Strategien zum Design von bathochrom absorbierenden *Caged Compounds*

Synthese und photochemische Charakterisierung



Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Stefanie Jung

aus Neuss

Düsseldorf, Juni 2015

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

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

Referent: PD Dr. Klaus Schaper

Koreferent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2015

Hiermit versichere ich, dass ich die vorgelegte Arbeit selbständig durchgeführt und verfasst habe. Als Hilfsmittel wurden nur die angegebenen Quellen verwendet.

Düsseldorf, den

_____

(Stefanie Jung)

„Man sieht nur mit dem Herzen gut. Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.“

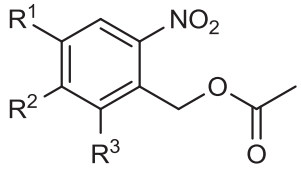
-Antoine de Saint-Exupéry, aus „Der kleine Prinz“ -

Für meine Familie

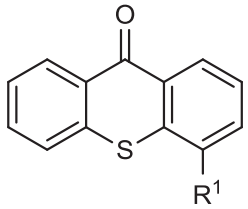
Kurzzusammenfassung

Photolabile Schutzgruppen sind ein attraktives Werkzeug in der Chemie. Ihr Anwendungsgebiet erstreckt sich über viele Bereiche, wie beispielsweise dem Aufbau von *Caged Compounds*. Durch Modellierung von *Caged Compounds* werden gezielt biologisch aktive Substanzen in ihrer Funktion inhibiert. Die Grundstruktur der hier verwendeten photolabilen Schutzgruppen stellt der *o*-Nitrobenzyltyp dar. Die photochemischen Eigenschaften der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe sind jedoch nicht völlig zufriedenstellend. Etwa die Anwendung im zellulären Medium, um kinetische Vorgänge zu studieren, stellt sich aufgrund der hohen Anregungsenergie als problematisch dar.

Daher wurde in dieser Dissertation die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe modifiziert, um die photochemischen Eigenschaften von *Caged Compounds* vorteilhaft zu ändern. Dabei führen Donorsubstituenten am aromatischen Gerüst zu einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsmaxima. Da durch die Einführung von Substituenten nur eine limitierte bathochrome Verschiebung erreicht werden kann, sollen Triplettsensibilisatoren eingesetzt werden. Diese Sensibilisatoren weisen im bathochromen Bereich einen hohen Extinktionskoeffizienten ε auf, was zu einer positiven Beeinflussung der Photolysereaktion von *Caged Compounds* führen soll. Hierfür wurden Thioxanthonderivate (**38**) verwendet.

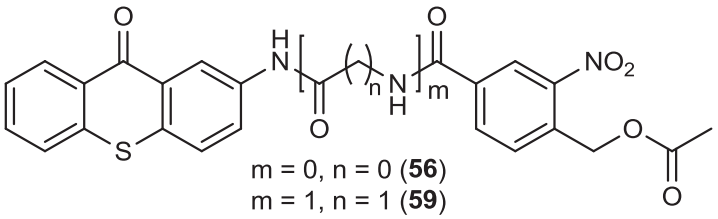


1. R^1, R^2, R^3 = H **(3)**
2. R^1, R^2 = OMe, R^3 = H **(6)**
3. R^1, R^2 = OMe, R^3 = NO_2 **(7)**



R^1 = $CONHCH_2COOEt$ (**38**)

Ein weiteres synthetisches Ziel war der Aufbau von Bichromophoren (**56** & **59**). Durch die kovalente Verknüpfung zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* soll die effizienteste Photolysereaktion erreicht werden.



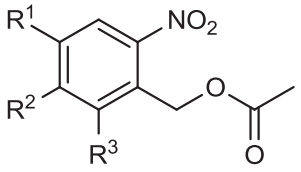
m = 0, n = 0 (**56**)
m = 1, n = 1 (**59**)

Außerdem wurden im Rahmen dieser Arbeit kinetische Untersuchungen in Bezug auf die Photolysereaktion von den modellhaften *Caged Compounds* **3**, **6** und **7** durchgeführt. Einerseits wurden neue Erkenntnisse von Lösungsmitteleffekten gewonnen, andererseits werden durch den Einsatz von Sensibilisatoren die photolytischen Eigenschaften beeinflusst.

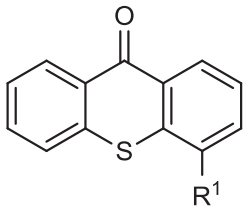
Summary

Photoremovable protecting groups are an attractive tool in chemistry. They have been applied in many areas, such as the construction of *Caged Compounds*. By building *Caged Compounds* biologically active substances are inhibited in their function. The chemical structure of photoremovable protecting groups is based on the *o*-nitrobenzyl type. However, the photochemical characteristics of the *o*-nitrobenzyl type are not satisfactory. The application of *Caged Compounds* in cellular medium in order to study kinetic processes is problematic because of the high excitation energy.

In this thesis the *o*-nitrobenzyl type is modified in order to improve the photochemical characteristics of *Caged Compounds*. The absorption maximum shifts into the bathochromic area by using donorsubstituted aromatic systems. Because the bathochromic shift, which can be gained by donor substituents, is limited, triplet sensitizers should be used. For this purpose, derivates of thioxanthenes (**38**) are used. The sensitizers have a high extinction coefficient ε in the bathochromic area.

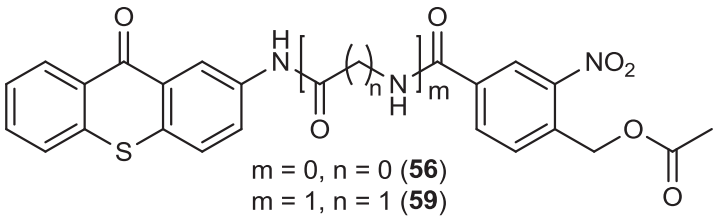


1. R^1, R^2, R^3 = H **(3)**
2. R^1, R^2 = OMe, R^3 = H **(6)**
3. R^1, R^2 = OMe, R^3 = NO_2 **(7)**



R^1 = $CONHCH_2COOEt$ (**38**)

Also bichomophoric systems (**56** & **59**) are synthesized. In bichromophoric systems the sensitizer and the *Caged Compound* are covalently bound. This design should enable the best energy transfer during the photochemical reaction.



m = 0, n = 0 (**56**)
m = 1, n = 1 (**59**)

Furthermore, kinetic investigations for the photochemical reaction of the model *Caged Compounds* **3**, **6** und **7** were conducted. New insights into the influence of the solvent on the photochemistry were developed.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis XIX

1. Einleitung 1

2. Motivation 3

3. Hauptteil 5

3.1. *Caged Compounds* - Die Theorie 5
3.1.1. Einführung 5
3.1.2. Historischer Verlauf 6
3.1.3. Anforderungen 8
3.1.4. Anwendung 9
3.1.5. Mechanismus der Photolyse 10
3.1.6. *Caged Compounds*-Synthesestrategien 13
3.1.6.1. Darstellung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) 14
3.1.6.2. Darstellung von Dimethoxyverbindungen 15

3.2. Auf dem Weg zu Bichromophorsystemen 17
3.2.1. Definition 17
3.2.2. Energietransfer 18
3.2.2.1. Mechanismen der Energieübertragung 19
3.2.2.1.1. Energieübertragung durch Strahlung 19
3.2.2.1.2. Energieübertragung ohne Strahlung 20
3.2.2.1.2.1. Förster-Mechanismus 20
3.2.2.1.2.2. Dexter-Mechanismus 20

3.3. Synthese von Bausteinen für Bichromophore 22
3.3.1. Modifizierte *Caged Compounds* 22
3.3.1.1. Darstellung von 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzylchlorid (**11**) 22
3.3.1.2. Darstellung von 4-(Chlorcarbonyl)-3-nitrobenzoesäure (**13**) 23
3.3.1.3. Darstellung von 4-Methyl-3-nitroanilin (**15**) 24
3.3.2. Sensibilisatoren 26

3.3.2.1. Darstellung von (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carbonylchlorid (**21**) 30
3.3.2.2. Darstellung von (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)-carbonylchlorid (**25**) 31
3.3.2.3. Darstellung von 2-Aminothioxanthon (**29**) 32
3.3.3. Linker 33
3.3.3.1. Darstellung von *O*-Ethylglycinium-chlorid (**33**) und (4-Ethoxy-4-oxobutyl)ammonium-chlorid (**34**) 34
3.3.3.2. Darstellung von BOC-*N*-Glycin (**36**) und 4[(-*tert*-Butoxycarbonyl)amino]butansäure (**37**) 35
3.4. Verknüpfung der Bausteine 36
3.4.1. Sensibilisator-Linker-Systeme 36
3.4.1.1. Darstellung von 2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]essigsäure (**39**) & 4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carboxamido]butansäure (**41**) 36
3.4.1.2. Darstellung von Ethyl-{4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carboxamido]butanoat} (**43**) & Ethyl-{2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carboxamido]acetat} (**42**) 39
3.4.1.3. Darstellung von 2-Amino-*N*-(9-oxo-9*H*-thioxanthon-2-yl)acetamid (**45**) & 4-Amino-*N*-(9-oxo-9*H*-thioxanthon-2-yl)butanamid (**47**) 40
3.4.2. Photolabile Schutzgruppe-Linker-Systeme 41
3.4.2.1. Darstellung von 2-(4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido)essigsäure (**49**) und 4-(4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido)butansäure (**51**) 42
3.4.2.2. Darstellung von 2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (**53**) und 4-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]butansäure (**55**) 43
3.5. Synthesen von Bichromophorsystemen 45
3.5.1. Darstellung von {2-Nitro-4-[*N*-(9-oxo-9*H*-thio-xanthen-2-yl)carbamoyl]benzyl}acetat (**56**) 45
3.5.2. Darstellung von *N*-{2-[(4-Methyl-3-nitrophenyl)-amino]-2-oxoethyl}-9-oxo-9*H*-thioxanthon-4-carboxamid (**57**) 46
3.5.3. Darstellung von 2-Nitro-4-({2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}carbamoyl)benzylacetat (**59**) 48
3.6. *Caged* Serin 52
3.6.1. Einleitung 52
3.6.2. Der genetische Code 53
3.6.2.1. Expansion des genetischen Codes 54
3.6.3. L-Serin 55
3.6.3.1. Phosphorylierung 55
3.6.4. Synthesen zu *caged* Serin 57

3.6.4.1. Schutzgruppen für L-Serin....58
3.6.4.2. Synthesen der photolabilen Schutzgruppen....61
3.6.4.2.1. Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**)....61
3.6.4.2.2. Darstellung von (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)-2,2,2-trichloracetimidat (**75**)....63
3.6.4.2.3. Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylbromid (**76**)....63
3.6.5. Kopplungsreaktionen zum *caged* Serin....65
3.6.5.1. Darstellung von Methyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzoxy)propanoat (**79**)....65
3.6.5.2. Darstellung von *t*-Butyl-[*N*-BOC-*O*-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-L-serinat] (**80**)....65
3.6.5.3. Alternativsynthese zu *t*-Butyl-[*N*-BOC-*O*-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-L-serinat] (**80**)....66
3.6.5.4. Darstellung von 1-Carboxy-2-((4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)oxy)ethanaminium-2,2,2-trifluoroacetat (**81**)....67

3.7. Weitere Synthesen....70
3.7.1. Darstellung von 4-Acetoxymethyl-7-methoxycumarin (**83**)....70
3.7.2. Darstellung von 1,5-Dimethylpyrimidin-2-(1H)on (**86**)....71

3.8. Bestrahlung ausgewählter photolysierbarer Verbindungen....72
3.8.1. Versuchsdurchführung....72
3.8.2. Auswertung....73
3.8.3. Bestrahlungsexperimente....76
3.8.3.1. Photolyse der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe und deren Derivate 76
3.8.3.2. Sensibilisierte Bestrahlung der *o*-Nitrobenzyl-schutzgruppe und deren Derivate....82
3.8.3.2.1. Sensibilisierte Bestrahlung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)....86
3.8.3.2.2. Sensibilisierte Bestrahlung der Dimethoxyderivate **6** und **7**....90
3.8.3.3. Lösungsmitteleinfluss auf die Photolyse....100
3.8.3.3.1. *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)....100
3.8.3.3.2. Dimethoxyderivate **6** und **7**....101
3.8.3.4. Lösungsmitteleinfluss bei sensibilisierten Bestrahlungen....106
3.8.3.4.1. *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)....106
3.8.3.4.2. Dimethoxyderivate **6** und **7**....108
3.8.3.5. Bestrahlungsexperimente von Bichromophorsystemen....111
3.8.3.5.1. Bichromophorsysteme....111
3.8.3.5.2. Bichromophor-Bausteine....115
3.8.3.5.3. Sensibilisierte Bestrahlung der Bichromophor-Bausteine....117

4. Zusammenfassung der Ergebnisse 125

5. Ausblick 131

6. Experimentalteil 133

6.1. Allgemeines zum experimentellen Arbeiten 133
6.1.1. Analytische Geräte und Hilfsmittel 133
6.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien 134
6.2. Darstellung der Versuche 134

7. Literatur 287

8. Danksagung 295

Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
ATP	Adenonsintriphosphat
Boc	*tert*-Butyloxycarbonylgruppe
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dublett
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	*N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
DET	Dexter-Energietransfer
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Electron Ionisation
ε	Extinktionskoeffizient
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonylgruppe
FRET	Förster-Resonanz-Energietransfer
GABA	γ-Aminobuttersäure
HMBC	Hetreonuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Bond Coherence
I	Intensität
IC	Internal Conversion
IR	Infrarot (Spektroskopie)
ISC	Inter-System-Crossing
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
m	Multiplett
MS	Massenspektrometrie

NBS	*N*-Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonanz
p.a.	zur Analyse
q	Quartett
qi	Quintett
s	Singulett
S	Singulettzustand
t	Triplett
T	Triplettzustand
$T_3P^{®}$	2-Propanphosphonsäureanhydrid
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett Bereich des elektromagnetischen Spektrums
Vis	Sichtbarer Bereich des elektromagnetischen Spektrums
ϕ	Quantenausbeute

Kapitel 1

Einleitung

Für den Aufbau komplexer organischer Moleküle ist die genaue Planung der Synthese erforderlich. Häufig weisen organische Moleküle mehrere funktionelle Gruppen auf. Um dennoch eine funktionelle Gruppe gezielt umzusetzen, werden Schutzgruppen (PGs: protecting groups) eingesetzt. Schutzgruppen bewahren funktionelle Gruppen eines Moleküls vor einer unerwünschten Reaktion. Nach beendeter Reaktion werden diese Schutzgruppen selektiv abgespalten, damit die funktionellen Gruppen für weitere Reaktionsschritte frei vorliegen. Infolgedessen werden hohe Anforderungen an solche Schutzgruppen gestellt. Zum einen sollen sie gezielt und effizient mit der zu schützenden Funktionalität reagieren, zum anderen sollen sie während den folgenden Syntheseschritten ihre Schutzfunktion garantieren. Das anschließende Entfernen dieser Schutzgruppen soll unter milden Bedingungen ohne Nebenreaktionen selektiv verlaufen. In der organischen Synthese kommen häufig basenlabile und säurelabile Schutzgruppen für diverse Funktionalitäten zum Einsatz. Als Beispiel für die Anwendung einer vielversprechenden Schutzgruppenstrategie ist die Festphasen-Peptidsynthese von *Merrifield*[1] aus dem Jahre 1969 hervorzuheben. Sie beruht auf dem Konzept der Orthogonalität. Bei zwei orthogonalen Schutzgruppen lässt sich jede unter bestimmten Bedingungen abspalten, so dass die andere dabei keine Reaktion eingeht. Daher lässt sich nach einzelnen Syntheseschritten gezielt eine gewünschte Funktionalität des Moleküls durch Abspalten der Schutzgruppe mittels eines Abspaltungsreagenz wieder aktivieren. Die meisten Schutzgruppen lassen sich in die Gruppierungen sauer, basisch oder hydrogenolytisch abspaltbar einteilen. Die Abspaltung solcher Schutzgruppen erfolgt nicht immer unter milden Reaktionsbedingungen und kann somit unerwünschte Nebenreaktionen hervorrufen. Um dies zu vermeiden, wird eine neue Strategie durch Anwendung photolabiler Schutzgruppen (PPGs: photolabile protecting groups) ermöglicht. Das Konzept der Orthogonalität wird durch photolabile Schutzgruppen erweitert.

Des Weiteren lassen sich mit photolabilen Schutzgruppen biologische Vorgänge kinetisch untersuchen. Sie bilden sogenannte *caging* Verbindungen mit biologisch aktiven Molekülen. In der Zelle werden dann durch gezielte Bestrahlung, beispielsweise mittels moderner Lasertechnik, alle photolabilen Schutzgruppen zeitgleich angeregt. Die biologischen Moleküle

werden abgespalten und wieder aktiviert. Sie liegen dann in einer hohen lokalen Konzentration ortsgebunden vor. *J. H. Kaplan* koppelte ATP an eine photolabile Schutzgruppe. So gelang ihm erstmalig die Untersuchung von ATP-abhängigen Prozessen in biologischen Systemen durch zeitlich gezielte Freisetzung mittels einem Lichtimpulses[2].

Diese Gruppe von Verbindungen, die durch Kopplung an eine photolabile Schutzgruppe inaktiviert wird und erst durch einen Lichtimpuls wieder freigesetzt werden kann, wurde von *J. H. Kaplan*[3] als *Caged Compounds* definiert.

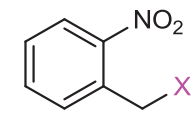
Somit zeichnen sich photolabile Schutzgruppen durch viele verschiedene Einsatzgebiete aus. Sowohl die Anwendung in der organischen Synthese als *photolabile protecting group*, als auch als Werkzeug im Studium von zellulären Prozessen durch Einsatz in *Caged Compounds*, spiegeln unter anderem ihre große Relevanz in vielen Gebieten der Chemie wieder.

Kapitel 2

Motivation

Die vorliegenden Arbeit bearbeitet in diesem Zusammenhang zwei Fragestellungen: Einerseits sollen effiziente Synthesestrategien zur Darstellung von *Caged Compounds* und deren Derivate ausgearbeitet werden, andererseits sollen Beiträge zum Studium der Photolyse von *Caged Compounds* geleistet werden.

Caged Compounds spielen in der Biochemie und Biophysik zur Aufklärung zellulärer Prozesse im Hinblick auf die Kinetik eine wichtige Rolle. Daher ist es wünschenswert einen Baukasten an Verbindungen zu synthetisieren, um die daraus resultierenden Eigenschaften zu untersuchen und anschließend zu klassifizieren. Als Inbegriff der photolabilen Schutzgruppen wird die links abgebildete *o*-Nitrobenzylschutzgruppe angesehen: Durch zahlreiche photochemische Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Verbindungen des *o*-Nitrobenzyltyps nicht hinreichend bathochrom absorbieren. Diese Eigenschaft ist allerdings wünschenswert für *in vivo* Anwendungen. Die Absorptionsmaxima sollten $\lambda_{max} > 320$ nm sein[4-7]. Durch Modifikation der *o*-Nitrobenzylverbindungen mit Donorsubstituenten am Aromaten wurde die Absorptionbande schon weiter in den bathochromen Bereich verschoben[8]. Daher sollen in dieser Arbeit diverse Verbindungen mit Donorsubstituenten synthetisiert werden, um das photochemische Verhalten vergleichen zu können und so an eine optimale photolabile Schutzgruppe des *o*-Nitrobenzyltyps zu gelangen.



X = Abgangsgruppe

Die Modifikation der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe durch Donorsubstituenten ist jedoch limitiert. Daher befasst sich diese Arbeit außerdem mit dem Design von Bichromophorsystemen. Wie in **Abbildung 1** gezeigt wird, sollen Bichromophore aus einem Sensibilisator, einem Linker und einer photolabilen Schutzgruppe gekoppelt an eine biologisch aktiven Substanz aufgebaut werden. Die an eine biologisch aktive Substanz gebundene photolabile Schutzgruppe stellt ein *Caged Compound* dar.



Abbildung 1: Schematischer Aufbau von Bichromophoren

Als Sensibilisator hat sich aus früheren Arbeiten Thioxanthon und seine Derivate bewährt[9]. Der Sensibilisator fungiert als Energieantenne, welche die Anregungsenergie auf das *Caged Compound* überträgt. Als Linker werden verschiedene ω-Aminosäuren mit unterschiedlicher Anzahl an Methyleneinheiten eingesetzt. ω-Aminosäuren weisen an beiden Termini funktionelle Gruppen auf und bieten so die Möglichkeit einerseits den Sensibilisator und andererseits das *Caged Compound*, falls beide geeignet funktionalisiert sind, kovalent zu binden und somit zu verknüpfen. Die photolabile Schutzgruppe wird mit einer biologisch aktiven Substanz versehen, welche durch die Kopplung inaktiviert wird.

Der Aufbau dieser Bichromophore stellt einige Ansprüche an die einzelnen Bausteine. Diese Ansprüche sollen in dieser Dissertation untersucht werden. Der Sensibilisator soll den bestmöglichen Energietransfer auf die photolabile Schutzgruppe gewährleisten. Der Linker soll eine vorteilhafte geometrische Anordnung für den Energietransfer ermöglichen. Dabei soll er den Sensibilisator und das *Caged Compound* räumlich nahe bringen. Ist er zu kurz, wird eine optimale Überlappung der π-Systeme nicht gewährleistet. Durch einen längeren Linker wäre ein geometrisches Rückfalten beider Bausteine denkbar. Die photolabile Schutzgruppe soll unter milden und einfachen Bedingungen an die biologische Substanz und an die Sensibilisator-Linker-Bausteine geknüpft werden. Die biologisch aktive Substanz soll durch Kopplung an die photolabile Schutzgruppe desaktiviert werden und erst durch Abspaltung der photolabilen Schutzgruppe ihre biologische Aktivität erhalten. Ziel dieser Arbeit ist es daher, modellhafte Bichromophorsysteme leicht zugänglich zu synthetisieren, um eine Art Modellbaukasten zu erschaffen.

Ebenso soll eine Schutzgruppe mit einer biologisch aktiven Substanz gekoppelt werden, um *in vivo* Anwendungen zu untersuchen. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf das Einbringen von *caged* Serin in die Zelle. In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von *L. Schmitt* von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sollen kinetische Vorgänge in der Zelle untersucht werden. Daher werden diverse Synthesestrategien zu *caged* Serin untersucht. Die *Caged* Aminosäure wird dann nach der Methode von *P. Schultz* in künstlich synthetisierte Proteine eingebaut. Nach anschließendem Einbringen in die Zelle können durch Bestrahlung mit einem Photonenimpuls kinetische Vorgänge *in vivo* analysiert und aufgeklärt werden.

Kapitel 3

Hauptteil

3.1. *Caged Compounds* - Die Theorie

3.1.1. Einführung

Biologisch aktive Substanzen können gezielt durch eine Kopplung an eine photolabile Schutzgruppe ihre Aktivität verlieren. Diese Art von Verbindung wird als *Caged Compound* definiert. Durch Bestrahlung dieser inaktiven Substanzen mit einem Photonenimpuls wird ihre biologische Aktivität wieder eingeschaltet. Der Vorgang erfolgt durch Abspaltung der photolabilen Schutzgruppe[3]. Die photolabilen Schutzgruppen stellen lichtreaktive Chromophore dar, die eine Art „Cage“ um das Wirkmolekül bilden und somit dessen Funktion „einsperren“[10].

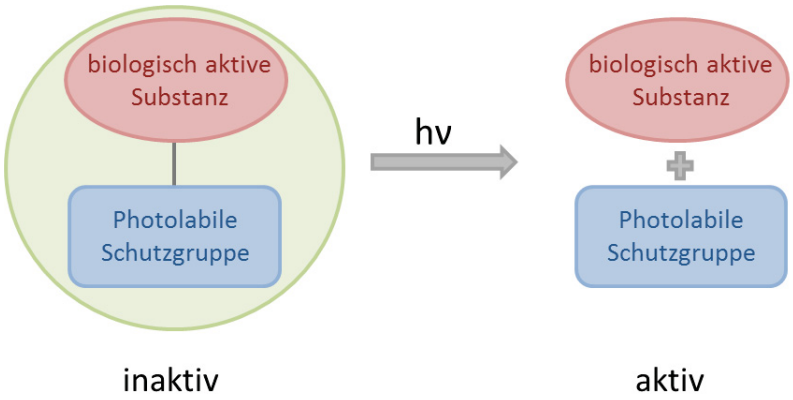


Abbildung 2: Schema der *Caged Compounds*

3.1.2. Historischer Verlauf

Schon seit langer Zeit ist bekannt, dass *o*-Nitrobenzylverbindungen mit C-H-Bindungen in Benzylposition eine photochemische Reaktion eingehen können. Chemisch betrachtet kommt es zu einer intramolekularen Redoxreaktion unter Bildung eines Nitrosoaromaten. *G. Ciamician* und *P. Silber* entdeckten 1901 die photochemische Umlagerung von *o*-Nitrobenzaldehyd zur Nitrosobenzoesäure (**Abbildung 3**)[11].

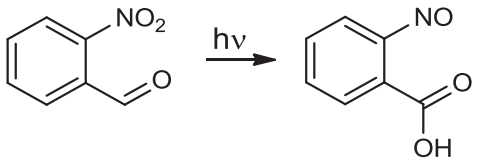


Abbildung 3: Photolyse von *o*-Nitrobenzylaldehyd

Basierend auf diesen Arbeiten synthetisierte *J. A. Barltrop* photolabil geschützte Aminosäuren. Er vertrat die Ansicht, dass die Schutzgruppenchemie, welche auf Reduktion oder auf den Einsatz von Säuren und Basen basiert, nur begrenzt anwendbar ist. Die Entdeckung, dass Benzyloxycarbonylglycin (Cbz-Glycin) durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (**Abbildung 4**) in einer wässrigen Lösung in die freie Aminosäure überführt werden kann, ist auf ihn zurückzuführen[12].

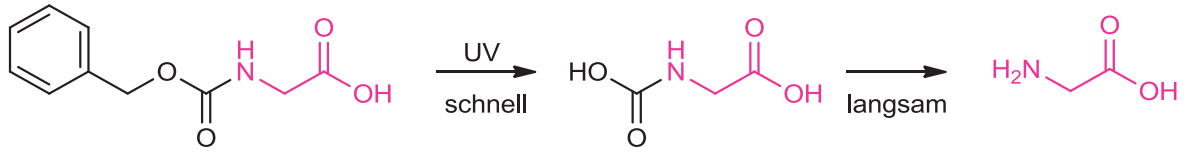


Abbildung 4: Bestrahlung von Cbz-Glycin mit UV-Licht

1977 publizierte *J. Engels* das erste Werkzeugbeispiel in der Biochemie. Er synthetisierte ein Derivat des cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP, **Abbildung 5**), welches er durch Kopplung von cAMP an die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe darstellte. Das cyclische Adenosinmonophosphat erhielt durch die Kopplung neue Eigenschaften. Die Verbindung kann nun in die Zelle hinein diffundieren, da die Lipophilie durch die Kopplung erhöht wurde. Durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht kann die Schutzgruppe gezielt im Zellinneren abgespalten werden und das cAMP wird so wieder aktiviert. So wurde eine schnelle Freisetzung (in Minuten) durchführbar[13].

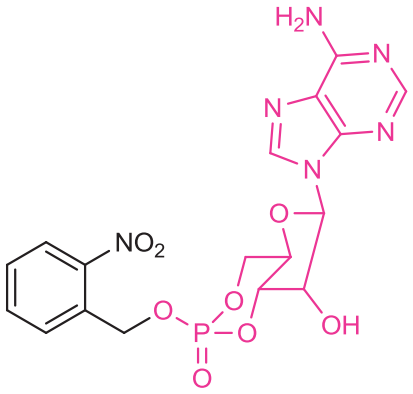


Abbildung 5: cAMP gekoppelt an eine photolabile Schutzgruppe

Fundierend auf diesen Arbeiten gelang es *J. H. Kaplan* mithilfe von *Caged*-ATP 1978 ATP-abhängige Reaktionen zu untersuchen. Er koppelte Adenosintriphosphat (ATP) mit einer *o*-Nitrobenzylschutzgruppe. Durch Lichteinstrahlung wurde das ATP gezielt in der Zelle freigesetzt (**Abbildung 6**)[14]. Den Namen *Caged Compounds* hat *J. H. Kaplan* geprägt.

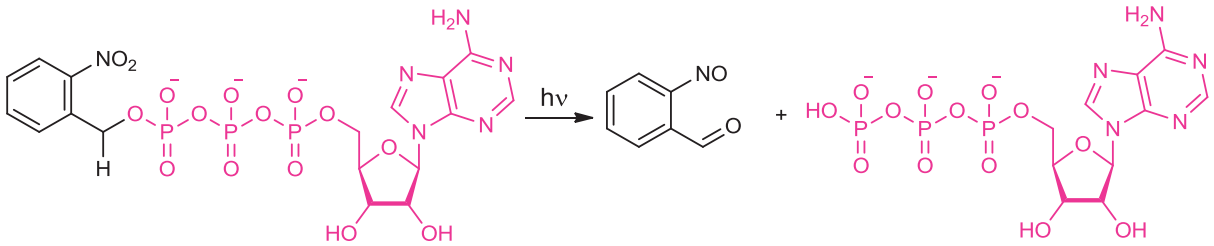


Abbildung 6: Das photoaktivierbare ATP wird durch Bestrahlung freigesetzt

Der Bereich der photoaktivierbaren Wirkmolekülen, wie Nukleosidtriphosphate (ATP) oder sekundäre Botenstoffe (cAMP) wurde von *G. P. Hess* kurze Zeit später auf den Bereich der Neurotransmitter ausgeweitet. Er koppelte Carbamoylcholin an eine photolabile Schutzgruppe, um die Wirkung von Inhibitoren des Acetylcholinrezeptors zu untersuchen[15].

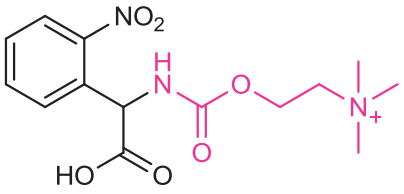


Abbildung 7: Darstellung von *caged* Carbamoylcholin

Durch Einführung einer funktionellen Carboxy-Gruppe in *α*-Position wurden die Eigenschaften des *caged* Carbamoylcholin verändert. Es wurde hydrophiler und polarer. Ebenso wurde die Quantenausbeute der Photolyse durch die Modifikation gesteigert[16].

In den letzten Jahren ist das Interesse in vielen Gebieten an photolabilen Schutzgruppen gestiegen. Das Studium dieser Spezies ist längst nicht abgeschlossen. Photolabile Schutzgruppen bekommen durch die Vielseitigkeit in der Anwendung eine immer bedeutsamere Rolle in vielen Bereichen der Naturwissenschaften.

3.1.3. Anforderungen

Es werden sehr differenzierte Anforderungen an *Caged Compounds* gestellt. *Caged Compounds* sollen durch schnelle und leichte Synthesewege dargestellt werden können. Besitzen Sie eine große Hydrophilie, wird die Wechselwirkung mit unpolaren Substanzen, zum Beispiel in der Zelle, gemindert. Um *Caged Compounds* in Zelluntersuchungen einsetzen zu können, dürfen diese keine Hydrolyseempfindlichkeit aufweisen. Eine Hydrolyse-Reaktion kann sonst zu einer frühzeitigen Freisetzung führen[17]. Neben diesen chemischen und physikalischen Eigenschaften existieren auch noch photochemische und photophysikalische Kriterien: Die Freisetzung der biologisch aktiven Substanz von der photolabilen Schutzgruppe soll möglichst schnell nach der Bestrahlung mit einem Photonenimpuls erfolgen. Idealerweise handelt es sich um einen primären Photoprozess. Da viele biologische Prozesse im µs- bis s-Bereich ablaufen, ist ein wichtiges Kriterium, dass die Biomoleküle möglichst vollständig im µs-Bereich freigesetzt werden. Ebenso ist es von Bedeutung, dass die Freisetzung eine hohe Quantenausbeute besitzt, so dass die Möglichkeit gegeben ist, bei vergleichsweise geringen Lichtintensitäten zu messen. Eine weitere wichtige Anforderung ist, dass die Anregung der photochemischen Reaktion bathochrom ($\lambda_{max.} > 320$ nm) erfolgen soll.[18] Die Langwelligkeit der Absorption ist unentbehrlich, da bei der Freisetzung der biologisch aktiven Substanz keine anderen Zellelemente angeregt und aus diesem Grund eventuell geschädigt werden sollen. Aus biophysikalischer Sicht sollten auftretende Nebenprodukte, besonders in Bezug auf toxikologische Nebenprodukte, und die an das biologische System gekoppelte Schutzgruppe, das biologische System nicht beeinflussen.

Diese erwähnten Kriterien werden bis dato noch von keinem *Caged Compound* erfüllt. Beispielsweise besitzen viele eine zu geringe Effizienz der Photolyse, setzen das Biomolekül zu langsam frei, sind nicht hydrolysestabil unter physiologischen Bedingungen oder sind schwer im wässrigen Milieu löslich. Daher ist die Entwicklung neuer *Caged Compounds* oder die Optimierung bereits vorhandener Verbindungen von immer größerem Interesse.

3.1.4. Anwendung

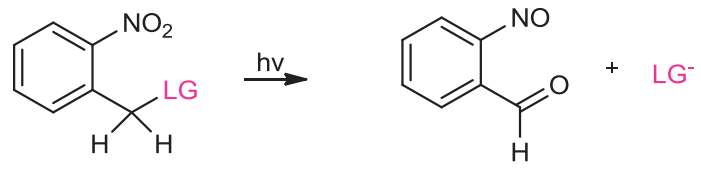
Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben *Caged Compounds* eine tragende Rolle als Werkzeug in Gebieten wie der Physiologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie und vor allem der Biochemie gewonnen[19].

Da *Caged Compounds* die Möglichkeit haben, gezielt bei Lichteinstrahlung biologische Substanzen zu aktivieren, können Sie zur Untersuchung von biologischen Phänomenen von Nutzen sein. Durch ihren Einsatz ist es möglich intrazelluläre Prozesse in Organismen zu untersuchen. Als Beispiel sei die Aufklärung der differenzierten Signalübertragungen zwischen einzelnen Nervenzellen genannt[20]. Aus diesem Grund wurden schon Aminosäuren, Steroide, sekundäre Botenstoffe, Zucker und Lipide mit photolabilen Schutzgruppen versehen[18]. Den größten Vorteil des Einsatzes von *Caged Compounds* bietet die gezielte räumliche und zeitliche Freisetzung von biologisch aktiven Molekülen. Licht wirkt dabei als externer Schlüsselreiz. Die Aktivierung durch einen Photonenimpuls führt zu einem schnellen Konzentrationssprung der nun wieder aktivierten Moleküle in der Zelle[19]. Es kommt lokal schlagartig zu einer hohen Wirkstoffkonzentration. Dadurch können biologische Prozesse (Rezeptoren, Transportern und Ionenkanälen) unter kinetischen und mechanistischen Aspekten analysiert werden[18].

Eine aktuelle Blickrichtung für die Anwendung photolabiler Wirkstoffe ist die Medizin. Diese Wirkstoffe sollen für Tumorerkrankungen angewendet werden. Ein grundsätzliches Problem ist jedoch das Licht gezielt an den Wirkort zu bringen. Licht kann nur auf Oberflächen angewandt werden, da es nicht tief ins Gewebe eindringen kann. Daher wird nach Alternativen gesucht, das Licht gezielt an den Wirkort zu bringen, beispielsweise endoskopische Methoden[21].

3.1.5. Mechanismus der Photolyse

Die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe ist wohl die bekannteste und meist studierte aller Schutzgruppen. Sie ist gut synthetisch zugänglich, wodurch schon umfangreiche mechanistische Untersuchungen in Bezug auf die Photolyse vollzogen wurden. Meist wird der lichtinduzierte Abbau der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe eingängig und somit leicht nachvollziehbar als Redoxreaktion, wie hier in dem Schema gezeichnet, dargestellt. Dabei steht LG für „Leaving Group“. Im Arbeitskreis *Schaper et al.*[22] wurde ein möglicher mechanistischer Ablauf der Photolyse auf Basis von quantenmechanischen Rechnungen postuliert, welcher ein paar Jahre später von *J. Wirz*[17] verifiziert wurde. Bei dem Mechanismus handelt es sich um einen mehrstufigen Prozess. In **Abbildung 8** sind die einzelnen mechanistischen Schritte repräsentiert. Zunächst wird die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**a**), die mit einer Abgangsgruppe (LG = Leaving Group) modifiziert ist, mit einer geeigneten Wellenlänge in den Singulettzustand (**b**) angeregt. Mittels Intersystem Crossing (ISC) geht das Molekül in den Triplettzustand (**c**) über. Aus beiden Zuständen (**b**) & (**c**) kann eine Phototautomerisierung zu den *aci*-Verbindungen (**d**) & (**e**) erfolgen. Diese Diastereomere werden durch eine [1,5]-Wasserstoffwanderung erreicht. *K. Schaper* und *P. Gilch*[23] haben durch Messungen im Jahre 2011 belegt, dass dieser Schritt sowohl aus dem Singulett- als auch aus dem Triplettzustand erfolgen kann. Die Intermediate (**d**) & (**e**) können sich dann durch Deprotonierung (**f**) & (**g**) und anschließender Protonierung innerhalb weniger Millisekunden zu den reaktiven Verbindungen (**h**) & (**i**) umwandeln. Der nächste Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend. Die Verbindungen (**h**) & (**i**) werden über einen elektrocyclischen Ringschluss zu den Isoxazole (**j**) & (**k**). Durch Deprotonierung werden die Übergangszustände (**l**) & (**m**) erhalten, welche durch Ringöffnung in ein Nitroso-Halbacetalanion (**n**) zerfällt. Wird nun die Abgangsgruppe (LG) abgespalten, wird das Photolyseprodukt (**o**) erhalten. Dieses Produkt (**o**) steht im Gleichgewicht mit seinem Dimer (**p**).



LG = Leaving Group

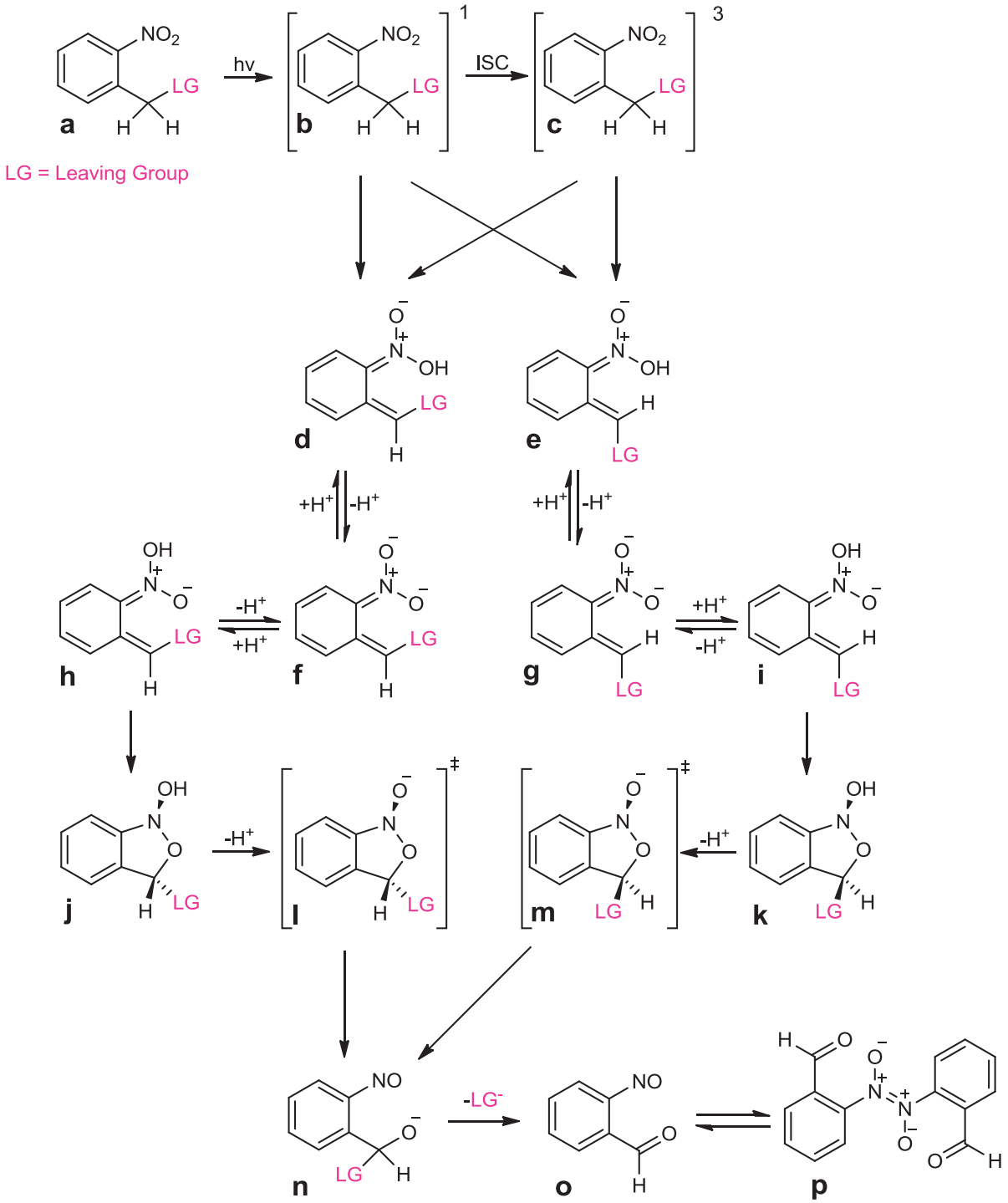


Abbildung 8: Mechanismus der Photolyse von der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe

Im Hinblick auf die vorhergegangenen Kapitel ist eine gelungene Abspaltung der photolabilen Schutzgruppen daher von diversen Faktoren abhängig. Besondere Bedeutung kommt dem Einsatz der richtigen Lichtquelle zu. Die photochemischen Charakteristika, zum Beispiel das Absorptionsmaximum, müssen hierbei beachtet werden. Die Lichtempfindlichkeit einer Verbindung kann durch das Produkt aus ε, dem Absorptionskoeffizient, und ϕ, der Quantenausbeute, beschrieben werden. Daher wird die Effizienz der Photolyse einer Verbindung durch Steigerung einer dieser Parameter erhöht. Vergangene Arbeiten haben schon postuliert, dass eine zweite Nitrogruppe in *o*-Position zur Abgangsgruppe die Quantenausbeute steigern kann[24]. Soll der Absorptionskoeffizient erhöht werden und gleichzeitig eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums erfolgen, sind elektronenschiebende Substituenten am aromatischen System, beispielsweise Dimethoxysubstituenten, nutzbar[25]. Die Modifikation des Aromaten durch Dimethoxysubstituenten bringt jedoch auch eine Veränderung des Reaktionsmechanismus mit sich. Dies wurde in unserer Arbeitsgruppe durch *transiente*-UV/Vis-Spektroskopie am Beispiel von methylendioxymodifizierten Schutzgruppen belegt[26]. Photolabile Schutzgruppen, die durch +M-Substituenten am aromatischen System modifiziert sind, bilden einen relativ stabilen Triplettzustand, welcher nicht oder nur ineffizient zur Produktbildung beiträgt. Der energetisch niedrigste Triplettzustand ist ein unreaktiver *charge-transfer*-Zustand. Aufgrund dieser Annahme soll es nicht möglich sein, neue modifizierte *o*-Nitrobenzylschutzgruppen zu entwickeln, die ein noch bathochromeres Absorptionsmaximum besitzen[8, 27].

3.1.6. *Caged Compounds*-Synthesestrategien

Die bekanntesten photolabilen Schutzgruppen sind vom *o*-Nitrobenzyltyp. Für die systematische Untersuchung der Photochemie diverser *o*-Nitrobenzylderivate werden die entsprechenden leicht zugänglichen Acetate eingesetzt. Das Einführen von Dimethoxysubstituenten als Elektronendonatoren am aromatischen System verschiebt die Absorptionsmaxima in den bathochromen Bereich. Daher sollen die drei aufgeführten *Caged Compounds* synthetisiert werden. Im Anschluss erfolgt eine photochemische Untersuchung in Bezug auf die Photolyse der einzelnen Verbindungen.

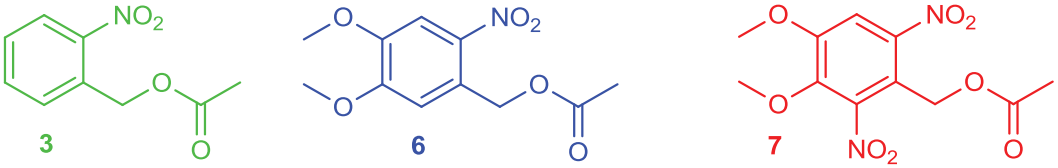


Abbildung 9: Synthetisierte modellhafte *Caged Compounds*

Photolabile Schutzgruppen besitzen die Eigenschaft durch die vorhandene Nitrogruppe am aromatischen System lichtempfindlich zu sein. Durch diese Eigenschaft ist ein Arbeiten unter Lichtausschluss notwendig, da sich Moleküle sonst durch Lichteinwirkung zersetzen können. Vorteilhaft wäre beim Entwickeln von photolabilen Schutzgruppen die Nitrogruppe als letzten Reaktionsschritt an das Molekül einzubringen. Die meisten Gegebenheiten der Edukte und Synthesestrategien ermöglichen diese Realisierung jedoch nicht. Auf Grund dessen wird, sobald Nitrogruppen an den aromatischen Systemen eingebracht wurden, unter Lichtausschluss gearbeitet, um eine mögliche Zersetzung zu umgehen[24].

3.1.6.1. Darstellung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)

Zunächst soll die bekannteste photolabile Schutzgruppe an Essigsäure gekoppelt werden. Die vorliegende Syntheseroute beschreibt den zweistufigen Weg zum *Caged Compound* **3**.

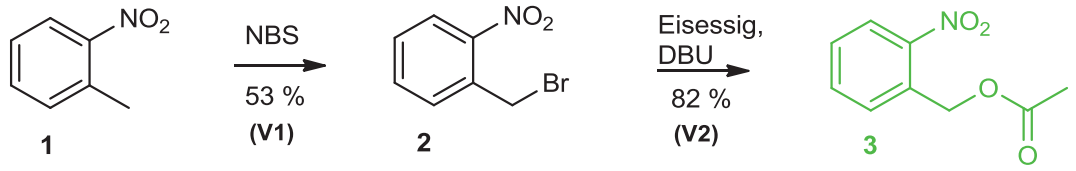


Abbildung 10: Darstellung von Zielverbindung **3**

Die Darstellung von *o*-Nitrobenzylbromid (**2**) erfolgt angelehnt an die Vorschriften von *N. Kornblum* und *D. Iffland*[28] und *D. Maydt*[6]. Durch eine Wohl-Ziegler-Bromierung an der Methylseitenkette von 2-Nitrotoluol (**1**) mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) wird das Intermediat **2** dargestellt (**V1**). Die Reaktion verläuft nach einem radikalischen Substitutionsmechanismus (S_R). Dabei wird 2-Nitrotoluol (**1**) mit NBS versetzt und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Als Radikalstarter dient Dibenzoylperoxid (DBPO), welcher alle 2 h frisch zur Reaktion gegeben wird. Nach beendeter Reaktion wird das aufschwimmende Succinimid abfiltriert und die Lösung mit Wasser versetzt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Tetrachlorkohlenstoff, wird das Lösungsmittel entfernt. Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch. Die Ausbeute des gewünschten Produktes **2** beträgt 53 %.

