

**Design, Synthese und Untersuchung von
o-Nitrobenzylsystemen mit gesteigerter
Bathochromie und Hydrophilie**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Filiz Bley
aus Krefeld

Düsseldorf 2005

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch–Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf

Referent: Professor Dr. H.-D. Martin
Korreferent: PD Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2005

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für sein wohlwollendes Interesse und den mir gewährten Freiraum bei der Gestaltung dieser Arbeit. Seine Anregungen und seine stete Diskussionsbereitschaft haben diese Arbeit begleitet.

Herrn PD Dr. K. Schaper danke ich besonders für die Übernahme der Betreuung dieser Arbeit, für die zahlreichen Anregungen und seine hilfreichen Diskussionen.

Frau Prof. Dr. S. Braslavsky danke ich für konstruktive und sehr hilfsbereitende Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie (Mülheim).

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. H. Görner, für die freundliche Zusammenarbeit, die Ermöglichung der photophysikalischen Messungen sowie seine große Hilfs- und Diskussionsbereitschaft während der Anfertigung dieser Arbeit.

*Für die Welt bist Du irgendjemand, aber für irgendjemand bist Du
die Welt.*

Erich Fried

*Halte immer an der Gegenwart fest. Jeder Zustand, ja jeder
Augenblick ist von unendlichem Wert, denn er ist der Repräsentant
einer ganzen Ewigkeit.*

Johann Wolfgang von Goethe

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1 Aufbau und Funktion der Nervenzelle.....	3
2.2 Kinetik der ligandengesteuerten Rezeptoren.....	7
2.3 Kinetische Untersuchungen von Neurotransmitterrezeptoren.....	8
2.4 Abspaltungsmechanismus der <i>o</i> -Nitrobenzylschutzgruppe.....	12
2.5 Einfluß der Substituenten auf photochemische Eigenschaften.....	18
3. Problemstellung und Zielsetzung	22
4. Hauptteil	24
4.1 Anforderungsprofil an photolabile Schutzgruppen.....	24
4.2 Synthese und Charakterisierung der Zielverbindungen.....	29
4.2.1 Darstellung der bathochrom absorbierenden Systeme.....	29
4.2.1.1 Synthesen der Modellverbindungen des Strukturtyps 1-3	29
4.2.1.2 Synthese der bathochrom absorbierenden Modellverbindungen mit einer α -Carboxygruppe. (Typ 4).....	31
4.2.1.3 Synthese der bathochrom absorbierenden <i>caged</i> -Neurotransmitter und Bausteine.....	35
4.2.1.3.1 Synthese der Schutzgruppe <i>tert</i> -Butyl-2-brom-2-(4,5- methylendioxy-2-nitrophenyl)acetat 61	35
4.2.1.3.2 Darstellung der <i>caged</i> -Neurotransmitter <i>caged</i> GABA und <i>caged</i> Glutamat.....	36
4.2.1.4 Präparative Gelchromatographie an Sephadex LH-20.....	39

4.2.1.5	Synthese der fixierten Amino-Modellchromophoren.....	42
4.2.2	Synthese der photolabilen Neurotransmitter-Modellverbindungen des Strukturtyps 5	52
4.2.3	Synthese der photolabilen Neurotransmitter-Modellverbindungen des Strukturtyps 6 & 7	53
4.2.3.1	Erhöhung der Hydrophilie der Schutzgruppe durch Einführung von Carboxygruppen.....	57
4.3	Photophysikalische Eigenschaften der Modellverbindungen.....	61
4.3.1	Unsubstituierte Nitrobenzyl(NB)-Derivate (Typ 1).....	62
4.3.1.1	Kinetik.....	62
4.3.1.2	Quantenausbeute.....	68
4.3.1.3	Aktivierungsenergie.....	69
4.3.2	Dimethoxy-NB-Derivate (Typ 2).....	72
4.3.3	Methylenedioxy-NB-Derivate (Typ 3).....	80
4.3.4	Methylenedioxy- α -Carboxy-NB-Derivate (Typ 4a-c).....	81
4.3.4.1	Übersicht über die Ergebnisse.....	86
4.3.5	Methylenedioxy- α -Carboxy-NB- <i>caged</i> GABA und - <i>caged</i> Glutamat (Typ 4d-e).....	88
4.3.6	Derivate des Strukturtyps 5, 6 und 7	89
4.3.7	Verbindung mit fixierter Aminogruppe des Strukturtyps 8	94
5.	Zusammenfassung	100
6.	Experimentalteil	105
6.1	Analysengeräte und Materialien.....	105
6.2	Lösungsmittel und Reagenzien.....	106
6.3	Photophysikalische Messungen.....	106
6.4	Beschreibungen der Versuche	109
7.	Literaturverzeichnis	231

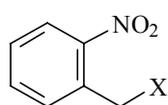
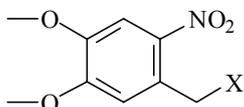
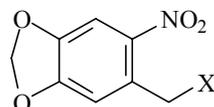
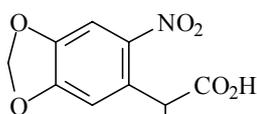
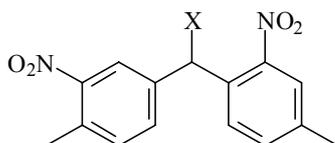
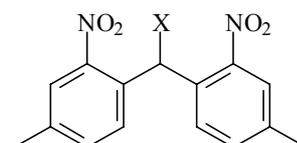
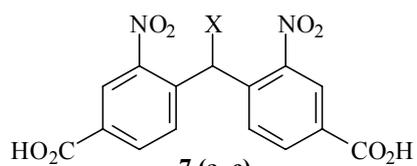
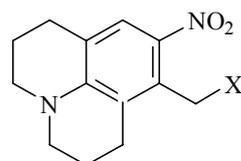
8. Anhang	239
8.1 Semiempirische Rechnungen.....	239
8.2 Danksagung.....	248

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AM1	Austin Modell 1
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
α -CNB	α -Carboxy-2-nitrobenzyl
$\alpha,4$ -DCNB	$\alpha,4$ -Dicarboxy-2-nitrobenzyl
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
Deform.	Deformationsschwingung
dest.	destilliertes
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	electron ionisation (Meßmethode in der MS)
EPR	Electron Paramagnetic Resonance (Spektroskopie)
GABA	γ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden
Gl.	Gleichung
HOMO	höchste besetzte Molekülorbital
IC	interne Konversion (internal conversion)
IR	Infrarot (Spektroskopie)
ISC	intersystem crossing
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
m	Multipllett
MS	Massenspektroskopie

NB	Nitrobenzyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
p. a.	pro analysis
ppm	parts per million
qua	Quartett
qui	Quintett
rauch.	rauchende
RT	Raumtemperatur
S _n	Der n'te angeregte Singulett-Elektronenzustand
STO 6-31G**	Slater-Typ Orbitale auf 6-31G** Basis (Gauß-Typ Funktionen)
t	Triplett
T _n	Der n'te angeregte Triplett-Elektronenzustand
T _m	Der m'te angeregte Triplett-Elektronenzustand
Tab.	Tabelle
τ	Lebensdauer
τ _T	Triplett-Lebensdauer
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
UV-Vis	Ultraviolette-Visible
Valenz.	Valenzschwingung
ε	molarer dekadischer Extinktionskoeffizient
δ	chemische Verschiebung [ppm]
λ	Wellenlänge in [nm]
ΔA _{aci}	Absorptionsänderung für das <i>aci</i> -Nitrointermediat
ΔA _{TT}	Absorptionsänderung des Triplett-Transienten
Φ	Quantenausbeute
Φ _Δ	Quantenausbeute der Singulett-Sauerstoffbildung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm ⁻¹]

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde eine systematische Numerierung für die zu untersuchenden Verbindungen verwendet:

**1 (a-c)****2 (a-c)****3 (a-c)****4 (a-e)****5 (a)****6 (a)****7 (a, c)****8 (a)**

- a** X = -OCOCH₃
- b** X = -O-Benzoyl
- c** X = -O-Toluoyl
- d** X = - γ -Aminobutylat
- e** X = -Glutamat

1. Einleitung

Der heutigen Vorstellung des Nervensystems geht eine Entwicklung über mehrere Jahrhunderte vorweg, in denen sich die verwendeten Techniken zur Aufklärung der Struktur und Funktion in räumlichen und zeitlichen Dimensionen immer weiter verfeinerten.

Waren es anfänglich die Ärzte, Histologen und Embryologen^[1-4], die mit Lichtmikroskopen die noch relativ groben Strukturen und Reflexe des Nervensystems beschrieben, so sind es heutzutage unter anderem Biophysiker und Chemiker, die in Strukturen und Zeitdimensionen des mikro- und nanoskaligen Bereichs mit Hilfe von Elektronenmikroskopen und Laserlicht vordringen. Dies ist notwendig um die komplexen Vorgänge der Signalübertragung des Nervensystems verfolgen zu können. Eine moderne Technik zur Untersuchung dieser Vorgänge ist die Anwendung der Photochemie zur Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen.

Die Photochemie basiert auf dem Naturgesetz, daß ein Molekül durch Absorption eines Lichtquants aus dem Grundzustand in einen elektronisch angeregten Zustand übergeht. In Folge der Anregung finden Reaktionen statt, die im Grundzustand nicht ablaufen. Von besonderem Interesse ist die Abspaltung photolabiler Schutzgruppen. Sie sind über eine kovalente Bindung mit der zu schützenden funktionellen Gruppe verbunden. Kaplan führte 1978 zum ersten mal den Begriff der *caged Compounds* für biologisch aktive Moleküle mit einer photolabilen Schutzgruppe ein^[5].

Die schnelle photochemische Freisetzung der biologisch aktiven Substanz aus den photolabilen *caged* Verbindungen ist eine wichtige Technik im Studium von schnell ablaufenden biologischen Vorgängen^[6]. Diese photochemische Freisetzung erfolgt mit einer zeitlichen Auflösung im Nano- bis Millisekundenbereich. Biologische Vorgänge, die mit dieser Zeitauflösung ablaufen sind zum Beispiel: Wechselwirkungen von Neurotransmittern mit Rezeptoren auf der Oberfläche der präsynaptischen Membran sowie transmembrale Transportvorgänge von verschiedenen Ionen in die Nervenzellen hinein.

Die bei weitem am stärksten verbreitete photolabile Schutzgruppe ist die *o*-Nitrobenzyl Gruppe. Diese hat sich insbesondere in der Biophysik und in der organischen Synthese etabliert, die neben den vielen Vorteilen den Nachteil einer relativ kurzwelligen Absorption besitzt. Das Laserlicht, welches zur photochemischen Freisetzung der aktiven Substanz führt, tritt auch mit den Biomolekülen in Wechselwirkung. Insbesondere bei Messungen an lebenden Zellen führt dies zu Problemen. Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung die Anregungsenergie so klein wie möglich zu halten. Der allgemein anerkannte Grenzwert dieser Wellenlänge liegt bei $\lambda_{\max} = 320 \text{ nm}^{[7]}$.

Im Umfang dieser Arbeit werden photolabile *o*-Nitrobenzylschutzgruppen synthetisiert, die eine gewünschte langwellige Verschiebung der Absorption bei den photochemischen Untersuchungen zeigen. Darüber hinaus werden Verbindungen mit doppelten Chromophoren hergestellt, die anschließend durch Einführung von Carboxygruppen erweitert werden. Dadurch erzielt man eine Schutzgruppe mit verbesserter physikalischer Eigenschaft und einer erhöhten Hydrophilie.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Aufbau und Funktion der Nervenzelle

Die morphologischen Hauptmerkmale im Aufbau eines Neurons sind: Zellkörper, Dendriten, Axon und präsynaptische Endigungen. Der Zellkörper enthält den Zellkern sowie weitere Bestandteile, die für den Stoffwechsel der Zelle notwendig sind. Zwei Typen von Fortsätzen, die Dendriten und das Axon treten strahlenförmig aus dem Zellkörper.

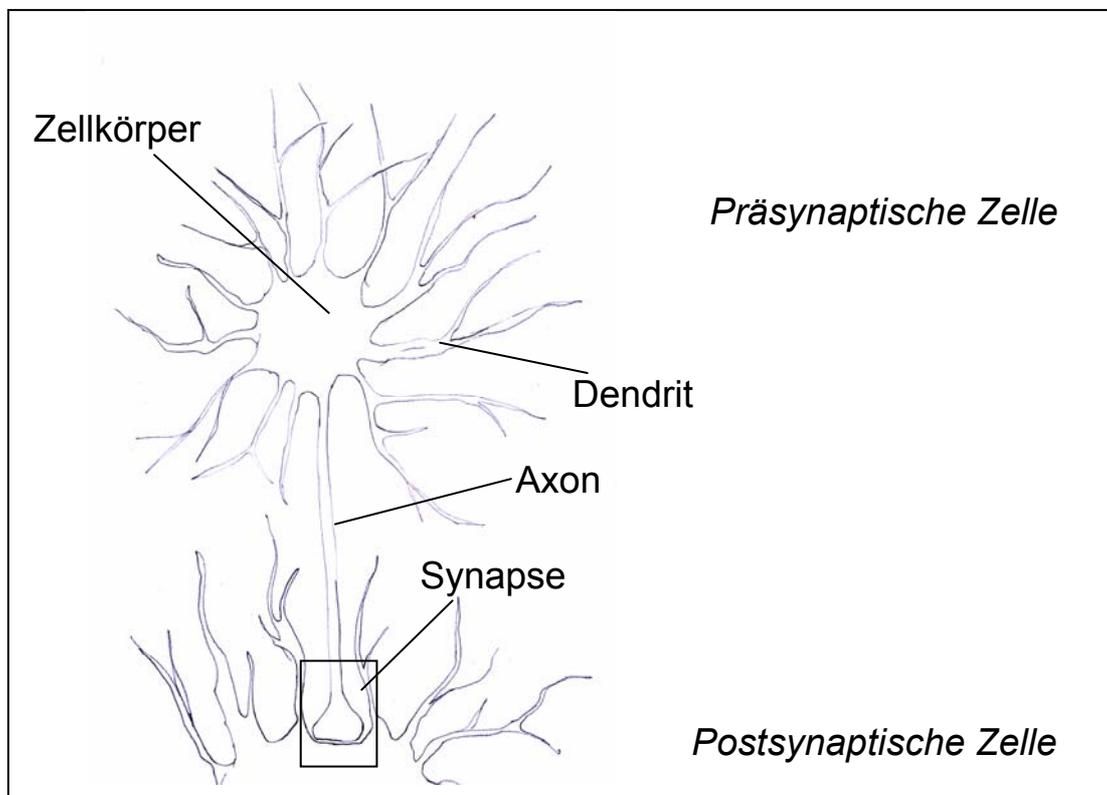


Abbildung 2.1-1: Struktur einer Nervenzelle.

Während die Dendriten die Aufgabe haben die Signale der umgebenden Nervenzellen zu empfangen, leitet das meist nur einmal in einer Nervenzelle vorkommende Axon die Signale vom Zellkörper wieder weg. Die Signale, die über das Axon geleitet werden, nennt man Aktionspotentiale. Häufig sind die Axone durch eine lipidhaltige

Myelinschicht umgeben, die zur elektrischen Isolierung dient. Diese Schicht ist in regelmäßigen Abständen eingeschnürt, den sogenannten Ranvier-Schnürringen, welche zur Regeneration des Aktionspotentials dienen. Das Axon teilt sich kurz vor seinem Ende in feine Zweige auf, die Kontakt zu anderen Neuronen aufnehmen. Diese Kontaktpunkte werden Synapsen genannt. Sie bestehen aus drei Elementen: der präsynaptischen Endigung, der postsynaptischen Zelle und einer Kontaktzone, dem synaptischen Spalt. Die meisten Axone enden mit ihrer präsynaptischen Endigung an den Dendriten eines Neurons. Die Kontaktzonen können je nach Machart in zwei große Gruppen eingeteilt werden: in elektrische und chemische Synapsen. Bei elektrischen Synapsen ist der Spalt schmal, und der Strom, der durch ein Aktionspotential im präsynaptischen Neuron hervorgerufen wird, fließt verzögerungsfrei durch spezielle Verbindungskanäle, die sogenannten Gap Junctions, direkt in die postsynaptische Zelle.

In Gegensatz dazu sind bei chemischen Synapsen die Neuronen durch einen schmalen Zwischenraum, den synaptischen Spalt, vollkommen von einander getrennt. Wenn das Aktionspotential das Nervenende einer präsynaptischen Zelle erreicht, stimuliert es die Freisetzung von Neurotransmittern. Die Neurotransmittermoleküle sind in den synaptischen Vesikeln eingeschlossen. Diese verschmelzen mit der synaptischen Membran, dabei wird die Innenseite des Vesikelmembrans nach außen gekehrt (Exocytose) und die Neurotransmitter (Liganden) werden in den synaptischen Spalt freigesetzt (Abb.: 2.1-2). Die Neurotransmitter diffundieren schnell durch den Spalt und rufen durch die Bindung an transmitterkontrollierten Ionenkanälen (Rezeptoren) eine Veränderung im Potential der postsynaptischen Zelle hervor.

Damit ist das Signal als Membranpotentialänderung an die folgende Zelle übertragen worden. Triebfeder der Membranpotentiale sind die kennzeichnenden Ionenverteilungen innerhalb und außerhalb der Zelle, vorwiegend von K^+ , Na^+ und Cl^- . Im Zellinneren besteht eine 30-fach größere K^+ -Konzentration als im extrazellulären Raum. Dem gegenüberliegend herrscht im extrazellulären Raum eine 10-fach höhere Na^+ -Konzentration als im intrazellulären Raum. Für Nerven und Muskelzellen ergeben sich so aufgrund von Konzentrations- und Leitfähigkeitsverhältnissen der Ionenarten ein Ruhemembranpotential von ca. - 80 bis -90 mV. Die postsynaptische Membran besteht aus einer Lipid-Doppelschicht (Cytosol). In dieser Lipid-Doppelschicht ist ein Transmembranprotein eingebaut, daß

aus fünf Untereinheiten besteht. Die fünf Untereinheiten bilden eine Pore, durch die anorganische Ionen hindurch diffundieren können. Die sich im synaptischen Spalt befindlichen Liganden binden bei zwei der fünf Untereinheiten an und führen so zu einer Konformationsänderung und damit zur Öffnung der Kanäle.

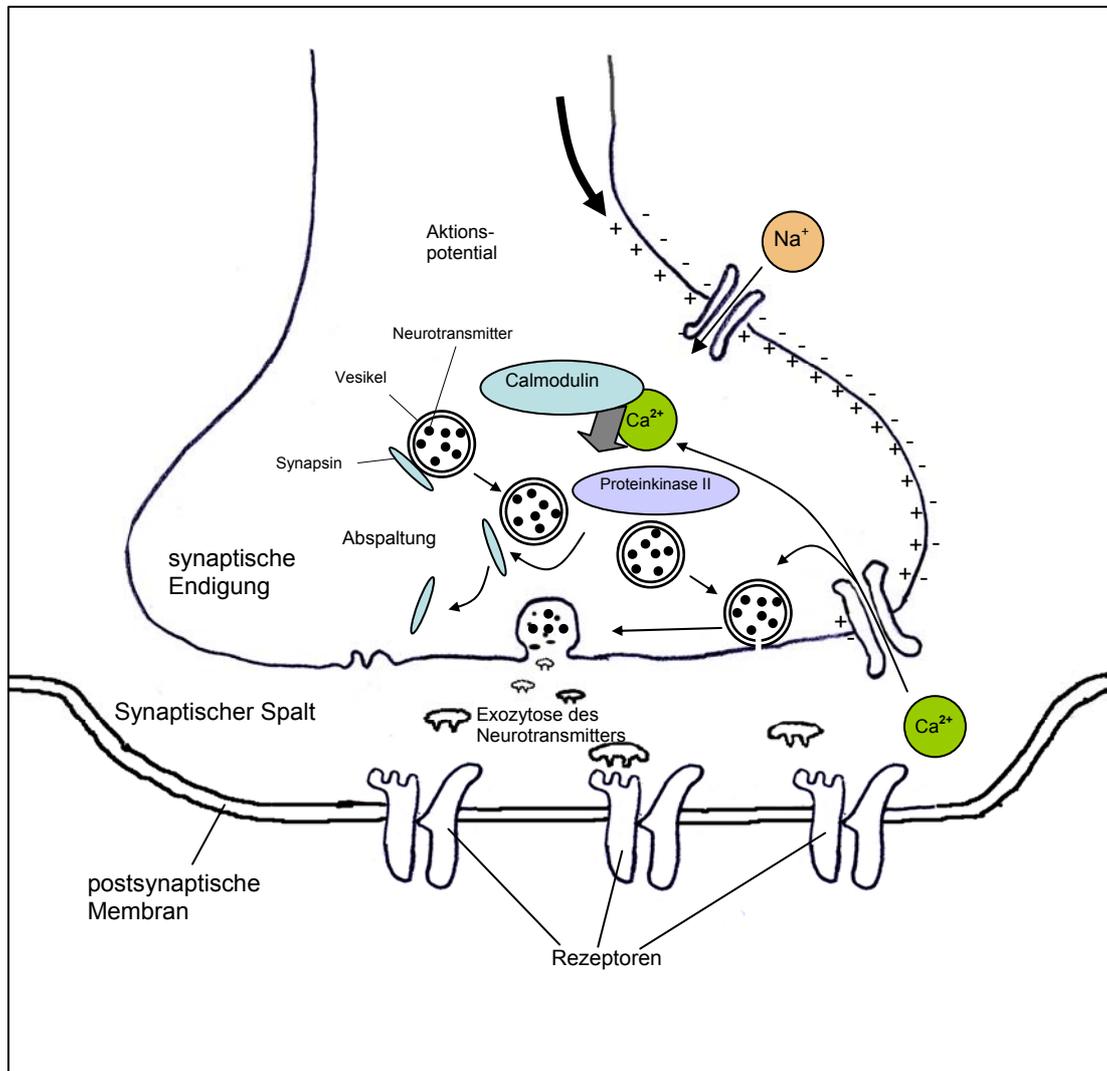
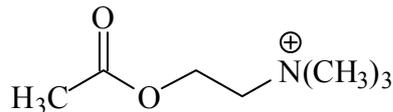
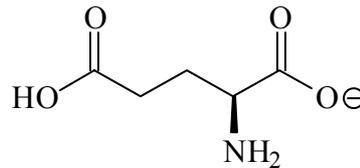


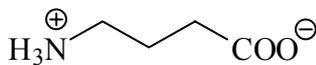
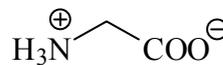
Abbildung 2.1-2: Mechanismus der Transmitterfreisetzung an einer präsynaptischen Endigung.

Die Rezeptoren unterscheiden sich untereinander durch ihre hoch selektiven Bindungsstellen für den jeweiligen Neurotransmitter und durch die Art der Ionen die sie in ihrer Eigenschaft als Kanäle durch die Cytose hindurch lassen. Dies bestimmt die Natur der postsynaptischen Antwort. Neurotransmitter können entweder

hemmende postsynaptische Potentiale (inhibitorische postsynaptisches Potential (IPSP)) oder erregende postsynaptische Potentiale (exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP)) bewirken^[8]. Wichtige exzitatorische Neurotransmitter sind das Acetylcholin **9** sowie das Glutamat **10**. Sie öffnen Natriumkanäle und verursachen durch das Einströmen von Na^+ eine Depolarisierung der postsynaptischen Membran bis zum Schwellenpotential, welches zur Auslösung eines Aktionspotentials führt.

**9****10**

Inhibitorische Neurotransmitter wie γ -Aminobuttersäure (GABA) **11** oder Glycin **12** öffnen entweder Cl^- oder auch K^+ -Kanäle und unterdrücken so die Bildung eines Aktionspotentials.

**11****12**

Dies kann folgendermaßen erklärt werden. Da die Konzentration der Chloridionen außerhalb der Zelle sehr viel höher ist als im Inneren, besteht der Konzentrationsdruck in Richtung des Inneren der Zelle. Dem steht aber das Membranpotential entgegen. Mit Beginn der Depolarisation der Membran durch Natriumionen, strömen mehr negativ geladene Chloridionen in die Zelle und wirken dadurch der Depolarisierung entgegen. So unterdrücken hemmende Neurotransmitter die Bildung eines Aktionspotentials. Die Dauer eines Weitergebens des Aktionspotentials über den synaptischen Spalt hinweg an die präsynaptische Zelle beträgt nur wenige Millisekunden. Um derartig schnelle Vorgänge aufzuzeichnen benötigt man spezielle Techniken, die sowohl räumlich als auch zeitlich eine sehr große Auflösung haben^[9].

2.2. Kinetik der ligandengesteuerten Rezeptoren

Biokinetische Untersuchungen dienen der Beschreibung von Reaktionen zwischen Rezeptoren und Liganden. Sie haben das Ziel, die Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten von Liganden-Rezeptor-Komplexen und deren Einfluß auf die Ionenkanäle zu bestimmen.

Die Anzahl der geöffneten Ionenkanäle ist dabei eine Funktion der Neurotransmitter-Konzentration und der Zeit. Die Initiierung eines Aktionspotentials innerhalb einer Nervenzelle wird durch die Konzentration der geöffneten Ionenkanäle, ihrer Ionenspezifität und -leitfähigkeit bewirkt^[10-13].

Die Reaktion wird *in vivo* initiiert, wenn ein Neuron den Neurotransmitter (L) in den synaptischen Spalt absondert. Experimentell läßt sich dies durch die Freisetzung des Neurotransmitters aus dem *caged* Neurotransmitter simulieren.

Bekannt sind bisher nur Rezeptoren (A), die zwei Liganden binden (Abb.: 2.2-1). Die beiden ligandengesteuerten Rezeptorkomplexe mit geschlossenem Ionenkanal unterscheiden sich durch die Anzahl der gebundenen Liganden. Für beide Ligandenbindungsschritte nimmt man die gleiche Gleichgewichtskonstante K_1 an. Das Öffnen des Ionenkanals wird durch verschiedene Umlagerungen der transmembralen Proteine innerhalb des Millisekundenbereiches erreicht. Die Reaktion vom geschlossenen Ionenkanal zum offenen Ionenkanal und umgekehrt läßt sich durch die beiden Geschwindigkeitskonstanten k^{op} und k^{cl} beschreiben. In Anwesenheit von Neurotransmittern reagieren die Rezeptoren auch zu ihrer inaktiven Form I. Diese beiden inaktiven Formen sind über die Dissoziationskonstante K_2 verbunden^[12-15].

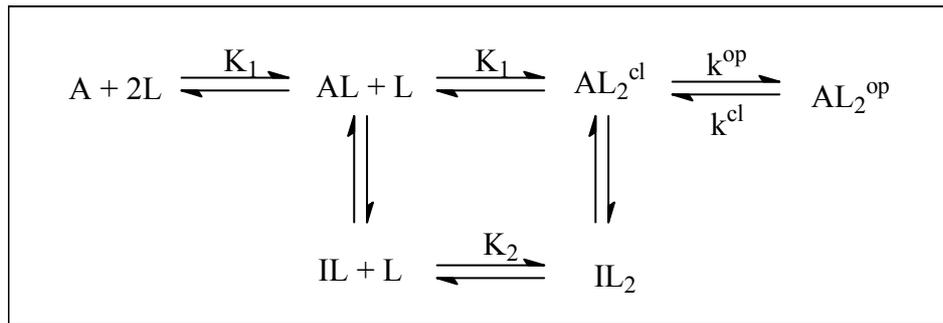


Abbildung 2.2-1: Gleichgewichtsdiagramm eines ligandengesteuerten Rezeptors. A: aktive Form des Rezeptors, L: Neurotransmitter, I: inaktive Form des Rezeptors, K_1 , K_2 : Gleichgewichtskonstanten, k^{op} : Geschwindigkeitskonstante für das Öffnen von Ionenkanälen, k^{cl} : Geschwindigkeitskonstante für das Schließen von Ionenkanälen.

2.3 Kinetische Untersuchungen von Neurotransmitterrezeptoren

Patch-Clamp- und Cell-Flow-Technik

Die Reaktionsschritte der Wechselwirkung von Neurotransmitter und Rezeptor laufen, wie bereits erwähnt, im Bereich von Mikro- bis Millisekunden ab. Daher müssen die Techniken, die diese Reaktionen untersuchen eine hohe zeitliche Auflösung in diesem Bereich aufweisen.

Durch Weiterentwicklung und Kombination von Untersuchungsmethoden, die im folgenden kurz dargestellt werden, ist es gelungen, die zeitliche Auflösung der beobachteten Reaktion vom Minuten- bis in den Pikosekunden-Bereich^[16] zu erhöhen.

Arbeiten von *Cole* und *Curtis* in den späten dreißiger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts führten durch den Einsatz der Spannungsklemme (*Voltage Clamp-Methode*) zum Nachweis, daß sich die Membranleitfähigkeit einer Nervenzelle bei Erregung erhöht^[17]. Die Spannungsklemme hält das Membranpotential der zu untersuchenden Zelle konstant. Der dazu verwendete Kompensationsstrom ist proportional zur Anzahl der offenen Ionenkanäle^[18].

Mit der von *Neher* und *Sakmann* in der Mitte der 70er Jahren entwickelten *Patch-Clamp-Technik* war es erstmals in Experimenten möglich, sowohl einzelne Ionenkanäle (*Single Channel Recording*) als auch die Gesamtheit aller Ionenkanäle (*Whole Cell Recording*) einer lebenden Zelle zu beobachten^[15].

Bei dem *Single Channel Current Recording Experiment* wird eine ausgezogene Glaspipette mit der Öffnung auf einen winzigen Ausschnitt der Zelloberfläche (*patch*), welcher nur einen einzigen oder wenige Ionenkanal aufweist, aufgesetzt. Das Innere der Pipette ist mit einer Neurotransmitterlösung gefüllt, in der ein Silberdraht von der anderen Seite der Pipette hineinragt und so den Kontakt zum Vorverstärker herstellt. Durch Anlegen eines leichten Unterdrucks in der Pipette, wird ein Abdichtungswiderstand zwischen dem Pipetteninneren und der äußeren Lösung von bis zu 100 Gigaohm erreicht^[18]. Dadurch ist der einzelne Ionenkanal mit seinem Rezeptor im Abschnitt der Zelloberfläche elektrisch von seiner Umgebung isoliert und der Ionenfluß durch ihn hindurch, sowie der Übergang zwischen offenem und geschlossenem Zustand, kann mit einer zeitlichen Auflösung im Mikrosekundenbereich gemessen werden.

Eine Erweiterung der beobachteten Zelloberfläche stellt die *whole cell current recording*-Methode dar, bei der der Bereich unter der Pipette durchdrungen wird und der Neurotransmitter über die Zelle hinweg strömt. Durch diese Anordnung kann die Aktivität aller Rezeptoren auf der verbleibenden Zellmembranfläche bestimmt werden. Aus der Änderung des gemessenen Stroms, nachdem die Zelle mit dem Neurotransmitter in das Gleichgewicht gebracht worden ist, können die Geschwindigkeitskonstanten für das Öffnen und Schließen von Ionenkanälen bestimmt werden^[13]. Die gleichmäßige Verteilung des Neurotransmitters um die Zelle stellt hierbei ein Problem dar. Es ist von entscheidender Bedeutung, daß die Gleichgewichtseinstellung in Lösung viel schneller erfolgt, als die Reaktion des Neurotransmitters mit dem Rezeptor, da sonst die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten die Gleichgewichtseinstellung der Lösung widerspiegeln^[19]. Durch Verwendung von schnellen Applikationsverfahren, auch *cell-flow*-Technik genannt, wie Strömungsrohren (siehe Abb.: 2.3-1) versucht man dieses Problem zu minimieren. Die zeitliche Auflösung dieser Technik beträgt

ungefähr 10 Millisekunden. Um bessere zeitliche Auflösung zu erhalten, müßte die Strömungsgeschwindigkeit der Neurotransmitterlösung in die Meßanordnung hinein erhöht werden. Dies führt ab einer bestimmten Strömungsgeschwindigkeit zu einer turbulenten Vermischung der Neurotransmitterlösung mit der vorhandenen Pufferlösung, die ebenfalls die Zelle umgibt. Dadurch kann sich die Gleichgewichtskonzentration nicht schnell genug einstellen. Sehr schnell ablaufende Reaktionen können deshalb mit dieser Methode nicht zufriedenstellend erfaßt werden^[20-22].

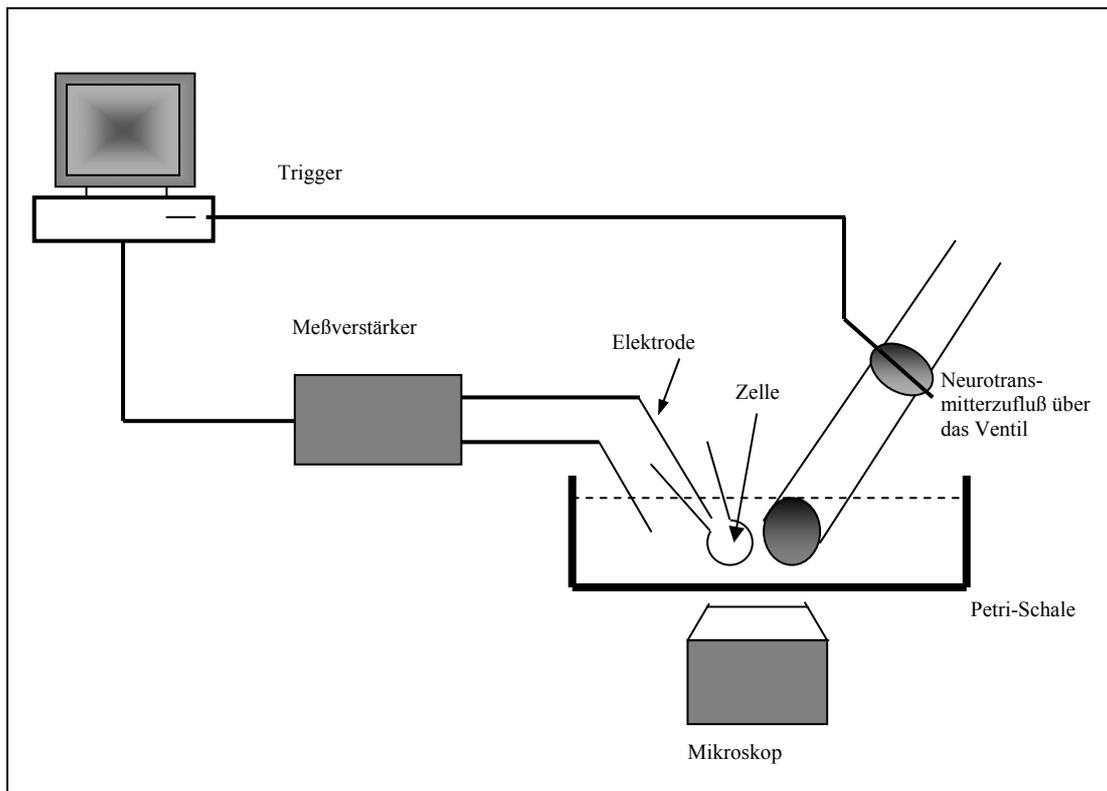


Abbildung 2.3-1: Schema der cell-flow Technik. Durch das Ansteuern des Ventils wird der Zufluß der Neurotransmitterlösung geöffnet und die Lösung strömt über die Zelle. Der Strom durch die Zellmembran wird dabei von der Elektrode gemessen.

Laser-Puls-Technik

Das Problem der mangelnden zeitlichen Auflösung bei der *Cell-Flow-Technik* kann durch Kombination mit der *Laser-Puls-Technik* und der Verwendung von *caged* Neurotransmittern umgangen werden.

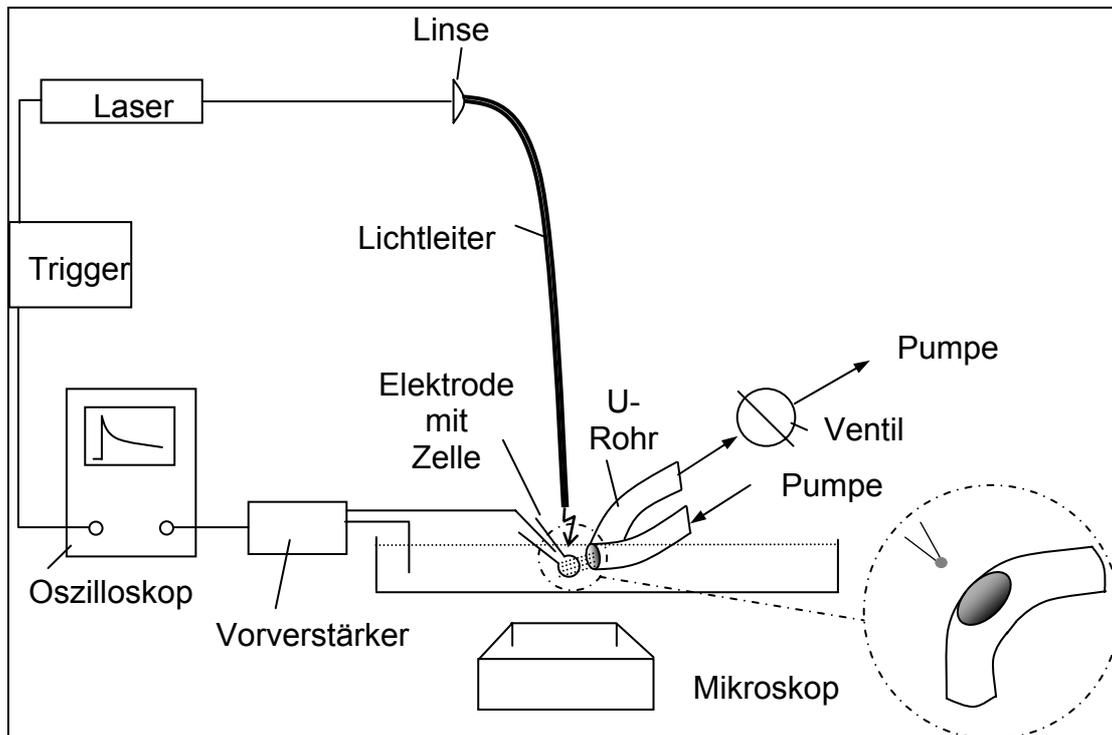


Abbildung 2.3-2: Aufbau eines Laser-Puls-Experimentes. Durch den Patch-Clamp wird die Zelle fixiert. Eine Elektrode stellt die Verbindung zwischen Vorverstärker und Pipettenlösung sowie der Referenzelektrode der Badlösung her. Caged Neurotransmitter werden über ein Strömungsrohr zugegeben und ein Laser-Puls, welcher über den Lichtleiter an die Zelle herangeführt wird, setzt die Neurotransmitter frei. Der dadurch resultierende Strom wird über die Zellmembran mittels der Patch-Elektrode gemessen.

Der Aufbau der *Laser-Puls-Technik* gleicht in wesentlichen Bestandteilen der *Cell-Flow-Technik*. Der Unterschied besteht darin, daß eine biochemisch inerte photolabile Vorstufe eines Neurotransmitters (*caged* Neurotransmitter) durch das Strömungsrohr in die Pufferlösung gegeben und anschließend der Zufluß unterbrochen wird. Nachdem sich ein Gleichgewicht in der Lösung eingestellt hat, spaltet ein Laserpuls, der durch eine Glasfaser in die Umgebung der Zelle fokussiert ist, die geschützten Moleküle und der eigentliche Neurotransmitter wird freigesetzt (siehe Abb.: 2.3-2).

Damit ist eine gleichzeitige Reaktion aller Rezeptoren möglich. Die zeitliche Auflösung der *Laser-Puls-Technik* wird durch die Geschwindigkeit mit der der Neurotransmitter freigesetzt wird bestimmt und liegt im Bereich von Milli- bis Nano-Sekunden^[16].

2.4 Abspaltungsmechanismus der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe

Die lichtinduzierte Umlagerung von *o*-Nitrobenzaldehyd **13** in *o*-Nitrosobenzoessäure **14** (Abb.: 2.4-1) wurde erstmals 1901 von *Ciamician* und *Silber* erwähnt^[23]. *Barltrop et al.*^[24] beschrieben 65 Jahre später die photolytische Spaltung einer geschützten Carboxylgruppe von Glycin und Leucin unter Verwendung von *o*-Nitrobenzylderivaten.

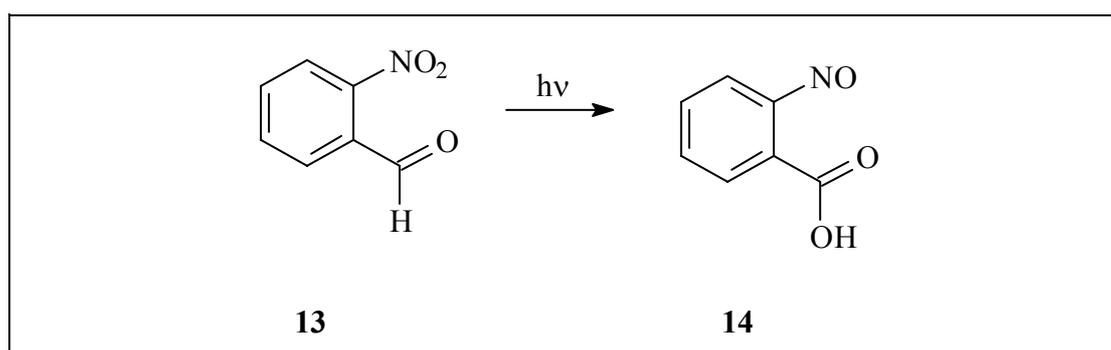
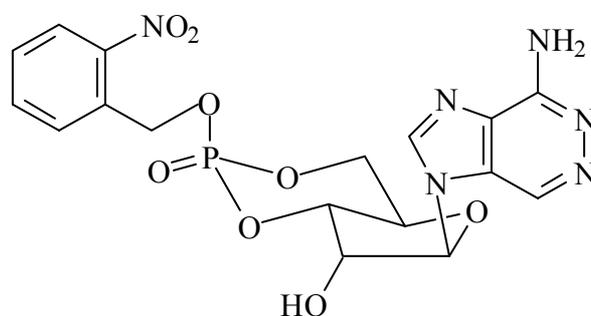


Abbildung 2.4-1: Schema der lichtinduzierten Umlagerung eines substituierten *o*-Nitrobenzols.

Den Durchbruch für die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe brachten die Arbeiten von *Engels*^[25, 26] und *Korth*^[27]. Sie koppelten cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP, ein sekundärer Botenstoff) mit einer *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**15**), welches das cAMP durch eine Hydrophobisierung zellmembrangängig machte und somit die Freisetzung des cAMP im Inneren einer Zelle durch Belichten ermöglichte. Diese Methode wurde in weiteren physiologischen Untersuchungen, wie bei dem des cAMP-abhängigen Ca²⁺-Stroms im Herzen, bei Bestimmung der Kinetik von Photorezeptorzellen sowie in Studien der Signalbahnen von Geruchssensoren, verwendet^[28-32].

**15**

Diese Methode wurde durch *Kaplan*^[5] und *McCray*^[33] mit Hilfe der Lasertechnik weiterentwickelt. In einer Zelle wurde durch Bestrahlung des *caged* Adenosintriphosphat (ATP) **16** mit einem Laserpuls ATP schnell freigesetzt (Abb.: 2.4-2). Dadurch wurden erstmals elektrophysiologische Versuche mit einer zeitlichen Auflösung im Submillisekundenbereich möglich.

Darüber hinaus läßt sich mit der konfokalen Mikroskopie eine hohe räumliche Auflösung erreichen. Arbeiten von *Webb*^[34, 35] und anderen^[36] führten zu einer Kombination der Verwendung von *caged Compounds* mit der konfokalen Mikroskopie, indem sie durch Anwendung von Zwei-Photonenanregung neben einer zeitlichen Auflösung im Submillisekundenbereich zugleich eine räumliche Auflösung im Submikrometerbereich erzielten.

Unter anderem wurde zuvor mit solchen Untersuchungen die Verteilung von Acetylcholinrezeptoren auf der Oberfläche einer einzelnen Zelle bestimmt^[37]. Kinetische Untersuchungen sind an einer Vielzahl verschiedener Systeme

durchgeführt worden, wie zum Beispiel an unterschiedlichen Neurotransmitterrezeptoren, Na-K-ATPase und Glutamat-Transporter^[38].

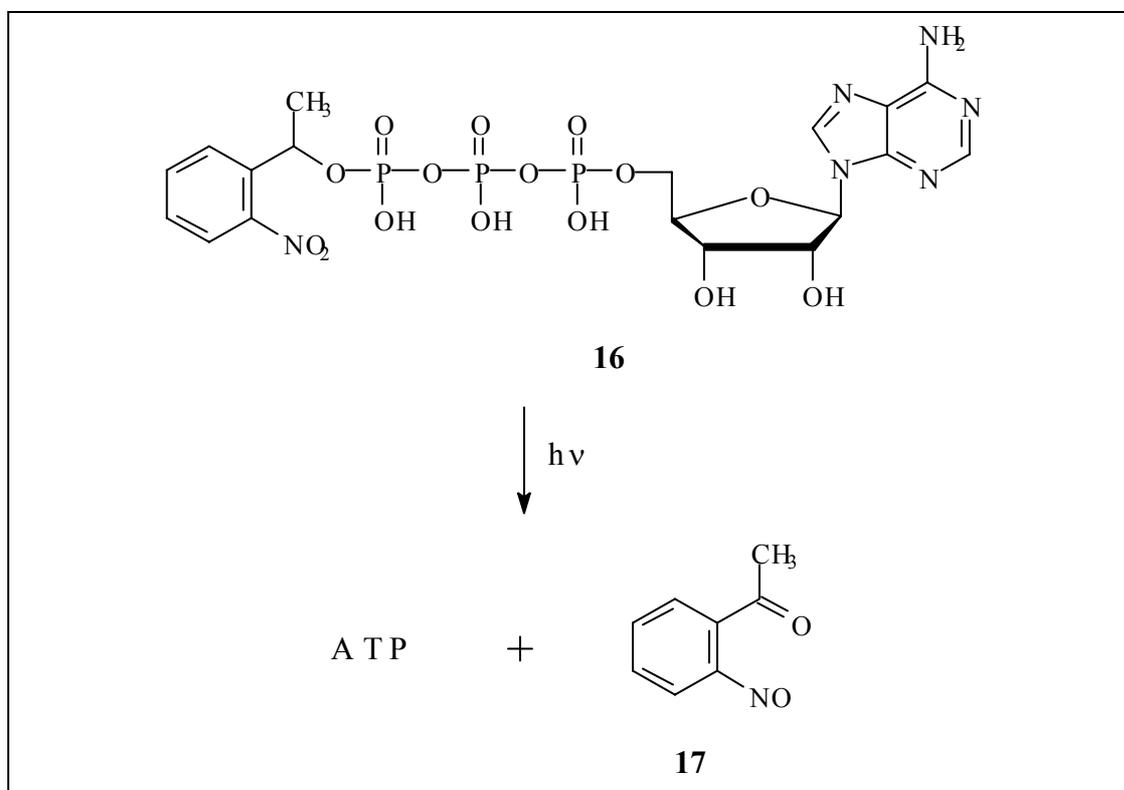


Abbildung 2.4-2: Photochemische Freisetzung von ATP aus dem caged ATP.

Nach wie vor ist der Mechanismus der photolytischen Spaltung von *caged* Neurotransmittern nicht vollends geklärt. Nach den neuen Erkenntnissen sind demnach weitere Optimierungen der Modellverbindungen erforderlich.

Der von *Gravel*, *Giasson* und anderen vorgeschlagene, ältere Reaktionsmechanismus^[39,40] war bislang der allgemein akzeptierte Mechanismus, mit dem jedoch eine Reihe von Beobachtungen nicht erklärbar sind. So findet man keine Begründung für den beobachteten doppeltexponentiellen Zerfall des *aci*-Nitrointermediats. Diese Feststellung kann nicht durch die Parallelreaktion von dem *aci*-Nitrointermediat (**21** oder **22**) und dessen Anion (**24** oder **25**) zu Isoxazol (**27** oder **30**) bzw. zu Isoxazol-Anion (**28** oder **29**) begründet werden. Denn das Protonierungs- und Deprotonierungsgleichgewicht von dem *aci*-Nitrointermediat (**21**

oder **22**) und dessen Anion (**24** oder **25**) ist im wässrigen Medium schneller, als die beobachteten Halbwertszeiten für die Photoreaktion.

Nach *Schaper et al.*^[41] kann aber folgendes allgemeines Reaktionsschema im wässrigen Medium angenommen werden, welcher auf theoretische Untersuchungen an *o*-Nitrobenzyllessigsäure und experimentellen Daten abgeleitet wurde.

Die *o*-Nitrobenzylverbindung **18** geht nach Bestrahlung in den S₁ **19** über. Anschließend kann entweder ein H-Transfer zu den Isomeren **21** und **22**, oder *ISC* nach T₁ **20** erfolgen. Dieser Schritt (*ISC*) erfolgt bei Nitroaromaten mit einer hohen Quantenausbeute (Φ_{isc})^[42]. Auch aus T₁ ist eine schnelle 1,5-Wasserstoffwanderung zu den beiden Isomeren *aci*-Nitrointermediaten **21** und **22** möglich. Diese Formen gehen über die deprotonierten Spezies **24** und **25** im wässrigen Milieu in die Tautomeren **23** und **26** über, die die reaktiven Formen darstellen. Diese cyclisieren im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu den Zwischenprodukten (Isoxazole) **27** und **30**, die über die Übergangszustände (Isoxazol-Anionen) **28** und **29** in das Nitroso-Halbacetalanion **31** zerfallen. Aus diesem wird die Abgangsgruppe unter Bildung von **32** freigesetzt, welches mit seinem Dimer **33** im Gleichgewicht steht.

Man stellte bei photochemischen Untersuchungen von *o*-Nitrotoluol fest, daß die Bildung des *aci*-Nitrointermediats innerhalb von 10 ps erfolgt^[43]. Die Bildung der Intermediate **27** und **30** ist inzwischen auch IR-spektroskopisch in einer Argonmatrix bestätigt worden^[44, 45].

Semi-empirische (AM1) und *ab-initio* (STO 6-31G** mit Lösungsmittelleffekten) Rechnungen zeigen, daß der beobachtete doppel-exponentielle Zerfall des *aci*-Nitrointermediats durch die E-, Z-Isomerie des *aci*-Nitroderivates begründet werden kann^[41]. Die unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten dieses Zerfalls führen zu einem doppelt exponentiellen Zeitgesetz. Die Resultate dieser Rechnungen stimmen mit den Vorhersagen der *Woodward-Hoffmann-Regel*^[46] für einen electrocyclischen Ringschluß überein. Die photochemischen Eigenschaften von Nitrobenzylschutzgruppen sind stark von dem pH-Wert abhängig. Die theoretischen Untersuchungen zeigen zugleich, daß die protonierten Formen **23** und **26** die aktiven Spezies sind. Dies steht in Übereinstimmung mit der beobachteten Säurekatalyse im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt^[16, 47-54].

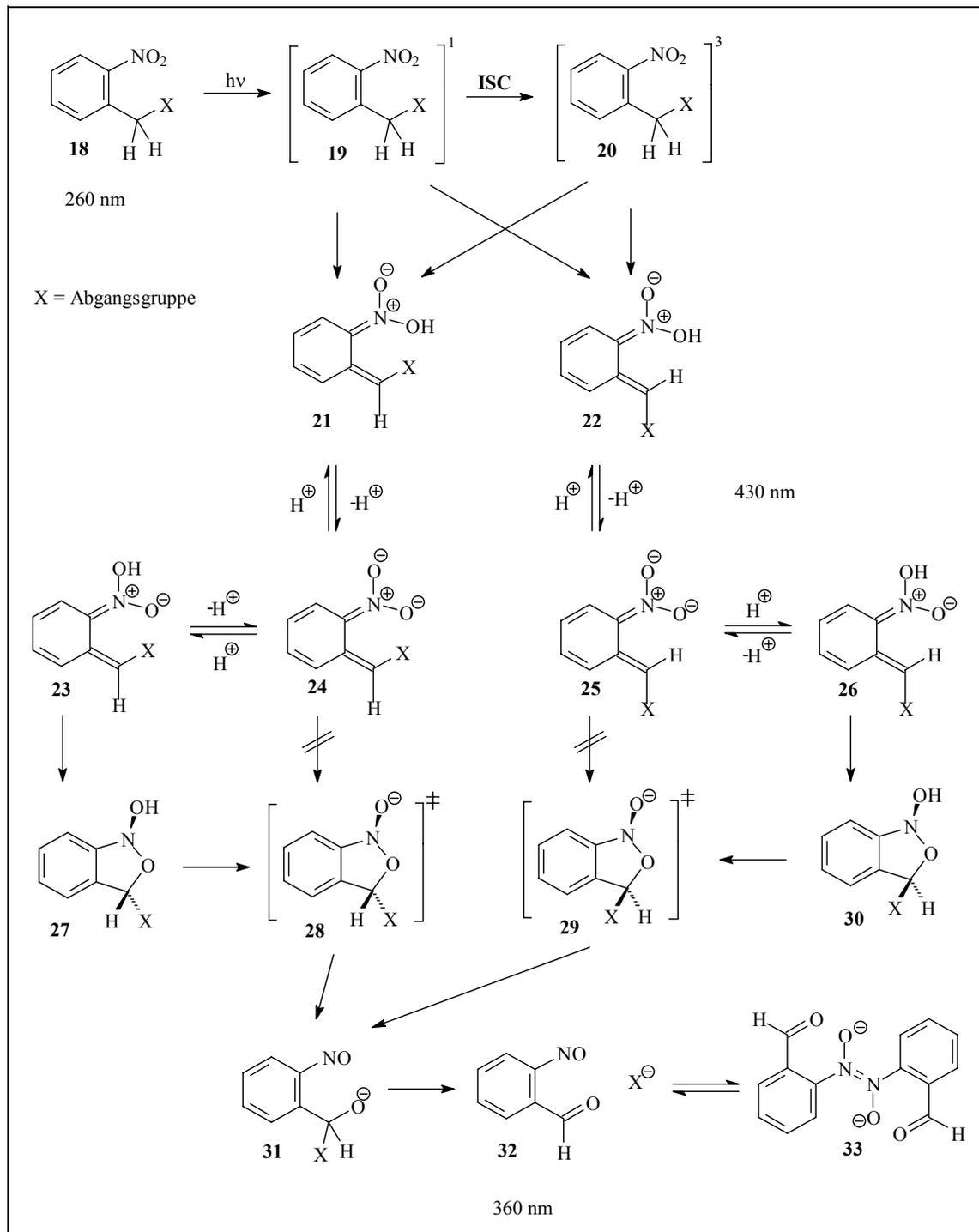


Abbildung 2.4-3: Mechanismus der Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe.

Gravel et al. gingen davon aus, daß die Intermediate vom Typ **27** bzw. **30** direkt zum Produkt **32** zerfallen. Die Berechnungen verweisen auf ein Intermediat, das Anion **31**. Ein entsprechendes Intermediat der Reaktion wurde in Arbeiten von *Schupp und Mitarbeiter*^[55] gefunden und dessen Gegenwart durch *Wirz* bestätigt^[56]. Dieses sehr instabile (Aktivierungsenergie 1.6 kJ/mol)^[57] Intermediat **31** wird aus der protonierten Form **27** und **30** über **28** und **29** gebildet. Der sehr schnelle Zerfall führt in einem Folgeschritt zum Produkt **32**.

Corrie et al. haben darüber hinaus bei photochemischen Untersuchungen von *caged* ATP, welches mit einer *o*-Nitrobenzylschutzgruppe versehen wurde, transiente Radikale mit einer Lebensdauer von 1 s, beobachtet (siehe Abb.: 2.4-4) und mit der EPR-Spektroskopie nachgewiesen^[58]. Dabei findet ein Elektronentransfer von dem *aci*-Nitroanion (**35** bzw. **36**) auf das im Grundzustand befindliche *caged* ATP statt. Allerdings wurden diese Experimente, im Vergleich zu unseren, bei 1.) wesentlich höheren Konzentrationen (ca. 25-fach), 2.) im basischen Millieu durchgeführt, und darüber hinaus geht 3.) die Konzentration von *caged*-ATP quadratisch ins Geschwindigkeitsgesetz ein.

$$+\frac{d[\text{Radikal}]}{dt} = k[\text{aci Nitro}][\text{caged ATP}] \quad \text{Gl. (1.)}$$

$$+\frac{d[\text{Radikal}]}{dt} = k a [\text{caged ATP}][\text{caged ATP}] = k a [\text{caged ATP}]^2 \quad \text{Gl. (2.)}$$

Der Faktor *a* in Gleichung (2) ist eine Funktion der Lebensdauer (τ) des *aci*-Nitrointermediats **36**, die bei diesen Experimenten deutlich höher war. Daraus ergibt sich, daß ca. 10^6 mal mehr Radikale gebildet wurden als in unseren Untersuchungen.

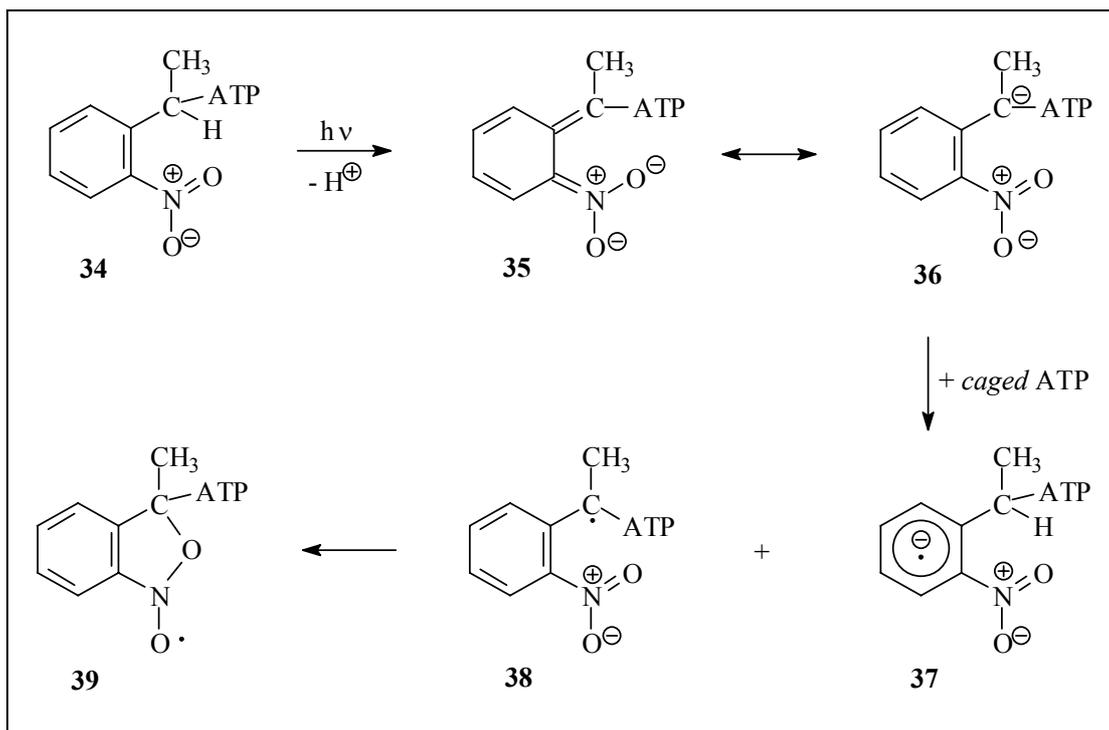
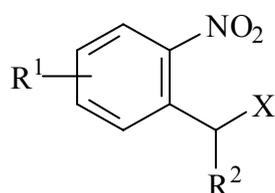


Abbildung 2.4-4: Mechanismus der Radikalbildung aus dem caged ATP.

2.5 Einfluß der Substituenten auf photochemische Eigenschaften

Die photochemischen Eigenschaften der Modellverbindungen ändern sich in Abhängigkeit von einzelnen Substituenten, wie der Abgangsgruppe X, dem Ringsubstituenten R^1 und dem α -Substituenten R^2 .



40

Wie im Kapitel 2.4 erläutert, ist der erste Schritt der Dunkelreaktion, der Zerfall der protonierten *aci*-Nitrointermediaten **23** und **26** zu den Fünfringintermediaten **27** und **30**, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Dies wurde durch Rechnungen^[41] sowie Experimente^[59-63] bestätigt. Die Geschwindigkeitskonstante für diesen Reaktionsschritt ist durch Messung der transienten Absorption im UV-Vis zugänglich. Durch temperaturabhängige Messungen kann daraus mit der *Arrheniusgleichung*^[64] (Gl. 3, siehe auch Kapitel 4.3.1.3) die Aktivierungsenergie E_a bestimmt werden.

$$k = A \cdot e^{-E_a/R_m \cdot T} \quad (\text{Gl. 3.})$$

Diese Daten können mit den Ergebnissen von quantenchemischen Rechnungen verglichen werden. Diese Berechnungen sind in einigen Fällen erfolgt^[65]. Allerdings erfordern diese Berechnungen einen enormen Aufwand. Einfacher ist eine Berechnung der Reaktionswärmen mit der AM1-Methode. Nach *Bell Evans Polanyi* stehen diese in einer linearen Beziehung zu den Aktivierungsenergien, wenn man ähnliche Reaktionen betrachtet (Gl. 4). Daraus ergibt sich eine logarithmische Beziehung zwischen der Lebensdauer τ und der Reaktionsenthalpie ΔH_R (Gl. 5).

$$E_a = a + b\Delta H_R \quad (\text{Gl.4.})$$

ΔH_R = Reaktionsenthalpie (*aci*-Nitrointermediat - 5-Ring-Zwischenprodukt)

a, b = Konstanten (Abhängig von der Abgangsgruppe und Isomer)

$$\log \tau = a + b\Delta H_R \quad (\text{Gl. 5.})$$

Da das *Bell Evans Polanyi* Prinzip^[66-68] immer nur für eine Gruppe ähnlicher Moleküle gilt, werden für E- bzw. Z-Isomere sowie für Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen unterschiedliche Korrelationen gefunden.

Ein monoexponentieller Zerfall ist bei den wenigsten Modellverbindungen zu beobachten. Berechnungen zeigen in diesen Fällen, daß die erhaltenen zwei Zeitkonstanten entweder nahezu identisch sind, oder sich um mehrere Potenzen unterscheiden, so daß die Erfassung der zweiten Zeitkonstante durch die mangelnde Auflösung der Geräte nicht möglich ist. Auch wenn das eine Isomer in sehr geringen Konzentrationen vorliegt entzieht es sich der Beobachtung^[69].

Bei den Untersuchungen zur Quantenausbeute der Photoreaktion stellt man wichtige Zusammenhänge fest. Diese Quantenausbeute wird durch Gleichung (6) beschrieben. Als Einflußgröße auf die Geschwindigkeitskonstante k_R stellte sich die Änderung der Bindungsordnung der Bindung α -Wasserstoff zum benzylichen Kohlenstoff während der Anregung heraus. Die Quantenausbeute ist also um so höher, je schwächer die Bindung während der Anregung wird.

$$\phi = \frac{k_R}{k_R + k_D + k_F} \quad (\text{Gl. 6.})$$

- ϕ : Quantenausbeute
 k_R : Geschwindigkeitskonstante der Photoreaktion
 k_D : Geschwindigkeitskonstante der strahlungslosen Deaktivierung
 k_F : Geschwindigkeitskonstante der Fluoreszenz

Dabei wurde ein logarithmischer Zusammenhang, die durch die Gleichung (7) beschrieben wird, festgestellt^[57, 69].

$$\phi = a + b \cdot \exp\left(\frac{\Delta BO}{c}\right) \quad (\text{Gl. 7.})$$

- ϕ : Quantenausbeute
 a, b : Konstanten (Verknüpfung zwischen ϕ und ΔBO)
 ΔBO : Änderung der Bindungsordnung der Bindung α -Wasserstoff zum benzylichen Kohlenstoff zwischen S_1 und T_1
 c : Konstante, Abhängig von der Elektronendichte

Durch Einführung von Ringsubstituenten R_1 ändert sich die Ladungsverteilung über das gesamte Molekül. Dabei stellt die Ladung am benzylichen Kohlenstoff eine entscheidende Rolle für die Reaktionsgeschwindigkeit im *aci*-Nitrointermediat. Je kleiner die Elektronendichte am Benzylkohlenstoff ist, desto höher ist die attraktive Wechselwirkung zwischen dem *aci*-Nitrosauerstoff und der Benzylposition, die zu einer höheren Reaktivität führt. Die Effekte, die durch Ringsubstituenten, wie aber auch durch α -Substituenten und Abgangsgruppen hervorgerufen werden, können mit Hilfe von theoretischen Berechnungen und der Klopangleichung^[70] (Gl. 8.) erklärt und vorhergesagt werden.

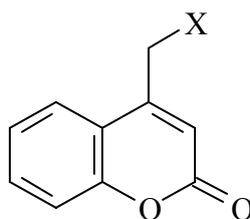
$$\Delta E = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_N q_E}{r} + \frac{2(c_{HOMO} c_{LUMO} \beta_{HL})^2}{E_{HOMO} - E_{LUMO}} \quad (\text{Gl. 8.})$$

- q_N, q_E : Gesamtladungen an den nucleophilen bzw. elektrophilen Atomen
 C_{HOMO}, C_{LUMO} : Atomkoeffizient in einem Nucleophil_{HOMO} und Elektrophil_{LUMO}
 r : Abstand der Atome (Nucleophil & Elektrophil) voneinander
 E_{HOMO}, E_{LUMO} : Energie von *HOMO* und *LUMO*
 ϵ_0 : Dielektrizitätskonstante
 β_{HL} : Resonanzintegral (Wechselwirkungsenergie zwischen zwei Atomorbitalen (*HOMO* und *LUMO*) an zwei Zentren)

Frühere Untersuchungen^[51] ergeben, daß der zweite Term, der die Orbitalwechselwirkungen beschreibt, vernachlässigt werden kann. Daher kann die Reaktivität der Systeme aus den Ladungen des elektrophilen und des nucleophilen Zentrums sowie deren Abstand abgeschätzt werden.

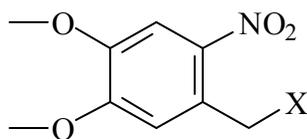
3. Problemstellung und Zielsetzung

Die bisher synthetisierten photolabilen Schutzgruppen vom *o*-Nitrobenzyl-Typ zeigen kein optimales Eigenschaftsprofil. Sie besitzen eine typische Absorption bei 230 nm mit einer breiten Schulter bei ca. 260 nm, die bis 360 nm reicht. Diese Absorption erlaubt die effektive photochemische Freisetzung von aktiven Verbindungen bis hinauf zu ca. 320 nm in biophysikalischen Experimenten. Bei diesen Wellenlängen zeigt biologisches Material noch eine deutliche Absorption, die zu Photoreaktionen in Proteinen und DNA führt^[71]. Ein Problem stellt die nicht hinreichende bathochrome Absorption der photolabilen Schutzgruppe dar. Hierzu bieten sich photolabile Schutzgruppen, die nicht vom *o*-Nitrobenzyl-Typ sind, an. Als Beispiel für solche Anordnungen wäre die Cumarinylgruppe **41** zu nennen^[72].



41

Diese haben aber andere Nachteile^[38], so daß die Systeme vom *o*-Nitrobenzyl-Typ immer noch die größte Bedeutung besitzen. Darüber hinaus gibt es Beispiele für *o*-Nitrobenzylsysteme, die so modifiziert sind, daß ihre Absorption bathochrom verschoben ist. Dimethoxy-substituierte Systeme vom Typ **2** besitzen eine um ca. 80 nm bathochrom verschobene Absorption bei 340 nm^[38]. Jedoch führt diese Modifikation im Vergleich zu den nicht substituierten Systemen zu einer Reduktion der Quantenausbeute auf einhundertstel^[73].

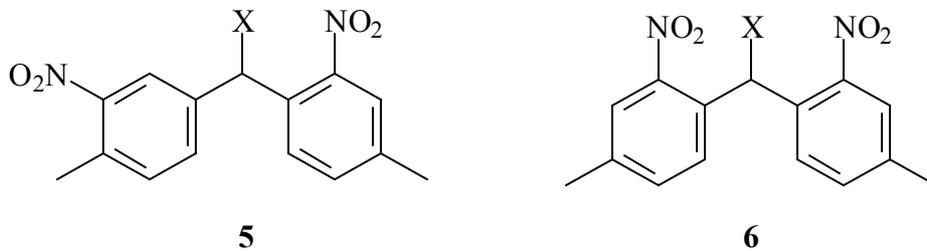


2

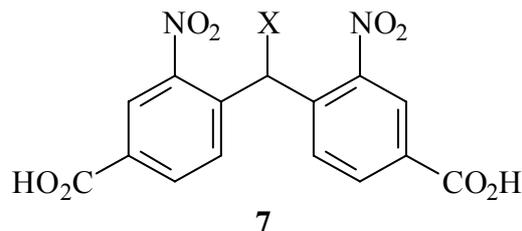
Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, möglichst bathochrom absorbierende Chromophore der *caged* Verbindungen mit möglichst hohen Quantenausbeuten zu synthetisieren.

In einem weiteren Schritt sollen Verbindungen aus dem Pool der synthetisierten Substanzen mit biologisch aktiven Komponenten, wie GABA und Glutamat, gekoppelt werden.

Darüber hinaus werden Schutzgruppen mit doppelten Chromophoren des Typs **5** und **6** synthetisiert. In voran gegangenen Arbeiten^[49] haben sich ähnliche Verbindungen durch eine außerordentlich schnelle photolytische Freisetzung der aktiven Substanz ausgezeichnet.



Um eine Wechselwirkung mit unpolaren Zellbestandteilen zu minimieren, liegt die Absicht der Verbindung vom Typ **7** darin, die Hydrophilie einzuführen.



So werden die guten photochemischen Eigenschaften mit den physikalischen Eigenschaften kombiniert. Im Anschluß werden die photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften der hergestellten Verbindungen untersucht.

4. Hauptteil

4.1 Anforderungsprofil an photolabile Schutzgruppen

Die *o*-Nitrobenzyl-(ONB)-Gruppe wurde mittlerweile für eine Reihe verschiedener Substanzklassen wie den Aldehyden, Alkoholen, Amiden, Aminen, Carbonsäuren, Ketonen, Thiolen, Phenolen und Phosphaten als Schutzgruppe verwendet^[69, 74, 75].

Caged Neurotransmitter, die für kinetische Experimente mittels *Laserpuls-Photolyse* in Frage kommen, müssen eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen:

- I. Die photolabile Schutzgruppe soll möglichst hydrophil sein, um die Wechselwirkung mit nicht polaren Zellbestandteilen zu minimieren und eventuell die Wasserlöslichkeit zu erhöhen.
- II. Die photolabil geschützten Systeme müssen hydrolytisch stabil sein.
- III. Die photochemische Freisetzung der aktiven Substanz soll möglichst schnell erfolgen (Mikrosekunden).
- IV. Die photochemische Freisetzung soll mit einer hohen Quantenausbeute erfolgen.
- V. Die photolabile Schutzgruppe soll möglichst bathochrom absorbieren, um eine lichtinduzierte Zellschädigung zu vermeiden.
- VI. Die photolabil geschützte Verbindung soll keinen Einfluß auf das zu untersuchende biologische System haben.
- VII. Alle Produkte der Photoreaktion, ausgenommen der freigesetzte Wirkstoff, sollen keinen Einfluß auf das zu untersuchende biologische System haben^[22].

Die Punkte dieses Anforderungsprofils lassen sich in drei Kategorien zusammenfassen:

- A) die physikalischen und chemischen Eigenschaften (I-II)
- B) die photochemischen und photophysikalischen Eigenschaften (III-V)
- C) die biophysikalischen Eigenschaften (VI-VII).

Die bislang verwendeten Schutzgruppen erfüllen die Anforderungen nur unzureichend. Es ist möglich die *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe durch gezielte Substitution am aromatischen Ring und in der α -Position so zu modifizieren, dass sowohl die physikalischen und chemischen, als auch die photophysikalischen Eigenschaften verbessert werden.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass das $\alpha,4$ -Dicarboxy-2-nitrobenzyl($\alpha,4$ -DCNB)-Derivat von GABA **43** im Vergleich zum α -Carboxy-2-nitrobenzyl(α -CNB)-Derivat **42** in der Zelle auch in hohen Konzentrationen keine Inhibition des GABA-Rezeptors zeigt (siehe Abb.: 4.1-1)^[74].

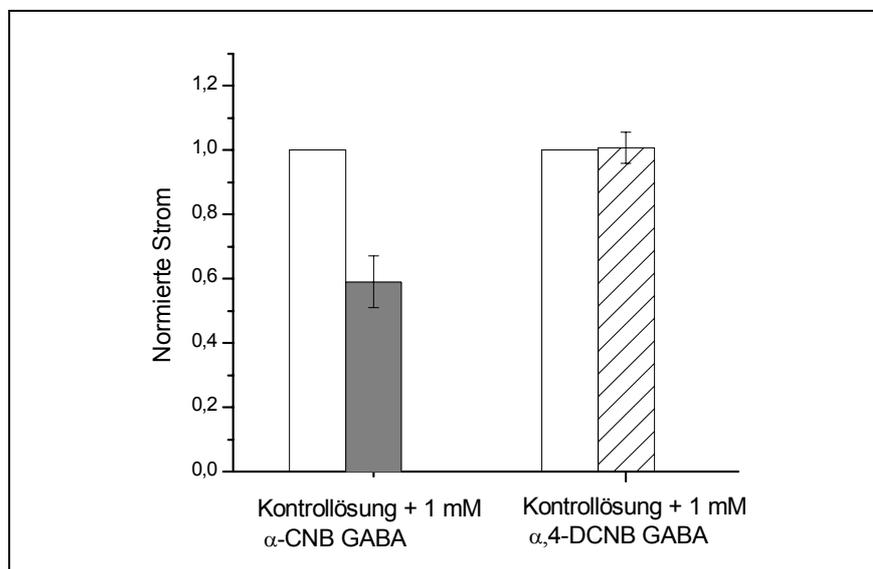
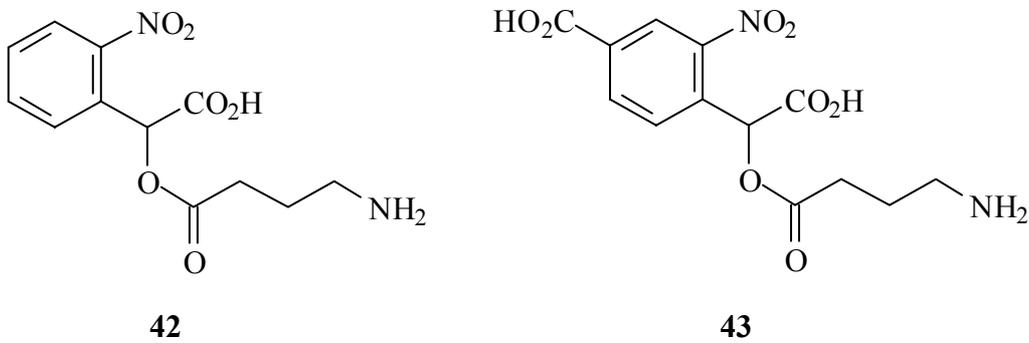
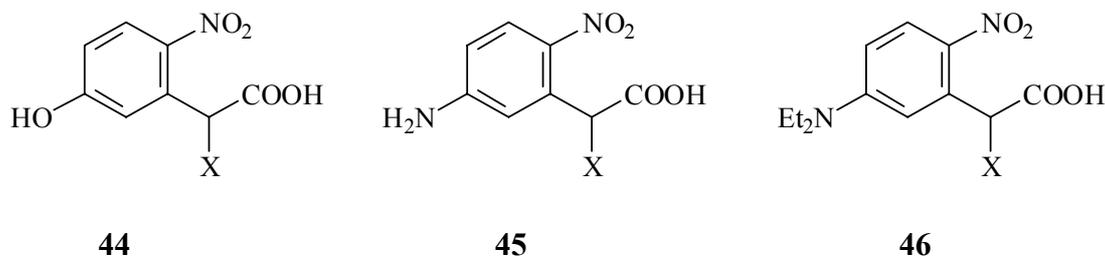


Abbildung 4.1-1: Der durch die Zellmembran fließende Strom (normiert) wird zuerst in Gegenwart von Kontrollösung (Neurotransmitter) und nachfolgend zusätzlich mit jeweils 1 mM α -CNB GABA (grauer Balken) bzw. 1 mM $\alpha,4$ -DCNB GABA (schraffierter Balken) gemessen und miteinander verglichen.

Dies ist eine Folge der gesteigerten Hydrophilie und eine auf diese Weise reduzierte Aggregation an unpolaren Zellkomponenten. Somit stellt **43** das erste GABA-Derivat dar, welches hervorragend für biophysikalische Experimente geeignet ist. Allerdings ist die langsamere Freisetzung der aktiven Verbindung und folglich der langsamere Zerfall des *aci*-Nitrointermediates von Nachteil.

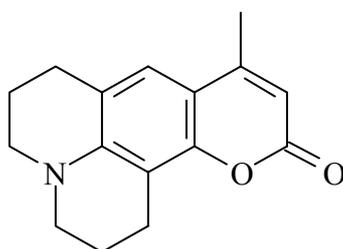
Neben einer verbesserten Wasserlöslichkeit der verwendeten Schutzgruppe, ist die Entwicklung von Systemen deren Absorption, verglichen mit dem Stammsystem **1**, gezielt bathochrom zu verschieben, ein wichtiges Ziel. Eine maximale bathochrome Verschiebung kann durch Einführung zweier Elektronendonoren jeweils in die *para*- und *meta*-Position eines akzeptorsubstituierten Aromaten, in unserem Fall dem Nitroaromaten, nach dem Verteilungssatz der Auxochrome^[76, 77], erreicht werden. Eine solche bathochrome Verschiebung erlaubt eine Anregung bei Wellenlängen im Bereich von ca. 400 nm und reduziert die photochemische Belastung des biologischen Materials.

Systeme dieser Art wurden bereits beschrieben. Die Verbindungen **44**, **45** und **46** zeigen allerdings nicht die erwartete Photoreaktion.

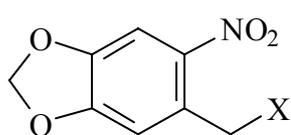
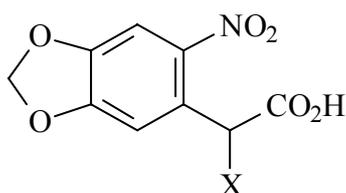
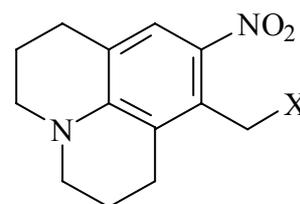


In **44** und **45** kann dieses Verhalten dadurch erklärt werden, dass diese Verbindungen das *aci*-Nitrointermediat (siehe Abb.: 2.4.-3) nicht bilden, da anstelle der H-Abstraktion von der Benzylposition eine H-Abstraktion vom Hydroxyl bzw. Amino erfolgen kann. Da aber auch **46** keine Photoreaktion zeigt, muss es hier für diese Beobachtung einen anderen Grund geben. Aus der Farbstoffchemie ist bekannt, dass die Einführung von zusätzlichen Donoren in den Chromophor eines Farbstoffes eine bathochrome Verschiebung der Absorption bewirkt, gleichzeitig aber auch häufig zu einer drastischen Herabsetzung der Fluoreszenzquantenausbeute führt^[78, 79].

