metabolische Mileu der Zelle genutzt, um das Antitumormittel abzuspalten, wodurch es seine Wirkung direkt am gewünschten Target entfalten kann.

Wird ein anorganischer *carrier* genutzt, fällt die Wahl auf pharmakologisch aktive Substanzen, die an Nanopartikel gebunden sind. Sie gehören zur Gruppe der *nanocarrier*.¹¹³ Viele ferritische Nanopartikel sind von einer biokompatiblen Hülle umschlossen, deren funktionellen Gruppen für die Bindung von Wirkstoffen oder *targeting*-Substanzen genutzt werden können.¹¹⁴ Liegen die ferritischen Nanopartikel nicht agglomeriert, sondern isoliert vor, zeigen sie superparamagnetisches Verhalten. Durch die biokompatible Hülle, z.B. eine Silicatschicht, können die Nanopartikel untereinander nicht interferieren und die superparamagnetischen Eigenschaften bleiben erhalten. Obwohl die Nanopartikel keine Remanenz besitzen, zeigen sie eine vergleichbare Suszeptibilität wie ferromagnetisches Material (siehe auch Kapitel 2.3).^{78c}

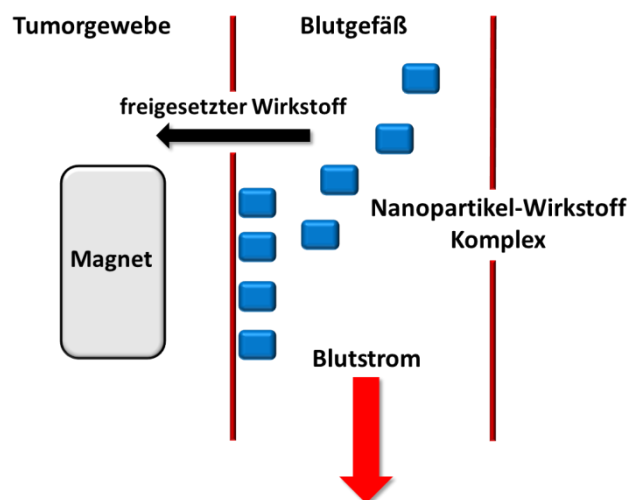


Abb. 36: Illustration des *magnetic-drug-targeting*.

Durch die superparamagnetischen Eigenschaften der Nanopartikel können diese nach Injektion in den Blutstrom durch einen äußeren Magneten mechanisch dirigiert und am befallenen Gewebe konzentriert werden (Abb. 36). Durch Enzyme, Diffusion oder veränderte

¹¹³ D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, R. Langer, *Nat. Nanotech.* **2007**, 2, 751-760.

¹¹⁴ L. Zhou, J. Yuan, Y. Wie, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 2823-2840.

physiologische Bedingungen wird das Antitumormittel im Zielbereich freigesetzt.¹¹⁵ Die allgemeinen Bedingungen für eine Behandlung mit Nanopartikeln wurden bereits 1978 von SYNEI *et al.* definiert.¹¹⁶

THOMAS *et al.* nutzten die superparamagnetischen Eigenschaften der Nanopartikel aus, um diese in einem oszillierenden Magnetfeld induktiv zu heizen. Durch die thermische Energiezufuhr wurde das Antitumormittel aus mesoporösen Nanopartikeln freigesetzt.¹¹⁷ Als Nebeneffekt des thermisch-induzierten Ablöseprozesses wurde das umliegende Gewebe auf etwa 42-43 °C erhitzt (Hyperthermie). Hyperthermie beschreibt das künstliche Erhitzen von Zellgewebe, um den Zelltod herbeizuführen. Es stellte sich heraus, dass die Hyperthermie ebenfalls zur Behandlung von Tumoren genutzt werden kann. Dieses kann großflächig, mit Ausnahme des Kopfes, durch Aufheizen auf Temperaturen von ca. 40 °C erfolgen und wird häufig in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapien eingesetzt.¹¹⁸ Durch Limitierung der Hyperthermie auf den Bereich befallenen Gewebes können solide Tumore besser behandelt werden. Durch das Eingrenzen des Hochtemperaturbereiches kann das Gewebe auf bis zu 43 °C erhitzt werden,¹¹⁹ wodurch die Tumorzellen schneller sterben und umliegendes gesundes Gewebe weniger beansprucht wird. GILRICHT *et al.* beschrieben erstmals den Hyperthermie-Effekt zur Krebsbehandlung.¹²⁰ Die Methode wurde vor allem durch Variation des Heizmaterials oder der Heizmethode weiterentwickelt.¹²¹

Für die Entwicklung eines wirkungsvollen Hyperthermiesystems in Zusammenhang mit dem *magnetic-drug-targeting*, sollte das anti-Tumor aktive Ansamitocin an MAGSILICA®-Nanopartikel gebunden werden. Nach Verabreichung an einen Patienten sollten die superparamagnetischen Nanopartikel magnetisch an den Bestimmungsort dirigiert und dort einem wechselnden Magnetfeld ausgesetzt werden. Die Erwärmung des Materials durch Hysterese würde zum Absterben der Tumorzellen und gleichzeitigem Abspalten des bis dahin inaktiven Wirkstoffs führen. Somit ergibt sich eine anti-tumorale Wirkung, die aus Hyperthermie und dem gezielten Einsatz eines Wirkstoffes besteht.

¹¹⁵ Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2003**, *36*, 167-181.

¹¹⁶ A. Senyei, K. Widder, G. Czerlinski, *J. Appl. Phys.* **1978**, *49*, 3578-3583.

¹¹⁷ C. R. Thomas, D. P. Ferris, J. H. Lee, E. Choi, M. H. Cho, E. S. Kim, F. Stoddart, J. S. Shon, J. Cheon, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10623-10725.

¹¹⁸ P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix, P.M. Schlag, *Lan. Onc.* **2008**, *8*, 487-497.

¹¹⁹ R. Epherre, E. Duguet, S. Mornet, E. Pollert, S. Louguet, S. Lecommandoux, C. Schatz and G. Goglio, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 4393-4401.

¹²⁰ R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, C. B. Taylor, *Ann. Surg.* **1957**, *146*, 596-606.

¹²¹ P. Moroz, S. K. Jones, B. N. Gray, *J. Surg. Oncol.* **2001**, *77*, 259-69.

In diesem Zusammenhang sind folgende vier Punkte von entscheidender Bedeutung:

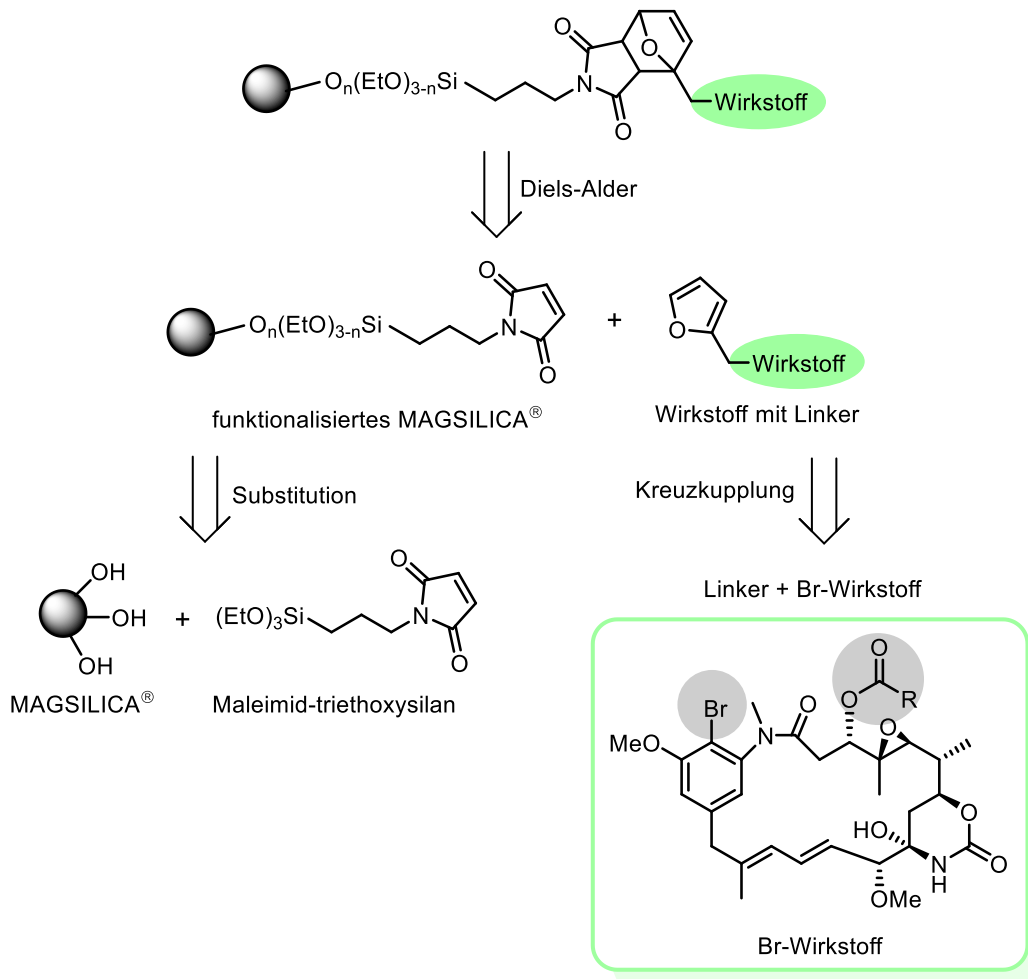
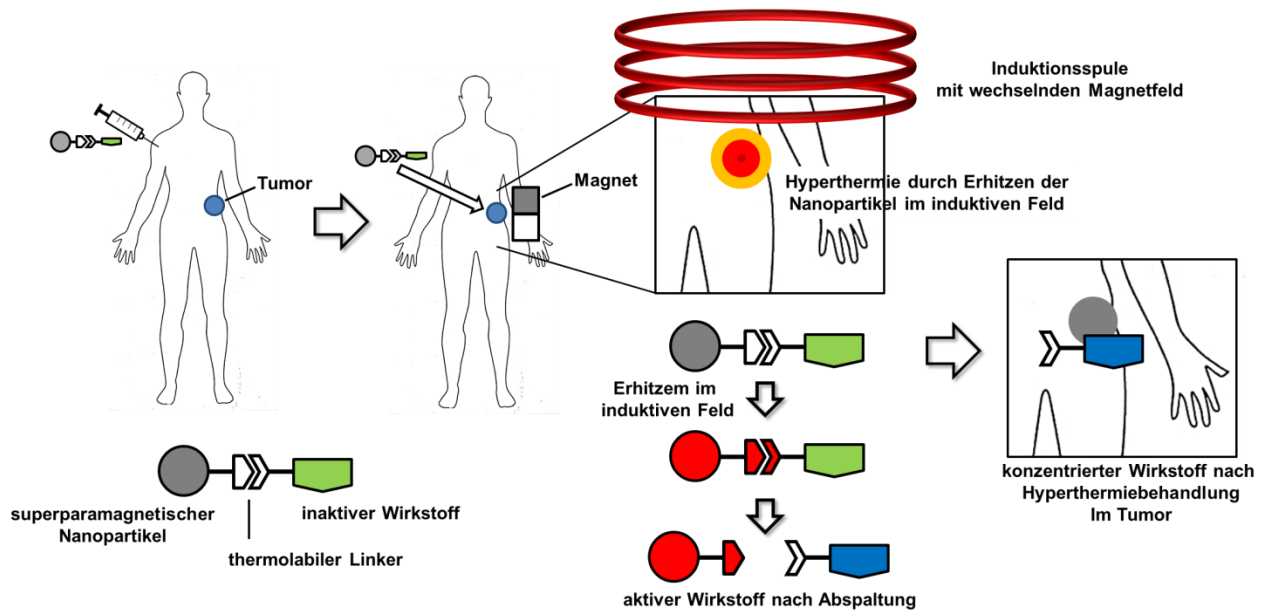
1. Nutzung von geeigneten Nanopartikeln, die sowohl magnetische Eigenschaften zum induktiven Heizen, als auch eine funktionalisierbare Oberfläche besitzen und dabei physiologisch unbedenklich sind.
2. Geeignete Methode zur Funktionalisierung der Oberfläche und Einbringen eines Linkers.
3. Verwendung eines Linkers, der durch thermische Energie in kurzer Zeit den Wirkstoff quantitativ freisetzen kann und nicht durch Enzyme oder physiologische Bedingungen gespalten wird.
4. Ein hochpotenter Wirkstoff, der an einen Linker gekoppelt werden kann, ohne seine physiologische Aktivität zu verlieren und gleichzeitig stabil gegenüber den hohen Temperaturen der Hyperthermie ist.

Das Konzept eines solchen Nanopartikel-Wirkstoff-Konjugats ist in Schema 63 gezeigt. Der thermolabile Linker zwischen dem magnetischen *carrier* und dem Wirkstoff sollte über ein DIELS-ALDER Addukt, bestehend aus einem Maleimid und einem Furan, realisiert werden. Die Anknüpfung des Maleimids an das MAGSILICA[®] sollte unter Abspaltung von Ethanol durch Umetherung des Ethoxysilans mit den freien Silanolgruppen auf der Oberfläche erfolgen. Die Funktionalisierung des Wirkstoffs kann durch eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung mit einem Brom-Derivat des Wirkstoffes oder durch Anbindung an die Esterfunktion an C3 erfolgen.

Der semisynthetische Ansatz zur Bindung des Ansamitocinderivats über die Esterfunktion an der C3-Position wurde von L. MANCUSO¹²² und die Arbeit zur Kreuzkupplung des Aromaten wurden von L. WANG¹²³ durchgeführt.

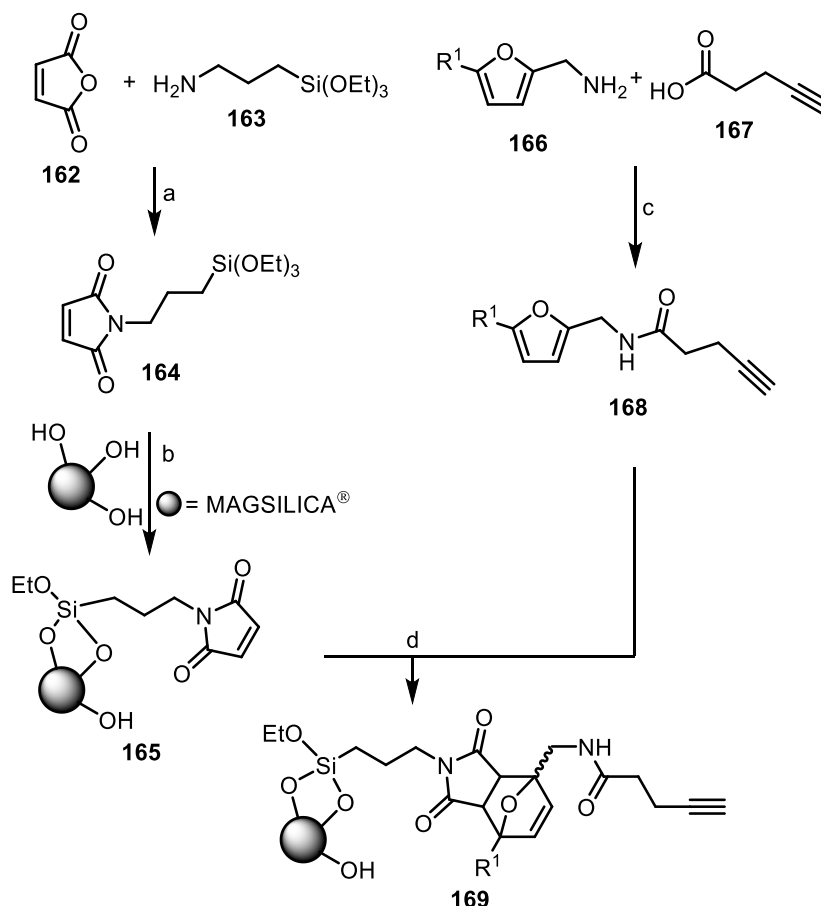
¹²² Lena Mancuso, Dissertation, 2012, Hannover.

¹²³ Liangliang Wang, unveröffentlichte Ergebnisse.



Schema 63: Induktiv eingeleitete Freisetzung des Ansamitocinderivats (schematisch an Person, oben) und Retrosynthese des Wirkstoff-Konjugats (unten).

Das von EVONIC INDUSTRIES entwickelte MAGSILICA[®] wurde in der vorliegenden Arbeit als superparamagnetische Nanopartikel genutzt. Es besteht aus Silica- überzogenen Eisenoxidpartikeln. In der Dissertation von L. Möller¹²⁴ konnte zuvor gezeigt werden, dass eine Funktionalisierung von MAGSILICA[®] über die Bindung des Silylethers **164**, aus Maleinanhydrid (**162**) und Aminosilylether **163**, möglich ist (Schema 63). Das Dien **168** wird über eine Amidbindungsbildung aus dem Aminofuran **166** und dem Alkynylcarboxylat **167** erhalten.



Schema 64: Funktionalisierung von MAGSILICA[®] und anschließende DIELS-ALDER Cycloaddition; a) 1. Toluol, RT, 2h, 2. ZnCl₂, RT, 30 min, 3. HMDS, Rückfluss, 2 h, 15%; b) 65 °C, 66 h; c) DIC, NHS, DIPEA, CH₂Cl₂, RT, 12h, 68%.

Für den Einsatz in *in-vivo* Experimenten muss eine schnelle Wirkstoffabspaltung durch retro-DIELS-ALDER Reaktion gewährleistet sein, um die Schädigung durch Hyperthermie im umliegenden Gewebe gering zu halten. Dafür sollte die Reaktionstemperatur möglichst niedrig, jedoch oberhalb der Körpertemperatur liegen. Zudem darf die DIELS-ALDER Cycloaddition unter physiologischen Bedingungen nicht bevorzugt sein, um eine

¹²⁴ Lena Möller, Dissertation, 2012, Hannover.

Rückreaktion innerhalb des Körpers zu vermeiden. Dies kann durch lange Reaktionszeiten für die Kupplung erreicht werden.

Zur Beeinflussung der Reaktionstemperatur soll vor allem der Substituent **R**¹ (Schema 64) verändert werden. Durch elektronenschiebende Effekte kann die Reaktionstemperatur abgesenkt und den Bedürfnissen einer Wirkstofffreisetzung angepasst werden. Die Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Substituenten am Furan **166** wurden von J. BUCHHOLZ durchgeführt.¹²⁵

Als Wirkstoff für das *magnetic drug delivery system* sollen die Derivate des Ansamitocins **161** verwendet werden. (Abb. 35). Neben seiner großen Potenz konnte gezeigt werden, dass die Aktivität auch nach Erhitzen auf 110 °C über 20 h erhalten blieb und keine Zersetzung auftrat.^{110b} Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass sich die Veränderung der aromatischen- oder Ester-Domäne in den meisten Fällen nicht oder nur geringfügig reduzierend auf die Aktivität auswirkte.¹²⁶ Durch Veränderung des Startbausteins **8** (3-Amino-5-hydroxybenzoesäure, AHBA) oder der Esterfunktion an C3 können neue Funktionalitäten eingeführt werden, die sich für eine Kupplung eignen.

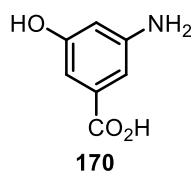


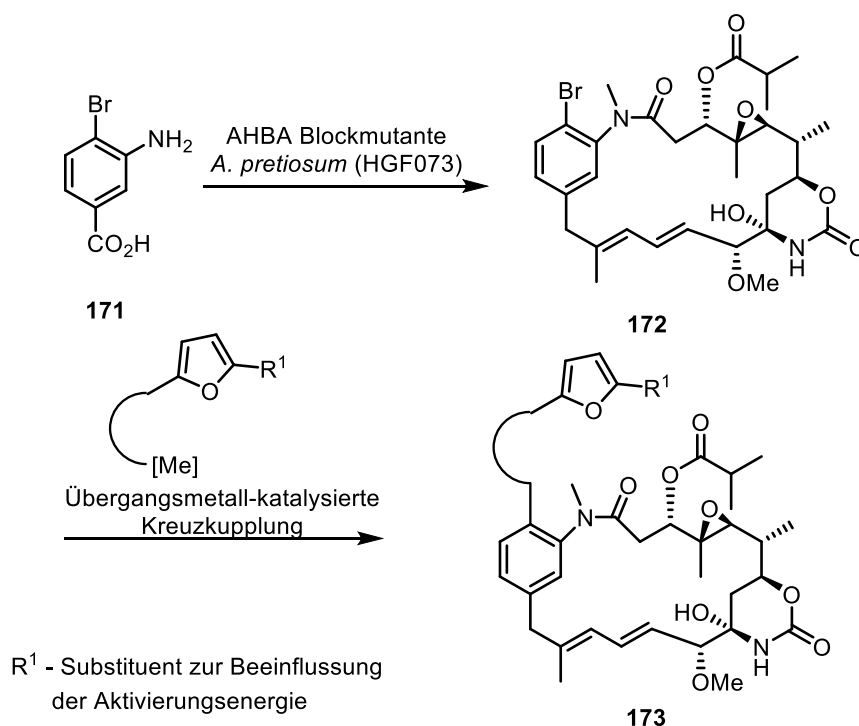
Abb. 37: Struktur von AHBA **170**.

Die Biosynthese des Ansamitocins erfolgt über eine Polyketidsynthase 1 (PKS 1) mit 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (**170**) (AHBA) als Startbaustein (Abb. 37). Da das AHBA **170** in einem dedizierten Biosyntheseweg erzeugt wird, konnte eine AHBA Blockmutante von *Actinosynnema pretiosum* (HGF073) genutzt werden, die eine große Akzeptanz gegenüber anderen 3-Aminobenzoensäuren zeigt. Durch Einbringen von 3-Amino-4-bromobenzoensäure (**171**) kann das Ansamitocin-Derivat Bromo-AP3 **172** mutasynthetisch erzeugt werden (0.5-83 mg/L). Hierdurch wird die Möglichkeit eröffnet, Furanderivate des

¹²⁵ Jessica Buchholz, unveröffentlichte Arbeiten.

¹²⁶ A. Kirschning, K. Harmrolfs, T. Knobloch, *C. R. Chimie* **2008**, *11*, 1523-143.

Ansamitocins **173** über eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung auf semisynthetischen Weg zu erhalten (Schema 65).^{127,128}



Schema 65: Semisynthetischer Weg zum Wirkstoff-Linker Konjugat **173** über das Bromo-AP3 **172** ausgehend von der 3-Amino-4-bromobenzoessäure **171** als Startereinheit.

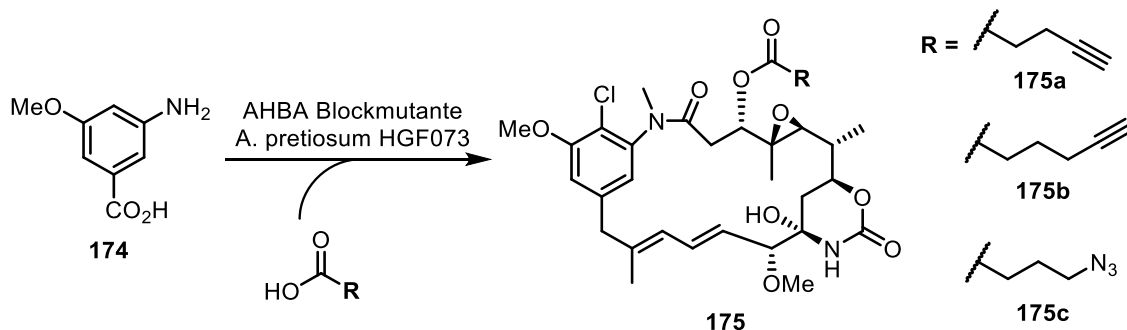
Ähnliche Verbindungen konnten bereits im Arbeitskreis hergestellt werden.¹²⁸ Unter Verwendung dieser Syntheseroute sollen Ansamitocin-Derivate mit verschiedenen *Linkern* erzeugt werden, die alle eine Furangruppe enthalten, um die Kupplung an Nanopartikel in einer DIELS-ALDER Cycloaddition zu ermöglichen. Durch unterschiedliche Linkerlänge und Wahl funktionelle Gruppen sollen die Einflüsse des Substituenten auf Aktivität des Ansamitocin-Derivats ermittelt werden.

Der zweite Ort zur Derivatisierung von Ansamitocinen ist die Esterfunktion an C3 (Schema 66). Durch Verfütterung entsprechend funktionalisierter Carbonsäuren konnten

¹²⁷ a) S. Weist, R. D. Stüssmuth, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 68, 141-150. b) A. Kirschning, F. Taft, T. Knobloch, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 3245-3295.

¹²⁸ a) F. Taft, M. Brünjes, H. G. Floss, N Czempinski, S. Grond, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2008**, 7, 1057-1060; b) T. Kubota, M. Brünjes, T. Frenzel, J. Xu, A. Kirschning, H. G. Floss, *ChemBioChem* **2006**, 7, 1221-1225; c) T. Frenzel, M. Brünjes, M. Quitschalle A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, 8, 135-138; d) A. Meyer, M. Brünjes, F. Taft, T. Frenzel, F. Sasse, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1489-1492; e) F. Taft, M. Brünjes, T. Knobloch, H. G. Floss, A. Kirschning, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3812-3813; f) T. Knobloch, H. G. Floss, K. Harmrolfs, T. Knobloch, F. Sasse, F. Taft, B. Thomaszewski, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2011**, 12, 540-547; (g) S. Eichner, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2009**, 10, 1801-1805.

bereits die Alkine **175a-b** und das Azid **175c** präpariert werden.¹²⁹ Durch eine *click*-Reaktion zum Triazol mit einem geeigneten Furanderivat können die entsprechend Furanderivate des Ansamitocins semisynthetisch erzeugt werden.



Schema 66: Durch *A. pretiosum* (HGF073) akzeptierte Carbonsäuren.

In den folgenden Kapiteln wird die Funktionalisierung der MAGSILICA[®]-Nanopartikel beschrieben. Dazu gehört die Optimierung, Bestimmung der effektiven Beladung und Tests für die DIELS-ALDER Cycloaddition und retro-DIELS-ALDER-Reaktionen.

8.2 MAGSILICA[®]-Funktionalisierung

MAGSILICA[®] bietet verschiedene Vorteile, die es für Anwendungen als Konjugat-Trägermaterial qualifizieren. Die Nanopartikel besitzen eine Größe <40 nm, können sich damit durch Blutgefäße bewegen und über den Blutkreislauf verteilt werden. Die Silicatoberfläche kann durch verschiedene Reaktionen funktionalisiert werden und ist nach derzeitigem Wissensstand gleichzeitig physiologisch unbedenklich. Der Eisenoxidkern besitzt superparamagnetische Eigenschaften und wird durch ein wechselndes magnetisches Feld induktiv aufgeheizt, wodurch höhere Energiemengen direkt im Konjugat eingebracht werden können, ohne dabei das umliegende Gewebe übermäßig zu schädigen.

Um einem realen Einsatz als Wirkstoffkonjugat näher zu kommen, müssen funktionalisierte Nanopartikel vorliegen, die über eine definierte Beladung mit dem Wirkstoff verfügen und bei denen die Freisetzung abschätzbar ist. Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist die reproduzierbare Beladung mit dem Wirkstoff bei hohem Beladungsgrad und die Möglichkeit der fast vollständigen Freisetzung bei definierter

¹²⁹ T. Knobloch, Dissertation, 2010, Hannover.

Temperatur. Dafür sollten, durch Variation der Parameter bei der Funktionalisierung, die Beladungsdichte der Nanopartikel erhöht werden, innerhalb eines Testsystems erprobt und anschließend zur Herstellung von Wirkstoff-Konjugaten zum Einsatz kommen. Bei erfolgreicher Herstellung sollten verschiedene Zelltests durchgeführt werden.

8.2.1 Funktionalisierung von MAGSILICA®

Die Oberfläche der MAGSILICA®-Silicatschicht besteht hauptsächlich aus Silanolgruppen, die sich für eine Funktionalisierung eignen (Abb. 38).

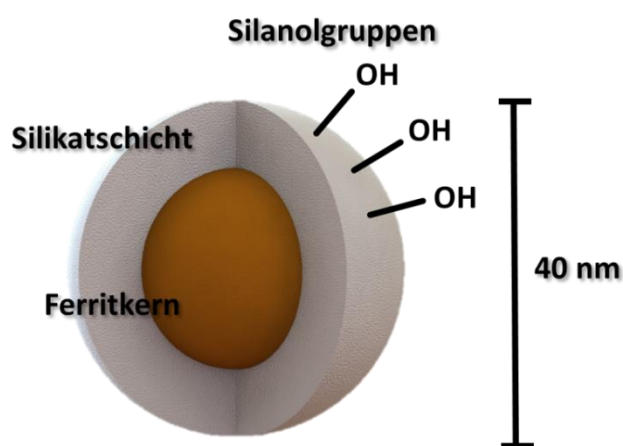


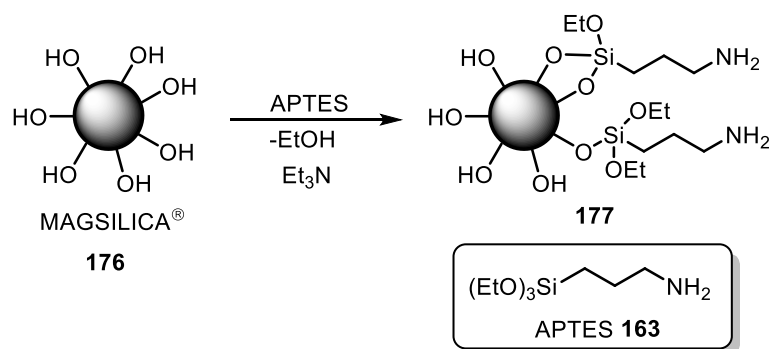
Abb. 38: Schematische Darstellung von MAGSILICA®.

Eine einfache Vorgehensweise zur Reaktion auf der Oberfläche stellen Silanoether mit organischem Rest dar. 3-Aminopropyltriethoxysilan (APTES) (**163**) wurde bereits vielseitig eingesetzt und stellt den am häufigsten verwendeten Silanoether dar.¹³⁰ Die Oberflächenfunktionalisierung erfolgt durch Substitution der Ethylethergruppen auf der Oberfläche mit Hydroxyfunktionen. Unter Abspaltung von Ethanol bildet sich die stabilere Si-O-Si Bindung aus (Schema 67). Durch die Wahl von APTES wird mit dem Propylrest eine organische Umgebung eingebracht und die Aminofunktion kann in weiteren chemischen Reaktionen genutzt werden.

Die Reaktion wurde unter Ausschluss von Wasser in Toluol durchgeführt, um eine Reaktion von APTES **163** in einem Sol-Gel Prozess zu unterbinden. Durch Zugabe einer

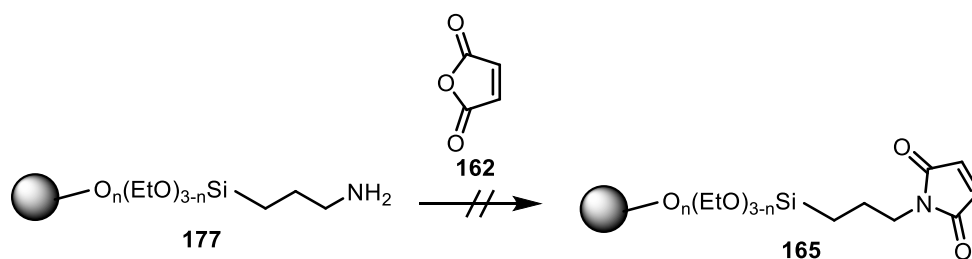
¹³⁰ S. P. Pujari, L. Scheres, A. T. M. Marcelis, H. Zuilhof, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6438-6474.

Base, wie Triethylamin, konnten die Hydroxygruppen an der Oberfläche aktiviert werden und die Substitutionsreaktion wurde beschleunigt.



Schema 67: Bindung von APTES **163** an MAGSILICA®.

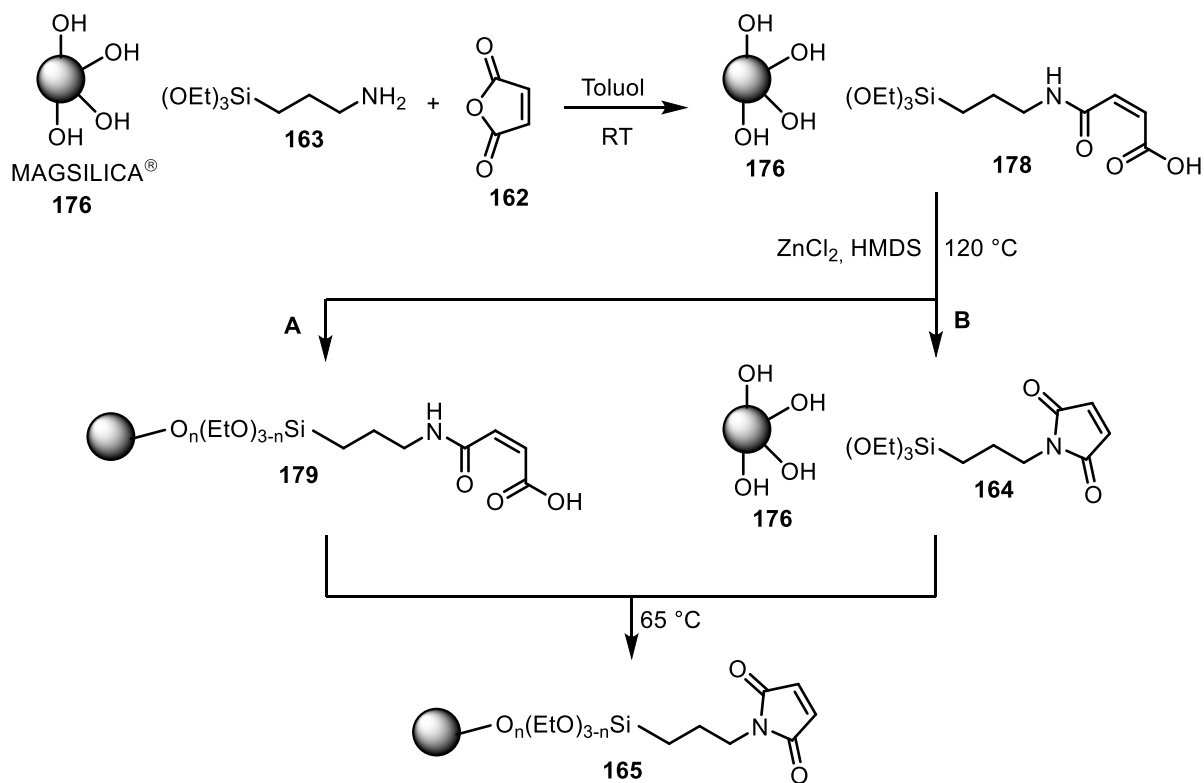
In der anschließenden Reaktion sollte das Maleimid **165** gebildet werden, das als Dienophil in der DIELS-ALDER Cycloaddition agiert. Die Reaktion wurde analog zur bisherigen Herstellungsweise mit Maleinsäureanhydrid (**162**), Zinkchlorid und Hexamethyldisilazan durchgeführt (Schema 68). Jedoch zeigten die erzeugten Nanopartikel keine Aktivität während der Beladungstests. Versuche, bei denen erst das fertige Maleimid als Silanoether hergestellt wurde, scheiterten an der Reinigung des Produktes, da es zur Bildung von Silicaten kam.



Schema 68: Bildung von Maleimid aus Maleinsäureanhydrid (**162**) an der Oberfläche von MAGSILICA®.

Die ersten Nanopartikel mit aktiver Oberflächenfunktionalität konnten aber durch einen direkten Ansatz erhalten werden. In einer Eintopfreaktion wurde gleichzeitig das Maleimid gebildet und der Silanoether auf der Oberfläche gebunden (Schema 69).

Im ersten Schritt reagiert APTES **163** mit dem Maleinsäureanhydrid (**162**). Dieser Schritt konnte durch vollständiges Auflösen des festen Maleinsäureanhydrids (**162**) optisch verfolgt werden. Anschließend wurde ZnCl₂ und Hexamethyldisilazan zugegeben und unter Rückfluss gerührt.

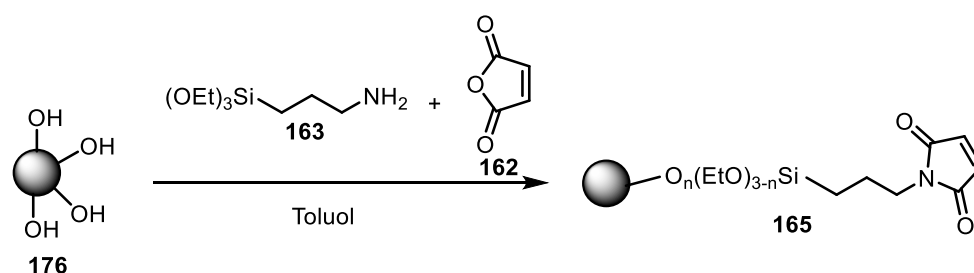


Schema 69: Mögliche Reaktionswege bei der Eintopfsynthese zur Herstellung von Maleimid-funktionalisierten MAGSILICA®; Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 49 und Tabelle 51.

Der Silanoether **163** kann entweder erst auf der Oberfläche gebunden werden und anschließend zum Maleimid reagieren (Route A). Alternativ erfolgt der Ringschluss zu Maleimid **164** in Lösung gefolgt von der Anbindung an die Oberfläche (Route B). Die Lösung wurde anschließend bei 65 °C gerührt, um in der Lösung verbliebenen Silanoether abreagieren zu lassen und die Beladung zu erhöhen. Mit diesem Ansatz wurden unter verschiedenen Bedingungen mehrere Chargen von funktionalisierten Nanopartikeln hergestellt (Tabelle 49).

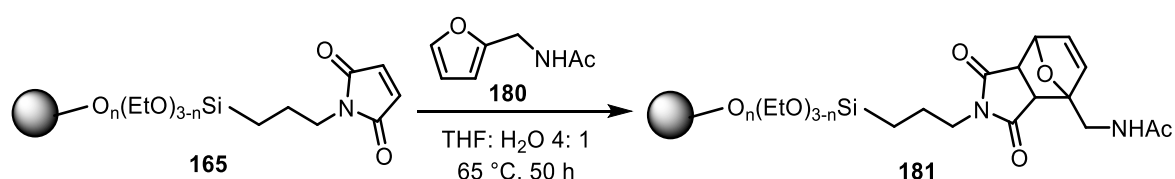
Im ersten Versuch (Tabelle 49, Eintrag 1) wurde nur für 2 h erhitzt. Im Falle nicht vollständiger Reaktion sollte hier das Ausmaß der Beladung geringer ausfallen. Die Versuche zu Eintrag 2 und 4 sollten Aufschluss über den Einfluss unterschiedlicher Reaktionszeiten bei 65 °C liefern. Eintrag 3 differenziert die beiden Routen (siehe Schema 69) hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit. Durch Rühren vor der Reaktion sollte der Großteil des APTES **163** an der Oberfläche gebunden sein und anschließend zum Maleimid **165** reagieren. (Route A, Schema 69).

Tabelle 49: Eintopfsynthese zur Herstellung von Maleimid-funktionalisiertem MAGSILICA® **165**.



Eintrag	Bedingungen	APTES	Anhydrid/ZnCl ₂ /HMDS
		[mmol/g]	[mmol/g]
1	120 °C, 2h	4	8
2	120 °C, 2 h; 65 °C, 16 h	2	4
3	16 h, RT; 120 °C, 12 h; 65 °C, 2h	2	4
4	120 °C, 2 h; 65 °C, 100 h	4	8

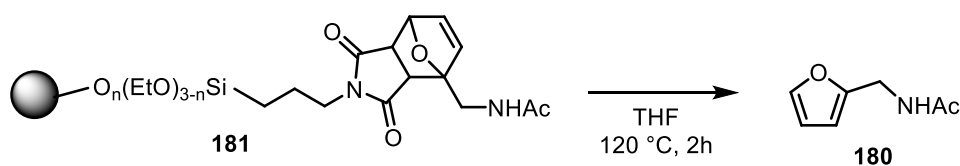
Die Oberflächenanalytik wurde zuerst durch Messung von IR-Spektren an MAGSILICA®-Proben durchgeführt. In den meisten Fällen konnte eine Veränderung der Spektren im Vergleich zu dem unbehandelten MAGSILICA® beobachtet werden. Im Allgemeinen waren die Banden sehr schwach und die Unterschiede bei verschiedenen Messungen der gleichen Probe zeigte zu große Schwankungen. Des Weiteren ist keine Quantifizierung über IR-Spektroskopie möglich. Aus diesem Grund wurde ein chemischer Ansatz zum Nachweis der funktionellen Gruppen gewählt.



Schema 70: DIELS-ALDER Cycloaddition auf der Oberfläche von funktionalisiertem MAGSILICA® **165** mit Acetylfurfurylamin **180**.

