

---

**Beiträge zur Untersuchung der Photochemie der  
*ortho*-Nitrobenzylschutzgruppe**

**Inaugural-Dissertation**

**zur**

**Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität**

**vorgelegt von**

**Peter Doro**

**aus Neuss**

**Juni 2006**

---

Aus dem Institut für Organische und Makromolekulare Chemie  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

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

Referent: Frau Professor Dr. C. Staudt

Koreferent: Herr Privatdozent Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2006

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Problemstellung und Ziele der Arbeit.....	1
<b>2. Hauptteil</b> .....	<b>3</b>
2.1 Neuronen und Neurotransmitter.....	3
<b>2.1.1</b> Biokinetische Messverfahren.....	<b>7</b>
2.2 Die <i>ortho</i> -Nitrobenzylschutzgruppe.....	12
2.2.1 Überblick.....	12
2.2.2 Von einer photochemischen Randerscheinung zum Werkzeug für Biochemie und Biophysik.....	13
2.2.3 Anforderungsprofil und Design neuer Schutz- gruppen Generationen.....	15
<b>2.2.4</b> Syntheseplanung von Carboxyl-substituierten <i>o</i> -Nitrophenylessigsäuren.....	<b>17</b>
2.2.4.1 Synthese von (4-Carboxy-2-nitrophenyl)bromessigsäure.....	20
2.2.4.2 Synthese von (3-Carboxy-2-nitrophenyl)bromessigsäure.....	22
2.2.4.3 Veresterung und Bromierung.....	24
2.2.4.4 Alternative Veresterung mit Trimethylchlorsilan und „Direktsynthese“ des $\alpha$ -bromierten Essigsäurederivates.....	26
<b>2.2.5</b> Der Photolysemechanismus.....	<b>27</b>
<b>2.2.6</b> Syntheseplanung geeigneter Modellverbindungen.....	<b>31</b>
2.2.6.1 Synthesekonzepte für die <i>E</i> -fixierten Verbindung.....	32
2.2.6.2 Synthese über das Trimethoxycumen-Derivat.....	36
2.2.6.3 Synthese über einen Phenyl- <i>iso</i> -propylalkohol.....	44
2.2.6.4 Synthesekonzepte für die <i>Z</i> -fixierten Verbindung.....	51
2.2.6.5 Synthese der <i>Z</i> -fixierten Verbindung.....	54

---

2.2.6.6	Die Nitrierungsproblematik.....	60
<b>2.2.7</b>	<b>Syntheseplanung für <i>o</i>-Nitrosophenyl-oxoessigsäure.....</b>	<b>64</b>
2.2.7.1	Synthesebeiträge für die <i>o</i> -Nitrosophenyl-oxoessigsäure.....	67
2.2.7.2	Abschließende Bemerkungen.....	73
<b>2.3</b>	<b>Struktur-Eigenschaftsbeziehungen der <i>o</i>-Nitrobenzylschutzgruppe.....</b>	<b>75</b>
2.3.1	Überblick.....	75
2.3.2	Rotamere der <i>o</i> -Nitrobenzylschutzgruppe.....	76
2.3.3	Bestimmung der Konformer-Verteilung und Ermittlung der wahrscheinlichsten MO-Geometrie der [1,5]-H-Umlagerung.....	84
2.3.4	Korrelation mit der Quantenausbeute.....	86
<b>2.4</b>	<b>Photochemische Messungen.....</b>	<b>90</b>
2.4.1	Überblick.....	90
2.4.2	Bestimmung der Zeitkonstanten und der Quantenausbeute.....	91
2.4.3	Absorptionsspektren des <i>aci</i> -Nitrointermediats.....	98
2.4.4	Die pH-Abhängigkeit.....	101
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>103</b>
<b>4</b>	<b>Experimentalteil.....</b>	<b>107</b>
4.1	Allgemeines.....	107
4.1.1	Geräte und Hilfsmittel.....	107
4.1.2	Lösungsmittel und Reagenzien.....	108
4.2	Synthesen.....	110
4.2.1	Synthesen zur photolabilen Schutzgruppe ( <b>35</b> ).....	110
4.2.2	Synthesen zur photolabilen Schutzgruppe ( <b>52</b> ).....	117
4.2.3	Synthese zur photolabilen Schutzgruppen über Silylverbindungen.....	123
4.2.4	Synthesen zu <i>E</i> -fixierten Modellverbindungen.....	127
4.2.5	Synthesen zu <i>Z</i> -fixierten Modellverbindungen.....	156
4.2.6	Synthesen zur Nitrosophenyl-Verbindung ( <b>27</b> ).....	181

---

4.3 Photochemische Messungen.....	195
4.3.1 Apparaturaufbau.....	195
4.3.2 Verwendete Chemikalien.....	196
4.3.3 Messergebnisse.....	197
4.3.3.1 Geschwindigkeitskonstanten und Quantenausbeuten.....	198
4.3.3.2 Absorptionsspektrum des <i>aci</i> -Nitrointermediats.....	207
4.3.3.3 Die pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten.....	215
<b>5. Danksagung.....</b>	<b>219</b>
<b>6. Literaturverzeichnis und Anmerkungen.....</b>	<b>220</b>

---

## Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

ACh.....	Acetylcholin
ATP.....	Adenosintriphosphat
(t)Bu.....	( <i>tert</i> )Butyl
d.....	Dublett
DBPO.....	Dibenzoylperoxid
DBU.....	1,5-Diazobicyclo[5.4.0]undec-5-en
DCC.....	Dicyclohexylcarbodiimid
DMSO.....	Dimethylsulfoxid
Et.....	Ethyl
GABA.....	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GC.....	Gaschromatographie
IR.....	Infrarotspektroskopie
J.....	Kopplungskonstante
LSD.....	Lysrgrsäurediethylamin
m.....	Multiplett
Me.....	Methyl
NBS.....	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMDA.....	<i>N</i> -Methyl-D-aspartat
NMR.....	Nuclear Magnetic Resonance
ppm.....	parts per million
q.....	Quartett
R.....	(Alkyl)-Rest
s.....	Singulett
Sdp.....	Siedepunkt
Smp.....	Schmelzpunkt

---

t.....	Triplett
TFA.....	Trifluoressigsäure
THF.....	Tetrahydrofuran
UV-.....	Ultraviolett-
VNS.....	vicarious nucleophilic substitution
X.....	Abgangsgruppe (variabel)
$\epsilon_m$ .....	molarer dekadischer Extinktionskoeffizient
$\sigma$ .....	chemische Verschiebung
$\Phi$ .....	Quantenausbeute
$\tilde{\nu}$ .....	Wellenzahl

---

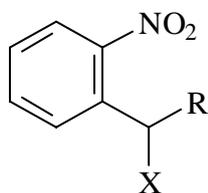
## 1. Einleitung

„Bezüglich der Wirkung des Lichtes auf organische, die Nitrogruppe enthaltende Körper haben wir bisher leider kein grosses positives Beobachtungsmaterial sammeln können; um uns indessen gleichsam für die vielen fruchtlosen Versuche zu entschädigen, haben wir eine Reaktion gefunden, die den interessantesten, bisher bekannten, photochemischen Reaktionen an die Seite gestellt werden kann.“

Aus G. Ciamician, P. Silber, „Chemische Lichtwirkungen“ (1901).<sup>[1]</sup>

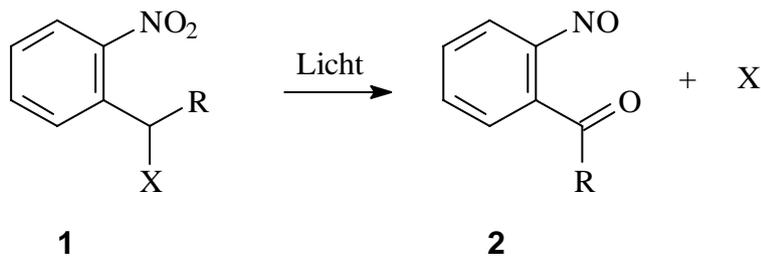
### 1.1 Problemstellung und Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Photochemie von *ortho*-Nitrobenzyl-Systemen (**1**).



**1**

Die von diesen Verbindungen gezeigten photochemischen Eigenschaften ermöglichen es, sie zur gezielten Freisetzung von Wirkstoffen zu verwenden (Schema 1). Die mit diesen oder ähnlichen photolabilen Systemen geschützten Wirkstoffe werden allgemein als *caged Compounds* bezeichnet. In der Vergangenheit wurden als Wirkstoffen häufig Neurotransmitter<sup>[2]-[6]</sup> verwendet, und die mit Hilfe dieser *caged Compounds*<sup>[7]</sup> gewonnenen Ergebnisse belegen ihre Nützlichkeit. Weitere Arbeiten zeigen zudem die Tauglichkeit der *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe (**1**) für andere Substanzklassen auf<sup>[7],[8],[68]</sup>.



Schema 1: Freisetzung eines Naturstoffes R durch Belichtung eines caged Compounds.

Um die photolabile Schutzgruppe (1) zielgerichtet verwenden zu können, ihre Eigenschaften wie Quantenausbeute, Geschwindigkeit der Photolyse und damit Freisetzung des Naturstoffs, aber auch Wasserlöslichkeit oder physiologische Inaktivität zu verbessern, sind fortgesetzte Bemühungen vor allem in folgenden Bereichen nötig:

- verbessertes Verständnis des Photolysemechanismus,
- photochemische Charakterisierung synthetisierter o-Nitrobenzyl-derivate und
- Optimierung bestehender Synthesen für bereits in Verwendung befindliche o-Nitrobenzylschutzgruppen.

Alle diese Punkte sollen in dieser Arbeit wie folgt aufgegriffen werden:

- Existierende Syntheseprobleme durch veränderte Reaktionsbedingungen oder auch alternative Synthesestrategien zu eliminieren (Kap. 2.2.3),
- Synthese von Modellverbindungen, welche den angenommenen Photolysemechanismus zu belegen vermögen (Kap. 2.2.5),
- Totalsynthese des zu erwartenden Photolyseprodukts (2) (Kap. 2.2.6),
- *semi-empirische* Rechnungen zur bevorzugten Geometrie verschiedener o-Nitrobenzylverbindungen (Kap. 2.3)
- Photochemische Charakterisierung bereits synthetisierter *caged Compounds* sowie weiterer Modellverbindungen (Kap. 2.4).

---

## 2. Hauptteil

### 2.1 Neuronen und Neurotransmitter<sup>[9]</sup>

Das menschliche Gehirn gilt mit einigem Recht als das rätselhafteste Organ des Körpers.  $10^{11}$  Neuronen mit mindestens tausendmal mehr Synapsen ermöglichen zelluläre Kommunikation zwischen weit entfernten Teilen des Körpers, kontrollieren physische Aktionen und Reaktionen, verarbeiten, filtrieren und speichern Informationen und ermöglichen Lern- und Denkprozesse. Dies komplexe Verhalten beruht auf Generierung und Weiterleitung von elektrischen Impulsen (Aktionspotentiale), welche sich entlang der für Nervenzellen spezifischen Fasern (Axonen) fortsetzen, bis sie an deren Endigung – dem präsynaptischen Teil – gelangen. Dort öffnen sich spannungsgesteuerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle in der präsynaptischen Membran. In der präsynaptischen Endigung befinden sich Vesikel, welche Neurotransmitter enthalten. Das einströmende Calcium bedingt eine Verschmelzung einiger Vesikel mit der präsynaptischen Membran und schüttet ihren Inhalt in den synaptischen Spalt aus. Dieser Vorgang wird *Exocytose* genannt. Die Neurotransmitter heften sich an Rezeptorproteine in der postsynaptischen Membran. Dies bedingt eine Konformationsänderung des Rezeptorproteins und diese wiederum führt zum Öffnen von Ionenkanälen, was einen elektrischen Impuls zur Folge hat.

- Bei der „schnellen ( $\leq 1$  ms) synaptischen Übertragung“ sind die Rezeptorproteine gleichzeitig Kationenkanäle. Es handelt sich also hierbei nicht um spannungs- sondern ligandengesteuerte Ionenkanäle.  $\text{Na}^+$  strömt ein und verursacht eine Depolarisation. Diese erregende Reaktion ist abgestuft und in ihrer Stärke abhängig von der Zahl der mit Liganden besetzten Rezeptoren - und damit von der Zahl geöffneter Ionenkanälen. Zur Ausbildung eines Aktionspotentials kommt es allerdings erst, wenn ein bestimmter Spannungswert - üblicherweise um 0,1 Volt<sup>[9]</sup> - überschritten wird („Alles-oder-Nichts-Mechanismus“).

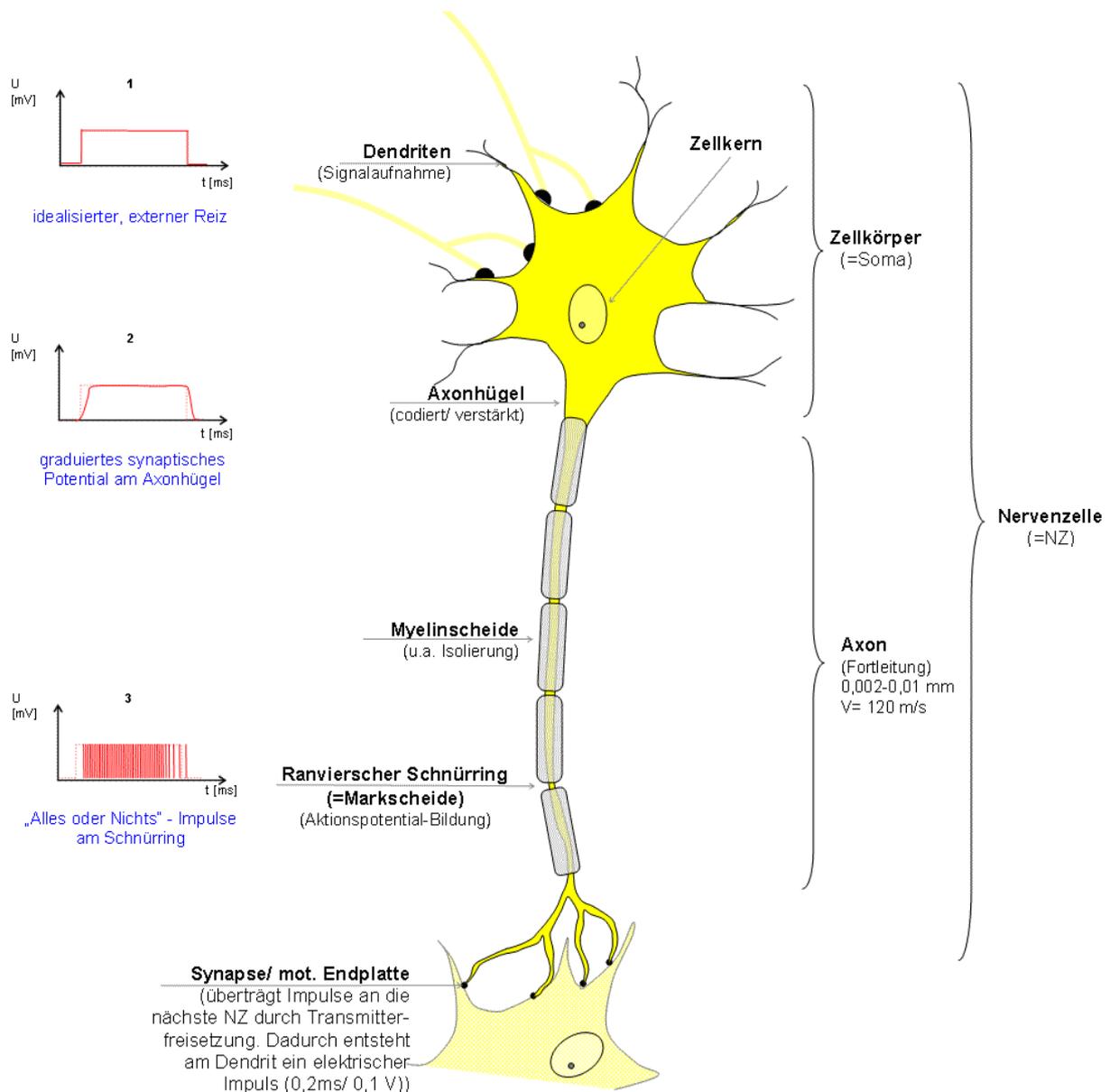


Abb. 1: Funktionsweise einer Nervenzelle.<sup>[10]</sup>

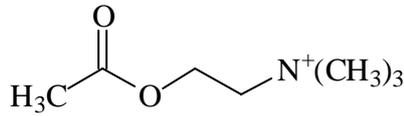
- Bei der „schnellen synaptischen Hemmungen“ steuern die Rezeptorproteine Chloridionenkanäle. Sie öffnen sich, Chlorid strömt ein und polarisiert die Zelle; die Zelle wird so daran gehindert, ein Aktionspotential zu erzeugen.

Man schätzt die Zahl der verschiedenen Neurotransmitter in Säugetieren auf über 30<sup>[11]</sup>; sie gehören verschiedenen Stoffklassen an und entsprechend unterschiedlich ist ihre Biogenese.

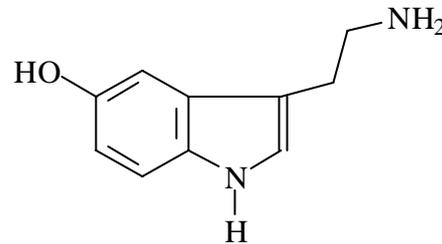
Acetylcholin (ACh) **3** als Vertreter biogener Amine ist der Neurotransmitter der peripheren Synapsen des autonomen Nervensystems (zum Beispiel im Herzen)<sup>[12]</sup>. Er kann als der am gründlichsten untersuchte und bekannteste Transmitter gelten. ACh

---

wird im Axon in der Nähe der präsynaptischen Membran mit Hilfe des Enzyms Cholin-O-Acetyltransferase gebildet und in den synaptischen Vesikeln gespeichert. Ein Mangel an diesem Enzym im Bereich der Großhirnrinde wird als eine der möglichen Ursachen der Alzheimerschen Krankheit diskutiert<sup>[13]</sup>.



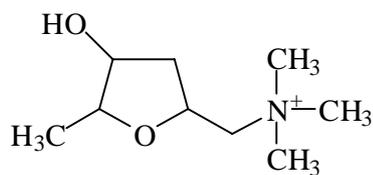
3



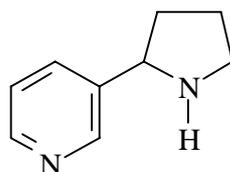
4

Bei einer Erregung der präsynaptischen Nervenzelle kommt es zur Freisetzung von ACh in den synaptischen Spalt und zwar nicht, wie sonst allgemein üblich durch Exocytose, sondern auf bisher unbekanntem Weg durch das Cytoplasma<sup>[14]</sup>. An der postsynaptischen Membran bindet ACh an spezielle Rezeptoren und bewirkt damit eine Signalübertragung auf die postsynaptische Zelle. Bei dieser kann es sich um eine weitere Nervenzelle handeln, um eine Muskelzelle oder eine Drüsenzelle. Zur Beendigung des Erregungssignals und zur Wiederherstellung der Erregungsbereitschaft wird das freigesetzte ACh durch das Enzym Acetylcholinesterase zu Cholin und Essigsäure abgebaut. Essigsäure, wie auch Cholin, können in die präsynaptische Zelle wieder aufgenommen und wiederverwertet werden. Der gesamte Vorgang spielt sich innerhalb weniger Millisekunden ab<sup>[15]</sup>.

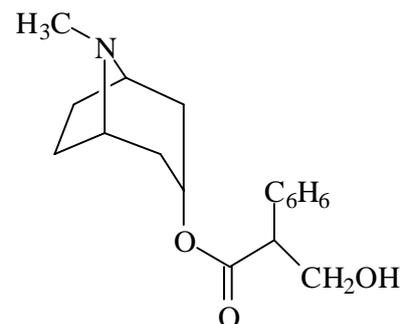
Pharmakologisch unterscheidet man die muscarinische und die nicotinsche Wirkung des ACh nach den Agonisten Muscarin **5** und Nicotin **6**. Die muscarinischen Effekte, die bei relativ geringen Konzentrationen an ACh auftreten, sind unter anderem Gefäßerweiterung, Blutdrucksenkung und Verlangsamung des Herzschlags. Atropin **6** als muscarinischer Antagonist unterdrückt diese Wirkungen. Höhere Dosen ACh führen dann zur Blutdrucksteigerung (nicotinscher Effekt). Die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen erklären sich durch Aktivierung verschiedener Zelltypen, die zwei Arten von Rezeptoren für ACh tragen. Nicotinsche ACh-Rezeptoren wirken direkt als Ionenkanäle, während die muscarinischen cholinergen Rezeptoren ihren Einfluss indirekt über G-Proteine ausüben.



5

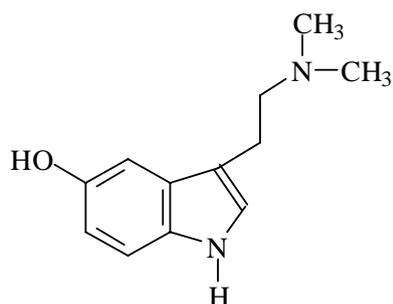


6

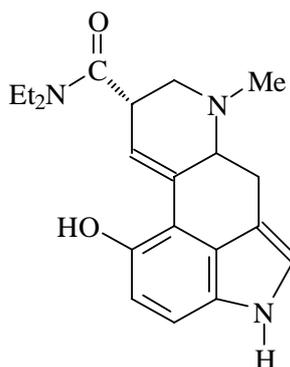


7

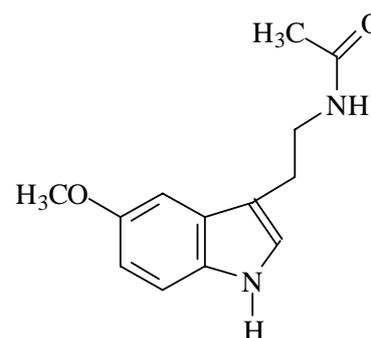
Als weiteres biogenes Amin mit Neurotransmitterfunktion ist Serotonin **4** zu nennen. Als Indol-Derivat hat es strukturelle Beziehungen zu den Indol-Alkaloiden und einer Reihe von Halluzinogenen wie zum Beispiel Bufotenin **8** und Lysergsäurediethylamid (LSD) **9**.



8



9



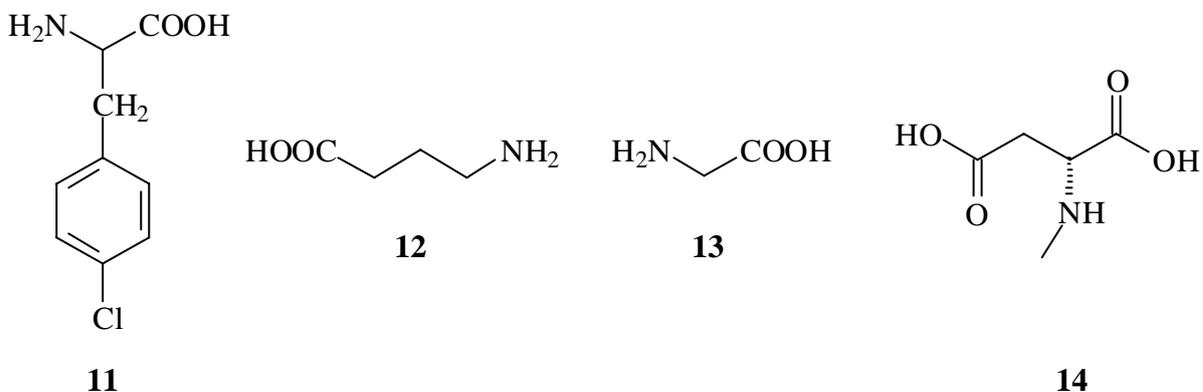
10

Serotonin hat die Funktion eines Gewebshormons und eines Neurotransmitters im zentralen und peripheren Nervensystem. Da es die glatte Muskulatur erregt, wirkt es blutdrucksteigernd. Es sind drei Serotonin-Rezeptortypen bekannt (5-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren; beide erstgenannten besitzen Untertypen), die sich durch verschiedene Hemmstoffe unterscheiden lassen. LSD **9** hemmt die Serotoninwirkung an den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Durch Umwandlung von Serotonin in Melatonin **10** wird die innere biologische Uhr gesteuert (z. B. Schlaf-Wach-Rhythmus): Durch Hemmung der Serotonin-Synthese mit 4-Chlorphenylalanin **11** lässt sich Schlaflosigkeit erzeugen. Neben anderen Faktoren spielt Serotonin auch eine Rolle im Regelkreis Hunger/Sättigung, beim Alkoholkonsum<sup>[16]</sup>, beim Auftreten von Migräne und Schmerz sowie im Bereich Lernen und Gedächtnis<sup>[17]</sup>.

---

Eine Störung des Serotonin-Stoffwechsels im Gehirn wird ursächlich mit Depressionen in Verbindung gebracht<sup>[18]</sup>.

Nun sind nicht alle Neurotransmitter Funktionsäquivalente des Acetylcholins oder des Serotonins; viele von ihnen haben ganz andere physiologische Aufgaben. So sind zum Beispiel  $\gamma$ -Aminobuttersäure **12** (GABA) und Glycin **13** inhibitorische Neurotransmitter; sie bewirken eine schnelle synaptische Hemmung. Neuronen, die über Rezeptoren für die Liganden **12** und **13** verfügen, sprechen bemerkenswerterweise auf mehrere Neurotransmitter an. Der Glycin-Rezeptor beispielsweise vermag auch den Agonisten *N*-Methyl-D-aspartat **14** (NMDA) zu binden.

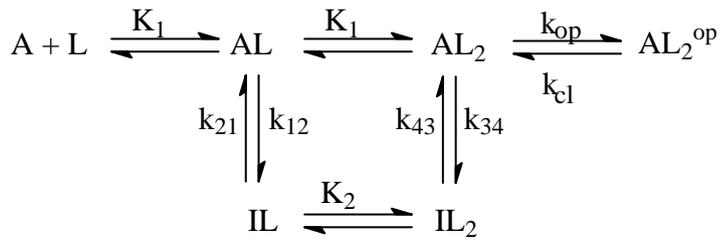


### 2.1.1 Biokinetische Messverfahren<sup>[19]</sup>

Die hier beschriebenen biokinetischen Untersuchungen haben zum Ziel, die Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten von Neurotransmitter-Rezeptor-Komplexen und ihren Einfluss auf die Ionenkanäle zu ermitteln.

Die Zahl der geöffneten Ionenkanäle ist dabei eine Funktion der Neurotransmitterkonzentration und der Zeit. Die Konzentration der geöffneten Ionenkanäle, ihre Ionenspezifität und ihre Ionenleitfähigkeit bedingen die Initiierung eines Aktionspotentials innerhalb der Nervenzelle<sup>[20],[21]</sup>.

Ein typisches Reaktionsschema eines Neurotransmitter-Rezeptor-Komplexes ist in Schema 2 dargestellt. Es wurde für den bestuntersuchten Rezeptor<sup>[22],[23]</sup> - den nicotinischen ACh Rezeptor - entwickelt und dient allgemein als Modell für ähnlich geartete Rezeptoren.



Schema 2: Ligand (L)-Acetylcholinrezeptor (A)-Gleichgewicht des ACh-Rezeptors. Berücksichtigt ist ferner der Übergang in die inaktive Form I.

Die Reaktionskaskade beginnt mit der Freisetzung eines Neurotransmitters L durch eine aktive Nervenzelle. Der Neurotransmitter bindet dann an einen Rezeptor A. Katz und Thesleff zeigten, dass die Bindung zweier Liganden erforderlich ist, um den Ionenkanal zu öffnen<sup>[23]</sup>. Es folgt eine Konformationsänderung des nicotinischen ACh-Rezeptors, die eine Öffnung des transmembranen Ionenkanals bedingt. Diese Änderung in der Konformation des Proteins wird durch die Geschwindigkeitskonstanten  $k_{op}$  (Öffnung des Kanals) und  $k_{cl}$  (Schließen des Kanals) ausgedrückt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart von Neurotransmittern einen inhibitorischen Effekt auslösen kann, indem der Rezeptor eine inaktive Konformation I annimmt<sup>[23]</sup>. In dieser Konformation ist die Affinität zu einem Liganden herabgesetzt. Dies wird durch die Gleichgewichtskonstante  $K_2$  ausgedrückt. Die Konzentration  $[AL_2^{op}]$  der geöffneten Ionenkanäle ist durch Gleichung (1) gegeben<sup>[19]</sup>:

$$[AL_2^{op}] = \frac{[L]^2}{([L] + K_1)^2 d + [L]^2} \quad (Gl. 1)$$

Hierin repräsentiert  $[L]$  die Konzentration der aktivierenden Liganden und  $d$  das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten  $k_{cl}$  und  $k_{op}$  ( $d = k_{cl}/k_{op}$ ). Ferner gilt für die Zahl der zu öffnenden Rezeptorkanäle  $I_A$ :

$$I_A = I_M R_M [AL_2^{op}] \quad (Gl. 2).$$

---

Hier ist  $I_M$  die Zahl der zu öffnenden Kanäle bei einer Rezeptorkonzentration von einem Mol pro Liter und  $R_M$  die Anzahl der Rezeptorproteine in der Zellmembran. Gleichung (3) ist die linearisierte Form von Gleichung (2):

$$\{I_M R_M (I_A)^{-1} - 1\}^{1/2} = d^{1/2} + d^{1/2} K_1 [L]^{-1} \quad (\text{Gl. 3}).$$

Die zu beobachtenden Prozesse vollziehen sich innerhalb von Mikro- bis Millisekunden. Es sind zu deren Untersuchungen folglich Techniken anzuwenden, deren Zeitauflösungen in diesem Bereich liegen. Solche Techniken existierten zunächst lediglich für Untersuchungen an Proteinen in Lösung<sup>[24]-[28]</sup>. Allerdings erfordert die Untersuchung von Neurotransmitter-Rezeptoren die erhaltene Zelle beziehungsweise das erhaltene Vesikel mit dem transmembran eingebetteten Rezeptor und zweier hinsichtlich ihrer Ionenstärke verschiedener Lösungen diesseits und jenseits der Membran. Für diese speziellen Bedingungen steht eine Kombination zweier Techniken zur Verfügung:

- a) die *Patch-clamp*-Technik und
- b) die *Laser-Puls*-Technik.

Diese beiden sollen nunmehr kurz erläutert werden:

### *Das Patch-clamp-Experiment*

Dieses von E. Neher und B. Sakmann 1976 eingeführte Experiment<sup>[29]</sup> ermöglicht Messungen von Zellaktivitäten in einer bis dahin nicht gekannten Genauigkeit<sup>[30]</sup>. Beim *single channel recording* wird eine Glaspipette mit der Öffnung an die Zelloberfläche gepresst (Abb 2a). Durch leichten Unterdruck wird eine sehr starke Abdichtung erreicht (Abb. 2b). Der elektrische Widerstand zwischen dem Pipetteninneren und der Außenlösung liegt dadurch bei einigen Gigaohm. Diese Versiegelung ermöglicht einen gleichen Stromfluss zwischen Pipette und der von der Pipettenöffnung bedeckten Membranoberfläche. Der Ionenfluss durch einen einzelnen Kanal und Übergänge zwischen den verschiedenen Zuständen eines Kanals können dann mit einer zeitlichen Auflösung von Mikrosekunden verfolgt werden. Darüber hinaus ermöglicht ein solches Vorgehen eine Messung unmittelbar in der natürlichen Umgebung der

---

Zelle. Beim *whole cell current recording* ist das Vorgehen analog. Allerdings wird die Zellwand unter der Meßelektrode durch einen starken Unterdruck geöffnet (Abb. 2c). Dadurch steht die gesamte Zelle in Kontakt mit der Meßelektrode und dergestalt ist eine Messung der Aktivitäten aller Rezeptoren möglich.

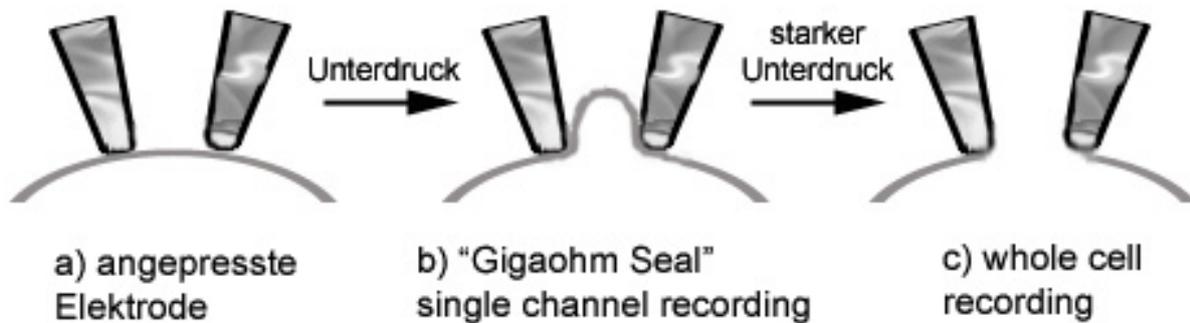


Abb. 2: Schematische Darstellung der verschiedenen Patch-Clamp-Techniken.

Das Problem bei solchem Vorgehen besteht allerdings in einer homogenen Verteilung des Neurotransmitters um die gesamte Zelloberfläche herum. Da schnelle Strömungen die empfindliche Zelle zerstören können, sind die anwendbaren Strömungsgeschwindigkeiten stark limitiert. Wenn allerdings allein Diffusionsprozesse eine Verteilung des Neurotransmitters ermöglichen sollen, kann durch den sich ausbildenden Konzentrationsgradienten nicht auf eine homogene Verteilung des Neurotransmitters geschlossen werden. Man versucht hier Abhilfe zu schaffen, indem der Neurotransmitter über ein Strömungrohr in die Lösung einfließt (*Cell-flow-Methode*). Insbesondere schnell ablaufende Reaktionen werden aber selbst mit dieser Technik nicht ausreichend erfasst.

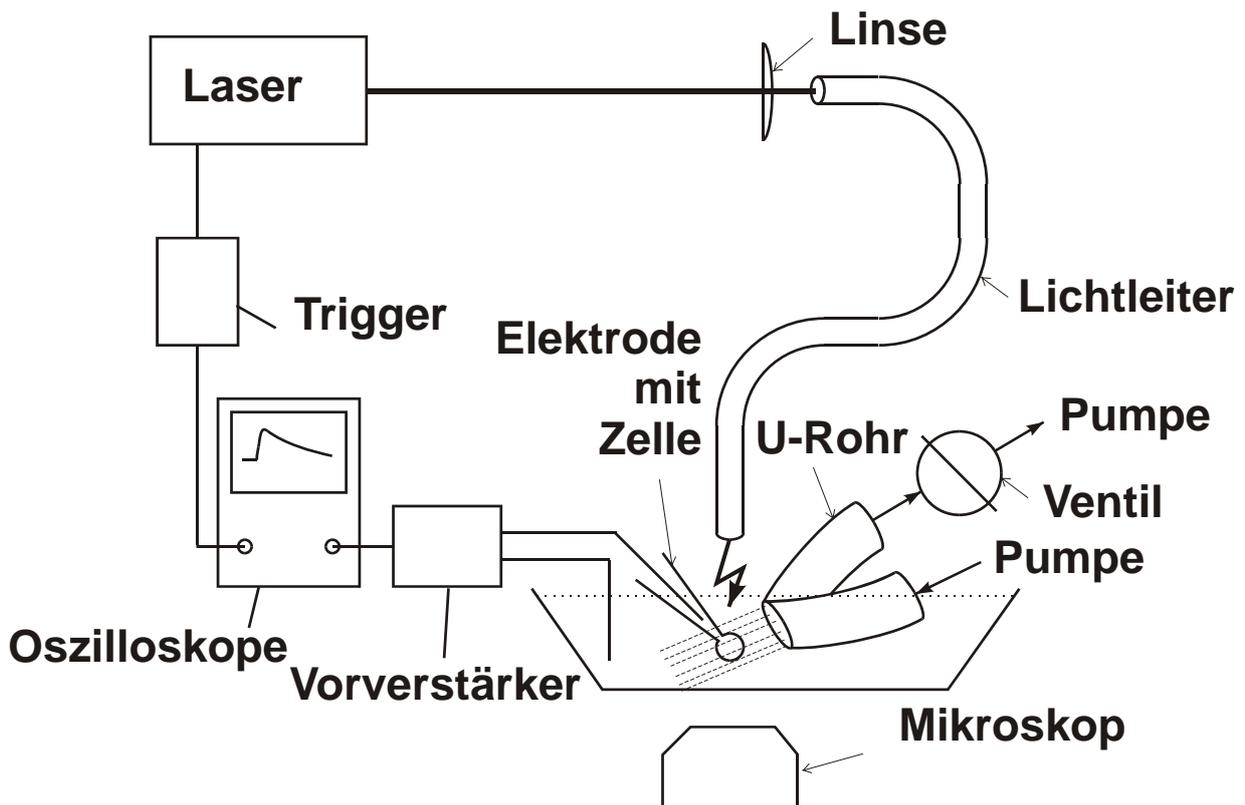
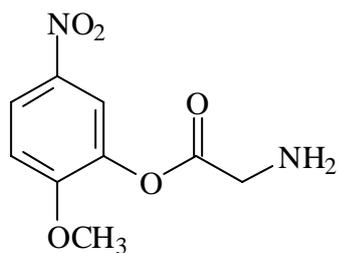


Abb. 3: Der Aufbau eines *Laser-Puls*-Experiments ist gezeigt. Durch die Patch-clamp ist die Zelle fixiert und die Spannung messbar. Die *caged Neurotransmitter* werden über ein Strömungsrohr zugegeben und ein Laserpuls initiiert die Freisetzung der Neurotransmitter<sup>[31]</sup>.

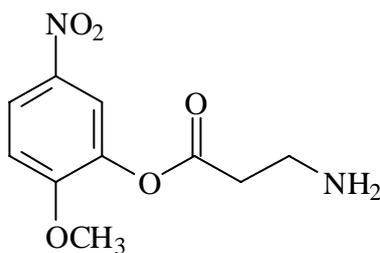
### *Das Laser-Puls-Experiment*

Das grundsätzliche Verfahren bei der *Laser-Puls*-Technik gleicht dem der *Cell-flow*-Technik. Hier werden jedoch biochemisch inerte photolabile Vorstufen von Neurotransmittern (*caged Neurotransmitter*) durch das Strömungsrohr in die Lösung gegeben und anschließend die Strömung abgeschaltet. Ein Laserpuls spaltet die Vorstufe und setzt den Neurotransmitter frei. Erst jetzt kann der Neurotransmitter mit den Zellrezeptoren reagieren und entsprechend Zellaktivitäten auslösen. Diese können dann durch den resultierenden Strom gemessen werden. Abb. 3 zeigt den Aufbau eines solchen Experiments. Die Zeitauflösung mittels dieser Technik ist abhängig von der Geschwindigkeit der Freisetzung des Neurotransmitters. Zeitauflösungen im Bereich von einer bis  $0.45 \mu\text{s}$  wurden beispielsweise mit den *caged Neurotransmittern 15* und *16* erreicht<sup>[32],[33]</sup>.



*Caged Glycin*

**15**



*Caged Alanin*

**16**

## 2.2 Die *ortho*-Nitrobenzylschutzgruppe

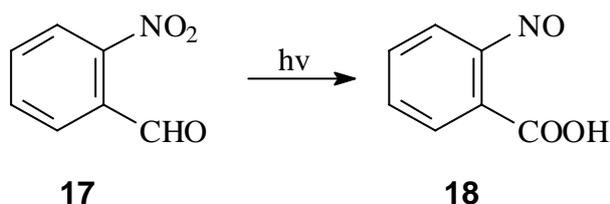
### 2.2.1 Überblick

Nach einigen einführenden Erörterungen zur *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (Kap. 2.2.2 und 2.2.3) sollen zunächst die Synthesen geeigneter *o*-Nitrobenzylsysteme vorgestellt werden (Kap. 2.2.3). Um zukünftig ein zielgerichtetes Design von *caged Compounds* zu ermöglichen, ist es nötig, den Photolysemechanismus der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe zu verstehen. Es wird daher der gegenwärtige Stand der Forschung aufgezeigt (Kap. 2.2.4) Dies mündet dann in die Syntheseplanung geeigneter Modellsystemem, mit denen eine Überprüfung des angenommenen Mechanismus möglich ist und es schließt sich die Diskussion der durchgeführten Synthesen an (Kap. 2.2.5). Ein postoliertes Photolyseprodukt ist die (2-Nitroso-phenyl)oxoessigsäure (27). Es werden also abschließend Wege zur Synthese dieser Verbindung diskutiert und die durchgeführten Synthesen aufgeführt (Kap. 2.2.6).

---

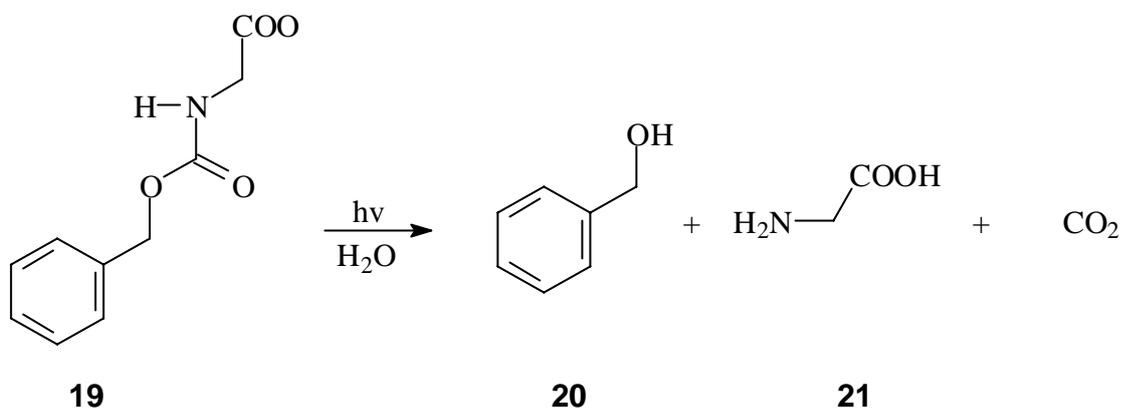
## 2.2.2 Von einer photochemischen Randerscheinung zum Werkzeug für Biochemie und Biophysik

Nachdem Ciamician und Silber die photochemische Synthese der Nitrosobenzoesäure (**17**) aus *o*-Nitrobenzaldehyd (**18**) erstmals beschrieben<sup>[1]</sup>, blieb sie mehr als 60 Jahre weitestgehend unbeachtet.



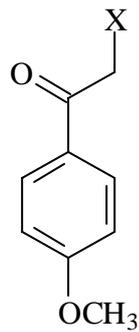
Schema 3: Die von Ciamician und Silber 1901 beschriebene Photolyse von *o*-Nitrobenzaldehyd (**17**).

Als jedoch Barltrop 1962<sup>[34]</sup> Glycin (**21**) mit einer photolabilen Schutzgruppe versah, um damit einerseits die Einwirkung von UV-Licht auf Aminosäuren zu ermitteln, andererseits auch allgemein die Tauglichkeit von photolabilen Schutzgruppen und ihre Bedeutung für biologisch orientierte Forschung zu untersuchen, folgten schnell weitere Schutzgruppen, die mit Hilfe von Licht entfernt werden konnten.

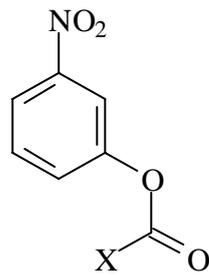


Schema 4: Von Barltrop *et al.* verwendete Photoreaktion zum Schutz von Glycin (**21**).

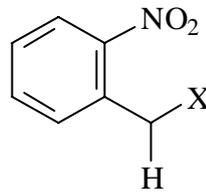
Darunter befanden sich neben beispielsweise 4-Methoxyphenacyl-Verbindungen (**22**) zum Schutz von Carbonsäuren<sup>[35]</sup> auch Verbindungen mit *m*-Nitrophenyloxycarbonyl-Einheiten (**23**) zum Schutz von Aminogruppen<sup>[36]</sup> und endlich *o*-Nitrobenzylverbindungen (**24**), ebenfalls zum Schutz von Carbonsäuren<sup>[37]</sup>.



**22**

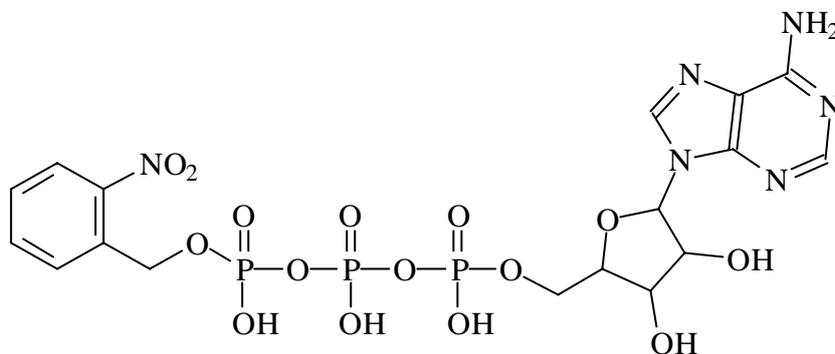


**23**



**24**

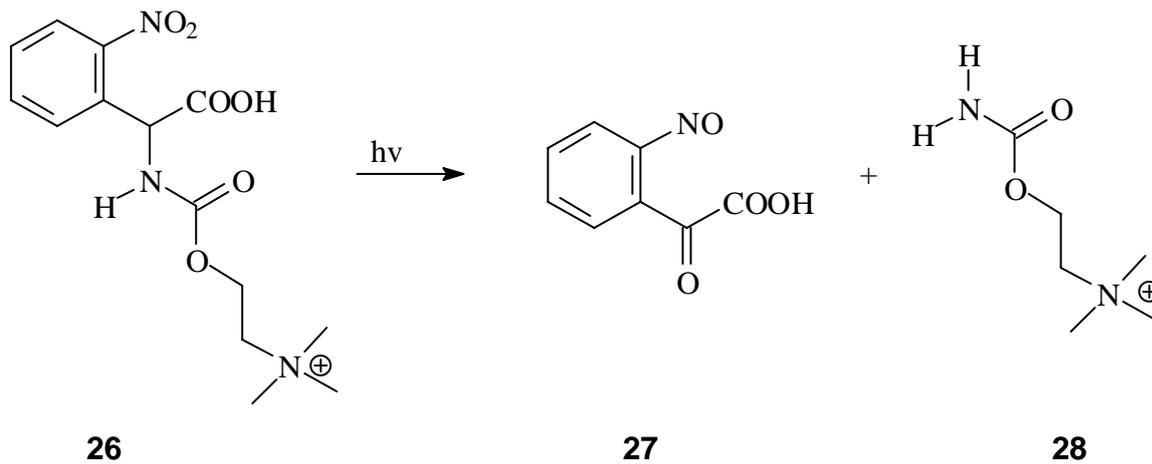
Engels<sup>[7]</sup> nutzte dann die *o*-Nitrobenzylverbindung (**24**) zur schnellen Freisetzung von ATP. Kaplan – auf den auch der Begriff *caged Compound* zurückgeht – verwendeten **25** um ATP-abgängige Reaktionen in der lebenden Zelle durchzuführen. Bis dahin waren solche Untersuchungen nur möglich, indem eine vergleichsweise langsame Diffusion durch die Zellmembran abgewartet, beziehungsweise indem eine Injektion in die Zelle durchgeführt wurde.



**25**

Die Verwendung von *caged ATP* erlaubte es hingegen, ATP in der Zelle durch Belichtung zu einem definierten Zeitpunkt freizusetzen.

Mehr und mehr setzte sich so die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**24**) durch. Hess *et al.* verwendete sie 1989 erstmals zur Erforschung von neuronaler Kommunikation<sup>[3], [38]</sup>, als er *caged Carbamoylcholin* (**26**) zur Untersuchung von Inhibitoren des Acetylcholin-Rezeptors verwendete<sup>[39]</sup>.

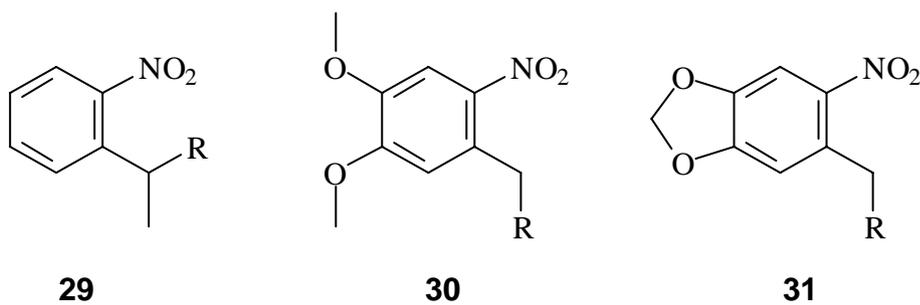


### 2.2.3 Anforderungsprofil und Design neuer Schutzgruppen-Generationen

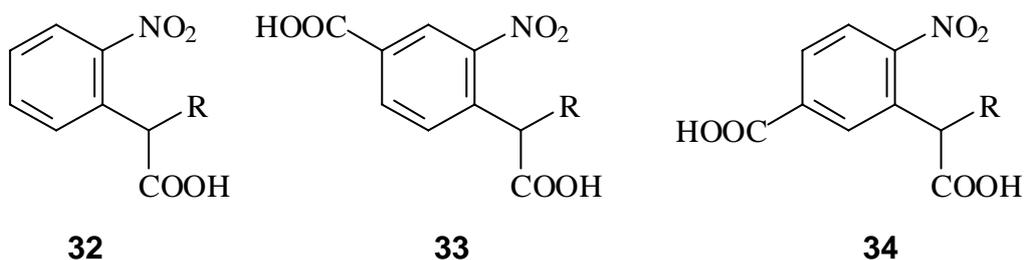
Mittlerweile ist die photochemisch initiierte Freisetzung bioorganisch aktiver Substanzen eine etablierte Methode zur Untersuchung biochemischer Prozesse *in vitro*. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der wesentliche Vorteil dieser Vorgehensweise in der homogenen Verteilung der zunächst inaktiven photolabil geschützten Verbindung um die Zelle besteht, ohne dass ein Ligand-Rezeptor-Komplex ausgebildet werden kann. Um die *caged Compounds* hierfür nutzen zu können, müssen sie einige allgemeine Voraussetzungen erfüllen<sup>[40]</sup>:

- (1) Die photolabil geschützten Substanzen sollten unter physiologischen Bedingungen wasserlöslich sein.
- (2) Die photolabil geschützten Substanzen dürfen nicht hydrolyseempfindlich sein.
- (3) Die Quantenausbeute der photochemischen Spaltung sollte größer als 0.1 sein.
- (4) Die Aktivierungsenergie für die Abspaltung der Schutzgruppe sollte gering sein ( $\lambda_{\max} > 320 \text{ nm}$ ).
- (5) Die Photoreaktion sollte schnell erfolgen (einige  $\mu\text{s}$ ).
- (6) Das verwendete *caged Compound* sollte die Zelle nicht beeinflussen.
- (7) Die Nebenprodukte der Photoreaktion sollten die Zelle ebenfalls nicht beeinflussen.

So konnte durch den Austausch eines Benzylprotons gegen eine Methylgruppe (**29**) eine erhöhte Photolyserate und eine verminderte Reaktivität der photolytischen Nebenprodukte erreicht werden<sup>[3],[7]</sup>. Die Einführung zweier Methoxygruppen in die 4,5-Positionen des Phenylrings (**30**) führt zu einer weiteren Steigerung der Photolyserate, jedoch ebenso zu einem starken Abfall der Quantenausbeute<sup>[41],[42]</sup>. Dies letztere Phänomen muss auf die beiden Methoxygruppen zurückzuführen sein. Als möglicher Ausweg bietet sich hier eine Verbrückung der beiden Sauerstoffatome durch eine Methylengruppe an (**31**), da verbrückte Systeme wiederum höhere Quantenausbeuten zeigen als unverbrückte<sup>[118]</sup> (Kap. 2.5.1).



Neben diesen Bemühungen steht die Wasserlöslichkeit als absolut zwingendes Kriterium im Zentrum vieler Bemühungen<sup>[2], [38], [44]</sup>. Einerseits ist die Wasserlöslichkeit essentiell um Untersuchungen in physiologischem Milieu durchzuführen. Andererseits führt eine verbesserte Hydrophilie zu einer eingeschränkten Wechselwirkung mit den Rezeptorproteinen da diese in ihrem Inneren hydrophob sind. Im ersten Schritt wurde bereits in der Arbeitsgruppe Hess ein Benzylproton durch eine Carboxylgruppe (**32**) ersetzt. In der Arbeitsgruppe Schaper wurde folgerichtig dann eine zweite Carboxylgruppe im Phenylring (**33** und **34**) eingeführt<sup>[44]</sup>. Die wiederholte Synthese und erstmalige photochemische Charakterisierung dieser Verbindungen sind Bestandteil der vorliegenden Arbeit (Kap. 2.2.3 bis 2.3.3.4 und Kap. 2.4) und wurden bereits für biophysikalische Untersuchungen verwendet<sup>[45],[46]</sup>.

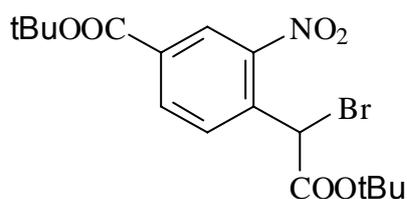


---

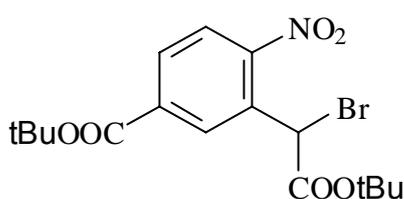
Darüber hinaus ist ein tief greifendes Verständnis derjenigen Abläufe, die zur Freisetzung des geschützten Naturstoffes führen, Voraussetzung zur gezielten Verbesserung der Eigenschaften der photolabilen Schutzgruppen. Es ist daher wünschenswert, den Mechanismus der Photolyse zu verstehen. Hierzu kann der Versuch unternommen werden, Modellsysteme zu entwickeln, welche die bestehende Theorie<sup>[67]</sup> zu untermauern vermögen (Kap. 2.2.5).

#### 4.2.4 Syntheseplanung von Carboxyl-substituierten o-Nitrophenylestern

Bei der Darstellung der *caged Compounds* ist der Großteil der Synthesearbeit durch die Synthese der photolabilen Schutzgruppe bestimmt. Da Neurotransmitter in der Regel über mindestens eine funktionelle Gruppe mit nucleophiler Eigenschaft verfügen, kann diese für den Kopplungsschritt zwischen photolabiler Schutzgruppe und Neurotransmitter genutzt werden. Die Synthese einer photolabilen Schutzgruppe mit einem Nucleofug an geeigneter Stelle<sup>[1]</sup> ist daher ein wesentliches Synthesziel. Da als Nucleofug das Bromidion genutzt werden kann<sup>[48]</sup> und es für den Kopplungsschritt mit einem Neurotransmitter notwendig ist, die Carbonsäureester der photolabilen Schutzgruppe als *tert.*-Butylestern zu schützen, muss folglich jeweils ein Syntheseweg für die folgenden Moleküle gefunden werden.



**35**

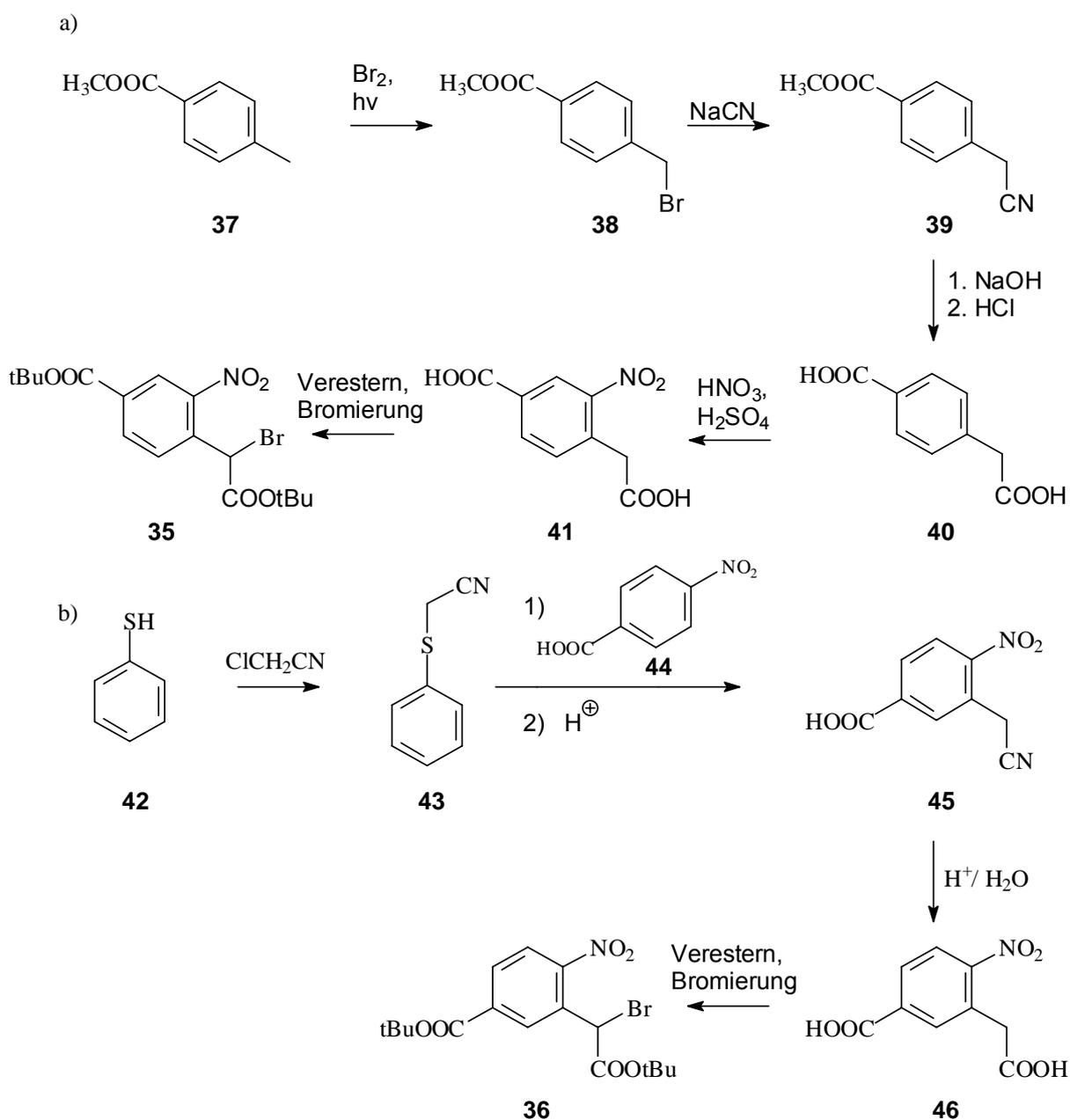


**36**

Ein üblicher Syntheseweg für die Darstellung von **35** geht von *p*-Tolylsäuremethylester (**37**) aus. Die Funktionalisierung der Methylgruppe erfolgt auf dem für Alkylgruppen üblichen Wege der Bromierung durch radikalische Substitution. Die Kettenverlängerung um ein C-Atom durch Kolbe-Nitrilsynthese<sup>[49]</sup> zum Alkylnitril **39** ist der folgende Schritt. Anschließende basische Hydrolyse führt zur

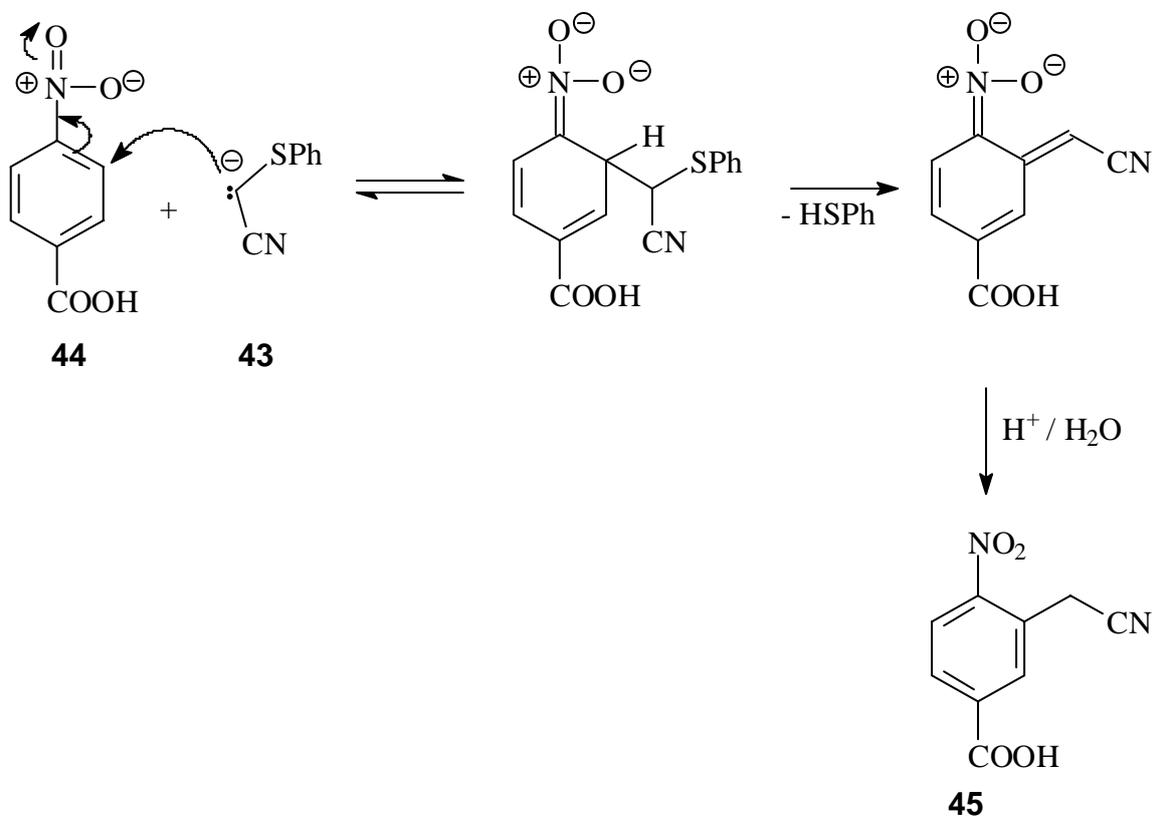
Homoterephthalsäure (**40**). Mit der Einführung der Nitrogruppe in *meta*-Position zur Carboxylgruppe durch aromatische elektrophile Substitution wird das Grundgerüst **41** der photolabilen Schutzgruppe geschaffen.

Will man nun dieses Syntheseprinzip auch auf (5-Carboxyl-2-nitrophenyl)essigsäure (**37**) übertragen, stößt man auf das Problem zweier *meta*-dirigierender Substituenten (-NO<sub>2</sub> und -COOH) in gegenüberliegender *para*-Position. Dieses Problem kann über eine vermittelte nucleophile Substitution (vicarious nucleophilic substitution, kurz: VNS-Reaktion<sup>[50]-[56]</sup>) gelöst werden.



Schema 5: Synthesewege für die Darstellung von (a) (4-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure **41** und (b) (5-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure **46**.

Beginnend mit Thiophenol (**42**) kann mit Hilfe von Chloracetonitril in einem Schritt Thiophenoxyacetonitril (**43**) synthetisiert werden. Durch umsetzen mit *p*-Nitrophenyllessigsäure (**44**) in basischer Lösung erhält man in einer VNS-Reaktion dann das zu **39** analoge (5-Carboxy-2-nitrophenyl)acetonitril (**45**). Wesentlich hierbei ist die für die VNS-Reaktion wesentliche Aktivierung der Nitrogruppe auf die *ortho*- und *para*-Position(en) im Aromaten. Die im vorliegenden Fall wenigstens partiell positive Ladung in *ortho*-Position ermöglicht den nucleophilen Angriff des Carbanions welches durch Baseneinwirkung auf Thiophenoxyacetonitril (**43**) entsteht. Wässrige Aufarbeitung bedingt dann die Rückbildung des aromatischen Systems.