Vermutlich wird die strahlungslose Desaktivierung durch den Einbau des Donors, eine flexible Gruppe, in den ansonsten starren Chromophor des Fluoreszenzfarbstoffes, beschleunigt. Diese steht in Konkurrenz mit der Fluoreszenz und führt somit zu der beobachteten Abnahme der Fluoreszenzquantenausbeute^[76, 80, 81]. Durch Verbrückung des Donors mit dem Chromophor, wie z. B. bei Coumarin 102 **47**, ist es möglich die Flexibilität des Systems zu vermindern. So bleibt die bathochrome Verschiebung erhalten und die Quantenausbeute steigt wieder auf höhere Werte, wie denen für das nicht substituierte System, an^[57].

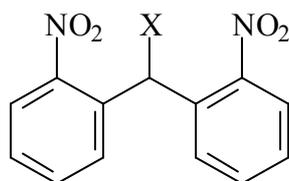
**47**

Die intramolekulare Beweglichkeit, die zur Abnahme der Quantenausbeute führt, wäre somit in Verbindungen vom Typ **3**, **4** und **8**, die in den folgenden Kapiteln beschrieben werden, nicht gegeben.

**3****4****8**

Die verschiedenen Substituenten in der α -Position haben auf die Zerfallsgeschwindigkeit des *aci*-Nitrointermediates einen beträchtlichen Einfluß. So erhöht eine Carboxygruppe in der α -Position^[82] nicht nur die Wasserlöslichkeit, sondern verbessert auch die photochemischen Eigenschaften^[69]. In Abhängigkeit vom α -Substituenten und der Abgangsgruppe variieren die Geschwindigkeitskonstanten um mehrere Größenordnungen.

Schon der Einsatz eines Methylrestes in der α -Position anstelle eines Wasserstoffatoms führt zu einer Erhöhung der Zerfallskonstante um den Faktor 1000^[47, 48, 83]. Dieser Effekt ist auf sterische und elektronische Gründe zurückzuführen. Darüber hinaus zeigen Schutzgruppen mit einer *o*-Nitrophenylgruppe^[49] in der α -Position **48** auch gute photochemische Eigenschaften, mit einem schnellen Zerfall. Nachteil dieser Systeme ist aber eine verringerte Hydrophilie. Um von Modellverbindungen zu real nutzbaren Systemen zu gelangen, ist es notwendig die Hydrophilie dieser Systeme zu steigern. Folglich erlauben die bisher gewonnenen Erkenntnisse und die daraus resultierenden Überlegungen nun das Design neuer *caged Compounds*, die diesen Ansprüchen nachkommen.

**48**

4.2 Synthese und Charakterisierung der Zielverbindungen

4.2.1 Darstellung der bathochrom absorbierenden Systeme

Beim Design neuer Schutzgruppen des *o*-Nitrobenzyl-Typs mit verbesserten Eigenschaften liegt die Absicht bei den Modellsystemen des Strukturtyps **2 – 4** und **8** darin, die Absorption der photolabilen Schutzgruppe gezielt bathochrom zu verschieben. Dabei sind diese Elektronen schiebende Gruppen bei den Modellverbindungen des Strukturtyps **2** flexibel und bei denen des Strukturtyps **3, 4** und **8** durch Verbrückung fixiert. Die Erkenntnisse aus der Farbstoffchemie führen zu der Annahme, dass es durch die intramolekulare Beweglichkeit zu Verlust an Quantenausbeute kommt. Durch Fixierung dieser Gruppen kann die Beweglichkeit eingeschränkt und folglich strahlungslose Desaktivierung weitgehend minimiert werden.

4.2.1.1 Synthese der Modellverbindungen des Strukturtyps **1-3**

Um den oben erwähnten Effekt zu veranschaulichen, wurden zuerst drei verschiedene Referenzsubstanzen, die aus dem Stammgerüst „*o*-Nitrobenzyl-“ bestehen und mit den Abgangsgruppen Acetat-, Benzoat und Toluolat versehen sind, synthetisiert. Analog zu den Verbindungen des Strukturtyps **1a-c**, wurden auch für die Systeme des Strukturtyps **2** und **3** die gleichen Abgangsgruppen verwendet.

Die Synthese der Modellverbindungen des Strukturtyps **1** und **2** konnte in nur einer Stufe ausgehend von käuflichem 2-Nitrobenzylalkohol **49** bzw. 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol **50** realisiert werden (siehe Abb. 4.2-1). Die Umsetzung der Edukte mit dem entsprechenden Säurechlorid in Pyridin führt zu Ausbeuten zwischen 88 % und 100 %.

V1
-
V6

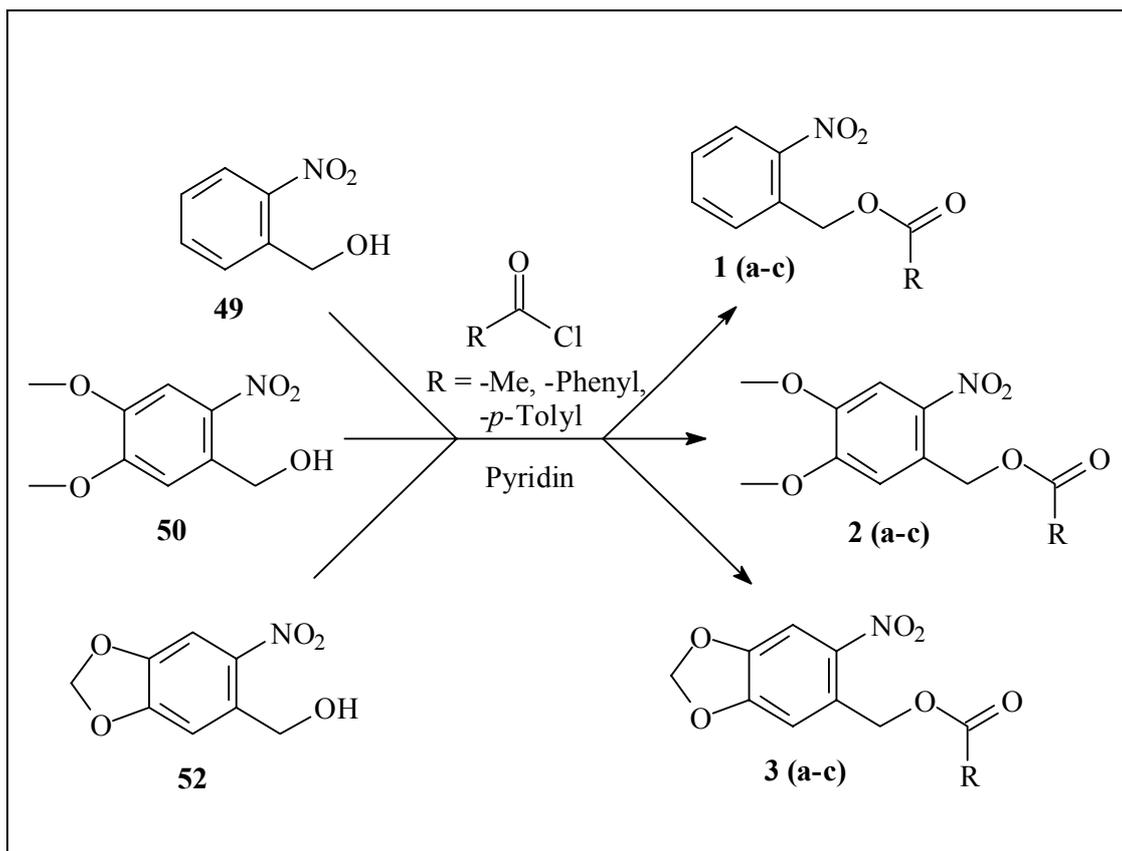
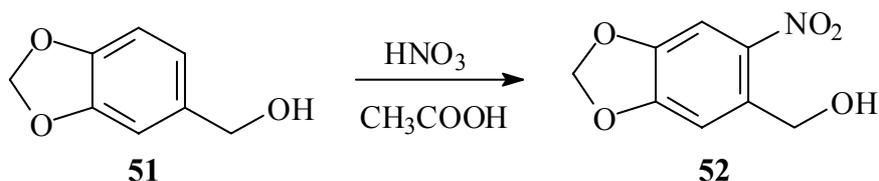


Abbildung 4.2.-1: Darstellung der Modellverbindungen des Strukturtyps 1-3.
R: a = -Me, b = -Phenyl, c = -p-Tolyl

Die Modellverbindungen des Strukturtyps 3 wurden dagegen in einer zweistufigen Synthese aus dem käuflichen 3,4-(Methylenedioxy)benzylalkohol **51** dargestellt.



V7

Der aktivierte Aromat wurde in einer Mischung aus rauchender Salpetersäure und Essigsäure p. a. bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ nitriert. Nach kurzer Zeit fällt das Produkt in Form gelblicher Kristalle aus. Die Reaktionszeit sollte möglichst kurz (ca. 10 Minuten) gehalten werden, um eine doppelte Nitrierung zu vermeiden. Das Nitrierungsprodukt **52** konnte in einer Ausbeute von 91 % erhalten werden. Die nachfolgende Veresterung erfolgt unter den gleichen Bedingungen, wie für die Modellsysteme **1** und **2** bereits beschrieben (Abb. 4.2-1).

V8

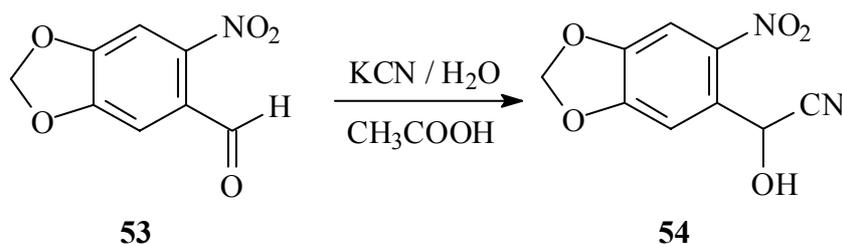
-

V10

4.2.1.2. Synthese der bathochrom absorbierenden Modellverbindungen mit einer α -Carboxy-Gruppe (Typ 4)

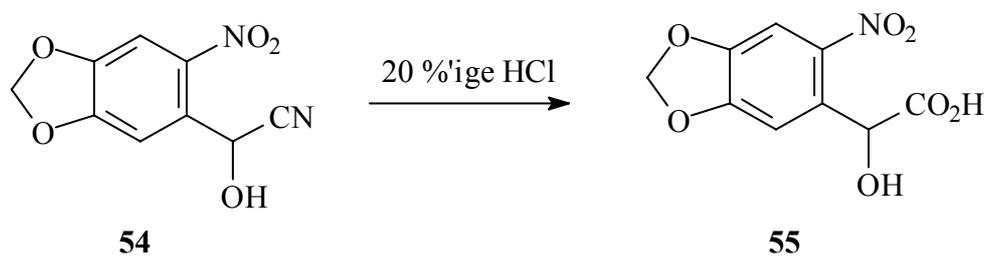
Nachteil der neuartigen Systeme **2**, **3** und **8** ist die verringerte Hydrophilie. Um die Modellverbindungen zu real nutzbaren Systemen auszubauen, wird in einem weiteren Schritt die Hydrophilie der Systeme gesteigert. Dies kann beispielsweise durch Einführung eines α -Carboxysubstituenten erfolgen. Ein solcher Schritt erhöht nicht nur die Wasserlöslichkeit, sondern verbessert auch die photochemischen Eigenschaften^[69]. Ausgehend von 3,4-(Methylenedioxy)-6-nitrobenzaldehyd **53** wird im ersten Schritt in Anlehnung an eine Synthese von *Smitskam-Wilms et al.*^[84] das Cyanhydrin **54** durch eine nucleophile Addition des Cyanid-Ions an den Carbonylkohlenstoff in einer Ausbeute von 95 % erhalten.

V11



Es folgt die Verseifung, die nach Aufarbeitung und Reinigung mit 97 % Ausbeute zur gewünschten Verbindung **55** führt.

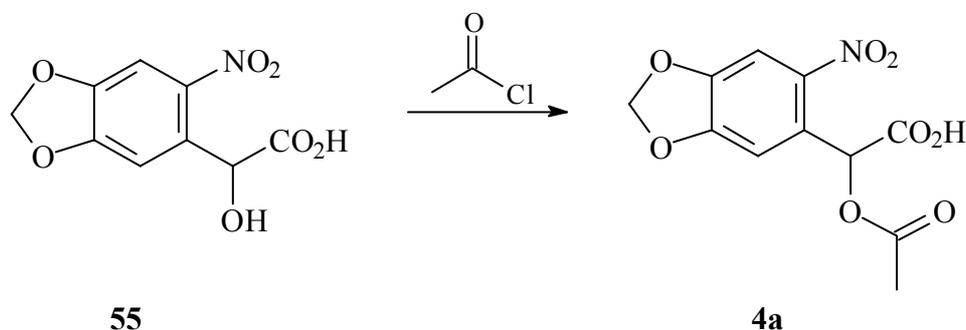
V12



Die Veresterung des Alkohols mit Essigsäurechlorid liefert das gewünschte Modellsystem **4a**. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das Produkt nach Umkristallisation noch erhebliche Mengen an Verunreinigungen enthält, die bei photochemischen Untersuchungen überaus störend sind. Aufgrund der hohen Polarität der freien Carbonsäure sowie der Alkoholfunktion ist die Trennung durch

V13

Säulenchromatographie mit Kieselgel 60 schwierig zu realisieren. Eine Elution z. B. mit Methanol oder Ethanol als Laufmittel führte zu keiner großen Reinheit.

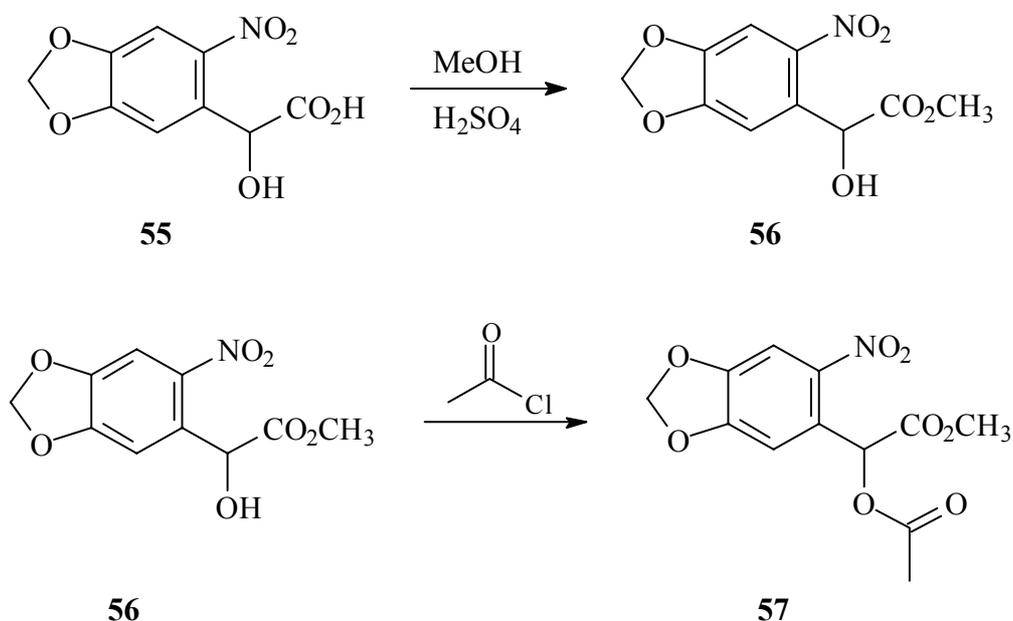


Aus diesem Grund wurde die Verbindung **55** zu Beginn für Analysezwecke zusätzlich zum Methylester **56** umgesetzt und anschließend mit Essigsäurechlorid acyliert (**57**)^[85]. Beide Reaktionen verlaufen glatt und mit guten Ausbeuten.

V14

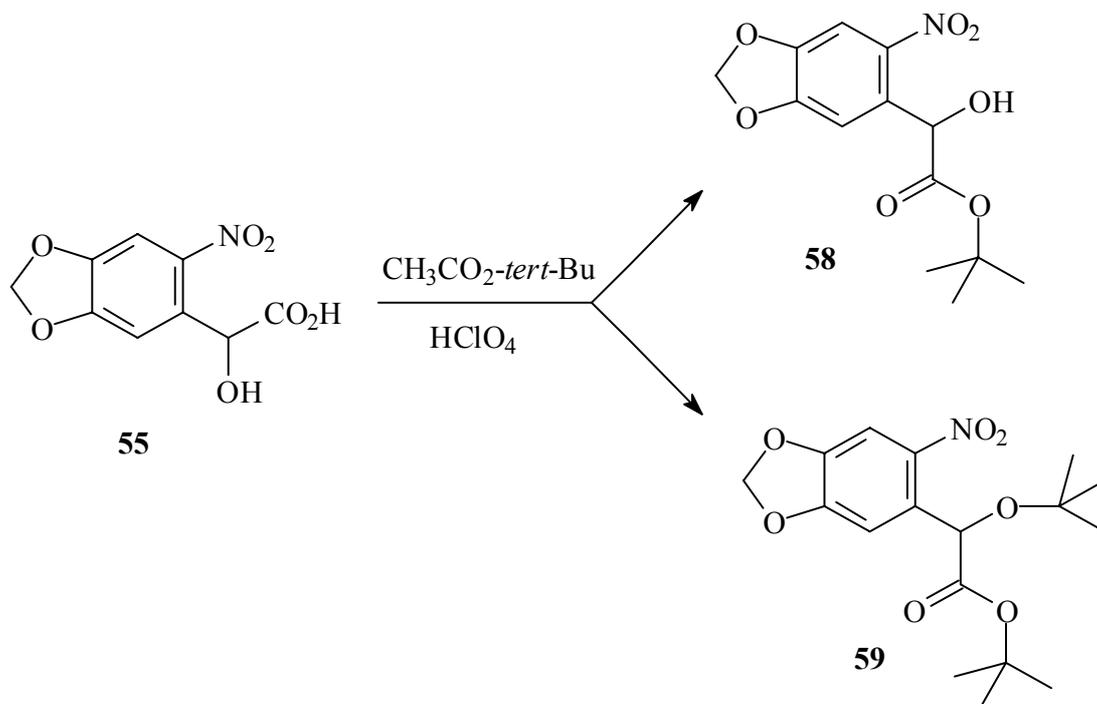
V15

Parallel dazu wurde nach alternativen Reinigungswegen gesucht. Schließlich erhielt man das beste Ergebnis durch Reinigung der Modellverbindung **4a** an Sephadex LH-20 und Aceton als Laufmittel. Die Reinheit der Verbindung konnte unter anderem durch die Ergebnisse der Elementaranalyse bestätigt werden.



Bei der Darstellung der Modellverbindungen **4b** und **4c** war die, wie oben vorgestellt, direkte Umsetzung von **55** mit dem entsprechenden Säurechlorid selbst unter äußerst milden Bedingungen nicht erfolgreich. Darüber hinaus wäre bei dieser Reaktionssequenz die Trennung zwischen der nach der Hydrolyse anfallenden aromatischen Säure, wie die Benzoesäure bzw. die *p*-Tolylsäure und der jeweiligen Zielverbindung nicht einfach umzusetzen. Die ausgiebige Verwendung von Sephadex LH-20 als Säulenmaterial ist sehr kostenintensiv und es wurden immer nur kleine Mengen (wenige Milligramm) des Produktgemischs an Sephadex gereinigt. Die Nebenprodukte vorab zu trennen wäre von Vorteil. Somit wurde alternativ der bestehende Syntheseweg um zwei Syntheseschritte erweitert, wobei die Verbindung **55** durch anschließende Veresterung der Säurefunktion in Gegenwart von Essigsäure-*tert*-butylester in Verbindung **58** überführt wurde. Je nach Reaktionsdauer wurde hierbei allerdings auch die unerwünschte Veretherung, die zum Nebenprodukt **59** führt, beobachtet. Diese Verbindung konnte über NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse nachgewiesen werden. Die Nebenreaktion konnte durch Verkürzung der Reaktionsdauer von 48 h auf 12 h deutlich minimiert werden und das Produkt **58** ist nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel 60 in einer Ausbeute von 55 % erhalten worden.

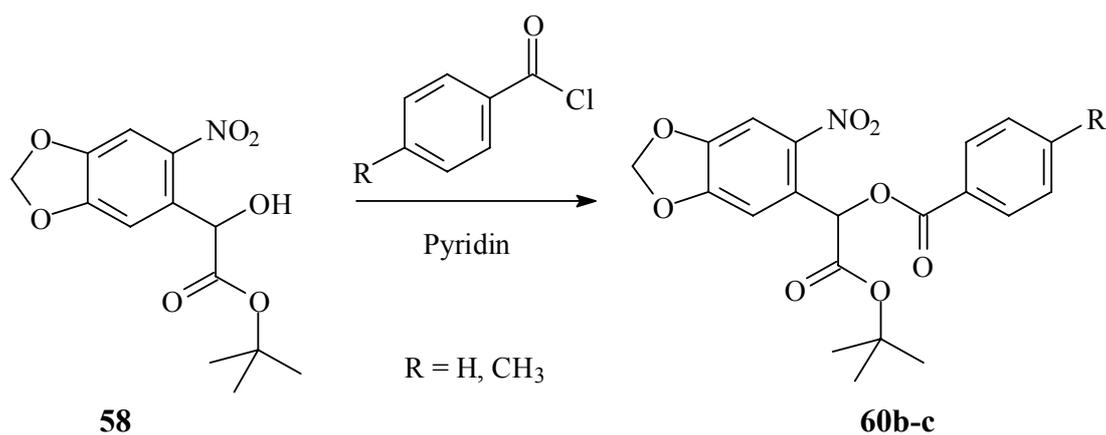
V16



Die darauffolgende Veresterung der Hydroxyfunktion von **58** mit entsprechenden Säurehalogeniden erfolgte analog der für das oben vorgestellte Modellsystem **4a**. So konnte nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel 60 für beide Produkte **60b-c** ein quantitativer Umsatz verzeichnet werden.

V17

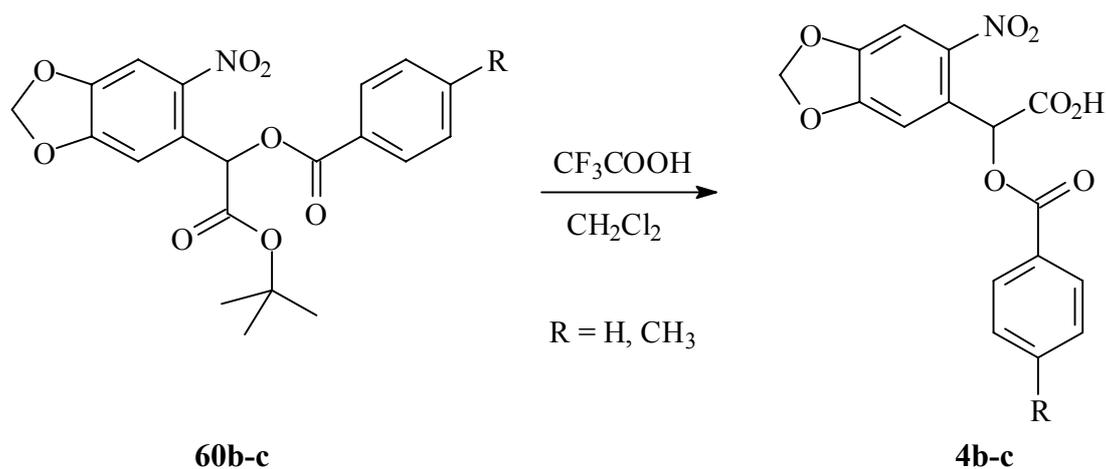
V18



Durch Behandlung der *tert*-Butylester **60a-c** mit TFA werden die freien Carbonsäuren unter äußerst milden Reaktionsbedingungen erhalten. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Eine Reaktionszeit zwischen 16 h und 20 h hat sich dabei optimal erwiesen. Die Modellverbindungen **4b** und **4c** konnten in einer Ausbeute von nahezu 90 % rein erhalten werden.

V19

V20



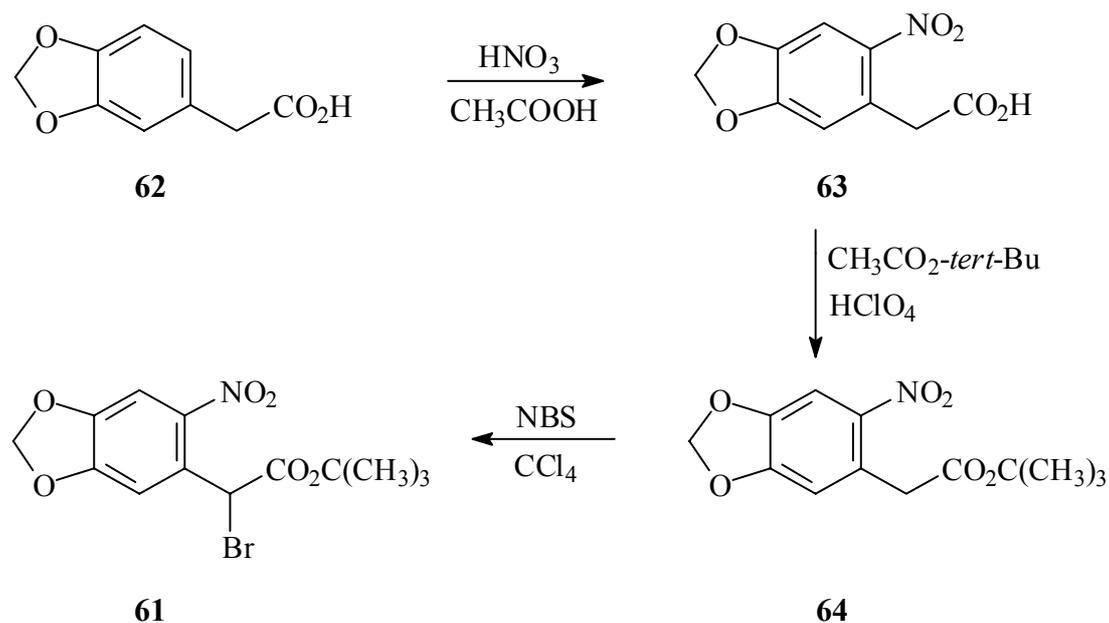
4.2.1.3 Synthese der bathochrom absorbierenden *caged*

Neurotransmitter und Bausteine

4.2.1.3.1 Synthese der Schutzgruppe *tert*-Butyl-2-brom-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **61**

Die Neurotransmitter verfügen über mindestens eine nucleophile funktionelle Gruppe, die für den Kopplungsschritt zwischen Schutzgruppe und Neurotransmitter zum *caged Compound* verwendet wird. Daher ist es erforderlich eine Schutzgruppe zu synthetisieren, die an geeigneter Stelle mit einem Nucleofug versehen ist. Das Bromidion wurde bei vielen Kopplungsvorgängen erfolgreich als Nucleofug verwendet^[74, 86]. In diesem Falle eignet sich insbesondere die Schutzgruppe **61** (Typ **4**), die in einer dreistufigen Synthese zugänglich ist. Die Darstellung von **61** geht von 3,4-(Methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure **62** aus. Im ersten Schritt wird das Grundgerüst der photolabilen Schutzgruppe mit Einführung der Nitrogruppe durch aromatische Substitution aufgebaut. Die Nitrierung erfolgt mit rauchender Salpetersäure bei 0 °C in einer Ausbeute von 87 % zu Verbindung **63**. Auch hier können längere Reaktionszeiten, wie weiter oben schon bei der Verbindung **52** angeführt, zu einer doppelten Nitrierung des aktivierten Aromaten führen.

V21



Die nachfolgenden Reaktionsschritte dienen als Vorbereitung einer Kopplungsreaktion zwischen der Schutzgruppe und dem Neurotransmitter. Zunächst wird die Carboxygruppe zum *tert*-Butylester **64** mit einer Ausbeute von 85 % umgesetzt^[87]. Aus diesem wird schließlich durch Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) das *tert*-Butyl-2-brom-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **61** erhalten.

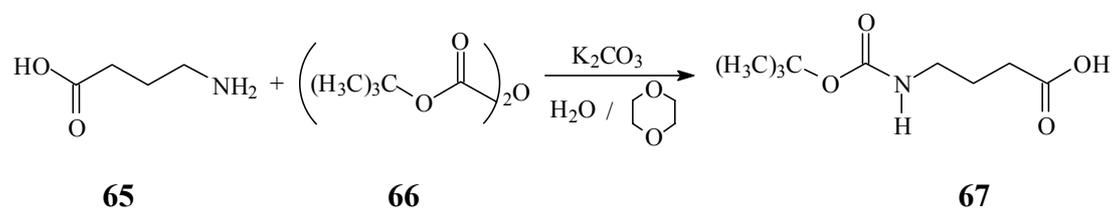
V22

V23

4.2.1.3.2 Darstellung der *caged* Neurotransmitter *caged* GABA und *caged* Glutamat

Die Synthese von *caged* GABA (Abb. 4.2-2) erfordert zunächst die Einführung einer BOC-Schutzgruppe am Stickstoffatom der Aminogruppe (**65**). GABA wird bei Raumtemperatur mit Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester (BOC)₂O **66** in Dioxan nach einer Vorschrift von *Dado* und *Gellman*^[88] umgesetzt. Man erhält das BOC-geschützte GABA **67** mit einer Ausbeute von 95 % als ein viskoses, farbloses Öl, das nach mehreren Wochen im Kühlschrank zu einem weißen Feststoff auskristallisiert.

V24



Im nächsten Schritt wird unter Lichtausschluß die bromierte und veresterte photolabile Schutzgruppe **61** mit dem BOC-geschützten Neurotransmitter **67** in Gegenwart der Base DBU^[89] zur Reaktion gebracht. Die Ausbeute dieser Kopplung beträgt 63 %. Durch Zugabe von Trifluoressigsäure in Dichlormethan erfolgen parallel die Entfernung der *tert*-Butylgruppe sowie die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe^[74].

V25

V27

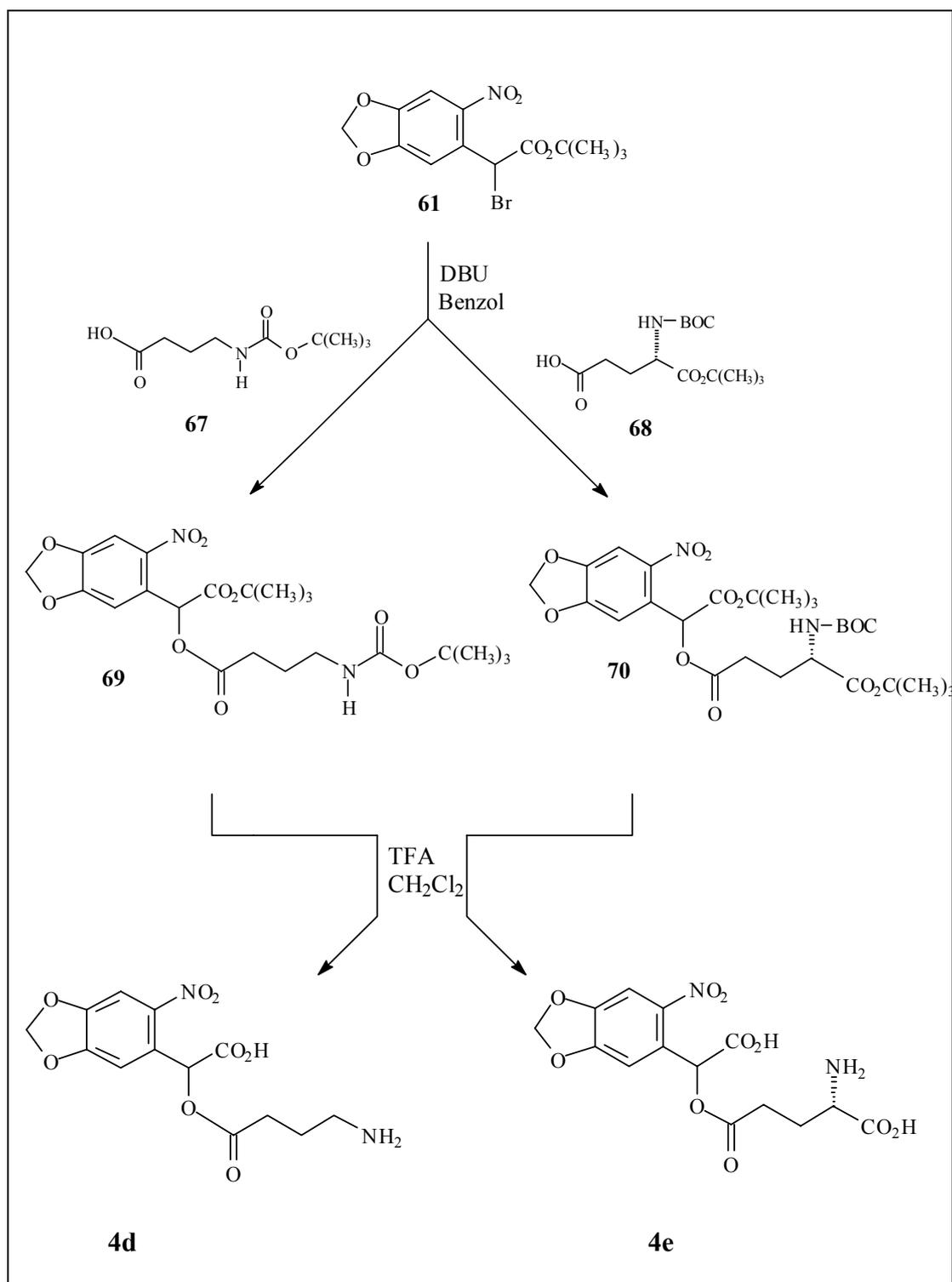


Abbildung 4.2-2: Synthese der caged Neurotransmitter: caged GABA bzw. caged Glutamat.

Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Produktes ist eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel nicht möglich. Insofern bietet sich die Reinigung des *caged* GABA **4d** säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 mit Wasser als Elutionsmittel an. Anschließend werden die wäßrigen Lösungen der einzelnen Fraktionen gefriergetrocknet. Dazu werden die einzelnen Kolben mit den wäßrigen Lösungen bis zur vollständigen Eisbildung im Gefrierschrank abgekühlt. Im Ölpumpenvakuum sublimiert nun aus der erstarrten Substanzlösung das Eis in die vorgelegte Kühlfalle, die in flüssigen Stickstoff eingetaucht ist. Der gefrorenen Lösung wird durch den Sublimationsvorgang so viel Wärme entzogen, so dass sie auch ohne zusätzliche Kühlung nicht auftaut. Die Lösung bleibt so lange gefroren, bis alles Wasser wegsublimiert ist. Die Gefriertrocknung wird insbesondere bei thermolabilen Produkten angewandt. Mit dieser Vorgehensweise entfällt die thermische Belastung während des Abdestillierens der Solventien.

Die Synthese von *caged* Glutamat (Abb. 4.2-2) geht von dem verfügbaren *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-*O*-*tert*-butyl-*L*-glutaminsäure **68** aus. Die folgenden Syntheseschritte entsprechen jenen bei der Synthese von *caged* GABA. Durch die Umsetzung von BOC- und *tert*-Butyl- geschütztem Glutamat **68** mit der Schutzgruppe **61** unter Lichtausschluß, erhielt man das Diastereomeregemisch, in einem Verhältnis von 1:1 aus dem Ester **70**. Die Ausbeute dieser gelblich, öligen Mischung der beiden Diastereomere beträgt 78 %.

V26

Der letzte Schritt (siehe Abb. 4.2-2), der durch Abspaltung der Schutzgruppen zu der gewünschten Modellverbindung **4e** führt, verläuft ebenfalls mit einer guten Ausbeute, die bei 73 % liegt. NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten erneut zeigen, daß das gelbe voluminöse Produkt **4e** als ein Gemisch seiner beiden Diastereomere vorlag. Jedoch konnte das Verhältnis dieser zwei Diastereomere angesichts der Überlagerung der NMR-Signale nicht eindeutig ermittelt werden.

V28

4.2.1.4 Präparative Gelchromatographie an Sephadex LH-20

Bei der Größenausschlußchromatographie oder Gelchromatographie werden gelöste Moleküle aufgrund von Größenunterschieden beim Durchgang durch eine Gelmatrix mit definierter Porengröße aufgetrennt. Als Trennmatrix dienen polymere Gele, welche sich durch chemische und physikalische Stabilität sowie das Fehlen adsorptiver Eigenschaften auszeichnen und deren Porengröße gut einstellbar ist. Sephadex z.B. besteht aus quervernetztem Dextran.

Im Gegensatz zu anderen flüssigchromatographischen Methoden wie z.B. der Ionenaustauschchromatographie treten die Probenmoleküle bei der Gelfiltration nicht in direkte Wechselwirkung mit einer stationären Phase. Die Trennung beruht vielmehr auf der Fähigkeit der Probenmoleküle aufgrund ihrer geringen Größe in die Poren der Gelmatrix einzudringen und in der stationären Phase zu verweilen. Kleine Moleküle können in die Poren hinein diffundieren, werden so zeitweise aus dem Eluentenstrom entfernt und bewegen sich innerhalb der Poren nur durch ihre Diffusionsgeschwindigkeit fort. Je kleiner ein Molekül ist, desto tiefer kann es in die Pore eindringen und desto länger ist seine Aufenthaltsdauer in der stationären Phase. Große Moleküle können nicht in die Poren eindringen, werden mit dem Eluentenstrom mitgerissen und treten so zuerst aus der Säule aus^[90, 91].

Sephadex LH-20 ist ein lipophiles (L) und gleichzeitig hydrophiles (H) Gel. Den lipophilen Charakter erhält das quervernetzte Dextrangel durch die Isopropyl-Reste bei der Hydroxypropylierung von G-25, welches nur hydrophile Eigenschaften besitzt. Die Hydrophilie wird von den zahlreichen Hydroxyl-Funktionen verursacht. Dieser Doppelcharakter führt dazu, daß Sephadex LH-20 sowohl in schwach-, mittel- als auch in stark polaren Lösungsmitteln quillt. Mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels, der mobilen Phase, nimmt der Quellungsgrad zu. Die Ausschlußgrenze von Sephadex LH-20 ist bei stärkster Quellung, wie in Wasser, DMSO, *N*-Methyl-2-pyrrolidinon und Methanol 4000 g/mol, d. h. sämtliche Verbindungen mit einer Molmasse ≥ 4000 g/mol können das Zwischenkornvolumen passieren und werden somit ungetrennt eluiert.

Daß man neben den Molekularsieb-Trennungen nach abnehmender Molmasse auch selektive Trennung mit verschiedenen reinen Lösungsmitteln als mobile Phasen durchführen kann, ist weniger bekannt. Am effektivsten sind die selektiven

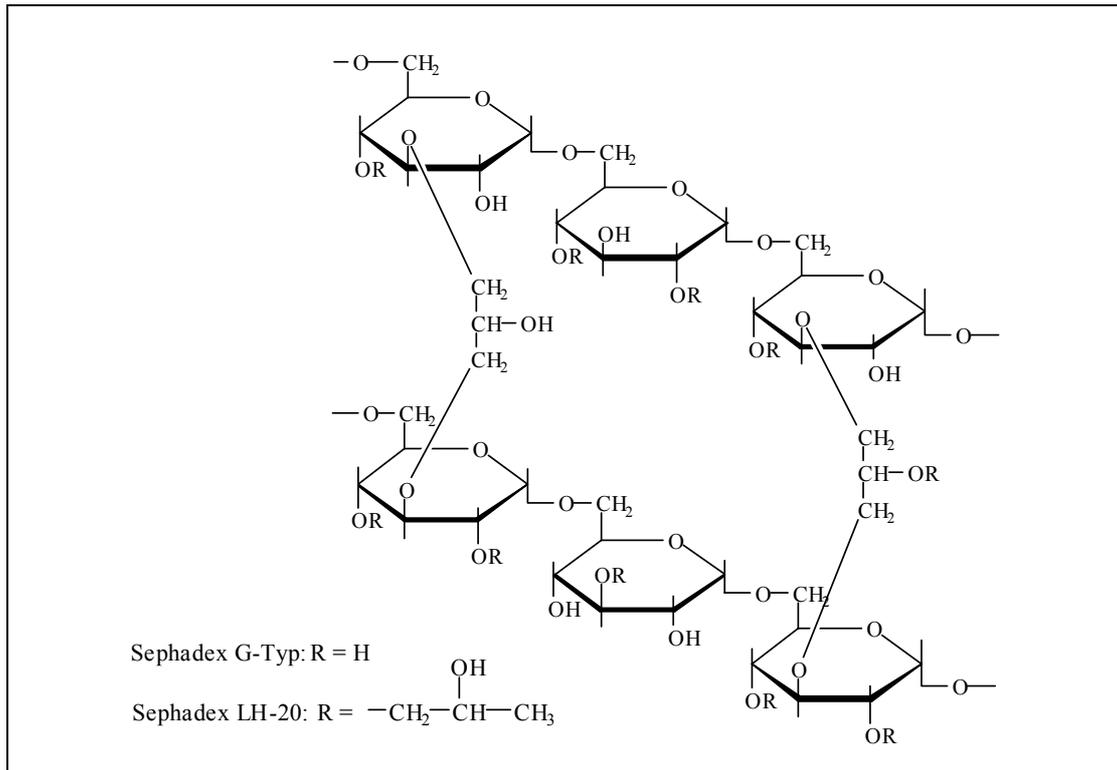
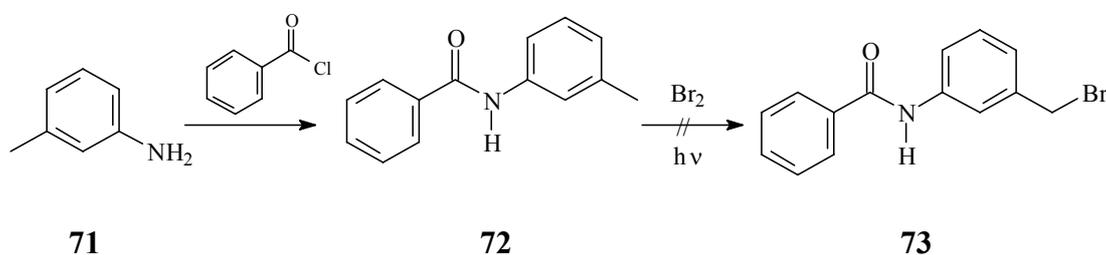


Abbildung 4.2-4: Strukturformel von Sephadex G-Typ bzw. Sephadex LH-20.

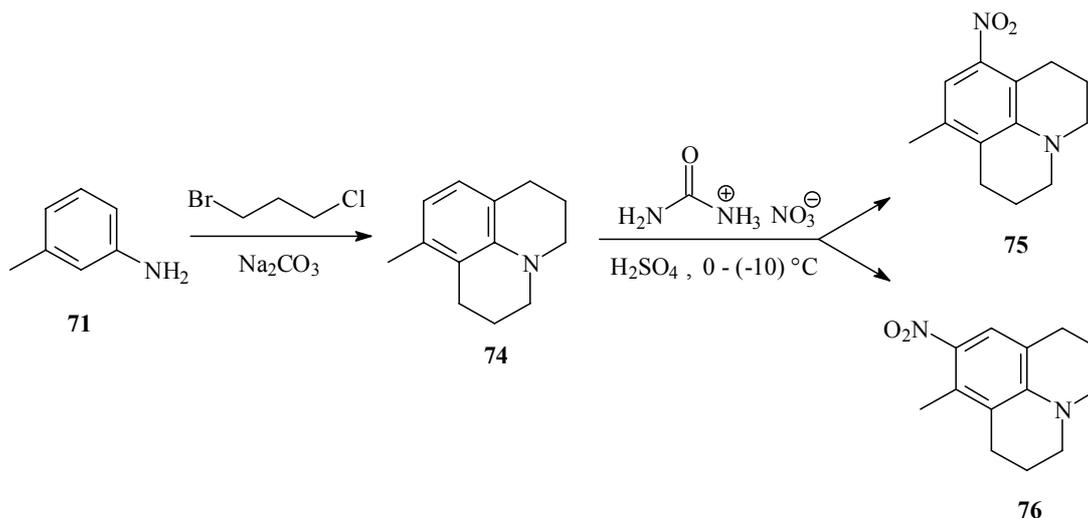
Um auch Substanzgemische an Dextrangelen trennen zu können, die in wäßrigen Salzlösungen unlöslich sind, wurden den Sephadex G-Typen (Abb. 4.2-4) durch Hydroxypropylierung (Sephadex LH-20; Abb. 4.2-4) in organischen Lösungsmitteln quellbare Dextranengele hergestellt, denn nur gequollene Gele mit einem Porenspektrum eignen sich als stationäre Phase zur Trennung im Sinne eines gelchromatographischen Systems.

4.2.1.5 Synthese der fixierten Amino-Modellchromophoren

In einfach substituierten Systemen wird eine bathochrome Verschiebung im allgemeinen durch Substitution mit Donoren erreicht. Hierzu bieten sich Dialkylaminogruppen als typisch starke Donoren, durch Substitution des 2-Nitrobenzylsystems in 5-Position, an. Ausgehend von *m*-Toluidin **71** wurde die Aminofunktion mit Benzoylchlorid geschützt. Durch Bromierung von *N*-(3-Methylphenyl)benzamid **72** sollte im Abschluß die Verbindung **73** synthetisiert werden, welche einen Ansatz zur Synthese einer Modellverbindung vom Typ **8** darstellt. Leider konnte hier das beabsichtigte Benzylbromid **73** nicht einmal in geringen Mengen erhalten werden. Durch den mesomeren Effekt der Amid- bzw. NH-Gruppe wurde ausschließlich in einer elektrophilen Substitution der Aromat bromiert. Auch diverse Versuche in essigsaurer Lösung führten zum selben Ergebnis. Grund hierfür ist die stets im Gleichgewicht befindliche Reaktion, die dazu beiträgt, dass das freie Elektronenpaar der Aminogruppe mit dem aromatischen Ring weiterhin in Konjugation steht.

V29

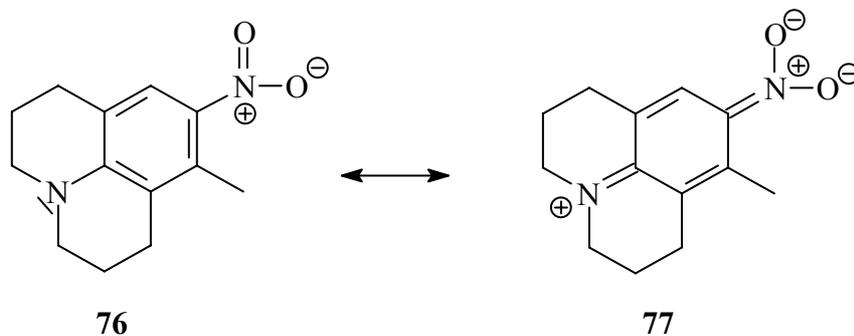
Eine alternative Möglichkeit ist, zuerst die Aminogruppe mit Alkylgruppen zu versehen und diese am Aromaten zu fixieren. Nach einer Nitrierungsreaktion könnte das Benzylbromid durch eine NBS-Bromierung^[94] erhalten werden, dass in Folge zu geschützten Estern umgesetzt werden kann.



Die Synthese erfolgt hier ausgehend von *m*-Toluidin **71**, das mit 1-Brom-3-chlorpropan^[95] in das entsprechende fixierte *N,N*-alkylierte Amin **74** überführt wird. Die Fixierung der Alkylgruppen am Aromaten erfolgt in dieser Reaktionslösung parallel zur Substitution mit einer Ausbeute von 84 %. Durch Reaktion mit Harnstoffnitrat^[96, 97] kann hieraus das nitrierte *tert*-Amin **76** hergestellt werden. Natürlich schlägt sich die Entstehung von Nebenprodukt **75** in der Ausbeute nieder (14 %).

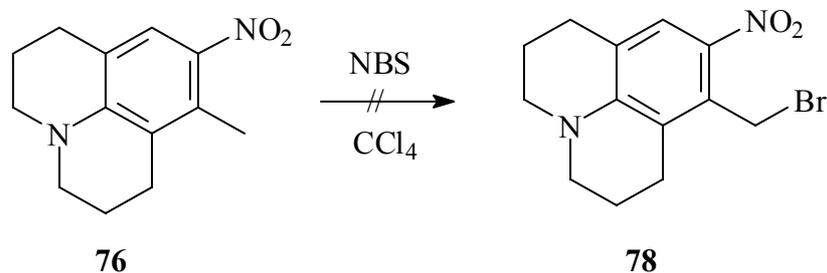
V30

V31

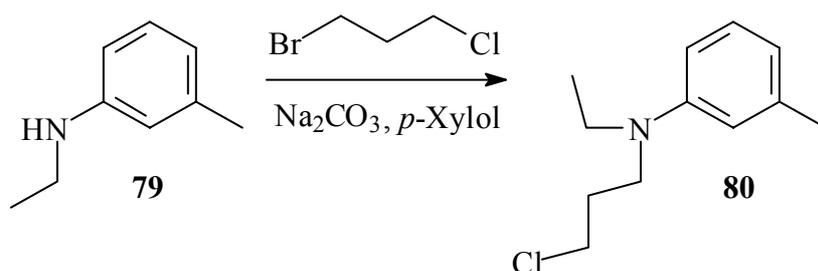


Die angestrebte Verbindung **76** bewegt sich je nach Lösungsmittel zwischen zwei mesomeren Grenzstrukturen. In unpolaren Lösungsmitteln wird eher eine unpolare aromatische Struktur **76** vorliegen, in sehr polaren Lösungsmitteln nimmt der polare chinoide (betainische) Charakter **77** zu.

Auch die Nitrierung von *N,N*-Dimethylanilin führt in stark saurer Lösung zu *meta*- und *para*-Mononitrierungsprodukten. Die Konstitution dieser zwei Produkte geht aus IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie aus der unterschiedlichen Basizität der Isomeren Nitroamine hervor^[98]. Das *para*-Isomer ist infolge des -M-Effektes der Nitrogruppe schwächer basisch als das *meta*-Isomer. Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse ist, dass der größte Teil des *tert*-Amins in dem Nitrierungsreagenz protoniert vorliegt. Nur der außerordentlich geringe Anteil des freien Amins unterliegt der (sehr raschen) *para*-Nitrierung. Das protonierte *N,N*-Dialkylanilin wird entsprechend den Regeln der elektrophilen Substitution *meta* nitriert^[98].



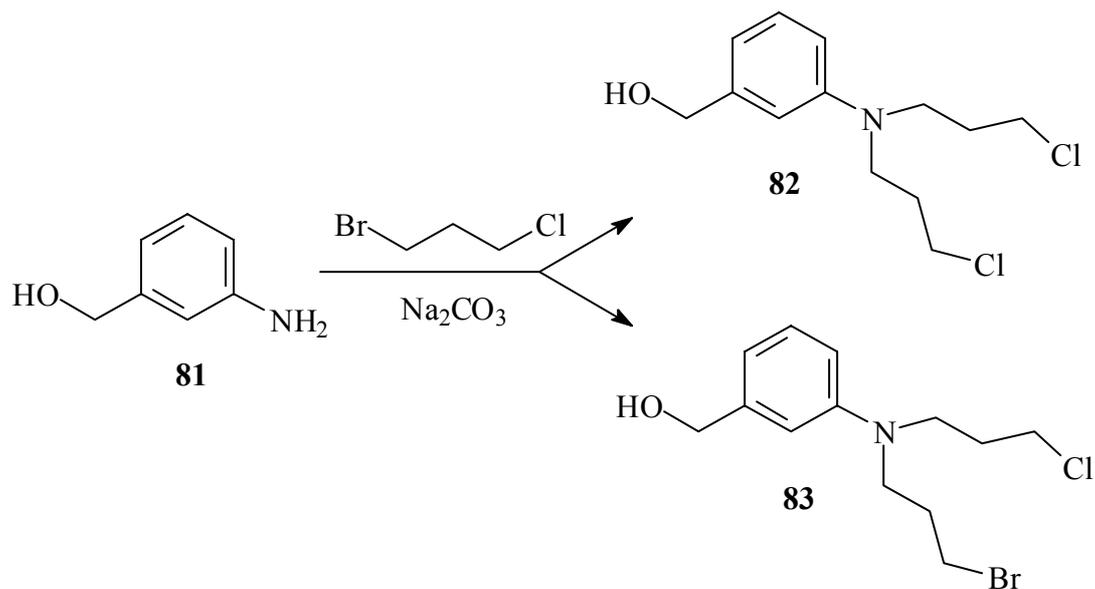
Die geplante Synthese von **78** mit *N*-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff mit Dibenzoylperoxid als Radikalstarter um die Modellverbindungen der geschützten Ester herzustellen, führt zu keinerlei Produktbildung.



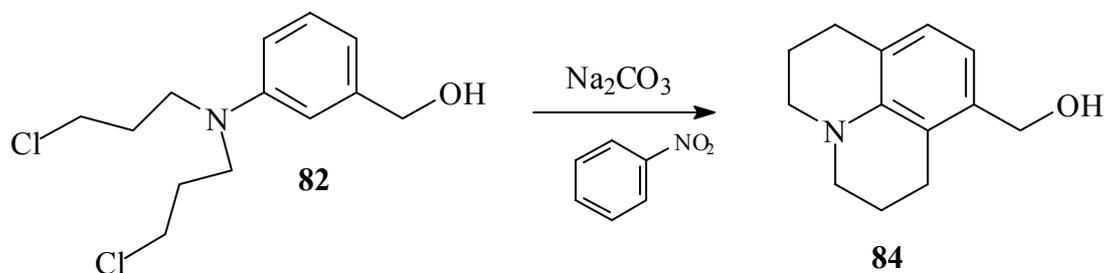
Die parallel durchgeführte Reaktion für monofixierte Amine, die hier ausgehend von *N*-Ethyl-*m*-toluidin **79** mit 1-Brom-3-chlorpropan in das entsprechende *N,N*-alkylierte Amin **80** überführt wurden, erschien keinesfalls mehr plausibel, da schon der Syntheseweg hin zu Verbindung **78** nicht zum gewünschten Erfolg führte. Aus diesem Grund wurde zur Darstellung der Modellverbindungen von Typ **8** ein anderer Syntheseansatz eingeschlagen.

Um eine Bromierung zu umgehen, wurde im folgenden versucht die oben beschriebene Route durch Einsatz eines Benzylalkohols zu modifizieren. Als eine erfolgreiche Syntheseführung hat sich die Reaktion von 3-Aminobenzylalkohol **81** mit 1-Brom-3-chlorpropan^[95] in Ethanol mit Natriumcarbonat als Base erwiesen. Die Substitution zu **82** verläuft mit 26 % Ausbeute. Zusätzlich entsteht auch eine minimale Menge an Verbindung **83**, die bei der Folgereaktion selbstverständlich das gleiche Produkt **84** bildet.

V33



Für die intramolekulare Ringschlußreaktion zur Bildung der Verbindung **84** im nächsten Schritt wird eine deutlich höhere Aktivierungsenergie benötigt. Als Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt eignet sich besonders das Nitrotoluol, dass zu einer erfolgreichen Umsetzung dieser Reaktion führt. Als Base wird hier das Natriumcarbonat verwendet.



Nach Fixierung der einen Alkylgruppe am Aromaten, nimmt die Ringbildungstendenz der zweiten Gruppe durch den elektronischen Einfluß dieser Einheit zu. Die DC-Kontrolle nach regelmäßigen Zeitabständen zeigt, dass die monofixierte Verbindung während der Reaktion schnell in das difixierte Amin übergeht. Nach Aufarbeitung konnte **84** in einer Ausbeute von 84 % erhalten werden. Der Reaktionsmechanismus ist in Abbildung 4.2.-5 wiedergegeben.

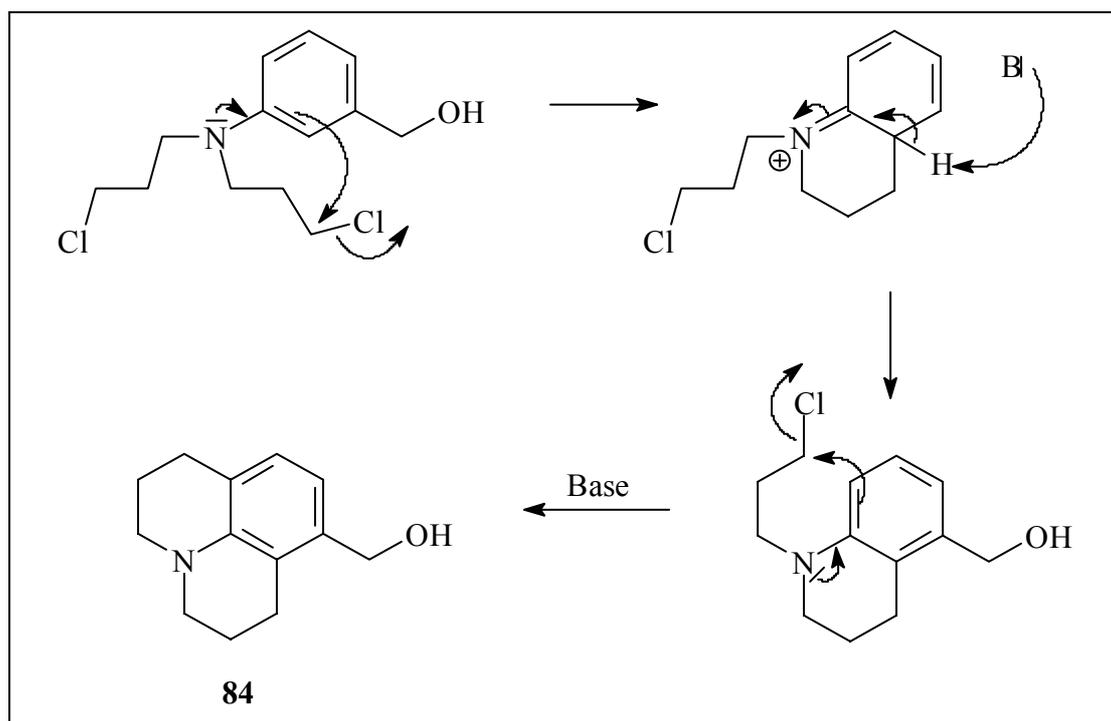
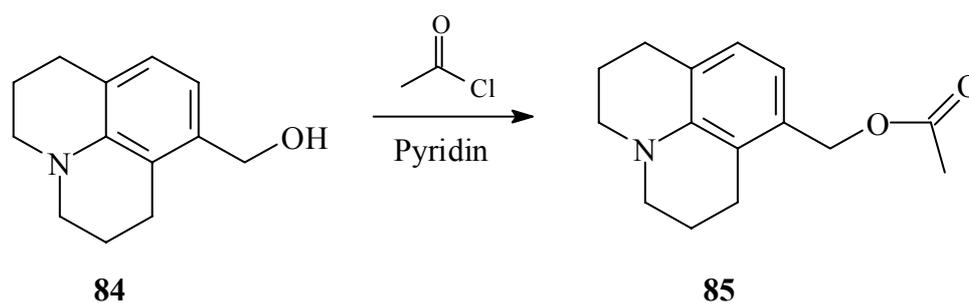


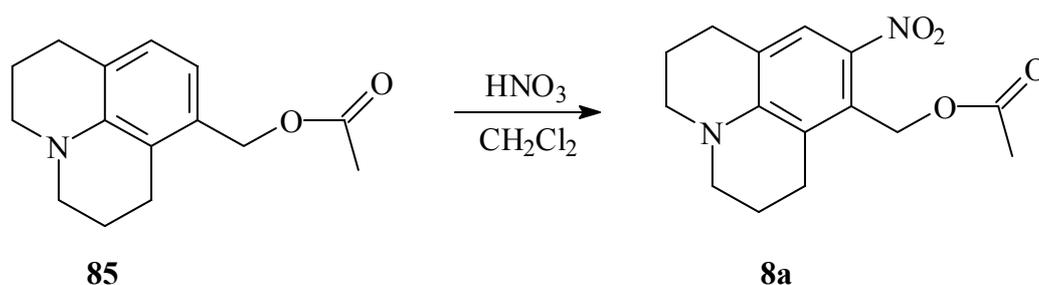
Abbildung 4.2-5: Mechanismus der Darstellung von **84** durch Ringbildung.

Durch Veresterung des Benzylalkohols **84** mit Acetylchlorid erhält man das Produkt **V35** **85** in einer Ausbeute von 52 %.



Im letzten Schritt erfolgt eine milde Nitrierung^[99], wobei das Edukt **85** zuvor in Dichlormethan gelöst und im Anschluß bei 0 °C mit in Dichlormethan verdünnter rauchender Salpetersäure nitriert wird. Unter diesen Bedingungen wird die Bildung des *meta*-Isomers (bezogen auf die Aminogruppe) weitgehend unterbunden, das *para*-Nitroprodukt **8a** kann jedoch nur mit einer Ausbeute von 8 % isoliert werden.

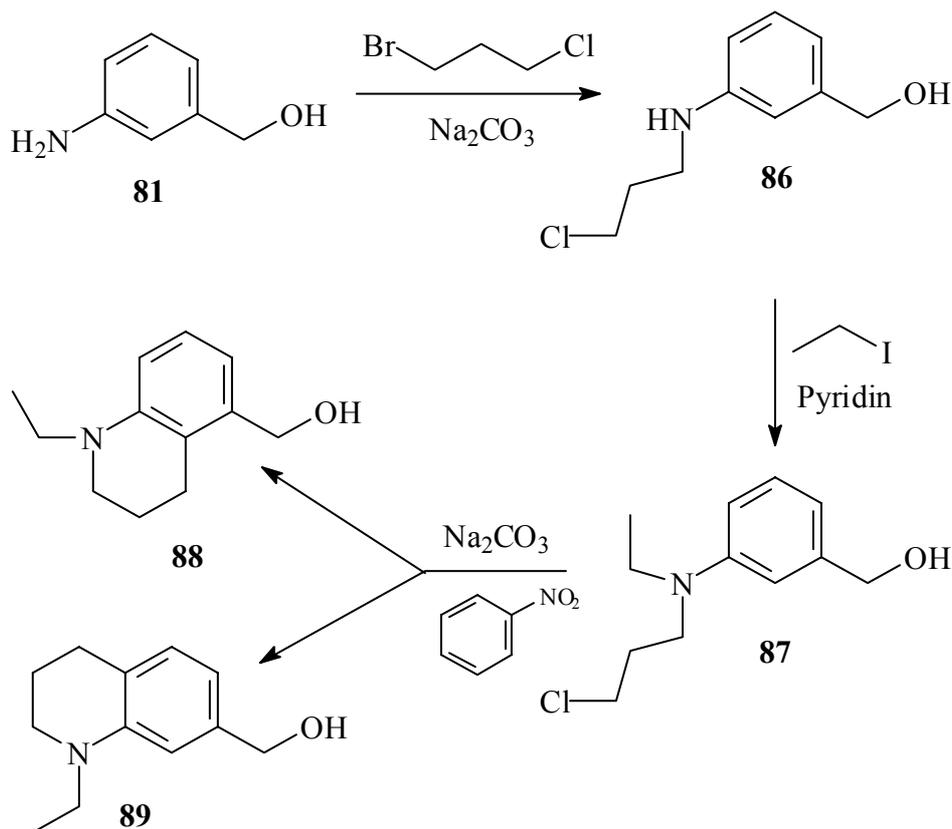
V36



Die Synthese der monofixierten Amine verläuft nach dem gleichen Reaktionsschema wie für die difixierte Modellverbindung **8a**. Im ersten Schritt erfolgt die Substitution von 3-Aminobenzylalkohol **81** mit 1-Brom-3-chlorpropan in einer Ausbeute von 45 %. Das Produkt der nachfolgenden, zweiten Substitution mit Ethyljodid konnte sogar in einer Ausbeute von 68 % erhalten werden.

V37

V38



Bei der Zyklisierung im Folgeschritt erhält man die zwei möglichen Isomeren Formen **88** und **89** in einem Verhältnis 1:1. Allerdings ist die Trennung dieses Gemisches nur mit größtem Aufwand und in möglichst kleinen Mengen zu erzielen. Um den Erfolg dieser Reaktion analytisch nachzuweisen, wurde ein kleiner Bruchteil dieser Mischung durch mehrfaches Säulen an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Ethylacetat (1:1) in ihre Isomere getrennt. Durch das unterschiedliche Substitutionsmuster des jeweiligen Aromaten, ergeben sich für diesen Bereich zwei eindeutig verschiedene Protonensignale, wodurch die Zuordnung einfach zu gestalten ist. Die Zuordnung der Signale zu den Protonen der jeweiligen Isomeren **88** sowie **89** zeigen Tabelle 4.2-1 und Tabelle 4.2-2.

<i>Chem. Verschiebung</i> [ppm]	<i>Intensität</i>	<i>Multiplizität</i>	<i>Kopplung</i> <i>HH</i>	<i>Zuordnung</i>
6.93	1H	d	$^3J = 7.6$ Hz	5-H
6.61	1H	d	$^4J = 1.3$ Hz	8-H
6.54	1H	dd	$^3J = 7.6$ Hz $^4J = 1.6$ Hz	6-H
4.58	2H	s		10-H
3.36	2H	qua	$^3J = 6.9$ Hz	11-H
3.26	2H	t	$^3J = 5.7$ Hz	2-H
2.74	2H	t	$^3J = 6.3$ Hz	4-H
1.95	2H	tt	$^3J = 6.3$ Hz $^3J = 5.7$ Hz	3-H
1.14	3H	t	$^3J = 6.9$ Hz	12-H

Tabelle 4.2-1: Zuordnung der $^1\text{H-NMR}_{500}$ (CDCl_3 , TMS)-Signale des Isomers **88**.

Im folgenden wird das Protonenresonanzspektrum des Isomers **89** aufgeführt:

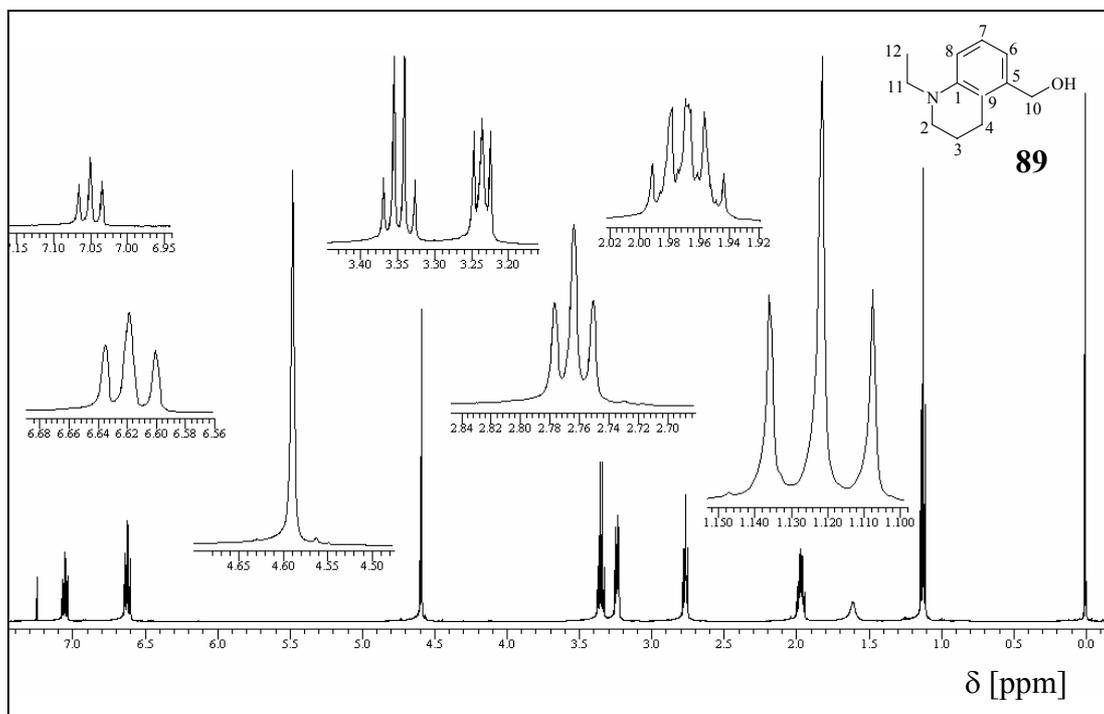


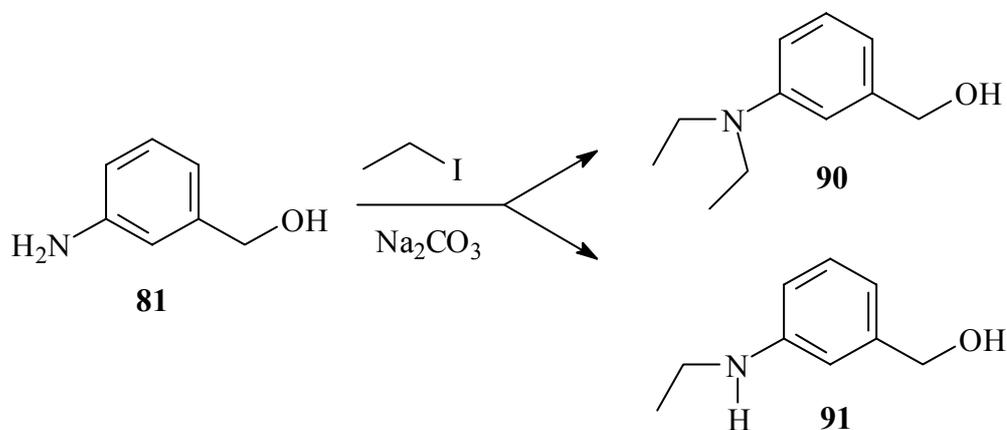
Abbildung 4.2-6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3/TMS) von **89**.

<i>Chem. Verschiebung [ppm]</i>	<i>Intensität</i>	<i>Multiplizität</i>	<i>Kopplung HH</i>	<i>Zuordnung</i>
7.05	1H	dd	$^3J = 7.6 \text{ Hz}$ $^3J = 8.2 \text{ Hz}$	7-H
6.62	2H	2d	$^3J = 8.8 \text{ Hz}$ $^3J = 8.2 \text{ Hz}$	8-H und 6-H
4.59	2H	s		10-H
3.35	2H	qua	$^3J = 6.9 \text{ Hz}$	11-H
3.23	2H	t	$^3J = 5.7 \text{ Hz}$	2-H
2.76	2H	t	$^3J = 6.6 \text{ Hz}$	4-H
1.97	2H	tt	$^3J = 6.6 \text{ Hz}$ $^3J = 5.7 \text{ Hz}$	3-H
1.12	3H	t	$^3J = 6.9 \text{ Hz}$	12-H

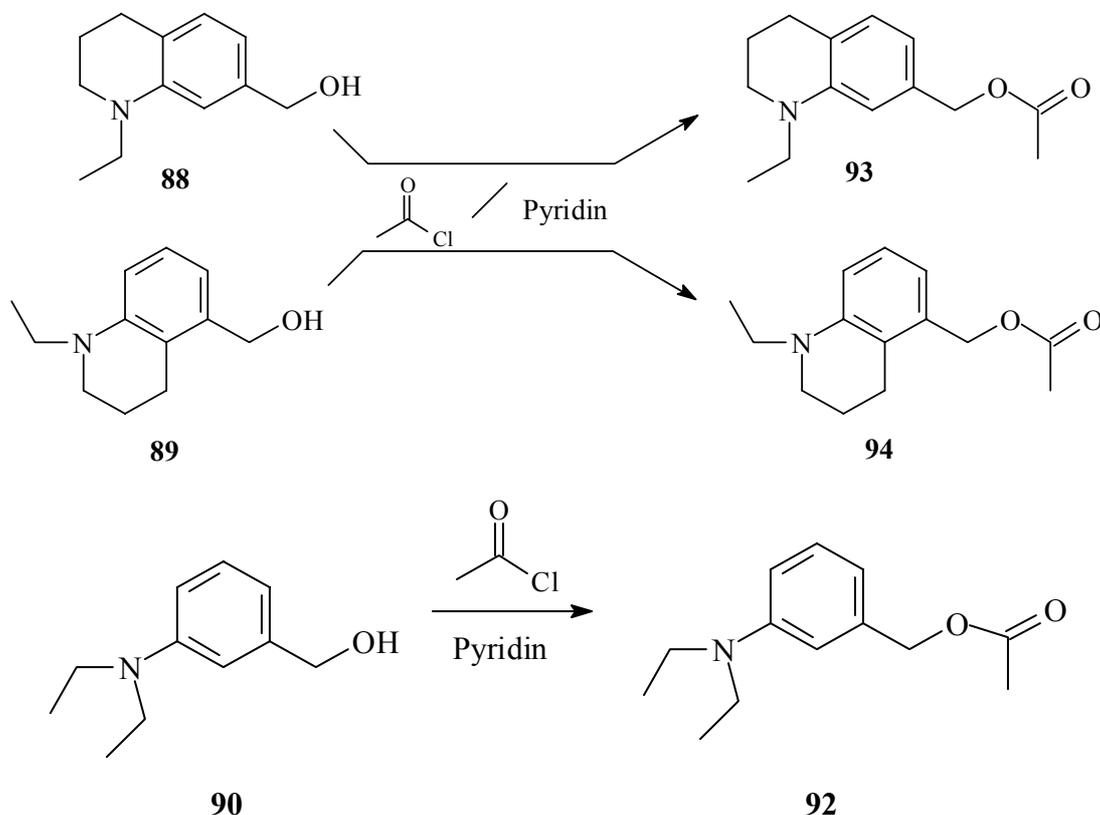
Tabelle 4.2-2: Zuordnung der $^1\text{H-NMR}_{500}$ (CDCl_3 , TMS)-Signale des Isomers **89**.

Die Substitution an der Aminogruppe mittels Ethyliodid (zwei Moläquivalente Alkylhalogenid) gelingt in ethanolischer Lösung analog den mono- bzw. disubstituierten Aminen mit 1-Brom-3-chlorpropan in Anwesenheit von Natriumcarbonat als Base.

Allerdings findet dabei sowohl Mono-, als auch Disubstitution statt, wie anhand der Kernresonanzspektren sowie der Elementaranalysen bewiesen wird.



Die freie Alkoholfunktion der Verbindungen **88**, **89** sowie **90** wird anschließend mit **V40**
 Acetylchlorid in Pyridin verestert. Pro Reaktionsstufe ergibt sich im Durchschnitt **V42**
 eine Ausbeute von über 85 % für die jeweiligen Ester **92**, **93** und **94**.

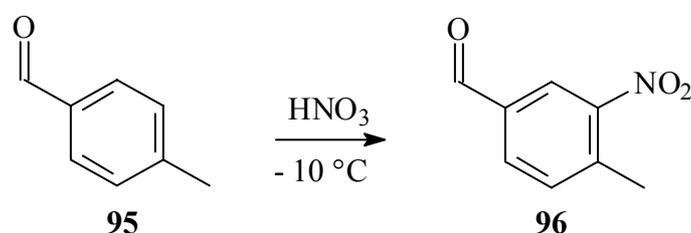


Die Nitrierung dieser drei Modellverbindungen **92**, **93** und **94** wird unter milden Reaktionsbedingungen mit Salpetersäure in Dichlormethan bei 0 °C durchgeführt. Dabei liefern die einzelnen Reaktionen neben den gewünschten *ortho*-Nitroverbindungen gleichzeitig auch die verschiedensten möglichen Isomere sowie zusätzliche Nebenprodukte, die die Isolierung der gewünschten Produkte, aufgrund der teilweise kaum unterscheidbaren Polaritäten, unmöglich macht. Dazu stellte sich bei den durchgeführten Messungen (siehe Kapitel 4.3.7) der Modellverbindung **8a** heraus, daß diese Art Modellsysteme keine photochemische Spaltung zeigen. Aus diesem Grund wurde die Isolierung der oben genannten *ortho*-Nitro-Dialkylamino-Modellverbindungen im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

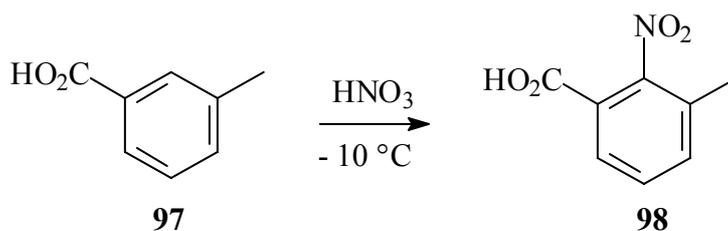
4.2.2 Synthese der photolabilen Neurotransmitter-Modellverbindung des Strukturtyps **5**

Es war geplant, in Anlehnung zu einer Vorschrift von *Kanoh et al.*^[100] neben 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd **96** auch das Isomer 4-Methyl-2-nitrobenzaldehyd in einer ökonomischen Weise zu erhalten um die Modellverbindungen des Strukturtyps **7** zu synthetisieren. Ausgehend von käuflichem *p*-Tolylaldehyd **95** konnte allerdings nur die Synthese des Aldehyds **96** realisiert werden. Dazu wurde dieses bei -10 °C mit rauchender Salpetersäure nitriert und nach Aufarbeitung als kristalliner, gelber Feststoff quantitativ erhalten.

V43



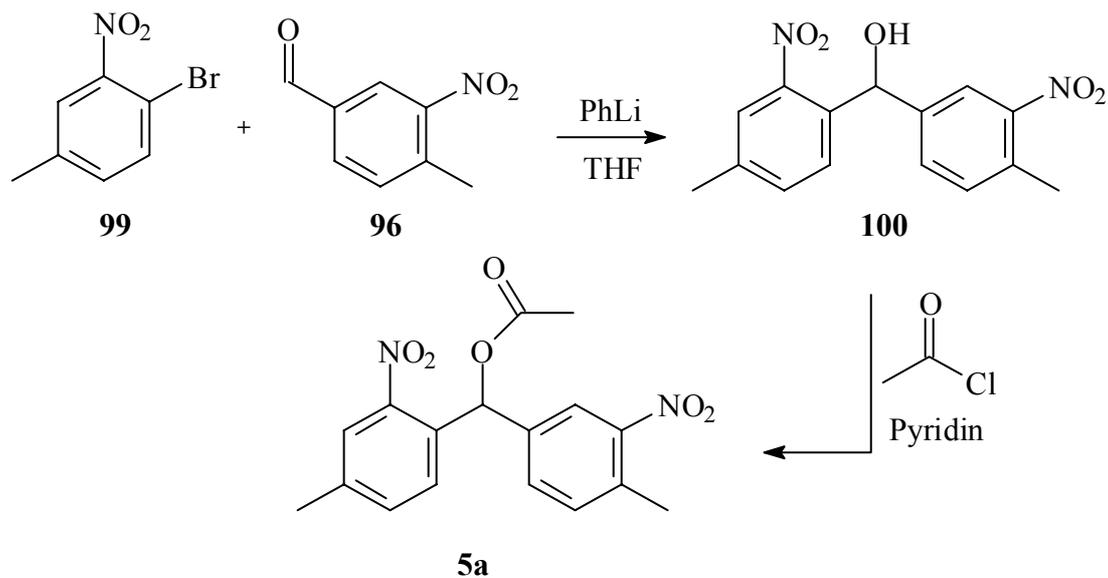
Zuvor hatten *Kanoh et al.* unter den gleichen Reaktionsbedingungen aus **97** unter anderem das Isomer **98** erhalten. Im Gegensatz zu Verbindung **95** steuert die Methylgruppe der Säure **97** die Nitrierung ebenfalls an die gewünschte Position.