Um die Zielverbindung **3** zu synthetisieren (**V2**), wird das Intermediat **2** mit Eiseissig und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base zum Rückfluss erhitzt. Die Veresterung verläuft unter Lichtausschluss. Das aufgearbeitete Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Die Ausbeute an Modellverbindung **3** beträgt 82 %.

Die Darstellung des *o*-Nitrobenzylacetats (**3**) ist leicht zugänglich. Die photolabile *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe weist jedoch auch einige Nachteile auf. In diesem Zusammenhang seien nur beispielsweise ein kurzwelliges Absorptionsmaximum im UV/Vis-Bereich und die damit relativ langsame Abspaltung der Abgangsgruppe genannt. Aus diesem Grund werden im folgenden Kapitel modifizierte Schutzgruppen synthetisiert.

3.1.6.2. Darstellung von Dimethoxyverbindungen

Die *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe erfüllt nicht alle an sie gestellte Anforderungen. Dies wurde im Kapitel zuvor bereits kurz angesprochen. Um das Absorptionsmaxima in den bathochromen Bereich zu verschieben, können elektronenschiebende Substituenten am aromatischen Gerüst angebracht werden. Die Wahl fällt hier auf Methoxy-Substituenten, die aufgrund ihres +M-Effektes Elektronendonatoren darstellen. Schon in vorangegangen Arbeiten wurden die Dimethoxy-aromatischen-Verbindungen ansatzweise spektroskopisch und photochemisch untersucht[29].

Daher werden im Folgenden zwei weitere *Caged Compounds* mit elektronenschiebenden Substituenten synthetisiert. Sie unterscheiden sich einerseits durch die elektronenschiebenden Methoxy-Substituenten von der *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe, andererseits werden ein mononitriertes und ein dinitriertes Derivat synthetisiert.

Die Darstellung der Zielmoleküle **6** und **7**, wie in **Abbildung 11** aufgeführt, erfolgt jeweils über zwei Stufen.

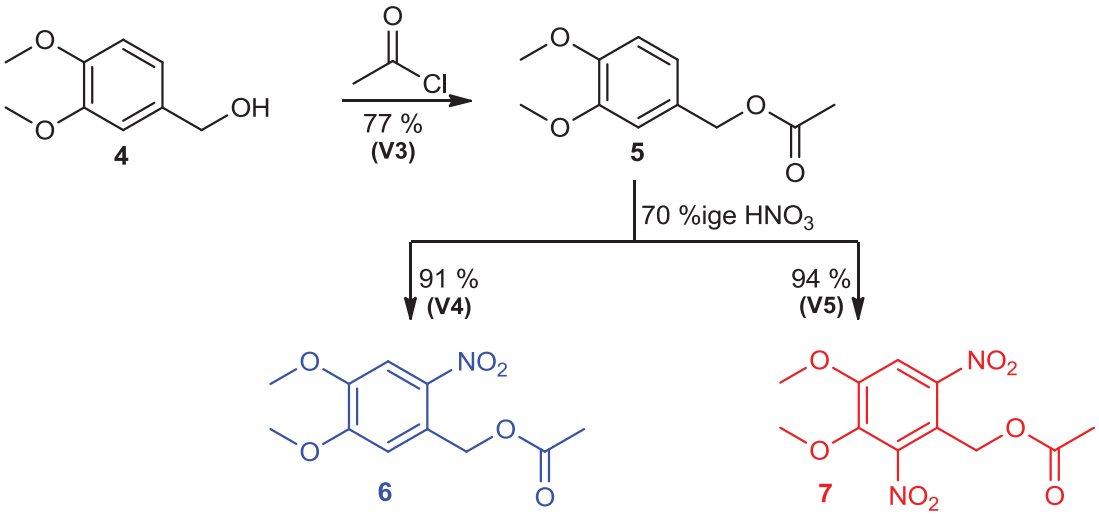


Abbildung 11: Syntheseroute zu den Zielmolekülen **6** und **7**

3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) wird zunächst verestert und anschließend nitriert. Erfolgt die Syntheseroute in umgekehrter Reihenfolge, so dass zuerst nitriert und anschließend verestert wird, wird die Umsetzung zu den Zielmolekülen nicht realisiert. Das Problem stellt die mögliche Oxidation des Benzylalkohols zu einem Aldehyd durch Salpetersäure dar. Daher wird zunächst die Abgangsgruppe eingeführt. Dafür wird 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) im ersten Schritt über eine S_N2t-Reaktion mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin als Base verestert (**V3**). Die Synthesestrategie ist angelehnt an die Vorschrift von *F. E. King* und

P. L`Ecuyer[30]. Es handelt sich um die Einhorn-Variante der Schotten-Baumann-Reaktion. Das Intermediat **5** wird mit einer Ausbeute von 77 % erhalten. Anschließend werden beide Zielmoleküle **6** und **7** unter Lichtausschluss bei 0 °C nitriert. Die Zugabe von 70%iger Salpetersäure erfolgt dabei langsam. Über eine elektrophile Substitution wird die *o*-Position zur Benzylposition nitriert. Wird die Reaktionsdauer mit 30 min kurz gehalten, wird die einfach nitrierte Form **6** erhalten (**V4**). Wird die Reaktionslösung jedoch über 3 h bei RT gerührt, wird das doppelt nitrierte Produkt **7** erzielt (**V5**). Beide Reaktionspfade lassen sich mit beachtlichen Ausbeuten realisieren.

Alle drei synthetisierten *Caged Compounds* bieten nun als Modellverbindungen die Option photochemisch untersucht zu werden.

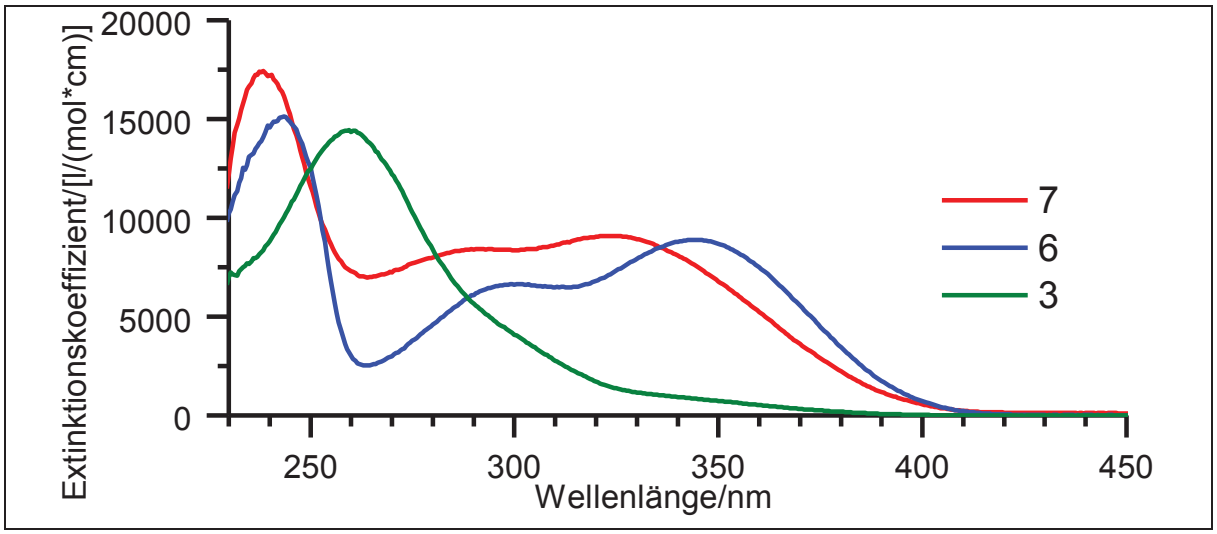
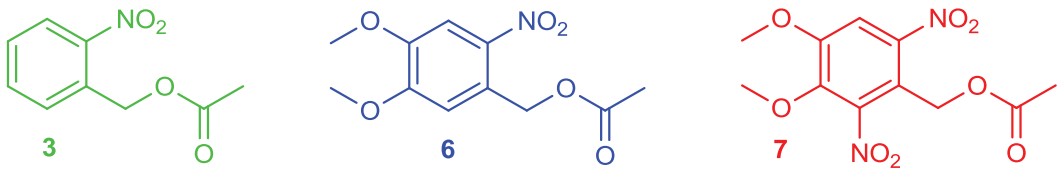


Abbildung 12: UV-Spektren (gemessen in Acetonitril)



Werden die drei UV-Spektren parallel verglichen, fällt sofort der Unterschied zwischen den zwei Dimethoxyverbindungen (**6** & **7**) und der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**3**) auf. Die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe weist ihr einziges Absorptionsmaximum bei 259 nm mit einem Extinktionskoeffizienten von ca. 14400 l/(mol*cm) auf. Im Vergleich dazu besitzen die beiden Dimethoxyverbindungen einen annähernd gleich hohen, jedoch hypsochrom verschobenen, Extinktionskoeffizienten bei ca. 245 nm. Außerdem zeigen beide Dimethoxyverbindungen zwei weitere Absorptionsmaxima auf. Das einfach nitrierte Dimethoxy-Derivat besitzt bei 300 nm und 350 nm zwei weitere Maxima, das dinitrierte Dimethoxy-Derivat bei 290 nm und

330 nm. Anhand der zusätzlichen Absorptionsmaxima im langwelligeren Bereich wird deutlich, dass Dimethoxysubstituenten die Absorptionsmaxima bathochrom verschieben können.

3.2. Auf dem Weg zu Bichromophorsystemen

3.2.1. Definition

In den vorherigen Kapiteln wurden die Eigenschaften des *o*-Nitrobenzyltyps als photolabile Schutzgruppe diskutiert. Die Charakteristika dieser Schutzgruppe sind jedoch nicht allseitig zufriedenstellend. Durch Modifikation der Schutzgruppe mit Elektronendonatoren am aromatischen System wird die Barriere der bathochromen Absorption partiell gelöst. Jedoch lässt sich das Grundgerüst dieser Dimethoxyschutzgruppen bezüglich auf weitere Substituenten nur geringfügig variieren. Die Nitrogruppe soll in *o*-Position zur Abgangsgruppe stehen, damit ein photolytischer Abbau gewährleistet ist. *H. Kauffmann et al.* definierten die Bathochromieeigenschaften durch die Stellung der Substituenten[31]. Durch den Verteilungssatz der Auxochrome ist es von Vorteil, dass die beiden elektronenschiebenden Substituenten am aromatischen System in *m*- und *p*-Position zum Akzeptor stehen, um eine hohe Bathochromie zu erlangen. Diese Anordnung limitiert die Vielfalt diese Art von Schutzgruppen.

Um eine Vielfalt an photolabilen Schutzgruppen zu erlangen, kam durch *D. Wöll*[9] inspiriert die Intuition photolabile Schutzgruppen in Bichromophorsysteme einzubauen. Wie in den vorangegangen Kapiteln bereits erwähnt wurde, sollen *Caged Compounds* im bathochromen Bereich absorbieren (λ > 320 nm). Dieses Ziel soll durch die Kombination von zwei Molekülen zu einem Bichromophore erreicht werden.



Abbildung 13: Schematischer Aufbau von Bichromophoren

Wie in der **Abbildung 13** gezeigt ist, bestehen solche Bichromophore aus einem Sensibilisator und einem *Caged Compound*, welche durch einen Linker kovalent miteinander verbunden sind. Das *Caged Compound*-Molekül wird als biologisch aktive Substanz gekoppelt an eine photolabile Schutzgruppe definiert. Durch den Einsatz von Triplett-Sensibilisatoren sollen

Caged Compounds mit einer hohen Effizienz bei einer geringen Anregungsenergie photolysiert werden. Die Effizienz steht im Zusammenhang mit der Quantenausbeute ϕ, welche das Verhältnis zwischen chemischer Reaktion durch Anzahl der absorbierten Photonen und der Absorbanz ε beschreibt. Daher sollen Sensibilisatoren eine hohe Absorbanz im langwelligen Bereich aufweisen.

3.2.2. Energietransfer

Ein Molekül wird durch Absorption von einem Photon geeigneter Wellenlänge in einen Energiezustand höherer Ordnung angeregt. Die Abgabe dieser Energie kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Zunächst kann das Molekül nach erfolgter Anregung direkt wieder ein Photon mit meistens niedriger Energie abgeben und zurück in den elektronischen Grundzustand gehen. Diese Art von Energieabgabe wird als Fluoreszenz betitelt und es handelt sich im Allgemeinen um einen Singulett-Singulett-Übergang ($S_1 \rightarrow S_0$). Ebenso besteht für das Molekül die Möglichkeit nach erfolgter Anregung mittels Intersystem-Crossing (ISC) in den Triplettzustand zu wechseln. Unter Abgabe eines Photons kehrt es dann wieder in den Grundzustand zurück. Diese Form der Abgabe wird als Phosphoreszenz bezeichnet ($T_1 \rightarrow S_0$). Die Anregungsenergie kann ebenfalls als Wärme durch strahlungslose Desaktivierung an die Umgebung abgegeben werden (IC = Internal Conversion). Außerdem besitzt das angeregte Molekül die Möglichkeit die Energie direkt auf Moleküle zu übertragen, die sich in unmittelbarer Nähe befinden. Eine direkte Energieübertragung wird auch als Förster- bzw. Dexter-Energietransfer betitelt. Diese vier Prozesse können anhand eines Jablonski-Diagramms detailliert erläutert werden. In der folgenden Abbildung ist ein vereinfachtes Schema zur Energieübertragung dargestellt.

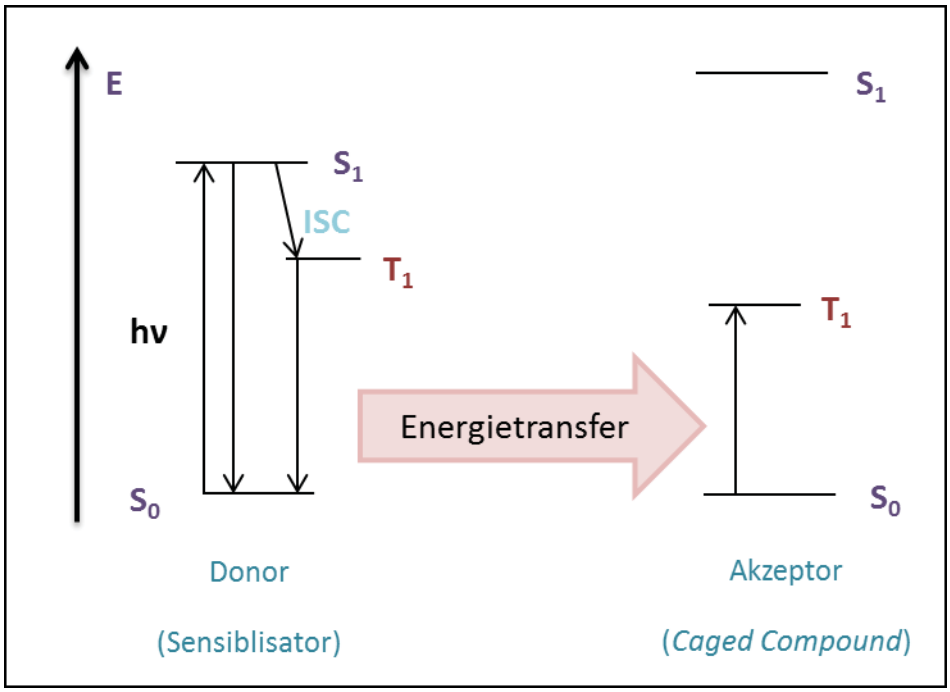


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Energieübertragung

In der schematischen **Abbildung 14** ist der Energietransfer zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* dargestellt. Durch Bestrahlung wird der Sensibilisator in den Singulett-Zustand angeregt. Das Molekül wechselt durch Intersystem-Crossing (ISC) in den Triplett-Zustand und wird auf das *Caged Compound* transferiert. Die Energieübertragung verläuft nach einem Dexter-Mechanismus.

3.2.2.1. Mechanismen der Energieübertragung

3.2.2.1.1. Energieübertragung durch Strahlung

Ein angeregtes Donor-Molekül D* überträgt seine Energie auf ein Akzeptor-Molekül A, welches sich im Grundzustand befindet, d.h. das angeregte Molekül D* sendet ein Photon aus, woraufhin das Molekül A dieses Photon emittiert. Die Abfolge dieser Übertragung ist zweistufig:

1. $D^* \rightarrow D + h\nu$

2. $h\nu + A \rightarrow A^*$

Wie effizient dieser Vorgang ist, hängt von vier Faktoren ab: Zunächst hat die Quantenausbeute ϕ der Emission aus D* eine tragenden Rolle. Ebenso ist die Wahrscheinlichkeit von A

das Licht zu absorbieren und die Anzahl der Moleküle von A, die den abgegebenen Photonen von D* begegnen können, beachtlich. Außerdem ist die Überlappung des Emissionsspektrums von D* und das Anregungsspektrum von A von Belang.

3.2.2.1.2. Energieübertragung ohne Strahlung

Während eine Energieübertragung von einem Donor-Molekül D* auf ein Akzeptor-Molekül A durch Strahlung denkbar ist, existieren auch noch Wege die Energie ohne Strahlung zu transferieren. Einerseits ist die strahlungslose Energieübertragung durch eine Stoß-Wechselwirkung (Dexter-Mechanismus) oder aber andererseits durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung (Förster-Mechanismus oder FRET-Energietransfer) realisierbar.

3.2.2.1.2.1. Förster-Mechanismus

Der Förster-Energietransfer wird auch als FRET (Förster-Resonanzenergietransfer oder Fluorescence Resonance Energy Transfer) betitelt. Beim Förster-Energietransfer sind die Desaktivierung von D* und die Anregung von A miteinander verknüpft. Diese Kopplung wird durch die coulomb`sche Dipol-Dipol-Wechselwirkung initiiert. Das schwingende Übergangsdipolmoment des angeregten Donors induziert eine Dipoloszillation des Übergangsdipolmoments im Akzeptor. Damit die Energieübertragung erfolgen kann, ist eine räumliche Nähe im Bereich von 50 Å zwischen Donor und Akzeptor notwendig:

$$^1D^* + {}^1A \rightarrow {}^1D + {}^1A^*$$

Der Abstand nimmt hierbei mit r^{-6} ab. Bei der Energieübertragung kann der Donor als Antenne angesehen werden, der die Energie auf den Empfänger, dem Akzeptor, überträgt.

3.2.2.1.2.2. Dexter-Mechanismus

Stoßen die bei der Energieübertragung beteiligten Moleküle zusammen und es kommt so zu einer Orbitalüberlappung, findet ein virtueller Austausch vom angeregten Elektron mit einem Elektron des Akzeptor-Moleküls statt. Die Energie wird unter Spinänderung vom Donor auf den Akzeptor transferiert. Der Gesamtspin des Systems darf während des Energietransfers nicht geändert werden:

$$^3D^* + {}^1A \rightarrow {}^1D + {}^3A^*$$

Dieser Triplett-Triplett-Energietransfer ist jedoch nur gewährleistet, wenn der Sensibilisator eine höhere Triplett-Energie als das *Caged Compound* besitzt. Problematisch bei dieser Art von Energietransfer ist, dass die Spin-Wechselwirkungen exponentiell mit der Entfernung r zwischen Donor und Akzeptor abnimmt. Voraussetzung ist daher eine kleine Distanz zwischen Donor und Akzeptor, um einen effizienten Dexter-Energietransfer zu gewährleisten. Daher ist es von großer Bedeutung eine optimale räumliche Nähe zwischen dem Sensibilisator (Donor) und dem *Caged Compound* (Akzeptor) zu realisieren, damit ein effektiver Energietransfer nach Dexter stattfinden kann.

Durch den Aufbau von Bichromophoren sollte ein effizienter Energietransfer zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* garantiert sein. Der Einsatz von Sensibilisatoren ermöglicht einen Reaktionsablauf unter milderen Bedingungen, sowie eine Absorption im bathochromen Bereich.

In der Dissertation von *D. Maydt*[6] hat sich Thioxanthon als beste Energieantenne auf *Caged Compounds* etabliert. *T. Lechner*[29] führte diese Messungen in seiner Dissertation weiter fort, indem er auch Derivate des Thioxanthons mit *Caged Compounds* mischte und die Effizienz verglich. In dieser Arbeit soll nun der Energietransfer in Bichromophoren und von Mischungen von Sensibilisator und *Caged Compound* analysiert werden. Es ist von großem Interesse, wie sich die Effizienz bei kovalent gebunden Sensibilisator und *Caged Compound* verändert.

Die Verwendung von Sensibilisatoren soll als Weiterentwicklung der photolabilen Schutzgruppen dienen und die Quantenausbeute erhöhen. Den Einsatz von intramolekularen Sensibilisatoren nutzte bereits *Wöll et al*. Durch den Einsatz von Thioxanthon erreichte er eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit solcher Moleküle[9, 32, 33].

3.3. Synthese von Bausteinen für Bichromophore

3.3.1. Modifizierte *Caged Compounds*

Die in den **Kapiteln 3.1.7.** und **3.1.8.** beschrieben photolabilen Schutzgruppen eignen sich nicht zum Aufbau von Bichromophoren. Sie besitzen am aromatischen System keine funktionelle Gruppe, um kovalent an ein Sensibilisator-Linker-System gekoppelt zu werden. Daher wird in den folgenden Kapiteln der Aufbau von photolabilen Schutzgruppen beschrieben, die mit einer Funktionalität zur Kopplung mit einem Linker versehen sind. Es bieten sich Carboxy- und Aminofunktionalitäten an, die dann über eine Amidbindung an einen Linker gekoppelt werden können. Als Modell einer biologisch aktiven Substanz wird auch, wie bei den anderen drei Schutzgruppen, eine Acetatgruppe eingebracht, um photochemische Untersuchungen durchführen zu können.

3.3.1.1. Darstellung von 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzylchlorid (**11**)

Zunächst wird die Synthese der Zielverbindung **11** angestrebt. Verbindung **11** stellt ein Ausgangsmolekül zum Aufbau von Bichromophoren dar. Dabei soll die aktivierte Säurefunktion die Kopplung zu weiteren Bausteinen des Bichromophors ermöglichen. Das Bromatom in Benzylposition stellt eine gute Abgangsgruppe dar, um eine Acetatgruppe als Modell einzubringen.

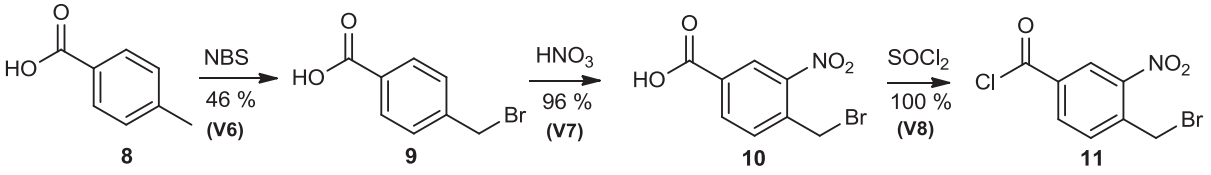


Abbildung 15: Syntheseweg zur Verbindung **11**

Nach einer Wohl-Ziegler-Bromierung wird zunächst 4-Methylbenzoesäure (**8**) an der Seitenkette radikalisch substituiert (**V6**)[34]. *N*-Bromsuccinimid dient hier als Bromierungsreagenz und DBPO als Radikalstarter. Verbindung **9**, 4-Brommethylbenzoesäure, wird mit einer Ausbeute von 46 % rein erhalten. Im nächsten Schritt wird das erhaltene Produkt (**9**) mit Salpetersäure, angelehnt an eine Patentvorschrift[35], nitriert (**V7**). Das Produkt,

4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure **10**, wird als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 96 % isoliert. Zuletzt wird noch die Säurefunktionalität von **10** mithilfe von Thionylchlorid aktiviert (**V8**).

Die Aktivierung bietet die Möglichkeit in weiteren Versuchen an einen Linker oder direkt an ein Sensibilisator-Linker-System zu koppeln. Die Umsetzung mit Thionylchlorid muss jedoch aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit von Säurechloriden stets direkt vor der weiteren Umsetzung erfolgen. Als letzte Reaktion soll die Bromfunktionalität, nach Umsetzung mit weiteren Bausteinen mittels einer Substitutionsreaktion durch eine biologisch aktive Substanz (Acetatgruppe) ausgetauscht werden.

3.3.1.2. Darstellung von 4-(Chlorcarbonyl)-3-nitrobenzoesäure (**13**)

Ebenso bietet sich die Möglichkeit an, die Acetatgruppe vor der Knüpfung eines Bichromophorsystems einzubringen. Die ersten beiden Syntheseschritte sind identisch mit denen von **11**. Bevor die Aktivierung zum Säurechlorid erfolgt, findet eine Substitution der Bromfunktionalität durch eine Acetatgruppe statt.

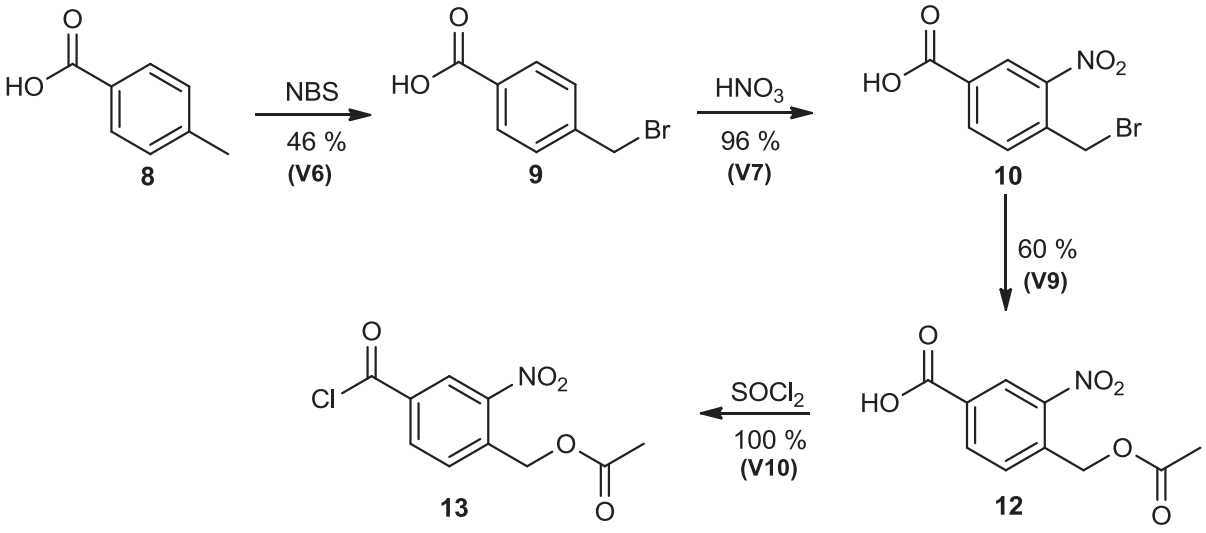


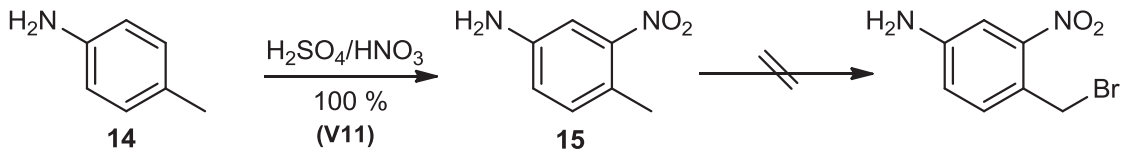
Abbildung 16: Syntheseweg von **13**

Über einen vierstufigen Syntheseweg wird Verbindung **13** dargestellt. Die Synthese zu Verbindung **10** über eine radikalische Wohl-Ziegler-Bromierung und anschließender Nitrierung ist bereits im **Kapitel 3.2.3.1.1.** detailliert dargestellt. 4-Brommethy-3-nitrobenzoesäure (**10**) wird in Anwesenheit von Natriumacetat in Eisessig 16 h zum Rückfluss erhitzt (**V9**). Als

Resultat wird das Acetat **12** erhalten. Danach besteht ebenfalls die Möglichkeit die Säurefunktionalität für Kopplungsreaktionen mit weiteren Bausteinen mittels Thionylchlorid zu aktivieren (**V10**).

3.3.1.3. Darstellung von 4-Methyl-3-nitroanilin (**15**)

Ebenso bietet sich eine Aminofunktionalität zum Aufbau von Bichromophoren an. Zunächst wird die Umsetzung zur photolabilen Schutzgruppe an dem Beispiel *p*-Toluidin (**14**) getestet.



14 **15**

Dazu wird *p*-Toluidin in einem Gemisch aus Schwefelsäure und Salpetersäure nitriert (**V11**). Die Nitrierung verläuft selektiv in *o*-Position zur aromatischen Methylgruppe mit einer quantitativen Umsetzung von 100 %. Komplex bei Verbindung **15** ist die Modifikation der aromatischen Methylgruppe. Die Methylgruppe des Aromaten soll durch eine Wohl-Ziegler-Bromierung angelehnt an **V6** mit einer Brom-Abgangsgruppe versehen werden. Die radikalische Bromierung der Seitenkette mit elementarem Brom und einer Lichtquelle stellt sich nicht als Syntheseroute zum gewünschten Produkt mit einer Abgangsgruppe an der Seitenkette heraus. Durch die spektroskopische Analyse wurden nur Polymerisationsfragmente identifiziert. Die Methylgruppe bietet daher keine Option, um eine biologisch aktive Substanz an die photolabile Schutzgruppe zu koppeln.

Aus diesem Grund hat sich 4-Aminobenzylalkohol (**16**) als weitere mögliche funktionalisierte, photolabile Schutzgruppe angeboten. Das Derivat besitzt zur Kopplung mit einer biologisch aktiven Substanz eine geeignete funktionelle Gruppe. Die Handhabung dieser käuflich erworbenen Verbindung stellt sich jedoch als sehr diffizil raus.

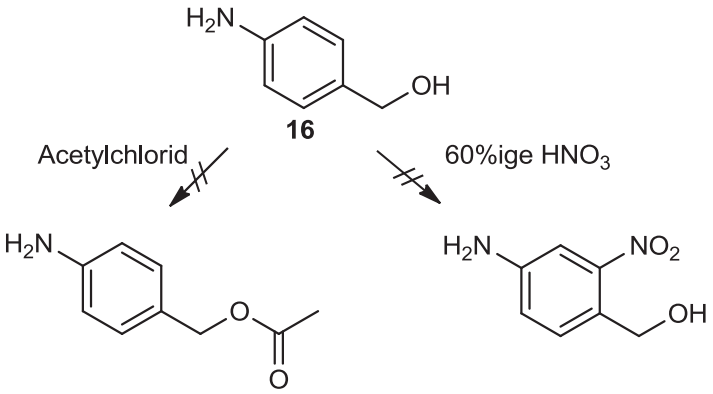


Abbildung 17: Mögliche Strategien zur Synthese einer photolabilen Schutzgruppe

Zunächst wurde versucht die Hydroxygruppe unter Einsatz von Acetylchlorid zum Acetat umzusetzen. Die Substitution des Benzylalkohols durch eine Acetatgruppe bringt jedoch nicht den gewünschten Erfolg mit sich. Die freie Aminogruppe ist deutlich reaktiver als die Hydroxygruppe, so dass es zu einer Umsetzung der Aminogruppe zu einer Amidspezies kommt und nicht zur Umsetzung der Hydroxygruppe.

Die direkte Nitrierung mittels 60%iger Salpetersäure führte auch nicht zur gewünschten photolabilen Schutzgruppe. Problematisch ist zum einen, dass der Benzylalkohol in Gegenwart von Salpetersäure schnell zum Aldehyd oxidiert wird, zum anderen ist die primäre Aminogruppe reaktiv gegenüber Salpetersäure. Primäre Amine können in Gegenwart von Salpetersäuren zu Nitrosoverbindungen oxidiert werden. Daher ist das direkte Einführen einer Nitrogruppe nicht effektiv.

3.3.2. Sensibilisatoren

Thioxanthone werden nach der IUPAC-Nomenklatur als 9*H*-Thioxanthen-9-on oder 9-Oxo-9*H*-thioxanthen bezeichnet. In dieser Arbeit soll der Einfachheit halber der Name Thioxanthon gebraucht werden. In vorrangegangenen Arbeiten hat sich Thioxanthon und dessen Derivate als Triplett-Sensibilisatoren etabliert[6, 29]. Als Energieantenne soll er den bestmöglichen Energietransfer auf das *Caged Compound* garantieren. In **Abbildung 18** ist das nummerierte Grundgerüst des Thioxanthons dargestellt.

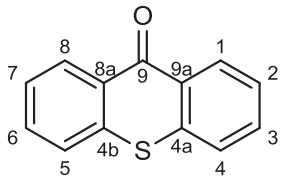


Abbildung 18: Grundgerüst von Thioxanthon

Im Allgemeinen werden Thioxanthone ausgehend von Thiosalicylsäure durch eine elektrophile aromatische Substitutionsreaktion und einen darauf folgenden Ringschluss synthetisiert[36].

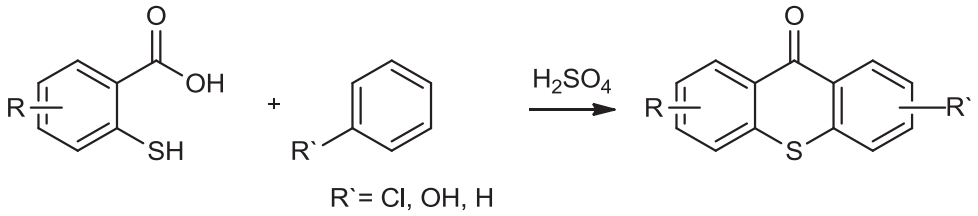


Abbildung 19: Allgemeine Synthese von Thioxanthone

Thiosalicylsäure und ihre Derivate gehen mit Benzolderivaten beim Erhitzen in konzentrierter Schwefelsäure bei Anwesenheit von Luftsauerstoff eine Reaktion ein. Dabei wird formal eine reaktive Disulfidverbindung als Intermediat erhalten. Die Anwendbarkeit dieser Eintopf-Synthese ist jedoch aufgrund der drastischen Bedingungen und der erforderlichen funktionellen Gruppen limitiert[37].

Es haben sich im Laufe der Zeit zwei weitere Methoden zur Darstellung von Thioxanthonen etabliert. Die erste literaturbekannte Methode von *J. K. Moon*[38] verläuft über einen S_NAr-Mechanismus gefolgt von einer Säure-katalysierten Friedel-Crafts-Acylierung zum Ringschluss.

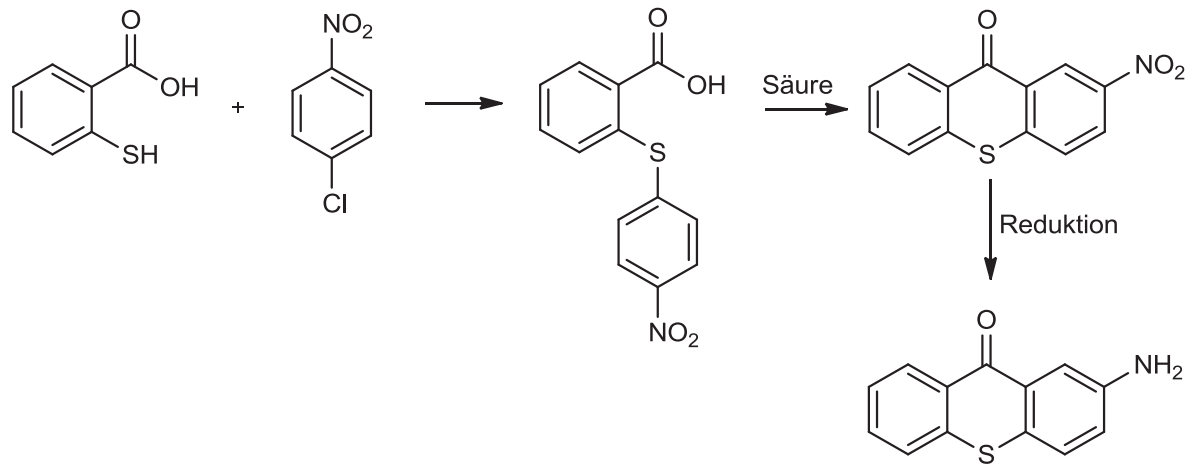


Abbildung 20: Syntheseweg nach *J. K. Moon*

Nach der Methode von *J. K. Moon* lässt sich 2-Aminothioxanthon darstellen. Zunächst erfolgt eine nukleophile aromatische Substitution ausgehend von Thiosalicylsäure und 1-Chlor-4-nitrobenzol. Im Folgenden geht ein Ringschluss unter Ketonbildung einher. Im letzten Schritt lässt sich die Nitrogruppe durch Reduzierung in eine Aminofunktionalität überführen. In weiteren Schritten besteht die Möglichkeit andere Funktionalitäten an der Aminogruppe anzubringen. Dieser Synthesezweig bietet jedoch nur die Möglichkeit funktionelle Gruppen an der 2-Position des Thioxanthongerüstes einzubringen.

Die dritte bekannte Methode ist die kupferkatalysierte Ullmann-Reaktion[39]. Sie erfolgt genau wie in der vorherigen Methode über eine Substitutionsreaktion und einem anschließendem heterocyclischen Ringschluss durch eine Friedel-Crafts-Acylierung. In **Abbildung 21** sind zwei Varianten der Ullmann-Umlagerung gezeigt.

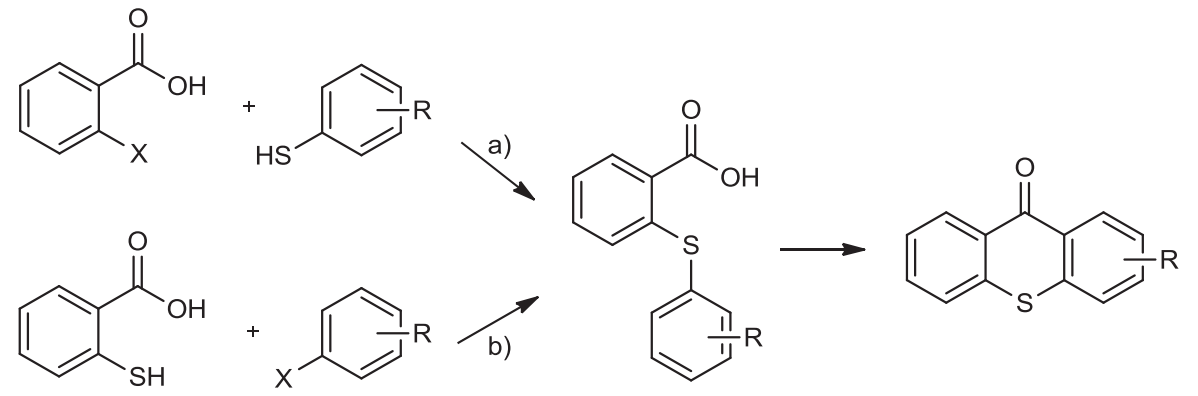


Abbildung 21: Syntheseschema der Ullmann-Umlagerung

Bei beiden Methoden, die in der aufgeführten **Abbildung 21** dargestellt werden, fungiert Kupfer als Katalysator. Sie unterscheiden sich in den verschiedenen Edukten. Bei Methode a) wird ein halogeniertes Derivat der Benzoesäure mit einem Derivat des Thiophenols umge-

setzt. Bei Methode b) hingegen wird Thiosalicylsäure mit halogenierten Benzolderivaten umgesetzt. Die Vielfalt der unterschiedlichen Edukte bietet die Möglichkeit eine Bibliothek diverser Thioxanthon-Derivate aufzubauen. Der Einsatz von halogenierte Derivaten bietet die Möglichkeit Thioxanthon-Derivate aufzubauen, die in der 2- oder 4-Position funktionelle Gruppen aufweisen können. Methode b) bietet außerdem die Perspektive eine Vielzahl von Esterderivaten aufzubauen.

In dieser Arbeit wurde Methode b) zum Aufbau von Thioxanthon-Derivaten verwendet.

Die mechanistische Darstellung der *Ullmann*-Reaktion[40] nach Methode b) ist in der folgenden **Abbildung 22** beispielhaft an der Zielverbindung **19** (türkisfarbenes Molekül) dargestellt.

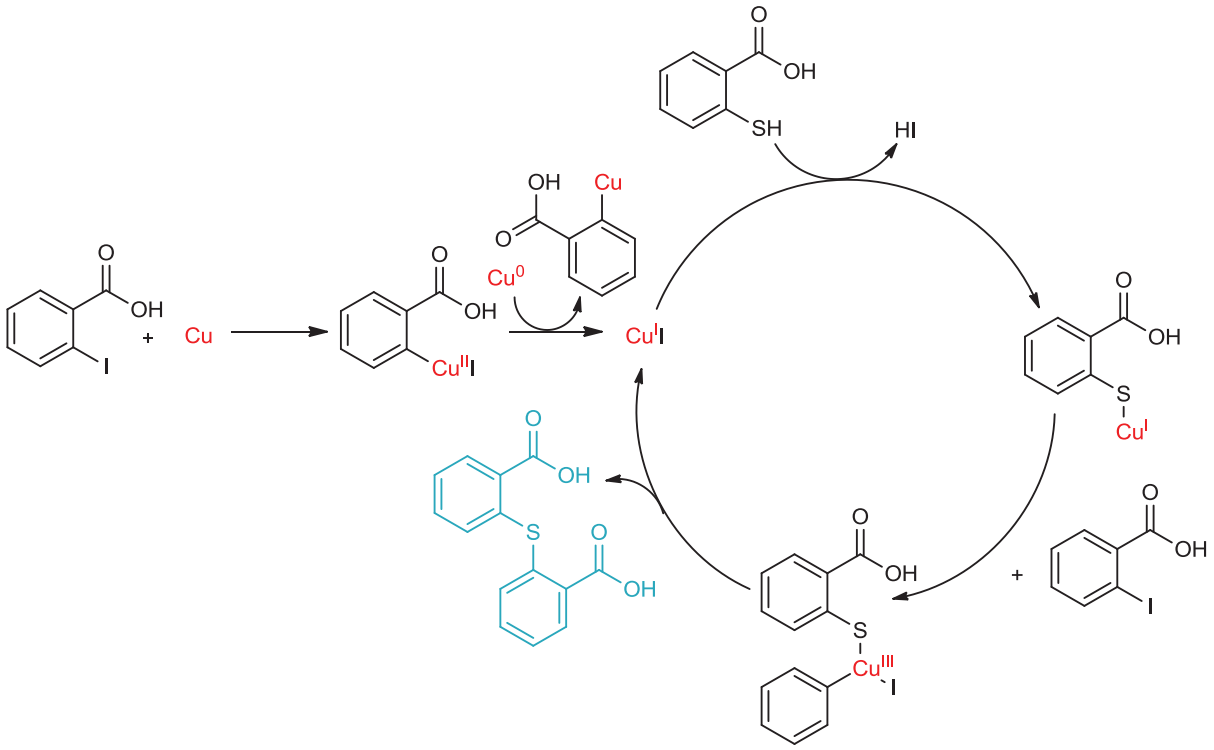


Abbildung 22: Mechanismus der *Ullmann*-Reaktion

Im ersten Schritt inseriert das elementare Kupfer zwischen die Kohlenstoff-Iod-Bindung. Dabei wird Cu^0 zu Cu^{II} oxidiert. Durch Anwesenheit eines weiteren elementaren Kupferatoms kommt es anschließend zu einer Konproportionierung zwischen Cu^{II} und Cu^0. Eine Kupferaryl-Spezies und Kupfer(I)-iodid werden dabei gebildet und das Kupfer(I)-iodid geht in den Katalysezyklus. Durch die starke Thiophilie des Kupfers wird das Cu^I an den Schwefel gebunden. 2-Iodbenzoesäure inseriert in die Kupfer(I)-Arylverbindung durch oxidative Addition. Durch reduktive Eliminierung des Kupfers wird die Zielverbindung eines Diarylsulfidderivats erhalten und $Cu^I I$ zurückgewonnen.

In den folgenden Kapiteln werden die Synthesestrategien der einzelnen Sensibilisatoren aufgezeigt. Auch diese Substanzen müssen wie die modifizierten *Caged Compounds* eine Funktionalität aufweisen, damit ein Bichromophoraufbau möglich ist. Sinnvoll erscheinen auch hier Carboxyl- und Aminofunktionalitäten, um das Bichromophorsystem über Amidbindungen aufbauen zu können. In **Abbildung 23** sind die in dieser Arbeit synthetisierten Thioxanthonderivate aufgeführt.

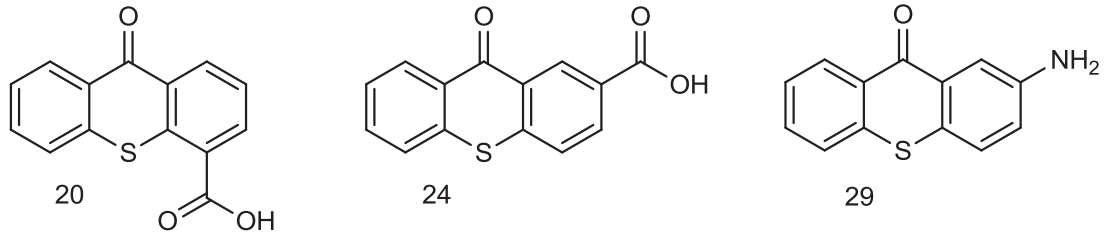


Abbildung 23: synthetisierte Sensibilisatoren

In den nachfolgenden Kapiteln werden die einzelnen Synthesen detailliert beschrieben.

3.3.2.1. Darstellung von (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carbonylchlorid (**21**)

Über eine zweistufige Synthese wird Verbindung **20** hergestellt. Die anschließende Aktivierung zu **21** mit Thionylchlorid dient zur einfachen Kopplungsmöglichkeit mit einem Linker oder Linker-*Caged-Compound*-System.

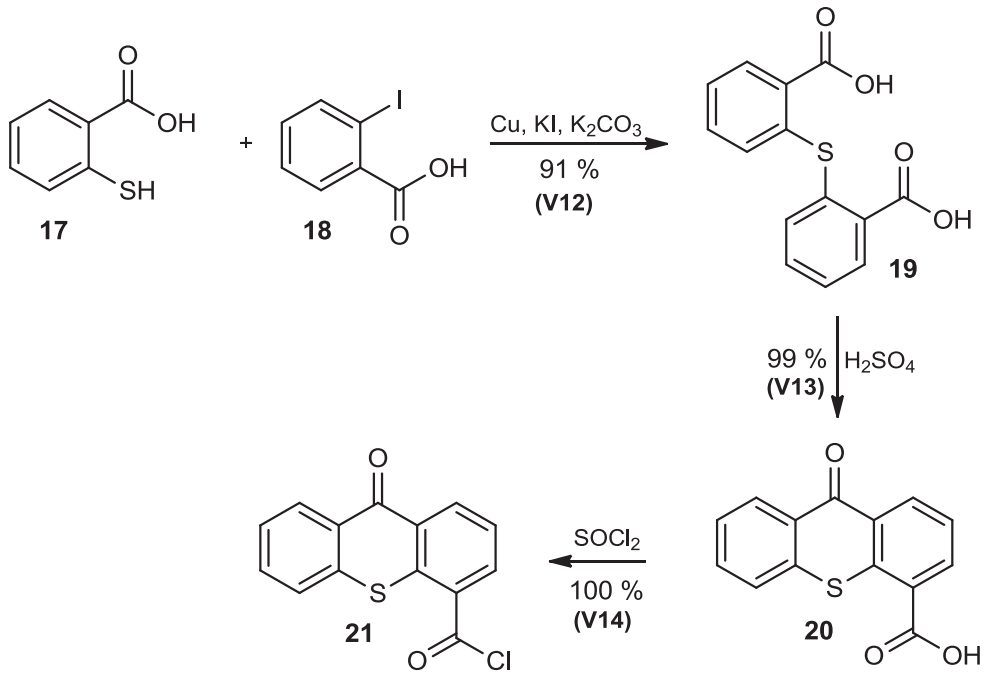


Abbildung 24: Syntheseweg zu **21**

2,2´-Thiodibenzoesäure (**19**) wird über eine Kupfer-katalysierte Ullmann-Synthese dargestellt. *o*-Thiosalicylsäure (**17**) und *o*-Iodbenzoesäure (**18**) werden dabei in Gegenwart von Kupfer für 18 h in DMF zum Rückfluss erhitzt (**V12**)[39]. Nach beendeter Reaktion fällt das Produkt **19** durch Ansäuern mit konz. Salzsäure mit einer Ausbeute von 91 % aus. Der Ringschluss zu (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonsäure (**20**) erfolgt unter sauren Bedingungen durch Zugabe von konz. Schwefelsäure (**V13**)[41]. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine elektrophile Substitution über ein Acyliumkation als Zwischenstufe. Nach Zugabe von Wasser fällt **20** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 99 % aus. Die Ausbeute wurde von 69 %[29] auf 99 %, durch Erhöhung der Reaktionszeit, gesteigert. Das Produkt **21** wird erhalten, indem (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonsäure (**20**) unter Kühlung mit Thionylchlorid versetzt wird (**V14**). Es wird die aktivierte Carbonsäure **21** erhalten. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Wasserstrahlvakuum entfernt. Die Reaktion verläuft quantitativ mit einer Ausbeute von 100 %. Es besteht die Option, dass **21** in weiteren Versuchen über einen Linker an ein *Caged Compound* koppelt.