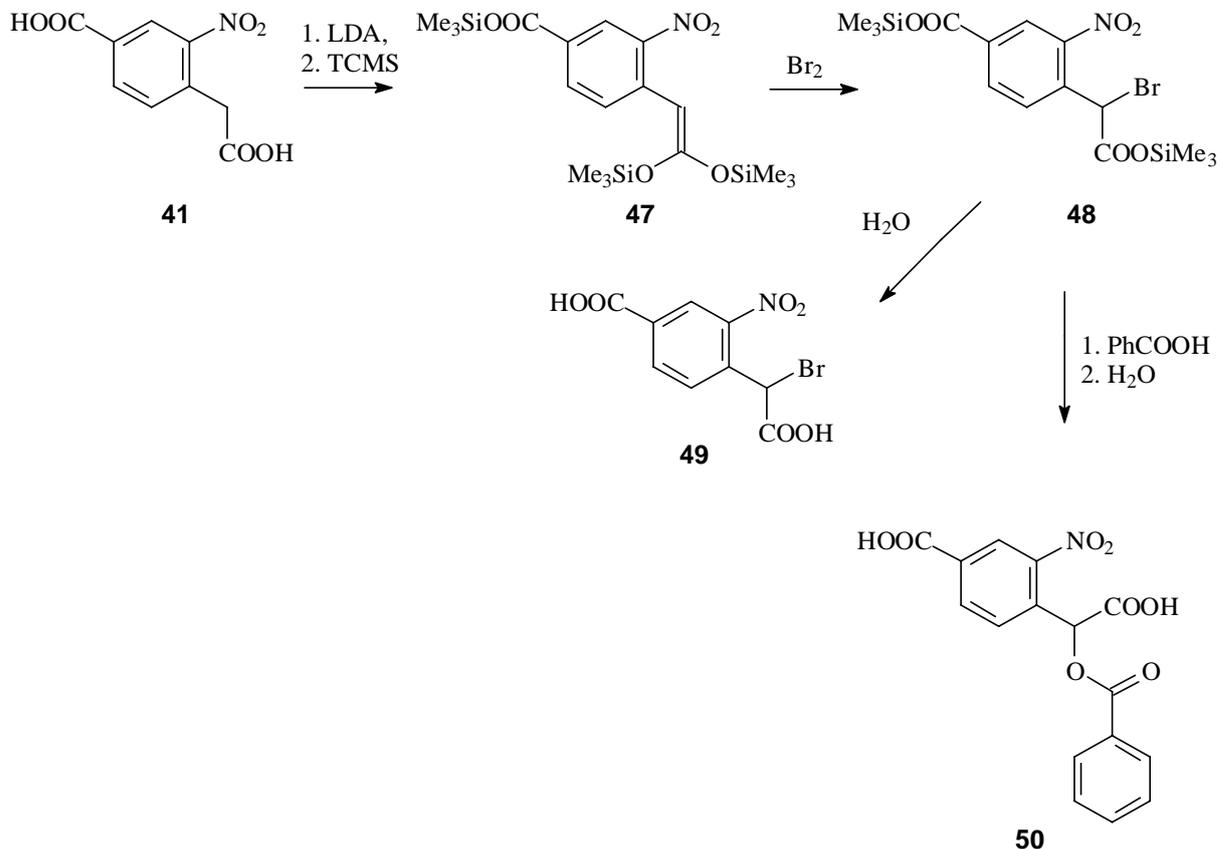
Schema 6: Mechanismus der VNS-Reaktion.

Anschließende saure Hydrolyse von **45** liefert dann die gewünschte Dicarbonsäure **46**.<sup>[57]-[59]</sup>

In beiden Fällen schließt sich eine Veresterung zum Di-*tert*-Butylester an, gefolgt von der Bromierung in  $\alpha$ -Position der substituierten Essigsäure.

Insbesondere die Aufarbeitung des *tert*-Butylesters machte und macht fortgesetzt Schwierigkeiten (vollständige Rückreaktion bei säulenchromatographischer Reinigung,

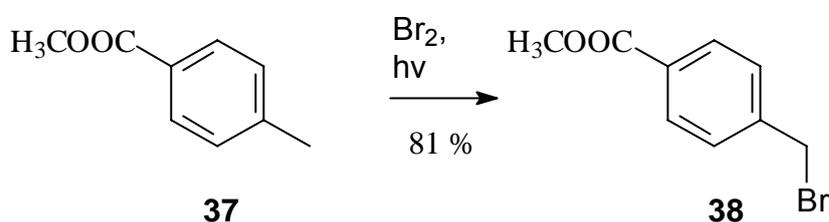
siehe Ausführungen in Kap. 2.3.3.3). Als Alternative zum *tert*-Butylester wird daher ein Ketendisilylacetal **47** synthetisiert, in  $\alpha$ -Position bromiert und als Modellreaktion die Kopplung mit Benzoesäure (**50**) durchgeführt<sup>[60],[61]</sup>. Aus dem Silylester **48** gelang zudem die direkte Synthese des Bromids **49**.



Schema 7: Alternative Syntheseroute für die Veresterung und „direkte“ Bromierung

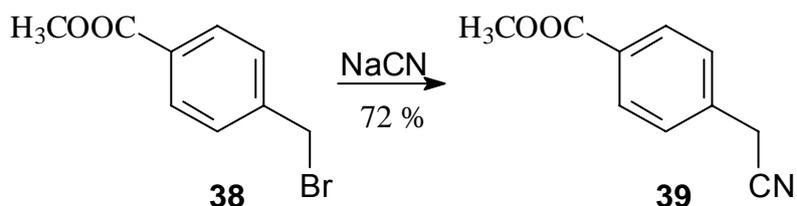
### 2.2.4.1 Synthese von (4-Carboxy-2-nitrophenyl)bromessigsäure (**41**)

Ausgehend von *p*-Tolylsäuremethylester (**37**) wird in einer vierstündigen Umsetzung mit Brom in Benzol unter Bestrahlung mit Licht das gewünschte Produkt **38** erhalten. Die Aufarbeitung erfolgt durch fraktionierte Destillation im Ölpumpenvakuum.

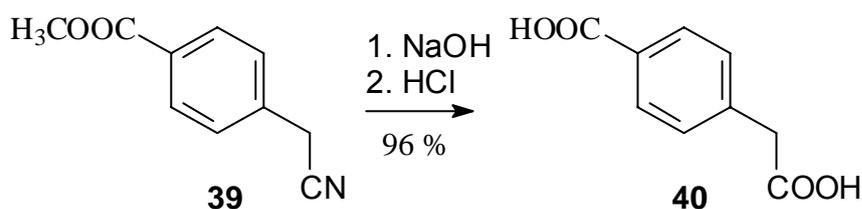


---

Das destillierte Bromid (**38**) wird sodann mit Natriumcyanid in ethanolischer Lösung für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem 3:1-Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat als mobiler Phase.

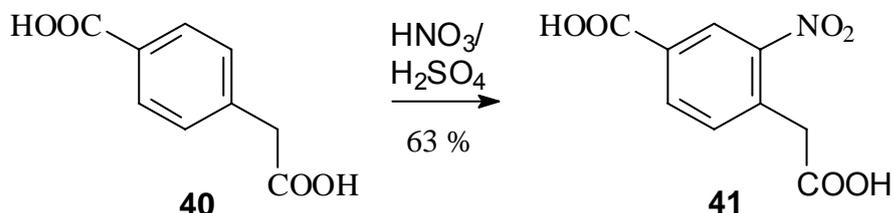


Die anschließende Hydrolyse kann sowohl basisch mit Natronlauge als auch sauer mit Salzsäure erfolgen. Allerdings ist eine Hydrolyse durch zunächst basisches Arbeiten und anschließendem Ansäuern der vorzuziehende Weg. Die saure Hydrolyse macht die Isolierung des Produkts wesentlich langwieriger da eine Niederschlagsbildung nur durch Abkühlen nicht immer zu hohen Ausbeuten führt. Ein weiteres Ausschütteln oder auch mehrtägiges Kristallisieren im Kühlschrank kann nötig sein. Bei zunächst basischer Reaktionsführung fällt nach Abkühlen und Ansäuern das Produkt **40** nahezu quantitativ aus. Für anspruchsvollere Reinheitsgrade kann anschließend eine Umkristallisierung aus Eisessig vorgenommen werden.



Die erhaltene Homoterephthalsäure (**40**) kann nunmehr mit einem Gemisch aus konzentrierter Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure unter Eiskühlung nitriert werden. Es hat verschiedene Untersuchungen über die vorteilhafteste Reaktionsführung gegeben<sup>[62],[63]</sup>. Insgesamt stellte sich heraus, dass eine Zugabe von rauchender Salpetersäure zu einer Lösung aus Homoterephthalsäure (**40**) und konzentrierter Schwefelsäure über einen Zeitraum von vier Stunden bei -10 °C,

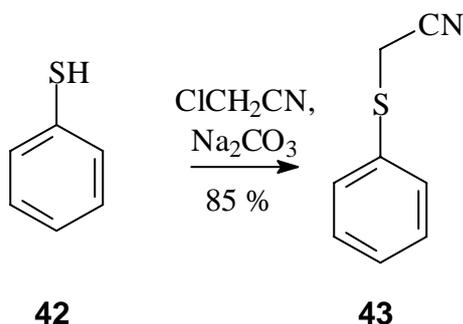
weiteres Rühren für zwei Stunden bei 0°C und nach dem Filtrieren durchgeführtes mehrfaches Ausschütteln mit Ethylacetat, anschließendem Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Eisessig die besten Ausbeuten brachte.



Während das Umkristallisieren von Homoterephthalsäure nicht zwingend erforderlich ist, kann auf diesen Reinigungsschritt bei der Nitrierung – auch wenn dies zu Lasten der Ausbeute geht - nur schwer verzichtet werden.

#### 2.2.4.2 Synthese von (3-Carboxy-2-nitrophenyl)bromessigsäure (**46**)

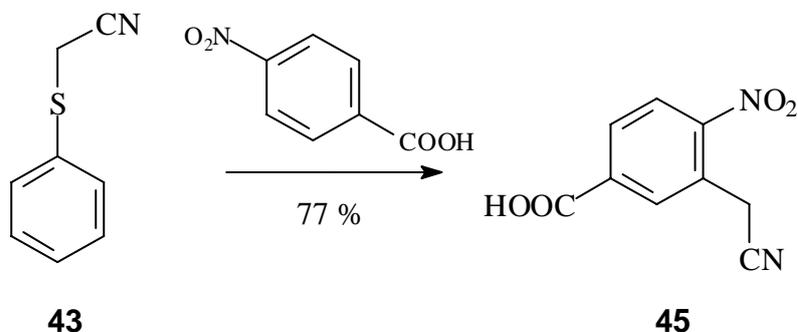
Ausgehend von Thiophenol (**42**) und Chloracetonitril wird in einer fünfständigen Reaktionszeit bei 50 °C mit Natriumcarbonat als Base Thiophenoxyacetonitril (**43**) dargestellt. Eine Aufreinigung ist aufgrund des Geruchs nicht erfolgt. Vom Rohprodukt allerdings konnte erstmals in diesem Arbeitskreis ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen werden.



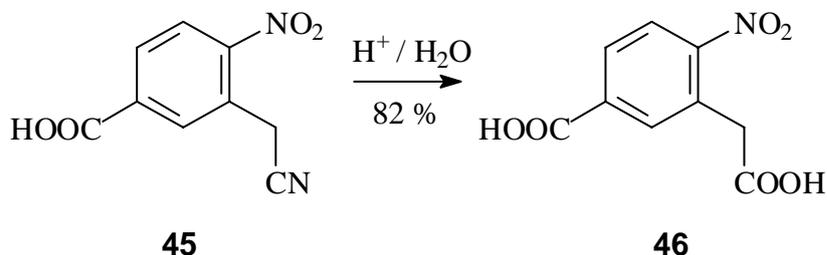
Die anschließende VNS-Reaktion zu (**45**) erfordert striktes Einhalten der Reaktionstemperatur. Die besten Ergebnisse können erzielt werden, wenn zunächst *p*-Nitrobenzoesäure in DMSO auf knapp über den Festpunkt von DMSO heruntergekühlt wird (15-16 °C) und anschließend das Thiophenoxyacetonitril (**43**) in möglichst wenig DMSO gelöst zugegeben wird. Während des anschließenden Rührens sollte die

---

Temperatur möglichst niedrig (das heißt knapp über dem Festpunkt von DMSO) gehalten werden. Wesentlich ist, dass ein gutes Durchrühren der Lösung noch möglich ist. Die Aufreinigung ist nach Deaktivierung mit Eis/Salzsäure und Ausschütteln mit Ethylacetat durch Umkristallisieren aus Chloroform : n-Hexan = 3 : 1 möglich.



Die folgende Hydrolyse zur Dicarbonsäure (**46**) erfolgt ausschließlich sauer<sup>[64]</sup>. Wird diese also in halbkonzentrierter Salzsäure für acht Stunden unter Rückfluss durchgeführt, kann sie nach dem Abkühlen in guter Reinheit durch Filtration gewonnen werden.

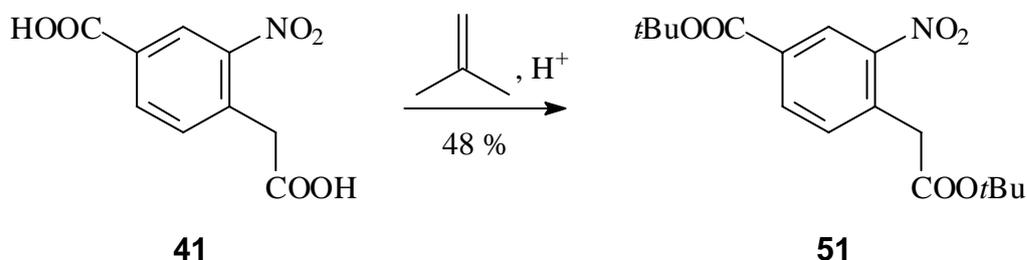


#### 2.2.4.3 Veresterung und Bromierung

Nachdem die beiden Dicarbonsäuren synthetisiert sind, folgt nunmehr die Einführung einer Schutzgruppe für die beiden Carbonsäurefunktionen. Es hat sich hier die Veresterung zum *tert*-Butylester bewährt und es existieren eine Reihe von Veresterungsmethoden<sup>[62]-[64]</sup>. Etabliert hat sich in diesem Arbeitskreis die

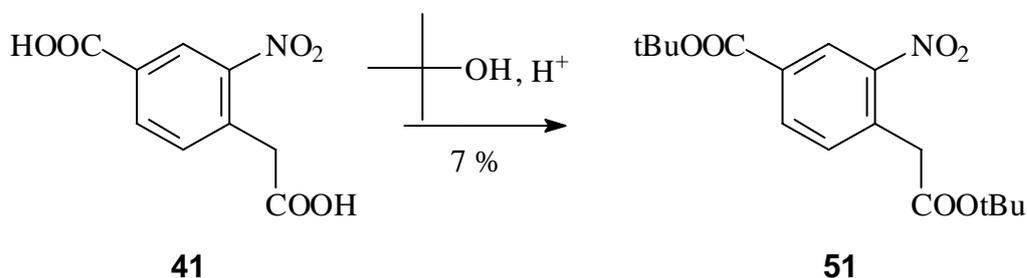
---

Einkondensation von *iso*-Buten in eine Chloroformsuspension der Dicarbonsäure und anschließendes mehrwöchiges Rühren in einem Glasautoklaven bei Raumtemperatur. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat : *n*-Hexan = 1 : 4.



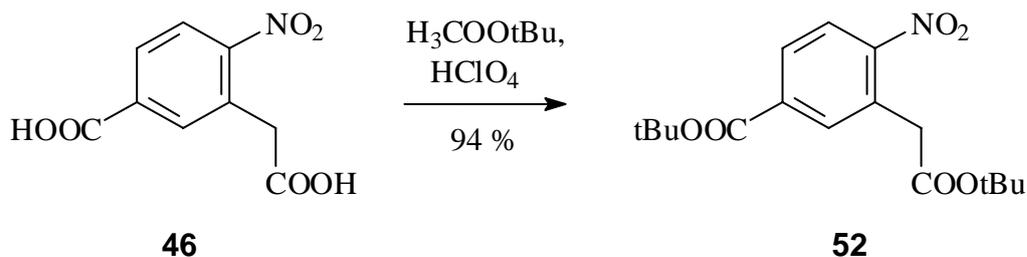
Es handelt sich hierbei um eine zuverlässig funktionierende Synthese, allerdings sind die Ausbeuten nicht optimal und die Reaktionszeiten sehr lang.

Alternativ kann eine ebenfalls säurekatalysierte Veresterung mit *tert*-Butanol in trockenem Dichlormethan und wasserfreiem Magnesiumsulfat durchgeführt werden.



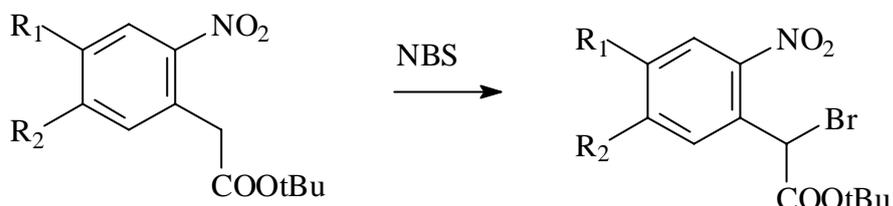
Mit 24 Stunden Rührzeit bei Raumtemperatur ist diese Synthese für analoge Verbindungen laut Literatur<sup>[14]</sup> wesentlich schneller, allerdings konnten die angegebenen Ausbeuten von 37 % nicht bestätigt werden. Längere Rührzeiten und Variation der Reaktionstemperatur brachten keine nennenswerten Ausbeuteerhöhungen.

Die Verwendung von *tert*-Butylacetat und Perchlorsäure als dritte Variante lieferte einmalig eine Ausbeute von 94 %. Allerdings war dieser Wert nicht reproduzierbar und andere Synthesen mit gleichem Ansatz lieferten keine bis kaum Ausbeute.



Erschwerend bei allen Synthesevarianten kommt hinzu, dass der Diester empfindlich gegen Säuren ist und selbst bei pH-Werten um vier eine vollständige Rückreaktion zur Dicarbonsäure beobachtet wird. Dies hat Konsequenzen für die Aufreinigung an Kieselgel. Das am Institut verwendete ICN-Kieselgel weist einen pH-Wert um vier und einen Wassergehalt von 20 % auf, der Diester wird daher auf der Säule zerstört. Eine befriedigende chromatographische Reinigung kann daher nur erfolgen, wenn entweder das Kieselgel mit Triethylamin behandelt wird oder wenn Kieselgel besserer Qualität (beispielsweise von Merck) verwendet wird.

Die anschließende Bromierung der Diesterverbindungen **51** und **52** erfolgt mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Dibenzolperoxid als Radikalstarter in Tetrachlormethan. Die Aufreinigung erfolgt erneut durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hexan : Ethylacetat = 5 : 1 als mobile Phase.



5 % ( $\text{R}_1 = \text{COOtBu}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ )

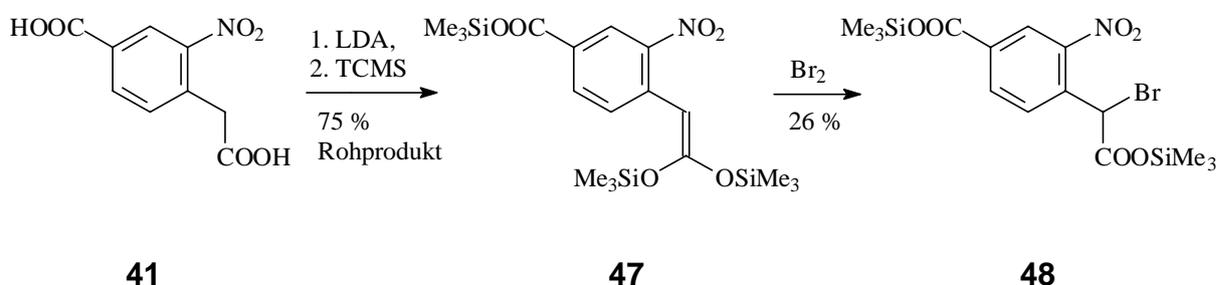
14 % ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{COOtBu}$ )

Erneut muss auf einen geeigneten pH-Wert bei der Aufreinigung geachtet werden. Die Ausbeuten werden vermutlich auch aufgrund des Protonengehalts der Syntheselösung (durch im Laufe der Reaktion freiwerdendes HBr) stark beeinträchtigt. Es ist daher auf möglichst wasserfreies Arbeiten zu achten und tatsächlich sind die Ausbeuten umso besser, je trockener und reiner sowohl das verwendete Lösungsmittel als auch das Bromierungsreagenz ist. Insbesondere sollte das Lösungsmittel unmittelbar vor der Synthese absolutiert und frisch destilliert werden.

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten ist eine alternative Schutzgruppe für die beiden Carboxylgruppen wünschenswert.

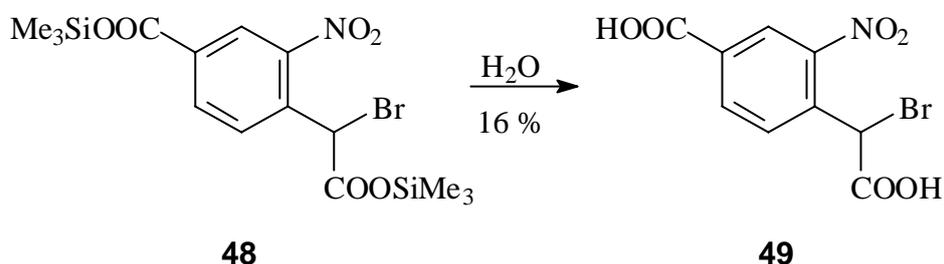
#### 2.2.4.4 Alternative Veresterung mit Trimethylchlorsilan und „Direktsynthese“ des $\alpha$ -bromierten Essigsäurederivates

Als Esterschutzgruppe neben der *tert*-Butylgruppe bietet sich die Trimethylsilyl-Schutzgruppe an. Sie ist verhältnismäßig leicht und ohne allzu viel apparativen Aufwand einführbar und leicht wieder abzuspalten. Allerdings stellt die gute Spaltbarkeit auch einen Nachteil für weitere Synthesen dar. Die hier gewählte Methode<sup>[64]</sup> geht über ein nicht aufzuarbeitendes Ketendisilylacetal **47**, welches von **41** ausgehend mit Lithiumdiisopropylamin und Trimethylchlorsilan unter Argon-Atmosphäre in einer etwa einstündigen Umsetzung in 75%iger Rohausbeute erhältlich ist. Dieses Rohprodukt wird dann mit Brom versetzt und zwei Stunden rühren gelassen.

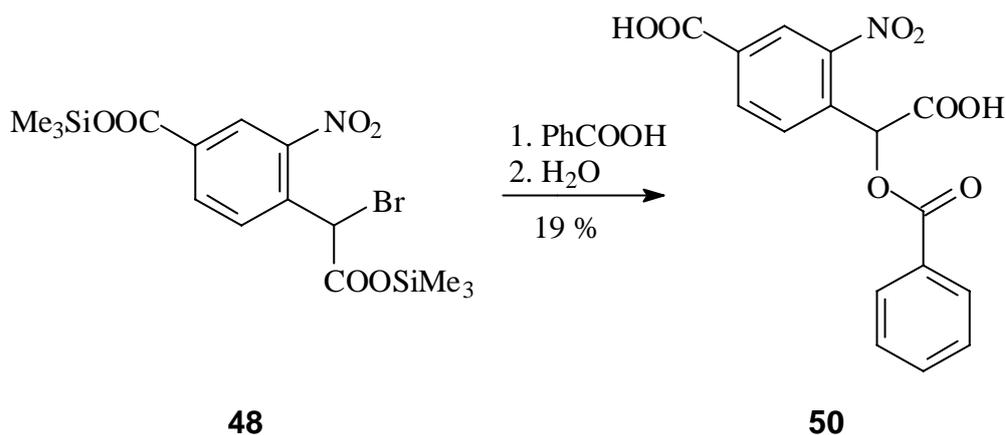


Nach (unter Umständen) mehrfacher Umkristallisierung aus Petrolether 40/60 ist dann der  $\alpha$ -bromierte Dicarbonsäuresilylester (**48**) in 26 % Ausbeute erhältlich. Die Umkristallisierung führt allerdings nicht zu einem reinen Produkt. Lediglich eine GC-MS-Analyse belegt das Vorhandensein des gewünschten Produkts. Eine säulenchromatographische Reinigung sollte nach einer Simulation via Dünnschichtchromatographie mit Ethylacetat als Laufmittel zwar zu einem beträchtlich besseren Reinigungserfolg führen, allerdings wurde darauf verzichtet, da hier dieselben Probleme wie bei den *tert*-Butylestern (Spaltung auf der Säule) zu erwarten sind.

Die direkte Hydrolyse von **48** führt dann zur  $\alpha$ -bromierten Dicarbonsäure **49**. Diese kann wiederum durch Umkristallisation aus Eisessig rein gewonnen werden.



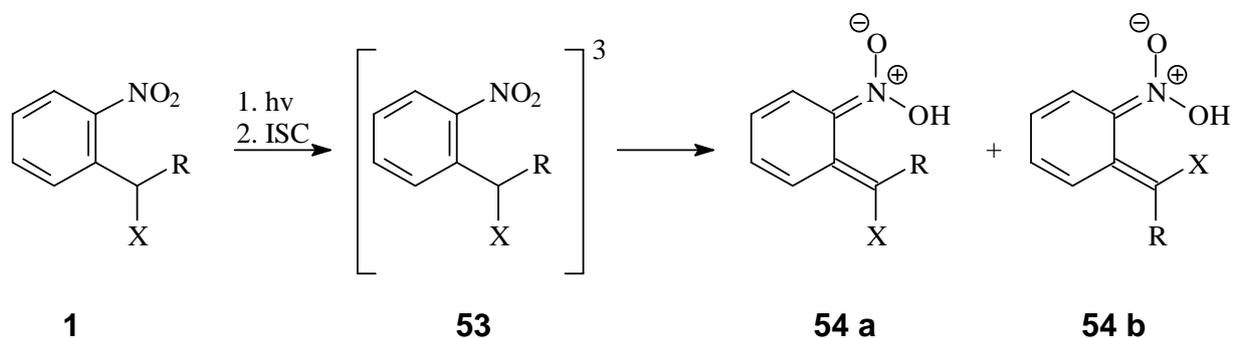
Aus **48** lässt sich zudem in Benzol und mit Hilfe der Base DBU ein Kopplungsprodukt **50** mit Benzoesäure synthetisieren. Wässrige Aufarbeitung und Umkristallisation aus Eisessig liefert in 19%iger Ausbeute 4-(Benzoyloxy(carboxy)methyl)benzoesäure (**50**) ausgehend von **48**.



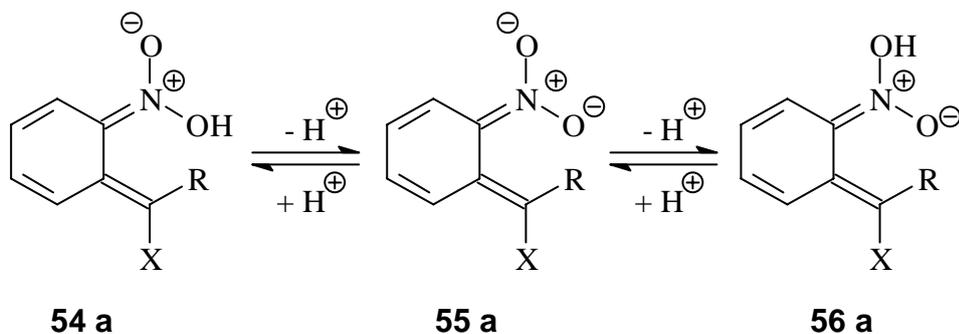
#### 4.2.5 Der Photolysemechanismus

Licht geeigneter Wellenlänge (308 bis 330 nm; Absorptionsmaximum der *aci*-Nitrointermediate **54 a** und **54 b** bei  $\lambda = 260$  nm) führt zur photolytischen Spaltung von **1** in die Substanzen H-X und einem *o*-Nitrosoacetophenon (R = -CH<sub>3</sub>) oder -benzaldehyd (R = -H) (**2**) (Schema 1, S 2). Im ersten Schritt wird zunächst durch Photonen Verbindung **1** in einen angeregten Singulettzustand überführt. Durch „Intersystem-Crossing“ (ISC) wird daraus ein Triplett-Zustand erreicht und dieser wiederum öffnet den Reaktionsweg in die Umsetzung von **1** in die beiden *aci*-

Nitrointermediate **54 a** und **54 b**<sup>[19],[66]</sup>. Ebenfalls möglich ist die Reaktion bereits aus dem angeregten Singulettzustand heraus.



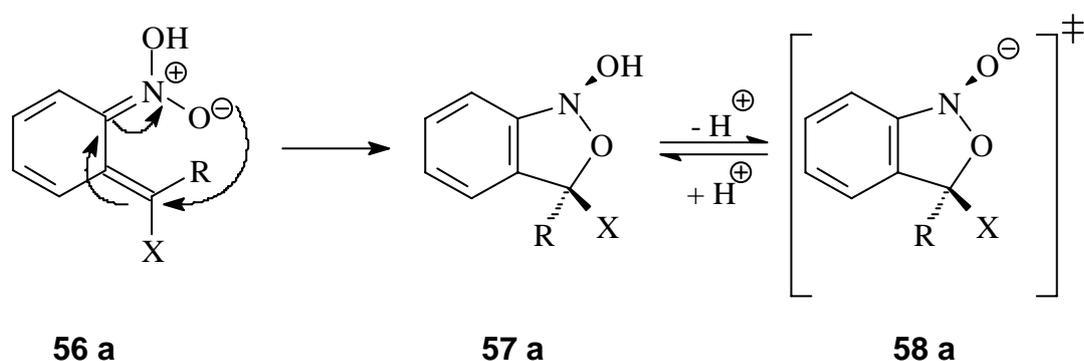
Diese – da photochemisch initiierte – antarafaciale [1,5]-H-Umlagerung wird ausführlich in Kap. 2.3 behandelt. Die Ausbildung und anschließende Zerfall der beiden diastereomeren *aci*-Nitrointermediate **54 a** und **54 b** wird als Erklärung für das beobachtete doppelt-exponentielle Zeitgesetz für den Zerfall von **1** herangezogen<sup>[67]</sup>. Des Weiteren hat der pH-Wert einen erheblichen Einfluss auf die Zerfallsgeschwindigkeit<sup>[67]</sup> (vergl. auch Kap. 2.4). Für beide diastereomeren Intermediate **54 a** und **54 b** können Protonierungs-Deprotonierungsgleichgewichte aufgestellt werden, exemplarisch ist dies in Schema 2 für das Isomere **54 a** dargestellt.



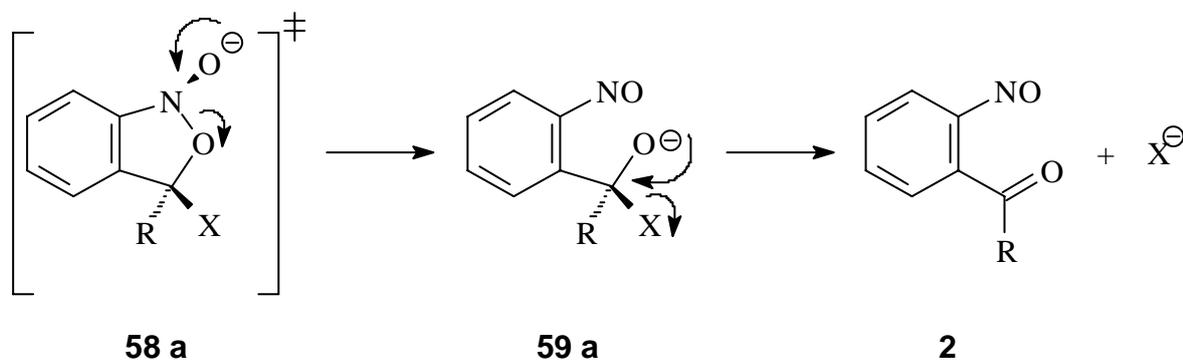
Der Substituent R kann einen erheblichen Einfluss auf dieses Gleichgewicht und auf die Zerfallskinetik haben. Während beispielsweise der Methylsubstituent (R = -CH<sub>3</sub>, X = -H) eine Erhöhung der Zerfallskonstanten um den Faktor 1000 gegenüber R = H und X = O(O)CR bedingt und dies mit elektronischen und sterischen Effekten erklärt werden kann<sup>[67]</sup>, zeigen carboxylsubstituierte *caged Compounds* (R = COOH, X beliebig) ab pH-Werten unterhalb von fünf einen Abfall der Zerfallsgeschwindigkeit. AM1-

Rechnungen vermögen dies durch die dann nahezu vollständige Protonierung des Carboxylats zu erklären<sup>[67]</sup>.

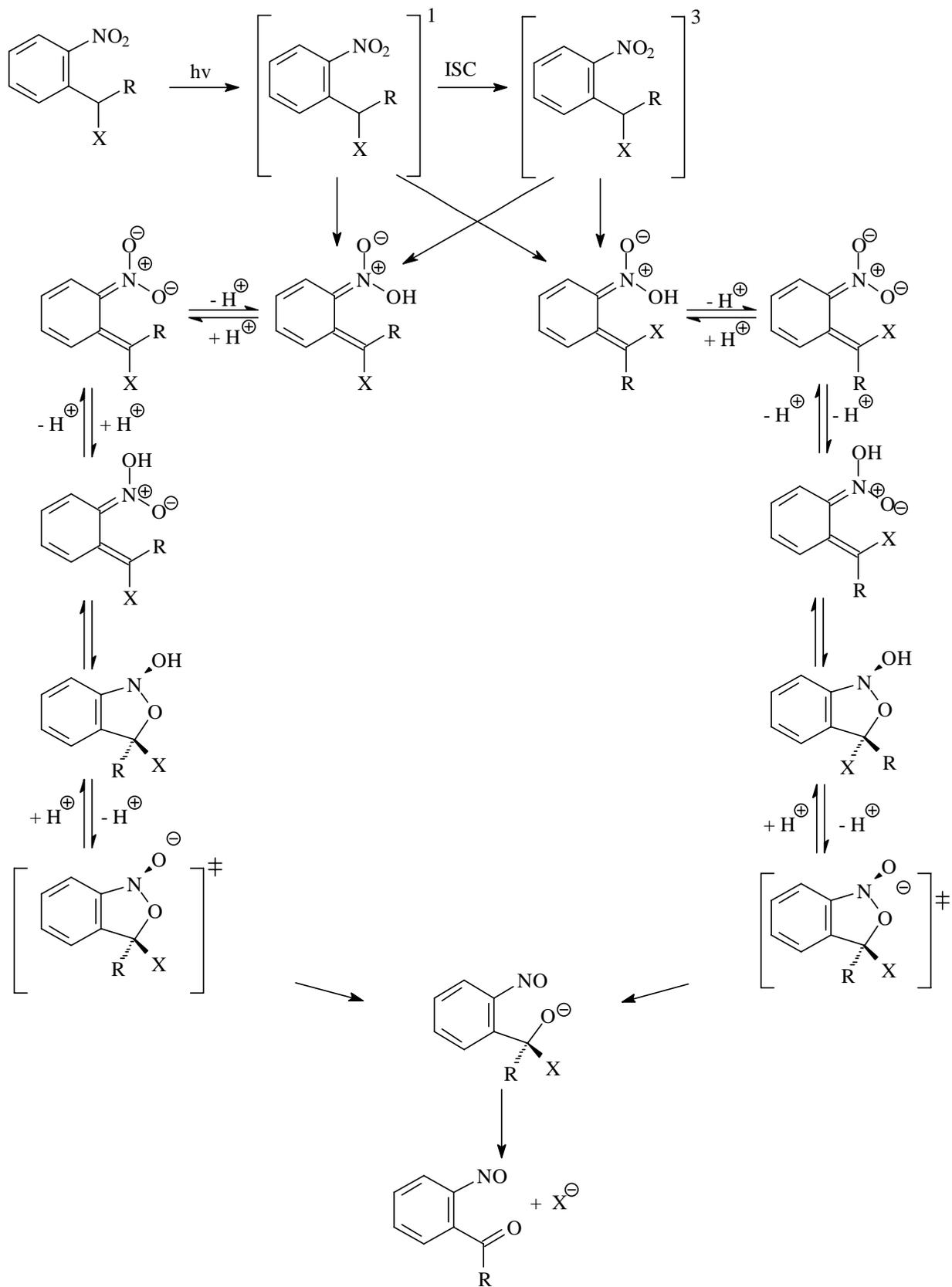
Aus diesem Gleichgewicht heraus folgt der electrocyclische Ringschluss zu einem Isoxazolderivat **57 a**, wobei die AM1-Rechnung die protonierte Form **56 a** als die reaktivere vorhersagt<sup>[68]</sup>.



Das Isoxazolderivat wiederum kann ebenfalls deprotoniert werden. Aus diesem Übergangszustand **58 a** erfolgt bezüglich des Stickstoffs die reduktive Ringöffnung zunächst zum Nitrosohalbacetalanion und schließlich unter Abspaltung des Nucleofugs X zur Nitrosocarbonylverbindung **2**.



Analog verläuft der Mechanismus für das Diastereomer **54 b**. Schema 8 stellt nun den gesamten Verlauf der Photolyse zusammen.



Schema 8: Gesamter Photolysemechanismus für *o*-Nitrobenzylsysteme.

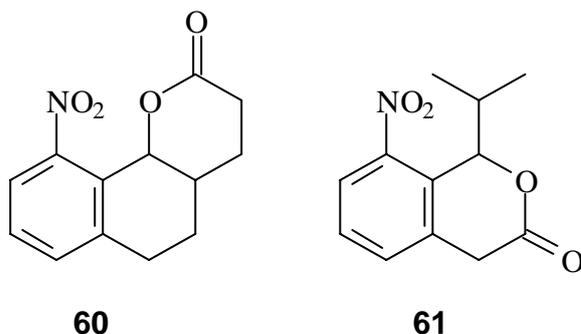
---

## 4.2.6 Syntheseplanung geeigneter Modellverbindungen

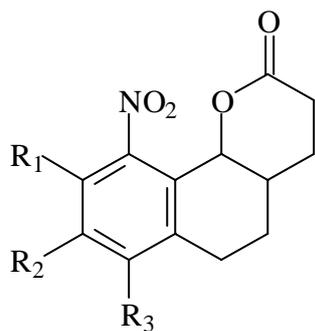
Bei der Photolyse der *o*-Nitrobenzylgruppe wird der Zerfall des *aci*-Nitrointermediat als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angenommen. Messungen und Rechnung<sup>[67],[69]</sup> zeigen einen doppelt-exponentiellen Zerfall dieses Intermediats (vergleiche auch Kapitel 2.4.1). Es wird vermutet, dass dieser doppelt-exponentielle Zerfall auf die unterschiedlichen Zerfallsgeschwindigkeiten der beiden diastereomeren Strukturen **54 a** (*E*-Isomer) und **54 b** (*Z*-Isomer) zurückzuführen sind.

Zur Überprüfung dieser Hypothese sollen zwei Modellverbindungen hergestellt werden, welche dergestalt fixiert sind, dass sie jeweils nur als *E*- oder *Z*-Isomer zerfallen können. Dies kann gewährleistet werden, indem jeweils entweder der Rest R oder die Abgangsgruppe X mit dem aromatischen Ring verbunden ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Modellverbindungen hinsichtlich ihres Substitutionsmusters vergleichbar sind.

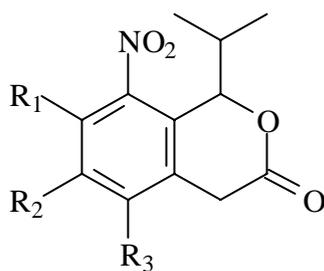
Es hat bereits Versuche in dieser Richtung gegeben<sup>[69]</sup>. Dort wurden Vorstufen zu den Modellverbindungen **60** und **61** entwickelt. Verbindungen **60** und **61** selbst konnten nicht synthetisiert werden. Vor allem machte bei diesen Arbeiten die Einführung der Nitrogruppe an geeigneter Stelle Schwierigkeiten.



Daher sollen stattdessen die Modellverbindungen **62** und **63** synthetisiert werden, bei denen wenigstens zwei Positionen im Aromaten mit im Idealfall aktivierenden Substituenten (-OCH<sub>3</sub> oder -CH<sub>3</sub>) versehen sind. Diese nur geringen Änderungen machen allerdings eine vollständig neue Syntheseplanung erforderlich, da die benötigten analogen Verbindungen zu den benutzten Edukten nicht kommerziell erhältlich sind.



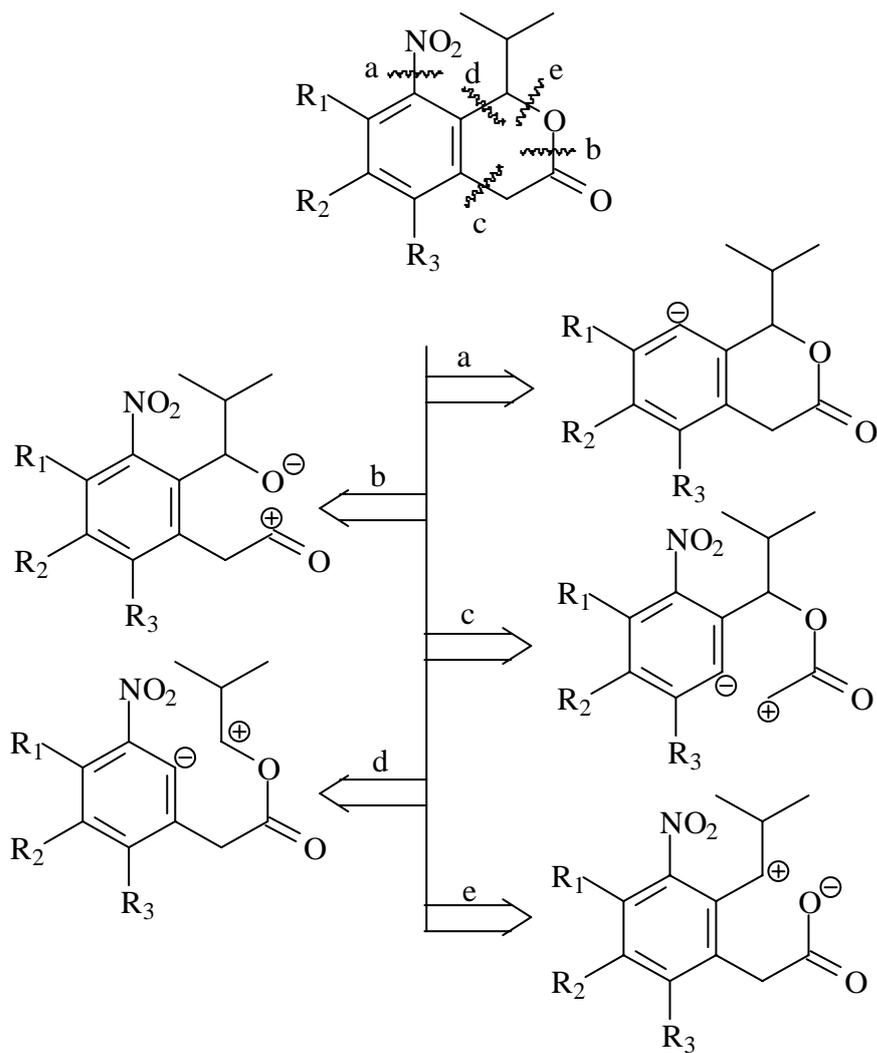
**62**



**63**

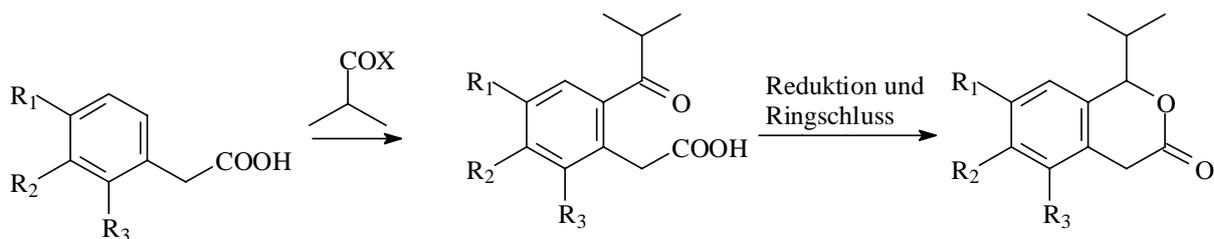
### 2.2.6.1 Synthesekonzepte für die *E*-fixierten Verbindung (63)

Wie in Schema 9 dargestellt existieren eine Reihe von Möglichkeiten, die erwünschte Zielverbindung zu synthetisieren. Abspaltung der Nitrogruppe (a) führt zum nicht photoaktiven Grundgerüst. Da die Nitrierung einerseits wesentlich für die Photoaktivität ist, andererseits sich dieser Syntheseschritt in vorangegangenen Arbeiten als nicht durchführbar erwiesen hat<sup>[69],[70]</sup>, wird dieses Problem zunächst hinten angestellt. Die Synthese des Grundgerüsts soll zunächst erfolgen im Verlauf dieser soll dann ein geeignetes Edukt für die Nitrierung gefunden werden.



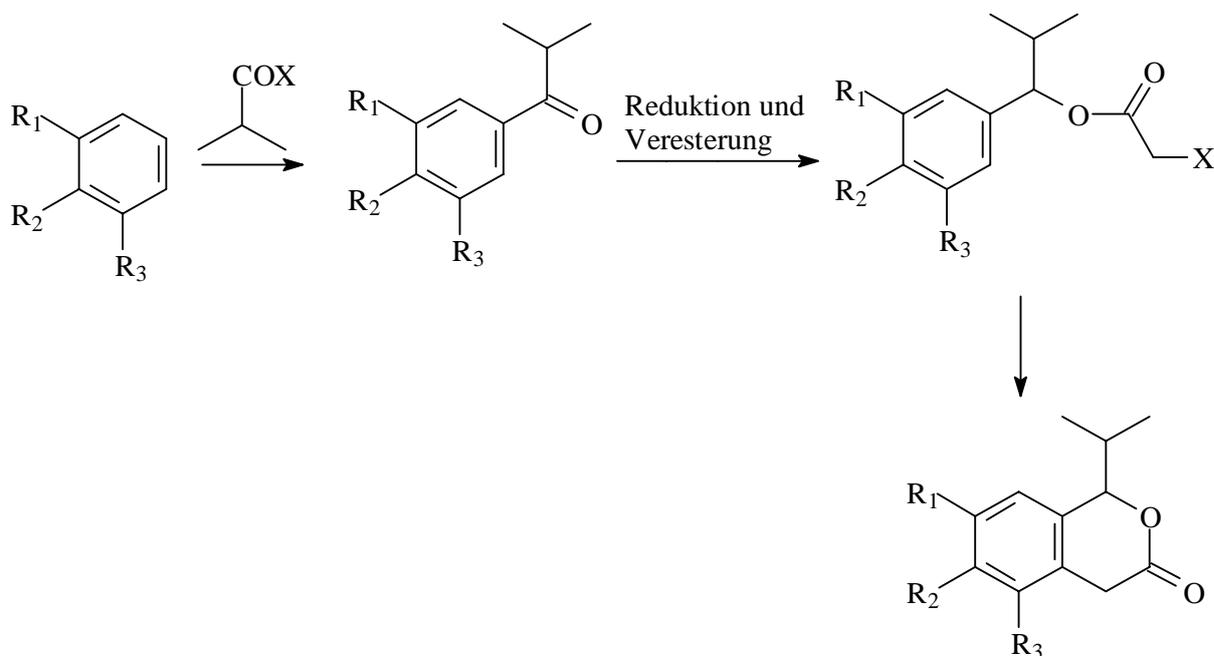
Schema 9: Retrosynthetische Zerlegung zur *E*-fixierten Verbindung.

Die Synthese der nicht nitrierten Modellverbindung also kann auf verschiedenen Wegen zum Ziel führen. Nach Variante (b) ist der abschließende Ringschluss beispielsweise über eine  $S_N2$ -Reaktion aus dem entsprechenden Alkohol und etwa einem Carbonsäurechlorid realisierbar. Die Synthese des Alkohols kann durch Reduktion aus einem Keton erfolgen und dieses wiederum kann beispielsweise via Fiedel-Crafts-Alkylierung aus einem *iso*-Buttersäurehalogenid gewonnen werden.



Schema 10: Synthesekonzept nach Variante b.

Variante (c) kann gegebenenfalls durch eine Fiedel-Crafts-Alkylierung realisiert werden. Das hierfür nötige Edukt – ein Essigesterhalogenid – kann durch Veresterung eines geeigneten Alkohols mit Chloressigsäurechlorid erhalten werden. Der Alkohol wiederum kann auf analoge Weise wie oben beschrieben zugänglich gemacht werden.

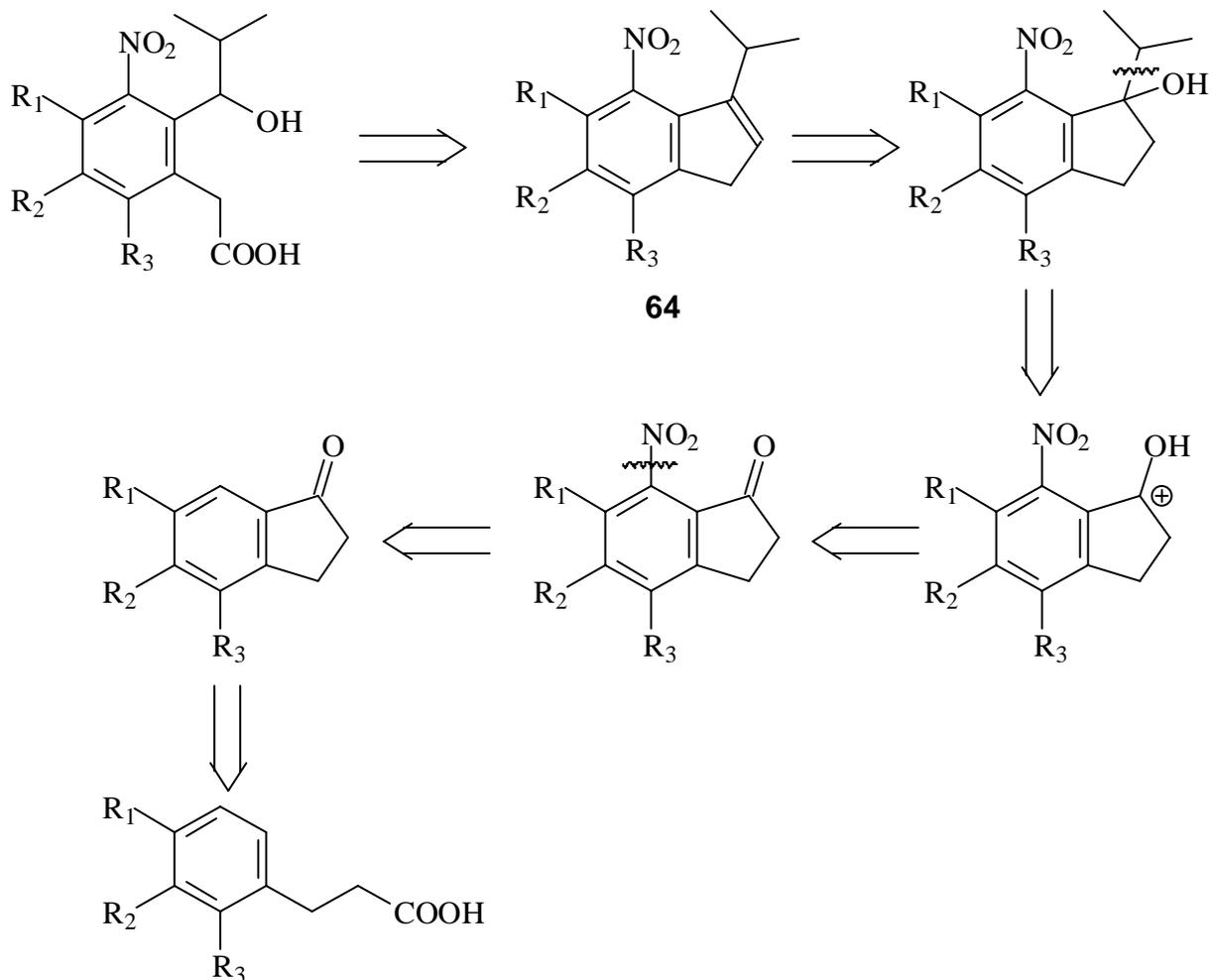


Schema 11: Synthesekonzept nach Variante c.

Varianten (d) erscheint unzugänglicher, da hierfür eine relativ komplizierte Seitenkette aufgebaut werden muss. Variante (e) ist der zu (b) äquivalente Schritt mit umgekehrter Nucleophilie. Diese Varianten werden daher verworfen.

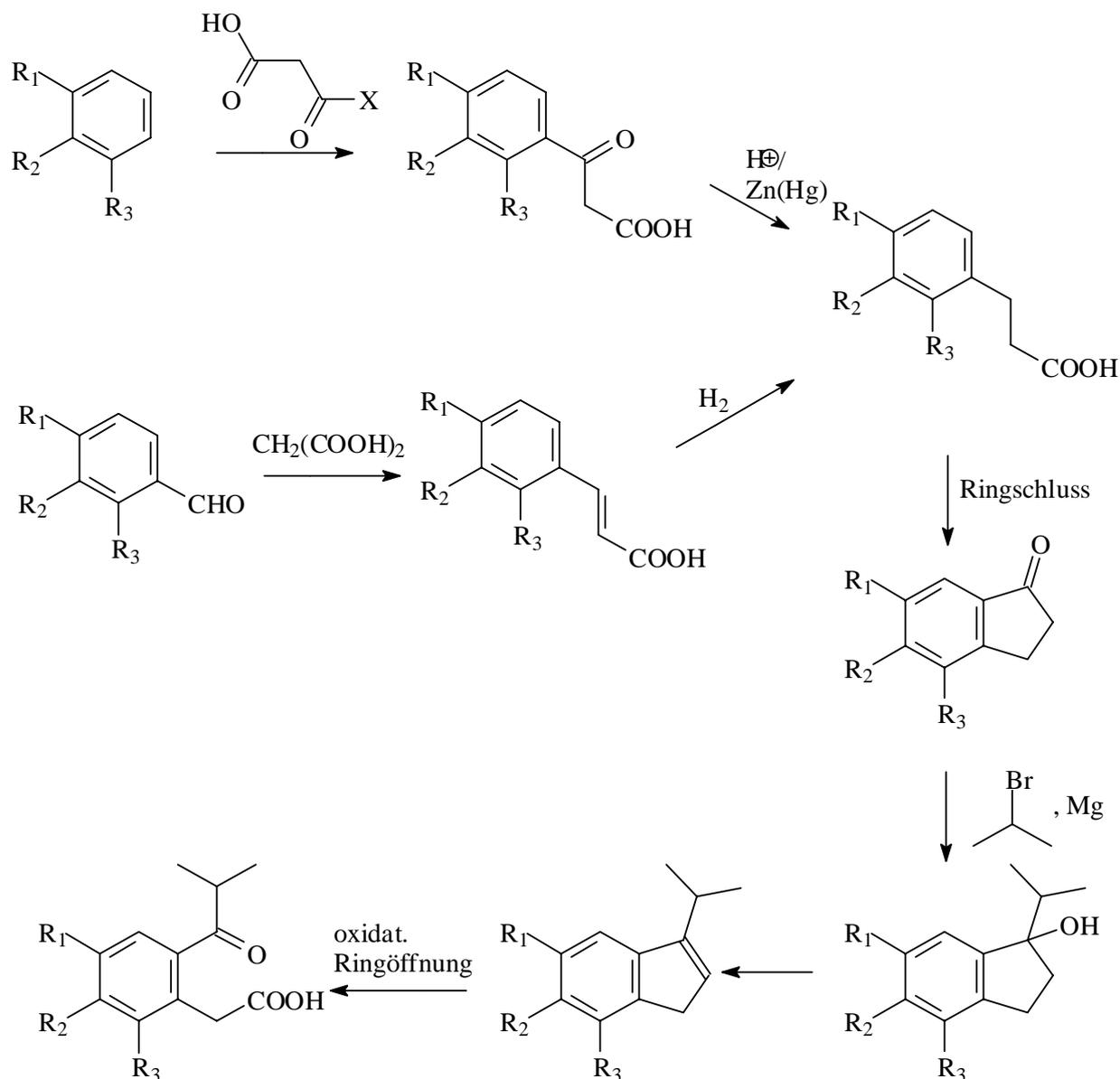
Als weitere Alternative soll eine vollständig andere Synthese entwickelt werden, da mit Blick auf die durchzuführende Nitrierung die frühe Einführung der *iso*-Propylgruppe aus sterischen Gründen kontraproduktiv sein könnte.

Ausgehend von Variante (b) führt die weitere retrosynthetische Überlegung dann zu einem Cumen-Derivat **64**. Dieses ist allerdings nicht kommerziell erhältlich und muss folglich ebenfalls synthetisiert werden. Dies mündet dann in einem 3-Phenylpropansäurederivat. Dieses kann entweder über eine Fiedel-Crafts-Acylierung ausgehend von einem geeigneten Benzolderivat, anschließender Clemmensen-Reduktion oder durch Knoevenagel-Kondensation aus dem entsprechenden Zimtaldehyd, und anschließender katalytischer Hydrierung gewonnen werden.



Schema 12: Alternative retrosynthetische Überlegungen.

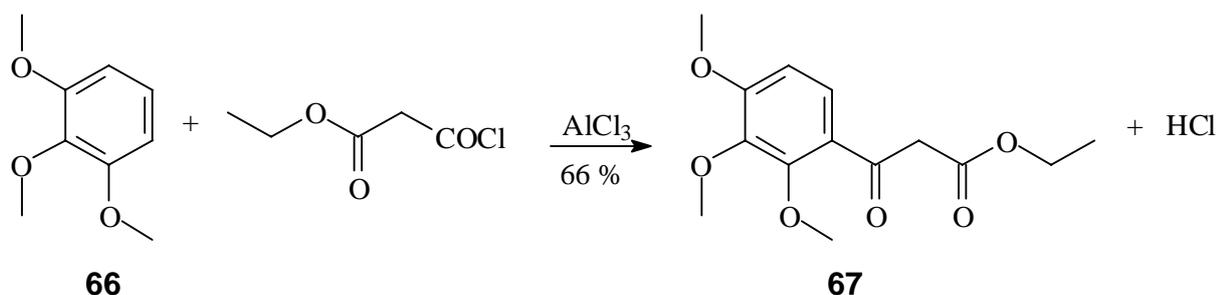
Die Schwierigkeit bei dieser Variante dürfte die Eliminierung von Wasser und die Ausbildung der Doppelbindung im Ring sein (Hofmann-Produkt). Es ist vielmehr die Ausbildung des thermodynamisch stabileren Saytzev-Produkt<sup>[71]</sup> zu erwarten. Es wird daher zunächst eine Synthese des Cumen-Derivates **64** gesucht. Wenn diese erfolgreich sein sollte, kann in einer wiederholten Synthese ein Nitrierungsschritt eingeschoben werden.



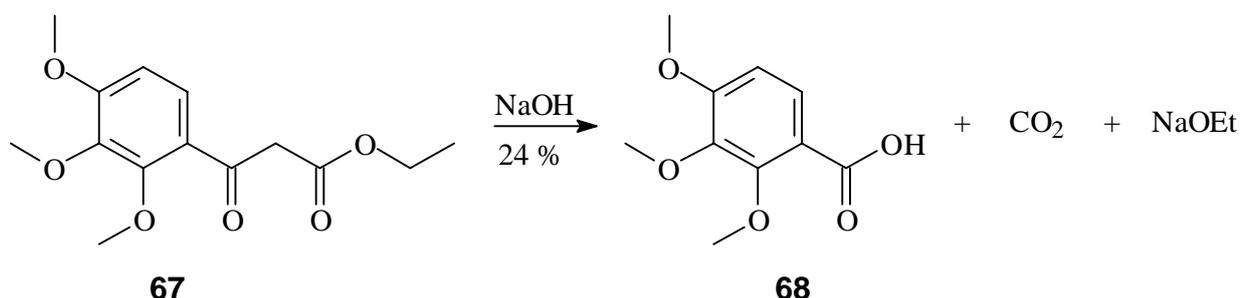
Schema 13: Synthesekonzept über ein Cumen-Derivat.

### 2.2.6.2 Synthese über das Trimethoxycumen-Derivat **65**

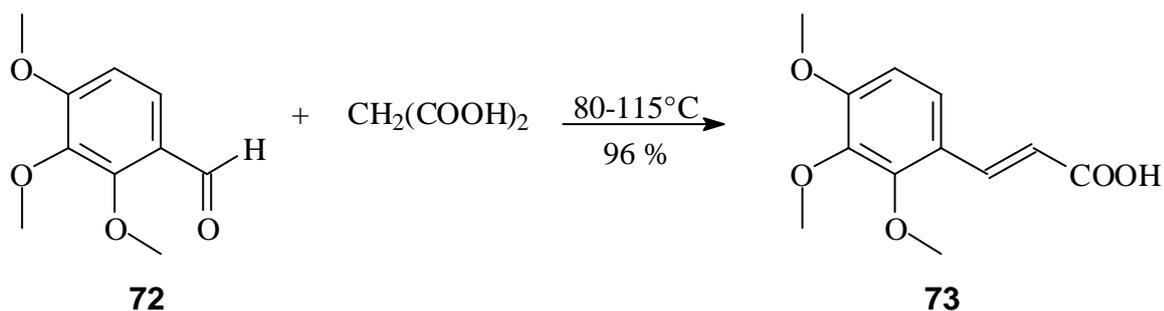
Zunächst wird in einer fünfstündigen Umsetzung aus 1,2,3-Trimethoxybenzol (**66**) und Ethylmalonylchlorid in einer Fiedel-Crafts-Acylierung mit Dichlormethan als Lösungsmittel und Aluminiumchlorid als Lewis-Säure Ethyl-3-oxo-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propanoat (**67**) in Analogie zur Literatur dargestellt<sup>[72]</sup>.



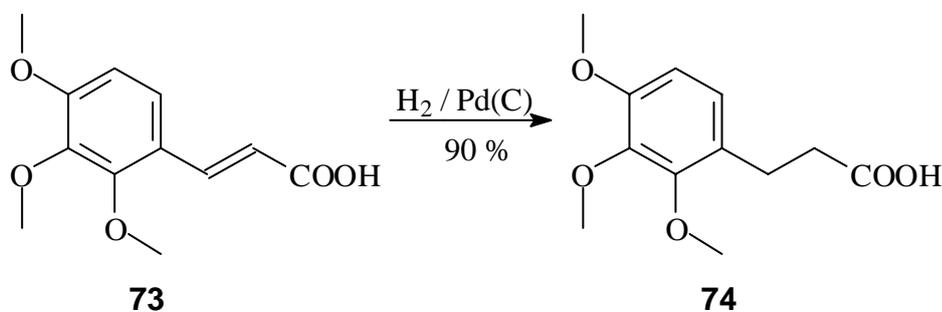
Bei der Synthese fallen allerdings beide Konstitutionsisomere sowie mehrfach acylierte Produkte an. Dies lässt sich durch die hohe Reaktivität des durch drei Methoxygruppen stark aktivierten Aromaten erklären. Dies macht eine Aufreinigung unmöglich. Sowohl durch Säulenchromatographie als auch destillativ ist keine Trennung der Isomere realisierbar. Dies stimmt mit den Berichten aus der Literatur überein<sup>[72]</sup>. Es wird daher analog zu Literaturvorschriften nach beendeter Rührzeit mit Salzsäure deaktiviert, die Phasen werden getrennt und nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt. Die angegebene Ausbeute bezieht also alle möglichen Verunreinigungen mit ein. Das so erhaltene Rohprodukt wird sodann mit Natronlauge unter Rückfluss drei Stunden gekocht. Dies führt allerdings zur Zersetzung. Nach dem Ansäuern wird mit Diethylether ausgeschüttelt und schließlich aus Wasser umkristallisiert. Dabei fällt unmittelbar nach dem Abkühlen das Produkt der Säurespaltung (**68**) aus. Nach einigen Stunden bei +4 °C fällt ein Gemisch aus beiden monosubstituierten Trimethoxybenzoesäure-Derivaten aus und die doppelt substituierte Trimethoxybenzoesäure fällt nach mehreren Tagen bei +4 °C aus<sup>[72]</sup>.



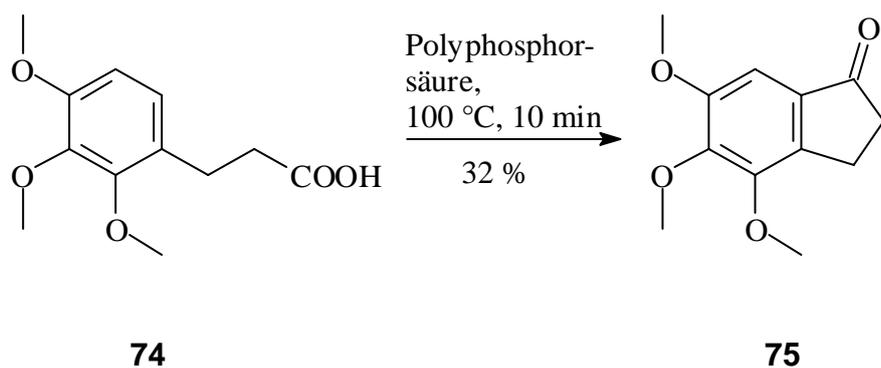
Durch die Decarboxylierung ist an dieser Stelle eine Fortsetzung der Synthese nicht möglich. Es wird daher mit Trimethoxybenzaldehyd (**72**) als Startsubstanz (vergl. Schema 8) weiter gearbeitet. Über eine Konvenagel-Kondensation mit Malonsäure in trockenem Pyridin als Lösungsmittel und Base ist die Zimtsäure (**73**) reproduzierbar in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit erhältlich<sup>[75]</sup>.