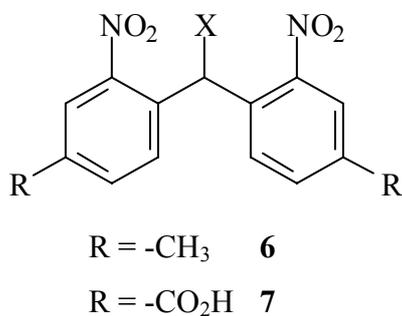
In Analogie zu einem Verfahren von *Cameron und Fréchet*^[101] wird das 4-Brom-3-nitrotoluol **99** bei -100 °C unter Inertgasatmosphäre mit Phenyllithium zum 2-Lithium-5-methylnitrobenzol umgesetzt. Dieses addiert unter diesen Bedingungen nukleophil an das 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd **96** und bildet dabei in einer Ausbeute von 81 % das (4-Methyl-3'-nitrophenyl)-(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol **100**. Die Umsetzung von **100** mit Acetylchlorid in Pyridin liefert eine Ausbeute von 86 % der Modellverbindung **5a**.

V44

V45



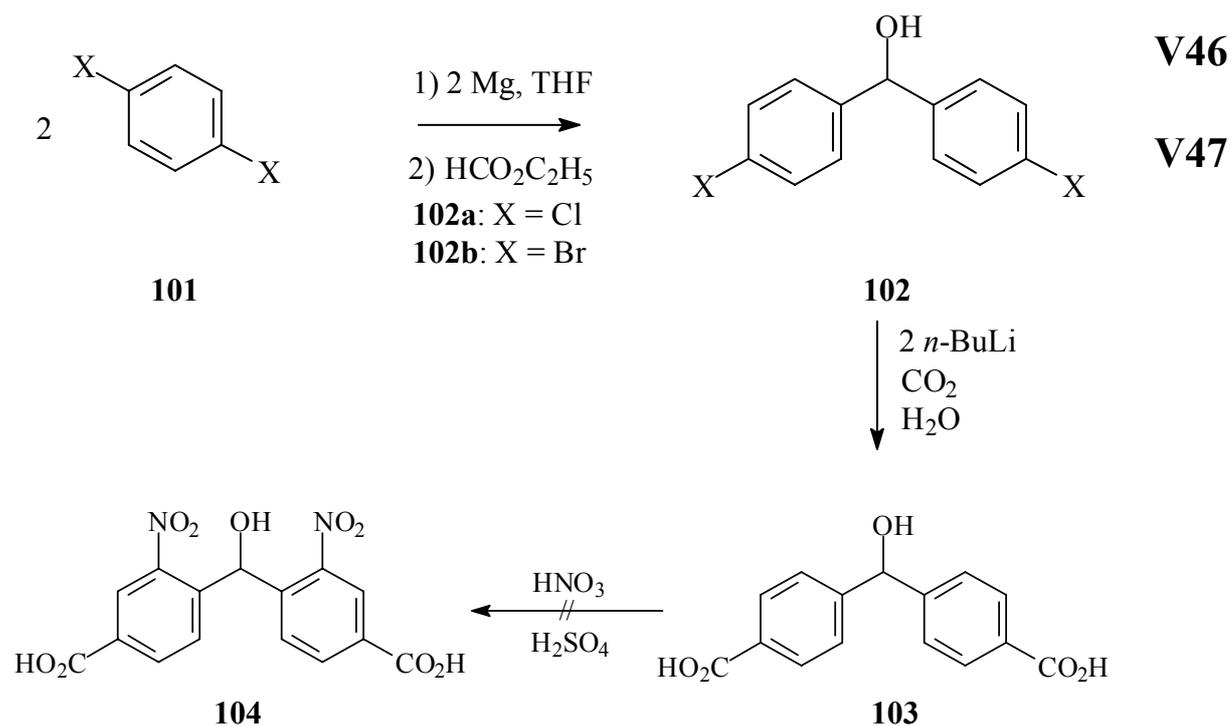
4.2.3 Synthese der photolabilen Neurotransmitter-Modellverbindung des Strukturtyps 6 & 7



Bei der Synthese von Verbindungen des Strukturtyps 7 erschien es zunächst sinnvoll diese über einen dreistufigen Weg zu synthetisieren. Das Dihalogenbenzol **101** wird zunächst mit Magnesium zu dem entsprechenden Grignard-Reagenz umgesetzt, das anschließend in einer Additionsreaktion an Ameisensäureethylester durch zweifachen Überschuß an Grignard-Reagenz in guter Ausbeute zum Alkohol **102** reagiert.

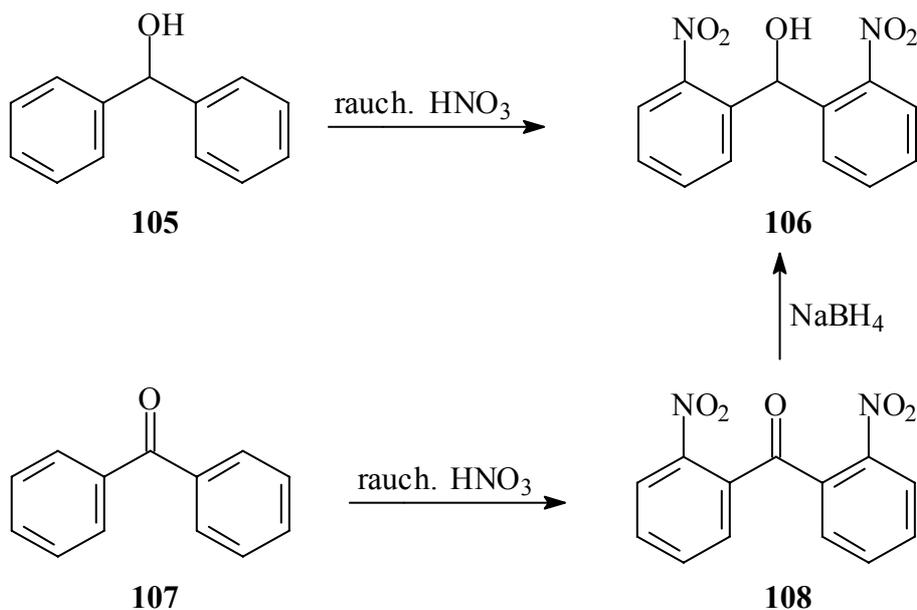
V46

V47



Die Benzhydrol-Carbonsäure **103** erhält man durch ein Halogen-Metall-Austausch von **102** mit zwei Äquivalenten *n*-BuLi und anschließender Umsetzung mit gasförmigem Kohlendioxid in einer geringen Ausbeute.

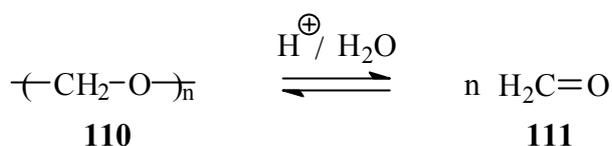
Eine zuvor erfolgreich an Benzhydrol **105** durchgeführte Nitrierung nach *Linnemann*^[102] und *Städel*^[103], ermöglicht durch die Verwendung von vorgekühlter, rauchender Salpetersäure das gewünschte *ortho*-Nitroprodukt **106** mit einer Ausbeute von 28 % zu synthetisieren. Auch im Falle einer nicht erwünschten Oxidation zum Keton, hier das Benzophenon **107**, liefert die Nitrierung mit einer guten Ausbeute, die bei über 90 % liegt, das *ortho*-Nitroprodukt **108**^[104, 105].

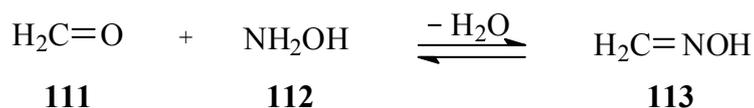


In Analogie zu diesen Nitrierungsreaktionen wurden zahlreiche Syntheseveruche durchgeführt, um aus Verbindung **103** die gewünschte Schutzgruppe **104** zu erhalten. Dabei stellte sich heraus, dass alle Nitrierungsversuche nicht zum Produkt **104** führen. Die Carboxygruppe dirigiert die Nitrierung an die *meta*-Position, gleichzeitig führt sie aber auch zu einer Desaktivierung, was die Nitrierung unter diesen Bedingungen nicht möglich macht. Auch eine Nitrierung mit Nitriersäure, die eine deutlich stärkere nitrierende Wirkung besitzt, liefert nur eine sehr geringe Ausbeute. Dieser äußerst unökonomische Reaktionsweg wird aus diesem Grund verworfen und es wird nach einer effizienteren Syntheseroute, mit zufrieden stellendem Umsatz gesucht.

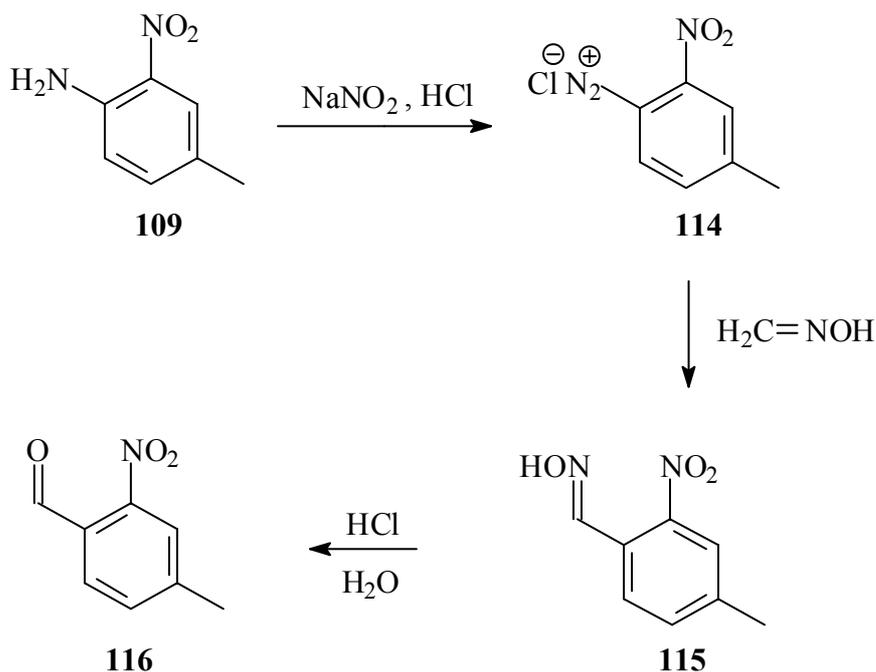
Die Synthese der Verbindung des Strukturtyps **7** erfordert somit eine sieben stufige Synthese. Nach der Vorschrift von *Sidhu et al.*^[106] wird zur Diazotierung das primäre aromatische Amin **109** unter Eiskühlung mit Natriumnitrit und Salzsäure versetzt. Daraufgehend wird zur Herstellung des Oxims **115** das Diazoniumsalz mit einer 10%igen Formaldoxim-Lösung versetzt. Das Formaldoxim **113** wird in wäßriger Lösung aus Paraformaldehyd **110** und Hydroxylamin-hydrochlorid hergestellt^[106].

V48



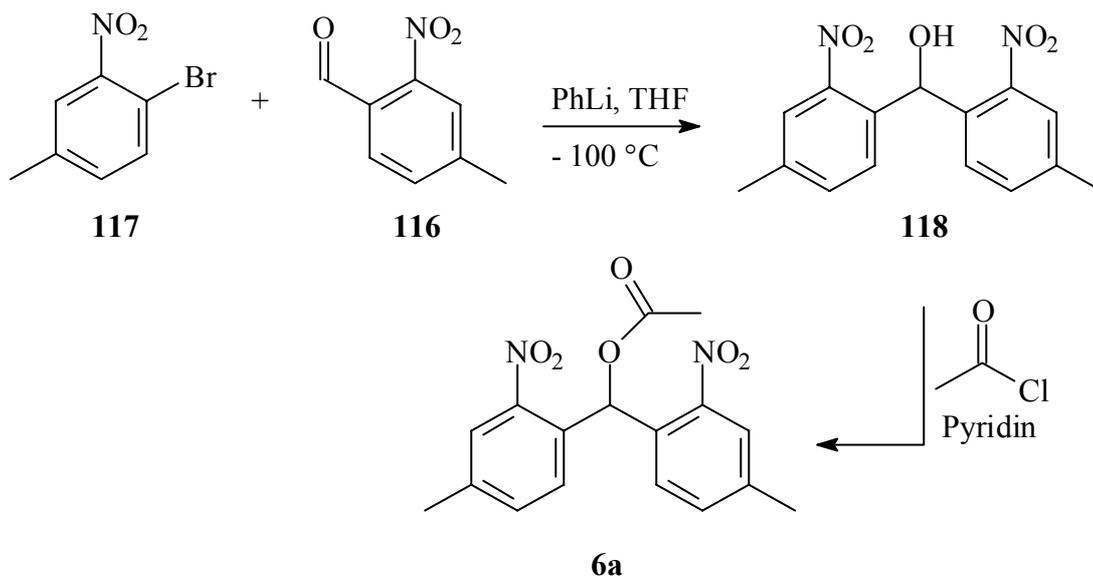


Zur Neutralisation der entstehenden Säure wurde Natriumacetat zugesetzt. Das durch eine nucleophile Substitution dargestellte schlammartige Oxim **115** wurde in Gegenwart von konz. Salzsäure direkt weiter zum gewünschten Aldehyd **116** umgesetzt.



Im Anschluß zu einer Wasserdampfdestillation wird der Aldehyd **116** mit Ether extrahiert und aus der etherischen Phase über das Bisulfitaddukt in einer Ausbeute von 18 % isoliert.

Im Folgeschritt wird das 4-Brom-3-nitrotoluol **117** zuerst, wie zuvor schon oben beschrieben, bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ unter Inertgasatmosphäre mit Phenyllithium zum 2-Lithium-5-methylnitrobenzol umgesetzt. Dieses addiert dann anschließend an das 4-Methyl-2-nitrobenzaldehyd **116** und bildet dabei in guter Ausbeute Bis-(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol **118**.



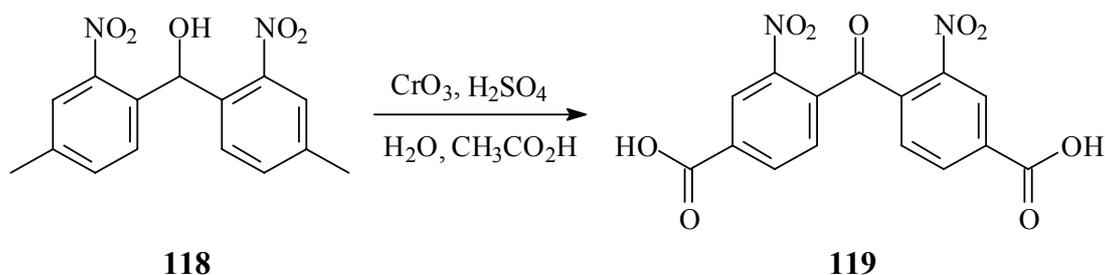
Die Umsetzung von **118** mit Acetylchlorid in Pyridin liefert eine Ausbeute von 97 % der Modellverbindung **6a**.

V57

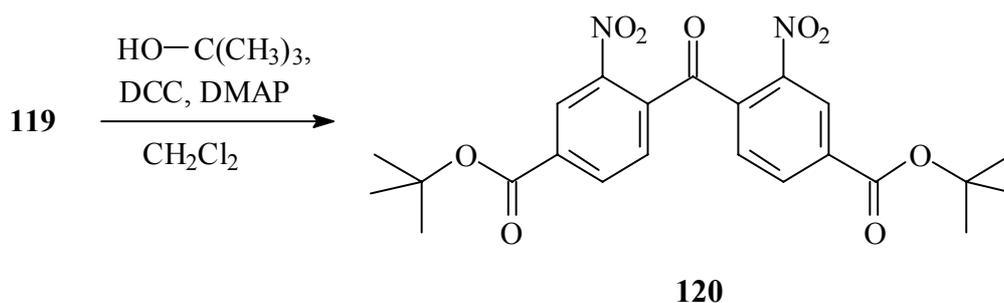
4.2.3.1 Erhöhung der Hydrophilie der Schutzgruppe durch Einführung von Carboxygruppen

Bei den physiologischen Untersuchungen spielt die Hydrophilie der verwendeten Schutzgruppen eine äußerst wichtige Rolle (siehe Kapitel 4.1). Durch Oxidation der Methylgruppen in Verbindung **118** mit Chrom(VI)oxid^[107], erreicht man eine Erhöhung der Hydrophilie mittels der eingeführten Carboxygruppen am aromatischen Ring. Das starke Oxidationsmittel führt zugleich zur unvermeidbaren Oxidation der Alkoholgruppe hin zum Keton.

V50



Diese läßt sich mit Natriumborhydrid in Methanol^[108] unter milden Reaktionsbedingungen zurückgewinnen. Zuvor wird eine sehr schonende Veresterung bei Raumtemperatur mit Hilfe des Kupplungsreagenzes *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und des Acylierungskatalysators 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) durchgeführt^[109].



Die Darstellung von Carbonsäureestern und -thioestern nach der allgemeinen Dicyclohexylcarbodiimid-Methode hat sich trotz vereinzelter Erfolge^[110-112] bei der Synthese von Zucker- und Aminosäurederivaten nicht generell durchgesetzt.

Grund hierfür sind stark wechselnde, nur im Fall von Phenolen sowie Thiophenolen gute, Ausbeuten und die Neigung zur Bildung unerwünschter *N*-Acylharnstoffe^[113, 114]. Eine günstige Wirkung von Pyridin bei derartigen Umsetzungen legten Versuche mit dem als Acylierungskatalysator mehr als 10^4 fach wirksameren DMAP nahe^[114]. Aber auch andere Reagenzien wie 4-Pyrolidinopyridin können verwendet werden^[115]. *Neises* und *Steglich* fanden heraus, daß durch Zugabe von DMAP die durch DCC aktivierte Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen oder Thiolen so beschleunigt wird, daß die Bildung von Nebenprodukten ausbleibt und selbst sterisch anspruchsvolle Ester bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten entstehen^[114].

Das DMAP übernimmt hier mehrere Funktionen. Durch die Umsetzung von zwei Äquivalenten **119** mit DCC bildet sich ein Anhydrid, das im Folgeschritt durch einen nucleophilen Angriff von DMAP ein *N*-Acylpyridinium bildet. Der Angriff eines Nucleophils wird dann durch die Ladungstrennung und durch die bessere Abgangsgruppe begünstigt. Ferner fungiert das DMAP hier als Base ($pK_a = 9.70$) und kann als solche eine Deprotonierung des Nucleophils erleichtern^[115, 116].

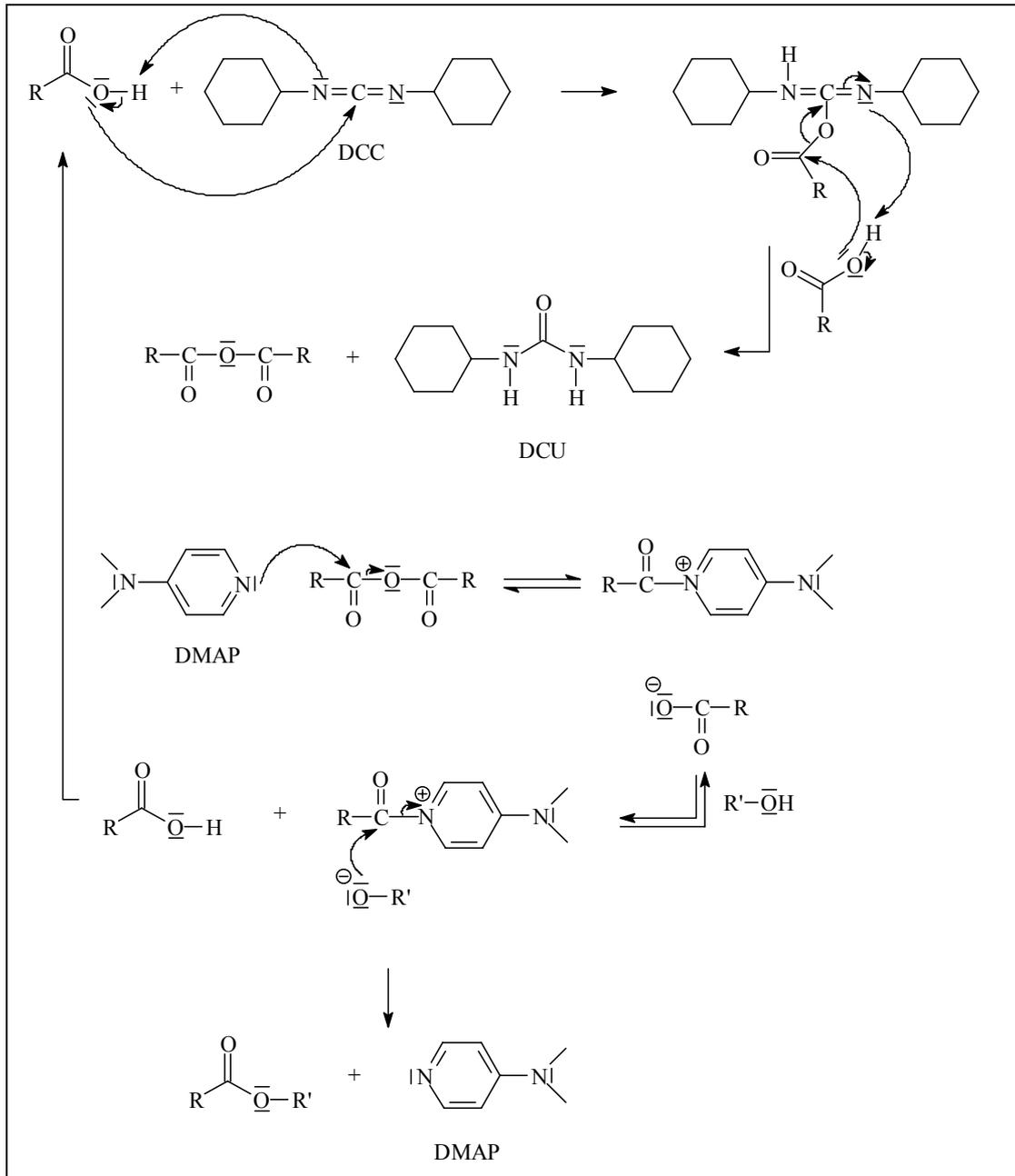
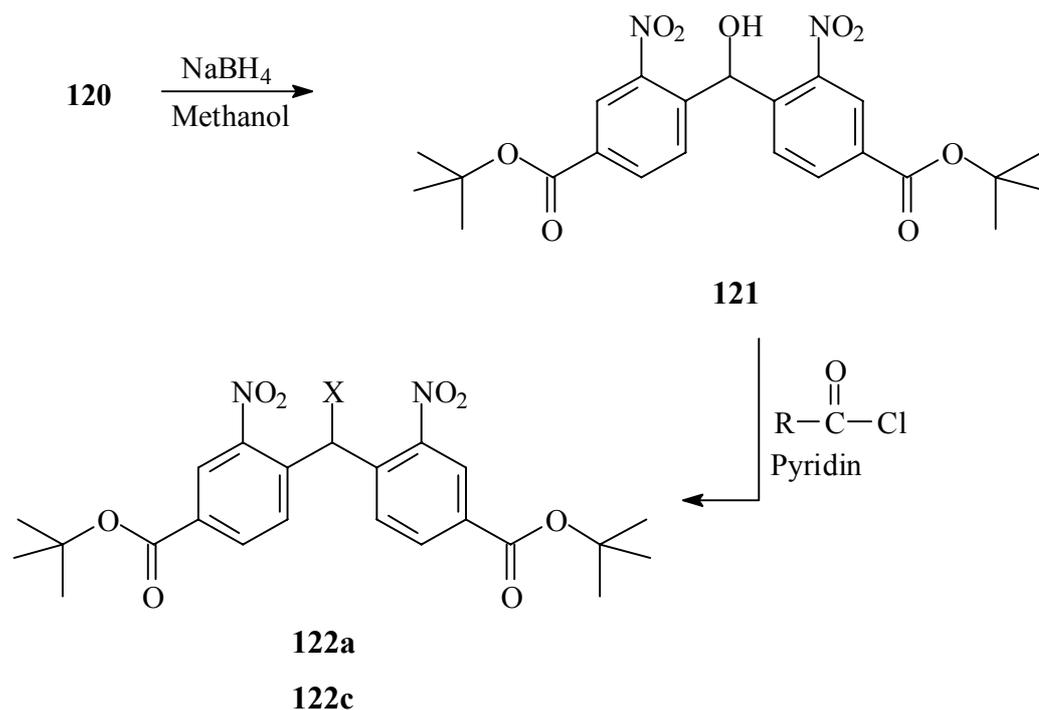


Abbildung 4.2-7: Mechanismus der Veresterung unter Verwendung von DCC als Kupplungsreagenz und der Lewis-Base DMAP als Katalysator^[116, 117].

Die Veresterung von **119** zum gewünschten Produkt **120** konnte nur mit dieser Methode, in einer Ausbeute von 92 %, sehr erfolgreich erhalten werden. Alle anderen Synthesewege zeigten entweder keinen oder einen nicht zufriedenstellenden Umsatz.

Die Reduktion des Ketons **120** mit Natriumborhydrid verläuft unter milden Bedingungen. Dazu wird das Keton **120** in Methanol gelöst und auf 10 °C abgekühlt. Anschließend gibt man nach und nach einen großen Überschuss an Natriumborhydrid zu und rührt das Gemisch 30 Minuten. Nach der Aufarbeitung und der säulenchromatographischen Trennung konnte eine Ausbeute von 94 % erzielt werden.

V52



122a: $\text{X} = \text{OCOR}$, $\text{R} = -\text{CH}_3$

122c: $\text{X} = \text{OCOR}$, $\text{R} = -p\text{-Toluoyl}$

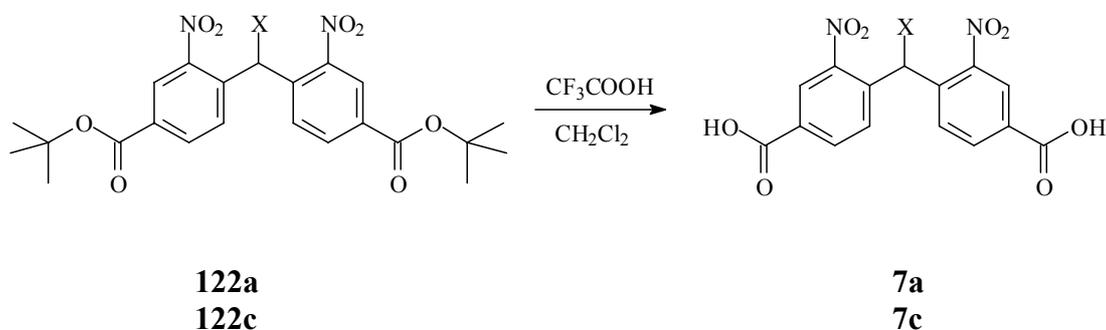
Nachfolgend wurde die benzylische OH-Gruppe der Verbindung **121** unter Zugabe eines Überschusses an Acetylchlorid in Pyridin abs. bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 82 % acetyliert (**122a**). Die analoge Umsetzung des Benzhydrol-Derivates **121** mit *p*-Toluoylchlorid führte sogar nach 1 h bei 60 °C in quantitativer Ausbeute zum gewünschten [Bis-(4-*tert*-butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl]-*p*-toluolat **122c**.

V53

V55

Die Spaltung der *tert*-Butylester **122a** und **122c** erfolgt unter Lichtausschluß mit TFA in Dichlormethan als Lösungsmittel. Man erhält die Modells substanz **7a** in einer 97%igen Ausbeute und die Modells substanz **7c** quantitativ.

V54
V56



122a bzw. **7a**: X = -Acetat

122c bzw. **7c**: X = -*p*-Toluoat

4.3. Photophysikalische Eigenschaften der Modellverbindungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden acht verschiedene photolabile Schutzgruppen vom *o*-Nitrobenzyltyp mit fünf verschiedenen Abgangsgruppen verknüpft und hinsichtlich ihrer photochemischen und photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Das Absorptionsverhalten im UV-Vis-Bereich, die Lebensdauer und Absorptionen der *aci*-Nitrointermediate (Struktur **23** bzw. **26**, siehe Abb.: 2.4-3), die Aktivierungsenergie für den Zerfall des *aci*-Nitrointermediats, die Quantenausbeute der Produktbildung (Bildung von „Nitroso“ **32**, siehe Abb.: 2.4-3, Kapitel 2.4), die Lebensdauer und Absorptionen von in einigen Fällen auftretenden langlebigen Triplettzuständen, sowie die Quantenausbeute der Singulett-Sauerstoffbildung aus diesen Zuständen wurden beobachtet. Die zeitaufgelösten Messungen wurden mit einem 20 ns Laserpuls ausgelöst, was die zeitliche Auflösung der Messung bestimmt.

4.3.1 Unsubstituierte Nitrobenzyl(NB)-Derivate (Typ 1)

4.3.1.1 Kinetik

Verbindungen vom Typ **1** zeigen das erwartete Verhalten. Es wird ein typisches *aci*-Nitrointermediat ($\lambda_{\max} = 400 \text{ nm}$) (Abb.: 4.3-1a) beobachtet. Das *aci*-Nitrointermediat von **1a** zerfällt nach einem Zeitgesetz erster Ordnung und in DMSO/Wasser (1:1) wird eine Lebensdauer von 1 ms beobachtet (ein monoexponentieller Fit wurde verwendet). Dies ist in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten (Zwei Lebensdauer von 0.65 ms (68 % Anteil an der transienten Absorption) und 0.07 ms in DMSO/Wasser (1:1))^[69]. Diese beobachtete Absorption muss, wie oben schon erwähnt, dem *aci*-Nitrointermediat zugeordnet werden. Es handelt sich nicht um eine Triplettabsorption. Zum einen ist die beobachtete Lebensdauer unabhängig von der Sauerstoffkonzentration, zum anderen liegt die Triplettlebensdauer typischer Nitroverbindungen im sub-ns Bereich^[118].

Die beobachtete Lebensdauer zeigt nur eine geringe Abhängigkeit vom Lösungsmittel (Tabelle 4.3-1). Sie schwanken für **1a** zwischen 1 ms und 3 ms für die Lösungsmittel Dichlormethan, Acetonitril, DMSO und DMSO/Wasser (1:1). Nur für Ethanol wird mit 14 ms ein deutlich höherer Wert beobachtet. Es läßt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der beobachteten Lebensdauer und der Lösungsmittelpolarität (E_T^N) feststellen. Auch beim Übergang von aprotischen zu protischen Lösungsmitteln läßt sich kein eindeutiger Trend erkennen.

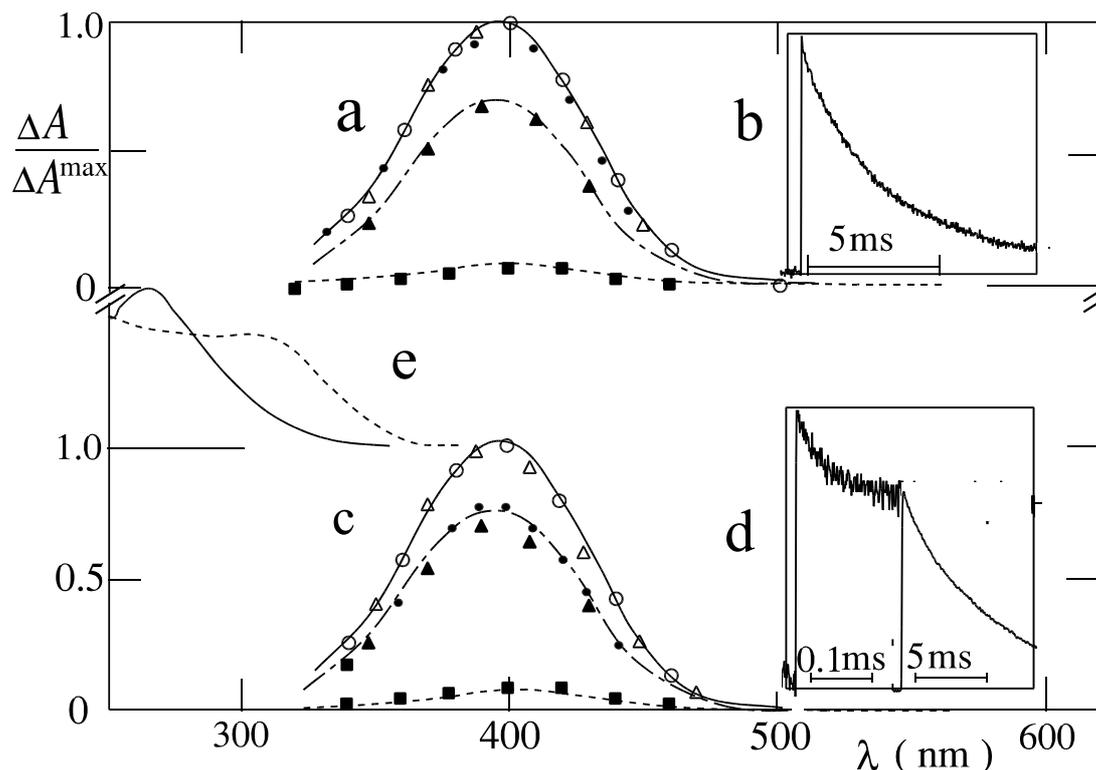


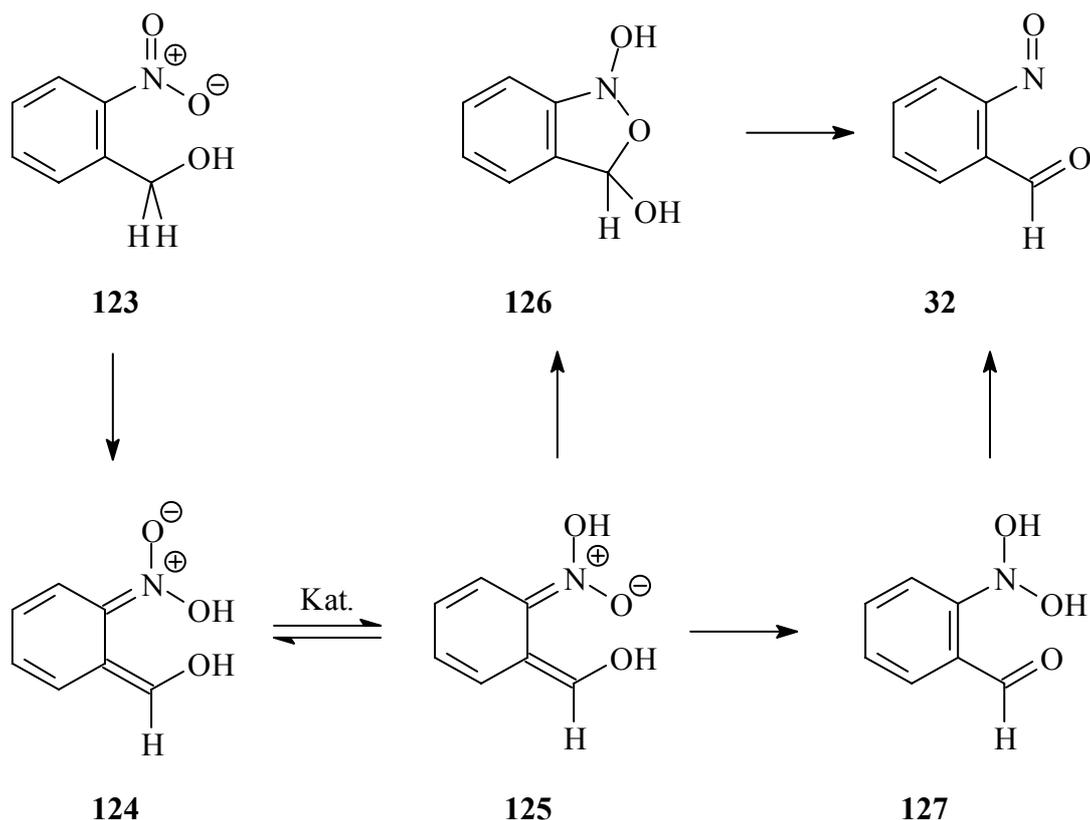
Abbildung 4.3-1: Die transienten Absorptionsspektren von (a) **1a** in Acetonitril und (c) **1b** in Dichlormethan bei 20 ns (o), 1 μ s (Δ), 0.1 ms (\bullet), 1 ms (\blacktriangle) und 10 ms (\blacksquare) nach einem 308 nm Puls. Die transiente Absorption bei 400 nm als Funktion der Zeit für (b) Verbindung **1a** in Acetonitril und (d) **1b** in Dichlormethan sind dargestellt. (e) Absorptionsspektren von **1b** in Acetonitril vor der Bestrahlung bei 254 nm (durchgezogene Linie) und nach 600 s Bestrahlung (gestrichelte Linie).

Verbindungen **1b** und **1c** verhalten sich wie erwartet analog. Für **1b** beobachtet man eine transiente Absorption bei 410 nm in Acetonitril und für diese wird eine Lebensdauer von 4 ms und 0.01 ms beobachtet. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit Messungen von Schupp *et al.* (4 ms und 0.4 ms)^[119]. Die für **1b** und **1c** beobachtete Lebensdauer liegt in aller Regel höher als für **1a**. Dies ist in Übereinstimmung mit den Erwartungen bei der Einführung eines mesomer schiebenden Substituenten in der Abgangsgruppe (Phenyl). Die Elektronendichte am Benzylkohlenstoff steigt und daher sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit (siehe Kapitel 2.5). In Ethanol beobachtet man nur einen geringen Effekt.

Für Verbindungen **1b** und **1c** wird in einigen Fällen ein biexponentieller Zerfall beobachtet (siehe oben), den wir bislang den beiden Diastereomeren des *aci*-Nitrointermediats zugeordnet haben. Neuere Untersuchungen von *Wirz* und Mitarbeitern bestätigen diese Zuordnung^[56]. Die unterschiedliche Reaktivität der beiden Isomere haben wir auf einen unterschiedlichen sterischen Anspruch der Substituenten am „Benzyl“-Kohlenstoff zurückgeführt. Andere Autoren diskutieren eine Stabilisierung der E-Form durch Wasserstoffbrücken zum Sauerstoff der *aci*-Nitrogruppe^[119]. Allerdings ist ein C-H-Wasserstoffatom ein schlechter Wasserstoffbrückendonator und die geometrische Anordnung ist ungünstig für Wasserstoffbrücken.

Die zweite Lebensdauer ist dabei um ein bis zwei Größenordnungen geringer. Der Verlauf der transienten Absorption bei 400 nm ist für ein monoexponentielles Beispiel (**1a** in Acetonitril, Abb.: 4.3-1a) und für ein biexponentielles Beispiel (**1b** in Dichlormethan Abb.: 4.3-1c) in den eingefügten Abbildungen gezeigt.

Für **1b** wird bei hohen Laserleistungsdichten ($> 1 \text{ MW/cm}^2$) in Acetonitril ein gemischter Zerfall erster und zweiter Ordnung gefunden. Ein Zerfall zweiter Ordnung wurde bereits zuvor von *Wirz* bei der Photolyse von *o*-Nitrobenzylalkohol **123** ebenfalls in Acetonitril beschrieben. Er beobachtet zusätzlich zu dem oben diskutierten Mechanismus einen weiteren Reaktionsmechanismus. Ausgehend vom *aci*-Nitrointermediat **124**, welches durch eine photochemische 1,5 H-Verschiebung entstanden ist, findet zunächst eine 1,3 H-Wanderung in der *aci*-Nitrogruppe statt. Anschließend beobachtet er, je nach Lösungsmittel, entweder die oben beschriebene (siehe Abb.: 2.4-3, Kapitel 2.4) Cyclisierung zum Isoxazol **126**, aus dem sich der Nitrosoaldehyd **32** bildet, oder es kommt zu einer 1,6 H-Wanderung unter Bildung eines Nitrosohydrates **127**, welches ebenfalls zum Nitrosoaldehyd **32** zerfällt.



Dieser zweite Mechanismus, der zum Beispiel in Acetonitril beobachtet wird, kann für die hier diskutierten Systeme (beim Mechanismus Abb. 2.4-3: **18** - **25**) keine Rolle spielen, weil hier anstelle einer Wanderung eines Protons eine Wanderung eines Acylium-Kations bei der Bildung von **127** erforderlich wäre. *Wirz* erklärt die beobachtete Reaktion zweiter Ordnung in unpolaren Lösungsmitteln anhand des hier diskutierten Reaktionsschemas. Der Protonentransfer von **124** nach **125**, der für beide Mechanismen erforderlich ist, benötigt eine Hilfsbase oder Säure als Katalysator. Dieser Katalysator ist im Fall von protischen Lösungsmitteln das Lösungsmittel selbst. In aprotischen Lösungsmitteln wird eine andere Hilfsbase benötigt. *Wirz* schlägt hier ein weiteres Molekül 1-(*o*-Nitro-phenyl)ethanol vor^[120]. Die Beobachtung, daß man bei hohen Laserleistungsdichten für **1b** einen Übergang von einer Reaktion erster Ordnung zu einer Reaktion zweiter Ordnung beobachtet, legt nahe, daß zumindest hier nicht die Nitroverbindung **1b** als Katalysator wirkt, sondern ein zweites *aci*-Nitrointermediat. Dieses Modell kann auch die Beobachtungen von *Wirz* erklären.

Die FT-IR spektroskopischen Untersuchungen von *Wirz* und Mitarbeitern haben gezeigt, daß das oben dargestellte Isomer **124** das Hauptisomer ist. Dies steht in Übereinstimmung mit den mechanistischen Vorstellungen zum ersten Schritt der Photoreaktion^[39, 43-45, 47-49, 101].

Abbildung 4.3.-1e zeigt die Absorption einer Lösung von **1b** in Acetonitril vor (durchgezogene Linie) und nach (gestrichelte Linie) einer Bestrahlung von 600 s Dauer bei 254 nm. Man beobachtet zwei isosbestische Punkte bei 240 nm und 290 nm, ferner ein Verschwinden der Absorption von **1b** bei 257 nm sowie ein Anwachsen der Absorption bei ca. 310 nm, die der Bildung der Nitrosoform zugeordnet wird. Diese Absorption steht in guter Übereinstimmung mit den typischen Absorptionen von Nitrosobenzol bei 282 nm und 306 nm^[121].

Für **1b** beobachtet man in DMSO/Wasser (1:1) eine bathochrome Verschiebung (Abb.: 4.3-2c) der transienten Absorption innerhalb von 10 μ s von ca. 410 nm auf ca. 450 nm. Diese bathochrome Verschiebung kann in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Steiner* und Mitarbeitern^[122] der Bildung des *aci*-Nitroanions **24** bzw. **25** aus der protonierten *aci*-Nitroform **21** bzw. **22** zugeordnet werden. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit einer erwarteten Verschiebung des Gleichgewichtes hin zur anionischen Spezies bei der Zugabe von Wasser zum polaren Solvens. Die Abnahme der Absorption bei 400 nm und das Anwachsen der Absorption bei 480 nm innerhalb von 4 μ s sowie der Abfall dieser Absorption innerhalb von 10 ms sind unten rechts gezeigt.

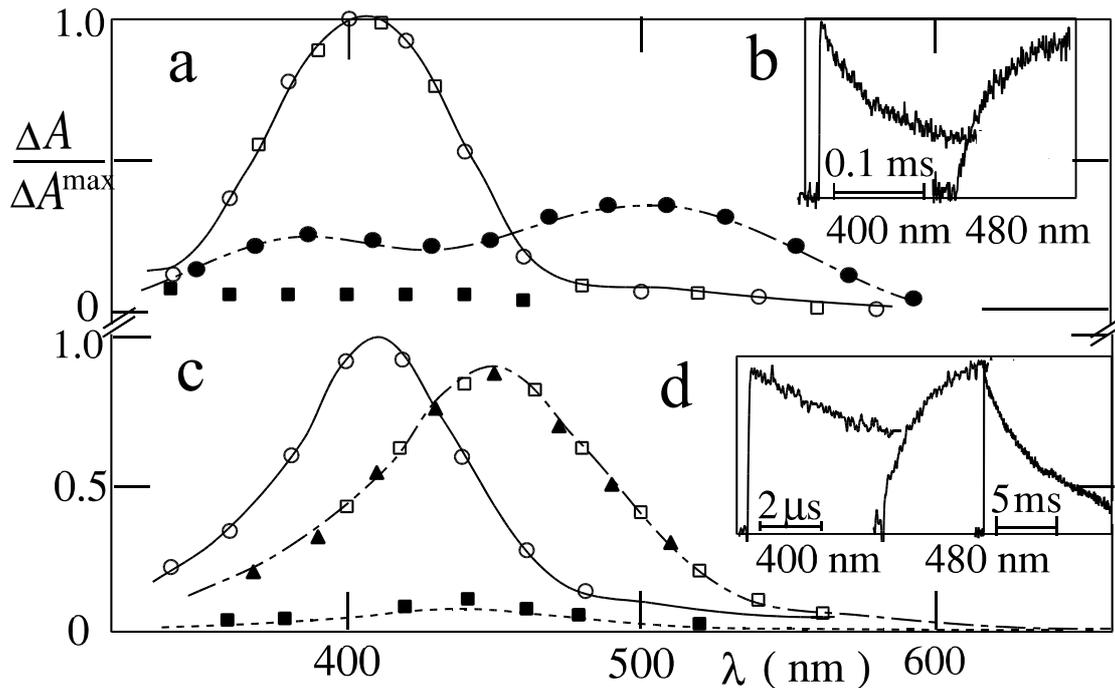
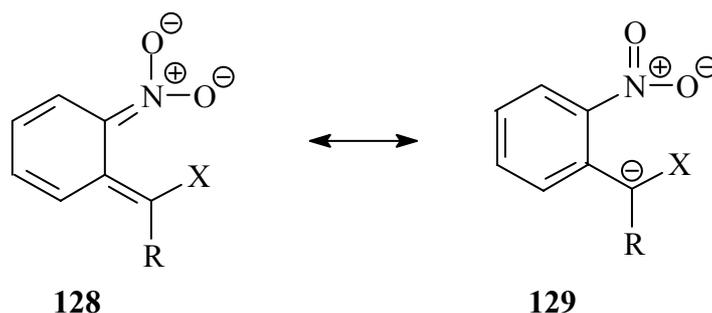


Abbildung 4.3-2: Transiente Absorptionsspektren von **1b** in (a) DMSO/Wasser (10:1) und (c) DMSO/Wasser (1:1) nach 20 ns (o), 10 μ s (\square), 0.1 ms (\bullet), 1 ms (\blacktriangle) und 10 ms (\blacksquare) nach einem 308 nm Laserpuls. Die Abbildungen b und d zeigen die transiente Absorption bei 400 nm (links) and 480 nm (rechts).

Auch in Wasser/DMSO (1:10) wird eine analoge bathochrome Verschiebung beobachtet (Abb.: 4.3.-2a). Diese Verschiebung erfolgt aber deutlich langsamer (100 μ s anstelle von 10 μ s), die bathochrome Verschiebung ist größer (ca. 510 nm statt 410 nm), die Bande ist deutlich intensitätsschwächer und man beobachtet eine zusätzliche schwächere Absorption bei 380 nm. Diese Absorption ist vermutlich ebenfalls auf die Bildung eines *aci*-Nitroanions zurückzuführen. Die langsamere Verschiebung kann durch den geringen Wasseranteil erklärt werden. *aci*-Nitroanionen können als quasi-Merocyanine (siehe unten, **128** und **129**) aufgefaßt werden, für die häufig große solvatochrome Effekte beobachtet werden.



Deutlichere bathochrome Verschiebung könnte im Zweifelsfall durch die bekanntermaßen häufig sehr gute Stabilisierung angeregter Zustände durch DMSO erklärt werden. Analoge Verschiebungen werden für **1a** und **1c** beobachtet.

4.3.1.2 Quantenausbeute

Die Quantenausbeute der Zersetzung (Φ_d) wurde aus der Steigung der Substratkonzentration als Funktion der Belichtungszeit bestimmt. Die anfängliche Substratkonzentration wurde aus der Absorption bei 254 nm und dem Extinktionskoeffizienten bestimmt, die anderen Konzentrationen aus den relativen HPLC Peakhöhen, oder den Absorptionsspektren. Der für gleiche Konzentration und bei konstanter Belichtungsintensität korrigierte relative Wert der Steigung, wurde durch Vergleich mit dem Aktinometer zum Φ_d -Wert umgewandelt (siehe auch Kapitel 6.3).

Die Quantenausbeuten der Produktbildung liegen für alle drei Derivate (**1a-c**) in der Größenordnung von 0.1 (gemessen in Acetonitril). Dies steht in guter Übereinstimmung mit der Literatur^[55]. Abbildung 4.3-3b zeigt die Abnahme der Substratkonzentration (bestimmt durch HPLC) von **1a** bis **1c** bei kontinuierlicher Bestrahlung bei 254 nm. Die Kurvenverläufe sind im Rahmen der Meßgenauigkeiten identisch, was den beobachteten nahezu identischen Quantenausbeuten entspricht.

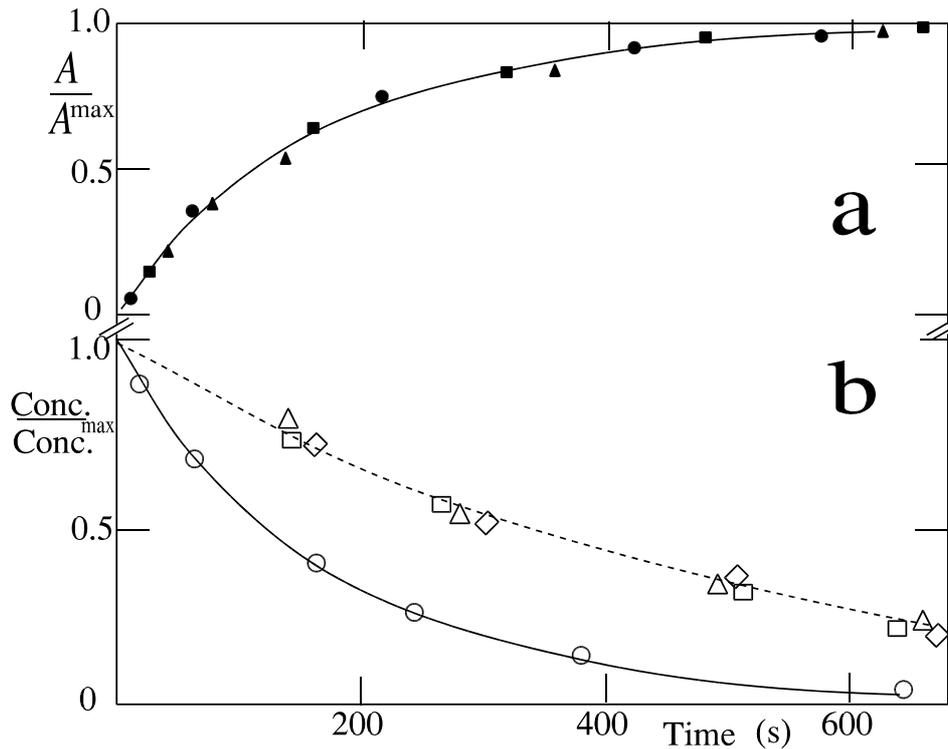


Abbildung 4.3-3: a: Änderung der Absorption mit der Zeit bei 400 nm auf Grund von kontinuierlicher Bestrahlung bei 254 nm von **4a** (●), **4b** (▲) und **4c** (■) in Acetonitril. b: Änderung der Konzentration des Substrates mit der Zeit auf Grund von kontinuierlicher Bestrahlung bei 254 nm von **1a** (Δ), **1b** (□), **1c** (◇) und **4a** (○) in Acetonitril.

4.3.1.3 Aktivierungsenergie

Die Temperatur hat mit einigen wenigen Ausnahmen einen großen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

Ein quantitativer Ausdruck für den Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeitskonstante k und der thermodynamischen Temperatur T wurde 1889 von *Arrhenius* als beste erste Näherung aufgestellt:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R_m \cdot T} \quad (\text{Gl. 9.})$$

Danach ist der Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante eine lineare Funktion des Reziprokwerts der thermodynamischen Temperatur.

Diese Gleichung kann man auch in folgenden Exponentialausdruck umformen:

$$k = A \cdot e^{-E_a/R_m \cdot T} \quad (\text{Gl. 3.})$$

Er liefert ein Maß für den Bruchteil der im Reaktionssystem vorhandenen Moleküle, die eine für die Reaktion ausreichend hohe kinetische Energie hat; E_a wird Aktivierungsenergie genannt. Sie wird in $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$ angegeben. Die molare Gaskonstante R_m hat hier den Wert $8,315 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$. Der Proportionalitätsfaktor A , auch präexponentieller Faktor genannt, ist ein Maß für die Häufigkeit einer bei Molekülzusammenstößen erfolgenden chemischen Reaktion. Durch die Beziehung $A = P \cdot Z$ mit P als Wahrscheinlichkeitsfaktor eines wirksamen Stoßes und Z als Stoßzahl kann man die Herkunft von A aus der klassischen Boltzmann-Statistik erkennen. Für Reaktionen n -ter Ordnung hat A dieselbe Einheit wie die Geschwindigkeitskonstante, nämlich $(\text{l} \cdot \text{mol}^{-1})^{n-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Bei Berechnungen mit der *Arrhenius-Gleichung* benutzt man sie vorteilhaft in logarithmierter Form oder nach Umrechnung in dekadische Logarithmen und Einführung des Zahlenwertes für R_m :

$$\log k = -\frac{E_a}{2,303 R_m \cdot T} + \log A = -\frac{E_a}{19,15 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot T} + \log A \quad (\text{Gl. 10.})$$

Wird $\log k$ graphisch gegen $1/T$ aufgetragen, so erhält man eine Gerade, aus deren Steigung man E_a bestimmen kann. Durch Einsetzen des so erhaltenen Wertes von E_a in Gleichung (11) erhält man $\log A$ ^[123].

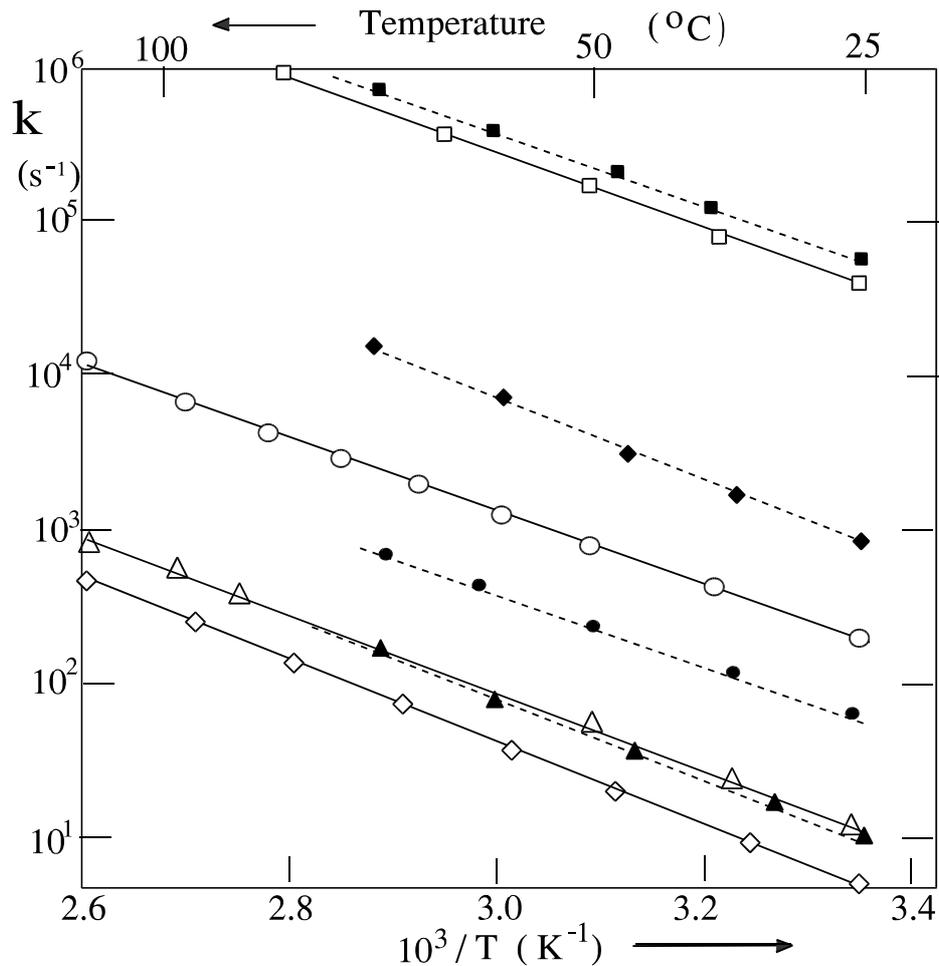


Abbildung 4.3-4: Auftragung des Logarithmus der reziproken Lebensdauer ($\log 1/\tau_{aci}$) gegen die reziproke Temperatur ($1/T$) für **1b** (●, ○), **4b** (▲, △), **5b** (■, □) und **6a** (◆, ◇) in Ethanol (gefüllt) und DMSO (offen).

Aus temperaturabhängigen Messungen in Acetonitril, DMSO und Ethanol wurde erstmals die Aktivierungsenergie für den Zerfall der *aci*-Nitrointermediate bestimmt (siehe Abb.: 4.3-4). Es ergibt sich für alle drei Derivate, unabhängig vom Lösungsmittel, ein im Rahmen der Meßgenauigkeiten identischer Wert von 50 kJ mol^{-1} . Dies steht in guter Übereinstimmung mit theoretischen Vorhersagen auf AM1-Niveau in der Gasphase, bei denen ein Wert von 62 kJ mol^{-1} berechnet wurde^[65].

4.3.2 Dimethoxy-NB-Derivate (Typ 2)

Verbindungen vom Typ **2** ergeben sich aus Verbindungen vom Typ **1** durch Einführung zweier Methoxysubstituenten. Sie verhalten sich prinzipiell anders. Zum einen bewirkt die Dimethoxy-Substitution die gewünschte bathochromere Absorption. Zusätzlich zu der Bande bei 259 nm für **1a** ($\log \epsilon = 3.9$) beobachtet man zwei zusätzliche *Charge Transfer* (CT)-Banden bei 342 nm ($\log \epsilon = 3.8$) und 286 nm ($\log \epsilon = 3.9$) für **2a**, die auf die freien Elektronenpaare der Methoxy-Substituenten zurückzuführen sind. Die Bande bei 259 nm ist leicht hypsochrom nach 242 nm verschoben und zeigt Hyperchromie ($\log \epsilon = 4.2$). (siehe Abb.: 4.3-5). Des weiteren zeigt das beobachtete Intermediat nicht das typische transiente Absorptionsspektrum (Abb.: 4.3-1, Verbindungen **1a** und **1b**), sondern ein deutlich anderes Verhalten (Abb.: 4.3-6a und 4.3.-6b für **2b**).

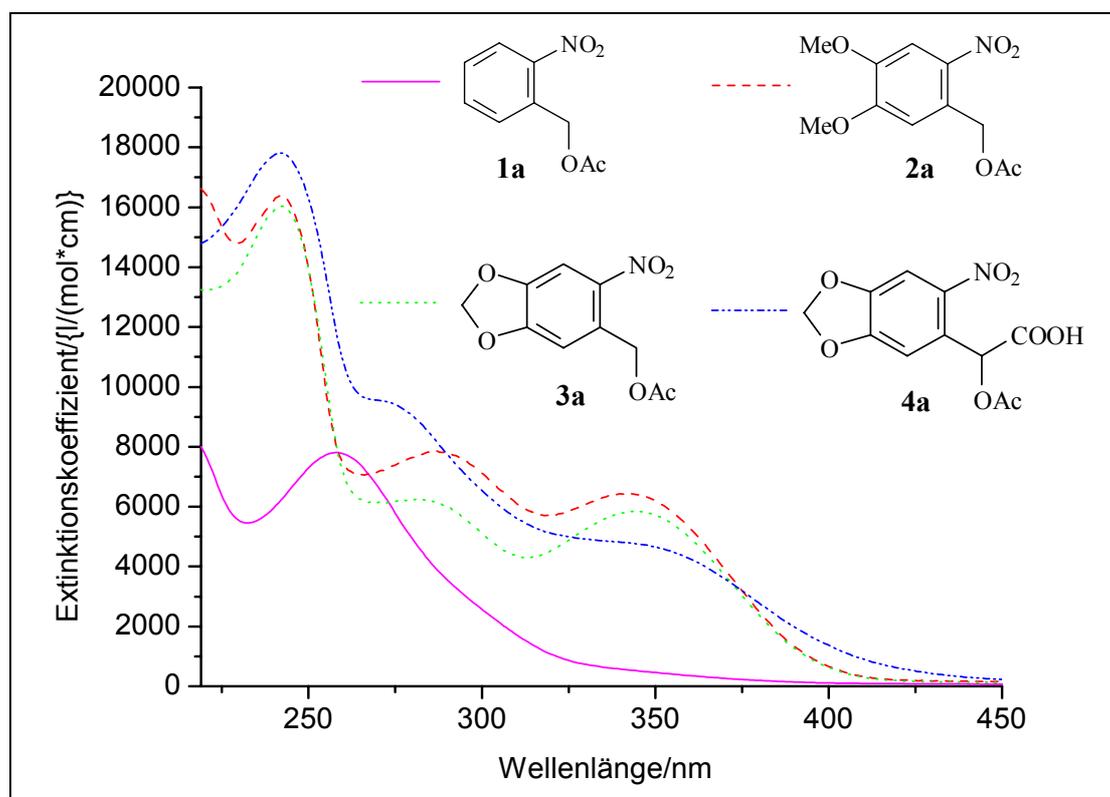


Abbildung 4.3-5: Absorptionsspektren von **1a**, **2a**, **3a** und **4a** in Acetonitril.

1a hat bei 320 nm einen Extinktionskoeffizienten von etwa $1200 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, **2a**, **3a** und **4a** haben hingegen eine entsprechende Absorption bei ca. 390 nm. Diese Verbindungen haben die gewünschte bathochrome Verschiebung, die vor allem bei biophysikalischen Experimenten eine bedeutsame Rolle spielt. Somit ist es möglich die Messungen bei einer Anregungswelle von 390 nm statt bei 320 nm durchzuführen.

Zusätzlich zu einer transienten Absorption bei 400 nm (Verbindungen vom Typ **1**) findet man für Verbindungen vom Typ **2** eine langwellige Bande bei 500 nm bis 550 nm (Verbindung **2b**). Für beide Banden in **2b** wird eine gemeinsame Lebensdauer von 1 ms in mit Argon gesättigter Dichlormethanolösung gemessen (Abb.: 4.3-6d).

Die anderen Verbindungen vom Typ **2** verhalten sich analog. Die transiente Absorption beträgt für Verbindungen vom Typ **2** 0.8 bis 0.95, verglichen mit 0.1 beim Typ **1** (siehe unten). Wiederholt man diese Messungen in mit sauerstoffgesättigten Lösungen, so wird die Reaktion deutlich schneller ($0.2 \mu\text{s}$) (Tabelle 4.3-2). Daher müssen die beobachteten Signale einer Triplet-Triplett-Absorption ($h\nu_{\text{TT}}$) zugeordnet werden. Ein weiterer Hinweis auf die Triplettnatur dieser Zustände, ist die beobachtete Bildung von Singulett-Sauerstoff ($\text{O}_2 \text{ } ^1\Delta_{\text{g}}$), die durch die Phosphoreszenz bei 1269 nm nachgewiesen wird. Dabei erfolgt der Energietransfer nahezu diffusionskontrolliert.

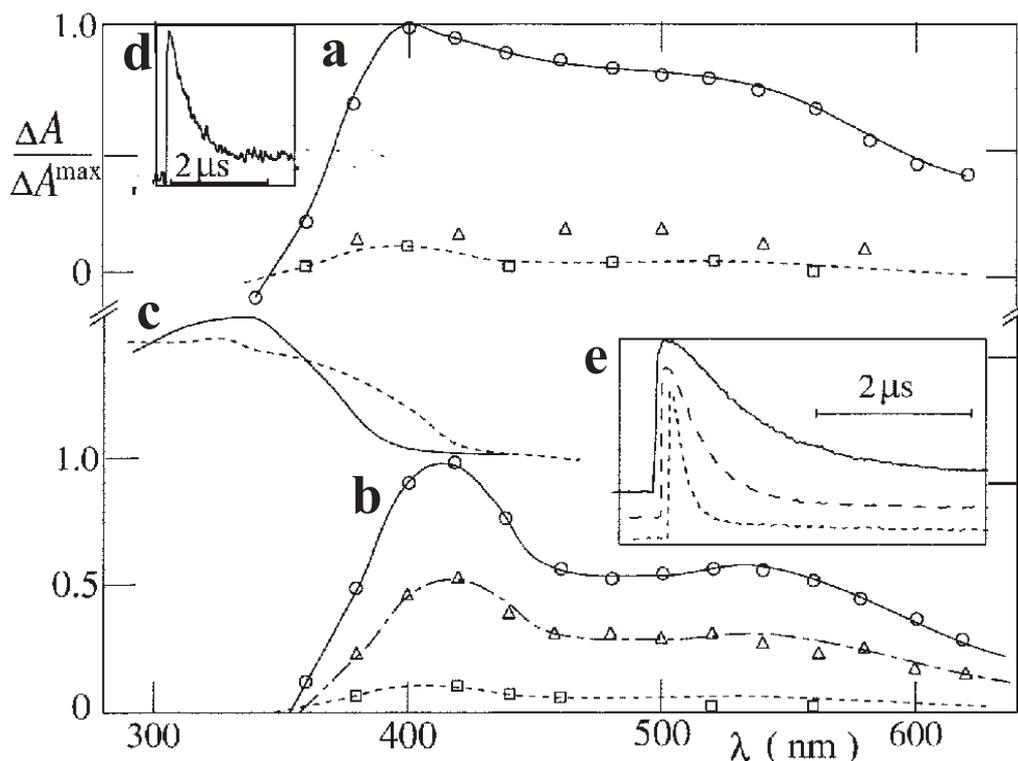
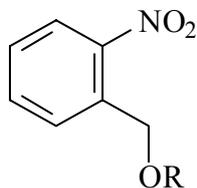


Abbildung 4.3-6: Transiente Absorptionsspektren (*für den Triplettzustand) in Acetonitril (unter Luft) von (a) **2b** und (b) **3a** bei 20 ns (o), 1 μ s (Δ) und 10 μ s (\square) nach einem 308 nm Puls. Die Abbildung 4.3-6d zeigt die Zeitabhängigkeit der transienten Absorption* von **2b** in Acetonitril bei 500 nm. Die Abbildung 4.3-6e zeigt die zeitabhängigen Absorptionsspektren* von **3a** bei 500 nm in Argon- (durchgezogene Linie), Luft- (langgestrichelte Linie) und sauerstoffgesättigter (kurzgestrichelter Linie) Lösung. (c) Absorptionsspektren* von **2b** vor der Bestrahlung bei 254 nm (durchgezogene Linie) and nach 600 s Bestrahlung (gepunktete Linie).

Triplett-Triplett-Absorptionen sind auf der Pikosekunden-Zeitskala bereits von *Sharma et al.* in Ethern vom Typ **1** (**130**) beobachtet worden^[39, 124-126]. In diesen Fällen beobachtet man die Bildung des *aci*-Nitrointermediats (**21** und **22**) ausgehend von diesem Triplettzustand **20**. Daneben bildet sich das *aci*-Nitrointermediat ausgehend vom angeregten Singulettzustand **19** direkt in einer 1,5-sigmatropen Umlagerung. Das heißt, man beobachtet eine Konkurrenz zwischen der sigmatropen Umlagerung aus dem Singulettzustand und einem *Inter System Crossing* (ISC). Beide Wege führen innerhalb von Pikosekunden letztendlich zur Bildung des gleichen *aci*-Nitrointermediats. Das Verhältnis der beiden Reaktionspfade ist stark Abhängig vom Substitutionsmuster am Aromaten und von den Substituenten an der

Benzyl-Position. Für diese Triplettzustände werden zwei Absorptionen bei ca. 400 nm und über 600 nm beobachtet.



130

Die bei den Dimethoxy-substituierten Verbindungen (Typ 2) beobachteten Triplettabsorptionen unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht von den oben beschriebenen:

- Die langwellige Absorption ist deutlich hypsochrom verschoben. Dies kann möglicherweise auf das veränderte Substitutionsmuster (Methoxygruppen) am Chromophor zurückgeführt werden.
- Die beobachteten Triplettzustände haben eine Lebensdauer von Mikrosekunden anstelle von Pikosekunden.
- Diese Triplettzustände führen nicht zur Produktbildung. Dennoch können die Produkte der photochemischen Spaltung der Verbindungen vom Typ 2 beobachtet werden. Die Quantenausbeuten der Produktbildung sind mit 0.08 bis 0.1 ca. 20 % niedriger als für Verbindungen vom Typ 1. Dies steht im Widerspruch zu der in der Literatur beschriebenen Abnahme der Quantenausbeute um ein bis zwei Größenordnungen beim Übergang von Schutzgruppen vom Typ 1 zu Schutzgruppen vom Typ 2^[127]. Diese Quantenausbeute ist unabhängig vom Sauerstoffgehalt der Lösung. Eine transiente Absorption, die dem *aci*-Nitrointermediat zuzuordnen ist ($h\nu_{aci}$), hat nur eine geringe Absorption (< 0.08) und die Lebensdauer kann nicht bestimmt werden. Daher konnten für Verbindungen vom Typ 2 auch keine Aktivierungsenergien für den Zerfall des *aci*-Nitrointermediats ermittelt werden. Die Bildung des Nitrosoproduktes kann auch bei kontinuierlicher Bestrahlung (254 nm, 600 s) beobachtet werden. Im Gegensatz zu **1b** sind die

isosbestischen Punkte von 240 nm und 290 nm nach 320 nm und 370 nm verschoben.

Wir vermuten, daß es sich bei den Triplettzuständen, die *Sharma et al.* und den von uns beobachteten Triplettzuständen, um verschiedenartige Zustände handelt. Eine mögliche Interpretation gibt Abbildung 4.3-7.

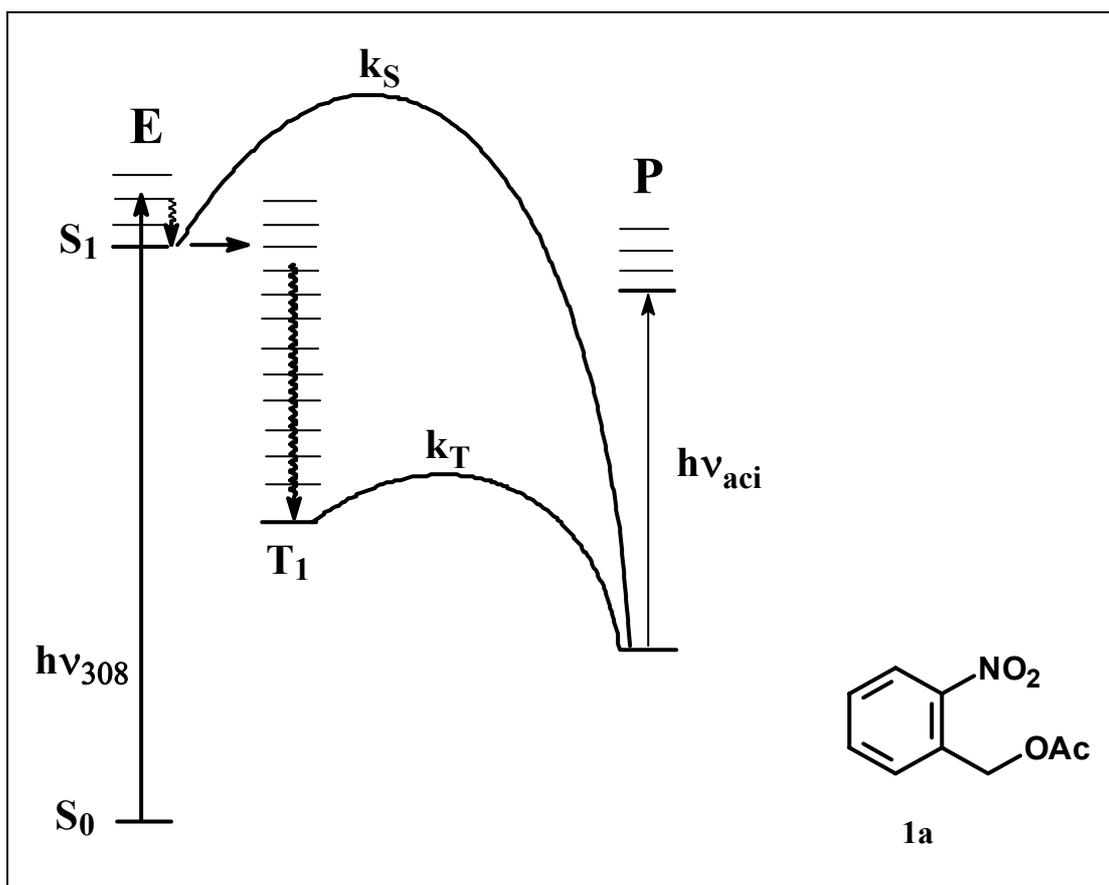


Abbildung 4.3-7: Schematische Darstellung der Photoreaktion in Verbindungen vom Typ **1**.

In Verbindungen vom Typ **1** beobachtet man bei 308 nm (und bei 254 nm) eine Absorption in den S_1 -Zustand (Abb.: 4.3-7). Von dort erfolgt eine sigmatrope Umlagerung zum *aci*-Nitrointermediat oder es wird unter *ISC* der T_1 -Zustand populiert, aus dem alternativ die Bildung des *aci*-Nitrointermediats erfolgt. Diese Reaktionen erfolgen jeweils innerhalb weniger Pikosekunden.

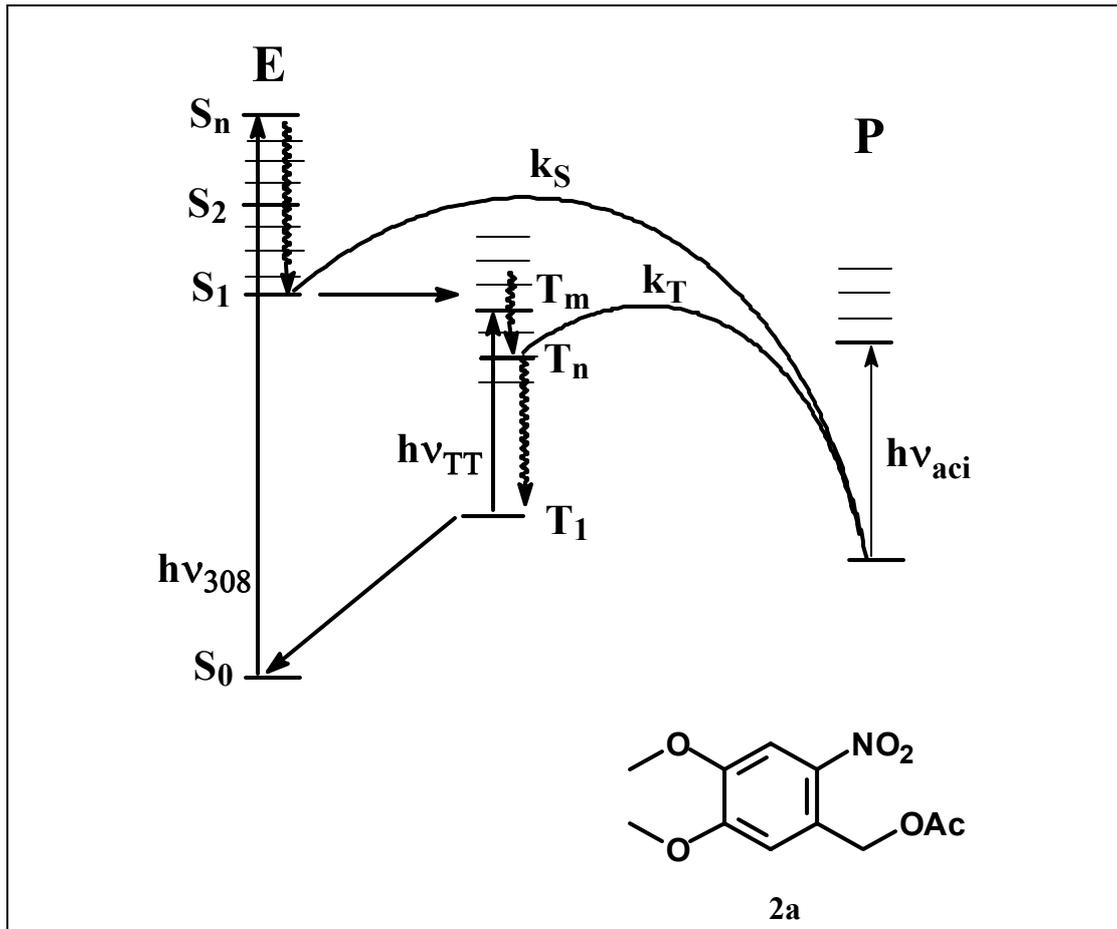


Abbildung 4.3-8: Schematische Darstellung der Photoreaktion und der Triplet-Triplett-Absorption in Verbindungen vom Typ 2.

In Verbindungen vom Typ 2 existieren zusätzliche Zustände. Daher werden sie bei 308 nm in einen höheren Singulett-Zustand angeregt (S_n , Abb.: 4.3-8). Von dort erfolgt *Internal Conversion* (IC) nach S_1 und anschließend ISC in einen höher angeregten Triplett-Zustand T_m . Dieser geht über IC in einen tiefer liegenden Triplettzustand T_n über. Ausgehend von T_n erfolgt in Konkurrenz die photochemische Bildung des *aci*-Nitrointermediats (k_T) oder IC nach T_1 . Offensichtlich ist die Aktivierungsenergie zur Bildung *aci*-Nitrointermediats ausgehend von *CT*-Zustand T_1 so hoch, daß ausschließlich Phosphoreszenz beobachtet wird. Dieser mechanistische Vorschlag erklärt das beobachtete Verhalten, daß

- (I) ein Triplettzustand zusätzlich zur Produktbildung beobachtet wird und

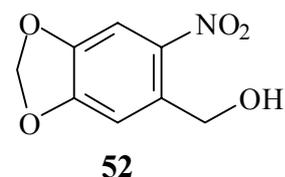
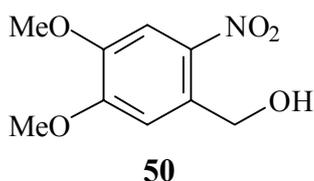
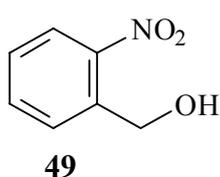
- (II) Sauerstoff nur den beobachteten Triplettzustand, nicht aber die Produktbildung löscht.

IC verläuft typischerweise innerhalb weniger Pikosekunden und die Geschwindigkeitskonstante ist damit in ähnlicher Größenordnung wie für die Bildung des *aci*-Nitrointermediats und kann so die beobachtete Konkurrenz erklären.

Alternativ kann die Produktbildung auch ausschließlich aus dem S_1 -Zustand erfolgen, der durch *IC* aus dem S_n gebildet wird. In diesem Modell kann der S_1 -Zustand entweder eine sigmatrope Umlagerung zum *aci*-Nitrointermediat eingehen (k_S), oder unter *ISC* in nicht reaktive Triplettzustände übergehen.

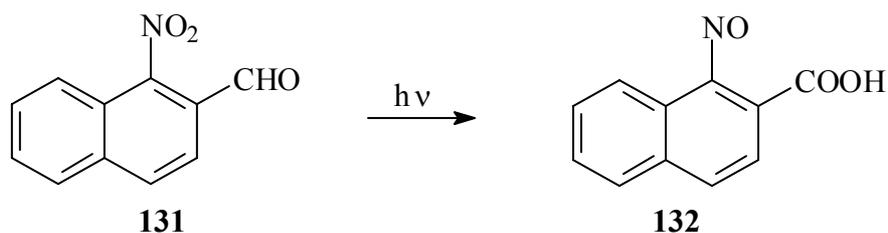
Als dritte Möglichkeit kann eine Kombination beider Mechanismen vorliegen, so daß es neben einem nicht reaktiven Zustand T_1 , einen reaktiven Singulettzustand S_1 und einen reaktiven Triplettzustand T_n gibt.