3.3.2.2. Darstellung von (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)-carbonylchlorid (**25**)

Die Synthese des Thioxanthonderivats **25** verläuft analog zu **21**. Die beiden Derivate unterscheiden sich in ihrer Position der funktionellen Gruppe. Während **21** in der 4-Position die Carbonsäurefunktionalität besitzt, steht sie bei **25** in der 2-Position, da sich das Edukt in der Stellung der funktionellen Gruppen unterscheidet. In **Abbildung 25** ist das Reaktionsschema der dreistufigen Synthese zu **25** dargestellt.

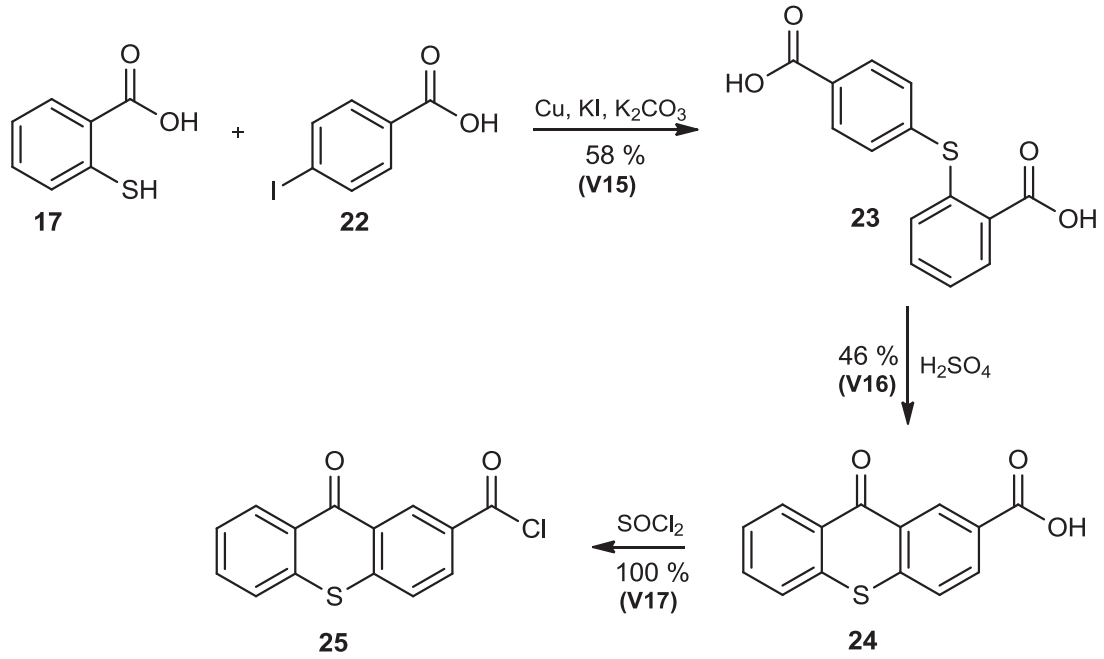


Abbildung 25: Syntheseweg zu **25**

Die Reaktionsbedingungen zur Darstellung von (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonylchlorid (**25**) sind identisch mit denen von Verbindung **21**. Um die Funktionalität in der 2-Position zu erhalten, wird zunächst *p*-Iodbenzoesäure (**22**) mit *o*-Thiosalicylsäure (**17**) umgesetzt, um das Intermediat **23** zu erhalten (**V15**). Anschließend erfolgen der Ringschluss in konzentrierter Schwefelsäure zu (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonsäure (**24**) (**V16**) und die Aktivierung der Säurefunktionalität mittels Thionylchlorid (**V17**). Im Vergleich mit den Ausbeuten bei der Synthese von **21** ist die Umsetzung nicht zufriedenstellend. Jedoch wurden die Ausbeuten bei der Synthese beider Zwischenstufen im Vergleich zur Literatur[29] optimiert. Die Ausbeute von **24** wurde von 33 % auf 46 % gesteigert, indem die Reaktionszeit des Erhitzens von 1 h auf 6 h erhöht wurde.

3.3.2.3. Darstellung von 2-Aminothioxanthon (**29**)

Die Darstellung von 2-Aminothioxanthon (**29**) erfolgt über drei Stufen. Dabei verläuft die Bildung der Verbindungen der 1. und 3. Stufe quantitativ und die der Stufe 2 mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 90 %.

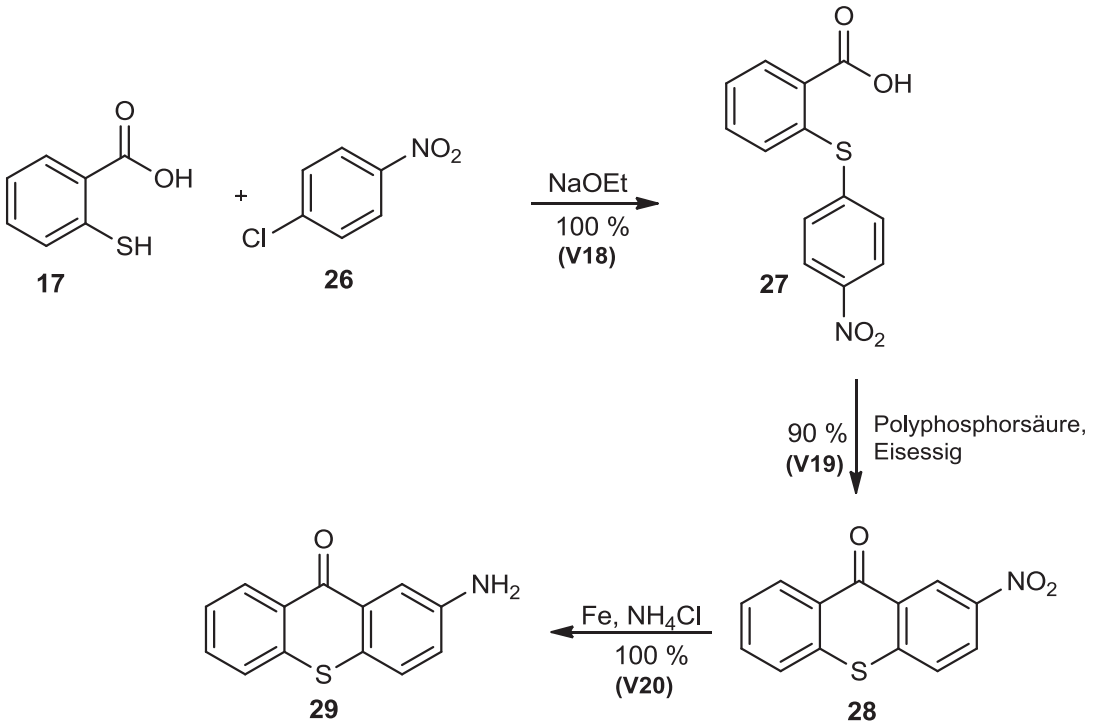


Abbildung 26: Syntheseroute zu Verbindung **29**

Um Aminothioxanthon (**29**) zu erhalten, wird zunächst *o*-Thiosalicylsäure (**17**) mittels frisch hergestellter Natriumethanolat-Lösung deprotoniert, um dann durch Zugabe 1-Chlor-4-nitrobenzol (**26**) über eine S_NAr-Reaktion zur Verbindung **27** zu reagieren (**V18**). Durch Zugabe von Salzsäure fällt das gewünschte Produkt 2-Carboxy-4´-nitro-diphenylsulfid (**27**) mit einer Ausbeute von 100 % aus. Der Ringschluss erfolgt unter Ketonbildung bei Anwesenheit von Polyphosphorsäure und Eisessig (**V19**). Das Intermediat **28** wird als gelber Feststoff mit einer 90%igen Ausbeute isoliert. Anschließend wird Nitrothioxanthon (**28**) in Gegenwart von Ethanol, Wasser, Ammoniumchlorid und elementarem Eisen zum entsprechenden Aminothioxanthon **29** reduziert (**V20**). Die Reaktion verläuft quantitativ.

3.3.3. Linker

Linker stellen beim Aufbau von Bichromophoren das Bindeglied zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* dar. Aus diesem Grund müssen sie funktionelle Gruppen an beiden Termini aufweisen. Durch Variation der Kettenlänge des Linkers soll eine optimale Energieübertragung zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* erzielt werden.

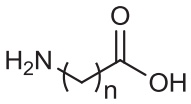
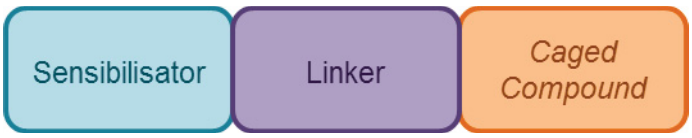
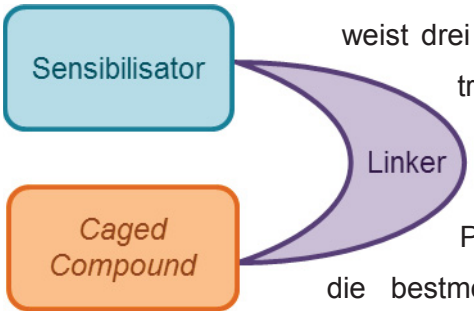


Abbildung 27: Mögliche Struktur eines Linkers

Auf den ersten Blick spricht eine kurze Kettenlänge (n = 1) für einen effektiven Energietransfer durch die räumliche Nähe von Sensibilisator auf das *Caged Compound*. Wird die Kettenlänge verlängert (n = 3) ist eine geometrisches Rückfalten der Moleküle möglich.

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den Aminosäuren Glycin (**30**) und γ-Aminobuttersäure (GABA) (**31**). Glycin ist eine Aminosäure mit der minimalsten Anzahl an Methyleneinheiten (n=1). Sie soll für die Untersuchung des Energietransfers, der durch die räumliche Nähe initiiert wird, zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* angewandt werden (rechtes Schema). GABA hingegen weist drei Methyleneinheiten (n=3) auf. Daher kann der Energietransfer möglicherweise durch eine geometrische Überlappung der π-Systeme begünstigt werden (Schema links). In NMR-spektroskopischen Untersuchungen zur Photolyse sollen diese Thesen untersucht werden. Es soll die bestmögliche Kettenlänge in Bezug auf den effektivsten Energietransfer in Erfahrung gebracht werden.





3.3.3.1. Darstellung von *O*-Ethylglycinium-chlorid (**33**) und (4-Ethoxy-4-oxobutyl)ammonium-chlorid (**34**)

Wie in der Einleitung des **Kapitels 3.3.3.** beschrieben, werden die Aminosäuren Glycin (**30**) und GABA (γ-Aminobuttersäure, **31**) als Linkerbausteine verwendet. Glycin ist die einfachste proteinogene α-Aminosäure und γ-Aminobuttersäure ist das biogene Amin der Glutaminsäure. Glycin hat wichtige Eigenschaften für den Zellschutz. Beispielsweise hemmt sie den sogenannten oxidativen Stress, der durch die freien Radikale ausgelöst wird. Weiterhin ist Glycin einer der wichtigsten inhibitorischen neuronalen Botenstoffe (Neurotransmitter). An der Seite von GABA steuert Glycin zahlreiche sensorische und motorische Impulse. Die beiden Aminosäuren spielen für die Sinneswahrnehmung und Bewegung eine tragende Rolle. Glycin und GABA haben viel Ähnlichkeit in ihrem Wirkprofil[42].

Zunächst wird die Carboxyfunktion der beiden Säuren geschützt, so dass nur die Aminofunktionalität für eine Kopplungsreaktion zur Verfügung steht.

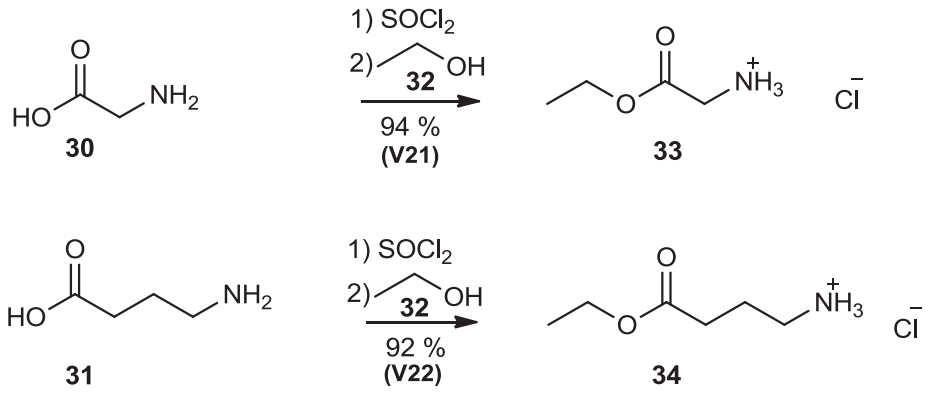


Abbildung 28: Reaktionsgleichungen zur Veresterung von **30** und **31**

Die beiden Ausgangsstoffe Glycin (**30**) und GABA (**31**) werden in diesen beiden Reaktionen mit Ethanol (**32**) verestert. Bei der Reaktion wird zunächst durch Zugabe von Thionylchlorid die Carboxygruppe der beiden Aminosäuren aktiviert. Die aktivierte Aminosäure kann dann mit Ethanol (**32**) zu den jeweiligen Estern gekoppelt werden. Durch Zugabe von Diethylether unter Kühlung fallen die beiden gewünschten Produkte **33** (**V21**) und **34** (**V22**) mit sehr guten Ausbeuten aus. Bei der Reaktion bildet sich Chlorwasserstoff, so dass sich jeweils das Hydrochlorid des freien Amins bildet. Dies ermöglicht eine bessere Handhabung der geschützten Verbindungen. Die beiden Ester bieten nun die Möglichkeit über die Aminogruppe mit dem Säurechlorid des Thioxanthon-Derivats **21** eine Amidbindung zu knüpfen.

Eine weitere Kopplungsmöglichkeit für die beiden Linker bietet ein Säurechlorid-Derivat der photolabilen Schutzgruppen.

3.3.3.2. Darstellung von BOC-*N*-Glycin (**36**) und 4[(-*tert*-Butoxycarbonyl)amino]butansäure (**37**)

Um die Aminogruppen von Glycin (**30**) und GABA (**31**) zu schützen, wird eine *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe eingeführt.

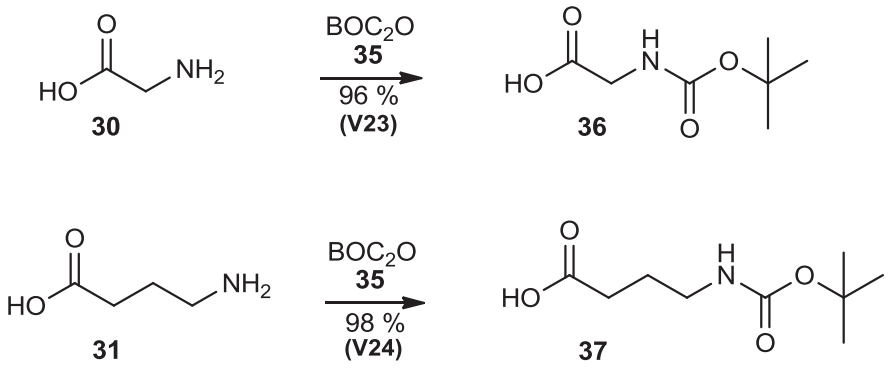


Abbildung 29: Synthesewege zu Verbindungen **36** und **37**

Die Reaktion zur Schützung der Carboxyfunktionalitäten beider Aminosäuren **30** und **31** erfolgt analog mit Di-*tert*-butoxy-orthocarbonat (**35**) in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Nachdem die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt wurde, wird der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt[43]. Es werden sehr gute Ausbeuten von 96 % für **36** (**V23**) und 98 % für **37** (**V24**) erhalten.

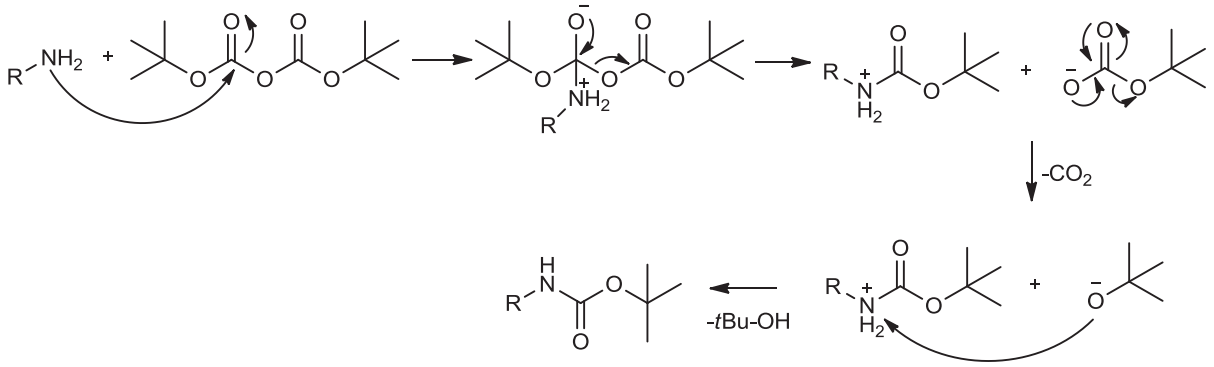


Abbildung 30: Mechanismus der BOC-Schützungsreaktion

Durch die Einführung der BOC-Schutzgruppe durch eine nukleophile Substitutionsreaktion wird eine Kopplung an Aminothioxanthon (**29**) über die Carboxygruppe von **36** oder **37** ermöglicht. Anschließend kann die BOC-Schutzgruppe über einen E_1-Mechanismus mit einer Carbokation-Zwischenstufe unter sauren Bedingungen wieder eliminiert werden, um weiter an eine photolabile Schutzgruppe koppeln zu können (**Abbildung 30**)[40].

3.4. Verknüpfung der Bausteine

Im Folgenden werden die zuvor synthetisierten Sensibilisator-, Linker- und *Caged Compound*-Bausteine aneinander gekoppelt. Ziel ist der Aufbau von Bichromophorsysteme. Zunächst werden jedoch Modellsysteme bestehend aus Sensibilisator und Linker, beziehungsweise bestehend aus *Caged Compound* und Linker aufgebaut. Auf diesem Wege lassen sich infolgedessen photochemische Untersuchungen durchführen.

3.4.1. Sensibilisator-Linker-Systeme

3.4.1.1. Darstellung von 2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]essigsäure (**39**) & 4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carboxamido]butansäure (**41**)

Im Folgenden soll die Synthese diverser Sensibilisator-Linker-Systeme gezeigt werden. In **Abbildung 31** wird die Syntheseroute zu **41** aufgeführt, die analog zur Route von **39** verläuft. Die Zielverbindungen **39** & **41** stellen jeweils einen möglichen Baustein dar, um über die freie Säurefunktionalität durch eine Amidbindung an eine *Caged Compound*-Verbindung zu koppeln. Die beiden veresterten Sensibilisator-Linker-Systeme **40** & **38** imitieren als Zwischenprodukte die chemische Umgebung des Sensibilisators in einem Bichromophorsystem. Sie werden bei der sensibilisierten Photolyse in Sensibilisator-*Caged-Compound*-Mischungen Einsatz finden.

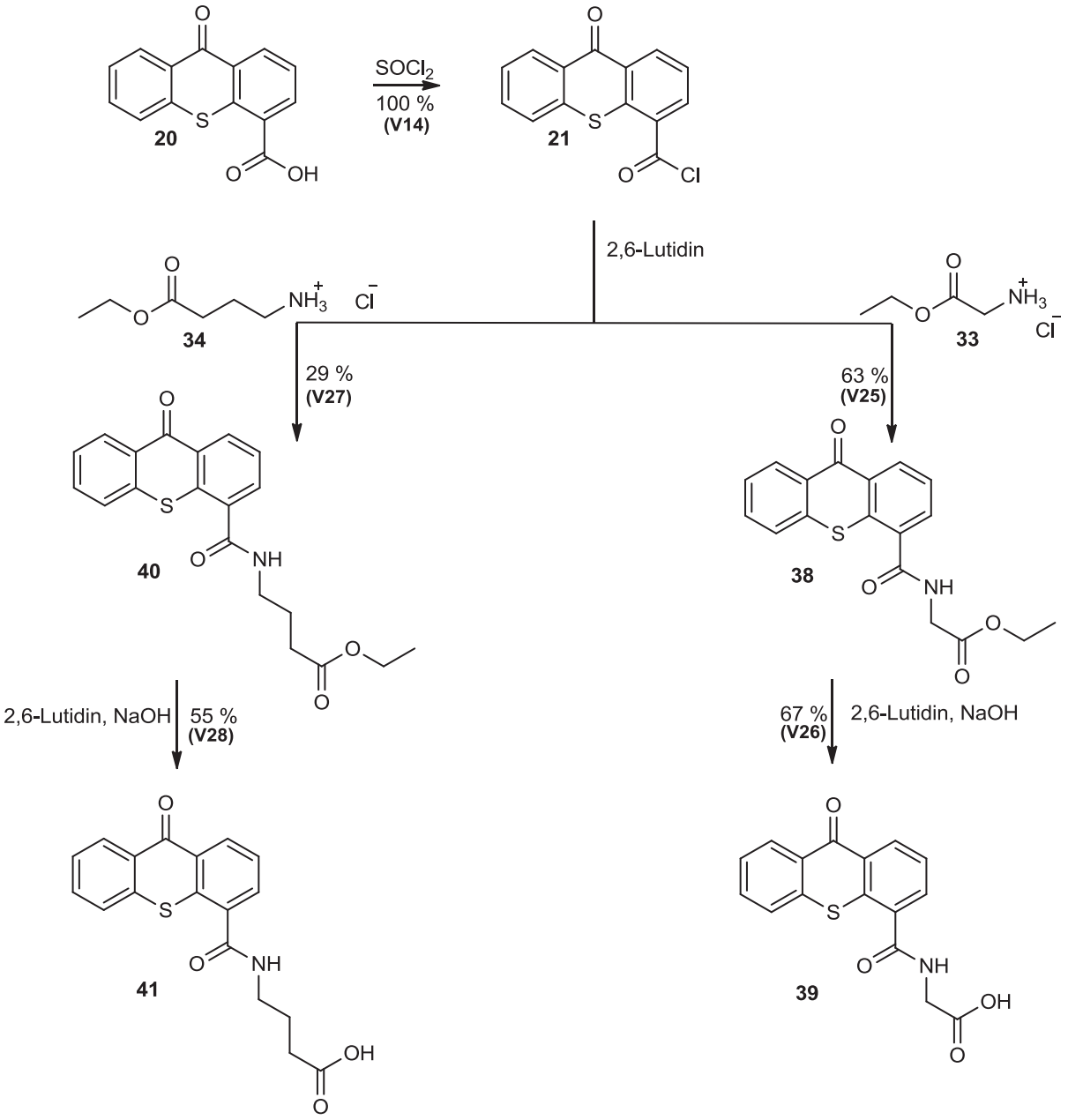


Abbildung 31: Syntheserouten zu Sensibilisator-Linker-Verbindungen **41** und **39**

Die Synthese eines carboxylierten Thioxanthon-Derivat (**20**) erfolgt über einen zweistufigen Weg ausgehend von Thiosalicylsäure (**17**) und Iodbenzoesäure. (**18**). Die detaillierte Synthese von Verbindung **20** ist im **Kapitel 3.3.2.1.** beschrieben. Die Carboxygruppe wird mit Thionylchlorid aktiviert (**V14**) und mit den verschiedenen Aminosäureestern (Linkern) gekoppelt. Im letzten Schritt wird die Estergruppe des Linkers verseift, um die freie Carbonsäuregruppe als Kopplungsreagenz freizusetzen.

Die beiden verwendeten Linkermoleküle sind veresterte Aminosäurederivate. Als ersten Linker wird Glycin (**33**) eingesetzt. Es fungiert als Verknüpfungsglied zwischen dem Sensibi-

lisator und dem *Caged Compound*. Die Kopplung zwischen Sensibilisator und Linker erfolgt über eine Amidbindung.

Der zweite Linker in diesen Versuchen besitzt eine längere Methyleneinheitenkette. Es handelt sich um γ-Aminobuttersäureethylester (**34**), welcher ebenso über eine Amidbindung an den Sensilbisator geknüpft wird.

Unter Kühlung wird (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonsäure (**20**) mit Thionylchlorid versetzt. Es wird die aktivierte Carbonsäure **21** erhalten. Die Umsetzung zur aktivierten Carbonsäure **21** erfolgt nahezu zu 100 %.

Im nächsten Reaktionsschritt wird der Linker **33** an (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonylchlorid (**21**) gekoppelt. Die Bindungsknüpfung erfolgt über eine Amidbildung. Der Linker *O*-Ethylglycinium-chlorid (**33**) wird im basischen Milieu gekühlt, bevor das reaktive Säurechlorid **21** hinzugegeben wird (**V25**)[44]. Um die Ausbeute zu erhöhen wird nach beendeter Zugabe 5 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird 24 h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das gewünschte Produkt **38** wird nach Aufarbeitung des Filtrats mit einer Ausbeutesteigerung von 8 %[44] auf 63 % in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Für die Synthese der freien Säure **39** wird im letzten Reaktionsschritt der Ester **38** verseift (**V26**). Dazu wird **38** mit Natronlauge versetzt. Ethanol eignet sich hierbei gut als Lösungsmittel[45]. Durch die Verseifung wird die Kopplung an eine photolabile Schutzgruppe möglich, da als funktionelle Gruppe eine Carboxygruppe entsteht. Nach Entfernen des Lösungsmittels fällt das gewünschte Produkt durch Zugabe von konz. Salzsäure aus. Die Ausbeute des reinen Feststoffes beträgt 67 %.

Der zweite Linker, der an das aktivierte Thioxanthon-Derivat **21** gekoppelt wird, ist γ-Aminobuttersäure. Diese besitzt gegenüber Glycin eine um zwei Methylengruppen verlängerte Kette. Die Kettenverlängerung soll ein besseres geometrisches Rückfalten zwischen Sensibilisator und photolabiler Schutzgruppe ermöglichen.

Der Linker **34** wird ebenfalls über eine Amidbindung an den Sensibilisator gekoppelt. Zu gekühltem (4-Ethoxy-4-oxobutyl)ammonium-chlorid (**34**) wird 2,6-Lutidin als Base hinzugegeben und langsam (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonylchlorid (**21**) hinzugefügt (**V27**). Für 24 h wird zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Salzsäure wird der ausgefallene Feststoff verworfen und das Produkt aus dem Filtrat isoliert. Die gewünschte Substanz **40** wird in Form eines gelben Feststoffes mit einer Steigerung der Ausbeute von 10 %[46] auf 29 % erhalten.

Obwohl die Reaktionszeit aus vorherigen Versuchen[46] fast verdoppelt wurde, ist die Ausbeute im Vergleich zur ersten Kopplung mit dem kürzeren Linker (Glycinderivat, **33**) noch steigerungsfähig.

Um die gewünschte Zielverbindung **41** zu erhalten, wird im folgenden Reaktionsschritt Verbindung **40** verseift (**V28**). Hierbei wird 4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]butanoat (**40**) mit Natronlauge versetzt. Nach beendeter Reaktion wird Salzsäure hinzugetropft und die Zielverbindung 4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carboxamido]butansäure (**41**) fällt als gelber Feststoff aus. Die Ausbeute an **41** beträgt 55 %. Durch die Verseifung ist ein Carbonsäurederivat entstanden, welches die Kopplung an eine photolabile Schutzgruppe ermöglicht.

3.4.1.2. Darstellung von Ethyl-{4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carboxamido]butanoat} (**43**) & Ethyl-{2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carboxamido]acetat} (**42**)

Auf derselben Syntheseroute, wie gerade beschrieben, lassen sich Sensibilisator-Linker-Systeme darstellen, die über die 2-Position des Sensibilisators geknüpft werden.

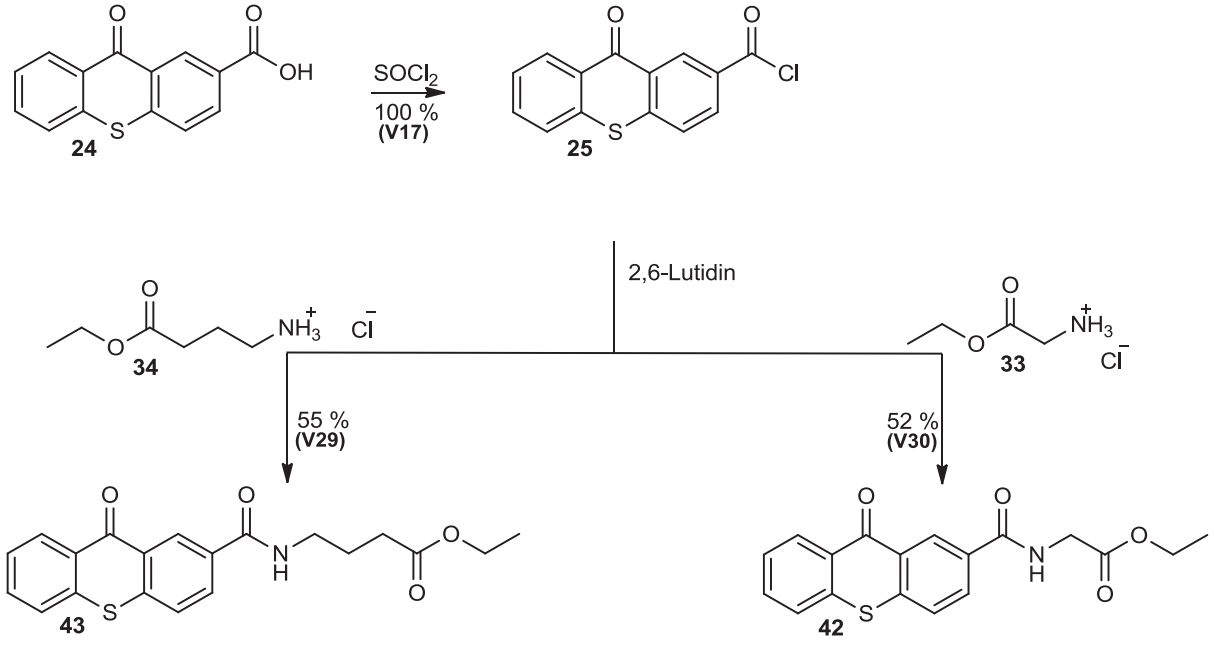


Abbildung 32: Syntheseroute der Verbindungen **43** & **42**

Die Darstellung von Verbindungen **43** (**V29**) und **42** (**V30**) erfolgt analog zu der Synthese von **40** & **38**. Hierzu wird (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonsäure (**24**) zunächst wieder mittels Thionylchlorid zum reaktiven Intermediat **25** aktiviert (**V16**). Anschließend erfolgt die Knüpfung der Amidbindung mit beiden Linkern in Anwesenheit der sterisch anspruchsvollen Base 2,6-Lutidin. Die beiden Zielsubstanzen werden mit 55 % (**43**) bzw. 52 % (**42**) Ausbeuten erhalten. Da sich jedoch Verbindung **24** mit einer mäßigen Ausbeute darstellen lässt, wird auf die Verseifung der Verbindungen **43** und **42** verzichtet. Es soll in photochemischen Messungen untersucht werden, ob das photochemische Verhalten durch die Position des Linkers beeinflusst wird. Daher werden die Verbindungen **43** und **42** für photochemische Vergleichsmessungen zu den Verbindungen **40** & **38** eingesetzt.

3.4.1.3. Darstellung von 2-Amino-*N*-(9-oxo-9*H*-thioxanthon-2-yl)acetamid (**45**) & 4-Amino-*N*-(9-oxo-9*H*-thioxanthon-2-yl)butanamid (**47**)

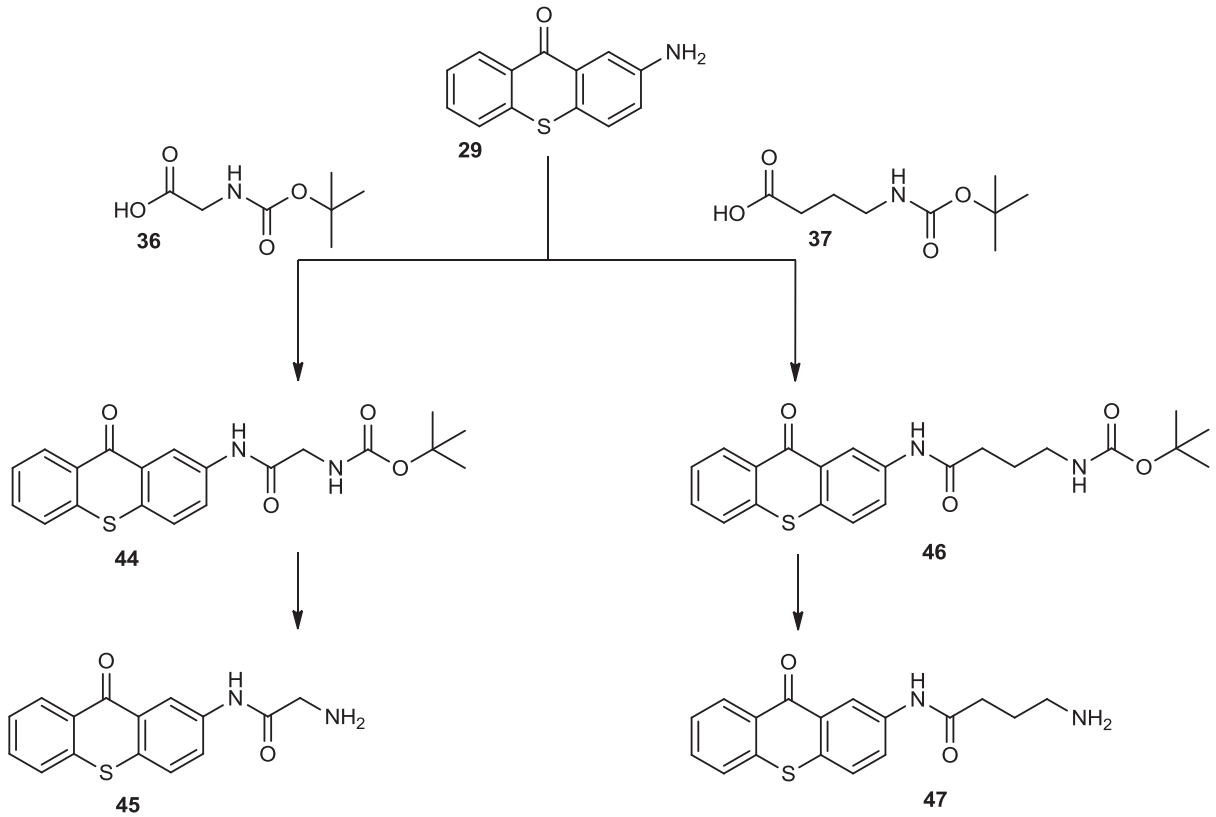


Abbildung 33: Syntheseplanung von Zielverbindungen **45** & **47**

Da sich die Kopplung von Sensibilisator und Linker über eine Amidbindung (**40**, **38**, **42** & **43**) als unproblematisch erwiesen hat, sollte die Knüpfung der Amidbindung, wie in **Abbildung 33** gezeigt, durch die Aminogruppe des Sensibilisators und der freien Säuregruppe des Linkers ebenso unproblematisch verlaufen. Die Umsetzung dieser Strategie stellt sich jedoch als problematisch heraus. Allgemein sind Amide nach einer Steglich-Veresterung[47] mit DCC (*N*,*N*'-Dicyclohexylcarbodiimid) und DMAP (4-*N*,*N*`-Dimethylaminopyridin) als Katalysator leicht zugänglich. Dabei reagiert DCC mit einer Carbonsäure zu einem reaktiven *O*-Acylisoharnstoff. Durch ein nukleophiles Amin sollte sich problemlos ein Amid bilden. Die Reaktion mit DCC (*N*,*N*'-Dicyclohexylcarbodiimid) als Kopplungsreagenz brachte die gewünschten Verbindungen **44** und **46** nur als stark verunreinigtes Rohprodukt hervor. Die säulenchromatographische Aufarbeitung führte auch nicht zum analysenreinen Produkt. Daher ist eine Aussage über die Ausbeuten nicht möglich. Das verunreinigte Rohprodukt wurde weiter für die Reaktion zur Abspaltung der Schutzgruppen eingesetzt. Mittels Trifluoressigsäure in Dichlormethan sollte die BOC-Schutzgruppe entfernt werden. Das freie Amin bildet bei der wässrigen Aufarbeitung eine salzartige Verbindung. So erwies es sich als schwierig, das Produkt zu isolieren. Keine der angewandten Aufarbeitungsmethoden brachte die gewünschte Isolierung der Zielverbindungen **45** und **47** hervor.

Da die Synthese der Zielverbindungen unter Verwendung der BOC-geschützten Linkern nicht gelang, wurde infolgedessen eine Alternativsynthese angestrebt. Dazu wird ein Linker zunächst an das *Caged Compound* gekoppelt.

3.4.2. Photolabile Schutzgruppe-Linker-Systeme

In den folgenden Kapiteln wird die Verknüpfung von *Caged Compounds* oder photolabiler Schutzgruppe mit einem Linker beschrieben. Im Anschluss lässt sich dann über eine Kopplung mit einem Sensibilisator Bichromophorsysteme darstellen. Diverse Optionen, eine photolabile Schutzgruppe mit einem Linker zu koppeln, werden diskutiert.

3.4.2.1. Darstellung von 2-(4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido)essigsäure (**49**) und 4-(4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido)butansäure (**51**)

In **Abbildung 34** wird schematisch gezeigt, wie die Syntheserouten zu den Zielverbindungen **49** und **51** verlaufen.

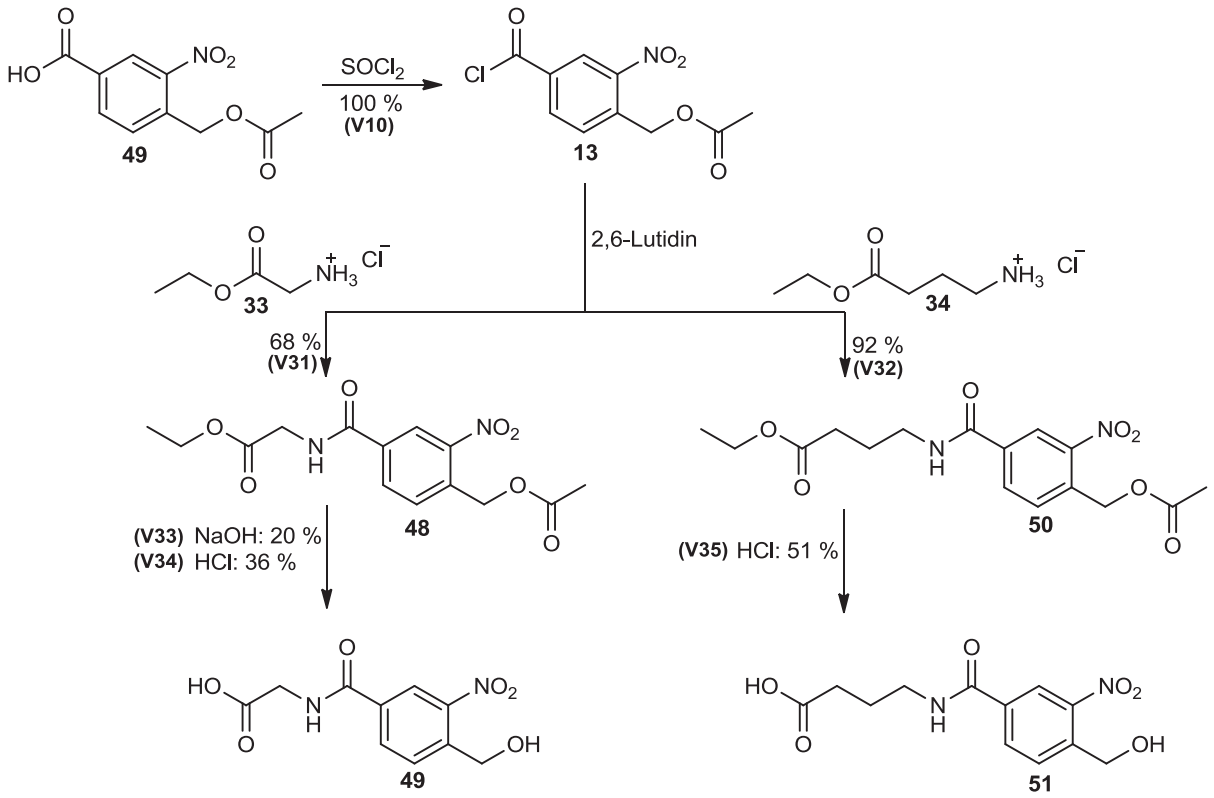


Abbildung 34: Syntheserouten für **49** & **51**

Die Ausgangsverbindung **49** wird zunächst wieder mittels Thionylchlorid aktiviert. Durch Anwesenheit der sterisch anspruchsvollen Base 2,6-Lutidin wird das aktivierte Intermediat **13** mit den jeweiligen Linkern umgesetzt. Bei der Umsetzung mit dem veresterten Glycin (**33**) (**V31**) wird das *Caged Compound* **48** mit einer Ausbeute von 68 % erhalten. Dazu wird **33** in basischer Lösung auf 0 °C gekühlt und das reaktive Intermediat **13** hinzugegeben. Nach beendeter Reaktionszeit wird die Zielverbindung **48** nach der Extraktion rein erhalten. Um die Ausbeute zu steigern, wird bei der Kopplung von **13** mit dem veresterten GABA (**34**) 20 h (**V32**) statt 5 h (**V31**) zum Rückfluss erhitzt. Die Erhöhung der Reaktionszeit führte zu einer Ausbeutesteigerung von 68 % auf 92 %. Anschließend werden beide Kopplungsprodukte (**48** & **50**) verseift. Zunächst wird die basische Verseifungsmethode aus der Diplomarbeit von *E. Hafizoglu*[45] an Verbindung **48** erprobt (**V33**). Dazu wird **48** in Ethanol gelöst und 1 N

Natronlauge hinzugetropft. Nach wässriger Aufarbeitung und anschließendem Ansäuern fällt Verbindung **49** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 20 % aus. Da die Ausbeute für die basische Verseifungsreaktion nicht zufriedenstellend ist, wird die kontroverse Verseifung in Gegenwart einer Säure experimentell getestet. Verbindung **48** wird dafür in einem Gemisch aus 1,4-Dioxan und 6 N Salzsäure gelöst und zum Rückfluss erhitzt (**V34**). Nach Entfernen der Lösungsmittel wird eine Ausbeutesteigerung von 20 % auf 36 % beobachtet. Daher wird das Intermediat **50** nur sauer verseift (**V35**). Die Ausbeute hierbei beträgt 51 %. Bei beiden Verseifungsreaktionsmethoden tritt eine unerwünschte Nebenreaktion auf. Neben der Verseifung der Ester der Linkermoleküle wird außerdem die Acetatgruppe des *Caged Compounds* verseift. Als Resultat wird der Benzylalkohol erhalten. Daher müsste in einer weiteren Reaktion Benzylalkohol durch Acetylchlorid zum Acetat umgesetzt werden, was zu drastischen Reaktionsbedingungen aufgrund des sehr reaktiven Acetylchlorid führt. Eine weitere Möglichkeit bietet zuerst eine Bromierung mit Phosphortribromid und anschließender Umsetzung mit Natriumacetat. Um diese weiteren Umsetzungen zu umgehen, wird im folgenden Kapitel eine weitere Syntheseroute vorgestellt.

3.4.2.2. Darstellung von 2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (**53**) und 4-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]butansäure (**55**)

Da bei Synthese von den Verbindungen **49** und **51** die Verseifung der Acetatgruppe zusätzliche Reaktionsschritte fordert, wird eine Alternativsynthese untersucht.