Die funktionalisierten Nanopartikel wurden in einer DIELS-ALDER Cycloaddition mit einem Überschuss von Acetylfurfurylamin **180** umgesetzt (Schema 70). Anschließend wurden die MAGSILICA®-Proben mit Methanol gewaschen, getrocknet und die retro-DIELS-ALDER Reaktion bei 120 °C durchgeführt. Das freigesetzte Material wurde von den Nanopartikeln getrennt und mittels ¹H-NMR Spektroskopie untersucht (Tabelle 2).

Tabelle 50: Ergebnisse zu der DIELS-ALDER Cycloaddition, retro-DIELS-ALDER Reaktion Abfolge zur Bestimmung des Ausmaßes der Oberflächenfunktionalisierung; Einträge entsprechend zu den Versuchen aus Tabelle 49.



Eintrag	¹ H-NMR Intensität
Tabelle 49.1	mittel
Tabelle 49.2	niedrig
Tabelle 49.3	mittel
Tabelle 49.4	hoch

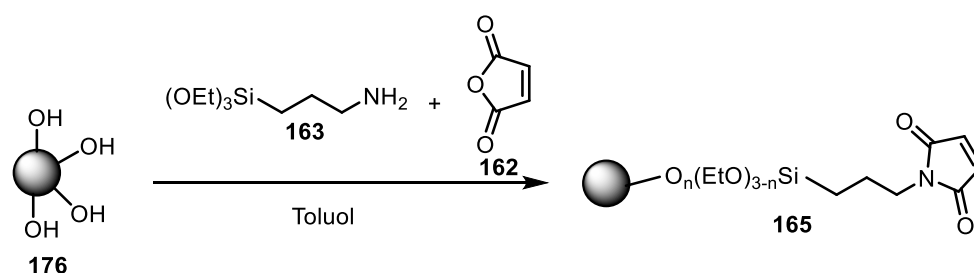
Angaben zur Intensität dienen als Vergleich, nicht als Absolutwert.

Bei den Messungen konnten verschiedene Verunreinigungen des Furans beobachtet werden. Da in diesem Fall keine weitere Reinigung durchgeführt wurde, liegen nur semi-quantitative Ergebnisse vor. Die Ergebnisse wurden durch die Menge abgespaltenen Materials, Signal-Rausch-Verhältnis und Verhältnis des Furans zu Verunreinigungen bestimmt. Das beste Ergebnis lieferten die Nanopartikel, die mit der doppelten Menge APTES **163** und Maleinsäureanhydrid (**162**) behandelt und über 100 h bei 65 °C gerührt wurden (Tabelle 49, Eintrag 4). Bei kürzerer Reaktionszeit wurden vergleichsweise mehr Verunreinigungen freigesetzt und die Menge an Furan **180** fiel geringer aus. Zudem war kein positiver Effekt durch zusätzliches Rühren vor dem Ringschluss festzustellen.

Mit diesen Ergebnissen als Grundlage wurde eine weitere Reihe von funktionalisierten Nanopartikeln hergestellt. Durch Verwendung eines geeigneten Fluoreszenzfarbstoffs, mit Furan-Linker, sollte die nutzbare Oberflächenbeladung eindeutiger quantifizierbar gemacht werden.

Zur Herstellung der funktionalisierten Nanopartikel wurde zuerst das Verhältnis von APTES **163** zu MAGSILICA® **176** variiert (Tabelle 51, Eintrag 1-5). Für die Reaktionen wurde von 1.0 mmol/g funktionalisierbarer Gruppen auf der Oberfläche des MAGSILICA® **176** ausgegangen. Neben ZnCl₂ Hydrat wurde auch wasserfreies ZnCl₂ verwendet. Weiterhin wurde die Zeit des Erhitzens unter Rückfluss verdoppelt, um die Vollständigkeit des Ringschlusses zum Maleimid zu überprüfen (Eintrag 6).

Tabelle 51: Eintopfsynthese zur Herstellung von Maleimid-funktionalisiertem MAGSILICA® 165.



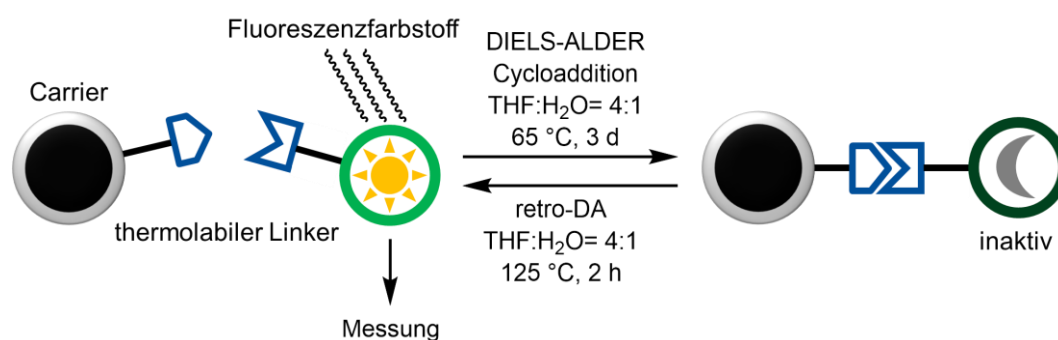
Eintrag	APTES [mmol/g]	Anhydrid/ZnCl ₂ /HMDS [mmol/g]	Bedingungen
1	2	3	ZnCl ₂ Hydrat
2	4	6	ZnCl ₂ Hydrat
3	2	3	
4	4	6	
5	8	12	
6	8	12	4 h Rühren bei 120 °C
7	8	12	MAGSILICA® wurde mit H ₂ O ₂ vorbehandelt
8	8	12	MAGSILICA® wurde mit einer Mischung aus H ₂ SO ₄ und H ₂ O ₂ vorbehandelt
9	4	6	4 Äq. Et ₃ N
10	4	6	Zusätzlich 100 h bei 65 °C vor der Reaktion gerührt
11	4	6	1 Tropfen H ₂ O

Durch Vorbehandlung der Nanopartikel mit Wasserstoffperoxid sollten mehr Silanolgruppen auf der Oberfläche geschaffen werden (Eintrag 7). Bei Behandlung mit einer Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung zersetzte sich aber ein großer Teil der Nanopartikel oder sie verloren ihre magnetischen Eigenschaften (Eintrag 8). Durch Zugabe von Triethylamin konnte die Reaktion des Silanoethers an der Oberfläche beschleunigt werden (Eintrag 9). Analog zu der vorherigen Versuchsreihe wurde für 100 h bei 65 °C gerührt, bevor unter Rückfluss erhitzt wurde (Eintrag 10). Hierbei sollte ein Vergleich zwischen dem vorwiegenden Ringschluss in Lösung und auf der Oberfläche geschaffen werden. Durch Zugabe von Triethylamin konnte die Reaktion des Silanoethers an der Oberfläche beschleunigt werden (Eintrag 9). In Anwesenheit von Wasser tritt bei APTES der Sol-Gel Prozess ein und es kommt zur unerwünschten Bildung von Silicatgerüsten. Durch

Zugabe einer kleinen Menge Wasser wurde versucht, diesen Prozess bewusst einzuleiten, damit sich das gebildete Silicat überwiegend an die bereits vorhandene Schicht der Nanopartikel bindet (Eintrag 11). Die Beladung von Maleimid-funktionalisiertem MAGSILICA® 165 wurden mit verschiedenen Methoden bestimmt.

8.2.2 Bestimmung des Beladungsgrades von funktionalisierten Nanopartikeln über Fluoreszenz.

Mit der Synthese eines Fluoreszenz-markierten Nanopartikels sollte die Quantifizierung der Oberflächenbeladung erreicht werden. Durch Messung der Fluoreszenz der Lösung und Vergleich mit einer Kalibrierkurve kann die Konzentration bestimmt werden. Die Beladung sollte dabei auf zwei verschiedene Weisen überprüft werden. Im ersten Experiment wird die Menge der Moleküle bestimmt, die bei einer DIELS-ALDER Cycloaddition gebunden werden können. Durch Messung der Konzentration im Überstand nach der Reaktion kann aus der Differenz zur eingesetzten Konzentration die Beladung in Menge pro Gewicht funktionalisiertem MAGSILICA® berechnet werden (Beladung) (Schema 71).



Schema 71: Schematische Darstellung der DIELS-ALDER Cycloaddition mit dem hergestellten Fluoreszenzfarbstoff.

Im zweiten Experiment wird die retro-DIELS-ALDER Reaktion durchgeführt und die Menge im Überstand gemessen. Dadurch kann die Menge an Linker pro Masse bestimmt werden, die effektiv genutzt werden kann (effektive Beladung). Aus beiden Werten kann eine Aussage über die Qualität der Nanopartikel für die gewünschte Konjugation getroffen werden. Als Fluoreszenzfarbstoff wurde das Cumarinderivat **182** ausgewählt (Abb. 39).

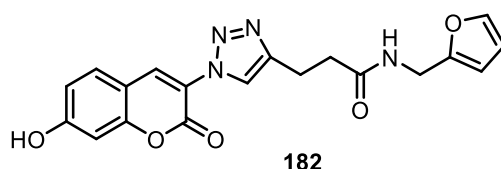
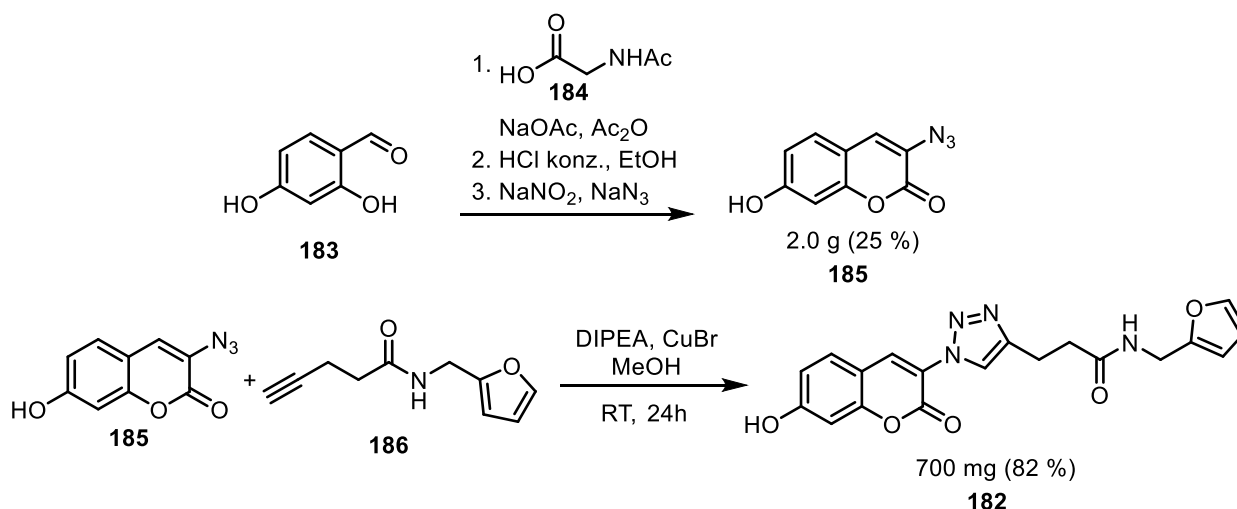


Abb. 39: Fluoreszenzfarbstoff **182** funktionalisiert mit Furan zur Bestimmung der Oberflächenbeladung.

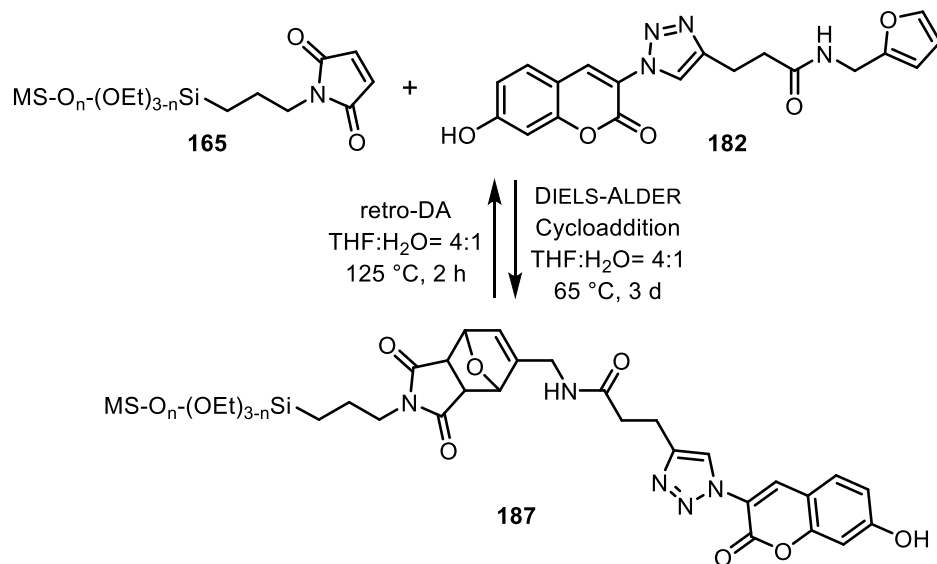
Die Synthese der Verbindung geht von Aldehyd **183** aus (Schema 11). In einer Kondensationsreaktion mit Acetyl-geschütztem Glycin **184** und anschließender SANDMEYER Reaktion zum Azid wurde das Intermediat **185** in 25% Ausbeute über drei Schritte erhalten. Die Ausbeute war gering, jedoch konnte die Synthese im großen Maßstab (2.0 g Produkt) durchgeführt werden. Im folgenden Schritt wurde Verbindung **185** in einer *click*-Kupplung mit dem Alkin **186** umgesetzt und lieferte das gewünschte Triazol **182** in 82% Ausbeute. Das eingesetzte Alkin **186** wurde freundlicherweise von L. MANCUSO zur Verfügung gestellt.



Schema 72: Synthese des Fluoreszenzfarbstoffs **182**.

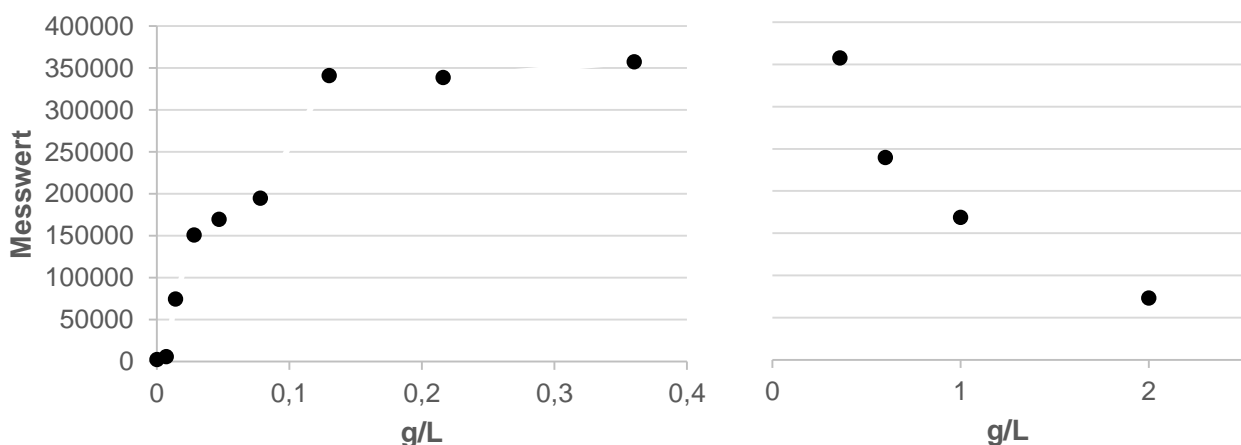
Der Fluoreszenzfarbstoff wurde für die Beladung der Nanopartikel eingesetzt. Zu jeder Probe MAGSILICA[®] wurden zwei Experimente durchgeführt (Schema 73). Im ersten Experiment wurde 0.1 mmol Farbstoff pro Gramm MAGSILICA[®] in der DIELS-ALDER Cycloaddition eingesetzt. Hierbei sollte möglichst ein Großteil des Farbstoffes gebunden werden. Da im finalen Konjugat ein Ansamitocin-Derivat, also ein wertvolles Molekül, gebunden werden sollte, war es von Interesse, keinen zu großen Überschuss zu verwenden. Mit Hilfe eines Spritzenfilters wurde 1.0 mL des Überstandes als Probe entnommen, um den Einfluss durch in der Lösung schwebende Nanopartikel zu verhindern. Im zweiten Experiment wurde 1.0 mmol Farbstoff pro Gramm MAGSILICA[®] in der DIELS-ALDER Cycloaddition eingesetzt. Es sollte die vollständige Beladung der Nanopartikel erreicht

werden. Die Nanopartikel wurden mit Methanol gewaschen, getrocknet und direkt in der retro-DIELS-ALDER Reaktion eingesetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion schnell abgekühlt, um die parallel ablaufende DIELS-ALDER Cycloaddition zu unterbinden. Mit einem Spritzenfilter wurde ebenfalls eine 1.0 mL Probe entnommen. Die gesammelten Proben wurden mit Hilfe einer Kalibrierungsreihe in einem 2D-Fluoreszenzspektrometer quantifiziert.



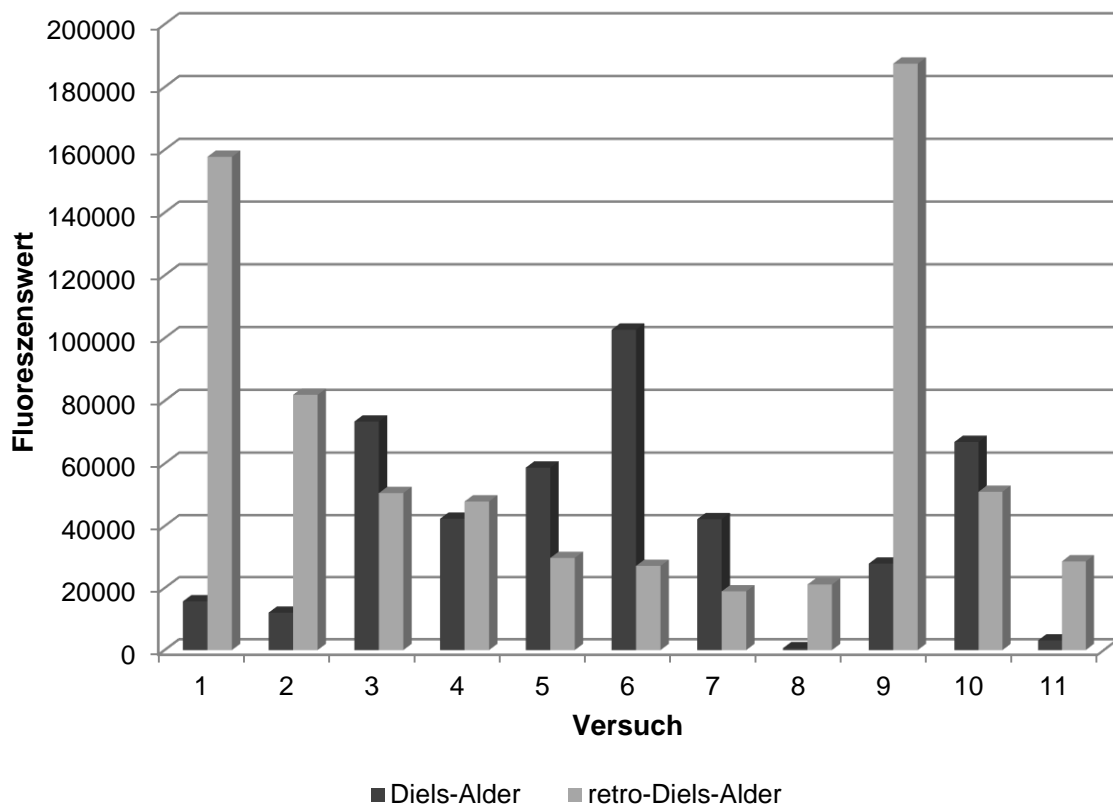
Schema 73: Beladungsexperimente zu funktionalisierten MAGSILICA® mit dem Fluoreszenzfarbstoff **182**.

Bei Vermessung der Kalibrierreihe konnte kein linearer Verlauf der Fluoreszenz in Bezug auf die Konzentration beobachtet werden (Graph 9). Stattdessen gab es einen nichtlinearen Anstieg bis zu einer Konzentration von 0.4 g/L. Anschließend zeigte sich ein exponentieller Abfall der Fluoreszenz.



Graph 9: Kalibrierungsgraph von 0.0 bis 0.4 g/L (links); Kalibrierungsgraph von 0.4 g/L bis 2g/L (rechts).

Vermutlich liegt eine Eigenbeeinflussung des Fluoreszenzfarbstoffs vor (*quenching*), worauf besonders der exponentielle Abfall bei höheren Konzentrationen hinweist. Alternativ kann eine geringe Menge eines fluoreszenz-löschenden Materials als Verunreinigung in den Proben vorhanden sein, worauf der ungleichmäßige Verlauf im Bereich niedriger Konzentrationen hinweist. Da keine gleichförmige Kalibriergerade erstellt werden konnte, stellen die erhaltenen Ergebnisse keine absoluten Werte für die Beladung dar. In Graph 10 sind die gemessenen Fluoreszenzwerte jeweils nach der DIELS-ALDER Cycloaddition und der retro-DIELS-ALDER Reaktion zu den einzelnen Proben MAGSILICA® aufgetragen.



Graph 10: Fluoreszenzmesswerte zur Bestimmung der Beladung von funktionalisiertem MAGSILICA® 165; verwendete Nanopartikel siehe Tabelle 51.

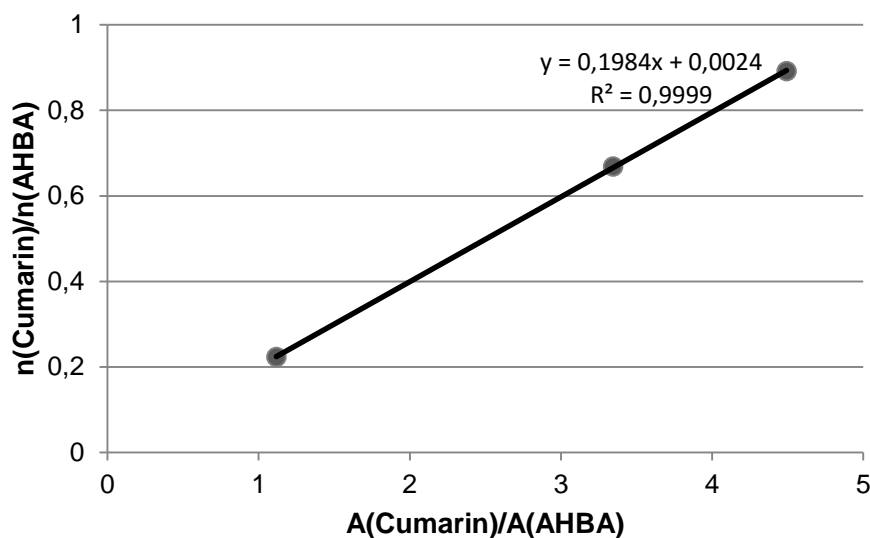
Ein niedriger Fluoreszenz-Messwert nach der DIELS-ALDER Cycloaddition bedeutet, dass wenig Farbstoff im Überstand vorlag und somit viel an der Oberfläche gebunden bzw. zersetzt wurde. Ein hoher Wert nach der retro-DIELS-ALDER Reaktion bedeutet, dass viel Farbstoff im Überstand vorliegt und entsprechend viel von der Oberfläche abgespalten wurde. Die effektive Beladung ist in diesem Fall hoch. Die besten Ergebnisse konnten bei der Zugabe von Triethylamin erhalten werden (Eintrag 9). Hierbei wurde der höchste Wert nach der

retro-DIELS-ALDER Reaktion gemessen und ein relativ niedriger Wert nach der DIELS-ALDER Cycloaddition. Eine hohe Beladung konnte ebenfalls durch Verwendung von ZnCl_2 Hydrat, anstatt des wasserfreien ZnCl_2 gefunden werden (Eintrag 1-2). Vermutlich hat die geringe Menge Wasser einen aktivierenden Effekt auf das APTES **163**. Bei manueller Zugabe eines Tropfen Wassers wird nur eine geringe effektive Beladung erreicht (Eintrag 11). Die Wassermenge ist zu groß und es kommt zur Silicatbildung, ohne Abscheidung auf den Nanopartikeln. Sowohl bei der Verwendung von ZnCl_2 Hydrat, als auch der wasserfreien LEWIS-Säure, lag eine höhere effektive Beladung bei geringerer Konzentration APTES **163** im Vergleich zu MAGSILICA[®] vor. Es wird angenommen, dass die poröse Oberfläche durch große Mengen APTES **163** bedeckt wird und sich sphärische Partikel mit geringerer Oberfläche bilden. Bei geringerer Konzentration bleibt eine gewisse Porosität bestehen, die Nanopartikel besitzen eine höhere Oberfläche und somit ist die Zahl der erreichbaren funktionellen Gruppen höher. Die Aktivierung der Nanopartikel mit Wasserstoffperoxid (Eintrag 7) hatte keinen positiven Effekt auf den Beladungsgrad. Bei Behandlung mit einer Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung (Eintrag 8) lag nach der DIELS-ALDER Cycloaddition kein Farbstoff im Überstand vor. Da jedoch bei der retro-DIELS-ALDER Reaktion kaum Fluoreszenzfarbstoff freigesetzt wurde, kann angenommen werden, dass durch verbleibende Säure auf der Oberfläche der gelöste Farbstoff zersetzt wurde. Durch zusätzliches Rühren bei 65 °C für 100 h (Eintrag 10) konnte kein positiver Effekt ermittelt werden.

8.2.3 Bestimmung des Beladungsgrades von funktionalisierten Nanopartikeln über UPLC-MS mit einem internen Standard

Für die weitere Evaluierung der Oberflächenbeladung wurde eine neue Methode für die Bestimmung gewählt. Mit Hilfe einer UPLC-MS-Methode und einem internen Standard sollte die Menge an Furan, die sich in der Lösung befindet, bestimmt werden. Für die Versuche wurde weiterhin das Cumarinderivat **182** verwendet. Bei dem Cumarinderivat **182** handelt es sich um ein relativ großes Molekül, das einen vergleichbaren sterischen Anspruch wie das Zielsubstrat besitzt. Als interner Standard wurde AHBA **170** eingesetzt, das eindeutig von dem Fluoreszenzfarbstoff in der UPLC-MS Spur zu unterscheiden ist. Zur Kalibrierung wurde eine Verdünnungsreihe angefertigt, in denen die Stoffmenge von Cumarin **182** in Bezug auf eine gleichbleibende Menge des internen Standards AHBA **170** variiert wurde. Zur

Auswertung wurden die Flächen der beiden Signale ins Verhältnis gesetzt und eine Ausgleichskurve eingefügt (Graph 11).

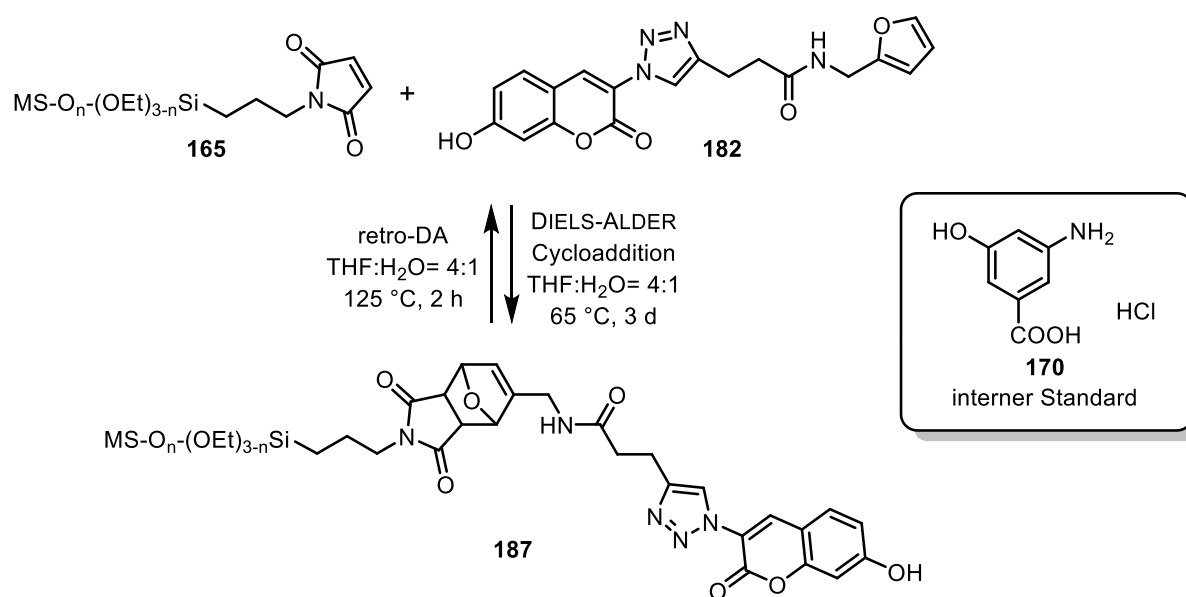


Graph 11: Kalibrierungskurve von Cumarinderivat **182** mit internen Standard AHBA **170** (n – Stoffmenge, A – Fläche der Peaks).

Für die bessere Bestimmung zur Beladung wurden verschiedene weitere Proben funktionalisierten MAGSILICAs® **165** hergestellt. Neben dem bisher verwendeten MAGSILICA® 40-85 wurde MAGSILICA® 300 für die Funktionalisierung verwendet. Es besitzt bessere Heizeigenschaften im magnetischen Wechselfeld. Basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Experimente wurden bei der Funktionalisierung Et₃N und eine geringere Menge an Triethoxysilan **163** zugegeben. Zudem wurde nach dem Erhitzen unter Rückflussbedingungen für weitere 100 h bei 65 °C gerührt (siehe auch Tabelle 51, Eintrag 9). Die Probenentnahme zur Messung der Oberflächenbeladung erfolgte analog zur Bestimmung des Beladungsgrades von funktionalisierten Nanopartikeln aus der überstehenden Lösung per Fluoreszenz (siehe 8.2.2). Zu der überstehenden Lösung wurde 1.0 mg AHBA **170** aus einer Stammlösung gegeben und mit Hilfe von UPLC-MS vermessen.

Die Bestimmung des Beladungsgrades mit Hilfe der UPLC-Technik mit internem Standard wurde sowohl mit MAGSILICA® 40-85 wie auch mit MAGSILICA® 300 durchgeführt (Tabelle 52). Im Allgemeinen ist die Menge des gebundenen Cumarinderivats **182** nach der DIELS-ALDER Cycloaddition höher als die Menge, die nach der retro-DIELS-ALDER Reaktion abgespalten wurde.

Tabelle 52: Oberflächenbeladung der Nanopartikel, bestimmt nach der DIELS-ALDER Cycloaddition und retro-DIELS-ALDER Reaktion.



Eintrag	APTES : Maleinanhydrid [mmol/g]	Kommentar	Beladung DIELS-ALDER Cycloaddition	Beladung retro-DA
1	1 : 1.5	MS 40-85, ZnCl ₂ trocken	43 μmol/g	2 μmol/g
2	1 : 1.5	MS 300, ZnCl ₂ trocken	146 μmol/g	2.5 μmol/g
3	2 : 3	MS 300, gerührt für 200 h bei 65 °C	82 μmol/g	2 μmol/g
4	1 : 1.5	MS 40-85, ZnCl ₂ trocken, nasses Lösungsmittel	18 μmol/g	1.5 μmol/g
5	2 : 3	getrocknetes MS 300	83 μmol/g	5 μmol/g
6	4 : 6	MS 40-85, nach 1 Jahr Lagerung	181 μmol/g	7 μmol/g

MS – MAGSILICA®

Neben der unvollständigen retro-DIELS-ALDER Reaktion hat die schwache Bindung an die Nanopartikeloberfläche einen größeren Einfluss. Durch Adsorption befindet sich eine

geringere Menge des Cumarinderivats **182** in der überstehenden Lösung, welche jedoch beim Waschvorgang heruntergespült wird. Die Beurteilung der funktionalisierten Nanopartikel wird daher basierend auf den Werten zum Beladungsgrad nach der retro-DIELS-ALDER Reaktion durchgeführt. Bei der Verwendung von trockenem Zinkchlorid und trockenem Lösungsmittel wird sowohl beim MAGSILICA[®] 40-85, als auch bei MAGSILICA[®] 300 unter den bisherigen Bedingungen 2-2.5 $\mu\text{mol/g}$ des Cumarinderivats **182** wieder von der Oberfläche gelöst (Tabelle 52, Eintrag 1-2). Wird die Behandlung der Nanopartikel bei 65 °C von 100 auf 200 h erhöht ergibt sich kein positiver Effekt (Eintrag 3). Durch die Verwendung von nassen Lösungsmitteln zur Aktivierung des APTES **163** wird ein geringerer Beladungsgrad erreicht, was wiederum auf die Verringerung der Oberfläche durch angelagerte Silicate zurückzuführen ist (siehe Tabelle 51, Eintrag 11; Tabelle 52, Eintrag 4). Ein positiver Effekt konnte durch das Trocknen vor der Funktionalisierung der Nanopartikel für 6 h bei 120 °C beobachtet werden. Hierbei konnten 5 $\mu\text{mol/g}$ Cumarinderivat **182** von der Oberfläche gelöst werden (Eintrag 5). Die Stabilität der funktionalisierten Nanopartikel wurde mit dem letzten Experiment gezeigt. Selbst nach einem Jahr Lagerung bei Raumtemperatur ohne Schutzgas zeigten die Nanopartikel noch die gleiche Aktivität für die Be- und Entladung (Eintrag 6).

Die Funktionalisierung konnte ohne weitere Probleme in größerem Maßstab mit bis zu 6.0 g MAGSILICA[®] durchgeführt werden und verschiedene Proben wurden für die weitere Verwendung als Ansamitocin-Konjugat übergeben.

8.2.4 *Effektive Menge an funktionalisierten MAGSILICA[®] zur chemotherapeutischen und hyperthermischen Behandlung*

Ausgehend von einer effektiven Beladung von 5 $\mu\text{mol/g}$ und dem IC₅₀ Wert des Ansamitocin Derivats **188** mit Furanfunktion am Esterseitenarm an C3 (0.41-4.9 nmol/L, Abb. 40)¹³¹, lässt sich die Menge an beladenen Nanopartikeln pro Volumen errechnen. So würden entsprechend 0.082 bis 0.98 $\mu\text{g/mL}$ benötigt werden, um die halbmaximale Inhibition IC₅₀ durch den Wirkstoff zu erreichen.

¹³¹ L. Mancuso, T. Knobloch, J. Buchholz, J. Hartwig, L. Möller, K. Seidel, W. Collisi, F. Sasse, A. Kirschning, *Chem. Synth. J.* **2014**, 20, 17541-17551.

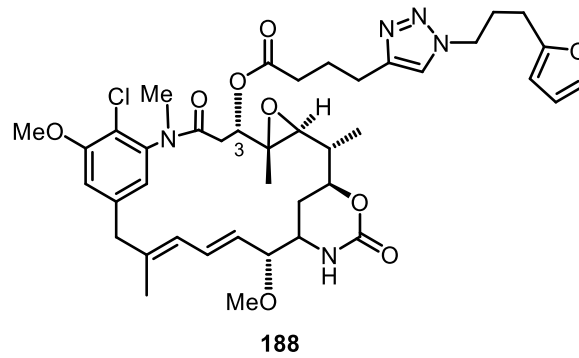
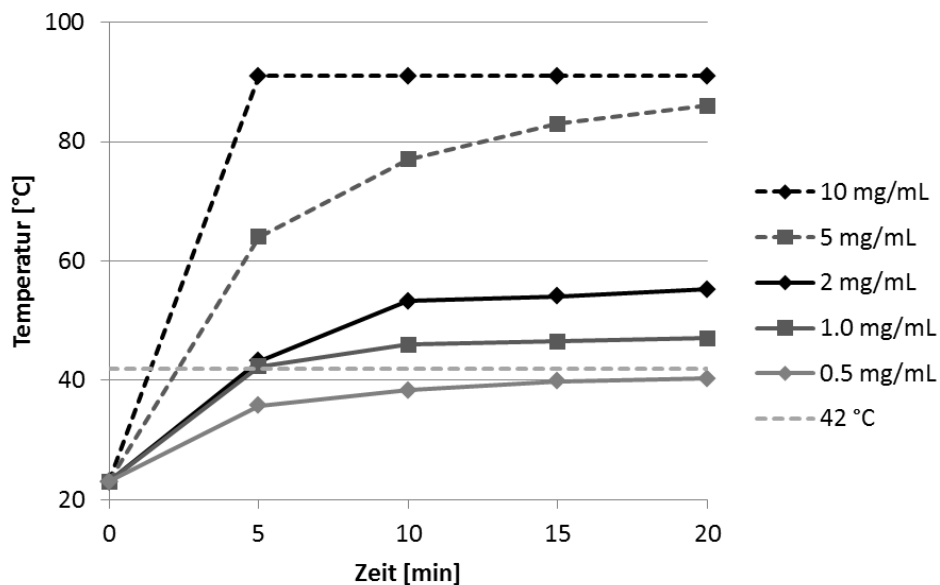


Abb. 40: Ansamitocin Derivats **188** mit Furanfunktion am Esterseitenarm an C3, das in einem MAGSILICA®-Wirkstoffkonjugat eingesetzt wurde.

Um einen wirksamen therapeutischen Effekt durch Hyperthermie zu erreichen, muss das Gewebe auf mindestens 42 °C aufgeheizt werden. Um die benötigte Heizleistung zu erreichen, sind zwei Faktoren entscheidend. Die Wärmeentwicklung durch NÉEL- und BROWN-Relaxation beruht zum einen auf der Frequenz und der Stärke des oszillierenden Magnetfeldes. Bei einem gleichbleibenden Magnetfeld kann die Wärmeentwicklung durch die Menge der Nanopartikel beeinflusst werden.



Graph 12: Aufheizrate von dispergierten MAGSILICA® 300 in Alginatlösung (1.5% in Wasser) bei 800 kHz und 100% Leistung.

Es wurden unterschiedliche Mengen MAGSILICA® 300 in einer Lösung aus Alginat (1.5 Massen-%) in Wasser dispergiert und einem oszillierenden Magnetfeld bei 800 kHz und bei 100% Leistung ausgesetzt (Graph 12). Bei hohen Konzentrationen von 5-10 mg/mL siedete die Lösung, was für den Einsatz in lebendem Gewebe ungeeignet ist. Für 1 und

2 mg/mL wurde nach 5 min die Grenze von 42 °C *bulk*-Temperatur erreicht. Die Konzentration von 0.5 mg/mL war zu gering und auch nach 20 min wurde nicht die gewünschte Temperatur erreicht. Die ermittelten Konjugatmengen zur Behandlung nach der Methode der Hyperthermie und Chemotherapie liegen im Vergleich mehrere Größenordnungen auseinander. Obwohl die Leistung der verwendeten Anlage mit 2000 Watt vergleichsweise gering ist, konnte gezeigt werden, dass die erreichte Beladungsgrenze auf den Nanopartikeln angesichts der großen Toxizität der Ansamitocins vollkommen ausreichend ist. Bei der Behandlung mittels Hyperthermie und Chemotherapie müsste nur ein kleiner Teil der eingesetzten Nanopartikel funktionalisiert und als Konjugat vorliegen.

8.2.5 Oberflächenanalyse von funktionalisierten MAGSILICA®-Nanopartikeln 165 mit Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS)

Die Röntgenphotoelektronenspektroskopie gehört zur Gruppe der Photoelektronenspektroskopien und bietet die Möglichkeit, die chemische Zusammensetzung von Festkörpern zu bestimmen. Neben der quantitativen Bestimmung der Elemente kann auch eine Aussage über einige Bindungsarten getroffen werden. Funktionalisiertes MAGSILICA® 40-85 wurde über XPS vermessen, um die chemische Zusammensetzung an der Oberfläche zu analysieren.

Tabelle 53: Elementare Zusammensetzung an der Oberfläche von funktionalisierten MAGSILICA® 40-85.

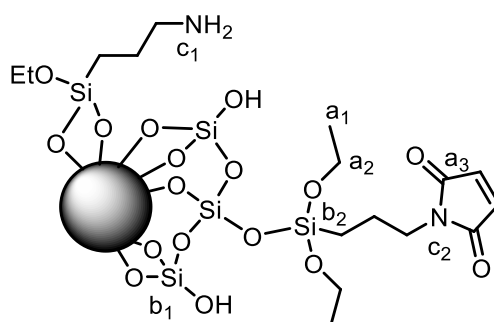
Element	<u>C</u>	<u>O</u>	<u>Si</u>	<u>N</u>	<u>Zn</u>	<u>Fe</u>	<u>Cl</u>
atom-%	44.8	34.9	13.9	4.0	1.4	0.7	0.3

Die Messung der elementaren Zusammensetzung zeigt eindeutig, dass Kohlenstoff (44.8%) den größten Teil der Zusammensetzung einnimmt, gefolgt von Sauerstoff (34.9%) und Silicium (13.9%) (Tabelle 53). Wasserstoff und Helium können mit der XPS Methode nicht nachgewiesen werden. Silicium und Sauerstoff bilden die Silicathülle der Nanopartikel. Insgesamt sind 4.0% Stickstoffatome auf der Oberfläche gebunden. Da die Messungen im Hochvakuum durchgeführt werden, ist eine Adsorption von Stickstoff oder Kohlenstoffdioxid unwahrscheinlich. Die Menge an Kohlenstoff und Stickstoff zeigt, dass ein relativ großer Teil der Oberfläche mit APTES **163** funktionalisiert wurde. Ebenfalls wurden Zink, Eisen und

Chlor auf der Oberfläche gefunden wurden, wobei Zink aus der Behandlung der Nanopartikel stammen kann, bei der $ZnCl_2$ zur Bildung des Maleimids eingesetzt wird. Die geringe Menge an Eisen aus dem Ferritkern beweist, dass die Silicathülle die Nanopartikel nahezu vollkommen bedeckt.