Analoge Triplettzustände werden auch in 4,5-Dimethoxy- **50** und 4,5-Methylenedioxy-2-nitrobenzylalkohol **52** beobachtet, die in der Stammverbindung 2-Nitrobenzylalkohol **49** nicht existieren. Dieser Triplettzustand hat ähnliche Eigenschaften wie die hier beschriebenen, aber die Quantenausbeute für die Bildung von Singulett-Sauerstoff ist praktisch null^[128].

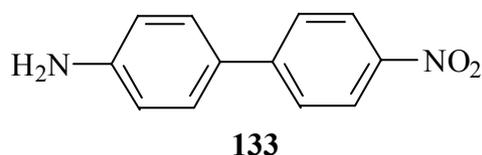


Auch in anderen Systemen sind langlebige Triplettzustände beobachtet worden. Bei der Reaktion von *o*-Nitrobenzaldehyd zu *o*-Nitrosobenzoesäure beobachtet man keinen Triplettzustand. Vielmehr wird innerhalb von Nanosekunden das *aci*-Nitrointermediat gebildet^[118].

Das benzanellierte Derivat 1-Nitro-2-naphthaldehyd **131** zeigt keine Absorption des *aci*-Nitrointermediats, sondern einen Triplettzustand mit einer Lebensdauer von 50 bis 600 ns. In EPA-Gläser (gefrorene Mischung von (Diethyl-)Ether, Isopentan und (Ethyl-)Alkohol mit der zu untersuchenden Substanz) bei -196 °C steigt die Lebensdauer auf 65 ms^[129].



Des Weiteren findet man ähnliche Triplettzustände mit einer Lebensdauer von einigen Nanosekunden auch in anderen donorststituierten Aromaten, wie z. B. 4-Amino-4'-nitrobiphenyl **133**, bei 600 – 900 nm mit einem Extinktionskoeffizienten von ca. $30\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ^[130].



Verbindungen vom Typ **1** zeigen keine langlebige Triplett-Triplett-Absorption. Der unterste Triplettzustand ist Ausgangspunkt einer schnellen Photoreaktion zum *aci*-Nitrointermediat. Den Verbindungen vom Typ **2** analoge, nicht-reaktive, tiefliegende Triplett-Zustände findet man in Verbindungen vom Typ **1** nicht, da keine freien Elektronenpaare als Donoren zur Verfügung stehen und dadurch entsprechende *CT*-Übergänge fehlen.

Dabei ist anzunehmen, daß die Triplett-Triplett-Absorption aus T_1 einen deutlich höheren Extinktionskoeffizienten hat, als das *aci*-Nitrointermediat, für das ein Extinktionskoeffizient von $100\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ für **1a** in DMSO/Wasser (1:1) aus Messungen abgeschätzt wurde^[69]. Dies erklärt, daß die transiente Absorption des *aci*-Nitrointermediats viel kleiner ist, als die transiente Triplett-Triplett-Absorption, obwohl die Quantenausbeute für die Produktbildung für Verbindungen vom Typ **2** nahezu genauso hoch sind wie für Typ **1**.

Die beobachtete Triplettlebensdauer unterscheidet sich für die Moleküle **2a** bis **2c** nur gering. Deutliche Effekte beobachtet man in Abhängigkeit vom Lösungsmittel in mit Argon gesättigter Lösung. In DMSO/Wasser (1:1) beobachtet man die niedrigste Triplettlebensdauer. In Dichlormethan und DMSO ist die Lebensdauer etwas länger (1.5- bis 2-fach). In Acetonitril steigt die Lebensdauer noch einmal deutlich an (1.5- bis 3-fach). In mit Sauerstoff gesättigten Lösungen ist die Lebensdauer wie schon

oben erwähnt geringer und ändert sich in Abhängigkeit vom Lösungsmittel nur wenig.

Zusätzlich zu den beschriebenen Messungen wurde für Verbindungen vom Typ **2** die Quantenausbeute der Singulett-Sauerstoffbildung bestimmt. Diese lagen in mit Sauerstoff gesättigter Lösung bei 0.3 bis 0.5. In mit Luft gesättigter Lösung sinkt die Sauerstoffkonzentration und, wegen der relativ kurzen Triplettlebensdauer, auch die Quantenausbeute für die Singulett-Sauerstoffbildung.

4.3.3 Methylendioxy-NB-Derivate (Typ **3**)

Verbindungen vom Typ **3** ergeben sich aus Verbindungen vom Typ **2** durch Verbrückung der beiden Methoxy-Donoren zu einer Methylendioxy-Einheit. Ziel dieser Modifikation war es, die nach Literatur sehr niedrigen Quantenausbeuten für die Produktbildung bei den Dimethoxyderivaten **2** bei gleich bleibender bathochromer Absorption zu erhöhen. Die in der Literatur beschriebene geringe Quantenausbeute der Produktbildung für Verbindungen vom Typ **2** gegenüber Verbindungen vom Typ **1** konnte in dieser Arbeit (siehe oben) nicht reproduziert werden.

Daher kann ein Anstieg der Quantenausbeute der Produktbildung beim Übergang von der Verbindung **2** zu **3** auch nicht, wie ursprünglich gewünscht, erwartet werden. Man beobachtet, daß die Intensitäten der transienten *aci*-Nitro-Absorption und der Quantenausbeute der Produktbildung für Verbindungen vom Typ **3** und Typ **2** im Rahmen der Meßgenauigkeiten nicht zu unterscheiden sind.

Auch bezogen auf die weiteren Eigenschaften verhalten sich Verbindungen vom Typ **3** analog zu Verbindungen vom Typ **2**. Die Absorptionsspektren (Abb.: 4.3-5) zeigen nahezu identische Absorptionsbanden, wobei Verbindungen vom Typ **2** geringfügig hyperchrom absorbieren. Die beobachteten Triplettenspektren und Triplettlebensdauer in verschiedenen Lösungsmitteln, nach Belichtung mit einem Laserpuls bei 308 nm, sind im Rahmen der Messgenauigkeiten analog zu denen von Verbindungen vom Typ **2** (Abb.: 4.3-6c und 4.3-6d). Auch die beobachteten Effekte durch Sauerstoff sind ähnlich. (siehe Tabelle 4.3-2). Die relativen Triplettabsorptionen liegen geringfügig höher als für Verbindungen vom Typ **2** (0.9 - 1.0 anstelle von 0.8 - 0.9). Die

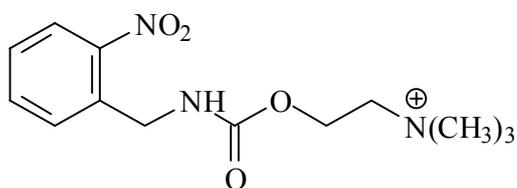
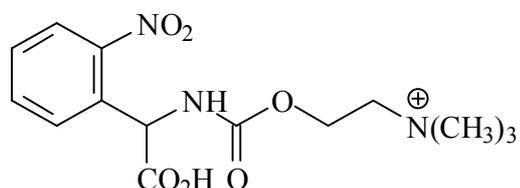
entsprechenden Meßdaten sind in Abbildung 4.3-6c und 4.3-6d gezeigt. Wie zu erwarten ist auch die Quantenausbeute für die Singulett-Sauerstoffbildung für Verbindungen vom Typ **3** in der gleichen Größenordnung wie für Verbindungen vom Typ **2**.

Für den Benzoessäureester **3b** kann in DMSO zusätzlich eine Lebensdauer für den Zerfall des *aci*-Nitrointermediats bestimmt werden. Diese ist mit 50 ms um eine Größenordnung größer als die entsprechende Lebensdauer für **1b** (7 ms) (Tabelle 4.3-1). Die Aktivierungsenergien für diese Reaktion sind für **1b** und **3b** im Rahmen der Messgenauigkeiten identisch.

5.3.4 Methylenedioxy- α -Carboxy-NB-Derivate (Typ **4a-c**)

Verbindungen vom Typ **4** ergeben sich aus Verbindungen vom Typ **3** durch die Einführung einer α -Carboxygruppe. Die Einführung einer α -Carboxygruppe hat sich in der Vergangenheit in vielfacher Hinsicht bewährt.

- Der Zerfall des *aci*-Nitrointermediats wird häufig stark beschleunigt. So beobachtet man beim Übergang von *N*-(2-Nitrobenzyl)carbamoylcholin **134** zum *N*-(α -Carboxy-2-nitrobenzyl)carbamoylcholin **135** eine Beschleunigung um den Faktor 40^[82, 127]. Eine noch größere Beschleunigung um einen Faktor von fast 40000 wird für entsprechende Ester beobachtet^[74, 127, 131].

**134****135**

- Die Quantenausbeuten der Produktbildung liegen für die entsprechenden α -Carboxy-Derivate deutlich höher. So steigt sie für die oben genannten Carbamoylcholin-Derivate von 0.25 auf 0.8^[82, 127].

- Die Verbindungen sind häufig besser biologisch verträglich. Dies wird auf eine gesteigerte Hydrophilie und damit auf eine reduzierte Aggregation an hydrophoben Zellbestandteilen begründet.

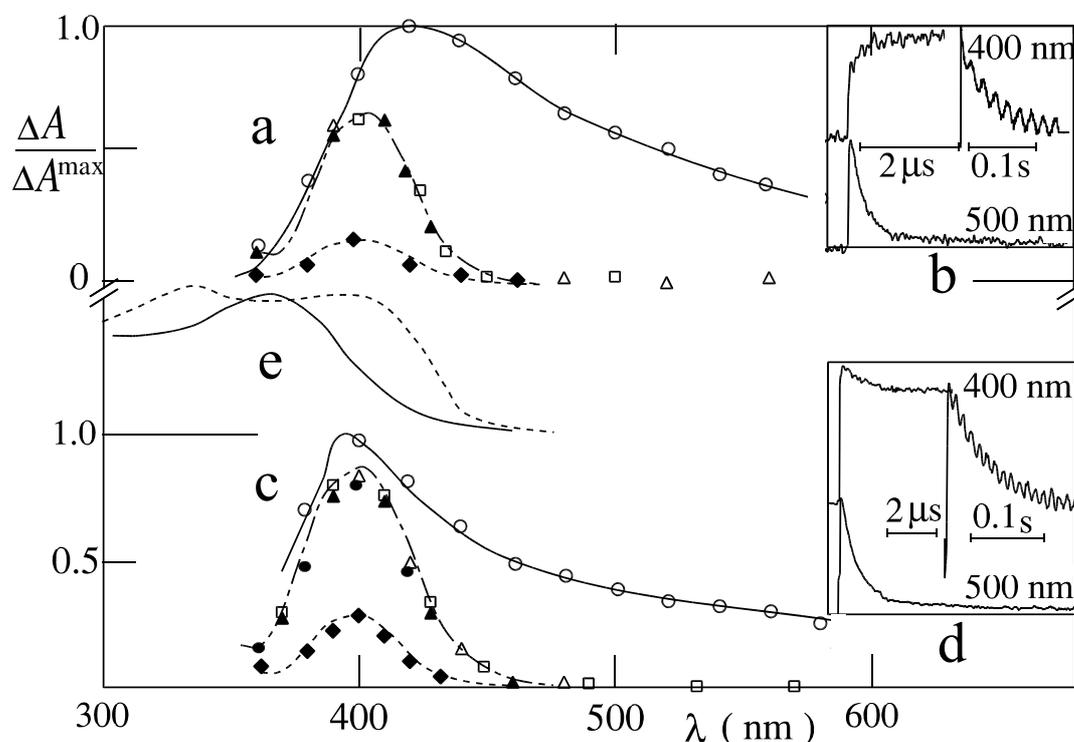


Abbildung 4.3-9: Die transienten Absorptionsspektren von **4b** in (a) Acetonitril und (c) in DMSO/Wasser (1:1, pH 4) bei 20 ns (o), 1 μ s (Δ), 10 μ s (\square), 0.1 ms (\bullet), 1 ms (\blacktriangle) und 100 ms (\blacklozenge) nach einem 308 nm Puls. Die transiente Absorption von **4b** bei 400 nm als Funktion der Zeit in (b) Acetonitril und (d) in DMSO/Wasser (1:1, pH 4) ist dargestellt. (e) Absorptionsspektren von **4b** in Acetonitril vor der Bestrahlung bei 254 nm (durchgezogene Linie) und nach 600 s Bestrahlung (gestrichelte Linie).

Wie nach dem oben Erwähnten zu erwarten war, zeigen die Verbindungen vom Typ **4** ein ähnliches Absorptionsverhalten wie Verbindungen vom Typ **3** (Abb.: 4.3-5), aber photochemisch verhalten sie sich signifikant anders. Entsprechend ist die Quantenausbeute der Produktbildung um den Faktor 2 bis 3 gesteigert (0.2 bis 0.23 statt 0.08 bis 0.1, Tabelle 4.3-4). In Zusammenhang mit dem höheren Extinktionskoeffizienten (Tabelle 4.3-4) ergibt sich daher ein höherer Umsatz bei kontinuierlicher Bestrahlung bei 254 nm. Dieser zeigt sich in Abbildung 4.3-9e (**4b**). Im Gegensatz zu Abbildung 4.3-1e (**1b**) und Abbildung 4.3-6e (**2b**) zeigt sich ein deutliches Anwachsen der Produktabsorption und eine stärkere Veränderung des

Spektrums. Der höhere Umsatz bei kontinuierlicher Bestrahlung ist auch in Abbildung 4.3-3b noch einmal vergleichend gezeigt. Die drei Derivate **4a**, **4b** und **4c** verhalten sich im Rahmen der Meßgenauigkeiten identisch (Abb.: 4.3-3a).

Die beobachtete Steigerung der Quantenausbeute geht einher mit einer Steigerung der Amplitude der *aci*-Nitro-Absorption (0.3 statt < 0.08). Gleichzeitig sinkt die Amplitude der Triplett-Triplett-Absorption auf ca. $1/3$ (relative Amplitude 0.3 bis 0.4 anstelle von 0.9 bis 1.0, Tabelle 4.3-3). Unter der Annahme, daß die Triplettzustände für **3** und **4** ähnliche Extinktionskoeffizienten haben (die Singulettenspektren verhalten sich sehr ähnlich), ergibt sich eine geringere Quantenausbeute für das *ISC*. Diese Annahme wird durch die deutliche Abnahme der Quantenausbeute für die Singulett-Sauerstoffbildung Φ_{Δ} (< 0.1 anstelle von 0.3 bis 0.5, Tabelle 4.3-3) verifiziert.

Die stärkere *aci*-Nitro-Absorption führt in Verbindung mit der deutlich schwächeren Triplett-Triplett-Absorption zur Möglichkeit, beide Vorgänge gut nebeneinander beobachten zu können. Für den Zerfall der Triplett-Triplett-Absorption beobachtet man für Verbindungen vom Typ **4** eine ähnliche Lebensdauer wie für Verbindungen vom Typ **3** (0.6 bis 3 μs anstelle von 0.4 bis 3 μs , Tabelle 4.3-2). Nur in DMSO/Wasser (1:1) wird eine vier- bis fünffach höhere Lebensdauer beobachtet ($> 2 \mu\text{s}$ anstelle 0.4 bis 0.5 μs). Nach dem Abklingen der Absorption des Triplettzustandes ist die *aci*-Nitroabsorption in Acetonitril deutlich zu erkennen (**4b**, Abb.: 4.3-9a). Das heißt, daß das *aci*-Nitrointermediat, verglichen mit dem Triplettzustand, eine deutlich höhere Lebensdauer zeigt (30 bis 160 ms für **4a** bis **4c** in diversen Lösungsmitteln, Tabelle 4.3-1). Das unterschiedliche Abklingen der Absorption des *aci*-Nitrointermediats und des Triplettzustandes ist auch in Abbildung 4.3-9b (**4b**) gezeigt. Bei 500 nm absorbiert nur der Triplettzustand und man erhält ein monoexponentielles Verhalten. Bei 400 nm absorbieren beide Spezies und man erhält einen biexponentiellen Verlauf. Im Gegensatz zu Verbindungen vom Typ **2** und **3** kann daher die Lebensdauer für den Triplettzustand und das *aci*-Nitrointermediat bestimmt werden. Für **4b** ergibt sich durch Subtraktion des Spektrums direkt nach dem Laserpuls (20 ns) und des Spektrums des *aci*-Nitrointermediats (10 μs), das Absorptionsspektrum des Triplettzustandes (Abb.: 4.3-10). Dieses Spektrum zeigt ein Absorptionsmaximum bei 445 nm mit einer Schulter, die bis über 600 nm reicht (alle Daten in Acetonitril).

Im Vergleich zur analogen Verbindung vom Typ **2** bedeutet dies eine bathochrome Verschiebung um 45 nm (2500 cm^{-1}). Die Schulter in **4b** ist weniger deutlich ausgeprägt.

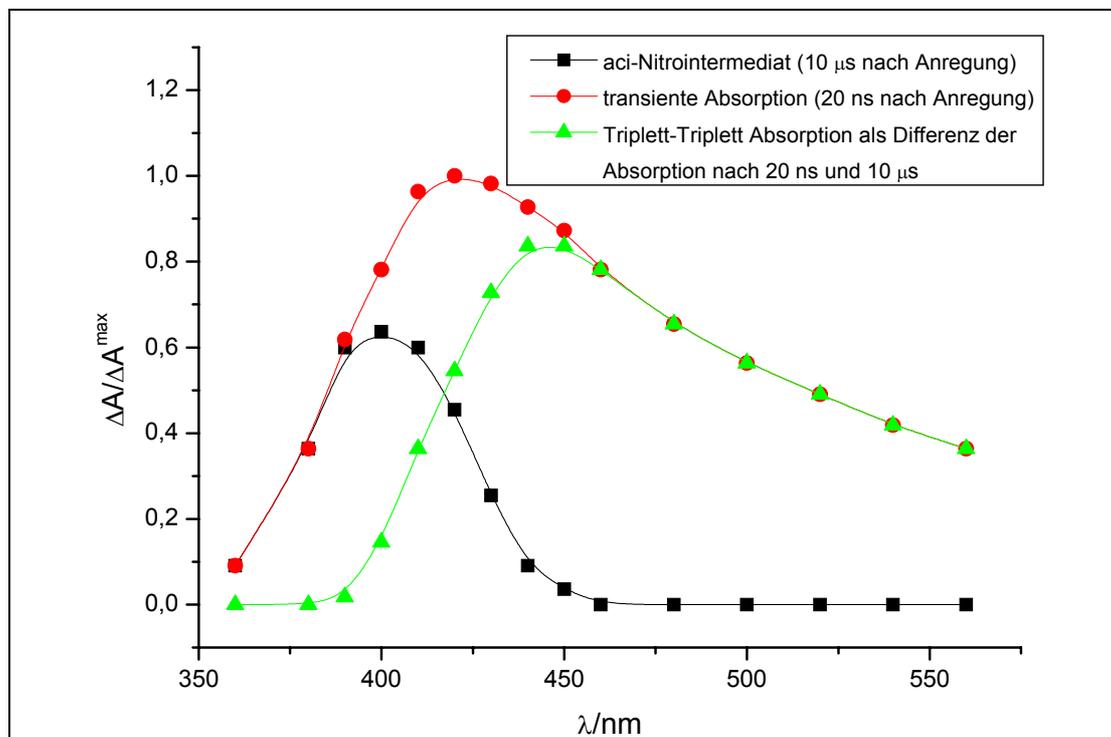


Abbildung 4.3-10: Darstellung der transienten Absorptionsspektren von **4b** in Acetonitril nach 20 ns, für die reine Triplett-Triplett-Absorption und für die reine *aci*-Nitro-Absorption.

Messungen in DMSO/Wasser (1:1) bei pH 4 ergeben sehr ähnliche Daten für **4b**. Der Anteil der *aci*-Nitro-Absorption ist noch größer (Abb.: 4.3-9c). Das typische monoexponentielle Verhalten bei 500 nm zeigt Abbildung 4.3-9d. Durch Spektrensubtraktion ergibt sich wieder das reine Tripletttspektrum (Abb.: 4.3-11). Es zeigt sich, daß die Absorptionen für das *aci*-Nitrointermediat und den Triplettzustand im Rahmen der Messgenauigkeiten mit den Daten in Acetonitril übereinstimmen, obwohl die Gesamtabsorption deutlich hypsochrom verschoben ist.

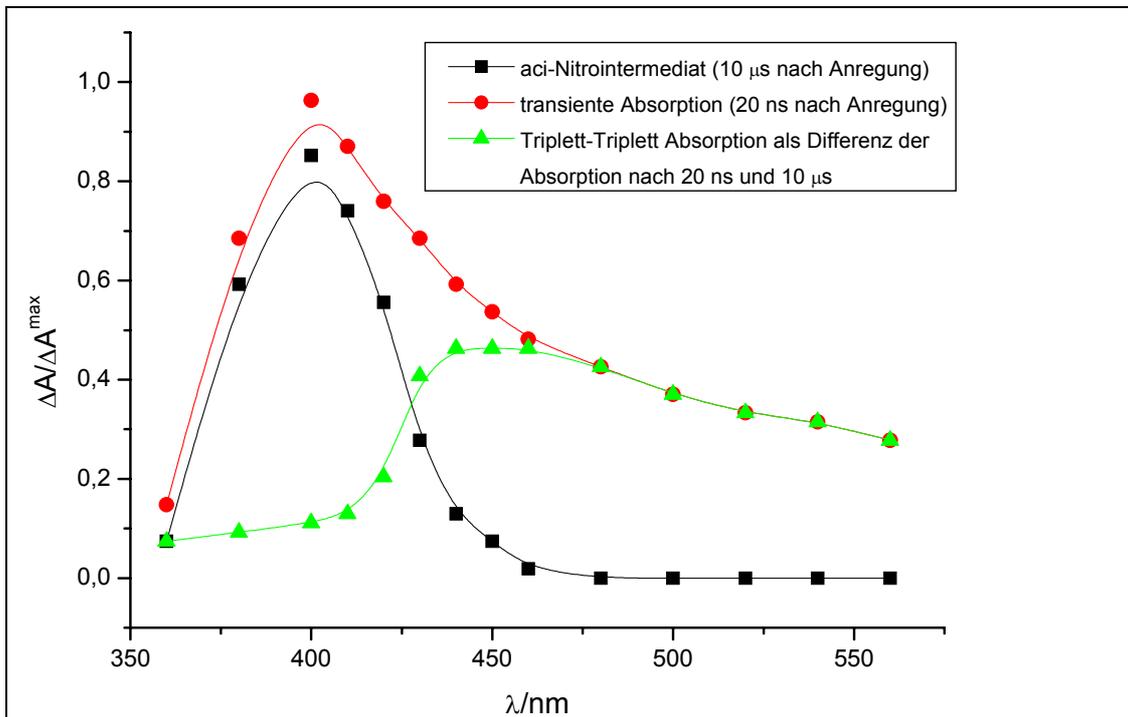


Abbildung 4.3-11: Darstellung der transienten Absorptionsspektren von **4b** in DMSO/Wasser (1:1) bei pH 4 nach 20 ns, für die reine Triplett-Triplett-Absorption und für die reine *aci*-Nitro-Absorption.

Unter diesen Bedingungen beobachtet man bei 400 nm ein triexponentielles Verhalten für Verbindungen vom Typ **4**. Die kleinste Lebensdauer wird dem Triplettzerfall zugeordnet ($> 2 \mu\text{s}$, Abb.: 4.3-9d, Tabelle 4.3-2). Die Lebensdauer der beiden anderen (50 – 80 ms und 5 ms, Abb.: 4.3-9d, Tabelle 1) werden in Analogie zu Verbindungen vom Typ **1** den beiden diastereomeren *aci*-Nitroformen zugeordnet.

Aus der Temperaturabhängigkeit dieser Lebensdauer ergeben sich Aktivierungsenergien für den Zerfall des *aci*-Nitrointermediats von $48 - 52 \text{ kJmol}^{-1}$. Diese Werte unterscheiden sich im Rahmen der Meßgenauigkeiten nicht von denen der Verbindungen vom Typ **1**.

4.3.4.1 Übersicht über die Meßergebnisse

Zusammenfassend kann man folgendes feststellen,

1. Verbindungen vom Typ **2**, **3** und **4** absorbieren wie erwartet im Vergleich zu Verbindungen vom Typ **1** deutlich bathochrom.
2. Verbindungen vom Typ **2**, **3** und **4** bilden in guten Ausbeuten das gewünschte Photoprodukt. Dabei ist die Quantenausbeute für Verbindungen **2** und **3**, im Gegensatz zu den in der Literatur^[127] beschriebenen Derivaten, in der gleichen Größenordnung wie für **1**. Wie geplant, gelang es, durch Einführung der α -Carboxygruppe für Verbindungen vom Typ **4**, eine deutliche Steigerung der Quantenausbeute, verglichen mit Verbindungen vom Typ **3**, zu erreichen.
3. Verbindungen vom Typ **2**, **3** und **4** besitzen zusätzlich zu dem schon beschriebenen kurzlebigen reaktiven Triplettzuständen, einen langlebigen, nicht reaktiven Triplettzustand, der bislang noch nicht beobachtet wurde. Die Lebensdauer dieses Zustandes kann durch den Triplettlöcher Sauerstoff deutlich reduziert werden, ohne die Bildung des Photoproduktes zu beeinflussen. Vermutlich handelt es sich dabei um einen *CT*-Zustand. In Verbindungen vom Typ **2** und **3** verdeckt die zugehörige Triplett-Triplettabsorption die Absorption des *aci*-Nitrointermediats.
4. Die unter 2. schon erwähnte Einführung einer α -Carboxygruppe beim Übergang von Verbindungen vom Typ **3** zu Verbindungen vom Typ **4** sollte zusätzlich zur Erhöhung der Quantenausbeute den Zerfall des *aci*-Nitrointermediats beschleunigen. Dieser Effekt wurde vor allem in Wasser beobachtet^[51, 69, 82]. Ein Vergleich mit Verbindungen vom Typ **3** scheitert an der Tatsache, daß die Absorption des *aci*-Nitrointermediats in diesen Verbindungen nicht beobachtet werden kann. In DMSO/Wasser (1:1) wird für **4a** eine Lebensdauer von 50 ms und von 5 ms beobachtet. Diese Werte können mit entsprechenden Daten für die analoge Verbindung ohne Methylendioxy-Einheit **136** in DMSO/Wasser (1:1) verglichen werden. Die beobachtete Lebensdauer liegt mit 0.4 ms und 0.05 ms um zwei

Größenordnungen niedriger. Allerdings wurden diese Werte in gepufferter Lösung bei $\text{pH} = 7$ ermittelt. Die Geschwindigkeitskonstanten zeigen eine starke Abhängigkeit vom pH (Abb.: 4.3-12) und der Pufferkonzentration. Der Anstieg der Reaktivität bei Erniedrigung des pH -Wertes bis $\text{pH} = 4$ wird auf die Protonierung der *aci*-Nitrogruppe zu den Intermediaten **22** und **26** zurückgeführt. Die Abnahme der Reaktivität bei weiterer Erniedrigung des pH -Wertes wird dagegen auf die Protonierung der α -Carboxygruppe zurückgeführt und ist in Derivaten ohne diese α -Carboxygruppe nicht zu beobachten. Für Verbindung **4a** erwartet man ein ähnliches Verhalten wie für **136**. Allerdings sollte der zweifache Donor, Methylendioxy, den pK_S -Wert der *aci*-Nitrogruppe und der α -Carboxygruppe beeinflussen. Daher kann über die Steigung der beiden Äste für hohen und niedrigen pH -Wert und die Lage des Maximums keine Vorhersage gemacht werden. Aus diesem Grund ist ein Vergleich der Daten für **4b** und **136** nur eingeschränkt möglich.

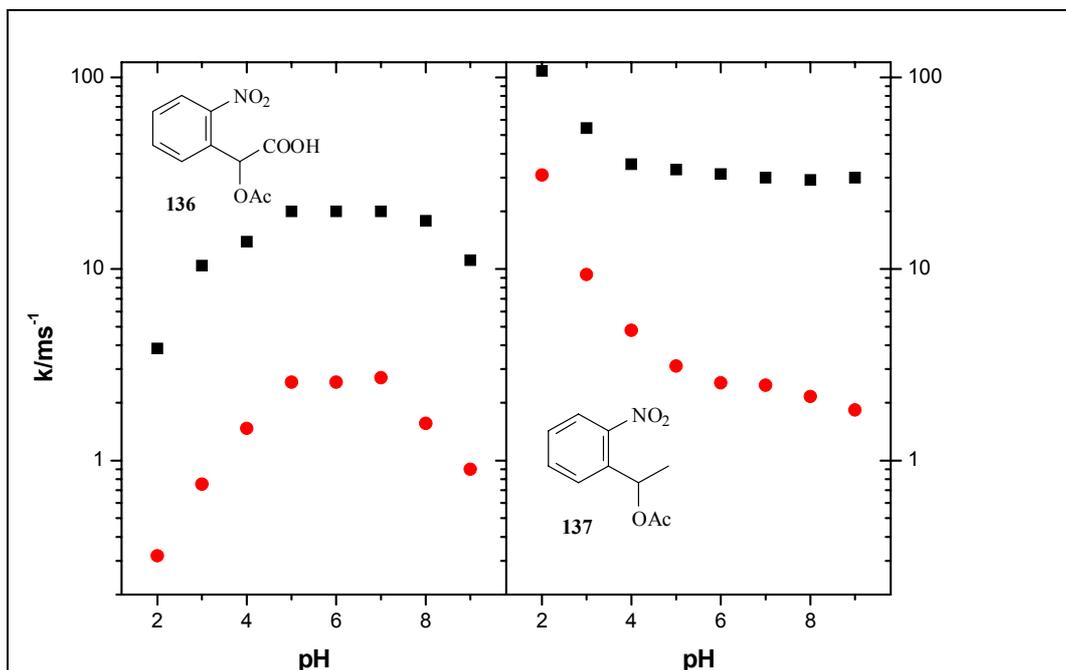


Abbildung 4.3-12: Geschwindigkeitskonstanten für den Zerfall der *aci*-Nitrointermediats von **136** und **137** in DMSO/Wasser (1:1) als Funktion des pH -Wertes^[69].

- Die Aktivierungsenergie ist für Derivate vom Typ **4** im Rahmen der Meßgenauigkeiten identisch mit denen vom Typ **1**. Für **1a** wurde eine gute Übereinstimmung mit den theoretischen Vorhersagen gefunden.

4.3.5. Methylenedioxy- α -carboxy-NB-*caged* GABA und -*caged* Glutamat (Typ **4d**, **e**)

Es wurden auch zwei biologisch relevante Derivate vom Typ **4** synthetisiert (**4d** und **4e**). Diese verhalten sich völlig analog zu den Verbindungen **4a** bis **4c**. Abbildung 4.3-13 a und b zeigen die transienten Absorptionen für **4d** in DMSO, bzw. DMSO/Wasser (1:1). Man erkennt den schnellen Zerfall des Tripletzustandes und den langsameren Zerfall des *aci*-Nitrointermediats.

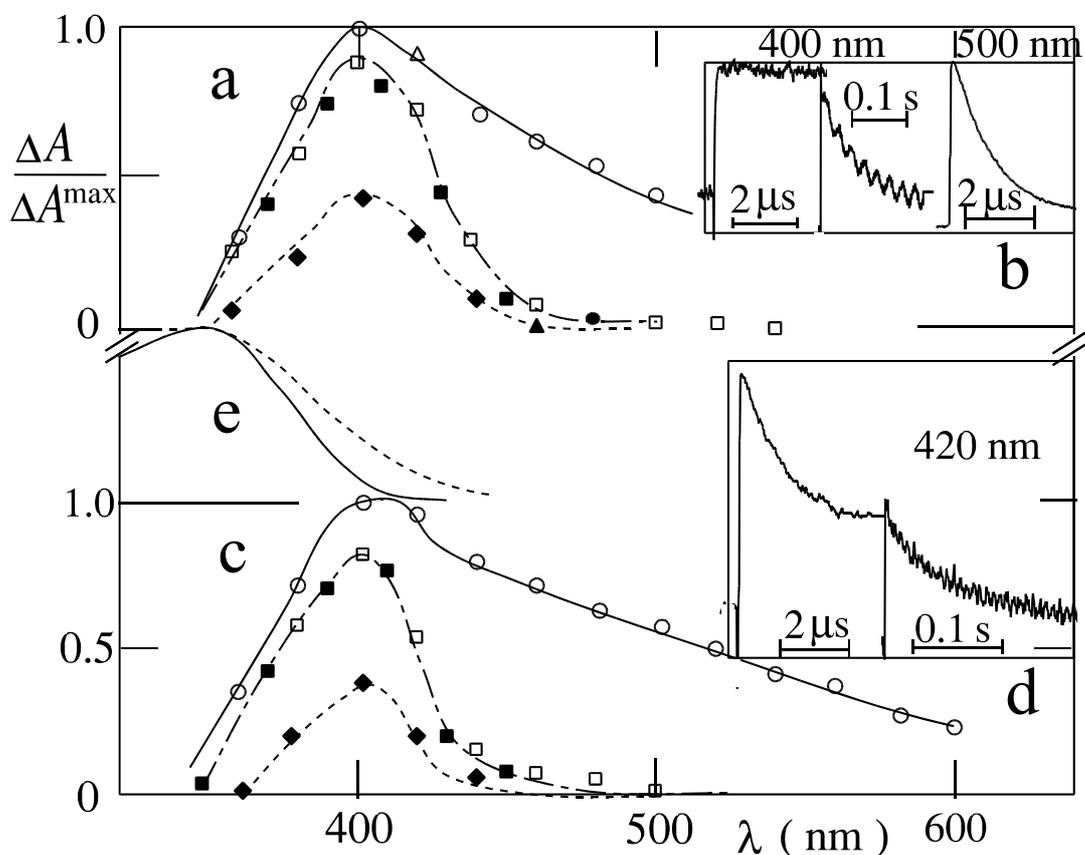


Abbildung 4.3-13: Die transienten Absorptionsspektren von **4d** in (a) DMSO und (c) in DMSO/Wasser (1:1, pH 4) bei 20 ns (o), 1 μ s (Δ), 10 μ s (\square), 10 ms (\blacksquare) und 100 ms (\blacklozenge) nach einem 308 nm Puls. (b) Die transiente Absorption von **4d** bei 400 nm und 500 nm in DMSO als Funktion der Zeit sind dargestellt. (d) Die transiente Absorption von **4d** bei 420 nm in DMSO/Wasser (1:1, pH 4) als Funktion der Zeit ist dargestellt. (e) Absorptionsspektren von **4d** in Acetonitril vor der Bestrahlung bei 254 nm (durchgezogene Linie) und nach 600 s Bestrahlung (gestrichelte Linie).

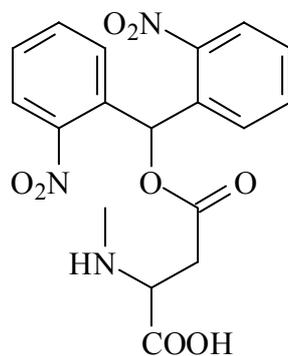
Dies ist in den Abbildungen 4.3-13b und d noch einmal exemplarisch bei verschiedenen Wellenlängen gezeigt. Abbildung 4.3-13e zeigt die Veränderung des Absorptionsspektrums von **4d** bei kontinuierlicher Bestrahlung.

In Ethanol beobachtet man allerdings einen bemerkenswerten Effekt. Während in allen anderen untersuchten Lösungsmitteln die beobachtete Lebensdauer für das *aci*-Nitrointermediat für alle Verbindungen vom Typ **4** gleich ist, beobachtet man für **4d** in Ethanol eine um eine Größenordnung geringere Lebensdauer (12 ms statt 100 – 160 ms, Tabelle 4.3-1). Möglicherweise kann dies auf die γ -Aminogruppe, die die Protonierung und Deprotonierungen beeinflussen kann, zurückgeführt werden.

4.3.6 Derivate des Strukturtyps **5**, **6** und **7**

Verbindungen vom Typ **5**, **6** und **7** leiten sich von Verbindungen vom Typ **1** durch Einführung eines aromatischen Substituenten in der α -Position sowie durch die Einführung einer Methylgruppe (Typ **5** und **6**), bzw. einer Carboxygruppe (Typ **7**) in *para*-Position ab.

Bereits früher wurden ähnliche Systeme untersucht. Bis(*o*-nitrophenyl)methyl-Ester von NMDA **138** zeigten dabei einen extrem schnellen Zerfall ($\tau_{aci} = 6.3 \mu\text{s}$) der *aci*-Nitroabsorption bei 460 nm in Wasser bei pH = 7^[49].



138

Die analoge Verbindung **6a** zeigt ein sehr ähnliches Verhalten. Die Lebensdauer der *aci*-Nitroabsorption beträgt in DMSO/Wasser (1:1) 10 μ s. Das Absorptionsmaximum des *aci*-Nitrointermediats liegt in DMSO, bzw. in DMSO/Wasser (1:1) bei 460 nm (Abb.: 4.3-14). Auch in allen anderen Lösungsmitteln ist die Reaktion sehr schnell (10 μ s bis 30 μ s, Tabelle 4.3-1). Auch in anderer Hinsicht zeigen diese Verbindungen das typische Verhalten. Es werden keine langlebigen, nicht reaktiven Triplettzustände beobachtet. Die Quantenausbeuten für **6a** sind im Rahmen der Meßgenauigkeiten nicht von denen des *caged* NMDA **138** zu unterscheiden ($\Phi = 0.2$, Tabelle 4.3-4). Die Aktivierungsenergien liegen für **6a** in der gleichen Größenordnung wie für Verbindungen vom Typ **1** und **4** (Abb.: 4.3-4, Tab. 4.3-5).

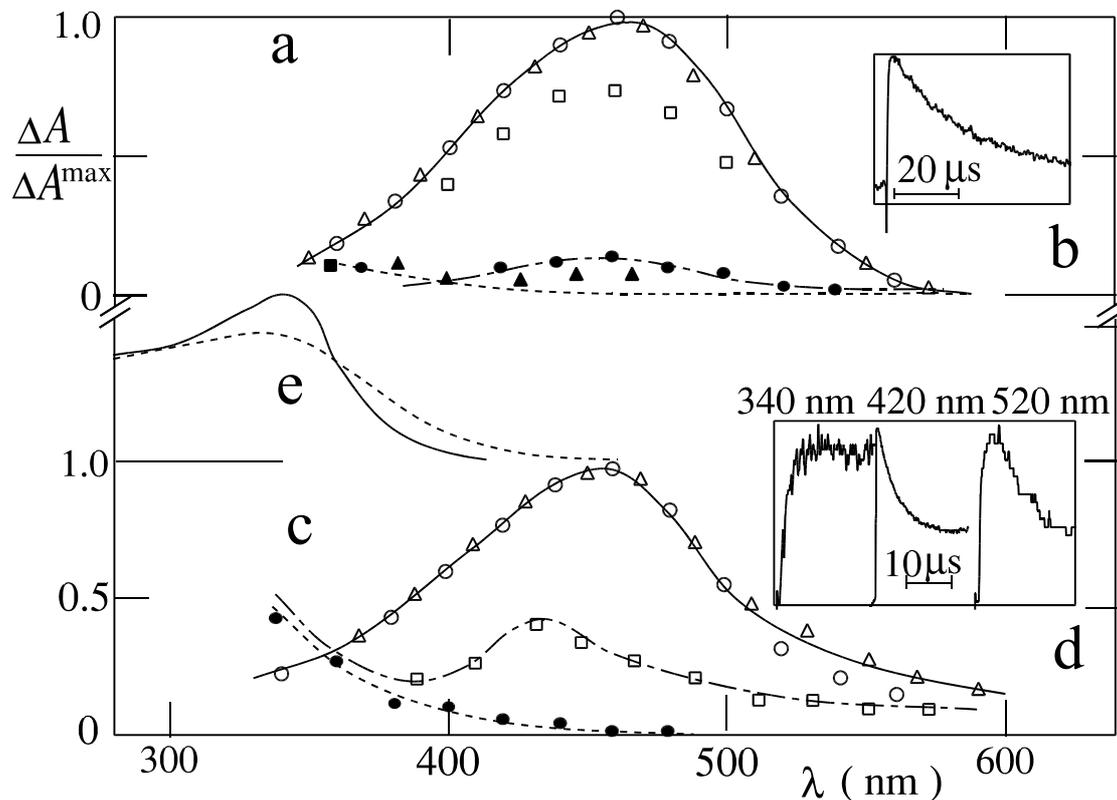


Abbildung 4.3-14: Die transienten Absorptionsspektren von **6a** in (a) DMSO und (c) in DMSO/Wasser (1:1, pH 7) bei 20 ns (o), 1 μ s (Δ), 10 μ s (\square), 0.1 ms (\bullet) und 1 ms (\blacktriangle) nach einem 308 nm Puls. Die transiente Absorption von **6a** (b) bei 450 nm in DMSO als Funktion der Zeit und (d) bei 340 nm, 420 nm und 520 nm in DMSO/Wasser (1:1, pH 7) sind dargestellt. (e) Absorptionsspektren von **6a** in Acetonitril vor der Bestrahlung bei 254 nm (durchgezogene Linie) und nach 600 s Bestrahlung (gestrichelte Linie).

Verbindung **6a** verhält sich somit wie aus den Daten für *caged* NMDA **138** vorhergesagt. Die doppelte *p*-Methylsubstitution hat keinen großen Einfluß auf die Eigenschaften.

Verbindung **5a** unterscheidet sich von Verbindung **6a** dadurch, daß die Nitrogruppe in einem aromatischen Rest in α -Position von der *ortho*- in die *meta*-Position verschoben ist. Die photochemischen Eigenschaften ändern sich dadurch nicht. Dies ist zunächst überraschend, weil sich der elektronische Einfluß der Nitrogruppe auf das π -System ändert. Aber schon frühere Arbeiten haben gezeigt, daß sich Verbindungen mit *o*-Nitrophenyl-Substituenten und Phenyl-Substituenten in α -Position fast identisch verhalten^[69]. Offensichtlich wirken die Phenylsubstituenten überwiegend durch ihren sterischen Einfluß, und der elektronische Einfluß kann vernachlässigt werden.

Dem widerspricht das Verhalten von Verbindung **7a**. In Acetonitril und DMSO werden zwei Lebensdauer beobachtet. Die erste ist in Vergleich zu **5a** und **6a** um drei bis vier Größenordnungen höher (50 ms bis 200 ms verglichen mit 20 μ s bis 30 μ s, Tabelle 4.3-1). Die zweite ist dagegen um eine Größenordnung niedriger (1 μ s) und damit ist die Reaktion extrem schnell. Beim Übergang zu protischen Lösungsmitteln (DMSO/Wasser und Ethanol) wird die erste Lebensdauer deutlich kleiner. Die Werte betragen jetzt 1.2 ms bis 3 ms (Abb.: 4.3-15, 4.3-16, Tabelle 4.3-1). Eine zweite Komponente kann hier nicht mehr beobachtet werden. Wenn der Zerfall der zweiten Komponente im ähnlichen Maße beschleunigt worden ist, wie die der ersten, dann besteht die Möglichkeit, daß auch hier eine schnelle Komponente vorhanden ist, die so schnell zerfällt, daß sie unterhalb der zeitlichen Auflösung des Meßverfahrens (20 ns) liegt. Bei 460 nm beobachtet man ein Anwachsen der Absorption innerhalb von 10 μ s, das auf eine bathochrome Verschiebung der *aci*-Nitroabsorption zurückzuführen ist. Der Grund für dieses Verhalten ist nicht klar. Vermutlich sind die zwei beobachteten Lebensdauer und die Verschiebung der Absorption auf komplizierte Deprotonierungs- und Protonierungsgleichgewichte zurückzuführen. Das Maximum der transienten Absorption liegt nach wie vor bei 460 nm und zeigt verglichen mit den anderen Derivaten eine langwellige Schulter (Abb.: 4.3-15). Die Aktivierungsenergien für den Zerfall der *aci*-Nitroform sind nach wie vor unverändert.

Verbindungen mit Carboxy-Substituenten zeigen häufig eine ausgeprägte Abhängigkeit ihrer Eigenschaften vom Lösungsmittel. Dies kann mit Protonierungs-Deprotonierungs-Reaktionen erklärt werden. In dieses Bild paßt die drastische Änderung der Eigenschaften beim Übergang von aprotischen zu protischen Lösungsmitteln. Warum sich die α -Carboxyderivate so deutlich anders verhalten als die Derivate **5a** und **6a** müssen weitere Untersuchungen klären.

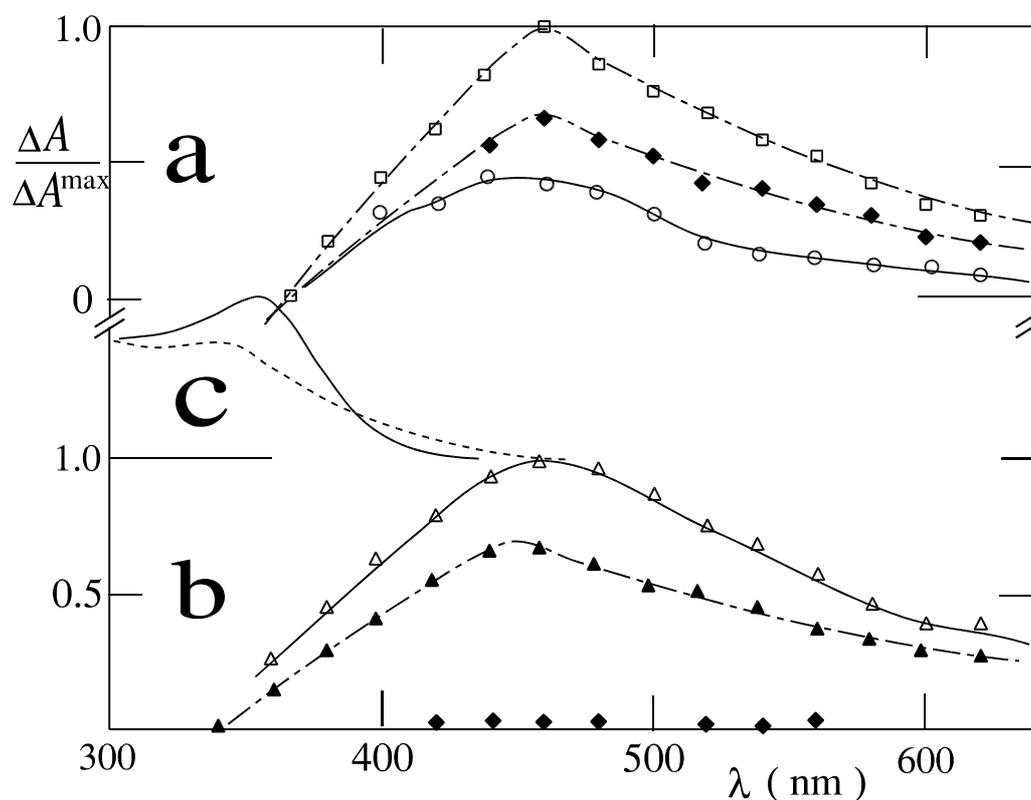


Abbildung 4.3-15: Transiente Absorptionsspektren von **7a** in (a) DMSO und (b) DMSO/Wasser (1:1) nach 20 ns (○), 1 μ s (△), 10 μ s (□), 1 ms (▲) und 100 ms (◆) nach einem 308 nm Laserpuls. (c) Absorptionsspektren von **7a** in Acetonitril vor der Bestrahlung bei 254 nm (durchgezogene Linie) und nach 600 s Bestrahlung (gestrichelte Linie).

Beim Übergang von **7a** nach **7c**, das heißt, beim Übergang von der Abgangsgruppe Acetat zu Toluolat, werden drastische Effekte beobachtet. In DMSO werden auch hier wie für Verbindung **7a** zwei Lebensdauer beobachtet. Allerdings ist die erste im Vergleich zu **7a** um zwei Größenordnungen niedriger (3 ms verglichen mit 200 ms, Tabelle 4.3-1) und die zweite um zwei Größenordnungen höher (0.2 ms verglichen mit 1 μ s). In Ethanol wird analog zu Verbindung **7a** nur eine Komponente beobachtet, wobei die Reaktion mit einer Lebensdauer von 5 ms etwas langsamer verläuft. Das unterschiedliche Verhalten dieser zwei Modellverbindungen, die sich nur durch ihre Abgangsgruppe unterscheiden, steht im Widerspruch zu allen oben beschriebenen Daten für Verbindungen vom Typ **1** und **4**, bei denen sich die Acetate und Toluolate ähnlich verhalten haben. Dies kann evtl. auf die große sterische Häufung im Reaktionszentrum zurückgeführt werden.

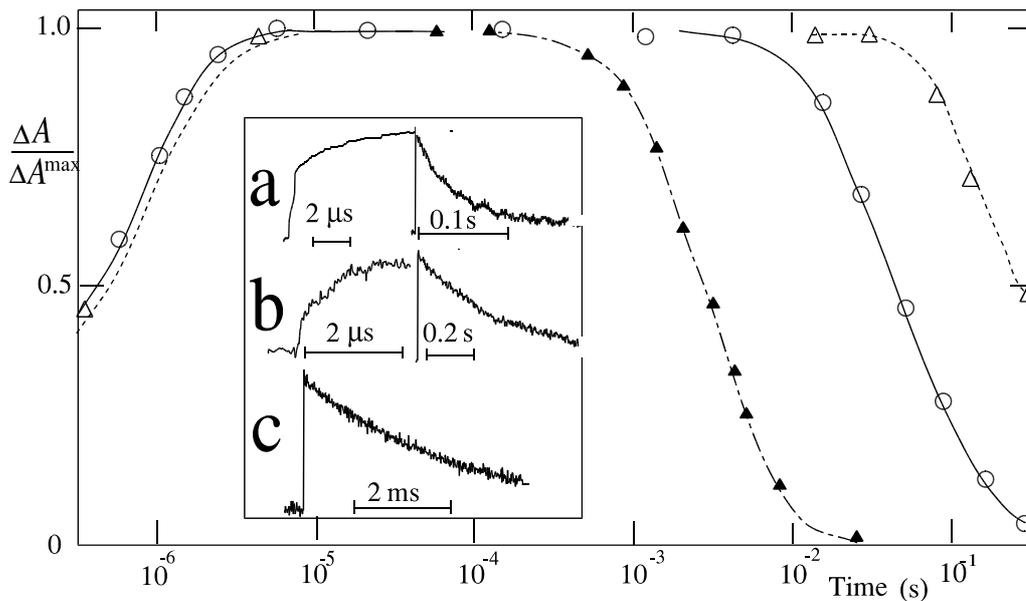


Abbildung 4.3-16: Auftragung der transienten Absorption ΔA_{460} gegen den Logarithmus der Zeit für **7a** in Acetonitril (a, o), trockenem DMSO (b, Δ), und DMSO/Wasser (1:1, c, \blacktriangle).

4.3.7 Verbindung mit fixierter Aminogruppe des Strukturtyps **8**

Bei Verbindung **8a** handelt es sich um ein doppelt verbrücktes, Amino-substituiertes Derivat von **1a**. Daher besitzt es strukturelle Ähnlichkeit zu den doppelt-Donor-substituierten Derivaten **3** und **4**. Wie erwartet wird eine sehr stark bathochrome Verschiebung beobachtet (392 nm, Abb.: 4.3-17). Leider besitzt diese Verbindung nur eine sehr geringe Quantenausbeute (< 0.02 , Tab.: 4.3-4), die durch effizientes IC zum Grundzustand erklärt wird. Es konnte kein Intermediat-Spektrum aufgenommen werden und die Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

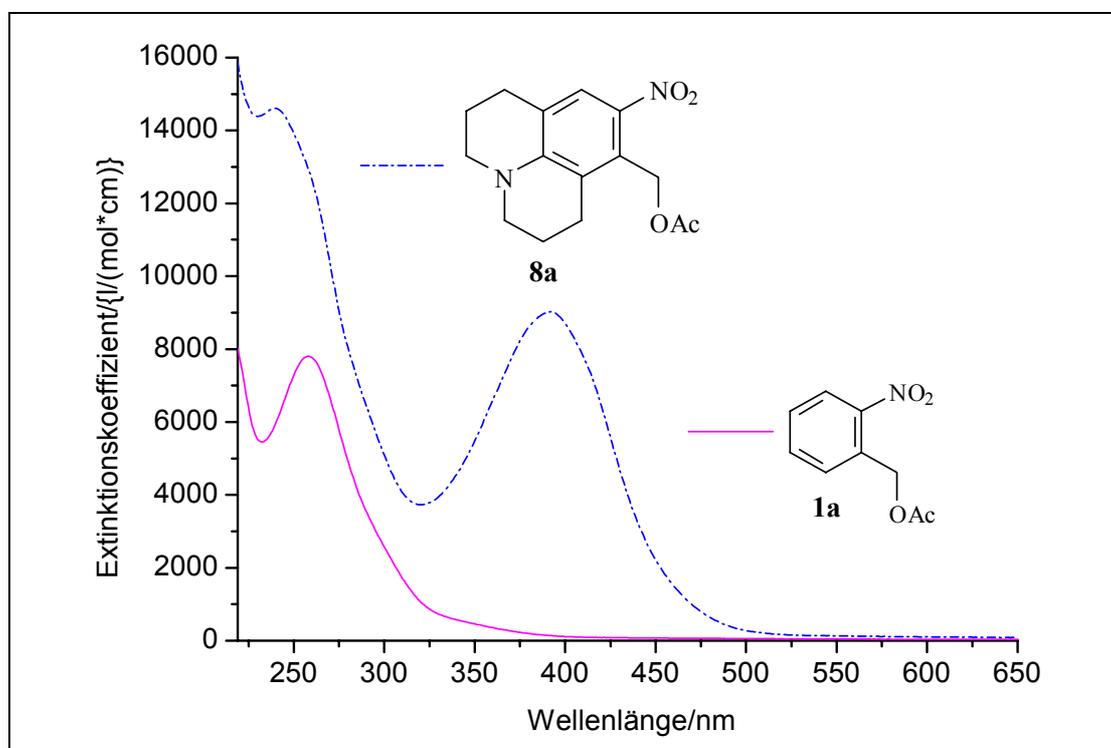


Abbildung 4.3-17: Absorptionsspektren von **1a** und **8a** in Acetonitril.

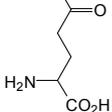
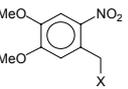
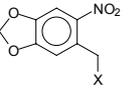
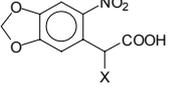
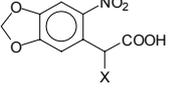
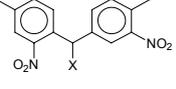
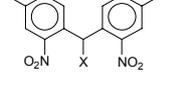
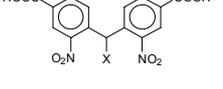
τ_{aci}/ms	Lösungsmittel	Abgangsgruppe							
									
Schutzgruppe		1 2 3 4 5	3 2 3 1 14	6 4 7 4 14	0.03 ^a 0.01 ^a <1 ^a	5 3 6 4 8	b	b	
		1 2 3 4 5					b	b	
		1 2 3 4 5					b	b	
		1 2 3 4 5							
		1 2 3 4 5	d 30 60 50 140	d 30 90 60 100	d 5 ^a	d 40 100 80 160	d d >90 >50 12	d d 5 ^a	d d >50 >50 _d 3 ^a
		1 2 3 4 5	0.015 0.02 0.03 0.01 0.012						
		1 2 3 4 5	0.01 0.02 0.03 0.01 0.016						
	1 2 3 4 5	c 50 200 3 1.2							

Tabelle 4.3-1: Lebensdauer für den monoexponentiellen Zerfall der aci-Nitrointermediate τ_{aci} , die nach Anregung mit einem Excimerlaser bei 308 nm aus den abgebildeten Strukturen erzeugt worden ist (1. Dichlormethan, 2. Acetonitril, 3. Dimethylsulfoxid, 4. DMSO/Wasser (1:1), 5. Ethanol).

^a Ein doppelt exponentielles Zeitgesetz wurde beobachtet.

^b Die Verbindungen wurden nicht synthetisiert und untersucht.

^c Für diese Verbindungen konnte neben dem Transienten für den Triplettzustand (siehe Tabelle 4.3.-2) kein aci-Nitrointermediat beobachtet werden.

^d Für diese Verbindungen konnte im angegebenen Lösungsmittel neben dem Transienten für den Triplettzustand (siehe Tabelle 4.3.-2) kein aci-Nitrointermediat beobachtet werden.

^e Diese Daten konnten wegen zu geringer Löslichkeit nicht bestimmt werden.

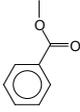
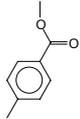
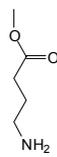
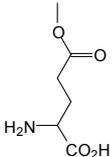
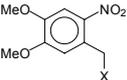
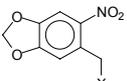
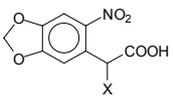
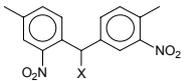
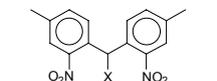
$\tau_T/\mu\text{s}$		Lösungsmittel	Abgangsgruppe				
							
Schutzgruppe		1	a	a	a	b	b
		2					
		3					
		4					
		1	0.7 0.3*	1.0 0.2*	1.1 0.3*	b	b
		2	0.7 0.3*	0.8 0.3*	0.7 0.3*		
		3	2 0.5*	1 0.3*	2 0.3*		
	4	0.3	0.4	0.7			
	1	0.4 0.2*	0.4 0.2*	0.4 0.2*	b	b	
	2	1 0.4*	1 0.4*	1 0.4*			
	3	2 0.3*	3 0.3*	2 0.3*			
	4	0.4	0.5	0.4			
	1	c	c	c	c	c	
	2	0.6 0.3*	0.8 0.3*	0.6 0.3*	1	1	
	3	3 0.3*	3 0.3*	2	1	1	
	4		>2	>2	1	1	
	1	a	b	b	b	b	
	2						
	3						
	4						
	1	a	b	a	b	b	
	2						
	3						
	4						

Tabelle 4.3-2: Triplet-Lebensdauer τ_T , die nach Anregung mit einem XeCl-Excimerlaser aus den abgebildeten Strukturen in Argon gesättigter Lösung erzeugt worden ist (1. Dichlormethan, 2. Dimethylsulfoxid 3. Acetonitril, 4. DMSO/Wasser (1:1))

* Die Werte wurden in Sauerstoff gesättigten Lösungen ermittelt.

^a Für diese Verbindungen konnte kein Transient für den Tripletzustand beobachtet werden.

^b Die Verbindungen wurden nicht synthetisiert und untersucht.

^c Diese Daten konnten wegen zu geringer Löslichkeit nicht bestimmt werden.

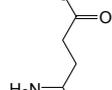
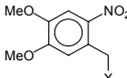
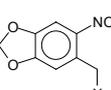
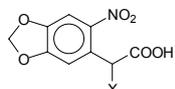
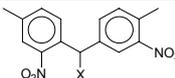
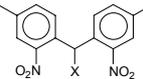
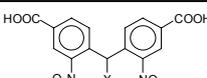
		Abgangsgruppe					
							
Schutzgruppe		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	a	a	a	b	b
		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	0.8 0.5 [0.2]	0.95 0.4 [0.2]	0.9 0.4 [0.2]	b	b
		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	0.9 0.3 [0.1]	0.95 0.3 [0.1]	1.0 0.5 [0.2]	b	b
		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	0.3 <0.1	0.3	0.4	0.3	0.3
		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	a	b	b	b	b
		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	a	b	b	b	b
		ΔA_{TT} Φ_{Δ}	a	b	a	b	b

Tabelle 4.3-3: Die in Dimethylsulfoxid bei 440 nm nach Pulsende gemessenen Werte der Absorptionsänderung (ΔA_{TT}) des Triplett-Transienten wurden normiert ($\Delta A_{TT} = 1$ für **3c**). Ähnliche Werte wurden auch in den Lösungsmitteln Dichlormethan, Acetonitril und DMSO/Wasser (1:1) gemessen.

Die Quantenausbeuten Φ_{Δ} der Singulett-Sauerstoffbildung ($^1\Delta_g$) wurden für die jeweiligen Verbindungen in Sauerstoff gesättigter Lösung gemessen. Die in eckigen Klammern dargestellten Werte wurden in Luft gesättigter Lösung ermittelt.

^a Für diese Verbindungen konnte kein Transient für den Triplettzustand beobachtet werden.

^b Die Verbindungen wurden nicht synthetisiert und untersucht.

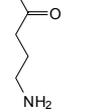
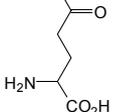
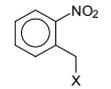
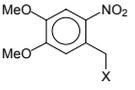
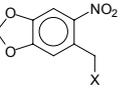
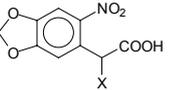
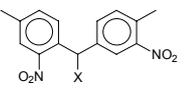
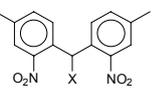
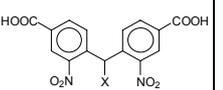
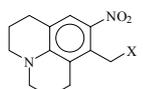
		Abgangsgruppe					
							
Schutzgruppe		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	7.8 2.0 0.1 0.1 3.0	10.3 2.5 0.12 0.1 8.8	15.2 3.1 0.12 0.1 14.0	b b	b b
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	10.7 6.3 0.08 <0.08 2.8	11.0 5.7 0.1 <0.08 8.4	18.1 6.7 0.1 <0.08 12.6	b b	b b
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	11.0 4.5 0.1 <0.08 3.2	13.5 4.7 0.1 <0.08 10.6	19.3 5.1 0.08 <0.08 16.2	b b	b b
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	14.4 6.6 0.23 0.3 3.2	16.2 7.1 0.3 0.3 10.0	20.7 8.7 0.2 0.3 15.0	15.0 5.7 0.2 0.3 15.3	5.1 0.2 0.2 0.2
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	15.8 5.4 0.2 0.2 3.2	b b b b b	b b b b b	b b b b b	b b b b b
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	16.1 5.9 0.2 0.2 10.4	b b b b b	b b b b b	b b b b b	b b b b b
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	21.1 5.2 0.2 0.2 3.2	b b b b b	33.3 6.6 0.11 b b	b b b b b	b b b b b
		$\epsilon_{254}/10^3$ $\epsilon_{308}/10^3$ Φ_d ΔA_{aci} t_R/min	13.4 4.2 <0.02 <0.02 3.2	b b b b b	b b b b b	b b b b b	b b b b b

Tabelle 4.3-4: Die molaren Absorptionskoeffizienten $\epsilon/M^1\text{cm}^{-1}$ sind für $\lambda = 254\text{ nm}$ und $\lambda = 308\text{ nm}$ angegeben. Zusätzlich sind die Quantenausbeuten der Produktbildung Φ_d bei kontinuierlicher Bestrahlung bei 254 nm in Acetonitril gegeben. Der Fehler für diese Messungen beträgt $\pm 12\%$. Des Weiteren sind die transienten Absorptionen für das aci-Nitrointermediat (ΔA_{aci}) bei 410 nm $10\ \mu\text{s}$ nach einem 308 nm Puls sowie die gemessenen Retentionszeiten (t_R/min) für HPLC-Messungen (siehe Kapitel 6.3) aufgeführt.

^a Dieser Wert wurde in DMSO/Wasser (1:1) gemessen.

^b Die Verbindungen wurden nicht synthetisiert und untersucht.

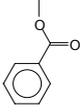
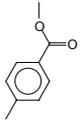
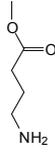
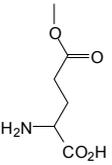
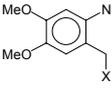
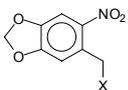
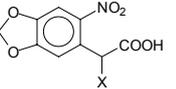
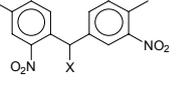
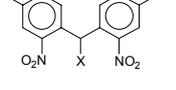
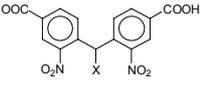
Aktivierungsenergie E_a (kJ mol ⁻¹)		pre-Exponentialfaktor log A_0 (s ⁻¹)		Lösungsmittel		Abgangsgruppe				
										
Schutzgruppe		1	48	11.1*	52	10.8*	50	10.9*	b	b
		2	50	10.9*	51	10.6*	49	10.6*		
		3	50	10.3*	50	10.3*	50	10.4*		
		1	a		a		a		b	b
		2								
		3								
		1	a						b	b
	2			51	10.7*					
	3									
	1	50	10*	50	10*	48	9.8*		a	
	2	50	9.6*	50	9.4*	50	9.4*			
	3	51	9.2*	52	9.4*	51	9.2*	52	10.3*	
	1	50	13*	b		b		b	b	
	2	50	12.9*							
	3	50	13.2*							
	1	50	13*	b		b		b	b	
	2	50	12.9*							
	3	50	13.2*							
	1			b				b	b	
	2	48[44]	9.0*			52[46]	8.5*			
	3	50	11.3*			51	10.7*			

Tabelle 4.3-5: Aktivierungsenergie E_a (kJ mol⁻¹) und *pre-Exponentialfaktor $\log A_0$ (s⁻¹) ermittelt durch eine Auftragung der reziproken Lebensdauer ($1/\tau_{aci}$) gegen die reziproke Temperatur in diversen Lösungsmitteln. (1. Acetonitril, 2. DMSO, 3. Ethanol). Der Fehler beträgt $\pm 8\%$.

Die in eckiger Klammer angegebenen Werte wurden in DMSO/Wasser (1:1) ermittelt.

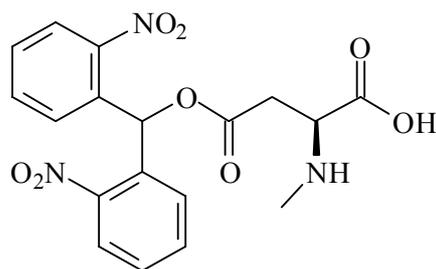
^a Für diese Verbindungen wurden keine Werte ermittelt.

^b Die Verbindungen wurden nicht synthetisiert und untersucht.

5. Zusammenfassung

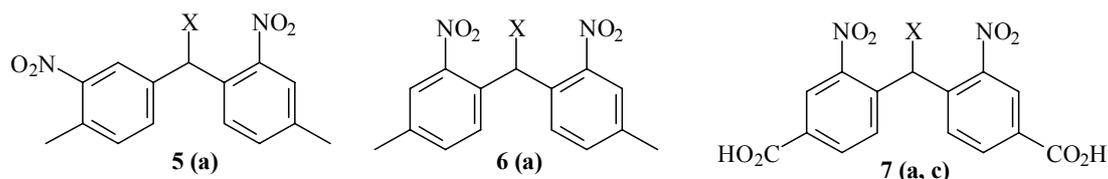
In den letzten 20 Jahren haben sich photolabile Schutzgruppen, als wichtige Werkzeuge in der Biophysik bewährt. Die *o*-Nitrobenzylgruppe ist die bei weitem am stärksten verbreitete photolabile Schutzgruppe, die sich unter Einfluß von Licht wieder abspalten läßt. Solche Neurotransmitter mit photolabiler Schutzgruppe werden als *caged* Neurotransmitter bezeichnet. Diese *caged Compounds* sollen im Vergleich zu den zuvor synthetisierten Systemen Eigenschaften besitzen, welche besser an die Anforderungen einer Untersuchung der Funktionsweise von Neurotransmittern angepaßt sind. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Modellsysteme synthetisiert, die im Speziellen eine Steigerung der Hydrophilie aufweisen sowie weitere Systeme, die den angestrebten Schwerpunkt einer bathochromen Absorption zeigen.

Die Hydrophilie stellt eine notwendige Voraussetzung dar, um derartige Verbindungen im Zellinneren bzw. Zelläußeren Medium lösen zu können. Darüber hinaus wird dadurch auch die Wechselwirkung mit nicht polaren Zellbestandteilen minimiert. Ausgehend von Schutzgruppen, die eine sehr schnelle photolytische Freisetzung der aktiven Substanz ermöglichten, aber den Nachteil ihrer schlechten Löslichkeit mit sich brachten, wurden diese zu neuen Modellsystemen modifiziert, die eine verbesserte Hydrophilie zeigen.



138

Konkret wurde hier das DNB (2,2'-Dinitrobenzhydrol) *caged* NMDA **138** zur weiteren Optimierung herangezogen. Durch Einführung der Carboxygruppen wurde die Hydrophilie dieser Schutzgruppe gesteigert (Typ 7).



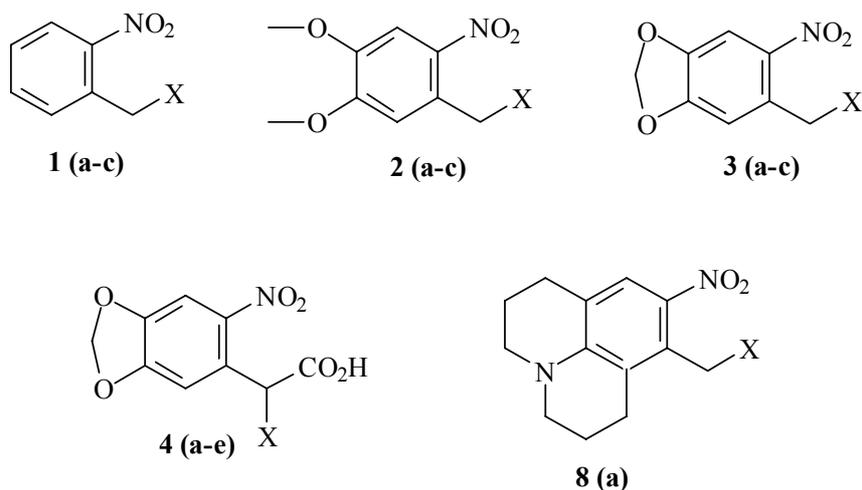
X (Abgangsgruppe) = -Acetat, -*p*-Toluoat

Zum Vergleich wurden Referenzsubstanzen, wie die Verbindung **6a** und ein weiteres Isomer **5a**, mit einer Acetat-Abgangsgruppe synthetisiert. Die Verbindungen **5a** und **6a** verhalten sich in ihren photochemischen Eigenschaften wie aus den Daten für *caged* NMDA **138** vorhergesagt. Dem widerspricht das Verhalten von Verbindung **7a**. So werden in Acetonitril und DMSO zwei Lebensdauer beobachtet. Außerdem beobachtet man innerhalb von 10 μs ein Anwachsen der Absorption bei 460 nm, die auf eine bathochrome Verschiebung der *aci*-Nitroabsorption zurückzuführen ist. Der Grund für dieses Verhalten ist ungeklärt. Eine Begründung für die zwei beobachteten Lebensdauer, sowie für die Verschiebung der Absorption, könnten die komplizierten Deprotonierungs- und Protonierungsgleichgewichte sein. Das Absorptionsmaximum des *aci*-Nitrointermediats liegt unverändert, wie für *caged* NMDA **138**, **5a** und **6a**, bei 460 nm. Im Unterschied zeigt dieses allerdings eine langwellige Schulter. Bei den Aktivierungsenergien ist keine Änderung zu verzeichnen. Das deutlich abweichende Verhalten der α -Carboxyderivate im Vergleich zu den Referenzverbindungen **5a** und **6a** müssen weitere Untersuchungen klären.

Auch zwischen **7a** und **7c** sind deutliche Effekte festzustellen, die auf die unterschiedliche Abgangsgruppe, Acetat bzw. Toluoat, zurückzuführen sind. Dies steht im Gegensatz zu allen zuvor beschriebenen Daten für Systeme des Typs **1** und **4**, bei denen sich die Essigester und Tolylsäureester ähnlich verhalten haben. Hierfür könnte die sterische Häufung im Reaktionszentrum ein Argument darstellen.

Einen weiteren wichtigen Aspekt für die Anwendbarkeit der *caged Compounds* stellt vor allem eine hinreichend bathochrome Absorption dar. Die zuvor synthetisierten *caged Compounds* vom *o*-Nitrobenzyltyp zeigen in dieser Hinsicht nicht das gewünschte Eigenschaftsprofil, da ihre Hauptabsorption typischerweise bei ca. 260 nm liegt. Bei diesen Wellenlängen zeigt biologisches Material noch eine deutliche Absorption. Ziel dieser Arbeit war es, neue möglichst bathochrom

absorbierende *o*-Nitrobenzylschutzgruppen zu synthetisieren, um bei den photochemischen Untersuchungen eine lichtinduzierte Zellschädigung zu vermeiden. Dazu wurden Dimethoxy- (Typ **2**), Methylendioxy (Typ **3** und **4**) sowie Dialkylamino-substituierte (Typ **8**) Derivate als Modellverbindung, für aufschlußreiche Untersuchungen, erfolgreich synthetisiert.



X (Abgangsgruppe) = -Acetat, -Benzoat, -*p*-Toluoat, γ -Aminobutylat, -Glutamat

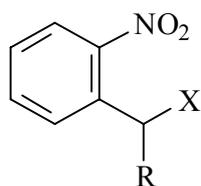
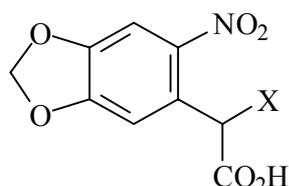
Systeme der Verbindung vom Typ **2** waren zuvor in der Literatur nur unzureichend beschrieben. Um die Verbindungen besser untereinander vergleichen zu können, wurden ebenfalls Derivate der Verbindung vom Typ **1** hergestellt, die das Stammsystem aller Verbindungstypen darstellt. Die Verbindung **8a** zeigt wie geplant eine sehr stark bathochrome Verschiebung (392 nm). Leider besitzt diese nur eine sehr geringe Quantenausbeute (< 0.02), die durch *IC* erklärt wird. Es konnte kein Intermediat-Spektrum aufgenommen werden und die Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

Die UV-Vis-spektroskopische Betrachtungen der Modellsysteme **2**, **3** und **4** in Acetonitril zeigen ebenfalls die erwartete bathochrome Absorption und bilden in guten Ausbeuten das gewünschte Photoprodukt. Zudem wurden während den photochemischen Untersuchungen zusätzlich überraschende Beobachtungen gemacht. Das photochemische Verhalten der Verbindungen vom Typ **2**, **3** und **4** ist deutlich anders als die in dieser Arbeit synthetisierten *o*-Nitrobenzylverbindungen (Typ **1**, **5**, **6** und **7**) sowie die der bisher untersuchten *o*-Nitrobenzyllderivate. Im transienten

Spektrum wurde als Hauptkomponente nicht wie bisher üblich ein *aci*-Nitrointermediat **21** bzw. **22**, sondern ein langlebiger Triplettzustand beobachtet. Dieser Triplettzustand führt nicht zur Produktbildung, sondern tritt in Konkurrenz zur Photoreaktion. Dennoch beobachtet man insbesondere bei den bislang nicht beschriebenen Systemen **3** und **4** noch eine deutliche Photoreaktivität.

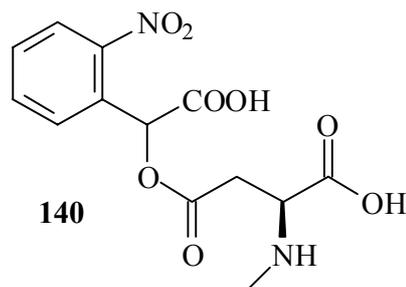
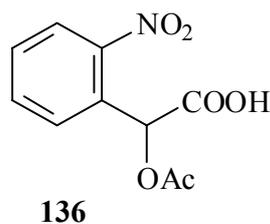
Die genaue Untersuchung der involvierten Triplettzustände in diesen Systemen werden in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen im Rahmen des SFB 663 „Molekulare Antwort bei elektronischer Anregung“ durchgeführt.

Die Geschwindigkeit der Photolyse ist ebenfalls von entscheidender Bedeutung für die Anwendbarkeit der *caged* Verbindung. Es ist bekannt, daß die verschiedenen Substituenten *R* **139** auf die Zerfallsgeschwindigkeit des *aci*-Nitrointermediats durchaus einen großen Einfluß haben. So zeigen *caged Compounds* mit einem α -Carboxylsubstituenten eine veränderte pH-Abhängigkeit der beobachteten Geschwindigkeitskonstanten.

**139****4**

X (Abgangsgruppe) = -Acetat, -Benzoat, -*p*-Toluoat, γ -Aminobutylat, -Glutamat

Bei pH-Werten über fünf wurde z. B. bei α -CNB (α -Carboxy-*o*-nitrobenzyl) *caged* NMDA (*N*-Methyl-*D*-asparaginsäure) **140** ein erwarteter säurekatalysierter Mechanismus, der auf die Protonierung des *aci*-Nitrointermediats **22** zurückzuführen ist, beobachtet. Die Abnahme der Reaktivität bei weiterer Erniedrigung des pH-Wertes wird dagegen durch die Protonierung der Carboxylatgruppe erklärt und ist in Derivaten ohne diese α -Carboxygruppe nicht zu beobachten. Ferner wird durch Einführung einer α -Carboxygruppe eine Erhöhung der Quantenausbeute erreicht. Demzufolge wurden die Modellverbindungen vom Typ **4**, aus der Kombination dieser positiven Eigenschaften, nämlich dem schnellen Zerfall, der bathochromen Absorption und der Erhöhung der Quantenausbeute, synthetisiert.



Weitergehende Untersuchungen zu den physiologischen Eigenschaften der biologisch relevanten Verbindungen **4d** und **4e** konnten im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt werden. Diese werden zur Zeit in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von PD C. Grewer an der Universität Miami (Department of Physiology & Biophysics) durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden um die 50 neue Substanzen und insgesamt 19 Zielverbindungen synthetisiert. Die geplante bathochrome Absorption konnte anhand der Modellsysteme vom Typ **2**, **3**, **4** wie auch **8** erreicht werden. Die dargestellten Ergebnisse lassen hoffen, daß in Zukunft durch Einsatz der bathochrom absorbierenden Schutzgruppen bei kinetischen Untersuchungen in biologischen Systemen, aufschlußreiche Erkenntnisse, ohne jegliche Zellschädigung, über die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkung gewonnen werden können.

6. Experimententeil

6.1 Analysengeräte und Materialien

Folgende Analysengeräte und Materialien wurden zur Isolierung und Charakterisierung der dargestellten Verbindungen eingesetzt:

Kernresonanzspektroskopie:

¹H-NMR-Spektren 200 MHz: Bruker DRX 200

500 MHz: Bruker DRX 500

¹³C-NMR-Spektren 125 MHz: Bruker DRX 500

Infrarotspektroskopie: Bruker Vektor 22, Perkin Elmer 1420

Massenspektrometrie: Varian MAT 311 A (EI)

Ionisierungsenergie: 70 eV, Quellentemperatur bis 250 °C

UV-Vis-Spektroskopie: Perkin-Elmer (Lambda 19),

Dioden Array (Hewlett Packard 8453)

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Folien, Kieselgel 60 auf Aluminium, Fluoreszenzindikator F254 (0.2 mm)

Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm, Merck)

Schmelzpunkte: Reichardt Thermovar

Elementaranalysen: Perkin Elmer Series II CHN-Analyzer 2400
Durchgeführt vom Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

HPLC: UV-Detektor: Shimadzu SPD-M6A,

Pumpe: Gilson-ABimed 305 Pump

Bestrahlungslampe: Hg-Lampe für 254 nm und Xe-Hg 1000 W für 313/366 nm

Laser: Lambda Physik EMG 200 Excimer Laser (XeCl, Pulslänge 20 ns, Energie < 100 mJ)

Digitalisierung: Tektronix 7912AD and 390AD.