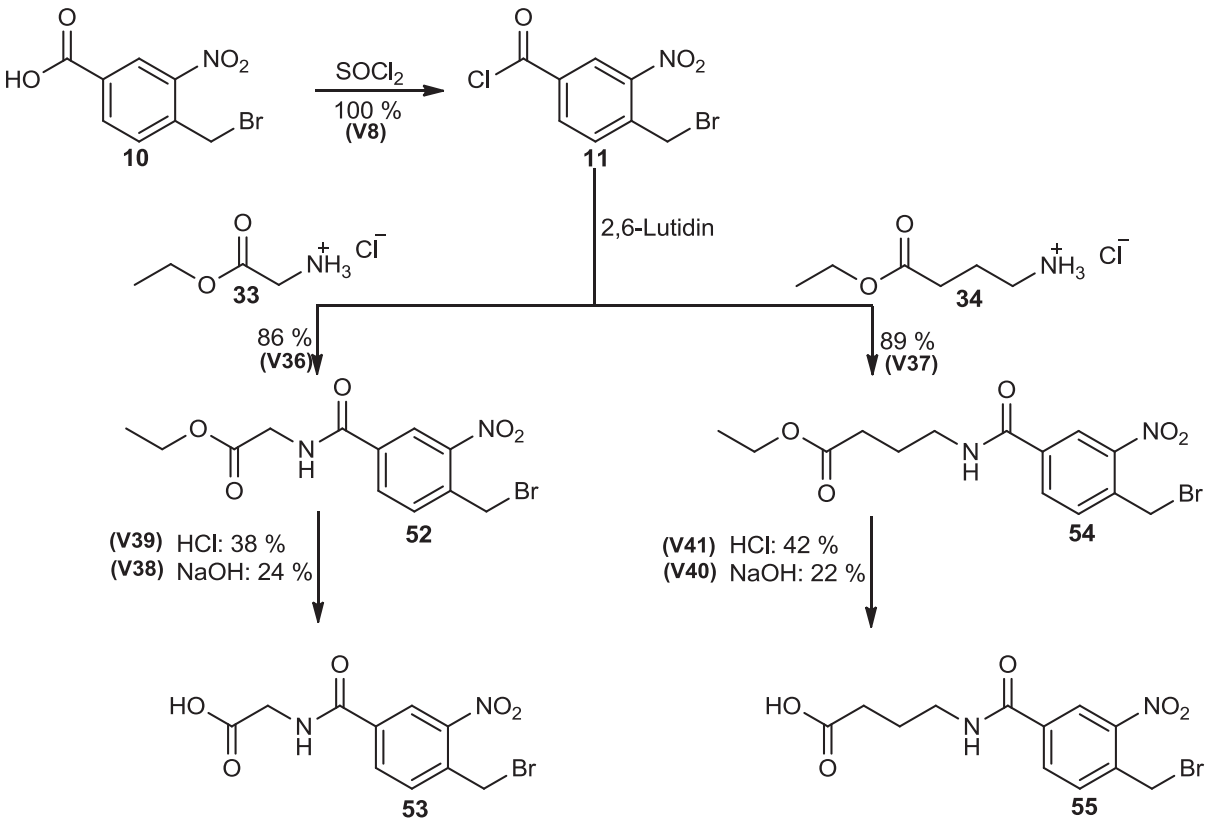


Abbildung 35: Syntheseroute für die Verbindungen **53** & **55**

Bei der aufgeführten Syntheseroute zu **53** & **55** werden die zwei Linkerbausteine mit einer photolabilen Schutzgruppe gekoppelt. Die photolabile Schutzgruppe besitzt eine geeignete Abgangsgruppe, um in späteren Versuchen durch eine Substitution ein Acetat oder eine biologisch aktive Substanz einzubringen. Zu Beginn wird die photolabile Schutzgruppe, 4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure (**10**), durch Thionylchlorid an der Säurefunktionalität aktiviert (**V8**), um die Kopplungsreaktion zu ermöglichen. Danach erfolgt analog die Kopplung der beiden Linkerbausteine mit der aktivierten Schutzgruppe, wie im vorherigen Kapitel schon beschrieben. Bei Anwesenheit der sterisch anspruchsvollen Base 2,6-Lutidin wird das photolabile Schutzgruppe-Linker-System **52** (**V36**) mit einer Ausbeute von 86 % isoliert. Entsprechend erfolgt die Synthese der Verbindung **54** mit einer Ausbeute von 89 % (**V37**). Anschließend werden beide Intermediate verseift, damit eine Kopplung an einen Sensibilisator möglich wird. Bei der Verseifung besteht wieder die Möglichkeit, die Reaktion sauer oder basisch durchzuführen. Auch hier spiegeln sich bei der basischen Verseifung die eher

mäßigen Ausbeuten von **53** 24 % (**V38**) und von **55** 22 % (**V40**) wieder. Grund dafür kann die Wasserlöslichkeit der beiden Verbindungen sein, da sie bei im wässrigen Milieu nur mäßig ausfallen. Daher wird auch die saure Verseifung erprobt. Durch Erhitzen in einem Gemisch

aus 1,4-Dioxan und 6 N Salzsäure und anschließender Entfernung des Lösungsmittels, lassen sich die beiden Zielverbindungen **53** und **55** ebenfalls darstellen. Die Ausbeute an Verbindung **53** wird dabei auf 38 % (**V39**) und bei Verbindung **55** auf 42 % (**V41**) gesteigert. Auch durch eine längere Reaktionszeit oder alternativen Extraktionsmethoden konnten keine weiteren Ausbeutesteigerungen beobachtet werden. Die Zielverbindungen 2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (**53**) und 4-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]butansäure (**55**) bieten nun eine funktionelle Gruppe, die es erlaubt, einen funktionalisierten Sensibilisator anzuknüpfen. Bei dieser Syntheseroute wird die biologisch aktive Substanz, hier modellhaft eine Acetatgruppe, im letzten Syntheseschritt in das System gebracht. Strategisch hat diese Syntheseroute eine Reihe von Vorteilen. Einerseits bietet diese Strategie die Möglichkeit eine Vielfalt von biologischen aktiven Substanzen oder auch Modelle in diese Systeme einzubringen andererseits wird eine frühzeitige Abspaltung der Abgangsgruppe verhindert.

3.5. Synthesen von Bichromophorsystemen

Die zuvor synthetisierten Bausteine und verknüpften Bausteine sollen im Folgenden zu Bichromophore gekoppelt werden. Die simpelste Möglichkeit ein Bichromophor aufzubauen ist die direkte Kopplung von Sensibilisator und *Caged Compound*.

3.5.1. Darstellung von {2-Nitro-4-[*N*-(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbamoyl]benzyl}acetat (**56**)

Die direkte Kopplung von Sensibilisator und *Caged Compound* ohne Einsatz eines Linkers ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

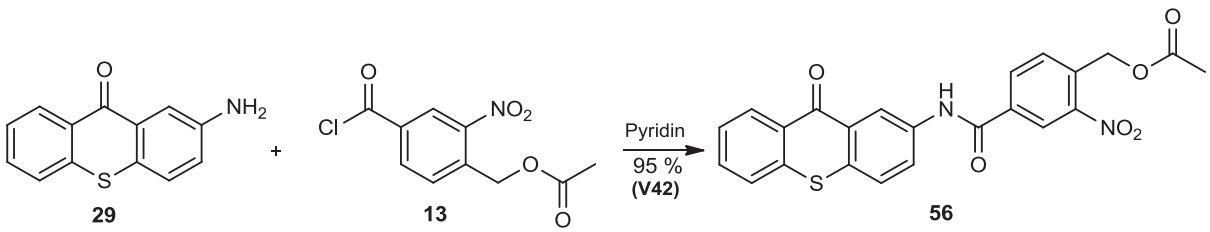


Abbildung 36: Syntheseweg von Verbindung **56**

Wird 2-Aminothioxanthon (**29**) direkt mit dem aktivierten *Caged Compound* **13** umgesetzt (**V42**), verläuft die Kopplung unter Einsatz von Pyridin nahezu quantitativ mit einer Ausbeute von 95 % ab. Die Reaktion verläuft nach der Einhorn-Variante der Schotten-Baumann-Reaktion ab. Das Säurechlorid **13** reagiert mit Pyridin zu einer stark reaktiven Pyridiniumverbindung. Durch den nukleophilen Angriff von 2-Aminothioxanthon (**29**) wird das gewünschte Produkt **56** gebildet.

T. Lechner hat in seiner Dissertation[29] das photochemische Abbauverhalten der Verbindung **56** untersucht. Bei einer Wellenlänge von 360 nm fand keine Photolyse des *Caged Compounds* statt. Dies bestätigt die Hypothese, dass der Energietransfer vom Sensibilisator auf das *Caged Compound* bei keinem oder einem kurzen Bindeglied geometrisch nicht realisierbar ist. Der Transfer kann folglich nicht direkt über die Amidbindung, die beide Bausteine miteinander verknüpft, erfolgen. Um weitere photochemische Merkmale von Bichromophore zu studieren, wird im **Kapitel 3.8.** die Photolyse von Verbindung **56** unter anderen Gegebenheiten untersucht. Die Wellenlänge und/oder das Lösungsmittel sollen variiert werden.

3.5.2. Darstellung von *N*-{2-[(4-Methyl-3-nitrophenyl)-amino]-2-oxoethyl}-9-oxo-9*H*-thioxanthon-4-carboxamid (**57**)

Die direkte Verknüpfung von Sensibilisator und *Caged Compound* führte, wie im vorherigen Kapitel erläutert, nicht zum effektiven Energietransfer, da die beiden Bausteine räumlich nicht nah genug kommen. Infolgedessen ist für einen effektiven Energietransfer vom Sensibilisator auf das *Caged Compound* ein Linker als Bindeglied erforderlich. Bereits in der Diplomarbeit[46] wurden Synthesestrategien zur Knüpfung der Bausteine zu einem Bichromophorsystem untersucht. Daher wird zunächst ein Bichromophorsystem durch Kopplung eines

Sensibilisator-Linker-Bausteins mit einem Modell einer photolabilen Schutzgruppe synthetisiert.

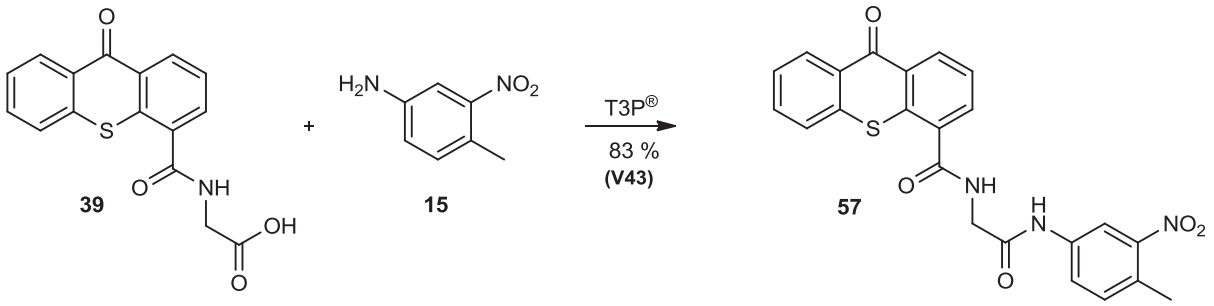


Abbildung 37: Syntheseweg der Modellverbindung **57**

Das Modellsystem **57** wird durch Kopplung des Sensibilisator-Linker-Bausteins **39** mit der photolabilen Schutzgruppe **15** dargestellt (**V43**). Die Kopplung wird nicht unter basischen Bedingungen mit dem Säurechlorid von **39** durchgeführt. Wird Verbindung **39** mit Thionylchlorid umgesetzt, werden neben der aktivierten Säure weitere Nebenprodukte erhalten. Daher wird auf die Aktivierung mittels Thionylchlorid verzichtet. Zum Einsatz kommt das Kopplungsreagenz T3P® (2-Propanphosphansäureanhydrid). T3P® ist ein typisches Kopplungsreagenz zur Knüpfung von Amidbindungen. Als Nebenprodukte treten Phosphonat-Ionen auf, welche wasserlöslich sind. Daher ist das Reagenz bei der Extraktion leicht abtrennbar[48]. Der Kopplungsmechanismus von T3P® ist in dem folgenden Schema beispielhaft dargestellt.

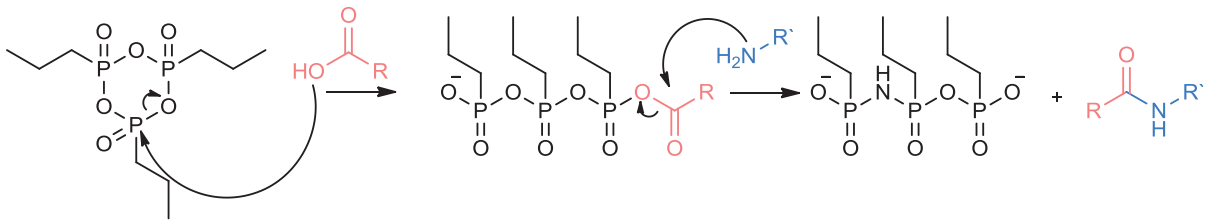


Abbildung 38: Kopplungsmechanismus von T3P®

Die Kopplungsreaktion von **39** und **15** wird angelehnt an eine Synthesevorschrift von *M. Hauck*[49] durchgeführt. Die Reaktionszeit für die Synthese wurde auf 24 h unter Rückfluss erhöht. Die Ausbeute beträgt für die Modellverbindung **57** 85 %. Durch die Synthese dieses Modellsystem wird eine neue Möglichkeit zur Verknüpfung der Bausteine eröffnet. Andere Kopplungsreagenzien, wie beispielsweise DCC[50] (Dicyclohexylcarbodiimid-Methode) zur Knüpfung von Amidbindungen haben sich nicht bewährt. Die Isolierung der Verbindung **57** konnte dabei nicht erfolgen. Da jedoch T3P® für Verbindung **57** ein vielversprechendes Ergebnis hervorbringt, werden in den weiteren Versuchen Kopplungsreaktionen mit T3P®

angestrebt. Verbindung **57** dient nur als Modellsystem. Da es keine Abgangsgruppe an der photolabilen Schutzgruppe besitzt, wurde versucht eine einzuführen. Eine radikalische Bromierung der Methylgruppe mit NBS führte nicht zum gewünschten Produkt. Es wurde nachgewiesen, dass sowohl die Methylgruppe der photolabilen Schutzgruppe, als auch die Methylengruppe des Linkers bromiert wurden und so eine Mischung aus Produkten als Resultat auftraten, die das angestrebte Produkt nicht enthielt.

Dennoch lässt sich mit der Modellverbindung **57** photochemische Untersuchungen in Bezug auf den Energietransfer durchführen. *o*-Nitrotoluol-Verbindungen sind photochemisch aktiv. Die reversible Photochemie dieser Spezies untersuchten *P. Gilch et al.*[51] mittels Femtosekundenspektroskopie.

3.5.3. Darstellung von 2-Nitro-4-({2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}carbamoyl)benzylacetat (**59**)

Die Synthese von 2-Nitro-4-({2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}-carbamoyl)benzylacetat (**59**) kann über zwei Routen erfolgen. Beide Routen verfolgen die analoge Kopplung des Sensibilisators mit dem photolabile-Schutzgruppe-Linker-Baustein durch das Kopplungsreagenz T3P®. In den **Abbildungen 39** und **40** sind die zwei Synthesewege mit unterschiedlichen Intermediaten dargestellt.

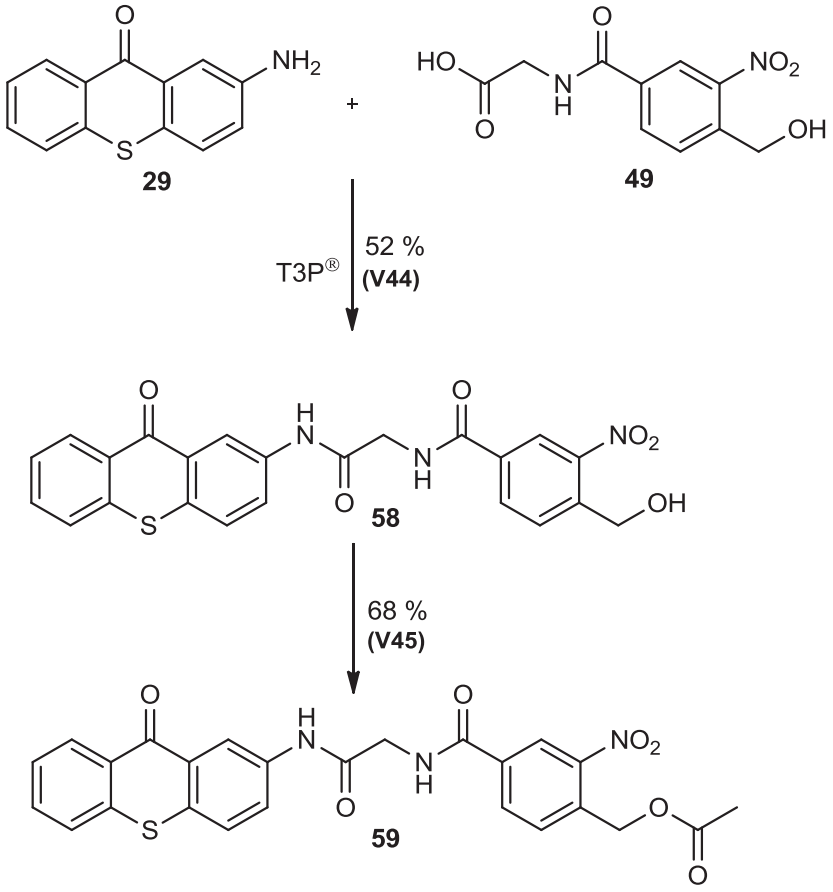


Abbildung 39: 1. Syntheseroute zur Darstellung von Verbindung **59**

Bei der 1. Syntheseroute wird 2-Aminothioxanthon (**29**) mit dem photolabile-Schutzgruppe-Linkerbaustein **49** umgesetzt. T3P® dient auch hier als Kopplungsreagenz. Wird die Reaktionslösung 24 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend aufgearbeitet, wird das Intermediat **58** mit einer Ausbeute von 52 % erhalten (**V44**). Zum Einbringen einer photolabilen Abgangsgruppe wird eine Acetatgruppe eingeführt. Angelehnt an eine Patentvorschrift[52] wird das Intermediat **58** in der Kälte mit Essigsäureanhydrid in Anwesenheit des nukleophilen Katalysators DMAP umgesetzt (**V45**). Die Ausbeute des Bichromophorsystems **59** beträgt 68 %.

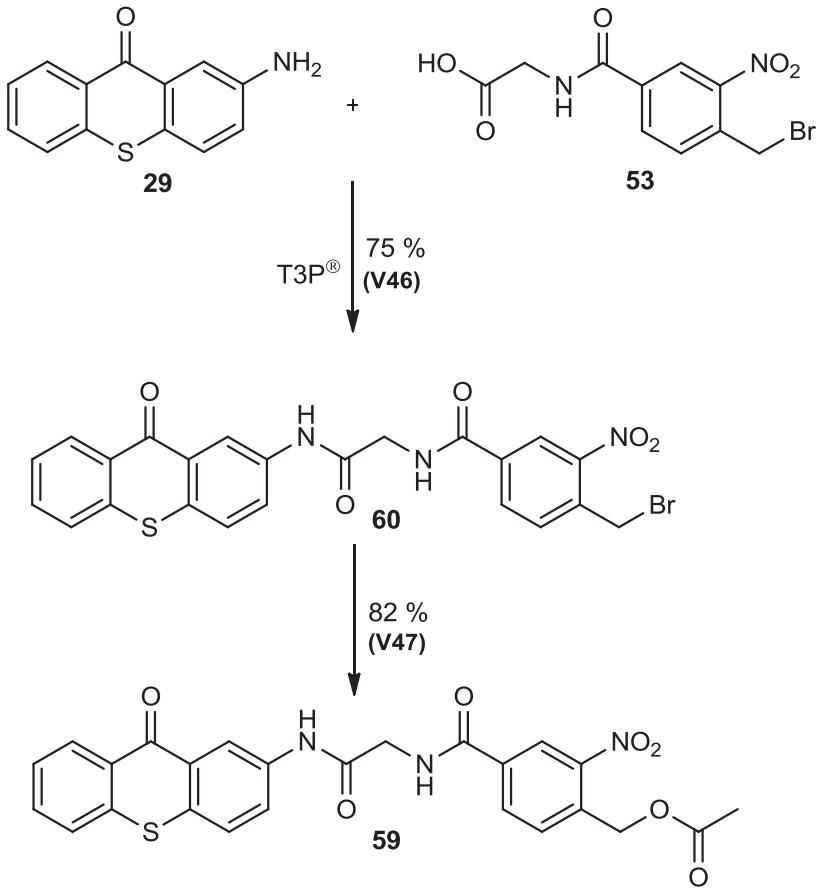


Abbildung 40: 2. Syntheseroute zur Darstellung von Verbindung **59**

Bei der 2. Syntheseroute wird 2-Aminothioxanthon (**29**) mit dem bromierten photolabile-Schutzgruppe-Linker-System **53** umgesetzt. T3P® fungiert auch hier als Kopplungsreagenz. Wird die Reaktionszeit von 24 h auf 30 h erhöht, lässt sich eine Ausbeutesteigerung des Intermediats **60** von 52 % auf 75 % beobachten (**V46**). Weiterhin wurde eine Steigerung der Reaktionszeit auf 40 h untersucht. Dies brachte jedoch keine weitere Erhöhung der Ausbeute an Verbindung **60** mit sich.

Die Umsetzung zur Zielverbindung **59** erfolgt mit Kaliumacetat unter Rückfluss. Angelehnt an die Synthesevorschrift von *Watson et al.*[53] wird das Bichromophorsystem **59** mit 82 % Ausbeute erhalten (**V47**).

Auf demselben Synthesepfad zur Darstellung von Verbindung **59** sollte auch das Bichromophorsystem mit dem GABA-Linkerbaustein dargestellt werden. Der Gedanke eine bessere Flexibilität in das Bichromophor durch einen längeren Linker einzubringen, erwies sich jedoch als problematisch. Wie in der **Abbildung 41** aufgeführt, sollte 2-Aminothioxanthon (**29**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie in **V44** und **V46** mit den zwei

photolabilen-Schutzgruppe-Linker Bausteinen koppeln. Die Kopplungsreaktion brachte jedoch nicht die gewünschten Intermediate mit den unterschiedlichen Abgangsgruppen hervor. Auch durch Steigerung der Reaktionszeit und Änderung des Lösungsmittels, aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindungen **51** und **55** führten zu keiner Produktbildung. In einer NMR-spektroskopischen Untersuchung wurden Eduktfragmente identifiziert, jedoch konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

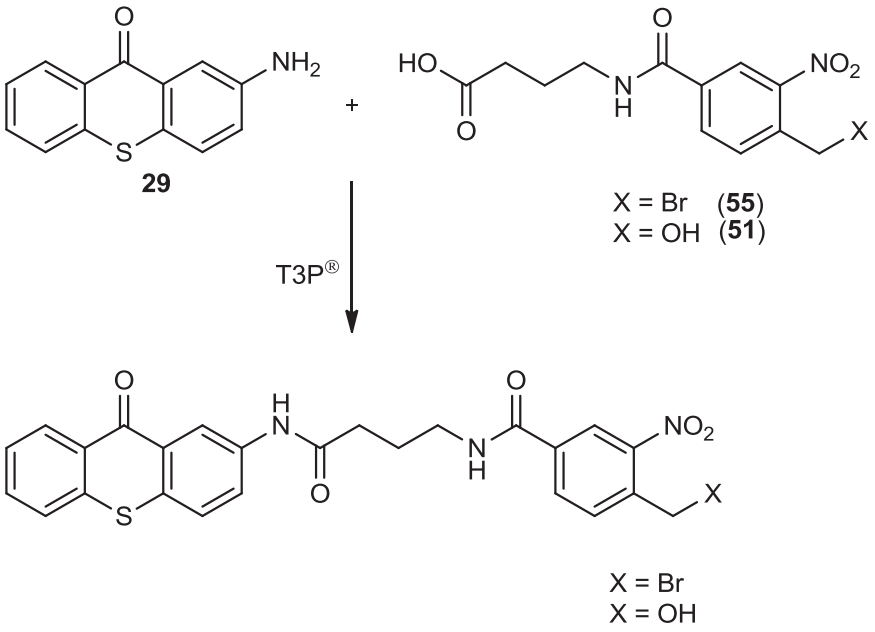


Abbildung 41: Angestrebte Synthese eines Bichromophorsystems mit einem GABA-Linker

Da die Isolierung der Intermediate nicht erfolgreich war, konnte auch nicht als letzter Syntheseschritt die Acetatgruppe als photolabile Abgangsgruppe ins System eingeführt werden.

3.6. *Caged* Serin

Ein weiterer synthetischer Aspekt dieser Arbeit ist die Untersuchung möglicher Synthesestrategien, um *Caged* Serin darstellen zu können.

3.6.1. Einleitung

Alle Vorgänge des Lebens sind an einen gerichteten Ablauf von Information, Energie und Materie gebunden. Unzählige verschiedene Moleküle, die selbst aus Tausenden von Atomen aufgebaut sind, arbeiten dabei zusammen. Um eine Vorstellung über diese komplexen Prozesse zu erlangen, kooperieren Chemiker, Physiker, Biologen und Mediziner schon seit einer geraumen Zeit[54].

Welche Vorgänge ein Signal aus dem Lebensraum in einer Zelle auslöst, so dass es zu einer passenden Zellantwort kommen kann, ist beispielsweise eine von vielen Fragen. Durch gezielte Analyse sollen die Prozesse der Signalverarbeitung aus dem Zusammenspiel der mitwirkenden Moleküle auf atomarer Ebene durchblickt werden. Zahlreiche Krankheiten liegen einer fehlerhaften Signalverarbeitung zugrunde. Neues Wissen kann also effizient für neue Therapiemöglichkeiten genutzt werden.

Die gezielte Freisetzung von *Caged Compounds* in Form kleiner Moleküle, wie beispielsweise ATP-Derivate[55], cAMP oder *caged* Aminosäuren[56], im zellulären Medium wurden schon erfolgreich untersucht. Dennoch kann das Studium solcher *caged* Verbindungen auch Nachteile mit sich bringen. Das modifizierte Molekül kann mit anderen Zellbestandteilen interagieren und somit die kinetischen Eigenschaften oder auch den Reaktionsmechanismus von posttranslationalen Modifikationen beeinflussen. Um solche Probleme zu vermeiden, können *caged* Proteine eingesetzt werden. Theoretisch besteht die Möglichkeit ein Protein an jeder beliebigen Stelle mit einer photolabilen Schutzgruppe zu modifizieren. Dadurch sollte es zu einer kompletten Inaktivierung der Funktionen dieses Proteinstrangs kommen. Die kontrollierte Aktivierung erfolgt auch hier wieder durch die Bestrahlung mit Licht.

Durch die Option das Proteinmolekül an verschiedenen Positionen zu markieren, kann das Verhalten des Proteins in den einzelnen Stufen gesteuert werden. So lassen sich bis dato noch ungeklärte Reaktionsmechanismen untersuchen.

Das Einbringen solcher „eingesperrten Proteine“ kann auf diversen Wegen erfolgen. Beispielsweise können unnatürliche Aminosäuren *in vivo* translatorisch in die Zelle eingebaut werden[57]. Dieses Verfahren ermöglicht die Integration einer neuen Aminosäure in einen Proteinstrang.

3.6.2. Der genetische Code

Die Entschlüsselung des genetischen Codes gelang *J.H. Matthaei* und *M.W. Nirenberg* vor mehr als 50 Jahren[58]. Durch das Poly-U-Experiment konnten sie beweisen, dass der genetische Code universell auf alle bekannten Organismen anwendbar ist. Der genetische Code bildet den Grundstein der Gentechnik. Die Vorgänge der Proteinbiosynthese können so auf der molekularen Ebene verstanden werden. Der genetische Code ist das Bindeglied zwischen der Basensequenz der DNA bzw. *messenger* RNA (*m*RNA) und der Aminosäuresequenz der Proteine[59].

Basierend auf dem genetischen Code werden Proteine durch Translation der genetischen Information in einer Aminosäuresequenz synthetisiert. Die genetische Information, eine definierte DNA-Sequenz, wird in einen mobilen Informationsträger, eine *m*RNA, kopiert. Die Ribosome erhalten dann aus der Basenfolge der *m*RNA die Auskunft welche Aminosäure eingebaut werden soll. Die vier Nukleinbasen der RNA sind Adenin, Uracil, Guanin und Cytosin. Jeweils drei aufeinander folgende Nukleotide codieren für eine Aminosäure. Eine solche Gruppe von Nukleotiden wird als Triplett oder Codon definiert. Während der Translation stehen den Ribosomen sogenannte *transfer* RNA (*t*RNA) zur Seite. Sie bilden das Anticodon, welches komplementär zum Triplett-Codon der *m*RNA ist und ermöglichen so die Übersetzung der RNA-Sequenz in einen Aminosäurestrang. Proteine werden im Allgemeinen aus den 20 Standardaminosäuren aufgebaut. Ihre Abfolge ist bereits in der Erbinformation festgelegt. Es existieren 64 verschiedene Tripletts für die 20 verschiedenen Aminosäuren[60]. Von den 64 Triplett-Codons definieren 61 Triplett-Codons bestimmte Aminosäure. Die übrigen drei sind sogenannte Stopp-Codons, welche die Translation beenden.

3.6.2.1. Expansion des genetischen Codes

Der genetische Code ist durchaus variabel. So haben Wissenschaftler heutzutage die Möglichkeit den genetischen Code künstlich zu erweitern. Proteine können mit nicht natürlichen funktionellen Gruppen modifiziert werden. Einerseits ist dies durch Aminosäuren, die natürlich vorkommen, jedoch nicht den genetischen Code kodieren, realisierbar. Andererseits können synthetische Aminosäurederivate genutzt werden. Die Verwendung von nicht kanonischen Aminosäuren eröffnet eine Bandbreite von Möglichkeiten, um gezielt Funktionen, Eigenschaften und die Struktur von Proteinen zu beeinflussen[59].

Die Synthese dieses „neuen" Proteinstrangs muss an den Ribosomen neu programmiert werden. Dafür werden Codons für die nicht natürlichen Aminosäuren neu geordnet. Die Neuzuordnung kann sowohl von den 61 Codons, die Aminosäuren kodieren, als auch von den 3 Stopp-Codons definiert werden. Im ersten Fall wird der Organismus gezwungen die ähnliche, nicht kanonische Aminosäure anstelle der kanonischen Aminosäure einzubauen. Die eigentliche kanonische Aminosäure wird also durch ein Pendant, die nicht kanonische Aminosäure, ersetzt. Im Falle der Stopp-Codons wird keine der 20 kanonischen Aminosäuren entfernt und ersetzt. Es wird eine „21." zu den 20 kanonischen Aminosäuren hinzugefügt, indem das Stopp-Codon die Translation nicht beendet, sondern die neue synthetische Aminosäure in den Proteinstrang einbaut[61]. Das Stopp-Codon wird neu definiert und durch Bereitstellung einer nicht kanonischen *t*RNA wird die Synthese nicht terminiert, sondern die Translation fortgesetzt.

P. Schultz entwickelte eine Methode mit der es möglich ist, ortspezifisch synthetische Aminosäuren in Proteine einzubauen[62]. Normalerweise bewirken die drei Stopp-Codons UAA, UAG und UGA die Termination der Synthese eines Proteins. Jedoch wird für den Abbruch der Peptidsynthese immer nur ein Stopp-Codon benötigt. Die anderen zwei Stopp-Codons stehen daher zur Degeneration zur Verfügung und können die spezifisch unnatürliche Aminosäure kodieren. Durch Anwendung von *Suppressor*-Genen können einzelne Komponenten der Proteinbiosynthese verändert werden. Die *t*RNA-Spezies, deren Anticodon sich mit einem der drei Stopp-Codons paaren kann, werden als *Suppressor-t*RNA bezeichnet. Sogenannte *Nonsense-Suppressor*-Gene codieren diese *Suppressor-t*RNA`s. Diese Codons signalisieren dann während der Proteinsynthese anstelle einer vorzeitigen Termination den Einbau spezifischer Aminosäuren.

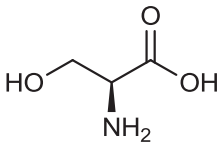
Voruntersuchungen haben gezeigt, dass die sogenannte *amber-Suppressor-t*RNA natürliche Aminosäuren in Proteinstränge inkorporieren kann. Diese Erkenntnis half *Schultz* eine *amber-Suppressor-t*RNA zu synthetisieren, an der er eine künstliche Aminosäure

inkorporierte. Durch Verwendung einer *messenger*-RNA, die eine oder mehrere *amber*-Mutationen besitzt, wird das *amber*-Codon von der *Suppressor-t*RNA identifiziert. So kommt es zu einem ortsspezifischen Einbau der Aminosäure in die Polypeptidkette anstatt zu einer Termination.

So gelang es ihm auch photolytisch aktivierbare („*caged*“) Aminosäuren in Peptidstränge gezielt einzubauen[61].

3.6.3. L-Serin

L-Serin (Ser) ist eine der 20 natürlich vorkommenden proteinogenen Aminosäuren. Sie ist nicht-essentiell, sondern wird im Stoffwechsel vom Körper selbst synthetisiert. Neben Threonin ist Serin die einzige Aminosäure mit einer Hydroxygruppe in der Seitenkette[63]. L-Serin ist an vielen Stoffwechselprozessen im Körper beteiligt. Sie dient als Vorstufe zur Synthese verschiedener Zellbausteine, wie beispielsweise von Glycin.



Auch wirtschaftlich gesehen hat L-Serin einen immer mehr bedeutenden Stellenwert erlangt. L-Serin wird zur Herstellung des Anti-Parkinsonmittel Benserazid oder des Antibiotikum Cycloserin verwendet. Ebenso findet die Aminosäure Gebrauch als Zusatzmittel in der Kosmetikbranche[64].

3.6.3.1. Phosphorylierung

Die Phosphorylierung spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung vieler Prozesse im Stoffwechsel, ebenso bei der Signalübertragung[65]. Chemisch betrachtet, ist die Phosphorylierung eine Esterbindung zwischen dem Phosphatrest und einer Hydroxygruppe des zu phosphorylierenden Substrats. Für die Phosphorylierung eignen sich daher nur Moleküle, die eine Hydroxygruppe in der Seitenkette aufweisen. Beispielsweise seien die Aminosäuren Serin und Threonin genannt[66].

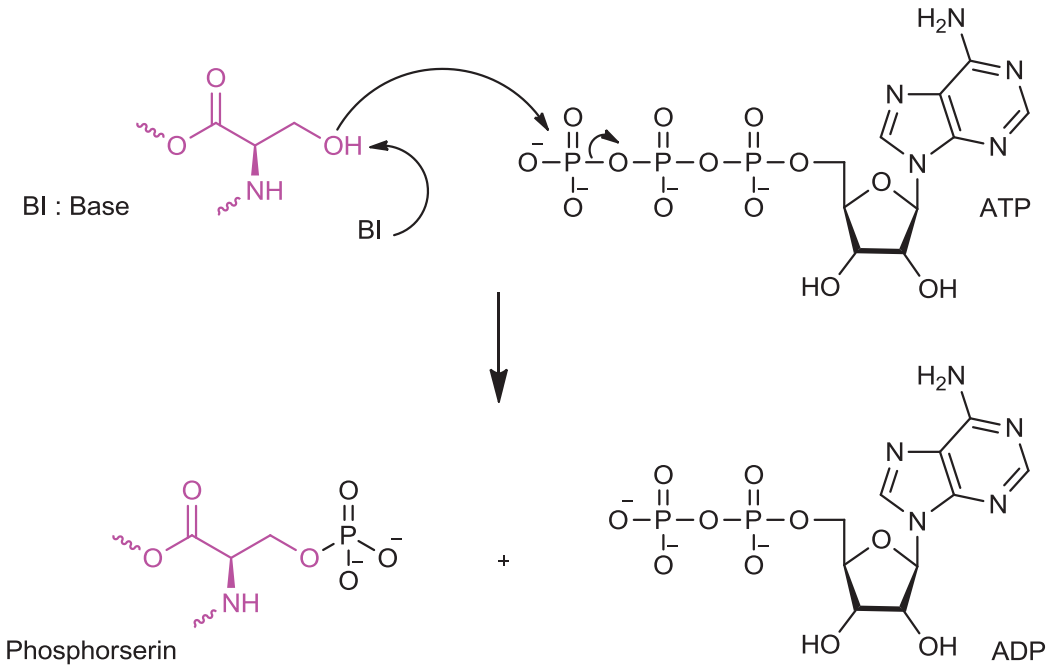


Abbildung 42: Phosphorylierung von L-Serin mittels ATP

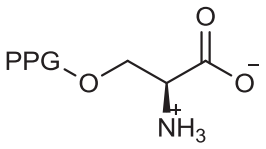
Die Phosphorylierung von Proteinen, in diesem Beispiel von L-Serin, wird durch Enzyme, den Proteinkinasen, katalysiert. Die Bildung des Phosphosäureesters an Serin erfolgt über eine kovalente Bindung der Phosphatgruppe an die Hydroxygruppe der Aminosäure. In der Regel stellt ATP die Phosphatgruppe zur Verfügung. Durch die Phosphatgruppe weist die Aminosäure eine Ladung auf, welche die Eigenschaften des Proteins ändert. Das modifizierte Protein wird entweder aktiviert oder gehemmt[67]. In der Biologie sind Phosphorylierungsreaktionen bei der Regulation von Proteinaktivitäten, sowie bei zahlreichen Signaltransduktionsprozessen, bedeutsam.

Posttranslationale Modifikationen, wie beispielsweise die Phosphorylierung, beschreiben eine kovalente Modifikation von Proteinen im zellulären Medium nach der Proteinbiosynthese. Das reversible Anbringen von funktionellen Gruppen stellt eine wichtige Klasse dar. So werden Proteine beispielsweise durch Acetylierung, Glykosylierung oder Phosphorylierung modifiziert. Die Phosphorylierung ist dabei die am häufigsten vorkommende Modifikation. Die Phosphorylierungsreaktion dient der Signalisierung vieler differenzierter Zellprozesse, wie beispielsweise dem Zellwachstum oder der interzellulären Kommunikation.

Durch die Phosphorylierungsreaktion können Eigenschaften eines Proteins verändert werden. Die enzymatische Aktivität, die Lokalisierung in der Zelle oder auch der Abbau können modifiziert werden. Daher kann es zu Krankheiten, wie beispielsweise Krebs oder

Diabetes, führen, wenn während der Proteinphosphorylierungsreaktion Fehlfunktionen auftreten[68]. Das Verstehen solcher zellulären Reaktionen ist daher erstrebenswert.

Der Arbeitskreis von *L. Schmitt* der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf untersucht ebenfalls den Einbau von künstlich synthetisierten Aminosäuren[69]. Diese Aminosäuren sind in ihrer Aktivität gehemmt, da sie an eine photolabile Schutzgruppe gekoppelt sind. Ziel dieser Arbeiten ist der Einbau dieser künstlichen Aminosäuren in biologischen Systemen, um die Aktivität effizient am gewünschten Wirkort wieder freizusetzten. Dies soll der Aufklärung zellulärer kinetischer Reaktionsmechanismen dienen.



L-Serin eignet sich als „*caged*“ Aminosäure. Die Proteinbiosynthese wird durch das Anbringen einer photolabilen Schutzgruppe (PPG) an die Hydroxygruppe nicht gehindert. Die Amino- und die Carboxyfunktion stehen zum Proteinaufbau weiterhin zur Verfügung. Auf diese Weise kann eine modifizierte *caged* Aminosäure in einen Proteinstrang eingebracht werden. Des Weiteren wird *caged*-Serin während der posttranslationalen Modifikation durch die kovalent gebundene photolabile Schutzgruppe inaktiviert. Die Phosphorylierungsreaktion wird also gehemmt und kann gezielt durch Lichtbestrahlung aktiviert werden. Auf diese Weise lassen sich gezielt Rückschlüsse über den Einfluss der Phosphorylierungsreaktion auf die Proteineigenschaften ziehen.

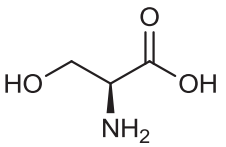
Im Folgenden liegt daher das Augenmerk auf der Synthese von *caged*-Serin-Derivaten. Nitrierte Dimethoxyderivate dienen hierbei als photolabile Schutzgruppe, um die Anregungsenergie in den höherwelligen Bereich verschieben zu können.

3.6.4. Synthesen zu *caged* Serin

Aus der Literatur ist eine Synthesevorschrift für *caged* Serin von *W. F. Veldhuyzen*[70] bekannt. Die Vorschrift ist jedoch nicht vollständig. So fehlt beispielsweise die vollständige Charakterisierung des synthetisierten Moleküls. Außerdem ist die Versuchsdurchführung offensichtlich fehlerhaft. In seiner Dissertation hat *T. Lechner*[29] versucht die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Er schützte das käuflich erworbene *N*-Fmoc-L-Serin mit einer Allylfunktion an der Säurefunktion. Das anschließende Entfernen der Schutzgruppen muss jedoch in zwei Schritten erfolgen. Die Abspaltung der Allylgruppe verläuft metallkatalysiert und die der Fmoc-Gruppe basisch. Die Aufarbeitung des *caged*-Serins gestaltete sich auch als problematisch. Daher kann die Einführung von Schutzgruppen, die sich unter denselben Bedingungen abspalten lassen, vorteilhaft sein, um einerseits eine schnelle Syntheseroute

zum gewünschten *caged* Serin zu kreieren und andererseits die Ausbeute zu optimieren. Diese Idee wird in den folgenden Versuchen untersucht.

3.6.4.1. Schutzgruppen für L-Serin



Die Aminosäure L-Serin ist trifunktional. Um sie über ihre Hydroxygruppe erfolgreich an eine photolabile Schutzgruppe zu knüpfen, müssen zunächst die Amino- und die Carboxyfunktionalität geschützt werden. Dafür eignen sich säure- und basenlabile Schutzgruppen. Eine BOC-Schutzgruppe für die Aminofunktionalität und eine *tert*-Butyl-Schutzgruppe für die Carboxyfunktionalität bieten die Option, beide Schutzgruppen, nach erfolgreicher Knüpfung der Hydroxyfunktionalität an eine photolabile Schutzgruppe, unter Verwendung einer Säure selektiv in einem Schritt abspalten zu können. Eine weitere Möglichkeit für eine Schutzgruppe für die Carboxyfunktionalität bietet die Methylgruppe.

Zunächst wird angestrebt, die beiden Schutzgruppen in zwei aufeinanderfolgenden Schritten einzuführen. Dafür wird L-Serin (**60**) durch Di-*tert*-butyldicarbonat (**35**) an der Aminofunktion geschützt.

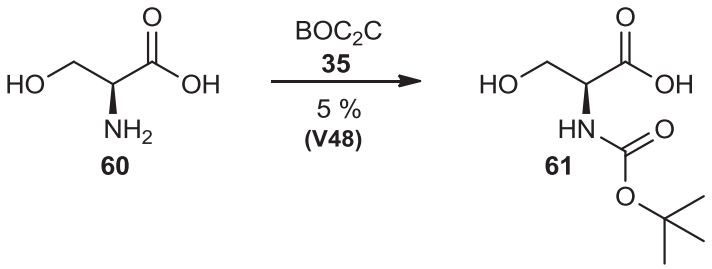


Abbildung 43: Synthese von *N*-BOC-L-Serin (**61**)

Angelehnt an die Vorschrift von *D. Sellanes et al*.[71] für ein BOC-geschütztes Thyrosinderivat wird L-Serin (**60**) durch Verwendung von Di-*tert*-butyldicarbonat (**35**) in Anwesenheit von Natriumhydroxid als Base an der Aminofunktionalität geschützt (**V48**). Die selektive Einführung der Schutzgruppe an der Aminogruppe bringt Erfolg mit sich. Problematisch ist jedoch die geringe Ausbeute am gewünschten Produkt **61**. Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Produkts erwies sich die Aufarbeitung als schwierig.

Im folgenden Schritt soll die Carboxyfunktion des *BOC*-geschützten L-Serin (**61**) verestert werden.

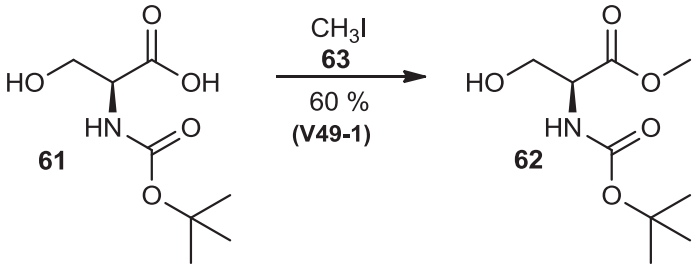


Abbildung 44: Veresterung von **61**

Nach einer Synthesevorschrift von *Y. Liu* und *R. Bittmann*[72] wird das Intermediat **61** in der Kälte durch Zugabe von Iodmethan (**63**) in Anwesenheit von Kaliumcarbonat verestert (**V49-1**). Die Ausbeute der Veresterung beträgt 60 %.

Eine alternative Syntheseroute, um Verbindung **62** zu isolieren, stellt die Umsetzung des käuflich erworbenen L-Methyl-serinat (**64**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat (**35**) dar.

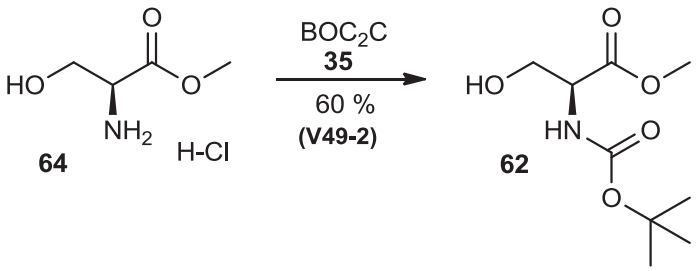


Abbildung 45: Alternativsynthese zu Verbindung **62**

In Gegenwart der Base Triethylamin wird die Aminofunktionalität des Hydrochlorids von L-Methyl-serinat (**64**) mittels Di-*tert*-butyldicarbonat (**35**) nach einer Vorschrift von *O. I. Kolodyazhnyi* und *O. O. Kolodyazhnaya*[73] mit einer 60%igen Ausbeute geschützt (**V49-2**).

In einer Synthesehvorschrift von *R. Nakashima*[74] wird die Umsetzung der Aminosäure L-Serin, welche am *N*-Terminus mit einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe versehen ist, mit *N*-(Chloromethyl)phtalimid beschrieben. Angelehnt an die Synthesevorschrift wurde versucht das käuflich erworbene Fmoc-L-Serin (**65**) mittels *N*-(Chloromethyl)phtalimid (**66**) an der Carboxygruppe zu schützen (**Abbildung 46**).

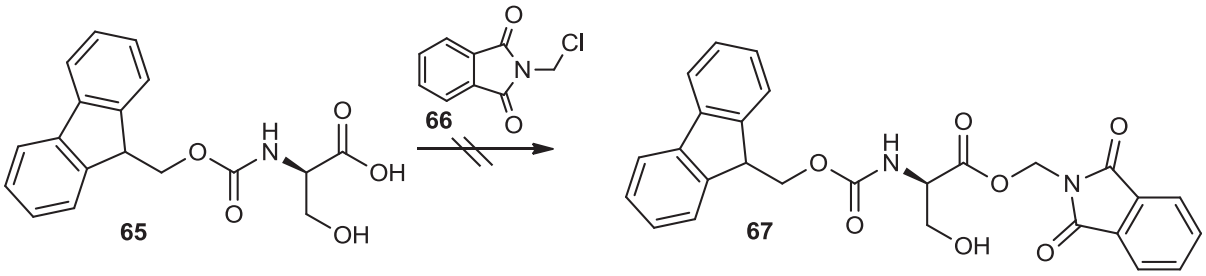


Abbildung 46: Mögliche Schützungsreaktion für die Carboxyfunktionalität von **65**

Die Carboxyfunktionalität der Aminosäure **65** durch *N*-(Chloromethyl)phtalimid (**66**) zu verestern, ergab nicht das gewünschte Produkt **67**. Die spektroskopische Untersuchung zeigt, dass keine Umsetzung stattgefunden hat. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit zeigte keinen Erfolg.

Daher wurde versucht nach einer Patentvorschrift[75] die Säurefunktionalität der Verbindung **65** alternativ mit 9-Fluorenylmethanol (**68**) zu verestern.