Zur Veranschaulichung der Bindungstypen wurden relevante Werte in Tabelle 54 zusammengefasst per Grafik visualisiert.

Tabelle 54: Verhältnis der Bindungstypen auf der Oberfläche von funktionalisierten MAGSILICA® 40-85.



C	a ₁ : a ₂ : a ₃	1: 1: 5.6	
Si	b ₁ : b ₂	93: 7	7% Silane auf der Oberfläche
N	c ₁ :c ₂	11:89	89% als Imid

Bei den vorhandenen Kohlenstoffatomen liegen im gleichen Verhältnis CH_2 - und CH_3 -Gruppen vor, jedoch 5.6 Mal so viele Kohlenstoffatome mit $C=O$ -Doppelbindung (Tabelle 54). Dies deutet auf einen hohen Substitutionsgrad der Silanoether in APTES **163** durch Silanolgruppen. Alternativ können auch weitere Kohlenstoffverbindungen an der Oberfläche verblieben sein. Eindeutiger ist der Vergleich zwischen Silanen und Silanolgruppen. Hierbei zeigt sich, dass ca. 7% der Silanolgruppen in Silane überführt wurden. Ein ähnlicher Vergleich ist bei den Stickstoffbindungen möglich. Durch die Behandlung mit Maleinsäureanhydrid konnten ca. 89% aller Aminofunktionen des APTES in Maleimid umgewandelt werden.

In Zusammenhang mit den XPS Messungen wurden ebenfalls REM Aufnahmen der Nanopartikel angefertigt. Diese zeigen die poröse Oberfläche und die Nanostruktur vom MAGSILICA® (Abb. 41).

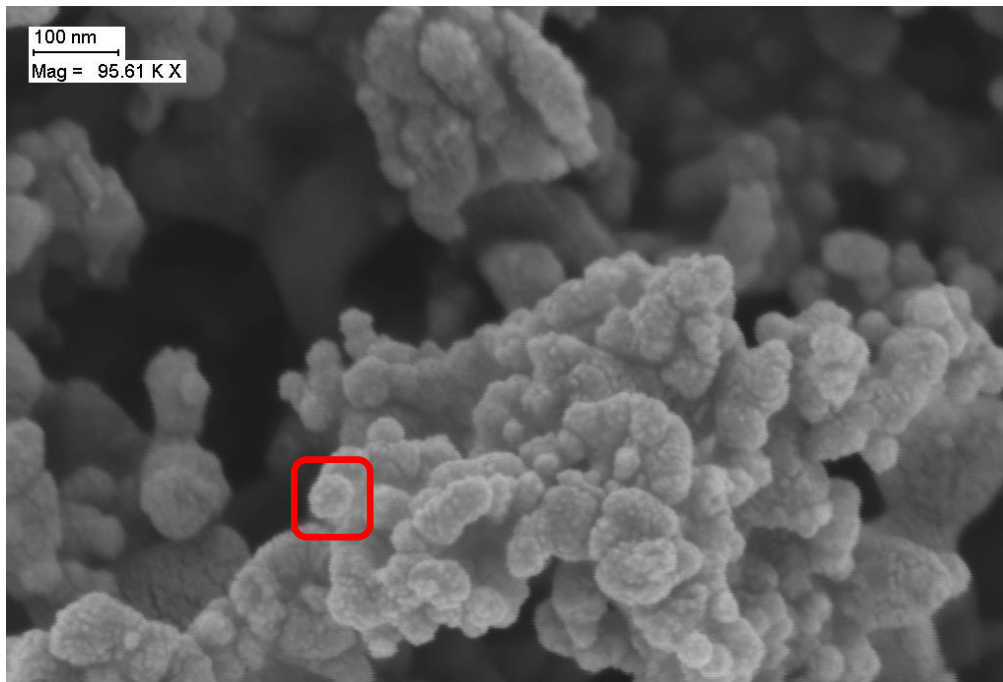


Abb. 41: REM Aufnahmen von funktionalisierten MAGSILICA® 40-85.

Die Aufnahme zeigt die nanostrukturierten Partikel von MAGSILICAs®. Ein isoliertes Nanopartikel ist in rot markiert. Die einzelnen sphärischen Partikel agglomerieren zu einer Überstruktur, die leicht aufgebrochen werden kann. Im unteren mittleren Bereich des Bildes sind die einzelnen sphärischen Partikel gut zu erkennen. Durch die leicht ungleichmäßige Oberfläche der Partikel (hellere Punkte auf der Oberfläche) und die großen Hohlräume der Überstruktur besitzt das MAGSILICA® eine sehr große Oberfläche. Die Vermessung der isolierten Partikel ergibt eine Größe von < 50 nm.

8.3 Überblick

Die Synthese von Maleimid-funktionalisierten, superparamagnetischen Nanopartikeln für den Einsatz als Wirkstoffkonjugate, konnte erfolgreich durchgeführt werden. In verschiedenen Ansätzen konnten die Bedingungen zur Herstellung der funktionalisierten Partikel optimiert und die Stoffmenge pro Masse beim Be- und Entladen bestimmt werden. Es stellte sich heraus, dass eine Eintopfreaktion mit 3-Aminopropyltriethoxysilan (**163**) und Maleinsäureanhydrid (**162**) in Gegenwart von Zinkchlorid und Hexamethyldisilazan die einfachste Methode zur Bindung von Maleimidfunktionen auf der Oberfläche der Nanopartikel ist. Durch intensives Trocknen der Nanopartikel vor der Reaktion und der Aktivierung mit Triethylamin konnte der Grad der möglichen Beladung erhöht werden.

Zusätzlich wurde ein positiver Effekt durch geringe Mengen an Wasser bei der Bindung des APTES **163** erreicht. Die mögliche Beladung der fertigen Nanopartikel wurde durch die DIELS-ALDER Cycloaddition und retro-DIELS-ALDER Reaktion mit dem Furan-modifizierten Cumarinderivat **182** bestimmt. Die verbleibende Menge des Cumarinderivats **182** in Lösung wurde nach beiden Reaktionen mit Hilfe von AHBA **170** als interner Standard durch eine UPLC-Methode ermittelt und daraus die Beladung bestimmt.

9 Computergestützte Reaktionskontrolle

Das Ziel dieses Projekt ist es, eine Möglichkeit zu schaffen, Geräte aus den Durchflusssystemen über eine Benutzeroberfläche am Computer miteinander zu kombinieren und steuern zu können. Die Arbeiten wurden im Zusammenhang mit der Synthese unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen in einem Durchflusssystem durchgeführt. Durch die computergestützte Steuerung sollte eine genaue und schnelle Aufheizrate sowie eine einfachere Pumpensteuerung für Mehrstufensynthesen ermöglicht werden. Zusätzlich sollte die Möglichkeit zum Einbinden weiterer Geräte, wie Durchflussregler, automatische Ventile und weitere Sensoren, offen gehalten werden. Wie in der Einleitung (siehe auch Kapitel 2.1) beschrieben, resultieren verschiedene Vorteile aus der Kombination der Durchfluschemie als *enabling technology* mit anderen Technologien. Zuerst sollte die Verbindung von Thermoelementen, IR-Pyrometern, Wechselstrom-Generatoren für Mittel- und Hochfrequenz und den HPLC-Pumpen geschaffen werden. Eine Herausforderung dabei ist die Tatsache, dass die Geräte von unterschiedlichen Herstellern keine einheitliche Software unterstützen. Des Weiteren benötigen alle Geräte unterschiedliche Anbindungen an einen Computer. Aus diesem Grund wurde die Programmierung mittels LabVIEW gewählt. Die Software bietet eine grafikgestützte Programmierung, die einen einfachen Einstieg in die Programmierung ermöglicht. Im Folgenden wird ein kurzer Einblick in die genutzten Anbindungen der Geräte und das grundlegende Design der erstellten Programme gegeben.

9.1 Hardwareanbindung an den Computer

Die Anbindung der Geräte an einen Computer wurde über verschiedene Schnittstellen realisiert, die meist durch das Gerät selbst festgelegt waren. Dabei spielt das Alter der Geräte eine entscheidende Rolle.

9.1.1 Anschluss über RS-232

Der Anschluss über die *RS-232* Schnittstelle erlaubt eine serielle Datenübertragung in digitaler Form über den *COM*-Port des Computers. Der Anschluss ist meist ein 9-poliger Stecker (Abb. 42).



Abb. 42: RS-232 Anschluss an einer KNAUER HPLC-Pumpe (links), Kabel (Mitte) und RS-232 auf USB Adapter (rechts).

Die Datenübertragung erfolgt in Wörtern, die aus fünf bis neun *bits* bestehen und in denen ein Zeichen codiert ist. Die Codierung erfolgt gemäß ASCII. Da moderne Computer kaum noch über einen *COM*-Port verfügen, wurde ein RS-232 zu USB Adapter verwendet und auf dem Computer ein virtueller *COM*-Port installiert.

9.1.2 Anschluss über Ethernet

Der Anschluss über *Ethernet* kann einfach über einen *Router* oder *Switch* (abhängig vom Gerät) mit Hilfe eines *Cat-5/5e*-Kabels erfolgen. Da alle modernen Computer über einen *Ethernet*-Anschluss verfügen, mussten hierfür keine weiteren Maßnahmen getroffen werden.

9.1.3 Anschluss über digitale oder analoge Ein-/Ausgänge:

Zur digitalen oder analogen Kommunikation wurden die Geräte USB-6001 und cDAQ-9174, mit den Modulen NI 9211, NI 9263, NI 9401 und NI 9265, von der Firma NATIONAL INSTRUMENTS¹³² angeschafft. Diese Geräte besitzen verschieden viele Kontakte sowohl für den Eingang, als auch die Ausgabe von digitalen und analogen Signalen und können über einen USB-Port betrieben werden. Analoge Signale können von 0-10 V gelesen und ausgegeben werden, digitale Signale mit +3.3 bzw. +5.0 V. Die Stromstärke beschränkt sich auf eine Logikstärke (0.02 A).

¹³² NATIONAL INSTRUMENTS CORPORATION, 11500 N Mopac Exprwy, Austin TX, USA; siehe auch www.ni.com.



Abb. 43: Geräte USB-6001 (oben) und cDAQ-9174, mit den Modulen NI 9211, NI 9263, NI 9401 und NI 9265 (unten) von der Firma NATIONAL INSTRUMENTS.

9.1.4 Hardware zur Kommunikation mit den Wechselstromgeneratoren

Der Betrieb der Wechselstromgeneratoren wird über zwei Kontakte gesteuert. Werden die beiden Kontakte kurzgeschlossen, so sind die Generatoren in Betrieb. Die Steuerung der Generatoren könnte somit über ein *Relay* erfolgen, jedoch reicht die Stärke der Ausgangssignale der Geräte zur Kommunikation über digitale und analoge Signale nicht aus, eine *Relay* zu schalten. Daher wurde ein Photomos 1A 2500 MA 60 V AQV252G der Firma PANASONIC¹³³ verwendet. Das Photomos gehört zur Gruppe der Oktokoppler und besitzt im inneren eine IR-Leuchtdiode und einen Fototransistor zwischen zwei galvanisch getrennten Stromkreisen. Durch Anlegen eines Stroms an den ersten Stromkreis beginnt die Leuchtdiode

¹³³ PANASONIC CORPORATION, 1006, Oaza Kadoma, Kadoma-shi, Osaka 571-8501, Japan; siehe auch www.panasonic.com.

zu leuchten, der Widerstand des Fototransistors sinkt ab und wird leitend. Als Effekt wird der zweite Stromkreis geschlossen und der Generator beginnt mit dem Betrieb. Das vergleichsweise kleine Photomos wurde für den handlichen Betrieb in einem Plastikgehäuse zusammen mit einem Kippschalter zum manuellen Betrieb untergebracht.



Abb. 44: Verwendetes Photomos (links) und fertiger Schaltkasten (rechts).

9.2 Programmierung mit LabVIEW

LabVIEW ist ein grafisches Programmiersystem von NATIONAL INSTRUMENTS und steht für *Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench*. Die Programmierung erfolgt mit grafischer Programmiersprache G nach dem Datenflussmodell. Dieses Modell beschreibt einen Ablauf durch definierte kausale Abhängigkeiten der Funktionen. Das Einsatzgebiet von LabVIEW liegt hauptsächlich in der Datenerfassung und -verarbeitung. LabVIEW-Programme werden als virtuelle Instrumente (VIs) bezeichnet und setzen sich aus dem Frontpanel und einem Blockdiagramm zusammen. Das Frontpanel enthält die Benutzerschnittstelle, in dem Daten mit verschiedenen Möglichkeiten, wie Schaltern, Reglern, Eingabefelder und Graphiken ein- und ausgegeben werden. Im Blockdiagramm befindet sich der grafische Programmcode, der sich aus verschiedenen Verbindungslinien (Drähte) und Funktionsblöcken zusammensetzt (Abb. 45).

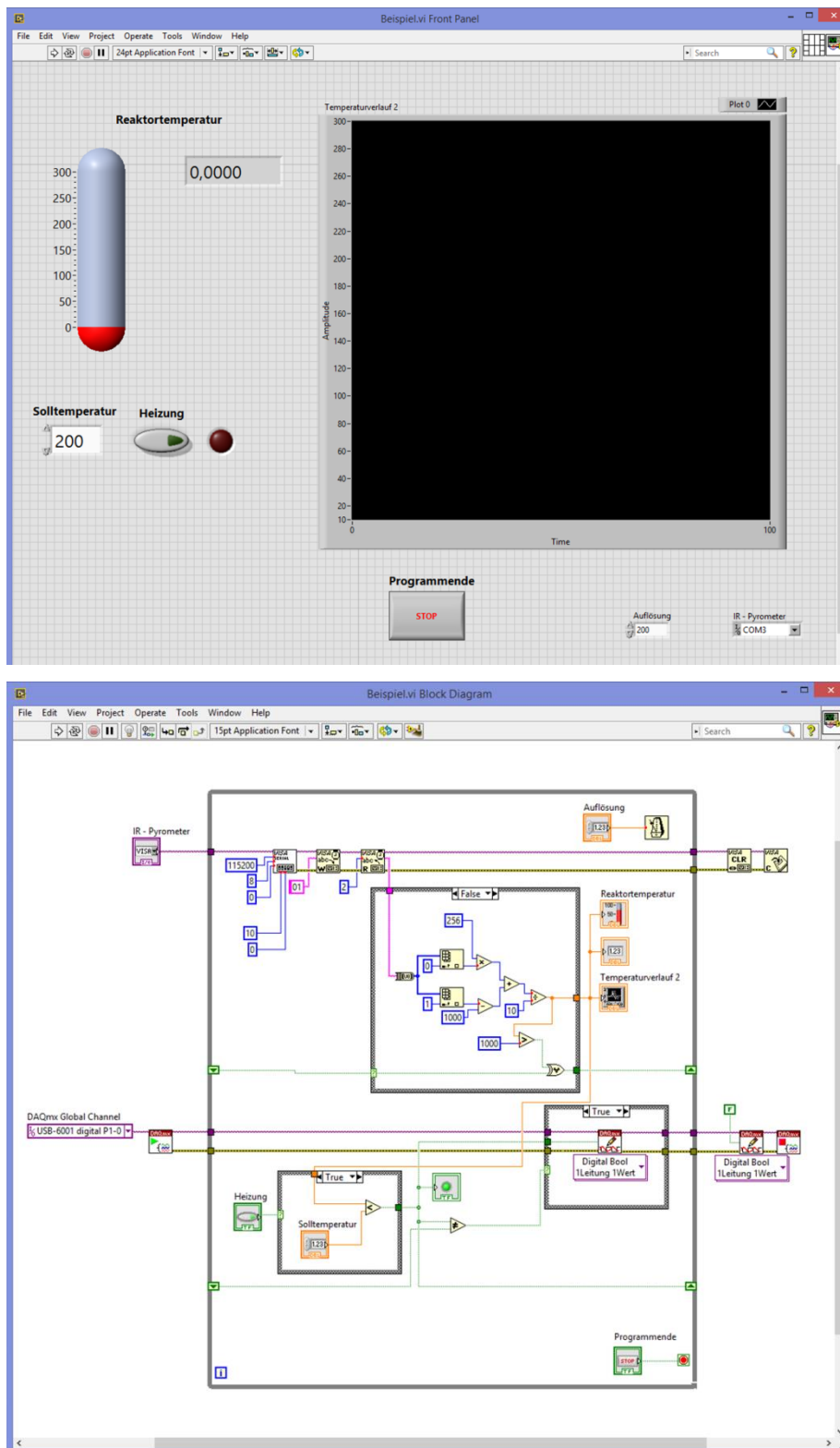


Abb. 45: Beispiel für eine Benutzeroberfläche (oben) und ein Blockdiagramm (unten) in einem LabVIEW-VI.







Die Funktionsblöcke werden ebenfalls als VIs bezeichnet und stellen vollständige Programme dar. Die VIs werden mit den Drähten verbunden und somit wird der Datenfluss in

einem Programm definiert. Einzelne Programmblöcke können verschiedene Ein- und Ausgänge besitzen. Sobald alle notwendigen Eingangsdaten vorhanden sind, wird ein VI ausgeführt und die Ergebnisse liegen erst danach an den Ausgängen vor. Durch diese Datenabhängigkeit wird die Abarbeitungsreihenfolge der Schritte definiert.

9.2.1 Datentypen

Zur Aufnahme und Weiterleitung von Daten können verschiedene Datentypen verwendet werden. Diese werden in LabVIEW grafisch durch verschiedene Drähte symbolisiert. In den verfügbaren VIs ist es notwendig, den richtigen Datentyp zu verwenden, da diese nicht frei ineinander überführt werden können. In Tabelle 55 sind die von LabVIEW unterstützten Datentypen mit dem zugehörigen graphischen Verbindungselement aufgelistet.

Tabelle 55: Von LabVIEW unterstützte Datentypen mit zugehörigem graphischem Verbindungselement.

Eintrag	Name	Verbindungselement	Bedeutung
1	<i>Boolean</i>		Wahr (1)/falsch (0)-Aussage
2	<i>integer</i>		Weiterleitung von ganzen Zahlen
3	<i>real</i>		Weiterleitung von nicht-ganzen Zahlen, Zahlen mit Nachkommastellen
4	<i>string</i>		Weiterleitung einer Zeichenkette
5	-		Weiterleitung von Daten zur Gerätekommunikation
6	<i>error-out</i>		Weiterleitung eines Fehlerberichts



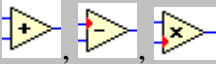
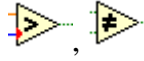
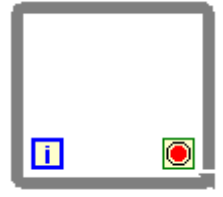
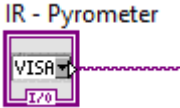
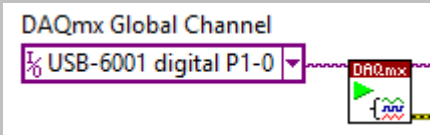
Die Verwendung eines Datentyps hängt vom Einsatzgebiet ab. Durch die Limitierung an Speicher und Rechenleistung ist es nicht sinnvoll, alle Daten über unendlich große Strings anzugeben, sondern nur den Datentyp zu wählen, der die gewünschte Funktion erfüllt. Die *Boolean*-Zahl oder BOOLEsche Variable kann nur zwei Werte annehmen. In der Digitaltechnik werden diese mit *high* (1) und *low* (0) und in der Programmierung mit wahr (1) oder falsch (0) definiert. In einem Programm würde z.B. ein Schalter eine Boolean ausgeben, da dieser auf ein (1) oder aus (0) stehen könnte. *Booleans* werden häufig für logische Verknüpfungen verwendet. Eine Weiterführung der *Boolean* ist die *integer*-Zahl. *Integer* enthalten ganzzahlige Werte und können zur Speicherung verschieden großer Werte dienen.

Da eine *integer* nur ganzzahlige Werte speichert, sind für Zahlen mit Nachkommastellen ein besonderer Datentyp, die *real*-Zahl notwendig. Dieser Datentyp kann benutzt werden, um z.B. eine Temperatur oder den Druck auszugeben. Der letzte Datentyp ist der *string* oder Zeichenkette. In einem *string* werden Folgen von Zeichen aus einem definierten Zeichensatz hinterlegt. Die einzelnen Zeichen sind durch eine Kodierung über bestimmte Zahlenwerte, wie der ASCII-Kodierung, innerhalb des Zeichensatzes eindeutig definiert. *Strings* werden häufig zur digitalen Kommunikation mit anderen Geräten verwendet. Die beschriebenen Datentypen reichen bereits für die meisten Operationen aus. Darüber hinaus bietet LabVIEW weitere Verbindungselemente zur besseren Handhabung. Eintrag 5 stellt einen funktionsabhängigen Typ dar. Dieses Element dient zur Weiterleitung von Informationen zur Gerätekommunikation, wie Name und physikalische Adresse des Geräts. Mit dem *error-out* können von bestimmten VIs Fehlerberichte ausgelesen werden, die von dem VI oder einem Gerät stammen.

9.2.2 Operatoren

LabVIEW bietet eine Reihe verschiedener Operatoren zur Programmierung im Blockdiagramm an. Diese Operatoren sind VIs und reichen vom Erstellen eines Datenwertes, über logische und mathematische Operationen, Schleifen bis hin zur Kommunikation mit anderen Geräten. In Tabelle 56 sind einige der verwendeten Operatoren gelistet. Die verfügbaren VIs können durch eigene Programme oder Programme von Drittanbietern beliebig erweitert werden.

Tabelle 56: Operatoren zur Programmierung in LabVIEW.


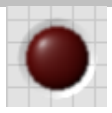


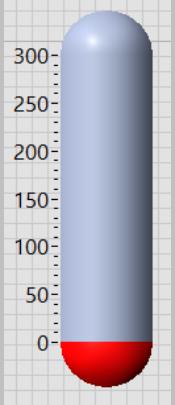
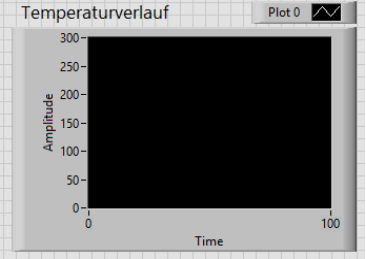
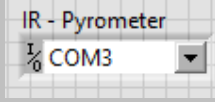
Eintrag	Name	Symbol	Effekt
1	<i>integer</i>		Eingabe einer Konstanten für eine ganze Zahl
2	<i>string</i>		Eingabe einer Konstanten für eine Zeichenkette
3	mathematische Operatoren		Generierung neuer Daten durch Verknüpfung zweier Daten mit einem mathematischen Operator
4	logische Operatoren		Vergleich von zwei Zuständen oder Werten durch eine logische Operation mit Wahrheitsaussage
5	<i>while-loop</i>		Die Operationen innerhalb der Schleife werden ausgeführt bis eine Bedingung erfüllt wird
6	VISA session		Verbindungsaufbau zu einem Gerät über einen virtuellen COM-Port
7	DAQmx Global Channel		Verbindungsaufbau zu einem Gerät zur Ausgabe von digitalen oder analogen Signalen

9.2.3 Elemente der Benutzeroberfläche

Das Frontpanel stellt das Interface vom Programm zum Nutzer dar und ist im Optimalfall ausreichend, um im Betrieb alle Funktionen des Programms zu nutzen. LabVIEW bietet verschiedene graphische Lösungen zur Ein- und Ausgabe von verschiedenen Datentypen. In

Tabelle 57 ist eine Auswahl der benutzten Elemente gegeben. Die Elemente können je nach Bedarf angepasst werden.

Tabelle 57: Elemente für die Benutzeroberfläche zur Ein- und Ausgabe von verschiedenen Datentypen

Eintrag	Art	Datentyp	Graphik	Beispielanwendung
1	Schalter	<i>Boolean</i>		An-/Aus-Schalter
2	Lampe	<i>Boolean</i>		Zustandsanzeige
3	Drehknopf	<i>real</i>		Eingabe der Flussrate für HPLC-Pumpen
4	Eingabefeld	<i>integer</i>		Eingabe der Solltemperatur
5	Thermometer	<i>real</i>		Ausgabe der Temperatur
6	Graph	<i>real</i>		Darstellung der Temperatur über Zeit
7	Dropdown-Menü	-		Auswahl eines virtuellen COM-Ports

Die Elemente sind für die Ausgabe von Messwerten optimiert. Neben Schaltern, Reglern und Lampen (Tabelle 57, Eintrag 1-4) gibt es bereits vorprogrammierte Anzeigemethoden für

Thermometer und Graphen (Eintrag 5-6). Es wurden hier die grundlegenden Elemente von LabVIEW vorgestellt, die bei der Programmierung zur computergestützten Reaktionsführung in einem Durchflusssystem verwendet wurden.

9.3 Erläuterung der erstellten Programme

9.3.1 Programm zur Temperatursteuerung eines induktiv geheizten Reaktors (MF) durch Temperaturmessung mittels eines IR-Pyrometers

Das erste Programm zur computergesteuerten Reaktionsführung sollte die Steuerung des Mittelfrequenzgenerators durch das Signal eines IR-Pyrometers ermöglichen. Das gesamte Programm wurde in einer Schleife ausgeführt, die mit einer minimalen Laufzeit versehen wurde. Durch Einstellen des Wertes im Frontpanel konnten die maximalen Durchläufe des Programms pro Zeit eingestellt werden, was der maximalen, zeitlichen Auflösung zur Temperaturmessung entspricht. Zur Temperaturmessung konnte die Verbindung zum IR-Pyrometer über einen virtuellen COM-Port mit einem USB-Kabel erreicht werden (Abb. 46).

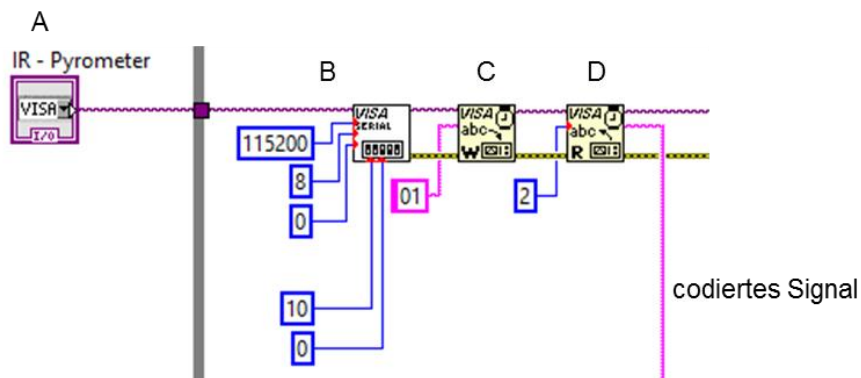


Abb. 46: Verbindungsaufbau zum IR-Pyrometer über einen virtuellen COM-Port.

Nach dem Verbindungsaufbau zum IR-Pyrometer mit den notwendigen Einstellungen (Abb. 45, A, B) kann der Befehl zum Auslesen der Temperatur gesendet werden (C). Anschließend werden die Daten als Signalkpaket erhalten (D). Die Temperatur wird als Tabelle mit zwei *integern* übertragen (A). Der Wert ist als *real*-Zahl durch zwei Hexadezimalzahlen codiert und kann durch folgende Operation umgewandelt werden:

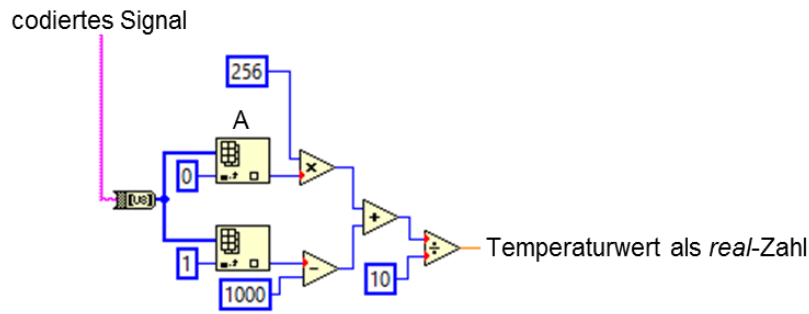


Abb. 47: Umwandlung der Temperaturdaten vom IR-Pyrometer in eine *real*-Zahl.

Der Wert kann direkt auf dem Frontpanel ausgegeben und für die Temperatursteuerung genutzt werden.

Zur Steuerung des Mittelfrequenzgenerator wurde das USB-6001 Gerät von NATIONAL INSTRUMENTS zur Übertragung eines digitalen Signals (Generator ein/aus) verwendet. Der Verbindungsaufbau erfolgte über das bereits vorinstallierte DAQmx Modul. Der Generator wurde aktiviert sobald die gemessene Temperatur unterhalb der der Solltemperatur aus dem Frontpanel lag. Dazu wurden beide Werte verglichen (Abb. 48).

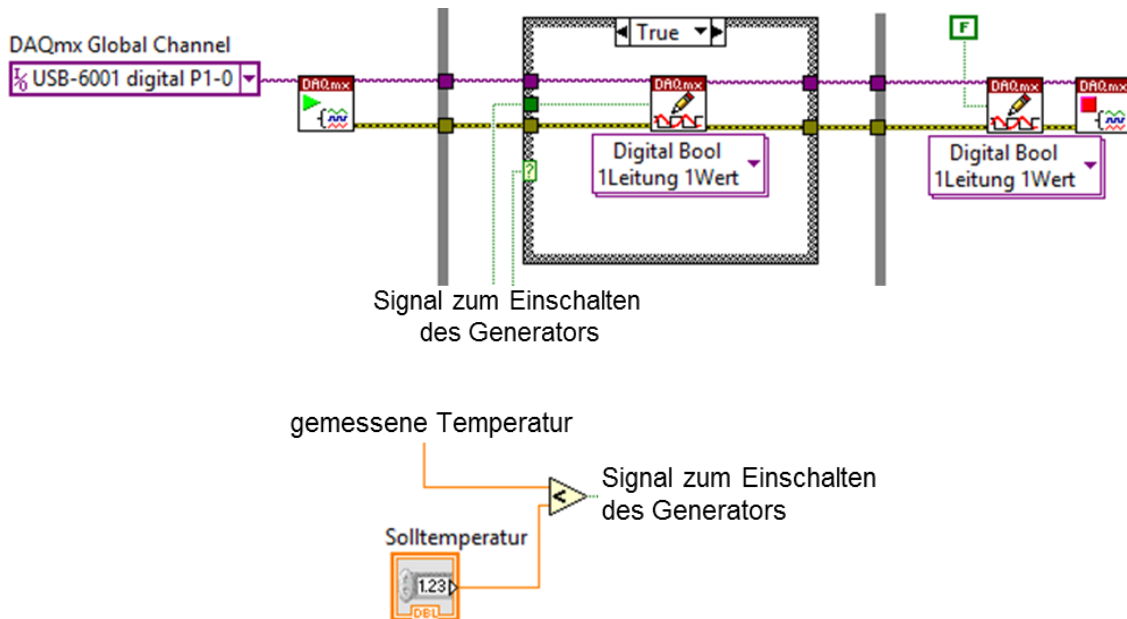


Abb. 48: Steuerung des Mittelfrequenzgenerators (oben) durch einen Vergleich der gemessenen Temperatur zur Solltemperatur (unten).

Zur Beschleunigung des Programms wurde nur ein neues Ausgangssignal gesetzt, sobald es eine Zustandsänderung des Verhältnisses der tatsächlichen Temperatur zur Solltemperatur gab. Die Überprüfung der Zustandsänderung erfolgte durch eine logische ungleich-Operation mit einem Signal aus dem vorherigen Schleifendurchgang. Durch Einführung einer

maximalen Auflösung konnte verhindert werden, dass der Generator direkt an der Solltemperatur unverhältnismäßig oft ein- und ausgeschaltet wird.

9.3.2 Programm zur Temperatursteuerung eines induktiv geheizten Reaktors (MF & HF) durch Temperaturmessung wahlweise mit IR-Pyrometer oder Thermoelement

Die zweite Generation des Programms zur Computersteuerung des Durchflusssystems sollte ebenfalls den Hochfrequenz-Generator steuern sowie das Signal des Thermoelements nutzen können. Der Anschluss des Hochfrequenzgenerators konnte durch eine geeignete Einstellung der Gerätesoftware analog zum Mittelfrequenzgenerator erfolgen. Der Anschluss des Thermoelements (Typ-K) erfolgte mittels des USB-TC01. Die Temperaturdaten wurden als *real*-Zahl mit dem DAQmx-Modul erhalten (Abb. 49).

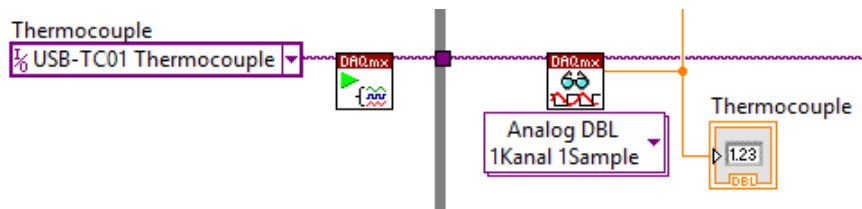


Abb. 49: Verbindungsaufbau zum Thermoelement (Typ-K).

Da zur Temperatursteuerung nur ein Signal verwendet wurde, konnte über einen Schieberegler im Frontpanel ausgewählt werden, welches Signal genutzt wird (Abb. 50).

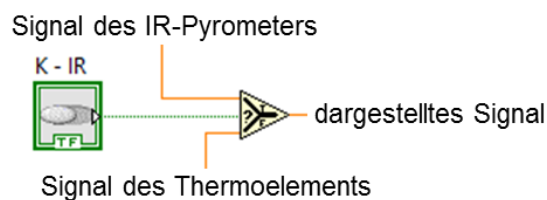


Abb. 50: Reglerabhängige Weiterleitung des Messsignals.

9.3.3 Programm zur Temperatursteuerung eines induktiv geheizten Reaktors (MF & HF) durch Temperaturmessung wahlweise mit IR-Pyrometers oder K-Element und gleichzeitiger Pumpensteuerung von zwei HPLC-Pumpen

Bei der dritten Generation des Programms zur Computersteuerung des Durchflusssystems sollten zusätzlich zwei HPLC-Pumpen gesteuert werden können. Der Anschluss der

HPLC-Pumpen erfolgte über einen RS-232-Kabel, das mittels eines Adapters mit einem USB-Anschluss verbunden wurde. Durch frei verfügbare Treiber von KNAUER GMBH wurde die Kommunikation über einen virtuellen COM-Port aufgebaut (Abb. 51, A, B). Die Differenzierung der Signale zur Steuerung und zum Auslesen erfolgen über spezielle Dialogboxen (C, D, E) (Abb. 51).

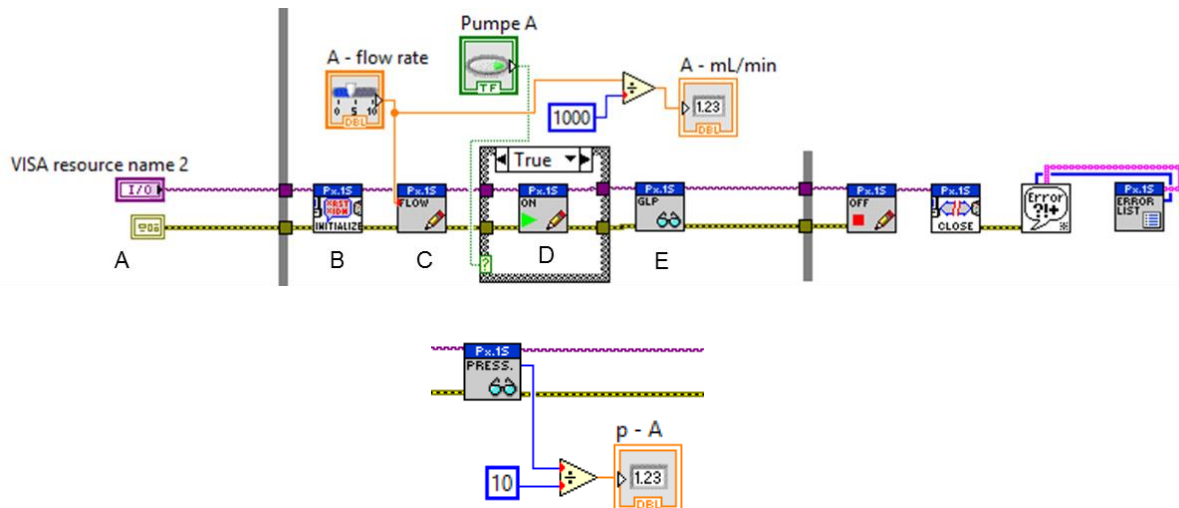


Abb. 51: Blockdiagramm zum Starten einer KNAUER-Pumpe (oben) und zum Auslesen des aktuellen Drucks (unten).

9.4 Überblick

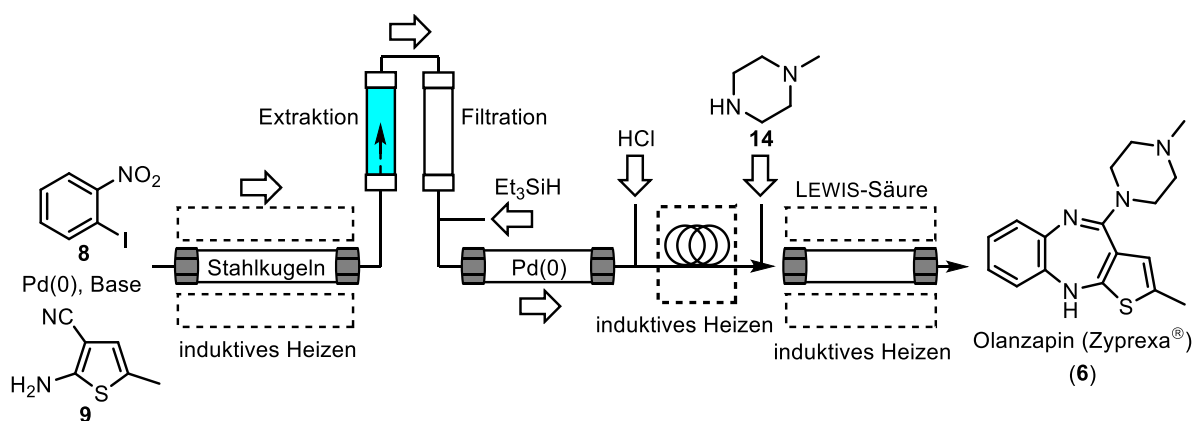
Es war möglich, die ersten Geräte für ein Durchflusssystem erfolgreich mit einer Computersteuerung zu verbinden. Es konnten variable Programme geschrieben werden, die sich für die vorhandenen Mittelfrequenz- und Hochfrequenzgeneratoren mit der Steuerung wahlweise über ein Thermoelement oder IR-Pyrometer eignen. Gleichzeitig wurden technische Lösungen gefunden, um mit Geräten verschiedener Hersteller und unterschiedlichen Anschlüssen zu kommunizieren. Der positive Effekt auf die Temperaturführung wurde bereits in Kapitel 6 beschrieben. Weiterhin wurde die Steuerung für KNAUER-Pumpen implementiert, die bereits Einsatz beim Praktikum „Katalyse“ gefunden hat.

Mit dieser Arbeit konnte die Grundlage zur computergesteuerten Reaktionsführung unter Durchflussbedingungen im Arbeitskreis gelegt, jedoch das Potential noch nicht voll ausgeschöpft werden. Die Programme sind einfach gehalten und es können weitere

Funktionen implementiert werden. Für die Temperatursteuerung könnte die Leistung der Generatoren durch die Differenz zwischen aktueller und Solltemperatur bestimmt werden. Damit wäre es möglich, noch schnellere Heizraten und geringere Abweichungen am Sollpunkt zu erreichen. Zusätzlich können weitere Geräte, wie automatische Ventile, Durchflussregler oder UV-Sensoren mit eingebunden werden, um weitere Vorteile für die Durchflusssynthese herauszuarbeiten. Ein besonderer Vorteil kann sich in der Mehrstufensynthese ergeben, bei der durch genaue Kontrolle der einzelnen Geräte die Arbeit vereinfacht und die Effektivität durch einen vorher erstellten Ablaufplan erhöht wird. Durch *on-line feedback* bei der Reaktion könnte das Programm selbstständig in den Prozess eingreifen und so die Qualität des Produkts verbessern oder die Optimierung unterstützen.