Laborgase: Stickstoff oder Argon

6.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle die hier für Synthesezwecke eingesetzten Lösungsmittel sind auf allgemein bekannte Weise getrocknet, bzw. als „pro analyses/wasserfrei“ – Reinheitsgrad eingesetzt worden.

Die bei den säulenchromatographischen Trennungen der Rohprodukte verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor destilliert.

UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen wurden mit Lösungsmitteln spektroskopischer Reinheit durchgeführt.

Alle die in dieser Arbeit dargestellten Modellverbindungen wurden unter Ausschluß von UV-Licht im Kühlschrank sowie die biologisch aktiven *caged* Verbindungen in einer Gefriertruhe gelagert.

6.3 Photophysikalische Messungen

Für die photochemischen Messungen wurden die Lösungsmittel DMSO (p. a.), Dichlormethan (p. a.), Tridest. Wasser, Ethanol und Acetonitril (Uvasol, Merck) verwendet.

Die Reinheit der fertigen *caged Compounds* **1a** – **7** wurde durch HPLC-Analyse (125 x 4.6 mm Inertsil C₁₈ 5 µm Trennsäule) mit Methanol/Wasser (2:1, Volumenverhältnis) als Fließmittel und einer Flußrate von 0.8 ml/min bestätigt.

Transiente Absorptionsspektren

Für die kinetischen Untersuchungen steht als Anregungsquelle ein XeCl-Excimer-Laser (Lambda Physik, EMG 200) zur Verfügung. Dieser erzeugt kurze Pulse von 20 ns mit einer Anregungswellenlänge (λ_{exc}) von 308 nm und einer Energie < 100 mJ. Die Pulsenergie kann durch Drahtnetze abgeschwächt und mit einem Joulemeter bestimmt werden. Senkrecht zum Laserstrahl wird mit einer Xenonquelle weißes Licht zur Messung des Absorptionsspektrums eingestrahlt. Die Strahlung wird hinter der Probe mit einem Monochromator zerlegt und die Intensität mit einem Photomultiplier gemessen. Das Ausgangssignal des Photomultipliers wird wahlweise mit einem schnellen (7912AD) oder langsamen (390 AD) Transientenrekorder von Tektronix aufgezeichnet.

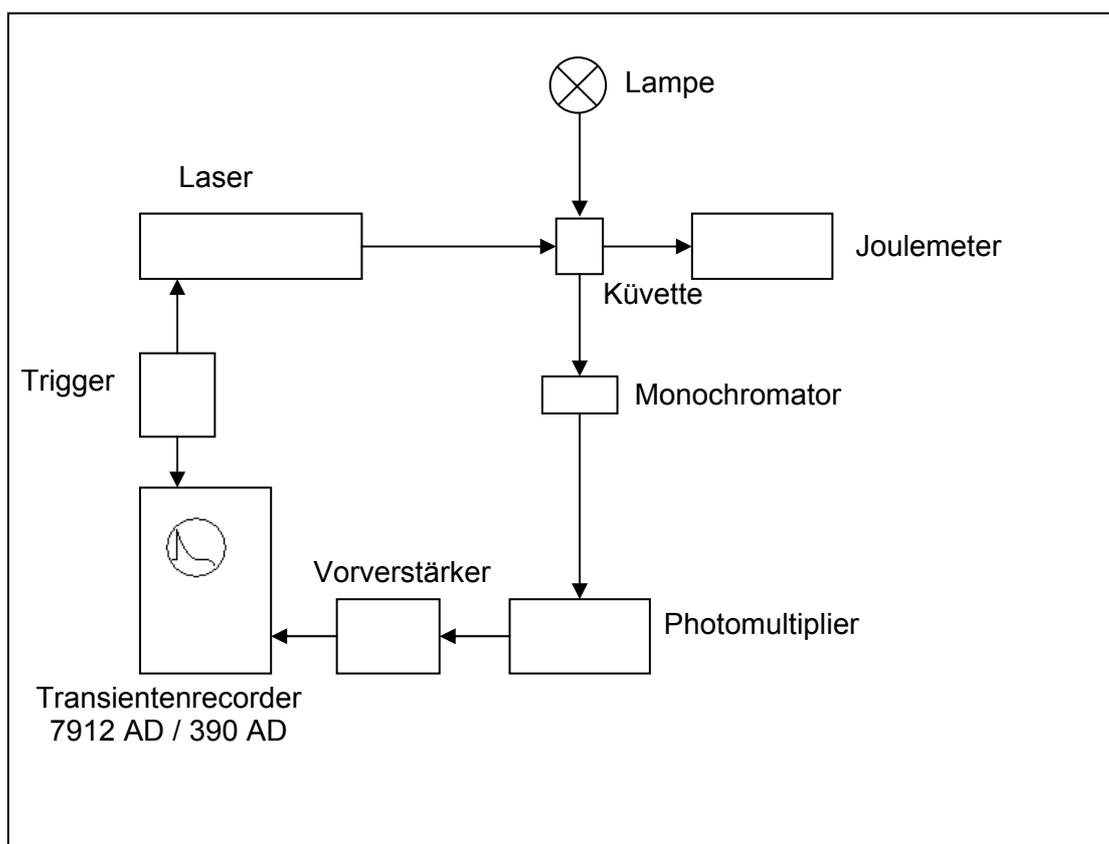


Abbildung 6.3-1: Schematischer Aufbau für die transiente UV-Spektroskopie.

Die Absorbanz der jeweiligen Probe liegt bei der Anregungswellenlänge ($\lambda_{\text{exc}} = 308 \text{ nm}$) zwischen 0.3 und 1.5 für eine 0.1 - 0.5 mM-Lösung.

Bestimmung der Quantenausbeute

Die Quantenausbeute als Funktion der Belichtungszeit für den Zerfall der *caged Compounds 1a – 7* wurde mittels HPLC bestimmt. Hierzu wurden die Proben ($A_{254} = 1.5 - 2$) entweder bei 254 nm oder bei 313 nm mit einer Quecksilberlampe bestrahlt und die Lampenleistung wurde mit einem Uridin/Wasser/Sauerstoff^[132], bzw. einem Aberchrome 540 Aktinometer^[133] bestimmt. Die Retentionszeiten für die verschiedenen Derivate sind in Tabelle 4.3-4 gegeben.

Triplettab absorptionen

Die Triplettab absorptionen ΔA_{TT} wurden relativ zur Triplettab absorption von Benzophenon ($\Delta A_{\text{TT}}^{\text{max}} = 1$, $\epsilon_{\text{max}} \times \Phi_{\text{ISC}} = 6 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) bestimmt.

Singulett-sauerstoffbildung

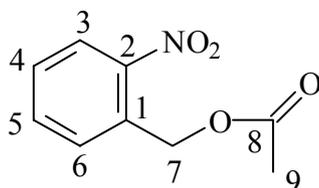
Die Quantenausbeute Φ_{Δ} für die Bildung von Singulett-sauerstoff $\text{O}_2(^1\Delta_{\text{g}})$ wurde relativ zu Phenazin ($\Phi_{\Delta}^{\text{Ref}} = 0.9$) bei einer Absorbanz von 0.8 bei 308 nm gemessen^[134].

Für die Konzentrationen der sauerstoffgesättigten Lösungen in DMSO, Acetonitril und Wasser wurden Werte von 2.2, 9.1 und 1.3 mM angenommen.

6.4 Beschreibung der Versuche

Versuch 1:

Darstellung von (2-Nitrobenzyl)acetat (1a)



Zu einer Lösung aus 1.00 g (6.53 mmol) 2-Nitrobenzylalkohol **49** in 3 ml Pyridin werden unter Lichtausschluß 0.54 ml (7.18 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid bei Raumtemperatur hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung weiter über Nacht gerührt. Im Anschluß werden 10 ml Eiswasser hinzugegeben, nochmals 10 min gerührt und dreimal mit je 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 20 ml Wasser und einmal mit 20 ml verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel von Verunreinigungen befreit und rein erhalten.

Ausbeute: 1.12 g (5.75 mmol) **1a** leicht gelblicher Feststoff (88 %)

$M(\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4) = 195.17 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 37 °C Lit.^[135]: 38 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3098$ (=C-H-Valenz), 2947 und 2854 (-C-H-Valenz), 1738 (-C=O-Valenz), 1612 und 1578 (Ringschwingung), 1524 (-NO₂-Valenz), 1439 und 1382 (-CH₃-Deform.), 1340 (-NO₂-Valenz), 1235, 1051 und 1038 (-C-O-C-Valenz), 924, 861, 799 und 739 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.10$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 7.65 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.59 (d (breit), $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.49 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.51 (s, 2 H, 7-H), 2.16 (s, 3 H, 9-H) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 55.39 % H ber. 4.65 % N ber. 7.18 %

C gef. 55.16 % H gef. 4.66 % N gef. 7.04 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 258 (7900) nm.

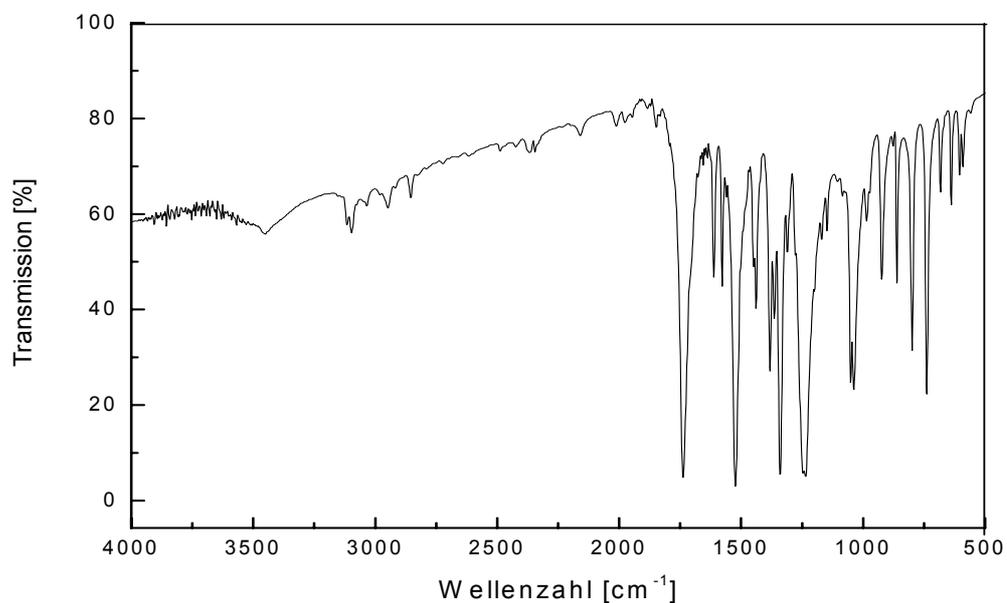
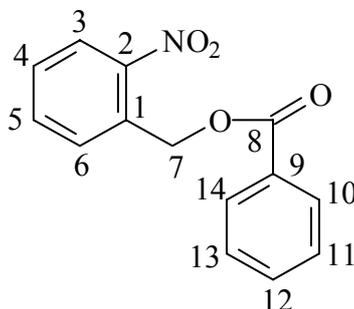


Abbildung 6.4-1: IR-Spektrum (KBr) von **1a**.

Versuch 2:**Darstellung von (2-Nitrobenzyl)benzoat (1b)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 0.77 g (5.0 mmol) 2-Nitrobenzylalkohol **49** in 3 ml Pyridin gelöst. 0.64 ml (5.5 mmol; $d = 1.21 \text{ g/cm}^3$) Benzoylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzugegeben und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Durch die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel wird das Produkt analysenrein erhalten.

Ausbeute: 1.25 g (4.85 mmol) **1b** (97 %)

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4) = 257.25 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 93 - 95 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1718$ (-C=O-Valenz), 1601 und 1578 (Ringschwingung), 1518 und 1339 (-NO₂-Valenz), 1270, 1118, 1068 und 1026 (-C-O-C-Valenz), 990, 860, 793 und 718 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.13$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.68 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7.66 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H, 12-H), 7.52 - 7.45 (m, 3 H, 6-H, 11-H, 13-H), 5.77 (s, 2 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 166.31$ (8-C), 147.99 (2-C), 134.22 (1-C), 133.80 (5-C), 132.76 (12-C), 130.16 (10-C, 14-C), 129.96 (9-C), 129.30 (11-C, 13-C), 129.20 (4-C), 128.96 (6-C), 125.49 (3-C), 63.74 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 65.37 % H ber. 4.31 % N ber. 5.44 %
C gef. 65.49 % H gef. 4.03 % N gef. 5.18 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 228 (21500), 257 (10350) nm.

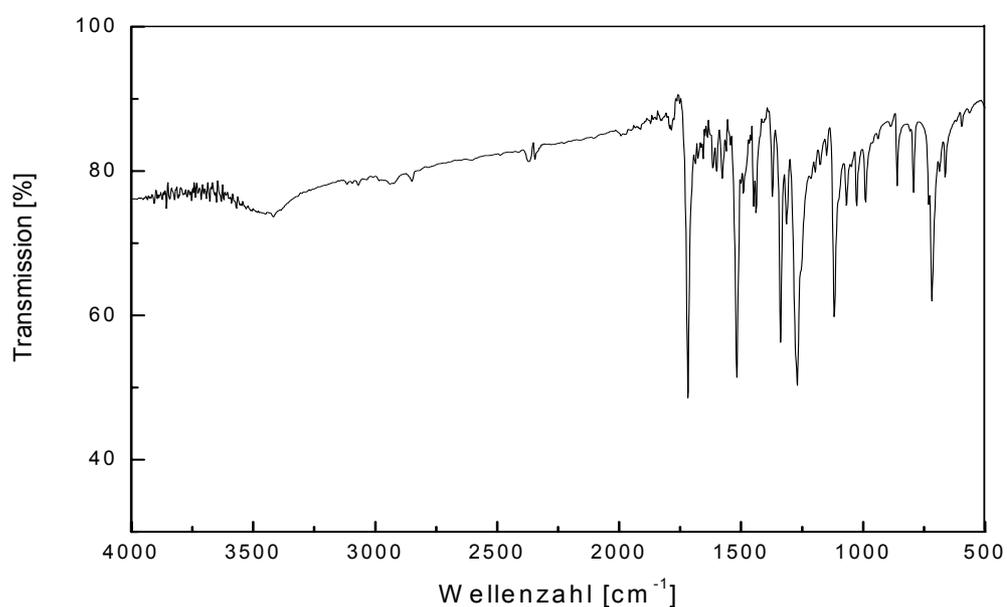
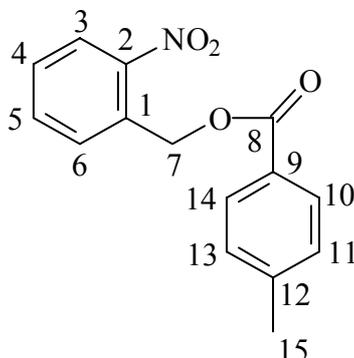


Abbildung 6.4-2: IR-Spektrum (KBr) von **1b**.

Versuch 3:**Darstellung von (2-Nitrobenzyl)-*p*-toluolat (1c)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 0.77 g (5.0 mmol) 2-Nitrobenzylalkohol **49** in 3 ml Pyridin gelöst. 0.73 ml (5.5 mmol; $d = 1.16 \text{ g/cm}^3$) *p*-Toluoylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzugegossen und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt analog V2.

Ausbeute: 1.36 g (5.0 mmol) **1c** (100 %)

$M(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4) = 271.27 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 89 - 90 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 1717$ (-C=O-Valenz), 1610 und 1574 (Ringschwingung), 1528 (-NO₂-Valenz), 1373 (-CH₃-Deform.), 1333 (-NO₂-Valenz), 1282 und 1114 (-C-O-C-Valenz), 995, 858, 753 und 729 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.13$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 8.01 – 7.97 (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.69 – 7.62 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 7.50 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7.28 – 7.26 (m, 2 H, 11-H, 13-H), 5.76 (s, 2 H, 7-H), 2.43 (s, 3 H, 15-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 166.37$ (8-C), 147.97 (2-C), 144.59 (12-C), 134.18 (1-C), 132.97 (5-C), 130.20 (10-C, 14-C), 129.66 (11-C, 13-C), 129.24 (4-C), 129.11 (6-C), 127.21 (9-C), 125.48 (3-C), 63.55 (7-C), 22.11 (15-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 66.41 % H ber. 4.83 % N ber. 5.16 %
C gef. 66.57 % H gef. 4.74 % N gef. 5.00 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 239 (25550) nm.

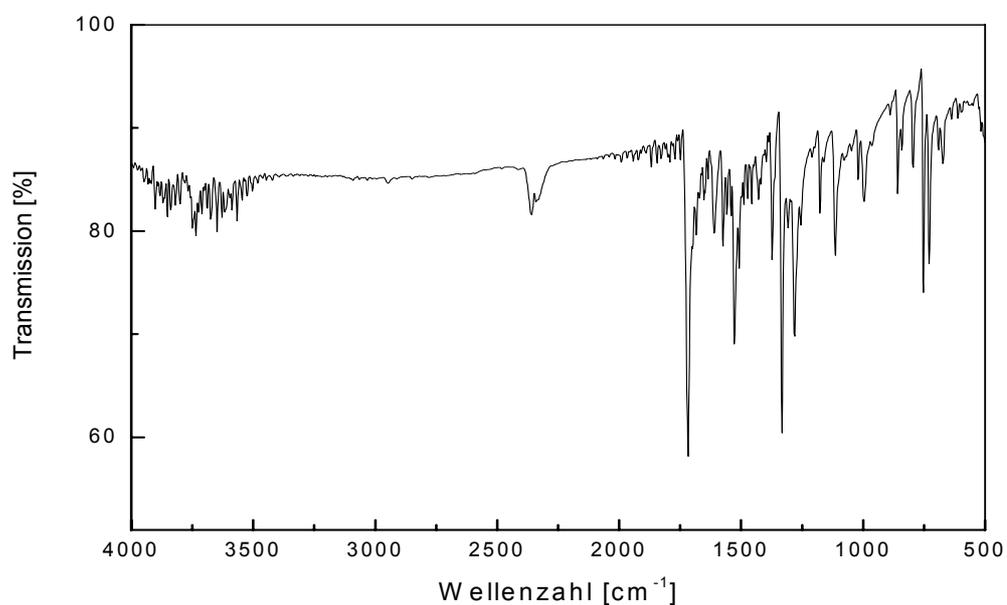
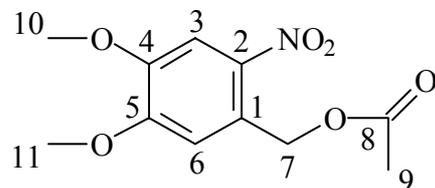


Abbildung 6.4-3: IR-Spektrum (Film) von **1c**.

Versuch 4:**Darstellung von (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)acetat (2a)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 1.07 g (5.00 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol **50** in 5 ml Pyridin gelöst. 0.39 ml (5.5 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzugegeben und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Durch die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) als Laufmittel wird das Produkt analysenrein erhalten.

Ausbeute: 1.25 g (4.9 mmol) **2a** (98 %)

$M(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6) = 255.23 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 161 °C Lit.^[136]: 159 - 160 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3107$ und 3025 (=C-H-Valenz), 2973, 2942 und 2845 (-C-H-Valenz), 1749 (-C=O-Valenz), 1579 (Ringschwingung), 1521 (-NO₂-Valenz), 1462, 1443 und 1385 (-CH₃-Deform.), 1324 (-NO₂-Valenz), 1276, 1220 1069 und 1044 (-C-O-C-Valenz), 983, 929, 861 und 796 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.65$ (s, 1 H, 3-H), 6.94 (s, 1 H, 6-H), 5.44 (s, 2 H, 7-H), 3.92 (s, 3 H, 11-H), 3.89 (s, 3 H, 10-H), 2.10 (s, 3 H, 9-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 169.67$ (8-C), 152.80 (5-C), 147.64 (4-C), 139.46 (2-C), 126.26 (1-C), 109.22 (6-C), 107.61 (3-C), 62.61 (7-C), 55.77 (10-C oder 11-C), 55.74 (10-C oder 11-C), 20.23 (9-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 51.77 % H ber. 5.13 % N ber. 5.49 %
C gef. 51.72 % H gef. 4.83 % N gef. 5.39 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ϵ / [l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 242 (16500), 286 (7800), 342 (6400)
nm.

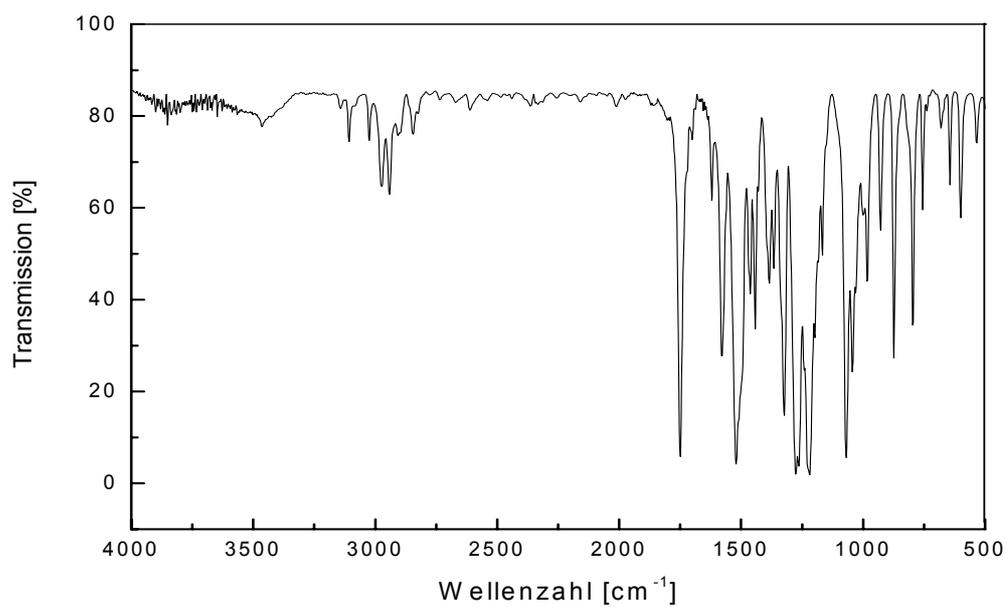
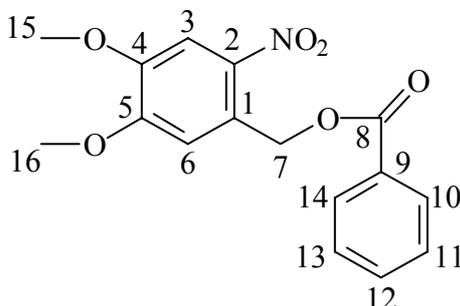


Abbildung 6.4-4: IR-Spektrum (KBr) von **2a**.

Versuch 5:**Darstellung von (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)benzoat (2b)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 213 mg (1.00 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol **50** in 2 ml Pyridin gelöst. 155 mg (1.10 mmol; $d = 1.21 \text{ g/cm}^3$) Benzoylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzugegeben und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Durch die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel wird das Produkt analysenrein erhalten.

Ausbeute: 311 mg (0.98 mmol) **2b** (98 %)

$M(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6) = 317.30 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 112 - 114 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3072$ und 3001 (=C-H-Valenz), 2939 (-C-H-Valenz), 1714 (-C=O-Valenz), 1582 (Ringschwingung), 1522 (-NO₂-Valenz), 1464 , 1430 und 1381 (-CH₃-Deform.), 1326 (-NO₂-Valenz), 1276 , 1221 , 1117 und 1067 (-C-O-C-Valenz), 986 , 887 , 872 und 849 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.10 - 8.07$ (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.74 (s, 1 H, 3-H), $7.61 - 7.57$ (m, 1 H, 12-H), $7.49 - 7.45$ (m, 2 H, 11-H, 13-H), 7.09 (s, 1 H, 6-H), 5.77 (s, 2 H, 7-H), 3.96 (s, 3 H, 15-H), 3.93 (s, 3 H, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 166.36$ (8-C), 153.91 (5-C), 148.69 (4-C), 140.47 (2-C), 133.77 (12-C), 130.09 (9-C), 130.04 (10-C, 14-C), 128.98 (11-C, 13-C), 127.61 (1-C), 110.82 (6-C), 108.69 (3-C), 64.02 (7-C), 56.82 (10-C oder 11-C), 56.77 (10-C oder 11-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 60.57 % H ber. 4.76 % N ber. 4.41 %

C gef. 60.80 % H gef. 4.67 % N gef. 4.52 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 229 (26000), 281 (7200), 342 (6250) nm.

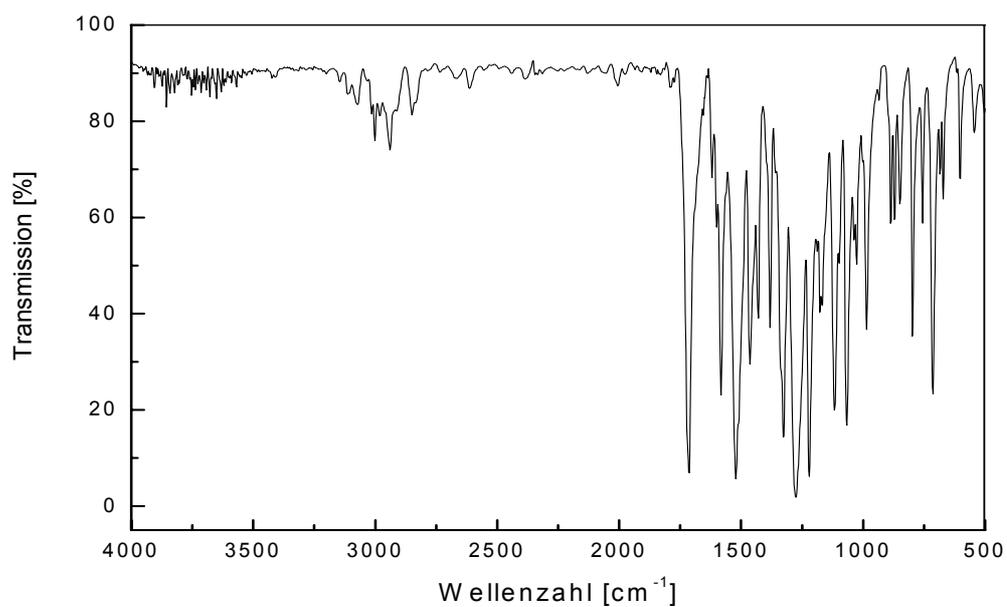
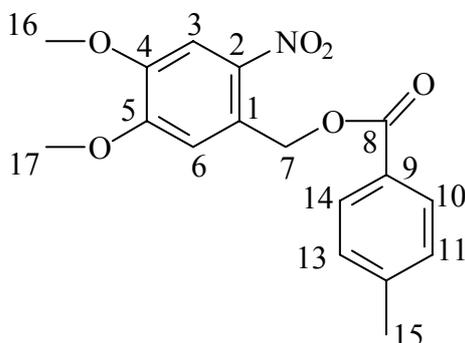


Abbildung 6.4-5: IR-Spektrum (KBr) von **2b**.

Versuch 6:**Darstellung von (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)-*p*-toluoat (2c)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 213 mg (1.00 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol **50** in 2 ml Pyridin gelöst. 170 mg (1.10 mmol; $d = 1.16 \text{ g/cm}^3$) *p*-Toluoylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzuge tropft und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt analog V5.

Ausbeute: 324.7 mg (0.98 mmol) **2c** (98 %)

$M(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6) = 331.33 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 135 - 137 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3017$ (=C-H-Valenz), 2974, 2942 und 2849 (-C-H-Valenz), 1713 (-C=O-Valenz), 1578 (Ringschwingung), 1522 (-NO₂-Valenz), 1464, 1437 und 1382 (-CH₃-Deform.), 1325 (-NO₂-Valenz), 1279, 1219, 1111 und 1069 (-C-O-C-Valenz), 990, 872, 799 und 756 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.00 - 7.97$ (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.74 (s, 1 H, 3-H), 7.28 - 7.25 (m, 2 H, 11-H, 13-H), 7.08 (s, 1 H, 6-H), 5.75 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$, 2 H, 7-H), 3.96 (s, 3 H, 16-H), 3.93 (s, 3 H, 17-H), 2.42 (s, 3 H, 15-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 166.40$ (8-C), 153.91 (5-C), 148.61 (4-C), 144.56 (12-C), 140.40 (2-C), 130.78 (10-C, 14-C), 129.70 (11-C, 13-C), 127.89 (1-C), 127.33 (9-C), 110.66 (6-C), 108.66 (3-C), 63.80 (7-C), 56.81 (16-C oder 17-C), 56.74 (16-C oder 17-C), 22.08 (15-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 61.63 % H ber. 5.17 % N ber. 4.23 %

C gef. 61.87 % H gef. 5.41 % N gef. 4.42 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 241 (34350), 281 (8900), 341 (7000) nm.

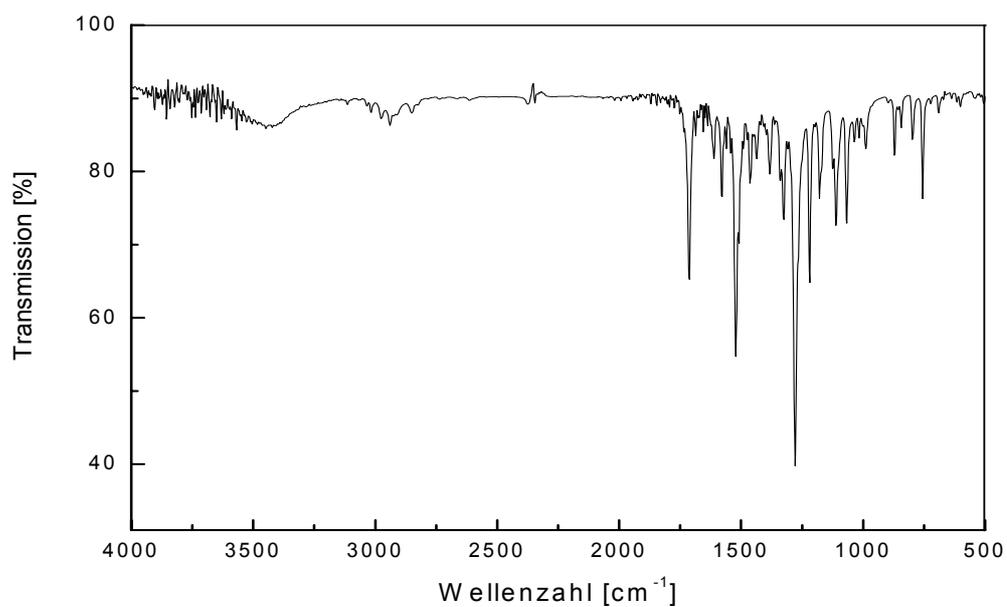
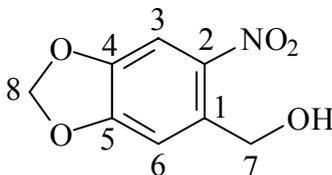


Abbildung 6.4-6: IR-Spektrum (KBr) von **2c**.

Versuch 7:**Darstellung von 4,5-Methylenedioxy-2-nitrobenzylalkohol^[137] (52)**

In einem 50 ml Zweihalskolben werden 2.0 ml rauch. Salpetersäure ($d = 1.52 \text{ g/cm}^3$) in 6 ml Essigsäure p. a. vorgelegt und auf $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es werden 2.0 g (13.2 mmol) 3,4-(Methylenedioxy)benzylalkohol **51** unter Rühren portionsweise so hinzugegeben, dass die Innentemperatur $0 \text{ }^\circ\text{C}$ nicht übersteigt. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Produkt in Form gelbliche Kristalle aus. Der Ansatz wird noch 10 min weiter gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Wasser und einmal mit 10 ml eiskaltem Diethylether gewaschen. Der trockene Feststoff wird in 10 ml warmen Ethanol aufgenommen und die nicht löslichen Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Produkt abfiltriert, säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan als Laufmittel gereinigt und anschließend bei 10^{-2} mbar getrocknet.

Ausbeute: 2.35 g (11.9 mmol) **52** (91 %)

$M(\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_5) = 197.15 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 121 - 123 $^\circ\text{C}$ Lit.^[138]: 122 – 123 $^\circ\text{C}$

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}3300$ (-O-H-Valenz), 3123 und 3078 (=C-H-Valenz), 2919 (-C-H-Valenz), 1618 (-C=C-Valenz), 1505 (-NO₂-Valenz), 1447 (-CH₂-Deform.), 1323 (-NO₂-Valenz), 1274, 1126, 1059 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 923, 890 und 818 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.55$ (s, 1 H, 3-H), 7.10 (s, 1 H, 6-H), 6.07 (s, 2 H, 8-H), 4.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2 H, 7-H), 2.51 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 1 H, -OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 153.10$ (5-C), 147.67 (4-C), 141.91 (2-C), 135.12 (1-C), 109.07 (6-C), 106.17 (3-C), 103.47 (8-C), 63.24 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 48.74 % H ber. 3.58 % N ber. 7.10 %
C gef. 48.70 % H gef. 3.45 % N gef. 6.98 %

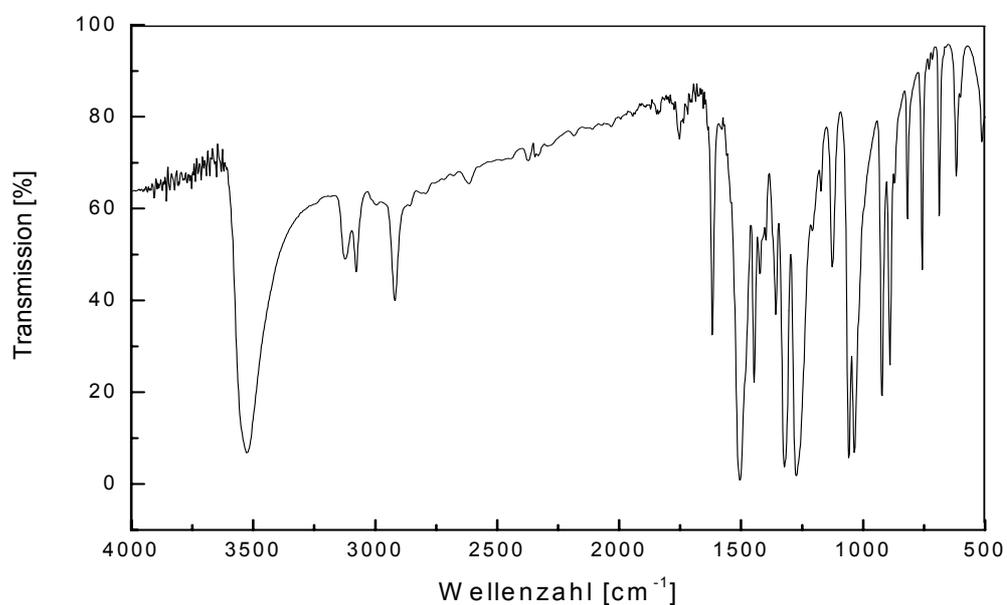
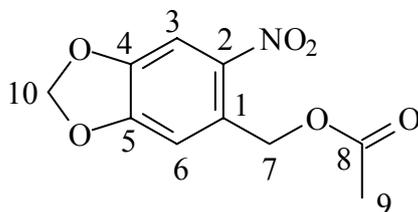


Abbildung 6.4-7: IR-Spektrum (KBr) von 52.

Versuch 8:**Darstellung von (4,5-Methylenedioxy-2-nitrobenzyl)acetat^[139] (3a)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 1.97 g (10.0 mmol) 4,5-(Methylenedioxy)-2-nitrobenzylalkohol **52** in 5 ml Pyridin gelöst. 0.78 ml (11 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzugegeben und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Durch die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel wird das Produkt quantitativ und analysenrein erhalten.

Ausbeute: 2.39 g (10.0 mmol) **3a** gelber Feststoff (100 %)

$M(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_6) = 239.18 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 149 °C Lit.^[138]: 149 – 150 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3069$ (=C-H-Valenz), 2920 (-C-H-Valenz), 1732 (-C=O-Valenz), 1615 (-C=C-Valenz), 1510 (-NO₂-Valenz), 1481 (Ringschwingung), 1448 (-CH₂-Deform.), 1395 (-CH₃-Deform.), 1319 (-NO₂-Valenz), 1263 und 1033 (-C-O-C-Valenz), 904 und 755 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.62$ (s, 1 H, 3-H), 6.99 (s, 1 H, 6-H), 6.13 (s, 2 H, 10-H), 5.45 (s, 2 H, 7-H), 2.17 (s, 3 H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 169.99$ (8-C), 152.17 (5-C), 147.12 (4-C), 140.94 (2-H), 129.40 (1-C), 107.29 (6-C), 105.59 (3-C), 102.88 (10-C), 62.88 (7-C), 20.57 (9-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 50.22 % H ber. 3.79 % N ber. 5.86 %
C gef. 50.19 % H gef. 3.78 % N gef. 5.90 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 242 (16200), 281 (6300), 344 (5900) nm.

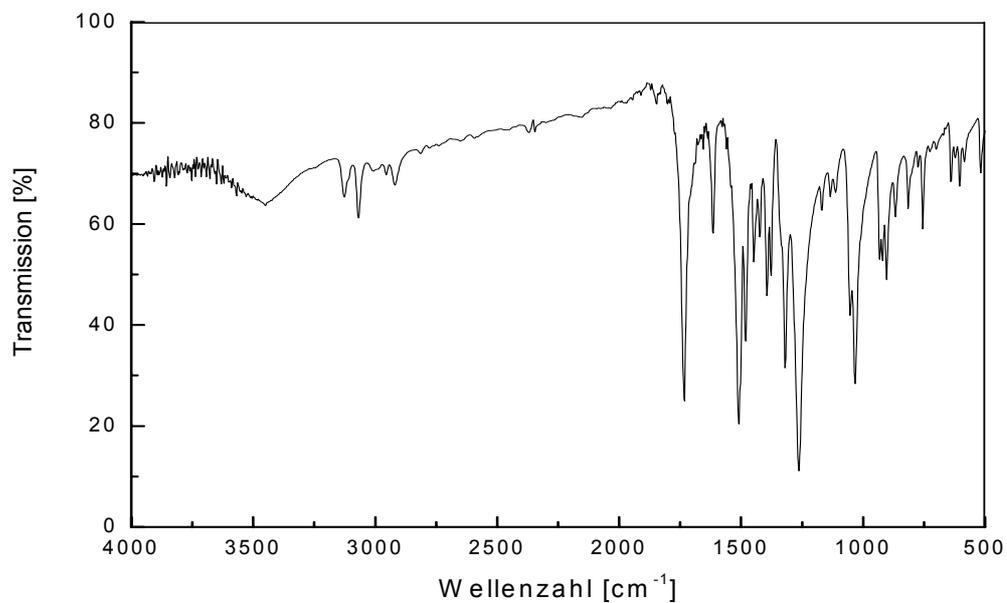
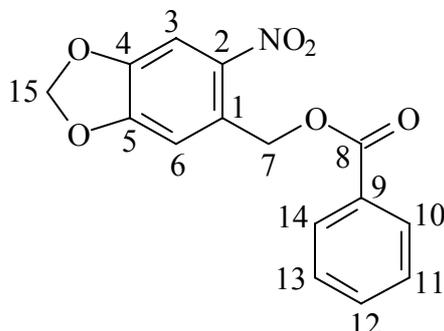


Abbildung 6.4-8: IR-Spektrum (KBr) von **3a**.

Versuch 9:**Darstellung von (4,5-Methylenedioxy-2-nitrobenzyl)benzoat (3b)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 985 mg (5.00 mmol) 4,5-(Methylenedioxy)-2-nitrobenzylalkohol **3b** in 3 ml Pyridin gelöst. 773.0 mg (5.5 mmol; $d = 1.21 \text{ g/cm}^3$) Benzoylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzuge tropft und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Durch die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel wird das Produkt analysenrein erhalten.

Ausbeute: 1.45 g (4.81 mmol) **3b** gelbe Kristalle (97 %)

$M(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_6) = 301.26 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 108 - 110 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3077$ (=C-H-Valenz), 2926 (-C-H-Valenz), 1719 (-C=O-Valenz), 1619 (-C=C-Valenz), 1600 (Ringschwingung), 1516 (-NO₂-Valenz), 1486 (Ringschwingung), 1437 und 1397 (-CH₂-Deform.), 1327 (-NO₂-Valenz), 1273, 1105 und 1038 (-C-O-C-Valenz), 931, 892 und 714 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.11 - 8.08$ (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.65 (s, 1 H, 3-H), 7.62 - 7.58 (m, 1 H, 12-H), 7.50 - 7.45 (m, 2 H, 11-H, 13-H), 7.08 (s, 1 H, 6-H), 6.13 (s, 2 H, 15-H), 5.72 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$, 2 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 164.02$ (8-C), 150.67 (5-C), 145.59 (4-C), 139.63 (2-C), 131.57 (12-C), 128.08 (9-C), 127.88 (10-C, 14-C), 127.67 (1-C), 126.71 (11-C, 13-C), 105.63 (6-C), 104.05 (3-C), 101.32 (15-C), 61.70 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 59.80 % H ber. 3.68 % N ber. 4.65 %
C gef. 59.80 % H gef. 3.52 % N gef. 4.81 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 231 (27450), 272 (7900), 344 (5850) nm.

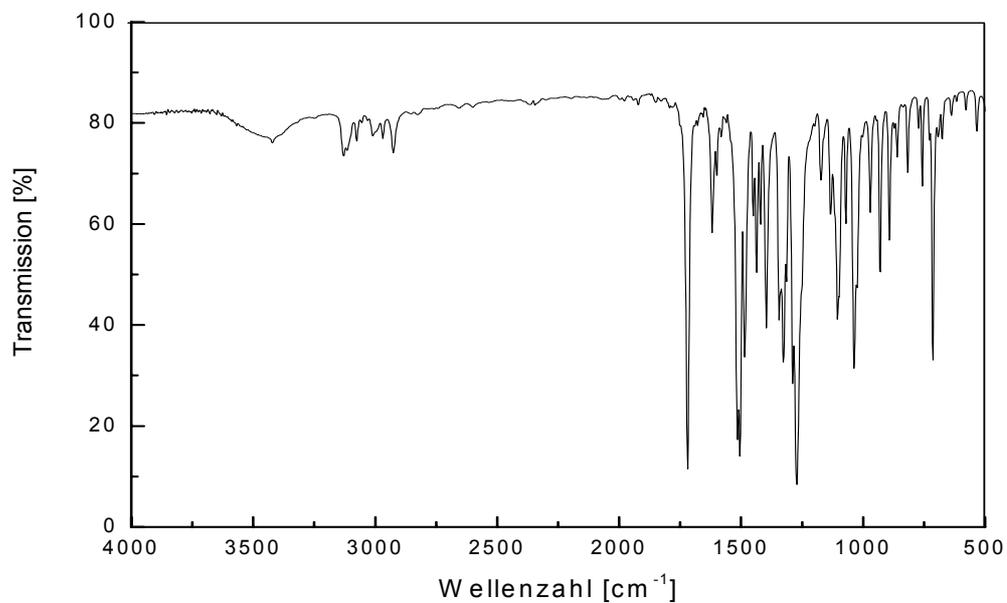
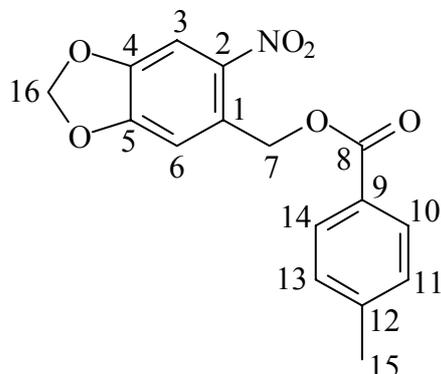


Abbildung 6.4-9: IR-Spektrum (KBr) von **3b**.

Versuch 10:**Darstellung von (4,5-Methylenedioxy-2-nitrobenzyl)-*p*-toluoat (3c)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 985 mg (5.00 mmol) 4,5-(Methylenedioxy)-2-nitrobenzylalkohol **52** in 3 ml Pyridin gelöst. 851 mg (5.50 mmol; $d = 1.16 \text{ g/cm}^3$) *p*-Toluoylchlorid werden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur hinzuge tropft und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Das Produkt wird durch die Reinigung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel säulenchromatographisch analysenrein erhalten.

Ausbeute: 1.54 g (4.90 mmol) **3c** gelbe Kristalle (98 %)

$M(\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6) = 315.28 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 109 - 111 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3076$ (=C-H-Valenz), 2920 (-C-H-Valenz), 1717 (-C=O-Valenz), 1614 (-C=C-Valenz), 1520 (-NO₂-Valenz), 1487 (Ringschwingung), 1435 und 1394 (-CH₂-Deform.), 1337 (-NO₂-Valenz), 1267, 1179, 1104 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 929, 876 und 753 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.0 – 7.96 (m, 2 H, 10-H, 14-H), 7.63 (s, 1 H, 3-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 11-H, 13-H), 7.05 (s, 1 H, 6-H), 6.12 (s, 2 H, 16-H), 5.69 (d, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, 2 H, 7-H), 2.42 (s, 3 H, 15-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.32 (8-C), 152.95 (5-C), 147.79 (4-C), 144.64 (12-C), 141.84 (2-C), 130.57 (1-C), 130.17 (10-C, 14-C), 129.68 (11-C, 13-C), 127.17 (9-C), 107.78 (6-C), 106.24 (3-C), 103.59 (16-C), 63.77 (7-C), 22.09 (15-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 60.95 % H ber. 4.16 % N ber. 4.44 %

C gef. 60.88 % H gef. 4.02 % N gef. 4.59 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{\max} (ϵ / [l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 241 (34250), 344 (6100) nm.

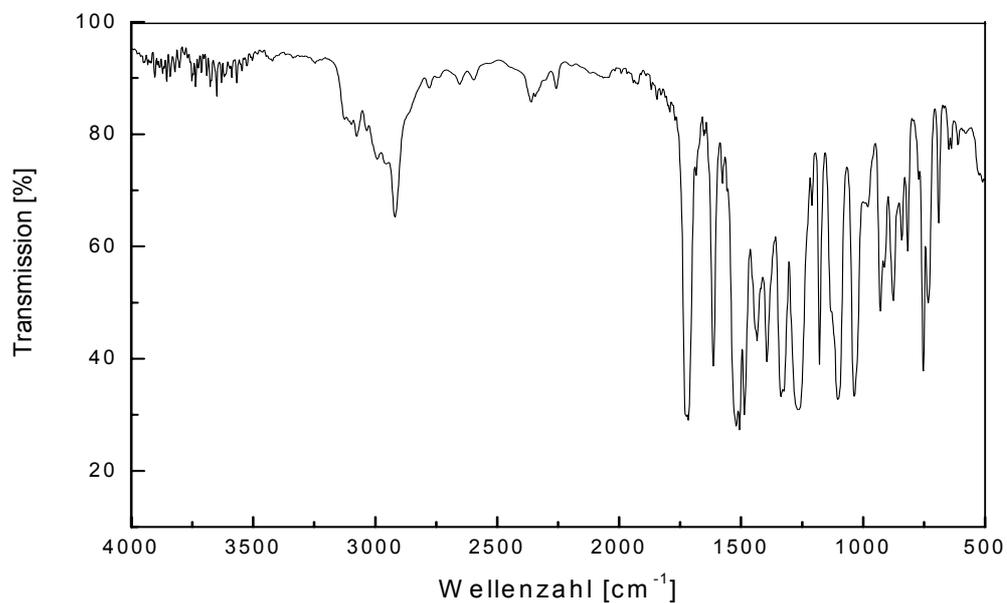
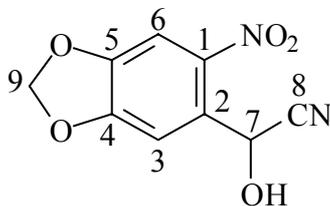


Abbildung 6.4-10: IR-Spektrum (Film) von **3c**.

Versuch 11:**Darstellung von 2-Hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetonitril (54)**

12.88 g (66.00 mmol) 4,5-(Methylenedioxy)-2-nitrobenzaldehyd **53** werden in 80 ml Essigsäure p. a. vorgelegt. Anschließend werden innerhalb von einer Stunde bei Raumtemperatur 13.0 g (0.200 mol) Kaliumcyanid p. a. in 30 ml Wasser unter Rühren langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 80 ml Wasser gegeben und der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 60 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend zweimal mit jeweils 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig einrotiert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel ergibt gelbliche Nadeln.

Ausbeute: 13.87 g (62.4 mmol) **54** gelbliche Kristalle (95 %)

$M(C_9H_6N_2O_5) = 222.16 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 116 °C Lit.^[140]: 119 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3600\text{-}3300$ (-O-H-Valenz), 2914 (-C-H-Valenz), 2248 (-C≡N-Valenz), 1525 (-NO₂-Valenz), 1477 (Ringschwingung), 1424 (-CH₂-Deform.), 1336 (-NO₂-Valenz), 1261, 1066 und 1033 (-C-O-C-Valenz), 922, 889 und 755 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.67$ (s, 1 H, 6-H), 7.36 (s, 1 H, 3-H), 6.21 (s, 2 H, 9-H), 6.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$, 1 H, 7-H), 3.69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$, 1 H, -OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 153.51$ (4-C), 149.40 (5-C), 128.40 (1-C), 117.69 (8-C), 108.55 (3-C), 106.74 (6-C), 104.18 (9-C), 60.97 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 48.66 % H ber. 2.72 % N ber. 12.61 %
C gef. 48.49 % H gef. 2.60 % N gef. 12.47 %

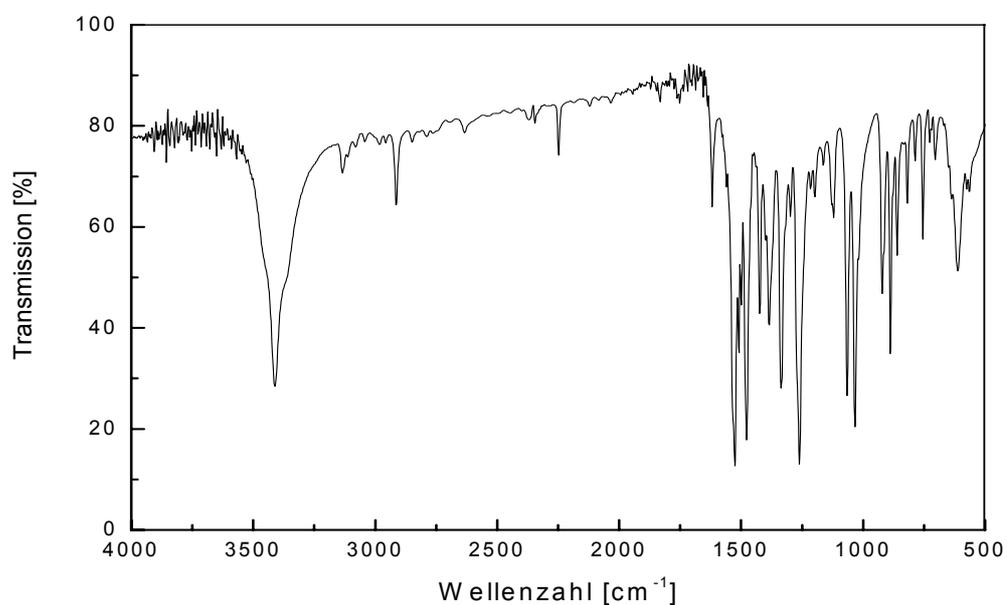
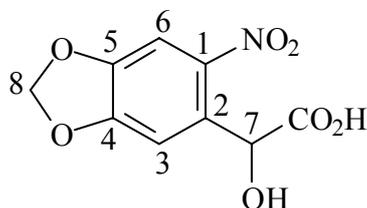


Abbildung 6.4-11: IR-Spektrum (KBr) von 54.

Versuch 12:**Darstellung von 2-Hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure (55)**

In einem 100 ml Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 2.22 g (10.0 mmol) 2-Hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetonitril **54** in 20 ml 20%iger Salzsäure 3 h zum Sieden erhitzt. Der Reaktionsansatz wird nach dem Abkühlen auf 100 g Eis gegossen und der Niederschlag wird abfiltriert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit jeweils 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wird das beigefarbene Rohprodukt aus Chloroform/Ethanol umkristallisiert. Anschließend wird das Produkt für analytische Zwecke an Sephadex LH-20 mit Aceton als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt. Der erhaltene orangegelbe Feststoff wird bei 10^{-2} mbar und Raumtemperatur über mehrere Stunden getrocknet.

Ausbeute: 2.32 g (9.70 mmol) **55** orangegelber Feststoff (97 %)

$M(C_9H_5NO_7) = 239.14 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 181 - 182 °C Lit.^[141]: 181 – 183 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3538$ (-O-H-Valenz), 3067 (=C-H-Valenz), 2924 (-C-H-Valenz), 1721 (-C=O-Valenz), 1520 (-NO₂-Valenz), 1485 (Ringschwingung), 1429 (-CH₂-Deform.), 1350 (-NO₂-Valenz), 1279, 1084 und 1040 (-C-O-C-Valenz), 928, 874 und 741 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): $\delta = 7.44$ (s, 1 H, 6-H), 7.16 (s, 1 H, 3-H), 6.05 und 6.03 (2d, $^2J_{\text{HH}} = ^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H), 5.71 (s, 1 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz): $\delta = 174.82$ ($-\text{COOH}$), 154.06 (4-C), 149.44 (5-C), 143.71 (1-C), 133.87 (2-C), 108.91 (3-C), 106.65 (6-C), 105.24 (8-C), 71.11 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 44.83 % H ber. 2.93 % N ber. 5.81 %
C gef. 44.92 % H gef. 2.98 % N gef. 5.69 %

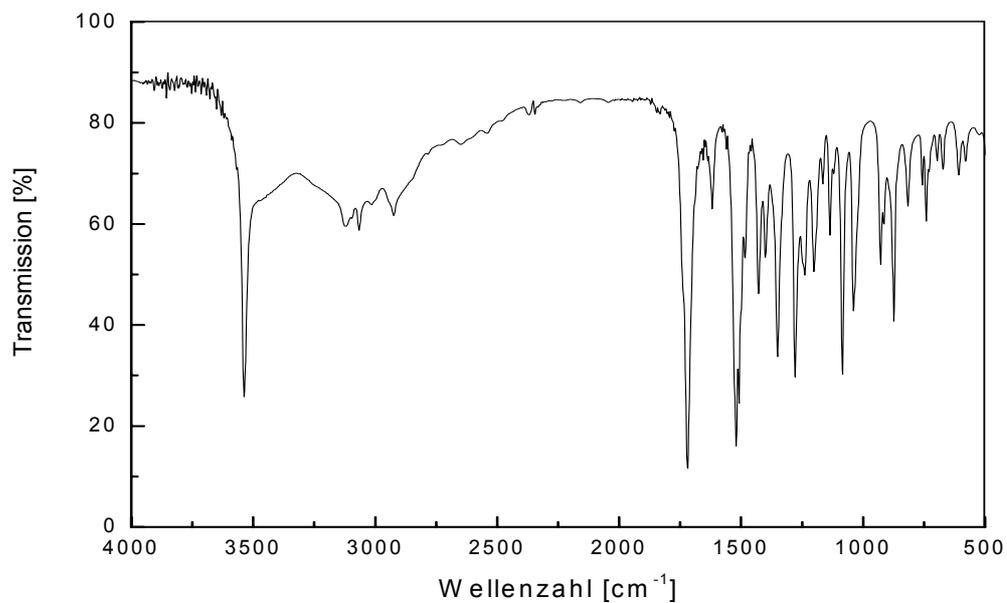
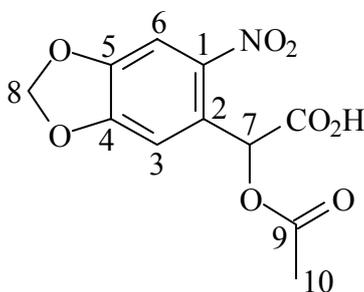


Abbildung 6.4-12: IR-Spektrum (KBr) von 55.

Versuch 13:**Darstellung von 2-Acetoxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure (4a)**

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden zu 1.44 g (6.00 mmol) 2-Hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure **55** unter Rühren bei Raumtemperatur 1.64 ml (18.1 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid vorsichtig hinzugegossen. Danach wird die Reaktionsmischung unter Lichtausschluß auf $40 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bis eine klare Lösung entsteht (30 min) bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluß wird das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert und der Rückstand vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert. Der Ansatz wird zweimal mit jeweils 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit jeweils 20 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bleibt das Produkt als gelbbraunes Öl zurück, aus welchem nach Umkristallisation mit Ethanol über Nacht das gewünschte Produkt ausfällt.

Ausbeute: 1.65 g (5.83 mmol) gelbe Kristalle **4a** (97 %)

$M(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_8) = 283.19 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 152 - 154 $^\circ\text{C}$

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3200 - 2400$ (-O-H-Valenz), 3067 (=C-H-Valenz), 2928 (-C-H-Valenz), 1757 und 1728 (-C=O-Valenz), 1614 (Ringschwingung), 1528 (-NO₂-Valenz), 1495 (Ringschwingung), 1429 (-CH₂-Deform.), 1375

(-CH₃-Deform.), 1340 (-NO₂-Valenz), 1276, 1218 und 1035 (-C-O-C-Valenz), 955, 934, 868 und 759 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.58 (s, 1 H, 6-H), 7.05 (s, 1 H, 3-H), 6.87 (s, 1 H, 7-H), 6.16 (2d, ²J_{HH} = ²J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 8-H), 2.20 (s, 3 H, 10-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.61 (-COOH), 169.74 (9-C), 152.71 (4-C), 148.96 (5-C), 142.85 (1-C), 126.13 (2-C), 108.68 (3-C), 106.49 (6-C), 103.87 (8-C), 70.00 (7-C), 20.95 (10-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 46.65 % H ber. 3.20 % N ber. 4.95 %
C gef. 46.42 % H gef. 3.20 % N gef. 4.84 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε / [l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 241 (17200), 274 (10400), 346 (4600) nm.

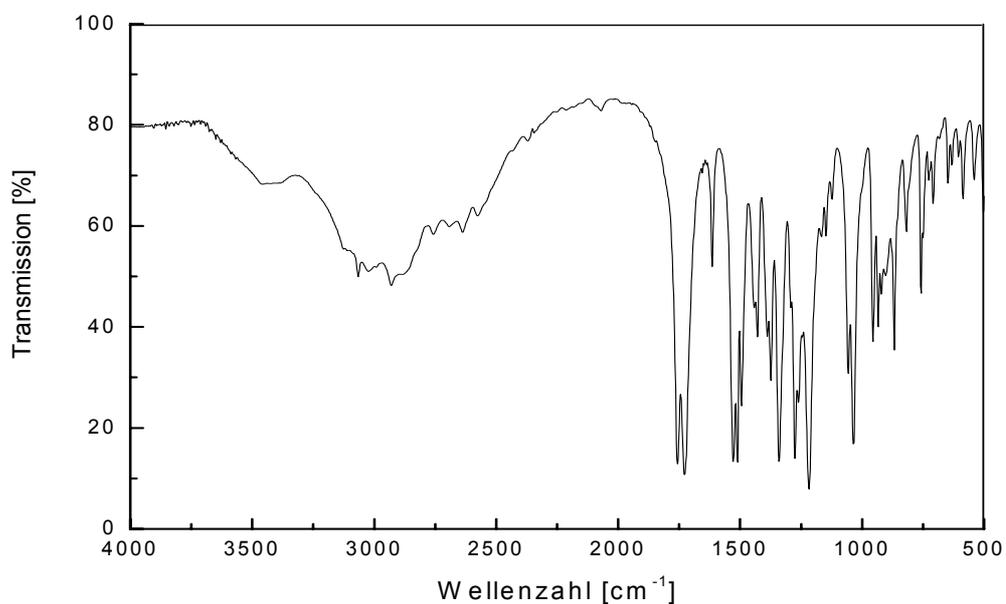
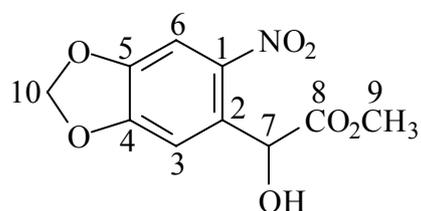


Abbildung 6.4-13: IR-Spektrum (KBr) von **4a**.

Versuch 14:**Darstellung von Methyl-2-hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat (56)**

235 mg (0.980 mmol) 2-Hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure **55** werden in 5 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man einen Tropfen konz. Schwefelsäure p. a. und kocht die Lösung 3 h im Dunkeln unter Rückfluß. Überschüssiges Methanol wird im Vakuum entfernt und der Ester in 10 ml Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit jeweils 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 15 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der hellgelbe Rückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 228 mg (0.89 mmol) **56** (91 %)

$M(C_{10}H_9NO_7) = 255.18 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 124 - 126 °C Lit.^[140]: 124 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3600\text{-}3400$ (-O-H-Valenz), 3111 (=C-H-Valenz), 2970 und 2926 (-C-H-Valenz), 1730 (-C=O-Valenz), 1618 (Ringschwingung), 1520 (-NO₂-Valenz), 1476 (Ringschwingung), 1436 (-CH₂-Deform.), 1368 (-CH₃-Deform.), 1323 (-NO₂-Valenz), 1260, 1132, 1088 und 1030 (-C-O-C-Valenz), 984, 928, 887 und 820 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.55$ (s, 1 H, 6-H), 7.08 (s, 1 H, 3-H), 6.14 (2d, $^2J_{\text{HH}} = ^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 2 H, 10-H), 5.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 1 H, 7-H), 3.75 (s, 3 H, 9-H), 3.62 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 1 H, -OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 172.58$ (-COOH), 152.59 (4-C), 148.33 (5-C), 142.46 (1-C), 130.63 (2-C), 108.97 (3-C), 106.49 (6-C), 103.64 (8-C), 70.57 (7-C), 53.71 (9-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 47.07 % H ber. 3.55 % N ber. 5.49 %
C gef. 46.81 % H gef. 3.45 % N gef. 5.38 %

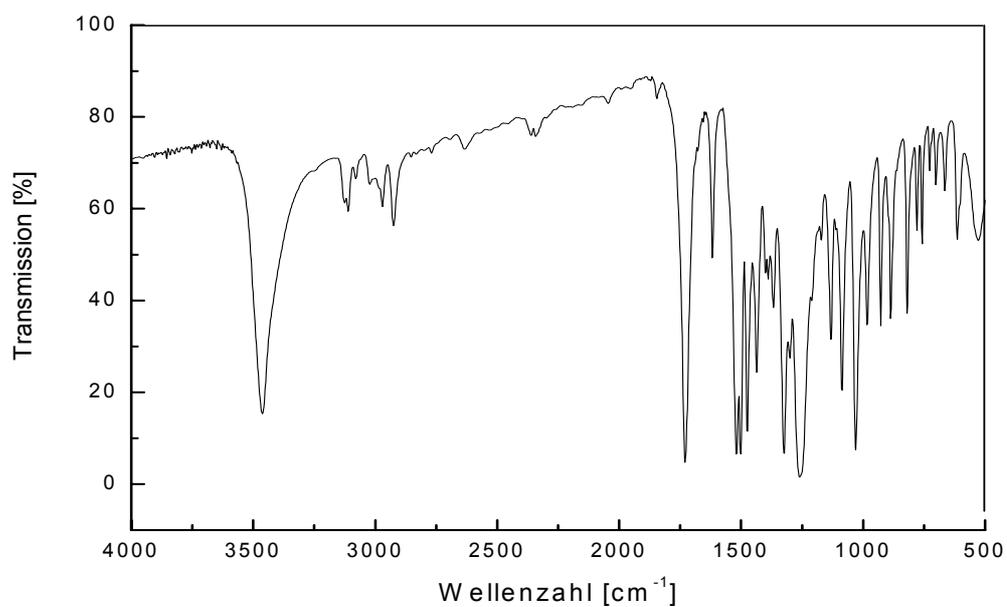
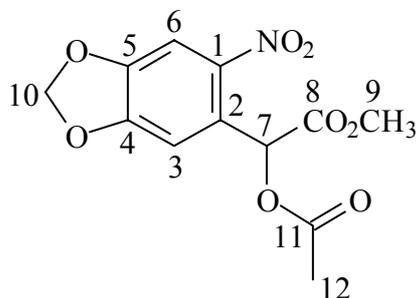


Abbildung 6.4-14: IR-Spektrum (KBr) von **56**.

Versuch 15:**Darstellung von Methyl-2-acetoxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat (57)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V13 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 1.28 g (5.00 mmol) Methyl-2-hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **56** unter Lichtausschluß mit insgesamt 1.10 ml (15.4 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid versetzt. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Elutionsmittel. Das gewünschte Produkt fällt zuerst als gelbes Öl an, welches nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 1.25 g (4.21 mmol) **57** (84 %)

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_8) = 297.22 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 87 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3132$ (=C-H-Valenz), 3061, 2961 und 2936 (-C-H-Valenz), 1763 und 1746 (-C=O-Valenz), 1615 (Ringschwingung), 1526 (-NO₂-Valenz), 1489 (Ringschwingung), 1450, 1427 und 1377 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1331 (-NO₂-Valenz), 1273, 1215, 1066 und 1038 (-C-O-C-Valenz), 970, 936, 914, 883 und 772 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.57$ (s, 1 H, 6-H), 7.01 (s, 1 H, 3-H), 6.84 (s, 1 H, 7-H), 6.15 (2d, $^2J_{\text{HH}} = ^2J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 10-H), 3.75 (s, 3 H, 9-H), 2.20 (s, 3 H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 169.67$ (8-C), 168.55 (11-C), 152.58 (4-C), 148.76 (5-C), 142.91 (1-C), 126.73 (2-C), 108.49 (3-C), 106.43 (6-C), 103.79 (10-C), 70.30 (7-C), 53.41 (9-C), 21.00 (12-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 48.49 % H ber. 3.73 % N ber. 4.71 %
C gef. 48.65 % H gef. 3.91 % N gef. 4.69 %

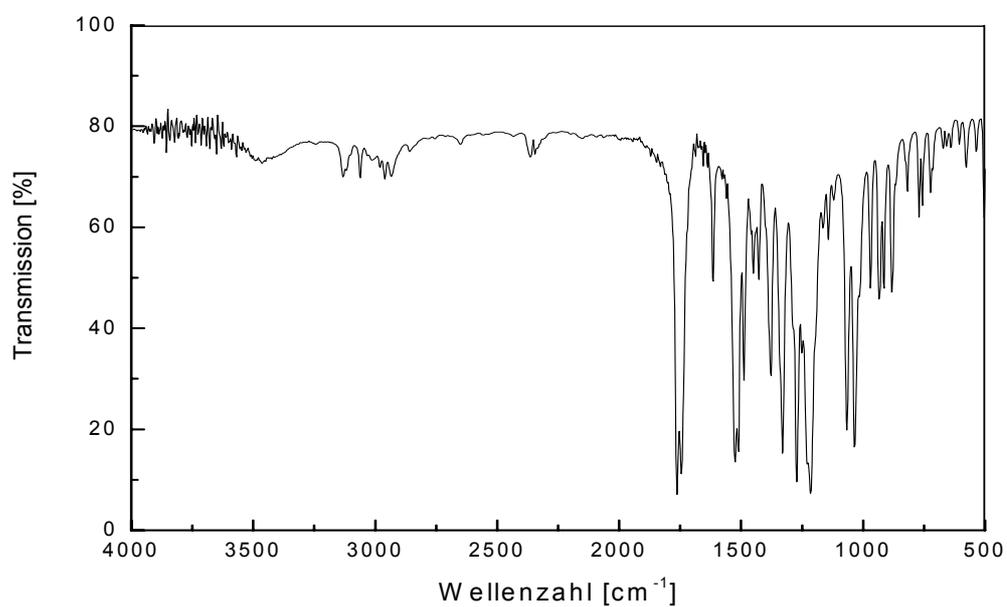
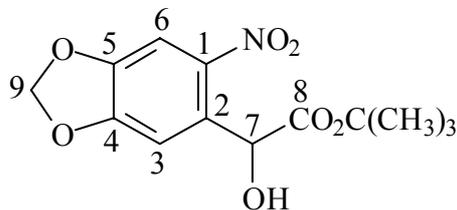
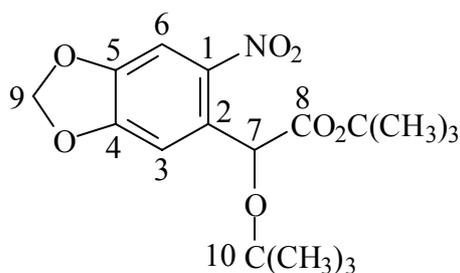


Abbildung 6.4-15: IR-Spektrum (KBr) von 57.

Versuch 16:**Darstellung von *tert*-Butyl-2-hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat (58)****58**

In einem Autoklaven werden 1.50 g (6.27 mmol) 2-Hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure **57** in 50 ml Essigsäure-*tert*-butylester suspendiert. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man unter starkem Rühren 2-3 Spatelspitzen Magnesiumsulfat und 0.25 ml 70%ige Perchlorsäure und verschließt sogleich das Reaktionsgefäß. Die Suspension wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 30 ml Diethylether versetzt. Die Neutralisation erfolgt durch vorsichtiges Zutropfen von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter ständigem Rühren. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase noch dreimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der ölige Rückstand auf Kieselgel 60 säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel aufgereinigt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Trocknen bei 10^{-2} mbar erhält man das Produkt in Form eines hellgelben Feststoffes. Als Nebenprodukt erhält man bei dieser Reaktion in 26%iger Ausbeute das *tert*-Butyl-2-*tert*-butoxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **59**.

**59**

Ausbeute: 1.03 g (3.47 mmol) **58** hellgelber Feststoff (55 %)
M (C₁₃H₁₅NO₇) = 297.26 g/mol
0.58 g (1.64 mmol) **59** hellgelber Feststoff (26 %)
M (C₁₇H₂₃NO₇) = 353.37 g/mol

Schmelzpunkt: 68 - 70 °C **58**

IR (Film) **58**: $\tilde{\nu}$ = 3700-3300 (-O-H-Valenz), 2984 und 2920 (-C-H-Valenz), 1732 (-C=O-Valenz), 1614 (Ringschwingung), 1526 (-NO₂-Valenz), 1485 (Ringschwingung), 1371 (-CH₃-Deform.), 1336 (-NO₂-Valenz), 1263, 1154 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 930, 876, 844 und 819 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **58**: δ = 7.49 (s, 1 H, 6-H), 7.10 (s, 1 H, 3-H), 6.12 (2d, ²J_{HH} = ²J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 9-H), 5.83 (d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.69 (d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1 H, -OH), 1.38 (s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **58**: δ = 171.29 (8-C), 152.26 (4-C), 147.62 (5-C), 141.77 (1-C), 134.08 (2-C), 108.50 (3-C), 105.68 (6-C), 103.34 (9-C), 82.23 (8-CO₂-C(CH₃)₃), 71.40 (7-C, 8-C), 28.11 (8-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

Elementaranalyse (58): C ber. 52.53 % H ber. 5.09 % N ber. 4.71 %
C gef. 52.78 % H gef. 5.02 % N gef. 4.52 %

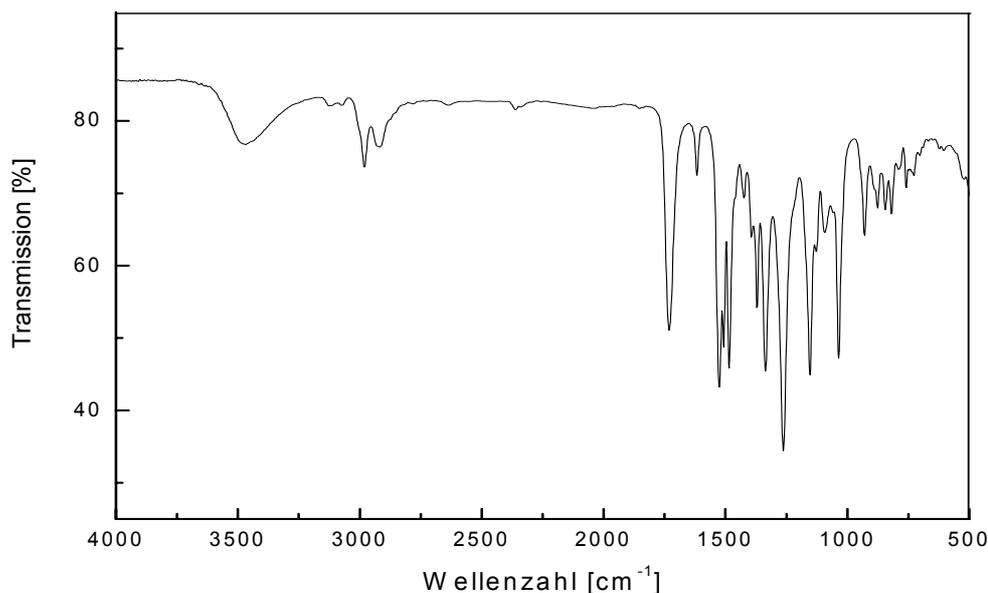


Abbildung 6.4-16: IR-Spektrum (Film) von **58**.

Schmelzpunkt: 59 – 62 °C **59**

IR (Film) 59: $\tilde{\nu}$ = 3113 (=C-H-Valenz), 2978 und 2936 (-C-H-Valenz), 1738 (-C=O-Valenz), 1618 (Ringschwingung), 1526 (-NO₂-Valenz), 1483 (Ringschwingung), 1424 und 1370 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1337 (-NO₂-Valenz), 1262, 1152, 1067 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 934, 891, 849, 820 und 755 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 59: δ = 7.53 (s, 1 H, 6-H), 7.40 (s, 1 H, 3-H), 6.11 (dd, ²J_{HH} = ²J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 9-H), 5.70 (s, 1 H, 7-H), 1.40 (s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃), 1.23 (s, 9 H, -O-C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) 59: δ = 169.86 (8-C), 152.62 (4-C), 147.91 (5-C), 142.68 (1-C), 131.08 (2-C), 108.15 (3-C), 106.37 (6-C), 103.49 (9-C), 84.39 (8-CO₂-C(CH₃)₃), 70.15 (7-C), 28.44 (10-C(CH₃)₃), 28.16 (8-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

Elementaranalyse (59): C ber. 57.78 % H ber. 6.56 % N ber. 3.96 %
C gef. 58.04 % H gef. 6.32 % N gef. 3.79 %

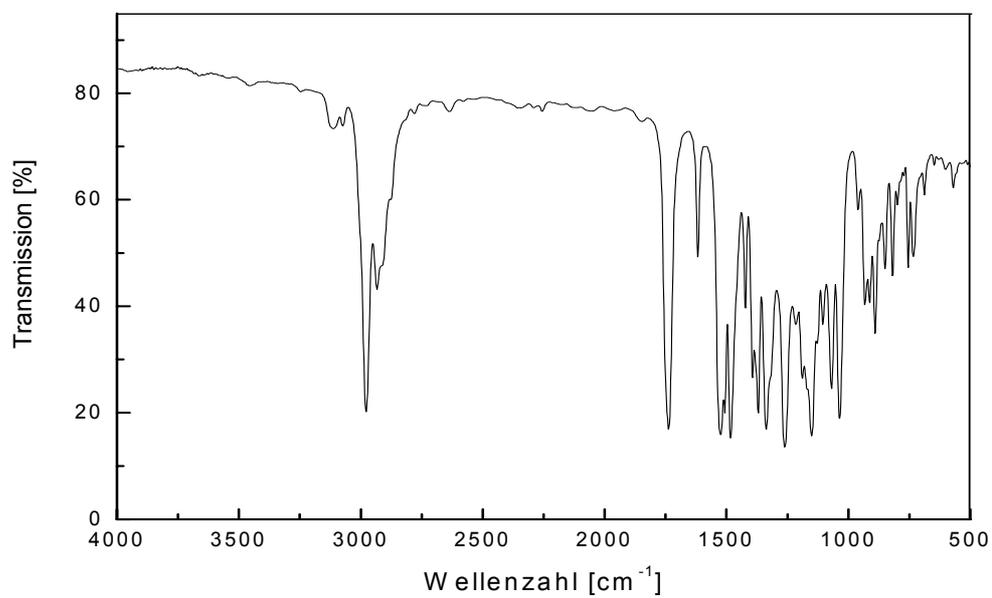
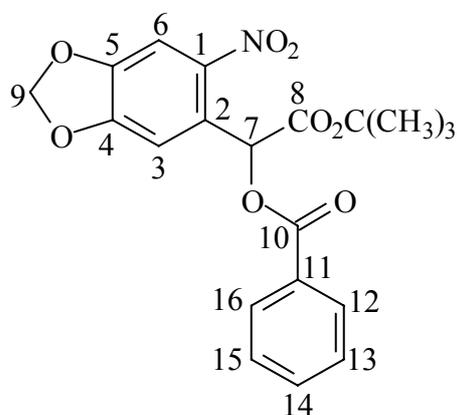


Abbildung 6.4-17: IR-Spektrum (Film) von 59.

Versuch 17:**Darstellung von *tert*-Butyl-2-(benzoyloxy)-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat (60b)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 297 mg (1.00 mmol) *tert*-Butyl-2-hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **58** in 2 ml Pyridin gelöst und unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur mit 0.13 ml (1.1 mmol; $d = 1.21 \text{ g/cm}^3$) Benzoylchlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V1. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel rein erhalten. Nach dem Trocknen bei 10^{-2} mbar erhält man einen schwach gelben Feststoff.

Ausbeute: 397 mg (0.99 mmol) **60b** schwach gelber Feststoff (99 %)

$M(\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8) = 401.37 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 136 - 138 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3071$ (=C-H-Valenz), 2982 und 2918 (-C-H-Valenz), 1732 (-C=O-Valenz), 1616 (Ringschwingung), 1530 (-NO₂-Valenz), 1487 (Ringschwingung), 1452, 1427 und 1371 (-CH₃-Deform.), 1339 (-NO₂-Valenz),

1265, 1154, 1107 und 1038 (-C-O-C-Valenz), 930, 878, 845 und 820 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.12 - 8.09$ (m, 2 H, 12-H, 16-H), 7.63 – 7.59 (m, 1 H, 14-H), 7.58 (s, 1 H, 6-H), 7.49-7.45 (m, 2 H, 13-H, 15-H), 7.12 (s, 1 H, 3-H), 6.96 (s, 1 H, 7-H), 6.14 (2d, $^2J_{\text{HH}} = ^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 2 H, 9 H), 1.44 (s, 9 H, -O-C(CH₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 166.50$ (8-C), 165.03 (10-C), 152.06 (4-C), 148.14 (5-C), 142.57 (1-C), 133.64 (14-C), 129.96 (12-C, 16-C), 129.08 (11-C), 128.59 (13-C, 15-C), 127.08 (2-C), 107.93 (3-C), 106.07 (6-C) 103.32 (9-C), 83.47 (8-CO₂-C(CH₃)₃), 71.17 (7-C), 28.83 (8-CO₂-C(CH₃)₃) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 59.85 % H ber. 4.77 % N ber. 3.49 %
C gef. 60.11 % H gef. 4.80 % N gef. 3.48 %

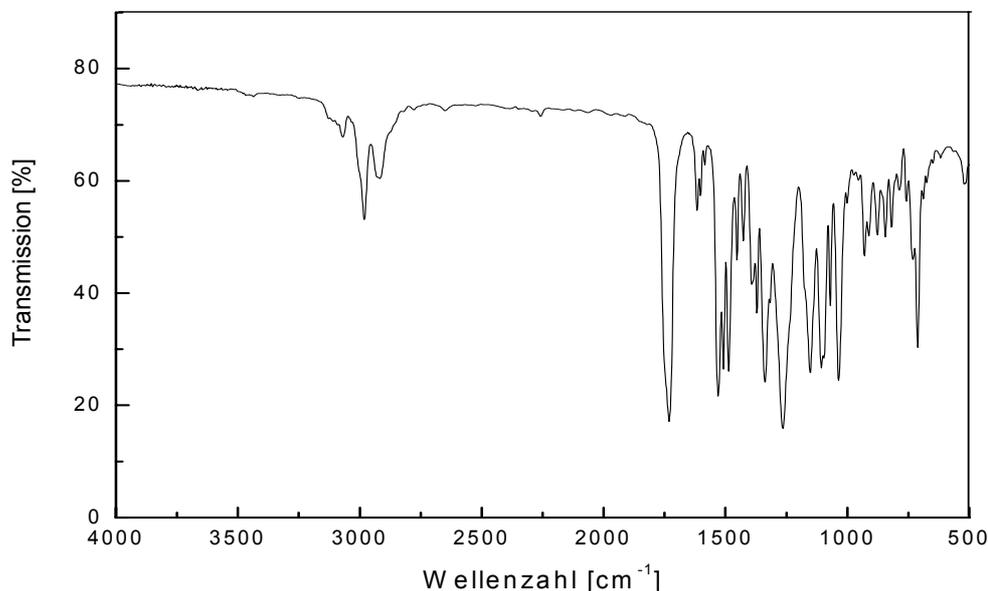
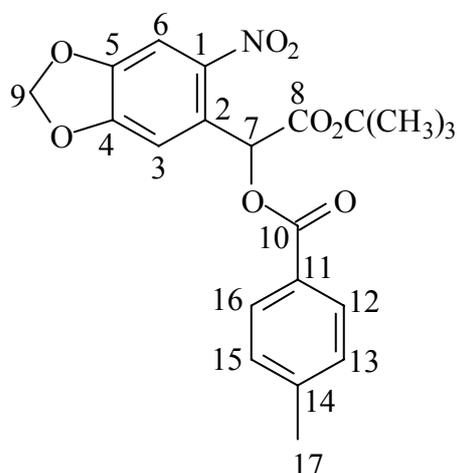


Abbildung 6.4-18: IR-Spektrum (Film) von **60b**.