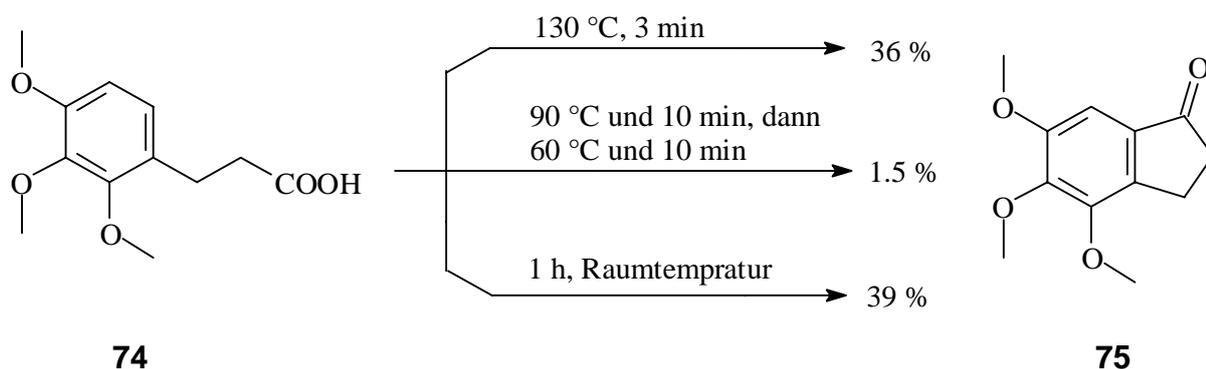
Anschließende Palladium/Kohlenstoff-katalysierte Hydrierung in Eisessig und Umkristallisierung aus Cyclohexan/n-Pentan liefert das Propansäurederivat **74** ebenfalls reproduzierbar in hoher Ausbeute und Reinheit<sup>[76]</sup>.



Für den nachfolgenden Ringschluss stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung. Die Literatur berichtet von hohen Ausbeuten für eine Cyclisierung von 3-Phenylpropansäure in Polyphosphorsäure<sup>[76], [77]</sup>. Die dort angegebenen Ausbeuten (70 bis 90 %) konnten für **74** allerdings nicht verifiziert werden. Als erstes wurde das Edukt **74** einfach in Polyphosphorsäure suspendiert und kurzzeitig auf 100 °C aufgeheizt. Nach dem Abkühlen und Aufarbeitung wurde stets ein schmutzig-gelbes Öl isoliert, welches durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt werden kann. Für höhere Reinheitsansprüche kann anschließend noch aus Cyclohexan umkristallisiert werden.



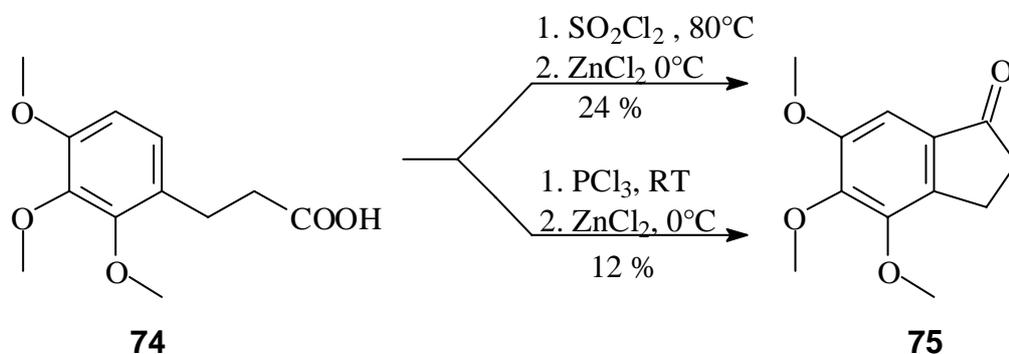
Zwar funktioniert diese Cyclisierung reproduzierbar, jedoch ist die Ausbeute angesichts des frühen Stadiums im Synthesepfad nicht befriedigend und die Aufreinigung (vor allem durch zu beobachtende Oligo- und Polymerisation) aufwendig. Daher werden bei Beibehaltung des Reaktionsprinzips (Fiedel-Crafts-artig, Polyphosphorsäure) die Reaktionsbedingungen (Reaktionszeit und Temperatur) variiert.



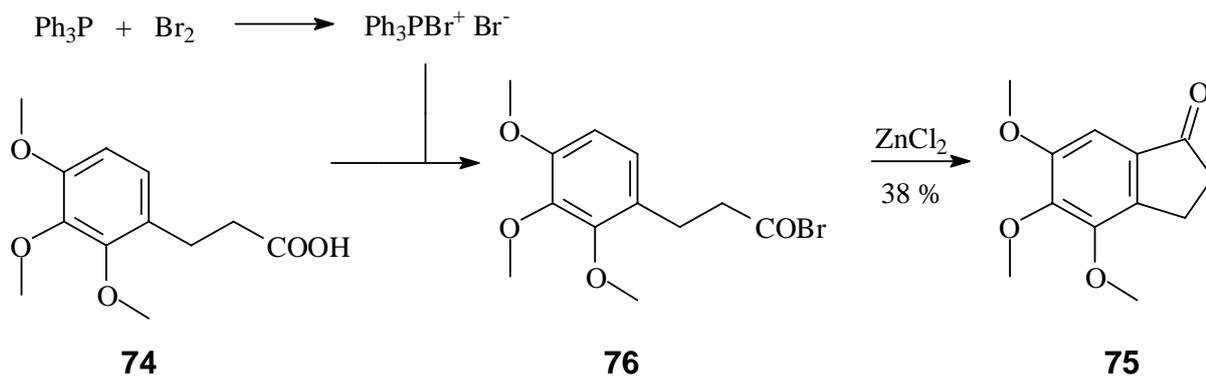
Offensichtlich hat eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 130°C und die zeitgleiche Reduktion der Reaktionsdauer keinen Effekt auf die Cyclisierung. Da die Cyclisierung aufgrund des Entropieterms benachteiligt ist, kann dieser nur durch eine Reduktion der Temperatur minimiert werden. Die leichte Verbesserung der Ausbeute der bei Raumtemperatur durchgeführten Synthese belegt diese Vermutung. Eine weitere Temperaturreduktion kann aufgrund der Viskosität der Polyphosphorsäure nicht realisiert werden.

Als alternative Cyclisierungsmethoden werden die klassischen Fiedel-Crafts-Acylierungen aus den zuvor dargestellten Carbonsäurehalogeniden durchgeführt. Es wird also zunächst aus Thionylchlorid und der Carbonsäure unter Rückfluss das Carbonsäurechlorid synthetisiert<sup>[74]</sup>. Da das Produkt nicht abtrennbar ist, wird

lediglich das überschüssige Thionylchlorid weitestgehend abdestilliert und sodann das Carbonsäurechlorid-Rohprodukt weiterverwendet und mit Zinkchlorid als Lewis-Säure-Katalysator bei 0 °C cyclisiert. Verbindung **75** ist dann in 24%iger Ausbeute erhältlich.



Da nicht abgeschätzt werden kann, ob das Thionylchlorid in ausreichendem Umfang entfernt werden kann, wird als alternative Chlorierungsmethode Phosphortrichlorid verwendet. Man übergießt damit lediglich die Carbonsäure **74**, lässt über Nacht stehen und dekantiert ab. Nachfolgend wird analog zur Thionylchlorid-Variante cyclisiert und aufgearbeitet. Produkt **75** ist in einer Ausbeute von nur 12 % isolierbar. Da aufgrund mangelnder Orbitalüberlappung eine –C(O)–Br-Bindung schwächer sein sollte als eine –C(O)–Cl-Bindung und überdies das im Vergleich zu Chlorid weichere Bromid eine stabilere Bindung mit dem im Vergleich zum Aluminiumkation ebenfalls weicheren Zink-Kation eingehen kann, ist eine verbesserte Ausbeute bei einer Cyclisierung aus dem Carbonsäurebromid zu erwarten. Hierzu wird zunächst Triphenylphosphin mit Brom zu Bromtriphenylphosphoniumbromid umgesetzt, das Lösungsmittel (Chlorbenzol) entfernt und anschließend mit der Carbonsäure **74** zum Säurebromid **76** umgesetzt<sup>[78]</sup>. Die anschließende Cyclisierung nach der üblichen Methode liefert schließlich das Benzocyclopentenon **75** in 38 %iger Ausbeute.



Diese letzte Synthese liefert über drei Stufen hinweg insgesamt die beste Ausbeute, jedoch sind die drei Stufen apparativ aufwendig (Stickstoffatmosphäre) und wesentlich zeitintensiver in der Durchführung. Es wurden – wie in Tab.1 zusammengestellt – weitere Cyclisierungen mit Hilfe der Fiedel-Crafts-Acylierung getestet. Es wurden Katalysatoren unterschiedlicher Lewis-Säurestärken (in Tab. 1 absteigend) und als alternatives Lösungsmittel 1,2-Dichlorethan<sup>[74]</sup> verwendet. Außerdem wurden die Synthesen bei verschiedenen Reaktionstemperaturen durchgeführt. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur über 0° C hinaus erscheint nicht sinnvoll, da dies die Cyclisierung nicht begünstigen dürfte und auch die Synthese mit Polyphosphorsäure bei niedrigst möglicher Temperatur die beste Ausbeute brachte. Die meisten Varianten erbrachten jedoch ein über die standardisierte Methode (Säulenchromatographie, Kieselgel, Ethylacetat) nicht aufarbeitbares Produktgemisch, vermutlich bestehend aus Di- und Oligomeren. Die Versuchsansätze wurden mit 500 mg (2.08 mmol) Carbonsäure **74** gestartet. Schon diese Menge ist hinsichtlich der noch zu synthetisierenden Stufen als sehr gering anzusehen. Auf jeden Fall ist eine weitere Verdünnung nach dem Ziegler-Ruggli-Prinzip nicht mehr praktikabel.

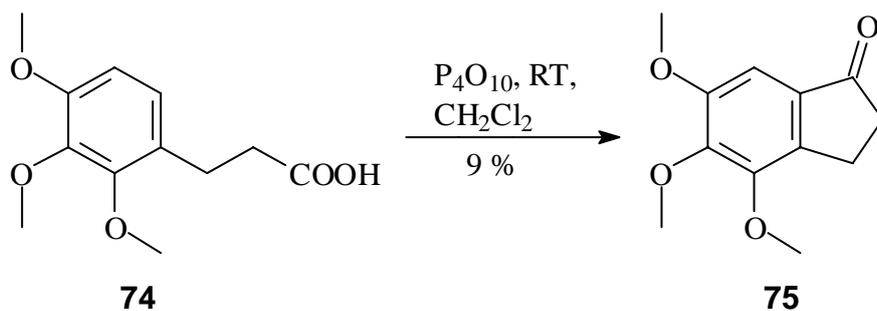
Dem Verdünnungsprinzip folgend wird als weitere Alternative eine Synthese in Dichlormethan und Phosphorpentoxid mit einer Säurekonzentration von 0.08 mmol/l durchgeführt<sup>[79]</sup>. Diese ergibt eine 9%ige Ausbeute und stellt ebenfalls keine sinnvolle Variante zu jener Synthese mit Polyphosphorsäure bei Raumtemperatur dar.

Tab. 1: Weitere Fiedel-Crafts-Acylierungen.

Edukt*	Lösungsmittel	Lewis-Katalysator	Reaktionsbedingungen	Befund
CS-Chlorid	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AlCl <sub>3</sub>	0° C / 4 h	Kein Produkt
			-20° C / 2 h	Kein Produkt
			-78° C / 2 h	Keine Reaktion
CS-Chlorid	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SnCl <sub>4</sub>	0° C / 2 h	Kein Produkt
			-20° C / 2 h	Kein Produkt
			-78° C / 2h	Keine Reaktion
CS-Chlorid	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TiCl <sub>4</sub>	0° C / 2 h	Kein Produkt
			-20° C / 2 h	Kein Produkt
CS-Chlorid	1,2-Dichlorethan	AlCl <sub>3</sub>	0° C / 2 h	Kein Produkt
			-20° C / 2 h	Kein Produkt
			-78° C / 2 h	Kein Produkt
CS-Chlorid	1,2-Dichlorethan	SnCl <sub>4</sub>	0° C / 2 h	Kein Produkt
CS-Chlorid	1,2-Dichlorethan	TiCl <sub>4</sub>	0° C / 2 h	Kein Produkt
CS-Chlorid	1,2-Dichlorethan	ZnCl <sub>2</sub>	0°C / 2 h	21 %**
CS-Bromid	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AlCl <sub>3</sub>	-78°C / 4 h	Keine Reaktion
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SnCl <sub>4</sub>	-20 °C / 2 h	Kein Produkt
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TiCl <sub>4</sub>	-20 °C / 2 h	Kein Produkt
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ZnCl <sub>2</sub>	-78 °C / 2 h	Keine Reaktion
CS-Bromid	1,2-Dichlorethan	AlCl <sub>3</sub>	-78 °C / 2 h	Keine Reaktion
	1,2-Dichlorethan	ZnCl <sub>2</sub>	-20° C / 2 h	18 %**

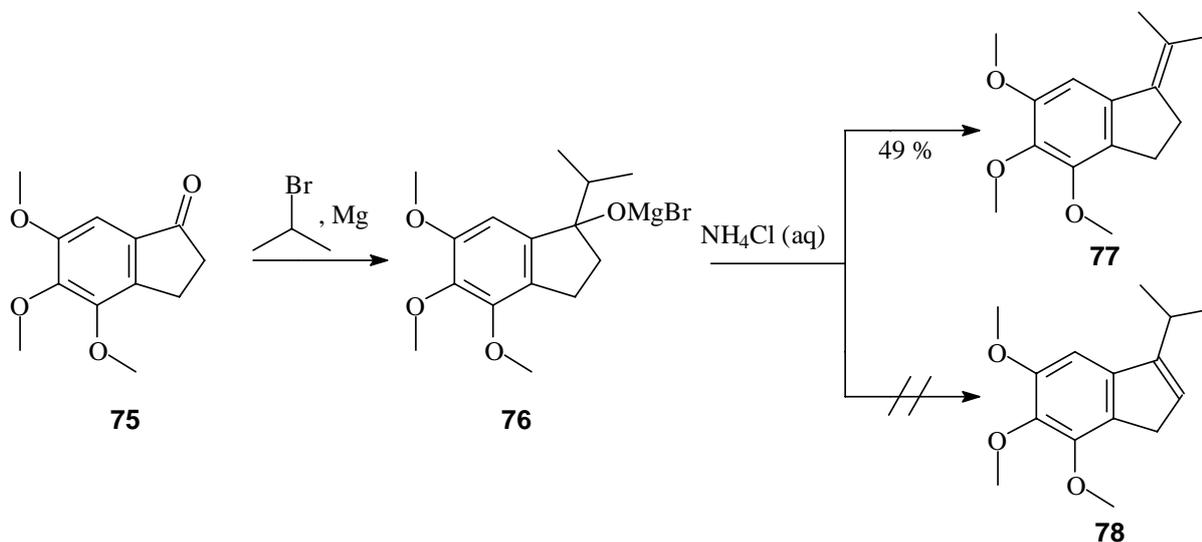
\* CS steht für Carbonsäure. CS-Chloride werden aus PCl<sub>3</sub>, CS-Bromide mit PPh<sub>3</sub> und Br<sub>2</sub> unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre synthetisiert.

\*\*Die Durchführung entspricht der mit Dichlormethan, siehe dort im Experimentalteil.



Insgesamt zeigt sich, dass die drei Methoxygruppen den Aromaten derart stark aktivieren, dass das Edukt zu einer Vielzahl von Reaktionen neigt. Die Synthese mit Polyphosphorsäure zeigt die besten Ergebnisse. Dies mag auch daran liegen, dass sie als der schwächste der hier verwendeten Lewis-Katalysatoren anzusehen ist<sup>[74]</sup>. Auch die Tatsache, dass bei Verwendung von Polyphosphorsäure die niedrigste praktikable Reaktionstemperatur zu den besten Ergebnissen führt passt in die thermodynamischen Überlegungen zum Ringschluss.

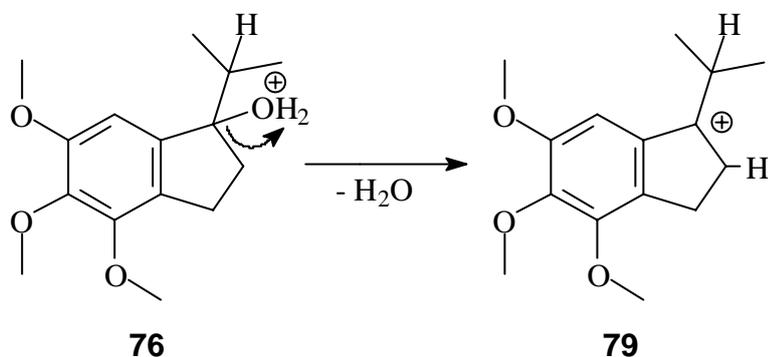
Nachfolgend wird in einer Grignard-Reaktion versucht, der *iso*-Propylrest einzuführen. Hierzu wird zunächst unter Stickstoff-Atmosphäre aus mit Phosphorpentoxid getrocknetem Magnesium und 2-Brompropan das 2-Propylmagnesiumbromid synthetisiert und anschließend direkt mit Verbindung (**75**) umgesetzt<sup>[80]</sup>. Bei der Aufarbeitung ist auf milde Bedingungen zu achten, da tertiäre Alkoholate zur Eliminierung neigen und als thermodynamisches Eliminierungsprodukt die Doppelbindung in der Seitenkette (Saytzev-Produkt) zu erwarten ist. Es wird daher mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und nicht mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert.



Tatsächlich kann nur das Saytzev-Produkt isoliert werden und selbst bei schnellem Arbeiten und vorherigem Kühlen der Ammoniumchlorid-Lösung kann nicht die gewünschte Eliminierung im Ring erzwungen werden. Die Bildung des Saytzev-Produktes gelingt insbesondere dann leicht, wenn ein E1-Mechanismus vorliegt<sup>[71]</sup>.

---

Dieser ist hier sehr wahrscheinlich, da das Kation **79** durch den induktiven Effekt der *iso*-Propylgruppe und des mesomeren Effektes der *para*-Methoxygruppe stabil ist.



Es wird daher an dieser Stelle die Synthese über das Cumen-Derivat verworfen und die weiteren Varianten auf ihre Durchführbarkeit geprüft.

### 2.2.6.3 Synthese über einen Phenyl-*iso*-propylalkohol

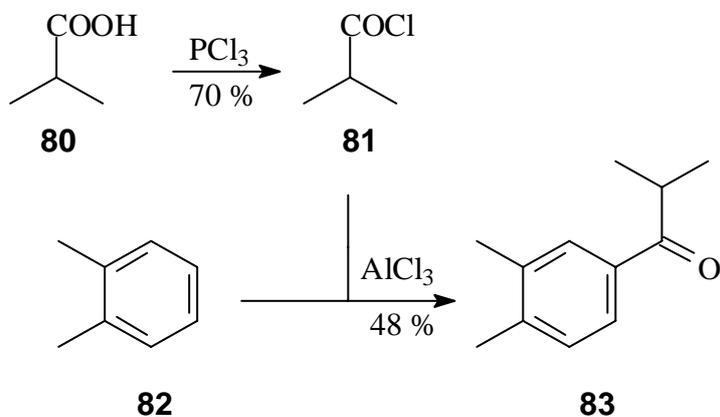
Wie bereits erwähnt, spielt die Natur der Substituenten  $R_i$  eine nur untergeordnete Rolle für die geplanten Untersuchungen (vergleiche Einführung zu Kapitel **2.3.5**) und können daher in Abhängigkeit der kommerziellen Verfügbarkeit der Startsubstanz und der Durchführbarkeit der Synthese gewählt werden.

*Synthese nach Variante c ( $R_1 = R_2 = -CH_3$ ,  $R_3 = -H$ ) (Schema 9, S. 34)*

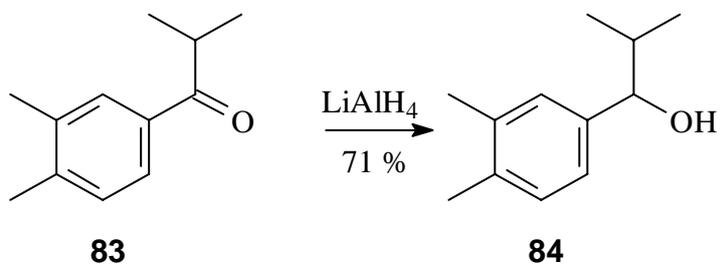
Für die im Folgenden diskutierten Synthesevarianten ist als Ausgangsmaterial *o*-Xylol (**82**) erhältlich. Zunächst wird in einer Fiedel-Crafts-Acylierung *iso*-Buttersäurechlorid (**81**) mit *o*-Xylol (**82**) versetzt. Dazu muss zunächst das Carbonsäurechlorid (**81**) synthetisiert werden<sup>[74]</sup>. Auf eine umfassende Charakterisierung des Chlorids wird verzichtet. Der Siedepunkt stimmt mit dem Literaturwert überein. Unmittelbar nach der Destillation wird sodann die Acylierung mit Aluminiumchlorid als Katalysator und 1,2-

---

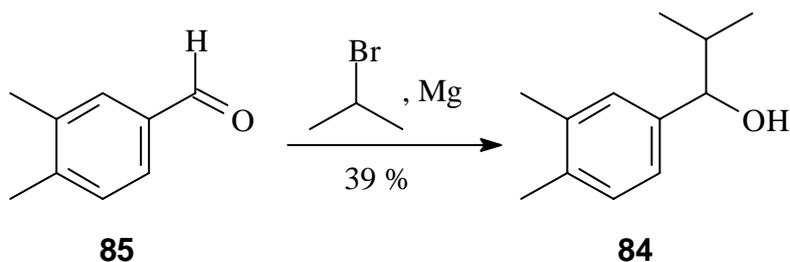
Dichlorethan als Lösungsmittel angesetzt<sup>[74]</sup>. Die Aufreinigung erfolgt durch Destillation im Feinpumpenvakuum.



Es folgt Reduktion der Ketogruppe zum Alkohol mit Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Diethylether<sup>[74]</sup>. Die Ausbeuten variierten stark und es stellte sich heraus, dass dies auf die Qualität des verwendeten Lithiumaluminiumhydrids zurückzuführen ist. Bei entsprechend guter Qualität waren Ausbeuten um 70 % reproduzierbar. Es wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform) aufgereinigt.



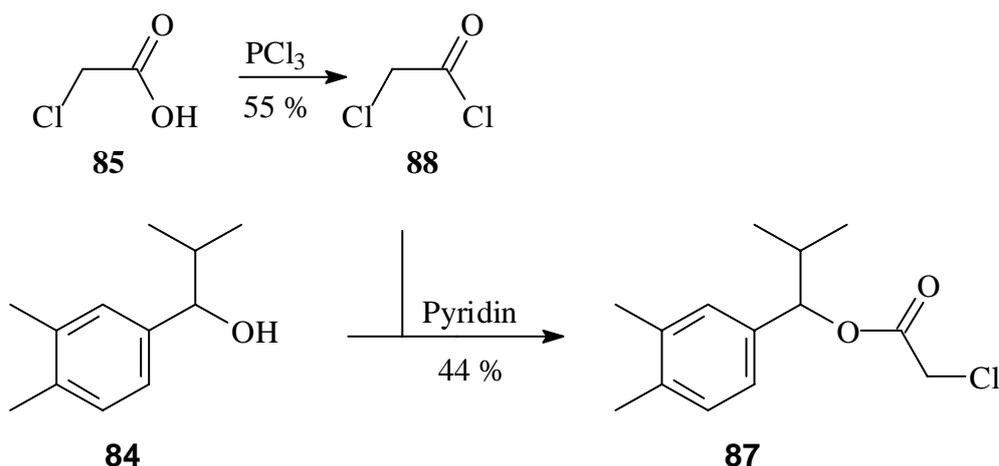
Der Alkohol **84** kann ebenfalls aus Dimethylbenzaldehyd (**85**) und 2-Brompropan via Grignard-Reaktion synthetisiert werden. Die Ausbeute liegt hier mit 39 % reproduzierbar etwas besser als bei der oben beschriebenen zweistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 34 %.



Wenn die teilweise unbefriedigenden Resultate mit schlechtem Lithiumaluminiumhydrid eingerechnet werden und unter Berücksichtigung der Ersparnis eines Aufreinigungsschrittes ist die Synthese über ein Grignard-Reagenz vorzuziehen.

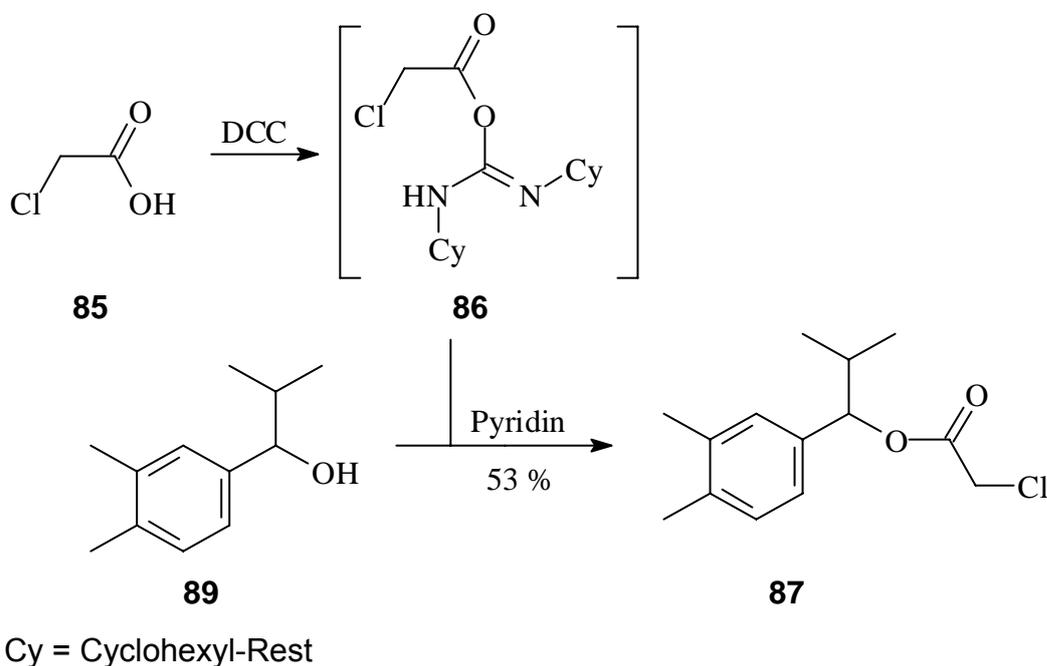
Nunmehr können zwei verschiedene Wege eingeschlagen werden: entweder eine Veresterung des Alkohols (Variante c) oder die Einführung der Essigsäure in 6-Position am Aromaten. Beide Wege wurden besprochen.

Der Variante c folgend muss zunächst aus Chloressigsäure (**85**) das für die Veresterung nach der Einhorn-Variante<sup>[74]</sup> erforderliche Chloressigsäurechlorid (**87**) synthetisiert werden. Die Veresterung erfolgt dann basisch mit Pyridin als Lösungsmittel und Base zunächst bei 0 °C und dann bei 60 – 70 °C. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform).

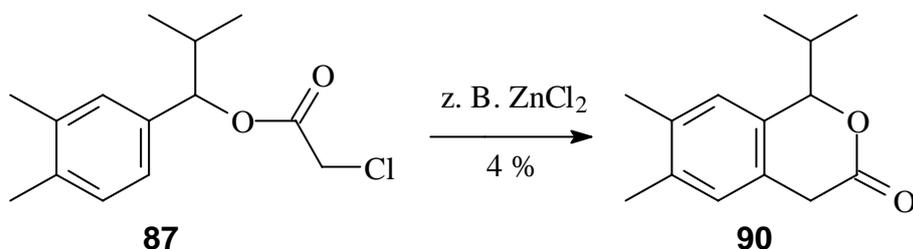


Alternativ kann die Veresterung leicht mit Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Pyrrolidinopyridin als Lewis-Base durchgeführt werden<sup>[81]</sup>. Die Ausbeuten sind hier reproduzierbar besser, die Synthese ist weniger aufwändig und es kann auf die

Synthese des Chloressigsäurechlorids verzichtet werden. Sie ist also als Veresterungsmethode vorzuziehen.



Es folgt nunmehr der Ringschluss. Die dafür verwendete Fiedel-Crafts-Alkylierung hat gegenüber der Acylierung den Nachteil der Reversibilität. Allerdings kann durch die räumliche Nähe der intramolekularen Reaktanden ein positiver Verlauf der Reaktion angenommen werden. Tatsächlich ist in diversen Varianten der Reaktionsführungen (vergleiche Tab. 2) das gewünschte Produkt durch GC-MS nachweisbar. Es gelingt allerdings nicht, Verbindung **90** rein und in befriedigenden Ausbeuten darzustellen. Es sind stets eine Reihe von Nebenprodukten (Di- oder Oligomerisierung) denkbar.



Es zeigt sich, dass in polaren Lösungsmitteln die schwache Lewis-Säure Zinkchlorid, in unpolaren Lösungsmitteln die starke Lewis-Säure Aluminiumchlorid zum Erfolg führt. Alle anderen Kombinationen führen zu negativen Resultaten.

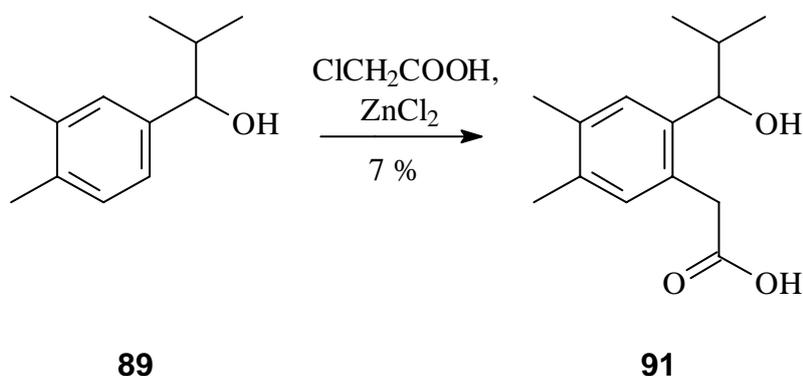
Tab. 2: Verschiedene Cyclisierungen durch Fiedel-Crafts-Alkylierung

Lösungsmittel	Lewis-Katalysator	Reaktionsbedingungen	Befund
1,2-Dichlorethan	AlCl <sub>3</sub>	0° C, 1 h / RT, 5 d	Keine Reaktion
	SnCl <sub>4</sub>	0° C, 1 h / RT, 5 d	Keine Reaktion
	ZnCl <sub>2</sub>	0° C, 1 h / RT, 5 d	4 %
Dimethylsulfoxid	AlCl <sub>3</sub>	0° C, 5 h / RT, 18 h	Keine Reaktion
	SnCl <sub>4</sub>	0° C, 5 h / RT, 18 h	Keine Reaktion
	ZnCl <sub>2</sub>	0° C, 5 h / RT, 18 h	3 %
Cyclohexan	AlCl <sub>3</sub>	0° C, 5 h / RT, 18 h	3 %
	SnCl <sub>4</sub>	0° C, 5 h / RT, 18 h	Keine Reaktion
	ZnCl <sub>2</sub>	0° C, 5 h / RT, 18 h	Keine Reaktion

Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass in polaren Lösungsmitteln der ionische Katalysatorkomplex besser stabilisiert ist. Es erfordert demnach eine härtere Säure, um den Katalysatorkomplex in unpolaren Lösungsmitteln überhaupt auszubilden.

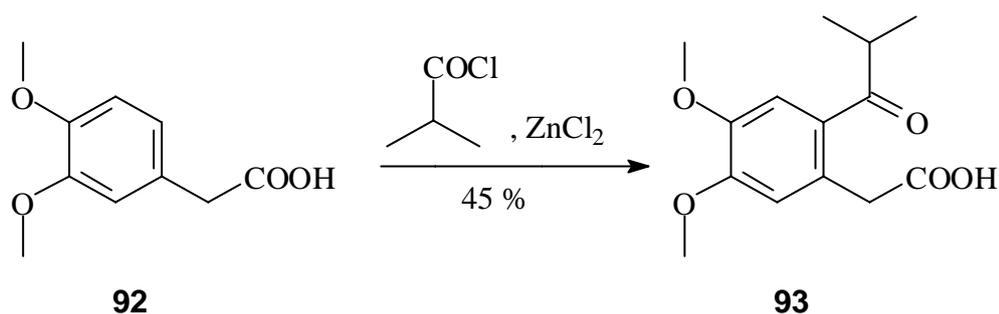
Insgesamt muss allerdings festgestellt werden, dass diese Cyclisierungsvariante nicht effizient genug ist, um für die Gesamtsynthese brauchbar zu sein.

Es wird daher versucht, die Alkylierung des Alkohols **84** direkt durchzuführen, um anschließend eine Cyclisierung von **91** - beispielsweise durch intermediäre Synthese eines Carbonsäurechlorids - durchzuführen. Aber auch diese Variante wird wegen Ineffizienz verworfen.

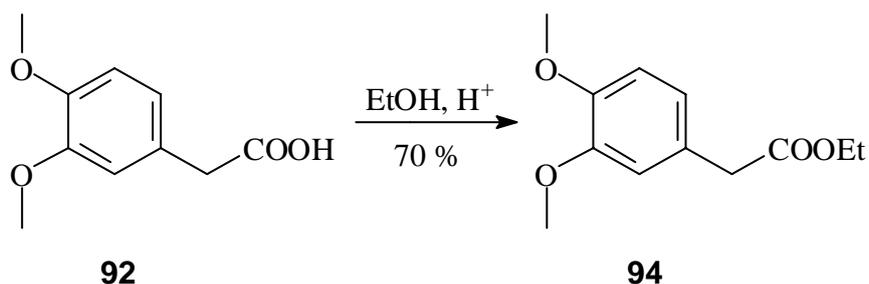


*Synthese nach Varianten b ( $R_1 = R_2 = -\text{OCH}_3$ ,  $R_3 = -\text{H}$ ) (Schema 9, S. 34)*

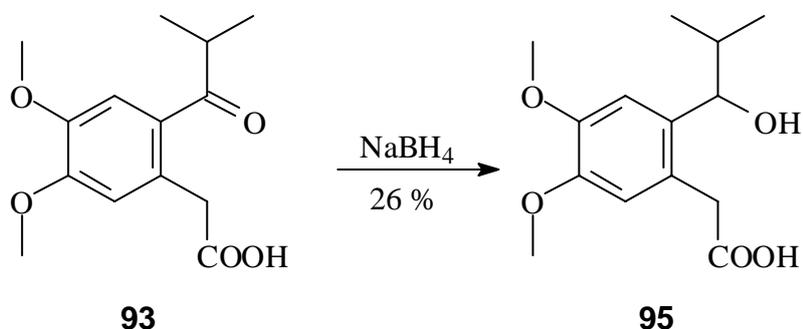
Als Ausgangsverbindung wird hier (3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure (**92**) gewählt. Wiederum wird in einer Fiedel-Crafts-Acylierung mit Zinkchlorid in Dichlormethan bei 0° C Verbindung **93** mit 45 % Ausbeute synthetisiert<sup>[74]</sup>.



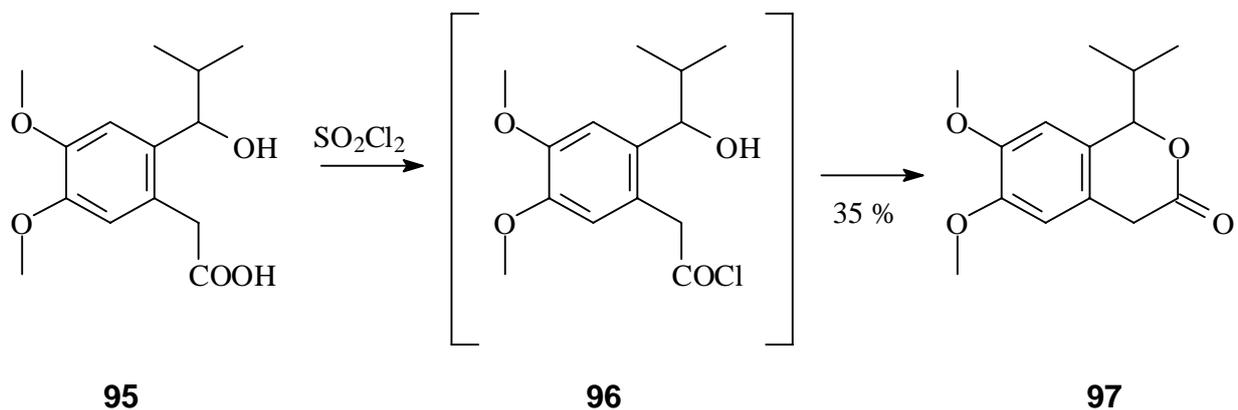
Parallel wurde **92** verestert<sup>[74]</sup>, da zunächst keine geeignete Aufreinigungsmethode für **93** gefunden werden konnte und der Ester im Gegensatz zur Carbonsäure durch Säulenchromatographie gereinigt werden kann. Wie sich schließlich aber herausstellte, konnte die Carbonsäure **93** dann doch durch Umkristallisation aus Wasser/Ethanol rein erhalten werden.



Die Synthese wird also mit **93** fortgesetzt, indem die Ketogruppe mit Natriumborhydrid selektiv zum Alkohol reduziert wird<sup>[82]</sup>. Die eigentlich als zuverlässig bekannte Reaktion erwies sich hier als überraschend unzuverlässig. Zunächst gelang die Reduktion überhaupt nicht und es konnte nur Edukt isoliert werden. Es wurde daher nach einigen Versuchen neues Natriumborhydrid (Acros, 95 % Reinheit) beschafft und sofort gelang die Synthese reproduzierbar mit Ausbeuten um 25 %. Eine weitere Ausbeutesteigerung konnte allerdings nicht realisiert werden, was vermutlich auf die sterische Hinderung durch die *iso*-Propyl- und die Phenylgruppe zurückzuführen ist.

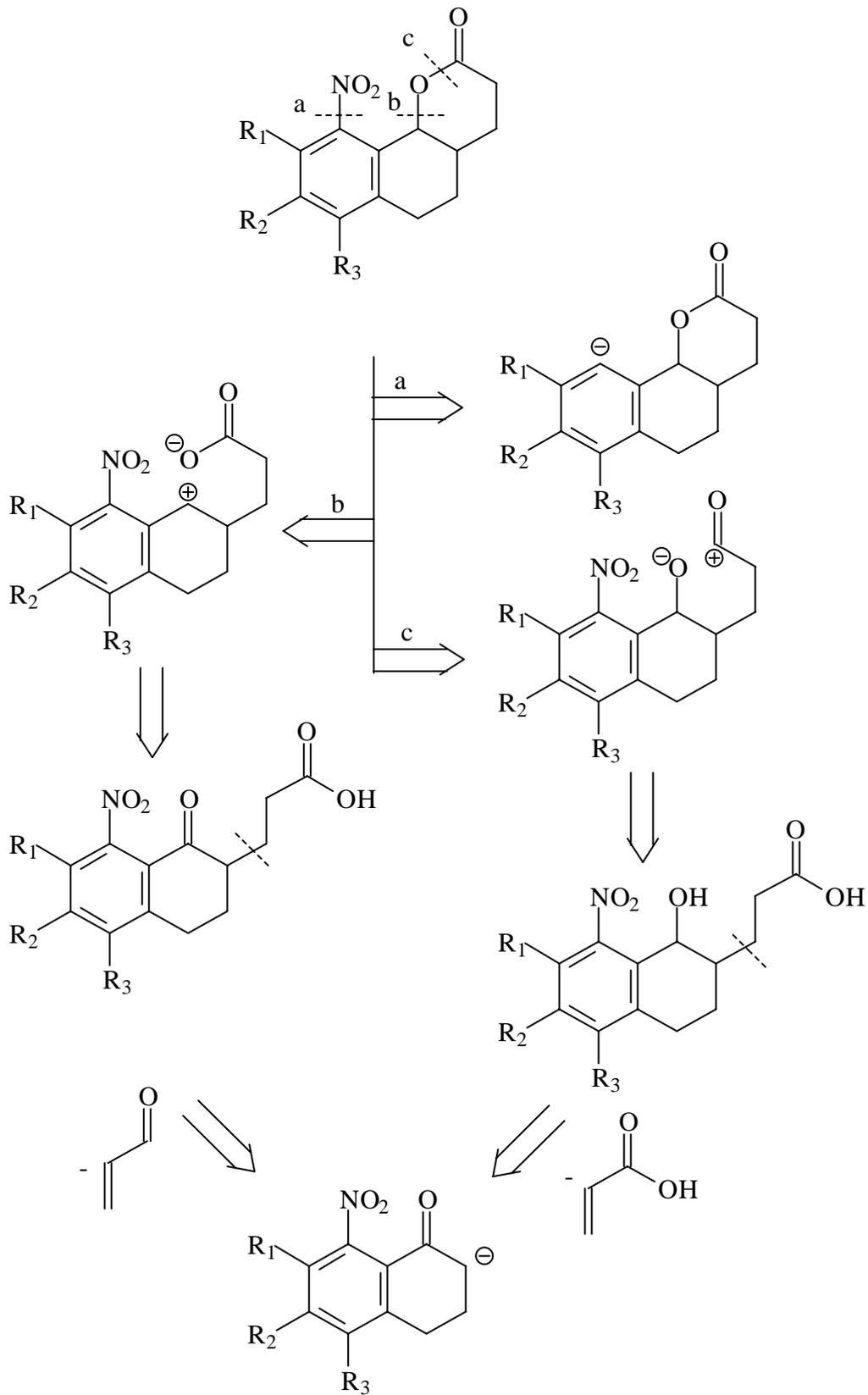


Abschließend wird durch intermediäre Synthese eines Carbonsäurechlorids mit Thionylchlorid die Cyclisierung durchgeführt. Die Aufreinigung erfolgt wiederum durch Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 2:1)<sup>[83]</sup>.

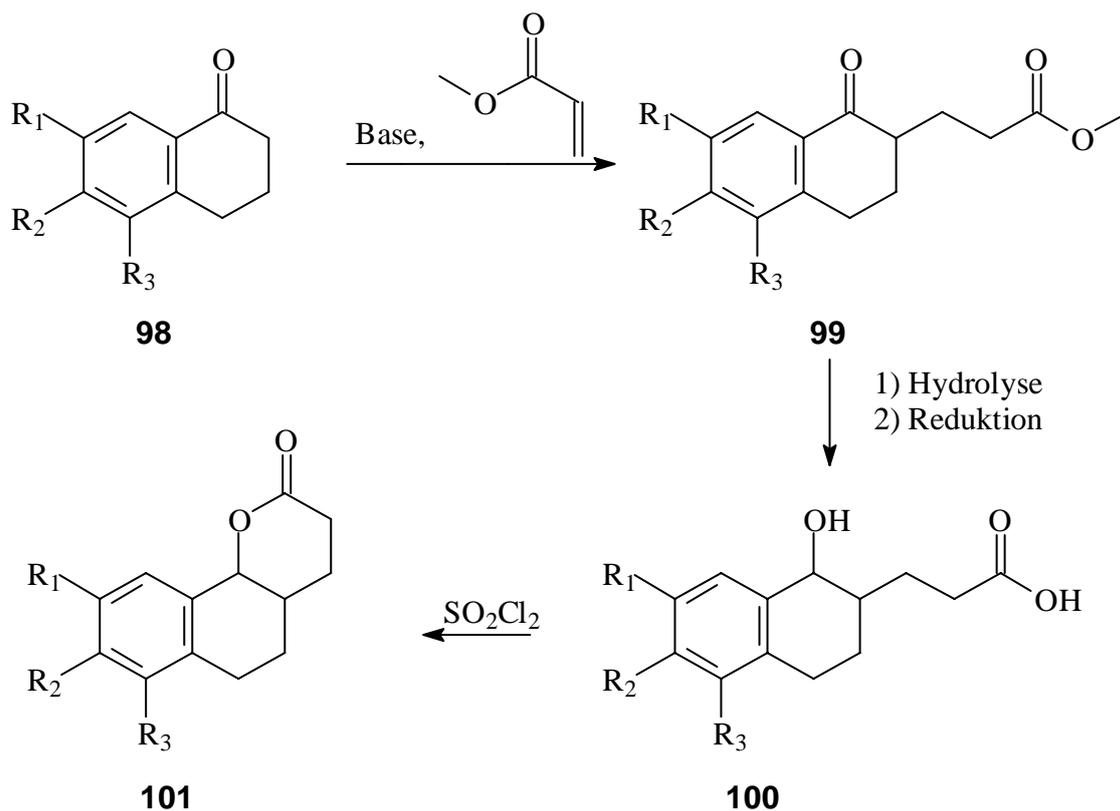


#### 2.2.6.4 Synthesekonzepte für die Z-fixierten Verbindung

Analog zu den Ausführungen in **2.3.5.1** soll hier die Synthese des Molekülgrundgerüsts zunächst im Vordergrund stehen. Es wird also eine Synthese entwickelt, welche nach Variante a (Schema 14) die Nitrierung zunächst als letzten Syntheseschritt annimmt. Für die Synthese der nicht nitrierten Verbindung ergeben sich dann zwei sinnvolle und einander ähnliche Syntheseverfahren. Die Retrosynthese mündet in beiden Fällen in ein substituiertes 3,4-Dihydronaphthalin-1(2*H*)-on. Hiervon ausgehend existiert eine bereits beschriebene Synthese<sup>[69]</sup>, die zunächst die Acidität des Protons in  $\alpha$ -Position zur Ketofunktion ausnutzt. In einer Michael-Addition wird Acrylsäuremethylester addiert, Hydrolyse und Reduktion der Ketofunktion führt zum synthetischen Äquivalent **100**. Diese kann dann mit Thionylchlorid zur Ausbildung des Lactons gezwungen werden (Schema 15).

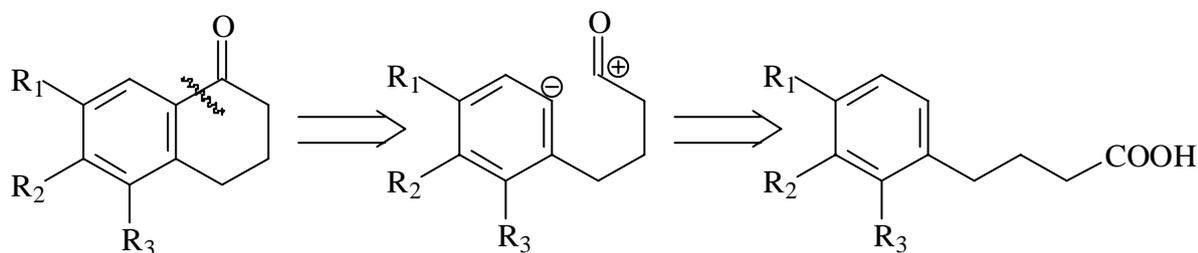


Schema 14: Retrosynthetische Überlegungen zur Z-fixierten Verbindung.



Schema 15: Synthesekonzept für die Darstellung des Lactons (**101**).

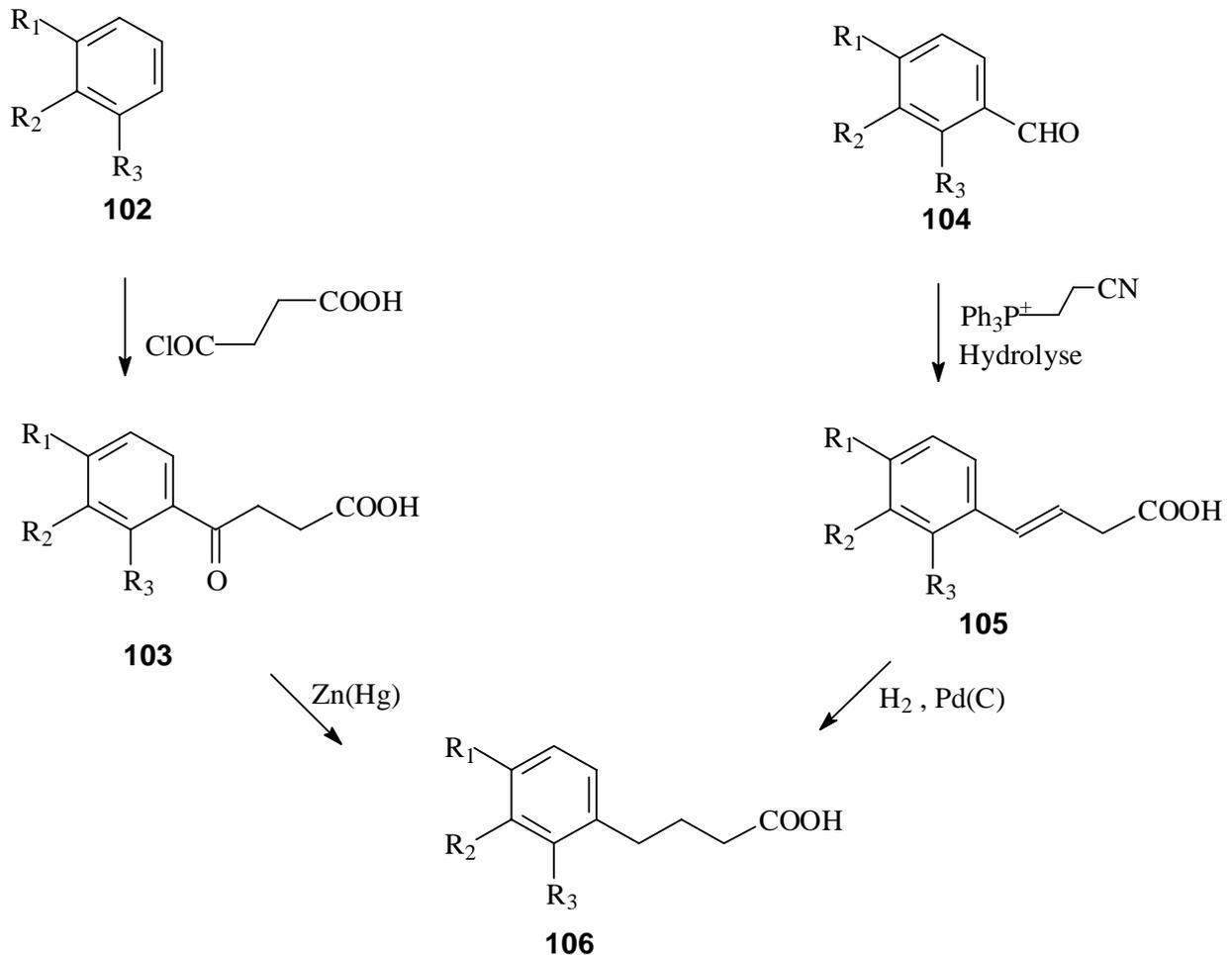
Da allerdings das hier benötigte Edukt **98** je nach Verlauf der Synthese der *E*-fixierten Verbindung **63** variiert werden muss und zudem nicht oder nur sehr teuer kommerziell erhältlich ist, muss eine Synthese für **98** entwickelt werden. Wie die Retrosynthese zeigt (Schema 16), kann diese allerdings in Anlehnung an Synthesekonzepte für die *E*-fixierte Verbindung erfolgen.



Schema 16: Retrosynthese für substituierte 3,4-Dihydronaphthalin-1(2*H*)-one.

Ausgehend von substituiertem Benzol kann zunächst in einer Fiedel-Crafts-Acylierung Verbindung **103** synthetisiert werden. Anschließende Reduktion nach Clemmensen liefert dann das gewünschte Produkt. Aus einem geeigneten Benzaldehyd **104** kann

via Wittig-Reaktion und Nitril-Hydrolyse zunächst die ungesättigte Verbindung **105** gewonnen werden. Katalytische Hydrierung liefert dann ebenfalls Verbindung **106**.



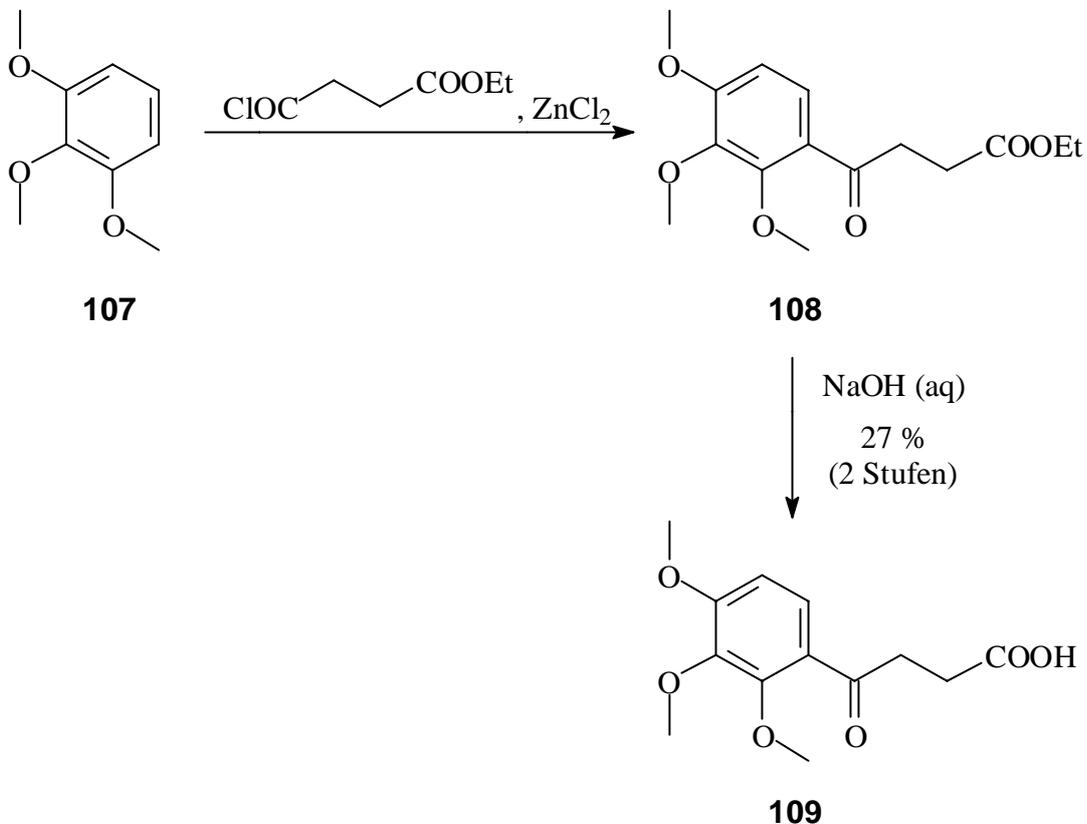
Schema 17: Synthesekonzepte für die Carbonsäure (**106**).

### 2.2.6.5 Synthese der Z-fixierten Verbindung

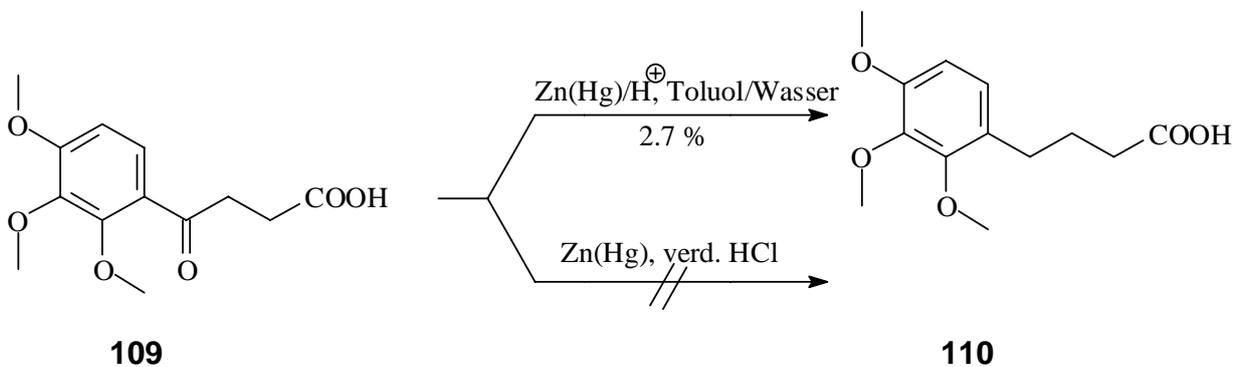
#### Synthese der Carbonsäure **106**

Ausgehend von 1,2,3-Trimethoxybenzol (**107**) wird in einer Fiedel-Crafts-Acylierung mit Zinkchlorid als Katalysator zunächst die 4-Oxobutansäure **108** synthetisiert. Diese wird – analog zur Literaturvorschrift<sup>[72]</sup> – nicht aufgearbeitet.

Anschließend wird durch basische Hydrolyse die Carbonsäure synthetisiert. Diese kann durch fraktionierte Fällung (1. Fraktion) rein gewonnen werden.



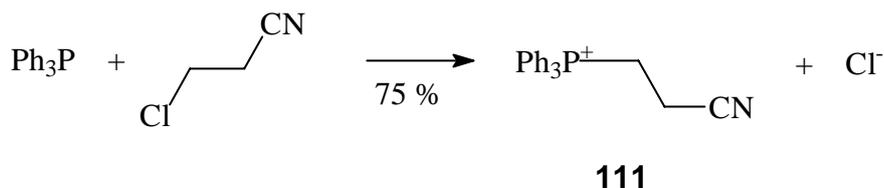
Die nun anschließende Clemmensen-Reduktion mit frisch präpariertem Zink-Amalgam in einem Wasser/Toluol – Zweiphasengemisch liefert zwar das Reduktionsprodukt (Ausbildung der Methylengruppe aus der Ketofunktion), allerdings nicht in den gewünschten Ausbeuten. Auch die historisch ursprüngliche Synthese<sup>[84]</sup> in Wasser/verdünnter Salzsäure liefert kein verwertbares Resultat.



---

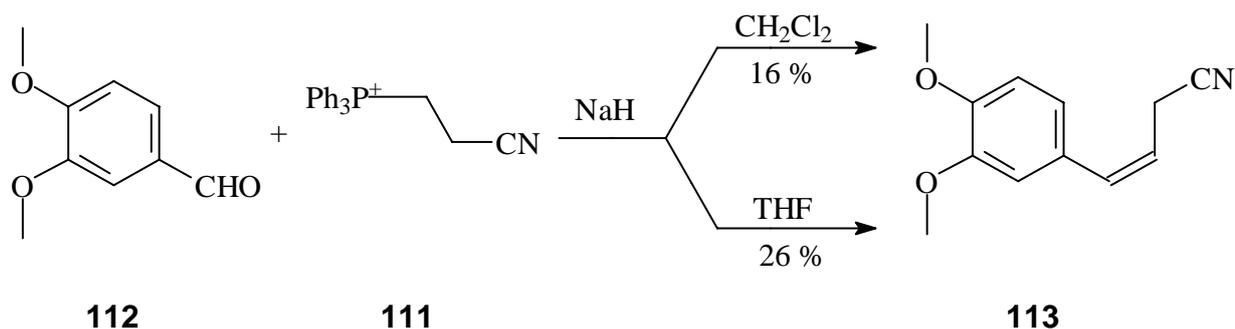
Angesichts der geringen Ausbeute und des noch relativ frühen Stadiums in der Gesamtsynthese wird dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Es wird daher analog zum Synthesekonzept (Schema 11) ein Aufbau der Seitenkette durch eine Wittig-Reaktion versucht. Hierzu wird zunächst das Phosphoniumsalz (**111**) dargestellt<sup>[85]</sup>.

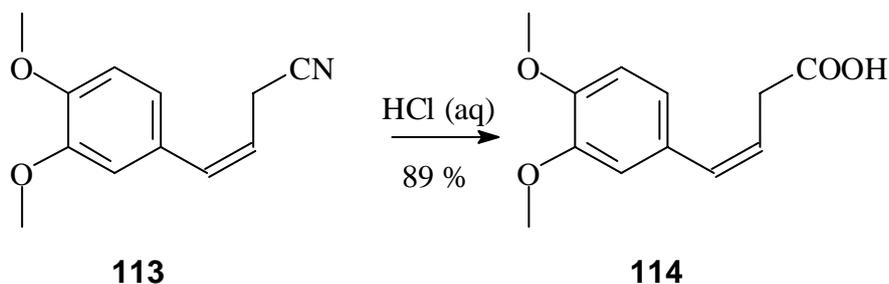


Das nach 42stündiger Kochzeit erhältliche Salz kann durch Umkristallisation aus Diethylether rein gewonnen werden.

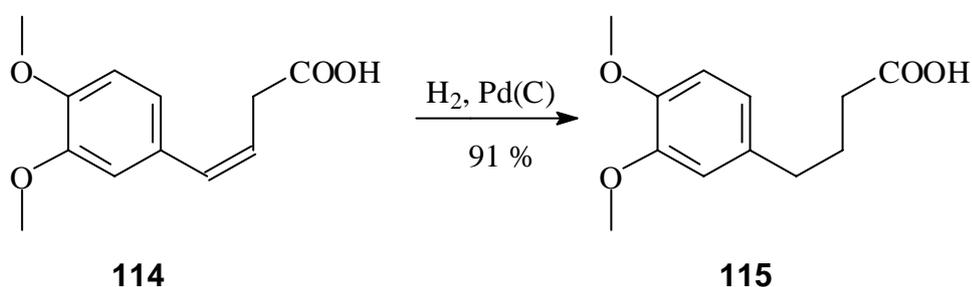
Die Wittig-Reaktion mit 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**112**) gelingt daraufhin mit Natriumhydrid als Base<sup>[85]</sup>. Das zunächst verwendete Lösungsmittel Dichlormethan lieferte eine Ausbeute von nur 16 %. Daher wurde das Lösungsmittel gewechselt. Durch Verwendung von Tetrahydrofuran konnte die Ausbeute um mehr als 60 % auf dann 26 % gesteigert werden.



Die folgende saure Hydrolyse des Nitrils **113** verläuft nach zwölfstündiger Kochzeit in 89%iger Ausbeute. Das Produkt fällt beim Abkühlen aus und kann für höhere Reinheitsansprüche aus Benzol umkristallisiert werden.

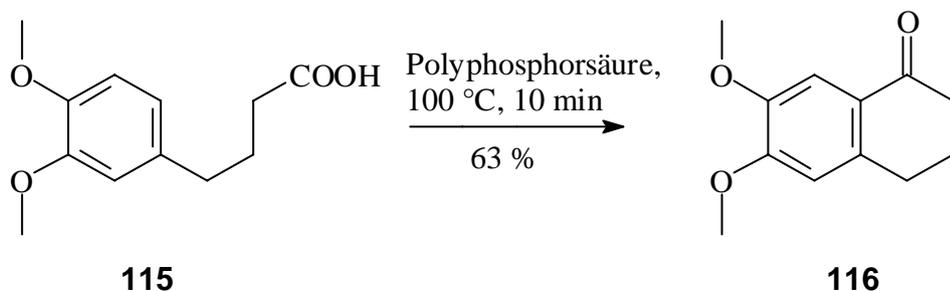


Es schließt sich die katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohlenstoff in Eisessig an. Auch hier sind reproduzierbar hohe Ausbeuten erhältlich und (**115**) kann durch Umkristallisation aus Cyclohexan:n-Pentan = 1:1 gereinigt werden.

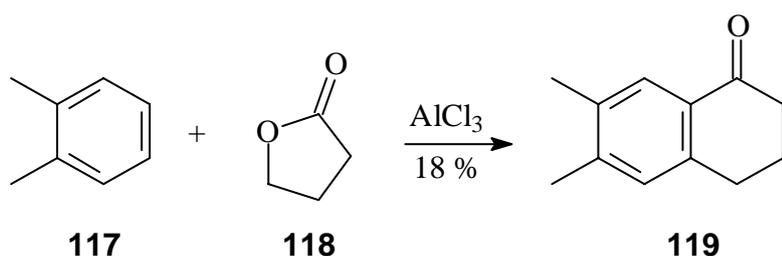


*Cyclisierung der Carbonsäure **115** und Aufbau des Lactons (Schema 15, S. 54)*

Im Gegensatz zur Synthese des Cyclopentanderivats (Kap. 2.3.5.2 und 2.3.5.3) kann hier bei der Synthese des Cyclohexanderivats eine deutlich verbesserte Ausbeute beobachtet werden. Dies kann bei angenommener gleicher Ringschlusswahrscheinlichkeit auf die etwas niedrigere Ringspannung im Cyclohexanderivat zurückführbar sein.