10 Zusammenfassung

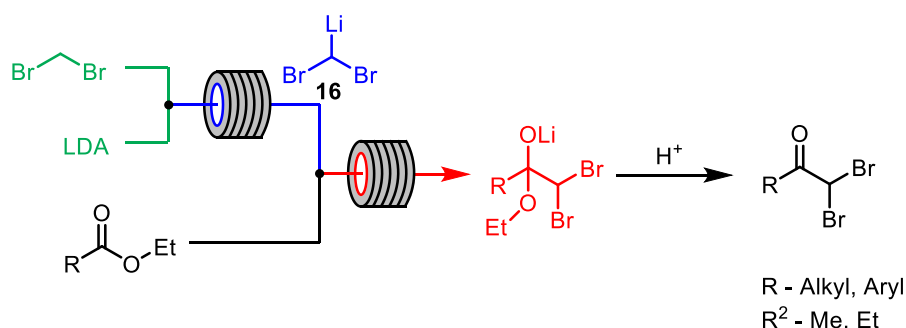
In der vorliegenden Dissertation wurden die Ergebnisse und Optimierungen verschiedenster komplexer Synthesen unter Durchflussbedingungen und die Darstellung von Maleimid-funktionalisierten, superparamagnetischen Nanopartikeln zur Anwendung in Wirkstoffkonjugaten beschrieben. Im Bereich der Durchflusssynthese konnte die kontinuierliche Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) mit einer Gesamtausbeute von 73% über vier Stufen erfolgreich durchgeführt werden. Durch Anpassen der Reaktionsbedingungen konnten die ersten drei Stufen in einer Sequenz verbunden werden, ohne dass eine Isolierung oder Reinigung der Zwischenprodukte notwendig war. Zur Realisierung der Synthese wurden neue Methoden, wie die *in-line* Extraktion und Filtration sowie Geräte, wie das induktive Heizen mit Hochfrequenzfeldern und Mehrpumpensysteme entwickelt (Schema 74).



Schema 74: Schematische Darstellung der Mehrstufensynthese von Olanzapin (**6**) in einem Durchflusssystem.

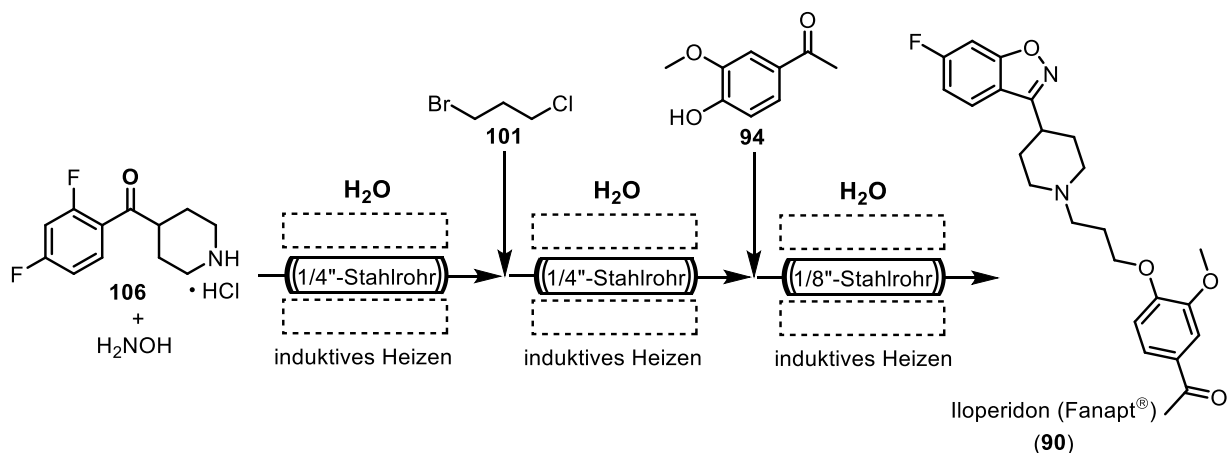
Die Resultate aus der Arbeit mit einem Mehrpumpensystem wurden anschließend zur Synthese von dibromierten Methylketonen aus Estern unter Durchflussbedingungen genutzt. In dem entwickelten System, bestehend aus drei Pumpen und zwei Reaktoren, konnte ein breites Spektrum an Substraten unter kontinuierlichen Bedingungen umgesetzt werden (Schema 75). Es kamen verschiedene Ester mit sp²-konfigurierten Kohlenstoffatomen im Rest R zum Einsatz; darunter Heterozyklen, wie Pyridine, Thiophene und Isoxazol sowie Zimtsäureester und substituierte Benzoesäureester. Die Ausbeuten lagen allgemein über denen der Versuche, die unter *batch*-Bedingungen durchgeführt wurden. Zusätzlich konnte bei der Verwendung von Estern mit α -aziden Protonen unter Durchflussbedingungen eine einzigartige Selektivität genutzt werden. Während unter *batch*-Bedingungen nur das Startmaterial reisoliert werden konnte, war es möglich, das gewünschte Produkt unter

Durchflussbedingungen zu erhalten. Weiterhin konnten komplexere Substrate mit reaktiven funktionellen Gruppen, wie Nitrile, Fumarate, Epoxide, Alkine und freie Alkohole, unter Durchflussbedingungen umgesetzt werden. Diese Substrate konnten in konventionellen Synthesen nicht verwendet werden.



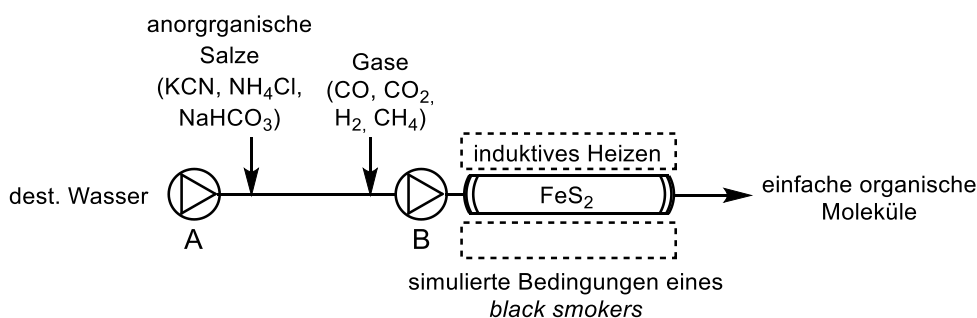
Schema 75: Schematische Darstellung zur Synthese von α -Dibromketonen aus Estern unter Durchflussbedingungen.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden Untersuchungen zu Reaktionen unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen im wässrigen Medium durchgeführt. Durch Kombination einer computergestützten Temperatursteuerung der Induktionsanlagen und Stahlrohrreaktoren konnte ein druck- und temperaturbeständiges System mit schnellen und gleichmäßigen Heizraten, entwickelt werden. Neben verschiedenen Stahlreaktoren für den Einsatz mit magnetischen Mittel- und Hochfrequenzfeldern konnte die Temperaturbestimmung mittels eines Thermoelementes innerhalb des Reaktors verwirklicht werden. Mit diesem neuen Durchflusssystem wurde die kontinuierliche, organische Synthese unter nah-überkritischen Bedingungen leicht möglich. Unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen im wässrigen Medium wurde erfolgreich die Trimerisierung von 4-Methoxy-3-buten-2-on (**77**), die Multikomponentenreaktion zur Bildung von Dihydropyridinen und die CLAISEN-Umlagerung des elektronenarmen Allylethers **88** durchgeführt. Als *showcase* zur Anwendbarkeit des entwickelten Systems wurde die Synthese des Medikaments Iloperidon (**90**) erfolgreich unter Durchflussbedingungen realisiert. Dabei wurden vier von fünf Reaktionen in wässrigem Medium unter nah-überkritischen Bedingungen durchgeführt. Durch *telescoping* und *in-line* Reinigung wurde die Zahl der chromatographischen Reinigungsschritte auf nur zwei reduziert (Schema 76).



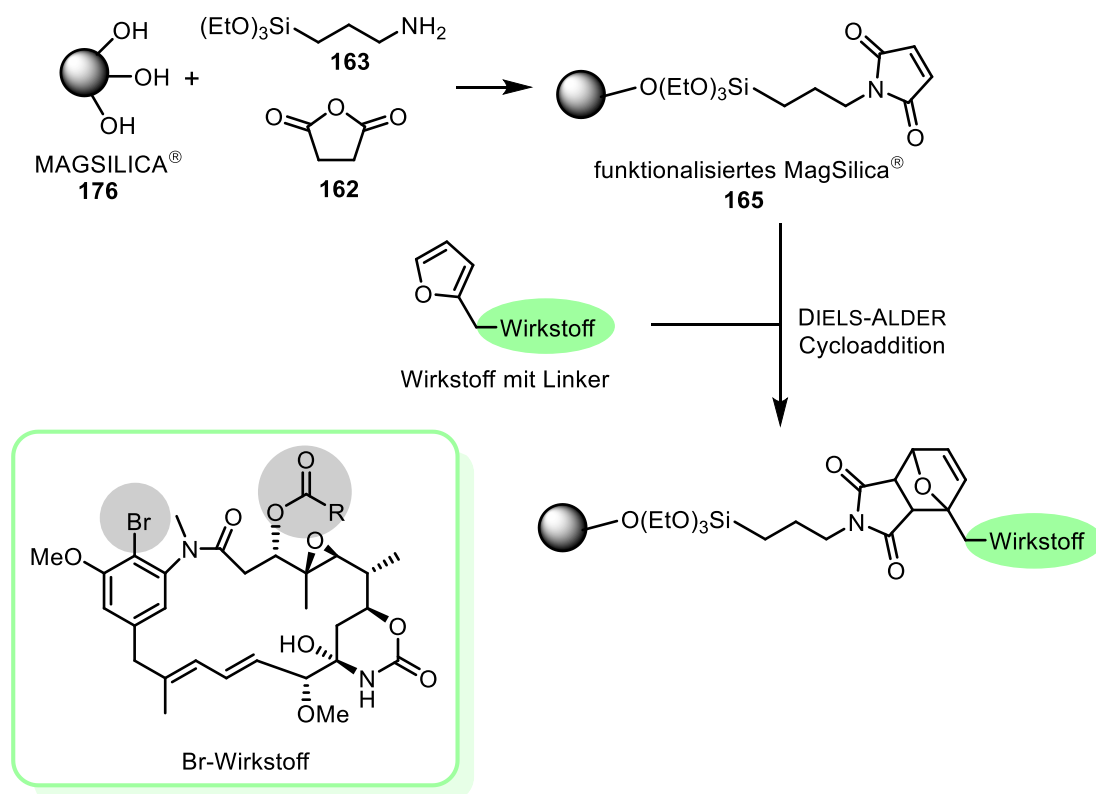
Schema 76: Schematische Darstellung zur Synthese von Iloperidon (**90**) unter Durchflussbedingungen im wässrigen Medium.

Durch die Entwicklung des Systems zur Verwendung von Wasser unter Hochdruck-/Hochtemperaturbedingungen konnte die Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen untersucht werden. Dazu wurden mit einem Durchflusssystem die Bedingungen innerhalb eines *black smokers* mit verschiedenen anorganischen Substanzen in Gegenwart von Eisendisulfid geschaffen (Schema 77). Unter diesen Bedingungen konnten eine Reihe verschiedener organischer Verbindungen erzeugt werden, dessen Massesignale mittels UPLC-MS detektiert wurden. Durch Veränderung der Temperatur, Verweilzeit, der Zusammensetzung der Startmaterialien, Gase und des Katalysator sowie durch Zugabe von Additiven konnte die Anzahl und Art der erhaltenen Massesignale beeinflusst werden. Es wurde ein Anstieg des pH-Werts während der Versuche festgestellt, der besonders ausgeprägt bei der Anwesenheit von Kaliumcyanid war. Bei der Auswertung ist es gelungen, überzeugende Strukturvorschläge für die Massesignale $m/z=76.0203$, 101.0083 und 117.0080 zu geben. Durch Messung des Gasüberstands nach der Reaktion per GC-MS-Analytik konnten in Zusammenarbeit mit der BGR nach der Reaktion sogar Methanthiol, langkettige Alkane, kurzkettige Alkene sowie Methylthiophen nachgewiesen werden.



Schema 77: Schematische Darstellung zur Bildung organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen

Im letzten präparativen Teil der Arbeit wurde die Synthese von Maleimid-funktionalisierten superparamagnetischen Nanopartikeln zum Einsatz als Wirkstoffkonjugat erfolgreich durchgeführt. Basierend auf dem nanostrukturierten Material MAGSILICA[®] wurden in einer Eintopfreaktion mit 3-Aminopropyltriethoxysilan (**163**) und Maleinsäureanhydrid (**162**) in Gegenwart von Zinkchlorid und Hexamethyldisilazan die Anbindung von Maleimidfunktionalitäten auf der Oberfläche realisiert (Schema 78). Durch Bestimmung der maximal möglichen Beladung pro Masse des fertigen Materials mit dem Furan-modifizierten Cumarinderivat **182** konnten die Bedingungen der Eintopfreaktion optimiert werden. Es wurde Maleimid-funktionalisierte superparamagnetischen Nanopartikeln hergestellt und an anderer Stelle mit semisynthetisch hergestellten Ansamitocin-Derivaten zu dem entsprechenden Konjugat umgesetzt. Dadurch wurde die Grundlage zur Erprobung des Konjugat-Konzepts in lebenden Organismus geschaffen.



Schema 78: Schematische Darstellung zur Synthese des Wirkstoffkonjugats mit Ansamitocin-Derivaten.

11 Experimenteller Teil

11.1 Generelle Aspekte

Allgemeine Hinweise

Die in den Reaktionen verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders angegeben, wie vom Hersteller bezogen, verwendet. Die Lösungsmittel Petrolether, Methanol, Dichlormethan und Essigsäureethylester wurden vor Benutzung destilliert. Cyclohexen und THF wurden über Natriumdraht getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und jeweils frisch destilliert. Alle Glasgeräte wurden vor der Verwendung mindestens zwölf Stunden in einem Trockenschrank bei 90 °C getrocknet.

Bei den Reaktionen zur Bildung von organischen Molekülen unter simulierten präbiotischen Bedingungen wurde zur Herstellung von Lösungen ausschließlich bidestilliertes Wasser verwendet, das zuvor mindestens eine Stunde mit Stickstoff gespült wurde. Alle Vorrats- und Probengefäße wurden frei von organischen Lösungsmitteln gehalten.

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY (200 MHz) sowie AM-400 (400 MHz) der Firma BRUKER DALTONIK GMBH (Bremen) aufgenommen. Die chemische Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Lösungsmittelrestprotonensignal angegeben. Die Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten der jeweiligen Verbindung aufgeführt. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizität der Signale in den ^1H -NMR-Spektren ist in Klammer mit angegeben und wie folgt abgekürzt: s= Singulett, d= Dublett, t= Triplett, q= Quartett, m= Multipllett. In den ^{13}C -NMR-Spektren ist der Bindungsgrad der Kohlenstoffkerne in Klammern angegeben und wie folgt abgekürzt: p= primär, s= sekundär, t= tertiär, q= quartär. Die Anzahl der α -ständigen Wasserstoffatome an den jeweiligen Kernen wurde nach der HSQC Methode bestimmt. Zu allen hergestellten Verbindungen wurden zudem ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY) und ^1H - ^{13}C -Experimente (HSQC, HMBC) durchgeführt.

Gaschromatographische Massenanalyse (GC-MS): GC-MS-Spektren wurden auf den Geräten GC-17 und QP-500 mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule (0,25 μm , 30 m 0.32 mm, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) der Firma SHIMADZU EUROPA (Duisburg) gemessen.

Schmelzpunkte: Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messungen erfolgten mit einem Optimelt Heiztischmikroskop der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA).

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63 µm) und MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 µm, Düren) oder mit dem automatisierten System SP1 Flash Chromatography System der Firma BIOTAGE (Uppsala, Schweden), bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

Dünnschichtchromatographie: Analytische Chromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten Aluminium-Folien oder Glasplatten 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Anisaldehyd-, Cer-, oder Kaliumpermanganat) und anschließender Wärmebehandlung.

Massenspektrometrie: Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage der Firma WATERS CORPORATION (Milford, USA) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse.

Durchflusssystemkomponenten:

Spritzenpumpen/HPLC-Pumpen: Als HPLC-Pumpen wurden die Geräte HPLC PUMP K-120, K-1001, Smartline Pump 100 und Azura P 4.1S der Firma KNAUER (Berlin) verwendet. Als Spritzenpumpen wurden die Geräte des Typs Model 540060 der Firma TSE SYSTEMS, INC. (Chesterfield, USA) verwendet.

Temperaturmessung: Die Temperaturmessung per Hand bei Durchflussexperimenten im induktiven Magnetfeld erfolgte mit einem Infrarot-Digitalthermometer des Typs GIM 3590 optris LaserSight der Firma GREISINGER ELECTRONIC GMBH (Regenstauf). Dabei wurden drei Messpunkte jeweils am Reaktor markiert und gemessen (unten, Mitte, oben). Die

Markierung erfolgte mit einem schwarzen Lack, um eine möglichst große Genauigkeit zu gewährleisten. Der Emissionsfaktor wurde entsprechend auf 0.95 eingestellt. Die Temperaturmessung mit fest montierten Geräten erfolgte mit einem Infrarot-Digitalthermometer des Typs CTLLTCF3 mit Laser Lichtfleckmarkierung der Firma OPTRIS GMBH (Berlin). Um die Temperaturmessung bei Stahlreaktoren zu gewährleisten, wurde der Reaktor zuvor mit einem temperaturbeständigen schwarzen Lack überzogen. Die Temperaturmessung innerhalb des Reaktors erfolgte mit einem Mantelthermoelement NiCr-Ni, Typ K von B+B THERMO-TECHNIK GMBH (Donaueschingen).

Induktoren/Generatoren Mittelfrequenz: Als Generatoren wurden die Geräte EW5 mit einer Maximalleistung von 7.0 kW und EW5W mit einer Maximalleistung von 10.0 kW verwendet (IFF GMBH, Ismaning). Beide Geräte wurden wassergekühlt und sind bei der verwendeten Frequenz stufenlos von 8 bis 25 kHz einstellbar. Die verwendete Pulsweitenmodulation ist stufenlos von 100 bis 1000 Promille einstellbar, wobei Werte von 750 Promille nicht überschritten werden sollten. Als Induktoren wurde ein Induktor mit den Leistungsmerkmalen $368 \mu\text{H}$, $N=20 \text{ w}$, $\text{Pack}=2.9 \text{ mm}^2$ bzw. $134 \mu\text{H}$, $N=2 \cdot 16 \text{ w}$, $\text{Pack}=2.8 \text{ mm}^2$ mit Luftkühlung sowie ein Induktor des Typs TUH IV, ebenfalls mit Luftkühlung, verwendet (Seriennummer IS-0214). Des Weiteren wurde ein wassergekühlter Induktor mit der Seriennummer IS-0166 eingesetzt. Bei allen drei Induktoren handelt es sich um Prototypen, sodass keine einheitlichen Typen- oder Seriennummern vorliegen.

Induktor/Generator Hochfrequenz: Zum induktiven Heizen mit Hochfrequenzmagnetfeldern wurden zwei Geräte des Typs HU 2000+ der Firma HIMMELWERK (Tübingen, Germany) verwendet. Sowohl der Induktor, als auch der Generator sind Wassergekühlt und laufen mit 2.0 kW Maximalleistung. Gerät A arbeitet in einem Bereich von 500-1000 kHz; Gerät B bei 250-500 kHz. Die Leistung ist von 5-100% in 0.1%-Schritten stufenlos einstellbar.

Heizmaterialien: Verschiedene Stahlkugeln (2.8, 0.8, 0.4 mm im Durchmesser, Material: 1.3541/1.4034) wurden von den Firmen REDHILL (Prag, Tschechien) und SUSTECH (Darmstadt) erhalten.

Rückdruckventile: Um einen definierten Überdruck im System gewährleisten zu können, wurden *in-line* Kartuschenventile des Typs BPR Assembly der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC (Oak Harbor, USA) verwendet. Dabei kamen Ventile mit definierten Drücken von 40 psi (2.76 bar), 75 psi (5.17 bar), 100 psi (6.89 bar), 250 psi (17.24 bar), 500 psi (34.47 bar),

750 psi (51.71 bar) und 1000 psi (68.95 bar) zum Einsatz. Als Ventilhalterungen wurden PEEK- (bis 25 bar) und Edelstahlfassungen (bis 50 bar) mit M28 Anschluss sowie Edelstahlfassungen mit UNF 10-32 Anschluss (bis 400 bar) verwendet.

Reaktoren: Für die verwendeten Glasreaktoren wurden Glasrohre mit den entsprechenden inneren und äußeren Durchmessern bei einem Glasbläser (PFEUFFER, Hannover) bestellt und mit Glasverschraubungen an beiden Enden versehen. Entsprechende Verschraubungskappen mit Reduziereinheiten (Bezeichnung: GL 14, Ø 1.6 mm) für HPLC-Schläuche wurden von der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) bezogen. Dabei wurden die enthaltenen Dichtringe auf Grund von Inkompatibilitäten mit aggressiven Chemikalien durch O-Ringe aus Kalrez[®] von ERIKS NORDOST GMBH (Hannover, Compound 6375, 2.57 x 1.78 mm) ersetzt. Für die verwendeten PEEK-Reaktoren wurden PEEK Stangen bestellt (ARTHUR KRÜGER KG, Barsbüttel, Stab Ketron PEEK 1000 Natur 1m, Ø 25 mm) und in der Werkstatt des Instituts für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover zu den entsprechenden Reaktoren und Verschraubungen verarbeitet. Die Verschraubungen wurden dabei so konzipiert, dass mit herkömmlichen HPLC-Fittings verschraubt werden konnte. Zur Dichtung wurden die Verschraubungen mit Teflonband umwickelt.

Stahlreaktoren: Für die Stahlreaktoren wurden Edelstahlrohre mit den Abmessungen 1/8“ X 0.028“, 1/4“ X 0.049“ sowie 3/8“ X 0.049“ und Verschraubungen aus Edelstahl 316 der Firma SWAGELOK (Salon, Ohio USA) verwendet, die von der Firma BEST FLUID GMBH (Hamburg) bezogen wurden.

Kupferreaktoren: Für die Kupferreaktoren wurden Kupferrohre mit den Abmessungen 1/8“ X 0.028“ und Verschraubungen aus Edelstahl 316 der Firma SWAGELOK (Salon, Ohio USA) verwendet, die von der Firma BEST FLUID GMBH (Hamburg) bezogen wurden.

Extraktor: Es wurden drei verschiedene Größen von Reaktoren verwendet. Für das Volumen von 3 und 5 mL wurden Reaktoren aus PEEK verwendet, die aus PEEK Stangen (ARTHUR KRÜGER KG, Barsbüttel, Stab Ketron PEEK 1000 Natur 1m, Ø 25 mm) in der Werkstatt des Instituts für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover zu den entsprechenden Reaktoren und Verschraubungen verarbeitet. Die Verschraubungen wurden so gearbeitet, dass herkömmliche HPLC-Fittings verwendet werden konnten. Für ein Fassungsvermögen von 120 mL wurde ein druckbeständiges Glasgefäß für eine MPCL-Säule der Firma BÜCHI LABORTECHNIK AG (Flawil, Schweiz) verwendet. Dieses wurde mit einer

Fritte am unteren Ende versehen und eine sich verjüngende Abdeckung an der Oberseite verwendet. Die Teile konnten mit herkömmlichen MPLC-Fittings verbunden werden.

Schlauchmaterial: Als Schlauchmaterial wurden standardmäßig PTFE-Schläuche der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) mit den Maßen 0.8 x 1.6 x 0.4 mm verwendet.

Stahlkapillaren: Verwendete Stahlkapillaren mit 1/16-Zoll Außendurchmesser und 0.25, 0.5 und 1.0 mm Innendurchmesser aus Edelstahl 316 wurden von TECHLAB GMBH (Braunschweig) erworben.

Injektionsventile: Zur Injektion wurden Rheodyne® 6-Wege Ventile mit Injektionsport der Firma IDEX CORPORATION (Lake Forest, USA) verwendet, die von der Firma TECHLAB GMBH (Braunschweig) bezogen wurden.

Komponenten zur computergestützten Reaktionsführung:

Steuerungssoftware: Zur Steuerung und Programmierung aller Geräte wurde das Programm LabVIEW 2014 (14.0 32 bit) der Firma NATIONAL INSTRUMENTS (Austin, USA) verwendet.

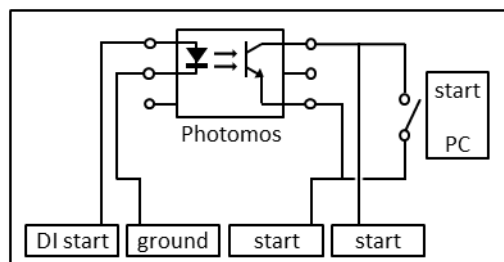
Hardwareinterface für digitale und analoge Ein- und Ausgangssignale: Zur Messung und Ausgabe von digitalen und analogen Signalen kamen die Geräte USB-6001 und cDAQ-9174, mit den Modulen NI 9211, NI 9263, NI 9401 und NI 9265, von der Firma NATIONAL INSTRUMENTS (Austin, USA) zum Einsatz. Der Anschluss an den PC erfolgte über USB, zur Datenübertragung der analogen und digitalen Signale wurden PVC-Zwillingsleitungen und Schlitzen LiY der Firma CONRAD ELECTRONIC (Hirschau) verwendet.

Anschluss eines einzelnen Thermoelements (Typ-K): Bei Verwendung eines einzelnen Thermoelements (Typ-K) erfolgte der Anschluss an den Computer über das USB-TC01 der Firma NATIONAL INSTRUMENTS (Austin, USA).

Anschluss der HPLC-Pumpen: Die Verbindung zum PC der HPLC-Pumpen erfolgte über die RS 232-Schnittstelle, die mit einem Übergangsstück RS 232 auf USB als serieller COM-port emuliert wurde.

Induktorsteuerungsbox: Zur An-/Aus-Schaltung des Induktors wurde ein Photomos 1A 2500 MA 60 V AQV252G der Firma PANASONIC (Kadoma, Japan) verwendet, das auf eine

Platine zusammen mit einem Ein-/Aus-Schalter zur manuellen Bedienung in einer Plastikbox verbaut wurde. Alle Teile wurden von CONRAD ELECTRONIC (Hirschau) erworben.



Komponenten zur Gasführung

Durchflussregler: Als Durchflussregler wurden F-201CV-20-RGD-33-V HI-TEC digitale Massendurchflussregler der Firma BRONKHORST MÄTTIG GMBH (Kamen) verwendet. Alle drei Geräte arbeiten mit 7-10 bar Vordruck und 5 bar Nachdruck, besitzen einen 6 mm Klemmringanschluss und werden über ein FLOW-BUS® System gesteuert. Die Durchflussregler lagen in den Varianten 0.2-10.0 mL_S/min (H₂), 0.2-10.0 mL_S/min (CO) und 0.5-25.0 mL_S/min (N₂) vor.

Durchflussregler-Steuerung: Zur Steuerung der Durchflussregler wurde ein E-7500-13-RDD HI-TEC Digitales Auswerte- und Regelsystem der Firma BRONKHORST MÄTTIG GMBH (Kamen) verwendet, das mit dem FLOW-BUS®-Protokoll arbeitet und über CAT5-Anschlüsse verbunden wird.

Gasrohrleitungen: Als Gasrohrleitungen wurden Edelstahlrohre mit 6 mm Außendurchmesser und 2 mm Wandstärke und Übergangsstücke aus Edelstahl 316 der Firma SWAGELOK (Salo, USA) verwendet, die von der Firma BEST FLUID GMBH (Hamburg) bezogen wurden.

11.2 Entwicklung einer Synthese im Durchflusssystem

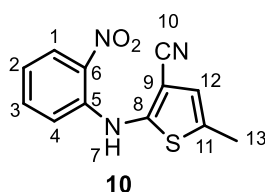
Einige der im Durchflusssystem durchgeführten Reaktionen wurden zunächst unter herkömmlichen Bedingungen in einem Glaskolben erprobt. Daher sind für diese Reaktionen jeweils zwei Reaktionsbedingungen angegeben.

Bei den Durchflussexperimenten wurde ein Reaktor (Glas, PEEK, oder Stahl) mit den entsprechenden Maßen, mit dem als Heizmaterial verwendeten Werkstoff sowie eventuell mit einem Festphasenreagenz, gefüllt. Die beiden Enden des Reaktors wurden mit Watte abgedichtet und mit Schraubkappen und Dichtungen versehen. Anschließend wurde der Reaktor in den Induktor eingespannt und bei Bedarf ein Rückdruckventil dahinter geschaltet. Danach wurde das System mit dem entsprechenden Lösungsmittel solange gespült, bis ein konstanter Fluss eingestellt war. Die entsprechende Temperatur wurde eingestellt und wieder bis Konstanz gespült. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch das System gepumpt. Mengen von 5.0 mL oder weniger wurden mit Hilfe einer Probenschleife, der vor den Reaktor geschaltet ist, eingebracht. Für größere Mengen an Reaktionslösung wurden diese direkt aus einem Vorratsgefäße entnommen. Nachdem die gesamte Reaktionslösung in das System eingebracht war, wurde reines Lösungsmittel durch das System gepumpt, um das gesamte Reaktionsvolumen aus dem System zu spülen. Zuletzt wurde die angegebene Aufarbeitung oder Analytik des Rohproduktes vorgenommen.

11.3 Reaktionen zur Mehrstufensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem

Die Nummerierung der Moleküle in der Synthese von Olanzapin folgt nicht den IUPAC-Regeln.

11.3.1 5-Methyl-2-(2'-nitrophenylamino)thiophen-3-carbonitril (**10**)



Darstellung im Glaskolben: 1-Iodo-2-nitrobenzol (**8**) (12.5 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Amino-5-methylthiophen-3-carbonitril (**9**) (6.9 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq) wurden in Essigsäureethylester (2.0 mL 0.025 M) gelöst. Pd₂dba₃ (Chloroformaddukt, 2.3 mg, 2.50 µmol, 0.05 Äq.), XantphosTM (3.4 mg, 5.90 µmol, 0.12 Äq.) und Tetrabutylammoniumacetat (75.0 mg, 0.25 mmol, 5.00 Äq.) wurden zugegeben und die Lösung 2 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser

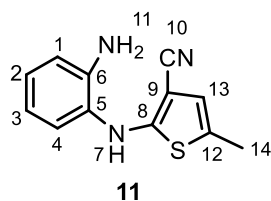
versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1:0 bis 85/15) lieferte die Titelverbindung **10** als Mischung aus roten und gelben Kristallen (Mischung aus zwei Kristalltypen von vier) (10.5 mg, 0.04 mmol, 89%).

Darstellung im Durchflusssystem: 1-Iodo-2-nitrobenzol (**8**) (12.5 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äq), 2-Amino-5-methylthiophen-3-carbonitril (**9**) (6.9 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äq), Pd₂dba₃ (Chloroformaddukt, 2.3 mg, 2.50 µmol, 0.05 Äq) und XantphosTM (3.4 mg, 5.90 µmol, 0.12 Äq.) wurden in Essigsäureethylester (2.0 mL, 0.025 M) gelöst. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.04 mL/min durch den Reaktor gepumpt. In einem zweiten Strom wurde eine 2/3 gesättigte Tetrabutylammoniumacetat-Lösung in Essigsäureethylester mit 0.02 mL/min kurz vor dem Reaktor der Reaktionslösung zugeführt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Stahlkugeln (0.8 mm) befüllt war und induktiv auf 50 °C (15 kHz, 132 PWM) aufgeheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.78 bar) geschaltet. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1:0 bis 85/15) lieferte die Titelverbindung **10** als Mischung aus roten und gelben Kristallen (Mischung aus zwei Kristalltypen von vier) (11.9 mg, 0.046 mmol, 92%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.61 (s, 1H, H-7), 8.25 (dd, *J*= 8.5, 1.5 Hz, 1H, H-1), 7.57-7.46 (m, 1H, H-3), 7.19 (dd, *J*= 8.5, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.01–6.91 (m, 1H, H-2), 6.78 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H, H-12), 2.47 (d, *J*= 0.8 Hz, 3H, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 149.1 (q, C-8), 141.4 (q, C-11), 136.35 (t, C-3), 136.31 (q, C-6), 126.8 (t, C-12), 124.1 (t, C-1), 120.0 (t, C-2), 116.2 (t, C-4), 113.8 (q, C-10), 104.8 (q, C-9), 15.7 (p, C-13) ppm; **Smp.:** 112 °C (Lit. 97 °C und 130 °C; durch die Mischung der beiden Kristallformen ergibt sich ein Wert für den Schmelzpunkt der zwischen den einzelnen Schmelzpunkten liegt); **HRMS (LCT):** *m/z* berechnet für C₁₂H₉N₃SO₂Na⁺: 282.0314 [M+Na]⁺, gefunden: 282.0313; Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁴

¹³⁴ X. He, U. J. Griesser, J. G. Stowell, T. B. Borchardt, Stephen R. Byrn, *J. Pharm. Science* **2001**, *90*, 371-388.

11.3.2 2-[(2-Aminophenyl)amino]-5-methylthiophen-3-carbonitril (**11**)



Darstellung im Glaskolben: Die Verbindung **10** (20.0 mg, 77.00 μmol , 1.00 Äq.) wurde in Essigsäureethylester (5.0 mL, 0.015 M) gelöst und 1-2 Tropfen dest. Wasser zugegeben. Pd/C (10 Gewichts-% Palladium, 7.5 mg, 0.09 Äq.) und Et_3SiH (123 μL , 0.77 mmol, 10.00 Äq.) wurden vorsichtig zugegeben und die Suspension 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde über eine Schicht Kieselgur abfiltriert. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäure= 1:0 bis 85/15) lieferte die Titelverbindung **11** als blassgelbe Kristalle (16.6 mg, 72.40 μmol , 94%).

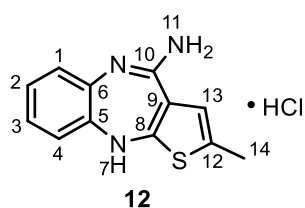
Darstellung im Durchflusssystem: Die Verbindung **10** (15.0 mg, 0.06 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Essigsäureethylester mit 1% vol. dest. Wasser (2.0 mL, 0.03 M) gelöst und Triethylsilan (92 μL , 0.58 mmol, 10.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.08 mL/min durch den Reaktor gepumpt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Watte und Pd/C (10.0 mg, 0.16 Äq.) befüllt war und durch einen Stahlblock auf 40 °C geheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) geschaltet. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäure= 1:0 bis 85/15) lieferte die Titelverbindung **11** als blassgelbe Kristalle (13.1 mg, 0.06 mmol, 97%).

Darstellung im Durchflusssystem als Mehrstufensynthese (2 Stufen): 1-Iodo-2-nitrobenzol (**8**) (18.0 mg, 0.07 mmol, 1.00 Äq), 2-Amino-5-methylthiophen-3-carbonitril (**9**) (10.0 mg, 0.07 mmol, 1.00 Äq), Pd_2dba_3 (3.3 mg, 3.60 μmol , 0.05 Äq) und XantphosTM (5.0 mg, 8.70 μmol , 0.12 Äq.) wurden in Essigsäureethylester (3.0 mL, 0.025 M) gelöst. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.04 mL/min durch den Reaktor gepumpt. In einem zweiten Strom wurde eine halb gesättigte Tetrabutylammoniumacetat-Lösung in Essigsäureethylester mit 0.02 mL/min kurz vor dem Reaktor der Reaktionslösung zugeführt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Stahlkugeln (0.8 mm) befüllt war und induktiv auf 50 °C (15 kHz, 138 PWM) aufgeheizt

wurde. Hinter dem Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) und zwei PEEK-Kartusche geschaltet. Die erste Kartusche war vertikal angeordnet, am Boden mit Watte ausgestattet und wurde mit dest. Wasser befüllt. Die zweite Kartusche wurde zu einem Viertel mit Silicagel befüllt und an den Enden mit Watte versehen. Der Reaktionsstrom wurde über ein T-Verbindungsstück mit einem Strom aus Triethylsilan in Essigsäureethylester (0.25 M, 0.02 mL/MIN) vereinigt und durch einen zweiten PEEK-Reaktor gepumpt (0.08 mL/min), der mit Watte und Pd/C (30.0 mg, 0.39 Äq.) befüllt war und durch einen Stahlblock auf 40 °C geheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) geschaltet. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäure= 1:0 bis 85/15) lieferte die Titelverbindung **11** als blassgelbe Kristalle (14.4 mg, 0.06 mmol, 87%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.20 (pd, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-1), 7.12-7.03 (m, 1H, H-3), 6.86-6.74 (m, 2H, H-2, 4), 6.46 (pd, *J*= 1.2 Hz, 1H, H-13), 6.25 (s, 1H, H-7), 3.83 (s, 2H, H-11), 2.26 (d, *J*= 1.1 Hz, 3H, H-14) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 161.7 (q, C-8), 141.5 (q, C-5), 127.9 (q, C-6), 127.8 (t, C-3), 125.4 (q, C-12), 125.0 (t, C-1), 122.4 (t, C-13), 119.6 (t, C-2), 117.1 (t, C-4), 116.1 (q, C-10), 87.3 (q, C-9), 15.1 (p, C-14) ppm; **Smp.:** 110 °C (kein Schmelzpunkt in der Literatur angegeben). **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C₁₂H₁₂N₃S⁺: 230.0752 [M+H]⁺, gefunden: 230.0754; Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁵

11.3.3 2-Methyl-10H-benzo[*b*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-4-amin [Amidin] (**12**)



Darstellung im Glaskolben: Die Verbindung **11** (15.0 mg, 0.07 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem 4:1-Lösungsmittelgemisch aus Essigsäureethylester und Methanol gelöst (5.0 mL 0.013 M) und ein Tropfen konzentrierte Salzsäure zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 6 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung unter verminderten Druck eingengt, der verbleibende Feststoff in wenig Methanol gelöst und anschließend das

¹³⁵ A. Leyva-Pérez, J. R. Cabrero-Antonino, A. Corma, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8203-8209.

Produkt mit Essigsäureethylester gefällt. Filtration und Waschen mit Essigsäureethylester ergab die Titelverbindung **12** als hellgelbes Pulver (16.0 mg, 0.06 mmol, 92%).

Darstellung im Durchflusssystem: Die Verbindung **11** (39.0 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Lösungsmittelgemisch Essigsäureethylester: Methanol 4:1 gelöst (2.0 mL 0.085 M) und ein Tropfen konzentrierte Salzsäure zugegeben. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.8 mL/min durch den Reaktor gepumpt. Als Reaktor wurde ein Wickelreaktor verwendet, der ein Volumen von 0.3 mL und eine Länge von 70 cm besaß und induktiv im Hochfrequenzfeld auf 80 °C Außentemperatur (140 °C Lösungsmitteltemperatur) geheizt wurde (5% @ 800 kHz). Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (250 psi, 16.7 bar) geschaltet. Die Reaktionsmischung wurde unter verminderten Druck eingengt, der verbleibende Feststoff in wenig Methanol gelöst und anschließend das Produkt mit Essigsäureethylester gefällt. Filtration und Waschen mit Essigsäureethylester ergab die Titelverbindung **12** als hellgelbes Pulver (44.5 mg, 0.17 mmol, 96%).

Darstellung im Durchflusssystem als Mehrstufensynthese (2 Stufen): Die Verbindung **10** (20.0 mg, 0.08 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Essigsäureethylester mit 1% vol. dest. Wasser (2.0 mL, 0.040 M) gelöst und Triethylsilan (123 µL, 0.77 mmol, 10.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.08 mL/min durch den Reaktor gepumpt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Watte und Pd/C (20.0 mg, 0.24 Äq.) befüllt war und durch einen Stahlblock auf 40 °C geheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) geschaltet. Der Reaktionsstrom wurde in einem Rundkolben aufgefangen und dort mit einem Strom von Salzsäure in Methanol vereinigt (0.02 mL/min). Nach Abschluss der Reduktion wurde die Mischung bei 80 °C für 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter verminderten Druck eingengt, der verbleibende Feststoff in wenig Methanol gelöst und anschließend das Produkt mit Essigsäureethylester gefällt. Filtration und Waschen mit Essigsäureethylester ergab die Titelverbindung **12** als hellgelbes Pulver (19.1 mg, 0.07 mmol, 93%).