Versuch 18:**Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)-2-(toluoyloxy)acetat (60c)**

Zu einer Lösung aus 446 mg (1.50 mmol) *tert*-Butyl-2-hydroxy-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **58** in 3 ml Pyridin werden unter Lichtausschluß 0.22 ml (1.65 mmol; $d = 1.16 \text{ g/cm}^3$) *p*-Toluoylchlorid hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 1 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 10 ml Eiswasser hinzugegeben, 10 min gerührt und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 15 ml Wasser und 10 ml verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Das Produkt wird anschließend an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt. Nach dem Trocknen bei 10^{-2} mbar erhält man einen schwach gelben Feststoff.

Ausbeute: 623 mg (1.50 mmol) **60c** schwach gelber Feststoff (100 %)

$M(\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_8) = 415.40 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 131 - 133 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3071 (=C-H-Valenz), 2982 und 2924 (-C-H-Valenz), 1730 (-C=O-Valenz), 1613 (Ringschwingung), 1530 (-NO₂-Valenz), 1487 (Ringschwingung), 1427 und 1371 (-CH₃-Deform.), 1339 (-NO₂-Valenz), 1265, 1153, 1099 und 1038 (-C-O-C-Valenz), 912, 877, 845 und 820 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.01 – 7.97 (m, 2 H, 12-H, 16-H), 7.57 (s, 1 H, 6-H), 7.29 – 7.25 (m, 2 H, 13-H, 15-H), 7.12 (s, 1 H, 3-H), 6.95 (s, 1 H, 7-H), 6.13 (2d, ²J_{HH} = ²J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 9-H), 2.42 (s, 3 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, -O-C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.60 (8-C), 165.06 (10-C), 152.07 (4-C), 148.09 (5-C), 144.50 (1-C), 142.52 (14-C), 130.00 (12-C, 16-C), 129.30 (13-C, 15-C), 127.29 (11-C), 126.31 (2-C), 107.88 (3-C), 106.02 (6-C), 103.31 (9-C), 83.37 (8-CO₂-C(CH₃)₃), 71.07 (7-C), 27.82 (8-CO₂-C(CH₃)₃), 21.74 (17-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 60.72 % H ber. 5.10 % N ber. 3.37 %
C gef. 61.00 % H gef. 5.24 % N gef. 3.29 %

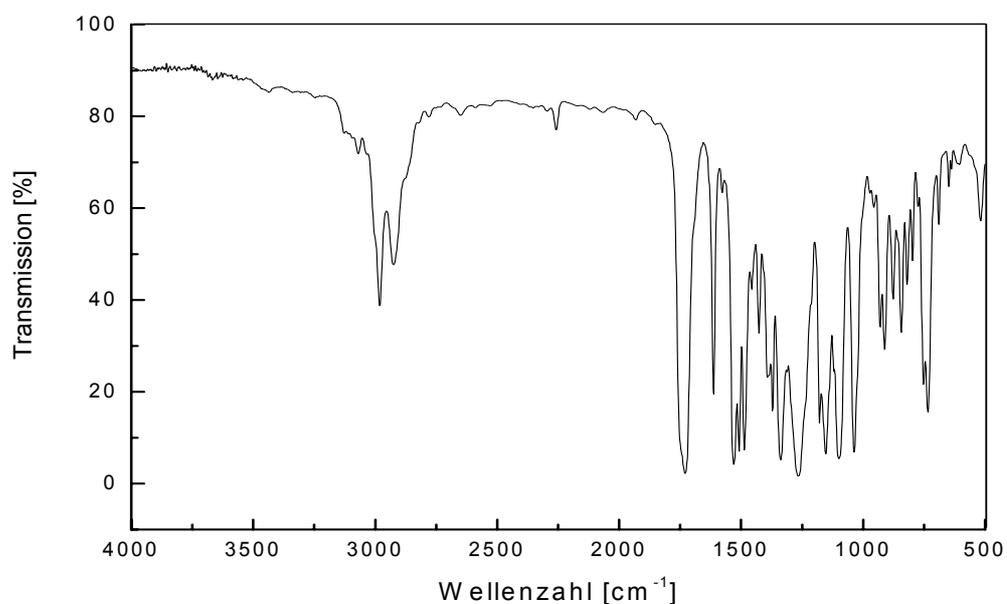
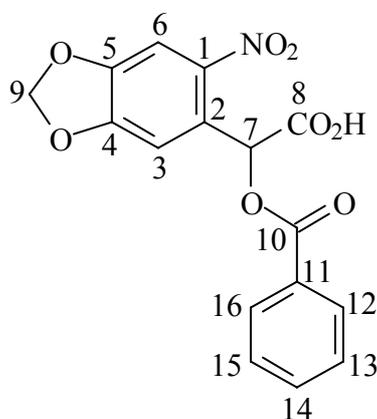


Abbildung 6.4-19: IR-Spektrum (Film) von **60c**.

Versuch 19:**Darstellung von 2-(Benzoyloxy)-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure (4b)**

Eine Lösung aus 470 mg (1.17 mmol) *tert*-Butyl-2-(benzoyloxy)-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat **60b** in 30 ml Dichlormethan und 6 ml TFA werden unter Stickstoffatmosphäre und Lichtausschluß 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der größte Anteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 ml Toluol aufgenommen. Nach erneutem Einengen des Lösungsmittels wird dieser Vorgang ein zweites mal wiederholt. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 mit Aceton als Elutionsmittel.

Ausbeute: 347 mg (1.00 mmol) **4b** (86 %)

$M(C_{16}H_{11}NO_8) = 345.27 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 80 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3600\text{-}2700$ (-O-H-Valenz), 2921 (-C-H-Valenz), 1726 (-C=O-Valenz), 1618 (Ringschwingung), 1528 und 1508 (-NO₂-Valenz), 1489 (Ringschwingung), 1427 und 1389 (-CH₃-Deform.), 1339 (-NO₂-Valenz), 1265, 1094 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 930, 878 und 804 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 7.99 - 7.95$ (m, 2 H, 12-H, 16-H), 7.66 – 7.61 (m, 1 H, 14-H), 7.64 (s, 1 H, 6-H), 7.51-7.47 (m, 2 H, 13-H, 15-H), 7.26 (s, 1 H, 3-H), 6.81 (s, 1 H, 7-H), 6.20 (s, 2 H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 168.80$ (8-C), 164.88 (10-C), 152.20 (4-C), 148.55 (5-C), 142.68 (1-C), 134.33 (14-C), 129.87 (12-C, 16-C), 129.60 (11-C), 129.25 (13-C, 15-C), 125.88 (2-C), 108.64 (3-C), 105.96 (6-C) 104.21 (9-C), 70.47 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 55.66 % H ber. 3.21 % N ber. 4.06 %

C gef. 55.79 % H gef. 3.65 % N gef. 3.67 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 229 (28600), 273 (12900), 352 (4600) nm.

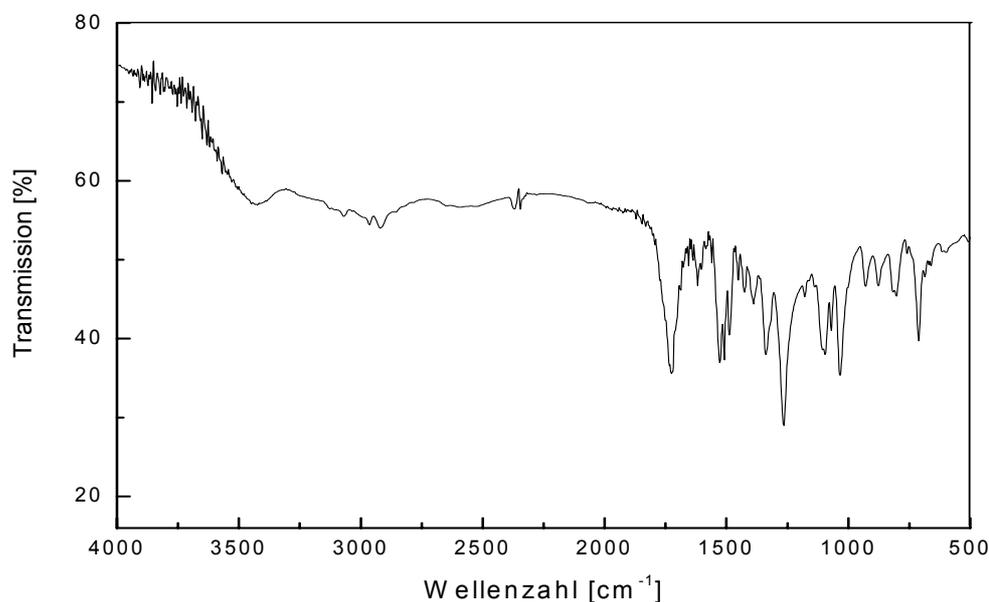
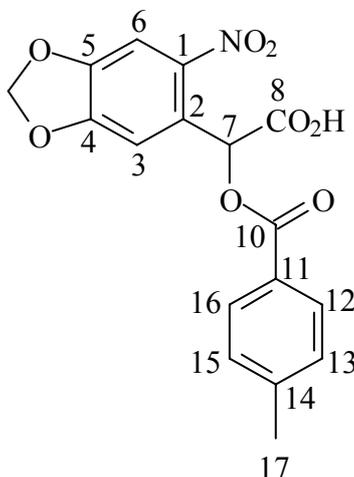


Abbildung 6.4-20: IR-Spektrum (KBr) von **4b**.

Versuch 20:**Darstellung von 2-(4,5-Methylenedioxy-2-nitrophenyl)-2-(toluoyloxy)essigsäure (33)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V19 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 270 mg (0.650 mmol) *tert*-Butyl-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)-2-(toluoyloxy)acetat **60c** in 16 ml Dichlormethan gelöst und mit insgesamt 4 ml TFA versetzt. Die Reaktionszeit beträgt 16 h unter Lichtausschluß und Stickstoffatmosphäre. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 mit Aceton als Elutionsmittel.

Ausbeute: 203 mg (0.57 mmol) **4c** (87 %)

$M(C_{17}H_{13}NO_8) = 359.29 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 78 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}3200$ (-O-H-Valenz), 2924 (-C-H-Valenz), 1726 (-C=O-Valenz), 1613 (Ringschwingung), 1530 (-NO₂-Valenz), 1487 (Ringschwingung), 1427 und 1389 (-CH₃-Deform.), 1337 (-NO₂-Valenz), 1265, 1181, 1103 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 928, 878, und 752 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): $\delta = 7.86 - 7.82$ (m, 2 H, 12-H, 16-H), 7.48 (s, 1 H, 6-H), 7.22 – 7.19 (m, 2 H, 13-H, 15-H), 7.06 (s, 1 H, 3-H), 6.87 (s, 1 H, 7-H), 6.07 (s, 2 H, 9-H), 2.30 (s, 3 H, 17-H) ppm.

¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz): $\delta = 171.14$ (8-C), 166.95 (10-C), 154.02 (4-C), 150.37 (5-C), 146.45 (1-C), 144.53 (14-C), 131.33 (12-C, 16-C), 130.81 (13-C, 15-C), 128.02 (11-C), 127.96 (2-C), 109.51 (3-C), 107.09 (6-C), 105.59 (9-C), 71.96 (7-C), 22.09 (17-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 56.83 % H ber. 3.65 % N ber. 3.90 %

C gef. 56.89 % H gef. 3.95 % N gef. 3.65 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{\max} ($\epsilon / [l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}]$) = 237 (34150), 272 (15500), 361 (4200) nm.

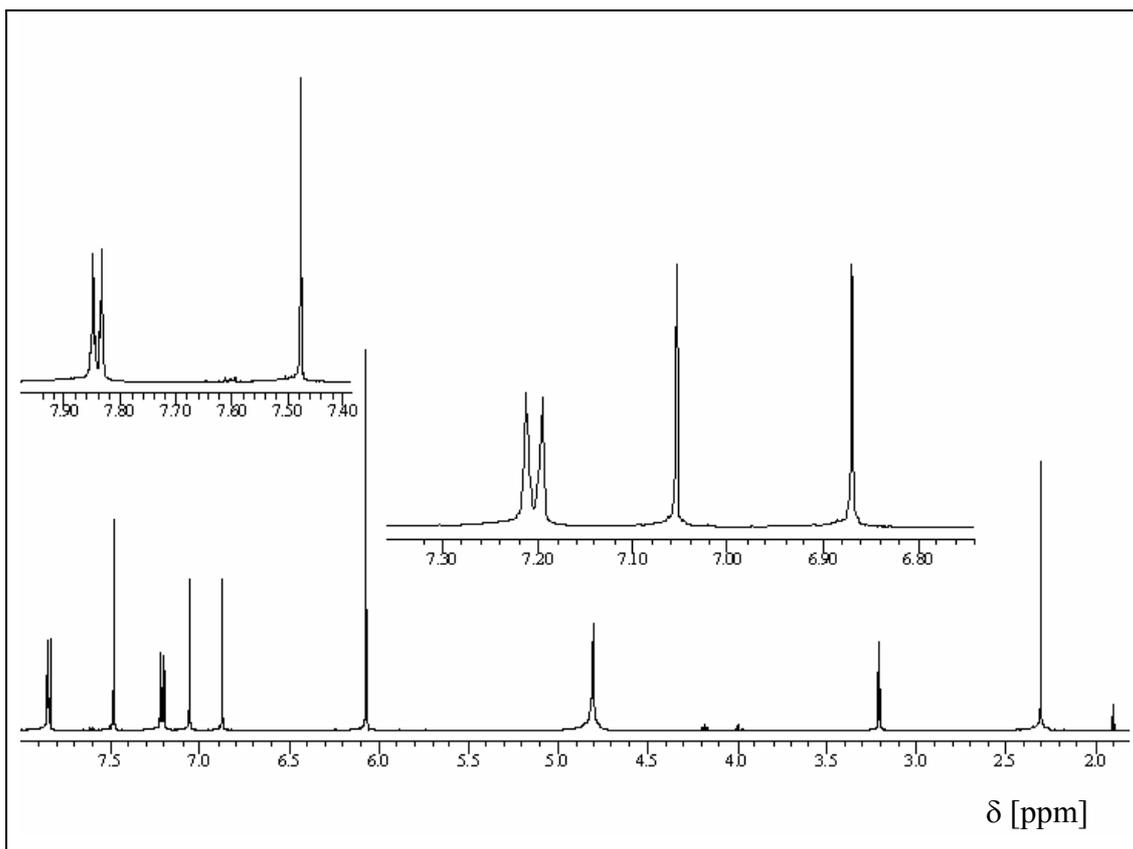
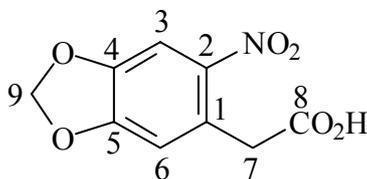


Abbildung 6.4-21: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CD_3OD) von **4c**.

Versuch 21:

Darstellung von 2-(4,5-Methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure (**63**)



Zu 5.00 g (27.8 mmol) 3,4-(Methylenedioxy)phenylessigsäure **62** in 12.5 ml Essigsäure p. a. werden langsam unter Rühren bei 0 °C 3.75 ml rauchende Salpetersäure in 4 ml Eisessig p. a. zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf 20 g Eis

gegossen. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 10 ml kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 10^{-2} mbar erhält man einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 5.44 g (24.1 mmol) **63** gelber Feststoff (87 %)

$M(C_9H_7NO_6) = 225.16$ g/mol

Schmelzpunkt: 188 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3150-2800$ (-O-H-Valenz), 3016 (=C-H-Valenz), 2926 (-C-H-Valenz), 1696 (-C=O-Valenz), 1620 (-C=C-Valenz), 1524 (-NO₂-Valenz), 1476 (Ringschwingung), 1420 und 1377 (-CH₂-Deform.), 1321 (-NO₂-Valenz), 1260 und 1028 (-C-O-C-Valenz), 922, 880, 820 und 725 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $\delta = 7.68$ (s, 1 H, 3-H), 7.11 (s, 1 H, 6-H), 6.23 (s, 2 H, 9-H), 3.90 (s, 2 H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): $\delta = 171.59$ (8-C), 152.02 (5-C), 147.24 (4-C), 142.58 (2-C), 128.15 (1-C), 112.41 (6-C), 105.59 (3-C), 103.75 (9-C), 41.42 (7-C) ppm.

MS (EI, Pt.: 45 °C): m/e (%) = 225 (78) [M]⁺, 179 (33), 164 (100), 149 (47), 136 (69), 135 (26), 121 (28), 120 (7), 106 (23), 77 (9), 65 (6)

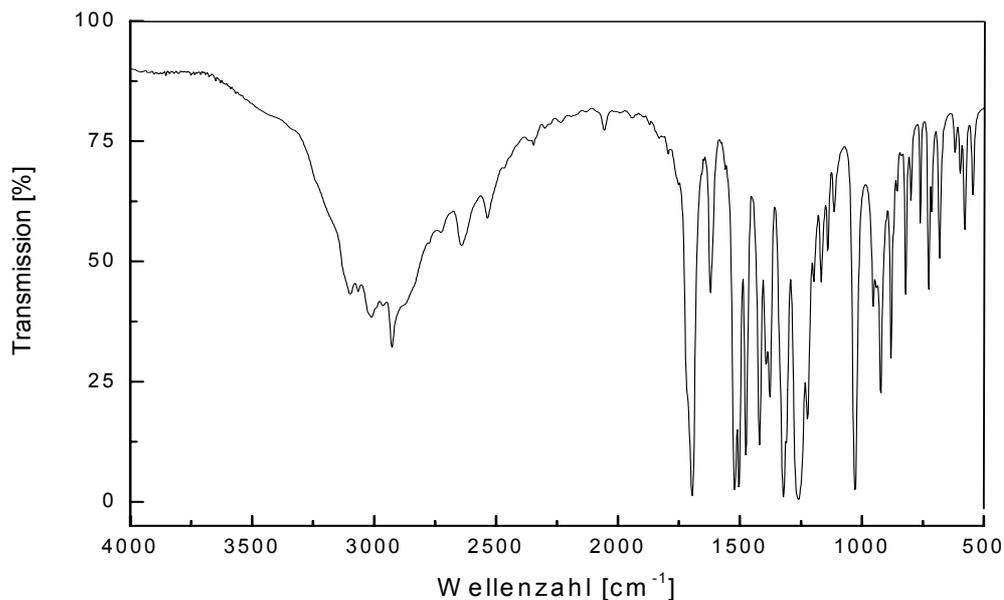
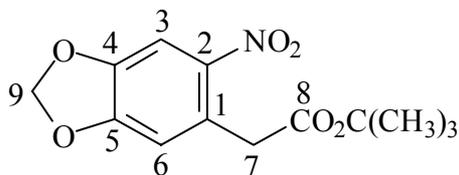


Abbildung 6.4-22: IR-Spektrum (KBr) von **63**.

Versuch 22:

Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat (**64**)



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V16 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 325 mg (1.44 mmol) 2-(4,5-Methylenedioxy-2-nitrobenzyl)essigsäure **63** in 58 ml Essigsäure-*tert*-butylester suspendiert. Diese Suspension wird dann unter starkem Rühren mit 2-3 Spatelspitzen Magnesiumsulfat und 0.03 ml 70%ige Perchlorsäure versetzt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgen analog V16. Nach dem Trocknen bei 10^{-2} mbar erhält man einen schwach gelben Feststoff.

Ausbeute: 344 mg (1.22 mmol) **64** gelblicher Feststoff (85 %)

$M(C_{13}H_{15}NO_6) = 281.27 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 89 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3092$ (=C-H-Valenz), 2990 und 2897 (-C-H-Valenz), 1719 (-C=O-Valenz), 1618 (-C=C-Valenz), 1516 (-NO₂-Valenz), 1491 (Ringschwingung), 1417 und 1375 (-CH₃-Deform.), 1325 (-NO₂-Valenz), 1267, 1219, 1155 und 1036 (-C-O-C-Valenz), 922, 887 und 748 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.63$ (s, 1 H, 3-H), 6.72 (s, 1 H, 6-H), 6.11 (s, 2 H, 9-H), 3.84 (s, 2 H, 7-H), 1.45 (s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 169.25$ (8-C), 151.85 (5-C), 147.30 (4-C), 142.78 (2-C), 127.41 (1-C), 111.97 (6-C), 106.09 (3-C), 103.02 (9-C), 81.75 (9-CO₂C(CH₃)₃), 41.51 (7-C), 28.00 (9-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

Elementaranalyse:	C ber. 55.51 %	H ber. 5.38 %	N ber. 4.98 %
	C gef. 55.50 %	H gef. 5.19 %	N gef. 5.03 %

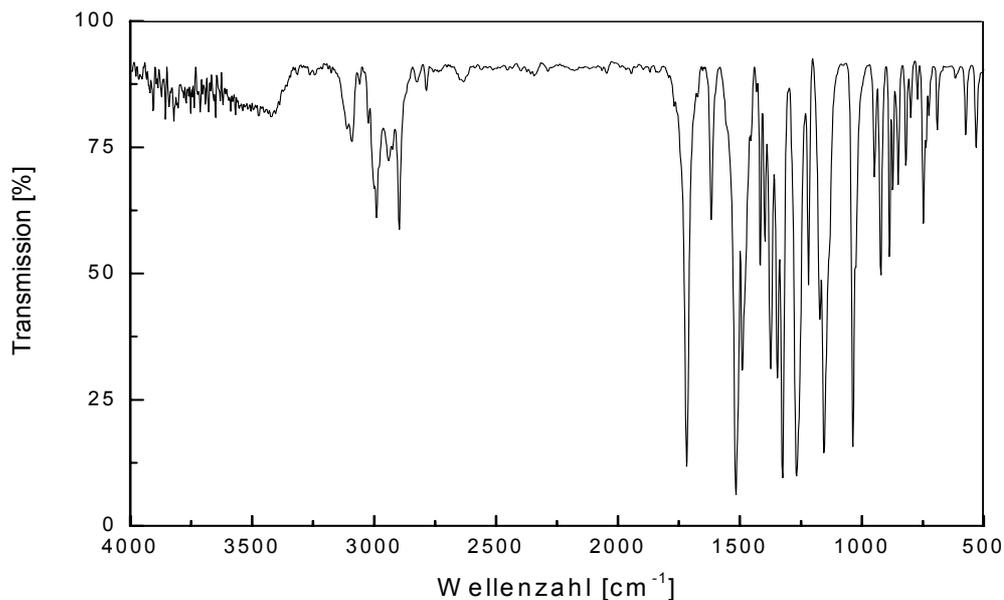
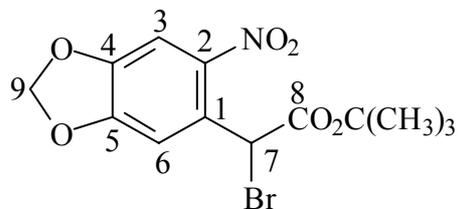


Abbildung 6.4-23: IR-Spektrum (KBr) von **64**.

Versuch 23:

Darstellung von *tert*-Butyl-2-brom-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)acetat (**65**)



In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1.90 g (6.76 mmol) *tert*-Butyl-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl)acetat **64**, 242 mg (1.36 mmol) *N*-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril (AIBN) unter intensivem Rühren in 50 ml trockenem Tetrachlormethan suspendiert und unter Rückfluß erhitzt. Sobald die Reaktion abklingt, setzt sich das entstandene Succinimid widerderwarten im Kolben ab und der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wird das Succinimid abgesaugt und mit 10 ml Tetrachlormethan gewaschen. Die organische Phase wird zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:3) gereinigt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum schließt sich eine weitere Reinigung über einer zweiten Säule mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:4) als Laufmittel an. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Trocknen bei 10^{-2} mbar erhält man das Produkt analysenrein. Bei dieser Reaktion werden 1.20 g (63 %) **65** zurückgewonnen.

Ausbeute: 803 mg (2.23 mmol) **36** gelbliches Öl (33 %)

$M(C_{13}H_{14}BrNO_6) = 360.16$ g/mol

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2982$ und 2919 (-C-H-Valenz), 1734 (-C=O-Valenz), 1616 (Ringschwingung), 1526 (-NO₂-Valenz), 1487 (Ringschwingung), 1425 , 1371 (-CH₃-Deform.), 1334 (-NO₂-Valenz), 1266 , 1142 und 1037 (-C-O-C-Valenz), 931 , 874 , 845 , 821 und 734 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.48$ (s, 1 H, 3-H), 7.43 (s, 1 H, 6-H), 6.16 und 6.13 (2d, $^2J_{HH} = ^2J_{HH} = 1.3$ Hz, 2 H, 9-H), 5.98 (s, 1 H, 7-H), 1.48 (s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 167.10$ (8-C), 152.51 (5-C), 148.63 (4-C), 142.62 (2-C), 128.62 (1-C), 112.38 (6-C), 105.73 (3-C), 103.80 (9-C), 84.04 (9-CO₂C(CH₃)₃), 44.78 (7-C), 28.06 (9-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

MS (EI, Pt.: 50 °C): m/e (%) = 361 (1.2), 359 (1.4) [M]⁺, 286 (3.3), 180 (12.5), 133 (2.5), 75 (5.2), 57 (100)

Elementaranalyse:	C ber. 43.35 %	H ber. 3.92 %	N ber. 3.89 %
	C gef. 43.58 %	H gef. 3.97 %	N gef. 3.78 %

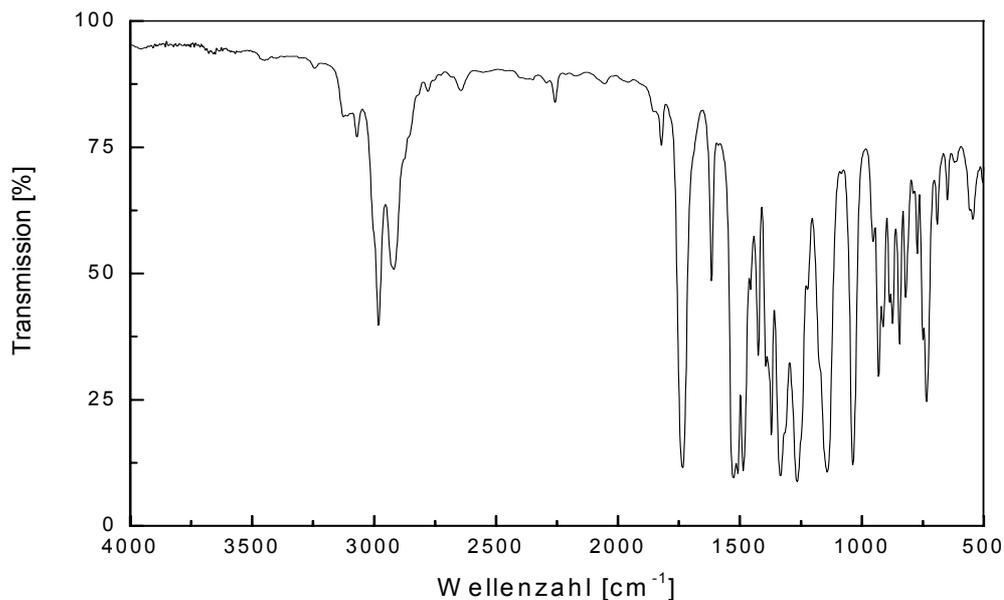
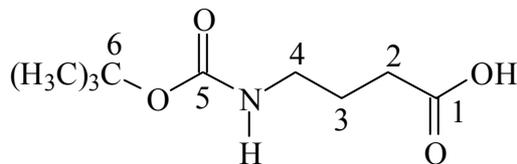


Abbildung 6.4-24: IR-Spektrum (Film) von **65**.

Versuch 24:

Darstellung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-aminobuttersäure^[74, 88] (**67**)



In einem 250 ml Zweihalskolben wird zu 2.00 g (19.2 mmol) 4-Aminobuttersäure (GABA) **65** und 5.4 g (39.2 mmol) Kaliumcarbonat in 25 ml Wasser und 50 ml Dioxan bei 0 °C 4.64 g (21.2 mmol) Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester ((BOC)₂O) **66** hinzugegeben. Der Ansatz wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 40 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 N Salzsäure auf pH = 3 angesäuert, dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt zuerst ein farbloser

ölicher Rückstand, welcher nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 3.72 g (18.3 mmol) **67** weißer Feststoff (95 %)

$M(C_9H_{17}NO_4) = 203.24 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 54 °C Lit.^[142]: 53 - 54 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3550 - 2800$ (-O-H-Valenz), 3370 (-N-H-Valenz), 2979 (-C-H-Valenz), 1711 (-C=O-Valenz), 1524 (-N-H-Deform), 1368 (-CH₃-Deform und -CH₂-Deform), 1253 (-C-N-Valenz), 1166 und 1087 (-C-O-C-Valenz) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 4.71$ (s (breit), 1 H, NH), 3.18 (qua, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2 H, 4-H), 2.39 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2 H, 2-H) 1.81 (qui, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2 H, 3-H) 1.42 (s, 9 H, 6-C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 178.37$ (1-C), 156.21 (5-C), 79.52 (6-C(CH₃)₃), 39.76 (4-C), 31.30 (2-C), 28.38 (6-C(CH₃)₃), 25.19 (3-C) ppm.

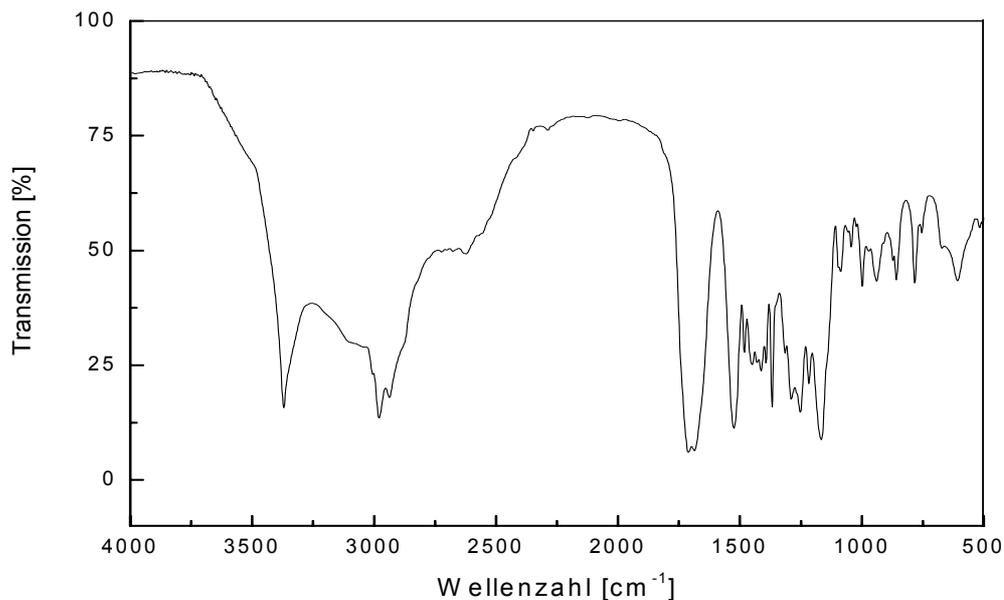
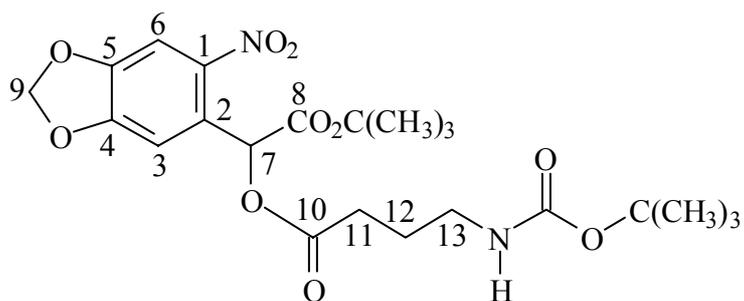


Abbildung 6.4-25: IR-Spektrum (Film) von **67**.

Versuch 25:

Darstellung von *O*-[α -(*tert*-butoxycarbonyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl]-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-aminobuttersäure (69**)**



In einem 50 ml Kolben werden unter Lichtausschluß 127 mg (0.630 mmol) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-aminobuttersäure **67**, 206 mg (0.720 mmol) *tert*-Butyl-2-brom-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl)acetat **61** und 120 mg (0.780 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in 20 ml abs. Benzol 3 h zum Sieden erhitzt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erkaltet ist, wird diese mit 35 ml Wasser und 35 ml Ethylacetat versetzt. Dann trennt man die Phasen und

extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit je 20 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende rotbraune ölige Rückstand wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel 60 mit dem Lösungsmittelgemisch Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel unterzogen. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Produkt bei Raumtemperatur und 10^{-2} mbar getrocknet.

Ausbeute: 192 mg (0.40 mmol) **69** gelbliches Öl (63 %)

$M(C_{22}H_{30}N_2O_{10}) = 482.49$ g/mol

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3402$ (-N-H-Valenz), 2980 und 2932 (-C-H-Valenz), 1744 und 1713 (-C=O-Valenz), 1618 (Ringschwingung), 1530 (-NO₂-Valenz), 1489 (Ringschwingung), 1393 und 1370 (-CH₃-Deform.), 1339 (-NO₂-Valenz), 1265 (-C-O-C-Valenz), 1162 (-C-N-Valenz), 1038 (-C-O-C-Valenz), 930, 876 und 758 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.52$ (s, 1 H, 6-H), 7.00 (s, 1 H, 3-H), 6.72 (s, 1 H, 7-H), 6.13 (s, 2 H, 9-H), 4.74 (s (breit), 1 H, N-H), 3.18 (qua, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2 H, 13-H), 2.52 & 2.46 (2 dt, $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 1.86 (tt, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2 H, 12-H), 1.42 (s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃), 1.40 (s, 9 H, 8-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 172.02$ (10-C), 166.89 (8-C), 156.38 (NH--C(O)₂C(CH₃)₃), 152.36 (4-C), 148.51 (5-C), 142.98 (1-C), 126.92 (2-C), 108.25 (3-C), 106.37 (6-C), 103.70 (9-C), 83.87 (8-CO₂C(CH₃)₃), 79.61 (NH--CO₂C(CH₃)₃), 70.80 (7-C), 40.08 (13-C), 31.65 (11-C), 28.77 (8-CO₂C(CH₃)₃), 28.16 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 25.59 (12-C) ppm.

Elementaranalyse:	C ber. 54.77 %	H ber. 6.27 %	N ber. 5.81 %
	C gef. 55.02 %	H gef. 6.51 %	N gef. 5.53 %

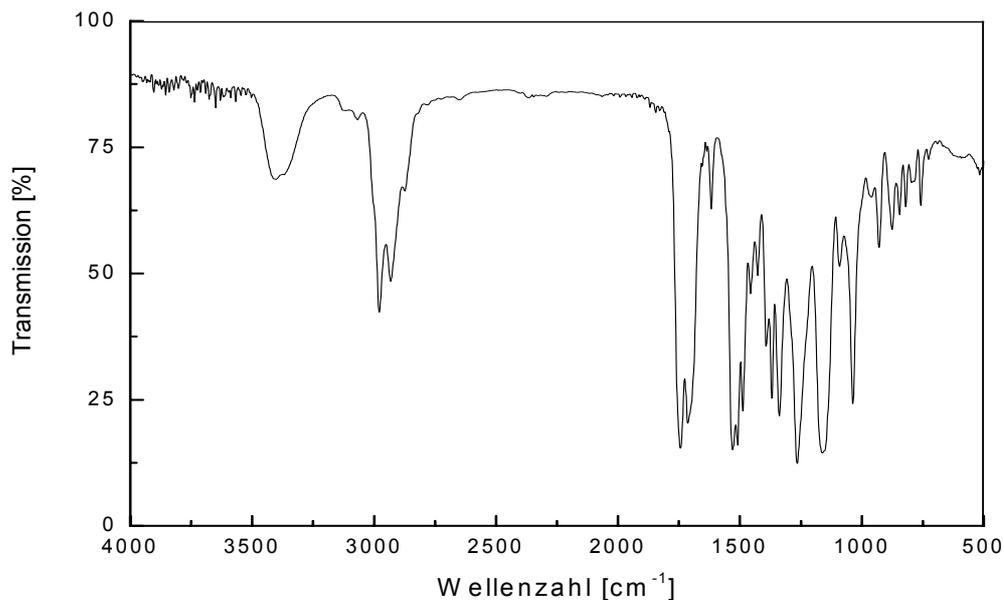
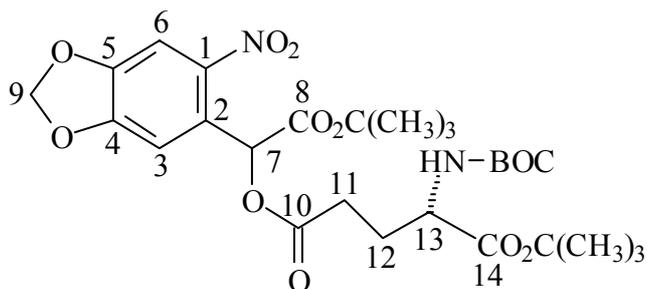


Abbildung 6.4-26: IR-Spektrum (Film) von **69**.

Versuch 26:

Darstellung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-*O*-[α -(*tert*-butoxycarbonyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl]-1-*O*-*tert*-butyl-L-glutaminsäure (70**)**



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V25 beschrieben durchgeführt. Dabei werden unter Lichtausschluß 314 mg (1.04 mmol) *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-*O*-*tert*-butyl-L-glutaminsäure **68**, 430 mg (1.19 mmol) *tert*-Butyl-2-brom-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl)acetat **61** und 197 mg (1.29 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in 30 ml abs. Benzol 2 h zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog V25. Zur Reinigung wird das

rotbraune Rohprodukt mittels einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel 60 mit dem Lösungsmittelgemisch Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Laufmittel von Verunreinigungen befreit und rein erhalten. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Produkt, als Mischung der beiden Diastereomere, bei Raumtemperatur und 10^{-2} mbar getrocknet.

Ausbeute: 470 mg (0.81 mmol) **70** gelbliches Öl (78 %)

$M(C_{27}H_{38}N_2O_{12}) = 582.60$ g/mol

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3399$ (-N-H-Valenz), 2982 und 2934 (-C-H-Valenz), 1742 (-C=O-Valenz), 1618 (Ringschwingung), 1530 (-NO₂-Valenz), 1489 (Ringschwingung), 1456, 1427 und 1370 (-CH₃-Deform.), 1339 (-NO₂-Valenz), 1264 (-C-O-C-Valenz), 1154 (-C-N-Valenz), 1038 (-C-O-C-Valenz), 914, 845 und 735 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.53$ & 7.52 (2 s, Integration 1:1, 1 H, 6-H), 7.02 & 6.99 (2 s, Integration 1:1, 1 H, 3-H), 6.74 & 6.73 (2 s, Integration 1:1, 1 H, 7-H), 6.13 (s, 2 H, 9-H), 5.18 & 5.10 (2 d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz & 7.9 Hz, 1 H, N-H), $4.25 - 4.15$ (m, 1 H, 13-H), $2.63 - 2.42$ (m, 2 H, 11-H), $2.26 - 2.14$, $2.04 - 1.86$ (2 m, 2 H, 12-H), 1.45 (s, 9 H, BOC), 1.41 , 1.39 , 1.38 (3s, 18 H, 2x -CO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 171.62$ (10-C), 166.78 (8-C, 14-C), 155.79 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 152.38 (4-C), 148.48 (5-C), 142.92 (1-C), 127.02 (2-C), 108.19 & 108.13 (3-C), 106.33 (6-C), 103.69 (9-C), 83.87 & 83.76 (8-CO₂C(CH₃)₃ oder 14-CO₂C(CH₃)₃), 82.68 & 82.65 (8-CO₂C(CH₃)₃ oder 14-CO₂C(CH₃)₃), 80.19 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 70.93 (7-C), 53.77 & 53.60 (13-C), 30.66 & 30.44 (11-C), 28.66 (NH-CO₂C(CH₃)₃), 28.35 & 28.14 (8-CO₂C(CH₃)₃ und 14-CO₂C(CH₃)₃), 27.27 (12-C) ppm.

Elementaranalyse:	C ber. 55.66 %	H ber. 6.57 %	N ber. 4.81 %
	C gef. 55.90 %	H gef. 6.79 %	N gef. 4.70 %

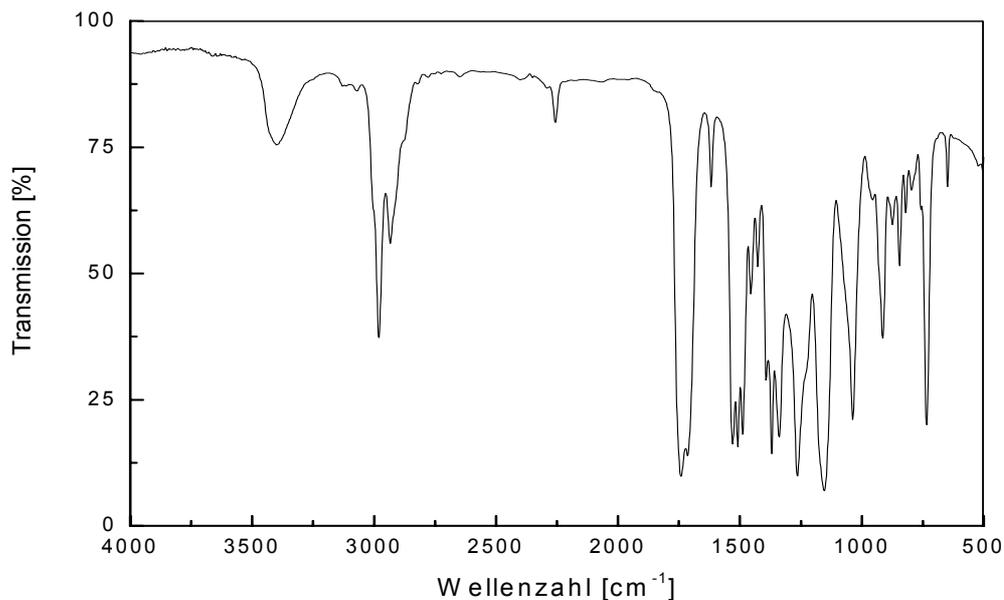
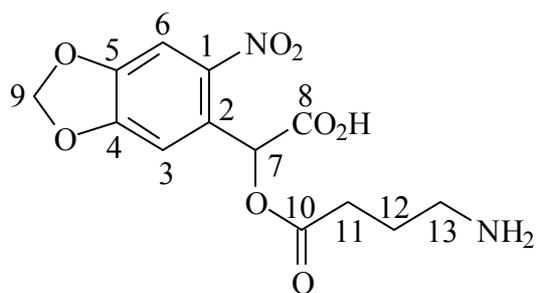


Abbildung 6.4-27: IR-Spektrum (Film) von **70**.

Versuch 27:

Darstellung von 2-(4-Aminobutansäure)-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure (**4d**)



227 mg (0.450 mmol) *O*-[α -(*tert*-Butoxycarbonyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl]-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-aminobuttersäure **69** werden in 16 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 4 ml TFA wird die nun homogene Reaktionslösung unter Stickstoffatmosphäre 16 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein rot-brauner öliger Rückstand. Dieser wird mit 20 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird

im Vakuum entfernt. Nachdem dieser Vorgang ein zweites Mal wiederholt wurde, wird der zurückgebliebene rötlich-braun gefärbte, ölige Rückstand in 2 ml Wasser suspendiert und das Produkt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 mit Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Anschließend werden die einzelnen Fraktionen gefriergetrocknet, wobei man das Produkt in Form eines hellgelben, voluminösen Feststoffes erhält.

Ausbeute: 147.8 mg (0.37 mmol) **4d** gelblicher Feststoff (81 %)

$M(C_{13}H_{14}N_2O_8) = 326.26 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 116 -118 ° C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3600 - 3200$ (-O-H-Valenz und -N-H-Valenz), 3071 (=C-H-Valenz), 1750 und 1686 (-C=O-Valenz), 1655 und 1638 (-C=C-Valenz), 1524 (-NO₂-Valenz), 1491 (Ringschwingung), 1425 und 1387 (-CH₂-Deform.), 1341 (-NO₂-Valenz), 1267 (-C-O-C-Valenz), 1190 (-C-N-Valenz), 1138 und 1034 (-C-O-C-Valenz), 924, 874, 799, 747 und 723 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): $\delta = 7.49$ (s, 1 H, 6-H), 7.07 (s, 1 H, 3-H), 6.66 (s, 1 H, 7-H), 6.17 (s (breit), 2 H, 9-H), 4.83 (s (breit), H₂O & NH₂), 3.10 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2 H, 13-H), 2.76 - 2.61 (m, 2 H, 11-H), 2.05 (dt, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2 H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (D₂O, 125 MHz): $\delta = 173.61$ (8-C), 172.19 (10-C), 152.91 (4-C), 148.80 (5-C), 142.25 (1-C), 126.36 (2-C), 109.27 (3-C), 106.29 (6-C), 104.37 (9-C), 71.95 (7-C), 38.90 (13-C), 30.79 (11-C), 22.25 (12-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 41.01 % H ber. 3.95 % N ber. 6.66 %
C gef. 40.92 % H gef. 3.43 % N gef. 6.36 %
(Berechnet für $C_{13}H_{14}N_2O_8$ & $\frac{1}{2} CF_3COOH$)

UV/Vis (Acetonitril): λ_{\max} ($\epsilon / [l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}]$) = 244 (16200), 358 (4600) nm.

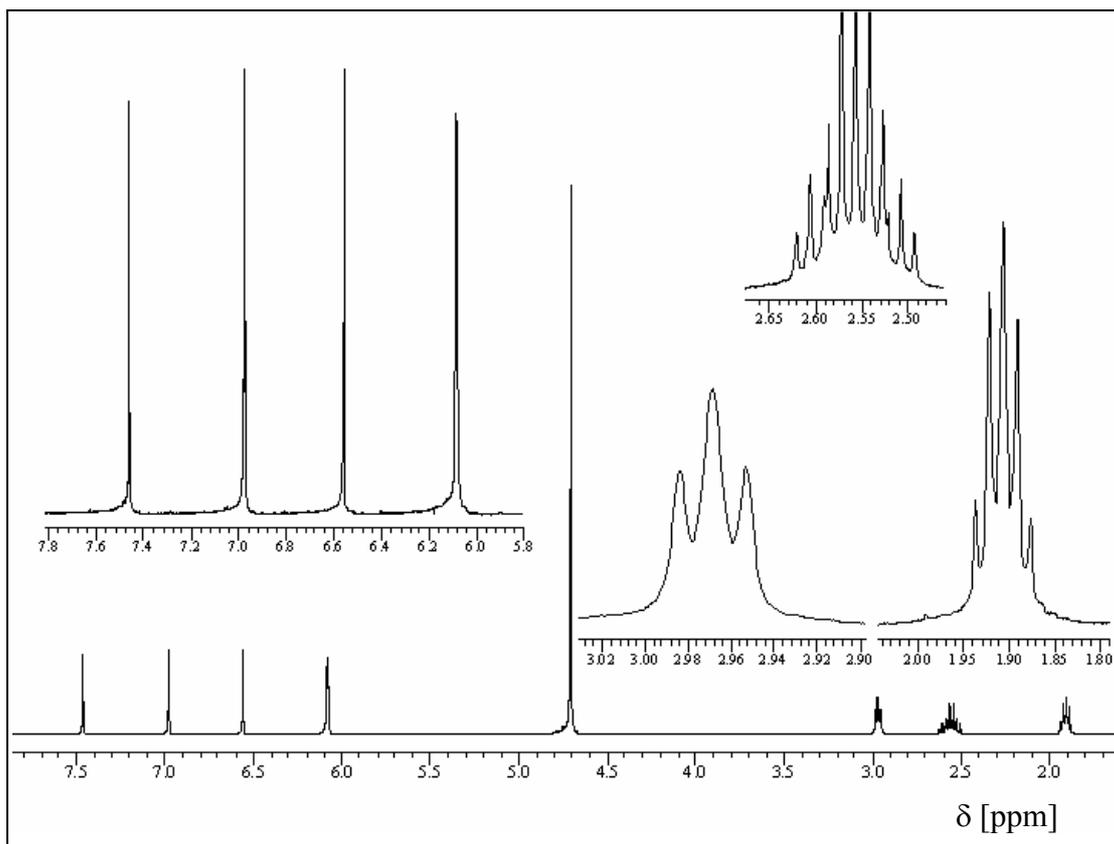
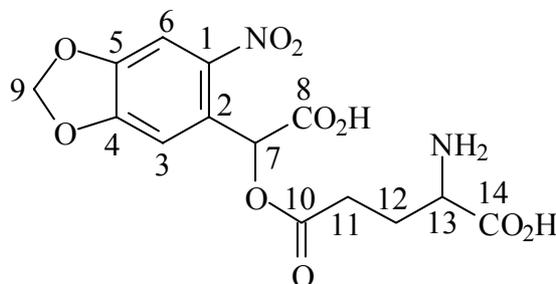


Abbildung 6.4-28: 1H -NMR-Spektrum (500 MHz, D_2O) von **4d**.

Versuch 28:**Darstellung von 2-(4-Amino-4-hydroxycarbonylbutansäure)-2-(4,5-methylenedioxy-2-nitrophenyl)essigsäure (4e)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V27 beschrieben durchgeführt. Dabei werden unter Lichtausschluß 373 mg (0.640 mmol) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-*O*-[α -(*tert*-butoxycarbonyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzyl]-1-*O*-*tert*-butyl-L-glutaminsäure **70** mit insgesamt 4 ml TFA und mit 16 ml Dichlormethan versetzt. Die Reaktionszeit beträgt unter Stickstoffatmosphäre und bei Raumtemperatur 16 h. Die Aufarbeitung erfolgt analog V27. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 mit Wasser als Laufmittel. Das gewünschte Produkt fällt nach dem Gefriertrocknen als Mischung der beiden Diastereomere in Form eines hellgelben, voluminösen Feststoffes an.

Ausbeute: 200 mg (0.47 mmol) **4e** gelber Feststoff (73 %)

M (C₁₄H₁₄N₂O₁₀ & ½ CF₃COOH) = 427.28 g/mol

Schmelzpunkt: 133 -135 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600 - 3400 (-N-H-Valenz), 3300 - 2700 (-O-H-Valenz), 2926 (-C-H-Valenz), 1738 und 1670 (-C=O-Valenz), 1618 (-C=C-Valenz), 1528 (-NO₂-Valenz), 1489 (Ringschwingung), 1427 und 1389 (-CH₂-Deform.), 1341 (-NO₂-Valenz), 1267 (-C-O-C-Valenz), 1192 (-C-N-Valenz), 1036 (-C-O-C-Valenz), 930, 880, 820 und 723 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 500 MHz): $\delta = 7.07$ und 7.06 (2 s, 1 H, 6-H), 6.71 und 6.70 (2 s, 1 H, 3-H), 6.35 & 6.34 (2 s, 1 H, 7-H), 5.80 & 5.79 (2 s, 2 H, 9-H), 3.82 und 3.80 (2 t, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz 1 H, 13-H), $2.60 - 2.40$ (m, 2 H, 11-H), $2.05 - 1.90$ (m, 2 H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 125 MHz): $\delta = 172.94$ und 172.89 (8-C), 172.07 und 172.05 (14-C), 171.77 und 171.74 (10-C), 152.72 (4-C), 148.53 und 148.51 (5-C), 142.03 und 142.01 (1-C), 126.44 und 126.37 (2-C), 108.98 (3-C), 106.00 (6-C), 104.40 (9-C), 71.69 (7-C), 52.59 und 52.45 (13-C), 29.90 und 29.67 (12-C), 25.25 und 25.20 (11-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 42.17 % H ber. 3.42 % N ber. 6.56 %
C gef. 42.33 % H gef. 3.36 % N gef. 6.25 %
(Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_{10}$ & $\frac{1}{2} \text{CF}_3\text{COOH}$)

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 243 (17900), 345 (4000) nm.

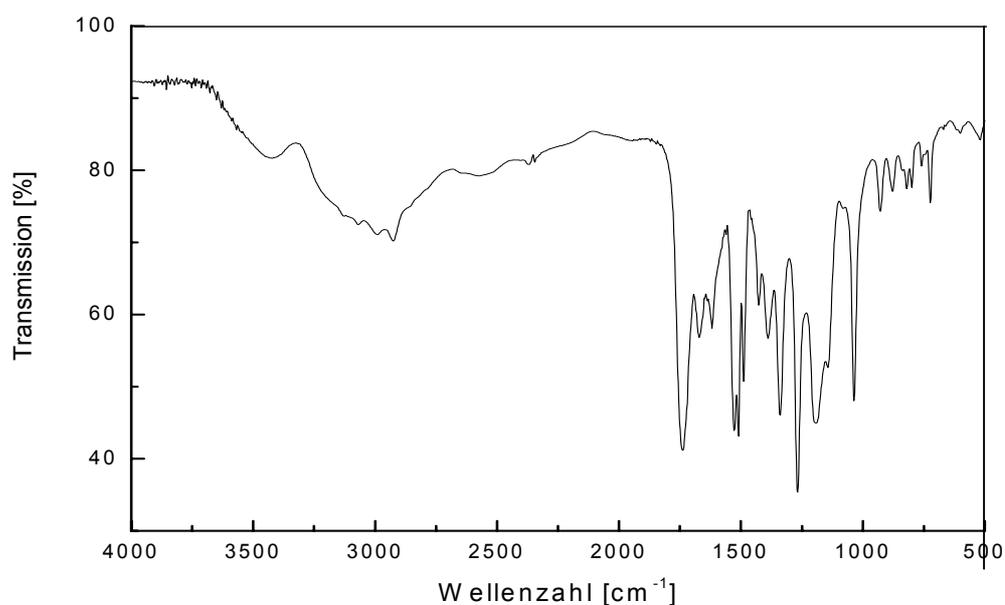
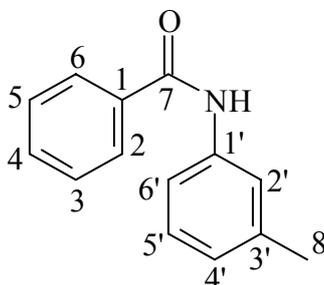


Abbildung 6.4-29: IR-Spektrum (KBr) von 4e.

Versuch 29:

Darstellung von *N*-(3-Methylphenyl)benzamid (72)



Zu 150 ml *m*-Toluidin **71** tropft man bei Raumtemperatur innerhalb von 15 min 35 ml (0.30 mol) Benzoylchlorid zu und rührt noch weitere 4 h bei dieser Temperatur. Während des Zutropfens scheidet sich ein weißer Feststoff ab und die Reaktionsmischung wird nach kurzer Zeit sehr viskos. Dann gibt man weitere 20 ml *m*-Toluidin **71** hinzu und läßt über Nacht rühren. Der Ansatz wird vorsichtig auf Eis gegossen und dreimal mit 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml 5%iger Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, fällt das Produkt in Form von leicht beigen Kristallen an, die aus Diethylether umkristallisiert werden.

Ausbeute: 63.3 g (0.30 mol) **72** weißer Feststoff (quantitativ)

$M(C_{14}H_{13}NO) = 211.26 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 119 °C Lit.^[143]: 119 - 120 °C

Lit.^[144]: 123 – 124 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3271$ (-N-H-Valenz), 3059 (=C-H-Valenz), 1649 (-C=O-Valenz), 1540 (-N-H-Deform.), 1489 (Ringschwingung), 1423 und 1385 (-CH₃-Deform.), 1308, 1259 und 1168 (-C-N-Valenz), 867, 782 und 693 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.24$ (s, 1 H, N-H), 7.85 – 7.82 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7.52 – 7.38 (m, 5 H, 3-H, 4-H, 5-H, 2'-H, 6'-H), 7.21 (dd, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 4'-H), 2.31 (s, 3 H, 8-H) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 79.59 % H ber. 6.20 % N ber. 6.63 %
C gef. 79.71 % H gef. 6.09 % N gef. 6.67 %

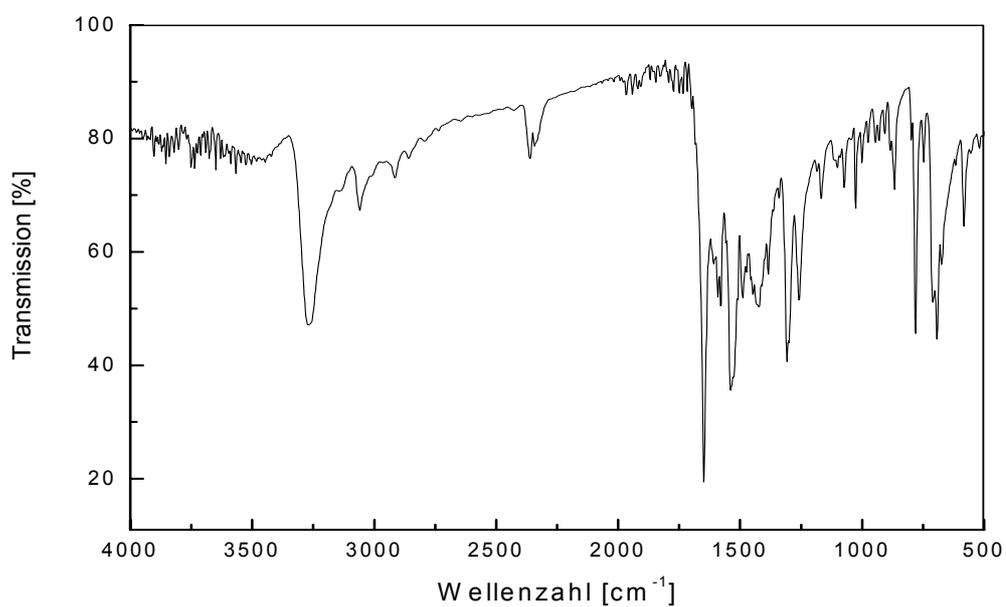
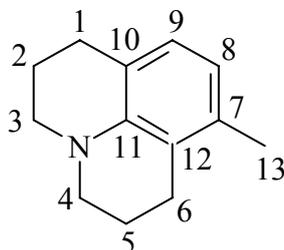


Abbildung 6.4-30: IR-Spektrum (KBr) von 72.

Versuch 30:**Darstellung von 7-Methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen (74)**

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler werden 5.36 g (50.0 mmol; $d = 0.989 \text{ g/cm}^3$) *m*-Toluidin **71**, 80 ml 1-Brom-3-chlorpropan und 21.2 g (200 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat 1 h bei 70 °C, 2 h bei 100 °C und nachfolgend 11 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Natriumcarbonat über eine Fritte abgesaugt und dreimal mit je 15 ml Diethylether gewaschen. Die Reaktionsmischung wird dann mit verd. Salzsäure angesäuert und die organische Phase zweimal mit je 30 ml 10%iger Salzsäure gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und vorsichtig mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt. Dabei wird die zunächst klare Lösung milchig trüb. Dann wird solange mit Diethylether extrahiert, bis die Etherphase farblos erscheint und das Produkt vollständig in die organische Phase übergeht. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der verbleibende Rückstand auf Kieselgel 60 säulenchromatographisch mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel aufgereinigt. Das ölarartige, schwach gelbe Produkt wird bei 10^{-2} mbar und Raumtemperatur über 6 h, um die letzten Spuren von Lösungsmittel zu entfernen, getrocknet.

Ausbeute: 7.87 g (42 mmol) **74** gelbliches Öl (84 %)

$M(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}) = 187.28 \text{ g/mol}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3030$ (=C-H-Valenz), 2934, 2859 und 2837 (-C-H-Valenz), 1671 (-C=C-Valenz), 1600, 1580 und 1491 (Ringschwingung), 1455 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1353 und 1308 (-C-N-Valenz), 921 und 788 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 6.75$ (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.45 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 3.11 (2 t, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 4 H, 3-H, 4-H), 2.77 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 2.66 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.16 (s, 3 H, 13-CH₃), 2.01 und 1.96 (2 tt, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 4 H, 2-H, 5-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 143.28$ (11-C), 134.30 (7-C), 126.41 (9-C), 120.32 (12-C), 119.64 (10-C), 117.97 (8-C), 50.51 (3-C), 49.72 (4-C), 27.69 (1-C), 24.75 (6-C), 22.35 (5-C), 22.23 (2-C), 19.70 (13-C) ppm.

MS (EI, Pt.: 30 °C): m/e (%) = 187 (100) [M]⁺, 172 (8), 158 (11), 144 (5), 93 (8)

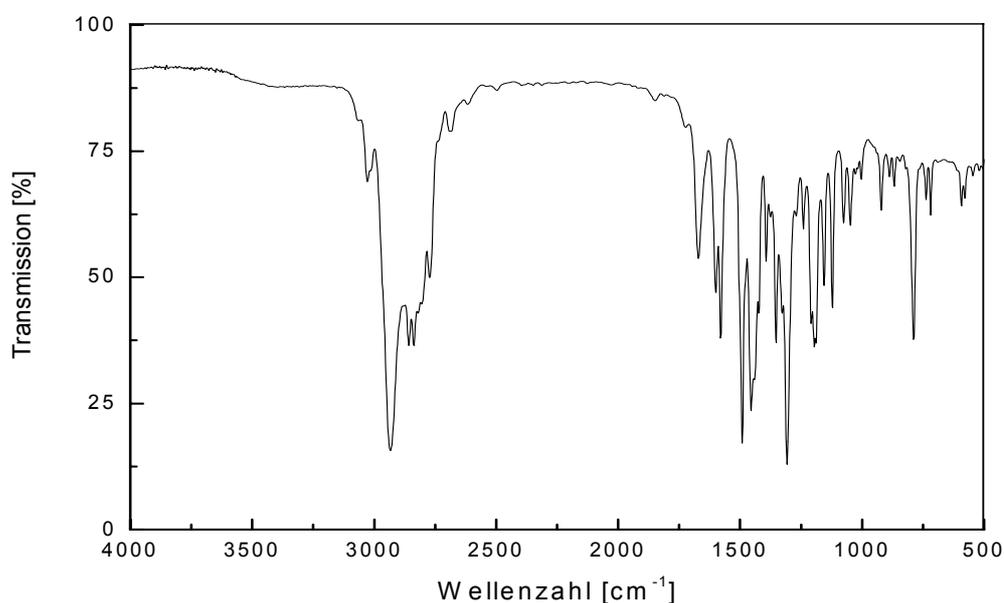
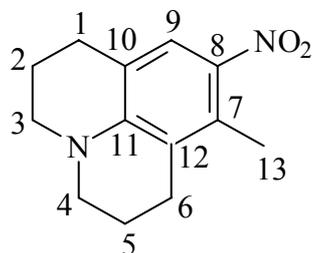
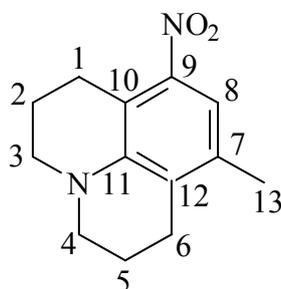


Abbildung 6.4-31: IR-Spektrum (Film) von 74.

Versuch 31:**Darstellung von 7-Methyl-8-nitro-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen (76)**

Zu 10 ml auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlte konz. Schwefelsäure werden vorsichtig 1.87 g (10 mmol) 7-Methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen **74** gegeben. Man gibt dann unter Rühren 1.23 g (10 mmol) Harnstoffnitrat in kleinen Mengen so hinzu, dass die Temperatur unter $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bleibt und rührt nach beendeter Zugabe weitere 30 min bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und mit 2 N Natronlauge neutralisiert, wobei ein Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird abgesaugt und die wäßrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Der Feststoff wird in Dichlormethan gelöst und beide organischen Phasen vereinigt. Diese werden anschließend zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das braune Öl an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:15) chromatographiert. Hierbei wird zuerst das weniger polare, rot-orange Nebenprodukt 9-(Methyl)-7-nitro-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen **75** ($R_f = 0.71$) und anschließend das vergleichsmäßig polare, gelbe Produkt **76** ($R_f = 0.49$) eluiert.

**75**

Ausbeute: 0.33 g (1.42 mmol) **76** gelber Feststoff (14 %)
1.30 g (5.60 mmol) **75** orange - roter Feststoff (56 %)
 $M(C_{13}H_{16}N_2O_2) = 232.28 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 98 °C **76**

IR (Film) **76:** $\tilde{\nu} = 2939$ und 2841 (-C-H-Valenz), 1602 und 1566 (Ringschwingung), 1510 (-NO₂-Valenz), 1446 (-CH₂-Deform.), 1271 (-NO₂-Valenz), 1210 und 1184 (-C-N-Valenz), 816 und 752 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **76:** $\delta = 7.62$ (s, 9-H), 3.28 (t, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, 2 H, 3-H oder 4-H), 3.23 (t, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, 2 H, 3-H oder 4-H), 2.73 (t, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, 2 H, 1-H), 2.69 (t, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 2 H, 6-H), 2.41 (s, 3 H, -CH₃), $2.02 - 1.92$ (m, 4 H, 2-H, 5-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **76:** $\delta = 148.58$ (11-C), 133.55 (8-C), 126.36 (7-C), 121.14 (12-C), 119.84 (9-C, 10-C), 51.95 (4-C), 51.04 (3-C), 29.17 (1-C), 26.70 (6-C), 23.02 (5-C), 22.87 (2-C), 17.69 (13-C) ppm.

Elementaranalyse 76: C ber. 67.22 % H ber. 6.94 % N ber. 12.06 %
C gef. 66.87 % H gef. 6.79 % N gef. 11.99 %

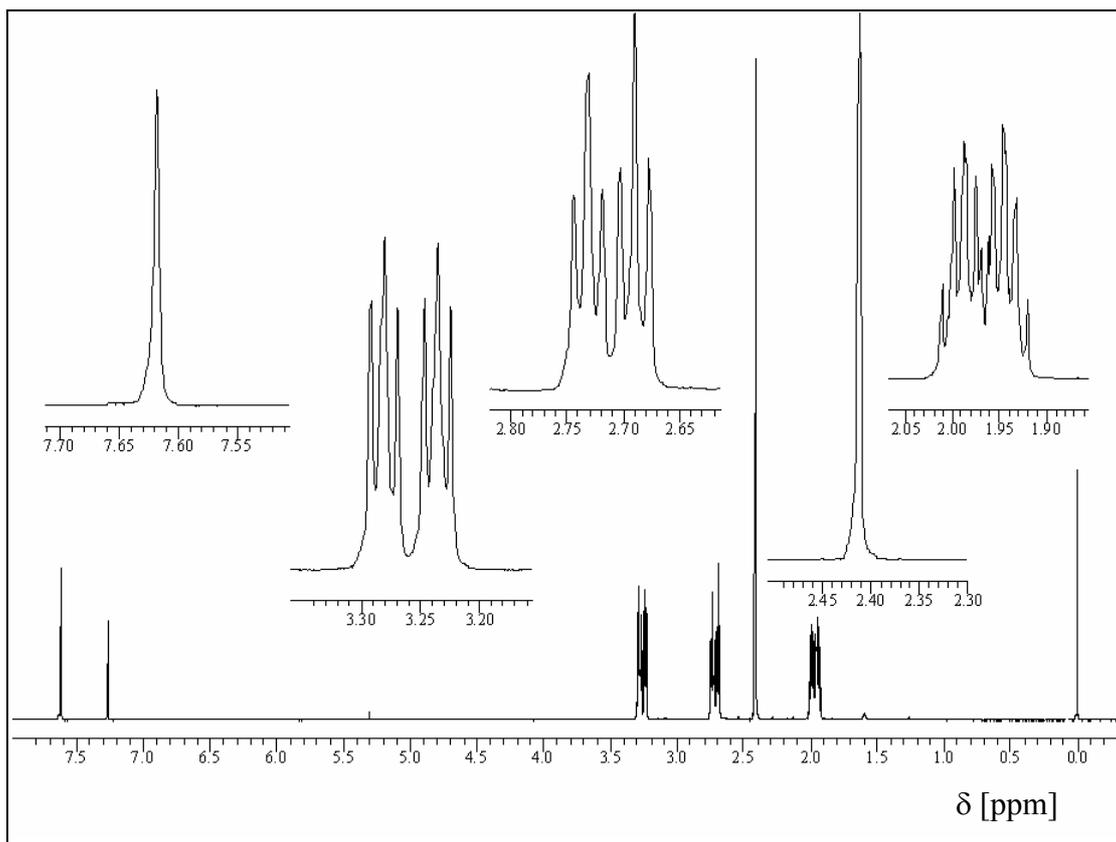


Abbildung 6.4-32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3/TMS) von **76**.

Schmelzpunkt: 94 °C **75**

IR (Film) **75**: $\tilde{\nu}$ = 2942 und 2822 (-C-H-Valenz), 1602 und 1568 (Ringschwingung), 1514 (-NO₂-Valenz), 1451 (-CH₂-Deform.), 1352 (-NO₂-Valenz), 1313, 1212 und 1186 (-C-N-Valenz), 749 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) **75**: δ = 6.91 (s, 8-H), 3.16 (2 t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.7 Hz, 4 H, 3-H, 4-H), 2.90 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 2.65 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.17 (s, 3 H, -CH₃), 2.01 – 1.90 (m, 4 H, 2-H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) **75**: δ = 147.70 (9-C), 146.41 (11-C), 132.90 (7-C), 123.22 (12-C), 111.70 (10-C), 111.16 (8-C), 48.14 (3-C oder 4-C), 48.07 (3-C oder 4-C), 23.46 (6-C), 22.73 (1-C), 19.60 (5-C), 19.58 (2-C), 17.94 (13-C) ppm.

Elementaranalyse 75: C ber. 67.22 % H ber. 6.94 % N ber. 12.06 %
C gef. 66.47 % H gef. 6.78 % N gef. 11.89 %

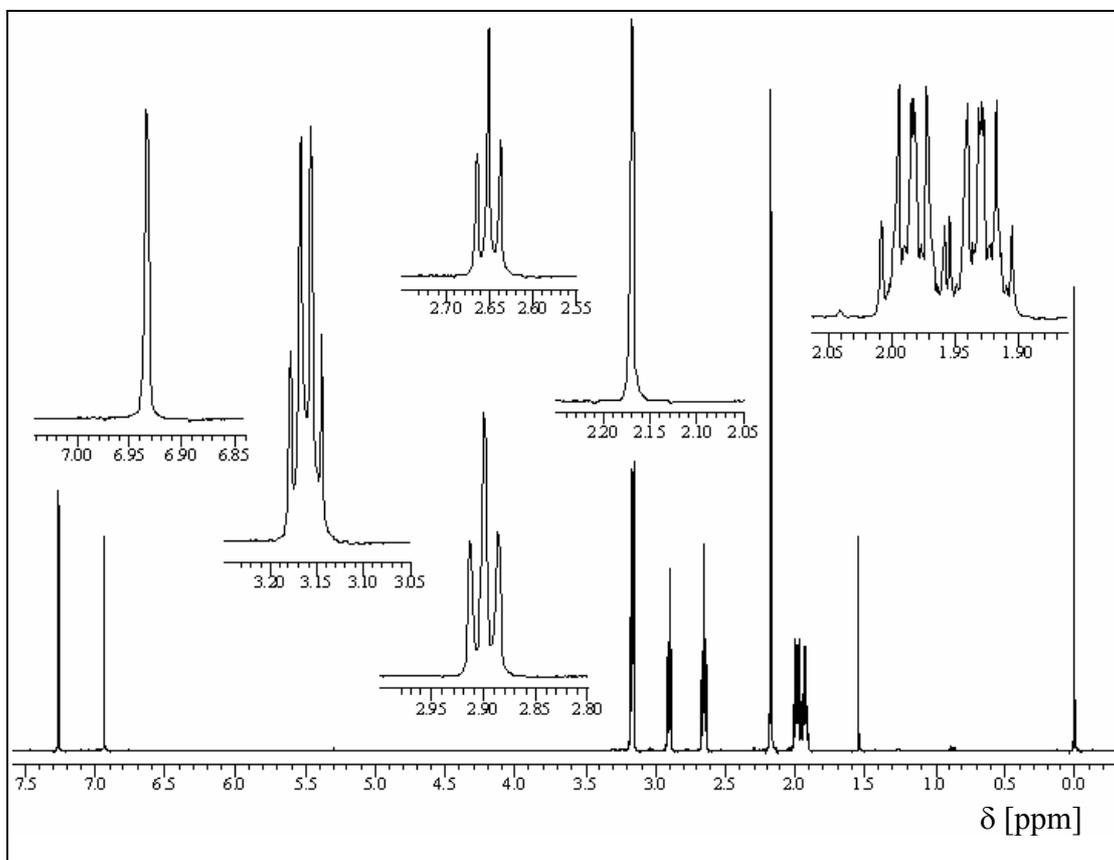
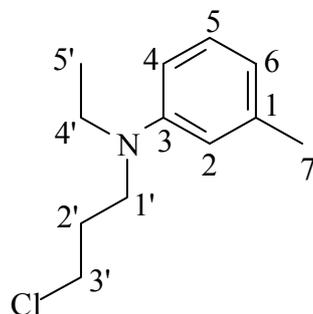


Abbildung 6.4-33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3/TMS) von 75.

Versuch 32:**Darstellung von 3-[N-(3-Chlorpropyl)-N-ethylamino]toluol (80)**

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler werden 13.5 g (100 mmol; $d = 1.546 \text{ g/cm}^3$) *N*-Ethyl-*m*-toluidin **79**, 17.3 g (110 mmol; $d = 1.59 \text{ g/cm}^3$) 1-Brom-3-chlor-propan und 21.2 g (200 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat in 150 ml *p*-Xylol 1 h bei 70 °C, 2 h bei 100 °C und nachfolgend 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff über eine Fritte abgesaugt und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Die Reaktionsmischung wird dann mit verd. Salzsäure angesäuert und die organische Phase zweimal mit 10%iger Salzsäure nachgewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und vorsichtig mit 5 N Natronlauge alkalisch gestellt, wobei die zunächst klare Lösung sich milchig weiß verfärbt. Dann wird solange mit Diethylether extrahiert, bis die Etherphase farblos erscheint und das Produkt vollständig in die organische Phase übergeht. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 säulenchromatographisch mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel aufgereinigt. Das ölartige, schwach gelbe Produkt wird bei 10^{-2} mbar und Raumtemperatur von Lösungsmittelresten befreit.

Ausbeute: 5.29 g (25 mmol) **80** gelbliches Öl (25 %)

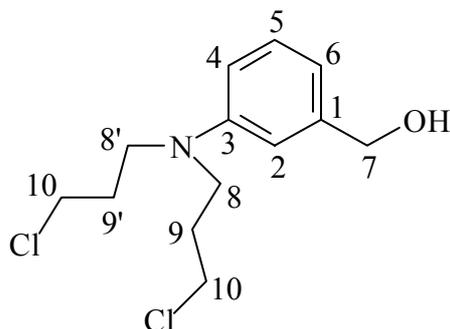
$M_{80} (\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClO}) = 211.73 \text{ g/mol}$

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.18 (dd, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.61 - 6.56 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 3.67 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2 H, 3'-H), 3.50 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.44 (qua, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 2 H, 4'-H), 2.38 (s, 3 H, 7-H), 2.12 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 1.22 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3 H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 147.79 (3-C), 138.95 (1-C), 129.17 (5-C), 116.97 (6-C), 112.98 (2-C), 109.47 (4-C), 47.31 (1'-C), 45.42 (4'-C), 42.93 (3'-C), 30.47 (2'-C), 21.98 (7-C), 12.24 (5'-C) ppm.

Versuch 33:

Darstellung von 3-[*N,N*-Bis-(3-chlorpropylamino)]benzylalkohol (82)



In einem 250 ml Zweihalskolben werden 8.31 g (67.5 mmol) 3-Aminobenzylalkohol **81** und 15.91 g (101.3 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan in 30 ml Ethanol gelöst und für 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden nochmals 15.91 g (101.3 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan und eine Lösung aus 7.16 g Natriumcarbonat in 15 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur macht man die Reaktionsmischung vorsichtig mit 2 N Natronlauge basisch und gibt 40 ml Dichlormethan hinzu. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Somit überführt man das gewünschte Produkt in die wäßrige Phase. Nach Trennung der zwei Phasen wird dann die wäßrige Phase wieder mit 2 N Natronlauge auf

ca. pH = 11 gebracht und das Produkt aus dieser Phase dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) gereinigt. Die Trocknung des Produktes erfolgt über 8 h bei Raumtemperatur und 10^{-2} mbar.

Ausbeute: 4.85 g (17.56 mmol) **82** gelbliches Öl (26 %)

M_{82} ($C_{13}H_{19}Cl_2NO$) = 276.21 g/mol

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3600 - 3300 (-O-H-Valenz), 2959 und 2874 (-C-H-Valenz), 1603, 1581 und 1496 (Ringschwingung), 1456 und 1373 (-CH₂-Deform.), 1275 und 1224 (-C-N-Valenz), 1010 (-C-O-Valenz), 851 und 773 (=C-H-Deform.), 696 und 650 (-C-Halogen-Valenz) cm^{-1} .

¹H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 7.22 (dd, $^3J_{HH} = ^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.76 (dd (breit), 1 H, 2-H), 6.70 (2ddd, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, 2 H, 6-H, 4-H), 4.64 (s, 2 H, 7-H), 3.60 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 4 H, 10-H, 10'-H), 3.52 (t, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 4 H, 8-H, 8'-H), 2.06 (tt, $^3J_{HH} = ^3J_{HH} = 6.3$ Hz, 4 H, 9-H, 9'-H), 1.75 (s (breit), 1 H, -OH) ppm.