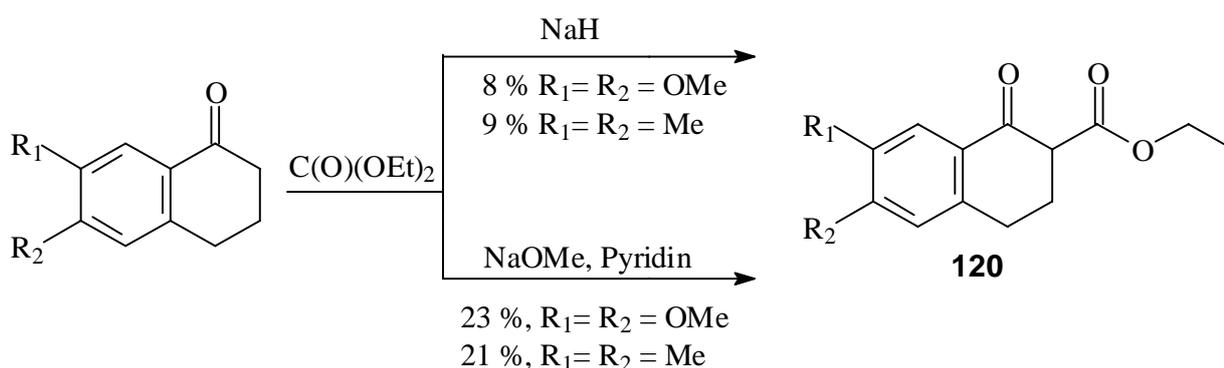
Alternativ kann direkt aus *o*-Xylol (**117**) und  $\gamma$ -Butyrolacton (**118**) der Ringschluss realisiert werden<sup>[86]</sup>.



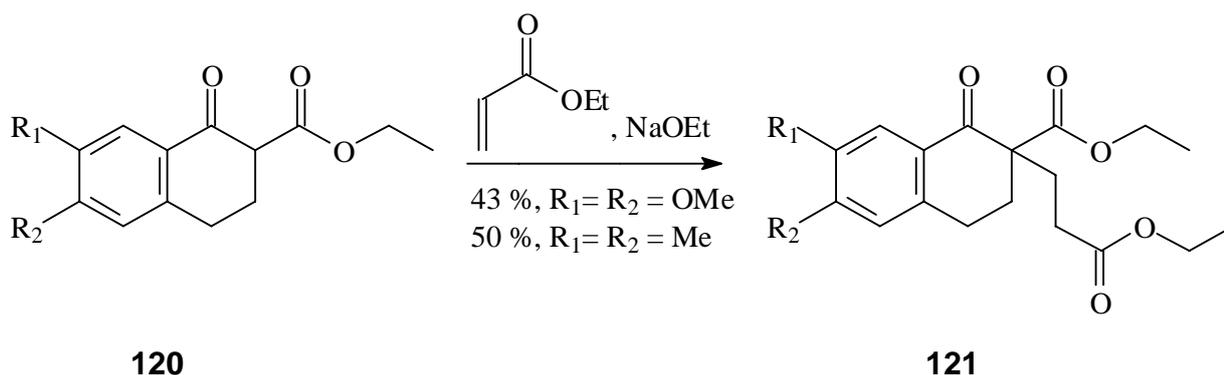
In Abhängigkeit von den benötigten Substituenten (-CH<sub>3</sub> oder -OCH<sub>3</sub>) wird also die eine oder andere Synthese (Wittig oder via  $\gamma$ -Butyrolacton) durchgeführt.

Angeichts der relativ geringen Ausbeuten (insbesondere bei der Wittig-Variante verbleiben von 1.0 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd lediglich 0.16 g Dimethoxytetralon **116** werden zur Charakterisierung der folgenden dem Ablauf nach bekannten Synthesen lediglich <sup>1</sup>H-NMR-Spektren herangezogen. Da sich die Synthesen überdies für beide Edukte **116** und **119** gleichen, werden sie hier parallel behandelt.

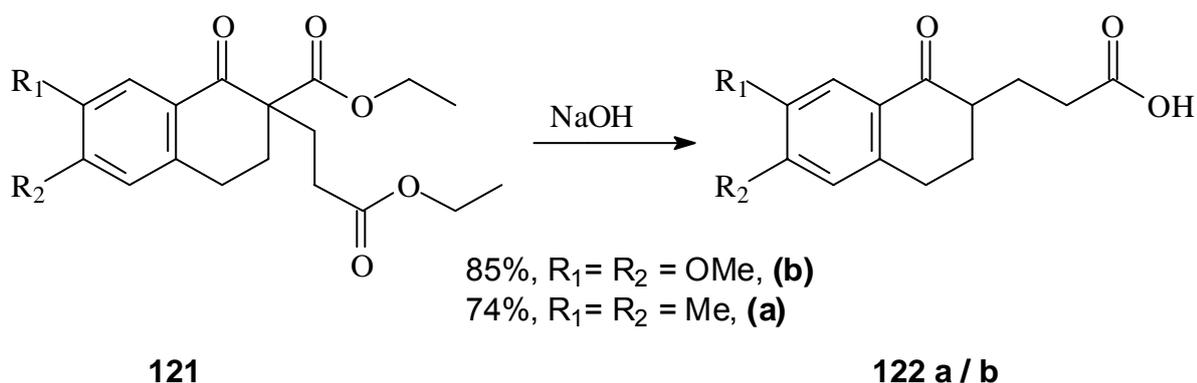
Um die Acidität der zur Ketofunktion  $\alpha$ -ständigen H-Atome zu erhöhen, wird zunächst eine Ethoxycarbonyl-Gruppe eingeführt. Dies verläuft mit Natriumhydrid als Base in unbefriedigender 8%iger (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OMe) beziehungsweise 9%iger (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Me) Ausbeute. Arbeitet man dagegen in Pyridin und verwendet frisch synthetisiertes Natriumethanolat als Base, sind bessere Ausbeuten zu verzeichnen. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat:n-Hexan = 1:3 (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OMe) beziehungsweise Ethylacetat:n-Hexan = 1:4 (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Me)<sup>[87],[89]</sup>.



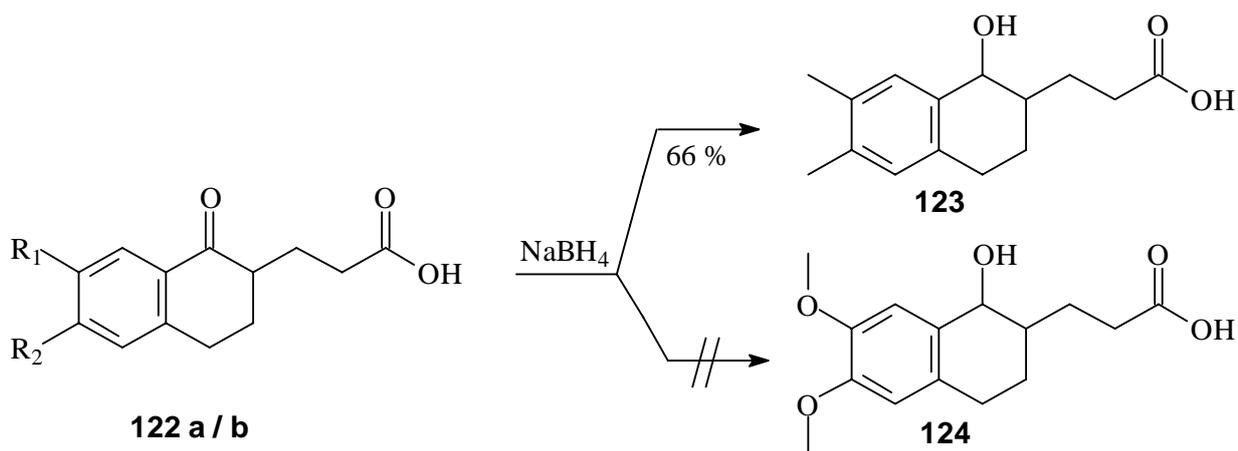
Es schließt sich die eigentliche Einführung von Acrylsäureethylester durch eine Michael-Addition an. Als Base dient hier frisch hergestelltes Natriumethanolat und die Aufreinigung erfolgt wiederum durch Säulenchromatographie (stationäre und mobile Phase analog der obigen Synthese)<sup>[83],[89]</sup>.



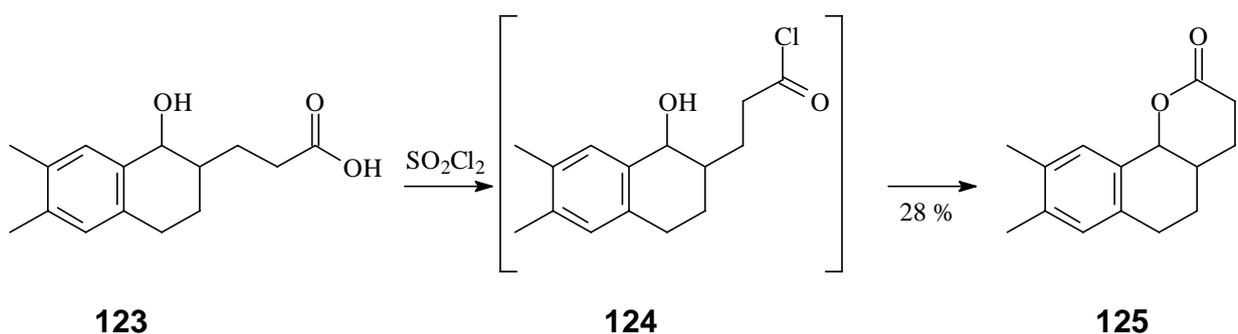
Beide Ester werden dann basisch hydrolysiert und Kohlendioxid wird abgespalten. Die Umkristallisierung aus Wasser – wie sie laut Literatur<sup>[89]</sup> erfolgen sollte – führt hier nicht zum Erfolg. Stattdessen kann aber aus Ethanol und in der Siedehitze unter Zugabe von Benzol eine Fällung erreicht werden. Dieses Verfahren eignet sich für beide Verbindungen<sup>[90],[91]</sup>.



Die nachfolgende Reduktion mit Natriumborhydrid kann nur mit dem dimethylsubstituierten Edukt **122 a** realisiert werden<sup>[92]</sup>. Verbindung **122 b** reagiert nicht beziehungsweise kann nicht isoliert werden – was unter Umständen auch auf die sehr geringe Eduktmenge (30 mg, 0.10 mmol) zurückgeführt werden kann.

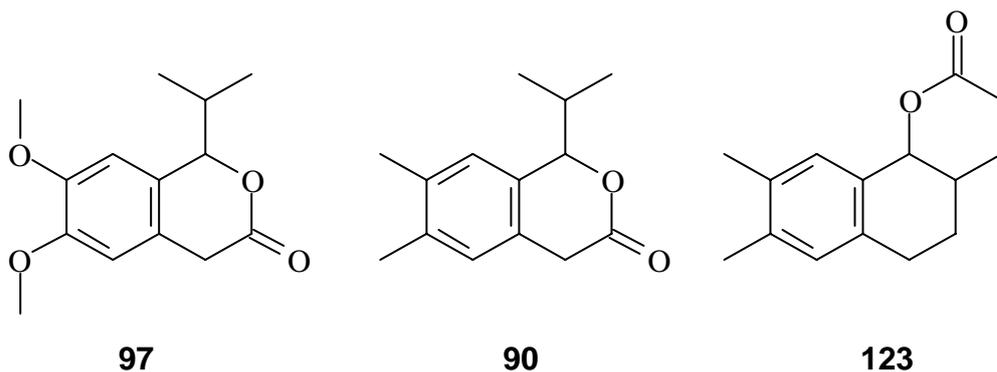


Der Alkohol **123** dagegen lässt sich gut durch Umkristallisation aus Ethanol rein gewinnen. Der abschließende Cyclisierungsschritt erfolgt dann ausschließlich mit **123** indem dieses in Tetrachlormethan gelöst, mit Thionylchlorid versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt wird. Die Aufreinigung erfolgt wiederum durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat)<sup>[83]</sup>.

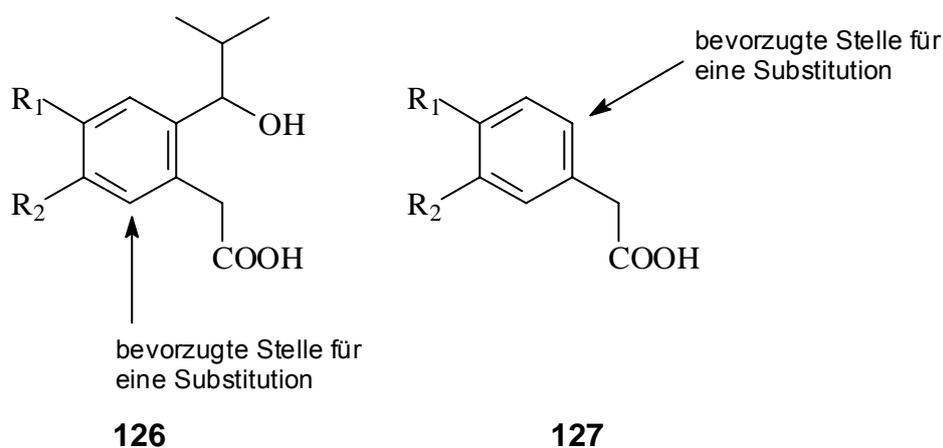


#### 2.2.6.6. Die Nitrierungsproblematik

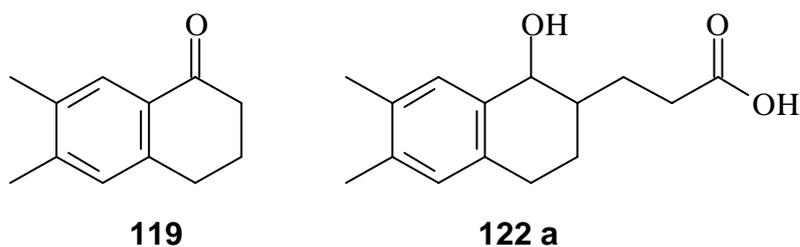
Wie bereits erwähnt, wurde die Nitrierung der Modellverbindungen **62** und **63** zunächst hinten angestellt. Vorarbeiten<sup>[69],[70]</sup> deuten bereits darauf hin, dass die Einführung einer Nitrogruppe an geeigneter Stelle im Aromaten erhebliche Probleme bereiten kann. Nachdem im Rahmen dieser Arbeit ein Syntheseweg für die *E*- und *Z*-fixierten Verbindungen **97** und **90** beziehungsweise **123** gefunden werden konnte, stellt sich nunmehr die Frage, an welcher Stelle eine Nitrierung versucht werden kann.



Bei der *E*-fixierten Verbindung **90** und **97** erscheint lediglich Intermediat **126** als geeignetes Edukt für eine Nitrierung. Allerdings kann aufgrund sterischer Überlegungen hier mit einem Nitrierungsprodukt *ortho*-ständig zur Methoxy- (bzw. Methyl-) und Acetatgruppe gerechnet werden. Die Vorstufe von **126** – Verbindung **127** – wiederum ist nicht geeignet, da hier eine Nitrierung in *ortho*-Position zum Acetatrest zu erwarten ist.



Bei der *Z*-fixierten Verbindung werden Nitrierungen mit Verbindung **119** und **122 a** versucht. Eine Nitrierung des Lactons hat sich im Vorfeld bereits als nicht durchführbar erwiesen<sup>[69]</sup>.



Als Nitrierungsreagenzien stehen neben der herkömmlichen Nitriersäure noch Acetylnitrat, Oxidation einer Amino-Gruppe oder – Sandmeyer-analog – Substitution mit  $\text{Cu(I)NO}_2$  zur Verfügung. Vorarbeiten<sup>[69]</sup> zeigten allerdings, dass lediglich die Nitrierung mit Nitriersäure wenigstens ansatzweise (Ausbeuten um 4% für die direkte Nitrierung von Tetralon) erfolgreich zu sein verspricht. Die Nitrierungsversuche wurden analog zu **Versuch 44** durchgeführt und sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tab. 3: Zusammenstellung der durchgeführten Nitrierungen.

Edukt	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Befund
<b>126</b> ( $R_1 = R_2 = \text{Me}$ )	50 mg (0.21 mmol), 0.20 ml $\text{H}_2\text{SO}_4$ / 0.10 ml $\text{HNO}_3$	-10 °C / 3 h	Keine Reaktion
<b>127</b> ( $R_1 = R_2 = \text{OMe}$ )	1.0 g (5.1 mmol), 1.5 ml $\text{H}_2\text{SO}_4$ / 1.0 ml $\text{HNO}_3$	-5 °C / 4 h	Keine Reaktion
<b>119</b>	1.0 g (5.7 mmol), 1.5 ml $\text{H}_2\text{SO}_4$ / 1.0 ml $\text{HNO}_3$	-10 °C / 4 h	Keine Reaktion
<b>122 a</b>	50 mg (0.20 mmol), 0.20 ml $\text{H}_2\text{SO}_4$ / 0.10 ml $\text{HNO}_3$	-10 °C / 4 h	Keine Reaktion

Bei allen Reaktionen ist keine Nitrierung realisiert worden – auch nicht in anderen als den gewünschten Positionen. Bei allen verwendeten Edukten konnte keine Trennung der Reaktionsprodukte durch Destillation oder Umkristallisation erreicht werden. Bei neuen Synthesen ist sicherlich die Säulenchromatographie die Aufreinigungsmethode der Wahl. Es wurden bei den Synthesen mit allen vier Edukten die in Tabelle 4 zusammengestellten Laufmittelkombinationen versucht (jeweils mit Kieselgel als stationärer Phase). Und auch hier konnte keine Trennung beobachtet werden.

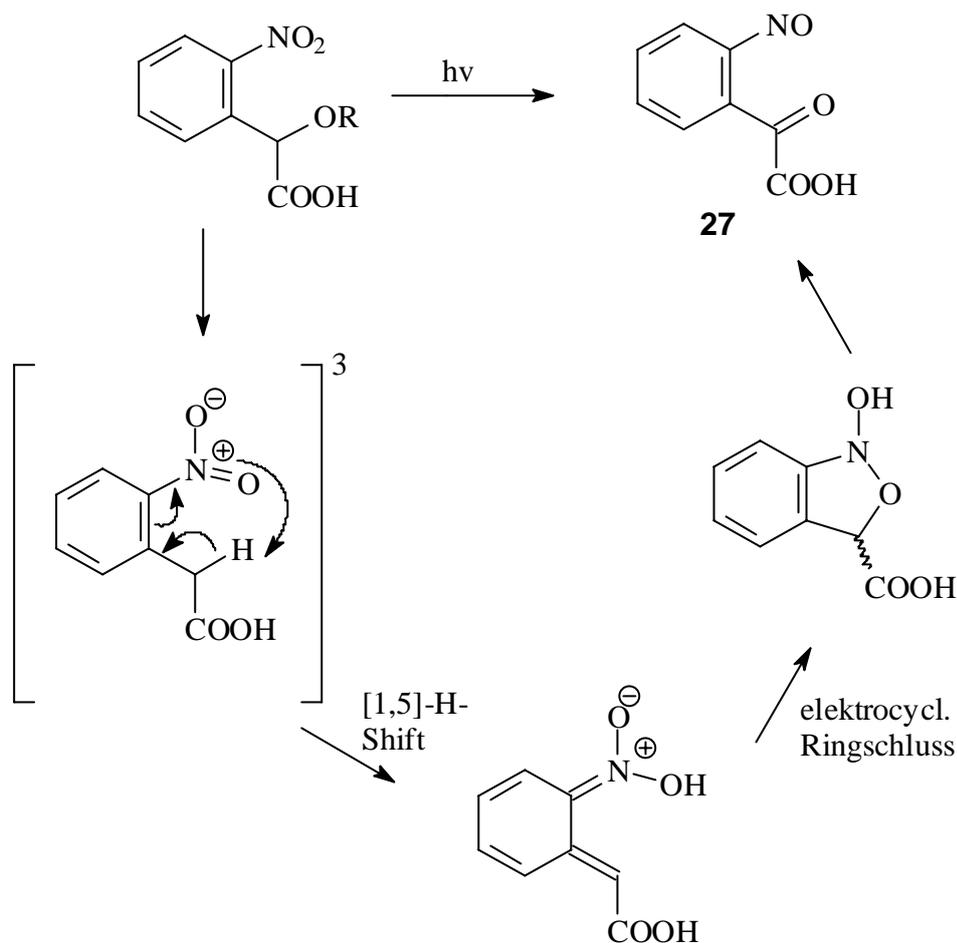
---

Tab. 4: Laufmittelkombinationen zur säulenchromatographischen  
Aufreinigung der Nitrierungsreaktionen.

Laufmittel	Kombinationen
Ethylacetat : Ethanol	1:0 1:1 0:1
Ethylacetat : n-Hexan	5:1 2:1 1:1 1:2 1:5 0:1
Ethylacetat : Chloroform	1:1 0:1

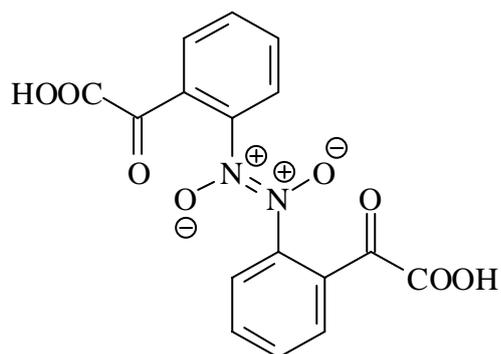
#### 4.2.7 Syntheseplanung für *o*-Nitrosophenyl-2-oxoessigsäure (**27**)

Wie in Kap. 2.3.4. ausgeführt, sind substituierte 1-(*o*-Nitrosophenyl)-2-oxoalkyl- oder -acyl-Verbindungen als Produkte der Photolyse von *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppen angenommen. Bei der Photolyse dieser Schutzgruppen ist demnach als Produkt 2-(*o*-Nitrosophenyl)-2-oxoessigsäure (**27**) zu erwarten (vergl. Schema 18).

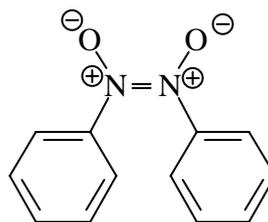


Schema 18: Vereinfachter Photolysemechanismus.

Für eine analytische Charakterisierung ist es wünschenswert, diese Verbindung in laborüblichen Mengen verfügbar zu haben. Die *E/Z*-Isomerie des Dimers von (**27**) ist zudem prinzipiell interessant für eine  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchung (vergleiche hierzu die Ausführungen zum  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Nitrosobenzoesäure weiter unten).

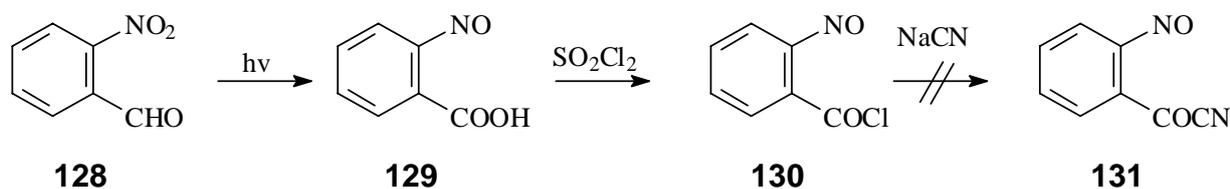


**27, E**



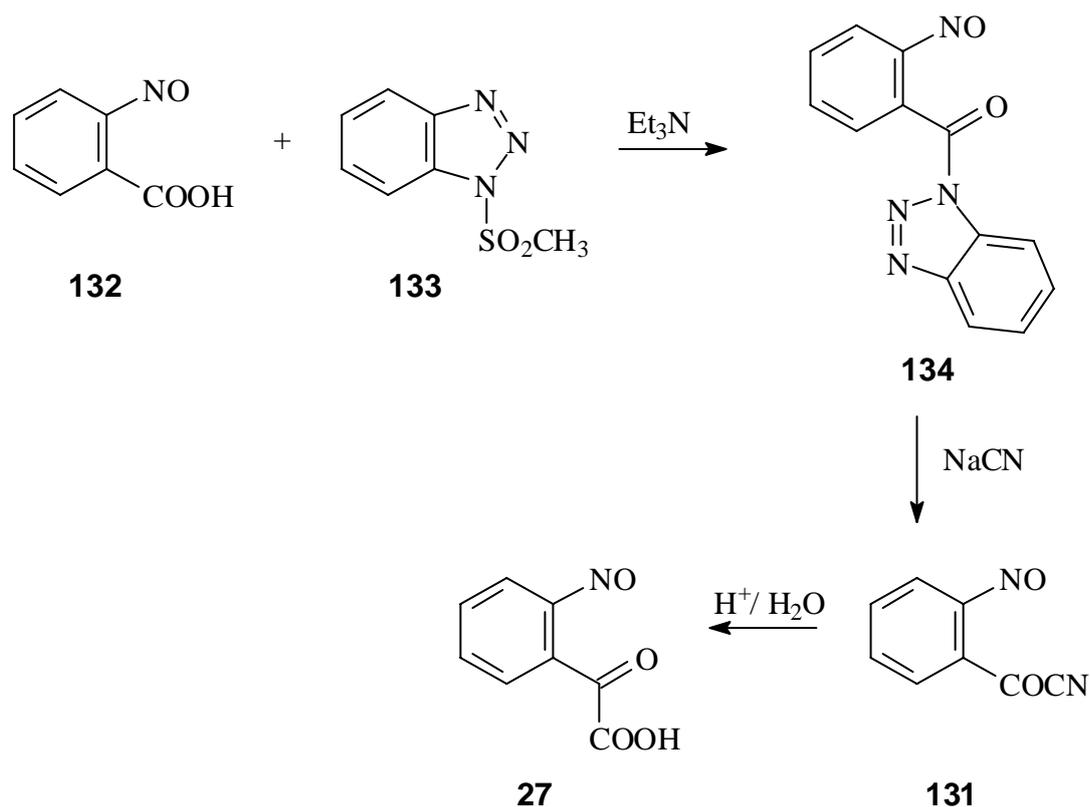
**27, Z**

Ein theoretisch einfacher Weg Molekül **27** darzustellen ist die anfängliche Synthese der *o*-Nitrosobenzoesäure (**129**) aus *o*-Nitrobenzaldehyd (**128**), anschließender Überführung der Carbonsäure **129** ins Carbonsäurechlorid **130**, Kettenverlängerung mit Cyanid und abschließender Hydrolyse. Leider hat sich die Synthese des Nitrils (**131**) als nicht durchführbar erwiesen<sup>[68]</sup>.



Schema: 19: Vorausgegangener Syntheserversuch für Zielmolekül (**27**).

Es wird daher alternativ zur Synthese des Carbonsäurechlorids die Synthese eines Nitrosobenzylbenzotriazols<sup>[93]</sup> **134** versucht um dann analog mit Natriumcyanid zu substituieren um anschließend sauer zu hydrolysieren.

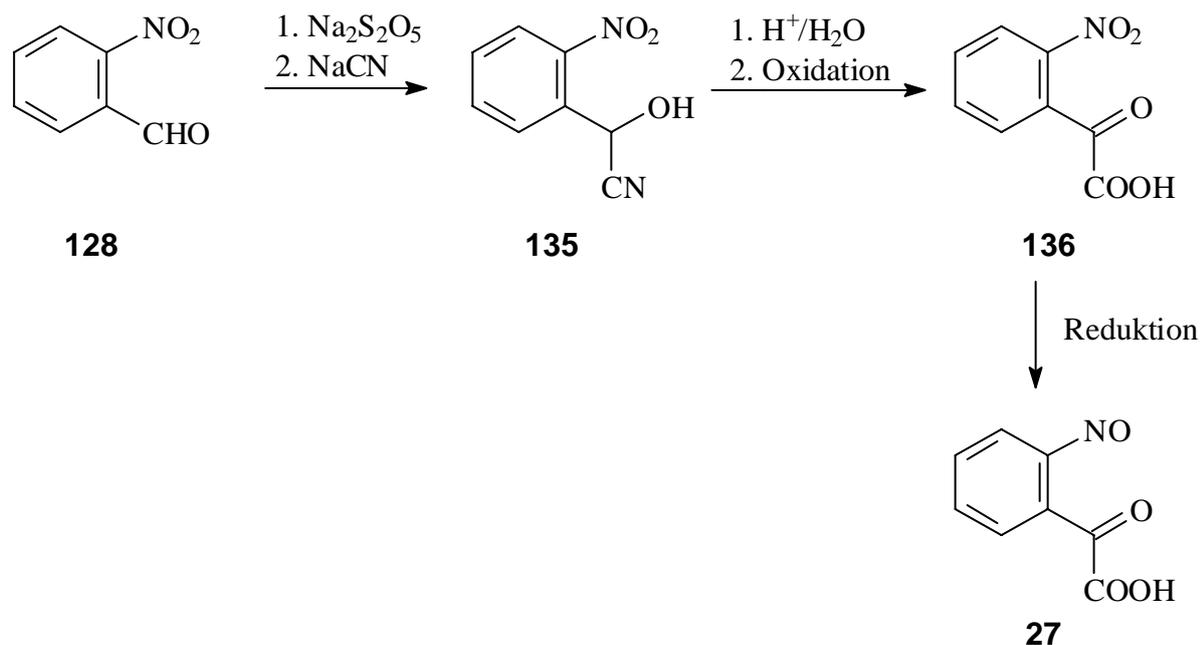


Schema 20: Variante zur Synthese der Nitrosoverbindung.

Um die Synthese allgemein auf ihre Brauchbarkeit zu überprüfen (eine Nitrilsynthese über ein Benzotriazolderivat ist noch nicht literaturbekannt), wird parallel eine analoge Synthese, von Benzoesäure ausgehend, durchgeführt.

Alternativ kann der Versuch unternommen werden, die Seitenkette vollständig aufzubauen und in einem späteren Schritt die Nitrosogruppe einzuführen.

Hierfür kann von *o*-Nitrobenzaldehyd (**128**) ausgegangen werden. Dieses wird mit Natriumdisulfit und anschließend mit Natriumcyanid zunächst zum Cyanhydrin (**135**) umgesetzt. Nach der Hydrolyse folgt dann Oxidation der Hydroxyl- zur Ketogruppe und anschließend Reduktion der Nitro- zur Nitrosogruppe (Schema 21).



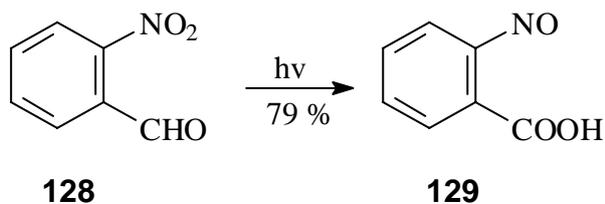
Schema 21: Synthese durch Aufbau der Seitenkette.

Eine Schwierigkeit bei beiden letztgenannten Varianten ist die selektive Reduktion der Nitro- zur Nitrosogruppe. Denn einerseits kann neben der Nitrogruppe ebenfalls die Keto- und die Carboxylgruppe reduziert werden. Hierfür ist unter Umständen die Einführung einer Schutzgruppe erforderlich. Andererseits muss die Reduktion der Nitrogruppe bei der Nitrosogruppe gestoppt und also eine weitere Reduktion zur Aminogruppe verhindert werden.

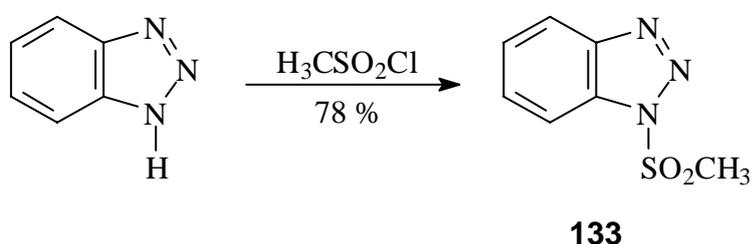
### 2.2.7.1 Synthesebeiträge für die o-Nitrosophenylacetic acid (27)

#### *Synthese über das Benzotriazolderivat.*

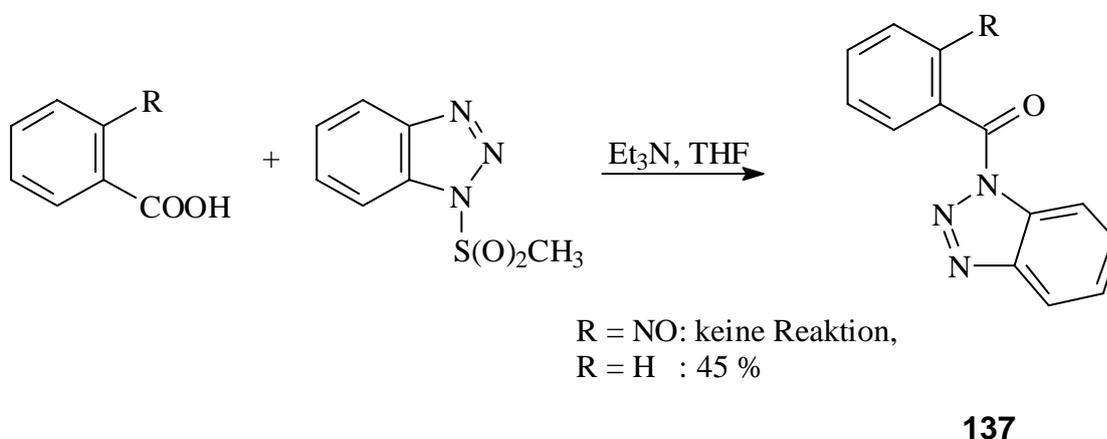
Zunächst wird durch mehrtägiges Belichten von o-Nitrobenzaldehyd (128) mit einer UV-Lampe die o-Nitrosobenzoessäure (129) in 79%iger Ausbeute synthetisiert und aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute ist gegenüber der Literatúrausbeute<sup>[117]</sup> (44 %) wesentlich verbessert, weil die UV-Lampe schräg oberhalb des Kolbens angebracht worden ist und daher eine durchgehende Belichtung ermöglicht worden ist. Vorhergehende Ansätze konnten an diese Ausbeute nicht heran, weil die sich das gebildete Produkt auf der Kolbeninnenseite abscheidet und die Bestrahlung behindert.



Parallel wird das Methylsulfonylbenzotriazol (**133**) synthetisiert<sup>[93]</sup>. Dieses kann problemlos in einer 18stündigen Reaktion von Benzotriazol und Methylsulfonylchlorid in Pyridin/Toluol bei Raumtemperatur dargestellt und aus Benzol umkristallisiert werden.



Als nächstes wird der Kopplungsschritt aus den beiden Komponenten **129** und **133** unternommen. Außerdem wird die Parallelsynthese mit Benzoesäure unternommen. Die Synthese wird dabei streng nach der Literaturvorschrift durchgeführt und funktioniert mit *o*-Nitrosobenzoesäure **129** nicht, wenn dagegen Benzoesäure als Edukt verwendet wird, kann **137** in 45%iger Ausbeute isoliert und aus Benzol umkristallisiert werden.



Um Produkt **137** mit *o*-Nitrosogruppe zu erhalten, werden die in Tabelle 5 zusammengestellten Varianten versucht.

Tab. 5: Varianten zur Darstellung von *N*-(2-Nitrosophenyl)benzotriazol.

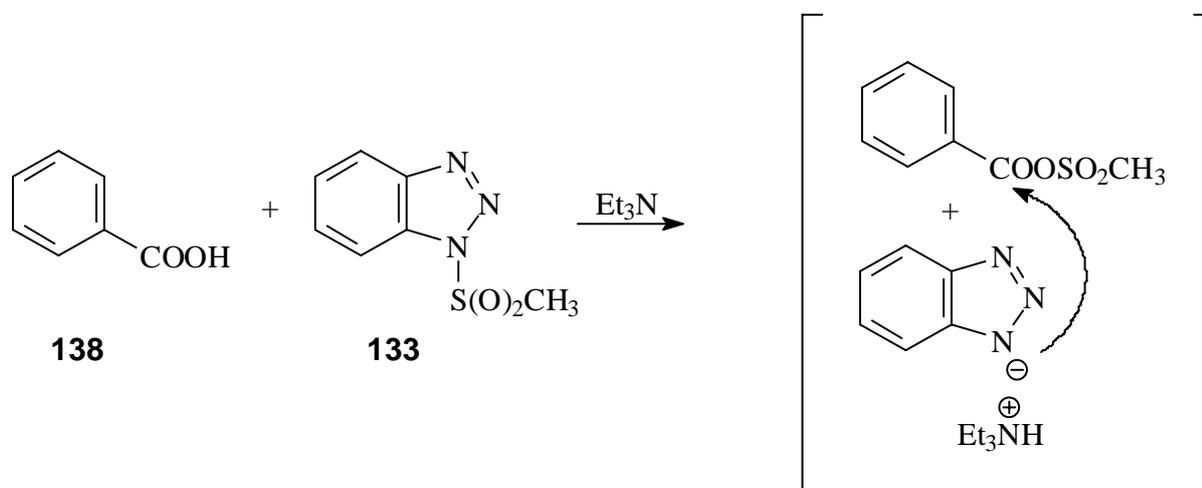
Ansatz*	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Befund**
6.0 mmol <i>o</i> -Nbs, <sup>***</sup> 6.0 mmol Mbt <sup>***</sup>	30 ml THF	8.0 mmol Et <sub>3</sub> N, 18 h Rückfluss	Zersetzung
6.0 mmol <i>o</i> -Nbs, 6.0 mmol Mbt	30 ml THF (abs)	8.0 mmol Et <sub>3</sub> N, 18 h Rückfluss, Apparatur sekuriert, Synthese unter N <sub>2</sub> .	Zersetzung
6.0 mmol <i>o</i> -Nbs, 6.0 mmol Mbt	30 ml DMSO	6.0 mmol Et <sub>3</sub> N, 7h Rückfluss, 18 h RT	Zersetzung
6.0 mmol <i>o</i> -Nbs, 6.0 mmol Mbt	30 ml DMSO	6.0 mmol Et <sub>3</sub> N, 20 h RT	Zersetzung
6.0 mmol <i>o</i> -Nbs, 6.0 mmol Mbt	30 ml Ethylenglycol	6.0 mmol Et <sub>3</sub> N, 20 h RT	Zersetzung

\* *o*-Nbs = *o*-Nitrosobenzoesäure (**129**), Mbt = *N*-Methylsulfonylbenzotriazol (**133**).

\*\* Die Auswertung der jeweiligen Ansätze erfolgt mittels GC-MS.

\*\*\* Dies entspricht dem Literaturansatz.

Die Verwendung von polaren Lösungsmitteln erschien sinnvoll, da ein intermediär auftretendes (Kontakt)-Ionenpaar angenommen wird<sup>[93]</sup> (Schema 22) und dieses in polaren Lösungsmitteln stabilisiert werden dürfte.

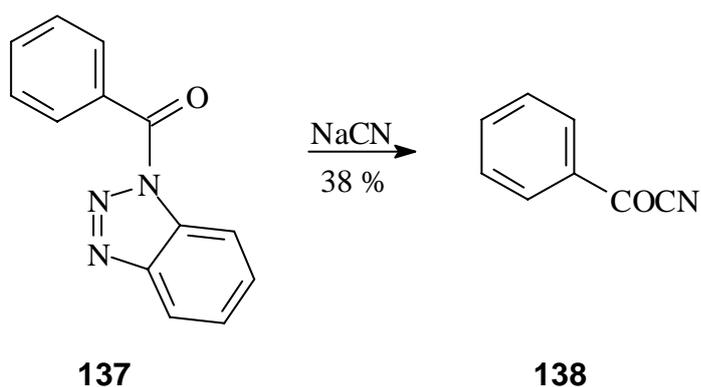


Schema 22: Angenommene ionische Zwischenstufe.

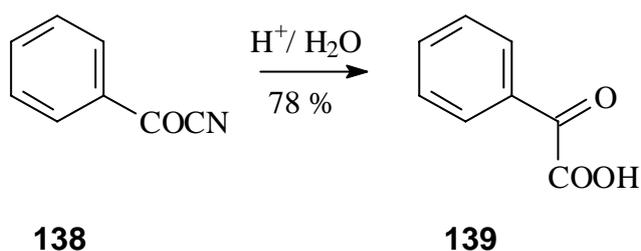
---

Nachdem also die Synthese mit *o*-Nitrosobenzoessäure (**129**) bereits in der zweiten Stufe scheiterte, wurde die restliche Synthese lediglich mit Benzoesäure als Edukt durchgeführt.

Es wird also weiterhin mit Natriumcyanid kettenverlängert. Dieses geschieht in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur über Nacht. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1). Erstmals ist damit die Synthese eines Nitrils auf diesem Weg gelungen.



Es wird nun noch eine saure Hydrolyse (8 h Rückfluss) durchgeführt. Die Carbonsäure fällt während des Abkühlens aus der sauren Lösung aus. Aufgrund der geringen Menge wird auf eine weitere Reinigung verzichtet.

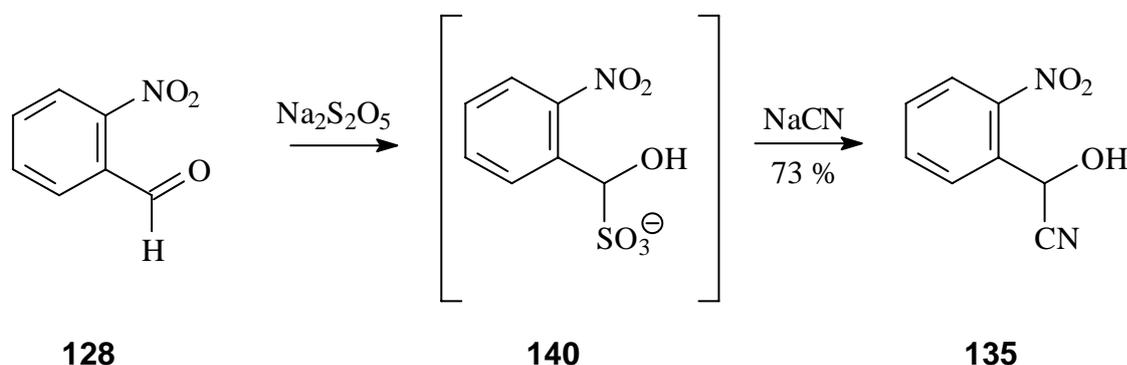


Es konnte also die Brauchbarkeit des Benzotriazols für die Einführung einer Nitril-Gruppe gezeigt werden. Leider funktioniert diese Synthese nicht, wenn in Anwesenheit einer Nitroso-Gruppe in *ortho*-Position gearbeitet wird.

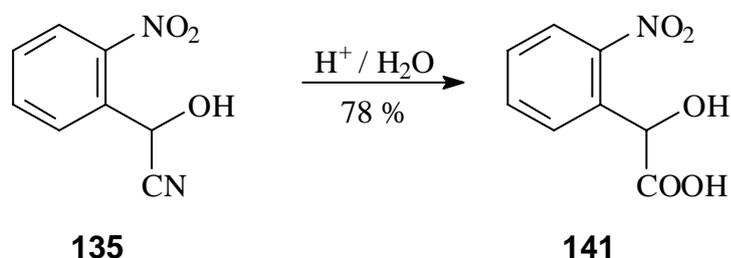
---

Synthese durch Aufbau der Seitenkette (21, S. 68).

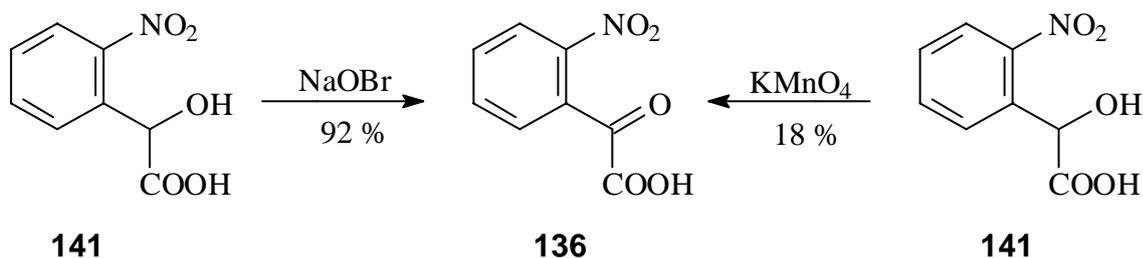
Ausgehend von o-Nitrobenzaldehyd **128** wird zunächst mit Natriumdisulfit in wässriger Lösung ein Bisulfit-Addukt **140** erhalten und sofort mit Natriumcyanid zum Cyanhydrin umgesetzt<sup>[94]</sup>.



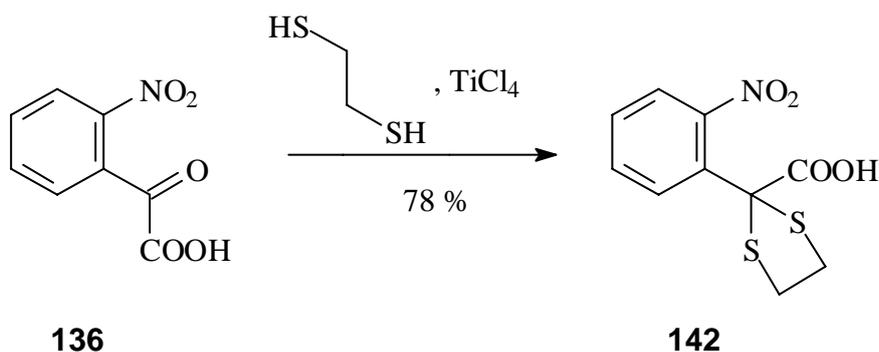
Die anschließende saure Hydrolyse liefert die Nitromandelsäure (**141**) in 87%iger Ausbeute<sup>[95]</sup>. Die Säure fällt beim Abkühlen des Reaktionsansatzes in guter Reinheit aus und muss anschließend lediglich bei  $10^{-3}$  mbar getrocknet werden.



Die Oxidation kann reproduzierbar nunmehr mit Natriumhypobromid in basischer Lösung in 92%iger Ausbeute erfolgen<sup>[96]</sup>. Eine Oxidation mit Kaliumpermanganat ist ebenfalls möglich, jedoch ist hier eine teilweise Weiteroxidation unter Abspaltung von Kohlendioxid bis zur Nitrobenzoesäure zu beobachten. In jedem Fall sollte bei Verwendung von Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel<sup>[97]</sup> nach beendeter Reaktion und vor der reduktiven Desaktivierung des Kaliumpermanganats ein Ansäuern der Lösung durchgeführt werden. Dieses Vorgehen verhindert die Bildung des schwerlöslichen Braunsteins ( $\text{MnO}_2$ ) durch Reduktion des Permanganats zu  $\text{Mn(II)}$  und erleichtert somit die Aufarbeitung. In jedem Fall kann das Produkt durch Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff rein gewonnen werden.

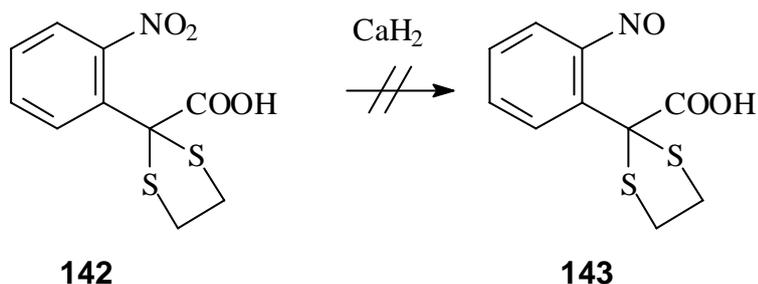


Bevor die Reduktion der Nitrogruppe stattfinden kann, muss zunächst die Keto-Gruppe mit einer Schutzgruppe versehen werden. Bei der vorgesehenen Reduktion ist eine Schutzgruppe für die Carboxylgruppe nicht erforderlich, da für alle infrage kommenden Reduktionsmittel das Reduktionspotential nicht ausreicht, um die Carboxylgruppe anzugreifen<sup>[98]</sup>. Als Schutzgruppe für die Ketofunktion kann das 1,2-Ethandithiol verwendet werden<sup>[99]</sup>. Das Dithiolan **142** kann mittels eines Titan(IV)chlorid-Lewis-katalysators in Dichlormethan durch 20-stündiges Rühren bei Raumtemperatur synthetisiert werden. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan).



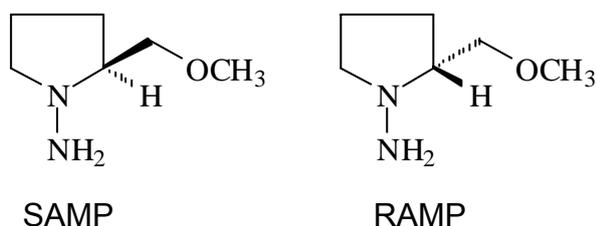
Um die Reduktion der Nitrogruppe zur Nitroso-Gruppe durchzuführen wird in der Literatur Calciumhydrid verwendet<sup>[100]</sup>. Die Autoren nahmen als Edukt Nitrobenzol und erhielten nach vier Stunden unter Rückfluss in Cyclohexan Nitrosobenzol als Produkt. Es wurde daher zunächst Cyclohexan über Calciumhydrid getrocknet und sodann Verbindung **142** im wasserfreien Cyclohexan suspendiert, eine doppelte molare Menge Calciumhydrid zugegeben und diese Suspension vier Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Dann wurde das überschüssige Calciumhydrid vorsichtig mit Wasser und dann mit verdünnter Salzsäure deaktiviert und die organische Phase von der sauren wässrigen Phase getrennt. Der Versuch einer anschließenden säulenchromatographischen Trennung (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat : Eisessig = 30 : 20 : 1) schlug jedoch fehl und es konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden.



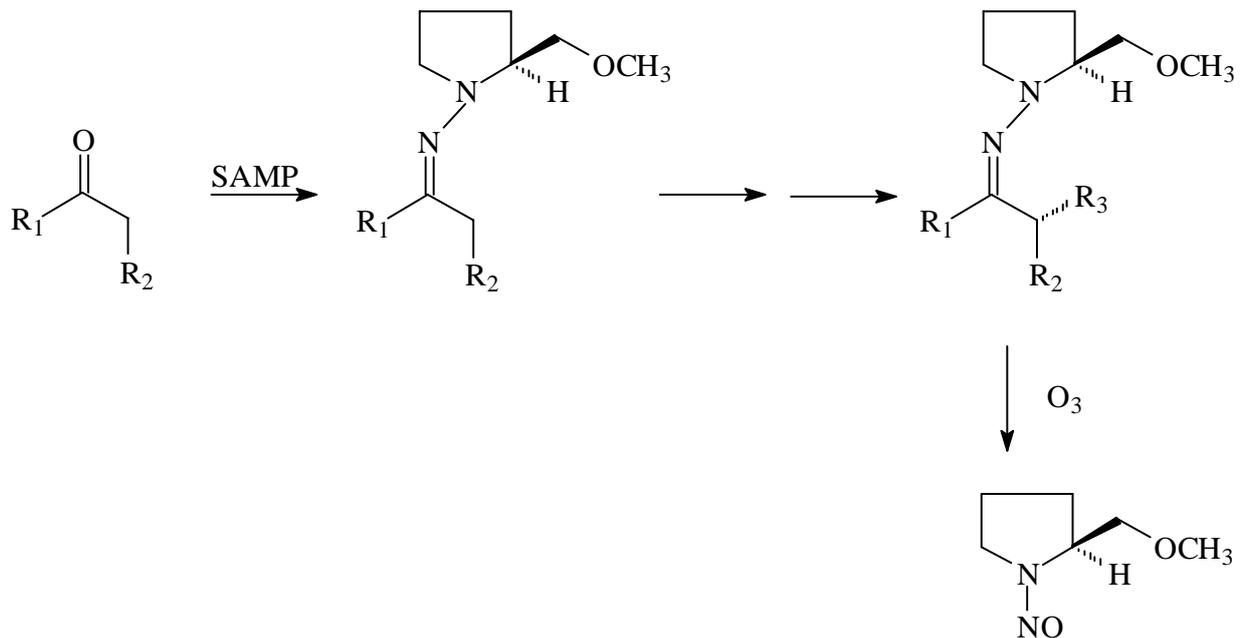
### 2.2.7.2 Abschließende Bemerkungen

Für zukünftige Arbeiten ist eine weitere Synthesevariante in die Diskussion geraten<sup>[101]</sup>. Diese soll hier kurz umrissen werden. Ausgangspunkt der Überlegung ist die Verwendung von [(S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin] („SAMP“) und [(R)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin] („RAMP“) als chirale Hilfstoffe bei der asymmetrischen  $\alpha$ -Alkylierung von Ketonen und Aldehyden.

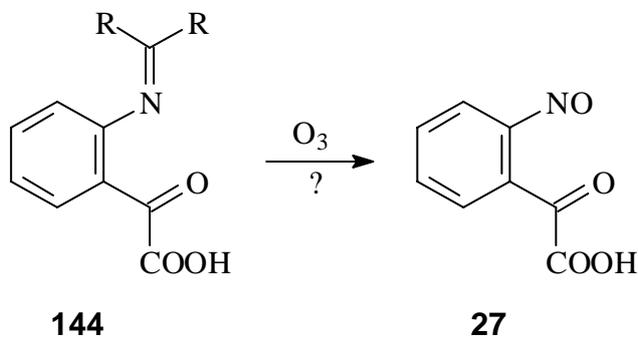


Mit diesen können diastereomere Imine synthetisiert und nach ihren verschiedenen physikalischen Eigenschaften getrennt werden. Die Abspaltung von SAMP bzw.

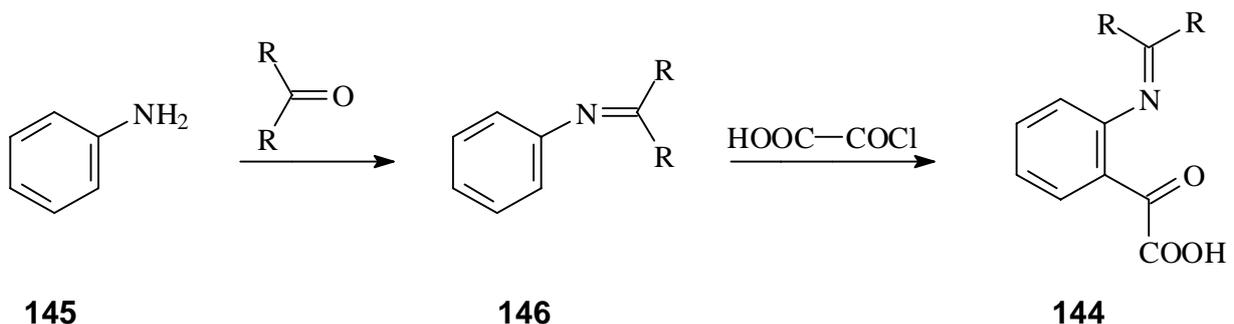
RAMP erfolgt dann beispielsweise ozonolytisch unter Ausbildung eines Nitrosopyrrolidins<sup>[72]</sup>.



Analoges Vorgehen müsste dann hier über eine – leicht darstellbare – Schiffsche Base erfolgen.



Das Synthesekonzept könnte dann folgendermaßen aussehen: Die Schiffsche Base wird hergestellt und dann beispielsweise über eine Fiedel-Crafts-Acylierung die Seitenkette eingeführt. Abschließend erfolgt dann die oxidative Spaltung zur Nitrosoverbindung.



## 4.3 Struktur-Eigenschaftsbeziehungen der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe

### 2.3.1 Überblick

Ein Schlüsselschritt beim angenommenen Photolysemechanismus der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (Kap. 2.3.4) ist die sigmatrope [1,5]-H-Umlagerung des angeregten Zustands. Diese sollte gemäß den Woodward-Hoffman-Regeln antarafacial verlaufen. Aufgrund mangelnder Orbitalüberlappung gilt jedoch allgemein, dass diese bis einschließlich der [1,4]-Umlagerung nicht und die [1,5]-Umlagerung nur schwer möglich ist<sup>[102]</sup>.

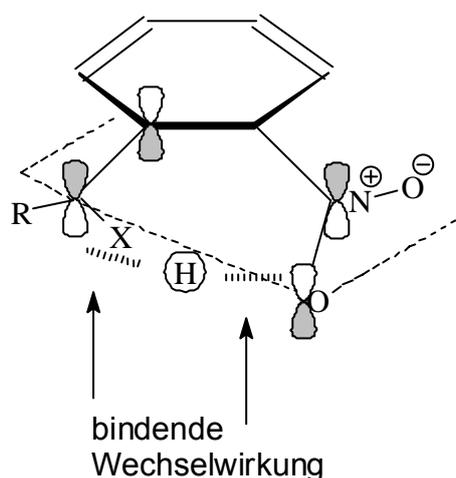


Abb. 3: Antarafacialer [1,5]-H-Shift bei photochemischer Anregung.

Diese Wasserstoff-Umlagerung erfolgt im Modellsystem innerhalb von 400 fs<sup>[119]</sup>. In Konkurrenz dazu tritt schnelle strahlungslose Desaktivierung auf. Für solch schnelle Reaktionen muss die allgemein akzeptierte Annahme, dass die Einstellung des Konformerengleichgewichts schnell gegen die anderen Prozesse ist, nicht notwendigerweise gelten.

Es soll daher berechnet werden, wie die Vorzugsgeometrie der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe aussieht, welche Konformere es gibt und wie sich dies auf die Umlagerung auswirken kann. Schließlich sollen diese Ergebnisse mit bereits gemessenen Quantenausbeuten – falls möglich – korreliert werden. Hierzu werden für bereits synthetisierte und vermessene<sup>[69]</sup> Modellverbindungen semiempirische MO-Berechnungen auf AM1-Niveau<sup>[103],[104]</sup> durchgeführt.

### 2.3.2 Rotamere der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe

Um die Konformere der *o*-Nitrobenzylverbindungen mit dem  $\alpha$ -Substituenten R = H, CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, COOH, Phenyl und *o*-Nitrophenyl und der Abgangsgruppe X = OEt, OAc, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>Ac und H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>Bu zu ermitteln, werden für alle Verbindungen (Abbildung 4) die entsprechenden Z-Matrizen aufgestellt und diese in der Weise gerechnet, dass die Abgangsgruppe X (X = OEt, OAc, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>Ac und H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>Bu) um die C-C- $\sigma$ -Bindung zwischen Aromat und C- $\alpha$  rotiert. Alle 5 ° wird dabei eine AM1-Rechnung durchgeführt, die Geometrie entlang der übrigen internen Koordinaten optimiert und die Standardbildungsenthalpie  $\Delta H_f$  in kcal/mol bestimmt.

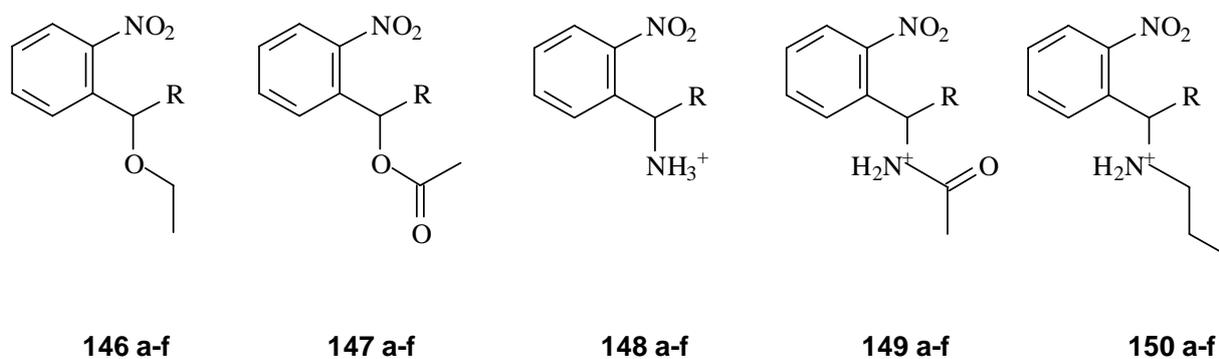


Abb. 4: Mit AM1 gerechnete Moleküle.

Tab. 6: Zuordnung der Reste R.

a	-H
b	-CH <sub>3</sub>
c	-COOCH <sub>3</sub>
d	-COOH
e	-Phenyl (Ph)
f	- <i>o</i> -NO <sub>2</sub> -Ph

---

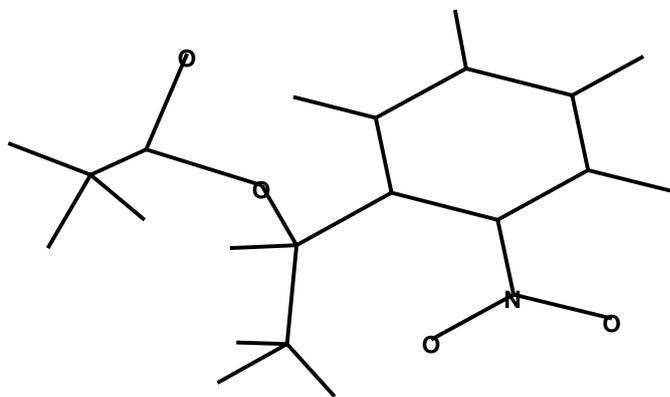
Exemplarisch sei an dieser Stelle die Matrix für die komplizierteste Verbindung **147 b** aufgeführt:

6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1.41	1	0	0	0	0	1	0	0
6	1.41	1	120	1	0	0	2	1	0
6	1.41	1	120	1	0	1	3	2	1
6	1.41	1	120	1	0	1	1	2	3
6	1.41	1	120	1	0	1	5	1	2
7	1.40	1	120	1	180	1	2	1	5
8	1.30	1	120	1	180	1	7	2	1
8	1.30	1	120	1	180	1	7	2	8
1	1.10	1	120	1	180	1	3	2	1
1	1.10	1	120	1	180	1	4	3	2
1	1.10	1	120	1	180	1	5	1	2
1	1.10	1	120	1	180	1	6	5	1
6	1.50	1	120	1	180	1	1	2	3
8	1.50	1	109	1	90	-1	14	1	2
6	1.50	1	109	1	120	1	15	14	1
8	1.50	1	90	1	270	1	16	15	14
6	1.40	1	120	1	90	1	16	15	17
1	1.10	1	109	1	90	1	18	16	17
1	1.10	1	109	1	180	1	18	16	17
1	1.10	1	109	1	270	1	18	16	17
1	1.10	1	109	1	120	1	14	1	15
6	1.40	1	109	1	195	1	14	1	15
1	1.10	1	109	1	90	1	23	14	1
1	1.10	1	109	1	180	1	23	14	1
1	1.10	1	109	1	270	1	23	14	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

---

Aus dieser resultiert die Ausgangsgeometrie von **147 b** (Abb. 5). Der Start-Dihedralwinkel beträgt hier  $90^\circ$  und wird durch zwei C-Atome im Aromaten, dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom und zugehörige C-O-Bindung (oder C-N-Bindung) aufgespannt.

a)



b)

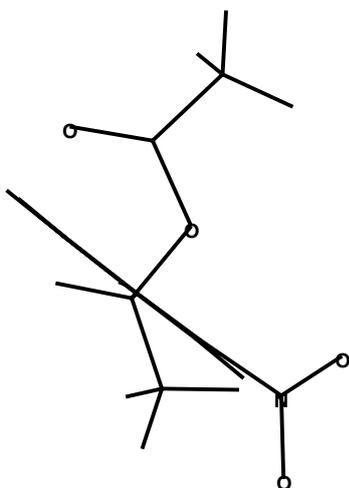


Abb. 5: a) Ausgangsgeometrie (Dihedralwinkel  $90^\circ$ ) der Verbindung **147 b** aus verschiedenen Blickwinkeln. b) zeigt die orthogonale Position von AcO<sup>-</sup> zur Aromatenebene.

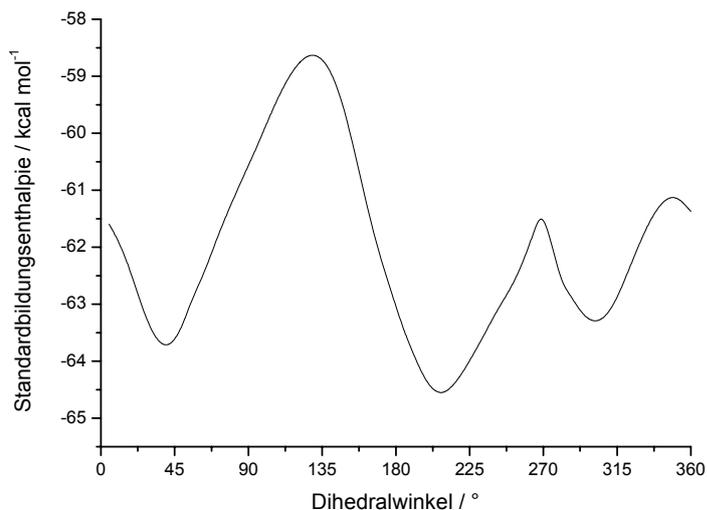
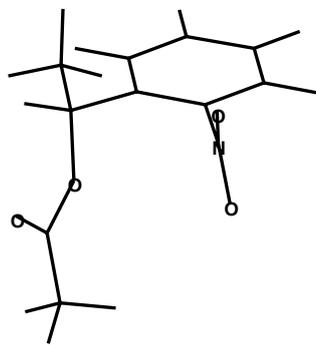


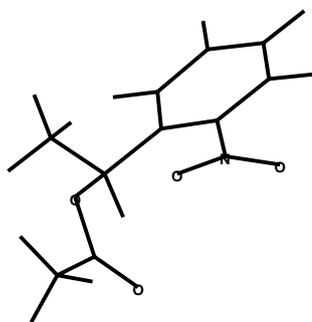
Abb.6: Standardbildungsenthalpie in Abhängigkeit vom Dihedralwinkel der Verbindung **147 b**.