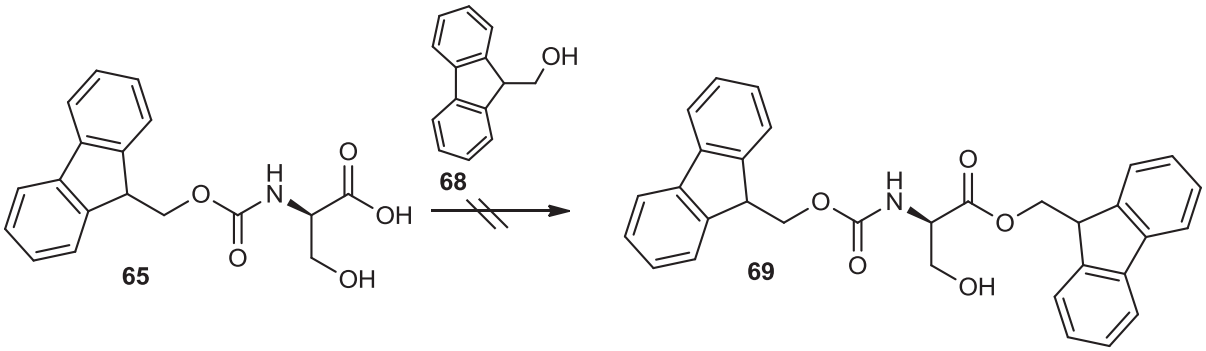


Abbildung 47: Weitere mögliche Schützungsreaktion für die Carboxyfunktionalität von **65**

In Anwesenheit von Carbonyldiimidazol soll die Verbindung **65** durch Zugabe von 9-Fluorenylmethanol (**68**) durch eine Veresterung an der Säurefunktionalität geschützt werden. Carbonyldiimidazol, auch bekannt als Stabreagenz[76], aktiviert bei der Reaktion die Säurefunktion. Auch diese Veresterungsreaktion brachte nicht den gewünschten Erfolg mit sich. Möglicherweise kommt es bei den beiden Veresterungsreaktionen zu Nebenreaktionen aufgrund der zwei reaktiven Funktionalitäten an Verbindung **65**. In der Literatur werden die Versterungsreaktionen nur für Aminosäuren beschrieben, die neben der Amino- und der Carboxyfunktionalität, keine weiteren funktionellen Gruppen aufweisen. Während der Reaktion kann es durch Deprotonierung der Carboxyfunktionalität zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit der freien Hydroxygruppe kommen. Die freie Hydroxy- und die freie Carboxygruppe mindern zusätzlich die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln, was die Reaktion zusätzlich erschwert.

Als Reagenzien für die Kopplung an einer photolabilen Schutzgruppe werden daher das synthetisierte *O*-Methyl-*N*-BOC-L-serinat (**62**) und das kommerziell erhältliche *N*-BOC-L-Ser-*Ot*Bu (**70**) in Betracht gezogen.

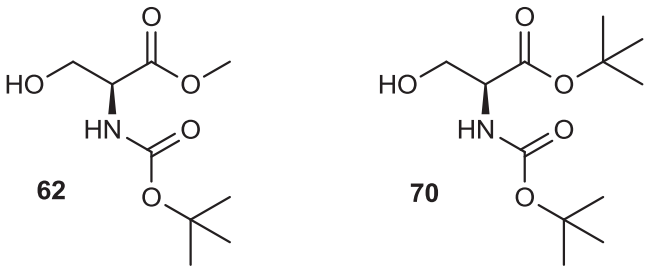
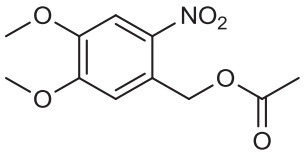
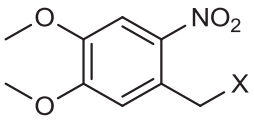


Abbildung 48: Geschützte Serinderivate für den Aufbau von *Caged Compound*-Verbindungen

3.6.4.2. Synthesen der photolabilen Schutzgruppen

Die Synthese der *Caged Compound* **6** (links abgebildet) wurde oben bereits beschrieben (**Kapitel 3.1.6.2.**). Basierend auf der Synthese zu diesem *caged* Acetat soll nun ein *caged* Serin aufgebaut werden. Bei der Synthese des *caged* Acetats **6** wurde die Nitrogruppe im letzten Schritt eingeführt. Diese Strategie hat den Vorteil, dass die Photoreaktivität erst spät ins System eingebracht wird und den Nachteil, dass Zwischenprodukte intolerant gegenüber der Bedingungen einer Nitrierung sein können. Hier soll daher eine andere Strategie verfolgt werden. Zunächst wird eine Schutzgruppe mit einer reaktiven Benzylposition aufgebaut, die im letzten Schritt an das Serin gekoppelt wird.





3.6.4.2.1. Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**)

Ausgehend von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**) lässt sich eine Vielfalt von guten Abgangsgruppen einführen. Einerseits lässt sich der Benzylalkohol von **71** mit Trichloracetonitril in Trichloracetimidiat überführen, andererseits kann die Hydroxygruppe durch ein Bromatom substituiert werden. Die beiden unterschiedlichen Abgangsgruppen bieten zwei Optionen unter unterschiedlichen Bedingungen (sauer oder basisch) die Etherbindung zum Serin aufzubauen.

Hierfür wird zunächst die Synthese der Verbindung **71** beschrieben. In der folgenden **Abbildung 49** sind zwei mögliche Syntheserouten zur Darstellung von **71** aufgeführt.

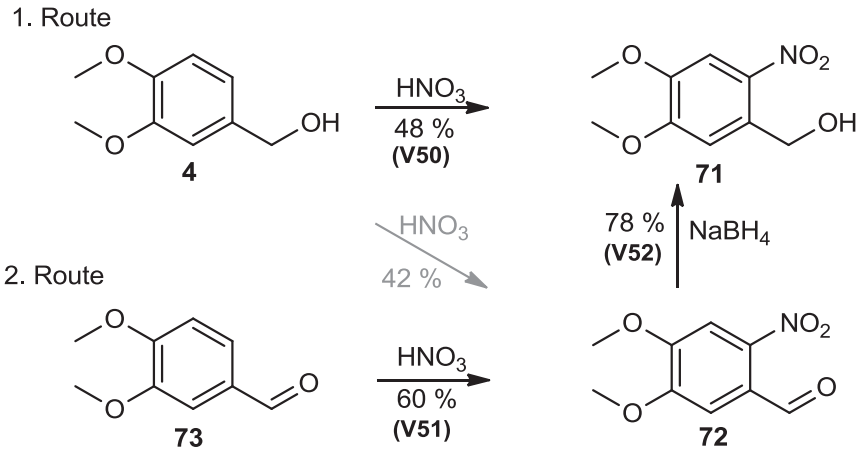


Abbildung 49: Syntheserouten zum Zielmolekül **71**

In der ersten Syntheseroute wird 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) unter Lichtausschluss nitriert. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine elektrophile Substitution. Erfolgt die Nitrierung bei 0 °C mit 70%iger Salpetersäure, wird der nitrierte Benzylakohol (**71**) mit einer Ausbeute von 48 % in Form eines gelben Feststoffes erhalten (**V50**). Durch die Verwendung von 70%iger Salpetersäure wird eine Doppelnitrierung am Aromaten unterdrückt. In späteren Versuchen gelang es jedoch nicht mehr, diese Synthese zu reproduzieren. Die NMR-spektroskopische Analyse ergab, dass der Alkohol während der Nitrierungsreaktion zum Aldehyd **72** oxidiert wurde. Offensichtlich hat die Qualität der verwendeten Salpetersäure großen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion.

Daher wird nach erfolgter Nitrierung das Intermediat **72** durch Natriumborhydrid nach einer Vorschrift von *A. Blanc* und *C. Bochet*[77] zum Alkohol **71** reduziert.

Dies legt nahe, direkt den kommerziell erhältlichen 3,4-Dimethoxybenzylaldehyd (**73**) zu nitrieren. Nach ein Synthesevorschrift von *L. Gavara*[78] wird **73** mit 70%iger Salpetersäure im kalten Milieu mit einer Ausbeute von 60 % nitriert (**V51**). Anschließend erfolgt auch hier wieder die Reduktion[77] mit Natriumborhydrid mit einer Ausbeute von 78 % zum Zielmolekül **71** (**V52**).

3.6.4.2.2. Darstellung von (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)-2,2,2-trichloracetimidat (**75**)

Die Hydroxygruppe am aromatischen System von **71** stellt keine gute Abgangsgruppe für eine Kopplungsreaktion mit einem Serinderivat dar. Aus diesem Grund wird die Hydroxygruppe in den folgenden Synthesen eine eine bessere Abgangsgruppe überführt.

Durch Zugabe von Trichloracetonitril (**74**) wird zunächst der Alkohol **71** zum Trichloracetimidat **75** umgesetzt.

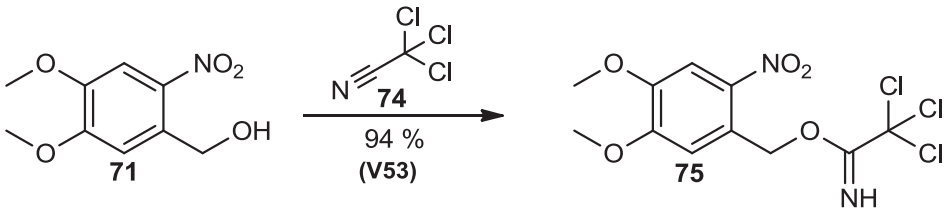


Abbildung 50: Syntheseweg zu Verbindung **75**

Das Trichloracetimidatderivat **75** wird durch eine Additionsreaktion[29] von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**) unter Lichtausschluss und Schutzgasatmosphäre mit Trichloracetonitril (**74**) erhalten (**V53**). Als Base bei dieser nucleophilen Additionsreaktion dient Triethylamin. Der hellbraune Feststoff (**75**) wird mit einer Ausbeute von 94 % erhalten. Die Verbindung **75** bietet den Ausgangspunkt unter sauren Bedingungen die Trichloracetimidatgruppe durch eine biologisch aktive Substanz zu substituieren.

3.6.4.2.3. Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylbromid (**76**)

Eine weitere Option bietet die Substitution der Hydroxygruppe durch ein Bromatom.

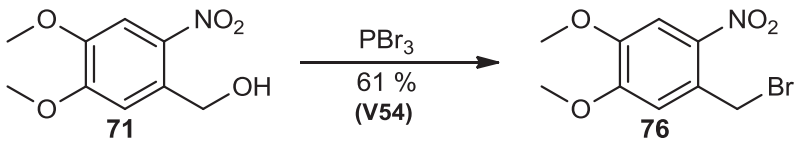


Abbildung 51: Darstellung von Verbindung **76**

Durch eine Substitutionsreaktion wird 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**) mit Phosphortribromid zu 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylbromid (**76**) umgesetzt (**V54**). Dabei wird formal die Hydroxygruppe durch Brom ersetzt, welches eine bessere Abgangsgruppe

darstellt. Das synthetisierte Produkt **76** wird mit einer Ausbeute von 61 % erhalten. Durch eine Substitutionsreaktion soll unter basischen Bedingungen Brom ausgetauscht werden.

Eine weitere Strategie um Zielverbindung **76** zu gewinnen, stellt die Chlorierungsreaktion von **4** dar.

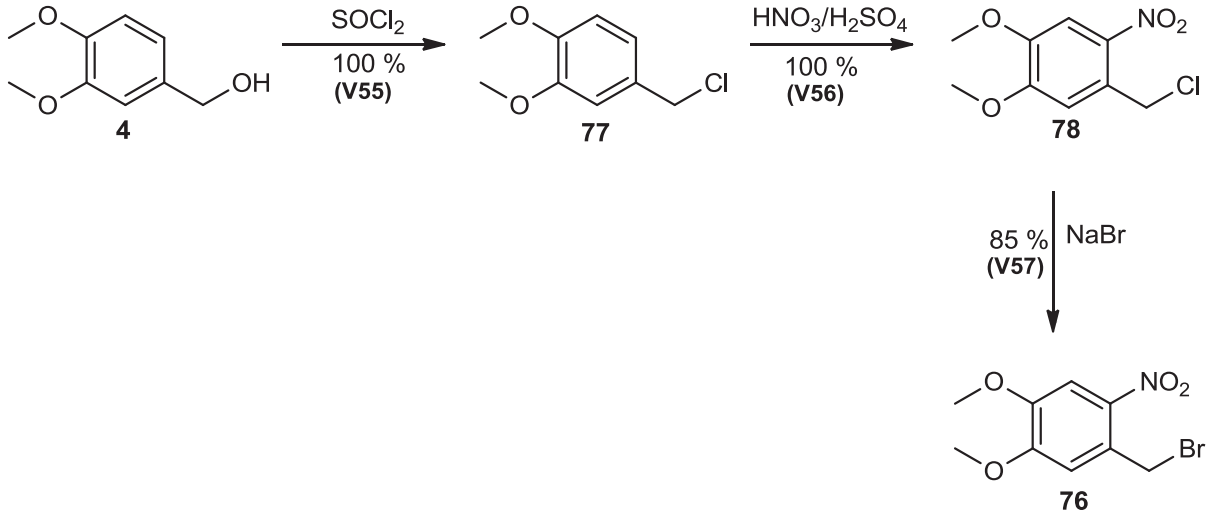


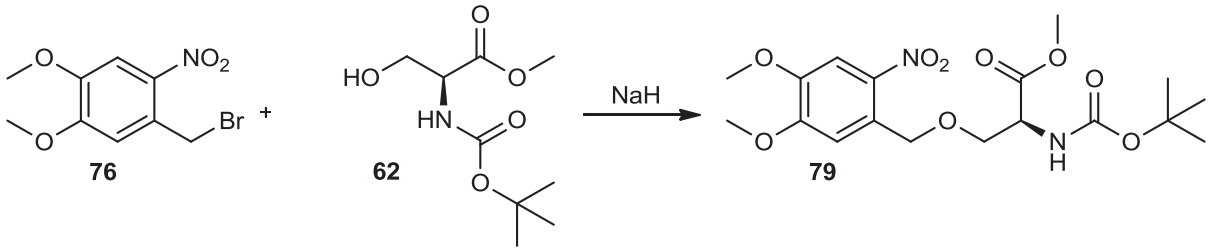
Abbildung 52: Alternativroute zur Synthese von Verbindung **76**

Zunächst wird 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) mittels Thionylchlorid chloriert. Die nach einer Patentvorschrift[79] quantitative Substitutionsreaktion ist innerhalb 30 Minuten mit einer Ausbeute von 100 % abgeschlossen (**V55**). Anschließend wird das Zwischenprodukt **77** in einem Gemisch aus Salpetersäure und Schwefelsäure mit einer 100%igen Ausbeute selektiv nitriert[80] (**V56**), da das Intermediat **77** nicht mehr oxidationsempfindlich ist. Die folgende Substitutionsreaktion, wobei formal das Chloratom durch ein Bromatom ersetzt wird, erfolgt nach einer Synthesevorschrift von *Kay*[81] mit Natriumbromid (**V57**). Die Ausbeute zur Zielverbindung **76** beträgt 86 %.

3.6.5. Kopplungsreaktionen zum *caged* Serin

3.6.5.1. Darstellung von Methyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzoxy)propanoat (**79**)

Der Kopplungsversuch mit dem synthetisierten Serinderivat (**62**) mit 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylbromid (**76**) wird im Folgenden beschrieben.



76 **62** **79**

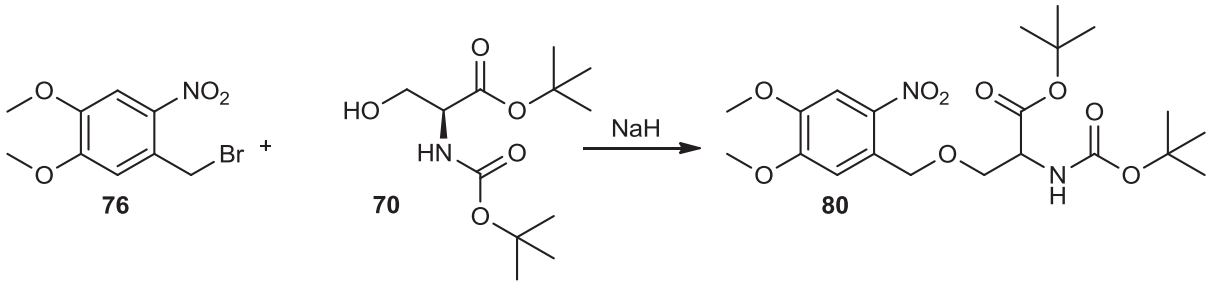
Abbildung 53: Darstellung von Verbindung **79**

Y. Konda et al.[82] beschreiben eine Kopplungsreaktion von einem Benzylalkoholderivat mit Benzylbromid unter Verwendung von Natriumhydrid. Angelehnt an diese Synthesevorschrift von *Y. Konda et al.*[82] wird die Kopplungsreaktion von **76** und **62** intendiert. Dabei wird zunächst das Serinderivat **62** mit Natriumhydrid im kalten Milieu an der Hydroxygruppe deprotoniert. Anschließend wird die Kopplungsreaktion durch Zugabe von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylbromid (**76**) initiiert. Das NMR-Spektrum vom Rohprodukt **79** zeigte neben einem erfolgreichen Kopplungsprodukt viele Verunreinigungen auf. Die säulenchromatographische Trennung brachte kein reines Produkt **79** hervor.

Daher werden im Folgenden weitere Alternativmethoden untersucht.

3.6.5.2. Darstellung von *t*-Butyl-[*N*-BOC-*O*-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-L-serinat] (**80**)

Unter denselben Reaktionsbedingungen wie zuvor beschrieben, wird die Kopplungsreaktion von dem käuflich erworbenen Serinderivat (**70**) mit 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylbromid (**76**) verfolgt.



76 **70** **80**

Abbildung 54: Syntheseplan zur Verbindung **80**

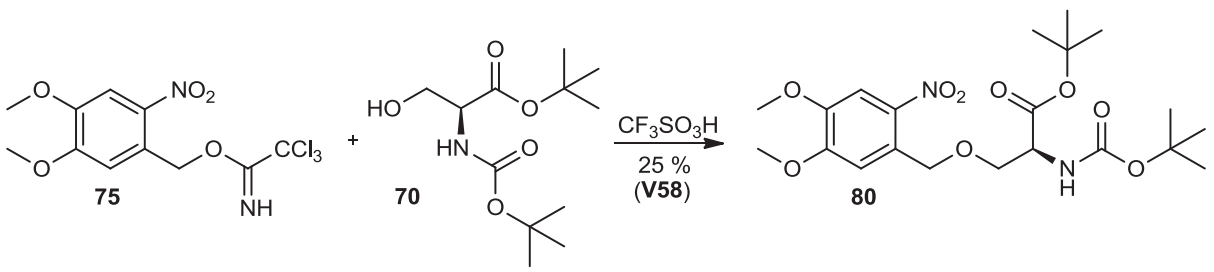
Die Kopplungsreaktion angelehnt an *Y. Konda et al*[82] gelingt auch unter Verwendung des käuflich erworbenen Serinderivat **70** nicht. Auch hier zeigt das Rohprodukt starke Verunreinigungen, welche säulenchromatographisch nicht entfernbar sind.

Auch die Kopplungsreaktion, die an eine Patentvorschrift[83], die analog mit Benzylbromid beschrieben wird, führt auch nicht mit Natriumhydrid als Base zur gewünschten Etherbildung.

Daher werden im Folgenden weitere Kopplungsstrategien unter anderen Bedingungen erprobt.

3.6.5.3. Alternativsynthese zu *t*-Butyl-[*N*-BOC-*O*-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-L-serinat] (**80**)

Die schon von *T. Lechner*[29] in seiner Dissertation angewandte überarbeite Methode zur Synthese eines *caged* Serinderivates von *W. F. Veldhuyzen*[70] wird erneut untersucht. Dafür wird das Trichloracetimidatderivat **75** mit dem Serinderivat **70** unter den analogen Bedingungen wie bei *W. F. Veldhuyzen*[70] umgesetzt.



75 **70** **80**

Abbildung 55: Alternativsynthese von Verbindung **80**

Die Synthese von **80** ist unter Verwendung des Edukts **75** erfolgreich. Dafür werden *N*-BOC-L-Ser-*Ot*Bu (**70**) und das Trichloracetimidat **75** in Lösung mit Trifluormethansulfonsäure

umgesetzt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt und die Zielverbindung **80** mit einer Ausbeute von 25 % isoliert.

3.6.5.4. Darstellung von 1-Carboxy-2-((4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)oxy)ethanaminium-2,2,2-trifluoroacetat (**81**)

Um das *caged* Serinderivat **80** in Proteinsequenzen einbauen zu können, müssen zunächst die Schutzgruppen eliminiert werden.

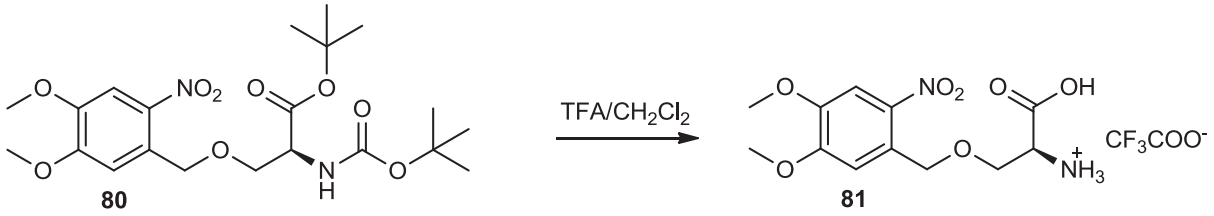


Abbildung 56: Syntheseplan für die Verbindung **81**

In einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und Dichlormethan wird zur Eliminierung der Schutzgruppen Verbindung **80** für 24 h bei 40 °C gerührt. Bei der Reaktion entsteht ein Salz, welches sich nicht in Lösung bringen lässt. Daher ist eine Aussage über die Reinheit des erhaltenen Produkts nicht möglich.

In **Abbildung 57** werden die NMR-Spektren des Trichloracetimidatderivats **75**, des käuflich erworbenen geschützten Serinderivats **70** dem Rohprodukt **81** und dem eingesetzten Edukt, das Serinderivat **80**, vergleichend abgebildet:

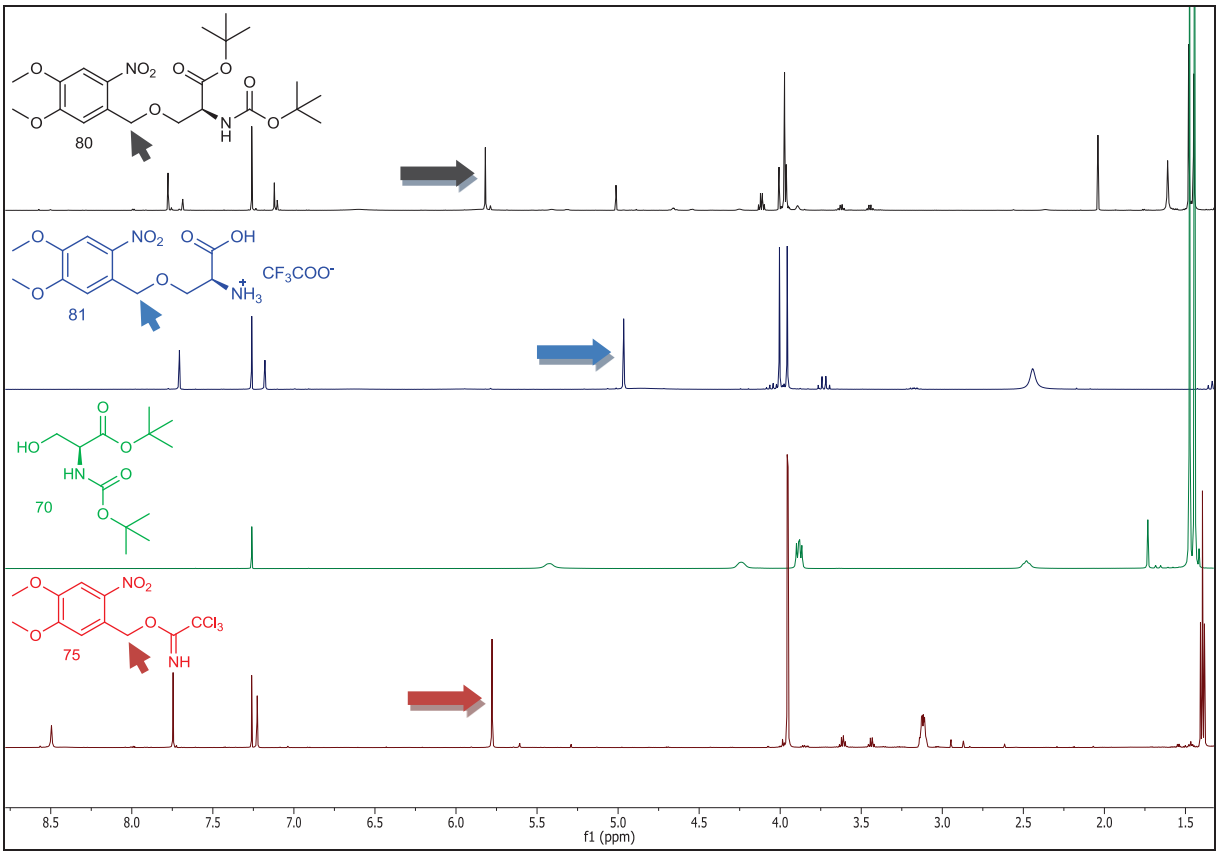
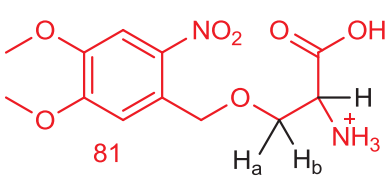


Abbildung 57: Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von **80**, **81**, **70** und **75** (gemessen in $CDCl_3$)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des isolierten Produkts (**81**) ist sofort erkennbar, dass die *tert*-Butylgruppen der Carboxy- und Aminofunktionalität, die im Bereich von 1 – 1.5 ppm auftreten, im Vergleich zu eingesetzten Eduktderivat **80** verschwunden sind. Dies ist ein Indiz für eine erfolgreiche Abspaltung der Schutzgruppen. Das Singulettsignal der Methylengruppe des aromatischen Systems hat sich vergleichend mit Verbindung **80** nach 5.02 ppm hochfeldverschoben. Im Rohprodukt **80** ist jedoch auch ein Signal bei 5.02 ppm erkennbar. Dies kann einerseits einer partiellen vorzeitigen Abspaltung der Schutzgruppen zugeordnet werden, andererseits kann sich das Signal durch die neue chemische Umgebung verschoben haben. im Vergleich ist das Signal der Methylengruppe des Edukts **75** bei 5.77 ppm



erkennbar (durch Pfeile kenntlich gemachte Signale). Diese Beobachtung deutet auf eine erfolgte Reaktion hin. Auch die beiden aromatischen Protonen der Schutzgruppe von **81** werden im Vergleich zum Edukt **75** ebenfalls hochfeldverschoben. Diese Annahmen deuten auf eine erfolgreiche Reaktion zu **81** hin. Ein Problem stellen jedoch die Protonen des Serinrestes dar. Im Spektrum des käuflich erworbenen **70** bilden die zwei diastereotop zueinander liegende Protonen H_a und H_b (links in schwarz hinterlegt) zwei ineinander verschachtelte Dublett von Dublettsignale bei 3.85 ppm. Das

weitere Proton *H* bildet ein Triplettsignal bei 2.45 ppm. Bei dem Rohprodukt **81** und dem eingesetzten Derivat **80** werden einerseits zwei Dublett von Dublettsignale bei 4.05 ppm und bei 3.75 ppm gefunden, die den beiden diastereotop Protonen zugeordnet werden können, andererseits ist ein verdecktes Triplettsignal für das weitere Proton zwischen den beiden Singulettpeaks der Dimethoxygruppen des aromatischen Systems bei 3.95 ppm zu finden. Diese Überlagerung mit den Dimethoxygruppen erschwert eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Signale. Die Signalintensitäten entsprechen daher auch nicht überall eins, so dass auch nicht von einer erfolgreichen Kopplungs-Entschützungsreaktion ausgegangen werden kann. Durch die massenspektroskopische Analyse konnten auch nur Fragmente der Moleküle nachgewiesen werden.

3.7. Weitere Synthesen

3.7.1. Darstellung von 4-Acetoxymethyl-7-methoxycumarin (**83**)

Der Arbeitskreis von *M. Gerhards* an der technischen Universität Karlsruhe studiert massen-, isomeren- und schwingungsselektive Prozesse anhand von Modellsystemen mit hochempfindlichen IR/UV- und UV/UV-Mehrfachresonanzmethoden. Mittels der kombinierten IR/UV-Spektroskopie ist es ihnen möglich die angeregten Zustände von photoreaktiven Substanzen im Hinblick auf ihre Energie, Struktur und Reaktivität zu charakterisieren.

Eine beispielhafte Modellverbindung stellt 4-Acetoxymethyl-7-methoxycumarin (**83**) dar. Daher wurde im Rahmen dieser Dissertation die Synthese von **83** realisiert und dem Arbeitskreis von *M. Gerhards* zur Verfügung gestellt.

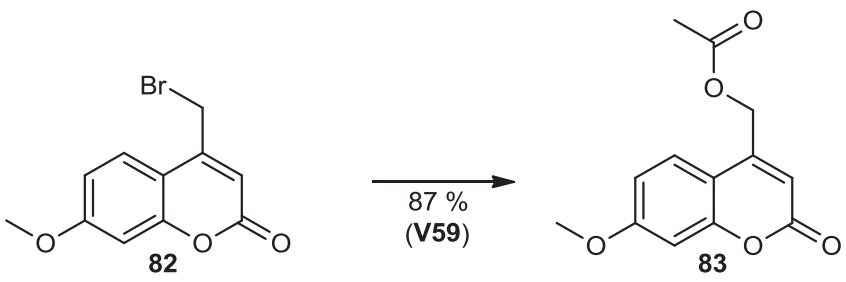


Abbildung 58: Darstellung von Zielverbindung **83**

Die Synthese von Zielverbindung **83**, wie in **Abbildung 59** dargestellt, verläuft einstufig. Ausgehend vom käuflich erworbenen 4-Brommethyl-7-methoxycumarin (**82**) erfolgt die Veresterung zu Verbindung **83** durch Natriumacetat in Essigsäureanhydrid. Die Synthese verläuft angelehnt an die Vorschrift von *T. Eckardt et al.*[84]. Die Ausbeute wurde von 71 %[84] auf 87 % gesteigert.

3.7.2. Darstellung von 1,5-Dimethylpyrimidin-2-(1H)on (**86**)

Die Arbeitsgruppe *P. Gilch* von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beschäftigt sich auf dem Gebiet der Femtosekundenspektroskopie. Durch UV-Licht kann die DNA irreversibel geschädigt werden. Die Aufklärung, wie die Schädigung bei eintretendem UV-Licht mechanistisch abläuft, ist daher ein reizvolles Gebiet. Anhand von Modellverbindungen wird die Photokinetik solcher Prozesse studiert, um neue Erkenntnisse in Bezug auf den Mechanismus zu erlangen.

Eine Modellverbindung stellt das 1,5-Dimethylpyrimidin-2-(1H)-on (**86**) dar. *G. Ryseck*[85] untersuchte die Photokinetik der Verbindung **86** in seiner Dissertation. Die Synthese von **86** wurde in dieser Arbeit angefertigt.

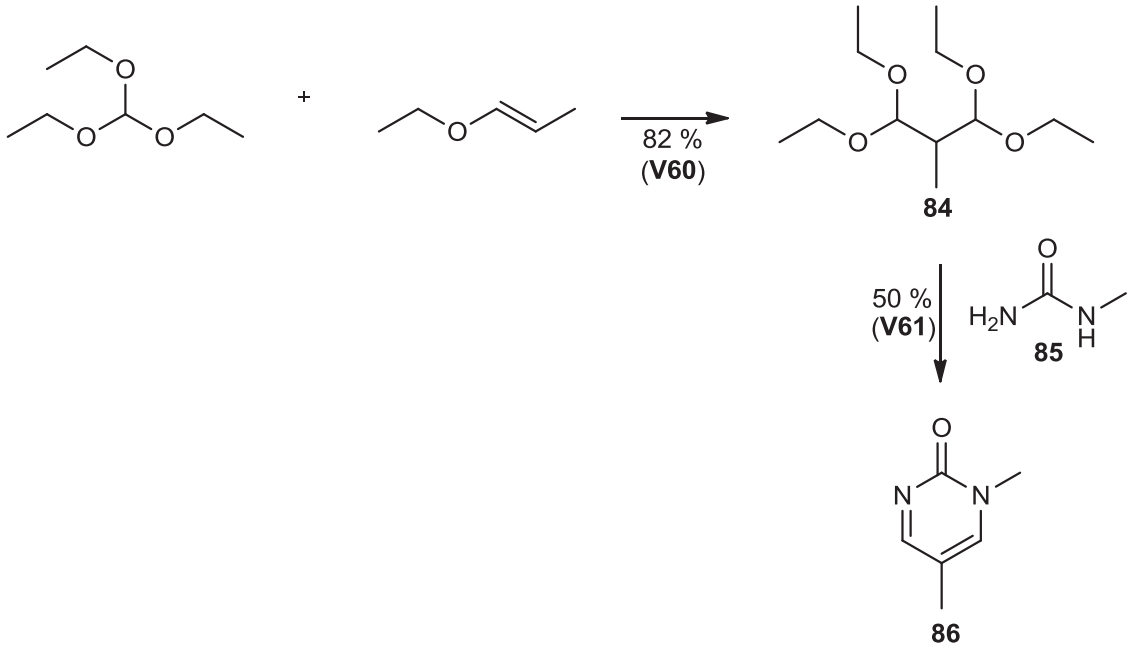


Abbildung 59: Darstellung von Zielmolekül **86**

Zunächst wird das notwendige Edukt **84** zum Aufbau des Pyrimidinonderivats **86** synthetisiert. Angelehnt an die Synthesevorschrift von *P. T. O`Sullivan et al.*[86] reagieren Triethylorthoformat und 1-Propenylether durch Zugabe von Borontrifluoretherat in einer Additionsreaktion zum Intermediat **84** (**V60**). Die Ausbeute des Etherderivats **84** bei dieser Reaktion beträgt 82 %. Anschließend wird der Ringschluss durch Zugabe von *N*-Methylharnstoff (**85**) im sauren Milieu zum Intermediat **84** initiiert (**V61**). Die Synthese erfolgt angelehnt an eine Vorschrift von *D. Brown* und *T. Lee*[87] mit eine Ausbeute von 50 %.

3.8. Bestrahlung ausgewählter photolysierbarer Verbindungen

3.8.1. Versuchsdurchführung

In diesem Kapitel wird die Untersuchung der Photolyse beschrieben. Es werden der unsensibilisierte und der sensibilisierte photochemische Abbau von modifizierten *Caged Compounds* untersucht. Dazu wird die Photolyse NMR-spektroskopisch verfolgt.

Der photolytische Abbau ist schematisch in der folgenden Reaktionsgleichung aufgeführt.

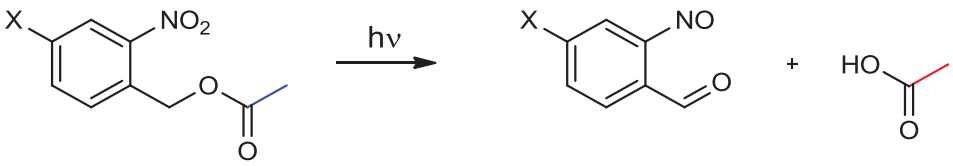


Abbildung 60: Schematische Photolysegleichung

Wie in der Reaktionsgleichung (**Abbildung 60**) erkennbar ist, wird während der Photolyse die Acetatgruppe, die an die photolabile Schutzgruppe kovalent gebunden ist, abgespalten. Durch eine Redoxreaktion werden eine Nitrosoverbindung und Essigsäure als Photolyseprodukte erhalten.

Da eine Acetatgruppe als Modell anstelle einer biologisch aktiven Verbindung eingeführt wird, lassen sich Erkenntnisse über die Photoreaktion mittels der Abspaltung dieser Abgangsgruppe gewinnen. Werden die Bestrahlungsexperimente in deuteriertem Acetonitril durchgeführt, besitzt die Methylgruppe der Acetatgruppe im ^{1}H-NMR-Spektrum einen charakteristischen Peak bei **2.130 ppm**. Demgegenüber weist die Methylgruppe der abgespaltenen Essigsäure einen charakteristischen Peak bei **1.955 ppm** auf. Erwartungsgemäß nimmt die Intensität des Signals der Methylgruppe der Acetatgruppe mit zunehmender Bestrahlungszeit ab und die des Signals der Methylgruppe der Essigsäure zu.

Zu Beginn jeder Messreihe werden Lösungen von den zu untersuchenden photolabilen Acetatderivaten mit einer 10 mM Konzentration angesetzt. Als Lösungsmittel wird, wenn nicht anders erwähnt, deuteriertes Acetonitril verwendet. Die Lösungen werden in jeder Messreihe auf 1 mM mit deuteriertem Acetonitril verdünnt. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass je höher die Konzentration der zu untersuchenden Verbindung ist, desto besser ist die Qualität des NMR-Spektrums. Demgegenüber steht die langsamere Photolyse durch eine

hohe Konzentration der zu bestrahlenden Substanz. Voruntersuchungen haben gezeigt, dass 1 mM Proben ein guter Kompromiss zwischen benötigter Messdauer und der Qualität der erhaltenen Spektren darstellen. Nachdem 0.7 ml der zu untersuchenden Probe in ein NMR-Röhrchen überführt wurden, wird für 15 min mit Stickstoff gespült. Die Proben werden unterschiedlich lang bei 385 nm mit der Bestrahlungsapparatur Atlas Photonics Lumos 43 bestrahlt und NMR-spektroskopisch untersucht. Die Bestrahlungsdauer variiert je nach Abbaugeschwindigkeit der bestrahlten Verbindung. Die Probe bei 0 min dient dabei als Referenz bei der NMR-spektroskopischen Auswertung des photochemischen Abbaus. Die Signale im aliphatischen Bereich, die einerseits der Methylgruppe der Acetatgruppe und andererseits der Methylgruppe der abgespaltenen Essigsäure zuzuordnen sind, werden analysiert.

3.8.2. Auswertung

Anhand von dem modellhaften *Caged Compound* **48** lassen sich beispielhaft die zeitliche Abnahme der Signalintensität der Methylgruppe der Acetatgruppe und die mit der Zeit zunehmende Signalintensität der Methylgruppe der Essigsäure demonstrieren.

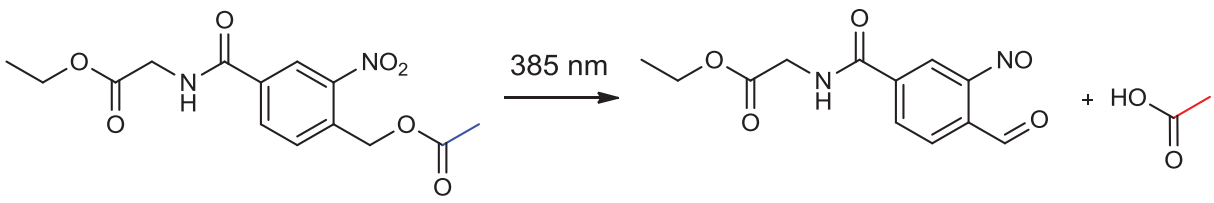


Abbildung 61: Photolysegleichung von **48**

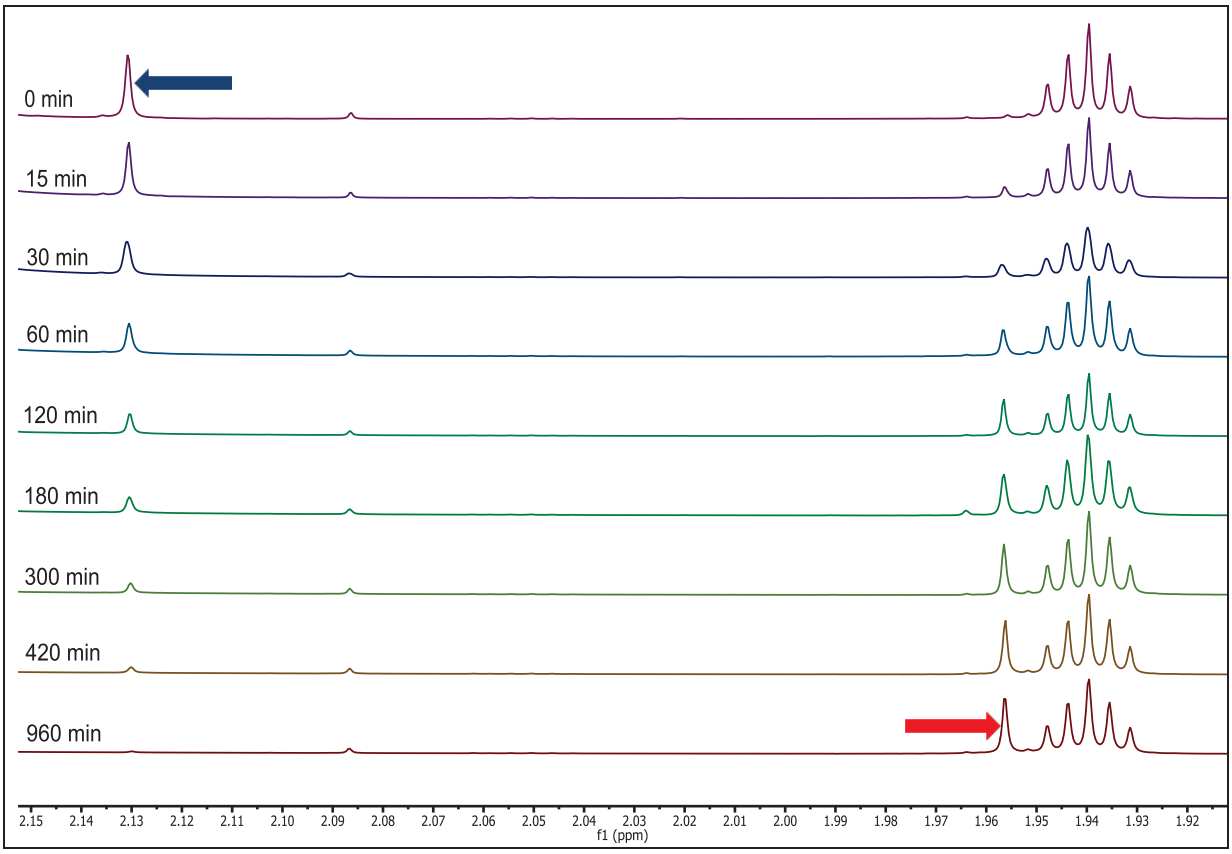


Abbildung 62: Photolytischer Abbau im ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung **48**

In **Abbildung 62** sind beispielhaft die ^{1}H-NMR-Spektren von Verbindung **48** nach verschiedenen Bestrahlungszeiten gezeigt. Mit fortlaufender Bestrahlungszeit ist der abnehmende Singulettpeak bei **2.130 ppm** der Methylgruppe der Acetatgruppe erkennbar. Das Signal ist nach 960 min (16 h) fast vollständig verschwunden. Gleichzeitig ist die Zunahme des Singulettpeaks bei **1.955 ppm** der Methylgruppe der Essigsäure ersichtlich. Als Lösungsmittel dient deuteriertes Acetonitril, welches bei **1.940 ppm** einen charakteristischen Lösungsmittelpeak aufweist.

Durch Integration des Signale bei **2.130 ppm** und **1.955 ppm** lässt sich die relative Menge an Essigsäure berechnen. Zu Beginn jeder Messreihe sollten die Intensität der Acetatgruppe bei **2.130 ppm** bei 1 und die Intensität der Essigsäure bei 0 liegen, da kein photolytischer Abbau erfolgt sein sollte. Entgegen dieser Annahme ist teilweise schon vor der Bestrahlung bei 385 nm eine geringe Freisetzung an Essigsäure erkennbar. Diese Erkenntnis wird bei der Auswertung berücksichtigt.

Die relative Menge an Essigsäure zu einem definierten Zeitpunkt wird wie folgt gerechnet:

(**1**)

$$rel.Menge\ (Essigsäure) = \frac{I\ (CH_3 - Gruppe\ der\ Essigsäure)}{I\ (CH_3 - Gruppe\ der\ Essigsäure) + I\ (CH_3 - Gruppe\ des\ Acetat)}$$

Dabei wird I als Intensität der Signale im Verhältnis zueinander im ^{1}H-NMR-Spektrum definiert.

Die errechneten Werte werden dann gegen die Zeit aufgetragen. Mittels eines mono-exponentiellen Fits der Messkurve können die Messdaten beschrieben werden.

Eine mono-exponentielle Funktion ist definiert als:

(**2**) $$f(t) = y_0 + A_1 * e^{-\frac{t}{t_1}}$$

Die 1. Ableitung einer Funktion definiert die Steigung und somit die Freisetzungs-geschwindigkeit der Essigsäure:

(**3**) $$f`(t) = -\frac{A_1}{t_1} * e^{-\frac{t}{t_1}}$$

Wird t = 0 betrachtet, wird die Freisetzungsgeschwindigkeit zu Beginn der Bestrahlung studiert. Für t = 0 wird folgende Gleichung erhalten:

(**4**) $$f`(0) = -\frac{A_1}{t_1} = m$$

Aus der Freisetzungsgeschwindigkeit f`(0) zu Beginn der Bestrahlung kann die Quanten-ausbeute ϕ erhalten werden.

3.8.3. Bestrahlungsexperimente

3.8.3.1. Photolyse der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe und deren Derivate

Zunächst wird die Photolyse der klassischen *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** im Vergleich zu den bathochromer absorbierenden Dimethoxyderivaten, der einfach nitrierte Verbindung **6** und der dinitrierte Verbindung **7**, untersucht.

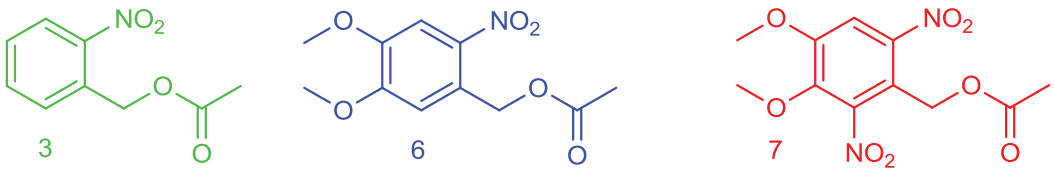


Abbildung 63: Photolysierbare Verbindungen

Anhand der UV-Spektren der drei ausgewählten Verbindungen lässt sich eine Vorhersage auf das photolytische Abbauverhalten bei einer Wellenlänge von 385 nm tätigen.

Die Extinktionskoeffizienten der drei Verbindungen bei 385 nm sind in folgender **Tabelle 1** aufgeführt und wurden aus den UV-Spektren entnommen (**Abbildung 64**).

Tabelle 1: Extinktionskoeffizienten bei 385 nm

	3	6	7
Extinktionskoeffizienten bei 385 nm [l/(mol*cm)]	**130**	**2500**	**1660**

Die Extinktionskoeffizienten von **6** und **7** bei 385 nm spiegeln die bathochrome Verschiebung der Dimethoxyverbindungen wieder. Besitzt Verbindung **3** gerade einmal einen Extinktionskoeffizienten von 130 l/(mol*cm), liegen die Extinktionskoeffizienten von **6** bei 2500 l/(mol*cm) und von **7** bei 1660 l/(mol*cm).

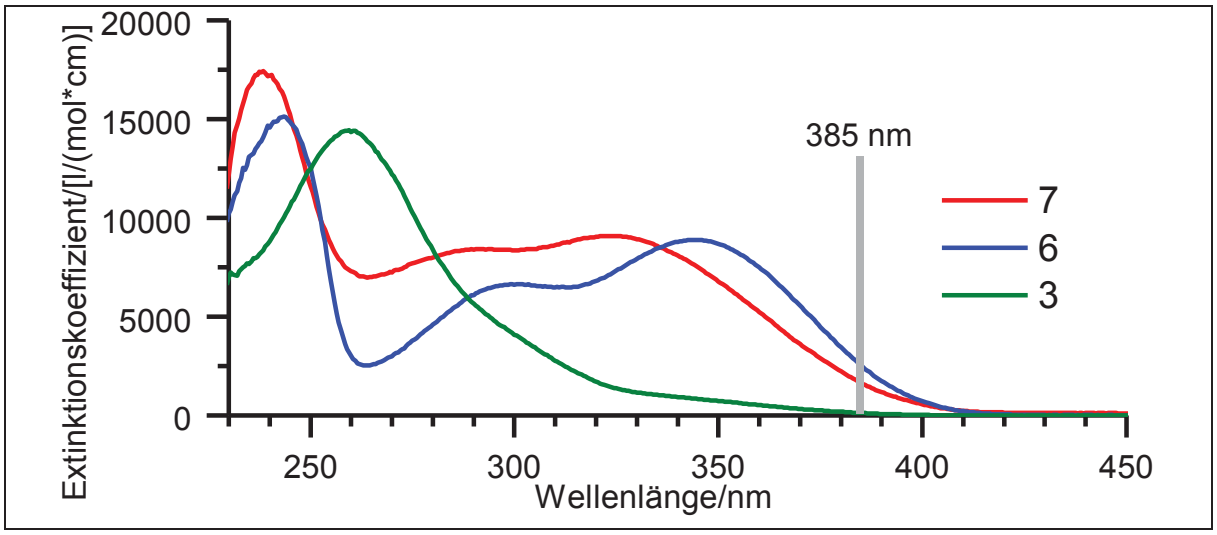


Abbildung 64: UV-Spektren der drei ausgewählten Verbindungen

In Anbetracht der UV-Spektren wird ein schneller photolytischer Abbau der Verbindungen **6** und **7** bei 385 nm erwartet. Demgegenüber soll die Photolyse der Verbindung **3** langsam ablaufen.