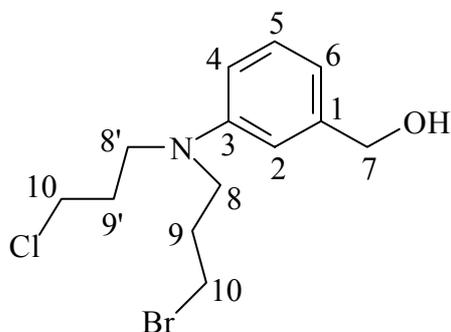
¹³C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 147.82 (3-C), 142.25 (1-C), 129.67 (5-C), 115.21 (6-C), 111.95 (4-C), 111.09 (2-C), 65.83 (7-C), 48.31 (8-C, 8'-C), 42.74 (10-C, 10'-C), 29.96 (9-C, 9'-C) ppm.

MS (EI, T.: 170 °C): m/e (%) = 279 (3), 278 (3), 277 (15), 276 (5), 275 (24), 214 (32), 212 (100), 176 (12), 150 (88), 136 (34), 118 (20), 106 (24), 77 (26)

Eine weitere MS-Analyse zeigt, dass neben dem Produkt **82** auch in einem geringen Anteil sich das Nebenprodukt 3-[*N*-(3-Brompropyl)-*N*-(3chlorpropyl)amino]-benzylalkohol **83** gebildet hat. Allerdings sind die R_f -Werte dieser zwei

Verbindungen identisch, so dass eine Trennung dieser Verbindungen, mit den zur Verfügung stehenden Methoden, nicht möglich ist.

M_{83} ($C_{13}H_{19}BrClNO$) = 320.66g/mol



83

MS (EI, Pt.: 50 °C): m/e (%) = 321(2), 279 (2), 278 (2), 277 (13), 276 (3), 275 (18), 214 (33), 212 (100), 176 (20), 150 (12), 136 (11), 118 (6), 106 (6), 77 (6)

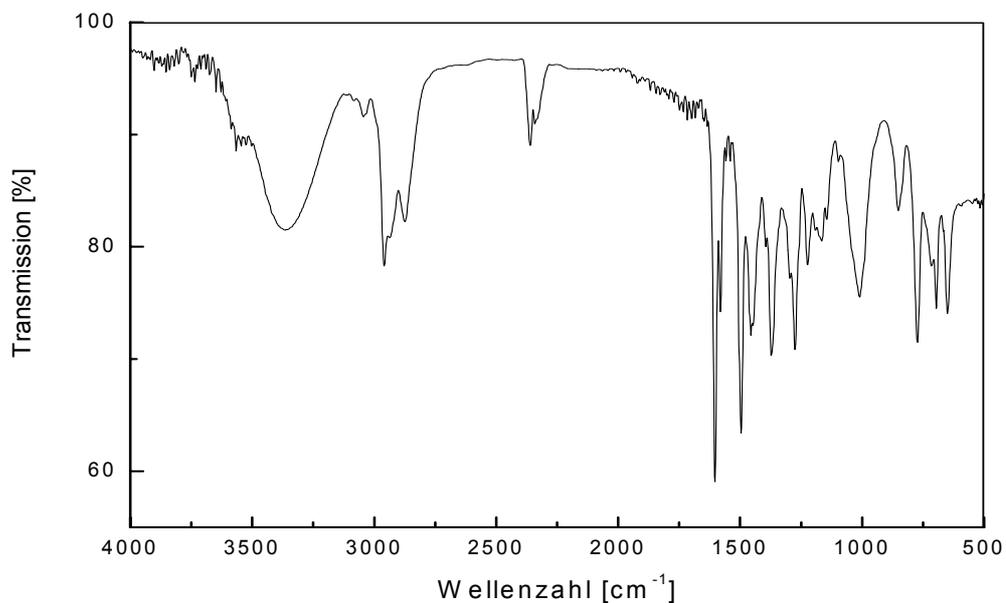
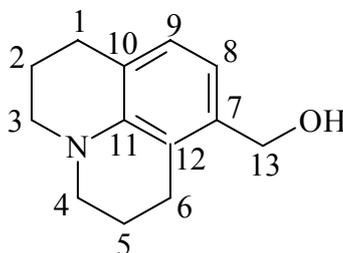


Abbildung 6.4-34: IR-Spektrum (Film) von **82**.

Versuch 34:**Darstellung von 7-Hydroxymethyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen (84)**

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden 500 mg (1.82 mmol) **82** in 30 ml Nitrobenzol gelöst und mit 480 mg (4.55 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt. Anschließend wird die Mischung langsam auf 160 °C erhitzt und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff über eine Fritte abgesaugt und dreimal mit jeweils 10 ml Dichlormethan gewaschen. Die Reaktionsmischung wird dann mit verd. Salzsäure angesäuert und die organische Phase zweimal mit 10%iger Salzsäure nachgewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert und vorsichtig mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt. Dann wird die wäßrige Phase bis zur Farblosigkeit mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Rückstand wird auf Kieselgel 60 säulenchromatographisch mit *n*-Hexan/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel aufgereinigt. Das anfänglich ölarartige, schwach gelbe Produkt wird bei 10⁻² mbar und Raumtemperatur über 10 h getrocknet. Nach dem Lagern im Kühlschrank über mehrere Wochen wird das Produkt fest.

Ausbeute: 309 mg (1.52 mmol) **84** schwach gelber Feststoff (84 %)

$$M(C_{13}H_{17}NO) = 203.28 \text{ g/mol}$$

Schmelzpunkt: 53 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}3200$ (-O-H-Valenz), 3050 (=C-H-Valenz), 2935 und 2837 (-C-H-Valenz), 1580 und 1492 (Ringschwingung), 1442 und 1354 (-CH₂-Deform.), 1306 und 1211 (-C-N-Valenz), 1044 und 1006 (-C-O-Valenz), 920 und 869 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 6.81$ (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.58 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 4.56 (s, 2 H, 13-H), 3.13 (tt, ³J_{HH} = ³J_{HH} = 6.0 Hz, 4 H, 3-H, 4-H), 2.79 (tt, ³J_{HH} = ³J_{HH} = 6.6 Hz, 4 H, 1-H, 6-H), 2.04 – 1.95 (m, 4 H, 2-H, 5-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 143.41$ (11-C), 136.59 (7-C), 126.72 (9-C), 121.85 (10-C), 119.86 (12-C), 115.86 (8-C), 63.89 (13-C), 50.41 (3-C), 49.72 (4-C), 27.87 (1-C), 23.63 (6-C), 22.08 (5-C), 21.89 (2-C) ppm.

MS (EI, Pt.: 40 °C): m/e (%) = 203 (100) [M]⁺, 202 (48), 176 (16), 172 (13), 144 (12), 57 (11), 56 (8)

Elementaranalyse:	C ber. 76.81 %	H ber. 8.43 %	N ber. 6.89 %
	C gef. 76.85 %	H gef. 8.51 %	N gef. 6.90 %

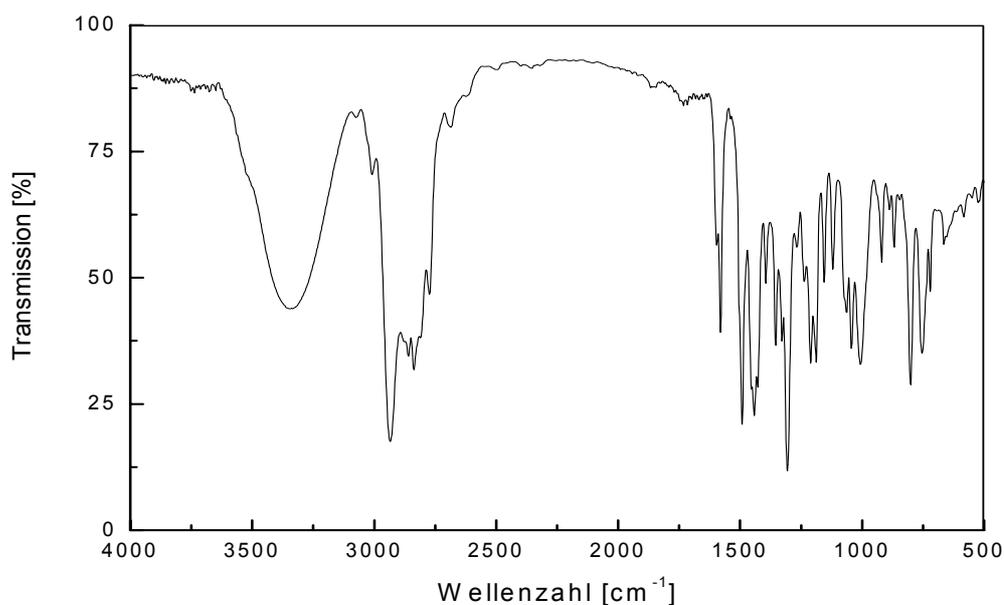
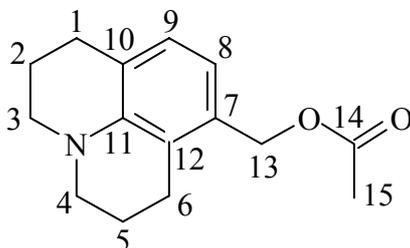


Abbildung 6.4-35: IR-Spektrum (Film) von **84**.

Versuch 35:**Darstellung von 7-Acetoxymethyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen (85)**

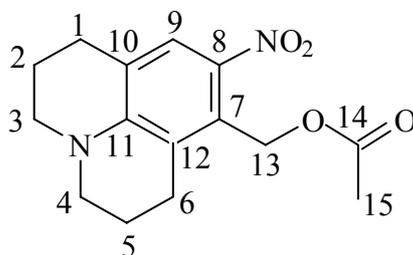
In einem 25 ml Zweihalskolben werden 1.20 g (5.90 mmol) **84** in 5 ml Pyridin gelöst. 0.47 ml (6.6 mmol) Acetylchlorid werden tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 10 ml Eiswasser hydrolysiert. Anschließend stellt man die Mischung mit 2 N Natronlauge basisch ein und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit 15 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 10 ml Wasser, dann mit hoch verdünnter Salzsäure und zum Schluß mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das erhaltene Produkt säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) als Laufmittel gereinigt und bei 10^{-2} mbar getrocknet.

Ausbeute: 753 mg (3.07 mmol) **85** schwach gelber Feststoff (52 %)

$$M(C_{15}H_{19}NO_2) = 245.32 \text{ g/mol}$$

Schmelzpunkt: 39 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2938$ und 2839 (-C-H-Valenz), 1737 (-C=O-Valenz), 1582 und 1493 (Ringschwingung), 1444 , 1377 und 1358 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1308 (-C-O-C-Valenz), 1235 (-C-N-Valenz), 1022 (-C-O-C-Valenz), 966 und 796 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

Versuch 36:**Darstellung von 7-Acetoxymethyl-8-nitro-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-3a-azaphenalen (8a)**

Es werden 245 mg (1.00 mmol) **85** in 10 ml Dichlormethan gelöst auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus 0.062 ml rauchende Salpetersäure in 3 ml Dichlormethan wird tropfenweise durch eine Kanüle hinzugegeben und die Reaktionsmischung noch 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2 N Natronlauge neutralisiert, die organische Phase dreimal mit 10%iger Natriumsulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) als Elutionsmittel säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wird bei 10⁻² mbar und Raumtemperatur über 6 h getrocknet.

Ausbeute: 23.2 mg (0.08 mmol) **8a** gelbes Öl (8 %)

M (C₁₅H₁₈N₂O₄) = 290.32 g/mol

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3089 (=C-H-Valenz), 2963, 2936 und 2870 (-C-H-Valenz), 1742 (-C=O-Valenz), 1591 und 1516 (Ringschwingung), 1444 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1318 (-C-N-Valenz), 1228, 1114 und 1030 (-C-O-C-Valenz), 970 und 801 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.33 (s, 1 H, 9-H), 5.38 (s, 2 H, 13-H), 3.38 und 3.37 (2t, ³J_{HH} = ³J_{HH} = 6.3 Hz, 4 H, 3-H, 4-H), 3.19 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2 H, 1-H), 2.82 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2 H, 6-H), 2.05 – 1.96 (m, 4 H, 2-H, 5-H), 1.99 (s, 3 H, 15-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 169.46$ (14-C), 143.85 (11-C), 137.13 (8-C), 134.44 (7-C), 130.86 (10-C), 130.02 (9-C), 122.69 (12-C), 57.61 (13-C), 51.40 (3-C), 48.47 (4-C), 28.16 (1-C, 6-C), 24.69 (15-C), 20.31 (5-C), 19.57 (2-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 62.06 % H ber. 6.25 % N ber. 9.65 %
C gef. 62.29 % H gef. 6.26 % N gef. 9.60 %

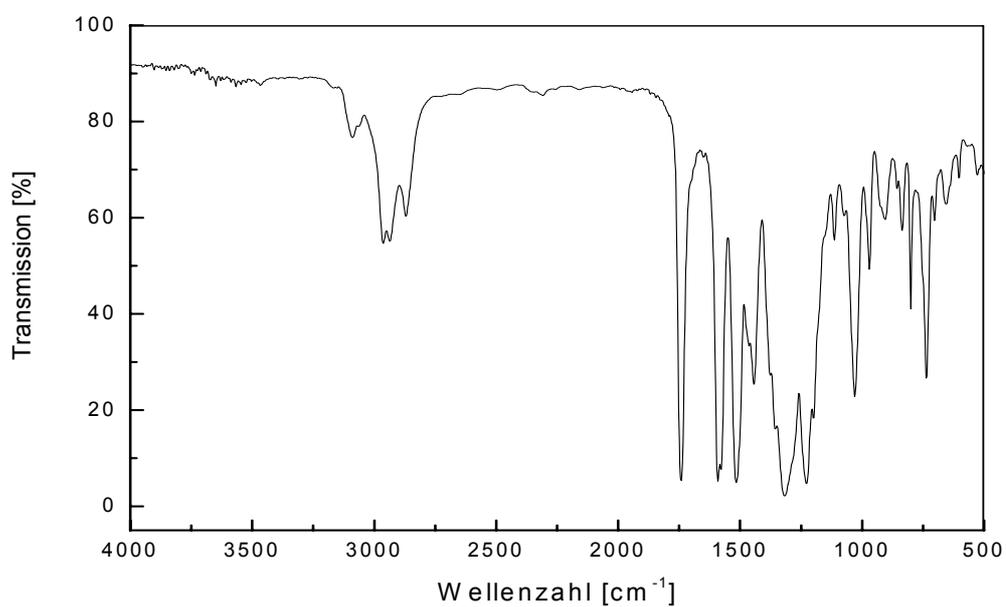


Abbildung 6.4-37: IR-Spektrum (Film) von **8a**.

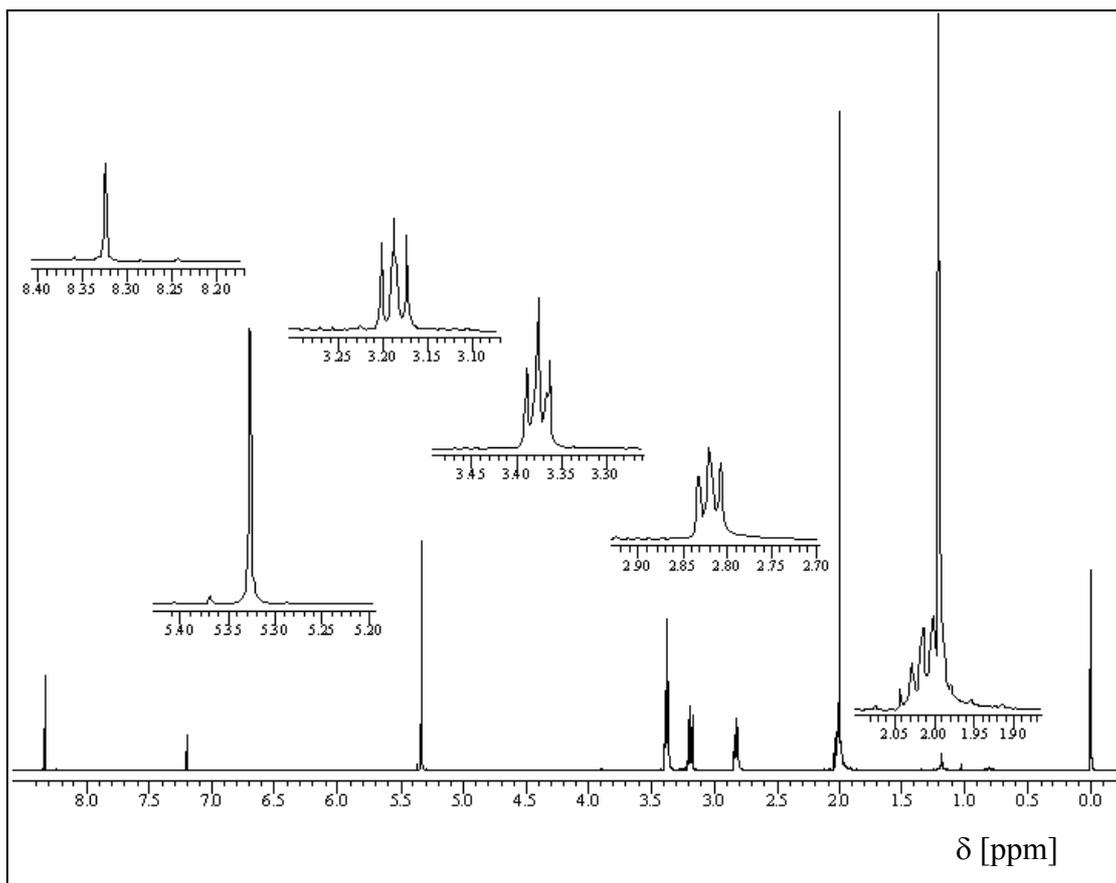
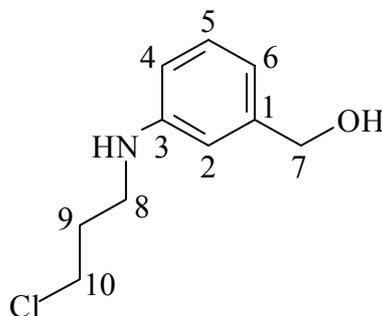


Abbildung 6.4-38: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3/TMS) von **8a**.

Versuch 37:

Darstellung von 3-[N-(3-Chlorpropyl)amino]benzylalkohol (86)



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V33 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 8.31 g (67.5 mmol) 3-Aminobenzylalkohol

81 mit 15.91 g (110.3 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 3h. Die Aufarbeitung der Reaktion erfolgte analog V33.

Ausbeute: 6.06 g (30.4 mmol) **86** gelbliches Öl (45 %)

$M(C_{10}H_{14}ClNO) = 199.68 \text{ g/mol}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3600 - 3200$ (-O-H-Valenz), 3044 (=C-H-Valenz), 2957 und 2870 (-C-H-Valenz), 1608 (-N-H-Deform.), 1489 (Ringschwingung), 1333 und 1279 (-C-N-Valenz), 1018 (-C-O-Valenz), 862 und 778 (=C-H-Deform.), 696 (-C-Cl-Valenz) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.17$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6.70 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6.66 (dd, $^4J_{\text{HH}} = ^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2-H), 6.58 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.60 (s, 2 H, 7-H), 3.65 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, 10-H), 3.34 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, 8-H), 3.06 (s, 2 H, NH und H_2O), 2.07 (tt, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 9-H), 1.75 (s (breit), 1 H, -OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 147.80$ (3-C), 142.27 (1-C), 129.56 (5-C), 116.44 (6-C), 112.37 (4-C), 111.56 (2-C), 65.43 (7-C), 42.60 (8-C), 41.17 (10-C), 31.79 (9-C) ppm.

MS (EI, Pt.: 30 °C): m/e (%) = 199 (23) $[\text{M}]^+$, 136 (100), 120 (3), 106 (5), 77 (8)

Elementaranalyse:	C ber. 60.15 %	H ber. 7.07 %	N ber. 7.01 %
	C gef. 60.11 %	H gef. 7.26 %	N gef. 6.65 %

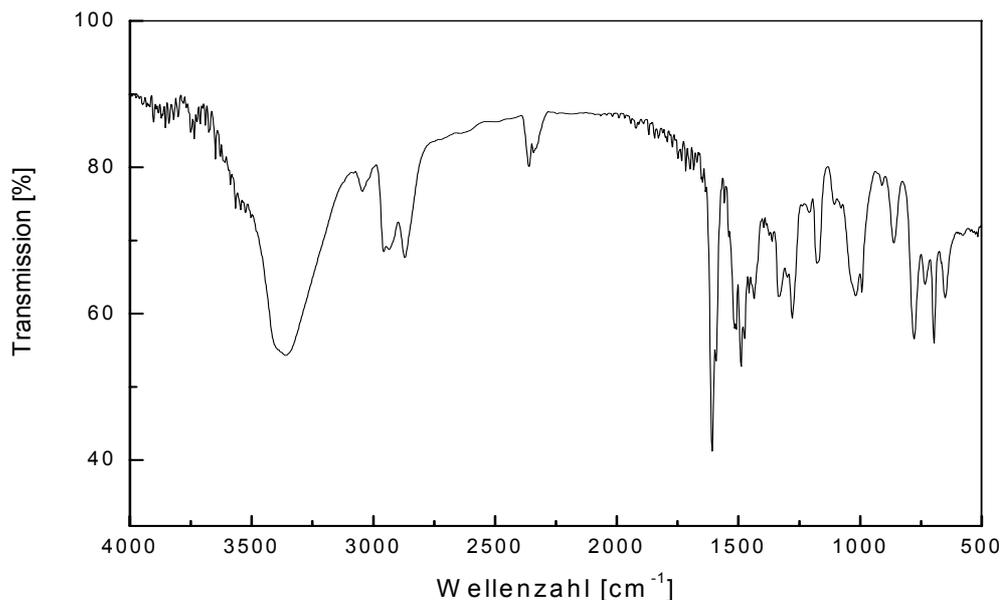
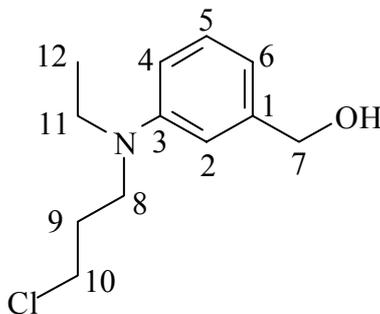


Abbildung 6.4-39: IR-Spektrum (Film) von **86**.

Versuch 38:

Darstellung von 3-[N-(3-Chlorpropyl)-N-ethylamino]benzylalkohol (87**)**



Es werden 1.00 g (5.01 mmol) **86** in 7 ml Ethanol gelöst und mit 0.40 ml (5.0 mmol; $d = 1.95 \text{ g/cm}^3$) Ethyliodid sowie 0.44 ml (5.5 mmol; $d = 0.983 \text{ g/cm}^3$) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung 6 h bei 50 °C und weitere 3 h auf 80 °C erhitzt. Die Mischung wird dann mit 15 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch zweimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser,

dann mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (Kiesegel 60; Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1).

Ausbeute: 776 mg (3.41 mmol) **87** gelbliches Öl (68 %)

$M(C_{12}H_{18}ClNO) = 227.73 \text{ g/mol}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3600\text{-}3200$ (-O-H-Valenz), 3044 (=C-H-Valenz), 2969, 2932 und 2872 (-C-H-Valenz), 1604 und 1497 (Ringschwingung), 1455 und 1374 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1273 und 1199 (-C-N-Valenz), 1013 (-C-O-Valenz), 853 und 772 (=C-H-Deform.), 695 (-C-Halogen-Valenz) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.21$ (dd, $^3J_{HH} = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6.73 (dd (breit), 1 H, 2-H), 6.68 – 6.63 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 4.63 (s, 2 H, 7-H), 3.62 (t, $^3J_{HH} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 10-H), 3.47 (t, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H, 8-H), 3.41 (qua, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H, 11-H), 2.06 (qui, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 9-H), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 146.97$ (3-C), 141.13 (1-C), 128.56 (5-C), 113.56 (6-C), 110.51 (4-C), 109.63 (2-C), 64.92 (7-C), 46.30 (8-C), 44.41 (11-C), 41.85 (10-C), 29.35 (9-C), 11.17 (12-C) ppm.

Elementaranalyse:	C ber. 63.29 %	H ber. 7.97 %	N ber. 6.15 %
	C gef. 62.99 %	H gef. 7.80 %	N gef. 5.89 %

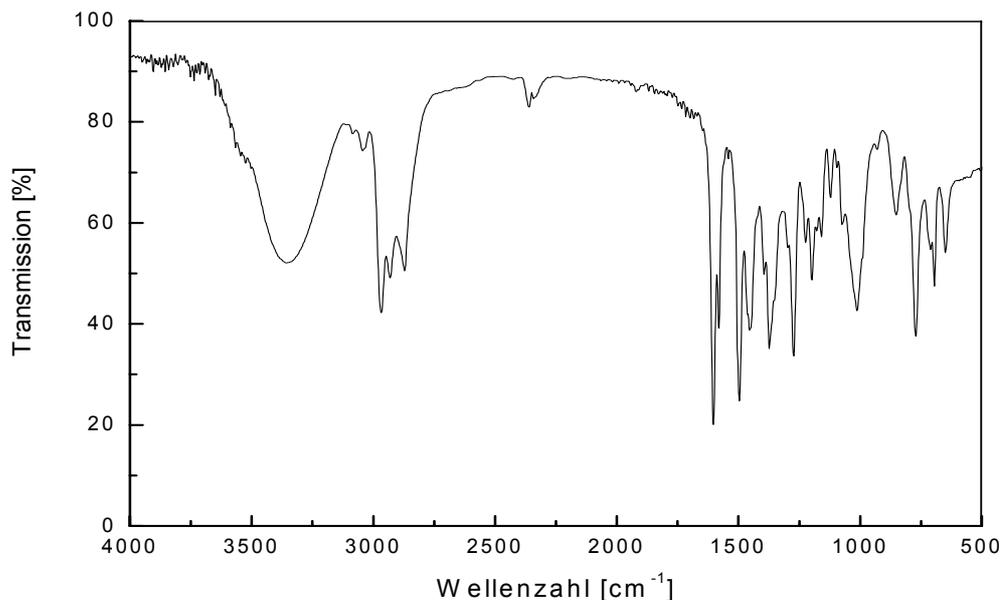
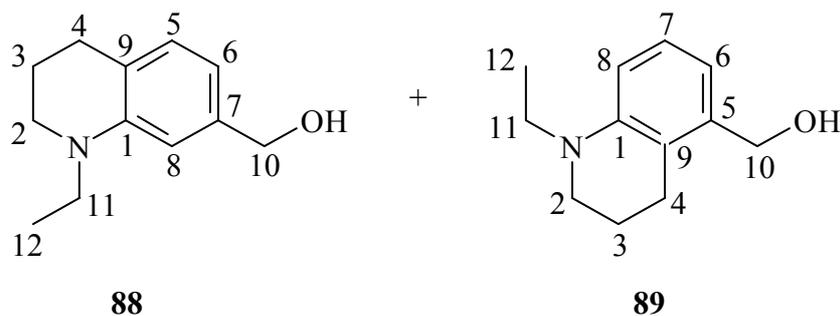


Abbildung 6.4-40: IR-Spektrum (Film) von **87**.

Versuch 39:

Darstellung von 7-Hydroxymethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (88**) und 5-Hydroxymethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**89**)**



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V34 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 1.17 g (5.14 mmol) **87** in 30ml Nitrobenzol gelöst und mit 0.82 g (7.71 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Die Reaktionszeit beträgt 7.5 h bei 150 °C. Nach der Aufarbeitung erhält man ein Isomerengemisch im Verhältnis 1:1. Dabei wurde eine kleine Menge der Mischung für analytische Zwecke

mehrfach an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1 als Laufmittel in ihre Isomere getrennt.

Ausbeute: 900 mg (4.71 mmol) **88** und **89** gelbliches Öl (92 %)

$M(C_{12}H_{17}NO) = 191.27 \text{ g/mol}$

IR (Film) **88**: $\tilde{\nu} = 3600\text{-}3250$ (-O-H-Valenz), 2967, 2930 und 2868 (-C-H-Valenz), 1610, 1576 und 1509 (Ringschwingung), 1436 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1337, 1276 und 1190 (-C-N-Valenz), 1011 (-C-O-Valenz), 845 und 799 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **88**: $\delta = 6.93$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6.61 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 6.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 4.58 (s, 2 H, 10-H), 3.36 (qua, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H, 11-H), 3.26 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H, 2-H), 2.74 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H), 1.95 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H), 1.14 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **88**: $\delta = 145.18$ (1-C), 139.91 (7-C), 129.32 (5-C), 122.01 (9-C), 114.00 (6-C), 109.11 (8-C), 66.11 (10-C), 48.35 (2-C), 45.27 (11-C), 27.98 (4-C), 22.22 (3-C), 10.86 (12-C) ppm.

Elementaranalyse 88: C ber. 75.35 % H ber. 8.96 % N ber. 7.32 %
C gef. 75.16 % H gef. 9.15 % N gef. 7.16 %

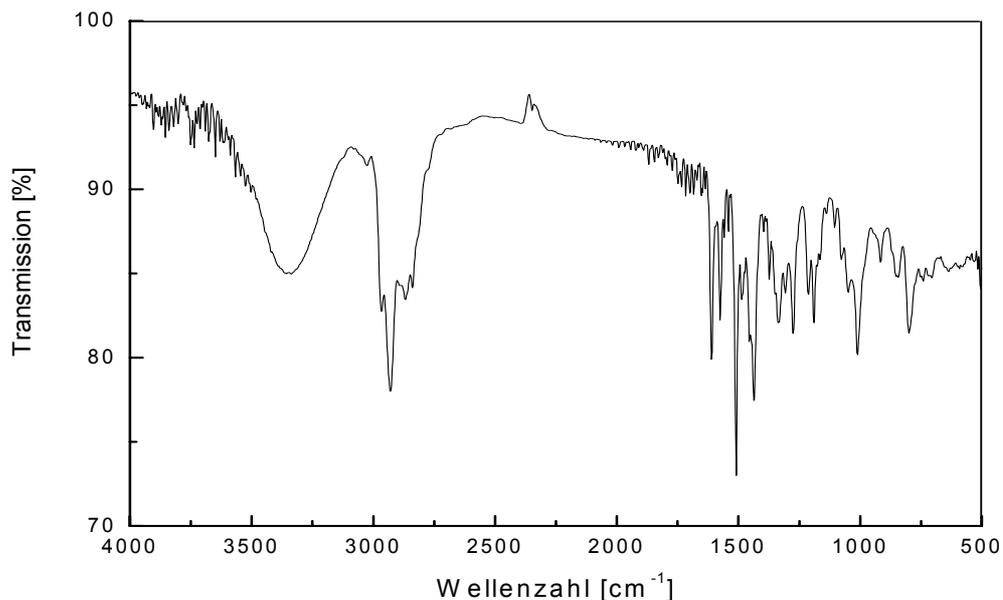


Abbildung 6.4-41: IR-Spektrum (Film) von **88**.

IR (Film) **89**: $\tilde{\nu} = 3343$ (-O-H-Valenz), 2967, 2932 und 2870 (-C-H-Valenz), 1591 und 1487 (Ringschwingung), 1373 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1347, 1273, 1190 und 1073 (-C-N-Valenz), 1021 (-C-O-Valenz), 898, 772 und 720 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **89**: $\delta = 7.05$ (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.62 (2 d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, 6-H, 8-H), 4.59 (s, 2 H, 10-H), 3.35 (qua, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H), 3.23 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2 H, 2-H), 2.76 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, 4-H), 1.97 (tt, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2 H, 3-H), 1.12 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **89**: $\delta = 145.38$ (1-C), 138.72 (5-C), 126.74 (7-C), 120.59 (9-C), 115.34 (6-C), 110.88 (8-C), 63.92 (10-C), 48.03 (2-C), 45.86 (11-C), 23.81 (4-C), 22.02 (3-C), 10.74 (12-C) ppm.

Elementaranalyse 89: C ber. 75.35 % H ber. 8.96 % N ber. 7.32 %
 C gef. 75.08 % H gef. 9.08 % N gef. 7.32 %

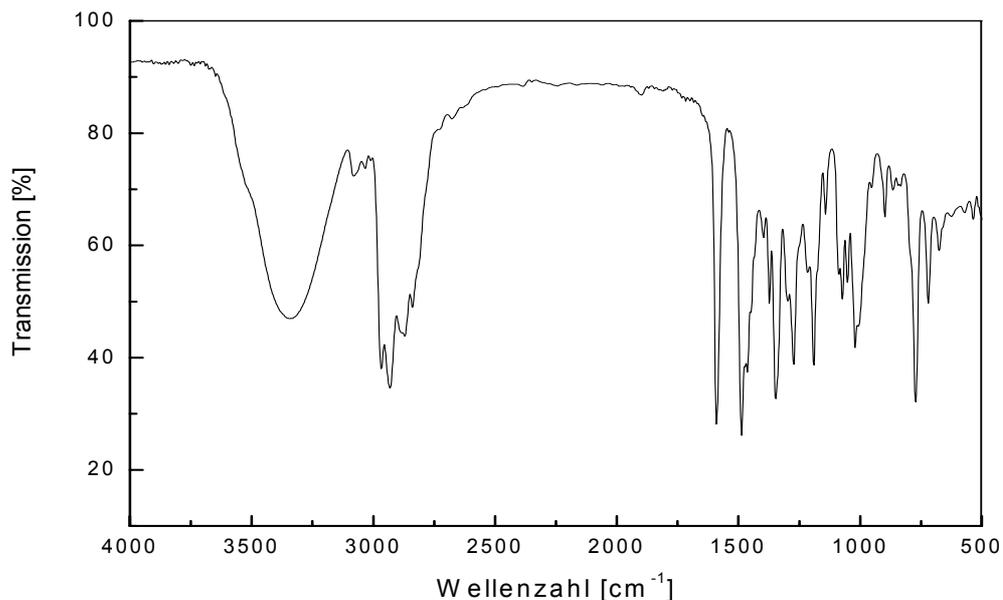
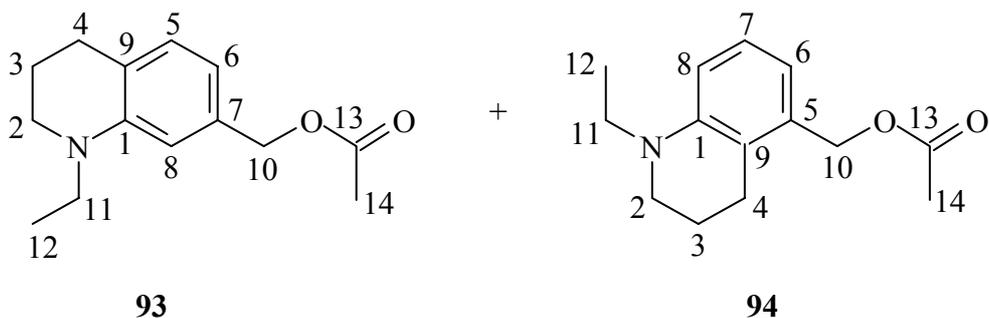


Abbildung 6.4-42: IR-Spektrum (Film) von **89**.

Versuch 40:

Darstellung von 7-Acetoxymethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (93**) und 5-Hydroxymethyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**94**)**



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V35 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 1.20 g (6.27 mmol) einer Mischung aus **88** und **89** in 5 ml Pyridin mit 0.54 g (6.90 mmol) Acetylchlorid umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 15 min. Die säulenchromatographische Reinigung des Produktgemisches erfolgte durch zweifaches Säulen über Kieselgel 60 mit

Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Elutionsmittel und anschließend einer weiteren Reinigung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:3) als Laufmittel.

Ausbeute: 688 mg (2.95 mmol) **93** gelbliches Öl (47 %)
672 mg (2.88 mmol) **94** gelbliches Öl (46 %)
M (C₁₄H₁₉NO₂) = 233.31 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **93**: δ = 6.94 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.59 (d, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.57 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.03 (s, 2 H, 10-H), 3.36 (qua, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H), 3.27 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2 H, 2-H), 2.74 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, 4-H), 2.10 (s, 3 H, 14-H), 1.96 (tt, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2 H, 3-H), 1.15 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **93**: δ = 171.00 (13-C), 145.41 (1-H), 133.67 (7-C), 129.28 (5-C), 122.61 (9-C), 115.46 (6-C), 110.52 (8-C), 67.15 (10-C), 48.31 (2-C), 45.85 (11-C), 28.00 (4-C), 21.97 (14-C), 21.00 (3-C), 10.79 (12-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 72.07 % H ber. 8.21 % N ber. 6.00 %
C gef. 72.05 % H gef. 8.35 % N gef. 5.92 %

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **94**: δ = 7.07 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.65 (2d (breit), ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2 H, 6-H, 8-H), 5.07 (s, 2 H, 10-H), 3.37 (qua, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H), 3.28 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2 H, 2-H), 2.75 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, 4-H), 2.11 (s, 3 H, 14-H), 1.99 (tt, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2 H, 3-H), 1.15 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **94**: δ = 171.03 (13-C), 145.07 (1-H), 134.60 (5-C), 126.73 (7-C), 121.26 (9-C), 116.84 (6-C), 111.41 (8-C), 65.11 (10-C), 47.98 (2-C), 45.27 (11-C), 24.06 (4-C), 22.13(14-C), 21.13 (3-C), 10.82 (12-C)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) **90**: δ = 7.22 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.71 (dd, ⁴J_{HH} = ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.67 – 6.62 (m, 2 H, 6-H, 4-H), 4.62 (s, 2 H, 7-H), 3.38 und 3.37 (2 qua, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 4 H, 8-H, 8'-H), 2.01 (s (breit), 1 H, -OH oder -NH), 1.19 und 1.18 (2 t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 6 H, 9-H, 9'-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) **90**: δ = 148.08 (3-C), 142.09 (1-C), 129.47 (5-C), 113.99 (6-C), 111.17 (4-C), 110.32 (2-C), 65.98 (7-C), 44.31 (8-C, 8'-C), 12.56 (9-C, 9'-C) ppm.

Elementaranalyse 90: C ber. 72.97 % H ber. 9.57 % N ber. 7.74 %
C gef. 72.80 % H gef. 9.24 % N gef. 7.81 %
(Berechnet für C₁₁H₁₇NO & 1/10 H₂O.)

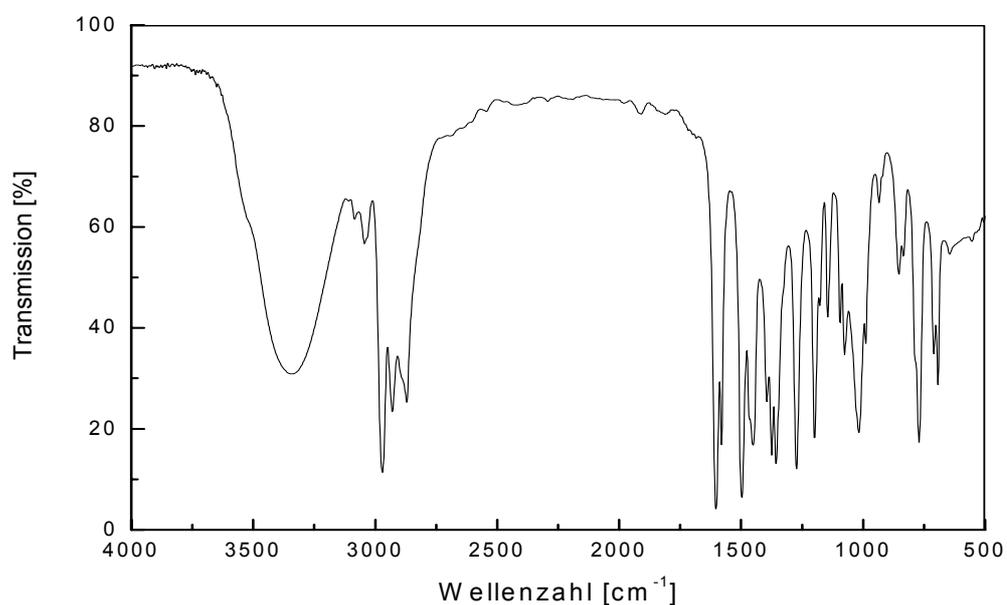


Abbildung 6.4-43: IR-Spektrum (Film) von **90**.

IR (Film) 91: $\tilde{\nu} = 3600\text{-}3200$ (-O-H-Valenz), 3045 (=C-H-Valenz), 2970, 2930 und 2871 (-C-H-Valenz), 1603 (Ringschwingung), 1580 (-N-H-Deform.), 1497 (Ringschwingung), 1451, 1395 und 1375 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1356 und 1273 (-C-N-Valenz), 1017 (-C-O-Valenz), 853 und 771 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 91: $\delta = 7.13$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.65 (ddd, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 6-H), 6.60 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.51 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.55 (s, 2 H, 7-H), 3.13 (qua, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2 H, 8-H), 2.85 (s (breit), 1 H, -OH oder -NH), 1.23 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3 H, 9-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) 91: $\delta = 148.68$ (3-C), 142.15 (1-C), 129.37 (5-C), 115.82 (6-C), 112.07 (4-C), 111.30 (2-C), 65.47 (7-C), 38.50 (8-C), 14.83 (9-C) ppm.

Elementaranalyse 91: C ber. 71.49 % H ber. 8.67 % N ber. 9.26 %
C gef. 71.69 % H gef. 8.64 % N gef. 9.05 %

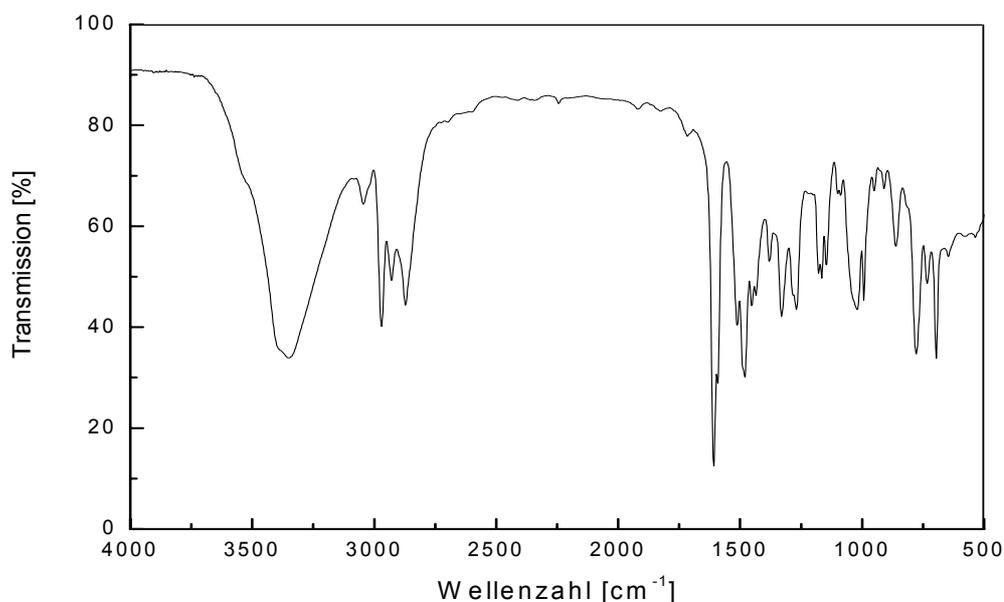
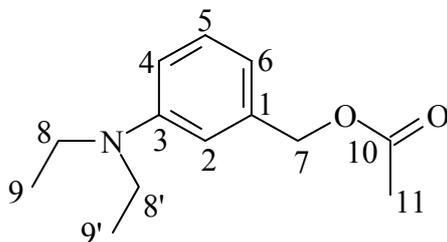


Abbildung 6.4-44: IR-Spektrum (Film) von 91.

Versuch 42: Darstellung von 3-*N,N*-Diethylaminobenzylacetat (92)

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V35 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 700 mg (3.90 mmol) **90** mit 0.30 ml (4.3 mmol) Acetylchlorid umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 30 min.

Ausbeute: 730 mg (3.30 mmol) **92** gelbliches Öl (85 %)

$M(C_{13}H_{19}NO_2) = 221.30 \text{ g/mol}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3040$ (=C-H-Valenz), 2971, 2932 und 2889 (-C-H-Valenz), 1740 (-C=O-Valenz), 1605, 1582 und 1500 (Ringschwingung), 1455 und 1377 (-CH₃- und -CH₂-Deform.), 1359, 1227 und 1148 (-C-N-Valenz), 1024 (-C-O-C-Valenz), 847 und 772 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.22$ (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.68 – 6.63 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 4-H), 5.07 (s, 2 H, 7-H), 3.38 und 3.37 (2 qua, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 4 H, 8-H, 8'-H), 2.12 (s, 3 H, 11-H), 1.19 und 1.18 (2 t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 6 H, 9-H, 9'-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 171.42$ (10-C), 148.37 (3-C), 137.24 (1-C), 129.92 (5-C), 115.65 (6-C), 112.04 (4-C), 111.99 (2-C), 67.55 (7-C), 44.73 (8-C, 8'-C), 21.51 (11-C), 12.95 (9-C, 9'-C) ppm.

Elementaranalyse:	C ber. 70.56 %	H ber. 8.65 %	N ber. 6.33 %
	C gef. 70.51 %	H gef. 8.64 %	N gef. 6.37 %

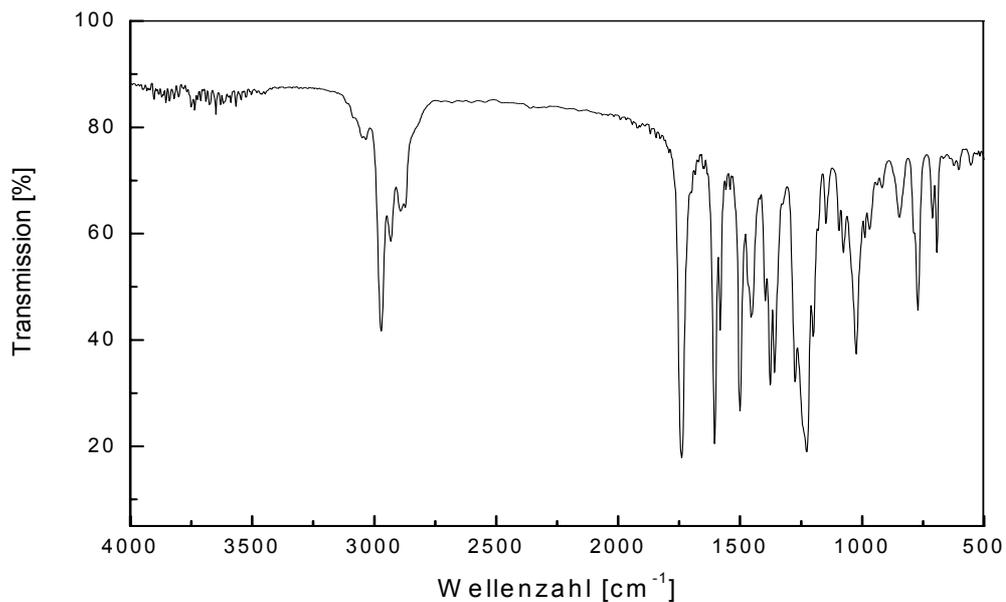
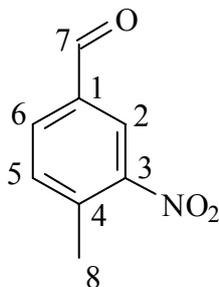


Abbildung 6.4-45: IR-Spektrum (Film) von **92**.

Versuch 43:

Darstellung von 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd (**96**)



In einem 50 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter werden 20 ml rauch. Salpetersäure vorgelegt und auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend werden 8.70 ml (73.4 mmol; $d = 1.015\text{ g/cm}^3$) *p*-Tolylaldehyd **95** unter kräftigem Rühren langsam zugetropft und eine weitere Stunde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und bei 10^{-2} mbar getrocknet.

Ausbeute: 12.1 g (73.4 mmol) **96** (quantitativ)

$M(\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3) = 165.15 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 45 °C Lit.^[145]: 45 - 46 °C

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 10.05$ (s, 1 H, 7-H), 8.45 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 8.03 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 2.71 (s, 3H, 8-H) ppm.

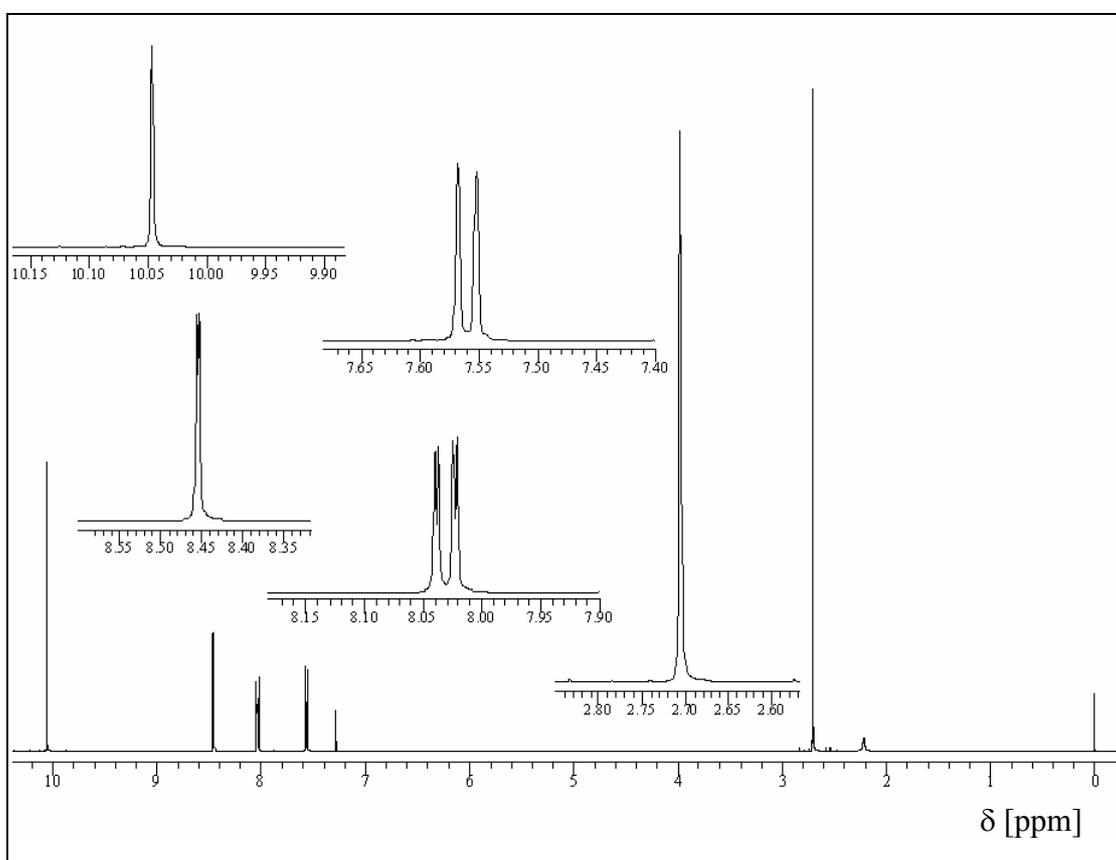
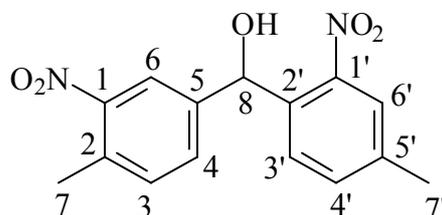


Abbildung 6.4-46: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3) von **96**.

Versuch 44:**Darstellung von (4-Methyl-3'-nitrophenyl)-(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol
(100)**

Die Durchführung dieser Reaktion erfolgt unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß. Vor Beginn der Reaktion wird das Reaktionsgefäß sekuriert. Der Stickstoff wird über Phosphorpentoxid getrocknet. Eine Lösung aus 4.32 g (20 mmol) 4-Brom-3-nitrotoluol **99** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran und 11.0 ml (22.0 mmol) Phenyllithium (2.0 M in Cyclohexan/Ether 7:3) werden gleichzeitig bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Ethanol/Stickstoff) zu 90 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Innerhalb 1 h werden 3.30 g (20.0 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd **96** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Die Mischung wird weitere 3 h gerührt, bis Raumtemperatur erwärmt und in 400 g Eiswasser gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dunkel braune Rohprodukt (Öl) wurde dann durch Flashchromatographie an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 4.89 g (16.2 mmol) **100** (81 %)

$M(\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5) = 302.29\text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 78 - 80 $^{\circ}\text{C}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}3200$ (O-H-Valenz), 3069, 3025 (=C-H-Valenz), 2976, 2931 und 2870 (-C-H-Valenz), 1525 (-NO₂-Valenz), 1495 (Ringschwingung), 1452 (-CH₃-Deform.), 1348 (-NO₂-Valenz), 1186, 1151, 1077 und 1037 (-C-O-C-Valenz), 903, 813 und 757 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.96$ (d, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.80 (d, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.53 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1 H, 3'-H), 7.48 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.47 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.30 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.38 (d, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1 H, 8-H), 3.05 (d, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1 H, -OH), 2.57 (s, 3H, 7-H), 2.45 (s, 3 H, 7'-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 149.60$ (1-C), 148.48 (1'-C), 141.64 (5-C), 140.23 (5'-C), 135.11 (4'-C), 135.07 (2'-C), 133.42 (4-C), 133.28 (2-C), 131.73 (3-C), 129.89 (3'-C), 125.72 (6'-C), 123.25 (6-C), 70.76 (8-C), 21.25 (7'-C), 20.56 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 59.60 % H ber. 4.67 % N ber. 9.27 %
C gef. 59.27 % H gef. 4.91 % N gef. 8.86 %

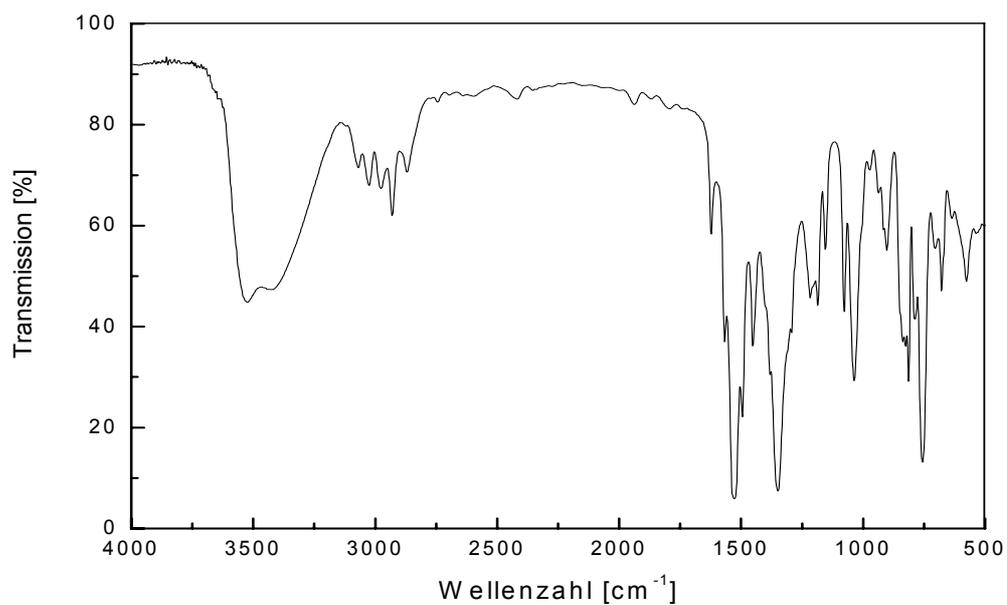


Abbildung 6.4-47: IR-Spektrum (Film) von **100**.

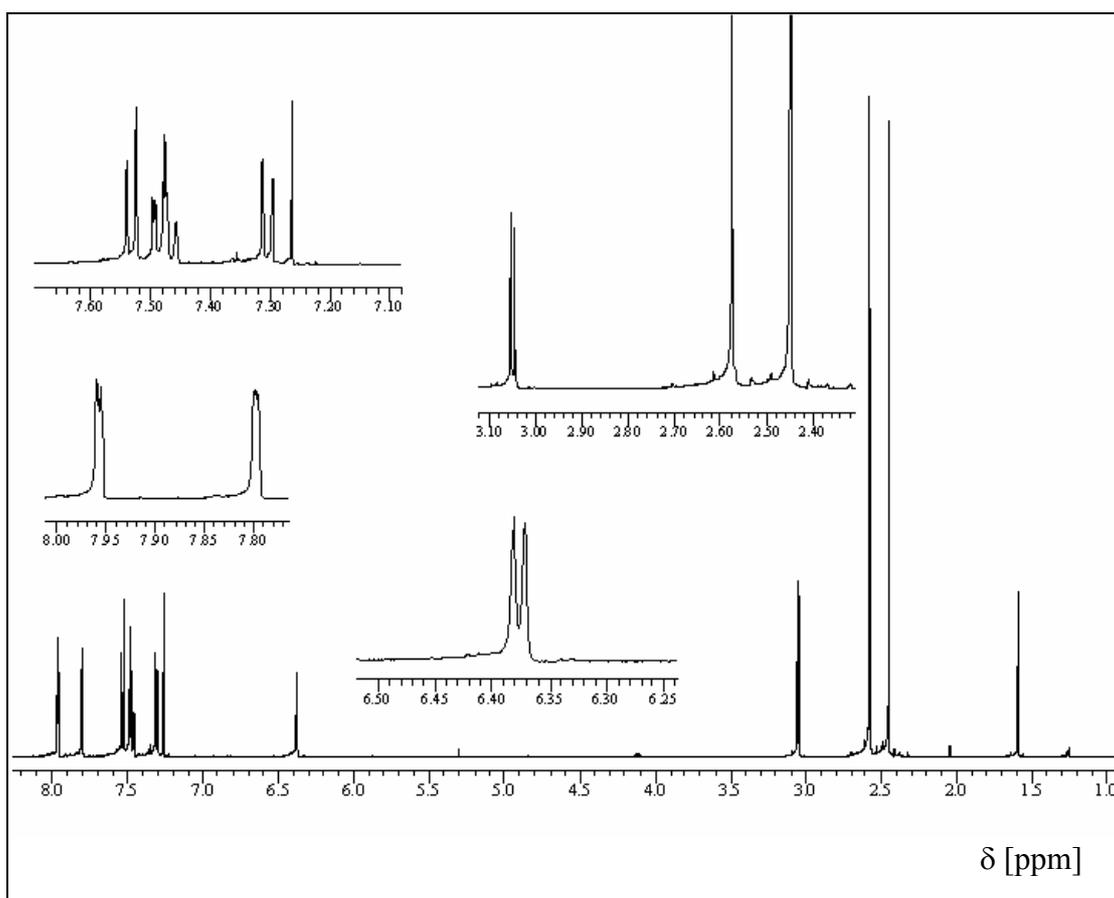
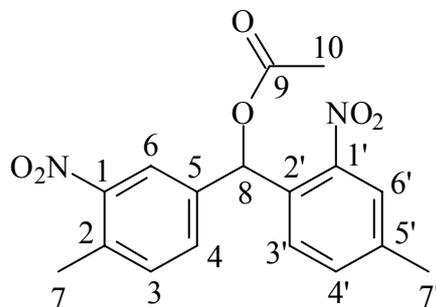


Abbildung 6.4-48: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) von **100**.

Versuch 45:**Darstellung von (4-Methyl-3-nitrophenyl)-(4-methyl-2-nitrophenyl)-methylacetat (5a)**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V1 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 121 mg (0.400 mmol) (4-Methyl-3'-nitrophenyl)-(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol **100** in 3 ml Pyridin gelöst und mit 0.03 ml (0.48 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid versetzt. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und die anschließende Aufarbeitung erfolgt analog V1. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 117.6 mg (0.34 mmol) **5a** (86 %)

$M (\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6) = 344.32 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 90 - 92 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3073$ (=C-H-Valenz), 2980, 2932 und 2870 (-C-H-Valenz), 1747 (-C=O-Valenz), 1531 (-NO₂-Valenz), 1454 (-CH₃-Deform.) 1353 (-NO₂-Valenz), 1227, 1154 und 1026 (-C-O-C-Valenz), 983, 913 und 816 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.93$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.84 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.57 - 7.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 1 H, 4-H), 7.48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.44 (s, 1 H, 8-H), 7.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H), 2.58 (s, 3 H, 7-H), 2.45 (s, 3 H, 7'-H), 2.16 (s, 3 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 169.39$ (9-C), 149.19 (1-C), 147.87 (1'-C), 140.06 (5-C), 138.06 (5'-C), 134.57 (4'-C), 133.72 (2'-C), 133.02 (4-C), 132.57 (2-C), 131.41 (3-C), 128.33 (3'-C), 125.42 (6'-C), 123.54 (6-C), 71.21 (8-C), 20.98 (7'-C), 20.90 (10-C), 20.25 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 59.30 % H ber. 4.68 % N ber. 8.14 %

C gef. 59.26 % H gef. 4.64 % N gef. 7.84 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 257 (16000) nm.

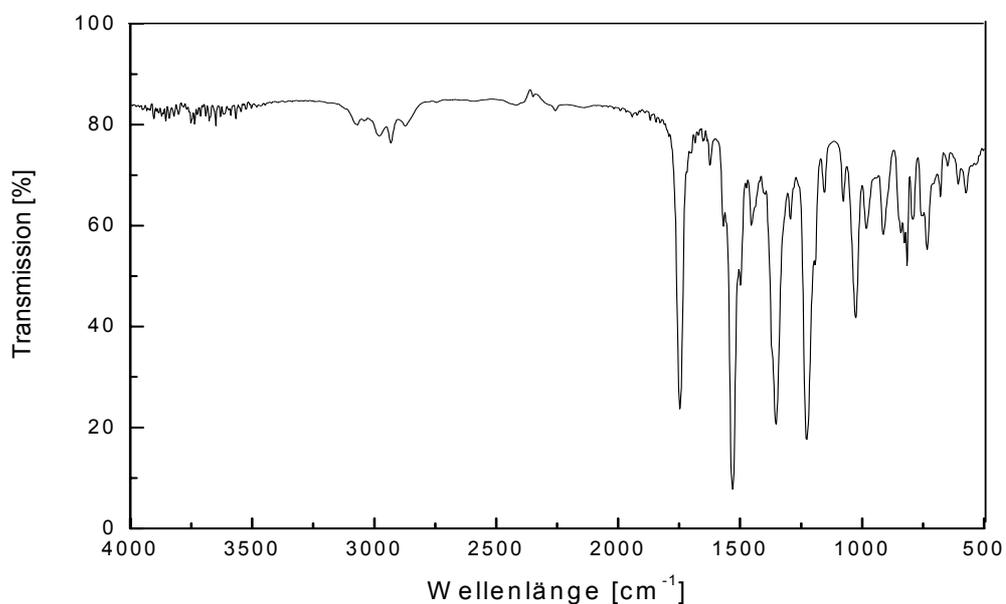
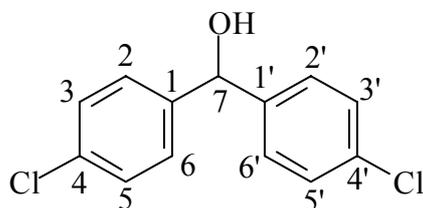


Abbildung 6.4-49: IR-Spektrum (Film) von **5a**.

Versuch 46:**Darstellung von Bis-(4-chlorphenyl)methanol (102a)**

In einem sekurierten 500 ml Dreihalskolben mit Intensivkühler, KPG-Rührer und Tropftrichter werden unter Argonatmosphäre 24.3 g (1.00 mol) Magnesiumspäne mit 25 ml abs. Tetrahydrofuran übergossen. Im Anschluß daran werden vorsichtig 147.0 g (1.000 mol) 1,4-Dichlorbenzol gelöst in 250 ml abs. Tetrahydrofuran so schnell zugetropft, dass der Ansatz gelinde siedet. Das Gemisch wird von Zeit zu Zeit während des Zutropfens mit einem Eisbad gekühlt. Dann läßt man die Mischung noch 2.5 h nachrühren und tropft anschließend 37.0 g (0.500 mol) Ameisensäureethylester in 40 ml abs. Tetrahydrofuran unter Eiskühlung vorsichtig zu der Grignardlösung hinzu. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und mit 30%iger Ammoniumchloridlösung und zusätzlich verd. Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein braungelbes Öl, welches bei 10^{-3} mbar destilliert wird. Bei einer Übergangstemperatur von $134\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2×10^{-3} mbar) erhält man das Produkt als farbloses Öl, welches schon am Kühlfinger als ein weißer Feststoff auskristallisiert. Das Produkt wird durch weitere Reinigung an Kieselgel 60 mit *n*-Hexan/Dichlormethan (1:3) als Elutionsmittel analysenrein erhalten. Die Trocknung des Produktes erfolgt 3 h bei $50\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 10^{-2} mbar.

Ausbeute: 78.48 g (0.31 mol) **102a** weißer Feststoff (62 %)

$M(\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}) = 253.15\text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: $93\text{ }^{\circ}\text{C}$ Lit.^[146]: $92\text{--}94\text{ }^{\circ}\text{C}$

Siedepunkt: 134 °C (2×10^{-3} mbar)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3500\text{-}3100$ (-O-H-Valenz), 1595 und 1488 (Ringschwingung), 1090 (-C-O-Valenz), 1038 und 1013 (-C-Cl-Valenz), 812 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.32 - 7.28$ (m, 4 H, 3-H, 5-H, 3'-H, 5'-H), 7.28 - 7.25 (m, 4 H, 2-H, 6-H, 2', 6'-H), 5.76 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1 H, 7-H), 2.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1 H, -OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 141.79$ (1-C, 1'-C), 133.58 (4-C, 4'-C), 128.75 (2-C, 6-C, 2'-C, 6'-C), 127.84 (3-C, 5-C, 3'-C, 5'-C), 74.93 (7-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 61.69 % H ber. 3.98 %
C gef. 61.85 % H gef. 3.84 %

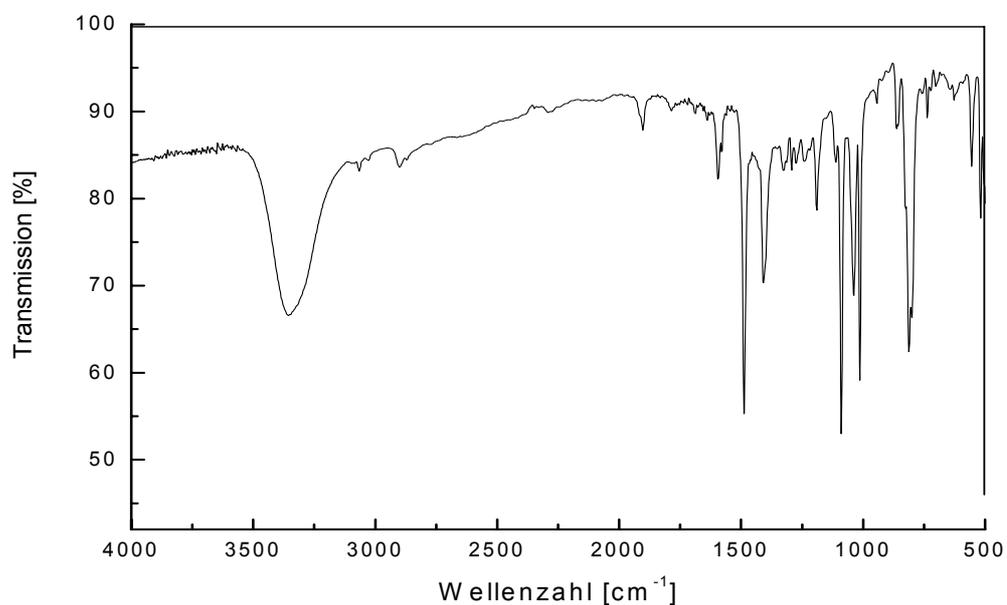


Abbildung 6.4-50: IR-Spektrum (Film) von **102a**.

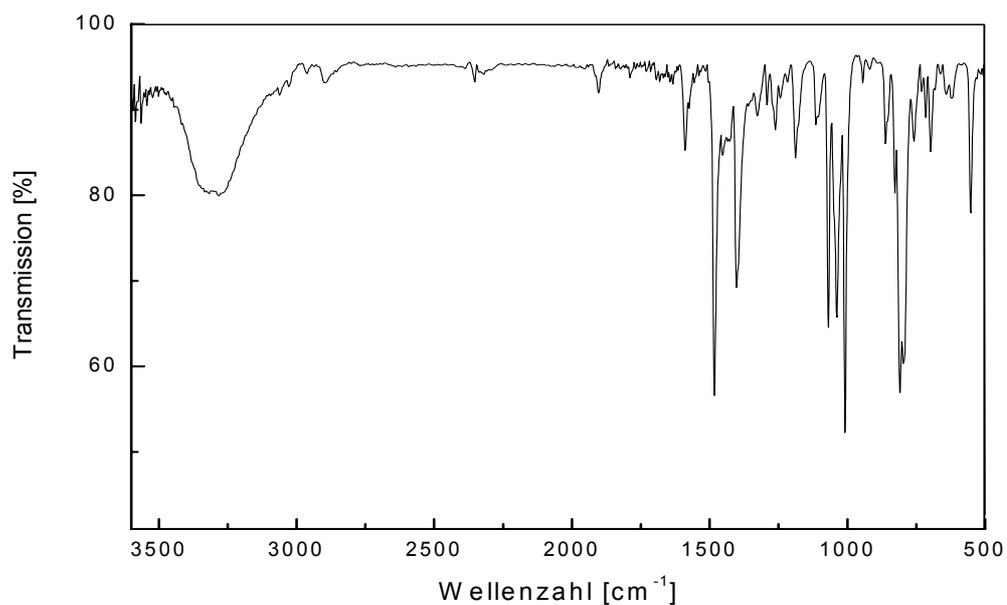
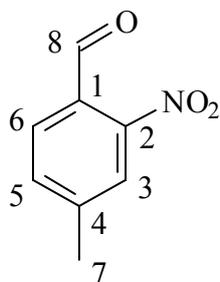


Abbildung 6.4-51: IR-Spektrum (Film) von **102b**.

Versuch 48:

Darstellung von 4-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (**116**)^[106, 147]



Herstellung der 10%igen Formaldoxim-Lösung für 0.25 mol Diazoniumsalz:

11.5 g (0.380 mol) Paraformaldehyd **110** wird mit 26.3 g (0.380 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 170 ml Wasser so lange erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Dann gibt man 51.0 g (0.620 mol) Natriumacetat hinzu und kocht 15 min unter Rückfluß.

38.0 g (0.250 mol) 4-Methyl-2-nitroanilin **109**, 57 ml konz. Salzsäure, 50 ml Wasser und 100 g Eis werden mit 17.5 g (0.210 mol) Natriumnitrit, gelöst in 25 ml Wasser, bei 0 - 2 °C tropfenweise versetzt. Diese Lösung wird mit 22.0 g (162 mmol) Natriumacetat Trihydrat in 35 ml Wasser neutralisiert (neutral gegen kongorot), so dass die Innentemperatur 5 °C nicht übersteigt. Diese neutrale Diazonium-Lösung wird mit der 10%igen Formaldoxim-Lösung in Gegenwart von 12.5 g (80.0 mmol) Kupfersulfat und 1.00 g (7.90 mmol) wasserfreiem Natriumsulfit unter Rühren bei 10 - 15 °C versetzt. Ferner werden zu dieser Lösung 165 g Natriumacetat und 180 ml Wasser hinzugegeben. Die Lösung wird eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit halb konzentrierter Salzsäure auf pH 3.0 bis 5.0 eingestellt. Die Lösung wird abdekantiert und das schlammartige Aldoxim **115** dann 1 h in 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure gekocht. Das Rohprodukt wurde über eine Wasserdampfdestillation isoliert. Im Scheidetrichter wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Entfernen des Ethers wird der Aldehyd mittels Bisulfitadduktrennung^[97] isoliert. Dazu werden 5 g Natriumhydrogensulfit in 9 ml Wasser gelöst und mit 7 ml Ethanol versetzt. Der Niederschlag wird mit 6 ml Wasser wieder gelöst. Anschließend wird unter Rühren 2.25 g des Rohprodukts mit dieser Lösung versetzt. Nach ca. 10 Minuten fällt ein orange roter voluminöser Niederschlag aus. Nachfolgend läßt man die Mischung weitere 30 Minuten rühren und saugt das Bisulfitaddukt ab. In einem Scheidetrichter wird dieses mit 10 ml einer 10 N Natriumhydroxidlösung versetzt, wobei sich nach kurzer Zeit ein Öl abscheidet. Darauf hin extrahiert man dreimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird im Anschluß der Aldehyd an Kieselgel 60 mit Essigsäureethylester/*n*-Hexan (3:1) säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: 7.43 g (45.0 mmol) **116** (18 %) Lit.^[106]: 20 %

M (C₈H₇NO₃) = 165.15 g/mol

Schmelzpunkt: 56 °C Lit.^[148]:56 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3078 (=C-H-Valenz), 2873 (-CH₃-Valenz), 2760 (-C(O)-H-Valenz), 1698 (-C=O-Valenz), 1613 und 1564 (Ringschwingung), 1530 (-NO₂-Valenz), 1493 (Ringschwingung), 1348 (-NO₂-Valenz), 1199 und 1142 (-C-O-Valenz), 825 und 754 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 10.37 (s, 1 H, 8-H), 7.90 (d, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.87 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.54 (s, 3H, 7-H) ppm.

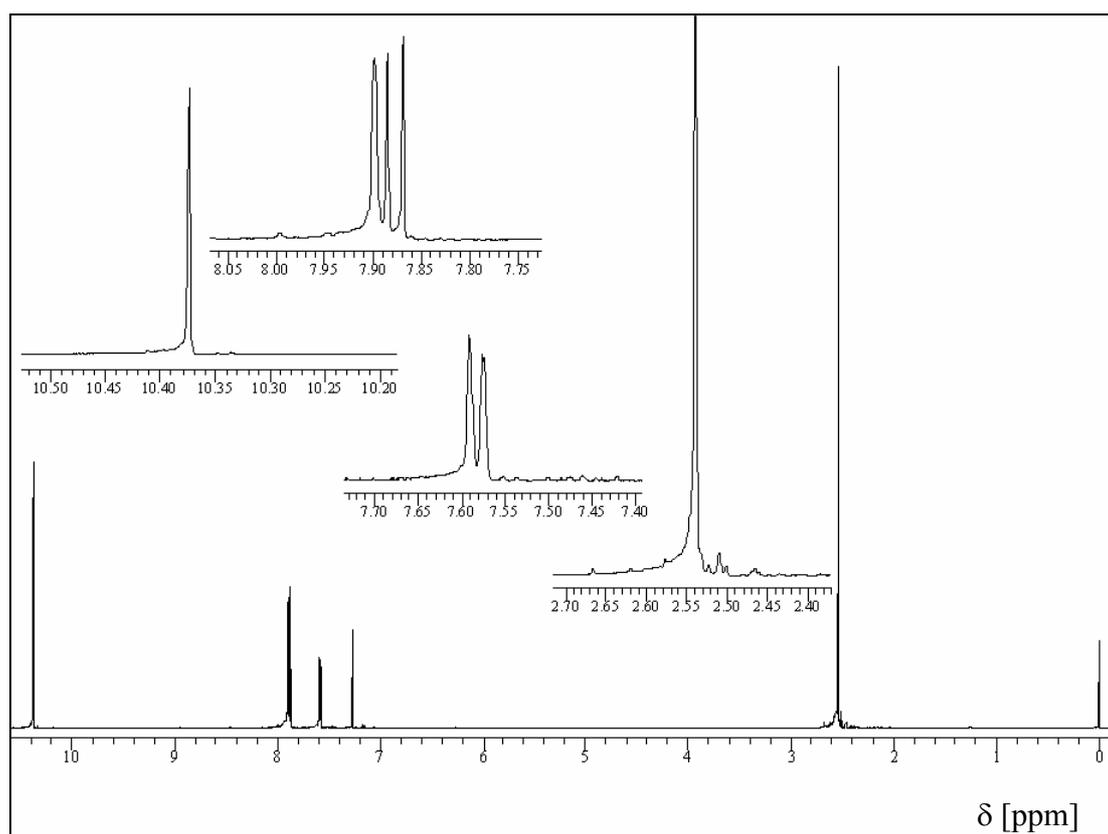
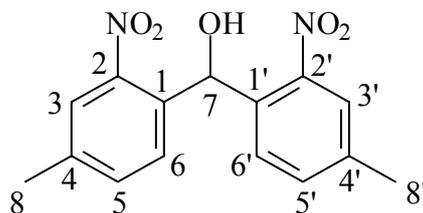


Abbildung 6.4-52: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃/TMS) von **116**.

Versuch 49:**Darstellung von Bis(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol (**118**)^[101]**

Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V44 beschrieben durchgeführt. dabei werden 4.32 g (20.0 mmol) 4-Brom-3-nitrotoluol **117** mit insgesamt 11.0 ml Phenyllithium (2.0 M in Cyclohexan/Ether 7:3; 22.0 mmol) umgesetzt. Anschließend werden dieser 3.30 g (20.0 mmol) 2-Nitro-4-methylbenzaldehyd **117** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran bei -100 °C hinzugegeben. Die Gesamtreaktionszeit beträgt 14 h unter Stickstoffatmosphäre. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit einem Lösungsmittelgemisch Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) als Elutionsmittel.

Ausbeute: 4.72 g (15.6 mmol) **118** (78 %)

$M(C_{15}H_{14}N_2O_5) = 302.29 \text{ g/mol}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}3200$ (-O-H-Valenz), 2965, 2926 und 2870 (-C-H-Valenz), 1528 (-NO₂-Valenz), 1496 (Ringschwingung), 1349 (-NO₂-Valenz), 1180, 1078 und 1030 (-C-O-Valenz), 910, 816 und 732 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.84$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H, 3'-H), 7.45 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H, 5'-H), 6.82 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 3.54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, -OH), 2.43 (s, 6 H, 8-H, 8'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 147.88$ (2-C, 2'-C), 139.38 (4-C, 4'-C), 134.43 (5-C, 5'-C), 134.28 (1-C, 1'-C), 128.66 (6-C, 6'-C), 125.34 (3-C, 3'-C), 67.24 (7-C), 20.85 (8-C, 8'-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 59.60 % H ber. 4.67 % N ber. 9.27 %
C gef. 59.49 % H gef. 4.56 % N gef. 9.01 %

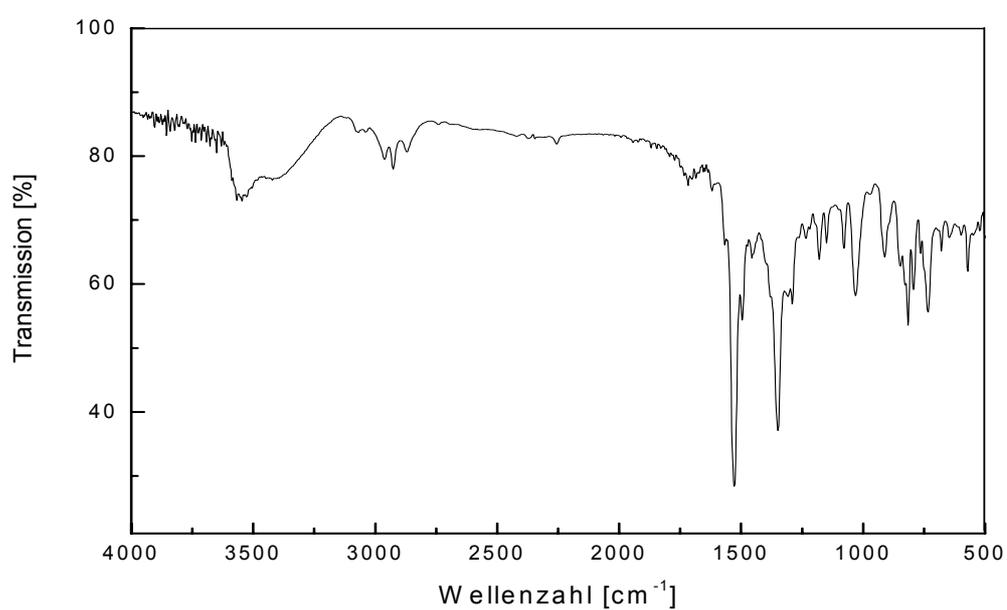
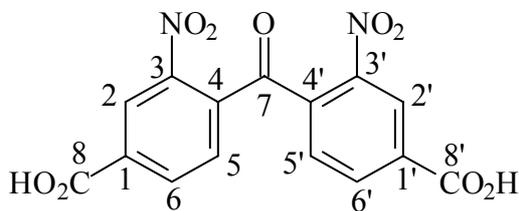


Abbildung 6.4-53: IR - Spektrum (Film) von **118**.