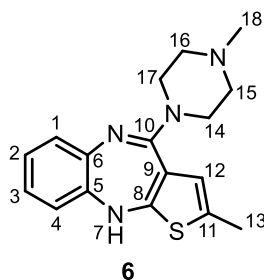
Kontinuierliche Darstellung im Durchflusssystem als Mehrstufensynthese (3 Stufen): 1-Iodo-2-nitrobenzol (**8**) (1.0 g, 4.00 mmol, 1.00 Äq.), 2-Amino-5-methylthiophen-3-carbonitril (**9**) (553 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äq.), Pd₂dba₃ (146 mg, 0.16 mmol, 0.04 Äq) und XantphosTM (208 mg, 0.36 mmol, 0.09 Äq.) wurden in Essigsäureethylester (150 mL, 0.027 M) gelöst. Ein Teil der Reaktionslösung wurde über 30 h aus dem Vorratsgefäß über

einen Frittenfilter entnommen und mit einer Flussrate von 0.03 mL/min durch den Reaktor gepumpt. In einem zweiten Strom wurde eine halb gesättigte Tetrabutylammoniumacetat-Lösung in Essigsäureethylester mit 0.03 mL/min kurz vor dem Reaktor der Reaktionslösung zugeführt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Stahlkugeln (0.8 mm) befüllt war und induktiv auf 50 °C (15 kHz, 138 PWM) aufgeheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde der *in-line* Extraktor mit 120 mL Fassungsvermögen dest. Wasser und ein mit Silicagel gefüllter PEEK-Reaktor geschaltet. Der Reaktionsstrom wurde über ein T-Verbindungsstück mit einem Strom aus Triethylsilan in Essigsäureethylester (0.6 M, 0.02 mL/MIN) vereinigt und durch einen zweiten PEEK-Reaktor gepumpt (0.08 mL/min), der mit Watte und Pd/C (30.0 mg, 0.01 Äq.) befüllt war und durch einen Stahlblock auf 40 °C geheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) geschaltet. Der Reaktionsstrom wurde in einem Spitzkolben aufgefangen, dort mit einem Strom von Salzsäure in Methanol vereinigt (0.02 mL/min). Das Gemisch wurde aus dem Spitzkolben durch einen Wickelreaktor (0.3 mL Volumen) mit 0.8 mL/min gepumpt, der induktiv im Hochfrequenzfeld auf 80 °C geheizt wurde (5% @ 800 kHz, 140 °C innen). Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (250 psi, 16.7 bar) geschaltet. Die Reaktionsmischung wurde unter verminderten Druck eingeeengt, der verbleibende Feststoff in wenig Methanol gelöst und anschließend dreimal mit Wasser aus Essigester extrahiert. Die vereinigten, wässrigen Phasen wurden mit etwas Natriumhydroxid versetzt und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Zugabe einer kleinen Menge konzentrierter Salzsäure, Filtration und Waschen mit Essigsäureethylester ergab die Titelverbindung **12** als hellgelbes Pulver (aus 200 mL Lösung 313 mg, 1.18 mmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, MeOH = 3.31 ppm): δ 7.14 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.05 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-2), 6.95 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-1), 6.81 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-4), 6.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-13), 2.31 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H-14) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, MeOD, MeOH = 49.0 ppm): δ 164.6 (q, C-8), 162.4 (q, C-10), 142.6 (q, C-5), 130.1 (q, C-6), 130.0 (q, C-12), 129.0 (t, C-3), 126.2 (t, C-2), 124.6 (t, C-1), 122.4 (t, C-13), 121.1 (t, C-4), 109.0 (q, C-9), 14.9 (p, C-14) ppm; **Smp.:** 162 °C. (Lit. 160-162 °C). **HRMS (LCT):** m/z berechnet für C₁₂H₁₂N₃S⁺: 230.0752 [M+H]⁺, gefunden: 230.0749; Daten stimmen mit der Literatur überein.¹³⁶

¹³⁶ AUSPEX PHARMACEUTICAL INC., U. S. Patent US2010/266711 A1, 2010.

11.3.4 Olanzapin (6)



Darstellung im Glaskolben mit Bortrifluoretherat: Die Verbindung **12** (20.0 mg, 0.08 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem 1:1-Lösungsmittelgemisch aus Methanol und *N*-Methylpiperazin (2.0 mL, 0.025 M) gelöst. Zur Lösung wurde Bortrifluoretherat in Methanol gegeben (1.2 mL, 0.075 M, 1.20 Äq.) und bei 120 °C 18 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde zur Reaktionslösung dest. Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol= 1:0 bis 90/10) lieferte die Titelverbindung **6** als leicht gelbes Öl (21.3 mg, 0.07 mmol, 91%).

Darstellung im Glaskolben mit Titanetraaisopropoxid auf Silicagel: Die Verbindung **12** (16.0 mg, 0.06 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem 1:1-Lösungsmittelgemisch aus Methanol und *N*-Methylpiperazin (2.0 mL, 0.017 M) gelöst. Zur Lösung wurde Tetraaisopropyltitanat auf Silicagel (100 mg) gegeben und bei 120 °C 20 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde zur Reaktionslösung dest. Wasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol= 1:0 bis 90/10) lieferte die Titelverbindung **6** als leicht gelbes Öl (17.3 mg, 0.06 mmol, 92%).

Darstellung im Durchflusssystem mit Bortrifluoretherat: Die Verbindung **12** (20.0 mg, 0.08 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem 1:1-Lösungsmittelgemisch aus Methanol und *N*-Methylpiperazin (2.0 mL, 0.025 M) gelöst. Zur Lösung wurde Bortrifluoretherat in Methanol gegeben (1.2 mL, 0.073 M, 1.20 Äq.). Die Lösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.06 mL/min durch den Reaktor gepumpt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Stahlkugeln (0.8 mm) befüllt war und induktiv

auf 75 °C (15 kHz, 280 PWM) geheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) geschaltet. Die Reaktionslösung wurde unter verminderten Druck eingeeengt, mit dest. Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 1:0 bis 90/10) lieferte die Titelverbindung **6** als leicht gelbes Öl (21.6 mg, 0.07 mmol, 92%).

Darstellung im Durchflusssystem Titanetraisopropoxid auf Silicagel: Die Verbindung **12** (20.0 mg, 0.08 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol:*N*-Methylpiperazin 2:1 (3.0 mL, 0.025 M) gelöst. Die Lösung wurde in die Probenschleife injiziert und mit einer Flussrate von 0.06 mL/min durch den Reaktor gepumpt. Als Reaktor wurde ein PEEK-Reaktor verwendet, der mit Stahlkugeln (0.8 mm) und Tetraisopropyltitanat auf Silicagel (200 mg) befüllt war und induktiv auf 75 °C (15 kHz, 280 PWM) geheizt wurde. Hinter den Reaktor wurde ein Rückdruckventil (100 psi, 6.7 bar) geschaltet. Die Reaktionslösung wurde unter verminderten Druck eingeeengt, mit dest. Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol= 1:0 bis 90/10) lieferte die Titelverbindung **6** als leicht gelbes Öl (19.6 mg, 0.06 mmol, 83%).³⁵

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.06-6.82 (m, 3 H), 6.60 (dd, *J*= 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.56 (t, *J*= 5.0 Hz, 4H), 2.54 (t, *J*= 4.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 3 H), 2.31 (d, *J*= 1.1 Hz, 3H) ppm; **Smp.:** 195 °C (Lit. 195-196 °C); **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C₁₇H₂₁N₄S⁺: 313.1487 [M+H]⁺, gefunden: 313.1486.

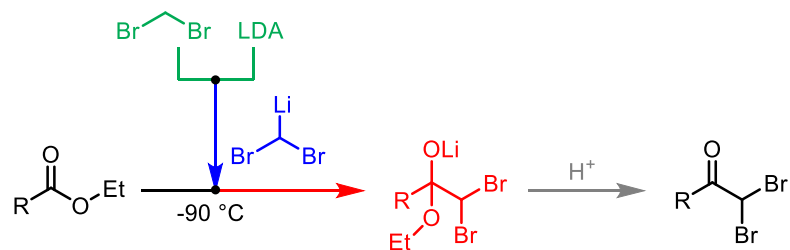
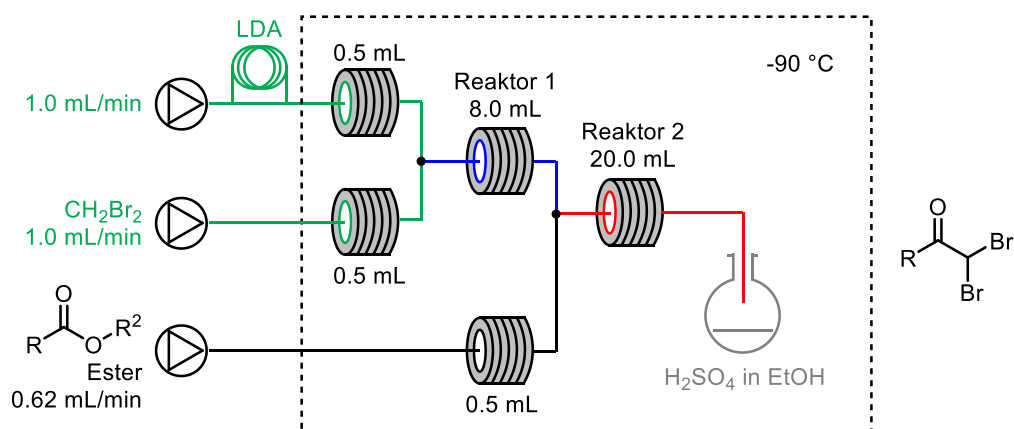
11.4 Reaktionen zur Tieftemperatursynthese zur Herstellung von α-Dibromketonen unter Durchflussbedingungen

11.4.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von dibromierten Methylketonen unter batch-Bedingungen:

N,N-Diisopropylamin (350 μL, 2.52 mmol, 2.40 Äq.) wurden in 3.0 mL THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium (1.44 mL, 1.60 m in Hexan, 2.31 mmol, 2.20 Äq.)

wurde langsam hinzutropft und die Lösung wurde langsam auf 0 °C aufgewärmt (LDA-Lösung). Methylbromid (170 µL, 2.31 mmol, 2.20 Äq.) wurde in einem zweiten Gefäß in 3.0 mL THF gelöst und auf -90 °C gekühlt. Die LDA Lösung wurde anschließend mit einer Transferkanüle zur Methylbromidlösung überführt und für 5 min bei -90 °C gerührt. Zu dem Gemisch wurde der Ester (1.05 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 2.0 mL THF, gegeben und für weitere 10 min bei -90 °C gerührt. Nach der Reaktion wurde die Mischung in 10 mL einer Schwefelsäurelösung (5% H₂SO₄ in Ethanol) bei -78 °C gegeben und mit 50 mL Diethylether verdünnt. Die Mischung wurde zweimal mit Salzsäurelösung (1 M, 30 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduzierten Druck eingengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether: Essigsäureethylester= 9:1) ergab das gewünschte Produkt.

11.4.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von dibromierten Methylketonen unter Durchflussbedingungen (24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 51, 53, 55, 57, 59, 61):



R - Alkyl, Aryl
R² - Me, Et

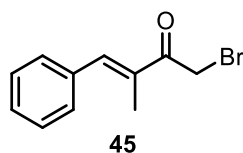
Die Probenschleife der ersten Pumpe der Vapourtec R2-Einheit wurde mit einer LDA-Stammlösung in THF (3.0 mL, 0.83 M, 2.49 mmol, 2.20 Äq.) und die Injektionsschleife der zweiten Pumpe mit einer Methylenbromid-Stammlösung in THF (3.0 mL, 0.83 M, 2.49 mmol, 2.20 Äq.) befüllt. Beide Lösungen wurden mit 1.0 mL/min gepumpt und mit aufgewickelten Schlauchstücken (0.5 mL), zusammen mit den restlichen Wickelreaktoren, auf -90 °C gekühlt. Beide Ströme wurden zusammengeführt und mit einem PEEK-T-Verbindungsstück (0.25 mm Innendurchmesser) vermischt. Anschließend erfolgte die Deprotonierung in dem ersten Wickelreaktor (8.0 mL). Nach 4 min wurde die dritte Pumpe gestartet und der Ester (1.05 mmol, 1.00 Äq.) in 2.0 mL THF bei 0.62 mL/min aus der Probenschleife zugepumpt. Die Esterlösung wurde mittels eines aufgewickelten Schlauchstücks (0.5 mL) auf -90 °C vorgekühlt und über ein weiteres PEEK-T-Verbindungsstück mit Strom aus dem ersten Reaktor vermischt. Die Reaktion erfolgte in dem zweiten Wickelreaktor (20.0 mL). Nach der Reaktion wurde die Mischung in einen Glaskolben bei -90 °C aufgefangen, in dem 10 mL einer Schwefelsäurelösung (5% H₂SO₄ in Ethanol) vorgelegt wurden. Die Mischung wurde mit 50 mL Diethylether verdünnt und anschließend zwei Mal mit Salzsäurelösung (1 M, 30 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduzierten Druck eingeeengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 9/1) ergab das gewünschte Produkt.

11.4.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von dibromierten Methylketonen unter Durchflussbedingungen im größeren Maßstab (38):

Die Probenschleife der ersten Pumpe der Vapourtec R2-Einheit wurde mit einer LDA-Stammlösung in THF (18.0 mL, 0.83 M, 14.94 mmol, 2.20 Äq.) befüllt und auf 0 °C gekühlt. In die Injektionsschleife der zweiten Pumpe wurde eine Methylenbromid-Stammlösung in THF (18.0 mL, 0.83 M, 14.94 mmol, 2.20 Äq.) gegeben. Beide Lösungen wurden mit 1.0 mL/min gepumpt und mit aufgewickelten Schlauchstücken (0.5 mL), zusammen mit den restlichen Wickelreaktoren, auf -90 °C gekühlt. Beide Ströme wurden zusammengeführt und mit einem PEEK-T-Verbindungsstück (0.25 mm Innendurchmesser) vermischt. Anschließend erfolgte die Deprotonierung in dem ersten Wickelreaktor (8.0 mL). Nach 4 min wurde die dritte Pumpe gestartet und der α -Methylzimtsäureethylester (1.19 g,

6.30 mmol, 1.00 Äq.) in 12.0 mL THF bei 0.62 mL/min zugepumpt. Die Esterlösung wurde mittels eines aufgewickelten Schlauchstücks (0.5 mL) auf -90 °C vorgekühlt und über ein weiteres PEEK-T-Verbindungsstück mit Strom aus dem ersten Reaktor vermischt. Die Reaktion erfolgte in dem zweiten Wickelreaktor (20.0 mL). Nach der Reaktion wurde die Mischung in einen Glaskolben bei -90 °C aufgefangen, in dem 60 mL einer Schwefelsäurelösung (5% H₂SO₄ in Ethanol) vorgelegt wurden. Die Mischung wurde mit 300 mL Diethylether verdünnt und anschließend zweimal mit Salzsäurelösung (1 M, 150 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde aus Dichlormethan umkristallisiert und mit 3.0 mL kaltem Dichlormethan gewaschen. Trocknen im Hochvakuum ergab das gewünschte Produkt als farblose Kristalle (1.74 g, 5.47 mmol, 87%).

11.4.4 1-Brom-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-on (**45**):

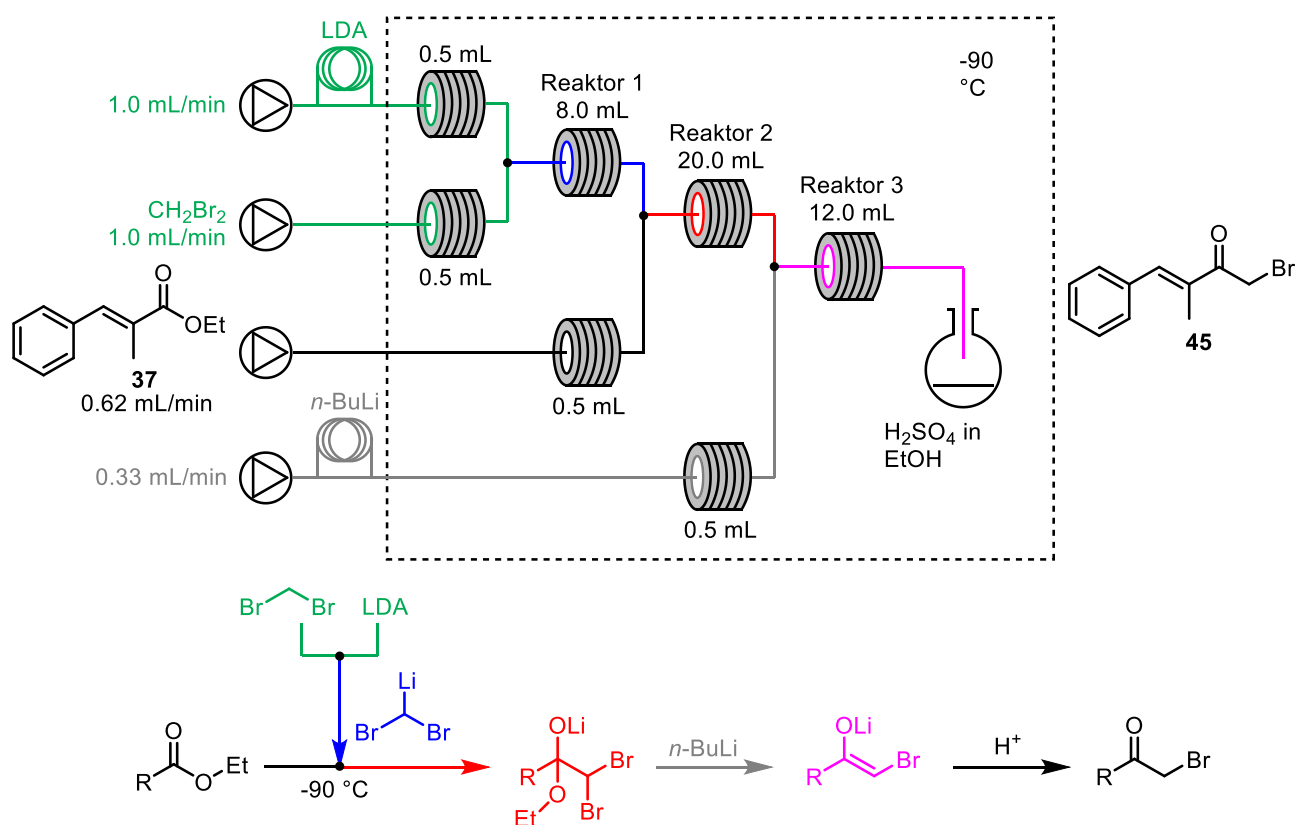


*Darstellung im Kolben ausgehend vom 1,1-Dibrom-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-on (**38**):* 1,1-Dibrom-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-on (**38**) (200 mg, 0.63 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 5.0 mL THF gelöst und auf -90 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde langsam *n*-Buthyllithium (0.6 mL, 1.60 m in Hexan, 0.95 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und für 5 min bei 90 °C gerührt. Die Mischung wurde in 5 mL einer Schwefelsäurelösung (5% H₂SO₄ in Ethanol) bei -78 °C gegeben und mit 25 mL Diethylether verdünnt. Die Mischung wurde zweimal mit Salzsäurelösung (1 M, 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduzierten Druck eingengt. Trocknen im Hochvakuum ergab die Titelverbindung **45** als leicht gelbes Öl (140 mg, 0.59 mmol, 93%).

Darstellung im Kolben ausgehend vom α -Methylzimtsäureethylester: *N,N*-Diisopropylamin (350 μ L, 2.52 mmol, 2.40 Äq.) wurden in 3.0 mL THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium (1.44 mL, 1.60 m in Hexan, 2.31 mmol, 2.20 Äq.) wurde langsam hinzuge tropft und die Lösung wurde langsam auf 0 °C aufgewärmt (LDA-Lösung).

Methylenbromid (170 μL , 2.31 mmol, 2.20 Äq.) wurde in einem zweiten Gefäß in 3.0 mL THF gelöst und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die LDA Lösung wurde anschließend mit einer Transferkanüle zur Methylenbromidlösung überführt und für 5 min bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zu dem Gemisch wurde der Ester **37** (1.05 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 2.0 mL THF, gegeben und für weitere 10 min bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde langsam *n*-Butyllithium (1.0 mL, 1.60 m in Hexan, 1.60 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und für 5 min bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach der Reaktion wurde die Mischung in 10 mL einer Schwefelsäurelösung (5% H_2SO_4 in Ethanol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben und mit 50 mL Diethylether verdünnt. Die Mischung wurde zweimal mit Salzsäurelösung (1 M, 30 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduzierten Druck eingedunstet. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 9/1) ergab die Titelverbindung **45** als leicht gelbes Öl (176 mg, 0.74 mmol, 70%).

Darstellung im Durchflusssystem:

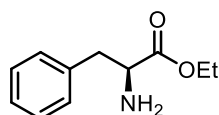


Die Probenschleife der ersten Pumpe der VAPOURTEC R2-Einheit wurde mit einer LDA-Stammlösung in THF (3.0 mL, 0.83 M, 2.49 mmol, 2.20 Äq.) und die Injektionsschleife der zweiten Pumpe mit einer Methylenbromid-Stammlösung in THF (3.0 mL, 0.83 M,

2.49 mmol, 2.20 Äq.) befüllt. Beide Lösungen wurden mit 1.0 mL/min gepumpt und mit aufgewickelten Schlauchstücken (0.5 mL), zusammen mit den restlichen Wickelreaktoren, auf -90 °C gekühlt. Beide Ströme wurden zusammengeführt und mit einem PEEK-T-Verbindungsstück (0.25 mm Innendurchmesser) vermischt. Anschließend erfolgte die Deprotonierung in dem ersten Wickelreaktor (8.0 mL). Nach 4 min wurde die dritte Pumpe gestartet und der α -Methylzimtsäureester **37** (200 mg, 1.05 mmol, 1.00 Äq.) in 2.0 mL THF bei 0.62 mL/min aus der Probenschleife zugepumpt. Die Esterlösung wurde mittels eines aufgewickelten Schlauchstücks (0.5 mL) auf -90 °C vorgekühlt und über ein zweites PEEK-T-Verbindungsstück mit Strom aus dem ersten Reaktor vermischt. Die Reaktion erfolgte in dem zweiten Wickelreaktor (20.0 mL). Nach 9 min wurde die vierte Pumpe gestartet und *n*-Butyllithium (1.0 mL, 1.60 m in Hexan, 1.50 Äq.) wurde bei 0.33 mL/min aus der Probenschleife zugegeben. Die *n*-Butyllithiumlösung wurde mittels eines aufgewickelten Schlauchstücks (0.5 mL) auf -90 °C vorgekühlt und über ein drittes PEEK-T-Verbindungsstück mit Strom aus dem zweiten Reaktor vermischt. Der Halogen-Lithiumaustausch erfolgte in dem dritten Wickelreaktor (12.0 mL). Nach der Reaktion wurde die Mischung in einen Glaskolben bei -90 °C aufgefangen, in dem 10 mL einer Schwefelsäurelösung (5% H₂SO₄ in Ethanol) vorgelegt wurden. Die Mischung wurde mit 50 mL Diethylether verdünnt und anschließend zweimal mit Salzsäurelösung (1 M, 30 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduzierten Druck eingengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 9/1) ergab die Titelverbindung **45** als leicht gelbes Öl (188 mg, 0.79 mmol, 75%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.59 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 193.5, 141.2, 135.23, 134.6, 129.9, 129.1, 128.6, 30.3, 12.4 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₁H₁₂OBr: 239.0072 [M+H]⁺, gefunden: 239.0064.

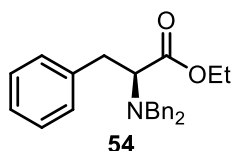
11.4.5 Phenylalaninethylester:



Phenylalanin (2.0 g, 12.00 mmol, 1.00 Äq) wurde in 20 mL Ethanol dispergiert und mit 0.5 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Esterbildung erfolgte unter Mikrowelleneinstahlung bei 120 °C über 2 h. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 30 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter reduzierten Druck eingengt. Trocknen unter Hochvakuum ergab das gewünschte Produkt als gelbes Öl (1.17 g, 6.00 mmol, 50%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.44-6.98 (m, 5H), 4.16 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J*= 7.9, 5.3 Hz, 1H), 3.18-2.77 (m, 2H), 1.23 (t, *J*= 7.1 Hz) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 174.8, 137.2, 129.3, 128.5, 126.7, 60.8, 55.8, 41.0, 14.1 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₁H₁₆NO₂: 194.1181 [M+H]⁺, gefunden: 194.1178.

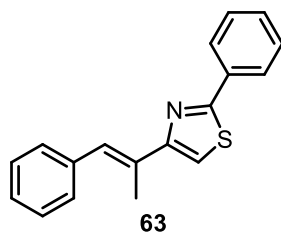
11.4.6 *N,N*-Dibenzylphenylalaninethylester (**54**):



Phenylalaninethylester (483 mg, 2.50 mmol, 1.00 Äq.), Benzylbromid (1.28 g, 7.50 mmol, 3.00 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (1.05 g, 12.5 mmol, 5.00 Äq.) wurden in 10 mL THF gelöst. Die Reaktion erfolgte unter Mikrowelleneinstahlung bei 100 °C über 2 h. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 20 mL Wasser und 2 mL Methanol versetzt. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 7/3) ergab die Titelverbindung **54** als gelbes Öl (270 mg, 0.73 mmol, 29%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.36-7.14 (m, 13H), 7.02 (dd, *J*= 6.8, 2.7 Hz, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.96 (d, *J*= 14.1 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*= 14.0 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.30 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 172.3, 139.4, 138.3, 129.5, 128.8, 128.2, 128.2, 127.0, 126.3, 62.4, 60.2, 54.5, 35.8, 14.6 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₂₅H₂₇NO₂: 374.2120 [M+H]⁺, gefunden: 374.2115.

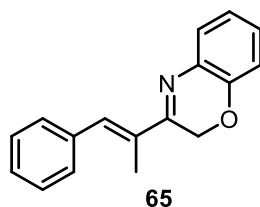
11.4.7 (*E*)-2-phenyl-4-(1-phenylprop-1-en-2-yl)thiazol (**63**):



1-Brom-4-phenylbut-3-en-2-on (**45**) (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) und Thiobenzamid (**62**) (61 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 5 mL Ethanol gelöst und 2 h bei 85 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel bei verminderten Druck eingeeengt und Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 8/2) ergab die Titelverbindung **63** (108 mg, 0.39 mmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 8.42-8.26 (d, *J*= 8.16 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.20 (m, 9H), 2.35 (s, 3H). Daten stimmen mit Literatur überein.¹³⁷

11.4.8 (*E*)-3-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-2H-benzo[1,4]oxazin (**65**):



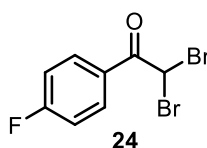
¹³⁷ a) S. Kamisuki, T. Shirakawa, A. Kugimiya, L. Abu-Elheiga, H.-Y. P. Choo, K. Yamada, H. Shimogawa, S. J. Wakil, M. Uesugi, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4923-4927; b) H. Takao, D. Wang, S. Kikuchi, K. Imafuki, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 723.

2-Aminophenol (**64**) (44 mg, 0.42 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 3 mL Dichlormethan gelöst und Kaliumcarbonatlösung (3.0 mL, 20% in H₂O, 4.34 mmol, 10.30 Äq.), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (1 mg, katalytisch) und 1-Brom-4-phenylbut-3-en-2-on (**45**) (100 mg, 0.42 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 1 mL Dichlormethan, wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 15 mL Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wurde mit Wasser (15 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Die Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 8/2) ergab das gewünschte Produkt (44 mg, 0.18 mmol, 42%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.41 (m, 5H), 7.32 (m, *J*= 5.3, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (tt, *J*= 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, *J*= 7.4, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 6.92 (dt, *J*= 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 160.4, 146.4, 136.6, 135.9, 134.0, 133.7, 129.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 122.2, 115.4, 62.3, 14.1 ppm; Daten stimmen mit Literatur überein.¹³⁸

Die Folgenden Verbindungen wurden nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von dibromierten Methylketonen unter Durchflussbedingungen hergestellt:

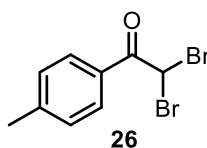
11.4.9 2,2-Dibrom-1-(4-fluorphenyl)ethan-1-on (**24**):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 8,22-8.09 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.63 (s, 1H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 184,5, 167,6, 132,7, 127,1, 116,3, 39,4 ppm; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₆OBr₂: 294.8769 [M+H]⁺, gefunden: 294.8764.

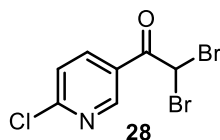
¹³⁸ K. Gao, C.-B. Yu, D.-S. Wang, Y.-G. Thou, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 483-488.

11.4.10 2,2-Dibrom-1-(4-Methylphenyl)ethan-2-on (**26**):



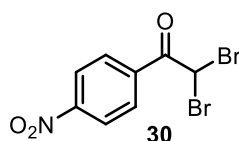
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.88 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.42 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 190.9, 145.0, 131.5, 129.5, 129.0, 30.9, 21.7 ppm; **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C₉H₈Br₂ONa: 312.8834 [M+Na]⁺, gefunden: 312.8827.

11.4.11 2,2-Dibrom-1-(6-chlorpyridin-3-yl)ethan-1-on (**28**):



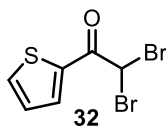
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 9.13 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*= 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 183.9, 156.7, 151.3, 139.8, 125.5, 124.7, 53.4 ppm; **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C₇H₅NOCIBr₂: 311.8426 [M+H]⁺, gefunden: 311.8415.

11.4.12 2,2-Dibrom-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-on (**30**):



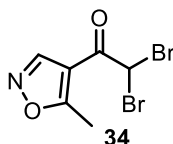
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 8.38-8.28 (m, 4H), 6.60 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 184.5, 150.8, 135.6, 130.7, 123.9, 38.8 ppm.

11.4.13 2,2-Dibrom-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-on (**32**):



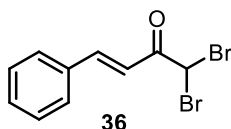
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.99 (d, 3J_{HH} = 3.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 5.0Hz, 1H), 7.23-7.15 (dd, J= 5.0, 3.8 Hz 1H), 6.50 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 179.7, 136.5, 134.7, 134.7, 128.5, 39.0 ppm; **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₆H₅OSBr₂: 282.8428 [M+H]⁺, gefunden: 282.8419.

11.4.14 2,2-dibrom-1-(5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (**34**):



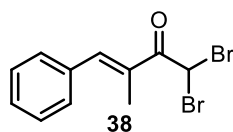
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 8.85 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.77 (s, 3H) ppm.

11.4.15 (E)-1,1-Dibrom-4-phenylbut-3-en-2-on (**36**):



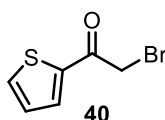
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.88 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (d, J= 2.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.94 (s, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 185.5, 147.7, 133.9, 131.5, 129.0, 128.9, 117.8, 42.69 ppm; **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₁₀H₈Br₂ONa: 324.8834 [M+Na]⁺, gefunden: 324.8828.

11.4.16 (*E*)-1,1-Dibrom-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-on (**38**):



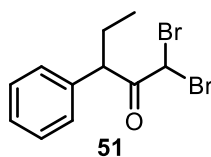
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.50-7.33 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 188.3, 141.9, 134.8, 131.4, 130.0, 129.5, 128.7, 39.5, 14.2 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₁H₁₀Br₂ONa: 338.8991 [M+Na]⁺, gefunden: 338.8978.

11.4.17 2-Brom-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-on (**40**):



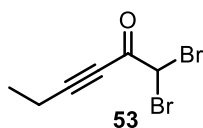
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.80 (d, *J*= 3.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*= 4.9, 3.8 Hz), 4.36 (s, 2H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 184.3, 140.7, 135.2, 133.5, 128.4, 30.6 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₆H₆OSBr 204.9323 [M+H]⁺, gefunden: 204.9323.

11.4.18 1,1-Dibrom-3-phenylpentan-2-on (**51**):



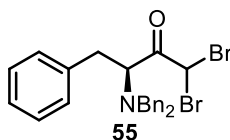
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.40-7.21 (m, 5H), 5.87 (s, 1H), 4.16 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 0.89 (td, *J*= 7.3, 1.9 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 195.3, 137.9, 129.1, 128.3, 127.9, 54.7, 42.6, 27.3, 11.9 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₁H₁₂Br₂ONa: 340.9147 [M+Na]⁺, gefunden: 340.9137.

11.4.19 1,1-Dibromhex-3-yn-2-on (53):



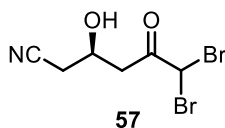
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 5.84 (s, 1H), 2.59-2.40 (q, *J*= 7.29 Hz, 2H), 1.38-1.15 (t, *J*= 6.93 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 173.5, 102.5, 75.0, 42.6, 13.0, 12.4 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₆H₇Br₂O: 252.8864 [M+H]⁺, gefunden: 252.8867.

11.4.20 (*S*)-1,1-Dibrom-3-(dibenzylamino)-4-phenylbutan-2-on (55):



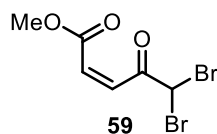
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.61-7.01 (m, 15H), 6.10 (s, 1H), 4.00 (dd, *J*= 9.7, 3.9 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.37-2.84 (m, 2H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 222.5, 138.3, 137.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 127.7, 126.4, 63.6, 54.4, 41.8, 29.0 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₂₄H₂₄NOBr₂: 500.0225 [M+H]⁺, gefunden: 500.0228.

11.4.21 (*R*)-6,6-Dibrom-3-hydroxy-5-oxohexannitril (57):



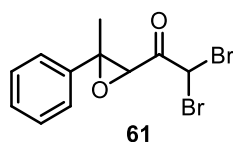
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 4.53-4.39 (p, *J*= 5.78 Hz, 1H), 3.37-3.22 (m, 2H), 3.12-2.82 (s, 1H), 2.74 - 2.59 (dd, *J*= 5.8, 1.7 Hz, 2H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 195.6, 116.6, 64.2, 41.8, 40.5, 25.2 ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₆H₇NO₂Br₂Na: 305.8736 [M+Na]⁺, gefunden: 305.8731; *m/z* berechnet für C₆H₆NO₂Br₂ 281.8771 [M-H]⁻, gefunden: 281.8773.

11.4.22 Methyl-(Z)-5,5-dibrom-4-oxopent-2-enoat (**59**):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 6.97 (d, *J*= 11.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J*= 11.8, 1.2 Hz, 1H), 6.22 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 187.2, 165.6, 153.2, 128.8, 52.6, 42.7 ppm; **HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C₆H₇O₃Br₂: 284.8762 [M+H]⁺, gefunden: 284.8771.

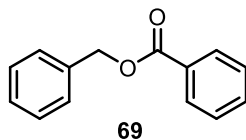
11.4.23 2,2-Dibrom-1-(3-methyl-3-phenyloxiran-2-yl)ethan-1-on (**61**):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.49-7.24 (m, 5H), 5.95 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 1.68 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 222.52, 140.0, 128.7, 128.6, 126.5, 66.5, 62.8, 39.5, 25.0 ppm.

11.5 Reaktionen zur Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in einem Durchflusssystem im wässrigen Medium

11.5.1 Allgemeine Vorschrift für die Synthese von Benzylbenzoat (**69**) unter Durchflussbedingungen:



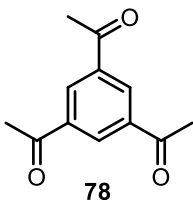
Darstellung im Durchflusssystem: Benzylchlorid (**67**) (100 μL, 0.87 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 2.5 mL Toluol gelöst und mit Natriumbenzoat (**68**) (125.0 mg, 0.87 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 2.5 mL destilliertes Wasser, vermischt. Die Mischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) mit Wasser gepumpt. Der Reaktor wurde induktiv geheizt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit

Essigester (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde direkt vermessen.

11.5.2 Allgemeine Vorschrift für die FRIEDEL-CRAFTS Reaktion unter Durchflussbedingungen (72), (73), (74), (75), (76):

Darstellung im Durchflusssystem: Benzylchlorid (67) (100 μ L, 0.87 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 2.5 mL des organischen Lösungsmittels gelöst und mit 2.5 mL destilliertes Wasser vermischt. Die Mischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) mit Wasser gepumpt. Der Reaktor wurde mittels Mittelfrequenzfeld auf bei 220% PWM geheizt und bei 50 bar betrieben. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Essigester (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde direkt vermessen.

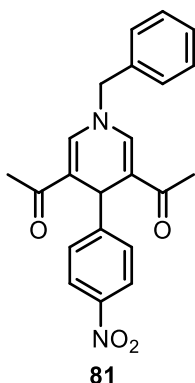
11.5.3 Triacetylbenzol (78):



Darstellung im Durchflusssystem: *Trans*-4-methoxy-3-buten-2-on (77) (100 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq., 1.0 M) wurde in 1.0 mL Wasser gelöst. Die Lösung wurde vor 3.0 mL Toluol in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL), mit 0.8 mL/min Wasser gepumpt (45 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors auf 240 °C (230% PWM) geheizt. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester extrahiert (3 x 5 mL), die vereinigten, organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Trocknen im Hochvakuum ergab die Titelverbindung **78** als farblose Kristalle (60 mg, 0.29 mmol, 89%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 8.70 (s, 3H), 2.71 (s, 9H) ppm; Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸¹

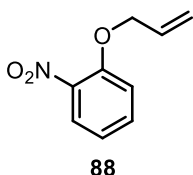
11.5.4 Dihydropyridin **81**:



Darstellung im Durchflusssystem: *Trans*-4-methoxy-3-buten-2-on (**77**) (100 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq., 0.5 M), 4-Nitrobenzaldehyd (**79**) (150 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Benzylamin (**80**) (75 μ L, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) wurden in 2.0 mL Toluol und 1.5 mL Wasser gelöst. Die Mischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL), mit 0.2 mL/min Wasser gepumpt (45 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors auf 180 °C (160% PWM) geheizt. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester extrahiert (3 x 10 mL), die vereinigten, organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeeengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester= 3/1 bis 1/1) lieferte die Verbindung **81** als gelbes Öl (152 mg, 0.40 mmol, 81%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.32 (dd, J = 11.1, 9.6 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.14 (s, J = 5.5 Hz, 6H) ppm; stimmt mit der Literatur überein.⁸²

11.5.5 1-(Allyloxy)-2-nitrobenzol (**88**):

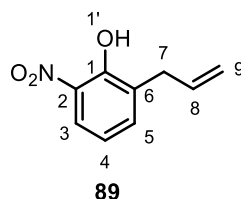


Darstellung im Kolben: 2-Nitrophenol (2.0 g, 14.38 mmol, 1.00 Äq., 0.25 M) wurde zusammen mit Kaliumcarbonat (6.0 g, 43.14 mmol, 3.00 Äq.) in 60 mL

N,N-Dimethylformamid gegeben. Zu der Mischung wurde langsam Allylbromid getropft (2.5 mL, 28,75 mmol, 2.00 Äq.) und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 120 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und dreimal mit je 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 60 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1/99 bis 3/97) lieferte die Titelverbindung **88** als gelbes Öl (2.12 g, 11.79 mmol, 82%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 2.49 ppm): δ 7.87 (dd, *J*= 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J*= 8.4, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*= 8.4, 1H), 7.05 (ddd, *J*= 7.7, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.07 (ddt, *J*= 17.3, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 5.52 (ddt, *J*= 17.3, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 5.36 (ddt, *J*= 10.6, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J*= 5.1, 1.5 Hz, 2H) ppm; stimmt mit der Literatur überein.¹³⁹

11.5.6 2-Allyl-6-nitrophenol:

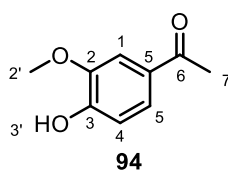


Darstellung im Durchflusssystem: 1-(Allyloxy)-2-nitrobenzol (50 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 0.2 mL Toluol gelöst und zusammen mit 1.0 mL destilliertem Wasser in einer Spritze aufgenommen. Das Gemisch wurde über die Probenschleife durch einen 1/8-Zoll Wickelreaktor (V= 1.2 mL) mit 0.4 mL/min Wasser gepumpt (45 bar) und in einem Glaskolben aufgefangen. Der Reaktor wurde mittels eines Hochfrequenzinduktors (300 kHz) auf 260 °C geheizt. Die Temperaturermittlung erfolgte per IR-Pyrometer und die Temperaturkontrolle über LabVIEW. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester extrahiert (3 x 15 mL). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1/99 bis 2/98) lieferte die Titelverbindung **89** als gelbes Öl (43.2 mg, 0.24 mmol, 86%).

¹³⁹ Z. A. Bredikhina, A. V. Kurenkov, O. A. Antonovich, A. V. Pashagin, A. A. Bredikhin, *Tetrahedron: Asym.* **2014**, 25, 1015-1021.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 2.49 ppm): δ 10.95 (s, 1H, H-1'), 7.99 (dd, *J*= 8.6, 1.7 Hz, 1H, H-3), 7.46 (dd, *J*= 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-5), 6.92 (dd, *J*= 8.5, 7.4 Hz, 1H, H-4), 6.06-5.90 (m, 1H, H-8), 5.14 (t, *J*= 1.3 Hz, 1H, H-9), 5.11 (dq, *J*= 8.3, 1.5 Hz, 1H, H-9), 3.48 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H, H-7); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): 153.4 (C-1), 137.6 (C-5), 135.2 (C-8), 133.7 (C-2), 131.5 (C-6), 123.2 (C-3), 119.6 (C-4), 116.9 (C-9), 33.8 (C-7); **HRMS (LCT)**: *m/z* berechnet für C₁₅H₁₉FN₂OCl⁺ 297.1170 [M+H]⁺, gefunden: 297.1168.