Anhand der UV-Spektren lassen sich die zu erwartenden einzelnen Absorbanzen berechnen.

(**5**) $$A = log\frac{I_0}{I} = \varepsilon * c * d$$

Dabei ist ε der Extinktionskoeffizient bei der Bestrahlungswellenlänge in [l/(mol*cm)], *c* die Konzentration in mol/l und *d* die Weglänge des Lichtstrahls durch die Probe in cm.

Alle zu messenden Proben besitzen eine Konzentration von 1 mM. Die Weglänge *d* ist durch den Durchmesser des NMR-Röhrchens definiert. Die verwendeten NMR-Röhrchen haben einen Durchmesser von 0.5 cm.

Um einen Eindruck über die Größenordnung der Absorbanz in Bezug auf einen kreisförmigen Korpus zu bekommen, werden im Folgenden die Absorbanzwerte A und die relativen Intensitäten I_{ab} des absorbierten Lichtes an verschiedenen Orten des NMR-Röhrchens berechnet.

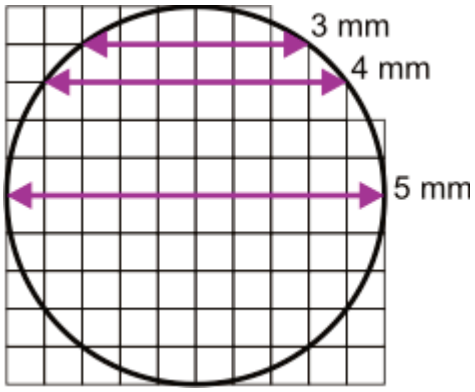


Abbildung 65: Schematischer Querschnitt eines NMR-Röhrchens

Da es sich um einen kreisförmigen Korpus handelt, nimmt die signifikante Schichtdichte in Randrichtung ab. Bei genauerer Betrachtung ist jedoch der Bereich des geringeren Durchmessers vernachlässigbar klein. Für einen Großteil des Lichtes (ca. 80 %) gelten Schichtdicken von 0.3 cm bis 0.5 cm.

Für die drei Verbindungen **7**, **6** und **3** ergeben sich daher folgende Werte:

Tabelle 2: Berechnete Werte der Absorbanzen von **7**, **6** und **3** bei verschiedenen Schichtdicken

	Absorbanz A bei 0.5 cm	**Absorbanz A bei 0.4 cm**	**Absorbanz A bei 0.3 cm**
7	0.83	0.664	0.498
6	1.25	1	0.75
3	0.065	0.052	0.039

Die Absorbanzen A bei unterschiedlichen Weglängen des Lichtes datieren schlussfolgernd eine Abnahme. Wird die Schichtdicke von 0.5 cm auf 0.3 cm reduziert, halbieren sich die berechneten Absorbanzen annähernd. Wie jedoch im Querschnitt des NMR-Röhrchen zu erkennen ist, durchquert der größte Anteil des durchtretenden Lichtes eine Weglänge von 0.5 cm. In den Bestrahlungsexperimenten wird daher auf die Absorbanz bei 0.5 cm Schichtdicke Rückschlüsse gezogen. Die auftretenden Beugungseffekte würden das Bild weiter verkomplizieren und werden aus diesem Grund in dieser Diskussion vernachlässigt.

Aus den berechneten Obergrenzen der Absorbanzen aus **Tabelle 2** lassen sich mit dem Lambert-Beer`schen-Gesetz die relativen Intensitäten I_{ab} des absorbierten Lichtes in Prozent bestimmen:

(**6**) $$\varepsilon = \log \frac{I_0}{I}$$

Daraus folgt:

(**7**) $$10^{\varepsilon} = \frac{I_0}{I}$$

(**8**) $$I_{ab} = I_0 - I$$

Tabelle 3: Berechnete Werte für die relative Intensität I_{ab} des absorbierten Lichts bei unterschiedlichen Schichtdicken

	rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.5 cm	**rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.4 cm**	**rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.3 cm**
7	85 %	79 %	68 %
6	94 %	90 %	82 %
3	14 %	11 %	9 %

In **Tabelle 3** ist die relative Intensität I_{ab} des absorbierten Lichts der einzelnen Verbindungen bei unterschiedlicher Schichtdicke aufgeführt. Wird die Obergrenze von 0.5 cm für die maximale Absorbanz akzeptiert, ist direkt ein Unterschied erkennbar. Während Verbindung **7** 85 % des Lichtes absorbiert und somit 15 % transmittiert werden, zeigt Verbindung **6** mit 94 % Absorption und 6 % Transmission ein ähnliches Verhalten. Verbindung **3** hingegen absorbiert nur 14 % des Lichtes, 86 % des Lichtes werden daher schlussfolgernd transmittiert.

Verbindungen **6** und **7** absorbieren im Vergleich zu **3** sechsmal mehr Photonen. Für das Verhalten während der Photolyse wird daher ein ähnliches Verhalten der beiden Dimethoxyderivate erwartet.

Anhand der Absorbanzen der drei Verbindungen lässt sich theoretisch der photochemische Reaktionsverlauf vorhersagen. Im Fall der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** spricht die Absorbanz $A < 0.1$ für eine Photoreaktion 1. Ordnung. Aufgrund der niedrigen Absorbanz ist es hierbei nicht relevant, ob die Photolyseprodukte bei dieser Reaktion selbst absorbieren. Die absolute Absorbanz setzt sich hier additiv zusammen.

Ist jedoch die Absorbanz $A > 1$ wird von einer Photoreaktion 0. Ordnung ausgegangen. Photoreaktionen verlaufen nach 0. Ordnung, wenn die Photolyseprodukte selbst nicht bei der gewählten Bestrahlungswellenlänge absorbieren. Absorbieren die Photolyseprodukte jedoch selbst, kommt es zu einem inneren Filter während der Photolysereaktion.

Bei Verbindungen **6** und **7** wird näherungsweise von gleichen Extinktionskoeffizienten ε für die Edukte und Produkte ($\varepsilon_P \approx \varepsilon_E$) ausgegangen. Daher wird auch hier annähernd eine Photoreaktion 1. Ordnung erwartet.

Zunächst wird die Photolysereaktion in deuteriertem Acetonitril der *Caged Compounds* **3**, **6** und **7** bei 385 nm untersucht.

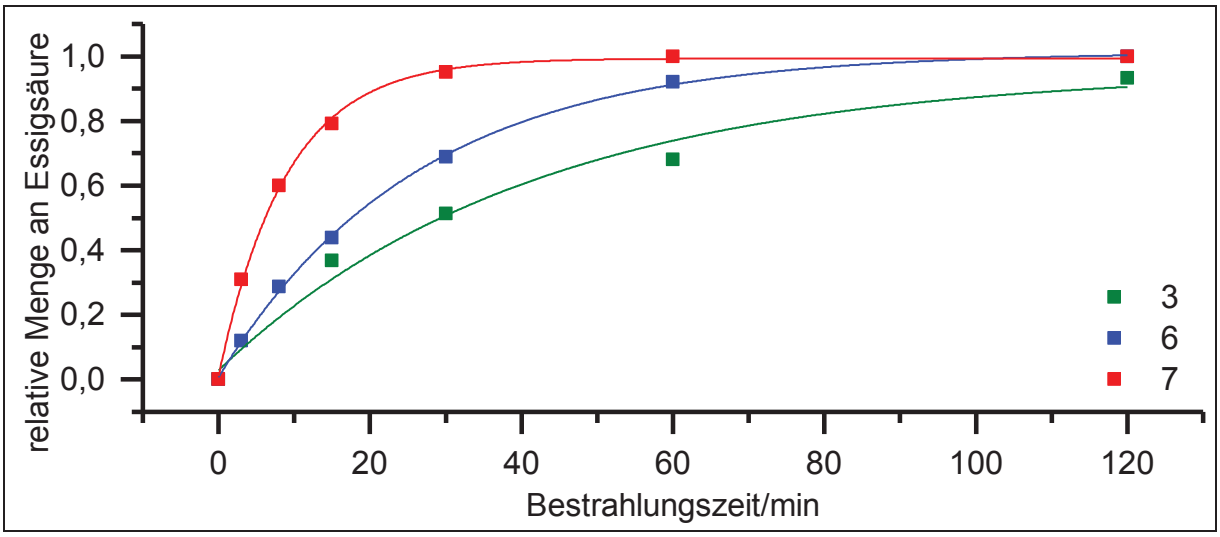
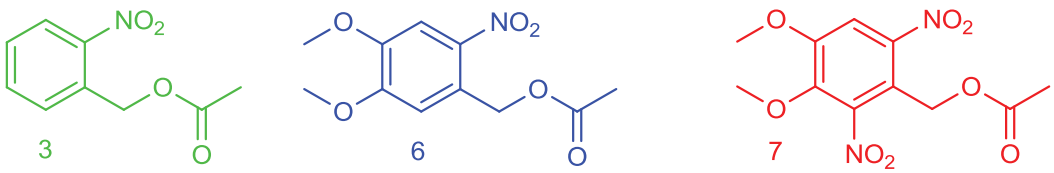


Abbildung 66: Auftragung der relativen Menge an Essigsäure von **7**, **6** und **3**



In **Abbildung 66** sind die Messdaten für alle drei Substanzen bei einer Bestrahlungswellenlänge von 385 nm aufgetragen.

Aus dem Graphen lässt sich direkt der Unterschied zwischen der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**3**) und den modifizierten Derivaten **6** und **7** erkennen. Der photolytische Abbau von **7** ist nach 30 Minuten schon zu 96 %, nach 60 Minuten zu 100 % erfolgt. Im Vergleich dazu ist Verbindung **6** nach 30 Minuten zu 78 % umgesetzt, nach 60 Minuten 94 %. Nach 30 Minuten sind bei Verbindung **3** gerade einmal 50 % Photolyseprodukt zu beobachten, nach 60 Minuten 72 %. Bei einer Wellenlänge von 385 nm kommt es bei Verbindung **3** erst nach 120 Minuten zu einer nahezu vollständigen Freisetzung der Essigsäure.

Aus dem mono-exponentiellen Fit werden die Werte A_1 und t_1 erhalten. Durch Einsetzen der beiden Werte in Gleichung (**4**) wird die Steigung m, also die relative Umsatzgeschwindigkeit f`(0) zu Beginn der Bestrahlung berechnet.

Bei der Photolysereaktion der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe und deren Derivate ist zu Beginn der Photolyse teilweise schon freigesetzte Essigsäure im NMR-Spektrum erkennbar. Um diese Tatsache zu berücksichtigen, wird eine Korrekturrechnung gemacht. Die relative Menge an Essigsäure wird wie folgt bestimmt:

(**9**) $$I_{rel}^{Kor} = \frac{(I_{rel} - I_0)}{(1 - I_0)}$$

Dabei stellt I_{rel}^{Kor} den korrigierten Wert für die Intensität des Signals der Methylgruppe der Essigsäure dar. Durch Bildung des Quotienten wird die schon vor der Bestrahlung freigesetzte Essigsäure bei der graphischen Auftragung berücksichtigt.

Tabelle 4: Messdaten der Photolyse von **7**, **6** und **3**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
7	0.9977	0.993405	-0.994318	8.94213	$111*10^{-3}$
6	0.99896	1.01306	-1.00867	26.0776	$39*10^{-3}$
3	0.99099	1.08254	-0.91541	65.5122	$17*10^{-3}$

Aus den Messdaten der Photolyse der drei ausgewählten Verbindungen zeigt sich, dass die Umsatzgeschwindigkeit zu Beginn der Photolysereaktion für das Dimethoxyderivat **6** 2.3mal so hoch ist, wie für *o*-Nitrobenzylacetat (**3**). Werden die relativen Intensitäten (I_{ab}) durchschnittlich bei den unterschiedlichen Schichtdicken betrachtet absorbiert das mononitrierte Dimethoxyderivat **6** 8mal mehr Licht als Verbindung **3**. Demgegenüber steht die 2.3mal schnellere Reaktion. Im Verhältnis gesehen, lässt sich eine 0.3fache Quantenausbeute ϕ für das Derivat **6** bezogen auf die der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** abschätzen.

Verglichen mit Verbindung **3** reagiert das doppelt nitrierte Derivat **7** sogar 6.5mal schneller. So zeigt auch die dinitrierte Verbindung **7** eine dreimal schnellere Umsatzgeschwindigkeit als das einfach nitrierte Dimethoxyderivat **6**. Dieser Vergleich bestätigt die hohe Photolyseempfindlichkeit doppelt nitrierter Verbindungen. Wird auch hier die 7mal höhere Absorption von Licht des dinitrierten Derivat **7** mit der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** im Vergleich zur 6.5mal schnelleren Reaktion betrachtet, lässt sich eine annähernd gleiche Quantenausbeute ϕ für Verbindung **7** abschätzen.

3.8.3.2. Sensibilisierte Bestrahlung der *o*-Nitrobenzyl-schutzgruppe und deren Derivate

Im vorherigen Kapitel wurde schon gezeigt, dass sich Dimethoxyverbindungen, einerseits das einfach nitrierte Derivat **6**, andererseits das dinitrierte Derivat **7**, bei einer Wellenlänge von 385 nm effizient photolysieren lassen. Die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**3**) photolysiert bei 385 nm deutlich langsamer.

Aus Untersuchungen zum Photolysemechanismus der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (siehe **Kapitel 3.1.5.**) ist bekannt, dass die Produktbildung der Photolysereaktion sowohl direkt aus dem Singulettzustand, als auch vom Triplettzustand des Edukts erfolgen kann.

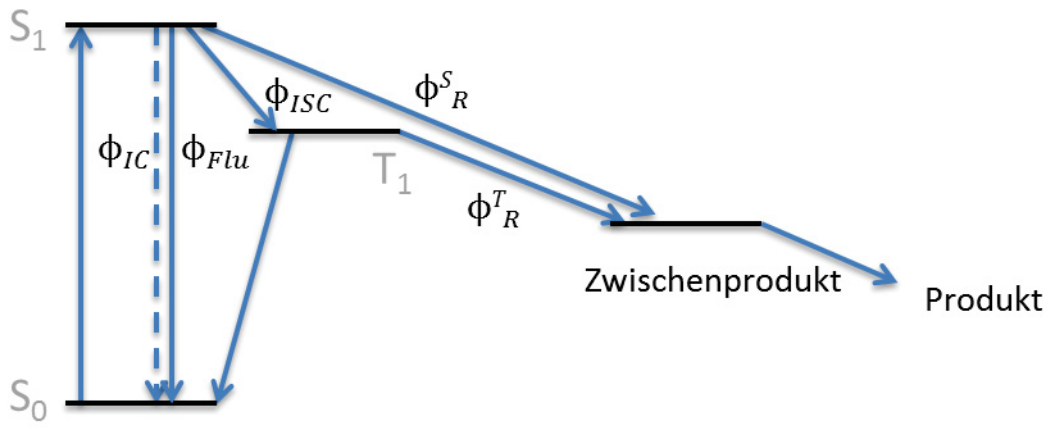


Abbildung 67: Schematische Darstellung der möglichen Prozesse, die ein angeregtes Molekül durchlaufen kann

Messungen von *P. Gilch* und *K.Schaper*[23] haben ergeben, dass sich die Quantenausbeute ϕ bei der Photolysereaktion von *o*-Nitrobenzylacetat in Acetonitril aus zwei Summanden zusammensetzt. So reagieren einerseits 5 % der angeregten Moleküle aus dem S_1-Zustand zum Zwischenprodukt (ϕ_R^S), andererseits kommt es zu einem Übergang vom S_1- zum T_1-Zustand (ISC = Intersystem Crossing), aus dem ebenfalls 5 % zum Zwischenprodukt reagieren (ϕ_R^T). Die in Summe 10 % angeregten Intermediate reagieren dann zu den photolytischen Produkten.

Die Gesamtquantenausbeute für alle Prozesse setzt sich aus der Summe der einzelnen Quantenausbeuten zusammen:

(**10**) $$\phi^{ges} = \phi_R^S + \phi_{ISC} + \phi_{IC} + \phi_{Flu} = 1$$

Hierbei stellt ϕ_R^S die Quantenausbeute für die Reaktion zum Zwischenprodukt aus dem S_1-Zustand, ϕ_{ISC} die Quantenausbeute, die aus dem angeregten S_1-Zustand durch Intersystem-Crossing in den T_1-Zustand hervorgeht, ϕ_{IC} die Quantenausbeute, die durch Internal Conversion als strahlungslose Desaktivierung entsteht und ϕ_{Flu} die Quantenausbeute, die aus der Reaktion aus dem S_1-Zustand in Form von Fluoreszenz entsteht, dar.

Daher wird die Gesamtquantenausbeute (ϕ_R^{Tot}) für die Reaktion zu den photolytischen Produkten als Summe der Quantenausbeuten aus den Reaktionen der beiden angeregten Zuständen ϕ_R^S und $\phi_R^{T,ges}$ definiert:

(**11**) $$\phi_R^{Tot} = \phi_R^S + \phi_R^{T,ges} = 10\ \%$$

Die Quantenausbeute $\phi_R^{T,ges}$ aus dem angeregten Triplettzustand setzt sich hierbei aus zwei Faktoren zusammen:

(**12**) $$\phi_R^{T,ges} = \phi_{ISC} * \phi_R^T = 5\ \%$$

Die Gesamtquantenausbeute aus dem angeregten T_1-Zustand $\phi_R^{T,ges}$ ist als Produkt der Quantenausbeute, die durch Intersystem-Crossing ϕ_{ISC} hervorgeht, und der Quantenausbeute ϕ_R^T definiert. Anhand der schematischen Darstellung der möglichen Prozesse, die ein angeregtes Molekül durchlaufen kann (**Abbildung 67**) ist erkennbar, dass nicht 100 % der angeregten Photonen vom S_1- in den T_1-Zustand wechseln. Aus den Messungen von *K.Schaper* und *P. Gilch* geht hervor, dass nur 5 % aller angeregten Moleküle aus dem angeregten T_1-Zustand zum Zwischenprodukt reagieren. *K. Schaper* entwickelte ein kinetisches Modell, indem er den prozentualen Anteil der Quantenausbeute für die Reaktion zum Zwischenprodukt aus dem T_1-Zustand berechnete. Dabei erfolgt die Reaktion aus dem T_1-Zustand ϕ_R^T zu den photolytischen Produkten zu 20 – 25 %. Schlussfolgernd durchleben nur rund 1/4 der angeregten Photonen durch Intersystem-Crossing einen Übergang vom S_1-Zustand in den T_1-Zustand, die dann weiter zu den Photolyseprodukten reagieren.

Aus dieser Tatsache ergibt sich die Möglichkeit durch Zugabe von Triplettsensibilisatoren die Effektivität der Reaktion des *o*-Nitrobenzylacetats (**3**) aus dem T_1-Zustand zu den Photolyseprodukten zu steigern. Durch Zugabe eines Sensibilisators soll der Triplettzustand des *o*-Nitrobenzylacetats (**3**) populiert werden. Der Sensibilisator fungiert als Antenne und wird in den Triplettzustand angehoben. Von dort aus wird die Energie in den T_1-Zustand des

o-Nitrobenzylacetats übertragen. Als Resultat wird eine effizientere Freisetzung der Essigsäure erwartet.

D. Maydt[6] und *B. Bier*[7] untersuchten bereits in ihren Dissertationen photolytische Eigenschaften von ausgewählten *Caged Compounds* mittels HPLC-Messungen. Durch Verwendung von Sensibilisatoren konnten sie die Reaktionsgeschwindigkeit des photochemischen Abbaus bereits deutlich steigern. Da sich Thioxanthonderivate als optimale Sensibilisatoren herausstellten, wird auch in diesen sensibilisierten Bestrahlungsversuchen diese Substanzklasse verwendet.

Als Sensibilisator wird ein Derivat (**38**) des Thioxanthons verwendet. Die Verbindung **38** ist aufgrund der Seitenkette gut in Acetonitril löslich.

Darüber hinaus stellt die Seitenkette ein Modell für einen Linker zum Aufbau von Bichromophoren dar. Im Folgenden werden die Ergebnisse der sensibilisierten Bestrahlungsexperimente präsentiert.

In **Abbildung 68** ist zunächst das Absorptionsspektrum des verwendeten Sensibilisators **38** und des o-Nitrobenzylacetats (**3**) in Acetonitril dargestellt.

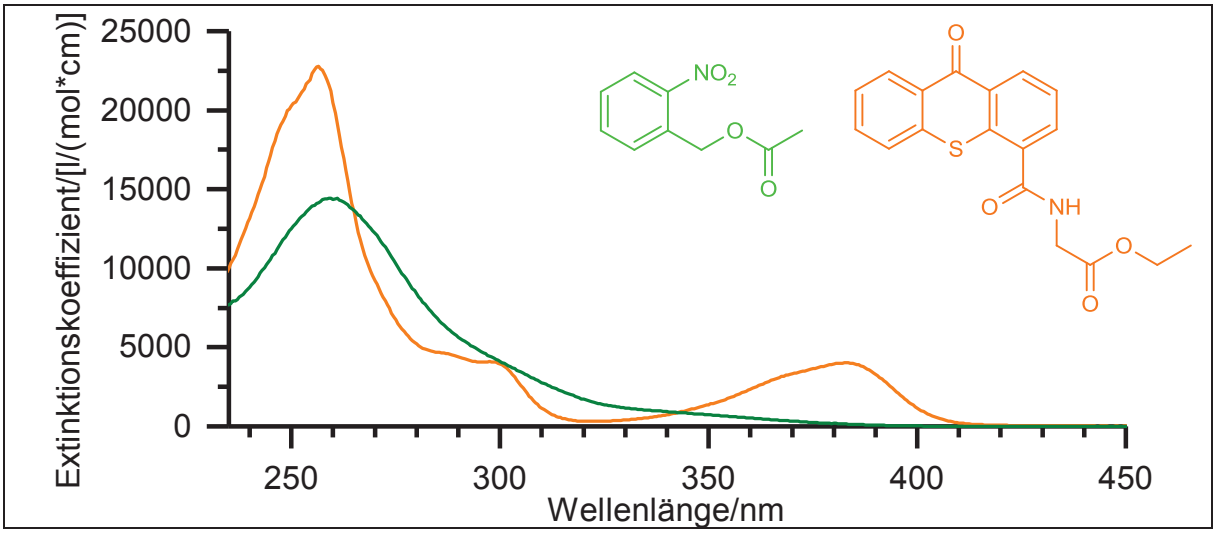


Abbildung 68: UV-Spektrum von **3** und dem Sensibilisator **38** (gemessen in Acetonitril)

Aus dem UV-Spektrum des Sensibilisators **38** ist ein Absorptionsmaximum bei 383 nm erkennbar. Der Extinktionskoeffizient ε für **38** bei 385 nm ist 4000 l/(mol*cm). Daraus lässt sich der Wert für die Absorbanz des Sensibilisators berechnen.

Tabelle 5: Berechnete Absorbanzen des Sensibilisators und **3**

	Absorbanz A bei 0.5 cm Schichtdicke
Sens	1.98
3	0.065

Der Sensibilisator **38** zeigt bei 385 nm einen 33mal höheren Wert für die Absorbanz als *o*-Nitrobenzylacetat (**3**). Die Gesamtarbsorbanz beider Substanzen ist also 2.045. Aus den berechneten Absorbanzen ist die relative Intensität I_{ab} des absorbierten Lichtes bei einer Obergrenze der Schichtdicke von 0.5 cm bestimmbar.

Tabelle 6: Relative Intensitäten I_{ab} des absorbierten Lichts bei einer Schichtdicke von 0.5 cm

	rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.5 cm
Sens	99 %
3	14 %
Sens & 3	99 %
Sens in (Sens & 3)	96 %
3 in (Sens & 3)	3 %

Die relative Intensität I_{ab} des Sensibilisators bei 385 nm beträgt 99 %. Es werden folglich 99 % des durchtretenden Lichtes vom Sensibilisator absorbiert und nur 1 % des Lichtes transmittiert. In Bezug auf die Gesamtabsorbanz des Sensibilisators **38** und des o-Nitrobenzylacetats (**3**) mit einem Wert von 2.04 werden 99 % des durchtretenden Lichtes absorbiert und 1 % schlussfolgernd transmittiert. Es werden folglich 6.5mal mehr Photonen durch Anwesenheit des Sensibilisators **38** absorbiert. Die relativen Intensitäten der Absorption werden zu 96 % den Sensibilisatormolekülen zugeordnet und 3 % der *Caged Compounds*.

Diese Gegebenheit sollte eine Steigerung der Effizienz bei der Photolyse zur Folge haben. In den nachkommenden Messreihen wird diese These überprüft.

3.8.3.2.1. Sensibilisierte Bestrahlung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)

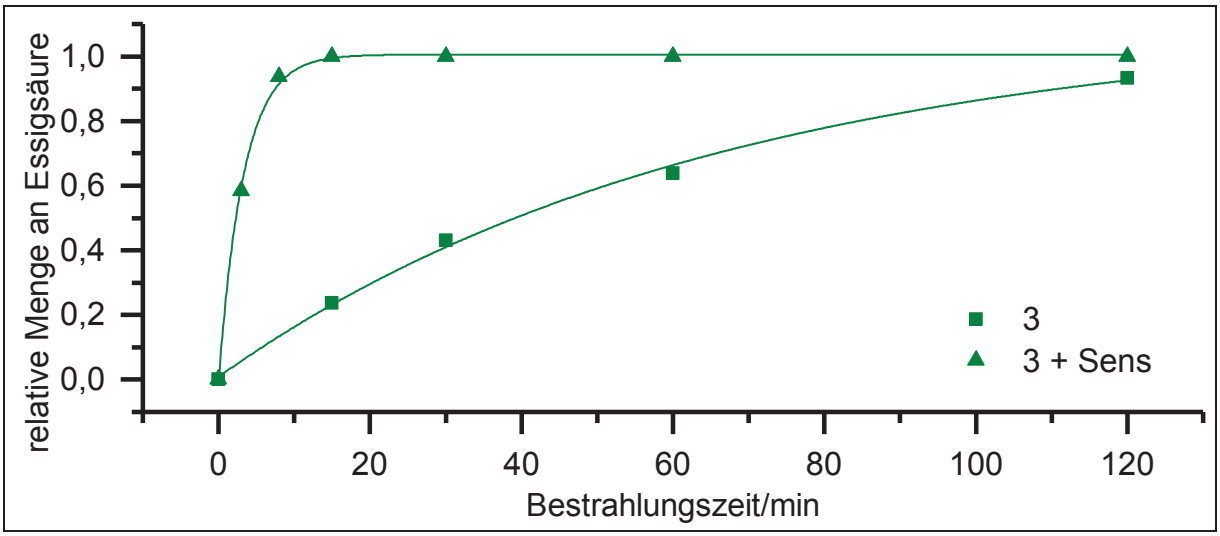
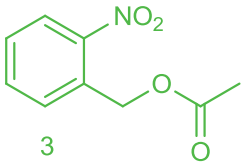


Abbildung 69: Sensibilisierte Bestrahlung von **3**



Aus der graphischen Darstellung (**Abbildung 69**) lässt sich direkt die schnellere Photolyse der *Caged Compound*-Verbindung **3** in Gegenwart des Sensibilisators **38** erkennen. Durch Anwesenheit des Sensibilisators wird die Essigsäure bereits nach 15 Minuten vollständig freigesetzt. Demgegenüber steht eine Freisetzung von 38 % an Essigsäure in Abwesenheit des Sensibilisators nach 15 Minuten. Bei *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) ohne Zusatz dauert die komplette Freisetzung der Essigsäure 120 Minuten. Durch die Anwesenheit eines Sensibilisators wird die zeitliche Dauer der Freisetzung der Essigsäure auf 1/8 gesenkt. Diese Tatsache spiegelt sich auch in den relativen Umsatzgeschwindigkeiten wider (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **3**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	$f`(0)/s^{-1}$
3	0.99099	1.10072	-1.11682	65.5141	$17*10^{-3}$
3:Sens (1:1)	0.99826	1.0056	-1.00434	3.31553	$303*10^{-3}$

Durch Anwesenheit eines Sensibilisators wird die relative Umsatzgeschwindigkeit zu Beginn der Photolyse um das 18fache erhöht, obwohl nur 7mal mehr Licht absorbiert wird.

Für die prozentuale Absorbanz (pA_{cc}) der *Caged Compound*-Verbindung gilt bei der sensibilisierten Bestrahlung folgende Gleichung:

(**13**)
$$pA_{CC} = \frac{\varepsilon_{CC} * c_{CC} * d}{\varepsilon_{CC} * c_{CC} * d + \varepsilon_{Sens} * c_{Sens} * d}$$

Da bei allen Messreihen die Konzentration der *Caged Compounds*, als auch des Sensibilisators, mit 1 mM gleich bleibt und die Obergrenze der Weglänge durch die bestrahlte Probe 0.5 cm ist, kann die Gleichung folgenderweise vereinfacht werden:

(**14**)
$$pA_{CC} = \frac{\varepsilon_{CC}}{\varepsilon_{CC} + \varepsilon_{Sens}}$$

Für die sensibilisierte Bestrahlung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) bedeutet dies, dass die prozentuale Absorbanz der *Caged-Compound*-Verbindung **3** bei der sensibilisierten Bestrahlung gerade einmal bei 3 % liegt. Im Vergleich liegt die prozentuale Absorbanz bei einer unsensibilisierten Bestrahlung bei 14 %. Durch einen inneren Filter wird die Absorption des *o*-Nitrobenzylacetats um den Faktor 4 reduziert. Wäre der Sensibilisator nicht fähig, Energie zu übertragen, sollte die relative Umsatzgeschwindigkeit f`(0) zu Beginn der Photolyse auf 1/4 sinken.

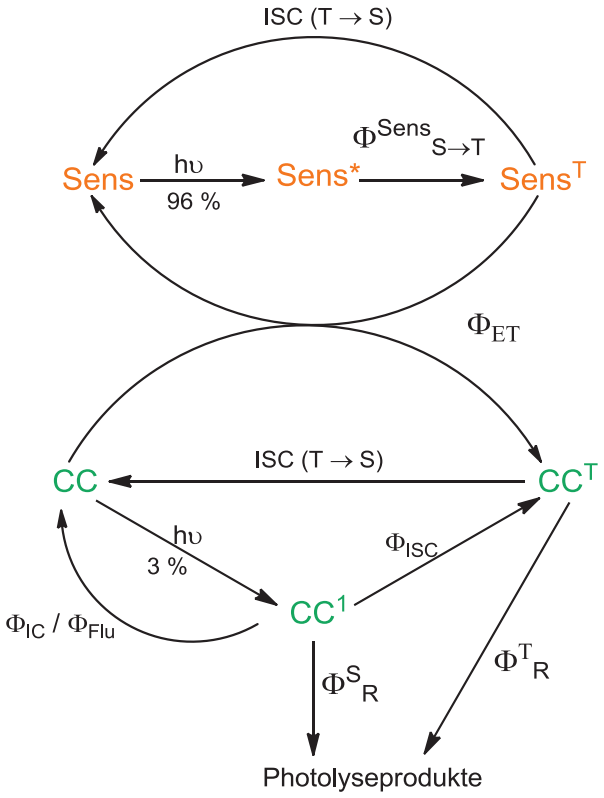


Abbildung 70: Energieübertragungsmodell zwischen *Caged Compound* **3** und Sensibilisator

Die prozentuale Absorbanz des *Caged Compounds* beträgt bei der sensibilisierten Bestrahlung nur noch 3 % und wird daher bei der Gesamtquantenausbeute der Photolysereaktion in Gegenwart eines Sensibilisators nicht berücksichtigt.

Bei der unsensibilisierten Reaktion ergibt sich wie im vorherigen Kapitel schon erläutert, eine Gesamtquantenausbeute von:

(**15**) $$\phi_R^{Tot} = \phi_R^S + \phi_R^{T,ges} = 10\ \%$$

Aus dem Modell der Energieübertragung (**Abbildung 70**) geht hervor, dass 96 % der Photonen Sensibilisatormoleküle während der Bestrahlung anregen. Nur 3 % der Photonen regen *Caged Compounds* an. Aus diesem Grund kann bei der Bestimmung der Gesamtquantenausbeute ϕ der Photoreaktion die Quantenausbeute ϕ_R^{Tot} aus Gleichung (**15**) bei der sensibilisierten Bestrahlung vernachlässigt werden. Die Gesamtquantenausbeute der sensibilisierten Photolysereaktion ϕ_R^{Sens} setzt sich daher als Produkt wie folgt zusammen:

(**16**) $$\phi_R^{Sens} = \phi_{S\to T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T$$

Die Gesamtquantenausbeute ϕ_R^{Sens} der sensibilisierten photolytischen Reaktion der *Caged Compounds* zu den Photolyseprodukten wird als Produkt der drei Quantenausbeuten für $\phi_{S\to T}^{Sens}$, ϕ_{ET} und ϕ_R^T definiert. Für die Quantenausbeute $\phi_{S\to T}^{Sens}$, die durch Intersystem-Crossing den Übergang der angeregten Sensibilisatormoleküle vom S_1-Zustand in den T_1-Zustand beschreibt, ist bekannt, dass diese nahe 100 % liegt[88]. Aus dem angeregten T_1-Zustand wird die Energie auf das *Caged Compound* übertragen. Dieser Energietransfer wird durch die Quantenausbeute ϕ_{ET} illustriert. Das angeregte *Caged Compound* reagiert dann mit einer 20 – 25%igen Wahrscheinlichkeit zum Photolyseprodukt. Die Quantenausbeute ϕ_R^T umschreibt diese Reaktion. Wird nun davon ausgegangen, dass die Quantenausbeute $\phi_{S\to T}^{Sens}$ für die Anregungsreaktion der Sensibilisatormoleküle in den T_1-Zustand 100 % beträgt, die Quantenausbeute ϕ_R^T für die Reaktion der im T_1-Zustand befindlichen angeregten *Caged Compound* zu den Photolyseprodukten 20 – 25 % ist und die Gesamtquantenausbeute ϕ_R^{Sens} annähernd 20 - 25 %, ist die Quantenausbeute der Energietransferreaktion ϕ_{ET} folglich ebenfalls 100 %:

(**17**) $$\phi_R^{Sens} = \phi_{S\to T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T$$

$$\Rightarrow 20 - 25\ \% = 100\ \% * \phi_{ET} * 20 - 25\ \%$$

Die Energietransferreaktion richtet sich hier nach der räumlichen Nähe des Sensibilisators und dem *Caged Compound* und kann, wie in **Kapitel 3.2.2.1.2.1.** schon kurz erläutert, durch den Dexter-Mechanismus beschrieben werden.

Nach dem Dexter-Mechanismus überträgt der Donor (Sensibilisator) ein energetisch angeregtes Elektron auf den Akzeptor (*Caged Compound*). Der Akzeptor wiederum übergibt ein nicht angeregtes Elektron zurück auf den Donor. Unausweichlich müssen daher die Orbitale von Donor und Akzeptor lokal überlappen. Der Energietransfer fällt exponentiell mit dem Abstand ab. Ist die Energietransferkonstante k_{ET} hoch, ist folglich auch die Quantenausbeute für den Energietransfer ϕ_{ET} hoch. Für die Energietransferkonstante k_{ET} ergibt sich daher:

(**18**) $$k_{ET} = k_{Dexter} = KJe^{\frac{-2R_{DA}}{L}}$$

Die räumliche Anordnung ist beim Dexter-Energietransfer bedeutend. Sie wird durch die spezifische Orbitalwechselwirkung *K* beschrieben. Das spektrale Überlappungsintegral *J* stellt eine weitere Voraussetzung für die Energieübertragung dar. Aus diesem Grund ist eine räumliche Nähe beider Moleküle für einen effektiven Energietransfer unabdingbar.

Wird die Gesamtquantenausbeute auch in Bezug auf den Anteil der *Caged Compound*-Moleküle, die einerseits aus dem S_1-Zustand und andererseits durch ISC vom S_1- in den T_1-Zustand wechseln und ebenfalls zu Photolyseprodukten reagieren, betrachtet, ergibt sich folgende totale additive Quantenausbeute:

(**19**) $$\phi_{Total} = 0.96 * \phi_R^T + 0.03 * (\phi_R^S + \phi_R^{T,ges})$$

Aus der Gleichung lässt sich abschätzen, dass die Steigerung der Umsatzgeschwindigkeit durch die Reaktion aus dem Triplettzustand des *Caged Compound*, der durch den Sensibilisator populiert wird, resultiert.

3.8.3.2.2. Sensibilisierte Bestrahlung der Dimethoxyderivate **6** und **7**

In ihrer Dissertation zeigte *F. Bley*[89] in transienten Absorptionsspektren, dass ein Triplettzustand für dimethoxysubstituierte und methylendioxysubstituierte *Caged Compounds* existiert. Sie verglich die Photoreaktion der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe mit dem analogen einfach nitrierten Methylendioxyderivat. Es besteht die Annahme, dass für Dimethoxyderivate ähnlich wie für Methylendioxyderivate[27] zusätzliche Zustände existieren. *F. Bley* und *H. Görner* zeigten, dass die Triplettzustände der substituierten *Caged Compounds* nicht zur Produktbildung führen. Der Triplettzustand lässt sich durch unterschiedliche Umgebungsbedingungen (Argon, Luft, Sauerstoff) quenchen. Es wurde hierbei keine Änderung der Gesamtquantenausbeute ϕ_{Total} für die Photoreaktion beobachtet. Daraus folgt, dass die Gesamtquantenausbeute aus dem Triplettzustand $\phi_R^{T,ges}$ sehr klein sein muss, wenn sich die Gesamtquantenausbeute nicht ändert[23, 27, 89].

Wie in dem vereinfachten Schema (**Abbildung 71**) erkennbar, erfolgt der Übergang beim Dimethoxyderivat vom S_1-Zustand mittels Intersystem-Crossing in einen energetisch höher liegenden Triplettzustand. Von dem höher liegenden langlebigen Triplettzustand kommt es zu einem Übergang in einen energetisch tiefer liegenden Triplettzustand. Dort lässt sich eine Konkurrenzreaktion zwischen der Reaktion zum Zwischenprodukt und strahlungslose Desaktivierung in den Grundzustand beobachten. Offenbar benötigt die Reaktion aus dem T_1-Zustand zum Zwischenprodukt eine sehr hohe Aktivierungsenergie, so dass von diesem Zustand ausgehend (fast) keine Produktbildung erkennbar ist. Nach Rechnungen von *T. Fleig et al.*[27] ist der T_1-Zustand kein n → π*-Zustand, sondern ein Zustand des *Charge-transfer*-Typs. Die beim Dimethoxyderivat höher liegenden Triplettzustände, konnten bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe nicht beobachtet werden. Bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe ist der unterste Triplettzustand Ausgangspunkt für eine schnelle Photolysereaktion zu den Produkten.

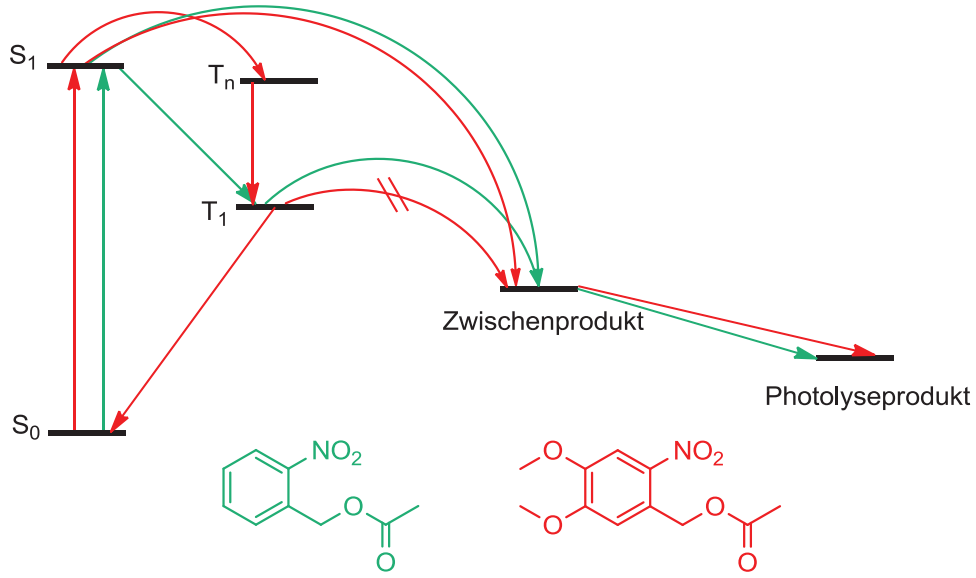


Abbildung 71: Vereinfachter schematischer Vergleich der Photoreaktion der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (grün) und dem analogen Dimethoxyderivat (rot)

Die Produktbildung bei der Photoreaktion erfolgt bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe sowohl aus dem angeregten Singulettzustand, als auch aus dem Triplettzustand. Bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe handelt es sich beim T_1-Zustand um einen n → π*-Zustand, der reaktiv ist. Demgegenüber handelt es sich bei der Dimethoxyschutzgruppe analog, wie es für die Methylendioxyschutzgruppe berechnet wurde, um einen T_1-Zustand vom *Charge-transfer*-Typ, welcher nicht reaktiv ist. Nur ein geringer Anteil wird dem n → π*-Übergang zugesprochen. Daher wird auch beim Dimethoxyderivat davon ausgegangen, dass die Produktbildung fast ausschließlich aus dem angeregten Singulettzustand erfolgt.

Bis dato wurde nicht gezeigt, dass auch eine Reaktion aus dem Triplettzustand zu den Photolyseprodukten beim Dimethoxyderivat möglich ist.

Daher wird angenommen, dass Dimethoxyverbindungen nicht effektiv aus dem Triplettzustand zu den Photolyseprodukten reagieren. Da es jedoch hierzu keine eindeutigen Beweise gibt, soll auch versucht werden, Dimethoxyderivate sensibilisiert zu bestrahlen. Sollte es zu keiner Produktbildung aus dem reaktiven Triplettzustand kommen, hat der Sensibilisator keine Auswirkung auf die relative Umsatzgeschwindigkeit der Photolysereaktion.

Im Folgenden werden sensibilisierte Messungen mit dem einfach nitrierten Dimethoxyderivat **6** und dem analogen doppelt nitrierten Derivat **7** durchgeführt. Dafür wird, wie bei den Messreihen von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**), der Sensibilsator **38** im Verhältnis 1:1 zugegeben.

Zunächst wird die Änderung der Absorbanzwerte durch Anwesenheit eines Sensibilisators bestimmt.

Tabelle 8: Berechnete Absorbanzen des Sensibilisators und Verbindung **6**

	Absorbanz A
Sens	1.98
6	1.25

In der **Tabelle 8** sind die berechneten Absorbanzen des einfach nitrierten Dimethoxyderivats **6** und dem Sensibilisator aufgeführt. Für die Gesamtabsorbanz ergibt sich daher ein Wert von 3.23.

Aus den berechneten Absorbanzen ist die relative Intensität I_{ab} des absorbierten Lichtes bei einer Obergrenze der Schichtdicke von 0.5 cm bestimmbar. Die Werte sind in der nachfolgenden Tabelle datiert.

Tabelle 9: Relative Intensitäten I_{ab} des absorbierten Lichtes bei einer Schichtdicke von 0.5 cm

	rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.5 cm
Sens	99 %
6	94 %
Sens & 6	99.9 %
Sens in (Sens & 6)	60 %
6 in (Sens & 6)	40 %

Die relative Intensität I_{ab} des Sensibilisators bei 385 nm beträgt, wie im Kapitel zuvor schon bestimmt, 99 %. In Bezug auf die Gesamtabsorbanz des Sensibilisators **38** und des einfach nitrierten Dimethoxyderivats **6** mit einem Wert von 3.23 werden nahezu 100 % des durchtretenden Lichtes absorbiert. Der Wert der Transmission liegt hierbei bei 0.01 %. Folglich

werden in der Mischung im Verhältnis 60 % der angeregten Photonen vom Sensibilisator und 40 % vom mononitrierten Dimethoxyderivat **6** absorbiert.

Diese Gegebenheit sollte eine Steigerung der Effizienz bei der Photolyse zur Folge haben, wenn die Triplettreaktion des einfach nitrierten Dimethoxyderivats zu Photolyseprodukten führt. Eine weitere Voraussetzung stellt die effektive Energieübertragung des Sensibilisators auf das Dimethoxyderivat **6** dar. In den nachkommenden Messreihen wird diese These überprüft.

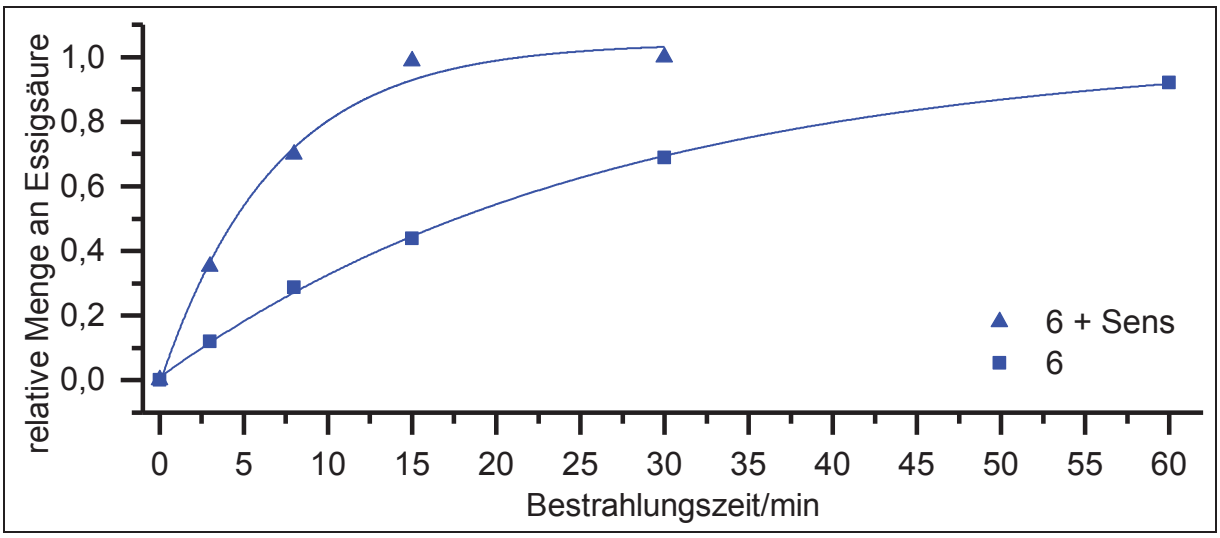
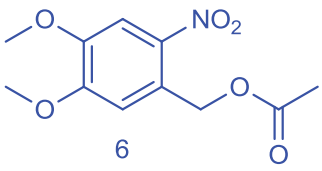


Abbildung 72: Sensibilisierte Bestrahlung von **6**



In der graphischen Darstellung (**Abbildung 72**) wird die sensibilisierte Photolysereaktion im Vergleich zur unsensibilisierten Reaktion des einfach nitrierten Dimethoxyderivats **6** gezeigt. Während bei der Photoreaktion des Dimethoxyderivats **6** nach 15 Minuten eine Freisetzung der Essigsäure zu 50 % beobachtet wird, ist bei Anwesenheit des Sensibilisators 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylacetat (**6**) bereits vollständig photolysiert. Diese Tatsache spiegelt sich auch in den relativen Umsatzgeschwindigkeiten zu Beginn der Photolyse wieder. Die sensibilisierte Photoreaktion von **6** bringt eine viermal höhere Photolyserate hervor, obwohl gleich viel Licht absorbiert wird.