Die Auftragung der gerechneten Standardbildungsenthalpien gegen den Dihedralwinkel liefert dann eine Energiekurve wie sie Abbildung 6 zeigt. Dies bedeutet, dass für einen Dihedralwinkel von 90 ° die Abgangsgruppe (hier AcO<sup>-</sup>) orthogonal zur Ebene des Aromaten steht und für einen Dihedralwinkel 0 ° in der Ebene des aromatischen Systems auf die Nitrogruppe zuweist.

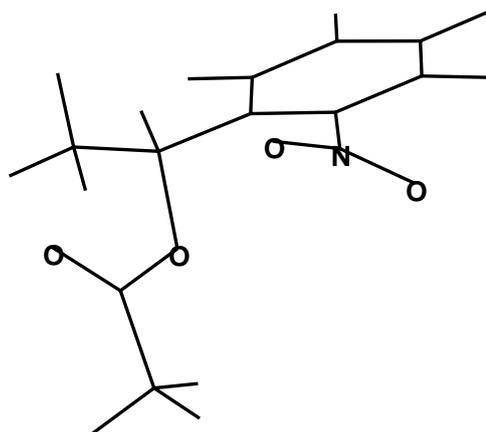
Verbindung **147 b** besitzt demnach drei Energieminima bei 40 °, 210 ° und 300 °, die entsprechenden Konformationsisomere stellen daher Konformere dar. Bei den Winkeln 130 °, 270 ° und 350 ° befindet sich **147 b** in den energetisch ungünstigsten Konformationen.



50 °



210 °

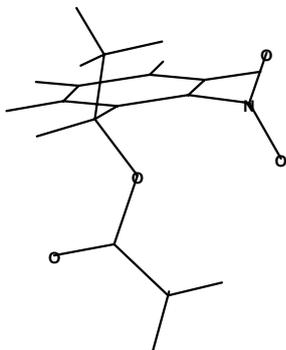


300 °

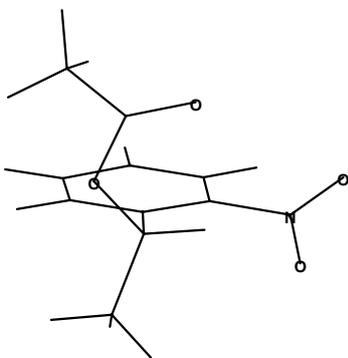
Abb. 7: Relative und absolute Minima der Standardbildungsenthalpie von **147 b**, absolutes Minimum bei 210 °.

---

a)



b)



c)

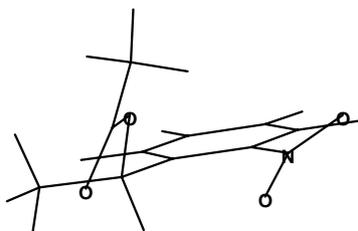


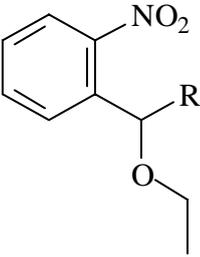
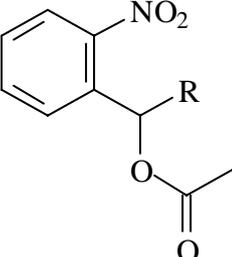
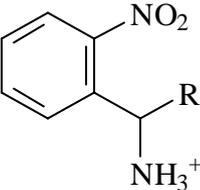
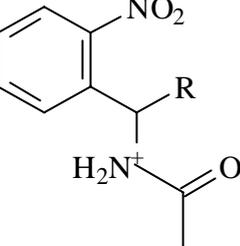
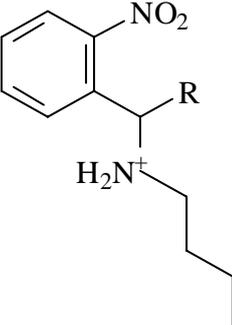
Abb. 8: Konformere von **147 b** unter besonderer Berücksichtigung der Stellung des wandernden Protons zur Nitrogruppe.

Analog wird bei allen Verbindungen vorgegangen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengestellt, absolute Minima sind fett hervorgehoben. Fast alle Verbindungen besitzen drei Minima. Ausnahmen stellen Verbindungen **148 b-e** bis **150 b-e** dar. Also jene Verbindungen, welche unter physiologischen Bedingungen geladen sind (Abb. 8). Bei allen übrigen Verbindungen sind folgende Tendenzen offensichtlich:

- Alle Minima liegen jeweils ungefähr bei der gleichen Konformation.

- 
- Das erste Minimum liegt zwischen  $40^\circ$  und  $90^\circ$ , das zweite zwischen  $150^\circ$  und  $210^\circ$  (meist das absolute Minimum) und das dritte zwischen  $300^\circ$  und  $320^\circ$ .
  - Die Maxima liegen entsprechend in den dazwischen liegenden Intervallen und wiederum ist das zweite Maximum in der Regel das absolute. Wenn sterisch anspruchsvolle Abgangsgruppen (**e** und **f**) vorliegen, ist erwartungsgemäß das Maximum dort absolut, wo die beide Phenylringe aneinander „vorbei“ müssen. In den anderen Fällen stellt die jeweils andere funktionelle Gruppe am Benzylrest den sterisch anspruchsvolleren Rest dar.
  - Innerhalb einer Verbindungsklasse **146** bis **150** liegen alle Extrema innerhalb eines Intervalls von etwa  $15^\circ$ . Ausnahmen stellen teilweise Verbindungen mit sehr voluminöser Abgangsgruppe (**e** und **f**) oder mit Carboxylgruppe (**d**) dar. Hier führen also sterische Gründe dazu, dass die elektronisch bevorzugte Konformation nicht eingenommen wird.
  - Auch bei gleicher Abgangsgruppe und verschiedener *o*-Nitrobenzylschutzgruppe ist die Lage der Extrema in den ungefähr gleichen Intervallen anzutreffen. Die Intervallgrößen entsprechen den schon beschriebenen.
  - Folglich sind die größten Differenzen in Tab. 7 diagonal aufzufinden und entsprechend weisen die Potentialkurven von **146 a** und **150 f** die größten Unterschiede in den Energiewerten auf.

Tab. 7: Standardbildungsenthalpien in kcal/mol der Minima mit den zugehörigen Dihedralwinkel

Verbindung	R = H	R = CH <sub>3</sub>	R = COOCH <sub>3</sub>	R = COOH	R = Ph	R = o-NO <sub>2</sub> Ph
 <p><b>146</b></p>	-24.4 (60 °) <b>-26.6 (175 °)</b> -23.9 (300 °)	-26.8 (60 °) <b>-28.2 (160 °)</b> -25.4 (320 °)	-418 (60 °) <b>-420 (160 °)</b> -407 (310 °)	<b>-106 (60 °)</b> -105 (165 °) -105 (325 °)	-79.3 (60 °) <b>-80.5 (160 °)</b> -76.1 (335 °)	-16.1 (60 °) <b>-16.4 (165 °)</b> -16.0 (340 °)
 <p><b>147</b></p>	-62.0 (60 °) <b>-62.6 (180 °)</b> -61.0 (300 °)	-63.7 (50 °) <b>-64.5 (210 °)</b> -63.3 (300 °)	<b>-137 (55 °)</b> -135 (190 °) -135 (300 °)	-140 (50 °) <b>-142 (190 °)</b> -141 (300 °)	-104 (55 °) <b>-105 (150 °)</b> -104 (315 °)	-18.7 (55 °) -15.9 (155 °) <b>-19.7 (320 °)</b>
 <p><b>148</b></p>	<b>-173 (80 °)</b> -165 (180 °) -173 (280 °)	<b>-169 (85 °)</b> -167 (285 °)	<b>-100 (85 °)</b> -97(285 °)	<b>-74.1 (85 °)</b> -71.2 (280 °)	<b>-183 (80 °)</b> -181 (300 °)	<b>-195 (150 °)</b> -194 (285 °) -193 (320 °)
 <p><b>149</b></p>	<b>-155 (80 °)</b> -146 (180 °) -149 (280 °)	<b>-147 (70 °)</b> -146 (265 °)	<b>-74.7 (85 °)</b> -74.0 (275 °)	<b>-71.8 (85 °)</b> -70.0 (265 °)	<b>-180 (85 °)</b> -175 (125 °) -177 (300 °)	-176 (85 °) <b>-177 (130 °)</b> -176 (305 °)
 <p><b>150</b></p>	<b>-158 (85 °)</b> -150 (180 °) -158 (280 °)	<b>-148 (85 °)</b> -146 (290 °)	<b>-78.4 (85 °)</b> -75.6 (300 °)	<b>-95.9 (85 °)</b> -93.2 (280 °)	<b>-203 (85 °)</b> -199 (280 °)	-214 (90 °) <b>-215 (285 °)</b>

---

#### 4.3.4 Bestimmung der Konformerenverteilung und Ermittlung der wahrscheinlichsten MO-Geometrie der [1,5]-H-Umlagerung.

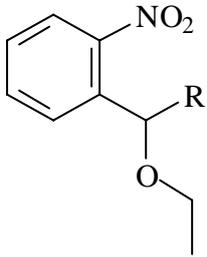
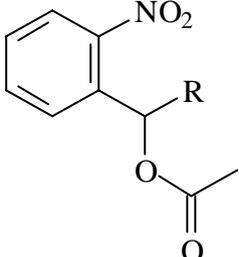
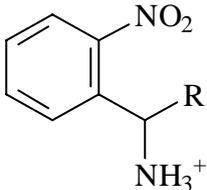
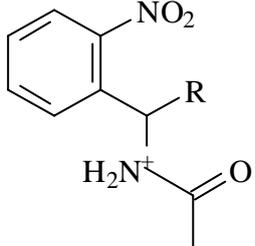
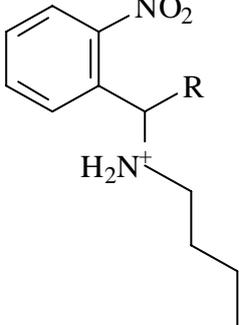
Für die Bestimmung der Konformerenverteilung auf die einzelnen Energieminima wird die Boltzmann-Verteilung (Gl. 4)

$$\frac{N_i}{N} = \frac{g_i e^{-(\Delta H_i^f/RT)}}{\sum_j [g_j e^{-(\Delta H_j^f/RT)}]} \quad \text{Gl. 4)}$$

verwendet. Da keine Entartung vorliegt, kann jedem Energiezustand das gleiche statistische Gewicht zugeordnet werden. Für den Gewichtungsfaktor gilt daher  $g_j = 1$ . Es werden Standardbedingungen (also insbesondere  $T = 298 \text{ K}$ ) angenommen. Daraus resultiert dann für jede Verbindung die „Besetzung“ der Energieminima. Die Ergebnisse sind in Tab. 9 zusammengestellt. Für  $N_j/N \leq 10^{-5}$  wird näherungsweise  $N_j/N \approx 0$  angenommen.

Wie bereits in Kap. 2.3.1 erwähnt, verläuft die photochemisch initiierte [1,5]-H-Umlagerung stereoselektiv antarafacial. Das wandernde Wasserstoffatom wechselt also die Ebenenseite im Zuge seiner Wanderung. Eine solche Wanderung ist dann bevorzugt möglich, wenn die beiden Orbitalenden mit gleichem Vorzeichen antiperiplanar zueinander stehen. Dies ist bei dem Energieminima um  $300^\circ$  möglich (vergleiche Abb. 9). Bei  $180^\circ$  ist eine suprafaciale Wanderung wahrscheinlicher, die aus dem Tripletzustand heraus aber auch möglich ist.

Tab. 9: Mit Gl. 4 ermittelte Konformerenverteilung.

Verbindung	R = H	R = CH <sub>3</sub>	R = COOCH <sub>3</sub>	R = COOH	R = Ph	R = o-NO <sub>2</sub> Ph
 <p><b>146</b></p>	0.0421 : 0.912 : 0.0222	0.0891 : 0.893 : 0.00864	0.312 : 0.677 : 0.00288	0.436 : 0.273 : 0.291	0.339 : 0.384 : 0.00278	0.364 : 0.409 : 0.227
 <p><b>147</b></p>	0.238 : 0.718 : 0.0439	0.184 : 0.727 : 0.0885	0.534 : 0.238 : 0.225	0.135 : 0.456 : 0.409	0.333 : 0.334 : 0.333	0.155 : 0.00129 : 0.844
 <p><b>148</b></p>	0.4993 : 0.00135 : 0.4993	0.938 : 0.0602	0.999 : 0.00721	0.999 : 0.00774	0.997 : 0.0307	0.952 : 0.0462 : 0.00223
 <p><b>149</b></p>	0.996 : 0 : 0.00490	0.581 : 0.419	0.637 : 0.363	0.995 : 0.0443	0.992 : 0.0001 : 0.0100	0.3320 : 0.3350 : 0.3330
 <p><b>150</b></p>	0.500 : 0 : 0.500	0.886 : 0.159	0.991 : 0.00925	0.992 : 0.00981	0.995 : 0.00515	0.530 : 0.470

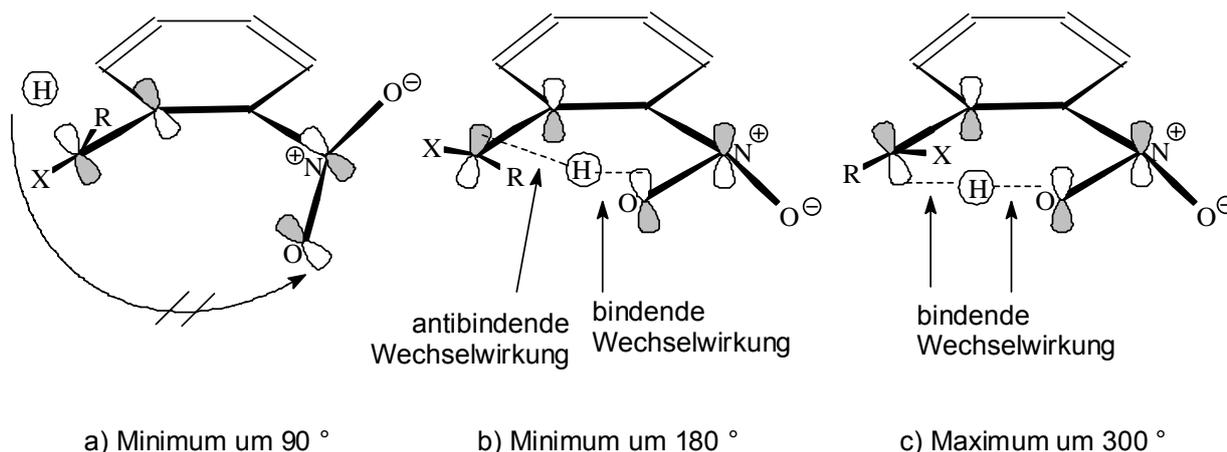


Abb. 9: MO-Modelle für die Konformere bei etwa  $90^\circ$  (a), bei etwa  $180^\circ$  (b) und bei etwa  $300^\circ$ . Aus den Konformeren b) und c) ist die antarafaciale H-Umlagerung gut möglich.

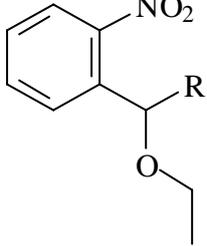
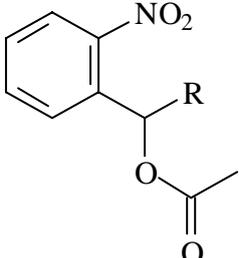
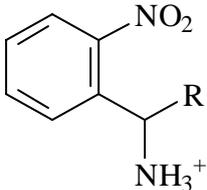
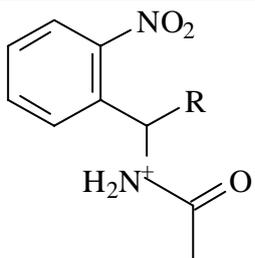
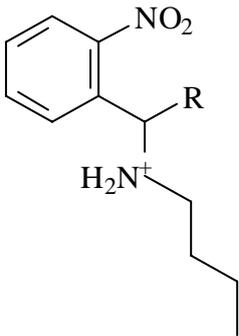
Beim Minimum um  $90^\circ$  dagegen steht das wandernde Wasserstoffatom auf der Nitrogruppe abgewandten Seite des formalen Benzylradikals. Eine Wasserstoffwanderung ist aus diesem Konformer heraus nicht möglich.

#### 4.3.5 Korrelation mit der Quantenausbeute

Für die gerechneten Verbindungen stehen bereits Messergebnisse zur Verfügung und sind in Tab. 13 zusammengestellt<sup>[69]</sup>.

Nach den vorherigen Überlegungen sollte die Quantenausbeute überall dort *groß* sein, wo eine mehrheitliche Besetzung in für die Umlagerung *günstigen* Konformeren (um  $180^\circ$  und um  $300^\circ$ ) vorliegt. Beziehungsweise umgekehrt: Die Quantenausbeuten sollten überall dort *gering* sein, wo eine mehrheitliche Besetzung in für die Umlagerung *ungünstigen* Konformeren (um  $90^\circ$ ) vorliegt. Außerdem kann der Fall vorliegen, dass zwar das für die antarafaciale Umlagerung ungünstigste Konformer (um  $90^\circ$ ) am stärksten besetzt ist, die anderen Konformeren-Zustände aber ebenfalls in nennenswertem Umfang besetzt sind. Auch dort sollte die Quantenausbeute in der Tendenz eher groß sein. Tatsächlich treffen diese Überlegungen für Verbindungen **146 a-d** und **f**, **147 a** und **f**, **149 b** sowie **150 a-d** zu.

Tab. 10: Gemessene Quatenausbeuten, Besetzung im Energieminimum sowie zugehöriger Dihedralwinkel für die Verbindungen **146** bis **150**.

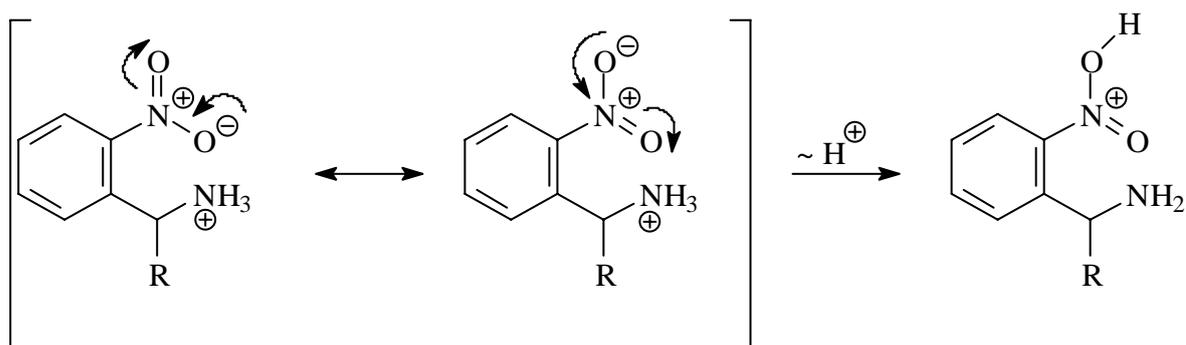
Verbindung	R = H	R = CH <sub>3</sub>	R = COOCH <sub>3</sub>	R = COOH	R = Ph	R = o-NO <sub>2</sub> Ph
 <p><b>146</b></p>	$\Phi = 0.29$ 91 % 175 °	$\Phi = 0.42$ 89 % 160 °	$\Phi = 0.050$ 68 % 160 °	$\Phi = 0.22$ 45 % 60 °	$\Phi = 0.34$ 38 % 160 °	$\Phi = 0.21$ 41 % 165 °
 <p><b>147</b></p>	$\Phi = 0.21$ 72 % 180 °	$\Phi = 0.12$ 73 % 210 °	$\Phi = 0.080$ 53 % 55 °	$\Phi = 0.13$ 46 % 190 °	$\Phi = 0.13$ 33 % 150 °	$\Phi = 0.11$ 84 % 320 °
 <p><b>148</b></p>	$\Phi = 0.030$ 50 % 80 °	$\Phi = 0.53$ 94 % 85 °	$\Phi = \text{k.A.}$	$\Phi = 0.66$ 100 % 85 °	$\Phi = 0.40$ 100 % 80 °	$\Phi = 0.10$ 95 % 150 °
 <p><b>149</b></p>	$\Phi = 0.34$ 100 % 80 °	$\Phi = 0.29$ 58 % 70 °	$\Phi = 0.010$ 64 % 85 °	$\Phi = 0.64$ 100 % 85 °	$\Phi = 0.11$ 99 % 85 °	$\Phi = 0.050$ 33 % 130 °
 <p><b>150</b></p>	$\Phi = 0.19$ 50 % 85 °	$\Phi = 0.010$ 87 % 85 °	$\Phi = 0.030$ 99 % 85 °	$\Phi = 0.050$ 99 % 85 °	$\Phi = 0.16$ 100 % 85 °	$\Phi = \text{k.A.}$

Eine ganze Reihe von Verbindungen lassen sich allerdings nicht in diese Überlegung einordnen. Diese zeigen andere Tendenzen:

Durchweg ist die Quantenausbeute bei Carbonsäuresubstituenten (**d**) größer als bei Carbonsäuremethylestern (**c**). Verbindungen **148 d** und **149 d** zeigten sogar mit  $\Phi = 0.66$  und  $\Phi = 0.64$  die beste und zweitbeste Quantenausbeute, obwohl sie nahezu ausschließlich in der für die [1,5]-H-Umlagerung ungünstigen Konformation bei etwa  $90^\circ$  vorliegen. Unter physiologischen Bedingungen ist die Carboxylgruppe allerdings deprotoniert. Dies kann das Konformerengleichgewicht verändern. Dieses Protonierungs-Deprotonierungs-Gleichgewicht hat einen starken Einfluss auf die Stabilität des *aci*-Nitrointermediates, das sich intermediär bildet. Dabei ähnelt die protonierte Form eher dem Ester. Diese Effekte sind eine mögliche Erklärung für die beobachtete Abweichung.

Die Ammoniumverbindungen **148** und **149** liegen ebenfalls mehrheitlich in der für die Wasserstoff-Umlagerung ungünstigen Konformation um  $90^\circ$  vor. (**150** „gehört“ der Beziehung „Quantenausbeute niedrig  $\leftrightarrow$  Konformer ungünstig für die Umlagerung“.) Die Ammoniumgruppe weist dann jedoch in Richtung der Nitrogruppe. In diesen Fällen kann eine Protonenumlagerung von der Ammoniumgruppe auf das negativ geladene Sauerstoffatom der Nitrogruppe erfolgen. Dies hat dann zur Folge, dass die zweite N-O-Bindung einen wesentlich größeren Doppelbindungscharakter hat und folglich für die [1,5]-Umlagerung besser geeignet ist.

Allerdings zeigen die genannten Verbindungsgruppen die meisten Ausreißer. Es steht daher zu vermuten, dass Konformerenverteilung und Protonenumlagerungen als Erklärung hier nicht ausreichen.



Schema 23: Umlagerung des Carboxyl-Protons und Verlust der Mesomerie der Nitrogruppe.

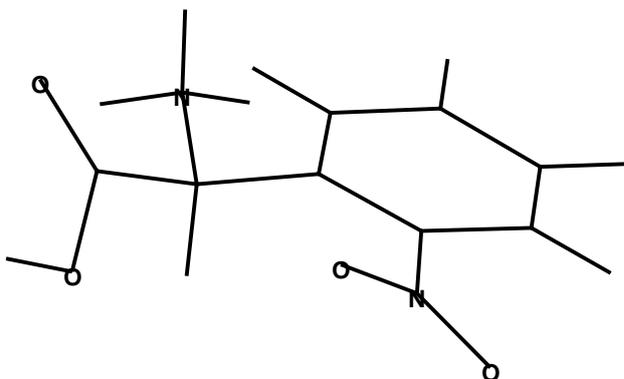
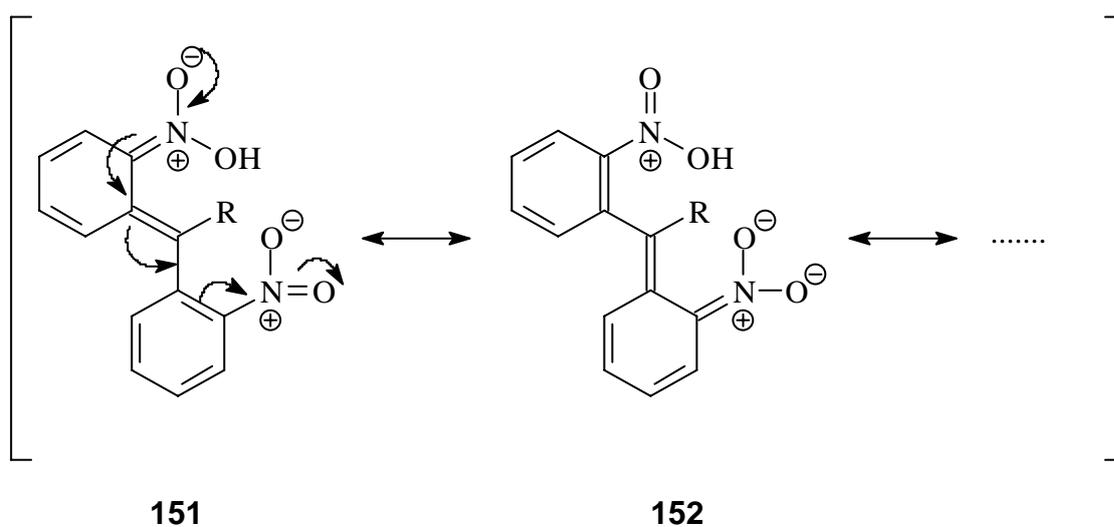


Abb. 10: Konformer **148 d** (85 °). Die Ammoniumgruppe weist auf die Nitrogruppe und eine Protonierung der Nitrogruppe ist möglich.

Durchweg ist die Quantenausbeute beim Phenylsubstituenten (**e**) größer als beim *o*-Nitrobenzylsubstituent (**f**). Die geringere Quantenausbeute kann hier auf die Mesomerie zurückgeführt werden. Wie in Schema 24 dargelegt, ist das gesamte System planar und das abgebildete Diastereomer ist das einzige sterisch mögliche. Damit entfallen die übrigen denkbaren Diastereomere und die Photolyse ist folglich eingeschränkt.



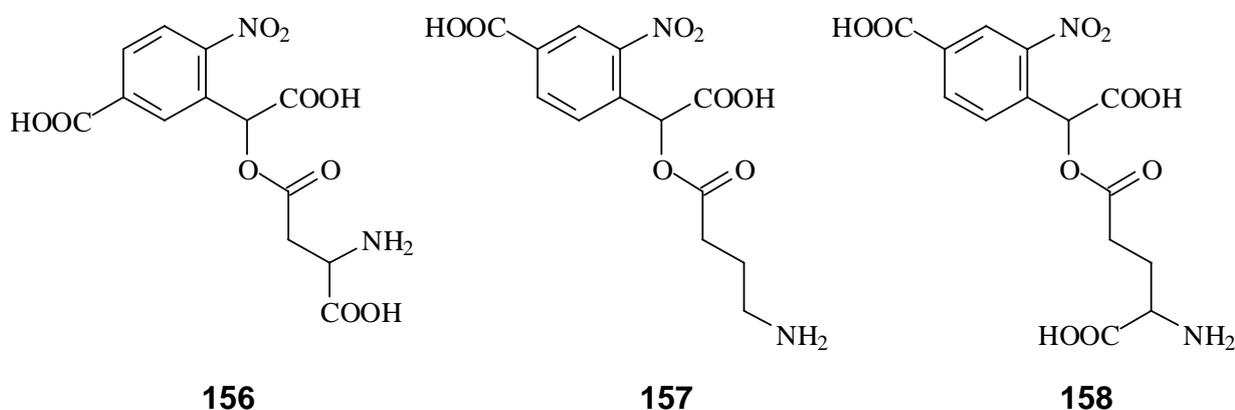
Schema 24: Mesomere Stabilisierung *o*-Nitrophenylsubstituierter Schutzgruppen.

---

## 2.4 Photochemische Messungen

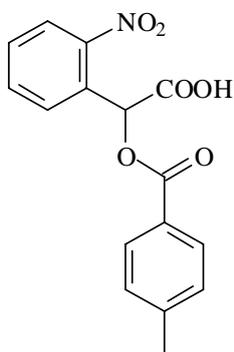
### 2.4.1 Überblick

Untersuchungen zur Photolyse der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe sind bereits mehrfach publiziert worden<sup>[69],[105]-[109]</sup>. Diese beschäftigten sich mit der Effektivität der Freisetzung der geschützten Substanzen, den Quantenausbeuten und der Kinetik der Photoreaktion sowie mit der pH-Abhängigkeit dieser Kinetik. Die hier vorgestellten Messungen reihen sich in diese Arbeiten ein. Bei den *caged Neurotransmittern 156-158* ist die Charakterisierung der Schutzgruppe hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit für biophysikalische Untersuchungen das Primärziel. Um den physiologischen Bedingungen einer Zelle möglichst nahe zu kommen, wird bei diesen drei Verbindungen mit Wasser als Lösungsmittel und außer bei der Messung der pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten bei pH = 7 (unter physiologischen Bedingungen) mit Kaliumhydrogenphosphat/Kaliumdihydrogensulfat als Puffer gearbeitet.

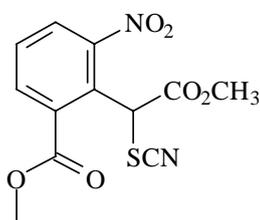


Bei Substanzen **159** bis **164** hingegen soll allgemein ihre Brauchbarkeit als Basismodelle für *caged Compounds* der nächsten Generationen untersucht werden. Hierbei kommt es insbesondere darauf an, den Einfluss der einzelnen Abgangsgruppen (-SCN beziehungsweise -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) zu betrachten. Außerdem soll durch einen Vergleich zwischen **165** und **166** die in der Literatur<sup>[118]</sup> beschriebene verbesserte Quantenausbeute für Ringsysteme untersucht werden. Als Lösungsmittel dient hier stets ein 1:1-Gemisch aus Wasser und Dimethylsulfoxid. Ebenfalls wird bei

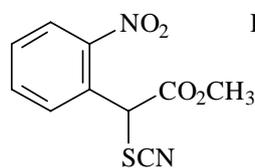
allen Messungen außer bei der Messung der pH-Abhängigkeit bei pH = 7 (Kaliumhydrogenphosphat/Kaliumdihydrogensulfat als Puffer) gearbeitet.



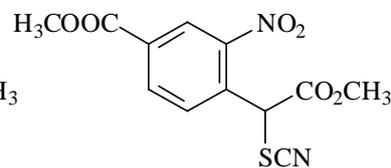
159



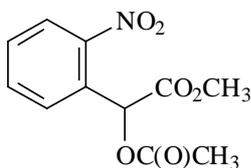
160



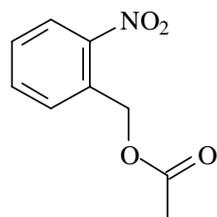
161



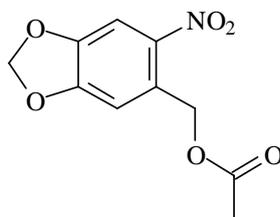
162



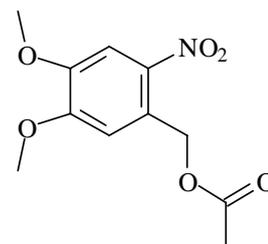
163



164



165



166

Da letztlich alle *caged Compounds* auf die Brauchbarkeit in biologischen Systemen ausgerichtet sind, ist eine Anregungswellenlänge des Laserpulses von über 300 nm erforderlich<sup>[105]</sup>. Die photolytische Anregung erfolgt mit einem XeCl-Laser (308 nm, Leistung  $\approx$  150 mJ) und einer Pulslänge von 10 ns. Die Absorption der *aci*-Nitrointermediate wird rechtwinklig zum eingestrahlenen Laser-Licht bei einer Messwellenlänge von 422.1 nm gemessen.

#### 2.4.2 Bestimmung der Zeitkonstanten und der Quantenausbeute

Bereits in älteren Arbeiten konnte der Zerfall des *aci*-Nitrointermediats mit Hilfe eines doppelt-exponentiellen Zeitgesetzes beschrieben werden<sup>[67],[69]</sup>. Es wird daher die gemessene Absorptionsänderung  $\Delta A$  in der Zeit durch Gleichung 5 angenähert.

$$\Delta A = A_0 + A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t} \quad (\text{Gl. 5})$$

Hierin stellen die Konstanten  $A_i$  ( $i = 0$  bis  $2$ ) die permanente – vom *aci*-Nitrointermediat unabhängige - Absorptionsänderung ( $A_0$ ), sowie die Absorptionsänderungen der Konfigurationsisomere des *aci*-Nitrointermediat zur Zeit  $t = 0$  ( $A_1$  und  $A_2$ ) dar,  $t$  ist die Zeit und  $k_i$  repräsentieren die Geschwindigkeitskonstanten. Zwischen Geschwindigkeits- und den ebenfalls Verwendung findenden Zeitkonstanten  $\tau_i$  besteht der einfache Zusammenhang

$$\tau_i = k_i^{-1}. \quad (\text{Gl. 6})$$

Abb. 12 zeigt die transiente Absorption bei 430 nm für *caged GABA 157*. Diese Absorption wird zurückgeführt auf die *aci*-Nitrointermediate **157 a** und **157 b** mit einem Absorptionsmaximum bei 430 nm (siehe Kap. 2.4.1). Diese zerfallen doppelt-exponentiell mit den folgenden Parametern:  $A_0 = 0.034$ ,  $A_1 = 0.29$ ,  $k_1 = 0.039$  ms,  $A_2 = 0.63$  und  $k_2 = 0.19$  ms.

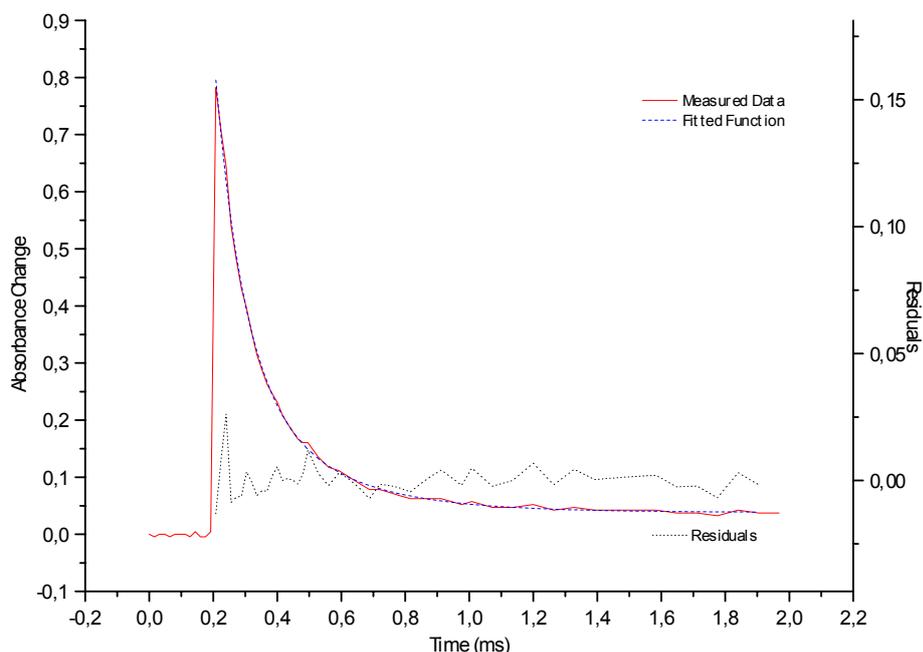
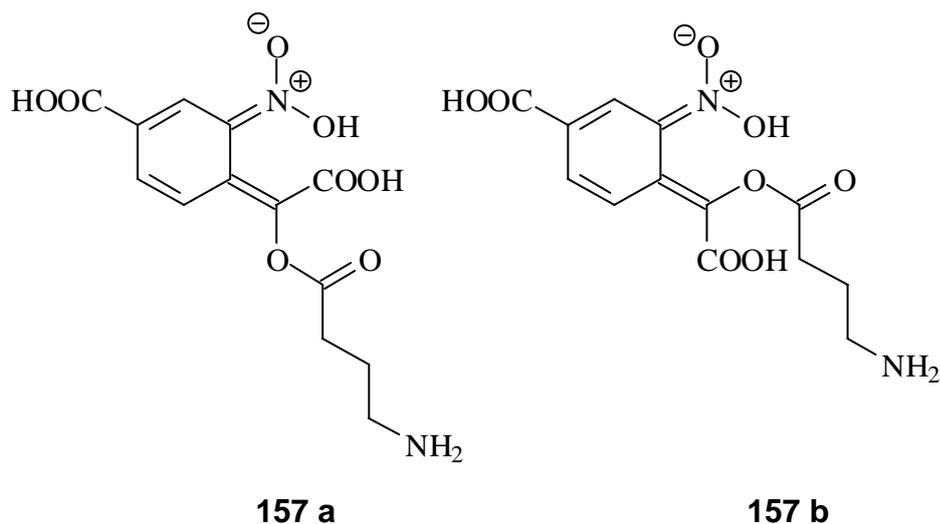
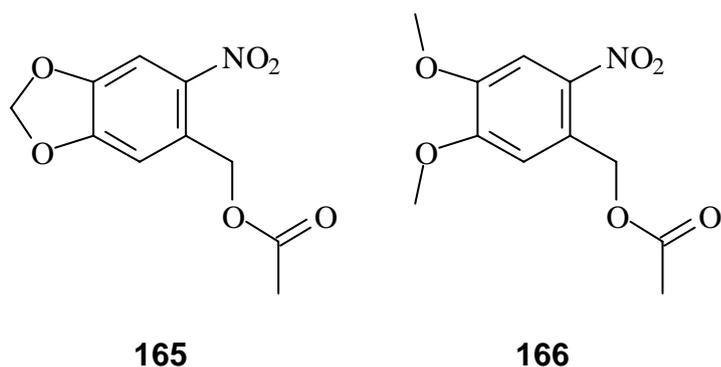


Abb. 12: Absorptionsänderung in der Zeit, hier für *caged GABA (157)*.



Wie Tab. 10 und Abb.13 zeigen, liegen alle Zeitkonstanten im Bereich unterhalb von einer Millisekunde. Offensichtlich geht allerdings die verbesserte Hydrophilie (Verbindungen **156**, **157** und **158**) zu Lasten der Zerfallsgeschwindigkeit. Dieser bereits beobachtete Trend<sup>[46]</sup> bestätigt sich hier durch Vergleich mit den hydrophoberen Verbindungen **159** und **163**. Die Verbindungen **165** und **166** nehmen eine Sonderstellung ein. Wie mittlerweile bekannt, sind die beobachteten Transienten einem Triplett-Zustand zuzuordnen und nicht dem *aci*-Nitrointermediat<sup>[120]</sup>. Weiterer Untersuchungen sind hier nötig.



Insbesondere die *caged Neurotransmitter* mit erhöhter Hydrophilie **156** bis **158** eignen sich also für biophysikalische Untersuchungen an Neuronen. (Konformationsänderungen in Membranproteinen liegen im Mikro- bis Millisekundenbereich)<sup>[2]</sup>.

Tab.10: Geschwindigkeits- und Zeitkonstanten für Verbindungen **156** bis **166** in der Reihenfolge der Messungen.

Verbindung*	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]	$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]	$\tau_1$ [ms]	$\tau_2$ [ms]
<b>156</b>	0.040	0.13	25	7.7
<b>159</b>	0.11	0.45	9.1	2.2
<b>157</b>	0.039	0.19	26	5.3
<b>158</b>	0.077	0.43	13	2.3
<b>163</b>	0.11	0.49	9.1	2.0
<b>165</b>	0.040	0.13	25	7.7
<b>166</b>	0.11	0.45	9.1	2.2

\* Verbindungen **160** bis **162** zeigten keine Photoreaktivität.

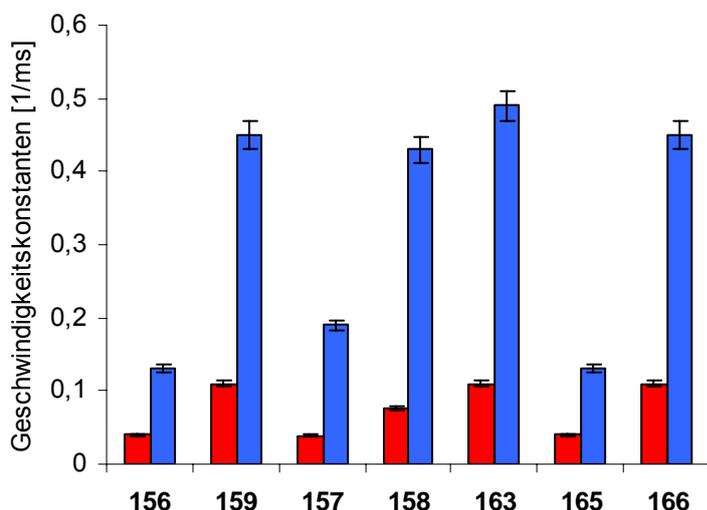


Abb. 13: Gemessene Geschwindigkeitskonstanten für **156** bis **166**.

Über Gleichungen (7) und (8) lassen sich dann noch die Anteile der E- und Z-Isomere angeben. Dasjenige Isomer, welches sich aus sterischen Gründen einfacher bilden lässt (in der Regel ist dies das E-Isomer, beispielweise **157 a**), wird den Hauptteil der Absorption ausmachen.

$$(\text{Isomerenanteil, Isomer 1}) = \frac{A_1}{A_1 + A_2} \quad (\text{Gl. 7})$$

$$(\text{Isomerenanteil, Isomer 2}) = \frac{A_2}{A_1 + A_2} \quad (\text{Gl. 8})$$

---

Tab. 11: Isomerenanteile beim Zerfall des *aci*-Nitrointermediats. Alle *E*-Isomere zerfallen schneller

Verbindung	Anteil <i>E</i> -Isomer (%)	Anteil <i>Z</i> -Isomer (%)
<b>156</b>	76	24
<b>159</b>	71	29
<b>157</b>	68	32
<b>158</b>	85	15
<b>163</b>	83	17
<b>165</b>	76	24
<b>166</b>	79	21

Da sich die Konzentration der zu untersuchenden Substanzen mit jedem Laserpuls ändert, die Wellenlänge aber so gewählt wurde, dass die Absorption während der Messung gleich bleibt, kann aus der Abnahme der Absorption des *aci*-Nitrointermediats die Quantenausbeute  $\Phi$  der Photoreaktion bestimmt werden. Zusätzlich kann der Extinktionskoeffizient  $\epsilon_m$  des *aci*-Nitrointermediats mit Gleichung (9) abgeschätzt werden.

$$\ln(A_n) = \ln(\epsilon_m L c_0 \Phi K) - \Phi P(n-1) (c_0 V)^{-1} \quad (\text{Gl. 9}).$$

$A_n$  ist hierbei die transiente Absorption nach dem  $n$ -ten Laserpuls,  $L$  ist die Länge der Küvette (10 mm),  $P$  ist die Anzahl der Photonen im Laserstrahl,  $c_0$  ist die Probenkonzentration,  $n$  die Anzahl der Laserpulse.  $K$  repräsentiert den Quotienten aus der Zahl der Photonen in Laserstrahl  $P$  und der Zahl  $N$  der Moleküle in diesem Strahl.

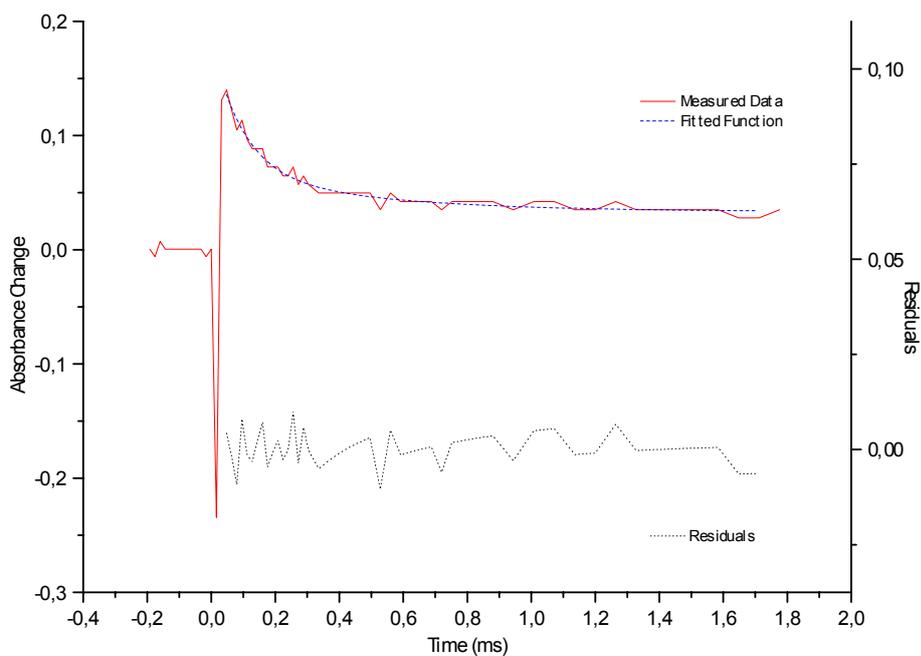
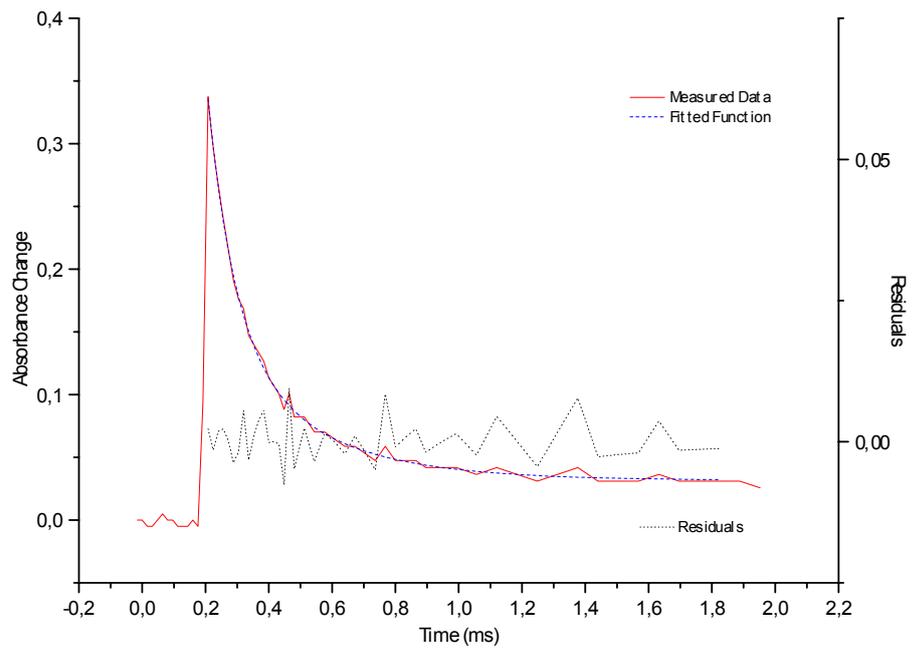


Abb. 14: Zur Ermittlung der Quantenausbeute werden mehrere Laserpulse auf eine Probe abgegeben. (Hier 157.) Oben das Absorption nach neun, unten nach 15 Laserpulsen. Eine deutliche Abnahme der Absorption ist festzustellen.

Für die Anzahl der Photonen gilt die einfache Beziehung

$$E = P \cdot h \nu \quad (\text{Gl. 10}).$$

---

Mit einer absorbierten Energie von  $E = 12 \text{ mJ}$  und einer Anregungswellenlänge  $\lambda = 308 \text{ nm}$  folgt dann mit

$$\nu = c \lambda^{-1} \quad (\text{Gl. 11}).$$

für  $P = 1.87 \cdot 10^{16}$ .

Die Anzahl der Moleküle im Laserstrahl kann allerdings nur abgeschätzt werden: da ca. 70 % der Probe bestrahlt wurde, wird hierfür

$$N \approx 0.7 c_0 V N_A \quad (\text{Gl. 12}) .$$

angenommen. Bei einer Konzentration von  $1 \text{ mM}$  und bei  $100 \mu\text{l}$  Probenvolumen ergibt sich  $N = 4.2 \cdot 10^{16}$ . Aus der Steigung der Auftragung Laserpulse gegen den *logarithmus naturalis* der Absorption kann dann die Quantenausbeute bestimmt und mit dieser aus dem Achsenabschnitt der Extinktionskoeffizient abgeschätzt werden.

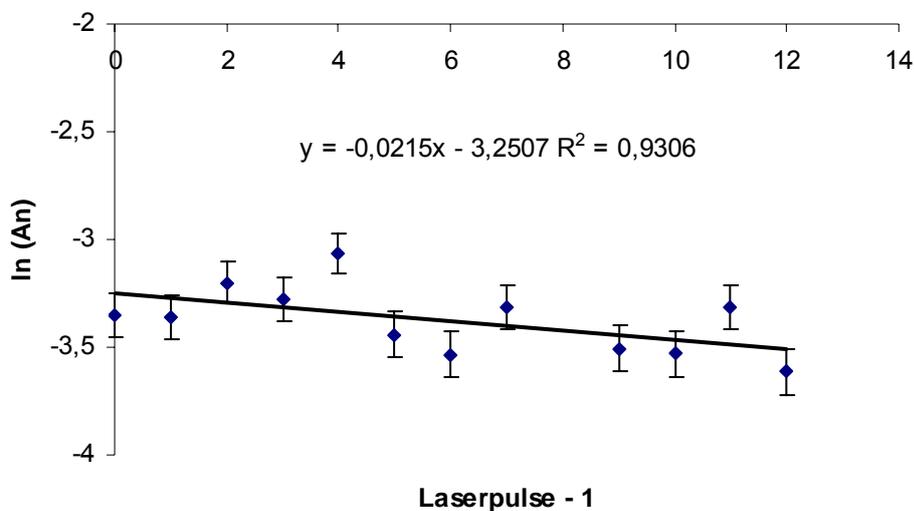


Abb. 15: Bestimmung der Quantenausbeute und Abschätzung des Extinktionskoeffizienten mit Hilfe von Gleichung 8, beispielhaft für **163**.

Die Quantenausbeuten und dekadische Logarithmus der Extinktionskoeffizienten sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

---

Tab. 12: Quantenausbeuten und Extinktionskoeffizienten  
( $\lg(\epsilon_m)$  mit  $\epsilon_m$  in  $\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

Verbindung	$\Phi$	$\lg(\epsilon_m)$
<b>156</b>	0.0110	1.08
<b>159</b>	0.213	1.41
<b>157</b>	0.194	1.35
<b>158</b>	0.102	2.21
<b>163</b>	0.179	0.878
<b>165</b>	0.272	1.78
<b>166</b>	0.357	2.05

Von besonderem Interesse ist hier der Vergleich der Verbindungen **165** und **166**. Nach Berichten von Drexhage *et al.*<sup>[118]</sup> führt eine Verbrückung von  $\pi$ -Donoren durch Fünfringe zu einer Verbesserung der Quantenausbeute. Dies ist allerdings für die hier vorliegenden Verbindungen nicht zu bestätigen. Vielmehr weist Verbindung **165** mit den unverbrückten Methoxygruppen die höhere Quantenausbeute auf.

### 2.3.3 Absorptionsspektren des *aci*-Nitrointermediats

Es hat bereits Untersuchungen zur Lage des Absorptionsmaximums des *aci*-Nitrointermediats in Abhängigkeit der Abgangsgruppe gegeben<sup>[69]</sup>. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Lage des Absorptionsmaximums regulär bei 430 nm liegt. Exemplarisch ist hier das Absorptionsspektrum von **158** abgebildet, alle übrigen gemessenen Absorptionsspektren befinden sich im Anhang. Prinzipiell weisen alle gemessenen Spektren den gleichen Verlauf – in unterschiedlichen Ausprägungen – auf. Das Absorptionsmaximum liegt bei allen hier gemessenen Verbindungen um 440 nm (hier 430 nm), ein zweites, relatives Maximum findet sich um 510 nm (hier 510 nm).

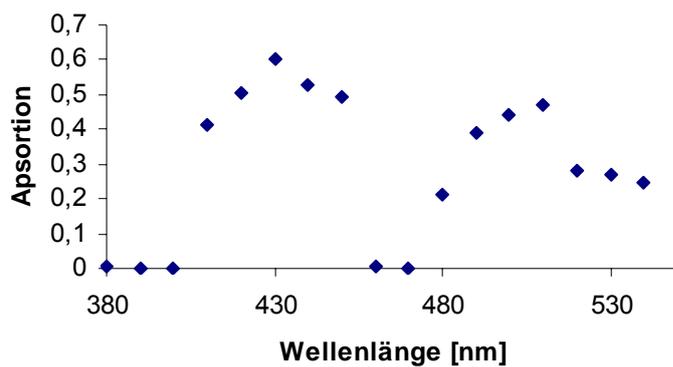


Abb. 16: Absorptionsspektrum von **158**. Absorptionsmaximum bei 430 nm.

Die Rotverschiebung einzelner Absorptionsmaxima lassen sich mit der Dewar-Regel und damit durch die relative Lage der HOMO und LUMO erklären. Allgemein bedingen Donorsubstituenten in gesternten Positionen des Polyensystemens eine hypsochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums.

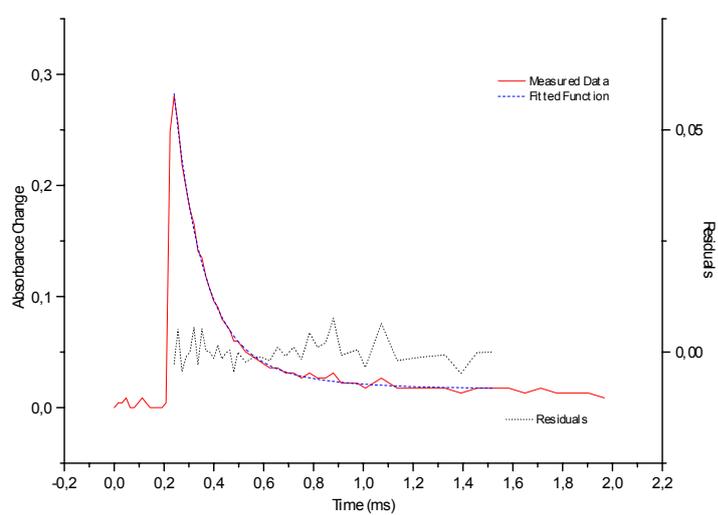
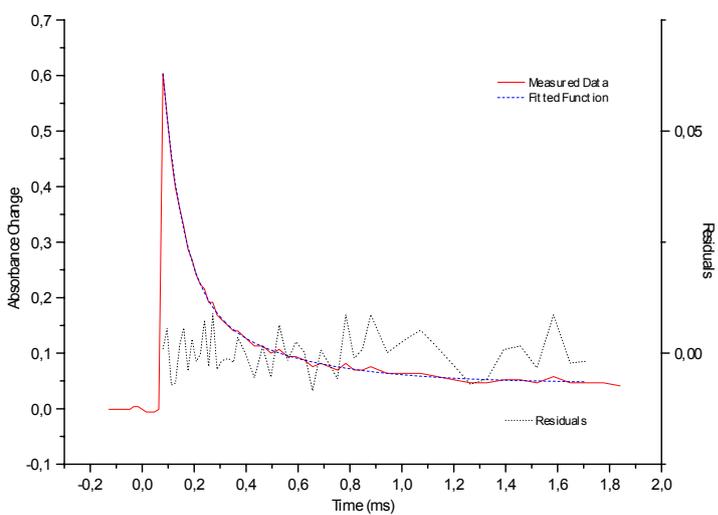
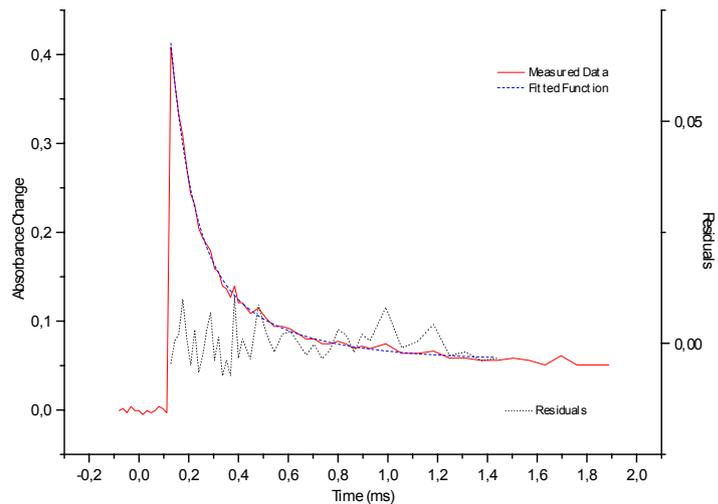
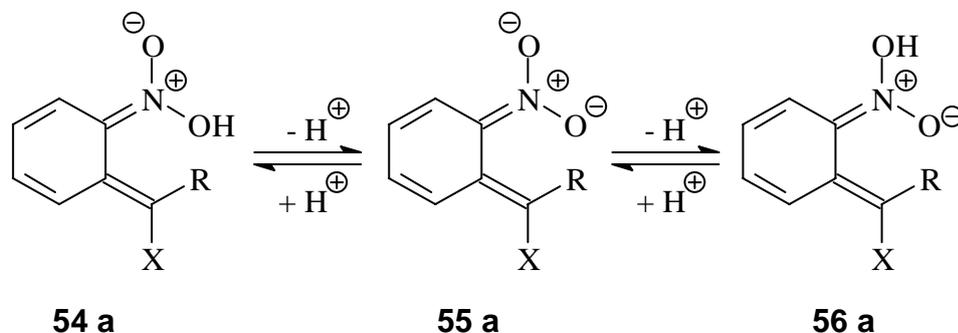


Abb. 17: Messkurven zur Aufnahme der Absorptionsspektren. (Hier am Beispiel von **157**).  
 Oben die Absorptionmessung bei 400 nm, in der Mitte bei 430 nm und unten bei 470 nm.

### 2.3.4 Die pH-Abhängigkeit

Die pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten ist auf das Protonierungs-Deprotonierungsgleichgewicht des *aci*-Nitrointermediats **54 a/b** zurückzuführen.



Schema 25: Protonierungs-Deprotonierungsgleichgewicht am Beispiel von **54 a**.

Bei pH-Werten unterhalb von fünf ist regulär ein Abfall der Zerfallsgeschwindigkeit zu beobachten. Die vom pH-Wert abhängigen Verbindungen zeigen einheitlich eine niedrige Zerfallsgeschwindigkeit bei pH-Werten unterhalb von fünf (vollständige Protonierung wahrscheinlich), bei pH-Werten um fünf einen scharfen Anstieg der Zerfallsgeschwindigkeit (ideales Protonierungs-Deprotonierungs-Gleichgewicht) und schließlich einen Abfall der Geschwindigkeit mit steigendem pH-Wert (Protonierung mit zunehmend basisch werdender Lösung eingeschränkt).

Verbindungen, welche eine Carboxylgruppe enthalten, zeigen je nach Position der Carboxylgruppe ein unterschiedliches Verhalten. Generell zerfallen Verbindungen mit Carboxylgruppe in der Seitenkette des Aromaten schneller als solche mit einem Wasserstoffatom in dieser Position<sup>[67]</sup>. Dies wird nach den bereits erwähnten AM1-Rechnungen auf die elektronenziehende Wirkung der Carboxylgruppe zurückgeführt<sup>[67]</sup>. Die hier gemessenen Verbindungen bestätigen diesen Trend (Abb. 18 a).

Einen nochmals anderen Verlauf zeigen Verbindungen mit mehreren Carboxylgruppen und einer Aminogruppe, beispielsweise bei *caged Aminosäuren*. Abb. 18 b) zeigt den Verlauf für *caged Aspartat 156*. Bei pH-Werten bis fünf ist die Geschwindigkeit hoch. Bei pH = 6 minimal und jenseits von sechs wieder ansteigend. Auffällig ist hier das Zusammenfallen mit den amphoterer Eigenschaften dieser Verbindungen. Bei pH-Werten unterhalb von sechs sind zwar die Carboxylatgruppen protoniert, jedoch trifft

dies auch auf die Aminogruppe zu und es liegt ein Kation vor. Bei einem pH-Wert um sechs dominiert die zwitterionische Struktur und schließlich oberhalb von sechs zunehmend die anionische Struktur.

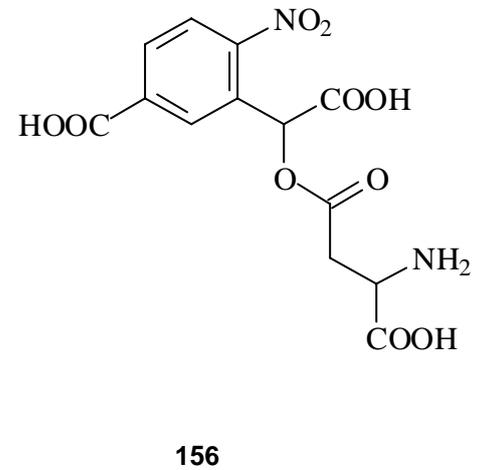
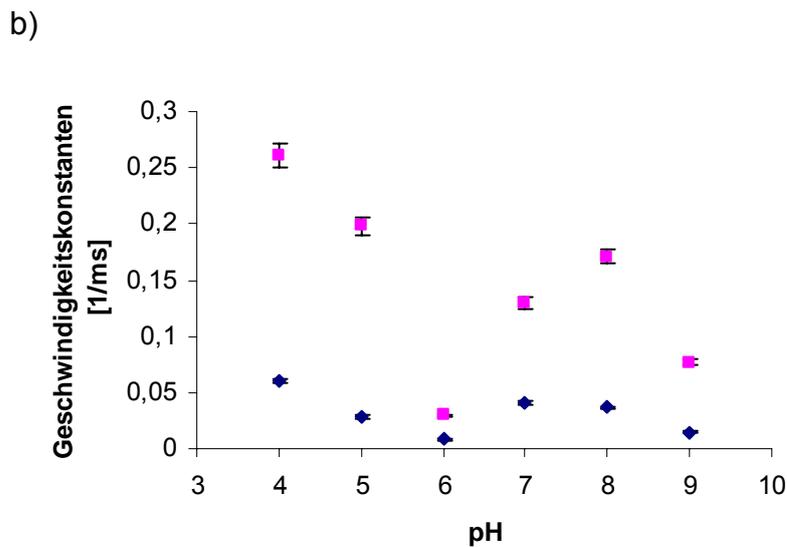
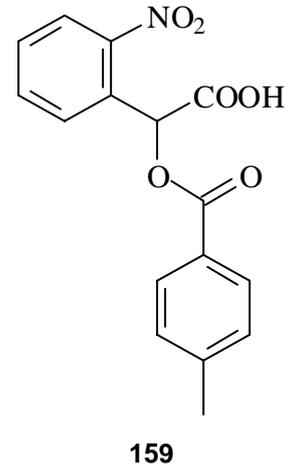
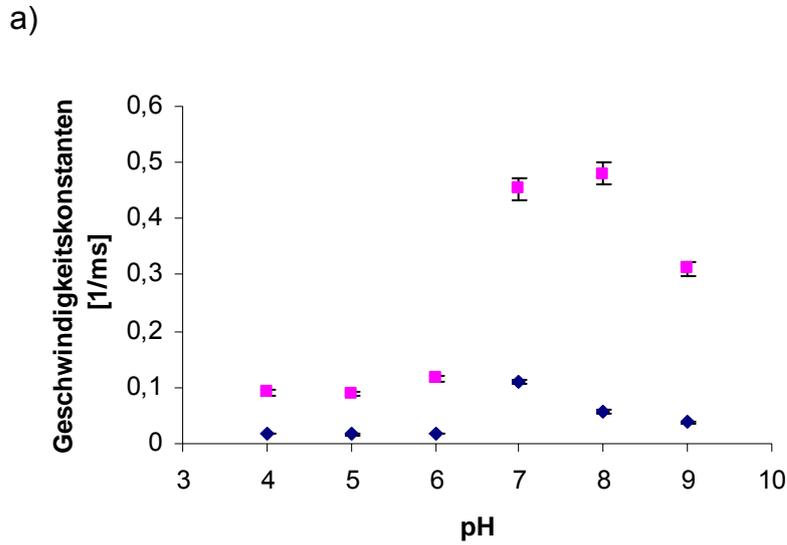
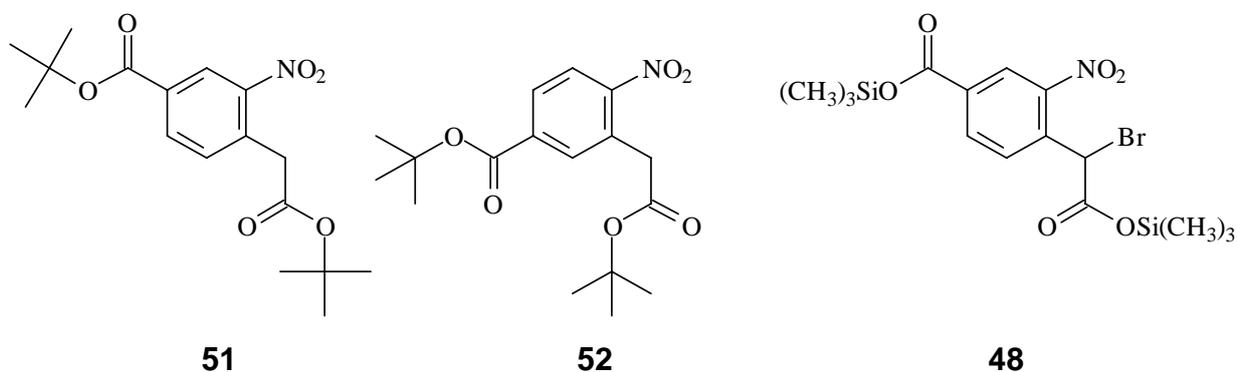


Abb. 18: pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten für die Photolyse von a) **159** und b) **156**.