11.5.7 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)ethan-1-on (**94**):

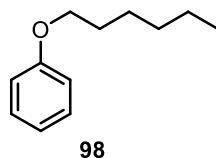


Darstellung im Kolben: 2-Methoxyphenylacetat (**95**) (250 μL, 1.70 mmol, 1.00 Äq., 0.68 M) wurde zu einer Mischung aus 2.0 mL Dichlormethan, Methansulfonsäure (440 μL, 6.73 mmol, 4.00 Äq.) und Phosphor(V)-oxid (62 mg, 0.43 mmol, 0.25 Äq.) gegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und dreimal mit 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1/9 bis 3:7) lieferte das Produkt als leicht braune Kristalle (208 mg, 1.25 mmol, 74%).

Darstellung im Durchflusssystem: 2-Methoxyphenylacetat (**95**) (250 μL, 1.70 mmol, 1.00 Äq., 0.92 M) wurde in einer Mischung aus 1.5 mL Dichlormethan und Methansulfonsäure (350 μL, 5.39 mmol, 3.20 Äq.) gelöst. Die Lösung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen PEEK-Reaktor (3.0 mL), der mit Stahlkugeln (0.8 mm) befüllt war, mit 0.2 mL/min Dichlormethan gepumpt (21 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors bei 230% PW) geheizt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1/9 bis 3/7) lieferte das Produkt als leicht braune Kristalle (213 mg, 1.28 mmol, 75%).

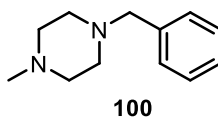
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.52 (td, *J*= 4.4, 1.9 Hz, 2H, H-1,5), 6.98-6.88 (m, 1H, H-4), 6.39 (s, 1H, H-3'), 3.92 (s, 3H, H-2'), 2.54 (s, 3H, H-7) ppm; **Smp.:** 113.5 °C; **HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C₉H₁₀O₃⁺ 166.0630 [M]⁺, gefunden: 166.0626; stimmt mit der Literatur überein.¹⁴⁰

11.5.8 Hexyloxybenzol (**98**):



Darstellung im Durchflusssystem: Phenol (**96**) (67.0 mg, 0.71 mmol, 1.00 Äq.) und 1-Bromhexan (**97**) (100 µL, 0.71 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 2.0 mL Toluol gelöst und mit der Alkalibase (0.85 mmol, 1.20 Äq.), gelöst in 2.0 mL destilliertes Wasser, vermischt. Die Mischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) mit Wasser bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde mittels Mittelfrequenzfeld auf bei 220% PWM geheizt und bei 50 bar betrieben. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Essigester (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde direkt vermessen.

11.5.9 1-Benzyl-4-methylpiperazin (**100**):

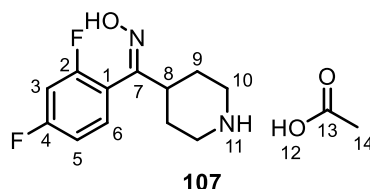


Darstellung im Durchflusssystem: N-Methylpiperazin (**99**) (100 µL, 0.90 mmol, 1.00 Äq.) und Benzylchlorid (**67**) (100 µL, 0.90 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 3.0 mL Toluol gelöst und mit der Lithiumhydroxid Monohydrat (56.0 mg, 1.08 mmol, 1.20 Äq.), gelöst in 3.0 mL destilliertes Wasser, vermischt. Die Mischung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) mit Wasser gepumpt. Der Reaktor wurde mittels Mittelfrequenzfeld auf bei 220% PWM geheizt und bei 50 bar betrieben. Die

¹⁴⁰ R. Murata, K. Hirano, M. Uchiyama, *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 1286-1290.

Reaktionslösung wurde anschließend mit Essigester (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde direkt vermessen.

11.5.10 (Z)-(2,4-Difluorphenyl)(piperidin-4-yl)methanonoximacetat (**107**):

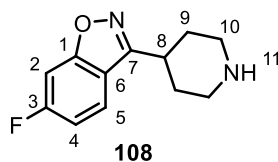


Darstellung im Kolben: Hydroxylaminhydrochlorid (240 mg, 3.45 mmol, 1.50 Äq.) wurde in einer Mischung aus 2.4 mL Ethanol und 0.5 mL Wasser suspendiert. Zum Gemisch wurde Natriumhydroxid (230 mg, 5.75 mmol, 2.50 Äq.) und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 4-(2,4-Difluorbenzoyl)piperidinhydrochlorid (**106**) (600 mg, 2.29 mmol, 1.00 Äq., 0.66 M) und Essigsäure (0.5 mL, 8.70 mmol, 3.80 Äq.) zugegeben. Es wurde für 6 h bei 90 °C gerührt und 1 h bei Raumtemperatur. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 x 1.0 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wurde die Titelverbindung **107** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (640 mg, 2.13 mmol, 93%).

Darstellung im Durchflusssystem: 4-(2,4-Difluorbenzoyl)piperidinhydrochlorid **106** (1.2 g, 4.58 mmol, 1.00 Äq., 0.66 M) und Hydroxylaminhydrochlorid (480 mg, 6.90 mmol, 1.50 Äq.) wurden in einer Mischung aus 5.4 mL Dichlormethan und 0.62 mL Natriumhydroxid-Lösung (50%, 11.46 mmol, 2.50 Äq.) gelöst. Es wurden 1.0 mL Essigsäure (17.6 mmol, 3.80 Äq.) zugegeben und die Mischung wurde in die Probenschleife injiziert und mit Wasser bei 0.166 mL/min (10 mL/h) durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) gepumpt (20 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors auf 175 °C (133 PWM) geheizt. Nach der Reaktion wurde das Gemisch für 1 h stehen gelassen, der Feststoff abfiltriert und mit Ethanol (2 x 2.0 mL) gewaschen. Nach 16 h wurde ein weiteres Mal der Feststoff abfiltriert und mit Ethanol (2 x 1.0 mL) gewaschen. Die vereinigten Produkte wurden im Hochvakuum getrocknet und die Titelverbindung **107** wurde als farblose Kristalle erhalten (1.2 g, 4.00 mmol, 87%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 2.49 ppm): δ 7.29-7.21 (m, 2H, H-5,6), 7.11 (td, *J*= 8.5, 2.5 Hz, 1H, H-2), 2.96 (d, *J*= 12.3 Hz, 2H, H-10), 2.57-2.44 (m, 3H, H-8,10), 1.82 (s, 3H, H-14), 1.71-1.61 (m, 2H, H-9), 1.37 (qd, *J*= 12.3, 3.9 Hz, 2H, H-9); **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 40.45 pp): δ 174.1 (C-13), 163.04 (dd, *J*= 246.7, 12.1 Hz, C-3), 159.52 (dd, *J*= 247.8, 12.4 Hz, C-1), 154.57 (d, *J*= 3.2 Hz, C-7), 131.32 (dd, *J*= 10.2, 6.4 Hz, C-5), 119.70 (dd, *J*= 19.2, 4.2 Hz, C-6), 112.34 (dd, *J*= 21.3, 4.1 Hz, C-4), 104.79 (t, *J*= 26.2 Hz, C-2), 45.4 (C-10), 41.7 (C-8), 29.7 (C-9), 23.6 (C-14); **Smp.:** Zersetzung ab 210 °C; **HRMS (LCT):** *m/z* berechnet für C₁₂H₁₅F₂N₂O⁺ 241.1152 [M-OAc]⁺, gefunden: 241.1149.

11.5.11 6-Fluor-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol (**108**):

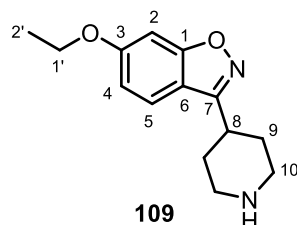


Darstellung im Kolben: (2,4-Difluorophenyl)piperidin-4-ylmethanonoximacetat (**107**) (100 mg, 0.33 mmol, 1.00 Äq., 0.66 M) wurde in 0.5 mL Kaliumhydroxid-Lösung (50%, 5.35 mmol, 20.00 Äq.) gelöst. Die Mischung wurde 1 h bei 110 °C gerührt, mit 3.0 mL Wasser verdünnt und mit Toluol extrahiert (3 x 5.0 mL). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Umkristallisation des erhaltenen Feststoffs aus Ether ergab die Titelverbindung (**108**) als farblose Kristalle (20.3 mg, 0.09 mmol, 28%).

Darstellung im Durchflusssystem: (2,4-Difluorophenyl)piperidin-4-ylmethanonoximacetat (**107**) (500 mg, 1.67 mmol, 1.00 Äq., 0.21 M) wurde in 6.0 mL Ethanol gelöst und zur Lösung wurden 2.0 mL Kaliumhydroxid-Lösung (50%, 21.40 mmol, 12.85 Äq.) gegeben. Die Lösung in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL), mit 0.2 mL/min Wasser gepumpt (20 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors auf 110 °C (114% PWM) geheizt. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester extrahiert (3 x 25 mL). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Umkristallisation des erhaltenen Feststoffs aus Ether ergab die Titelverbindung **108** als farblose Kristalle (322.7 mg, 1.46 mmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 2.49 ppm): δ 8.41 (s, 1H, H-11), 8.05 (dd, *J*= 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*= 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.27 (dd, *J*= 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.44 (tt, *J*= 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*= 12.7 Hz, 2H), 2.95 (td, *J*= 12.4, 2.8 Hz, 2H), 2.10 (dd, *J*= 13.5, 2.6 Hz, 2H), 1.99 (ddd, *J*= 15.7, 12.8, 3.9 Hz, 2H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 40.45 pp): δ 164.63 (d, *J*= 248.0 Hz, C-3), 164.01 (d, *J*= 14.2 Hz, C-1), 161,6 (C-7), 124.63 (d, *J*= 11.3 Hz, C-5), 117.9 (d, *J*= 1.2 Hz, C-6), 113.6 (d, *J*= 25.3 Hz, C-4), 98.4 (d, *J*= 27.4 Hz, C-2), 44.0 (C-10), 32.6 (C-8), 28.4 (C-9) ppm; **Smp.:** 119.3 °C; **HRMS (LCT):** *m/z* berechnet für C₁₂H₁₄FN₂O⁺ 221.1090 [M+H]⁺, gefunden: 221.1091.

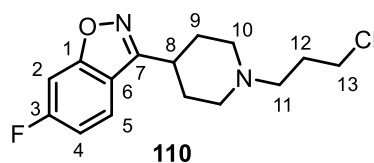
11.5.12 6-ethoxy-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazole (**109**):



Darstellung im Durchflusssystem: (Z)-(2,4-difluorophenyl)(piperidin-4-yl)methanoximacetat (**107**) (100 mg, 0.33 mmol, 1.00 Äq., 0.11 M) wurde in 2.0 mL Ethanol und 1.0 mL Kaliumhydroxid-Lösung (50%, 10.70 mmol, 32.4 Äq.). Die Lösung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) mit 0.2 mL/min Wasser gepumpt (21 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors auf 255 °C (160% PWM) geheizt. Die Reaktionslösung wurde mit Essigester extrahiert (3 x 10 mL), die vereinigten, organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Die Titelverbindung **109** wurde nach dem Trocknen unter Hochvakuum als hell gelbes Öl erhalten (58.8 mg, 0.24 mmol, 72%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃= 7.26 ppm): δ 7.56 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, H-5), 6.94 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.86 (dd, *J*= 8.7, 2.1 Hz, 1H, H-4), 4.07 (q, *J*= 7.0 Hz, 2H, H-1'), 3.32-3.08 (m, 3H, H-8/10), 2.80 (t, *J*= 11.4 Hz, 2H, H-10), 1.97 (m, 4H, H-9), 1.44 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H, H-2') ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): δ 165.2 (C-3), 161.4 (C-1), 161.1 (C-7), 121.9 (C-5), 114.2 (C-4), 113.9 (C-6), 93.4 (C-2), 64.2 (C-1'), 46.3 (C-10), 34.8 (C-8), 31.3 (C-9), 14.7 (C-2') ppm; **HRMS (LCT):** *m/z* berechnet für C₁₄H₁₉N₂O₂⁺: 247.1447 [M+H]⁺, gefunden: 247.1452.

11.5.13 3-(1-(3-Chloropropyl)piperidin-4-yl)-6-fluorbenzisoxazol (**110**):

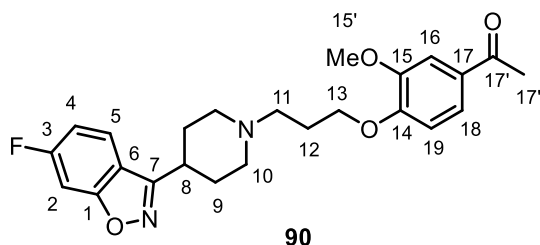


Darstellung im Durchflusssystem: 6-Fluor-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol (**108**) (200 mg, 0.91 mmol, 1.00 Äq., 0.06 M) und 1-Brom-3-chlorpropan (167 μ L, 1.82 mmol, 2.00 Äq.) wurden in einer Mischung aus 10.0 mL Dichlormethan und 5.0 mL Wasser gelöst und Lithiumhydroxid-Lösung (0.9 mL, 1.09 mmol, 1.20 Äq) wurde zugegeben. Die Lösung wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL) mit Wasser bei 0.5 mL/min gepumpt. Der Reaktor wurde mittels Mittelfrequenzfeld auf 125°C (125% PWM) geheizt und bei 20 bar betrieben. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Essigester (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeengt. Die Titelverbindung **110** wurde durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester= 1/9 bis 3/7) gereinigt und als leicht beige-farblose Kristalle erhalten (180 mg, 0.61 mmol, 67%).

Darstellung im Durchflusssystem (2 Stufen): (2,4-Difluorophenyl)piperidin-4-ylmethanonoximacetat (**107**) (400 mg, 1.33 mmol, 1.00 Äq., 0.21 M) wurde in 4.0 mL Dichlormethan gelöst und zur Lösung wurden 1-Brom-3-chlorpropan (**101**) (230 μ L, 2.33 mmol, 1.75 Äq.) und Lithiumhydroxid-Lösung (2.8 mL, 1.2 M, 3.30 mmol, 2.50 Äq) gegeben. Das Gemisch wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlreaktor (V= 1.5 mL), mit 0.2 mL/min Wasser gepumpt (20 bar). Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors auf 130 °C (120% PWM) geheizt. Die Reaktionslösung wurde aufgefangen mit 1-Brom-3-chlorpropan (**101**) (230 μ L, 2.33 mmol, 1.75 Äq.) und Lithiumhydroxid-Lösung (1.1 mL, 1.2 M, 1.33 mmol, 1.00 Äq) versetzt. Anschließend wurde die Mischung erneut in die Probenschleife injiziert und durch den Reaktor bei gleichen Bedingungen gepumpt. Nach dem zweiten Durchlauf wurde die Mischung mit Essigester extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeengt. Die Titelverbindung **110** wurde durch Säulenchromatographie isoliert (Petrolether/Essigsäureethylester= 1/9 bis 3/7) und als leicht beige-farblose Kristalle erhalten (300.4 mg, 1.01 mmol, 76%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, CD₂H₅SOCD₃= 2.49 ppm): δ 7.68 (dd, *J*= 8.7, 5.1 Hz, 1H, H-5), 7.23 (dd, *J*= 8.5, 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.04 (td, *J*= 8.8, 2.1 Hz, 1H, H-4), 3.62 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H, H-13), 3.12-2.99 (m, 3H, H-8,10), 2.53 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H, H-11), 2.23-2.09 (m, 2 H, H-10), 2.09-2.02 (m, 4H, H-9), 1.98 (q, *J*= 6.8 Hz, 2H, H-12) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃= 77.16 ppm): 164.2 (d, *J*= 250.6 Hz, C-3), 164.0 (d, *J*= 13.6 Hz, C-1), 161.18 (d, *J*= 0.8 Hz, C-7), 122.7 (d, *J*= 11.1 Hz, C-5), 117.4 (d, *J*= 1.3 Hz, C-6), 112.4 (d, *J*= 23.3 Hz, C-4), 97.5 (d, *J*= 26.7 Hz, C-2), 55.8 (C-11), 53.7 (C-10), 43.4 (C-13), 34.7 (C-8), 30.7 (C-9), 30.2 (C-12); **Smp.:** langsame Zersetzung ab 170 °C; **HRMS (LCT):** *m/z* berechnet für C₁₅H₁₉FN₂OCl⁺ 297.1170 [M+H]⁺, gefunden: 297.1168.

11.5.14 Iloperidon (**90**):



Darstellung im Durchflusssystem (chromatographische Reinigung): 3-(1-(3-Chloropropyl)piperidin-4-yl)-6-fluorbenzo[d]isoxazol (**110**) (120 mg, 0.40 mmol, 1.20 Äq.) wurden in 1.5 mL Dichlormethan gelöst anschließend wurden 4-Acyl-2-methoxyphenol (**94**) (56 mg, 0.34 mmol, 1.00 Äq.) und Lithiumhydroxid-Lösung (850 µL, 1.2 M, 1.01 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/4-Zoll Stahlrohrreaktor (V= 1.5 mL) mit 0.2 mL/min Wasser gepumpt (45 bar) und in einem Glaskolben aufgefangen. Der Reaktor wurde mittels eines Mittelfrequenzinduktors (15 kHz) auf 180 °C geheizt. Die Temperaturermittlung erfolgte per IR-Pyrometer und die Temperaturkontrolle über LabVIEW. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 15 mL). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Essigsäureethylester/Methanol= 1/0 bis 95/5) lieferte die Titelverbindung **90** als beigefarbenen Feststoff (112.4 mg, 0.27 mmol, 78%).

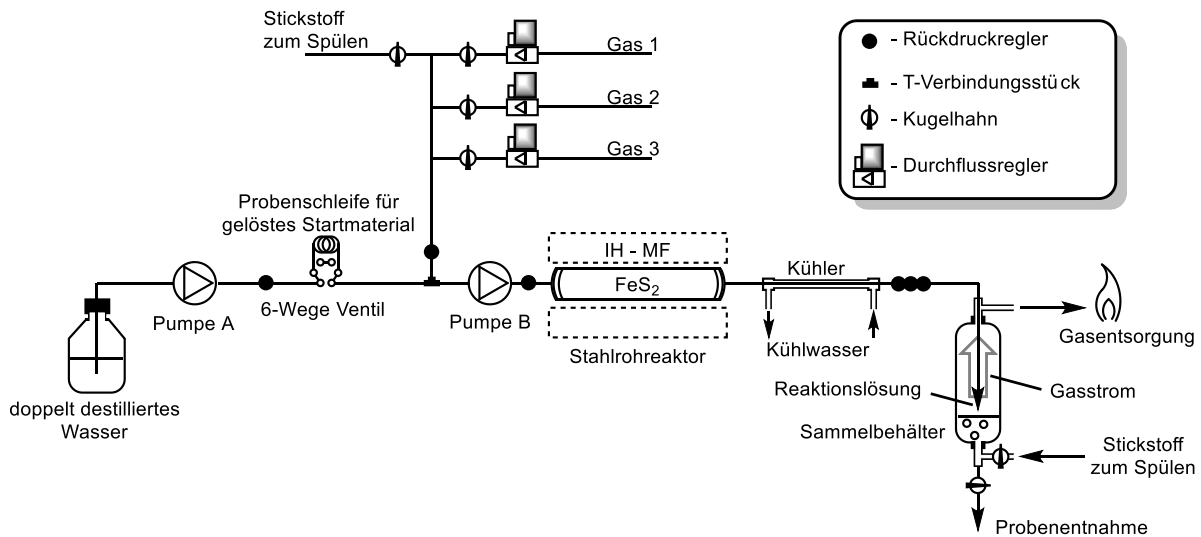
Darstellung im Durchflusssystem (catch and release-Reinigung): (3-(1-(3-Chloropropyl)piperidin-4-yl)-6-fluorbenzo[d]isoxazol (**110**) (200 mg, 0.67 mmol, 1.00 Äq.)

wurden in 1.0 mL Toluol gelöst, anschließend wurden 4-acyl-2-methoxyphenol (**94**) (111.4 mg, 0.67 mmol, 1.00 Äq.), Lithiumhydroxid-Lösung (2.8 mL, 1.2 M, 3.37 mmol, 5.00 Äq.) und 1.5 mL Petrolether zugegeben. Das Gemisch wurde in die Probenschleife injiziert und durch einen 1/8-Zoll Wickelreaktor (V= 1.2 mL) mit 0.1 mL/min Wasser gepumpt (45 bar) und in einem Glaskolben aufgefangen. Der Reaktor wurde mittels eines Hochfrequenzinduktors (300 kHz) auf 180 °C geheizt. Die Temperaturermittlung erfolgte per IR-Pyrometer und die Temperaturkontrolle über LabVIEW. Der Reaktor wurde nach der Reaktion mit 3.0 mL Dichlormethan gespült und zu der Reaktionslösung wurden weitere 5.0 mL Dichlormethan gegeben. Die organische Phase wurde von der wässrigen Phase getrennt, in die Probenschleife injiziert und durch einen mit Silicagel gefüllten 1/4-Zoll Stahlreaktor (2.5 mL) mit 1.0 mL/min Dichlormethan gepumpt. Nach dem Beladen des Reaktors wurde mit 20 mL Essigester, und ein weiteres Mal mit 10 mL Dichlormethan, gespült. Zum Lösen des Produkts wurde mit 8 mL Methanol in Dichlormethan (2:98) gespült. Die Lösung wurde in einem separaten Rundkolben aufgefangen und Einengen unter verminderten Druck ergab die Titelverbindung als beige-farblosen Feststoff (184.3 mg, 0.43 mmol, 64%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, nicht kalibriert da DMSO-Signal unter anderem Signal liegt): δ 7.98 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H, H-5), 7.66 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H, H-2), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-18), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-16), 7.26 (td, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-19), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-13), 3.83 (s, 3H, H-15'), 3.18 - 3.05 (m, 1H, H-8), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 2H, H-10), 2.52 (s, 3H, H-17'), 2.54-2.44 (m, 2H, H-11), 2.11 (t, J = 10.9 Hz, 2H, H-10), 2.06-1.74 (m, 6H, H-9, 11, 12) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO, CD₂HSOCD₃= 40.45 pp): δ 197.2 (C-17'), 164.5 (d, J = 247.8 Hz, C-3), 163.9 (d, J = 14.2 Hz, C-1), 162.3 (C-7), 153.4 (C-14), 149.6 (C-15), 130.7 (C-17), 124.6 (d, J = 11.4 Hz, C-5), 124.0 (C-18), 118.16 (d, J = 1.1 Hz, C-6), 113.3 (d, J = 25.3 Hz, C-4), 112.6 (C-19), 111.3 (C-16), 98.2 (d, J = 27.3 Hz, C-2), 67.7 (C-13), 56.4 (C-15'), 55.5 (C-11), 53.9 (C-10), 34.4 (C-8), 31.1 (C-9,12), 27.2 (C-17') ppm; **Smp.:** 120-122 °C; **HRMS (LCT):** m/z berechnet für C₂₄H₂₈FN₂O₄⁺ 427.2028 [M+H]⁺, gefunden 427.2026.

11.6 Reaktionen zur Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen

11.6.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Reaktion unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen mit Gasen in einem Durchflusssystem zur Simulation eines black smokers unter präbiotischen Bedingungen:



Vor der Reaktion wurde das Vorratsgefäß mit frischem bidestilliertem Wasser gefüllt und mindestens für 30 min und über die gesamte Zeit der Reaktion mit Stickstoff gespült. Die benötigten Gase wurde auf 7-8 bar Vordruck und der Gasfluss mit den Durchflussreglern eingestellt, die entsprechenden Kugelhähne geöffnet und der Gasbereich für 5 min gespült. Anschließend wurde die Flussraten der Pumpen A und B eingestellt und diese gestartet. Im Betrieb wurde der Induktor eingeschaltet und der Reaktor auf die gewünschte Temperatur aufgeheizt. Nach dem Erreichen der Zieltemperatur wurde die Reaktionslösung aus vorgefertigten Stammlösungen angesetzt. Es wurden jeweils 1.0 mL der benötigten Stammlösungen (1.0 M) in einem Probengläschen vermischt und mit halbkonzentrierter Salzsäure auf den gewünschten pH-Wert eingestellt. Die Reaktionslösung wurde in die Probenschleife injiziert und durch den Reaktor gepumpt. Nach Ablauf der Totzeit, die sich aus der Reaktorgröße und Flussrate ergibt, wurde das Vorratsgefäß geleert und mit der Probensammlung begonnen. Nachdem insgesamt ein Volumen von 10 mL gesammelt wurden, wurde die Reaktionslösung aus dem Vorratsgefäß entnommen und 1.0 mL mit einem Spritzenfilter als erste Probe entnommen. Die restliche Lösung wurde mit halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, bis sich die schwarzen Schwebstoffe auflösten, und davon wurden 1.0 mL

mit einem Spritzenfilter als zweite Probe entnommen. Beide Proben wurden zeitnah vermessen, um eventuelle Nebenreaktionen oder Oxidationen zu vermeiden.

11.6.2 Probenmessung:

Gerät:

Anlage	Waters Q-TOF Premier (WATERS CORP., Milford, MA, USA)
Software	MassLynx™ 4.1
Säule	C18 ACQUITY UPLC® HSS T3, 1.0 µm, 2.1x100 mm
Mobile Phase A	Wasser mit Vol-0.1% Ameisensäure
Mobile Phase B	Methanol mit Vol-0.1% Ameisensäure

UPLC-Parameter:

Parameter	Wert
Säulentemperatur	35 °C
Flussrate	0.4 mL/min
Injektionsvolumen	5 µL
Laufzeit	8 min

ESI-MS-Parameter:

Parameter	Wert
Spannung	3 kV
<i>Sampling cone</i>	30 V
Kollisionsenergie	2 V
Scanbereich	70-1500 Da
Abtastrate	0.5 s ⁻¹

UPLC-Gradient

Zeit	Wasser	Methanol
0 min	95%	5%
2.5 min	5%	95%
6.5 min	5%	95%
6.6 min	95%	5%
8.0 min	95%	5%

11.7 Reaktionen zur Oberflächenfunktionalisierung von superparamagnetischen Nanopartikeln zur Synthese von magnetischen Wirkstofftransportern

11.7.1 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung funktionalisierter MAGSILICA® 48-85-Nanopartikel

MAGSILICA® 40-85 (500 mg) und Maleinsäureanhydrid (**162**) (150 mg, 1.50 mmol, 3.0 mmol/g) wurden unter Argon in 10 mL trockenem Toluol vorgelegt. 3-Aminopropyltriethoxysilan (**163**) (230 µL, 1.00 mmol, 2.0 mmol/g) wurde zugetropft und bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. ZnCl₂ (205 mg, 1.50 mmol, 3.0 mmol/g) wurde zugegeben und nach weiteren 15 min Hexamethyldisilazan (310 µL, 1.50 mmol, 3.0 mmol/g). Die Lösung wurde für 2 h bei 120 °C vorsichtig gerührt. Das Gefäß wurde versiegelt und für 100 h bei 65 °C gerührt. Der Überstand wurde magnetisch abdekantiert, die Nanopartikel wurden zehnmal mit Methanol (10 mL) gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet.

11.7.2 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung funktionalisierter MAGSILICA® 300-Nanopartikel

MAGSILICA® 300 (6.0 g) wurde 6 h bei 120 °C unter Vakuum getrocknet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 120 mL trockenem Toluol, Maleinsäureanhydrid (**162**) (1.72 g, 18.00 mmol, 3.0 mmol/g) und 3-Aminopropyltriethoxysilan (**163**) (2.8 µL, 12.00 mmol, 2.0 mmol/g) nacheinander zugegeben und bei Raumtemperatur für 30 min unter Argon gerührt. ZnCl₂ (2.46 g, 18.00 mmol, 3.0 mmol/g) wurde zugegeben und nach 30 min Hexamethyldisilazan (5.0 mL, 24.00 mmol, 4.0 mmol/g) und Triethylamin (2.5 mL,

18.00 mmol, 3.0 mmol/g). Die Lösung wurde für 2 h bei 120 °C vorsichtig gerührt. Im Anschluss wurde das Gefäß versiegelt und für 100 h bei 65 °C gerührt. Der Überstand wurde unter Einfluss eines Magneten abdekantiert, die Nanopartikel wurden zwölfmal mit Methanol (50 mL) gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet.

11.7.3 Allgemeine Vorschrift zur DIELS-ALDER Cycloaddition von funktionalisiertem MAGSILICA® mit Acetylfurfurylamin

Funktionalisiertes MAGSILICA® (200 mg) wurden in 5.0 mL THF/H₂O (4:1) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. Acetylfurfurylamin (140 µL, 1.00 mmol) wurde zugegeben, das Gefäß versiegelt und für 50 h bei 65 °C gerührt. Der Überstand wurde unter Einfluss eines Magneten abdekantiert, die Nanopartikel wurden zehnmal mit Methanol gewaschen (5.0 mL) und unter verminderten Druck getrocknet.

11.7.4 Allgemeine Vorschrift zur retro-DIELS-ALDER Reaktion von funktionalisierten MAGSILICA® mit Acetylfurfurylamin

Funktionalisiertes MAGSILICA® (200 mg aus 11.7.3) wurde in 5.0 mL THF in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. Es wurde für 2 h bei 120 °C vorsichtig gerührt und anschließend unter laufendem Wasser abgekühlt. Die Nanopartikel wurden abfiltriert und sechsmal mit THF (5.0 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt.

11.7.5 Allgemeine Vorschrift zur DIELS-ALDER Cycloaddition von funktionalisiertem MAGSILICA® mit Cumarin 182 [0.1 mmol/g] zur Fluoreszenzmessung

Funktionalisiertes MAGSILICA® (50 mg) wurde in 2.0 mL THF/H₂O (4:1) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. Cumarinderivat **182** (1.9 mg, 5.00 µmol) wurde zugegeben, das Gefäß versiegelt und 72 h bei 65 °C gerührt. 1.0 mL des Überstandes wurden mit einem Spritzenfilter entnommen und eine 2D-Fluoreszenzmessung durchgeführt (350-600 nm).

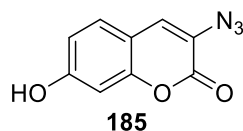
11.7.6 Allgemeine Vorschrift zur DIELS-ALDER Cycloaddition von funktionalisiertem MAGSILICA® mit Cumarin **182** [1.0 mmol/g]

Funktionalisiertes MAGSILICA® (50 mg) wurde in 2.0 mL THF/H₂O (4:1) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. Cumarinderivat **182** (19.0 mg, 0.05 mmol) wurde zugegeben, das Gefäß versiegelt und 72 h bei 65 °C gerührt. Der Überstand wurde unter Einfluss eines Magneten abdekantiert, die Nanopartikel wurden zehnmal mit Methanol gewaschen (3.0 mL) und unter verminderten Druck getrocknet.

11.7.7 Allgemeine Vorschrift zur retro-DIELS-ALDER Reaktion von funktionalisiertem MAGSILICA® mit Cumarin **182** zur Fluoreszenzmessung

Funktionalisiertes MAGSILICA® (50 mg aus 11.7.6) wurde in 2.0 mL THF/H₂O (4:1) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. Es wurde für 3 h bei 125 °C gerührt und anschließend unter laufendem Wasser abgekühlt. 1.0 mL des Überstandes wurden mit einem Spritzenfilter entnommen und eine 2D-Fluoreszenzmessung durchgeführt (350-600 nm).

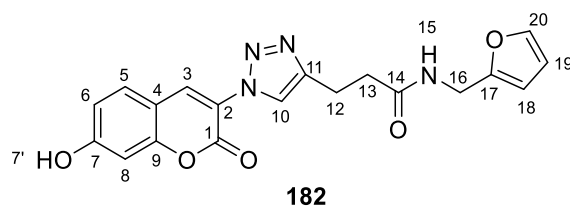
11.7.8 3-Azido-7-hydroxy-2H-chromen-2-on (**185**)



2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**183**) (5.52 g, 40.00 mmol, 1.00 Äq.), *N*-Acetylglycin (**184**) (4.68 g, 40.00 mmol, 1.00 Äq.) und Natriumacetat (9.84 g, 120.00 mmol, 3.00 Äq.) wurden in 200 mL Essigsäureanhydrid gelöst und unter Sieden für 5 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und über Nacht bei 4 °C gelagert. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen (5 x 20 mL) und unter verminderten Druck getrocknet. Das so gewonnene *N*-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acetamid (3.0 g, 13.7 mmol) wurde in einer Mischung aus 20 mL konzentrierter Salzsäure und 10 mL Ethanol dispergiert, in der Siedehitze gerührt und anschließend mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wurde langsam Natriumnitrit (1.9 g, 27.40 mmol, 2.00 Äq.) über 10 min bei 0 °C zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde Natriumazid (2.67 g, 41.10 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und für weitere 15 min gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, der Feststoff wurde

abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen (5 x 10 mL). Trocknen im Hochvakuum ergab die Titelverbindung **185** als braune Kristalle (2.0 g, 9.84 mmol, 25% Ausbeute). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3 = 2.50$ ppm): δ 10.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO, $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3 = 39.5$ ppm): δ 160.3, 157.3, 152.8, 129.1, 127.8, 121.1, 113.8, 111.3, 102.0 ppm.

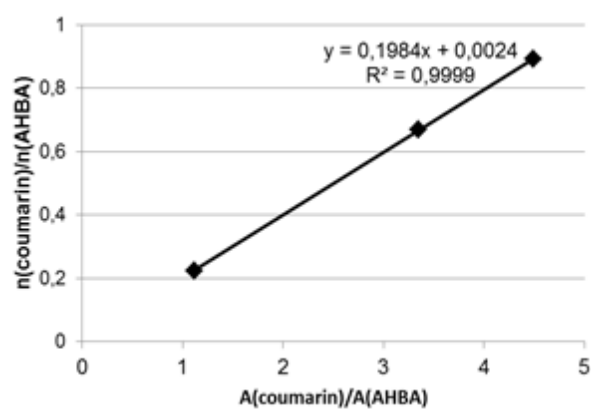
11.7.9 *N*-(Furan-2-ylmethyl)-3-(1-(7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl)propanamid (**182**)



3-Azido-7-hydroxy-2H-chromen-2-on (**185**) (1.15 g, 5.64 mmol, 1.00 Äq.) und *N*-(Furan-2-ylmethyl)pent-4-ynamid (**186**) (1.0 g, 5.64 mmol, 1.00 Äq.) wurden in trockenen, entgasteten Methanol gelöst. Es wurden Kupfer(I)-bromid (971 mg, 6.77 mmol, 1.20 Äq.) und DIPEA (1.9 mL, 11.28 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und die Mischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei verminderten Druck eingengt und über einer Filtersäule gereinigt (Essigsäureethylester/Methanol= 7/3). Umkristallisation aus Methanol ergab die Titelverbindung **182** als schwach gelbe Kristalle (1.76 g, 4.62 mmol, 82% Ausbeute). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3 = 2.50$ ppm): δ 10.88 (s, 1H, H-7'), 8.56 (s, 1H, H-3), 8.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-20), 8.28 (s, 1H, H-10), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.54 (s, 1H, H-15), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6), 6.85 (s, 1H, H-8), 6.35 (s, 1H, H-19), 6.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-18), 4.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-16), 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-12), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-13) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO, $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3 = 39.5$ ppm): δ 170.9 (C-7'), 162.3 (C-9), 156.3 (C-1), 154.5 (C-4), 152.3 (C-17), 146.2 (C-11), 142.0 (C-20), 135.9 (C-7), 130.9 (C-5), 122.8 (C-10), 119.4 (C-2), 114.2 (C-6), 110.4 (C-19), 106.7 (C-18), 102.1 (C-8), 35.4 (C-16), 34.4 (C-13), 21.1 (C-12) ppm; **HRMS** [ESI] m/z für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: berechnet: 403.1018, gefunden: 403.1021; **Smp.:** 213 °C.

11.7.10 Gestaltung der Kalibrationsgerade zur Messung des Cumarinderivats **20** mit AHBA hydrochlorid als internen Standard per UPLC-MS

Das Cumarinderivat **182** (10.0 mg, 0.026 mmol) wurde in 10.0 mL Methanol gelöst. Zusätzlich wurde eine zweite Lösung mit AHBA hydrochlorid **170** (10.0 mg, 0.06 mmol) in 10.0 mL Methanol angesetzt. Drei verschiedene Proben wurden vorbereitet, durch Zugabe von 2.5, 1.5 und 0.5 mL der Cumarinderivatlösung zu 1.0 mL der AHBA Hydrochlorid-Lösung. Zu allen Proben wurde Methanol zugegeben bis 5.0 mL Volumen erreicht wurden. Alle Proben wurden mit Hilfe von UPLC-MS vermessen. Die Fläche der Signalpeaks wurde ermittelt und als Verhältnis graphisch gegen das der Stoffmengen aufgetragen (Graph 13).

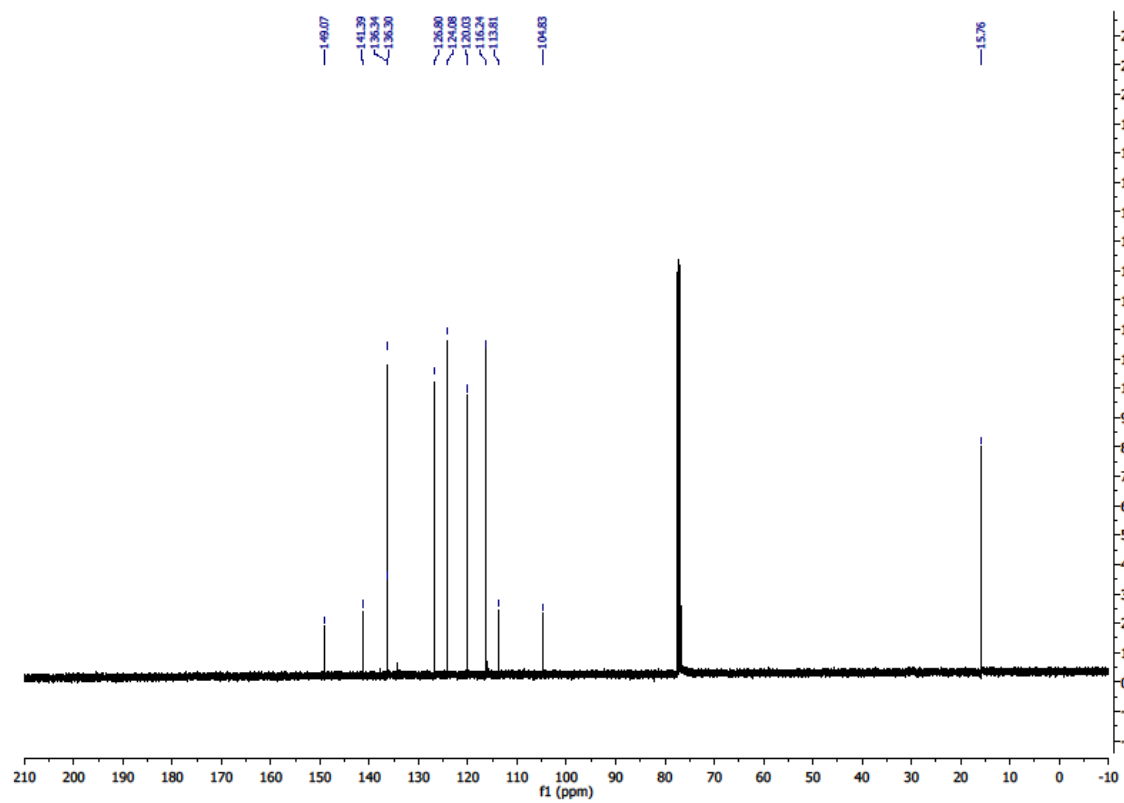
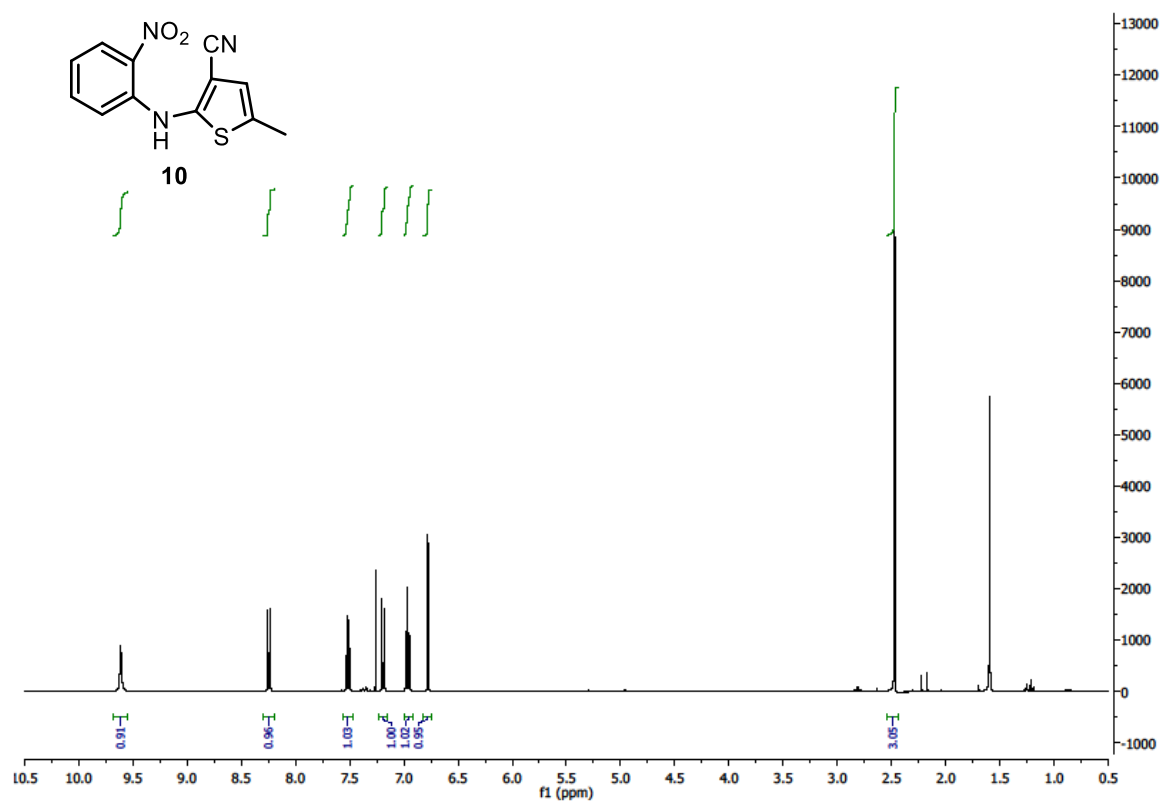


Graph 13: Kalibrationsgerade zur Messung des Cumarinderivats **182** mit AHBA Hydrochlorid **170** als internen Standard per UPLC-MS.