Versuch 50:**Darstellung von 4,4'-(Oxomethylen)di-(3-nitrobenzoesäure) (119)**

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden 1.50 g (4.96 mmol) Bis-(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol **118** in 20 ml Essigsäure gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann wird ein Gemisch aus 6.20 g (62.0 mmol) Chrom(VI)oxid und 1.89 ml 98%ige Schwefelsäure in 10 ml Wasser und 3 ml Essigsäure innerhalb von 30 min vorsichtig hinzugegossen. Anschließend wird der Reaktionsansatz noch 9 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf 50 g Eis gegossen und der ausfallende weiße Feststoff abgesaugt und mehrfach mit Eiswasser gewaschen. Das Produkt wird durch Umkristallisation aus Aceton und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Sephadex LH-20 mit Aceton als Laufmittel analysenrein erhalten.

Ausbeute: 1.65 g (4.57 mmol) **119** (92 %)

$M(C_{15}H_8N_2O_9) = 360.24 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 325 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}2600$ (-O-H-Valenz), 3080 (=C-H-Valenz), 2882 (-C-H-Valenz), 1702 (-C=O-Valenz), 1537 (-NO₂-Valenz), 1497 (Ringschwingung), 1350 (-NO₂-Valenz), 1161 (-C-O-C-Valenz), 947, 889, 804 und 766 (=CH-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): $\delta = 8.48$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 2-H, 2'-H), 8.26 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H, 5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 189.65 (7-C), 165.13 (8-C, 8'-C) 147.97 (3-C, 3'-C), 135.92 (4-C, 4'-C), 134.33 (6-C, 6'-C), 134.01 (1-C, 1'-C), 131.63 (5-C, 5'-C), 125.40 (2-C, 2'-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 50.01 % H ber. 2.24 % N ber. 7.78 %
C gef. 49.90 % H gef. 2.21 % N gef. 7.60 %

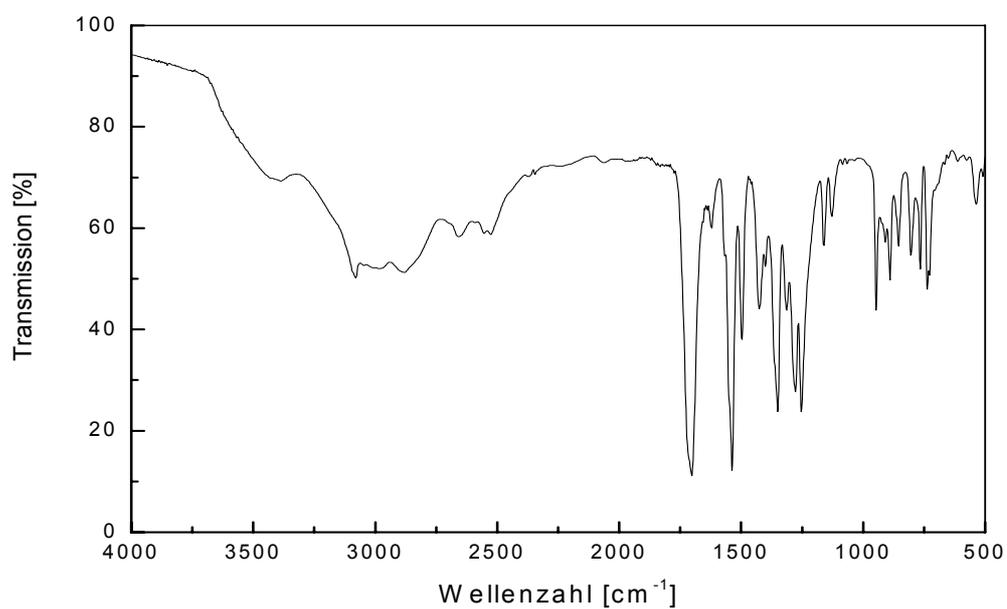
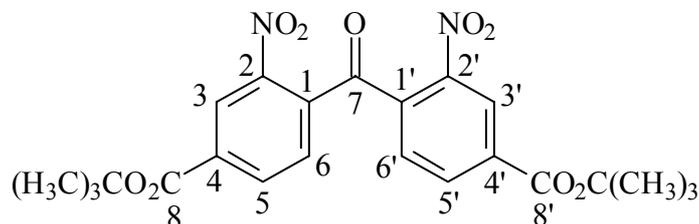


Abbildung 6.4-54: IR - Spektrum (KBr) von **119**.

Versuch 51:

Darstellung von Bis-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitrophenylketon (120**)**



In einem 50 ml Zweihalskolben werden 607 mg (1.69 mmol) 4,4'-(Oxomethylen)di-(3-nitrobenzoesäure) **119** und 810 mg (11.0 mmol) *tert*-Butanol in 18 ml Dichlormethan gelöst und mit 494 mg (4.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und portionsweise werden 835 mg (4.04 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter Rühren hinzugegeben. Nach Beendigung der Zugabe rührt man die Mischung 6 h bei Raumtemperatur. Dann läßt man über Nacht rühren und filtriert den entstandenen Dicyclohexylharnstoff (DCU) ab. Die organische Phase wird zuerst zweimal mit verd. Salzsäure (0.5 mol/l), dann mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:2) an Kieselgel 60 gereinigt.

Ausbeute: 510 mg (1.08 mmol) **120** (64 %)

M (C₂₃H₂₄N₂O₉) = 472.45 g/mol

Schmelzpunkt: 146 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3094 (=C-H-Valenz), 2981 (-C-H-Valenz), 2936 (-CH₃-Valenz), 1717 (-C=O-Valenz), 1539 (-NO₂-Valenz), 1493 (Ringschwingung), 1458 und 1396 (-CH₃-Deform.), 1370 (-NO₂-Valenz), 1299, 1246 und 1152 (-C-O-C-Valenz), 948, 912, 842, 763 und 734 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.51$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 8.29 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 7.66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 1.64 (s, 18 H, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 189.26$ (7-C), 162.77 (8-C, 8'-C), 148.38 (2-C, 2'-C), 136.72 (1-C, 1'-C), 135.42 (5-C, 5'-C), 134.05 (4-C, 4'-C), 131.01 (6-C, 6'-C), 125.68 (3-C, 3'-C), 83.87 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃), 28.44 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 58.47 % H ber. 5.12 % N ber. 5.93 %

C gef. 58.69 % H gef. 5.25 % N gef. 5.71 %

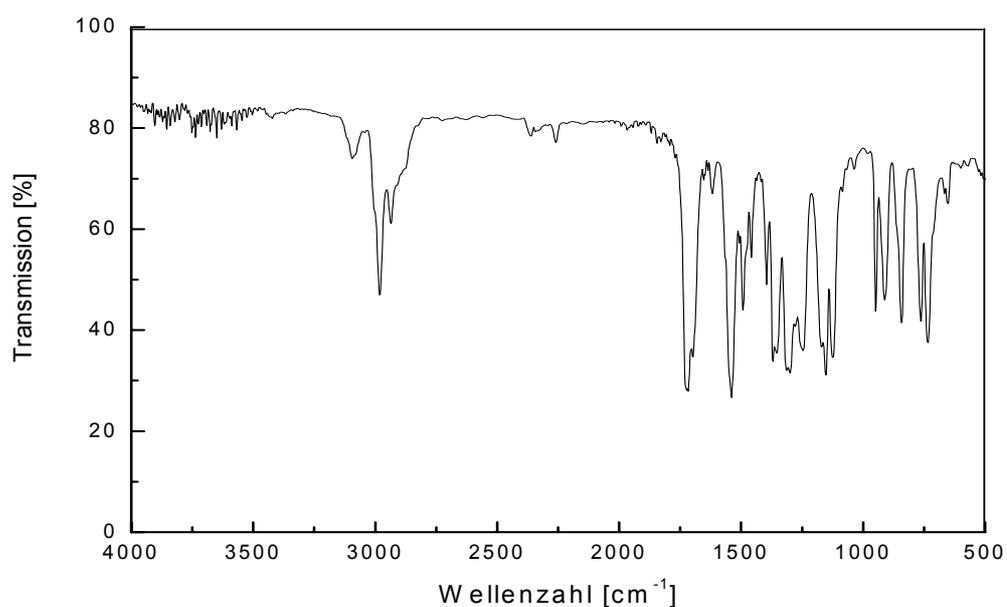
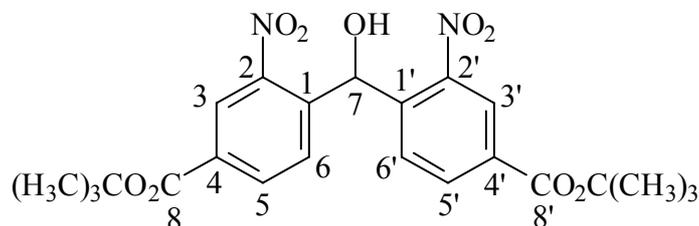


Abbildung 6.4-55: IR - Spektrum (Film) von **120**.

Versuch 52:**Darstellung von 4,4'-(Hydroxymethylen)di-(3-nitrobenzoesäuremethylester) (121)**

100 mg (0.210 mmol) Bis-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitrophenylketon **120** werden in 4 ml Methanol gelöst und auf 10 °C abgekühlt. Dann gibt man portionsweise 32 mg (0.85 mmol) Natriumborhydrid hinzu und rührt das Gemisch weitere 30 min. Nach der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie, die einen nahezu quantitativen Umsatz zeigt, läßt man die Mischung auf Raumtemperatur aufwärmen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsumsatz unter starkem Rühren mit ca. 10 ml Wasser hydrolysiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Da nur eine kleine Menge Feststoffe ausfällt, wird die wäßrige Phase mehrmals mit kleinen Portionen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird durch säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:3) gereinigt. Der so erhaltene Reinstoff wird bei 10⁻² mbar und Raumtemperatur über mehrere Stunden von Lösungsmittelresten befreit.

Ausbeute: 94 mg (0.20 mmol) **121** (94 %)

M (C₂₃H₂₆N₂O₉) = 474.47 g/mol

Schmelzpunkt: 182 - 184 °C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3700\text{-}3200$ (-O-H-Valenz), 3090 (=C-H-Valenz), 2980 (-C-H-Valenz), 2935 (-CH₃-Valenz), 1716 und 1619 (-C=O-Valenz), 1538 (-NO₂-Valenz), 1489 (Ringschwingung), 1458 und 1395 (-CH₃-Deform.), 1370 (-NO₂-Valenz), 1309, 1258 und 1170 (-C-O-C-Valenz), 1038 (-C-O-Valenz), 912, 843, 766 und 734 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 8.60$ (d, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 8.21 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 7.64 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 6.96 (d, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.73 (d, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1 H, -OH), 1.61 (s, 18 H, 2 x C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 163.09$ (8-C, 8'-C), 147.80 (2-C, 2'-C), 140.23 (1-C, 1'-C), 134.25 (5-C, 5'-C), 133.26 (6-C, 6'-C), 128.93 (4-C, 4'-C), 126.05 (3-C, 3'-C), 82.83 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃), 67.39 (7-C), 28.09 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 58.22 % H ber. 5.52 % N ber. 5.90 %
C gef. 58.50 % H gef. 5.59 % N gef. 5.69 %

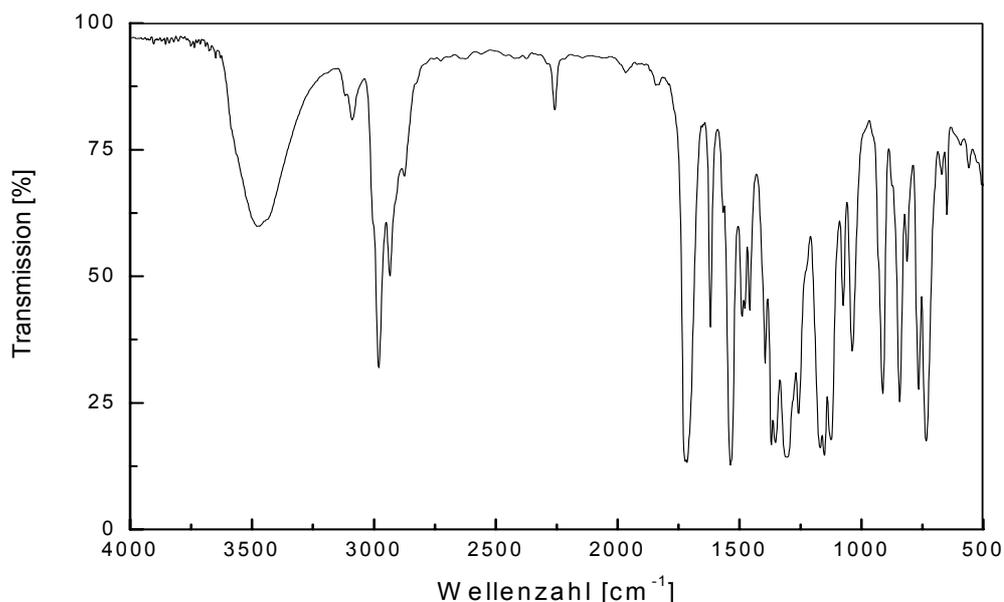
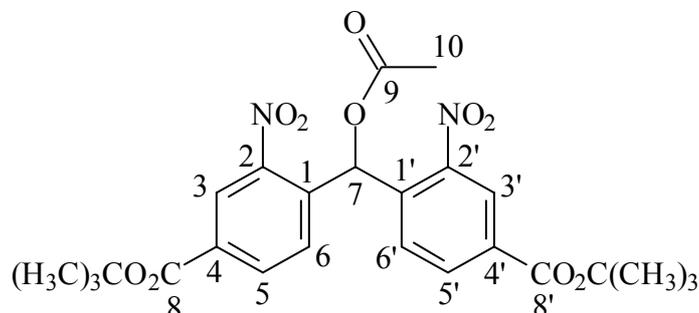


Abbildung 6.4-56: IR - Spektrum (Film) von **121**.

Versuch 53:**Darstellung von Bis-(4-*tert*-butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methylacetat (122a)**

Zu einer Lösung aus 440 mg (0.930 mmol) 4,4'-(Hydroxymethylen)di-(3-nitrobenzoesäuremethylester) **121** in 5 ml Pyridin werden 0.07 ml (1.0 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung noch weitere 30 min bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Es werden 5 ml Eiswasser hinzugegeben, nochmals 10 min gerührt und dreimal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 10 ml Wasser und einmal mit 10 ml verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:3) wird das so erhaltene gelbe Öl bei 10^{-2} mbar und Raumtemperatur über 5 h getrocknet.

Ausbeute: 393 mg (0.76 mmol) **122a** (82 %)

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}) = 516.50 \text{ g/mol}$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3090$ (=C-H-Valenz), 2980 (-C-H-Valenz), 2935 (-CH₃-Valenz), 1754, 1722 und 1621 (-C=O-Valenz), 1539 (-NO₂-Valenz), 1494 und 1478 (Ringschwingung), 1395 (-CH₃-Deform.), 1370 (-NO₂-Valenz), 1307, 1259 und 1217 (-C-O-C-Valenz), 1025 (-C-O-Valenz), 986, 913, 844, 760 und 734 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.64 (d, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 8.21 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 7.90 (s, 1 H, 7-H), 7.38 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 2.15 (s, 3 H, 10-H), 1.61 (s, 18 H, 2 x C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 169.26 (9-C), 163.26 (8-C, 8'-C), 148.62 (2-C, 2'-C), 137.17 (1-C, 1'-C), 134.26 (5-C, 5'-C), 129.56 (6-C, 6'-C, 4-C, 4'-C), 126.63 (3-C, 3'-C), 83.29 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃), 69.68 (7-C), 28.44 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃), 20.67 (10-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 58.14 % H ber. 5.46 % N ber. 5.42 %

C gef. 58.35 % H gef. 5.75 % N gef. 5.13 %

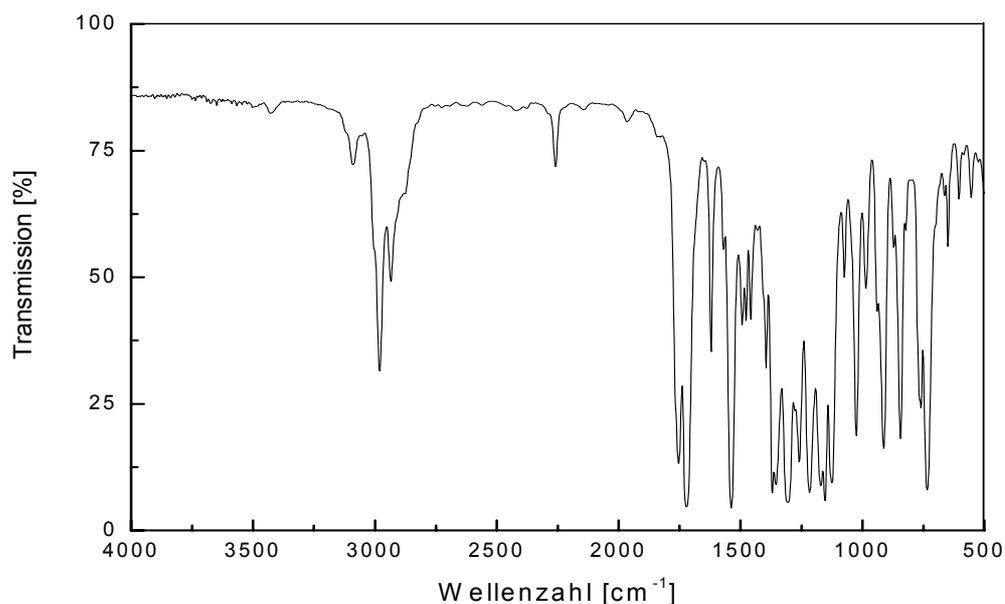
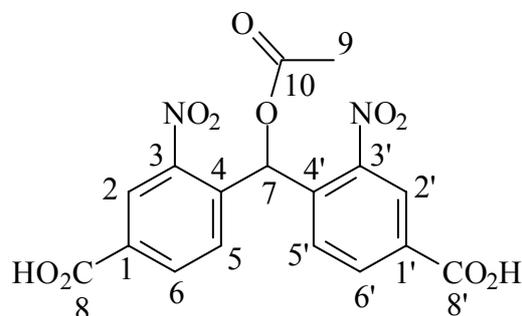


Abbildung 6.4-57: IR - Spektrum (Film) von **122a**.

Versuch 54:**Darstellung von 4,4'-(Acetoxymethylen)di-(3-nitrobenzoesäure) (7a)**

Eine Lösung aus 230 mg (0.445 mmol) Bis-(4-*tert*-butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methylacetat **122a** in 12 ml Dichlormethan und 4 ml TFA werden unter Stickstoffatmosphäre und Lichtausschluß 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der größte Anteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 ml Toluol aufgenommen. Nach erneutem Einengen des Lösungsmittels wird dieser Vorgang ein zweites Mal wiederholt und der zurückbleibende Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung an Sephadex LH-20 mit Aceton als Laufmittel unterzogen.

Ausbeute: 175 mg (0.430 mmol) **7a** (97 %)

$M(C_{17}H_{12}N_2O_{10}) = 360.24 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 286 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3500\text{-}2500$ (-O-H-Valenz), 3080 (=C-H-Valenz), 3005 (=C-H-Valenz), 2895 (-O-H-Valenz), 1706 (-C=O-Valenz), 1538 (-NO₂-Valenz), 1498 (Ringschwingung), 1427 und 1356 (-CH₃-Deform.), 1306 (-NO₂-Valenz), 1270, 1234 und 1155 (-C-O-C-Valenz), 1026 (-C-O-Valenz), 989, 914, 847, 795 und 746 (=C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): $\delta = 8.54$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 2 H, 2-H, 2'-H), 8.19 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.72 (s, 1 H, 7-H), 7.45 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 2.05 (s, 3 H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz): $\delta = 171.32$ (10-C), 167.18 (8-C, 8'-C), 150.18 (3-C, 3'-C), 138.45 (4-C, 4'-C), 135.81 (6-C, 6'-C), 134.59 (5-C, 5'-C), 131.45 (1-C, 1'-C), 127.63 (2-C, 2'-C), 70.84 (7-C), 20.63 (9-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 50.51 % H ber. 2.99 % N ber. 6.93 %
C gef. 50.40 % H gef. 3.04 % N gef. 6.71 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} ($\epsilon / [\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 224 (50250) nm.

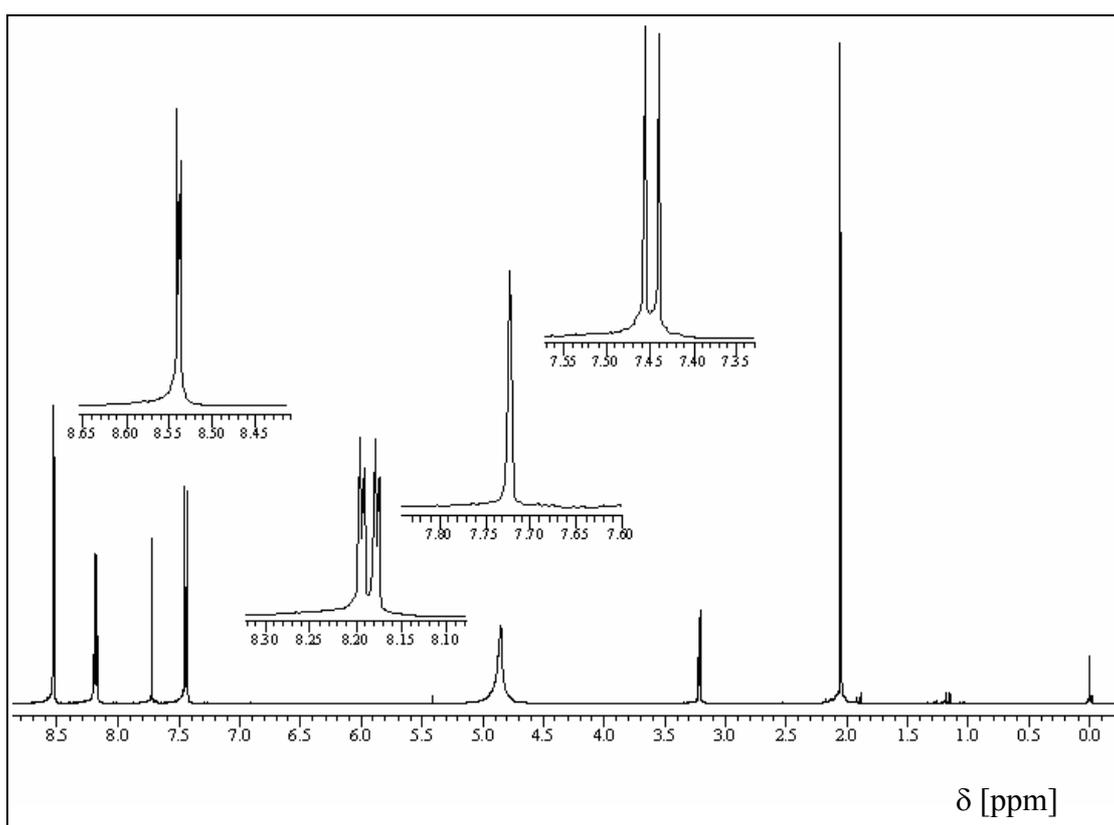
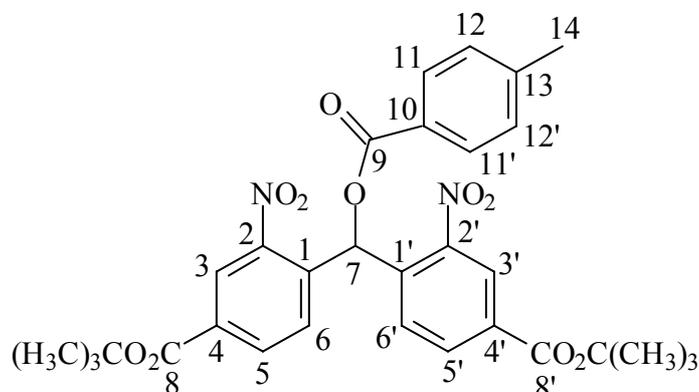


Abbildung 6.4-58: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CD_3OD) von **7a**.

Versuch 55:**Darstellung von Bis-(4-*tert*-butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl-*p*-toluolat (122c)**

Zu einer Lösung aus 330 mg (0.700 mmol) 4,4'-(Hydroxymethylen)di-(3-nitrobenzoesäuremethylester) **121** in 5 ml Pyridin werden unter Lichtausschluß 0.09 ml (0.70 mmol; $d = 1.16 \text{ g/cm}^3$) *p*-Toluoylchlorid hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 1 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 5 ml Eiswasser hinzugegeben, 10 min gerührt und dreimal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 10 ml Wasser und 10 ml verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:4) wird der erhaltene weiße bis leicht gelbliche, Feststoff bei 10^{-2} mbar und Raumtemperatur über 6 h getrocknet.

Ausbeute: 412 mg (0.70 mmol) **122c** (100 %)

$M(\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}) = 592.60 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 193 - 195 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3090 (=C-H-Valenz), 2981 und 2934 (-C-H-Valenz), 1724 (-C=O-Valenz), 1538 (-NO₂-Valenz), 1495 (Ringschwingung), 1457 und 1395 (-CH₃-Deform.), 1355 und 1306 (-NO₂-Valenz), 1260, 1153, 1123 und 1084 (-C-O-C-Valenz), 1020 (-C-O-Valenz), 990, 911, 842, und 734 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.66 (d, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 8.19 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 8.15 (s, 1 H, 7-H), 7.88 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.44 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 2 H, 11-H, 11'-H), 7.24 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 2 H, 12-H, 12'-H), 2.41 (s, 3 H, 14-H), 1.61 (s, 18 H, 2 x C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.06 (9-C oder 8-C, 8'-C), 163.32 (9-C oder 8-C, 8'-C), 148.70 (2-C, 2'-C), 145.22 (13-C), 137.37 (1-C, 1'-C), 134.32 (5-C, 5'-C), 134.28 (11-C, 11'-C), 129.77 (6-C, 6'-C), 129.67 (12-C, 12'-C), 126.72 (4-C, 4'-C), 126.28 (10-C), 126.02 (3-C, 3'-C), 83.29 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃), 70.06 (7-C), 28.47 (8-CO₂C(CH₃)₃, 8'-CO₂C(CH₃)₃), 22.15 (14-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 62.83 % H ber. 5.44 % N ber. 4.73 %
C gef. 63.04 % H gef. 5.57 % N gef. 4.57 %

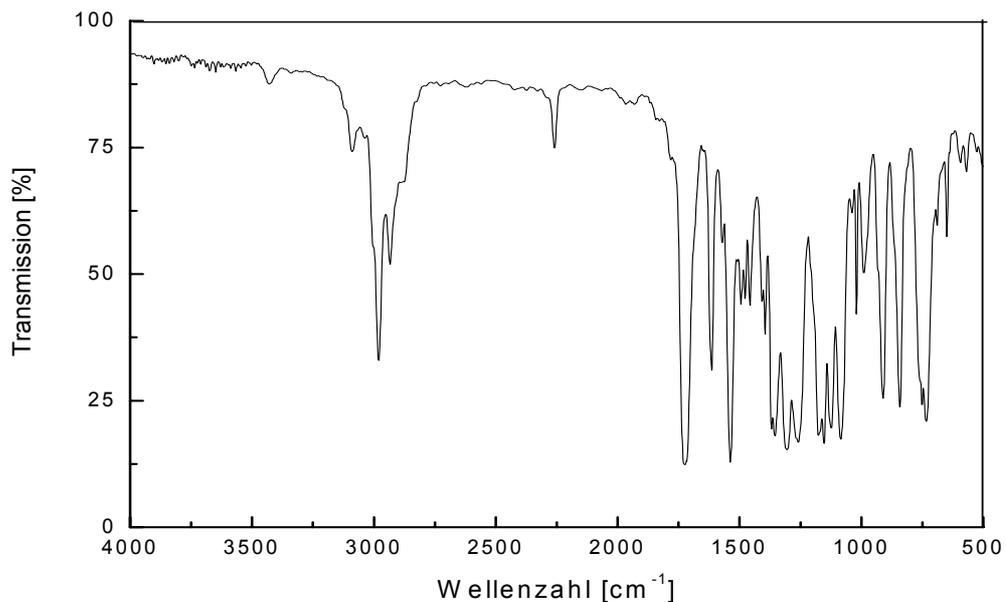
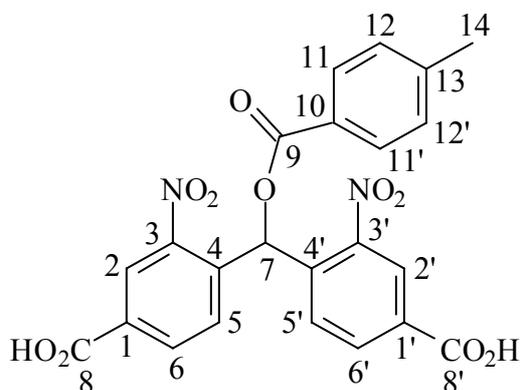


Abbildung 6.4-59: IR - Spektrum (Film) von **122c**.

Versuch 56:

Darstellung von 4,4'-(Toluoyloxy)methylen-di-(3-nitrobenzoesäure) (7c)



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V54 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 280 mg (0.470 mmol) Bis-(4-*tert*-butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl-*p*-toluoat **122c** in 12 ml Dichlormethan gelöst und mit insgesamt 4 ml TFA versetzt. Die Reaktionszeit beträgt 16 h unter

Lichtausschluß und Stickstoffatmosphäre. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 mit Aceton als Elutionsmittel.

Ausbeute: 227 mg (0.47 mmol) **7c** (100 %)

M (C₂₃H₁₆N₂O₁₀) = 480.32 g/mol

Schmelzpunkt: 248 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500-2700 (-O-H-Valenz), 3094 (=C-H-Valenz), 1701 (-C=O-Valenz), 1541 (-NO₂-Valenz), 1498 (Ringschwingung), 1417 (-CH₃-Deform.), 1353 (-NO₂-Valenz), 1258, 1180, 1157 und 1089 (-C-O-C-Valenz), 1019 (-C-O-Valenz), 990, 912, 839, 799 und 751 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ = 8.57 (d, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 2-H, 2'-H), 8.19 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.98 (s, 1 H, 7-H), 7.77 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 7.50 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 11-H, 11'-H), 7.19 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 12-H, 12'-H), 2.30 (s, 3 H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ = 165.30 (9-C oder 8-C, 8'-C), 164.87 (9-C oder 8-C, 8'-C), 148.39 (3-C, 3'-C), 144.89 (4-C, 4'-C), 136.60 (13-C), 133.93 (6-C, 6'-C), 132.81 (11-C, 11'-C), 129.62 (5-C, 5'-C), 129.45 (12-C, 12'-C), 129.02 (1-C, 1'-C), 125.80 (10-C), 125.49 (2-C, 2'-C), 69.36 (7-C), 20.22 (14-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 57.51 % H ber. 3.36 % N ber. 5.83 %

C gef. 57.49 % H gef. 3.32 % N gef. 5.61 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{\max} (ϵ / [l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 229 (55000) nm.

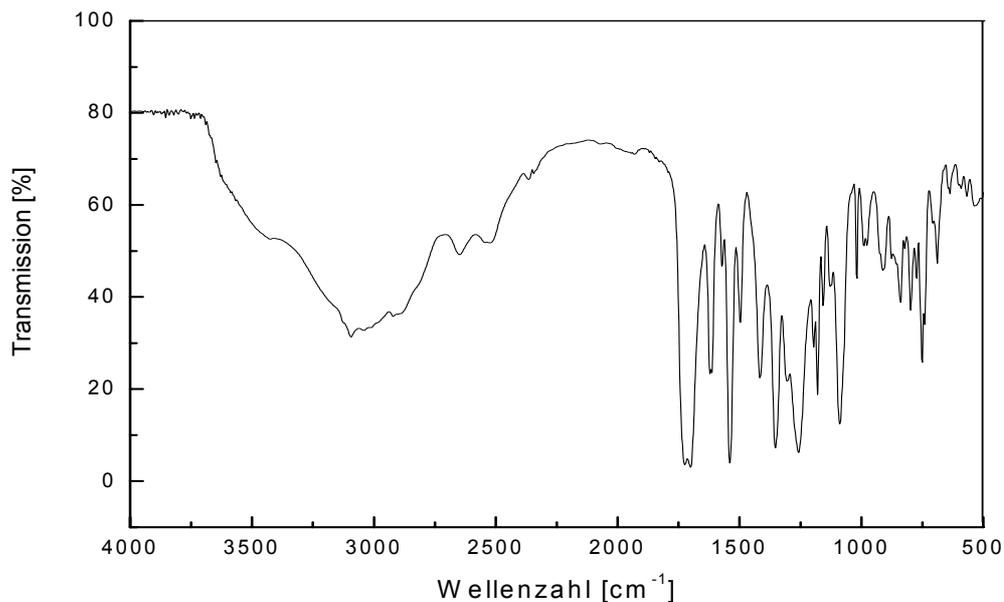
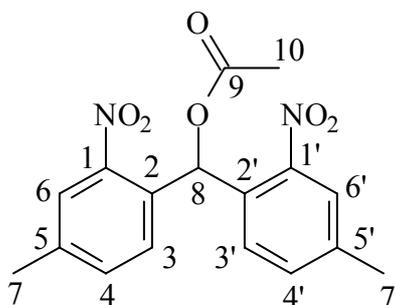


Abbildung 6.4-60: IR - Spektrum (Film) von **7c**.

Versuch 57:

Darstellung von Bis(4-methyl-2-nitrophenyl)methylacetat (6a**)**



Die folgende Reaktion wird unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in V53 beschrieben durchgeführt. Dabei werden 121 mg (0.400 mmol) Bis(4-methyl-2-nitrophenyl)methanol **118** in 3 ml Pyridin gelöst und mit 0.030 ml (0.48 mmol; $d = 1.104 \text{ g/cm}^3$) Acetylchlorid versetzt. Die Reaktion wird unter Lichtausschluß 30 min auf 70 °C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach der Aufarbeitung wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/*n*-Hexan (1:3) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 134 mg (0.39 mmol) **6a** (97 %)

M (C₁₇H₁₆N₂O₆) = 344.32 g/mol

Schmelzpunkt: 168 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3073 (=C-H-Valenz), 2962 und 2926 (-C-H-Valenz), 1748 (-C=O-Valenz), 1529 (-NO₂-Valenz), 1449 (-CH₃-Deform.) 1347 (-NO₂-Valenz), 1226, 1151, 1073 und 1020 (-C-O-C-Valenz), 984, 937, 825, 795 und 754 (=C-H-Deform.) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.89 (d, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.82 (s, 1 H, 8-H), 7.38 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2 H, 4-H, 4'-H), 7.17 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 2.44 (s, 6 H, 7-H, 7'-H), 2.12 (s, 1 H, 10-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 169.56 (9-C), 148.60 (1-C, 1'-C), 140.49 (5-C, 5'-C), 134.41 (4-C, 4'-C), 131.22 (2-C, 2'-C), 129.30 (3-C, 3'-C), 126.05 (6-C, 6'-C), 69.90 (8-C), 21.28 (7-C, 7'-C), 20.86 (10-C) ppm.

Elementaranalyse: C ber. 59.30 % H ber. 4.68 % N ber. 8.14 %

C gef. 59.49 % H gef. 4.59 % N gef. 7.99 %

UV/Vis (Acetonitril): λ_{\max} (ϵ / [l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 259 (16300) nm.

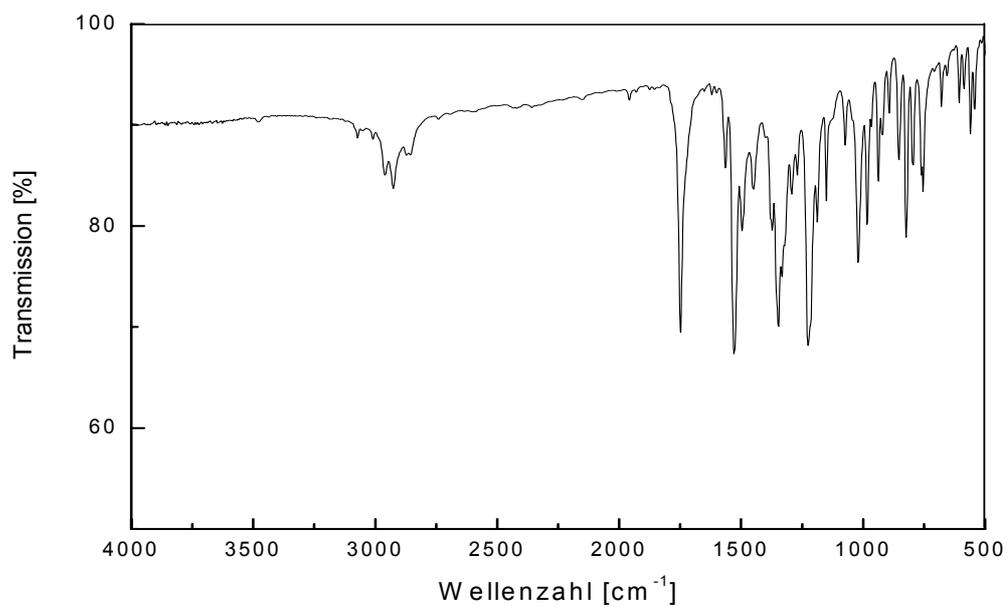


Abbildung 6.4-61: IR-Spektrum (Film) von **6a**.

7. Literaturverzeichnis

- [1] S. R. Cajal, *Recollections of my life*, MIT Press, Cambridge, Massachusette, **1989**.
- [2] J. N. Langley, *Proc. Roy. Soc. Lond. B* **1906**, 78, 170.
- [3] J. N. Langley, *J. Physiol. (Lond.)* **1907**, 36, 347.
- [4] R. G. Harrison, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, **1935**, 118, 155 - 196.
- [5] J. H. Kaplan, G. Forbush III, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1978**, 17, 1929 - 1935.
- [6] K. R. Gee, R. Wieboldt, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8366 - 8367.
- [7] B. Röder, *Einführung in die molekulare Photobiophysik*, BG Teubner Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart Leipzig, **1999**.
- [8] J. Breckow, R. Greinert, *Biophysik*, de Gruyter, Berlin, **1994**.
- [9] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, 4th ed., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **2004**.
- [10] P. Doro, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2002**.
- [11] M. Planck, *Ann. Physik u. Chem.* **1890**, 40, 561.
- [12] D. E. Goldman, *J. Gen. Physiol.* **1943**, 27, 37 - 60.
- [13] G. P. Hess, H. A. Kolb, P. Läger, E. Schoffeniels, W. Schwarz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1984**, 81, 5281 - 5286.
- [14] M. Plank, *Ann. Physik u. Chem.* **1890**, 40, 561.
- [15] E. Neher, B. Sakman, *Nature* **1976**, 260, 799 - 802.
- [16] L. Niu, R. Wieboldt, D. Ramesh, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **1996**, 35, 8136.
- [17] K. S. Cole, H. J. Curtis, *J. Gen. Physiol.* **1939**, 22, 649 - 670.
- [18] M. Numberger, A. Draguhn, *Patch-Clamp-Technik*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg; Berlin; Oxford, Berlin, **1996**.
- [19] A. P. Billington, K. M. Walstrom, D. Ramesh, A. P. Guzikowski, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **1992**, 31, 5500 - 5507.

-
- [20] J. B. Udgaonkar, G. P. Hess, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, *84*, 8758 - 8762.
- [21] G. P. Hess, J. B. Udgaonkar, W. L. Olbricht, *Annu. Rev. Biophys. Chem.* **1987**, *16*, 507.
- [22] G. P. Hess, C. Grewer, *Methods in Enzymology* **1998**, *291*, 443 - 473.
- [23] G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2040 - 2046.
- [24] J. A. Barltrop, P. J. Plant, P. Shofield, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 822 - 823.
- [25] J. Engels, R. Reidys, *Experientia* **1978**, *34*, 14 - 15.
- [26] J. Engels, E. J. Schlaeger, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 907 - 911.
- [27] M. Korth, J. Engels, *Naunyn-Schmiedeberger's Arch. Pharmacol.* **1979**, *310*, 103.
- [28] J. Nargeot, J. M. Nerbonne, J. Engels, H. A. Lester, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1983**, *80*, 2395.
- [29] J. M. Nerbonne, S. Richard, J. Nargeot, H. A. Lester, *Nature* **1984**, *310*, 74.
- [30] J. W. Karpen, A. L. Zimmerman, L. Stryer, D. A. Baylor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 1287.
- [31] G. Lowe, G. H. Gold, *J. Physiol.* **1993**, *462*, 175.
- [32] T. Kurahashi, A. Menini, *Nature* **1997**, *385*, 725.
- [33] J. A. McCray, L. Herbette, T. Kihara, D. R. Trentham, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, *77*, 7237 - 7241.
- [34] E. B. Brown, W. W. Webb, in *Caged Compounds, Vol. 291* (Ed.: G. Marriott), Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto, **1998**, p. 356.
- [35] E. B. Brown, J. B. Shear, S. R. Adams, R. Y. Tsien, W. W. Webb, *Biophys. J.* **1999**, *76*, 489.
- [36] J. A. Mc Cray, in *Caged Compounds, Vol. 291* (Ed.: G. Marriott), Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto, **1998**, p. 175.
- [37] W. W. Webb, *39th Annual Meeting of the Biophysical Society*, San Francisco, CA (USA), **1995**.
- [38] G. Marriott, in *Methods in Enzymology, Vol. 291*, Academic Press, San Diego, **1998**.

- [39] R. W. Yip, D. K. Sharma, R. Giasson, D. Gravel, Y. X. Wen, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 6078 - 6081.
- [40] C. Kosmidis, W. D. Ledingham, H. S. Kilic, T. McCanny, R. P. Singhal, A. J. Langley, W. Shaikh, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 2264 - 2270.
- [41] K. Schaper, D. Dommaschke, S. Globisch, S. A. Madani Mobarekeh, *J. Inf. Rec.* **2000**, *25*, 339 - 354.
- [42] H. A. Morrison, in *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups* (Ed.: H. Feuer), John Wiley and Sons, New York, **1970**, pp. Part I, 185.
- [43] M. A. Schwörer, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 1441.
- [44] I. R. Dunkin, J. Gebicki, M. Kiszka, D. Sanin-Leira, *Spectrochim. Acta (Part A-Mol. Biomol. Spectr.)* **1997**, *53*, 2553.
- [45] I. R. Dunkin, J. Gebicki, M. Kiszka, D. Sanin-Leira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 1414.
- [46] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1970**.
- [47] K. R. Gee, L. Niu, K. Schaper, G. P. Hess, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4260 - 4263.
- [48] L. Niu, K. R. Gee, K. Schaper, G. P. Hess, *Biochemistry* **1996**, *35*, 2030 - 2036.
- [49] K. R. Gee, L. Niu, K. Schaper, V. Jayaraman, G. P. Hess, *Biochemistry* **1999**, *38*, 3140 - 3147.
- [50] L. Niu, R. W. Vazques, G. Nagel, T. Friedrich, E. Bamberg, R. E. Oswald, G. P. Hess, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 12964.
- [51] K. Schaper, S. A. Madani Mobarekeh, C. Grewer, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1037 - 1046.
- [52] H. G. A. Breiting, R. Wieboldt, D. Ramesh, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **2000**, *39*, 5500.
- [53] C. Grewer, G. P. Hess, *Biochemistry* **1999**, *38*, 7837.
- [54] C. Grewer, J. Jäger, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **2000**, *39*, 2063 - 2070.
- [55] Q. Q. Zhu, W. Schnabel, H. Schupp, *J. Photochem.* **1987**, *39*, 317 - 332.
- [56] Y. V. Il'ichev, M. A. Schworer, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4581 - 4595.

-
- [57] K. Schaper, Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2003**.
- [58] J. E. T. Corrie, B. C. Gilbert, V. R. N. Munasinghe, A. C. Whitwood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2483 - 2491.
- [59] S. Geibel, A. Barth, S. Amslinger, A. H. Jung, C. Burzik, R. J. Clarke, R. S. Givens, K. Fendler, *Biophys. J.* **2000**, 79, 1346.
- [60] Q. Cheng, M. G. Steinmetz, V. Jayaraman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7676.
- [61] A. Barth, W. Mantele, *Biophys. J.* **1998**, 75, 538.
- [62] A. Barth, J. E. T. Corrie, M. J. Gradwell, Y. Maeda, W. Mantele, T. Meier, D. R. Trentham, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4149.
- [63] A. Barth, K. Hauser, W. Mantele, J. E. T. Corrie, D. R. Trentham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10311.
- [64] S. Arrhenius, *Z. Physik. Chem.* **1889**, 4, 226.
- [65] K. Schaper, *nicht publizierte Ergebnisse*.
- [66] E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 2915.
- [67] M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, 11.
- [68] R. P. Bell, *Proc. Roy. Soc. London Ser. A* **1936**, 154, 414.
- [69] S. Globisch, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2002**.
- [70] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223 - 234.
- [71] D. Kopecky, *Organic Photochemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, **1992**.
- [72] K. Ito, J. Maruyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 3014.
- [73] J. E. T. Corrie, D. R. Trentham, in *Biological Application of Photochemical Switches* (Ed.: H. Morrison), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1993**, pp. 243 - 306.
- [74] S. A. Madani Mobarekeh, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2003**.
- [75] K. Schaper, S. Globisch, F. Bley, **in Vorbereitung**.
- [76] H. Zollinger, *Color Chemistry: Synthesis, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*, 1. ed., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1987**.
- [77] J. N. Murrell, *Elektronenspektren Organischer Moleküle*, Bibliographisches Institut, Mannheim, **1967**.

- [78] K. Schaper, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **1989**.
- [79] K. Schaper, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **1993**.
- [80] M. Klessinger, J. Michl, *Lichtabsorption und Photochemie organischer Moleküle, Vol. 3*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1989**.
- [81] J. B. Birks, *Photophysics in Aromatic Molecules*, Wiley, New York, **1970**.
- [82] T. Milburn, N. Matsubara, A. P. Billington, J. B. Udgaonkar, J. W. Walker, B. K. Carpenter, W. W. Webb, J. Marque, W. Denk, J. A. McCray, G. P. Hess, *Biochemistry* **1989**, *28*, 49 - 55.
- [83] J. E. T. Corrie, D. R. Trentham, in *Biological Application of Photochemical Switches* (Ed.: H. Morrison), Wiley-Interscience, New York, **1993**.
- [84] E. Smitskam-Wilms, J. Brusse, A. van der Gen, G. J. M. van Scharrenburg, J. B. Sloothaak, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 209 - 215.
- [85] Basavaiah D., Krishna P. R., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2403 - 2416.
- [86] R. Wieboldt, K. R. Gee, L. Niu, D. Ramesh, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 8752 - 8756.
- [87] W. Flitsch, P. Russkamp, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *7*, 1398 - 1412.
- [88] G. P. Dado, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1054 - 1062.
- [89] O. Noboru, Y. Takashi, S. Tadashi, T. Kazuhiko, K. Aristune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2401 - 2404.
- [90] G. Rücker, M. Neugebauer, G. G. Willems, *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1992**.
- [91] C. Möskes, Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität (Heidelberg), **2004**.
- [92] H. Henke, *Präparative Gelchromatographie an Sephadex LH-20*, Akzo Research Laboratories, Obernburg, **1994**.
- [93] P. Flodin, Uppsala Universität (Uppsala, Schweden), **1962**.
- [94] M. Mocosza, T. Glinka, A. Kinowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1863 - 1868.
- [95] J. Van Gompel, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1465 - 1468.
- [96] T. P. Sura, M. M. V. Ramana, N. A. Kudav, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 2161 - 2166.
- [97] A. I. Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longmans, London, **1966**.
- [98] S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Integriertes organisches Praktikum*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1979**.

- [99] P. Strazzolini, A. G. Giumanini, A. Runcio, M. Scuccato, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 952 - 958.
- [100] S. Kanoh, H. Muramoto, N. Kobayashi, M. Motoi, H. Suda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3659-3662.
- [101] J. F. Cameron, J. M. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4303 - 4313.
- [102] K. Linnemann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *133*, 6 - 10.
- [103] Städel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *194*, 340 - 356.
- [104] F. Bayrak, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2000**.
- [105] A. K. Colter, F. F. Guzik, S. H. Hiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 5754- 5457.
- [106] G. S. Sidhu, G. Thyagarajan, S. Ansari, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *627*, 218 - 224.
- [107] I. Ito, N. Kawatsuki, B. P. Giri, M. Yoshida, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2893 - 2904.
- [108] M. Christudas, C. P. Joshua, *Ind. J. Chem.* **1984**, *23 B*, 811 - 814.
- [109] H. Tomioka, K. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, *1*, 63 - 66.
- [110] H. G. Khorana, W. E. Razzel, P. T. Gilham, G. Tenner, E. H. Pol, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1002.
- [111] D. F. Elliot, D. W. Russel, *Biochem. J.* **1957**, *66*, 49.
- [112] M. Bodansky, V. Du Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5688.
- [113] E. Vowinkel, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 16 - 22.
- [114] B. Neises, S. W., *Angew. Chem.* **1978**, *90 (7)*, 556 - 557.
- [115] L. A. Paquette, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 3*, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**.
- [116] A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475 - 4478.
- [117] A. Hassner, R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069 - 2076.
- [118] H. A. Morrison, in *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups* (Ed.: H. Feuer), John Wiley and Sons, New York, **1969**, p. 165.
- [119] H. Schupp, W. K. Wong, W. Schnabel, *J. Photochem.* **1987**, *36*, 85 - 97.
- [120] M. Gaplovsky, Y. V. Il'ichev, Y. Kamdzhilov, S. V. Kombarova, M. Mac, M. A. Schwörer, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 33 - 42.
- [121] H.-H. Perkampus, in *UV-VIS atlas of organic compounds*, 2 nd edition ed., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1992**.
- [122] S. Walbert, W. Pfeleiderer, U. E. Steiner, *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 1601.

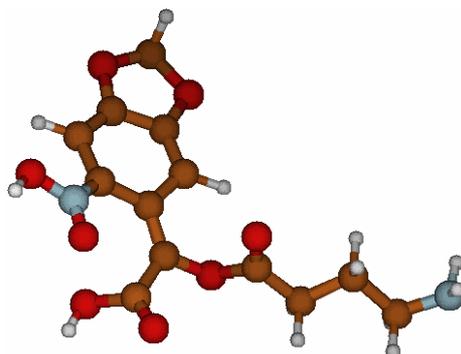
- [123] P. Nylèn, N. Wigren, G. Joppien, *Einführung in die Stöchiometrie*, 18th ed., Steinkopf Verlag, Darmstadt, **1991**.
- [124] R. W. Yip, D. K. Sharma, R. Giasson, D. Gravel, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 5770 - 5772.
- [125] R. W. Yip, D. K. Sharma, R. Giasson, D. Gravel, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5328 - 5330.
- [126] R. W. Yip, D. K. Sharma, R. Giasson, D. Gravel, D. Blanchet, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1193 - 1200.
- [127] H. Morrison, in *Bioorganic Photochemistry Series, Vol. 2*, 1 ed, John Wiley & Sons, Inc., New York Chichester Brisbane Toronto Singapore, **1993**, pp. 267 - 268.
- [128] H. Görner, **Veröffentlichung in Vorbereitung**.
- [129] A. S. Dvornikov, C. M. Taylor, Y. C. Liang, P. M. Rentzepis, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1998**, *112*, 39.
- [130] P. Piotrowiak, R. Kobetic, T. Schatz, G. Strati, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2250.
- [131] C. Grewer, S. A. Madani Mobarekeh, N. Watzke, T. Rauen, K. Schaper, *Biochemistry* **2001**, *40*, 232 - 240.
- [132] G. J. Fischer, H. E. Johns, in *Photochemistry and Photobiology of Nucleic Acids* (Ed.: S. Y. Wang), Academic Press, New York, **1976**, p. 169.
- [133] H. G. Heller, J. R. Langan, *J. Am. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 341.
- [134] F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1993**, *22*, 113.
- [135] M. Wokselman, I. Cerutti, C. Chany, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1990**, *25*, 519 - 526.
- [136] M. Kunihiko, M. Junko, K. Yuka, I. Kimiakil, T. Yoshisuke, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2218 - 2222.
- [137] G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1915**, *105*, 1461.
- [138] D. V. Carter, P. T. Charlton, A. H. Fenton, J. R. Housley, B. Lessel, *J. Pharm. Pharmacol.* **1958**, *10*, Spl. 149T, 153T.
- [139] A. Russel, S. F. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2651 - 2655.
- [140] G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1914**, *105*, 1466.
- [141] G. M. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 117.

-
- [142] C. Hoefler, N. A. Kizilbash, C. C. Wamser, *Synth. Commun.* **1993**, *9*, 1339 - 1349.
- [143] T.-C. Chang, M.-L. Huang, W.-L. Hsu, L.-Y. Hwang, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1413 - 1426.
- [144] L. Y. Shteinberg, S. A. Kondratov, S. M. Shein, *J. Org. Chem. USSR* **1989**, *25*, 1758 - 1762.
- [145] S. Masanori, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4109.
- [146] DE, 1961602, Patent, *zitiert nach Bayer*, *Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 48666.
- [147] W. F. Beech, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1297.
- [148] M. A. Galbershtam, Z. N. Budarina, *J. Org. Chem.* **1969**, *5*, 938 - 941.

8. Anhang

8.1 Semiempirische Rechnungen

Im folgenden wurde mit Hilfe von *semi-empirischen* Rechnungen (AM1) die Geometrie der *E*- und *Z*-Isomere der *aci*-Nitrointermediate für *caged* GABA sowie *caged* Glutamat optimiert.



E-Isomer des *aci*-Nitrointermediates von *caged* GABA

AM1 CALCULATION

MOPAC 93.00

C₁₃ H₁₄ N₀ O₈

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

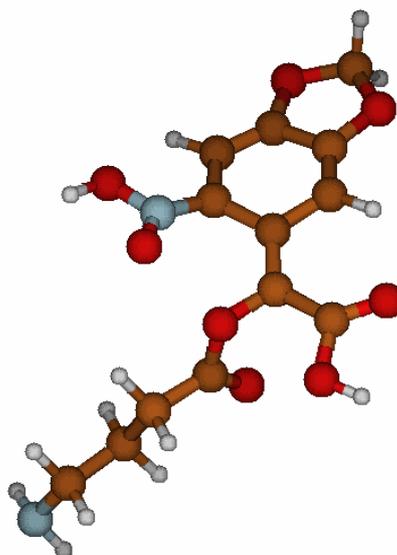
GRADIENTS WERE INITIALLY ACCEPTABLY SMALL
SCF FIELD WAS ACHIEVED

HEAT OF FORMATION	=	-180.587771 KCAL = -755.57923 KJ	
ELECTRONIC ENERGY	=	-31051.318800 EV	
CORE-CORE REPULSION	=	26221.291333 EV	
DIPOLE	=	4.02839 DEBYE	SYMMETRY: C1
NO. OF FILLED LEVELS	=	62	
IONIZATION POTENTIAL	=	8.592202 EV	
HOMO LUMO ENERGIES (EV)	=	-8.592 -1.627	
MOLECULAR WEIGHT	=	326.262	
SCF CALCULATIONS	=	1	
COMPUTATION TIME	=	2.654 SECONDS	

FINAL GEOMETRY OBTAINED

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS)		BOND ANGLE (DEGREES)		TWIST ANGLE (DEGREES)			CHARGE		
		NA:I		NB:NA:I		NA	NB	NC			
1	C	0.00000000	0	0.00000000	0	0.00000000	0	0	0	0.0528	
2	C	1.47167440	1	0.00000000	0	0.00000000	0	1	0	0	-0.0857
3	C	1.46696046	1	120.3327798	1	0.00000000	0	2	1	0	-0.1164
4	C	1.34429899	1	116.7409533	1	-12.9809877	1	3	2	1	0.0339
5	C	1.46373715	1	116.8630190	1	18.8109208	1	1	2	3	-0.1308
6	C	1.34399815	1	118.5797777	1	-13.0708152	1	5	1	2	0.0469
7	H	1.09899194	1	120.0281526	1	-178.6560509	1	3	2	4	0.1782
8	H	1.09901610	1	123.2558380	1	-179.8411186	1	5	6	4	0.1705
9	O	1.38650456	1	108.4692567	1	178.6415693	1	6	4	5	-0.2096
10	O	1.38696463	1	108.6089480	1	2.2282971	1	4	6	9	-0.2094
11	C	1.44561467	1	107.3848875	1	-1.6504736	1	10	4	6	0.0991
12	H	1.11799392	1	108.5192829	1	117.5285368	1	11	10	9	0.1199
13	H	1.11798848	1	108.5626703	1	-117.4579883	1	11	10	9	0.1205
14	N	1.36155281	1	121.4287834	1	-175.4889768	1	2	1	3	0.4215
15	O	1.21231877	1	130.2973404	1	-3.8526860	1	14	2	1	-0.4098
16	O	1.33734958	1	113.3045944	1	178.9468577	1	14	15	2	-0.2559
17	C	1.36364597	1	125.2533448	1	-159.6845855	1	1	2	3	0.0274
18	C	1.47676242	1	129.5068479	1	3.6121997	1	17	1	2	0.3690
19	O	1.23286361	1	127.6776372	1	-137.0936030	1	18	17	1	-0.3405
20	O	1.36328702	1	117.4104306	1	175.5900856	1	18	19	17	-0.3077
21	O	1.39553110	1	109.9725758	1	-174.5183190	1	17	18	1	-0.2395
22	C	1.38848142	1	118.9770177	1	87.7194931	1	21	17	1	0.3114
23	O	1.22546360	1	118.6569856	1	-14.1006594	1	22	21	17	-0.3091
24	C	1.49612245	1	110.9422106	1	166.6699210	1	22	21	17	-0.1512
25	H	1.12465840	1	107.0331755	1	93.7015151	1	24	22	23	0.1318
26	H	1.12234156	1	109.5971010	1	-149.8299856	1	24	22	23	0.1223
27	C	1.51209879	1	111.0335005	1	152.0289518	1	24	22	21	-0.2049
28	H	1.12231334	1	109.4349129	1	53.3876267	1	27	24	22	0.1041
29	H	1.12135570	1	109.6428963	1	-63.9406024	1	27	24	22	0.0882
30	C	1.53099763	1	110.0825029	1	174.8193969	1	27	24	22	-0.0824
31	H	1.12749464	1	108.5345451	1	58.3422878	1	30	27	24	0.0916
32	H	1.12752463	1	108.5575824	1	-58.2763428	1	30	27	24	0.0943
33	N	1.43786017	1	116.3221540	1	-179.9842598	1	30	27	24	-0.3369
34	H	1.00108680	1	111.1632806	1	61.5474005	1	33	30	27	0.1451
35	H	1.00100378	1	111.1818230	1	-59.8780901	1	33	30	27	0.1431
36	H	0.97159107	1	108.7818690	1	-174.0951011	1	20	18	17	0.2487
37	H	0.98486707	1	108.2932881	1	179.6310533	1	16	14	2	0.2693



Z-Isomer des *aci*-Nitrointermediates von *caged* GABA

AM1 CALCULATION

MOPAC 93.00

C₁₃ H₁₄ N₂ O₈

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

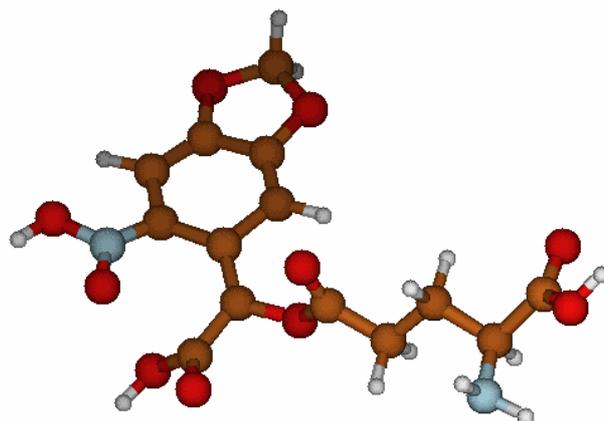
GEOMETRY OPTIMISED USING EIGENVECTOR FOLLOWING (EF).
SCF FIELD WAS ACHIEVED

HEAT OF FORMATION	=	-181.415197 KCAL = -759.04118 KJ	
ELECTRONIC ENERGY	=	-31218.847439 EV	
CORE-CORE REPULSION	=	26388.784092 EV	
DIPOLE	=	3.25447 DEBYE	SYMMETRY: C1
NO. OF FILLED LEVELS	=	62	
IONIZATION POTENTIAL	=	8.588184 EV	
HOMO LUMO ENERGIES (EV)	=	-8.588 -1.659	
MOLECULAR WEIGHT	=	326.262	
SCF CALCULATIONS	=	80	
COMPUTATION TIME	=	2 MINUTES AND 3.227 SECONDS	

FINAL GEOMETRY OBTAINED

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH	BOND ANGLE	TWIST ANGLE	NA	NB	NC	CHARGE
		(ANGSTROMS) NA:I	(DEGREES) NB:NA:I	(DEGREES) NC:NB:NA:I				
1	C	0.00000000 0	0.0000000 0	0.0000000 0	0	0	0	0.0722
2	C	1.47413728 1	0.0000000 0	0.0000000 0	1	0	0	-0.1132
3	C	1.46673859 1	119.9267758 1	0.0000000 0	2	1	0	-0.1163
4	C	1.34462330 1	116.2369885 1	-17.1827735 1	3	2	1	0.0306
5	C	1.46100013 1	116.4384790 1	25.1979218 1	1	2	3	-0.1495
6	C	1.34613558 1	117.8547188 1	-17.5546488 1	5	1	2	0.0518
7	H	1.09834281 1	120.1830035 1	-177.9648465 1	3	2	4	0.1768
8	H	1.10189852 1	122.5974108 1	-179.9239461 1	5	6	4	0.2027
9	O	1.38600774 1	108.3804198 1	178.5559097 1	6	4	5	-0.2051
10	O	1.38666306 1	108.6493587 1	3.0483065 1	4	6	9	-0.2101
11	C	1.44595439 1	107.3437367 1	-1.7934506 1	10	4	6	0.0983
12	H	1.11801883 1	108.5325376 1	117.5973890 1	11	10	9	0.1205
13	H	1.11792909 1	108.5401010 1	-117.3980126 1	11	10	9	0.1202
14	N	1.36316853 1	121.5950257 1	-175.0856212 1	2	1	3	0.4278
15	O	1.20793154 1	130.6556719 1	-0.0187362 1	14	2	1	-0.3799
16	O	1.33992519 1	113.3810360 1	179.7301068 1	14	15	2	-0.2635
17	C	1.36650288 1	123.6784108 1	-151.5466208 1	1	2	3	0.0096
18	C	1.47279786 1	125.2908264 1	-178.5632098 1	17	1	2	0.3517
19	O	1.23594852 1	130.6348563 1	1.3963877 1	18	17	1	-0.3618
20	O	1.36516130 1	116.0790116 1	-179.3528774 1	18	19	17	-0.3057
21	O	1.38933577 1	113.7008936 1	-175.1398260 1	17	18	1	-0.2075
22	C	1.38557711 1	118.8553491 1	110.7434121 1	21	17	1	0.3178
23	O	1.22694983 1	118.9381600 1	-6.4246831 1	22	21	17	-0.3260
24	C	1.49643887 1	110.5021955 1	173.9559450 1	22	21	17	-0.1509
25	H	1.12393574 1	107.2212018 1	93.9605180 1	24	22	23	0.1274
26	H	1.12374009 1	109.0636962 1	-149.7485287 1	24	22	23	0.1297
27	C	1.51168368 1	111.0512192 1	152.4871463 1	24	22	21	-0.2035
28	H	1.12224767 1	109.4665057 1	53.7451862 1	27	24	22	0.1020
29	H	1.12136579 1	109.6321380 1	-63.5294503 1	27	24	22	0.0871
30	C	1.53074792 1	110.1035076 1	175.2238516 1	27	24	22	-0.0830
31	H	1.12747297 1	108.5408509 1	58.3032463 1	30	27	24	0.0914
32	H	1.12748320 1	108.5716874 1	-58.2836270 1	30	27	24	0.0935
33	N	1.43817561 1	116.3357073 1	179.9948270 1	30	27	24	-0.3369
34	H	1.00114632 1	111.1248704 1	61.5496647 1	33	30	27	0.1444
35	H	1.00105926 1	111.1395611 1	-59.7454304 1	33	30	27	0.1423
36	H	0.97211353 1	109.0722898 1	178.6337292 1	20	18	17	0.2494
37	H	0.98407894 1	108.3950675 1	-178.3911926 1	16	14	2	0.2658



E-Isomer des *aci*-Nitrointermediates von *caged* Glutamat

AM1 CALCULATION

MOPAC 93.00

$C_{14} H_{14} N_2 O_{10}$

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

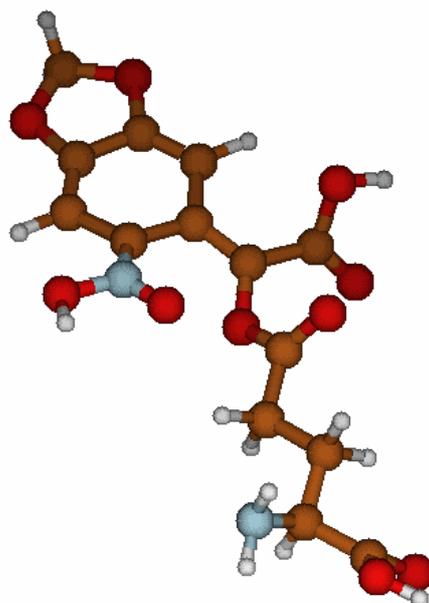
GEOMETRY OPTIMISED USING EIGENVECTOR FOLLOWING (EF).
SCF FIELD WAS ACHIEVED

HEAT OF FORMATION	=	-269.125435 KCAL = -1126.02082 KJ	
ELECTRONIC ENERGY	=	-36924.981593 EV	
CORE-CORE REPULSION	=	31325.523995 EV	
DIPOLE	=	2.04048 DEBYE	SYMMETRY: C1
NO. OF FILLED LEVELS	=	70	
IONIZATION POTENTIAL	=	8.568230 EV	
HOMO LUMO ENERGIES (EV)	=	-8.568 -1.602	
MOLECULAR WEIGHT	=	370.272	
SCF CALCULATIONS	=	111	
COMPUTATION TIME	=	5 MINUTES AND 24.321 SECONDS	

FINAL GEOMETRY OBTAINED

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS)		BOND ANGLE (DEGREES)		TWIST ANGLE (DEGREES)			CHARGE		
		NA:I		NB:NA:I		NA	NB	NC			
1	C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0.0538	
2	C	1.4717334	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	-0.0854	
3	C	1.4669680	1	120.3316956	1	0.0000000	0	2	1	0	-0.1172
4	C	1.3442992	1	116.7472917	1	-12.9593651	1	3	2	1	0.0343
5	C	1.4637039	1	116.8698151	1	18.7676847	1	1	2	3	-0.1316
6	C	1.3440360	1	118.5813827	1	-13.0442801	1	5	1	2	0.0480
7	H	1.0989807	1	120.0285694	1	-178.6397887	1	3	2	4	0.1781
8	H	1.0990891	1	123.2254734	1	-179.8484310	1	5	6	4	0.1713
9	O	1.3862988	1	108.4702407	1	178.6510823	1	6	4	5	-0.2080
10	O	1.3868479	1	108.6093476	1	2.2127279	1	4	6	9	-0.2097
11	C	1.4457919	1	107.3823651	1	-1.6884669	1	10	4	6	0.0990
12	H	1.1179798	1	108.5126089	1	117.5208448	1	11	10	9	0.1201
13	H	1.1179883	1	108.5657586	1	-117.4605974	1	11	10	9	0.1208
14	N	1.3615310	1	121.4416002	1	-175.5175451	1	2	1	3	0.4213
15	O	1.2123482	1	130.3069282	1	-3.7959739	1	14	2	1	-0.4100
16	O	1.3373936	1	113.2963933	1	178.9746898	1	14	15	2	-0.2559
17	C	1.3636683	1	125.2394802	1	-159.7104735	1	1	2	3	0.0262
18	C	1.4766433	1	129.5185560	1	3.5101623	1	17	1	2	0.3690
19	O	1.2327899	1	127.7078963	1	-136.8099627	1	18	17	1	-0.3398
20	O	1.3633898	1	117.4106323	1	175.6543430	1	18	19	17	-0.3079
21	O	1.3959179	1	110.0330989	1	-174.5151497	1	17	18	1	-0.2373
22	C	1.3876905	1	118.9324340	1	88.1831306	1	21	17	1	0.3111
23	O	1.2256578	1	118.7625907	1	-13.6940801	1	22	21	17	-0.3098
24	C	1.4965098	1	110.9925854	1	166.9300748	1	22	21	17	-0.1529
25	H	1.1252531	1	107.0143354	1	91.7856125	1	24	22	23	0.1488
26	H	1.1223069	1	109.7375159	1	-151.7475399	1	24	22	23	0.1240
27	C	1.5129768	1	110.5491552	1	150.0412577	1	24	22	21	-0.1573
28	H	1.1221062	1	109.7555386	1	54.0227427	1	27	24	22	0.1138
29	H	1.1230112	1	109.9374986	1	-64.0861780	1	27	24	22	0.1163
30	C	1.5387428	1	110.7857032	1	176.4214344	1	27	24	22	-0.0072
31	H	1.1355439	1	108.2811080	1	52.7507685	1	30	27	24	0.1322
32	N	1.4413035	1	113.0771271	1	-65.5303063	1	30	27	24	-0.3283
33	C	1.5269491	1	106.6859158	1	164.8373400	1	30	27	24	0.2572
34	O	1.2334731	1	127.6106550	1	-56.7813509	1	33	30	27	-0.3546
35	O	1.3623618	1	115.8032487	1	124.4267643	1	33	30	27	-0.3259
36	H	1.0013753	1	142.4932193	1	10.4832578	1	32	31	30	0.1603
37	H	1.0014535	1	95.4722682	1	-121.4656638	1	32	31	30	0.1661
38	H	0.9715704	1	108.7739543	1	-174.0501113	1	20	18	17	0.2485
39	H	0.9848455	1	108.2880948	1	179.6778402	1	16	14	2	0.2692
40	H	0.9719416	1	109.7699587	1	0.4687128	1	35	33	34	0.2493



Z-Isomer des *aci*-Nitrointermediates von *caged* Glutamat

AM1 CALCULATION

MOPAC 93.00

C₁₄ H₁₄ N₂ O₁₀

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

GEOMETRY OPTIMISED USING EIGENVECTOR FOLLOWING (EF).
SCF FIELD WAS ACHIEVED

HEAT OF FORMATION	=	-271.118327 KCAL = -1134.35908 KJ	
ELECTRONIC ENERGY	=	-37083.939149 EV	
CORE-CORE REPULSION	=	31484.395131 EV	
DIPOLE	=	4.65539 DEBYE	SYMMETRY: C1
NO. OF FILLED LEVELS	=	70	
IONIZATION POTENTIAL	=	8.546071 EV	
HOMO LUMO ENERGIES (EV)	=	-8.546 -1.551	
MOLECULAR WEIGHT	=	370.272	
SCF CALCULATIONS	=	77	
COMPUTATION TIME	=	2 MINUTES AND 29.308 SECONDS	

FINAL GEOMETRY OBTAINED

T=10000 AM1 EF PRECISE CHARGE=0 VECTORS

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS)		BOND ANGLE (DEGREES)		TWIST ANGLE (DEGREES)			CHARGE		
		NA:I		NB:NA:I		NA	NB	NC			
1	C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0.0310	
2	C	1.4719696	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	-0.0813	
3	C	1.4655250	6	120.3547587	1	0.0000000	0	2	1	0	-0.1206
4	C	1.3450805	1	116.3250472	1	-14.1905285	1	3	2	1	0.0362
5	C	1.4608357	2	117.0190077	1	20.6855239	1	1	2	3	-0.1343
6	C	1.3453836	1	118.0119402	1	-14.3049345	1	5	1	2	0.0411
7	H	1.0984943	6	120.1504974	1	-178.3636779	1	3	2	4	0.1774
8	H	1.0999113	9	122.8460863	1	-179.1584917	1	5	6	4	0.1837
9	O	1.3870749	1	108.4237364	1	178.7804458	1	6	4	5	-0.2091
10	O	1.3867308	1	108.6110940	1	2.5045014	1	4	6	9	-0.2102
11	C	1.4457423	1	107.3962395	1	-1.7890193	1	10	4	6	0.0990
12	H	1.1180101	3	108.5108520	1	117.5626567	1	11	10	9	0.1197
13	H	1.1180000	4	108.5454831	1	-117.4686362	1	11	10	9	0.1200
14	N	1.3609994	6	120.7617347	1	-175.1493705	1	2	1	3	0.4169
15	O	1.2129159	7	129.8940063	1	-0.7235855	1	14	2	1	-0.4205
16	O	1.3376443	0	113.5168608	1	178.4147138	1	14	15	2	-0.2589
17	C	1.3658263	5	123.6585211	1	-154.3411789	1	1	2	3	0.0445
18	C	1.4792986	0	125.7482309	1	-177.2108462	1	17	1	2	0.3453
19	O	1.2337902	3	127.2943972	1	-137.0856388	1	18	17	1	-0.3382
20	O	1.3626585	9	116.9105693	1	179.3086739	1	18	19	17	-0.3034
21	O	1.3839182	4	114.0255381	1	173.3503519	1	17	18	1	-0.2124
22	C	1.3899636	9	119.1412314	1	-130.4084818	1	21	17	1	0.3363
23	O	1.2266615	9	118.1119043	1	-3.0851535	1	22	21	17	-0.3257
24	C	1.4948249	1	111.0873972	1	176.6629916	1	22	21	17	-0.1465
25	H	1.1258016	7	106.6381051	1	100.8122653	1	24	22	23	0.1489
26	H	1.1221799	6	109.4806647	1	-142.8686319	1	24	22	23	0.1240
27	C	1.5126209	0	110.6772063	1	159.8364009	1	24	22	21	-0.1570
28	H	1.1219188	9	109.8060058	1	53.8502392	1	27	24	22	0.1121
29	H	1.1232169	6	109.8514391	1	-64.1966613	1	27	24	22	0.1205
30	C	1.5386424	7	110.7756937	1	176.2635814	1	27	24	22	-0.0089
31	H	1.1352706	9	108.2885062	1	53.1994206	1	30	27	24	0.1326
32	N	1.4422310	6	113.1624002	1	-65.1802739	1	30	27	24	-0.3283
33	C	1.5267217	6	106.6176619	1	165.4478306	1	30	27	24	0.2573
34	O	1.2330263	0	127.6653290	1	-63.1574596	1	33	30	27	-0.3509
35	O	1.3629216	5	115.7530416	1	117.7397726	1	33	30	27	-0.3279
36	H	1.0016461	9	142.2484961	1	10.9879228	1	32	31	30	0.1591
37	H	1.0015322	7	95.7125230	1	-120.7866304	1	32	31	30	0.1629
38	H	0.9725306	7	109.0645639	1	174.9505967	1	20	18	17	0.2501
39	H	0.9842213	7	108.2909065	1	179.6932791	1	16	14	2	0.2666
40	H	0.9718540	6	109.7512592	1	0.6971463	1	35	33	34	0.2488

Mit Hilfe der *semi-empirischen* Rechnungen wurden die unten aufgeführt Klopman Energien für die einzelnen Isomere (*E* / *Z*) der Modellsysteme *caged* GABA und *caged* Glutamat ermittelt.

$\Delta E_{\text{Tot}} / \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$	<i>caged</i> GABA	<i>caged</i> Glutamat
<i>E</i> -Isomer	-5.33	-5.09
<i>Z</i> -Isomer	-1.71	-8.93

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei folgenden Damen und Herren bedanken, die auf die eine oder andere Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. B. Mayer danke ich für die Durchsicht dieser Arbeit, sein Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für seine freundliche Unterstützung und Diskussionsbereitschaft.

Herrn PD Dr. Schaper möchte ich sowohl für die Übernahme des Korreferats, als auch für die Durchsicht dieser Arbeit und seine stets hilfsbereitende Unterstützung bei Problemen jeglicher Art danken.

Herrn P. Behm und den Mitarbeitern des Instituts für Anorganische Chemie und Strukturchemie I danke ich für die Aufnahme von zahlreichen NMR-Spektren. Des weiteren danke ich Herrn Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel für die Durchführung der massenspektrometrischen Untersuchungen sowie Frau G. Zerta vom Institut für Pharmazeutische Chemie für die Durchführung der Elementaranalysen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. S. Beutner für seine wertvollen Ratschläge und seine Hilfsbereitschaft.

Frau I. Reinartz und Frau V. Foremny danke ich für die Hilfe in allen Sekretariatsangelegenheiten

Ganz lieb möchte ich Frau I. Menzel danken, nicht nur für die Messung zahlreicher IR- und UV-Spektren, sondern besonders für die vielen netten Gespräche und für ihre Herzlichkeit.

Außerdem möchte ich Frau H. Weber, Frau D. Koschel und Herrn E. Schönstein für ihre freundliche Art, als auch für die Bereitstellung sämtlicher Geräte mit Zubehör sehr danken.

Herrn Dr. A. Madani möchte ich ganz herzlich für seine vielfältige Hilfestellung in allen Fragen und für die großzügige Unterstützung in allen Lebenslagen danken, die in zahlreichen Diskussionen dazu beitrugen, optimale Lösungen zu finden. Darüber hinaus freue ich mich in dieser Zeit einen guten Freund wie Dich gewonnen zu haben. Wie heißt es so schön: „Immer nur positiv denken!“ ☺

Herrn Dr. J. Hallmann, Herrn Dr. Mikhael Smushkin, Frau Dipl. Chem. N. Kiesendahl, Herrn Dr. A. Perez Galvez und Frau Dr. Y. Kara für die vielen netten Gespräche sowie Herrn Dipl. Chem. S. Herweg, Herrn Dipl. Chem. R. Scherrers, Herrn Dipl. Chem. P. Taureg und der ganzen Gruppe „AK-Schaper“, aber auch allen, namentlich oben nicht genannten, jetzigen und ehemaligen Kollegen des Instituts und besonders denen, die die Zeit mit mir teilten, möchte ich für die freundliche und angenehme Arbeitsatmosphäre sowie für ihre stete Hilfsbereitschaft, die mir in guter Erinnerung bleiben wird, meinen lieben Dank aussprechen.

Last but not least möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie, besonders bei meinem Schwiegervater Wolf und bei meinen Freunden die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und mir in dieser Zeit immer zur Seite standen bedanken. Der größte Dank geht jedoch an meinem Mann Markus Bley, für seine Liebe, uneingeschränkte Unterstützung, seine Geduld, sowie für zahlreichen tröstende und so manches aufmunternde Worte zum richtigen Zeitpunkt. Vielen Dank für Dein großes Vertrauen an mich!