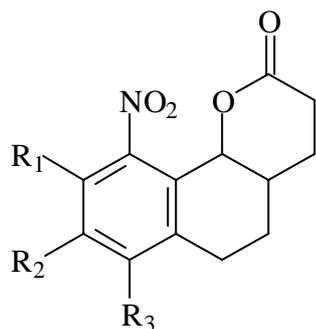
---

### 3 Zusammenfassung

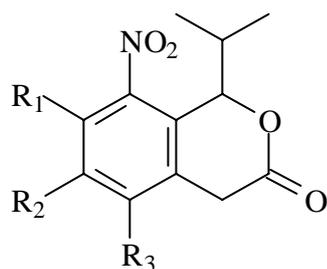
Die Synthesen welche die *ortho*-Nitrobenzylschutzgruppe direkt betreffen, konnten in befriedigenden Ausbeuten und Reinheiten reproduziert werden. Einzig die Synthese der *tert*-Butylester **51** und **52** gelang nur unter Schwierigkeiten. Dies ist auf das Säulenmaterial (ICN Kieselgel 60) zurückzuführen. Fortgesetzte Bemühungen auf diesem Gebiet haben bislang noch keine optimalen Ergebnisse erbracht <sup>[111]</sup>. Ob der synthetisierte Silylester **48** die *tert*-Butylester ersetzen kann, ist nicht mit Sicherheit prognostizierbar, da die Aufreinigung dieser Verbindung dieselben Probleme bereitete, wie die *tert*-Butylester. Die prinzipielle Möglichkeit den *tert*-Butylester durch Silylester zu ersetzen konnte allerdings gezeigt werden und diese Silylester sollten das Potential haben, sich als gleichberechtigte Synthesevariante neben den *tert*-Butylestern zu etablieren.



Zur Synthese der Modellverbindungen **62** und **63** wurden umfangreiche Synthesen und Synthesevarianten getestet. Es zeigte sich, dass auf Vorarbeiten<sup>[69]</sup> nur in sehr begrenztem Umfang zurückgegriffen werden konnte. Der in die *Z*-fixierte Verbindung **62** führende Syntheseweg konnte mit veränderten Edukten und unter leichter Variation der Syntheseführung nachvollzogen werden. Für die Synthese der *E*-fixierten Verbindung **63** allerdings mussten völlig neue Synthesestrategien entwickelt werden.

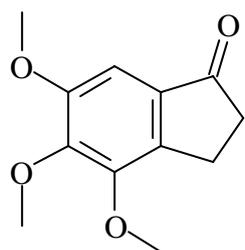


**62**



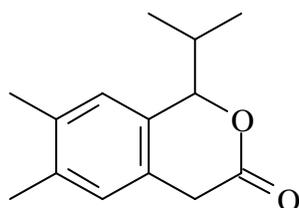
**63**

Es erwies sich hierbei insbesondere als unerwartet aufwendig, den Cyclisierungsschritt zu Verbindung **75** reproduzierbar in befriedigenden Ausbeuten durchzuführen. Auch zeigt sich, dass etablierte Synthesen wie insbesondere die Clemmensen-Reduktion und die Fiedel-Crafts-Acylierung nicht oder nur schlecht auf das hier vorliegende Syntheseproblem anwendbar waren.

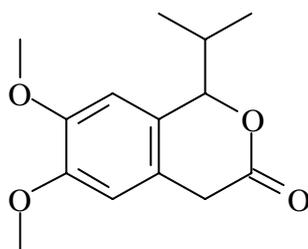


**75**

Nachdem diese Probleme umgangen oder gelöst werden konnten, mündete die Synthese dann auf zwei verschiedenen Wegen in die Verbindungen **90** und **97**. In Analogie zur vorangegangenen Arbeit<sup>[69]</sup> konnte dann jedoch der Nitrierungsschritt ebenfalls nicht vollzogen werden.

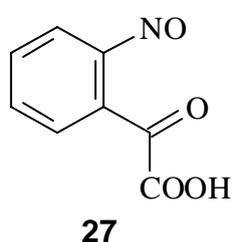


**90**

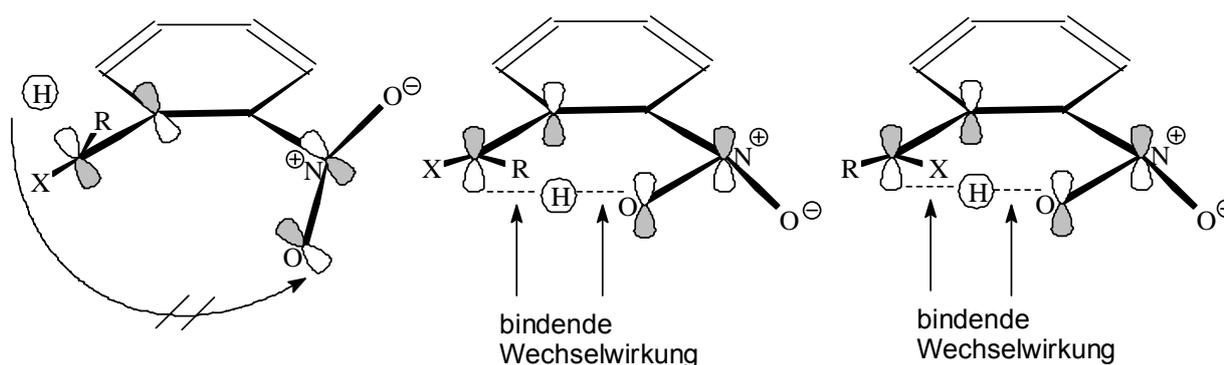


**97**

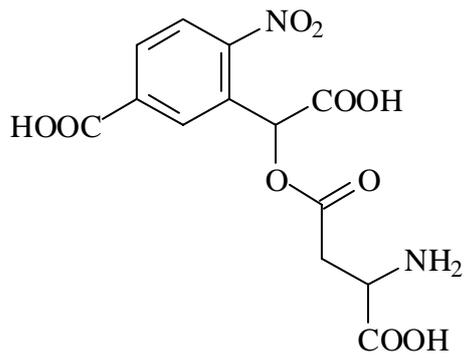
Für die Synthese der Nitroverbindung **27** konnte eine neue Strategie entwickelt werden. Da sich in Vorarbeiten<sup>[68]</sup> eine herkömmliche Synthese auf klassischem Weg als nicht realisierbar zeigte, musste eine etwas umständlich erscheinende Synthese durch den Aufbau der Seitenkette gegangen werden. Die wesentliche Schwierigkeit hierbei ist die Reduktion der Nitro- zur Nitrosogruppe. Die in der Literatur genannte Reduktion<sup>[100]</sup> mit Calciumhydrid konnte auf dieses System nicht übertragen werden. Es sind hier sicherlich weitere Arbeiten nötig, das geeignete Reduktionsmittel zu ermitteln. Im Zuge der Synthese von **27** konnte allerdings erstmalig eine Synthese von Oxophenyllessigsäure über ein Carbonsäurenitril erfolgreich durchgeführt werden.



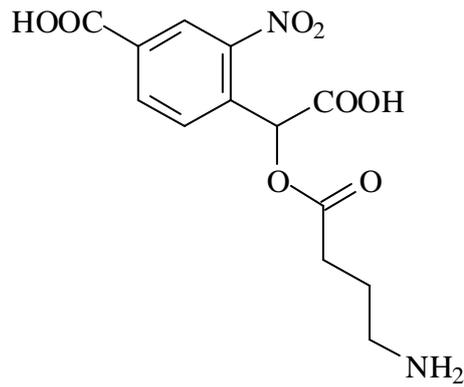
Durch AM1-Berechnungen konnte ein Weg aufgezeigt werden, die antarafaciale [1,5]-H-Umlagerung mit der Quantenausbeute zu korrelieren. Im allgemeinen zeigen diejenigen Verbindungen hohe Quantenausbeute, welche hauptsächlich in für die H-Umlagerung günstigen Konformeren vorliegen. Wo diese Regel nicht zutrifft, konnten Wege aufgezeigt werden, diese „Ausreißer“ zu erklären.



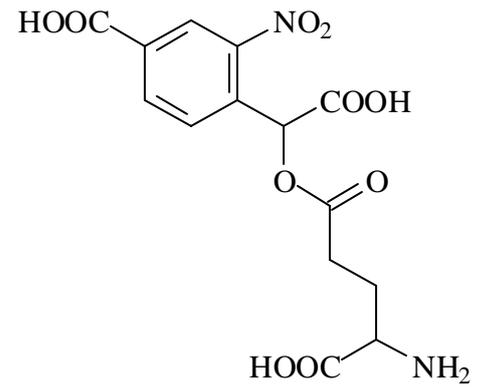
Schließlich gelang die photochemische Charakterisierung einiger *caged Compounds* sowie weiterer Modellverbindungen auf *o*-Nitrobenzyl-Basis. Die *caged Compounds* konnten charakterisiert und als tauglich eingestuft werden.



**156**  
*caged Asp*



**157**  
*caged GABA*



**158**  
*caged Glu*

Damit ist der Weg bereitet, die nächste Generation von *caged Compounds* zu entwickeln. Außerdem ist mit **157** die erste *caged GABA* vermessen worden. Biophysikalische Untersuchungen mit **157** sind mittlerweile publiziert<sup>[45]</sup>.

---

## 4 Experimententeil

### 4.1 Allgemeines

#### 4.1.1 Geräte und Hilfsmittel

Zur Isolierung und Charakterisierung wurden die folgenden Materialien und Geräte verwendet:

Infrarot-Spektroskopie:	FT-IR, Perkin Elmer 1420
Massenspektroskopie:	Varian MAT 311A, 70 eV
Gaschromatographie-Massenspektroskopie:	Varian MAT 311A, Ionisierungsenergie 70 eV
Kernresonanzspektroskopie:	Varian VXR 300 ( $^1\text{H}$ : 300 MHz, $^{13}\text{C}$ : 75 MHz) Brooker AM 500 ( $^1\text{H}$ : 500 MHz, $^{13}\text{C}$ : 125 MHz)
Elementaranalyse:	Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Schmelzpunkt:	Stuart SMP 10 (nicht korrigiert)
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60, 0.040 – 0.063 mm, Merck Kieselgel 60, 0.032 – 0.063 mm, ICN  Sephadex LH-20, Fluka
Dünnschichtchromatographie:	Merck DC-Folie, Kieselgel 60 auf Aluminium, Fluoreszenzindikator F <sub>254</sub> (0.2 mm)

---

## 4.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Wenn nicht ausdrücklich vermerkt, sind alle verwendeten Lösungsmittel von technischer Reinheit. Sämtliche kommerziell erworbene Edukte waren von 97%iger oder höherer Reinheit und wurden preisabhängig entweder bei Acros oder Aldrich bezogen.

Folgende Lösungsmittel wurden – nach Bedarf - vor der Synthese absolutiert und in der Versuchsbeschreibung mit dem Suffix (abs.) versehen:

- Aceton: Destillation und Destillat auf Molekularsieb 3 Å auffangen.
- Chlorbenzol: Kochen für 5 h über Phosphorpentoxid, Destillation unter Stickstoffatmosphäre, kurzfristige (1-2 d) Lagerung über Molekularsieb 4 Å.
- Dichlormethan: Destillation und Lagerung über Molekularsieb 4 Å.
- Diethylether: Kochen für 12 h über Natriumdraht, Destillation unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre, kurzfristige (1-2 d) Lagerung über Molekularsieb 4 Å.
- Ethanol: Kochen mit Natriumdraht (7 g Na auf 1 l Ethanol) und Phthalsäurediethylester, Destillation unter Stickstoffatmosphäre, kurzfristige (1-2 d) Lagerung über Molekularsieb 3 Å.
- Methanol: Kochen mit blanken Magnesiumspänen (s. dort) für 6 h, Destillation unter Stickstoffatmosphäre, kurzfristige (1-2 d) Lagerung über Molekularsieb 3 Å.
- Pyridin: Mehrtägiges Stehen über Molekularsieb 4 Å, Destillation unter Stickstoffatmosphäre, Destillat Auffangen auf Molekularsieb 4 Å.
- Tetrachlormethan: Kochen für 3 h über Phosphorpentoxid, Destillation unter Stickstoffatmosphäre, kurzfristige (1-2 d) Lagerung über Molekularsieb 4 Å.

---

Tetrahydrofuran: siehe Pyridin.

Toluol: Kochen für 12 h über Natriumdraht, Destillation unter Stickstoffatmosphäre, kurzfristige (1-2 d) Lagerung über Molekularsieb 4 Å.

Präparation von Magnesium (bei Grignard-Reaktionen oder Absolutierung von Methanol):

Mehrtägiges Stehen von Magnesiumspänen über  $P_4O_{10}$  im Exikator unter Vakuum, gegebenenfalls anschließend schnelles Übergießen mit konzentrierter Salzsäure in einer Glasfilternutsche und Nachspülen mit Aceton. Trocken ziehen und sofort verwenden.

Bei Arbeiten mit Schutzgas-Atmosphäre:

Stickstoff wurde durch eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure geleitet.  
Argon wurde durch einen mit Calciumchlorid gefüllten Trockenturm geleitet.

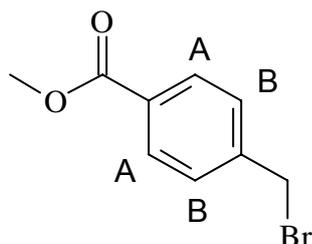
Kältemischungen von 0 °C wurden mit Eis / Wasser, von minimal -20 °C mit Eis / Kochsalz (m/m = 3/1), von minimal -78 °C mit Aceton / Trockeneis hergestellt.

---

## 4.2 Synthesen

### 4.2.1 Synthesen zur photolabilen Schutzgruppe (35)

**Versuch 1:** Darstellung von Methyl-4-(brommethyl)benzoat (**38**)<sup>[112]</sup>



**38**

M = 229.1 g/mol

Es werden 15 g (0.10 mol) *p*-Tolylsäuremethylester in 25 ml Benzol gelöst. Bei Raumtemperatur werden dann 5.2 ml (0.11 mol) Brom unter Bestrahlung mit einer 250 W Glühbirne so zugetropft, dass die Lösung schwach orange bleibt. Der entweichende Bromwasserstoff wird auf Kalilauge geleitet. Zur Vervollständigung der Reaktion wird weitere 2 h unter Bestrahlung gerührt. Das Lösungsmittel wird dann am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert.

Ausbeute: 19 g (82 mmol), 81 %

Lit.[112]: 70-76 %

Siedebereich: 106-108 °C ( $5 \cdot 10^{-2}$  mbar)

Lit.[112]: 101-103 °C ( $10^{-2}$  mbar)

Schmelzpunkt: 52 °C

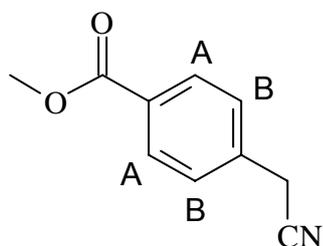
Lit.[112]: 52-55 °C

---

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2988 (=C-H, aromatisch), 2943 (-C-H-Valenz), 1721 (-C=O-Valenz), 1610 (Ringschwingung), 1436 (-CH<sub>3</sub>-Deform.) 1280 (-C-O-C-Valenz), 701 (-C-Hal-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 8.04 – 7.99 (m, 2H, Aromat, A-Teil eines [AB]<sub>2</sub>-Systems), 7.49 – 7.37 (m, 2H, Aromat, B-Teil eines [AB]<sub>2</sub>-Systems), 4.55 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>Br), 3.90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 2:** Darstellung von Methyl-4-(cyanomethyl)benzoat (**39**)<sup>[49],[113]</sup>



**39**

M = 175.2 g/mol

Es werden 4.1 g (18 mmol) Methyl-4-(brommethyl)benzoat **38** in 50 ml Ethanol gelöst. Anschließend wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus 1.8 g (36 mmol) Natriumcyanid in 5 ml Wasser gelöst über 30 min zugetropft. Dann wird die Lösung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Am Rotationsverdampfer wird dann der Alkohol entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 20 ml Wasser aufgenommen und drei Mal mit jeweils 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 3 : 1).

Ausbeute: 2.2 g (13 mmol), 72 %

Lit.[113]: 70 %

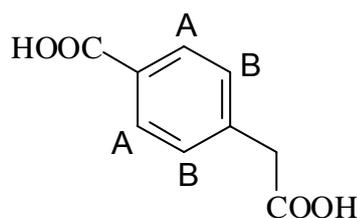
Schmelzpunkt: 56 °C

Lit.[113]: 56-59 °C

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3007 (=C-H-Valenz, aromatisch), 2943 (-C-H-Valenz), 2247 (-CN-Valenz), 1720 (-C=O-Valenz), 1610 (Ringschwingung), 1415 (-CH<sub>2</sub>-Deform.), 1285 (-C-O-C-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$ : 8,15 - 8,07 (m, 2H, Aromat, A-Teil eines [AB]<sub>2</sub>-Systems), 7,47 - 7,41 (m, 2H, Aromat, B-Teil eines [AB]<sub>2</sub>-Systems), 4,01 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>CN) ppm.

**Versuch 3:** Darstellung von (4-Carboxyphenyl)essigsäure (**40**)<sup>[113]</sup>



M = 180.2 g/mol

Es werden 9.0 g (50 mmol) Methyl-4-(cyanoomethyl)benzoat **39** und 4.0 g (0.10 mol) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser 60 min zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden vorsichtig 15 ml konz. Salzsäure zugegeben. Das daraufhin ausgefallene gelbe Produkt wird abfiltriert und das Filtrat bei 4 °C gelagert. Die nach einigen Tagen ausgefallenen gelben Kristalle werden mit dem zuvor isolierten Produkt vereinigt und über Kaliumhydroxid bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 7.7 g (48 mmol), 96 %

Lit.[113]: 90-96 %

Schmelzpunkt: 233 °C

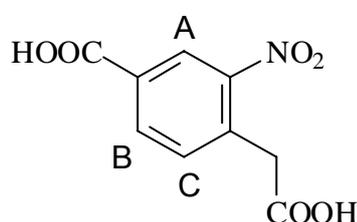
Lit.[113]: 239-241 °C

---

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3333 (-O-H-Valenz), 2987 (-C-H-Valenz), 1689 (-C=O-Valenz), 1605 (Ringschwingung), 1410 (-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>3</sub>-Deformation), 761 (=C-H-Deformation) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 7.98-7.94 (m, 2H, Aromat, A-Teil eines [AB]<sub>2</sub>-Systems), 7.36 – 7.32 (m, 2H, Aromat, B-Teil eines [AB]<sub>2</sub>-Systems), 3.62 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>COOH) ppm.

**Versuch 4:** Darstellung von (4-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure (**41**)<sup>[114]</sup>



**41**

M = 225.2 g/mol

7.0 g (39 mmol) Homoterephthalsäure **40** werden in 15 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und auf -10 °C gekühlt. Es werden 4.0 ml rauchende Salpetersäure über 4 h so zugegeben, dass die Innentemperatur nicht über 0 °C ansteigt. Die Reaktionsmischung wird sodann für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit 50 ml Eiswasser übergossen. Sofort fällt ein gelber Niederschlag aus. Man lässt weitere 30 min rühren, filtriert den Niederschlag ab und extrahiert dreimal die wässrige Phase mit Ethylacetat. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird entfernt und der verbliebene gelbe Rückstand wird mit dem Filtrationsrückstand vereinigt. Es wird aus konzentrierter Essigsäure umkristallisiert und bei Raumtemperatur und 10<sup>-3</sup> mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

5.5 g (24 mmol), 63 %

Lit.[114]: 73 %

Schmelzpunkt: 220 °C

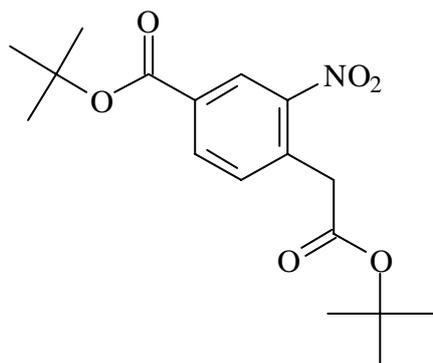
Lit.[114]: 222 °C

---

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3020 (=C-H-Valenz, aromatisch), 2963 (-C-H-Valenz), 1729 (-C=O-Valenz), 1536 (NO<sub>2</sub>-Schwingung), 1500 (Ringschwingung), 1422 (-CH<sub>2</sub>-Deformation) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 8.49 (d, 1H, Aromat, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, A-H), 8.19 (dd, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, B-H), 7.65 (d, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, C-H), 4.05 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>COOH) ppm.

**Versuch 5:** Darstellung von *tert*-Butyl-(4-*tert*-Butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)-acetat (**51**)<sup>[62]-[64]</sup>



**51**

M = 337.1 g/mol

In 22 ml Chloroform werden 1.5 g (4-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure **41** suspendiert und mit Aceton/Trockeneis auf -78 °C abgekühlt. Dann werden unter Feuchtigkeitsausschluss 2.65 ml Isobuten einkondensiert und schließlich einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Die Mischung wird dann 7 d bei Raumtemperatur im Autoklaven gerührt. Danach wird der in der Suspension befindliche Feststoff abfiltriert und für einen weiteren Ansatz verwendet. Das Filtrat wird in einen Überschuss gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und anschließend mit 10 ml Wasser gewaschen. Die gelbe organische Phase wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer

---

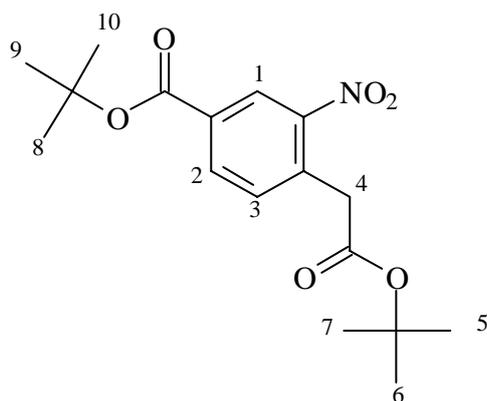
entfernt. Es verbleibt ein gelbes Öl, dass durch Säulenchromatographie gereinigt wird (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 5 : 1).

Ausbeute: 1.1 g (3.2 mmol), 48 %

Lit.[64]: 66 %

IR (Film/CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$ : 2979 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2934 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1717 (-C=O-Valenz), 1621 (Ringschwingung), 1538 (-NO<sub>2</sub>-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$ : 8.66 (d, 1H, Aromat, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, C(1)-H), 8.23 (dd, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, J = 1.8 Hz, C(2)-H), 7.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, C(3)-H), 3.98 (s, 2H, C(4)-H), 1.66 (s, 9H, C<sub>8-10</sub>-H), 1.54 (s, 9H, -C<sub>5-7</sub>-H) ppm.



**Versuch 6:** Weitere Darstellung von *tert*-Butyl-(4-*tert*.-Butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)-acetat (**51**)<sup>[14],[115]</sup>

In 5.0 ml Dichlormethan werden 0.63 g Magnesiumsulfat und 0.07 ml Schwefelsäure suspendiert. Sodann werden 0.33 g (1.5 mmol) (4-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure **41** und 1.3 g (18 mmol) *tert*-Butanol zugegeben und die Apparatur verschlossen (Achtung: Überdruck). Es wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und sodann auf 25 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 5 : 1) gereinigt.

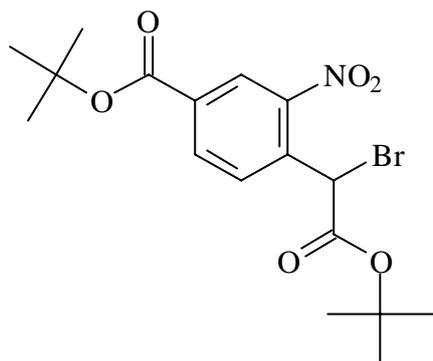
---

Ausbeute: 35 mg (0.11 mmol), 7 %

Lit.[115]: 37 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 5** überein.

**Versuch 7:** Darstellung von *tert.*-Butyl-brom-(4-*tert.*-butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)-acetat (**35**)<sup>[116]</sup>



**35**

M = 416.27 g/mol

In 3 ml Tetrachlormethan werden 0.2 g (0.6 mmol) *tert.*-Butyl-(4-*tert.*-Butoxycarbonyl-2-nitrophenyl)acetat **51** gelöst. Es werden 0.2 g (1.1 mmol) *N*-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze Dibenzoylperoxid zugegeben und es wird so lange unter Rückfluss erhitzt, bis das entstehende Succinimid auf der Lösungsmitteloberfläche schwimmt (ca. 24 h). Zwischenzeitlich werden einige Spatelspitzen Dibenzoylperoxid zugegeben. Nach beendeter Reaktion wird das Succinimid abfiltriert und mit Tetrachlormethan gewaschen. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 5 : 1).

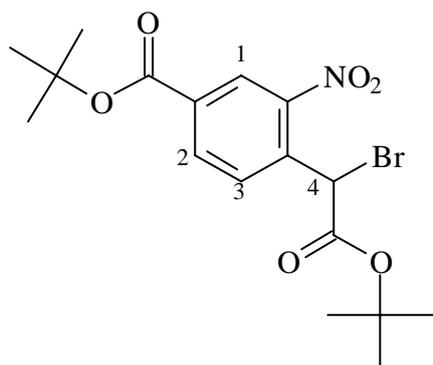
Ausbeute: 12 mg (0.03 mmol), 20 %

Lit.[116]: 24 %

IR (Film/CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$ : 2979 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2934 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1721 (-C=O-Valenz), 1638 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

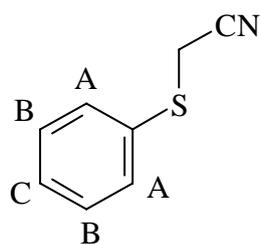
---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 8.56 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1.8$  Hz, C(4)-H), 8.23 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz,  $^4\text{J} = 1.7$  Hz, C(2)-H), 8.08 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz, C(3)-H), 6.01 (s, 1H, C(4)-H), 1.62 und 1.57 (s, 2 x 9H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.



#### 4.2.2 Synthesen zur photolabilen Schutzgruppe (52)

**Versuch 8:** Darstellung von Thiophenoxyacetonitril (43)<sup>[50]-[56]</sup>



**43**

M = 149.21 g/mol

In 100 ml Aceton (abs.) werden 18 g (0.23 mol) Chloracetonitril, 22 g (0.20 mmol) Thiophenol und 33 g (0.30 mmol) Natriumcarbonat gegeben. Es wird 5 h bei 50 °C

---

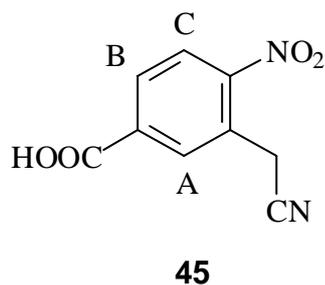
gerührt. Der entstandene Feststoff wird anschließend abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Diethylether aufgenommen und dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 26 g (0.17 mmol), 85 %

Lit.[56]: 85 %

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$ : 3.60 (s, 2H,  $\text{PhS-CH}_2\text{-CN}$ ), 7.41 – 7.39 (m, 1H, Aromat, C-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems), 7.46 – 7.43 (m, 2H, Aromat, B-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems), 7.61 – 7.59 (m, 2H, Aromat, A-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems) ppm.

**Versuch 9:** Darstellung von (5-Carboxy-2-nitrophenyl)acetonitril (**45**)<sup>[50]-[56]</sup>



M = 206.16 g/mol

Unter Eiskühlung werden 11 g (3.6 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Dazu werden 8.0 g (48 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gegeben und es wird für 5 min gerührt. Anschließend werden langsam 7.1 g (62 mmol) Thiophenoxyacetonitril **43** in etwas Dimethylsulfoxid gelöst bei 15 °C zugetropft. Soweit möglich, wird diese Lösung 2 h gerührt (Festpunkt von Dimethylsulfoxid bei 15 °C). Dann wird etwas Eis und 100 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird die Lösung dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende rotbraune Feststoff wird aus Chloroform/n-Hexan (1/3) umkristallisiert.

---

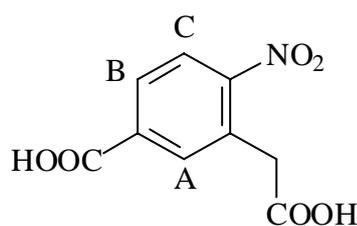
Ausbeute: 7.5 g (37 mmol), 77 %

Lit.[56]:78 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3089 (-O-H-Valenz), 2552 (-C-H-Valenz), 2258 (-CN-Valenz), 1697 (-C=O-Valenz), 1616 (Ringschwingung), 1533 (-NO<sub>2</sub>-Deformation) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-d<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 8.34 (d, 1H, Aromat, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, A-H), 8.33 (d, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, C-H), 8.15 (dd, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, B-H), 4.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ppm.

**Versuch 10:** Darstellung von 2-(5-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure (**46**)<sup>[113]</sup>



**46**

M = 225.16 g/mol

4.5 g (22 mmol) (5-Carboxy-2-nitrophenyl)acetonitril (**45**) werden mit 60 ml Salzsäure und 40 ml Wasser versetzt und unter Rückfluss 8 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 4.1 g (18 mmol), 82 %

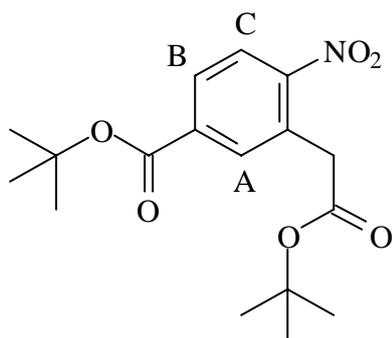
Lit.[113]: 64 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3116 (-O-H-Valenz), 2936 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1761 (-C=O-Valenz), 1601 (Ringschwingung), 1555 (-NO<sub>2</sub>-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$ : 8.34 (d, 1H, Aromat,  $^4J = 1.88$  Hz, A-H), 8.32 (d, 1H, Aromat,  $^3J = 6.51$  Hz, C-H), 8.07 (dd, 1H, Aromat,  $^4J = 1.88$  Hz,  $^3J = 6.51$  Hz, B-H), 4.10 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{COOH}$ ) ppm.

**Versuch 11:** Darstellung von *tert*-Butyl-2-[5-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]acetat (**52**)<sup>[44]</sup>



**52**

M = 337.37 g/mol

2.4 g (11 mmol) 2-(5-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure **46** wird in 65 ml (0.44 mol) *tert*-Butylacetat gelöst, 0.30 ml (5.0 mmol) Perchlorsäure wird zugeben und 64 h bei Raumtemperatur im Glasautoklaven gerührt. Anschließend wird die Lösung auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und viermal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 3.3 g (10 mmol), 94 %

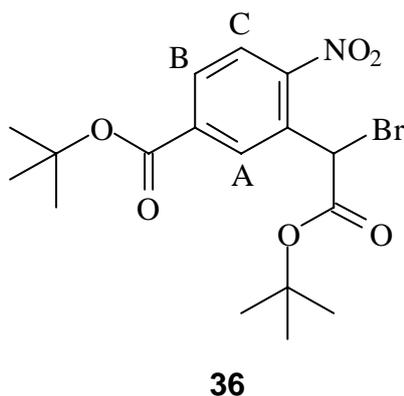
Lit.[44]: 58 %

IR(Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2967 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2936 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 1741 (- $\text{C}=\text{O}$ -Valenz), 1614 (Ringschwingung), 1520 (- $\text{NO}_2$ -Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 8.32 (d, 1H, Aromat,  $^4\text{J} = 2.15$  Hz, A-H), 8.29 (d, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 4.75$  Hz, C-H), 8.18 (dd, 1H, Aromat,  $^4\text{J} = 2.15$  Hz,  $^3\text{J} = 4.75$  Hz, B-H), 4.32 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{COOtBu}$ ), 1.65 und 1.64 (s, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**Versuch 12:** Darstellung von *tert*-Butyl-2-brom-2-[5-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]acetat (**36**)<sup>[116]</sup>



$M = 416.27$  g/mol

2.5 g (7.4 mmol) *tert*-Butyl-2-[5-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]acetat **52**, 1.4 g (7.9 mmol) *N*-Bromsuccinimid und katalytische Mengen Dibenzoylperoxid werden in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff (abs.) unter Rückfluss erhitzt. Sobald das Succinimid auf der Flüssigkeitsoberfläche schwimmt, ist die Reaktion beendet (ca. 24 h). Es wird filtriert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1)

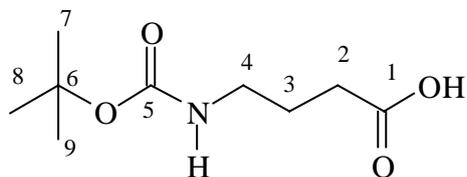
Ausbeute: 0.45 g (1.1 mmol), 14 %

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2972 ( $-\text{CH}_3$ -Valenz), 1736 ( $-\text{C}=\text{O}$ -Valenz), 1614 (Ringschwingung), 1555 ( $-\text{NO}_2$ - $\delta$ ), 598 (C-Br-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS)  $\delta$ : 8.28 (d, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 9.2$  Hz, C-H), 8.15 (dd, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 9.1$  Hz,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz, B-H), 7.98 (d, 1H, Aromat,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz, A-H), 6.05 (s, 1H,  $\text{PhC}(\text{H})\text{BrCOOtBu}$ ), 1.35 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

---

**Versuch 13:** Darstellung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-aminobutansäure<sup>[44]</sup>



$$M = 203.24 \text{ g/mol}$$

2.1 g (20 mmol) 4-Aminobuttersäure, 25 ml Wasser, 50 ml 1,4-Dioxan und 5.6 g (40 mmol) Kaliumcarbonat werden auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Suspension werden 4.8 g (22 mmol) di-*tert*-Butyldicarbonat zugetropft. Nachdem die Lösung wieder auf Raumtemperatur erwärmt worden ist, wird noch 2.5 h gerührt. Dann wird das Lösungsmittel entfernt und zum Rückstand werden 60 ml Wasser gegeben. Mit 100 ml Ethylacetat wird zweimal extrahiert, die wässrige Phase auf 0 °C gekühlt und auf pH = 3 gebracht. Die wässrige Phase wird noch fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und die zurückbleibende ölige Flüssigkeit bei Raumtemperatur und 10<sup>-3</sup> mbar getrocknet.

Ausbeute: 3.9 g (19 mmol), 96 %

Lit.[44]: 98 %

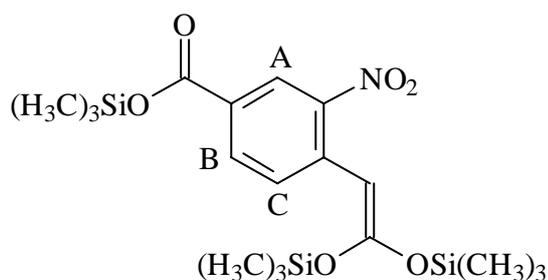
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ: 3.17 (dt, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, C(4)-H), 2.36 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, C(2)-H), 1.84 – 1.78 (m, 2H, C(3)-H), 1.43 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 178.3 (C1), 156.1 (C5), 79.4 (C6), 40.9 (C4), 31.4 (C2), 28.4 (C7/8/9), 25.1 (C3) ppm.

---

### 4.2.3 Synthese zur photolabilen Schutzgruppen über Silylverbindungen

**Versuch 14:** Darstellung von Trimethylsilyl-4-(2,2-bis(trimethylsilyloxy)vinyl)-3-nitrobenzoat (**47**)<sup>[64]</sup>



**47**

M = 441.70 g/mol

0.45 g (2 mmol) (4-Carboxy-2-nitrophenyl)essigsäure (**41**) werden in 12 ml Tetrahydrofuran (abs.) gelöst. Anschließend wird bei 0 °C vorsichtig 0.81 ml (6.0 mmol) Lithiumdiisopropylamid mittels Spritze im Argon-Gegenstrom zugetropft. Die rosafarbene Lösung wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Innerhalb von 5 min werden dann 0.89 ml (7.0 mmol) Trimethylchlorsilan zugegeben. Die nun gelbe Suspension wird weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Danach wird schnell über eine Glasfritte abfiltriert und das gelbe Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden nun 20 ml trockener Diethylether zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt.

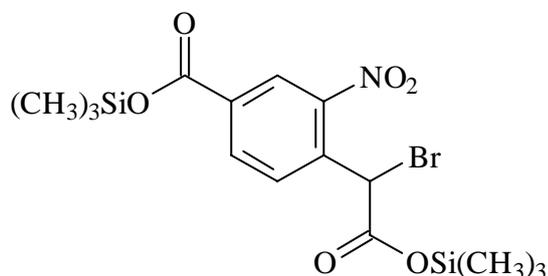
Rohausbeute: 0.67 g (1.5 mmol), 75 %

Lit[64]: k.A.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 8.81 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1.87$  MHz, A-H), 8.32 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.71$  Hz,  $^4\text{J} = 1.88$  Hz, B-H), 7.77 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.71$  Hz, C-H), 7.21 (s, 1H, PhCH=C(TMS) $_2$ ), 0.09 (s, 27 H, -OSi-CH $_3$ ) ppm.

---

**Versuch 15:** Darstellung von Trimethylsilyl-4-(1-bromo-2-oxo-2-(trimethylsilyloxy)-ethyl)-3-nitrobenzoat (**48**)<sup>[64]</sup>



**48**

M = 448.42

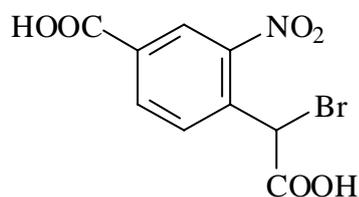
Unter Argon-Atmosphäre werden 0.63 g (0.75 mmol) Trimethylsilyl-4-(2,2-bis(trimethylsilyloxy)vinyl)-3-nitrobenzoat **47** in 10 ml Tetrahydrofuran (abs.) gelöst und dann werden 0.040 ml (0.75 mmol) Brom in 10 ml Tetrahydrofuran (abs.) gelöst zugetropft. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren und deaktiviert überschüssiges Brom durch Zugabe von wenigen Milligramm Natriumthiosulfat. Es wird anschließend schnell filtriert und sodann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der schmutzig-rote Rückstand wird dreimal aus Petrolether 40/60 umkristallisiert.

Rohausbeute: 0.49 g (0.75 mmol), 100 %

GC-MS (EI): m/z (%) 448 (16, M<sup>+</sup>), 360 (100), 330 (23), 243 (44), 213 (11), 165 (31), 89 (11).

---

**Versuch 16:** Darstellung von 2-(4-Carboxy-2-nitrophenyl)-2-bromessigsäure (**49**)<sup>[64]</sup>



**49**

M = 304.05 g/mol

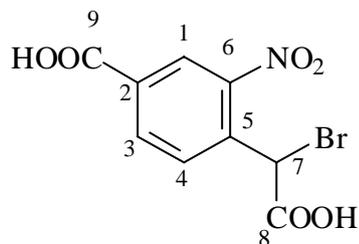
0.20 g (0.45 mmol) Trimethylsilyl-4-(1-bromo-2-oxo-2-(trimethylsilyloxy)-ethyl)-3-nitrobenzoat **47** werden in 2.5 ml Wasser gegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird angesäuert und sodann mit Ethylacetat mehrfach ausgeschüttelt. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und sodann das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 0.11 g (0.35 mmol), 48 %

Lit.[64]: k.A.

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3056 (-O-H-Valenz), 2887 (-C-H-Valenz), 1723 (-C=O-Valenz), 1614 (Ringschwingung), 555.6 (C-Br-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

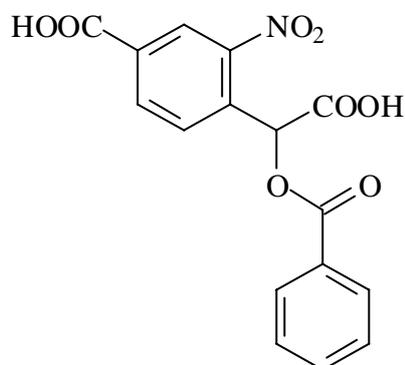
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 8.51 (d, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz, C(1)-H), 8.21 (dd, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, C(3)-H), 7.71 (d, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz, C(4)-H), 4.98 (s, 1H, C(7)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 170.0 C(8), 165.1 C(9), 147.9 C(5), 135.2 C(1), 134.3 C(3), 132.8 C(2), 131.0 C(4), 125.7 C(6), 41.1 C(7) ppm.

---

**Versuch 17:** Darstellung von 4-[Benzoyloxycarbonyl-2-(4-carboxy-2-nitrophenyl)-essigsäure (**50**)<sup>[109]</sup>



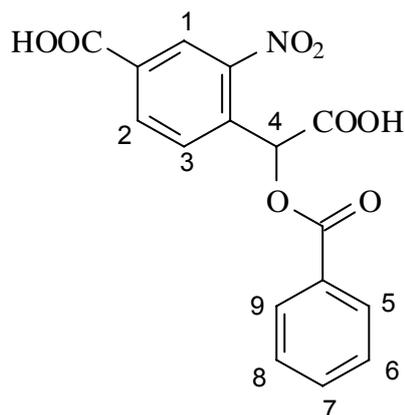
**50**

M = 345.27 g/mol

0.20 g (0.45 mmol) Trimethylsilyl-4-[1-bromo-2-oxo-2-[trimethylsilyloxy]ethyl]-3-nitrobenzoat **47** werden in 1.5 ml Benzol gelöst. Dazu wird eine Lösung aus 55 mg (0.45 mmol) Benzoesäure in 0.36 g (2.4 mmol) DBU gegeben und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugegeben und es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man extrahiert dann dreimal die Lösung mit einem 1:1-Gemisch aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und sodann der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethanol : Ethylacetat: Essigsäure = 10 : 10 : 1) gereinigt.

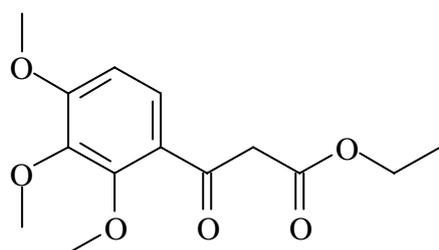
Ausbeute: 29 mg (0.085 mmol), 19 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ /TMS):  $\delta$ : 8.22 (d, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz, C(1)-H), 8.05 (dd, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, C(2)-H), 8.03 – 8.00 (m, 2H, A-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, C(5)-H und C(9)-H), 7.70 (d, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, C(3)-H), 7.68 – 7.63 (m, 1H, B-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, C(7)-H), 7.54 – 7.48 (m, 2H, C-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, C(6)-H und C(8)-H), 6.06 (s, 1H, C(4)-H) ppm.



#### 4.2.4 Synthesen zu *E*-fixierten Modellverbindungen

**Versuch 18:** Darstellung von Ethyl-3-oxo-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)propanoat (**67**)<sup>[72]</sup>



**67**

M = 282.29 g/mol

12 g (88 mmol) Zinkchlorid werden in 20 ml Dichlormethan p. a. suspendiert und die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt. Unter steter Eiskühlung wird dann eine Lösung

---

aus 10 g (59 mmol) 1,2,3-Trimethoxybenzol und 9.0 ml (60 mmol) Ethylmalonylchlorid in 12 ml Dichlormethan (abs.) über etwa 1 h zugetropft. Es wird weitere 4 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

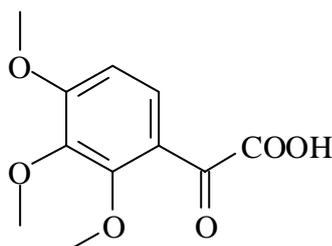
Dann wird die Lösung auf ein Eis/verdünnte Salzsäure-Gemisch geschüttet. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein rotbraunes Öl.

Rohausbeute: 11 g (39 mmol), 66 %

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2970 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2928 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 1736 (-C=O-Valenz), 1515 (Ringschwingung), 1287 (-C-O-C-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 6.82-7.69 (multiplett, Aromat), 4.43 (q, 2H, -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 9H, -O- $\text{CH}_3$ ), 3.44 (s, 2H, -C(O)- $\text{CH}_2$ -C(O)-), 1.31 (t, 3H, - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ) ppm.

**Versuch 19:** Darstellung von Oxo-(2,3,4-trimethoxyphenyl)essigsäure (**68**)<sup>[72]</sup>



**68**

M = 240.21 g/mol

Das Rohprodukt aus **Versuch 18** wird für 3 h in 25 ml 8%iger ethanolischer Natronlauge unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird Ethanol am

---

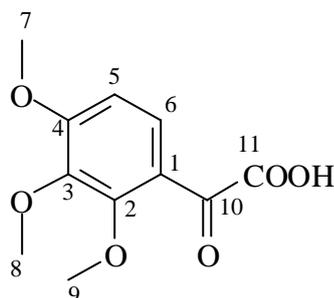
Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Diethylether dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und sodann eingeengt. Das verbleibende braune Öl wird über Nacht fest. Das Produkt wird zur Aufreinigung aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3.6 g (14 mmol), 24 %, ausgehend von **Versuch 18**.

Lit[72]: 36 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2966 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 1717 (-C=O-Valenz), 1609 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

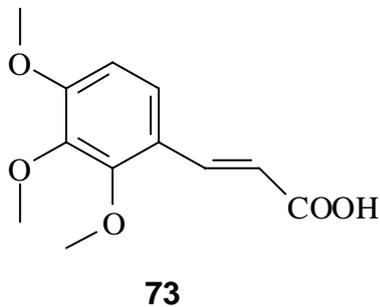
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-d<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 7.02 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, Aromat, C(6)-H), 6.92 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aromat, C(5)-H), 3.89 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 2H, C(11)-H) ppm.



<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 161.4 C(11), 160.0 C(10), 154.8 C(4), 150.4 C(2), 138.7 C(3), 124.3 C(6), 112.9 C(1), 107.0 C(5), 61.1, 60.7 und 60.4 C(9), C(8) und C(7) ppm.

---

**Versuch 20:** Darstellung von (*E*)-2,3,4-Trimethoxyzimtsäure (**73**)<sup>[75]</sup>



$$M = 238.24 \text{ g/mol}$$

10 g (51 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd werden mit 11 g (0.10 mol) Malonsäure in 20 ml Pyridin (abs.) und 3.0 ml Piperidin gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf 80 bis 85 °C erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird 3 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 110 bis 115 °C). Nach dem Abkühlen wird die Lösung in 400 ml kaltes Wasser geschüttet und es werden dann 50 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Es wird filtriert und der Rückstand dreimal mit jeweils 15 ml kaltem Wasser gewaschen. Zur Aufreinigung wird der Rückstand in 300 ml einer 2,5%igen Natronlauge gelöst. Es wird erneut filtriert und mit 80 ml halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Der weiße Niederschlag wird bis zur Gewichtskonstanz bei 80 °C getrocknet.

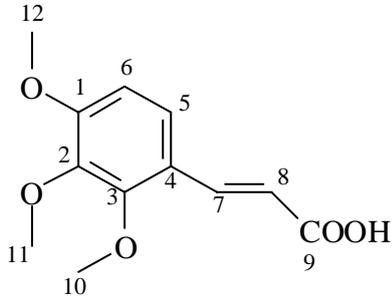
Ausbeute: 12 g (49 mmol), 96 %

Lit.[75]: 96-100 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$  : 2945 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2834 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1591 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

---

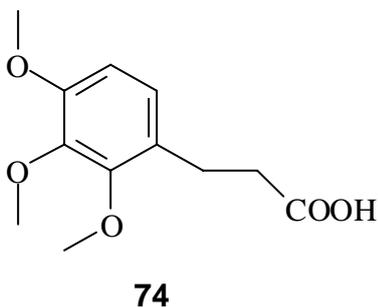
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 8.0 (d, 1H,  $^3J = 16.1$  Hz, C(7)-H), 7.30 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, C(5)-H), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, C(6)-H), 6.44 (d, 1H,  $^3J = 16.1$  Hz, C(8)-H), 3.91 (s, 9H,  $-\text{OCH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 172.7 C(9), 155.7 C(1), 154.1 C(3), 141.8 C(2), 141.4 C(7), 124.3 C(5), 120.8 C(6), 115.7 C(8), 108.1 C(4), 61.5, 61.4 und 61.0 C(10), C(11) und C(12) ppm.

EA (einfach bestimmt): berechnet: C: 60.5 %, H: 5.92 %  
gefunden: C: 59.2 %, H: 6.07 %.

**Versuch 21:** Darstellung von 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propansäure (**74**)<sup>[76]</sup>



M = 240.26 g/mol

10 g (44 mol) 2,3,4-Trimethoxyzimtsäure **73** werden in 0.13 l Eisessig suspendiert und mit 0.50 g 10%igen Palladium/Kohlenstoff versetzt. Es wird nun solange an der

---

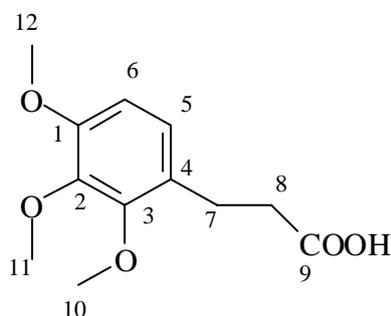
Hydrieranlage gerührt, bis kein Wasserstoffverbrauch mehr festgestellt werden kann. Der Katalysator wird abfiltriert und kann für weitere Ansätze verwendet werden. Vom Filtrat wird die Essigsäure am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt. Das verbleibende schmutzig-weiße Öl wird nach einiger Zeit fest. Es erfolgt anschließend Umkristallisation aus Cyclohexan/n-Pentan (1/1). Die weißen Kristalle werden mehrere Tage bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 9.6 g (40 mmol), 90 %

Lit[76]: 86-100 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2988 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2932 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1603 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$ : 6.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, Aromat, C(6)-H), 6.60 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, Aromat, C(5)-H), 3.86 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 2.88 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, C(7)-H), 2.65 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, C(8)-H) ppm.

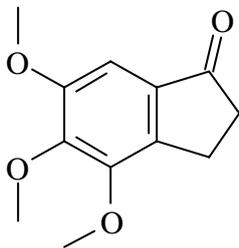


<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 180.4 C(9), 152.6 C(3), 151.5 C(1), 142.1 C(2), 126.2 C(5), 124.2 C(4), 106.5 C(6), 60.9, 60.72 und 60.70 C(10), C(11) und C(12), 35.0 C(8), 25.2 C(7) ppm.

MS (EI): m/z (%) 240 (91, M<sup>+</sup>), 193 (7.0), 181 (100), 166 (29), 136 (12), 55 (4.0).

---

**Versuch 22:** Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[76]</sup>



**75**

M = 222.24 g/mol

5.0 g (21 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propionsäure **74** werden für 10 min in 43 g Polyphosphorsäure (80 %) auf 100 °C erhitzt. Sodann wird der Ansatz sofort in 80 g eines Eis/Wasser-Gemisches gegeben und etwa 1 h gerührt. Es wird dann viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Dichlormethan entfernt und das verbleibende Öl säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt. Der schmutzig-gelbe Feststoff (1. Fraktion) wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

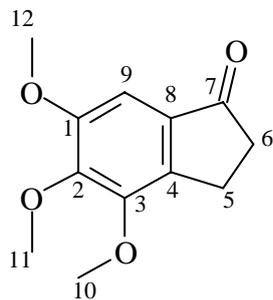
Ausbeute: 1.5 g (6.7 mmol), 32 %

Lit.[76]: 77 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$  : 2945 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2836 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1711 (-C=O-Valenz), 1601 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 7.0 (s, 1H, Aromat, C(9)-H), 3.92 (s, 9H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.06 – 3.04 (m, 2H, C(6)-HH' ), 2.69 – 2.65 (m, 2H, C(5)-HH' ) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 205.8 C(7), 154.1 C(3), 150.1 C(1), 146.7 C(2), 142.1 C(8), 131.7 C(4), 100.8 C(9), 77.6, 77.2 und 76.8 C(10), C(11) und C(12), 36.2 C(6), 22.4 C(5) ppm.

MS(EI): m/z (%) 222 (100,  $\text{M}^+$ ), 208 (8.5), 207 (52), 191 (3.7), 179 (9.1), 165 (9.7), 137 (16.2), 80 (10.3).

### Versuch 23: Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[77]</sup>

85 g Polyphosphorsäure (80 %) werden auf 130 °C erhitzt. Unter kräftigem Rühren werden 5.0 g (21 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propionsäure **74** zügig zugegeben. Nach beendeter Zugabe lässt man 3 min rühren und gibt sodann zügig 250 ml kaltes Wasser hinzu. Man lässt einige Zeit rühren und wäscht den Reaktionskolben gründlich mit kaltem Wasser aus. Dann wird viermal mit 25 ml Dichlormethan gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 30 ml 10%iger Natriumcarbonatlösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Zur Aufreinigung wird zunächst eine Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat) und sodann eine Umkristallisation aus Cyclohexan durchgeführt.

Ausbeute: 1.7 g (7.6 mmol), 36 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

---

**Versuch 24:** Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[77]</sup>

20 g Polyphosphorsäure wird auf 90 °C erhitzt. Es werden dann 8.0 g (33 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propionsäure **74** hinzu gegeben und es wird 10 min bei 90 °C gerührt. Dann werden weitere 17 g Polyphosphorsäure zugegeben. Nach weiteren 5 min bei 90 °C wird auf 60 °C abgekühlt und auf 100 g eines Eis/Wasser-Gemisches gegossen. Es wird längere Zeit gerührt und dann filtriert. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt. Dann wird das Produkt aus Cyclohexan unkristallisiert.

Ausbeute: 0.11 g (0.50 mmol), 1.5 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

**Versuch 25:** Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[77]</sup>

In einen Dreihalskolben mit Stahlrührwelle werden 5.0 g (21 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propionsäure **74** und 75 g Polyphosphorsäure gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 80 ml Wasser zugegeben und wiederum etwa 1 h gerührt. Der sich bildende gelbe Niederschlag wird abfiltriert und in Dichlormethan aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel entfernt. Anschließend erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat) gefolgt von einer Umkristallisation des Produkts aus Cyclohexan.

Ausbeute: 1.8 g (8.1 mmol), 39 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

---

**Versuch 26:** Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[74]</sup>

1.0 g (4.2 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propansäure **74** werden mit 2.0 ml (28 mmol) Thionylchlorid versetzt und erhitzt bis die Gasentwicklung beendet ist. Das Thionylchlorid wird nach dem Abkühlen bei 18 mbar entfernt und der Destillationsrückstand in 5.0 ml Dichlormethan (abs.) gelöst. Die Lösung wird zu einer auf 0 °C abgekühlte Suspension aus 1.3 g (mmol) Zinkchlorid in 2.0 ml Dichlormethan (abs.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 3 h bei 0 °C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird dann auf ein Gemisch aus Eis/Salzsäure gegeben und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 0.22 g (1.0 mmol), 24 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

**Versuch 27:** Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[74]</sup>

2.0 g (8.6 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propansäure **74** werden in einem Überschuss Phosphortrichlorid gelöst und bei Raumtemperatur zunächst 7 h gerührt und sodann über Nacht stehen gelassen. Es wird abdekantiert und das überschüssige Phosphortrichlorid destillativ weitestgehend entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan (abs.) gelöst und zu einer auf 0 °C abgekühlten Suspension aus 5.0 g (37 mmol) Zinkchlorid in 15 ml Dichlormethan (abs.) über 60 min zugetropft. Es wird weitere 2 h gerührt und anschließend wird die Lösung auf 50 g eines Eis/konzentrierte-Salzsäure-Gemisches gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und sodann die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat

---

getrocknet. Dann wird zunächst säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) und anschließend durch Umkristallisation aus Cyclohexan gereinigt.

Ausbeute: 0.22 g (0.98 mmol), 12 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

**Versuch 28:** Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[78]</sup>

Unter Stickstoff-Atmosphäre wird zu einer Lösung aus 1.1 g (4.2 mmol) Triphenylphosphin in Chlorbenzol (abs.) unter Rühren und Eiskühlung 0.70 g (4.4 mmol) Brom zugetropft. Die erhaltene gelbe Suspension wird zum Sieden erhitzt und 1.0 g (4.2 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propionsäure **74** in wenig Chlorbenzol (abs.) gelöst, zugetropft. Nachdem die Lösung nach etwa 30 min klar geworden ist, wird noch weitere 30 min unter Rückfluss erhitzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Chlorbenzol wird sodann bei 18 mbar abdestilliert und der verbliebene Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Der entstehende rote gummiartige Rückstand wird in 25 ml Dichlormethan (abs.) gelöst und zu einer auf 0 °C abgekühlten Suspension aus 2.0 g (15 mmol) Zinkchlorid und 25 ml Dichlormethan (abs.) langsam zugetropft. Es wird weitere 3 h unter Eiskühlung gerührt und über Nacht stehen gelassen. Dann wird die Lösung auf ein Eis/konzentrierte Salzsäure-Gemisch gekippt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und es wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) und anschließend durch Umkristallisation aus Cyclohexan gereinigt.

Ausbeute: 0.35 g (1.6 mmol), 38 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

---

**Versuch 29:** Weitere Darstellung von 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on (**75**)<sup>[79]</sup>

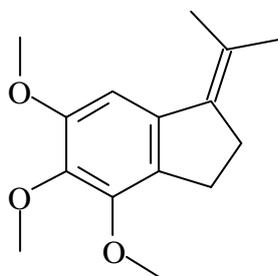
1.0 g (4.2 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)propansäure **74** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und vorsichtig zu 5.1 g (36 mmol) Phosphorpentoxid gegeben. Es wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand vorsichtig in Wasser aufgenommen. Es wird mit Dichlormethan dreimal ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 0.087 g (0.38 mmol), 9 %

Lit.[79]: 46 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 22** überein.

**Versuch 30:** Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-1-(propan-2-yliden)indan (**77**)<sup>[80]</sup>



**77**

M = 248.32 g/mol

Alle Operationen finden unter Stickstoff-Atmosphäre statt. 0.62 g (25 mmol) Magnesium werden in 20 ml Diethylether (abs.) vorgelegt. Dann werden wenige Tropfen 2-Brompropan vorsichtig zugetropft, bis die Grignard-Reaktion angesprungen ist. Danach werden insgesamt 3.3 g (27 mmol) 2-Brompropan in 25 ml Diethylether (abs.) gelöst über 1.5 h so zugetropft, dass der Ether gelinde siedet. Nach beendeter

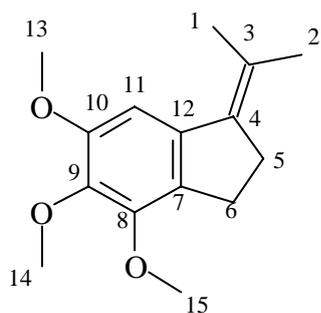
Zugabe wird noch 30 min auf dem Wasserbad erhitzt, bis das Magnesium weitestgehend verbraucht ist. Nach dem Abkühlen werden 2.0 g (9.0 mmol) 4,5,6-Trimethoxyindan-1-on **75** in 15 ml Diethylether (abs.) zugetropft. Danach wird noch 2 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig hydrolysiert und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung schwach angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und sodann wird das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat : n-Hexan = 3:1).

Ausbeute: 1.1 g (4.4 mmol), 49 %

Lit.[80]: k.A.

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2972 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2936 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1521 (Ringschwingung), 1289 (-C-O-C-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub> /TMS):  $\delta$ : 6.18 (s, 1H, Aromat), 3.75 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 2.48 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, C(6)-H), 2.12 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, C(5)-H), 1.69 und 1.67 (s, 6H, =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

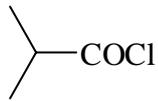


<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 152.1 C(8), 148.3 C(10), 143.8 C(3), 140.0 C(12), 139.1 C(9), 135.2 C(4), 117.8 C(7), 105.4 C(11), 56.4 C(13,14,15), 33.9 C(6), 29.8 C(5), 19.2 C(1,2) ppm.

MS (EI) m/z (%) 249 (66 %, M<sup>+</sup>), 220 (100), 207 (3), 167 (9), 195 (11), 119 (16), 82 (17)

---

**Versuch 31:** Darstellung von *iso*-Buttersäurechlorid (**81**)<sup>[74]</sup>



**81**

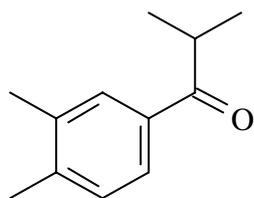
M = 106.55 g/mol

16 g (0.18 mol) *iso*-Buttersäure werden zu 24 g (0.18 mol) Phosphortrichlorid gegeben und über Nacht stehen gelassen. Es wird sodann vom Bodensatz abdekantiert und die Lösung wird destilliert.

Ausbeute: 14 g (0.13 mol), 70 %

Sdp. 92 °C (Lit.[74]: 92 °C)

**Versuch 32:** Darstellung von 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-on (**83**)<sup>[74]</sup>



**83**

M = 176.26 g/mol

20 g (0.15 mol) Aluminiumchlorid werden in 40 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Unter fortgesetzter Eiskühlung werden nunmehr 13 g (0.12 mol) des in **Versuch 31** dargestellten und frisch destillierten *iso*-Buttersäurechlorids **81**

---

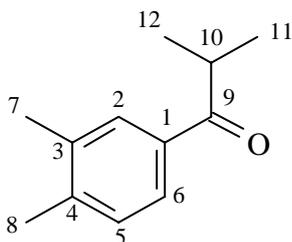
langsam zugetropft. Dann wird noch 10 min bei 0 °C gerührt und sodann werden 11 g (0.10 mol) *o*-Xylol – ebenfalls unter Eiskühlung – zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h bei 0 °C gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Dann wird auf 100 ml eines Eis/Wasser-Gemischs gegossen und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, 2%iger Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurden ist, wird der Rückstand über eine 10 cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 8.4 g (48 mmol), 48 %

Sdp. 38 °C ( $10^{-3}$  mbar)

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2972 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2933 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2873 (-C-H-Valenz), 1681 (-C=O-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.74 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 7.67 (d, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz, Aromat, C(5)-H), 7.19 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, Aromat, C(6)-H), 3.53 (m, 1H,  $^3J = 6.9$  Hz, C(10)-H), 2.29 (s, 6H, C(7)-H und C(8)-H), 1.20 (d, 6H  $^3J = 5.9$  Hz, C(11)-H und C(12)-H) ppm.

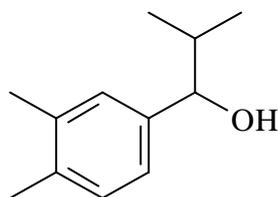


$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 203.7 C(9), 142.1 C(4), 137.0 C(3), 133.8 C(1), 130.1 C(2), 128.7 C(5), 125.8 C(6), 35.1 C(10), 19.7 und 19.3 C(11) und C(12) ppm.

MS (EI):  $m/z$  (%) 176 (13,  $\text{M}^+$ ), 147 (1), 133 (100), 119 (2), 105 (55), 77 (35).

---

**Versuch 33:** Darstellung von 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-ol (**84**)<sup>[74]</sup>



**84**

M = 178.27 g/mol

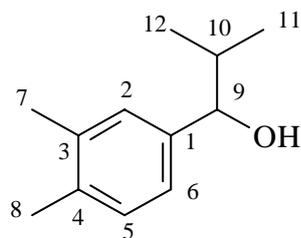
5.1 g (0.13 mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 25 ml Diethylether (abs.) suspendiert. Hierzu wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus 3.0 g (17 mmol) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-on **83** in 10 ml Diethylether (abs.) so zugetropft, dass der Ether langsam siedet. Nach beendeter Zugabe wird noch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird vorsichtig mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert. Es wird dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 2.1 g (12 mmol), 71 %

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 3391 (-O-H-Valenz), 2958 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2871 (-C-H-Valenz), 1504 (Ringschwingung)  $\text{cm}^{-1}$ .

---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 6.99 (d, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, Aromat, C(6)-H), 6.98 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 6.96 (d, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, Aromat, C(5)-H), 4.50 (s, 1H,  $\text{PhCH(OH)CH(CH}_3)_2$ ), 4.19 (d, 1H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{PhCH(OH)CH(CH}_3)_2$ ), 2.30 (s, 6H,  $\text{Ph-CH}_3$ ), 1.90 – 1.88 (m, 1H,  $\text{PhCH(OH)CH(CH}_3)_2$ ), 0.97 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $\text{PhCH(OH)CH(CH}_3)_2$ ), 0.75 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $\text{PhCH(OH)CH(CH}_3)_2$ ) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 140.7 C(1), 136.0 C(3), 134.8 C(4), 129.9 C(2), 127.8 C(5), 124.4 C(6), 79.9 C(9), 35.1 C(10), 19.6 C(11) und C(12) ppm.