Tabelle 10: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **6**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	$f`(0)/s^{-1}$
6	0.99821	1.02437	-1.021	26.69117	$39*10^{-3}$
6:Sens (1:1)	0.97199	1.04386	-1.03015	6.77426	$152*10^{-3}$

Analog, wie für das *o*-Nitrobenzylschutzgruppenderivat **3** (**Abbildung 70**), lässt sich ein Energieübertragungsmodell für das mononitrierte Dimethoxyderivat **6** darstellen (**Abbildung 73**).

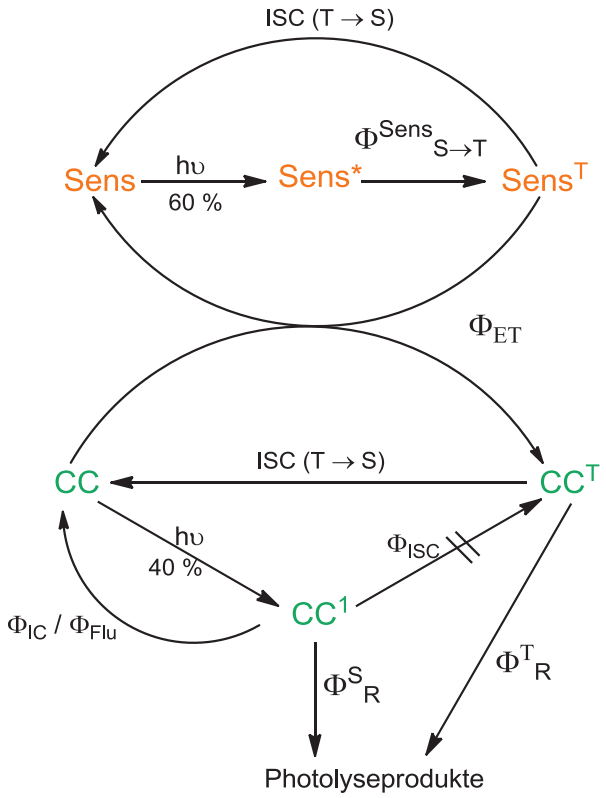


Abbildung 73: Energieübertragungsmodell zwischen *Caged Compound* **6** und Sensibilisator

In **Abbildung 73** ist die Energieübertragung zwischen dem *Caged Compound* **6** und dem Sensibilisator modellhaft dargestellt.

Aus der **Tabelle 9** ergibt sich eine relative Absorbanz von 60 % für den Sensibilisator und für das Dimethoxyderivat **6** 40 %.

Für die Gesamtquantenausbeute ϕ_R^{Sens} der sensibilisierten Bestrahlung von *Caged Compound* **6** ergibt sich dann folgender additiver Term:

(**20**) $$\phi_R^{Sens} = 0.6 * (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T) + 0.4 * (\phi_R^S + \phi_R^{T,ges})$$

Dabei definiert der erste Summand die sensibilisierte Reaktion, die sich aus den Faktoren der Quantenausbeuten $\phi_{S\rightarrow T}^{Sens}$, die durch Intersystem-Crossing den Übergang der angeregten Sensibilisatormoleküle vom S_1-Zustand in den T_1-Zustand beschreibt, ϕ_{ET}, die den Energietransfer von Sensibilisator auf das *Caged Compound* illustriert und ϕ_R^T, die die Reaktion des *Caged Compounds* aus dem Triplettzustand beschreibt.

Der zweite Summand beschreibt die Quantenausbeuten der Reaktion des *Caged Compound* aus dem Singulett- und Triplettzustand. In dem Paper von *H. Görner* und *K. Schaper*[8] wird eine Quantenausbeute $\left(\phi_R^S + \phi_R^{T,ges}\right)$ für die Reaktion des mononitrierten Dimethoxyderivats **6** von 8 % angegeben.

So ergibt sich für die Gleichung (**20**):

(**21**) $$\phi_R^{Sens} = 0.6 * (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T) + 0.4 * 0.08$$

$$\Leftrightarrow \phi_R^{Sens} \approx 0.6 * (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T) + 0.03$$

Da die sensibilisierte Bestrahlung des Dimethoxyderivates **6** bei nahezu gleicher Anzahl an absorbierter Photonen (siehe **Tabelle 9**) viermal schneller abläuft, als die unsensibilisierte Bestrahlung, ergibt sich auch ein viermal höherer Wert für die te ϕ_R^{Sens}. Daraus folgt annähernd:

(**22**) $$4 * 0.08 = 0.32 = 0.6 * (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T) + 0.03$$

(**23**) $$0.29 = 0.6 * (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T)$$

$$0.48 = (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T)$$

Die Quantenausbeute $\phi_{S\rightarrow T}^{Sens}$ liegt bei 100 %[88]. Aus dem angeregten T_1-Zustand wird die Energie auf das *Caged Compound* übertragen. Der Energietransfer kann maximal zu 100 % erfolgen. Aus diesem Grund kann die Quantenausbeute ϕ_{ET} einen maximalen Wert von 1 annehmen.

Die Quantenausbeute ϕ_R^T liegt folglich bei einem Wert von mindestens 0.48. Daraus folgt, dass mindestens 48 % der angeregten Moleküle im Triplettzustand zu den Photolyseprodukten reagieren.

Dies steht im Wiederspruch zu der Aussage, dass Dimethoxyderivate nicht aus dem Triplettzustand zu Photolyseprodukten reagieren können (ϕ_R^T ist klein)[89].

Diese Aussage beruhte auf der Beobachtung[89], dass die Quantenausbeute der unsensibilisierten Bestrahlung in sauerstoffgesättigter Lösung, luftgesättigter Lösung und argongesättigter Lösung gleich ist, obwohl Sauerstoff den spektroskopischen Triplettzustand löscht.

Dieser scheinbare Wiederspruch der hier beobachteten hohen Quantenausbeute ϕ_R^T kann dadurch erklärt werden, dass das Dimethoxyderivats **6** im angeregten S_1-Zustand nicht durch Intersystem-Crossing in den T_1-Zustand wechselt. Die Photolyseprodukte sind daher nur Resultate der Reaktion aus dem S_1-Zustand.

(**24**) $$\phi_R^{T,ges} = \phi_{ISC} * \phi_R^T$$

Die Quantenausbeute $\phi_R^{T,ges}$ ist also nur klein, weil ϕ_{ISC} klein ist und nicht weil die Quantenausbeute aus der Reaktion aus dem Triplettzustand ϕ_R^T klein ist. Der aktuelle Befund steht somit nicht im Wiederspruch zu früheren Erkenntnissen, sondern nur zu deren damaligen Interpretation.

Durch Anwesenheit des Sensibilisators wird der T_1-Zustand der *Caged Compounds* durch den Energietransfer des Sensiblisators auf das *Caged Compound* populiert. Daher kommt es dann zu einer Reaktion aus dem T_1-Zustand bei Dimethoxyderivaten.

Im Folgenden wird die sensibilisierte Photolyse des doppelt nitrierten Dimethoxyderivats **7** untersucht.

Tabelle 11: Berechnete Absorbanzen des Sensibilisators und Verbindung **7**

	Absorbanz A
Sens	1.98
7	0.83

Aus den berechneten Absorbanzen ist die relative Intensität I_{ab} des absorbierten Lichtes bei einer Obergrenze der Schichtdicke von 0.5 cm bestimmbar. Die Werte sind in der nachfolgenden Tabelle datiert.

Tabelle 12: Relative Intensitäten I_{ab} des absorbierten Lichtes bei einer Schichtdicke von 0.5 cm

	rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.5 cm
Sens	99 %
7	85 %
Sens & 7	99.9 %
Sens in (Sens & 7)	70 %
7 in (Sens & 7)	30 %

Die Gesamtabsorbanz von Sensibilisator und dem dinitrierten Dimethoxyderivat **7** beträgt 2.81. Folglich werden auch bei dieser sensibilisierten Photoreaktion 100 % der Photonen absorbiert. Der Wert für die Transmission für das eingestrahlte Licht ist gerade einmal 0.01 % und daher vernachlässigbar.

Folglich werden in der Mischung im Verhältnis 70 % der angeregten Photonen vom Sensibilisator und 30 % vom dinitrierten Dimethoxyderivat **7** absorbiert.

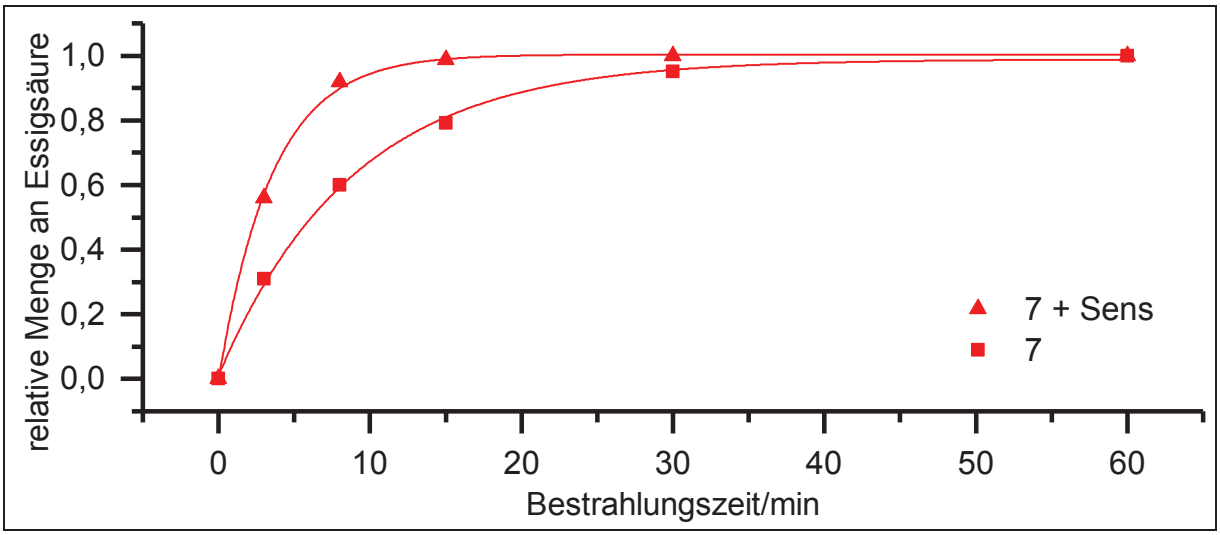
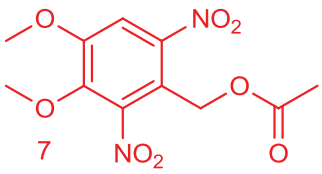


Abbildung 74: Sensibilisierte Bestrahlung von **7**



Auch die sensibilisierte Bestrahlung der doppelt nitrierten Dimethoxyverbindung **7** bringt eine schnellere Photolyse hervor. Obwohl die Freisetzung der Essigsäure bei der reaktiven doppelt nitrierten Spezies ohnehin schnell ist, beschleunigt die Gegenwart des Sensibilisators **38** die Photolyse vor allem in den ersten Bestrahlungsminuten zusätzlich. Nach 12 Minuten ist eine vollständige Freisetzung der Essigsäure bei der sensibilisierten Photolyse zu beobachten. In Abwesenheit des Sensibilisators kommt es zur vollständigen Freisetzung erst nach mehr als 30 Minuten. Auch die Umsatzgeschwindigkeit f`(0) ergibt einen 2.5fachen höheren Wert für die sensibilisierte Bestrahlung.

Tabelle 13: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **7**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
7	0.99687	0.98907	-0.99198	8.84371	$111*10^{-3}$
7:Sens (1:1)	0.99828	1.00381	-1.0033	3.54009	$283*10^{-3}$

Analog lässt sich die schnellere Freisetzung der Essigsäure, wie für das mononitrierte Dimethoxyderivat **6**, begründen. Da in Abwesenheit eines Sensibilisators die Quantenausbeute für die Reaktion aus dem S_1- in den T_1-Zustand (ϕ_{ISC}) durch Intersystem-Crossing annähernd null ist, werden keine Photolyseprodukte aus dem T_1-Zustand beobachtet. Durch

die Gegenwart des Sensibilisators wird der Triplettzustand, der zu Photolyseprodukten führt, populiert.

Die Quantenausbeute für die sensibilisierte Bestrahlung ϕ_R^{Sens} für das dinitrierte Dimethoxyderivat **7** lässt sich mit folgender Gleichung beschreiben:

(**25**) $$\phi_R^{Sens} = 0.7 * (\phi_{S\rightarrow T}^{Sens} * \phi_{ET} * \phi_R^T) + 0.3 * (\phi_R^S + \phi_R^{T,ges})$$

Da keine Literaturwerte für die Quantenausbeute der Photolyse ($\phi_R^S + \phi_R^{T,ges}$) von Verbindung **7** bekannt sind, lässt sich die Sensibilisierung analog zum mononitrierten Dimethoxyderivat **6** abschätzen. Anhand der relativen Umsatzgeschwindigkeiten der sensibilisierten Bestrahlung für Verbindung **6** (m_1) und Verbindung **7** (m_2) und der relativen Absorbanz (94 % für **6** und 85 % für **7**) lässt sich die Quantenausbeute ϕ_2 der Reaktion der dinitrierten Verbindung **7** im Verhältnis zur literaturbekannten Quantenausbeute (ϕ_1 = 0.08) für die Reaktion der Verbindung **6** bestimmen:

(**26**) $$\frac{m_1}{m_2} = \frac{I_{ab,1}}{I_{ab,2}} * \frac{\phi_1}{\phi_2}$$

$$\frac{125}{216} = \frac{0.94}{0.85} * \frac{0.08}{\phi_2}$$

$$\phi_2 = 0.15$$

Somit ergibt sich ein fast doppelt so hoher Wert für die Quantenausbeute für die Reaktion des dinitrierten Dimethoxyderivates **7** im Vergleich zum mononitrierten Derivat **6**.

Vergleichend hat der Sensibilisator bei der sensibilisierten Bestrahlung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe (**3**) den größten Effekt. Durch Anwesenheit eines Sensibilisators wird die Startgeschwindigkeit der Photolyse um das 18fache gesteigert. Auch die sensibilisierte Bestrahlung von Dimethoxyverbindungen zeigt eine erhöhte Effizienz. Die Auswirkung des Sensibilisators ist bei den Verbindungen **6** und **7** geringer, da sie auch ohne Sensibilisatoranwesenheit eine hohe Umsatzgeschwindigkeit aufgrund der Dimethoxysubstituenten bei 385 nm aufweisen.

3.8.3.3. Lösungsmitteleinfluss auf die Photolyse

Bis dato wurden alle Messreihen im deuteriertem Acetonitril durchgeführt. Die Wahl des Lösungsmittels ist ein entscheidender Faktor für den photolytischen Abbau von *Caged Compounds*.

Daher soll in den anschließenden Messreihen Acetonitril/Wasser-Mischungen in diversen Verhältnissen als Lösungsmittel dienen.

3.8.3.3.1. *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)

In **Abbildung 75** sind die beiden Messkurven von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) in unterschiedlichen Lösungsmitteln dargestellt. Einerseits wurde die Messung in reinem Acetonitril durchgeführt, andererseits in einem Lösungsmittelgemisch aus 90 % Acetonitril und einem 10%igen Anteil an Wasser.

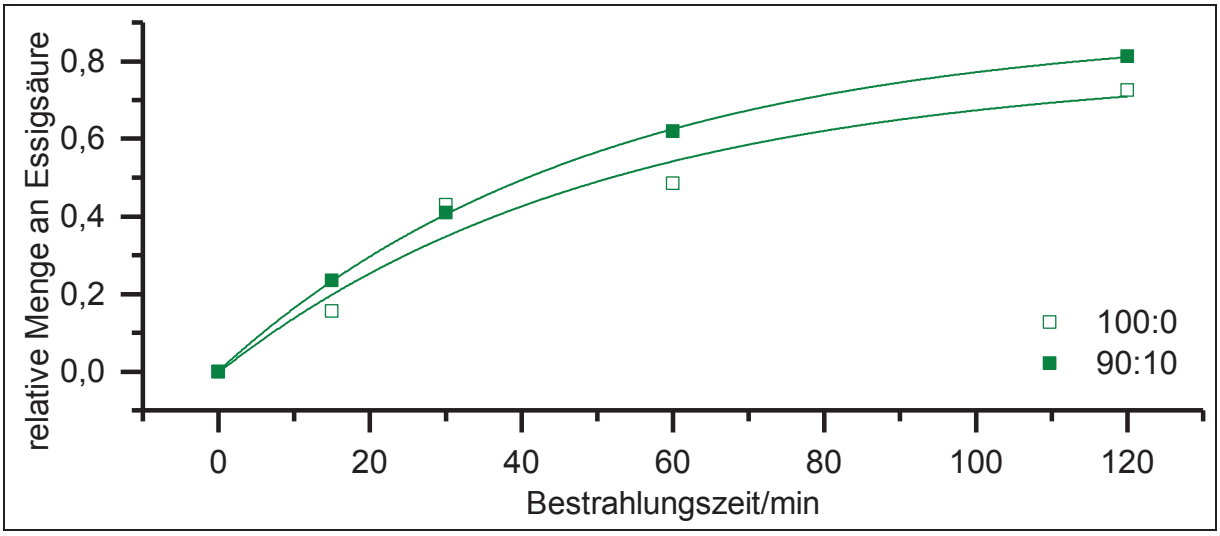
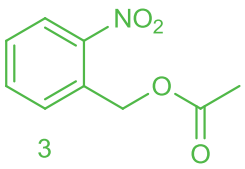


Abbildung 75: Lösungsmittelabhängige Messkurven von **3**



Die aufgeführte Grafik zur Lösungsmittelabhängigkeit der Photolyse von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) zeigt die Ergebnisse der Bestrahlung in reinem Acetonitril und in Acetonitril/Wasser

90/10. Es zeigt sich, dass die Zugabe von Wasser keinen Einfluss auf die Photolyse hat. Die Umsatzgeschwindigkeiten beider Messreihen sind im Rahmen der Messgenauigkeit gleich. Ein Lösungsmitteleffekt ist bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe bei einer Bestrahlungswellenlänge von 385 nm nicht zu beobachten.

Tabelle 14: Messdaten der lösungsmittelabhängigen Messkurven von **3**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
100:0	0.99099	0.783198	-0.741208	50.7911	$17*10^{-3}$
90:10	0.98797	0.889167	-0.895864	49.4591	$18*10^{-3}$

3.8.3.3.2. Dimethoxyderivate **6** und **7**

In den gleichen Mischungsverhältnissen werden Bestrahlungsexperimente mit dem einfach nitrierten Dimethoxyderivat **6** und dem dinitrierten Dimethoxyderivat **7** durchgeführt und mittels einer graphischen Auftragung dargestellt.

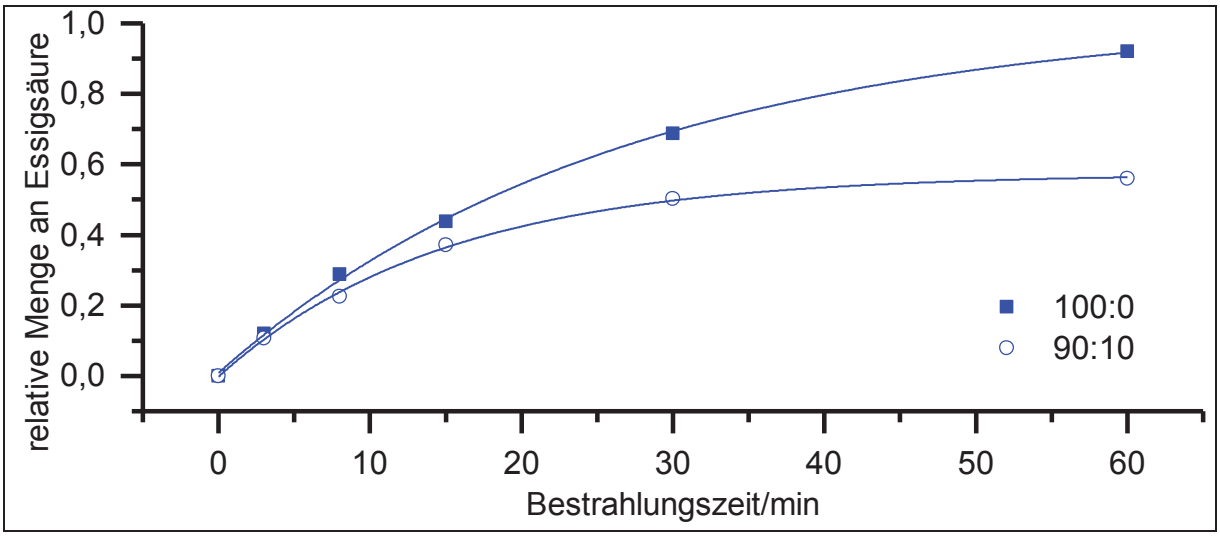
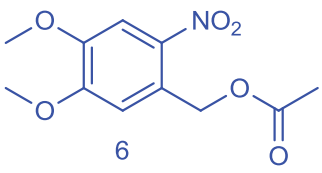


Abbildung 76: Lösungsmittelabhängige Messkurven von **6**



6

In der Grafik werden die Bestrahlungsergebnisse der einfach nitrierten Dimethoxyverbindung **6** in reinem Acetonitril und in einem Mischungsverhältnis Wasser/Acetonitril 90/10 dargestellt. Aus der **Abbildung 76** lässt sich die extreme Lösungsmittelabhängigkeit des Dimethoxyderivates **6** erkennen. Durch einen 10%igen Anteil an Wasser sind nach 60 Minuten gerade einmal 50 % der Moleküle photolysiert. Demgegenüber steht die vollständige Photolyse nach 60 Minuten in reinem Acetonitril. Der Unterschied des Lösungsmitteleinflusses auf die Photolyse der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** und der mit Dimethoxygruppen modifizierten Schutzgruppe **6** wird hier deutlich.

Tabelle 15: Messdaten der lösungsmittelabhängigen Messreihe von **6**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	$f`(0)/s^{-1}$
100:0	0.99821	1.02432	-1,02091	26.6883	$39*10^{-3}$
90:10	0.95373	0.573504	-0.572331	14.8371	$39*10^{-3}$

Auch die Photolysereaktion des doppelt nitrierten Dimethoxyderivats **7** wird in reinem Acetonitril und Acetonitril/Wasser (90/10) untersucht.

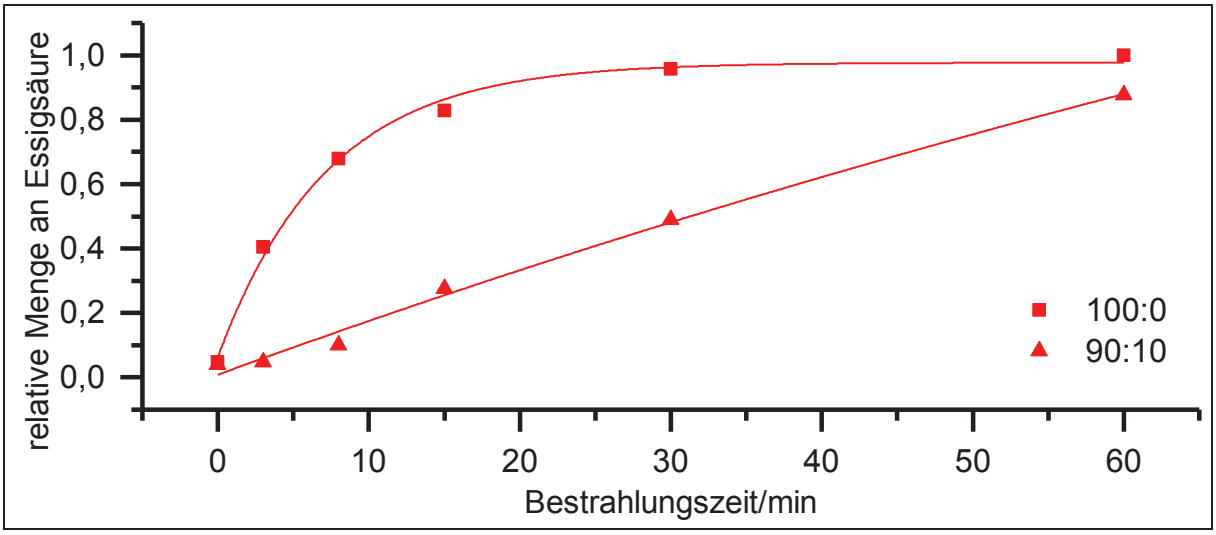
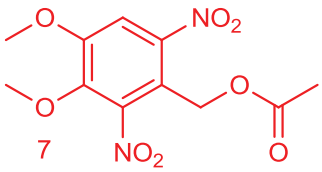


Abbildung 77: Lösungsmitteleinfluss bei Verbindung **7**



Anhand der Grafik ist auch hier der Lösungsmitteleinfluss direkt erkennbar. Während im reinen Acetonitril die Photolysereaktion nach 30 Minuten fast vollständig abgeschlossen ist, lässt sich bei der Photolyse in 90/10 Acetonitril/Wasser gerade einmal 50 % freigesetzte Essigsäure nach 30 Minuten beobachten.

Die Rate zu Beginn der Photolyse verlangsamt sich auf 1/10, wenn das Lösungsmittel von reinem Acetonitril auf Acetonitril/Wasser 90/10 geändert wird.

Tabelle 16: Messdaten der lösungsmittelabhängigen Messreihe von **7**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
100:0	0.9977	0.977042	-0.937732	7.21609	$111*10^{-3}$
90:10	0.99896	3.00455	-1.89278	174.64566	$11*10^{-3}$

Aufgrund dieser beiden Messreihen lässt sich der Lösungsmitteleinfluss bei Dimethoxy-verbindungen eindrucksvoll demonstrieren.

Inspiriert durch diese Ergebnisse, untersuchte *R. Wolff*[90] in ihrer Diplomarbeit in unserem Arbeitskreis den Lösungsmitteleffekt bei dimethoxymodifizierten Schutzgruppen genauer. Dazu bestrahlte sie das einfach nitrierten Dimethoxyderivat **6** in weiteren Acetonitril/Wasser-Mischungen mit höheren Wasseranteilen (90:10, 80:20, 50:50 Acetonitril/Wasser).

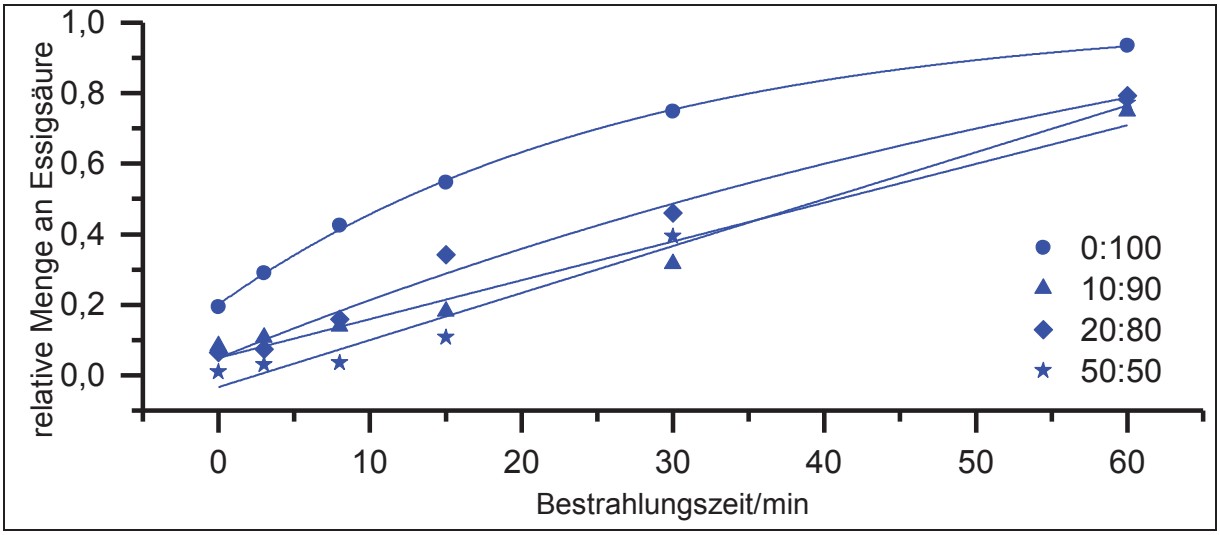


Abbildung 78: Bestrahlung von **6** in unterschiedlichen Lösungsmittelverhältnissen[90]

Wie in der **Abbildung 78** erkennbar ist, wird die Photolyse durch Wasser gehemmt. Durch die Erhöhung des Wasseranteiles ist jedoch kein gravierender Unterschied erkennbar. Die drei Funktionen mit Wasseranteilen zeigen eine Kurvenschar und verhalten sich im Rahmen

der Messgenauigkeit gleich. Vergleichsweise ist in reinem Acetonitril nach 30 Minuten 80 % der Essigsäure freigesetzt wurden. Demgegenüber wurde bei den Messreihen mit Wasseranteilen gerade einmal 40 % freigesetzt.

Tabelle 17: Messwerte der Bestrahlung von Verbindung **6** in unterschiedlichen Lösungsmittelverhältnissen[90]

	R^2	y^0	A_1	t_1	f'(0)
0:100	0.99821	1.01963	-0.82339	26.689	$31*10^{-3}$
10:90	0.93205	106.14438	-43.538	9613.85	$5*10^{-3}$
20:80	0.96744	1.44432	-1.04745	79.57616	$13*10^{-3}$
50:50	0.95538	109.78259	-44.48704	8219.61816	$5*10^{-3}$

Die relative Umsatzgeschwindigkeit f`(0) zu Beginn der Photolysereaktion wird durch Zugabe von Wasser deutlich gehemmt. Jedoch lässt sich nicht eine Intensivierung der Hemmung durch Zugabe von mehr Wasseranteilen beobachten.

Dieses Verhalten lässt sich anhand der Struktur der angeregten Zustände erklären.

Substituenten und Lösungsmittel können einen erheblichen Einfluss auf die Absorption eines Moleküls haben. Es existieren verschiedene Typen von Elektronenübergängen.

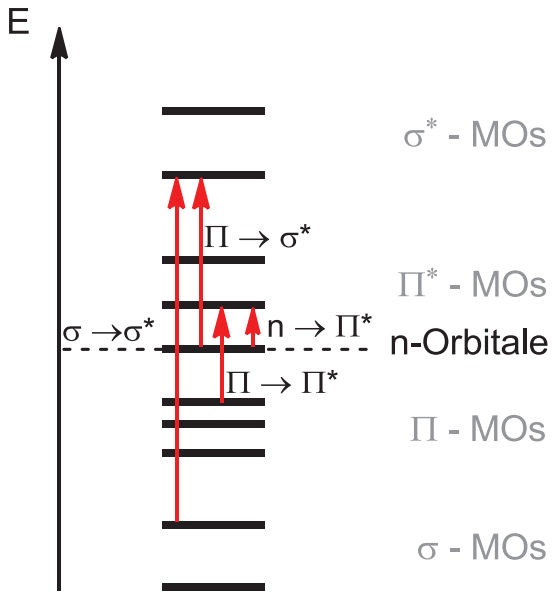


Abbildung 79: Elektronenübergangsklassen

Molekülorbitale werden in σ-, π-, n-, π*- und σ*-Orbitale unterschieden. Die Elektronenübergänge werden durch σ → σ*, π → π*, n → σ* und n → π* definiert. Dabei sind die π → π*- und n → π*-Übergänge stark lösungsmittelabhängig. Der π → π*-Übergang wird beim Wechsel von unpolaren zu polaren Lösungsmitteln bathochrom verschoben. Hierbei wird eine positive Solvatochromie beobachtet. Demgegenüber steht eine negative Solvatochromie, die bei der hypsochromen Verschiebung des n → π*-Übergangs auftritt[91]. Übergänge, bei denen sich die Ladung stark im Molekül verschiebt, werden auch als *Charge-transfer*-Übergänge bezeichnet. Diese Art von Übergängen ist besonders stark lösungsmittelabhängig.

Wie in den Absorptionsspektren der Dimethoxyderivate, dem einfach nitrierten **6** und dem doppelt nitrierten **7**, erkennbar, treten verglichen mit *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) zwei zusätzliche Absorptionsbanden auf. Diese Banden lassen sich *Charge-transfer*-Übergängen zuordnen, die durch die Dimethoxysubstituenten hervorgerufen werden. Methoxysubstituenten und das aromatische System übertragen dabei als Donor Ladung auf die Nitrogruppe, dem Akzeptor. *T. Fleig und K. Schaper*[27] beschrieben *Charge-transfer*-Übergänge bei dem Methylendioxyderivat. Dabei kommt es zu einem n → π*-Übergang von dem n-Orbital der Methylendioxysubstituenten auf das π*-Orbitals der Nitrogruppe und zu einem π → π*-Übergang von dem π –Orbital des Phenylrings auf das π*-Orbitals der Nitrogruppe. Durch Erhöhung des Wasseranteils bei der Photolyse, verschiebt sich der *Charge-transfer*-Übergang zu kleineren Energien.

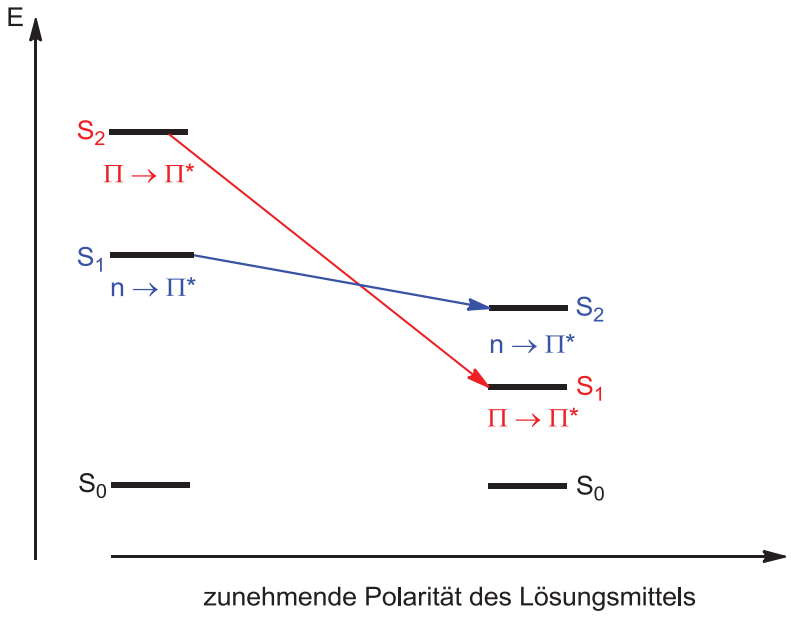


Abbildung 80: Lösungsmitteleinfluss auf die einzelnen Energiezustände

Wie in der **Abbildung 80** schematisch dargestellt, werden die einzelnen Energieübergänge bei zunehmender Polarität des Lösungsmittels energetisch unterschiedlich abgesenkt. Der in unpolaren Lösungsmittel energetisch sehr hoch liegende π → π*-Übergang ist nicht reaktiv. Der n → π*-Übergang liegt energetisch tiefer und führt zur Produktbildung während der Photolyse. Durch Zunahme der Lösungsmittelpolarität werden beide Zustände energetisch abgesenkt, der nicht reaktive π π*-Zustand (*Charge-transfer*) jedoch stärker. Die starke Abnahme der Quantenausbeute mit zunehmender Lösungsmittelpolarität deutet auf ein State-Crossing hin. Dies bedeutet, dass der nicht reaktive π π*-Zustand (*Charge-transfer*) unter den reaktiven n → π*-Zustand sinkt.

3.8.3.4. Lösungsmitteleinfluss bei sensibilisierten Bestrahlungen

Da bereits eine Wirkung des Lösungsmittels bei der Photolyse von Dimethoxyderivaten festgestellt wurde, ist es wichtig zu untersuchen, wie sich das System bei sensibilisierten Bestrahlungen verhält. Daher werden analoge Messungen mit anwesendem Sensibilisator **38** durchgeführt.

3.8.3.4.1. *o*-Nitrobenzylacetat (**3**)

Analog zu den Messreihen in Lösungsmittelverhältnissen im **Kapitel 3.8.3.3.1.** werden sensibilisierte Bestrahlungsversuche durchgeführt. Zunächst wird wieder das *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) untersucht.

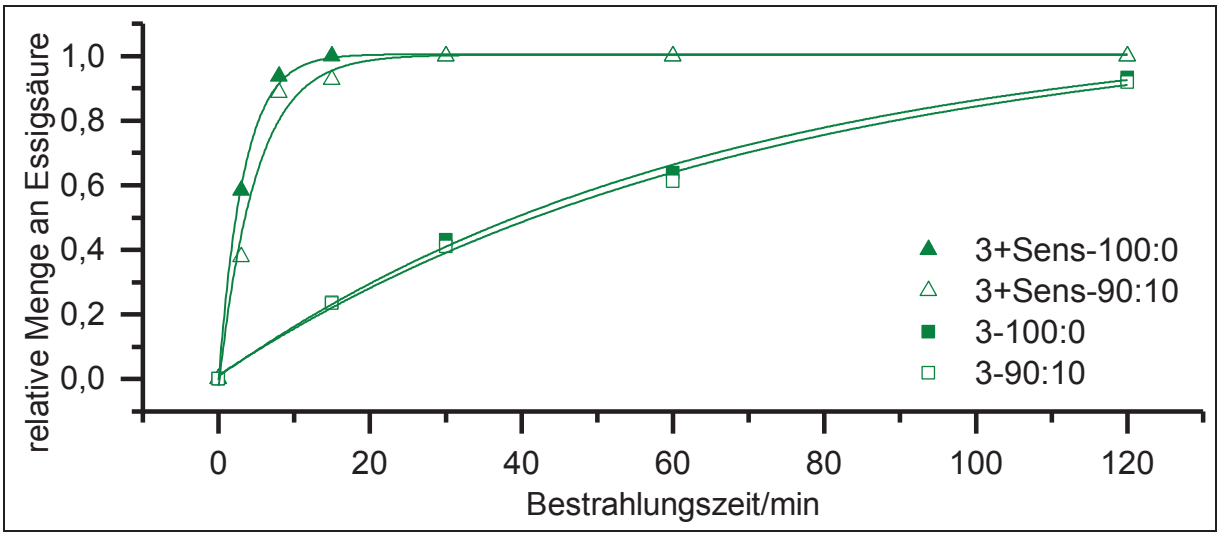
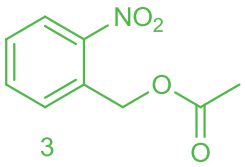


Abbildung 81: Bestrahlung von **3** in Acetonitril/Wasser-Mischungen



In **Abbildung 81** in die sensibilisierte Bestrahlung im Vergleich zur unsensibilisierten Bestrahlung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) in unterschiedlichen Lösungsmittelmittel-verhältnissen dargestellt.

Anhand der graphischen Auftragung lässt sich keine oder nur eine minimale Beeinflussung der sensibilisierten Photolyse durch die Gegenwart von Wasser bei Verbindung **3** feststellen. Beide Kurven verlaufen annähernd gleich. Nach 30 Minuten lässt sich bei Beiden eine vollständige Freisetzung der Essigsäure beobachten.

Tabelle 18: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **3** in CD_3CN/D_2O-Mischungen

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
3:Sens (100:0)	0.99826	1.0056	-1.00434	3.3154	$315*10^{-3}$
3:Sens (90:10)	0.97149	1.0038	-1.01096	4.91697	$206*10^{-3}$

Die relativen Umsatzgeschwindigkeiten f`(0) der sensibilisierten Photoreaktionen in unterschiedlichen Lösungsmittelverhältnissen, sowohl bei der unsensibilisierten, als auch bei der sensibilisierten Bestrahlung von Verbindung **3**, sind nahezu gleich.

3.8.3.4.2. Dimethoxyderivate **6** und **7**

Für o-Nitrobenzylacetat (3) wurde bei der unsensibilisierten Bestrahlung kein Lösungsmitteleffekt festgestellt, bei der sensibilisierten Messreihe ein geringer.

Für die Dimethoxyderivate wurde bei der unsensibilisierten Bestrahlung bereits ein Einfluss des Lösungsmittels auf die Photolyse beobachtet. Die Tragweite des Lösungsmitteleffekts sollte sich bei Dimethoxyderivaten auch auf die sensibilisierte Bestrahlung auswirken. Daher werden von den Derivaten **6** und **7** sensibilisierte Bestrahlungen in den gleichen Lösungsmittelverhältnissen wie bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** durchgeführt.

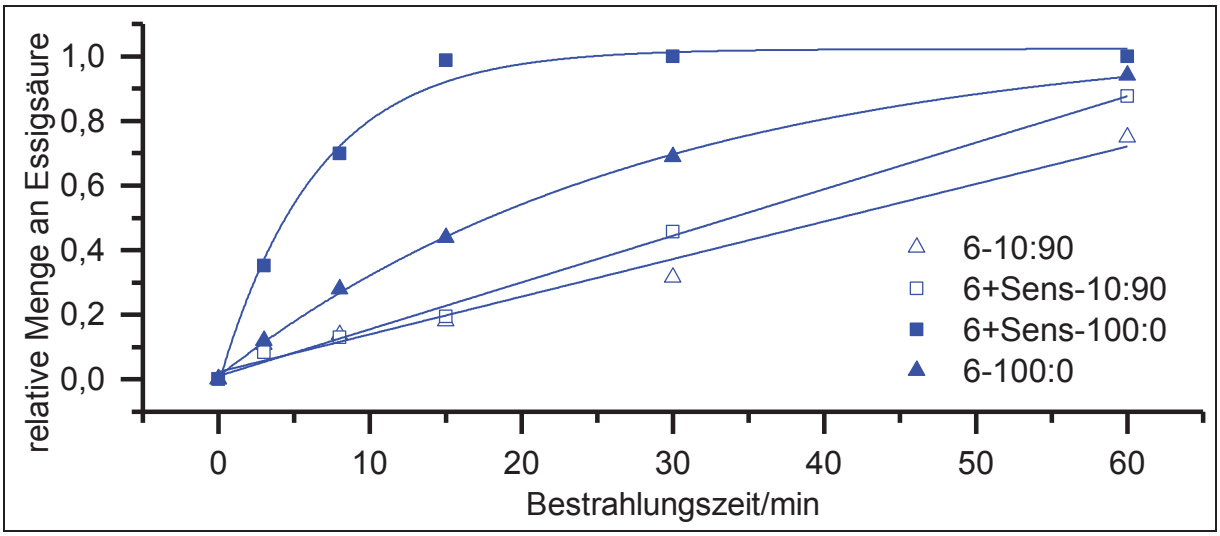
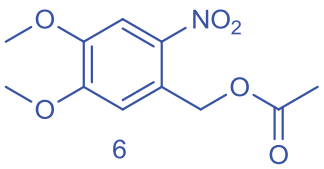


Abbildung 82: Bestrahlungen von **6** in Acetonitril/Wasser-Mischungen



6

Die sensibilisierte Bestrahlung von Verbindung **6** zeigt ebenso eine starke Lösungsmittelabhängigkeit, wie die unsensibilisierte Bestrahlung (**Abbildung 82**). Bei der sensibilisierten Bestrahlung In reinem Acetonitril ist die Essigsäure bereits nach 15 Minuten vollständig freigesetzt. Bei einem Verhältnis von 90/10 Acetonitril/Wasser sind gerade einmal 1/5 der bestrahlten Moleküle photolysiert. Die Gegenwart von Wasser hemmt die Photolysereaktion der einfach nitrierten Dimethoxyschutzgruppe enorm. Die Startgeschwindigkeit der Sensibilisierung in Anwesenheit von Wasser wird um 20mal langsamer als bei der vergleichbaren Bestrahlung in reinem Acetonitril.

Tabelle 19: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **6** in CD_3CN/D_2O-Mischungen

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
6:Sens (100:0)	0.97199	1.03596	-0.84441	6.77464	$152*10^{-3}$
6:Sens (90:10)	0.98911	53.47792	-23.05657	3732.31946	$6*10^{-3}$

Werden die Messreihen der sensibilisierten Bestrahlung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** und der dimethoxymodifizierten Nitrobenzylschutzgruppe **6** verglichen, lässt sich eine Selektivität bezüglich der Photolyse in ausgewählten Lösungsmitteln entdecken. Während in reinem Acetonitril die dimethoxymodifizierte Schutzgruppe effizienter photolysiert, zeigt die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe eine höhere Effizienz in Gegenwart von Wasser.

Diese Erkenntnis kann bei der selektiven Abspaltung von Schutzgruppen Einsatz finden. So lässt sich die Selektivität der Abspaltung anhand der Lösungsmittelwahl bei konstanter Wellenlänge kontrollieren. Je nach Bedarf wird die Schutzgruppe photolysiert, die aus einem System eliminiert werden soll.

In der folgenden **Abbildung 83** sind die Messdaten der sensibilisierten und unsensibilisierten Bestrahlungen von dem dinitrierten Dimethoxyderivat **7** in Abhängigkeit des Lösungsmittels aufgetragen.

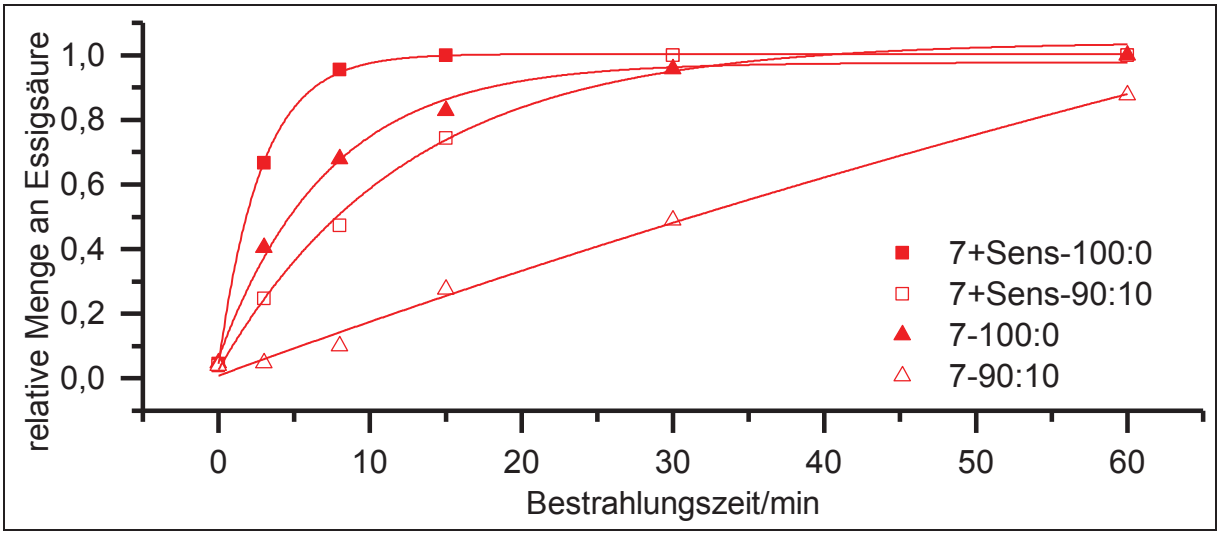
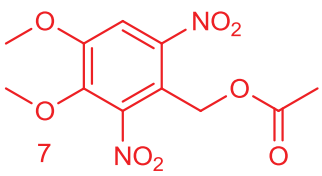


Abbildung 83: Bestrahlung von **7** in Acetonitril:Wasser-Mischungen



In der graphischen Auftragung der lösungsmittelabhängigen sensibilisierten und unsensibilisierten Bestrahlungskurven von **7** ist wieder ein Einfluss des Lösungsmittels erkennbar. Zwar lässt sich bei der sensibilisierten Bestrahlung bei beiden Mischungsverhältnissen eine vollständige Freisetzung nach 30 Minuten beobachten, jedoch sind die Startgeschwindigkeiten verschieden. Bei einem 10%igen Anteil an Wasser ist die Geschwindigkeit der Freisetzung zu Beginn nur halb so groß wie in reinem Acetonitril.