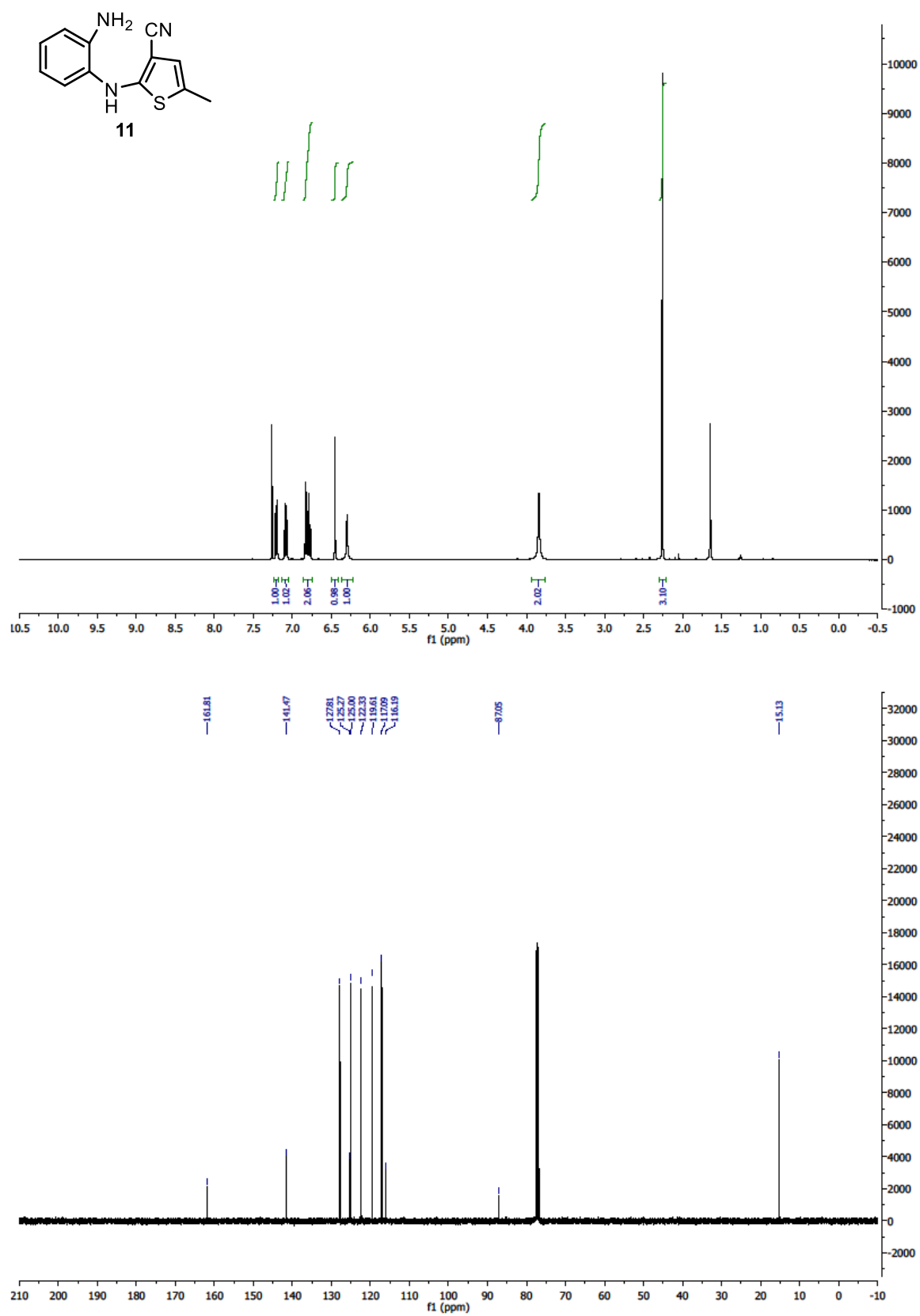
12 Anhang

12.1 Spektren zur Mehrstufensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem

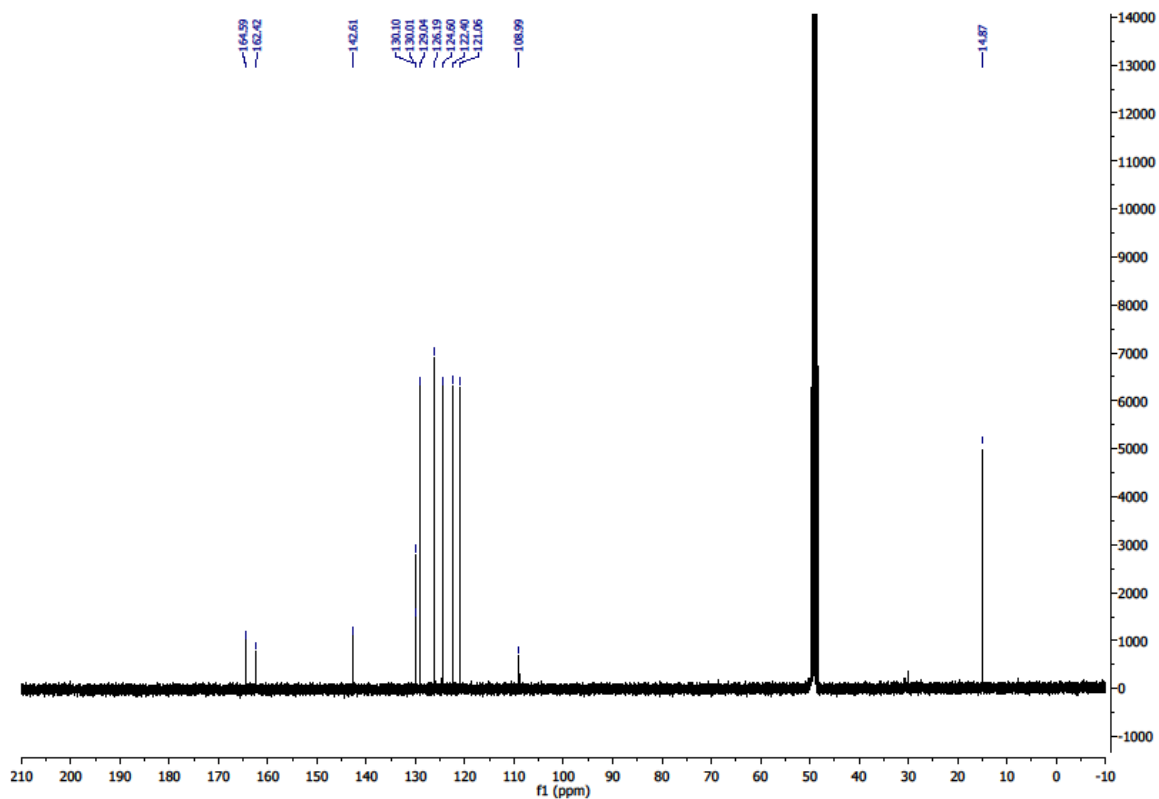
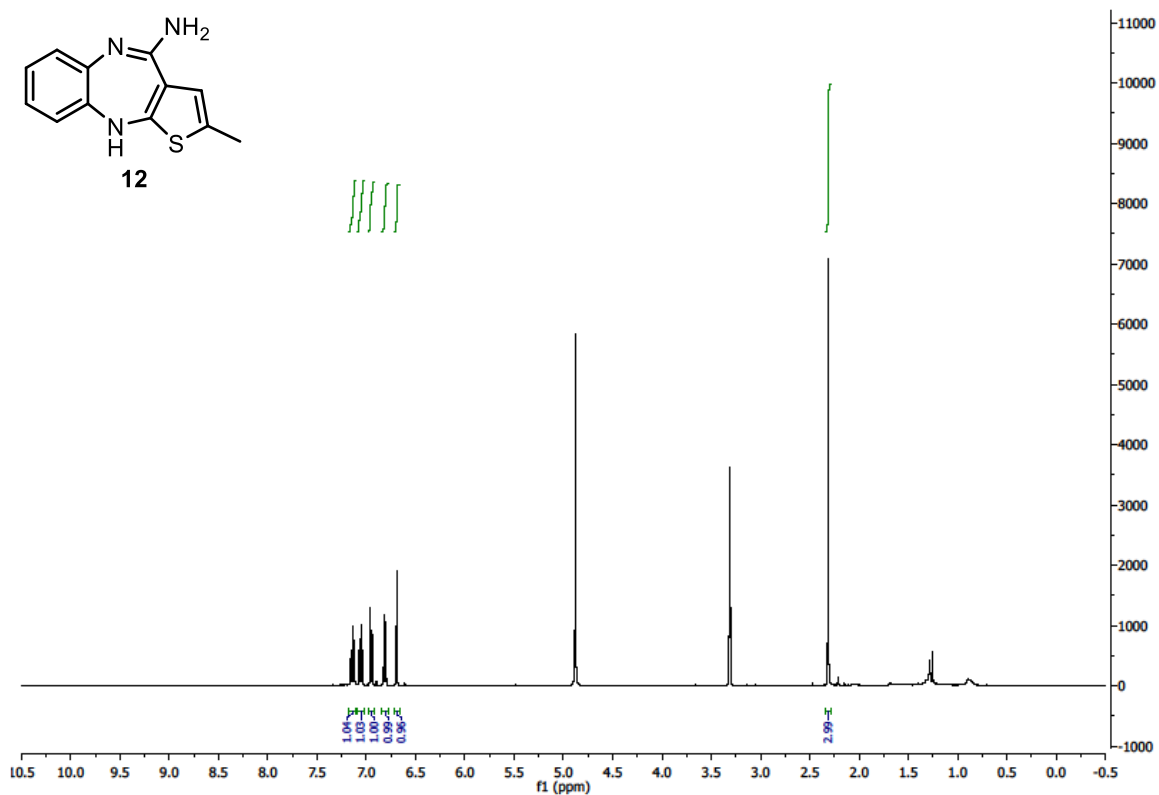
12.1.1 5-Methyl-2-(2'-nitrophenylamino)thiophen-3-carbonitril (**10**)



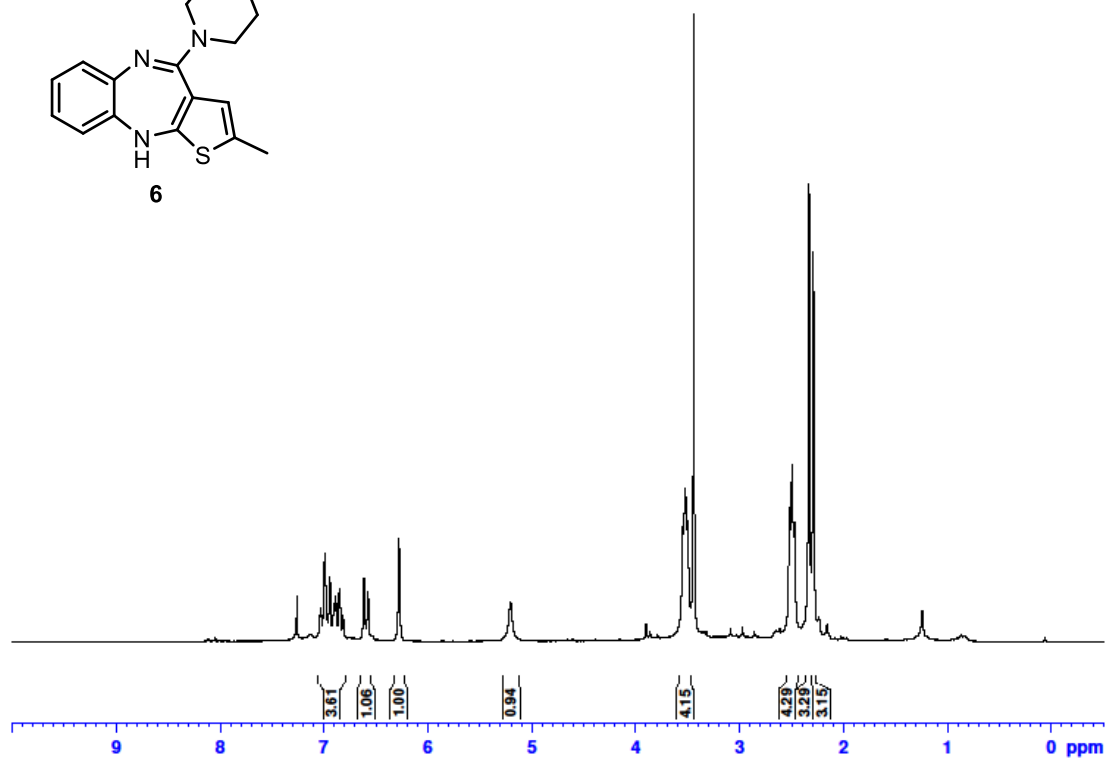
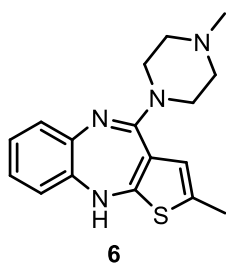
12.1.2 2-[(2-Aminophenyl)amin]-5-methylthiophen-3-carbonitril (**11**)



12.1.3 2-Methyl-10H-benzo[b]thien[2,3-e][1,4]diazepin-4-amin [Amidin] (12)

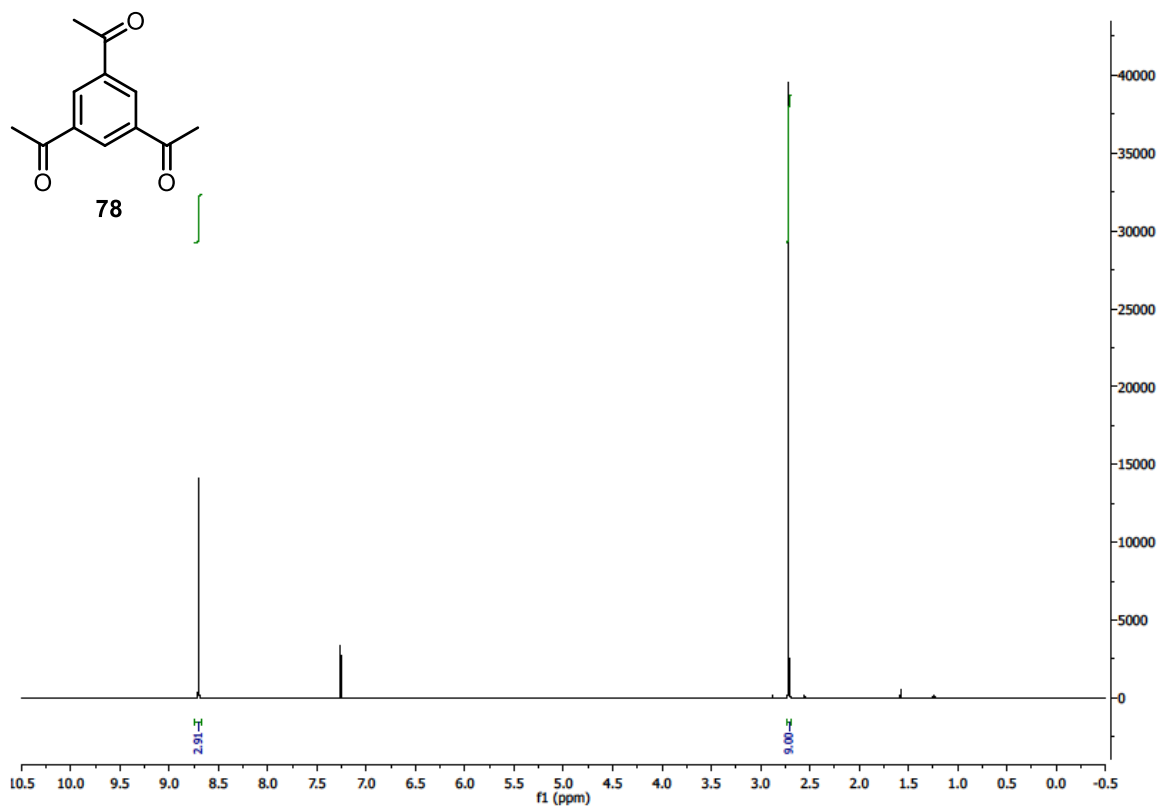


12.1.4 Olanzapin (6)

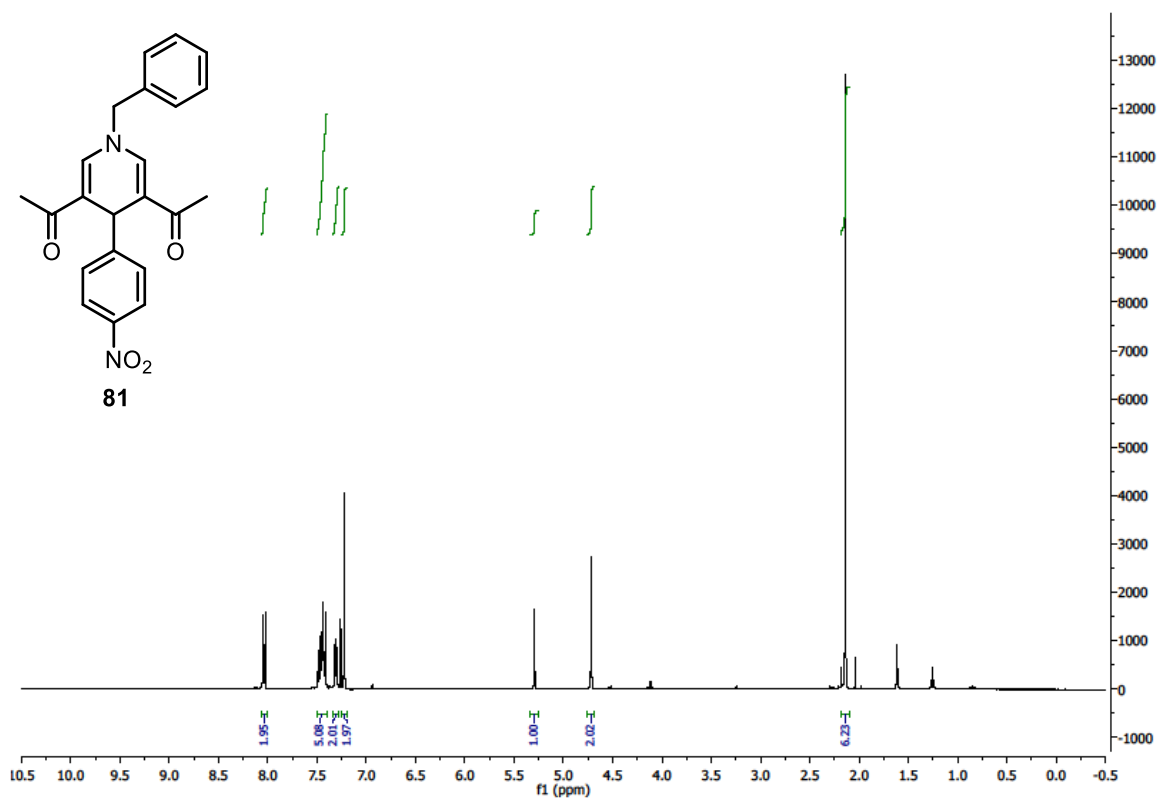


12.2 Spektren zur Synthese unter Hochdruck- und Hochtemperaturbedingungen in einem Durchflusssystem im wässrigen Medium

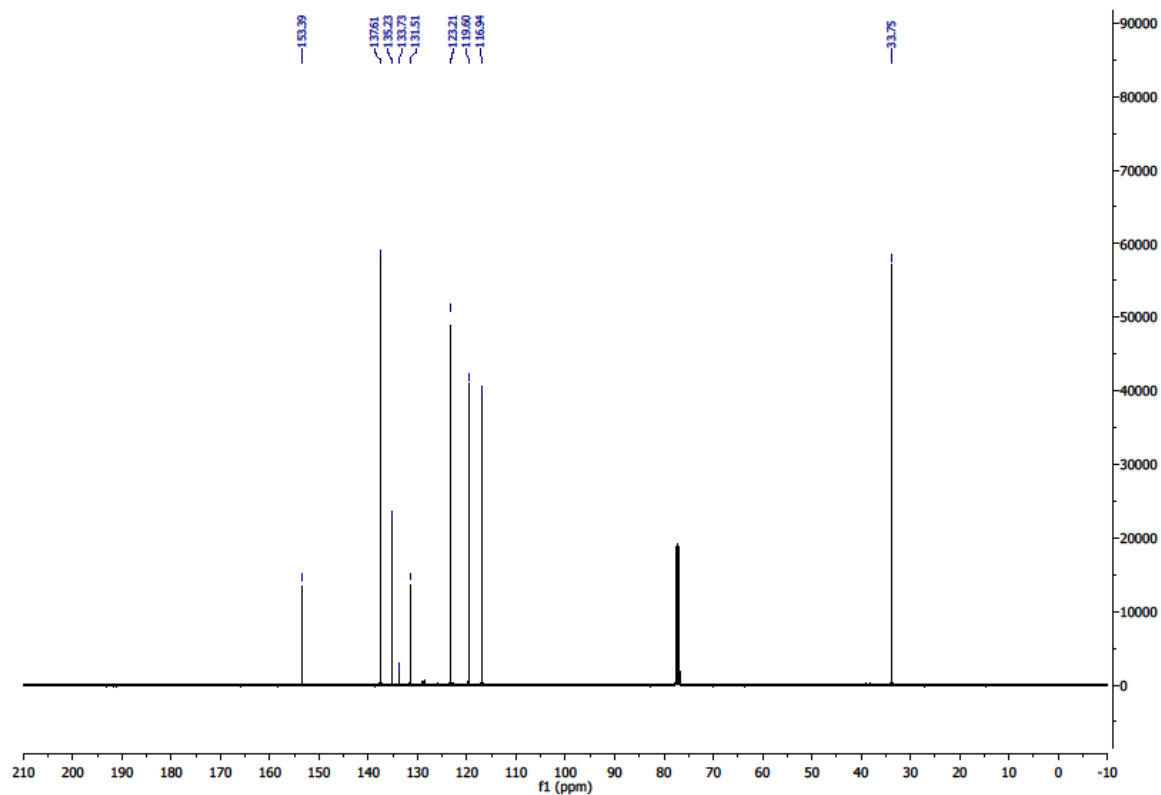
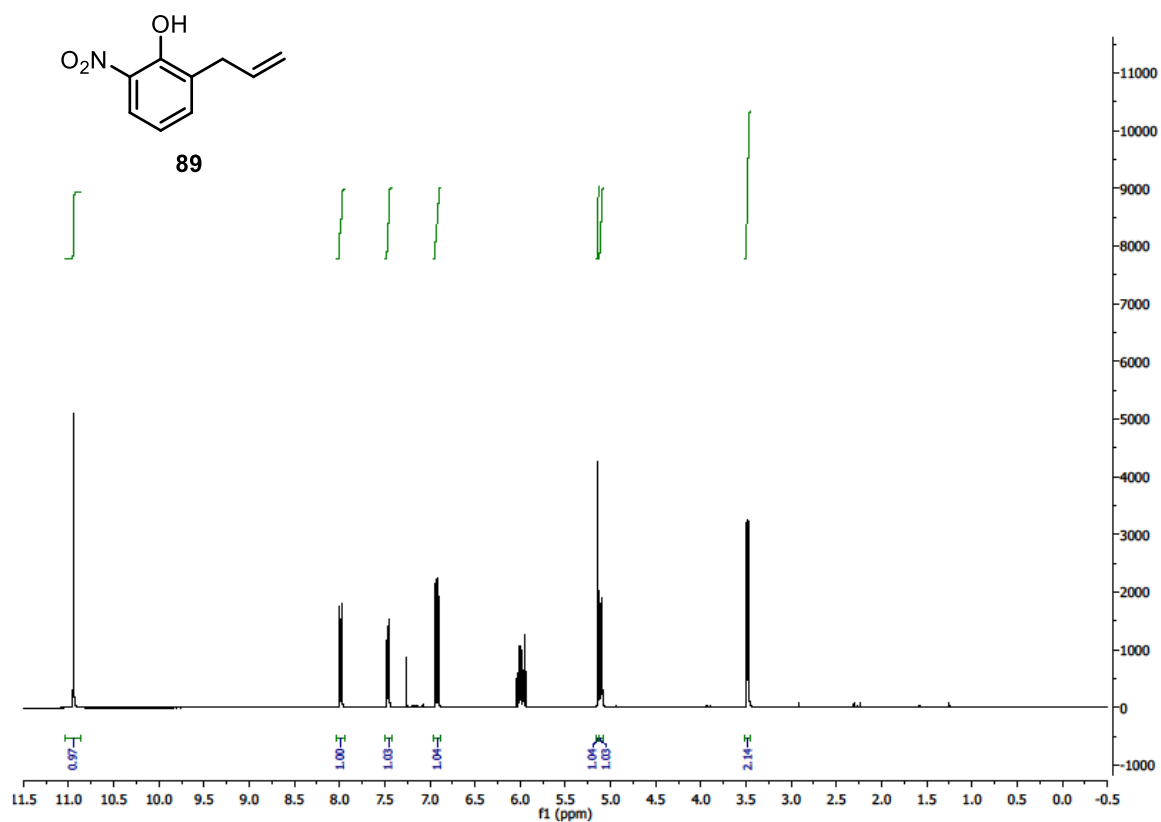
12.2.1 Triacetylbenzol (78):



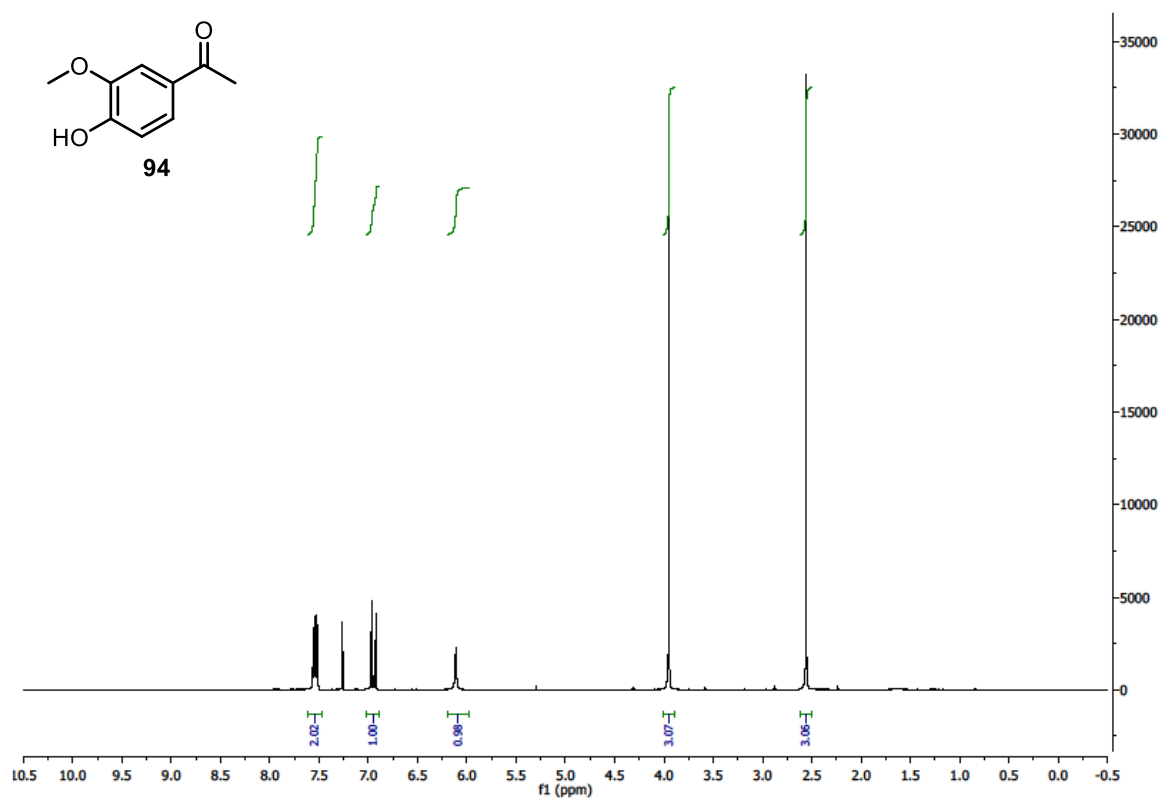
12.2.2 Dihydropyridin **81**:



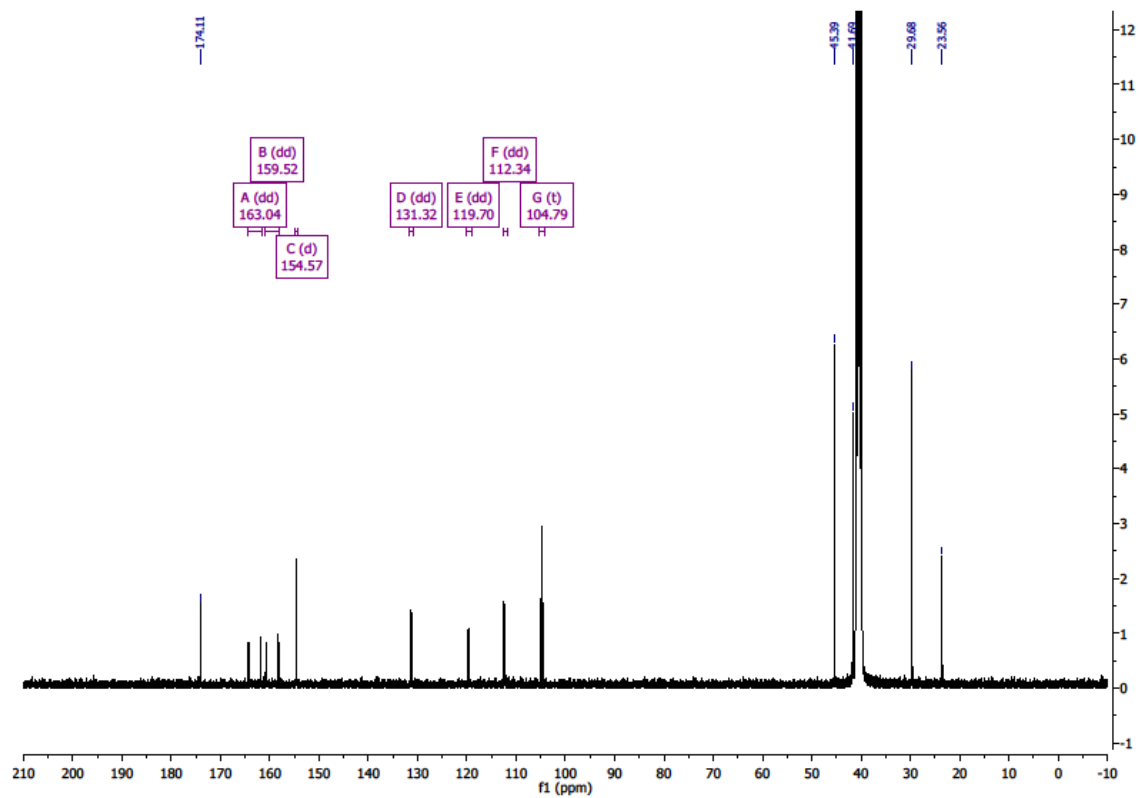
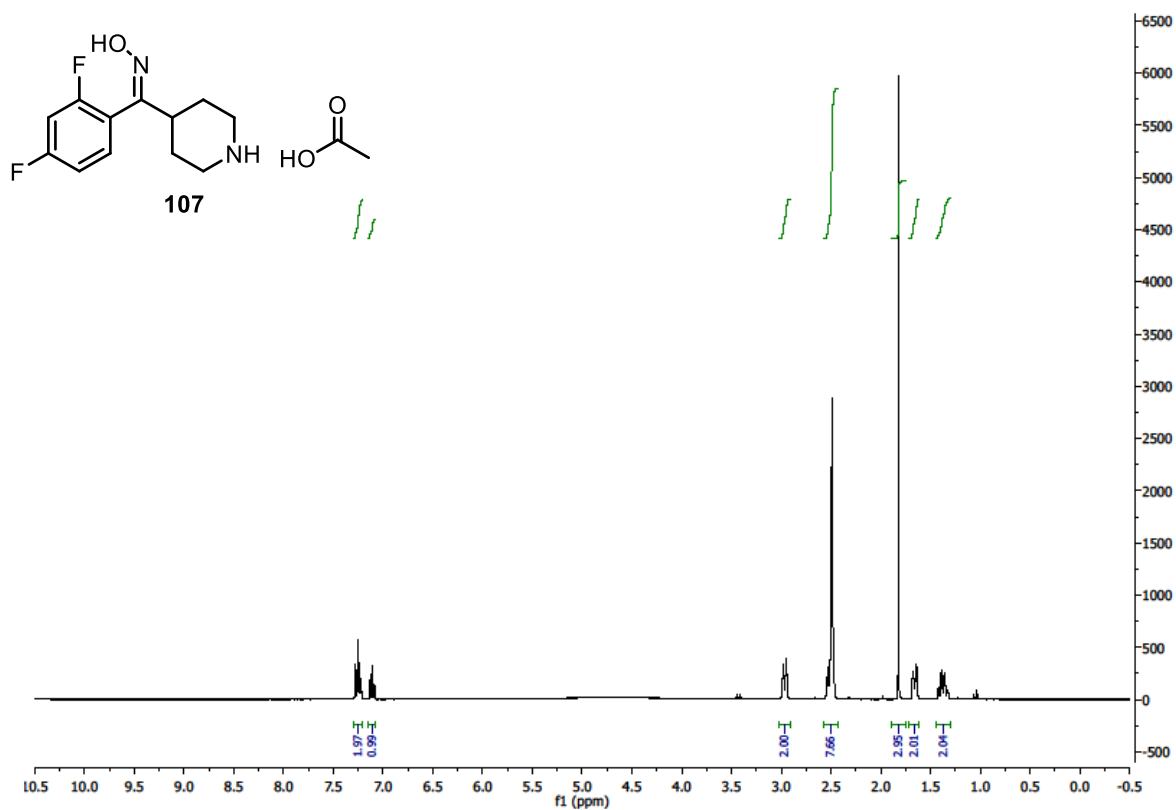
12.2.3 2-Allyl-6-nitrophenol (**89**):



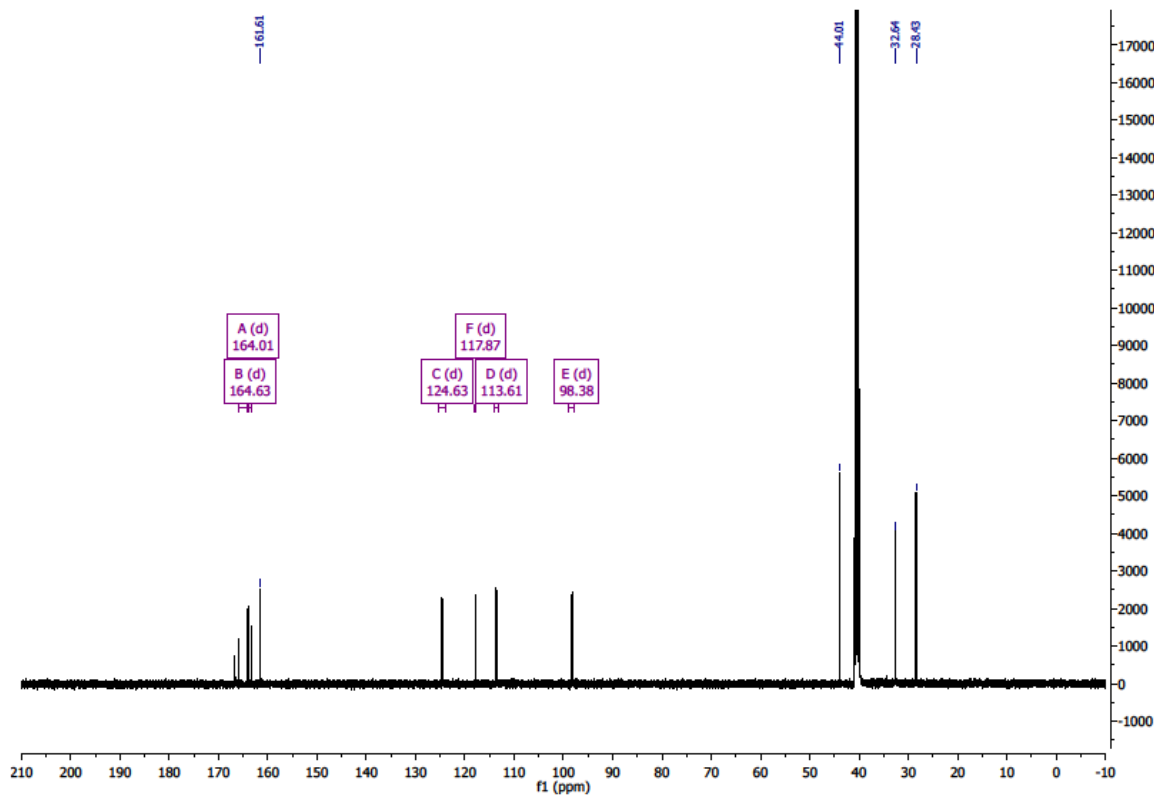
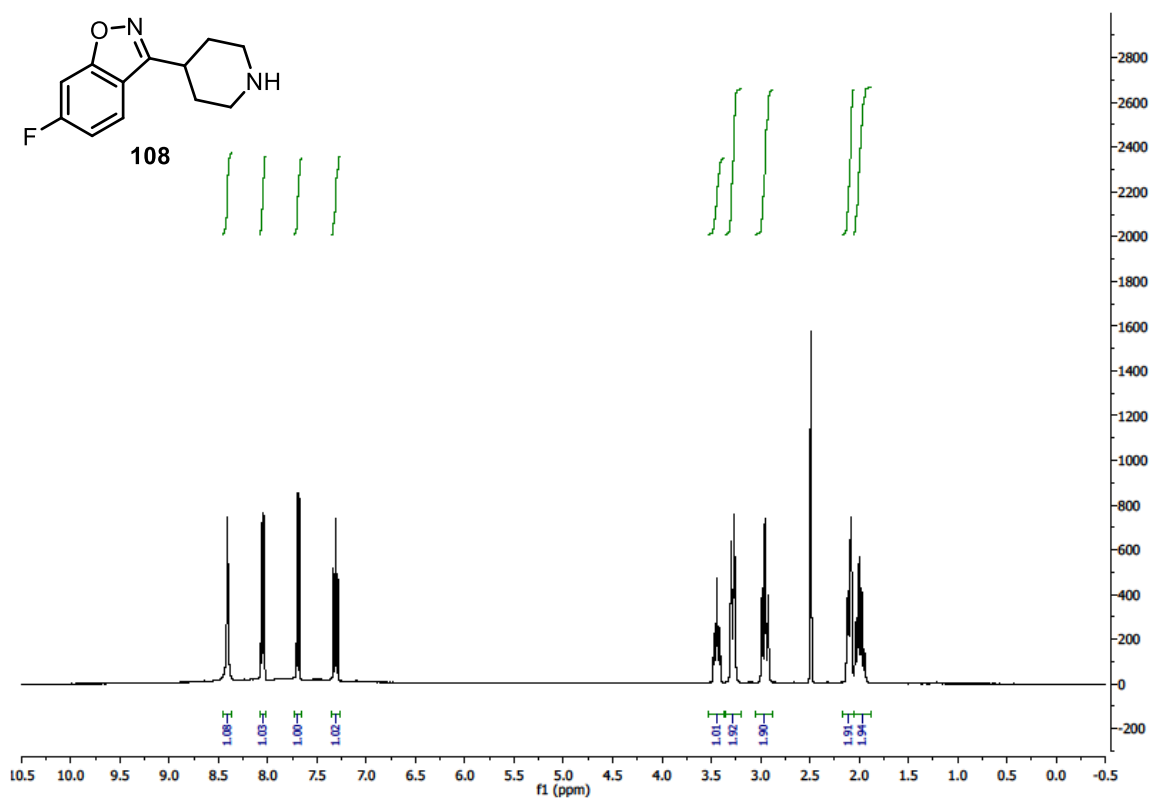
12.2.4 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethan-1-on (**94**):