MS (EI):  $m/z$  (%) 178 (22 %,  $\text{M}^+$ ), 146 (16), 135 (6), 118 (100), 105 (62), 90 (15), 85 (11).

### Versuch 34: Weitere Darstellung von 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-ol (**84**)

1.2 g (50 mmol) Magnesium und 5,0 ml Diethylether (abs.) werden in einem sekurierten Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter mit Druckausgleich vorgelegt. Es werden sodann wenige Tropfen 2-Brompropan zugetropft, bis die Reaktion angesprungen ist. Dann wird die restliche Menge (insgesamt 6.2 g; 50 mmol) 2-Brompropan in 15 ml Diethylether (abs.) gelöst so zugetropft, dass die Lösung gelinde siedet. Nach beendeter Zugabe wird für ca. 30 min auf dem Wasserbad erhitzt, bis nahezu alles Magnesium verbraucht ist. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden langsam 5.0 g (37 mmol) 3,4-Dimethylbenzaldehyd in 15 ml Diethylether gelöst zugetropft. Anschließend wird 2 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser hydrolysiert und soviel gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, bis der sich nach der Hydrolyse gebildete Niederschlag wieder aufgelöst hat. Die organische Phase wird

---

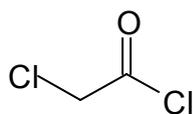
abgetrennt und die wässrige Phase wird noch dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem entfernen des Lösungsmittels wird über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 2.4 g (14 mmol), 39 %

Siedebereich: 44-45 °C ( $10^{-3}$  mbar)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 33** überein.

**Versuch 35:** Darstellung von Chloressigsäurechlorid (**88**)<sup>[74]</sup>



**88**

M = 112.94 g/mol

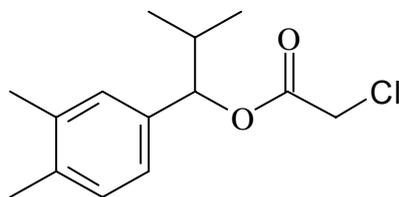
10 g (0.11 mol) Chloressigsäure werden mit 6.9 g (50 mmol) Phosphortrichlorid versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird 2 d stehen gelassen. Es wird abdekantiert und anschließend über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 6.9 g (61 mmol), 55 %

Siedebereich: 103-105 °C (Lit.[74]: 105 °C)

---

**Versuch 36:** Darstellung von [1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropyl]-2-chloracetat (**87**)<sup>[74]</sup>



**87**

M = 254.76 g/mol

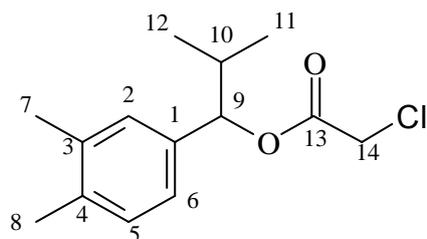
1.0 g (5.6 mmol) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-ol **84** werden in 5.0 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Hierzu tropft man vorsichtig unter Eiskühlung 2.0 g (18 mmol) des frisch destillierten Chloressigsäurechlorids aus **Versuch 35**. Nach beendeter Zugabe wird 2 h bei 60 °C – 70 °C gerührt. Anschließend hydrolysiert man mit eiskalter halbkonzentrierter Salzsäure. Man schüttelt dreimal mit Chloroform aus, wäscht die vereinigte organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und abschließend mit Wasser. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und reinigt anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform als Laufmittel.

Ausbeute: 0.64 g (2.5 mmol), 44 %

Lit.[74]: 68 %

IR(Film/CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$ : 2972 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2952 (-CH-Valenz), 1736 (-C=O-Valenz), 801 (-C-Cl-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$ : 7.1 – 7.0 (m, 3H, Aromat, C(1)-H, C(5)-H, C(6)-H), 5.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, C(9)-H), 4.04 (s, 2H, C(14)-H), 2.24 und 2.23 (s, 3H und s, 3H, C(7)-H und C(8)-H), 2.15 – 2.12 (m, 1H, C(10)-H), 0.99 und 0.79 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz und d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, C(11)-H und C(12)-H) ppm.



$^{13}\text{C}$ -NMR (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 167.7 C(13), 138.9 C(1), 137.2 C(3), 135.2 C(4), 130.6 C(2), 127.6 C(5), 126.3 C(6), 88.4 C(9), 44.7 C(14), 32.3 C(10), 18.8 und 18.7 C(11) und C(12) ppm.

MS(EI)

m/z (%) 255 (2,  $\text{M}^+$ ), 162 (100), 148 (6), 133 (18), 106 (16), 105 (43), 60 (4).

**Versuch 37:** Weitere Darstellung von 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropyl-2-chloroacetat (**87**)<sup>[81]</sup>

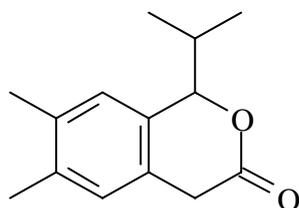
2.6 g (13 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 0.15 g (1.0 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin werden in 25 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu tropft man über etwa 1 h eine Lösung aus 1.2 g (13 mmol) Chloressigsäure und 2.0 g (11 mmol) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-ol **85** in 25 ml Dichlormethan. Man lässt 20 h bei Raumtemperatur rühren und filtriert anschließend den weißen Niederschlag ab. Das Filtrat wird dreimal mit je 40 ml Wasser, dreimal mit je 40 ml 5%iger Essigsäurelösung und nochmals dreimal mit je 40 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Dichlormethan entfernt. Der Rückstand wird über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert oder alternativ durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 1.5 g (5.9 mmol), 53 %

Sdp. 72 °C ( $10^{-3}$  mbar)

---

**Versuch 38:** Darstellung von 1-(*iso*-Propyl)-6,7-dimethylisochroman-3-on (**90**)<sup>[83]</sup>



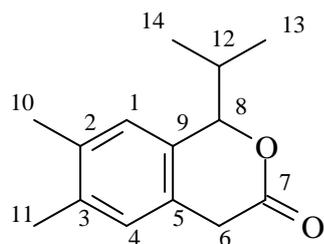
**90**

M = 218.30 g/mol

1.0 g (4.0 mmol) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropyl-2-chloracetat **87** werden in 25 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und zu einer auf 0 °C abgekühlten Suspension aus 0.93 g (6.8 mmol) Zinkchlorid in 25 ml 1,2-Dichlorethan langsam zugetropft. Man lässt 5 h unter Eiskühlung und sodann 5 d bei Raumtemperatur rühren. Dann wird auf 100 g eines Eis/Wasser-Gemisches gekippt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.16 mmol), 4 % (Produkt verunreinigt.)

IR (Film/CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$ : 2986 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2935 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1749 (-C=O-Valenz), 1608 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 6.54 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.44 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 5.61 (d, 1H,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(8)-H), 3.59 – 3.51 (m, 1H, C(12)-H), 3.31 und 3.24 (d, 1H,  $^2\text{J} = 13$  Hz und d, 1H,  $^2\text{J} = 13$  Hz, C(6)HH'), 1.30 und 1.27 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.8$  Hz, und d, 3H,  $^3\text{J} = 6.8$  Hz, C(13)-H und C(14)-H) ppm.

GC-MS (EI)

1. Fraktion: m/z (%) 163 (38), 162(7), 119 (100), 117 (13), 105 (10), 79 (5), 66 (3), 41 (3).

**Versuch 39:** Weitere Darstellung von 1-(iso-Propyl)-6,7-dimethylisochroman-3-on (**90**)<sup>[74]</sup>

1.0 g (3.9 mmol) [1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropyl]- 2-chloracetat **87** werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und zu einer Suspension aus 5.0 g (37 mmol) Zinkchlorid in 20 ml Dimethylsulfoxid unter Eiskühlung langsam zugetropft. Es wird sodann 5 h unter Eiskühlung und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog zu **Versuch 38**.

Ausbeute: 24 mg (0.11 mmol), 3 % (Produkt verunreinigt.)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 38** überein.

---

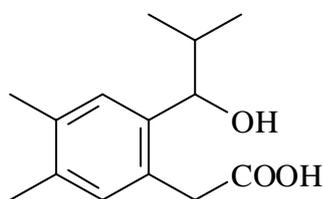
**Versuch 40:** Weitere Darstellung von 1-(*iso*-Propyl)-6,7-dimethylisochroman-3-on (**90**)<sup>[74]</sup>

1.0 g (3.9 mmol) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropyl-2-chloracetat **87** werden in 30 ml Cyclohexan gelöst und zu einer Suspension aus 2.3 g (17 mmol) Aluminiumchlorid in 50 ml Cyclohexan unter Eiskühlung langsam zugetropft. Es wird sodann 5 h unter Eiskühlung und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog zu **Versuch 38**.

Ausbeute: 20 mg (0.10 mmol), 3 % (Produkt verunreinigt.)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 38** überein.

**Versuch 41:** Darstellung von 2-[2-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-4,5-dimethylphenyl]essigsäure (**91**)<sup>[74]</sup>



**91**

M = 236.31 g/mol

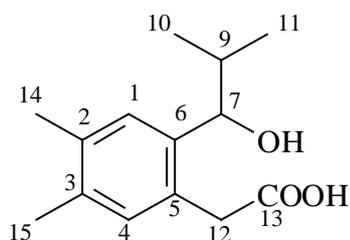
1.0 g (5.6 mmol) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-methylpropan-1-ol **85** (aus **Versuch 33**) und 0.77 g (8.1 mmol) Chloressigsäure werden in 20 ml Dimethylsulfoxid gelöst und zu einer Suspension aus 1.0 g (7.3 mmol) Zinkchlorid in 20 ml Dimethylsulfoxid bei 0 °C über 1 h zugetropft. Man lässt noch 6 h bei 0 °C rühren und lässt über Nacht stehen. Es wird fünfmal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand aus Benzol/n-Hexan (3/1) umkristallisiert.

Ausbeute: 87 mg (0.37 mmol), 7 %

Lit.[74]: 30-100 %

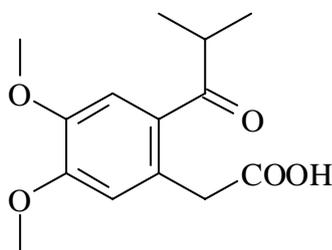
IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3297 (-O-H-Valenz), 2966 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2853 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1625 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 6.77 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.60 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 5.41 (s, 1H, C(7)-OH), 4.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, C(7)-H), 2.35 (s, 6H, C(14)-H und C(15)-H), 2.31 – 2.29 (m, 1H, C(9)-H), 0.96 und 0.93 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz und <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, C(10)-H und C(11)-H) ppm.



MS (EI): m/z (%) 236 (11, M<sup>+</sup>), 193 (36), 176 (100), 164 (9), 119 (13), 105 (19).

**Versuch 42:** Darstellung von 2-[2-(2-Methyl-1-oxopropyl)-4,5-dimethoxyphenyl]essigsäure (**93**)<sup>[74]</sup>



**93**

M = 266.29 g/mol

---

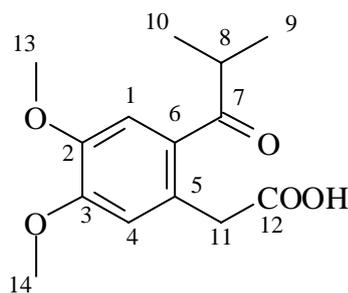
3.5 g (26 mmol) Zinkchlorid werden in 30 ml Dichlormethan (abs.) suspendiert und die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt. Unter steter Eiskühlung wird dann eine Lösung aus 5.0 g (26 mmol) (3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure und 2.1 g (20 mmol) *iso*-Buttersäurechlorid in 20 ml Dichlormethan (abs.) über etwa 1 h zugetropft. Es wird weitere 4 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird die Lösung auf ein Eis/verdünnte-Salzsäure-Gemisch geschüttet. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende dunkelrote Öl wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2.4 g (9 mmol), 45 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2977 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2853 (-C-H-Valenz), 1704 (-C=O-Valenz), 1591 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 7.69 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.77 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 3.85 (s, 6H, C(13)-H und C(14)-H), 3.75 (s, 2H, C(11)-H), 2.58 – 2.52 (m, C(8)-H), 1.22 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, C(9)-H und C(10)-H) ppm.

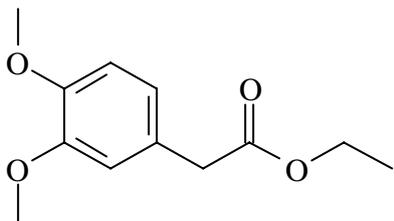


<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$ : 198 C(7), 175 C(12), 153 C(3), 149 C(2), 130 C(5), 128 C(6), 115 C(4), 113 C(1), 56.3 und 56.1 C(13) und C(14), 48.5 C(11), 34.3 C(8), 20.3 und 20.2 C(9) und C(10) ppm.

---

MS(EI) m/z (%) 266 (33, M<sup>+</sup>), 224 (10), 222 (8), 196 (17), 180 (100), 137 (22).

**Versuch 43:** Darstellung von (3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäuremethylester (**94**)<sup>[74]</sup>



**94**

M = 224.26 g/mol

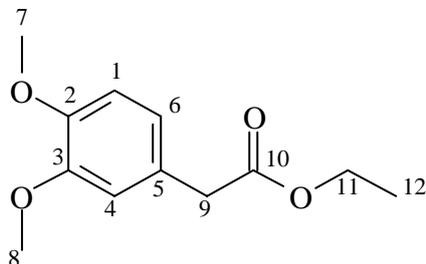
5.0 g (26 mmol) (3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure werden in 12 g (0.26 mol) trockenem Ethanol (abs.) gelöst. Dazu werden einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure gegeben und es wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Hauptmenge des überschüssigen Ethanols am Rotationsverdampfer entfernt und zum Rückstand werden 50 g Eiswasser gegeben. Es wird dann mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sodann zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 4.0 g (18 mmol), 70 %, gelbes Öl.

Lit.[74]: 77 %

IR (Film/CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$ : 2965 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2877 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1603 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

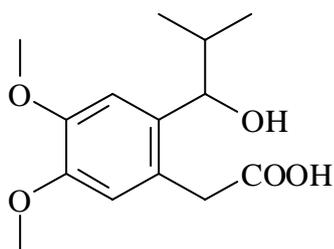
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 6.96 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, C(1)-H), 6.89 (s, 1H, C(4)-H), 6.49 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, C(6)-H), 4.22 (q, 2H,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(11)-H), 3.81 (s, 6H, C(7)-H und C(8)-H), 3.45 (s, 2H, C(9)-H), 1.12 (t, 3H,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(12)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 177.1 C(10), 150.6 C(3), 146.5 C(2), 128.1 C(5), 124.0 C(6), 115.9 C(1), 114.1 C(4), 66.3 C(11), 55.3 und 55.2 C(7) und C(8), 44.4 C(9), 11.4 C(12) ppm.

MS(EI):  $m/z$  (%) 224 (44,  $\text{M}^+$ ), 195 (100), 180 (57), 165 (7), 152 (8), 138 (17), 123 (11).

**Versuch 44:** Darstellung von 2-[2-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-4,5-dimethoxyphenyl]essigsäure (**95**)<sup>[74]</sup>



**95**

$M = 268.31$  g/mol

1.0 g (3.9 mmol) 2-(2-(2-Methyl-1-oxopropyl)-4,5-dimethoxyphenyl)essigsäure **93** werden in 50 ml trockenem Ethanol (abs.) suspendiert und 0.31 g (11 mmol)

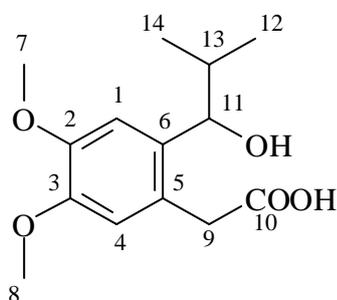
Natriumborhydrid werden portionsweise zugegeben. Es wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden vorsichtig 5 ml Wasser zugegeben und unter Eiskühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Sofort wird dann dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der schmutzig-rote, ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methanol : Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 0.27 g (1.0 mmol), 26 %

Lit.[74]: 82 %

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 3236 (-O-H-Valenz), 2943 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2853 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 1603 (Ringschwingung)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 7.01 (s, 1H, C(1)-H), 6.77 (s, 1H, C(4)-H), 5.22 (s, 1H, C(11)-OH), 4.34 (d, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz, C(11)-H), 3.77 (s, 6H, C(8)-H und C(9)-H), 3.39 (s, 2H, C(9)-H), 2.51 – 2.48 (m, C(13)-H), 1.01 und 0.98 (d, 3H,  $^3J = 7.0$  Hz, und  $^3J = 6.9$  Hz, C(12)-H und C(14)-H) ppm.

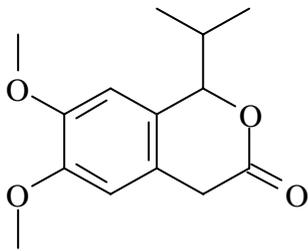


$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 176.8 C(10), 149.0 C(3), 148.1 C(2), 132.6 C(6), 126.5 C(5), 117.0 C(1), 115.6 C(4), 78.3 C(11), 56.1 und 56.0 C(7) und C(8), 44.6 C(9), 38.1 C(13), 14.3 und 14.1 C(12) und C(14) ppm.

MS(EI):  $m/z$  (%) 268 (13,  $\text{M}^+$ ), 226 (11), 210 (100), 182 (7), 166 (22), 151 (6), 137 (8).

---

**Versuch 45:** Darstellung von 1-*iso*-Propyl-6,7-dimethoxyisochroman-3-on (**97**)<sup>[83]</sup>



**97**

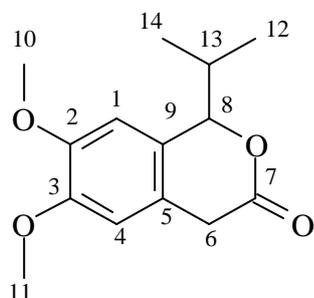
M = 250.29 g/mol

0.20 g (0.75 mmol) 2-[2-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-4,5-dimethoxyphenyl]essigsäure **95** werden in 30 ml Tetrachlormethan gelöst und es werden 3.0 ml (41 mmol) Thionylchlorid für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Dann werden vorsichtig 20 ml Wasser zugegeben. Man bringt die Lösung mit verdünnter Natronlauge auf pH = 9-10, extrahiert sofort und zügig zweimal mit Dichlormethan und wäscht die organische Phase mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Das Lösungsmittel wird entfernt und es folgt Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 2:1).

Ausbeute: 0.066 g (0.26 mmol), 35 %

Lit.[83]: 38 %

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 6.77 (s, 1H, C(1)-H), 6.29 (s, 1H, C(4)-H), 5.11 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, C(8)-H), 3.77 (s, 6H, C(10)-H und C(11)-H), 3.55 und 3.51 (d, 1H,  $^2\text{J} = 2.9$  Hz, C(6)-HH'), 3.03 – 2.95 (m, 1H, C(13)-H), 1.01 und 0.99 (d,  $^3\text{J} = 6.6$  Hz und 6.9 Hz, C(12)-H und C(14)-H) ppm.



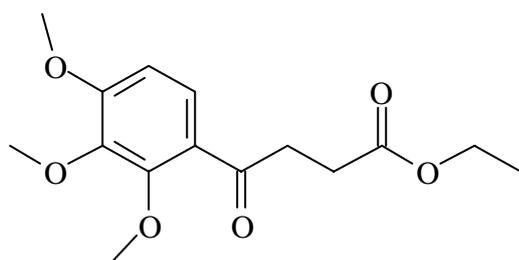
GC-MS(EI):

2. Fraktion:

$m/z$  (%) 250 (4,  $\text{M}^+$ ), 236 (9), 223 (11), 208 (100), 194 (7), 193 (18), 152 (16).

#### 4.2.5 Synthesen zu Z-fixierten Modellverbindungen

**Versuch 46:** Darstellung von Ethyl-4-oxo-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)butanoat (**108**)<sup>[72]</sup>



**108**

$M = 296.32$  g/mol

13 g (95 mmol) Zinkchlorid werden in 20 ml Dichlormethan (abs.) suspendiert und die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt. Unter steter Eiskühlung wird dann eine Lösung

---

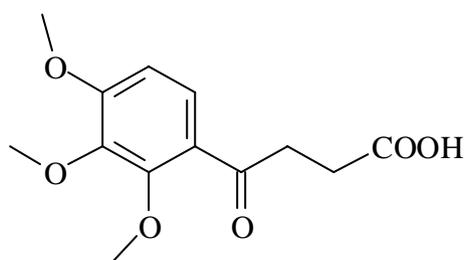
aus 10 g (60 mmol) 1,2,3-Trimethoxybenzol und 5.1 ml (31 mmol) Ethylsuccinylchlorid in 25 ml Dichlormethan (abs.) über etwa 1 h zugetropft. Es wird weitere 4 h bei 0 °C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird die Lösung auf ein Eis/verdünnte-Salzsäure-Gemisch geschüttet. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein rotbraunes Öl.

Rohausbeute: 10 g (34 mmol), 57 %

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.90-6.65 (multiplett, Aromat), 4.43 (q, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 9H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.25 (t, 2H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $\text{PhC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ), 2.63 (t, 2H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $\text{PhC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ), 1.10 (t, 3H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**Versuch 47:** Darstellung von 4-Oxo-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)butansäure (**109**)<sup>[72]</sup>



**109**

M = 268.37 g/mol

Das Rohprodukt aus **Versuch 46** wird für 3 h in 25 ml 8%iger ethanolischer Natronlauge unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit

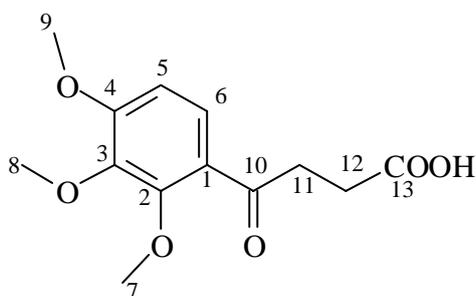
---

Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und sodann eingeeengt. Das verbleibende braune Öl wird über Nacht fest. Das Produkt wird zur Aufreinigung aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 4.4 g (16 mmol), 27 % (ausgehend von **Versuch 46**).

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2977 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2943 (-CH<sub>2</sub>-Valenz) 1715 (-C=O-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 12.2 (s, 1H, -COOH), 7.75 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, Aromat, C(6)-H), 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, Aromat, C(5)-H), 3.71 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 3.27 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, C(11)-H), 2.59 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, C(12)-H) ppm.

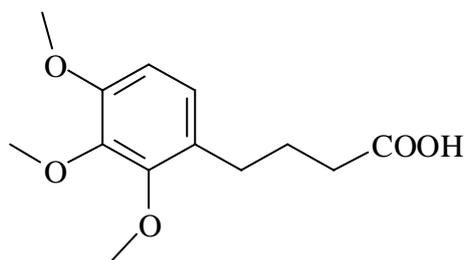


<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$ : 202.8 C(10), 174.0 C(13), 158.3 C(4), 154.5 C(2), 135.7 C(3), 127.3 C(6), 115.1 C(1), 104.1 C(5), 59.2, 56.0 und 55.8 C(7), C(8) und C(9), 38.5 C(11), 33.1 C(12) ppm.

MS (EI) m/z (%) 268 (36.5), 252 (100, M<sup>+</sup>), 208 (24.5), 193 (48.5), 183 (12.9), 181 (35.0), 177 (40.8), 167 (20.5), 152 (12.7), 135 (21.0), 55 (38.0).

---

**Versuch 48:** Darstellung von 4-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)butansäure (**110**)<sup>[72]</sup>



**110**

M = 254.28 g/mol

1. Präparation des Zink-Amalgams:

Eine Mischung aus 63 g (0.96 mol) gepulvertem Zink, 5.0 g Quecksilber(II)chlorid (18 mmol) und 8,0 ml konzentrierter Salzsäure werden in 60 ml Wasser 5 min gerührt. Die wässrige Phase wird abdekantiert und der Rückstand sofort weiter verwendet.

2. Reduktion

Zu dem Zinkamalgam werden 16 ml Wasser, 36 ml konzentrierte Salzsäure, 26 ml Toluol und 11 g (41 mmol) 4-Oxo-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)butansäure **109** gegeben und für 70 h unter Rückfluss erhitzt. Alle 9 h werden weitere 5.0 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Nach Ablauf der 70 h wird die wässrige Phase abgetrennt und mit weiteren 80 ml Wasser versetzt. Sodann wird die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Natronlauge versetzt, die organische Phase wird am Rotationsverdampfer entfernt und die zurückbleibende alkalische Lösung mit 15 ml (0,16 mol) Dimethylsulfat versetzt. Es wird für 30 min unter Rückfluss gekocht. Dann wird über Aktivkohle abfiltriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert, worauf sich ein Niederschlag bildet. Es wird mit Diethylether dreimal extrahiert und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform : Eisessig = 20:1) und es resultiert ein rotes Öl.

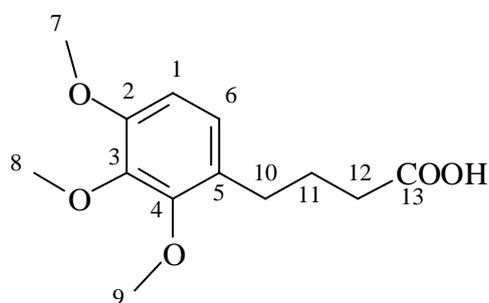
---

Ausbeute: 0.28 g (1.1 mmol), 2.7 %

Lit. [72]:28 %

IR(fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2966 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2909 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 2830 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1614 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$ : 6.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, C(1)-H), 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, C(2)-H), 3.83 (s, 9H, C(7)-H, C(8)-H und C(9)-H), 2.67 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, C(10)-H), 2.22 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, C(12)-H), 1.82 – 1.76 (m, 2H, C(11)-H) ppm.

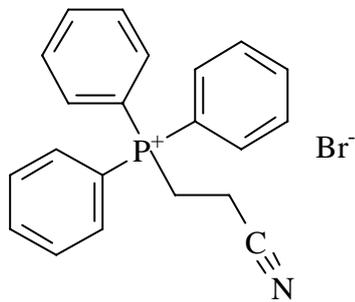


<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 177.0 C(13), 149.9 C(4), 149.2 C(2), 140.1 C(3), 121.8 C(6), 117.1 C(5), 107.5 C(1), 56.3 , 56.2 und 56.1 C(7), C(8) und C(9), 35.9 C(12), 29.7 C(10), 25.1 C(11) ppm.

MS (EI): m/z (%) 254 (17, M<sup>+</sup>), 211 (11), 195 (100), 181 (66), 167 (47), 137 (9).

---

**Versuch 49:** Darstellung von (2-Cyanoethyl)triphenylphosphoniumbromid (**111**)<sup>[85]</sup>



**111**

M = 396.27 g/mol

Es werden 20.5 g (78.3 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml Benzol (abs.) gelöst und erhitzt. Zur siedenden Lösung werden 8.81 g (65.8 mmol) 3-Brompropionitril getropft. Es wird 42 h unter Rückfluss gekocht und der ausgefallene weiße Niederschlag wird abfiltriert. Der Niederschlag wird aus Diethylether umkristallisiert.

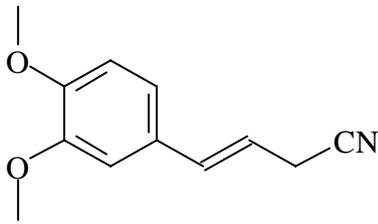
Ausbeute: 19.5 g (49.2 mmol), 75%

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2932 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 2853 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 2256 (-CN-Valenz), 1625 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 7.24 bis 7.59 (m, 15H, Ar-H), 2.75 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN), 2.07 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN) ppm.

---

**Versuch 50:** Darstellung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)but-3-enitril (**113**)<sup>[85]</sup>



**113**

M = 203.24 g/mol

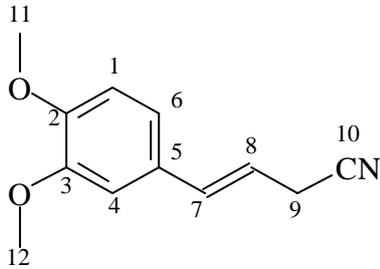
Alle Operationen finden unter mit konzentrierter Schwefelsäure getrocknetem Stickstoff statt. In 20 ml Dichlormethan (abs.) werden 0.51 g (13 mmol) 60%iges Natriumhydrid suspendiert. Es werden weitere 20 ml Dichlormethan (abs.) zugetropft und sodann werden 5.0 g (13 mmol) (2-Cyanoethyl)triphenylphosphoniumbromid **111** in 50 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 4.9 g (25 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd in 35 ml Dichlormethan (abs.) zugetropft und es wird anschließend weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird nach dem Abkühlen filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand aus Petrolether 40/60 umkristallisiert. Der schwach gelbe Niederschlag wird durch Feinvakuum ( $5 \cdot 10^{-2}$  mbar) bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 0.43 g (2.1 mmol), 16 %

Lit.[85]: 36 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$  : 2954 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2932 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 2256 (-CN-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

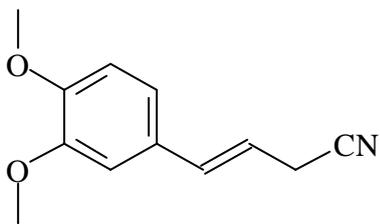
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 7.22 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 6.99 (d, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, C(1)-H), 6.77 (d, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, C(6)-H), 6.65 (d, 1H,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(7)-H), 6.33 (dt, 1H,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(8)-H), 3.85 (s, 6H, C(11)-H und C(12)-H), 3.11 (d, 2H,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, C(9)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz /  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 143.3 C(3), 141.3 C(2), 129.7 C(7), 128.5 C(5), 122.1 C(8), 120.8 C(6), 118 C(1), 116 C(19), 112 C(4), 22.8 C(9) ppm.

MS(EI): m/z: 203 (100,  $\text{M}^+$ ), 188 (44), 178 (16), 164 (13), 151 (11), 123 (17).

**Versuch 51:** Weitere Darstellung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)but-3-enitril (**113**)<sup>[85]</sup>



**113**

M = 203.24 g/mol

Es werden 5.0 g (25 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, 10 g (25 mmol) (2-Cyanoethyl)triphenylphosphoniumbromid **111** und 1.2 g (29 mmol) 60%iges Natriumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran (abs.) unter Stickstoffatmosphäre für 6 h

---

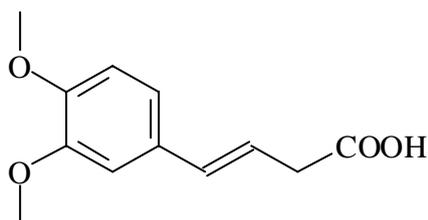
unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Petrolether 40/60 umkristallisiert.

Ausbeute: 1.3 g (6.5 mmol), 26 %

Lit.[85]: k.A.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit jenen aus **Versuch 50** überein.

**Versuch 52:** Darstellung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)but-3-ensäure (**114**)<sup>[113]</sup>



**114**

M = 224.26 g/mol

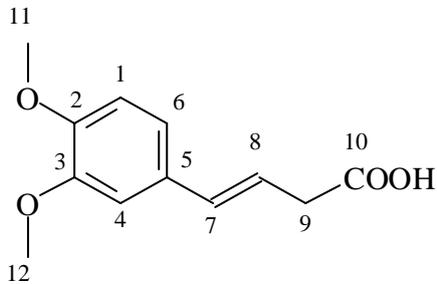
1.0 g (4.9 mmol) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)but-3-enitril **113** werden in 10 ml halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit dem Niederschlag vereinigt, sodann aus Benzol umkristallisiert und bei Raumtemperatur und  $10^{-3}$  mbar getrocknet.

Ausbeute: 0.99 g (4.4 mmol), 89 %

Lit.[113]: 64 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3022 (-O-H-Valenz), 2954 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2877 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1727 (-C=O-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

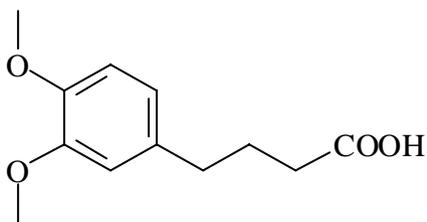
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 7.34 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 6.78 (d, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(1)-H), 6.55 (d, 1H,  $^3\text{J} = 9.1$  Hz, C(7)-H), 6.33 (dt, 1H,  $^3\text{J} = 6.6$  Hz,  $^3\text{J} = 9.1$  Hz, C(8)-H), 6.07 (d, 1H, Aromat,  $^3\text{J} = 9.8$  Hz, C(6)-H), 3.84 (s, 6H, C(11)-H und C(12)-H), 2.96 (d, 2H,  $^3\text{J} = 6.8$  Hz, C(9)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 173.0 C(10), 149.8 C(3), 149.0 C(2), 132.3 C(7), 120.8 C(8), 120.1 C(6), 115.5 C(1), 110.4 C(4), 56.1 C(11) und C(12), 40.3 C(9) ppm.

MS(EI):  $m/z$  224 (100,  $\text{M}^+$ ), 178 (26), 152 (16), 124 (34).

**Versuch 53:** Darstellung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)butansäure (**115**)<sup>[76]</sup>



**115**

$M = 224.26$  g/mol

0.50 g (2.2 mol) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)but-3-ensäure **114** werden in 15 ml Eisessig suspendiert und mit 0.21 g 10%igen Palladium/Kohlenstoff versetzt. Es wird nun solange an der Hydrieranlage gerührt, bis kein Wasserstoffverbrauch mehr festgestellt werden kann. Der Katalysator wird abfiltriert und kann für weitere Ansätze verwendet werden. Vom Filtrat wird die Essigsäure am Rotationsverdampfer weitestgehend

---

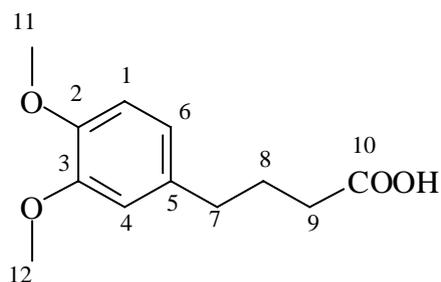
entfernt. Das verbleibende klare Öl wird aus Cyclohexan/n-Pentan (1/1) umkristallisiert. Die farblosen Kristalle werden mehrere Tage bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.45 g (2.0 mmol), 91 %

Lit.[76]: 86-100 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2977 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2887 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1671 (-C=O-Valenz), 1592 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS):  $\delta$ : 7.13 (d, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, C(1)-H), 6.99 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 6.67 (d, 1H, Aromat, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, C(6)-H), 3.80 (s, 6H, C(11)-H und C(12)-H), 2.64 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, C(7)-H), 2.32 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, C(9)-H), 1.99 – 1.83 (m, 2H, C(8)-H) ppm.

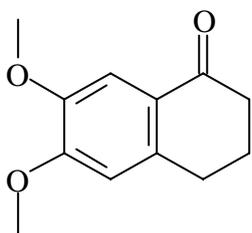


<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ :178.7 C(10), 151.3 C(3), 148.8 C(2), 136.3 C(5), 122.0 C(6), 115.7 C(1), 112.5 C(4),55.1 und 55.0 C(11) und C(12), 41.1 C(7), 36.7 C(9), 22.2 C(8) ppm.

MS(EI): m/z 224 (11, M<sup>+</sup>), 180 (100), 166 (20), 152 (9.1), 123 (7.7), 107 (6.8).

---

**Versuch 54:** Darstellung von 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**116**)<sup>[76]</sup>



**116**

M = 206.24 g/mol

0.25 g (0.11 mmol) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)butansäure **115** werden für 10 min in 5.0 g Polyphosphorsäure (80 %) auf 100 °C erhitzt. Sodann wird der Ansatz sofort in 80 g eines Eis/Wasser-Gemisches gegeben und etwa 1 h gerührt. Es wird dann viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Dichlormethan entfernt und das verbleibende Öl säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt.

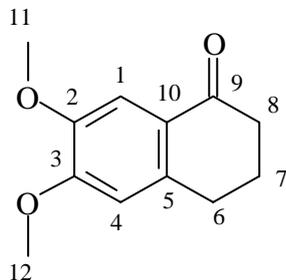
Ausbeute: 0.14 g (0.70 mmol), 63 %

Lit.[76]: 77 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$  : 2966 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2853 (-CH<sub>2</sub>-Valenz), 1727 (-C=O-Valenz), 1626 (Ringschwingung) cm<sup>-1</sup>.

---

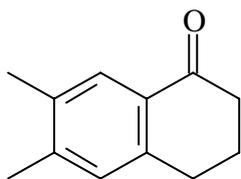
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 7.74 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.86 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 3.80 (s, 6H, C(11)-H und C(12)-H), 2.94 (t, 2H,  $^3\text{J} = 9.1$  Hz, C(8)-H), 2.54 (t, 2H,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz, C(6)-H), 2.01 (tt, 2H,  $^3\text{J} = 9.1$  Hz,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz, C(7)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 193.3 C(9), 149.8 C(3), 147.0 C(2), 134.4 C(5), 126.1 C(10), 114.4 C(1), 111.7 C(4), 58.6 und 58.4 C(11) und C(12), 39.0 C(8), 39.6 C(6), 21.1 C(7) ppm.

MS(EI):  $m/z$  206 (37,  $\text{M}^+$ ), 191 (11), 179 (66), 165 (8.1), 151 (100), 137 (18).

**Versuch 55:** Darstellung von 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**119**)<sup>[86]</sup>



**119**

$M = 278.30$  g/mol

Bei Raumtemperatur werden zu einem Gemisch aus 190 ml (1.54 mol) *o*-Xylol und 80.0 g (0.600 mol) Aluminiumchlorid 16.1 ml (0.154)  $\gamma$ -Butyrolacton getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 5 h bei 120 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird auf ein Eis/konzentrierte-Salzsäure-Lösung gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten

---

organischen Phasen werden mit Wasser, 20%iger Kaliumhydroxidlösung und erneut mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und sodann fraktioniert bei  $10^{-3}$  mbar destilliert.

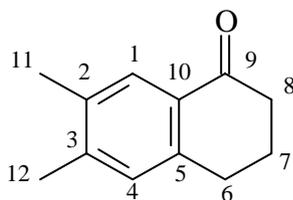
Ausbeute: 7.62 g (27.4 mmol), 18 %

Sdp: 65 °C ( $10^{-3}$  mbar)

Lit.[86]: k. A.

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2977 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2932 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 1727 (-C=O-Valenz), 1606 (Ringschwingung)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.72 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.98 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 3.00 – 2.98 (m, 2H, C(8)-H), 2.67 – 2.65 (m, 2H, C(6)-H), 2.11 (m, 2H, C(7)-H), 2.31 (s, 6H, C(11)-H und C(12)-H) ppm.

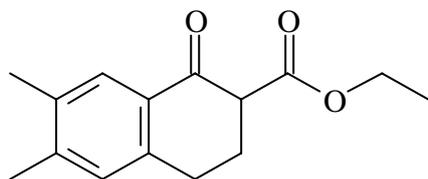


$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 198.0 C(9), 142.3 C(3), 136.1 C(5), 134.3 C(2), 130.6 C(10), 128.1 C(1), 126.1 C(4), 41.1 C(8), 36.5 C(6), 22.8 C(7), 20.8 und 21.1 C(11) und C(12) ppm.

MS(EI): m/z (%): 278 (16,  $\text{M}^+$ ), 174 (100), 160 (11), 159 (61), 143 (10), 107 (16).

---

**Versuch 56:** Darstellung von 2-Ethoxycarbonyl-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**120**)<sup>[87]-[89]</sup>



**120**

M = 246.31 g/mol

1.0 g (3.6 mmol) 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **119** werden in 5.0 ml (19 mmol) Diethylcarbonat suspendiert. Hierzu werden bei Raumtemperatur vorsichtig 0.66 g (9.3 mmol) 60%iges Natriumhydrid gegeben. Es wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig etwa 25 ml Wasser zugegeben und mit Diethylether dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und es wird eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat : n-Hexan = 1 : 4) vorgenommen.

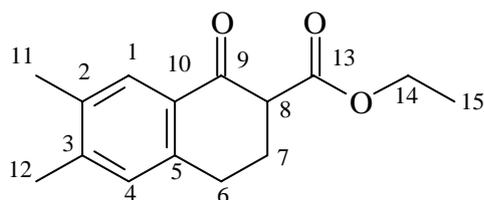
Ausbeute: 81 mg (0.33 mmol), 9.2 %

Lit.[87]: 55 %

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2966 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2865 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 1749 (-C=O-Valenz), 1716 (-C=O-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 7.25 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.79 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 4.33 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 6.6$  Hz, C(8)-H), 4.06 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz, C(14)-H), 2.55 (m, 2H,  $^2\text{J} = 1.9$  Hz,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz, C(6)-H), 2.31 und 2.29 (s, 3H, C(11)-H und C(12)-H), 2.19 (m, 2H,  $^2\text{J} = 1.2$  Hz,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, C(7)-H), 1.21 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz, C(15)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 190.4 C(9), 171.1 C(13), 142.2 C(3), 137.8 C(5), 133.8 C(2), 129.4 (10), 128.0 C(4), 127.1 C(1), 62 C(14), 57 C(8), 33 (6), 25 C(7), 23 und 21 C(11) und C(12), 14 C(15) ppm.

MS (EI): m/z (%) 246 (66,  $\text{M}^+$ ), 202 (100), 174 (11), 160 (24), 119 (5.2)

**Versuch 57:** Weitere Darstellung von 2-Ethoxycarbonyl-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**120**)<sup>[87]-[89]</sup>

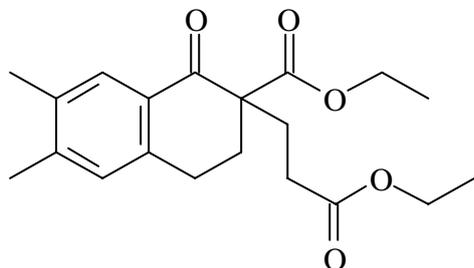
Es werden portionsweise 0.23 g (10 mmol) frisch geschnittene Natriumstücke in 1.0 ml (25 mmol) Methanol gelöst, wobei zum Ende hin 30 min auf dem Wasserbad gelinde solange erwärmt wird, bis das Natrium aufgelöst ist. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und tropft anschließend ein Gemisch aus 2.5 g (9.0 mmol) 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **119**, 1.2 g (10 mmol) Diethylcarbonat und 20 ml Pyridin (abs.) hinzu. Nach beendeter Zugabe wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung mit 50 ml Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat : n-Hexan = 1 : 4) gereinigt.

Ausbeute: 0.48 g (1.9 mmol), 21 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 56** überein.

---

**Versuch 58:** Darstellung von Ethyl-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl-carboxylat (**121**)<sup>[83],[89]</sup>



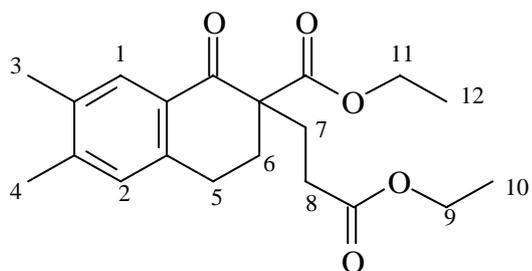
**121**

M = 346.42 g / mol

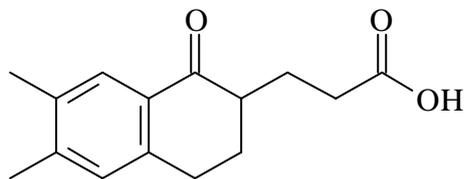
Es werden portionsweise 0.32 g (14 mmol) frisch geschnittene Natriumstücke in 20 ml Ethanol gelöst, wobei zum Ende hin 30 min auf dem Wasserbad gelinde solange erwärmt wird, bis das Natrium aufgelöst ist. Nach dem Abkühlen wird eine Lösung aus 0.40 g (1.6 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethyl-naphthalin-1-on **120** und 0.16 g (1.6 mmol) Acrylsäureethylester in 5 ml Ethanol (abs.) zugetropft und dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand sehr vorsichtig auf 50 ml Eiswasser gegeben. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat : n-Hexan = 1 : 4) gereinigt.

Ausbeute: 0.28 g (0.80 mmol), 50 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 8.01 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 7.11 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 4.23 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, C(11)-H), 4.10 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, C(9)-H), 3.02 – 2.93 (m, 2H, C(5)-H), 2.66 – 2.54 (m, 2H, C(6)-H), 2.33 (s, 6H, C(3)-H und C(4)-H), 2.26 – 2.18 (m, 2H, C(8)-H), 2.11 – 2.04 (m, 2H, C(7)-H), 1.32 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, C(10)-H), 1.09 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, C(12)-H) ppm.



**Versuch 59:** Darstellung von 3-(6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)propionsäure (**122 a**)<sup>[90],[91]</sup>



**122 a**

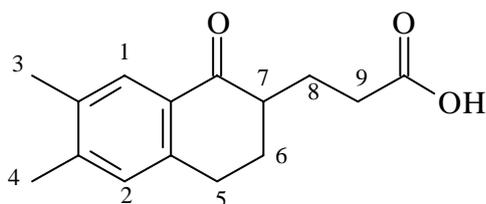
M = 246.31 g / mol

0.25 g (0.72 mmol) Ethyl-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carboxylat **121** werden in 5.0 ml 2 M Natronlauge und 5.0 ml Dioxan für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugegeben und es wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 1 bis 2 gebracht. Anschließend wird dreimal mit jeweils 10 ml Diethylether extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol/Benzol umkristallisiert.

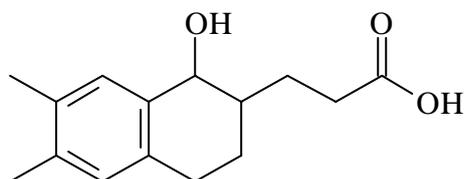
Ausbeute: 0.13 g (0.53 mmol), 74 %

Lit.[91]: 85 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 12.3 (s, 1H, -COOH), 7.98 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 7.22 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 4.67-4.61 (m, 1H, C(7)-H), 4.11 (t, 2H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, C(9)-H), 3.03 – 2.94 (m, 2H, C(5)-H), 2.63 – 2.51 (m, 1H, C(6)-H), 2.34 (s, 6H, C(3)-H und C(4)-H), 2.26 – 2.18 (m, 2H, C(8)-H), 1.38 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, C(9)-H) ppm.



**Versuch 60:** Darstellung von 3-(1-Hydroxy-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)propionsäure (**123**)<sup>[92]</sup>



**123**

M = 248.32 g / mol

0.11 g (0.45 mmol) 3-(6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)propionsäure **122 a** werden in 5.0 ml Ethanol (abs.) gelöst und 19 mg (0.50 mmol) Natriumborhydrid werden unter Eiskühlung zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h unter Eiskühlung und dann bei Raumtemperatur über Nacht weiter gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand anschließend in 5.0 ml Wasser aufgenommen. Es wird vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH = 1) und dreimal mit Diethylether extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

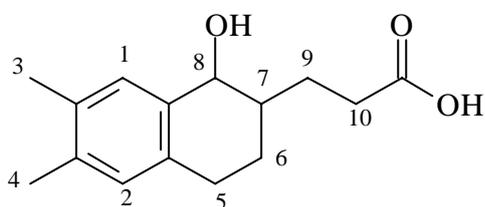
---

entfernt. Das so gewonnene Rohprodukt kann durch Umkristallisation aus Ethanol rein gewonnen werden.

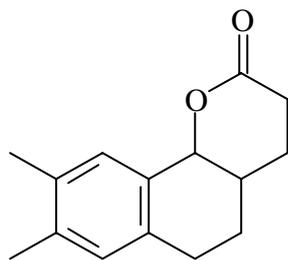
Ausbeute: 74 mg (0.30 mmol), 66 %

Lit.[92]: 80 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ /TMS):  $\delta$ : 7.99 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 7.22 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 5.22 (s, 1H, C(8)-OH), 4.77-4.63 (m, 1H, C(7)-H), 4.57 – 4.38 (m, 1H, C(8)-H), 2.91 – 2.86 (m, 2H, C(5)-H), 2.34 (s, 6H, C(3)-H und C(4)-H), 2.24 – 2.06 (m, 2H, C(10)-H), 1.62 – 1.52 (m, 2H, C(6)-H), 1.52 – 1.46 (m, 2H, C(9)-H) ppm.



**Versuch 61:** Darstellung von 8,9-Dimethyl-4,4a,5,6-tetrahydro-3*H*-benzo[*h*]chromen-2(10*bH*)-on (**125**)<sup>[83]</sup>



**125**

M = 230.31 g / mol

In 2.0 ml Tetrachlormethan (abs.) werden 65 mg (0.26 mmol) 3-(1-Hydroxy-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-yl)propionsäure **123** und 0.19 g (2.6 mmol)

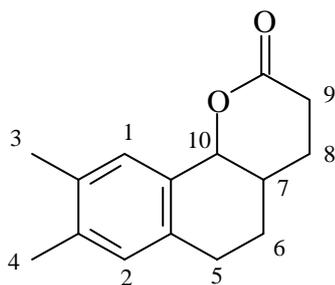
---

Thionylchlorid für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Dann werden unter Eiskühlung vorsichtig 5.0 ml Wasser zugegeben und bringt dann die Lösung mit verdünnter Natronlauge auf pH = 9, extrahiert dreimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 17 mg (0.073mmol), 28 %

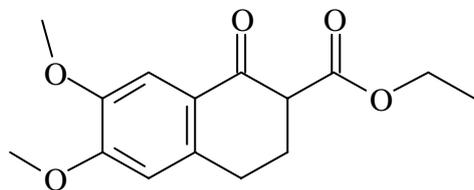
Lit.[83]: 68 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.61 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 7.23 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 5.11 (d, 0.5H,  $^3\text{J} = 5.7$  Hz, C(10)-H<sub>trans</sub>), 4.83 (d, 0.5H,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, C(10)-H<sub>cis</sub>), 3.01 – 2.96 (m, 2H, C(5)-H), 2.62-2.55 (m, 2H, C(9)-H), 2.34 (s, 6H, C(3)-H und C(4)-H), 2.18 – 2.09 (m, 2H, C(7)-H), 1.91 – 1.82 (m, 2H, C(8)-H), 2.01 – 1.96 (m, 2H, C(6)-H) ppm.



---

**Versuch 62:** Darstellung von 2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxynaphthalin-1-on (**120**)<sup>[87]-[89]</sup>



**120**

M = 278.30 g/mol

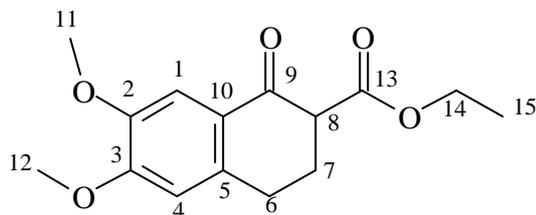
0.50 g (2.4 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-tetralon **116** werden in 2.5 ml (10 mmol) Diethylcarbonat suspendiert. Hierzu werden bei Raumtemperatur vorsichtig 0.36 g (5.0 mmol) 60%iges Natriumhydrid gegeben. Es wird sodann 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig etwa 25 ml Wasser zugegeben und es wird mit Diethylether dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt und es wird eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat : n-Hexan = 1:3) vorgenommen.

Ausbeute: 55 mg (0.20 mmol), 8 %

IR (Film/ $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$ : 2977 (- $\text{CH}_3$ -Valenz), 2921 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 2887 (- $\text{CH}_2$ -Valenz), 1716 (-C=O-Valenz), 1603 (Ringschwingung)  $\text{cm}^{-1}$ .

---

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.74 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 6.86 (s, 1H, Aromat, C(4)-H), 4.35 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, C(8)-H), 4.16 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz, C(14)-H), 3.81 (s, 6H, C(11)-H und C(12)-H), 2.62 - 2.59 (m, 2H, C(6)-HH'), 2.24 - 2.19 (m, 2H, C(6)-HH'), 1.11 (d, 3H,  $^2\text{J} = \text{Hz}$ ,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz, C(15)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 193.3 C(13), 171.0 C(9), 154.9 C(3), 148.8 C(2), 132.7 C(5), 127.7 C(10), 114.8 C(1), 113.1 C(4), 66.3 C(14), 59.1 C(8), 55.1 und 54.9 C(11) und C(12), 33 C(6), 26 C(7), 13 C(15) ppm.

EA (einfach bestimmt): berechnet: C: 64.7 %, H: 6.52 %  
gefunden: C: 63.4 %, H: 6.39 %.

**Versuch 63:** Weitere Darstellung von 2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxynaphthalin-1-on<sup>[87]-[89]</sup>

Die Durchführung erfolgt analog zu **Versuch 57**.

Ansatz:

0.50 g (2.4 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-tetralon

0.36 g (3.0 mmol) Diethylcarbonat

0.12 g (5.2 mmol) Natrium

5.0 ml Methanol (abs)

5.0 ml Pyridin (abs)

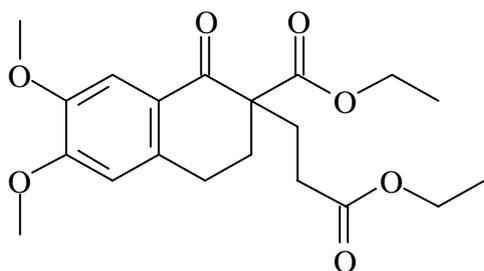
Säulenchromatographie mit Kiesegel, Ethylacetat:n-Hexan = 1:3.

---

Ausbeute: 0.15 g (0.55 mmol), 23 %

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus **Versuch 62** überein.

**Versuch 64:** Darstellung von von Ethyl-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl-carboxylat (**121**)<sup>[83],[89]</sup>



**121**

M = 378.42 g/mol

Die Durchführung erfolgt analog zu **Versuch 57**.

Ansatz:

0.14 g (0.50 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-naphthalin-1-on

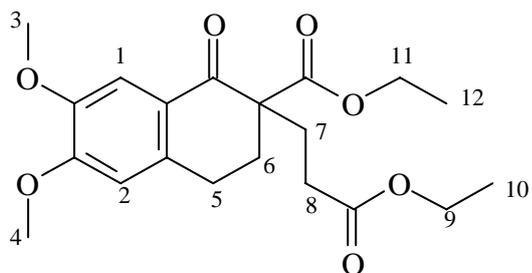
0.13 g (0.56 mmol) Natrium in 5 ml Ethanol (abs.)

55 mg (0.56 mmol) Acrylsäureethylester in 5 ml Ethanol (abs.)

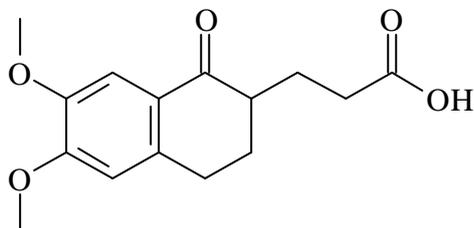
Säulenchromatographie: Kieselgel, Ethylacetat : n-Hexan = 1 : 4

Ausbeute: 83 mg (0.22 mmol), 43 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.74 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 7.11 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 4.24 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, C(11)-H), 4.12 (q, 2H,  $^3\text{J} = 6.9$  Hz, C(9)-H), 3.81 (s, 6H, C(3)-H und C(4)-H), 2.99 – 2.89 (m, 2H, C(5)-H), 2.69 – 2.60 (m, 2H, C(6)-H), 2.26 – 2.18 (m, 2H, C(8)-H), 2.11 – 2.04 (m, 2H, C(7)-H), 1.32 (t, 3H,  $^3\text{J} = 6.9$  Hz, C(10)-H), 1.09 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, C(12)-H) ppm.



**Versuch 65:** Darstellung von 3-(6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)propionsäure (**122 b**)<sup>[90],[91]</sup>



**122 b**

M = 278.30 g/mol

Die Durchführung erfolgt analog zu **Versuch 59**.

Ansatz:

4 mg (0.20 mmol) Ethyl-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carboxylat

1.0 ml Natronlauge (2 N)

2.0 ml Dioxan

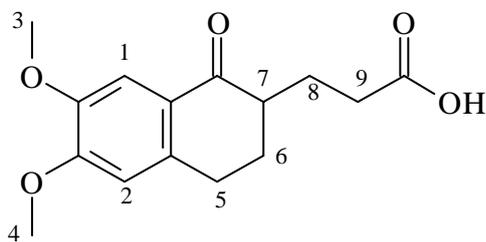
---

Es wird aus Ethanol / Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 47 mg (0.17 mmol), 85 %

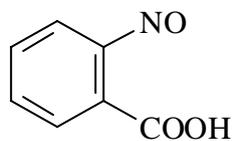
Lit.[91]: 85 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 7.78 (s, 1H, Aromat, C(1)-H), 7.13 (s, 1H, Aromat, C(2)-H), 4.63 – 4.55 (m, 1H, C(7)-H), 4.04 (q, 2H,  $^3\text{J} = 7.4$  Hz, C(8)-H), 3.80 (s, 6H, C(3)-H und C(4)-H), 3.03 – 2.94 (m, 2H, C(5)-H), 2.66 – 2.54 (m, 1H, C(7)-H), 2.22 (t, 2H,  $^3\text{J} = 7.4$  Hz, C(9)-H), 1.69 – 1.60 (m, 2H, C(6)-H) ppm.



#### 4.2.6 Synthesen zur Nitrosophenyl-Verbindung (27)

**Versuch 66:** Darstellung von *o*-Nitrosobenzoesäure (**129**)<sup>[117]</sup>



**129**

M = 151.12 g/mol

8.0 g (53 mmol) *o*-Nitrobenzaldehyd werden in 400 ml Benzol gelöst. Die Lösung wird 2 d von oben mit einer UV-Lampe belichtet. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6.3 g (42 mmol), 79 %

Lit.[117]: 44 %

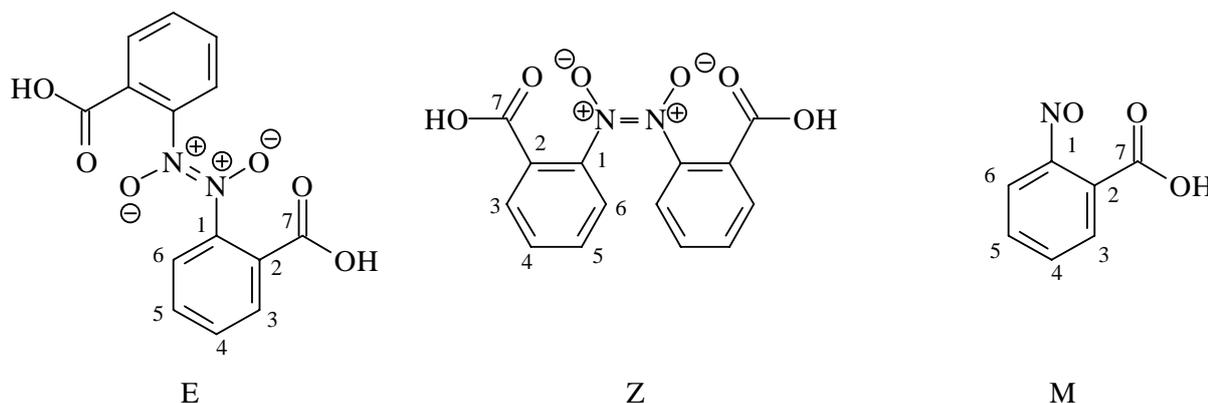
IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3100 - 2600 (-O-H-Valenz), 1690 (-C=O-Valenz), 1601 (-NO-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

Dimer:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ /TMS/RT):  $\delta$ : 8.10 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz,  $^4\text{J} = 1.3$  Hz, C(3)- $\text{H}_\text{E}$ ), 7.96 - 7.88 (m, eigentlich 2x dd, 2H, C(6)- $\text{H}_\text{E}$  und C(3)- $\text{H}_\text{Z}$ ), 7.80 - 7.68 (m, eigentlich 2x dd(d) und 1x d(d), 3H, C(4)- $\text{H}_\text{E}$ , C(5)- $\text{H}_\text{E}$  und C(6)- $\text{H}_\text{Z}$ ), 7.66 - 7.50 (m, eigentlich 2x dd(d), 2H, C(4)- $\text{H}_\text{Z}$  und C(5)- $\text{H}_\text{Z}$ ), 6.95 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, C(6)- $\text{H}_\text{Z}$ ) ppm.

Monomer:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ /TMS/100°C):  $\delta$ : 7.64 - 7.85 (m, 2H, C(3)-H und C(4)-H), 7.65 (ddd, 1H,  $^3\text{J} = 5.1$  Hz, C(5)-H), 6.90 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz, C(6)-H) ppm.

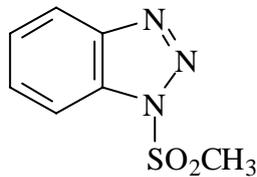


$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$ : 168.0 ( $\text{C}_\text{M}[7]$ ), 165.3 ( $\text{C}_\text{Z}[7]$ ), 164.7 ( $\text{C}_\text{E}[7]$ ), 163.3 ( $\text{C}_\text{M}[1]$ ), 142.2 ( $\text{C}_\text{Z}[1]$ ), 141.3 ( $\text{C}_\text{E}[1]$ ), 135.8 ( $\text{C}_\text{M}[4]$ ), 134.1 ( $\text{C}_\text{E}[5]$ ), 133.3 ( $\text{C}_\text{Z}[5]$ ), 132.0 ( $\text{C}_\text{M}[2]$ ), 131.4 ( $\text{C}_\text{Z}[3]$ ), 131.3 ( $\text{C}_\text{Z}[4]$ ), 131.0 ( $\text{C}_\text{M}[5]$ ), 130.9 ( $\text{C}_\text{E}[3]$ ), 131.6 ( $\text{C}_\text{Z}[3]$ ), 128.7 ( $\text{C}_\text{M}[3]$ ), 127.3 ( $\text{C}_\text{Z}[2]$ ), 126.1 ( $\text{C}_\text{E}[2]$ ), 124.5 ( $\text{C}_\text{E}[6]$ ), 124.3 ( $\text{C}_\text{Z}[6]$ ), 113.3 ( $\text{C}_\text{M}[6]$ ) ppm.

GC-MS(EI):  $m/z$ (%) 151 (100,  $\text{M}^+$ ), 121 (40), 93 (44), 65 (65), 50 (16), 39 (25).

---

**Versuch 67:** Darstellung von 1-(Methylsulfonyl)-1*H*-benzol[*d*]-1,2,3-triazol (**133**)<sup>[93]</sup>



**133**

M = 197.21 g/mol

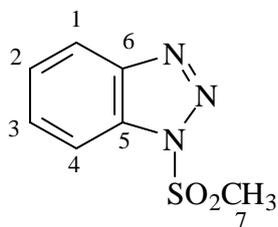
Es werden 12 g (0.10 mol) Benzotriazol und 12 ml Pyridin in 120 ml Toluol (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Kühlung wird dann eine Lösung aus 9.3 ml (0.12 mol) Methylsulfonsäurechlorid in 30 ml Toluol langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht weiter gerührt und anschließend der entstandene Feststoff durch Zugabe von 150 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit Wasser sowie dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der weiße Niederschlag wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 14 g (69 mmol), 78 %

Lit.[93]: 89 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2927 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 1608 (-N=N-Valenz), 1183 (R-SO<sub>2</sub>-N-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

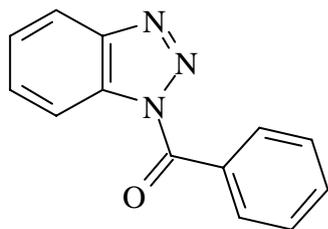
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 8.12 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8.4$  Hz,  $^4\text{J} = 0.92$  Hz, Aromat, C(4)-H), 8.00 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8.4$  Hz,  $^4\text{J} = 0.92$  Hz, Aromat, C(1)-H), 7.68 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz,  $^4\text{J} = 1.1$  Hz, Aromat, C(2)-H), 7.52 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz,  $^4\text{J} = 1.1$  Hz, Aromat, C(2)-H), 3.60 (s, 3H, C(7)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 145.4 C(6), 132.2 C(5), 130.8 C(2), 125.9 C(3), 121.0 C(1), 112.2 C(4), 42.9 C(7) ppm.

GC-MS(EI):  $m/z$  (%) 197 (86,  $\text{M}^+$ ), 169 (12), 106 (42), 105 (17), 91 (84), 90 (100), 79 (61), 78 (47), 64 (37), 63 (43), 51 (11), 39 (27).

**Versuch 68:** Darstellung von (1*H*-Benzo[*d*]-1,2,3-triazol-1-yl)-phenylketon (**137**)<sup>[93]</sup>



**137**

$M = 223.23$  g/mol

0.96 g (8.0 mmol) Benzoesäure und 1.6 g (8.0 mmol) 1-(Methylsulfonyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]-triazol **133** werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst. Dann werden 1.1 ml (8.0 mmol) Triethylamin zugegeben und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in 60 ml

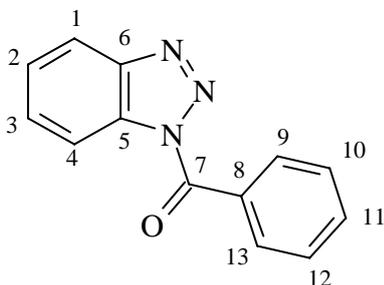
---

Chloroform gelöst und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und erneut das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der weiße Feststoff wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.80 g (3.8 mmol), 45 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3069 (-C-H-Valenz), 1713 (-C=O-Valenz), 1599 (-C=C-Valenz), 1488 (-N=N-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ /TMS):  $\delta$ : 8.34 (dd, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, Aromat, C(1)-H), 8.31 (dd, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, Aromat, C(4)-H), 8.12 – 8.11 (m, 2H, A-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems Aromat, C(9)-H und C(13)-H), 7.85 – 7.84 (m, 1H, B-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, Aromat, C(11)-H), 7.70 – 7.64 (m, H, C(2)-H, C(3)-H, C(10)-H und C(12)-H) ppm.

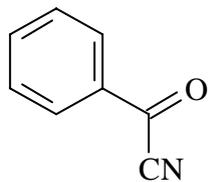


$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 167.4 C(7), 145.4 C(5), 132.8 C(8), 132.0 C(11), 131.0 C(6), 131.3 C(9), 132.7 C(10), 127.9 C(4), 126.8 C(1), 120.0 C(2), 114.3 C(3) ppm.

GC-MS(EI):  $m/z$  (%) 223 (35,  $\text{M}^+$ ), 196 (15), 195 (100), 105 (83), 77 (50).

---

**Versuch 69:** Darstellung von 2-Oxo-phenylacetonitril (**138**)



**138**

M = 131.13 g/mol

Es werden 0.35 g (1.5 mmol) (1*H*-Benzo[*d*]-1,2,3-triazol-1-yl)(phenyl)keton **137** in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst. Dann werden 70 mg (1.5 mmol) Natriumcyanid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert (Vorsicht: Natriumcyanid) und vom Filtrat wird das Lösungsmittel entfernt. Der rote Feststoff wird säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Hexan : Ethylacetat = 1:1) gereinigt.

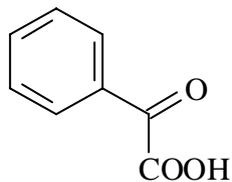
Ausbeute: 75 mg (0.57 mmol), 38 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$  : 3011 (-C-H-Valenz), 2245 (-CN-Valenz), 1714 (-C=O-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

GC-MS(EI): m/z (%) 132 (8,  $M^+$ ), 119 (35), 100 (13), 89 (14), 41 (100).

---

**Versuch 70:** Darstellung von 2-Oxo-2-phenyllessigsäure (**139**)



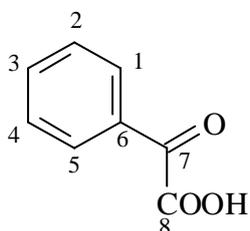
**139**

M = 150.13 g/mol

61 mg (0.47 mmol) 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril **138** werden in 1.5 ml konzentrierter Salzsäure suspendiert und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird dreimal mit Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Filtrat das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird bis zur Gewichtskonstanz bei  $10^{-2}$  mbar getrocknet.

Ausbeute: 55 mg (0.37 mmol), 78 %

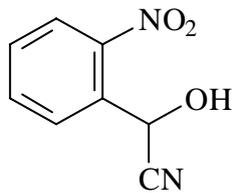
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ /TMS):  $\delta$ : 8.00 – 7.98 (m, 2H, A-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, Aromat, C(1)-H und C(5)-H), 7.40 – 7.38 (m, 2H, B-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, Aromat, C(2)-H und C(3)-H), 7.67 – 7.65 (m, 1H, C-Teil eines  $[\text{AB}]_2\text{C}$ -Systems, Aromat, C(3)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 189.0 C(7), 160.8 C(8), 136.3 C(6), 133.9 C(3), 130.1 C(2), 129.4 C(4), 128.1 C(5), 127.1 C(1) ppm.

---

**Versuch 71:** Darstellung von 2-Hydroxy-2-(2-nitrophenyl)acetonitril (**135**)<sup>[94]</sup>



**135**

M = 178.15 g/mol

Es werden 12 g (64 mmol) Natriumdisulfit in 70 ml Wasser gelöst, danach 14 g (90 mmol) *o*-Nitrobenzaldehyd zugegeben und gewartet, bis sich der gesamte Feststoff gelöst hat. Dann wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH = 6 eingestellt und mit Wasser auf ein Volumen von 150 ml aufgefüllt. Anschließend werden 5.0 g (0.10 mol) Natriumcyanid in 25 ml Wasser gelöst und langsam zutropft. Es wird über Nacht weiter gerührt und am nächsten Tag der weiße Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mehrfach mit kaltem Wasser gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz bei  $10^{-3}$  mbar getrocknet.

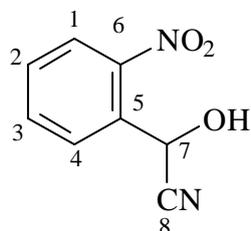
Ausbeute: 12 g (66 mmol), 73 %

Lit.[94]: 90-93%

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3372 (-O-H-Valenz), 2978 (-CH<sub>3</sub>-Valenz), 2248 (-CN-Valenz), 1523 und 1340 (-C-NO<sub>2</sub>-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

---

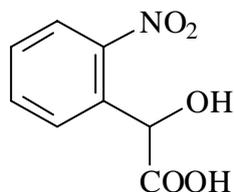
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 8.20 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8.2$  Hz,  $^4\text{J} = 1.5$  Hz, Aromat, C(1)-H), 7.98 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz,  $^4\text{J} = 1.5$  Hz, Aromat, C(4)-H), 7.81 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz, Aromat, C(2)-H), 7.63 – 7.59 (m, 1H, Aromat, C(3)-H), 6.20 (d, 1H,  $^3\text{J} =$  Hz,  $^4\text{J} = 6.6$  Hz, C(7)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 135.0 C(3), 130.9 C(4), 130.7 C(2), 129.7 C(5), 125.8 C(1), 117.0 C(8), 60.7 C(7) ppm.

GC-MS(EI):  $m/z$  (%) 122 (10), 121 (100), 93 (48), 77 (24), 76 (40), 51 (26).

**Versuch 72:** Darstellung von 2-Hydroxy-(3-Nitrophenyl)essigsäure (**141**)<sup>[95]</sup>



**141**

$M = 197.15$  g/mol

Es werden 10 g (56 mmol) 2-Hydroxy-2-(2-nitrophenyl)acetonitril **135** für 6 h in Salzsäure (45 ml Wasser, 105 ml konzentrierte Salzsäure) unter Rückfluss und anschließend ohne Rückflusskühler solange erhitzt, bis die Lösung weitestgehend eingeeengt ist. Der ausgefallene Feststoff wird in Diethylether aufgenommen und die organische Phase wird separiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat

---

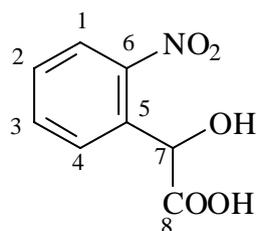
getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der weiße Feststoff wird sodann bis zur Gewichtskonstanz bei  $10^{-2}$  mbar getrocknet.

Ausbeute: 8.7 g (44 mmol), 78 %

Lit.[95]: k.A.

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 3500 (-O-H-Valenz), 2902 (-CH-Valenz), 1726 (-C=O-Valenz), 1525 (-C-NO<sub>2</sub>-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO-D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta$ : 8.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, Aromat, C(1)-H), 7.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, Aromat, C(4)-H), 7.75 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, Aromat, C(3)-H), 7.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, Aromat, C(2)-H), 5.60 (s, 1H, C(7)-H) ppm.

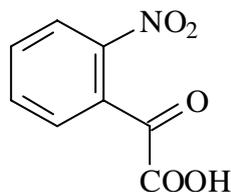


<sup>13</sup>C-NMR(300 MHz/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 171.7 C(8), 147.9 C(6), 135.0 C(3), 132.6 C(4), 129.0 C(2), 123.5 C(1), 68.9 C(7) ppm.

GC-MS(EI): m/z (%) 198 (2, M<sup>+</sup>), 152 (100), 135 (17), 134 (47), 77 (94), 51 (46), 39 (13).

---

**Versuch 73:** Darstellung von 2-(2-Nitrophenyl)-2-oxoessigsäure (**136**)<sup>[97]</sup>



**136**

M = 195.13 g/mol

1.6 g (28 mmol) Kaliumhydroxid werden in 28 ml Wasser gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann werden langsam und unter Rühren 2.4 g (12 mmol) 2-Hydroxy-2-(2-nitrophenyl)essigsäure **141** zugegeben. Anschließend werden portionsweise 4.0 g (25 mmol) Kaliumpermanganat zugegeben und dann weitere 30 min unter Eiskühlung gerührt. Der entstandene Braunstein wird abfiltriert und das Filtrat wird mit Schwefelsäure angesäuert. Das überschüssige Kaliumpermanganat wird mit Natriumthiosulfat deaktiviert und anschließend die Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert, abfiltriert und mit Petrolether 40/60 gewaschen. Die weißen Kristalle werden bis zur Gewichtskonstanz bei 0.01 mbar getrocknet.

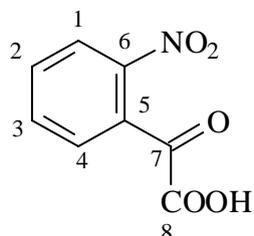
Ausbeute: 0.42 g (2.2 mmol), 18 %

Lit.[97]: 50 %

IR (fest/KBr):  $\tilde{\nu}$ : 2889 (-C-H-Valenz), 1725 (-C=O-Valenz), 1681 (Ringschwingung), 1535 (-C-NO<sub>2</sub>-Valenz) cm<sup>-1</sup>.

---

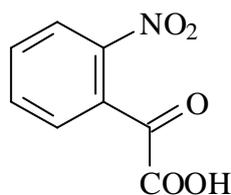
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/DMSO- $\text{D}_6$ /TMS):  $\delta$ : 8.03 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz,  $^4\text{J} = 1.7$  Hz, Aromat, C(1)-H), 7.81 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, Aromat, C(2)-H), 7.60 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, Aromat, C(3)-H), 7.55 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 6.6$  Hz,  $^4\text{J} = 1.1$  Hz, Aromat, C(4)-H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz/ $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 191.0 C(7), 164.1 C(8), 143.6 C(6), 135.8 C(2), 134.8 C(3), 130.8 C(5), 129.0 C(4), 121.1 C(1) ppm.

GC-MS(EI):  $m/z$  (%) 195 (9,  $\text{M}^+$ ), 151 (58), 135 (93), 121 (43), 105 (18), 77 (50), 76 (27), 51 (39), 39 (14).

**Versuch 74:** Weitere Darstellung von 2-(2-Nitrophenyl)-2-oxoessigsäure (**136**)<sup>[96]</sup>



**136**

$M = 195.13$  g/mol

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum werden 0.63 g (6.0 mmol) Natriumhydroxid in 4.0 ml Wasser gelöst auf  $-5$  °C abgekühlt. Durch das Septum werden 0.40 ml (8.0 mmol) Brom zugegeben. 1.2 g (6.0 mmol) 2-Hydroxy-(3-Nitrophenyl)essigsäure **141** werden in möglichst wenig Ethylacetat gelöst, auf  $0$  °C abgekühlt und tropfenweise zur Hypobromidlösung gegeben. Danach werden 0.16 ml

---

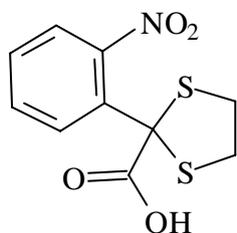
konzentrierte Salzsäure zugetropft und 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird überschüssiges Hypobromid mit Natriumthiosulfat deaktiviert und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Feststoff aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 1.1 g (5.6 mmol), 92 %

Lit.[96]: k.A.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit jenen aus **V 73** überein.

**Versuch 75:** Darstellung von 2-(2-Nitrophenyl)-1,3-dithiolan-2-carbonsäure (**142**)<sup>[99]</sup>



**142**

M = 271.31 g/mol

1.1 g (6.0 mmol) 2-(2-Nitrophenyl)-2-oxoessigsäure **136** werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Durch ein Septum werden 0.70 ml (8.0 mmol) 1,2-Ethandithiol zugegeben. Nach 30 min werden 0.10 ml (0.90 mmol) Titan(IV)chlorid mittels einer Spritze zugegeben und anschließend erst 15 min bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag werden 10 ml Wasser zugetropft, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige wird viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

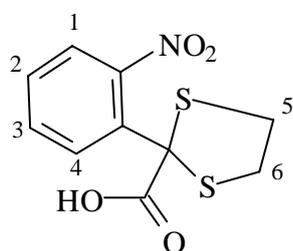
---

über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgt Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan).

Ausbeute: 0.30 g (1.7 mmol), 18 %

Lit.[99]: 96 %

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 8.01 (dd, 1H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, Aromat, C(1)-H), 7.59 – 7.51 (m, 2H, Aromat, C(2)-H und C(3)-H), 7.31 (dd, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 0.98$  Hz, Aromat, C(4)-H), 2.99 – 2.75 (m, 2H, C(5)-H und C(6)-H) ppm.



GC-MS(EI):  $m/z$  (%) 272 (3,  $\text{M}^+$ ), 243 (23), 240 (11), 226 (100), 180 (17), 121 (20), 92 (36).

## 4.3 Photochemische Messungen

### 4.3.1 Apparaturaufbau

Für die am Max-Planck-Institut für Biophysik (Frankfurt/M) durchgeführten Messungen wurde der folgende apparative Aufbau verwendet:

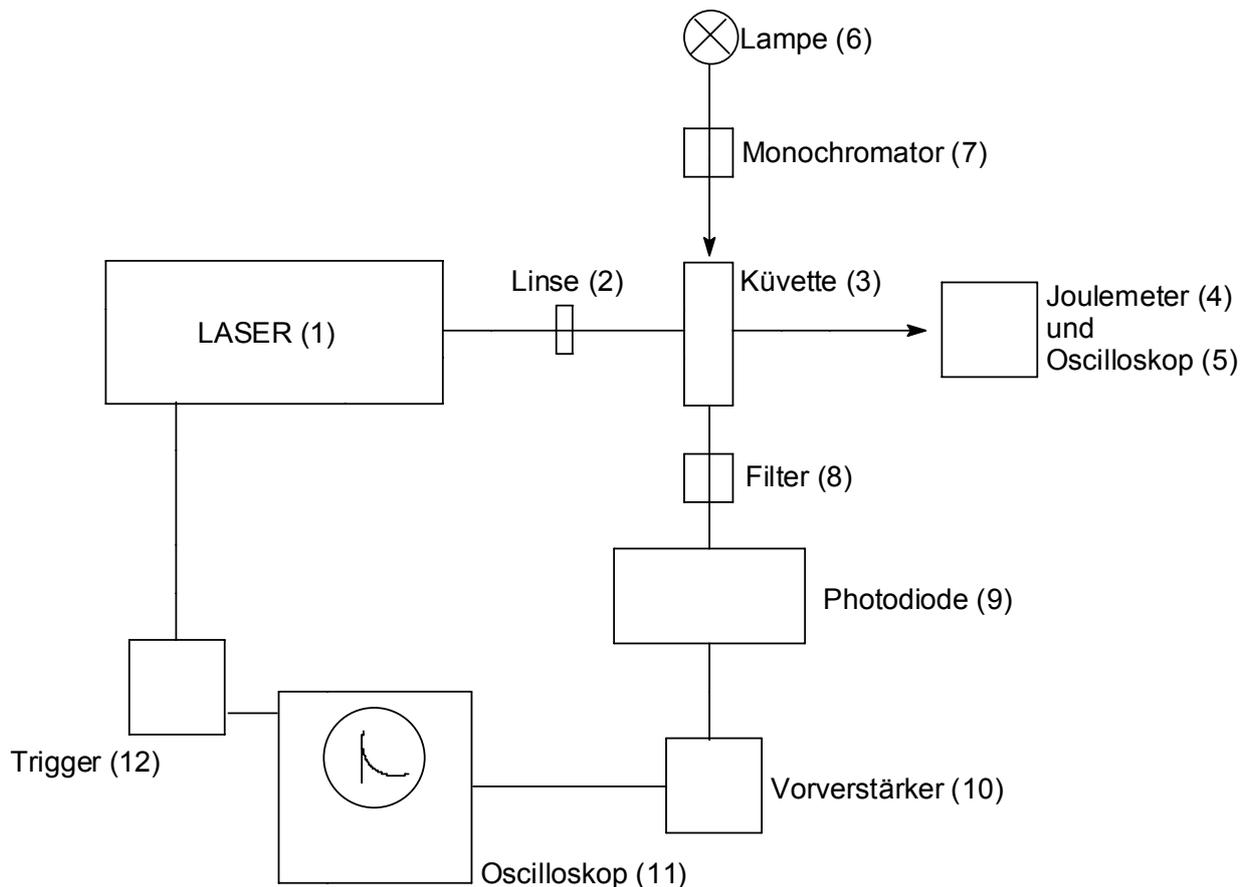


Abb. 19: Schema des apparativen Aufbaus<sup>[69]</sup>.

- |                       |                                                                                              |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) XeCl-Laser,       | <i>Lambda Physik „Lextra 50 150 mJ“</i>                                                      |
| (2) Fokussierlinse,   | <i>UV 254 nm f = 156 nm</i>                                                                  |
| (3) Quarzglasküvette, | <i>Hellma „Präzisions-Küvette“ aus Suprasil, Typ 117.104 F-QS<br/>(10 mm · 2 mm · 30 mm)</i> |
| (4) Joulemeter,       | <i>RBM Braunmann GmbH „ED-500 S/N 98483“, 1Meg 3.2 V/J</i>                                   |
| (5) Oszilloskop,      | <i>Nicolet 3091</i>                                                                          |
| (6) Lampe,            | <i>Zeiss XBO 75 W/2</i>                                                                      |
| (7) Monochromator,    | <i>Wellenlänge variiert in Abhängigkeit von der jeweiligen<br/>Messung.</i>                  |
| (8) Filter,           | <i>Andover Corporation, Schmalband-Interferenzfilter</i>                                     |

- 
- (9) Photodiode, *Eigenbau*  
 (10) Vorverstärker, *Advanced Research Instruments „PMT Amplifier“*  
 (11) Oszilloskop, *Lecroy „9310 AM Oscilloscope Dual 400 MHz“*  
 (12) Trigger, *Eigenbau*

#### 4.3.2 Verwendete Chemikalien

Die zu untersuchenden Substanzen wurden zu Beginn der Gesamtmessung in geeigneter Menge eingewogen, in den entsprechenden Lösungsmitteln beziehungsweise Lösungsmittelgemischen gelöst, eingefroren und bis zur Verwendung längstens fünf Tage bei -20 °C gelagert.

Als Lösungsmittel wurden verwendet:

Dimethylsulfoxid (p.A.)

Wasser (tridestilliert)

Folgende Puffersysteme wurden verwendet:

Tab. 13: Die zur Messung verwendete Puffersysteme.

pH	Puffersystem
4	Essigsäure / Natriumacetat (10/1), 0.1 M
5	Essigsäure / Natriumacetat (1/1), 0.1 M
6	Kaliumhydrogenphosphat / Kaliumdihydrogensulfat (1/1), 0.1 M
7	Kaliumhydrogenphosphat / Kaliumdihydrogensulfat (1/1), 0.1 M
8	Kaliumhydrogenphosphat / Kaliumdihydrogensulfat (1/10), 0.1 M
9	Kaliumcarbonat / Kaliumhydrogencarbonat (1/1), 0.1 M

### 4.3.3 Messergebnisse

Es werden im Folgenden die beiden Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_2$  sowie die Quantenausbeute der Photolyse bestimmt. Weiterhin wird das Absorptionsspektrum des *aci*-Nitrointermediats und die pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten bestimmt. Als Lösungsmittel dient entweder tridestilliertes Wasser (**156** bis **159**) oder ein 1:1-Gemisch aus tridestilliertem Wasser und Dimethylsulfoxid (DMSO) (**160** bis **168**). Es wird standardisiert eine Lösung der Konzentration 1 mM angesetzt. Alle Messungen außer jene die pH-Abhängigkeit betreffend werden bei pH = 7 mit einem Volumen  $V = 100 \mu\text{l}$  durchgeführt. Die in Abb. 20 aufgeführten Verbindungen wurden untersucht.

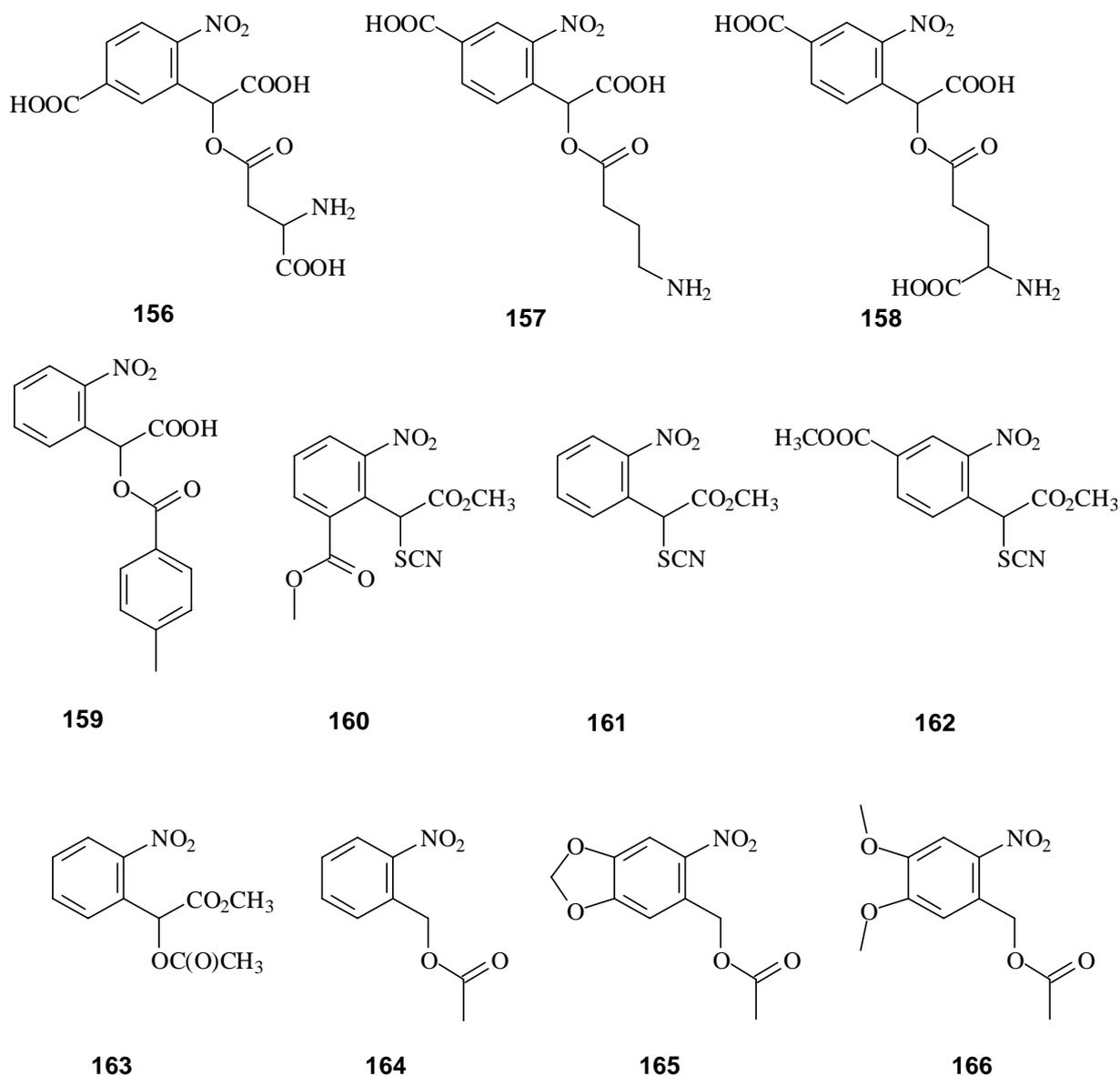


Abb. 20: Vermessene *caged Compounds*<sup>[44]</sup> und Modellverbindungen<sup>[43]</sup>.

---

#### 4.3.3.1 Geschwindigkeitskonstanten und Quantenausbeuten

Für die Messung der Geschwindigkeitskonstanten wird die Probe mit einem Laserpuls belichtet und die Zerfallskurve aufgenommen. Diese wird dann doppeltextentiell angenähert und aus den Exponenten die Zerfallskonstante abgelesen. Jede Verbindung wird zweimal gemessen und aus den jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten der Mittelwert bestimmt.

Tab. 14: Gemessene Geschwindigkeitskonstanten\*.

Verbindung	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
<b>156</b>	0.046	0.036	0.040	0.14	0.12	0.13
<b>159</b>	0.14	0.078	0.11	0.44	0.46	0.45
<b>157</b>	0.030	0.047	0.039	0.22	0.17	0.19
<b>158</b>	0.074	0.0780	0.077	0.42	0.43	0.43
<b>163</b>	0.14	0.073	0.11	0.53	0.45	0.49
<b>165</b>	0.046	0.035	0.040	0.14	0.12	0.13
<b>166</b>	0.14	0.078	0.11	0.44	0.46	0.45

\*Verbindungen **160** bis **162** sowie **164**, **167** und **168** zeigen keine Photolyseaktivität.

Für die Quantenausbeute werden ebenfalls jeweils zwei Messungen durchgeführt. Es wird jeweils mit ca. 15 Laserpulsen belichtet, wobei nach jedem Laserpuls die Absorption gemessen wird. Dies geschieht solange, bis keine Absorption oder keine Absorptionsänderung mehr festzustellen ist.

---

Verbindung 156:

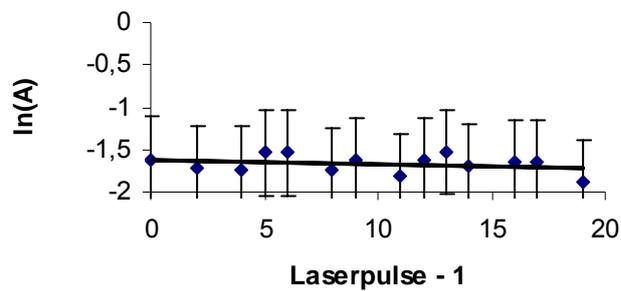
Tab. 15: 1. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	$\ln(A)$
1	-2.00
3	-1.71
5	-1.74
6	-1.54
7	-1.54
9	-1.74
10	-1.63
12	-1.81
13	-1.63
14	-1.53
15	-1.70
17	-1.65
18	-1.65
20	-1.88

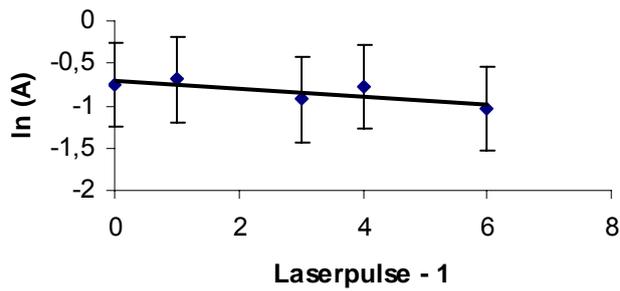
Tab. 16: 2. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	$\ln(A)$
1	-0.756
2	-0.694
4	-0.928
5	-0.779
7	-1.04
8	-0.390
9	n.b.
10	n.b.
11	n.b.
13	n.b.
14	n.b.
15	n.b.

**Quantenausbeute 1. Messung**



## Quantenausbeute 2. Messung



Verbindung 157:

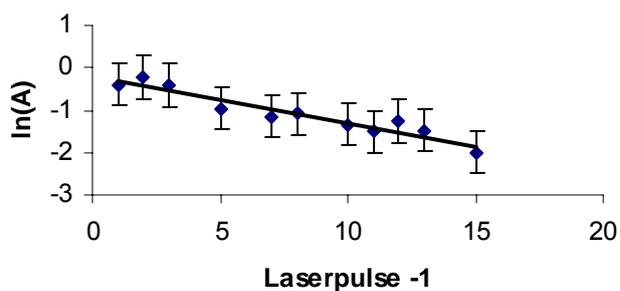
Tab. 17: 1. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
2	-0.403
3	-0.228
4	-0.417
6	-0.960
8	-1.142
9	-1.09
11	-1.33
12	-1.51
13	-1.26
14	-1.48
16	-1.99

Tab. 18: 2. Messung / Quantenausbeute.

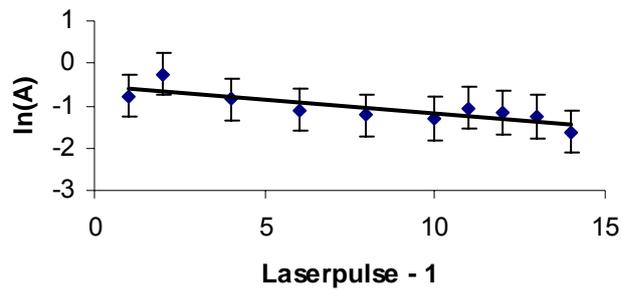
Laserpulse	ln(A)
2	-0.777
3	-0.254
5	-0.846
7	-1.10
9	-1.23
11	-1.30
12	-1.05
13	-1.16
14	-1.26
15	-1.62

## Quantenausbeute 1. Messung



---

## Quantenaubeute 2. Messung



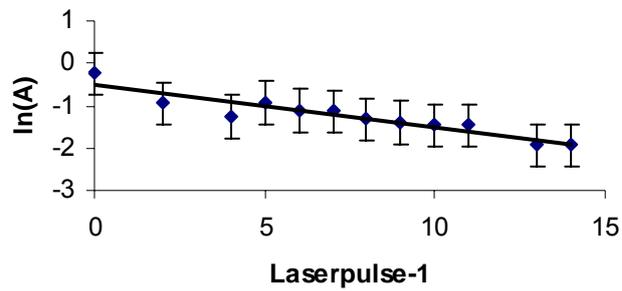
Verbindung **158**:

Tab. 19: 1. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	$\ln(A)$
1	-0.239
3	-0.949
5	-1.25
6	-0.935
7	-1.12
8	-1.12
9	-1.32
10	-1.40
11	-1.46
12	-1.46
14	-1.94
15	-1.94

Die zweite Messung war nicht auswertbar.

## Quantenausbeute 1. Messung



Verbindung 159:

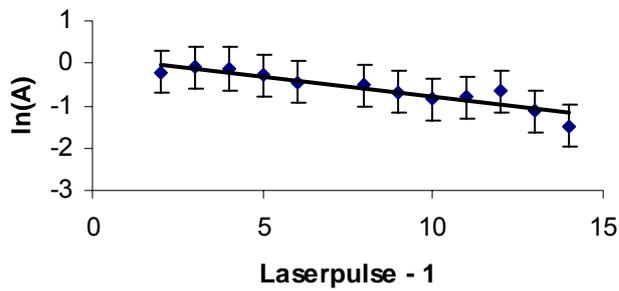
Tab. 20: 1. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
1	-1.16
3	-0.202
4	-0.101
5	-0.130
6	-0.277
7	-0.438
9	-0.519
10	-0.674
11	-0.853
12	-0.796
13	-0.667
14	-1.14
15	-1.47

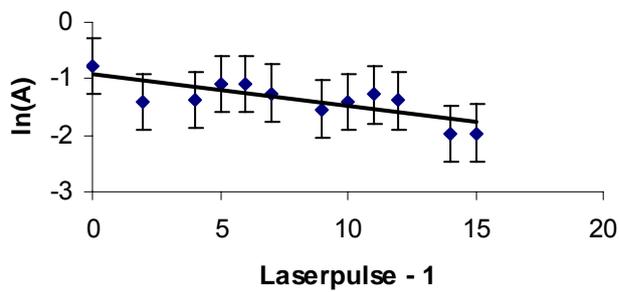
Tab. 21: 2. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
1	-0.772
3	-1.41
5	-1.38
6	-1.09
7	-1.09
8	-1.26
10	-1.54
11	-1.41
12	-1.29
13	-1.39
15	-1.97
16	-1.96

### Quantenausbeute 1. Messung



### Quantenausbeute 2. Messung



Verbindung 163:

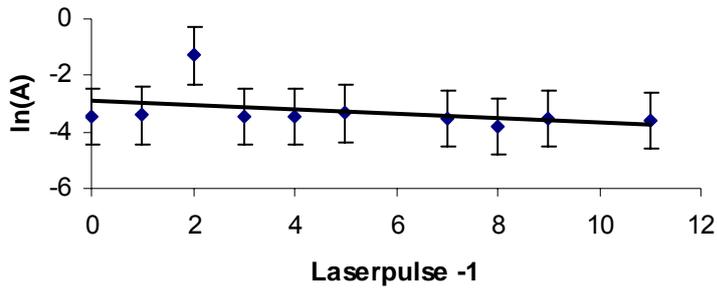
Tab. 22: 1. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
1	-3.45
2	-3.42
3	-1.30
4	-3.45
5	-3.45
6	-3.34
8	-3.54
9	-3.83
10	-3.55
12	-3.60

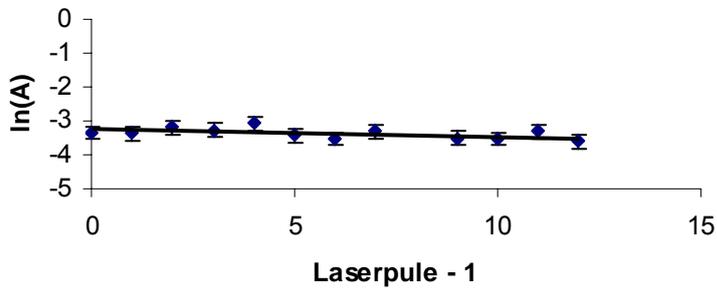
Tab. 23: 2. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
1	-3.36
2	-3.36
3	-3.20
4	-3.26
5	-3.07
6	-3.44
7	-3.53
8	-3.31
10	-3.51
11	-3.53

### Quantenausbeute 1. Messung



### Quantenausbeute 2. Messung



Verbindung 165:

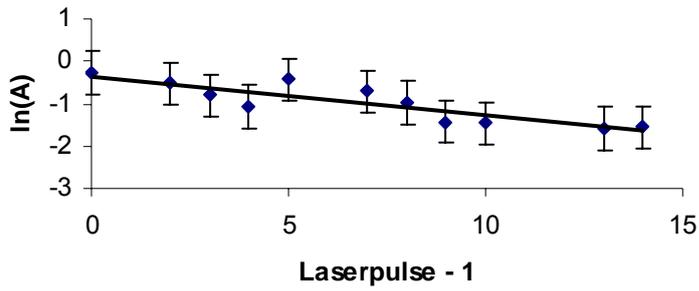
Tab. 24: 1. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
1	-0.271
3	-0.527
4	-0.806
5	-1.068
6	-0.426
8	-0.703
9	-0.973
10	-1.43
11	-1.46
12	n.b.
14	-1.59
15	-1.55

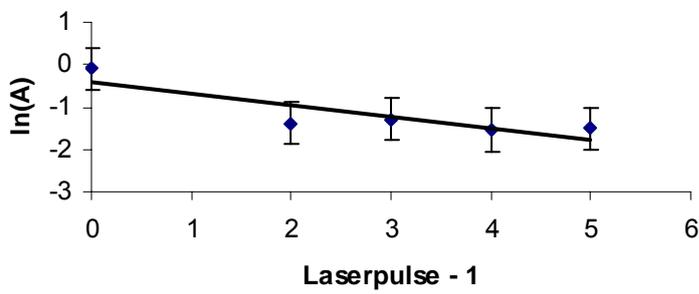
Tab. 25: 2. Messung / Quantenausbeute.

Laserpulse	ln(A)
1	0.382
3	0.251
4	0.275
5	0.214
6	0.221

### Quantenausbeute 1. Messung



### Quantenausbeute 2. Messung



Verbindung 166:

Tab. 26: 1. Messung / Quantenausbeute.

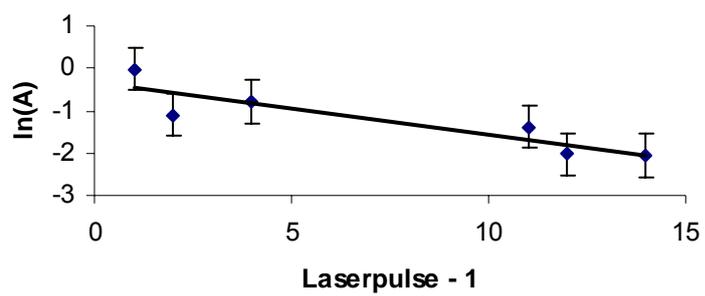
Laserpulse	ln(A)
2	-0.0268
3	-1.11
5	-0.788
7	n.b.
9	n.b.
10	n.b.
12	-1.40
13	-2.03
15	-2.05

Tab. 27: 2. Messung / Quantenausbeute.

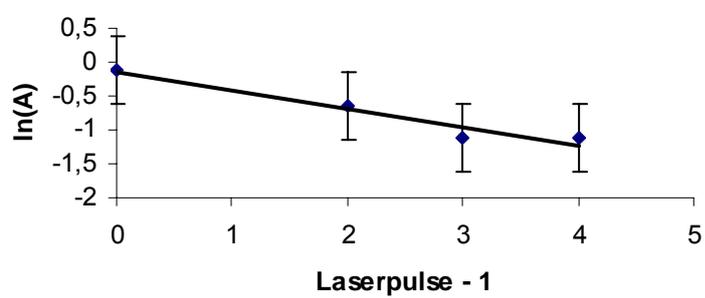
Laserpulse	ln(A)
1	-0.128
3	-0.659
4	-1.13
5	-1.12
7	n.b.
8	n.b.
10	n.b.

---

### Quantenausbeute 1. Messung



### Quantenausbeute 2. Messung



---

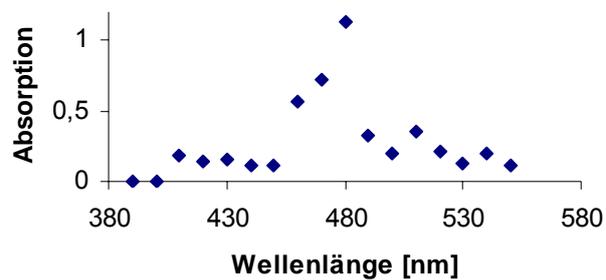
#### 4.3.3.2 Absorptionsspektrum des *aci*-Nitrointermediats

Für die Absorptionsspektren wird wiederum die Lösung bei pH = 7 verwendet und die Absorption nach Belichten mit einem Laserpuls bei verschiedenen Wellenlängen gemessen.

Verbindung **156**:

Tab. 28: Absorptionsmessung.

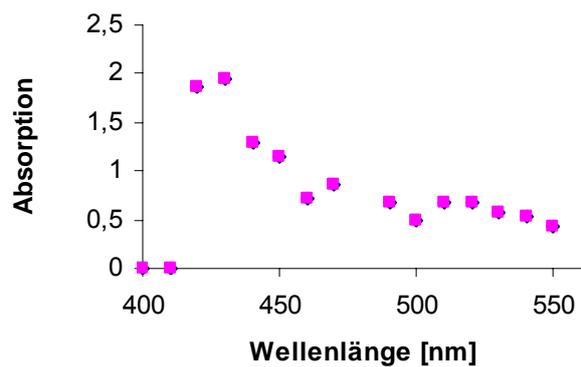
Wellenlänge [nm]	Absorption
360	0
370	0
380	0
390	0
400	0
410	0.177
420	0.148
430	0.158
440	0.119
450	0.115
460	0.562
470	0.722
480	1.135
490	0.327
500	0.197
510	0.346
520	0.211
530	0.121
540	0.194
550	0.112
360	0



Verbindung **157**:

Tab. 29: Absorptionsmessung.

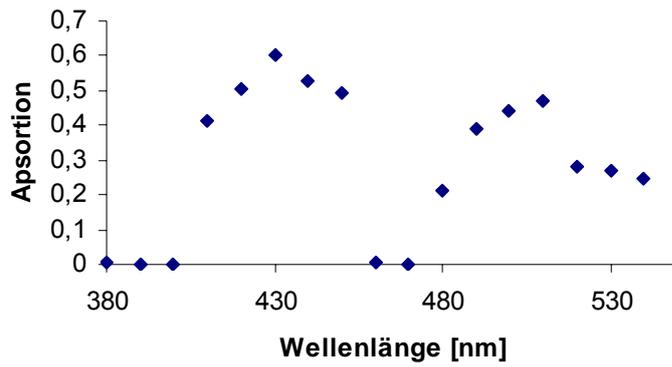
Wellenlänge [nm]	Absorption
400	0
410	0
420	1.87
430	1.94
440	1.29
450	1.14
460	0.723
470	0.855
490	0.668
500	0.487
510	0.669
520	0.685
530	0.571
540	0.536
550	0.435



Verbindung **158**:

Tab. 30: Absorptionsmessung.

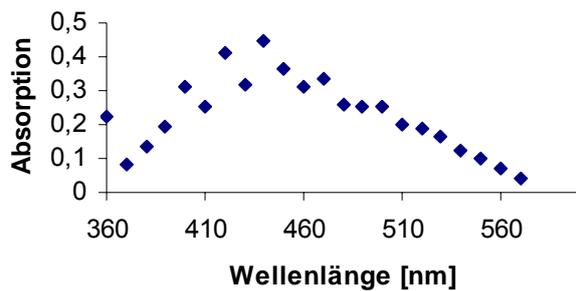
Wellenlänge [nm]	Absorption
360	0.015
370	0.0011
380	0.0039
390	0
400	0
410	0.41
420	0.51
430	0.60
440	0.53
450	0.49
460	0.0056
470	0
480	0.21
490	0.39
500	0.44
510	0.47
520	0.28
530	0.27
540	0.25



Verbindung **159**:

Tab. 31: Absorptionsmessung.

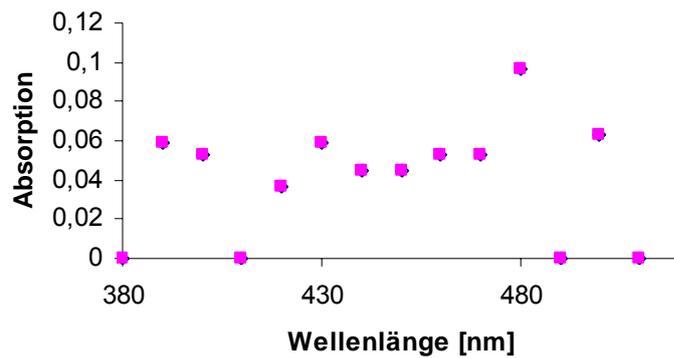
Wellenlänge [nm]	Absorption
360	0.23
370	0.084
380	0.13
390	0.19
400	0.31
410	0.25
420	0.41
430	0.31
440	0.45
450	0.37
460	0.31
470	0.34
480	0.26
490	0.25
500	0.25
510	0.20
520	0.19
530	0.17
540	0.13



Verbindung **163**:

Tab. 32: Absorptionsmessung.

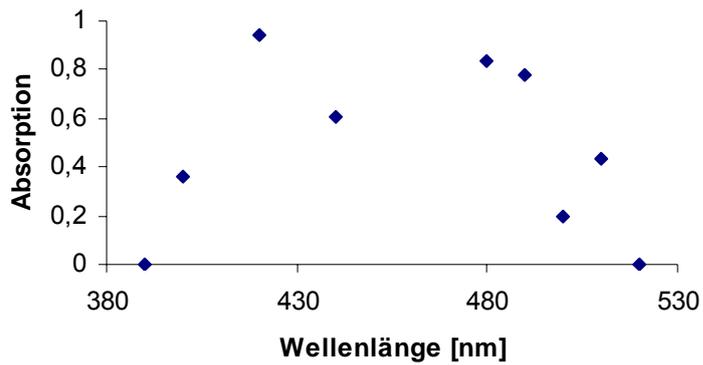
Wellenlänge [nm]	Absorption
360	0
370	0
380	0
390	0.059
400	0.053
410	0
420	0.037
430	0.059
440	0.045
450	0.044
460	0.053
470	0.053
480	0.097
490	0
500	0.063
510	0
520	0
530	0.10
600	0
650	0



Verbindung **165**:

Tab. 33: Absorptionsmessung.

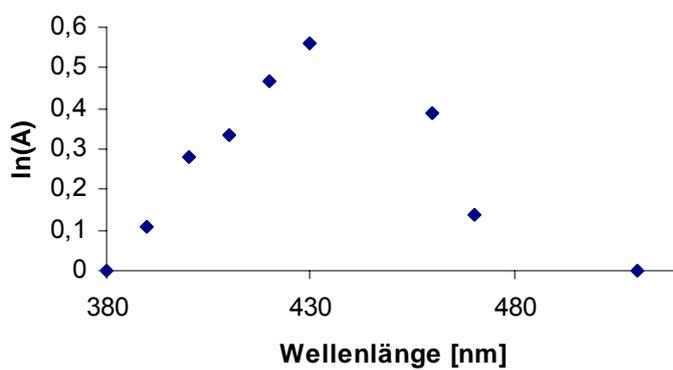
Wellenlänge [nm]	Absorption
380	0
390	0
400	0.360
410	n.b.
420	0.939
430	n.b.
440	0.607
450	n.b.
460	n.b.
470	n.b.
480	0.836
490	0.775
500	0.198
510	0.434
520	0
550	0



Verbindung **166**:

Tab. 34: Absorptionsmessung.

Wellenlänge [nm]	Absorption
380	0
390	0.106
400	0.281
410	0.332
420	0.467
430	0.561
440	n.b.
450	n.b.
460	0.387
470	0.137
480	n.b.
510	0
530	0

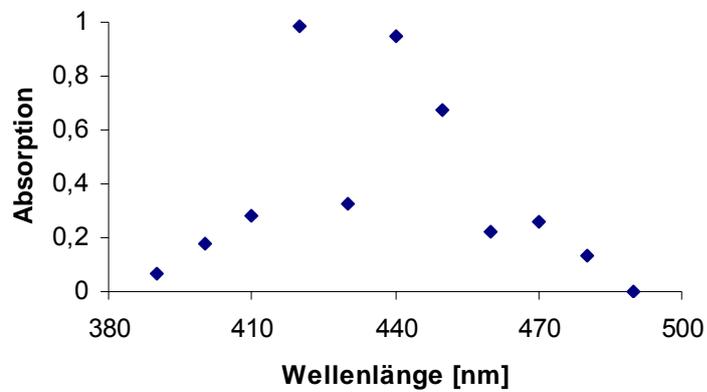


---

Verbindung **164**:

Tab. 35: Absorptionsmessung.

Wellenlänge [nm]	Absorption
390	0.0630
400	0.177
410	0.280
420	0.985
430	0.324
440	0.950
450	0.676
460	0.220
470	0.260
480	0.136
490	0



---

#### 4.3.3.3 Die pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten

Für die Messung der pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten werden die in Tab. 6 (**Kap. 4.3.2.**) aufgeführten Puffersysteme verwendet und durch Belichtung mit einem Laserpuls die Geschwindigkeitskonstanten analog zu **4.3.3.1** ermittelt. Aus Zeitgründen (Messungen erfolgten am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt / M durchgeführt) wurden damals nur ausgewählte Verbindungen einer solchen Untersuchung unterworfen.

Verbindung **156**:

Tab. 36: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.041	0.080	0.060	0.17	0.36	0.26
5	0.040	0.018	0.029	0.18	0.22	0.20
6	0.0080	0.0081	0.0081	0.036	0.024	0.030
7	0.046	0.035	0.040	0.14	0.12	0.13
8	0.0075	0.066	0.037	0.096	0.25	0.17
9	0.018	0.011	0.015	0.078	0.076	0.077

Verbindung **157**:

Tab. 37: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.014	0.020	0.017	0.0612	0.12	0.091
5	0.016	0.016	0.016	0.064	0.12	0.089
6	n.b.	0.018	0.018	n.b.	0.11	0.12
7	0.14	0.078	0.11	0.44	0.46	0.45
8	0.059	0.054	0.057	0.40	0.56	0.48
9	0.039	0.037	0.038	0.31	0.31	0.31

Verbindung **157**:

Tab. 38: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.017	0.027	0.022	0.081	0.63	0.36
5	0.040	0.040	0.040	0.17	0.17	0.17
6	0.040	0.040	0.040	0.17	0.31	0.24
7	0.030	0.047	0.039	0.22	0.17	0.19
8	0.093	0.15	0.13	0.25	0.48	0.36
9	0.069	0.063	0.066	0.24	0.25	0.24

---

Verbindung **158**:

Tab. 39: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.016	0.035	0.025	0.064	0.32	0.19
5	0.040	0.040	0.040	0.21	0.16	0.19
6	0.062	0.040	0.051	0.12	0.49	0.14
7	0.074	0.080	0.077	0.42	0.43	0.43
8	0.081	0.040	0.061	0.54	0.25	0.74
9	0.074	0.11	0.092	0.59	0.94	0.76

Verbindung **163**:

Tab. 40: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.041	0.031	0.036	0.30	0.094	0.19
5	n. b.	0.073	0.073	n. b.	0.62	0.62
6	0.056	0.054	0.055	0.20	0.20	0.20
7	0.14	0.073	0.11	0.53	0.45	0.49
8	0.020	0.028	0.024	0.33	0.21	0.27
9	n. b.	0.058	0.058	n. b.	0.38	0.38

---

Verbindung **165**:

Tab. 41: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.0023	n.b.	-	0.029	n.b.	-
5	0.00075	n.b.	-	0.011	n.b.	-
6	0.00074	n.b.	-	0.0041	n.b.	-
7	0.00040	n.b.	-	0.0044	n.b.	-
8	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-
9	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-

Verbindung **166**:

Tab. 42: Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$k_1$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]			$k_2$ [ $\text{ms}^{-1}$ ]		
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
4	0.00078	0.0022	0.0015	0.0077	0.064	0.036
5	0.0031	0.0038	0.0034	0.069	0.067	0.068
6	0.0026	0.0012	0.0019	0.068	0.020	0.044
7	0.0011	0.0014	0.0012	n.b.	n.b.	n.b.
8	0.0015	0.0010	0.0012	0.014	0.041	0.028
9	0.00077	0.00087	0.00082	0.0060	0.0082	0.0071

---

## 5 Danksagung

Ich danke Herrn Hochschuldozent Dr. K. Schaper für die Vergabe des Themas, seine stets kompetente Gesprächsbereitschaft und seine kameradschaftliche Führung des Arbeitskreises. Ich danke Herrn Professor Dr. em. H.-D. Martin für seine unverkrampfte, persönliche Freiheiten gewährende Art der Leitung des Lehrstuhls Organische Chemie I. Ferner danke ich Frau Professor Dr. C. Staudt für ihre unkomplizierte Hilfsbereitschaft.

Ich danke Herrn Professor Dr. C. Grewer und seinem netten Team am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt/M für die freundliche Hilfsbereitschaft bei der Vermessung der o-Nitrobenzylverbindungen.

Ich danke Frau Beuer und Herrn Behm für die Aufnahme sämtlicher NMR-Spektren und Frau Menzel für die Aufnahme sämtlicher IR-Spektren.

Ich danke Herrn Dr. B. Mayer für die Vermittlung wichtiger Tipps und Tricks bei der Synthesearbeit und insbesondere auch für die unbürokratische Leitung des Organisch-Chemischen Praktikums für Fortgeschrittene, dessen Praktikumsassistent ich sein durfte. Es hat Spaß gemacht.

Ich danke meine aktuellen und ehemaligen Laborkollegen, allen voran Frau Dipl.-Chem. D. („Jan-Otto“) Maydt, die mich ein Jahr lang alleine aushalten musste. Ich hoffe, es verbleiben keine dauerhaften Schäden.

Schließlich danke ich allen mir persönlich bekannten ehemaligen und aktuellen Institutsmitgliedern. Die namentliche Aufzählung würde diesen Rahmen sicherlich sprengen. Alle zusammen aber machten die wohl einmalige Atmosphäre dieses Instituts aus. Und ich war gerne ein Teil davon.

Schließlich möchte ich Frau G. Bender für das Korrekturlesen und Herrn H. Bender für das Drucken und Binden der vorliegenden Arbeit danken.

---

## 6 Literaturverzeichnis und Anmerkungen

- [1] G. Ciamician, P. Silber, *Chem. Ber.* , **1901** , 34 , 2040
- [2] G. P. Hess, *Biochemistry* , **1993** , 32 , 989
- [3] 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
- [4] K. R. Gee, R. Wieboldt, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* , **1994** , 116 , 8366
- [5] 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
- [6] L. Niu, K. R. Gee, K. Schaper, G. P. Hess, *Biochemistry* , **1996** , 35 , 2030
- [7] J. H. Kaplan, G. Forbush III, J. F. Hoffmann, *Biochemistry* , **1978** , 17 , 1929
- [8] J. Wirtz, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2002**, 1 , 441
- [9] R. F. Thompson, *Das Gehirn*, 2. Auflage **1994**, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg.
- [10] [http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Impulsfortleitung\\_an\\_der\\_Nervenzelle.png](http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Impulsfortleitung_an_der_Nervenzelle.png)
- [11] D. Voet, J.G. Voet, *Biochemie*, 1. Auflage **1992** , 1158-1197, VCH Weinheim
- [12] G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie*, 1. Auflage **1992** , Springer-Lehrbuch Berlin
- [13] M. S. Gazzaniga, *Spektrum der Wissenschaft* , **1997** , 12 , 84-90
- [14] W. Grame, R. G. Webster, N. Bischofberger , *Spektrum der Wissenschaft* , **1985**, 6, 78-87
- [15] N. Unwin, *Nature*, **1995**, 373, 37-43
- [16] H. v. Praage, F. H. Gage, *Psychopharmacol. Bull.*, **1987** , 23 , 452-457
- [17] M. B. Garnik, W. F. Fair, *Biochem. Soc. Trans.*, **1989** , 17 , 79-81
- [18] Y. Nambu, L. M. Brown, *Immuns. Adv. Enzymol.* , **1989** , 62 , 203-226
- [19] *Methods in Enzymology*, (Hg. G. Morriott), 1. Auflage **1998**, 291 , Academic Press New York
- [20] J. W. Walker, Z. Lu, R. L. Moss, *J. Biol. Chem.* , **1992** , 267 , 2459-2466
- [21] R. F. Willenbacher, Y. N. Xie, V. E. Eysselein, W. J. Snape Jr. , *Am. J. Physiol.* , **1992** , 262 , 159-164
- [22] G. P. Hess, D. J. Cash, H. Aoshima, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* , **1983** , 12, 443-447
- [23] B. Katz, S. Thesleff, *J. Physiol. (Lond.)*, **1957** , 138 , 63-66
- [24] M. Eigen, *Fast Reactions and Primary Processes in Chemical Kinetics: Nobel*

---

Symp., **1967** , Interscience

- [25] G. G. Hammes, *Enzyme Catalysis and Regulation* ,1. Auflage **1982**,  
Academic Press New York
- [26] A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism* , **1985** , Freeman New York
- [27] K. A. Johnson, *The Enzyme* , **1993** , 20 , Academic Press New York
- [28] H. Gutfreund, *Kinetics for the Life Sciences* ,1. Auflage **1995** , Cambridge  
University Press, Cambridge
- [29] B. Sackmann, J. Patlack, E. Neher, *Nature* , **1980** , 282 , 329
- [30] L. Stryer, *Biochemie*,4. Auflage **1995** , Spektrum Akademischer Verlag  
Heidelberg
- [31] Die Abbildung wurde freundlicherweise von K. Schaper zur Verfügung  
gestellt.
- [32] D. Ramesh, R. Wieboldt, L. Niu, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochem.* ,  
**1993** , 90 , 11074-11077
- [33] L. Niu, R. Wieboldt, D. Ramesh, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochem.* ,  
**1996** , 35 , 8136-8142
- [34] J. A. Baltrop, P. Schofield, *Tetrahedron Lett.* , **1962** , 16 , 697
- [35] V. N. R. Pillai, *Synthesis*, **1980** , 1
- [36] J. C. Sheehan, K. Umezawa, *J. Org. Chem.* , **1973** , 38 , 3771
- [37] T. Wieland, C. Lampersstorfer, C. Birr , *Makromol. Chem.* , **1966** , 92 , 279
- [38] L. Niu, G. P. Hess, *Biochemistry* , **1993**, 32 , 3831
- [39] G. P. Hess, *Biochemistry*, **1990**, 29, 911
- [40] R. S. Richard, S. Givens, J. F. Weber, A. Jung, C.-H. Park, *Methods in  
Enzymology*, (Hg. G. Morio), 1. Auflage, **1998** , 291 , Academic Press New York
- [41] J. M. Nerbonne, S. Richard, J. Nargeot, H. A. Lester, *Nature*, **1984** , 310 , 74
- [42] J. W. Karpen, A. L. Zimmermann, L. Stryer, D. H. Baylor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.  
S. A.* , **1988** , 85 , 1287
- [43] F. Bley, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **2005**
- [44] S. A. Madani Mobarekeh, *Dissertation* , Universität Düsseldorf, **2003**
- [45] C. Grewer, S. A. Madani Mobarekeh, N. Watzke, T. Rauen, K. Schaper,  
*Biochemistry*, **2001** , 40 , 232
- [46] K. Schaper, S. A. Madani Mobarekeh, C. Grewer, *Eur. J. Org. Chem.* , **2002** ,  
1037
- [47] Als am besten geeignet hat sich die  $\alpha$ -Position zur Carboxylgruppe im

---

Essigsäuregrundgerüst der photolabilen Schutzgruppe erwiesen.

- [48] R. Wieboldt, D. Ramesh, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochem.* , **1996** , 35 , 8136
- [49] F. Wöhler, J. v. Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* , **1832** , 3, 267
- [50] Die Verwendung der VNS-Reaktion wurde von Dr. Sayed Abdollah Madani-Mobareke in den Arbeitskreis eingeführt.
- [51] M. Makosza, T. Glinka, *J. Org. Chem.* , **1983** , 48 , 3860
- [52] M. Makosza, J. Golinski, J. Baran, *J. Org. Chem.* , **1984** , 49 , 1488
- [53] M. Makosza, J. Golinski, J. Baran, D. Dziewonskabarán, *Chem. Lett.* , **1984** , 1619
- [54] M. Makosza, S. Ludwiczak, *J. Org. Chem.* , **1984** , 49 , 4562
- [55] M. Makosza, S. Ludwiczak, *Synthesis* , **1986** , 50, 2549
- [56] M. Makosza, J. Winiarski, *J. Org. Chem.* , **1980** , 45 , 1534
- [57] R. Adams, A. F. Thal, O. Kamm, A. O. Matthews, *Org. Synth., Coll. Vol. I* , **1941** , 2 , 107
- [58] R. Adams, A. F. Thal, O. Kamm, A. O. Matthews, *Org. Synth., Coll. Vol. I* , **1941** , 2 , 436
- [59] G. H. Daub, R. N. Castle, *J. Org. Chem.* **1954** , 19 , 1571
- [60] C. Ainsworth, Yu-Nenge Kuo, *J. Orgmet. Chem.* , **1972** , 46 , 7
- [61] R. H. Reuss, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **1974** , 39 , 1785
- [62] P. Doro, *Diplomarbeit*, **2002** , Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [63] M. Braun, *Diplomarbeit*, **2005** , Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [64] P. Taureg, *Diplomarbeit*, **2003** , Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [65] S. W. Wright, D. L. Hage,am, A. S. Wright, L. D. McClure, *Tetrahedron Let.* , **1997** , 38 , 7345
- [66] J. E. T. Corrie, R. T. Trendham, *Biological Applications of Photochemical Switches* , **1993** , Wiley New York
- [67] K. Schaper, D. Dommaschke, S. Globisch, S. A. Madani-Mobarekeh, *J. Inf. Recording* , **2000** , 25 , 339
- [68] D. Dommaschke, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **2005**
- [69] S. Globisch, *Dissertation* , Universität Düsseldorf , **2002**
- [70] U. Schatzschneider, *Diplomarbeit*, Universität Düsseldorf, **1998**
- [71] H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie* , **1988** , Otto Salle Verlag Frankfurt am Main

- 
- [72] Pelter et al, *Tetraherdon* **1985**, *41* , 2933
- [73] E. L. Martin, *Org. Reactions* **1942** , *1* , 205
- [74] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Auflage **1992**, Deutscher Verlag der Wissenschaft
- [75] J. Koo, M. S. Fish, G. N. Walker, J. Blake, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* 1963 , 327
- [76] J. Ahmand, V. Sniedus, *Can. J. Chem.* 1982 , *60* , 2678
- [77] A. J. Birch, R. Jaeger, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 1945, 582
- [78] J. A. Findlay, D. Kwan, *Can. J. Chem.* 1973 , *51* , 3299
- [79] S. Meyers, K. Lang, P. Sexen, *Tetrahedron Lett.* 1979 , *39* , 2009
- [80] W. E. Parham, C. D. Wright, *J. Org. Chem.* 1957 , *22* , 1473
- [81] A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* 1978 , *6* , 4475
- [82] S. Rom, A. K. Saxena, P. C. Jain, G. K. Patnoik, *Indian J. Chem.* 1984 , *23B* , 1261
- [83] T. Tasuoka, K. Sumoto, K. Suzuki, F. Satoh, *Eur. Pat. Appl.* , 1989 , *59* , 1990:35683
- [84] E. Clemmensen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1913**, *46*, 1837
- [85] G. P. Schienenz, H. Engelhard, *Chem. Ber.* 1961 , *94* , 578
- [86] C. E. Olson, A. R. Bader, *Org. Synth. Coll. Vol IV*, 1963 , 898
- [87] E. Hasegawa, K. Jawaya, T. Iriyama, T. Kitazuma, *Tetrahedron Lett.* 2000 , *41* , 6115
- [88] L. Benati, D. Nanni, C. Sangiori, *J. Org. Chem.* 1999 , *64* , 7836
- [89] H. Kotsuki, K. Arimura, T. Oshihi, *J. Org. Chem.* 1999 , *64* , 3770
- [90] H. Maeda, H. Ashie, T. Maki, K. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* 1997 , *45* , 1729
- [91] D. Nasipuri, S. K. Ghosh, *Indian J. Chem. Sect. B*, 1976 , *14B* , 819
- [92] D. Ramesh, M. Sami, M. Izhar, J. K. Ray, *Indian J. Chem. Sect. B* , 1989 , *28B* , 76
- [93] A. R. Katrizky, H.-Y. He, K. Suzuki, *J. Org. Chem.* , **2000** , *65* , 8210
- [94] J. A. Reißert, K. Hessert, *Chem. Ber.* 1924, *57* , 969
- [95] B. B. Corson, *Org. Synth. Coll. Vol. I* 1941 , 336
- [96] H. S. Chang, J. C. Woo, K. M. Lee, Y. K. Ko, S. Moon, D. Kim, *Synth. Commun.* 2002 , *32* , 31
- [97] D. G. Lee, T. Chen, *J. Org. Chem.* 1991 , *56* , 5341
- [98] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5. Auflage 2001, Wiley Interscience

- 
- [99] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage **1999**, John Wiley & Sons
- [100] Durand, Houghthon, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* , **1925** , 180 , 1035
- [101] R. Brückner, persönliche Mitteilung.
- [102] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie* , **1970** , VCH Weinheim
- [103]: M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* , **1985** , 107 , 3902
- [104]: M. J. S. Dewar, *J. Mol. Struct.* , **1983** , 100 , 41
- [105] J. N. Abelson, M. I. Simon, *Methods in Enzymology, Vol. 291 Caged Compounds*, **1998** , New York Academic Press
- [106]: J. E. T. Corrie, D. R. Trentham, *Bioorganic Photochemistry Vol. 2* , **1993** , Wiley, 243
- [107]: S. R. Adams, R. Y. Tsien, *Ann. Rev. Physiol.* , **1993** , 55 , 755
- [108]: J. M. Nerbonne, *Curr. Opin. Neurobiol.* , **1996** , 6 , 379
- [109]: L. Niu, K. R. Gee, K. Schaper, G. P. Hess, *Biochemistry* , **1996** , 35 , 2030
- [110] H.-J. Bartsch, *Taschenbuch mathematischer Formeln* , 16. Auflage **1994** , Fachbuchverlag Leipzig
- [111] D. Maydt, persönliche Mitteilung
- [112] G. H. Gaub, R. N. Castle, *J. Org. Chem.* 1954 , 19 , 1571
- [113] O. Kamm, J. B. Segur, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1967 , 391
- [114] R. M. Baxter, P. A. Foote, *J. Am. Pharm. Assoc.* 1949 , 38 , 573
- [115] S. W. Wright, D. L. Hageman, A. S. Wright, L. D. McClure, *Tetrahedron Let.* , **1997** , 42 , 7345
- [116] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887 , 20 , 2224
- [117] H.G.O. Becker, *Einführung in die Photochemie*, 3. Auflage, 1991, Deutscher Verlag der Wissenschaft, 354
- [118] J. Arden, G. Deltau, V. Huth, U. Kringel, D. Peros, K. H. Drexhabe, *J. Luminescence*, **1996** , 62 , 101
- [119] S. Laimgruber, W. J. Schreier, T. Schrader, F. Keller, W. Zinth, P. Gilch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 , 7901
- [120] K. Schaper, persönliche Mitteilung.

---

Die hier vorliegende Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Peter Doro

Düsseldorf, den 16.05.2006.