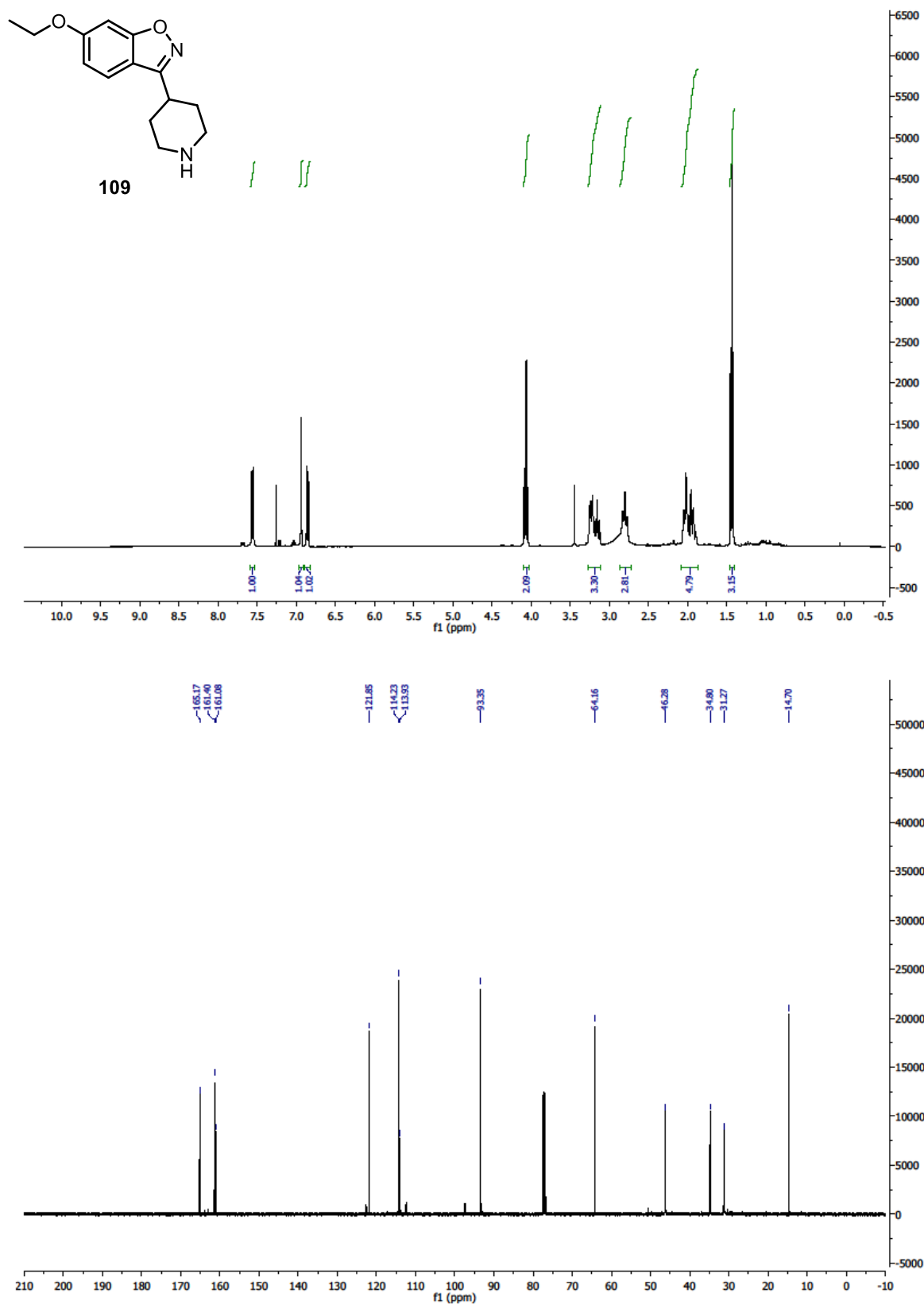
12.2.5 (Z)-(2,4-difluorophenyl)(piperidin-4-yl)methanoneoximacetat (**107**):



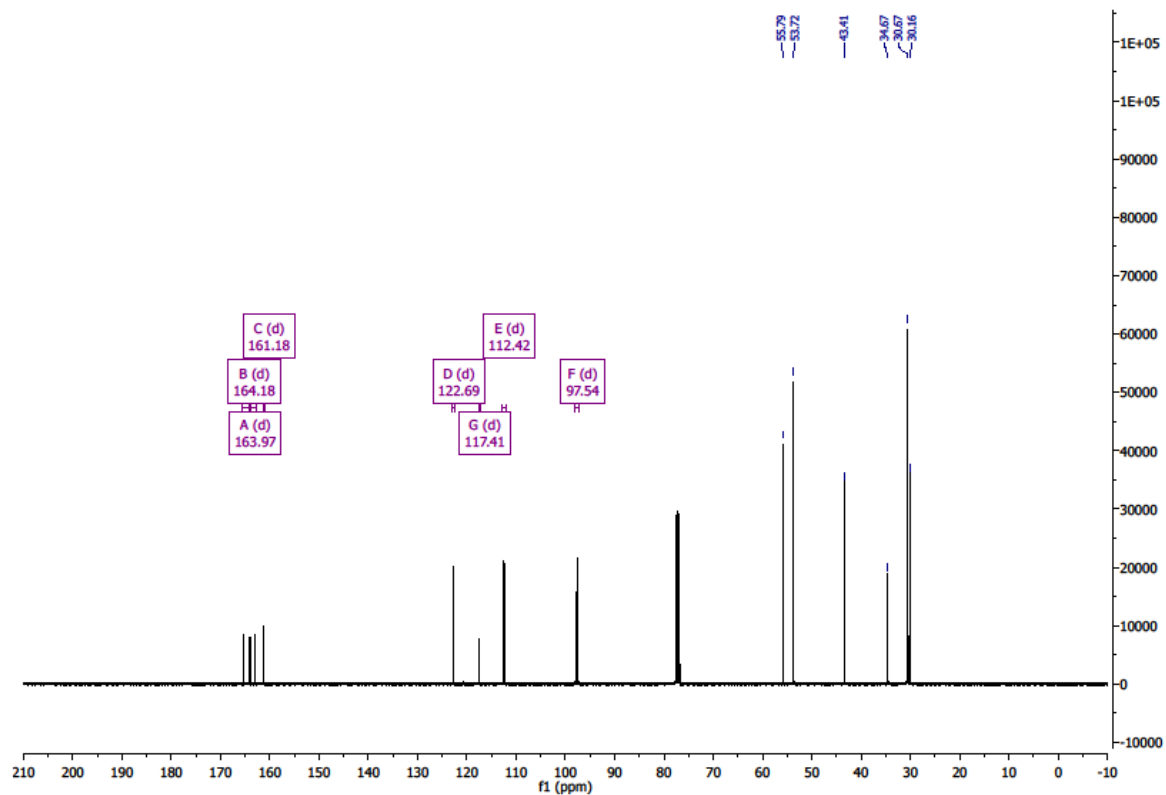
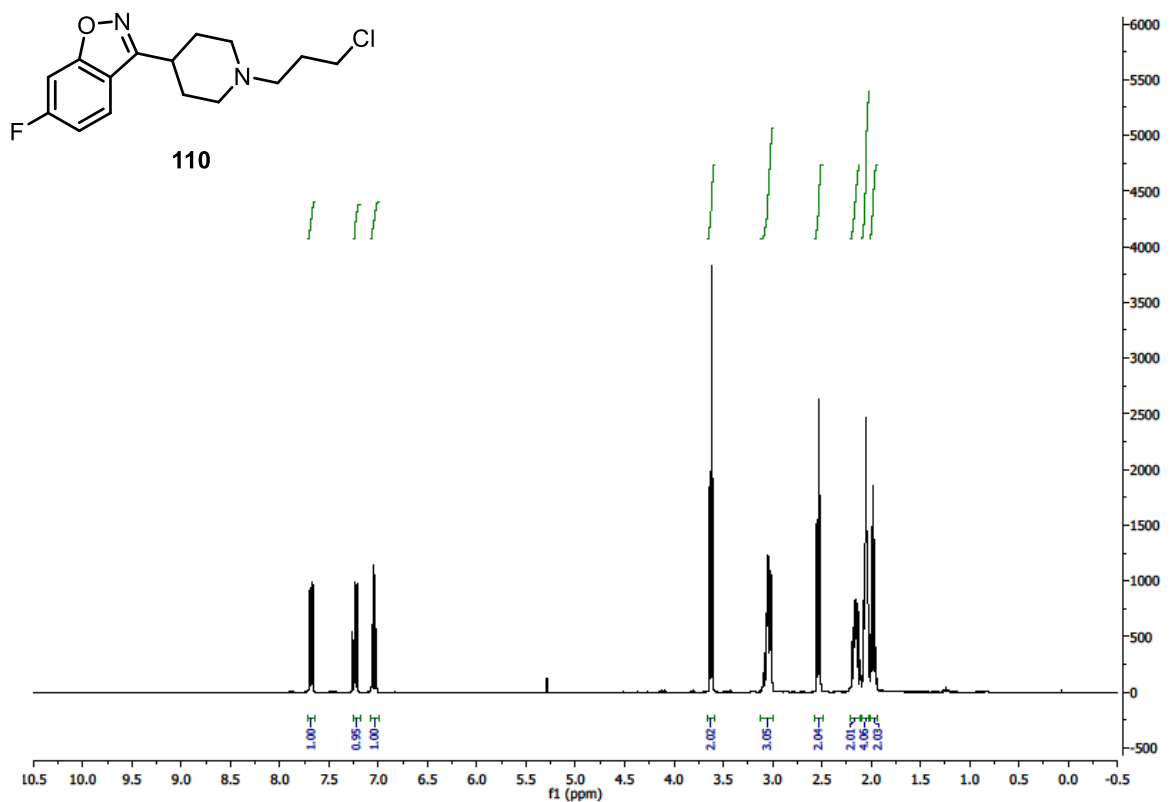
12.2.6 6-Fluor-3-(piperidin-4-yl)benzylisoxazol (108):



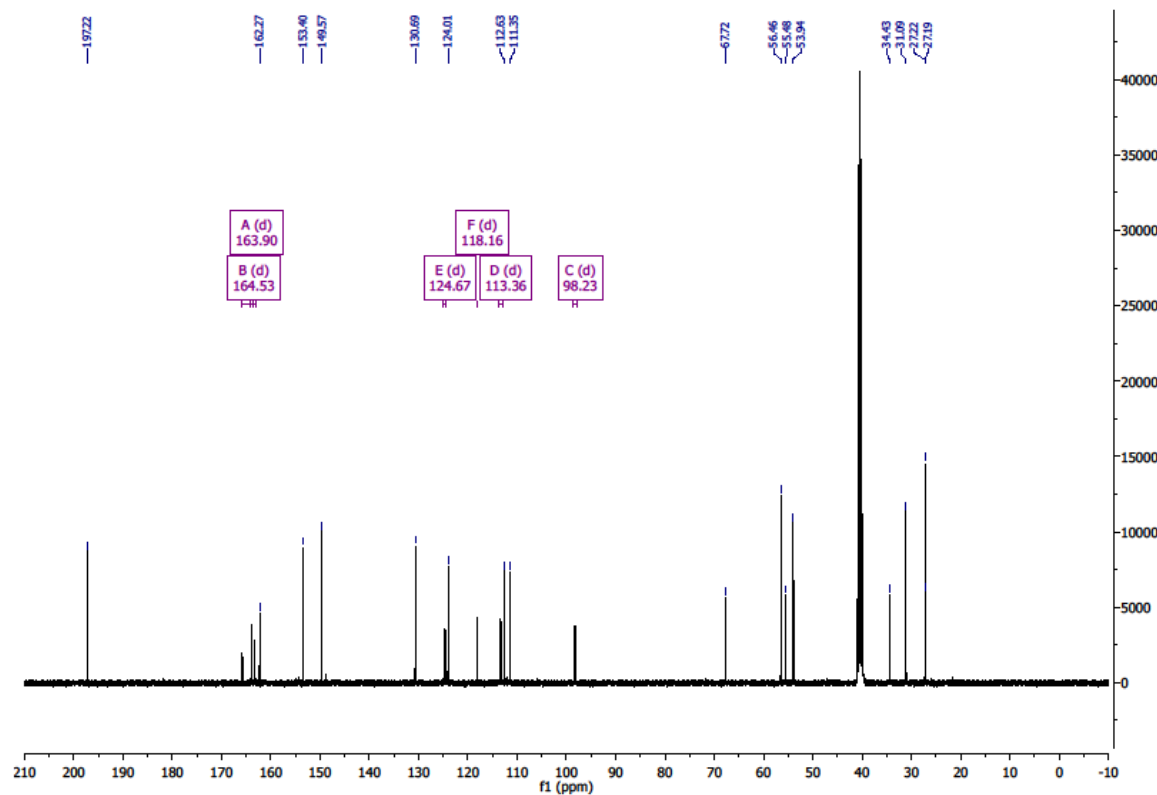
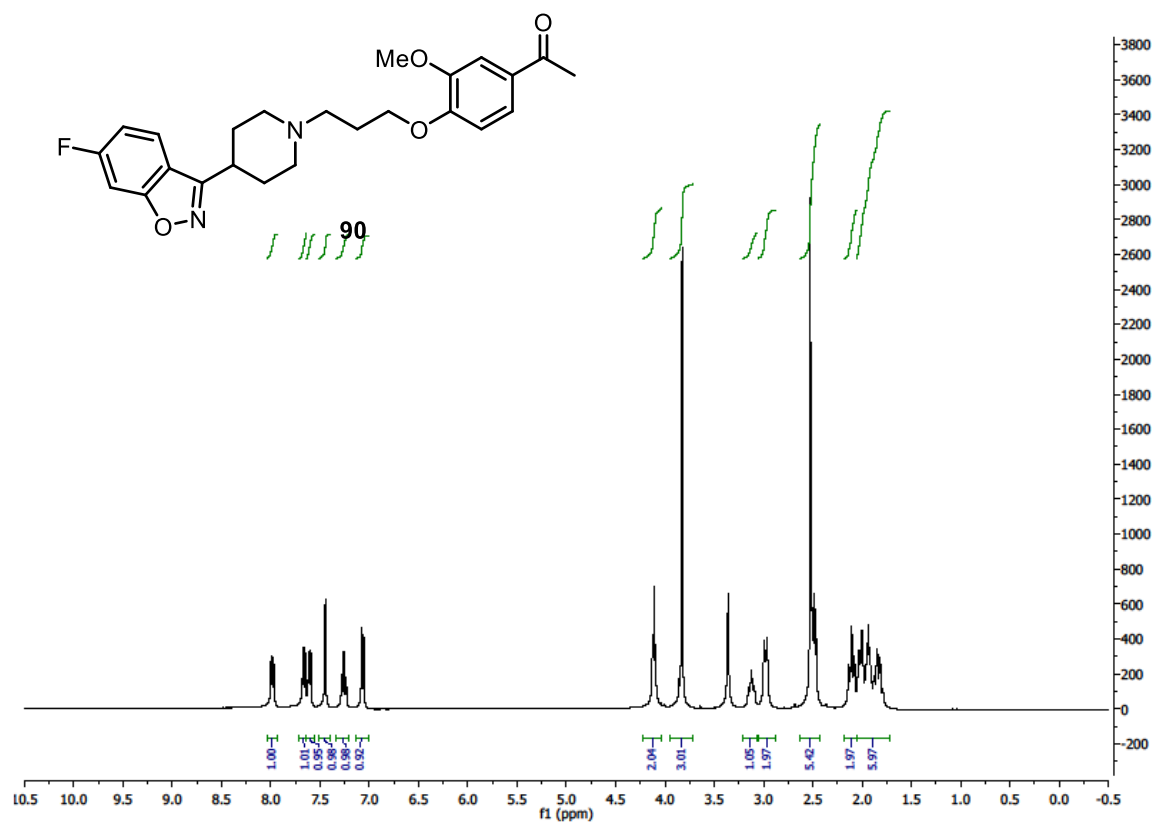
12.2.7 6-Ethoxy-3-(piperidin-4-yl)benzoxazol (109):



12.2.8 3-(1-(3-Chloropropyl)piperidin-4-yl)-6-fluorbenzoxazol (110):



12.2.9 Iloperidon (90):



12.3 Massendaten zur Bildung organischer Moleküle unter simulierten präbiotischen Bedingungen

Tabelle A 1: Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Kohlenstoffdioxid (siehe Tabelle 37)

Reaktion	1	2	3	4	5	6	7
positiv	116.97 (0.52)	116.97 (0.52)	116.97 (0.52)	116.97 (0.52)	98.98 (2.48)	112.89 (0.65)	112.89 (0.65)
	122.92 (0.57)	158.85 (0.57)	122.92 (0.57)	122.92 (0.57)	112.89 (0.60)	116.97 (0.52)	116.97 (0.52)
	158.01 (2.75)	198.16 (3.03)	158.01 (2.75)	153.96 (0.56)	116.97 (0.52)	158.85 (0.57)	158.85 (0.57)
	198.16 (3.03)	205.05 (2.54)	198.16 (3.03)	158.01 (2.75)	149.02 (3.34)	198.16 (3.03)	198.16 (3.03)
	205.05 (2.45)	237.12 (2.85)	205.05 (2.45)	198.16 (3.03)	174.07 (1.34)	205.05 (2.45)	205.05 (2.45)
	237.12 (2.85)	301.12 (3.35)	237.12 (2.85)	205.05 (2.45)	198.16 (3.03)	237.12 (2.85)	237.12 (2.85)
	301.12 (3.35)		301.12 (3.35)	237.12 (2.85)	205.05 (2.45)	301.12 (3.35)	301.12 (3.35)
				301.12 (3.35)	214.08 (2.74)		
					237.12 (2.85)		
					301.12 (3.35)		
	negativ	112.98 (0.54)	112.98 (0.54)	112.98 (0.54)	112.98 (0.54)	108.90 (0.59)	112.98 (0.54)
154.85 (0.64)		154.85 (0.64)	154.85 (0.64)	154.85 (0.64)	112.98 (0.54)	154.85 (0.64)	112.98 (0.54)
173.11 (2.77)		173.11 (2.77)	173.11 (2.77)	173.11 (2.79)	154.85 (0.64)	173.11 (2.77)	154.85 (0.64)
187.12 (2.95)		187.12 (2.95)	187.12 (2.95)	187.12 (2.95)	173.11 (2.77)	187.12 (2.95)	173.11 (2.77)
194.07 (3.14)		194.07 (3.14)	194.07 (3.14)	194.07 (3.14)	187.12 (2.95)	194.07 (3.14)	187.12 (2.95)
212.06 (2.75)		212.06 (2.74)	212.06 (2.75)	212.06 (2.75)	194.07 (3.14)	212.06 (2.75)	194.07 (3.14)
221.13 (3.31)		221.13 (3.31)	221.13 (3.31)	221.13 (3.31)	212.06 (2.75)	221.13 (3.31)	212.06 (2.75)
248.96		248.96	229.86	229.86	221.13	248.96	221.13

(1.64)	(1.64)	(0.79)	(0.79)	(3.31)	(1.64)	(3.31)
250.13	250.13	248.96	248.96	229.87	250.13	248.96
(3.40)	(3.40)	(1.64)	(1.64)	(0.76)	(3.40)	(1.64)
293.15	293.15	250.13	250.13	248.96	293.15	250.13
(3.04)	(3.04)	(3.40)	(3.40)	(1.64)	(3.04)	(3.40)
		293.15	293.15	250.13		293.15
		(3.04)	(3.04)	(3.40)		(3.04)
				293.15		
				(3.04)		

Retentionszeit in Klammern angegeben.

Tabelle A 2: Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 39).

Reaktion	1	2	3	4	5	6
	101.02 (1.06)	76.02	76.02	76.0203	76.0203	101.0083
	112.89 (0.59)	101.02 (1.06)	101.02 (1.06)	97.0844	97.0844	149.0120
positiv	117.01 (1.04)	112.89 (0.60)	112.89 (0.59)	101.0083	214.086	
	205.05 (1.99)	302.66 (1.16)	302.66 (1.16)	149.0120		
	302.66 (1.16)			214.0860		
	-	-	-	301.1382	101.0083	76.0203
					149.0120	101.0083
						141.0005
						149.0120
sauer						158.0277
neu						214.086
						236.0773
						298.0493
						301.1382
						314.0107

Retentionszeit in Klammern angegeben.

Tabelle 58: Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit Eisendisulfid, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 42).

Reaktion	1	2	3	4
	76.0203	76.0203	214.086	84.0290
	97.0844	97.0844		97.0299
	101.0083	1010083		101.0083
	149.0120	149.0120		110.0079
	214.0860	214.086		121.0090
positiv				133.0358
				142.0360
				1490176
				158.0277
				198.1784
				214.0883
	301.1382	-	76.0203	129.1423
			97.0844	203.2259
			101.0083	
sauer			149.0120	
neu			163.0372	
			214.0860	
			246.8457	
			301.1326	

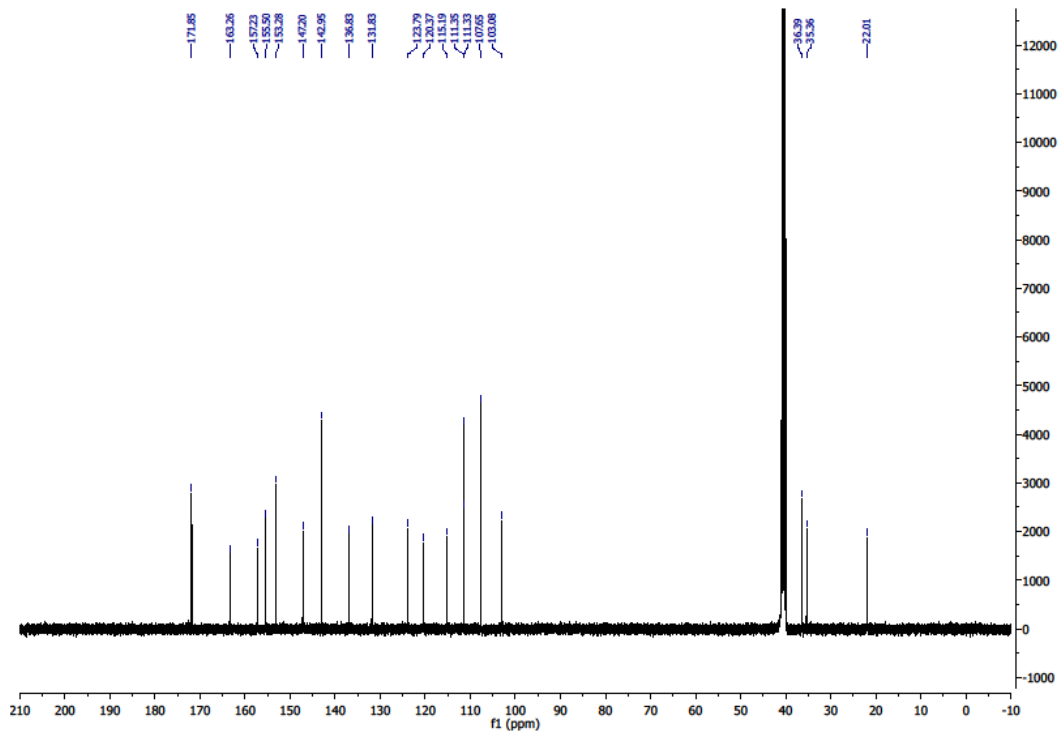
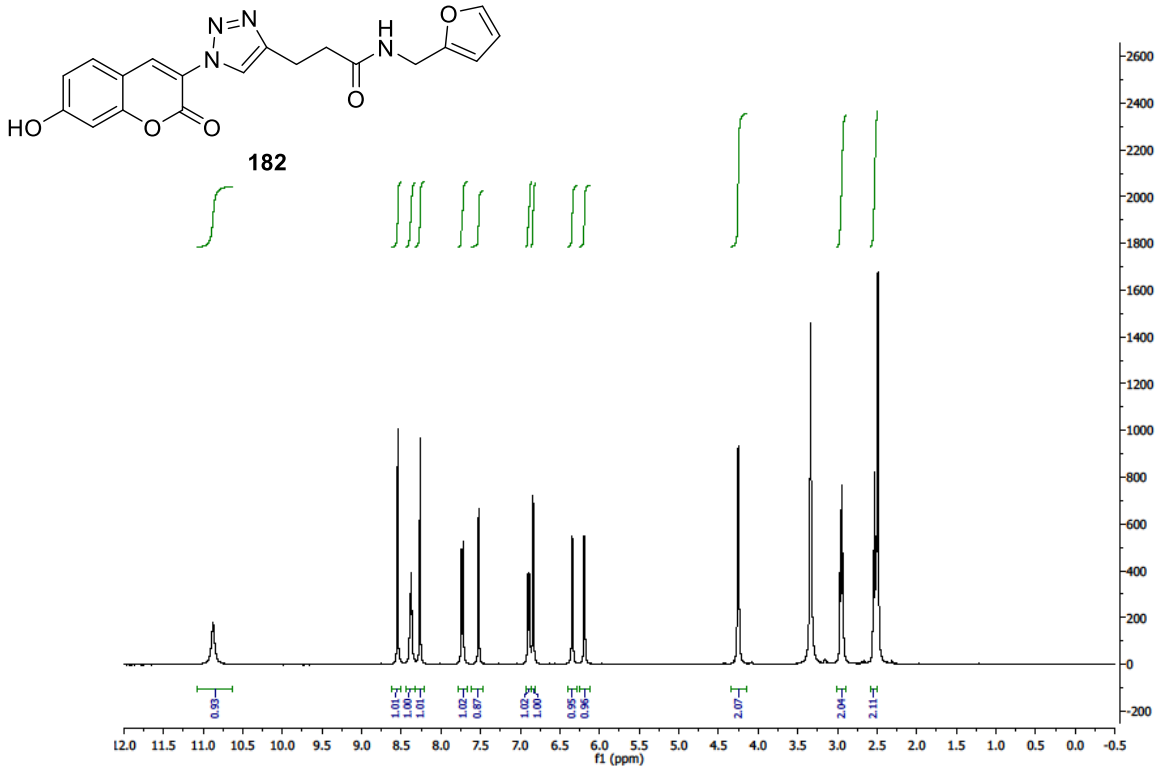
Tabelle A 3: Ausgewählte Massen aus der Auswertung zur Versuchsreihe mit natürlichem Pyrit aus dem Bayerischen Wald, Wasserstoff, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Natriumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 44).

Reaktion	1	2	3	4	5	6	7
		96.0478	89.0448	79.0208	83.0581		
		96.0442	87.0307	84.0459	97.0772		
		97.0844	87.0272	96.0515	97.0735	74.0967	
		101.0120	93.0639	97.0881	99.0495	87.0926	
		101.0009	94.0629	98.0609	100.0726	88.1110	
		101.0083	94.0700	99.0421	101.0009	88.0764	
		103.0050	101.0046	99.0458	101.0083	88.0730	
		109.0275	101.0083	99.0789	101.0120	97.0808	
		109.0313	101.0120	101.0046	108.0822	97.0735	97.0772
		110.0621	102.0116	101.0083	108.0860	97.0772	99.0421
		110.0118	103.0087	101.0120	109.0776	99.0385	101.0083
101.0120		110.0860	108.0822	108.0822	110.0041,	101.0083	101.0120
101.0009		112.0834	108.0860	108.0783	110.0079	101.0120	108.0822
101.0083		119.0210	110.0079	110.0118	110.0522	108.0822	108.0783
110.0157		127.0426	115.0589	119.0170	111.0899	108.0898	110.0079
110.0041		130.0661	115.0628	119.0210	111.0821	110.0079	111.0899
110.0157		133.0401	119.0210	127.0343	124.0753	111.0938	119.0210
127.0219		133.0358	122.0907	132.0803	125.1045	119.0210	127.0385
130.0619		133.0273	123.0994	133.0401	126.0841	121.0171	130.1503
positiv	133.0401	141.0049	127.0468	133.0358	127.0343	127.0385	133.0443
	133.0358	147.0153	127.0385	135.0299	127.0426	133.0401	133.0358
	142.0360	149.0076	132.0846	136.0691	133.0401	133.0358	135.0342
	149.0076	149.0121	133.0401	136.0605	133.0358	135.0385	141.0093
	149.0211	149.0031	133.0358	138.0597	135.0342	147.0153	141.0049
	158.0184	155.0696	133.0273	141.0049	138.0901	147.0108	147.0153
	173.0819	157.0509	136.0820	141.0005	138.0857	149.0121	149.0121
	202.1809	171.0644	145.0764	147.0153	141.0049	149.0076	149.0076
	217.1102	171.0692	145.0808	149.0121	142.0360	154.1112	189.0085
		173.0867	147.0198	149.0076	147.0153	158.0880	189.0135
		179.0475	149.0256	155.0007	147.0914	172.0354	
		187.0411	149.0121	158.0091	148.0771	172.0305	
		189.0085	149.0076	184.0318	149.0121	176.0986	
		189.0135	150.1172	187.0260	149.0076	183.1622	
		189.0034	152.0576	189.0085	156.0955	186.0386	
		205.0598	156.0863	189.0034	169.0155	189.0034	
		211.0982	158.0184	205.0545	184.0318	238.0763	
		213.0103	164.0560	217.0015	189.0085		
		217.0993	173.0770	217.1048	189.0034		

		217.1048	174.0975	247.0196	196.0915		
			180.0903		203.0209		
			189.0085		210,1027		
			189.0034		212.0264		
			190.0799		212.0639		
			199.0049		217.1048		
			210.1080		226.0700		
			212.0586				
			226.0756				
			236.0660				
			85.0702				
			86.0596				
			92.0172				
			94.0700				
			94.0629				
			95.0887				
		108.0822	96.0840	93.0568	88.0764		
	79.0241	108.0860	109.0313	93.0105	93.0105	93.0141	
	79.0208	121.0131	109.0352	99.0421	107.0302	130.1419	
	97.0881	121.0090	112.0795	121.0090	119.0210	136.1035	93.0141
	108.0822	121.0171	121.0131	122.0581	121.0050	141.0093	102.1309
negativ	112.0756	129.1088	121.0090	139.0366	140.0954	144.1317	121.0090
neu	121.0090	136.0820	133.0358	160.0977	155.0053	159.0308	125.1004
	129.1046	160.0977	133.0316	201.0026	160.0977	160.1024	217.1048
	147.0153	162.0826	135.0256	236.0603	162.0779	215.0553	
	205.0598	183.0823	141.0093		224.0559		
	214.9093	193.0202	141.0005		236.0603		
			152.0531				
			160.1024				
			216.0951				
			226.0756				
			228.1154				
			236.0603				

12.4 Spektren zur Oberflächenfunktionalisierung von superparamagnetischen Nanopartikeln zur Synthese von magnetischen Wirkstofftransportern

12.4.1 *N*-(Furan-2-ylmethyl)-3-(1-(7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl)propanamid (**182**)



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die diese Arbeit erst ermöglicht haben. Falls ich irgendjemanden vergessen sollte, dem ebenfalls Dank gebührt, so geschieht das nicht aus Absicht.

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning danken, für die freundliche Aufnahme in seiner Gruppe und die interessante, innovative und immer wieder fordernde Themenstellung. Weiterhin danke ich für die Offenheit für neue Ideen, dem Freiraum und der Förderung bei dem Bearbeiten eigener Projekte und der Ermöglichung eines Auslandsaufenthaltes.

Für die Übernahme des Korreferats und den Prüfungsvorsitz, trotz des organischen Hintergrundes der Arbeit, möchte ich mich bei Prof. Dr. Thomas Scheper bedanken.

Ebenfalls möchte ich Prof. Dr. Jürgen Caro für die Übernahme des Dritprüfers danken.

Vielem Dank gilt Dr. Gerald Dräger, ohne den für viele technische Probleme keine Lösung gefunden worden wäre. Durch seine stete Hilfsbereitschaft bei der Konzeption und Bestellung von Geräten sowie seiner Fähigkeit, alle möglichen Geräte zu reparieren oder zu „drägern“, wurde der Laboralltag wesentlich erleichtert.

Weiterer Dank gebührt Prof. Dr. Steve Ley und dem ITC-Team für die unvergessliche Zeit im Labor, den vielen Pub-Besuchen und anderen Aktivitäten in England. Besonderen Dank gilt Dr. Nikzad Nikbin für die gute Zusammenarbeit, Richard Ingham und Dr. Éric Śliwiński, für die interessanten Ideen bezüglich von Computeranwendungen im Laboralltag sowie Dr. Claudio Battilocchio für die vielen Unternehmungen außerhalb des Labors.

Dem gesamten Arbeitskreis Kirschning, ehemaligen und aktuellen Mitgliedern, danke ich für die immer wieder angenehme und diskussionsreiche Zeit, fachlich oder auch außerfachlich, im Kaffeeraum oder in der Mensa. Die diversen Aktivitäten wie Paddel-Touren oder Grillen, waren immer wieder schön.

Ein besonderer Dank gilt meinen ehemaligen Laborkollegen, Dr. Jens Wegner, Dr. Lukas Kupracz und Dr. Sascha V. Ceylan. Mit euch zusammen konnte ich viel über die Durchflusschemie lernen und durch unsere produktiven Diskussionen häufig erst den Grundstein für neue Ideen legen. Ich denke, dass wir mit unserer Arbeit zeigen können, dass

die Durchflusssynthese viel Potential besitzt, das über die konventionelle Synthese hinausgeht.

Meiner jetzigen Laborkollegin Mona Oltmanns danke ich für die immer wieder lustige Zeit im Labor und die hervorragende Zusammenarbeit an dem Präbiotik-Projekt. Ich hoffe du wirst noch viel Erfolg und Freude an dem Thema haben.

Besonderer Dank gilt Gerrit Jürjens, Maik Siebke und Michael Wolling für die freundschaftliche Atmosphäre innerhalb und außerhalb des Labors.

Vielen Dank an Liangliang Wang für die gute und freundliche Zusammenarbeit im Labor und den interessanten Abenden in verschiedenen Restaurants.

Mona Oltmanns, Michael Wolling, Maik Siebke, Jessica Buchholz und Sven Hartwig danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Den Mitarbeitern des Sekretariats, der spektroskopischen und spektrometrischen Abteilung möchte ich für die unkomplizierte sowie schnelle Abwicklung aller Anliegen, die ich im Laufe der Jahre hatte, danken. Weiterer Dank gilt Kristina Struckmeier für die Hilfe bei jeglichen Fragen bezüglich meines Auslandsaufenthaltes.

Alle Leidensgenossen aus R309 danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre trotz aller Unannehmlichkeiten durch den Umbau.

Thomas Tautz, Christoph Krüger, Robert Zahn und Dennis Wachsmuth danke ich für die tolle Zeit und angenehme Diskussionen auch über das Studium hinaus.

Als letztes möchte ich meiner gesamten Familie Danken. Besonderen Dank an meine Eltern, die mich über das gesamte Studium unterstützt haben und ohne die ein so sorgenfreies Studium nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank an meine Geschwister, die für mich da waren, wenn ich etwas Ablenkung von der Chemie nötig hatte. Vielen Dank an Thomas Blosser, auf den ich immer Zählen kann. Mein tiefster Dank gebührt jedoch meiner Frau, Wiebke. Du warst auch in den schweren Zeiten für mich da und hast mir immer Halt gegeben.

Lebenslauf

Jan Hartwig

Akademischer Werdegang

- 12/2011 – 11/2015 **Promotion**
Arbeitskreis Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover
- Durchflusssynthese
 - Oberflächenfunktionalisierung von Nanopartikeln
 - Mehrstufensynthese
 - Synthese unter Hochdruck- Hochtemperaturbedingungen
 - Wirkstoffsynthese und Wirkstoffkonjugate
- 06/2013 – 12/2013 **Forschungsaustausch University of Cambridge, UK**
Arbeitskreis Prof. Dr. S. V. Ley
- Enzym-Immobilisierung
 - Durchflussreaktionen unter Niedrigtemperaturbedingungen
- 28/09/2011 **Abschluss M. Sc. Wirk- und Naturstoffchemie**
Leibniz Universität Hannover, Gesamtnote: mit Auszeichnung
- 05/2011 – 09/2011 **Masterarbeit**
Arbeitskreis Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover
- Mehrstufensynthese von Olanzapin in einem Durchflusssystem
- 10/2009 – 09/2010 **Forschungsaustausch Stanford University, CA, USA**
Arbeitskreis Prof. Dr. B. M. Trost
- Palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierung
- 10/2009 – 09/2011 **Masterstudiengang Wirk- und Naturstoffchemie**
Leibniz Universität Hannover
- 10/2006 – 09/2009 **Bachelorstudiengang Chemie**
Leibniz Universität Hannover, Gesamtnote: sehr gut

Schulausbildung

- 26/06/2006 **Abitur**
Hermann-Billing Gymnasium in Celle, Abiturnote: 1.8

Aktivitäten

Seit 12/2011	Gestaltung und Leitung des Praktikums „Katalyse“, sowie Betreuung von Studierenden der Chemie
09/2011 – 01/2012	Praktikumsassistent im chemischen Grundpraktikum von Studierenden der Lebensmittelverpackungsindustrie und Milchwirtschaftliche Lebensmitteltechnologie an der Hochschule Hannover
01/2011 – 02/2012	Leitung der Übung zu den Grundlagen der organischen Chemie für Pflanzenbiotechnologen, Gartenbau und Geowissenschaften
01/2009 – 12/2009	gewähltes Mitglied in der Studienkommission Chemie
08/2008 – 10/2009	gewähltes Mitglied im Fachschaftsrat Chemie, Biochemie und Lifescience

Sonstige Qualifikationen

Fremdsprachen	Englisch: verhandlungssicher
	Latein: Latinum
	Japanisch: Abschluss eines Sprachkurses für einen auslandsbezogenen Studiumsaufenthalt in Japan I und II
Industrietreffen	Chemtogether@Evonik 2014

Veröffentlichungen

- J. Hartwig, A. Kirschning, Iterative Synthesis – The Gateway to New Automation Protocols, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10412-10414.
- L. Mancuso, T. Knobloch, J. Buchholz, J. Hartwig, L. Möller, K. Seidel, W. Collisi, F. Sasse, A. Kirschning, Preparation of Thermocleavable Conjugates Based on Ansamitocin and Superparamagnetic Nanostructured Particles by a Chemobiosynthetic Approach, *Chem. Synth. J.* 2014, *20*, 17541-17551.
- S. R. Chaudhuri, J. Hartwig, L. Kupracz, T. Kodanek, A. Kirschning, Oxidations of Allylic and Benzylic Alcohols under Inductively-Heated Flow Conditions with Gold-Doped Superparamagnetic Nanostructured Particles as Catalyst and Oxygen as Oxidant, *Adv.Synth.Catal.* **2014**, *356*, 3530-3538.
- J. Hartwig, J. B. Metternich, N. Nikbin, A. Kirschning, S. V. Ley, Continuous flow chemistry: a discovery tool for new chemical reactivity patterns, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3611-3615.

- J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, Heating under High-Frequency Inductive Conditions: Application to the Continuous Synthesis of the Neurolepticum Olanzapine (Zyprexa), *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9813-9817.
Highlighted in *Synfacts* **2013**.
- J. Hartwig, L. Kupracz, A. Kirschning, New Synthetic Opportunities in Miniaturized Flow Reactors with Inductive Heating, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 562-570.
- L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Multistep flow synthesis of vinyl azides and their use in the copper-catalyzed Huisgen-type cycloaddition under inductive-heating condition, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1441-1448.
- B. M. Trost, D. A. Thaisrivongs, J. Hartwig, Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations of polynitrogen-containing aromatic heterocycles, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12439-41.

Wissenschaftliche Poster und Vorträge

- | | |
|---------|---|
| 10/2014 | Posterpräsentation auf dem <i>NanoDay 2014</i> , Hannover: Thermocleavable Conjugates Based on Ansamitocin and Superparamagnetic Nanostructured Particles for Cancer Treatment. |
| 09/2014 | Posterpräsentation auf der <i>ORCHEM 2014</i> , Weimar: Combination of Aqueous Reaction Media with Inductive Heating: Flow Synthesis of Iloperidone in Aqueous Media. |
| 07/2013 | Posterpräsentation auf der <i>Microwave and Flow Chemistry Conference 2013</i> , Napa Valley: Application of Aqueous Suspensions for Organic Synthesis in Micro Flow Reactors. |
| 09/2012 | Posterpräsentation auf der <i>ORCHEM 2012</i> , Weimar: Continuous Multistep Synthesis in Micro Flow Reactors. |
| 03/2012 | Posterpräsentation auf der <i>2nd International Conference of the Flow Chemistry Society 2012</i> , München: Continuous Multistep Synthesis in Micro Flow Reactors. |
| 10/2011 | Videointerview von <i>Beilstein TV 2011</i> , Hannover: Inductive heating inside flow reactors. |

Stipendien und Auszeichnungen

07/2014	Winterfeldt-Preis 2014 verliehen durch das GDCH-JCF
07/2012 – 06/2014	Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie zur Promotion
10/2009 – 09/2010	Auslandsstipendium des DAAD-Programms der Leibniz Universität Hannover
07/2009	Christian-Kuhlemann-Preis verliehen durch den Freundeskreis der Universität Hannover für herausragende Leistungen im Bachelorstudium