Der Effekt des Lösungsmittels bei der sensibilisierten Bestrahlung des doppelt nitrierten Dimethoxyderivats **7** ist vergleichsweise geringer als beim einfach nitrierten Dimethoxyderivat **6**. Grund dafür wird die zusätzliche Nitrogruppe am aromatischen System sein. Wie auch bei allen anderen Messreihen von **7** ist die Startgeschwindigkeit des doppelt nitrierten Derivats **7** gegenüber den Verbindungen **6** und **3** durchweg hoch. Einen großen Einfluss zeigt das Lösungsmittel dennoch bei der unsensibilisierten Bestrahlung mit Wasseranteilen bei der dinitrierten Verbindung **7**.

Tabelle 20: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **7** in CD_3CN/D_2O-Mischungen

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	f`(0)/s^{-1}
7:Sens (100:0)	0.99828	1.00381	-1.0033	3.54009	$283*10^{-3}$
7:Sens (90:10)	0.8265	1.06045	-1.04077	9.80053	$106*10^{-3}$

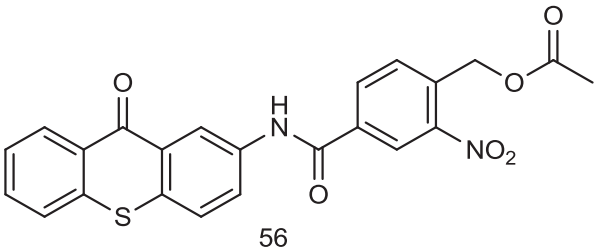
3.8.3.5. Bestrahlungsexperimente von Bichromophorsystemen

Da diese Arbeit den Aufbau von Bichromophoren thematisiert, ist auch das Abbauverhalten solch einer Molekülklasse, während einer bestimmten Bestrahlungszeit bei definierter Wellenlänge, von Interesse.

3.8.3.5.1. Bichromophorsysteme

T. Lechner[29] untersuchte bereits in seiner Dissertation den photochemischen Abbau des Bichromophorsystems **56**. Im Vergleich zur *o*-Nitrobenzylschutzgruppe stellte er eine 3mal schnellere Freisetzung fest. Hier wird der Bichromophor **56** erneut photochemisch charakterisiert. Im Gegensatz zu *T. Lechner* wird bei 385 nm anstelle von 360 nm bestrahlt. Die Konzentration ändert sich ebenfalls von 10 mM auf 1 mM.

Bei einer Konzentration von 10 mM und bei einer Wellenlänge von 360 nm ist bei *T. Lechner* nach drei stündiger Bestrahlung noch eine relative Menge an *caged* Acetat von 70 % zu beobachten.



56

Die Löslichkeit der Verbindung **56** ist in Acetonitril eher mäßig. Daher wird das Lösungsmittel gewechselt. Wird das Bestrahlungsexperiment bei 385 nm in Chloroform durchgeführt, werden folgende Ergebnisse erhalten.

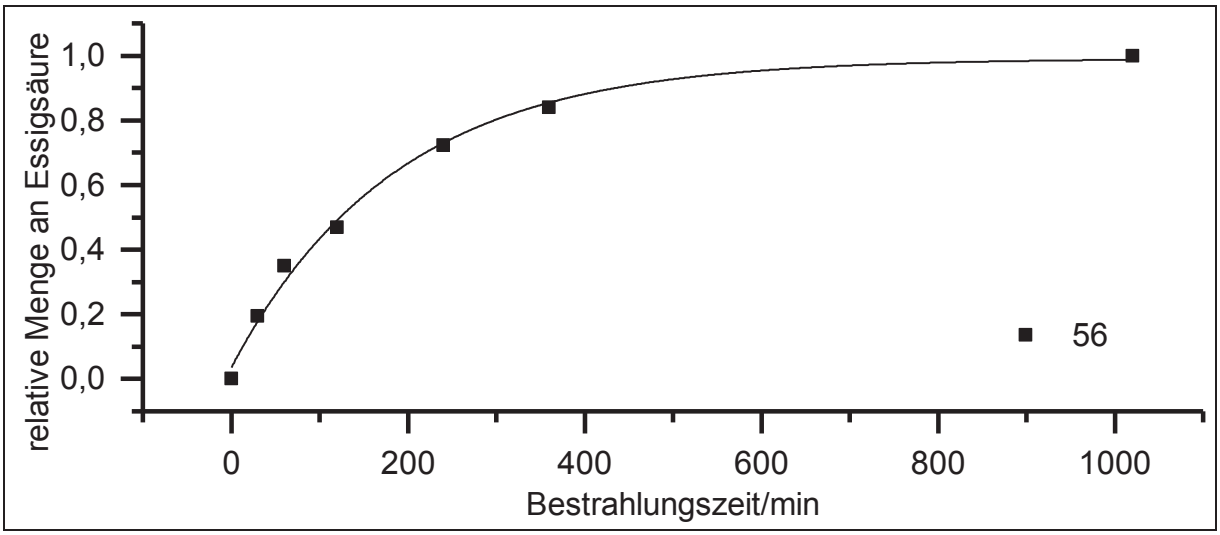


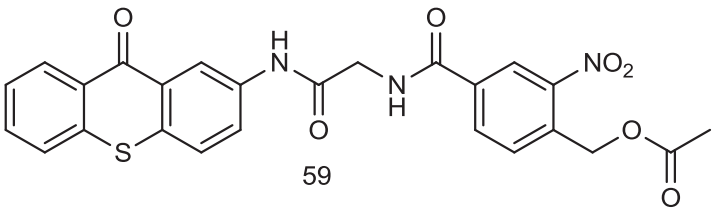
Abbildung 84: Messkurve von **56** gemessen in Chloroform

Die graphische Darstellung (**Abbildung 84**) der Bestrahlung von **56** zeigt einen exponentiellen Verlauf. Die komplette Freisetzung der Essigsäure ist nach 13 Stunden zu beobachten. Die Änderung der Wellenlänge von 360 nm auf 385 nm zeigt jedoch im Vergleich mit *T. Lechner*[29], dass nach dreistündiger Bestrahlung bereits 60 % Essigsäure statt 30 % freigesetzt wurde. Hierbei muss jedoch die Lampenleistung, die bei 385 nm deutlich höher ist, berücksichtigt werden. Die Startgeschwindigkeit der Photolyse ist verglichen mit der sensibilisierten Bestrahlung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) jedoch 50mal langsamer. Dies kann auf die Struktur der Verbindung **56** zurückgeführt werden. Anscheinend können die Orbitale des Sensibilisators und des *caged* Acetats aufgrund der Geometrie der kovalenten Bindung nicht ausreichend überlappen. Außerdem sind Amidbindungen starr und sind bevorzugt *s-trans* angeordnet. Als Folge ist der Energietransfer vom Donor (Sensibilisator) auf den Akzeptor (*caged* Acetat) gehemmt.

Tabelle 21: Messdaten von **56**

	R^2	y_0	A_1	t_1/s	$f`(0)/s^{-1}$
56	0.98716	0.99127	-0.97884	184.83539	$5*10^{-3}$

Ebenso wird Photolyse der Verbindung **59** untersucht. Das Bestrahlungsexperiment wird aufgrund der Löslichkeit ebenfalls in Chloroform durchgeführt.



59

Das Bichromophorsystem **59** unterscheidet sich von dem vorher beschriebenen. Die Bausteine Sensibilisator und *Caged Compound* sind nicht direkt miteinander gekoppelt, sondern werden durch einen Linker-Baustein, hier ein Glycinderivat, miteinander verbunden. Dies erlaubt eine gewisse geometrische Flexibilität. Im folgenden Bestrahlungsexperiment soll untersucht werden, wie effizient die Photolysereaktion bei diesem System abläuft. Der Leitgedanke des besseren Energietransfers durch eine kovalente Verbindung zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* wird nachgeprüft.

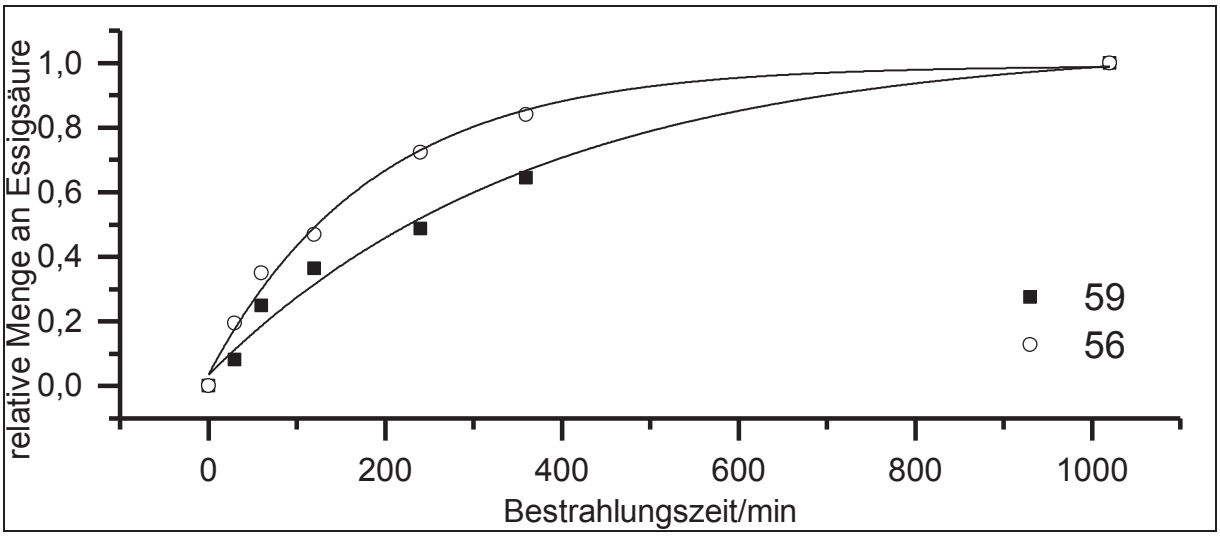


Abbildung 85: Messkurve von **59** verglichen mit **56** gemessen in Chloroform

Die Hoffnung, dass die Photolyse in **59** wegen des flexibleren Linkers im Vergleich zu **56** schneller abläuft, hat sich nicht bestätigt. Das Resultat ist eine vollständige Freisetzung der Essigsäure nach 17 Stunden. Die Startgeschwindigkeit der Photolysereaktionen beider Verbindungen ist annähernd gleich.

Tabelle 22: Messdaten von **59**

	R^2	y_0	A_1	t_1	f`(0)
59	0.95592	0.70706	-0.67879	172.31402	$4*10^{-3}$

Der Linker im Bichromophor **59** ist verglichen mit **56** zwar deutlich länger, aber die Flexibilität ist aufgrund der zwei starren Amideinheiten immer noch begrenzt. In **Abbildung 86** ist der Energietransfer nach Dexter bei einem Bichromophorsystem modellhaft dargestellt. Wie in der Abbildung ersichtlich, verläuft die Sensibilisierung effektiv, wenn der Energietransfer zwischen Sensibilisator und *Caged Compound* garantiert wird. Der Linker (grau hinterlegt) soll durch seine Flexibilität die bestmögliche Anordnung der beiden Bausteine erlauben.

Eventuell kann auch eine Minderung der Effizienz des Energietransfers auf die Amidgruppe am *Caged Compound* zurückgeführt werden.

Neben der optimalen geometrischen Anordnung der beiden Chromophore spielen auch die elektronischen Eigenschaften beider Bausteine eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zu den vorherigen Modelluntersuchungen zur sensibilisierten Bestrahlung wird hier nicht *o*-Nitrobenzylacetat als Akzeptor eingesetzt, sondern ein Derivat mit einer Amidgruppe.

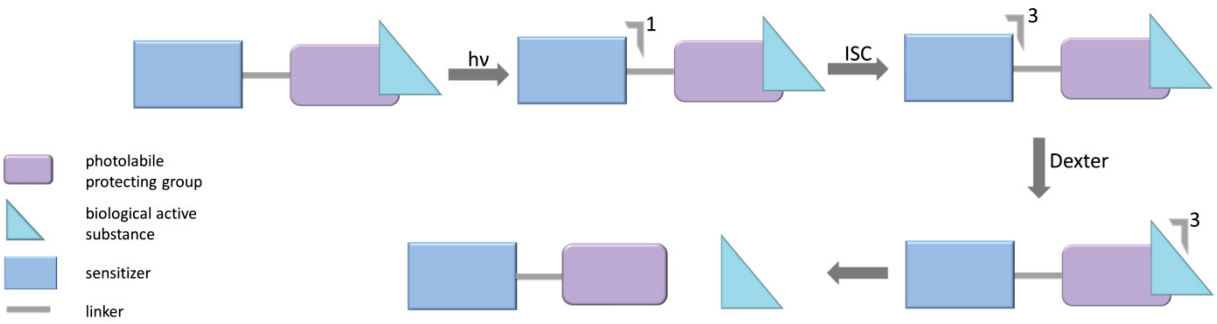


Abbildung 86: Schematischer Dexter-Energietransfer[92]

3.8.3.5.2. Bichromophor-Bausteine

Im letzten Kapitel wurde beschrieben, dass die erhoffte Effektivitätssteigerung der Photolyse durch den Aufbau von Bichromophoren ausgeblieben ist. Um mögliche Ursachen feststellen zu können, werden zusätzliche Vergleichsmessungen durchgeführt.

Dazu werden zunächst *Caged Compounds* bestrahlt, die bereits einen Linker tragen. Da diese Spezies chemisch betrachtet den identischen Bau wie die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe besitzt, wird ein ähnliches Verhalten beim photolytischen Abbau erwartet.

Im Unterschied zur *o*-Nitrobenzylschutzgruppe selbst besitzen sie aber eine Amidgruppe am Chromophor.

Anschließend wird die sensibilisierte Bestrahlung dieser Derivate mit verschiedenen Sensibilisatoren untersucht.

Für die Messreihen von Bichromophor-Bausteinen werden die in der folgenden **Abbildung 87** dargestellten *Caged Compounds* **48** und **50** verwendet.

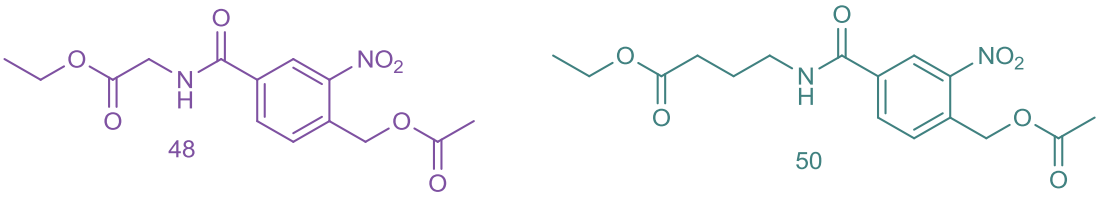


Abbildung 87: Moleküle für Bestrahlungsreihen

In Messungen von *S. Ponath*[93] im Rahmen seiner Bachelorarbeit wurde die Auswirkung der chemischen Umgebung zweier *Caged Compounds* beim photolytischen Abbau untersucht. Beide Moleküle (**48** & **50**) sind ähnlich aufgebaut. Beide weisen die Acetatgruppe in *ortho*-Stellung zur Nitrogruppe auf. Des Weiteren sind sie an einen Linker gekoppelt, um die chemische Umgebung eines Bichromophors zu imitieren. Lediglich die Linkerlänge unterscheidet sich um zwei Methyleneinheiten. Ob dieses Charakteristikum Einfluss auf den photolytischen Abbau hat, wurde untersucht.

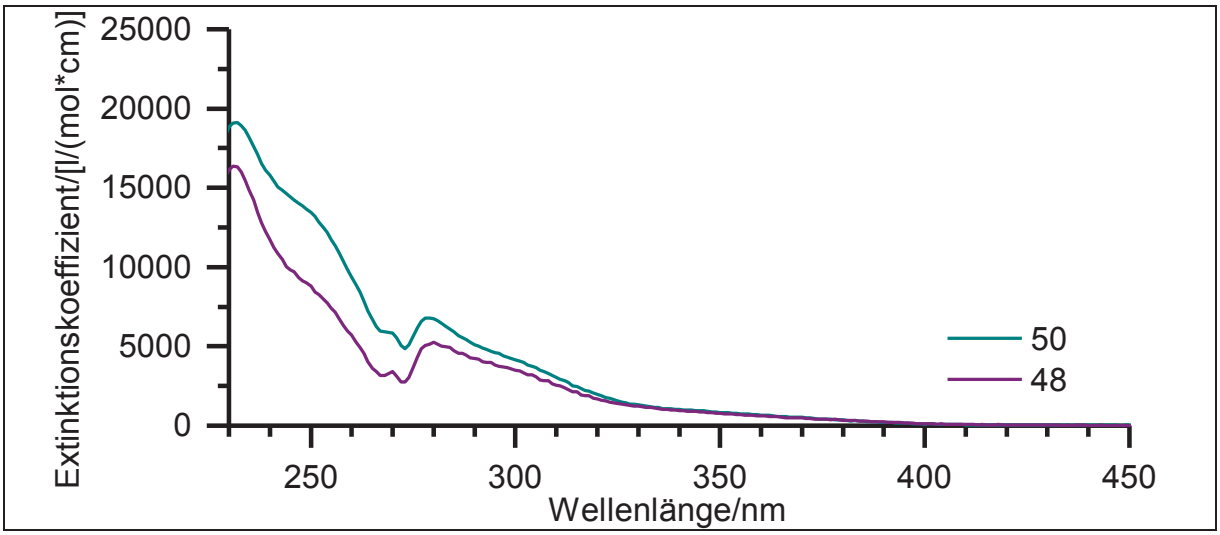


Abbildung 88: UV-Spektren von **48** und **50** (gemessen in Acetonitril)

Die Extinktionskoeffizienten ε von **48** und **50** weisen bei 385 nm bei beiden Molekülen einen Wert von 300 l/(mol*cm) auf. Daraus erschließt sich auch dieselbe Absorbanz von 0.15.

Aus der berechneten Absorbanz lässt sich ableiten, dass 71 % der Photonen während der Bestrahlung transmittiert werden. Schlussfolgernd werden 29 % des eingestrahlten Lichts absorbiert.

Für beide mit einem Linker modifizierten *o*-Nitrobenzylderivate **48** und **50** sollte daher eine simultanes Abbauverhalten bei der Bestrahlung bei 385 nm beobachtbar sein.

In seiner Bachelorarbeit verglich *S. Ponath*[93] die Photolyse der beiden Derivate **48** und **50**. Als Lösungsmittel verwendete er Acetonitiril und die Proben wurden bei einer Wellenlänge von 385 nm bestrahlt. Seine Proben besitzen eine Konzentration von 10 mM.

In der folgenden Abbildung sind die Messkurven dargestellt.

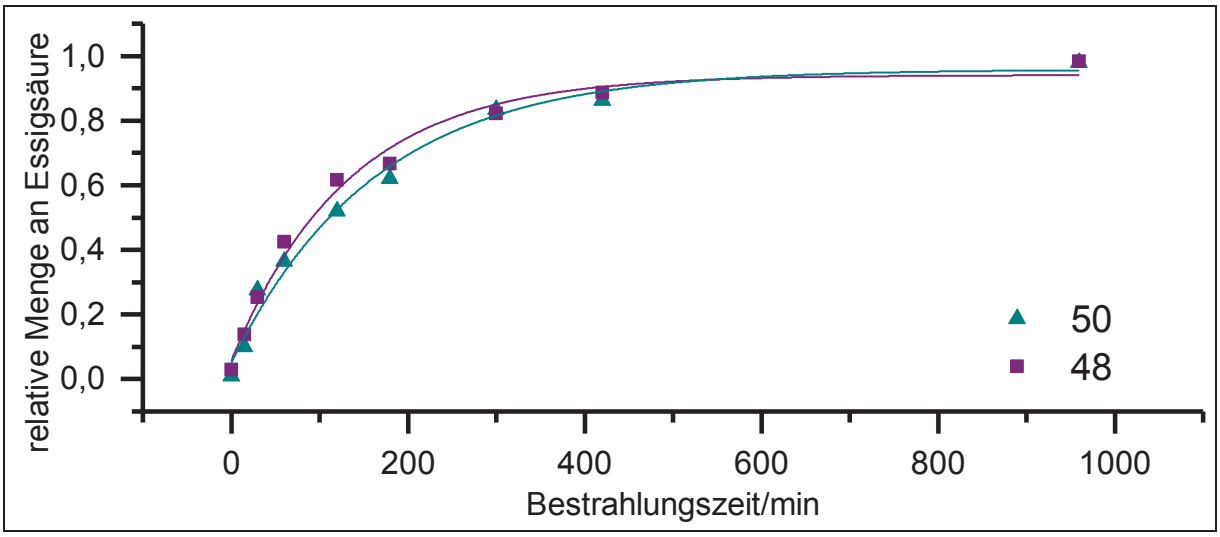


Abbildung 89: Messkurve von **48** und **50** bei 385 nm gemessen in Acetonitril

Nachdem die Verbindungen **48** und **50** unter gleichen Bedingungen bei 385 nm bestrahlt wurden, konnte kein Unterschied zwischen beiden Derivaten im Abbauverhalten beobachtet werden. Aus diesem Kontrollexperiment kann der Rückschluss gezogen werden, dass die Linkerlänge keinen Einfluss auf den photolytischen Abbau hat.

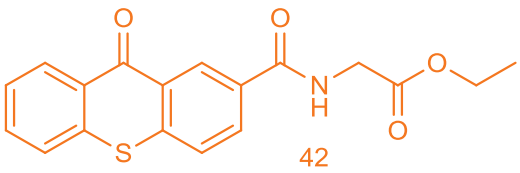
Im Vergleich zum *o*-Nitrobenzylacetat (**3**) photolysieren die beiden Derivate **48** und **50** jedoch deutlich langsamer. Bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe ist nach 2 h eine vollständige Freisetzung der Essigsäure zu beobachten. Demgegenüber dauert die Freisetzung bei den Derivaten ca. achtmal so lange. Einerseits spielt hier wieder der Einfluss der Amidgruppe am Schutzgruppensystem eine bedeutende Rolle, andererseits wurden die Derivate in einer 10mal höheren Konzentration bestrahlt, was auch auf die zeitliche Freisetzung beeinflusst.

3.8.3.5.3. Sensibilisierte Bestrahlung der Bichromophor-Bausteine

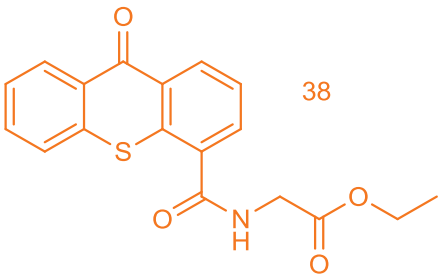
Um die Abbaugeschwindigkeit der *Caged Compound*-Verbindungen **48** und **50** effizient zu steigern, wird auch hier wieder ein Sensibilisator zur *Caged Compound*-Lösung gegeben werden.

Wie im Schema dargestellt, wurden die Sensibilisatoren **38** und **42** zu Vergleichszwecken mit demselben Linker (verestertes Glycin) wie das *Caged Compound* gekoppelt, um die chemische Umgebung eines Bichromophors zu imitieren. Die beiden Sensibilisatoren unter-

scheiden sich nur in ihrer Position des veresterten Glycin-Linkers. Dies hat darüber hinaus den Vorteil, dass die Löslichkeit in Acetonitril erhöht wird.



42



38

Zunächst werden Mischungen mit einem Verhältnis von 1:1 bestehend aus *Caged Compound* **48** und den zwei verschiedenen Sensibilisatoren **38** und **42** gemessen. Die diversen Mischungen haben die Konzentrationen von 1 mM von dem jeweiligen *Caged Compound* und Sensibilisator.

Tabelle 23: Relative Intensitäten I_{ab} des absorbierten Lichtes bei einer Schichtdicke von 0.5 cm

	rel. Intensität des absorbierten Lichts (I_{ab}) bei 0.5 cm
Sens	99 %
48	29 %
Sens & 48	99.9 %
Sens in (Sens & 48)	93 %
48 in (Sens & 48)	7 %

Die Gesamtabsorbanz der Mischungen, bestehend aus *Caged Compound* **48** und dem jeweiligen Sensibilisator **42** oder **38** weisen eine Gesamtabsorbanz von 2.13 auf.

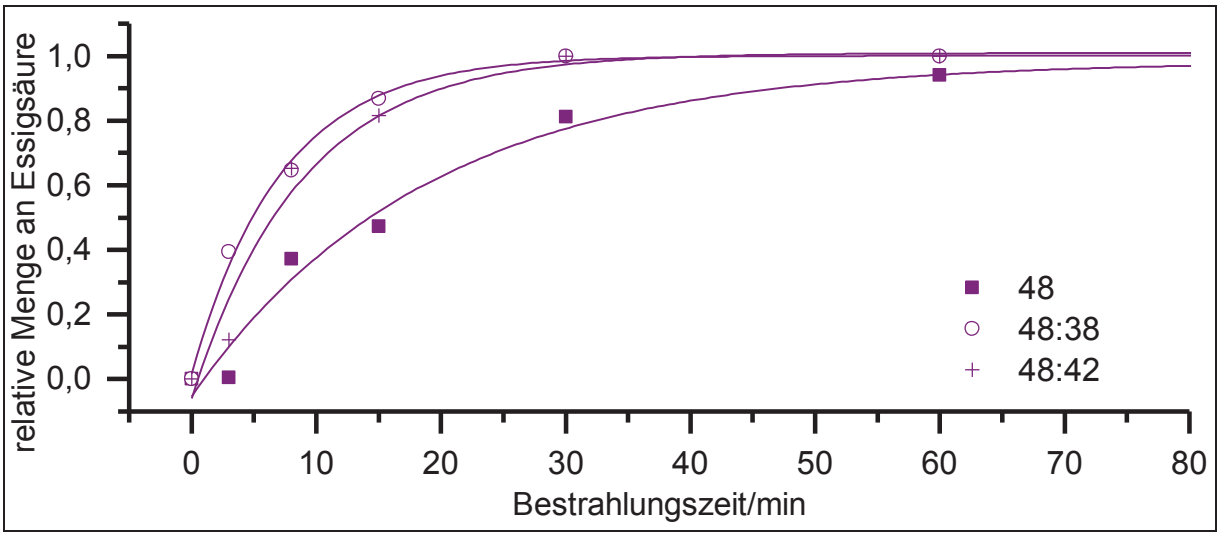


Abbildung 90: Sensibilisierte Bestrahlung von **48**

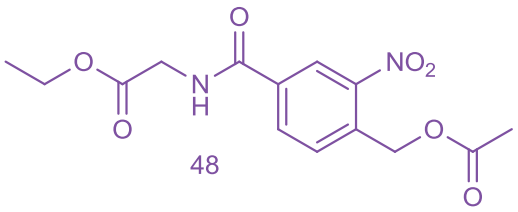


Tabelle 24: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **48**

	R^2	y_0	A_1	t_1	f`(0)
48	0.97471	0.98411	-1.02138	18.74135	$54*10^{-3}$
48:38	0.99494	1.00074	-0.98962	7.23655	$137*10^{-3}$
48:42	0.96769	1.00902	-1.03667	8.8192	$118*10^{-3}$

Durch die Zugabe verschiedener Sensibilisatoren wird die Geschwindigkeit des photolytischen Abbaus gesteigert. Beide Mischungen mit verschiedenen Sensibilisatoren zeigen eine deutlich schnellere Freisetzung der Essigsäure. Wie in der **Abbildung 90** erkennbar, weisen beide sensibilisierten Messreihen einen fast nahezu vollständigen Abbau des Acetats nach 30 Minuten auf. Die vollständige Freisetzung der Essigsäure beim *Caged Compound* **48** ist nach 300 Minuten zu beobachten. Aus der Tabelle lässt sich einen 2 - 2.5mal schnelleren Umsatz bei der sensibilisierten Bestrahlung im Vergleich zur Reaktion von **48** feststellen.

Demgegenüber steht die um den Faktor 18 schnellere Freisetzung der Essigsäure bei der sensibilisierten Bestrahlung von *o*-Nitrobenzylacetat (**3**). Im Vergleich hat also die Amidgruppe, die die photolabile Schutzgruppe mit dem Linker verknüpft, eine hemmende

Wirkung auf die Photolyse. Die elektronischen Eigenschaften des photolabilen Systems werden aufgrund der Amidgruppe verändert und die Quantenausbeute der Reaktion gemindert.

Die beiden Sensibilisatoren unterscheiden sich in der Position des Linkers. Die Variation der Linkerposition am Thioxanthongerüst hat keinen Einfluss auf die Photolyse. Im Diagramm sind die beinahe identisch verlaufenden Funktionsgraphen aufgeführt. Die jeweiligen Messreihen bei gleichen Konzentrationen haben einen gleichen Kurvenverlauf.

Um diese Messreihe abzuschließen, werden im nächsten Schritt die zwei *Caged Compound*-Verbindungen (**48** & **50**) mit den jeweiligen zwei verschiedenen Sensibilisatoren, die an unterschiedlichen Positionen modifiziert wurden, bestrahlt.

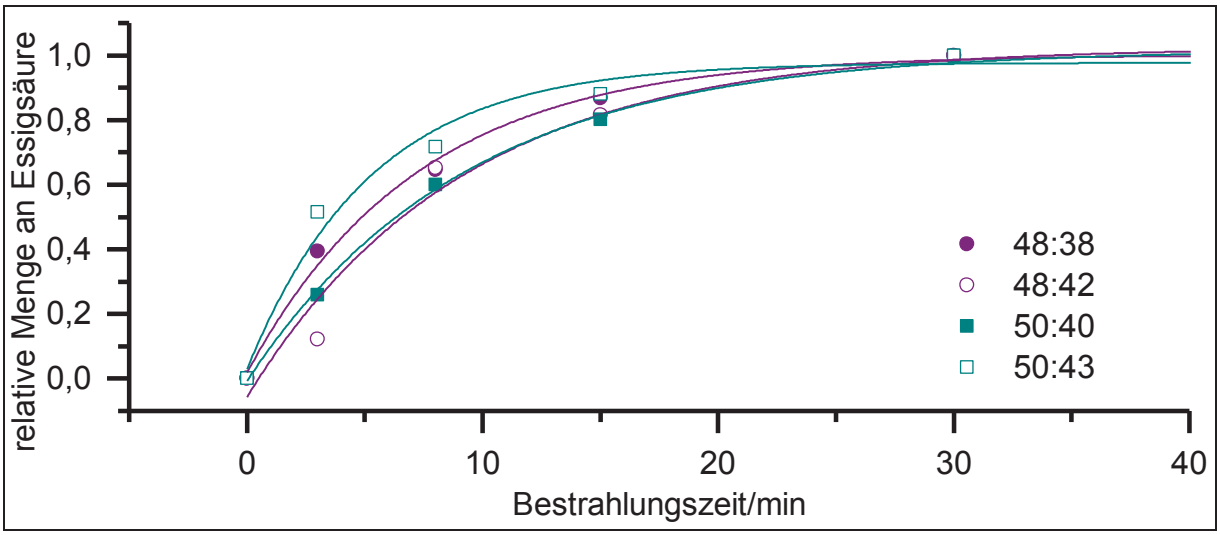
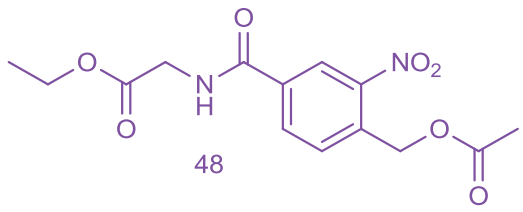
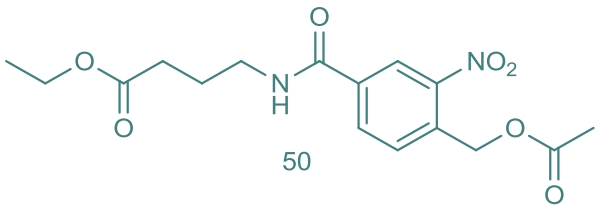


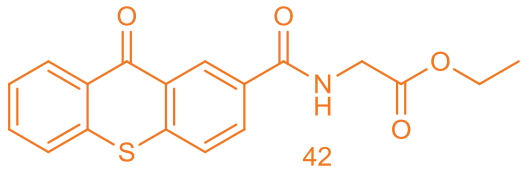
Abbildung 91: Messkurven der sensibilisierten Bestrahlungen von **48** und **50**



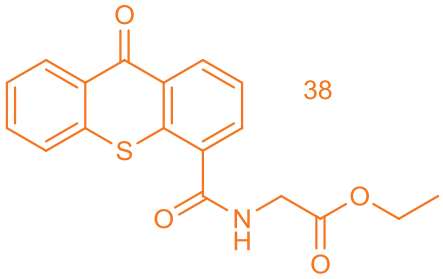
48



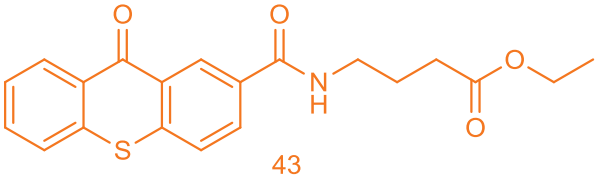
50



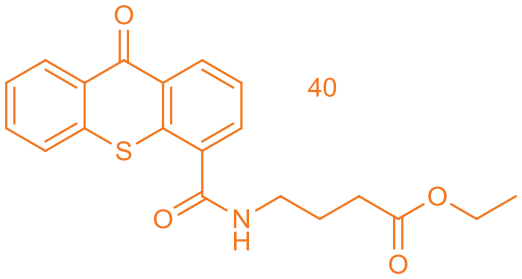
42



38



43



40

Der Kurvenverlauf der vier Messreihen ist nahezu identisch. Nach 30 Minuten wird bei allen vier Bestrahlungsreihen die komplette Freisetzung der Essigsäure beobachtet. Diese Ähnlichkeit spiegelt sich in der graphischen Auftragung in Form einer Funktionsschar wider. Somit ergibt sich, dass eine Konzentration von 1 mM der einzelnen Komponenten pro Mischungslösung eine effektive Photolyse aufweist. Des Weiteren ist kein Einfluss der Linkerlänge und der Linkerposition auf den photolytischen Abbau erkennbar.

Tabelle 25: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlungen von **48** und **50**

	R^2	y_0	A_1	t_1	f`(0)
48:38	0.98964	1.00198	-0.99242	7.25965	$137*10^{-3}$
48:42	0.93429	1.0254	-1.04294	9.11726	$114*10^{-3}$
50:40	0.99551	1.01708	-1.01398	9.25794	$110*10^{-3}$
50:43	0.95914	0.97713	-0.97809	7.35406	$133*10^{-3}$

Durch die Zugabe eines Sensibilisators im Konzentrationsverhältnis 1:1 zum *Caged Compound* in Lösung wurde der photochemische Abbau schon erfolgreich beschleunigt. In den folgenden Messreihen wird nun untersucht, ob eine Steigerung der Sensibilisatorkonzentration sich noch effektiver auf die Photolyse ausübt.

Bei einem Mischungsverhältnis von 1:1 von *Caged Compound* und Sensibilisator wurde schon eine 100%tige Quantenausbeute des Energietransfers ϕ_{ET} angenommen. Durch die Erhöhung der Sensibilisatorkonzentration soll überprüft werden, ob sich die Absorbanz dadurch ändert und somit die Photolyse beschleunigt werden kann.

Dazu werden Lösungen angesetzt, die diverse Verhältnisse zwischen *Caged Compound* **48** und dem Sensibilisator **38** aufweisen. Mischungen mit den Verhältnissen 1:2, 1:3 und 1:4 werden hergestellt. Zum Vergleich wird im Diagramm außerdem das Verhältnis 1:1 und das *Caged Compound* **48** mit einer Konzentration von 1 mM in Lösung aufgetragen.

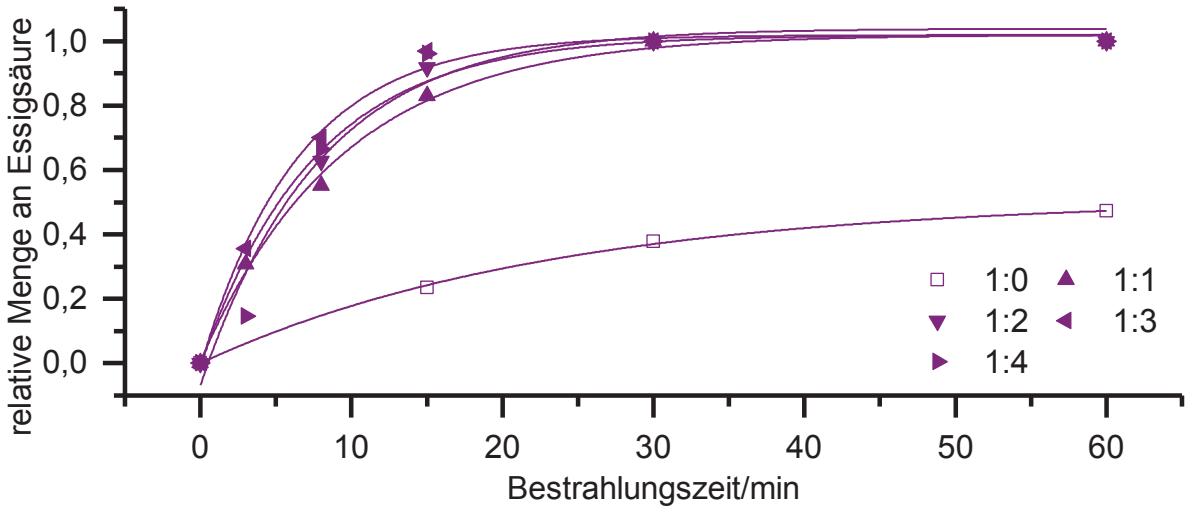


Abbildung 92: Messkurven der sensibilisierten Bestrahlung von **48** mit unterschiedlichen Sensibilisatorverhältnissen von **38**

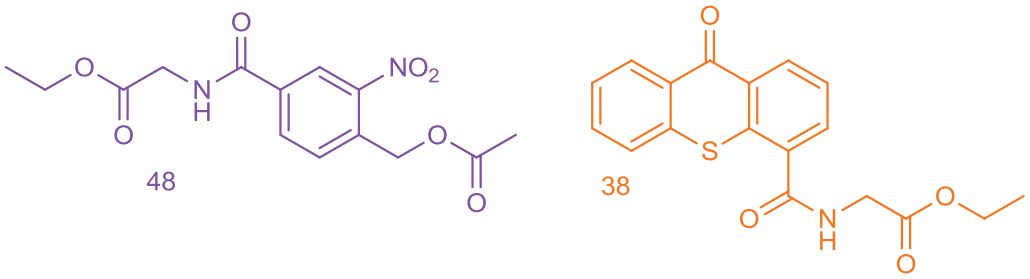


Tabelle 26: Messdaten der sensibilisierten Bestrahlung von **48**

	R^2	y_0	A_1	t_1	f`(0)
1:0	0.97471	0.98411	-1.02138	18.74135	$54*10^{-3}$
1:1	0.99116	1.02019	-1.008	9.37809	$108*10^{-3}$
1:2	0.98203	1.01814	-1.01223	7.62405	$133*10^{-3}$
1:3	0.98856	1.01893	-1.01577	6.4757	$157*10^{-3}$
1:4	0.91839	1.03899	-1.05835	7.92046	$134*10^{-3}$

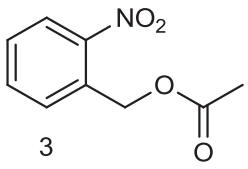
Durch die Erhöhung der Konzentration des Sensibilisators in der Lösung wird der photolytische Abbau zu Beginn der Reaktion nicht oder nur minimal beschleunigt. Beispiels-

weise ist nach 15 Minuten in der reinen *Caged Compound*-Lösung gerade einmal 39 % der Essigsäure freigesetzt worden. Sind Sensibilisatormoleküle zugegen, lässt sich nach 15 Minuten schon eine Freisetzung von 97 % beobachten. Die Steigerung der Sensibilisatorkonzentration hat keinen größeren Effekt auf die Photolyse. Dies bestätigt auch die Grafik. Die unterschiedlichen Verhältnisse von Sensibilisator und **48** bilden eine Funktionsschar, was auf keine Differenzen bei der Photolysereaktion hinweist. Wird das Verhältnis von 1:1 bis auf 1:4 gesteigert, ist daher keine erkennbare Entwicklung des photolytischen Abbaus ersichtlich. Die Erhöhung der Sensibilisatorkonzentration hat also im Rahmen der Messgenauigkeit keinen Einfluss auf die Umsatzgeschwindigkeit. Dies mag an der hohen Konzentration der Moleküle in der zu bestrahlten Lösung liegen. Die Stoßwahrscheinlichkeit zwischen einem angeregten Sensibilisator- und einem *Caged Compound*-Molekül wird dadurch nicht höher. Es wird also eine erhöhter Anteil an angeregten Sensibilisator-Molekülen erwartet, die ihre Energie mittels strahlungsloser Desaktivierung abgeben und dabei wieder in den Grundzustand wechseln. Eine Erhöhung der Sensibilisatorkonzentration hat keinen Einfluss auf die Quantenausbeute der Reaktion der *Caged Compounds*. Da die Quantenausbeute des Energietransfers ϕ_{ET} bei 100 % liegt, wird die Gesamtquantenausbeute der Photolyse nicht durch Erhöhung der Sensibilisatorkonzentration gesteigert. Die Anzahl der *Caged Compounds*, die effektiv aus dem Triplettzustand zu den Photolyseprodukten reagieren, bleibt konstant.

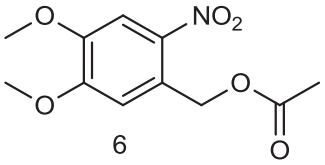
Kapitel 4

Zusammenfassung der Ergebnisse

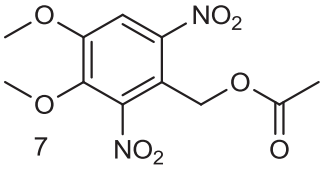
Im Rahmen dieser Dissertation ist es gelungen die modellhaften *Caged Compounds* **3**, **6** und **7** mit zufriedenstellenden Ausbeuten darzustellen.



3

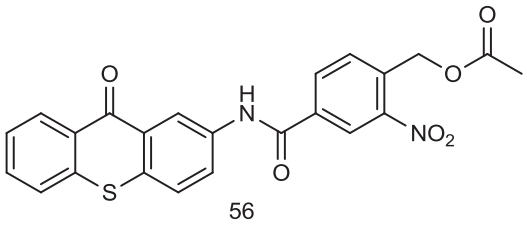


6

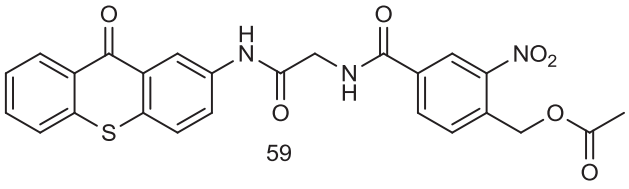


7

Des Weiteren wurde der Aufbau von Bichromophorsystemen, bestehend aus einem Sensibilisator- und einem *Caged Compound*-Molekül, die entweder direkt oder über einen Linker kovalent verknüpft sind, verfolgt. Sie sollen die photochemischen Eigenschaften von photolabilen Schutzgruppen in Hinblick auf ihre Anwendung positiv beeinflussen. Dabei wurden die zwei abgebildeten Systeme **56** und **59** erfolgreich dargestellt.

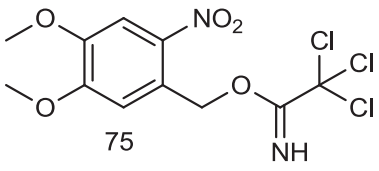


56

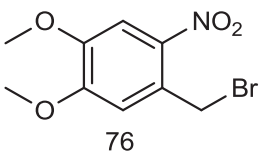


59

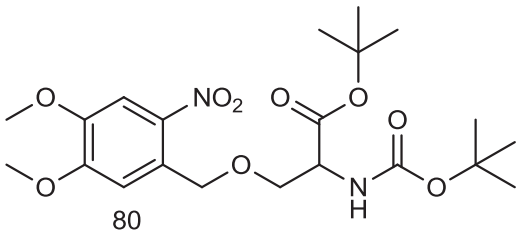
Ein weiteres synthetisches Ziel bestand in der Modifikation der Aminosäure L-Serin zu einer *Caged* Serin-Verbindung. Dabei wurden das Dimethoxyderivat der photolabilen *o*-Nitrobenzylschutzgruppe differenziert modifiziert (Verbindungen **75** & **76**), um mit der am Amino- und Carbonsäure-Terminus geschützten Aminosäure L-Serin über eine Etherbindung eine *Caged* Aminosäure aufzubauen.



75



76

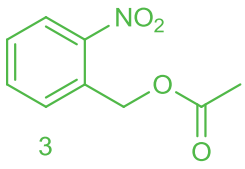


80

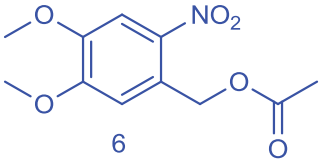
Dabei konnte Verbindung **80** erstmalig dargestellt werden. Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppen an den Termini der Aminosäure konnte nicht eindeutig realisiert werden. Als Produkt wird ein Salz erhalten, welches die Löslichkeit einschränkt und so die Isolierung und anschließende Charakterisierung der *Caged* Aminosäure erschwert.

Im zweiten Teil dieser Dissertation sollten neue Erkenntnisse über den photolytischen Abbau von *Caged Compounds* gewonnen werden. Dafür wurde die Photolyse der *Caged Compounds* **3**, **6** und **7** bei einer Wellenlänge von 385 nm untersucht.

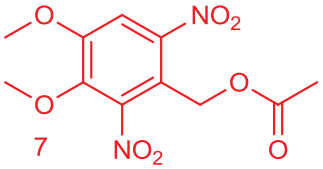
o-Nitrobenzylacetat (**3**) unterscheidet sich auffallend im photochemischen Verhalten im Vergleich zum einfach nitrierten Dimethoxyderivat **6** und zum dinitrierten Dimethoxyderivat **7**. Bei einer Bestrahlungswellenlänge von 385 nm wurde beim einfach nitrierten Dimethoxyderivat **6** eine doppelt so hohe Umsatzgeschwindigkeit f`(0) zu Beginn der Photolyse beobachtet. Das doppelt nitrierte Dimethoxyderivat **7** zeigt sogar einen sechsmal schnelleren Abbau im Vergleich zu **3**.



3



6



7

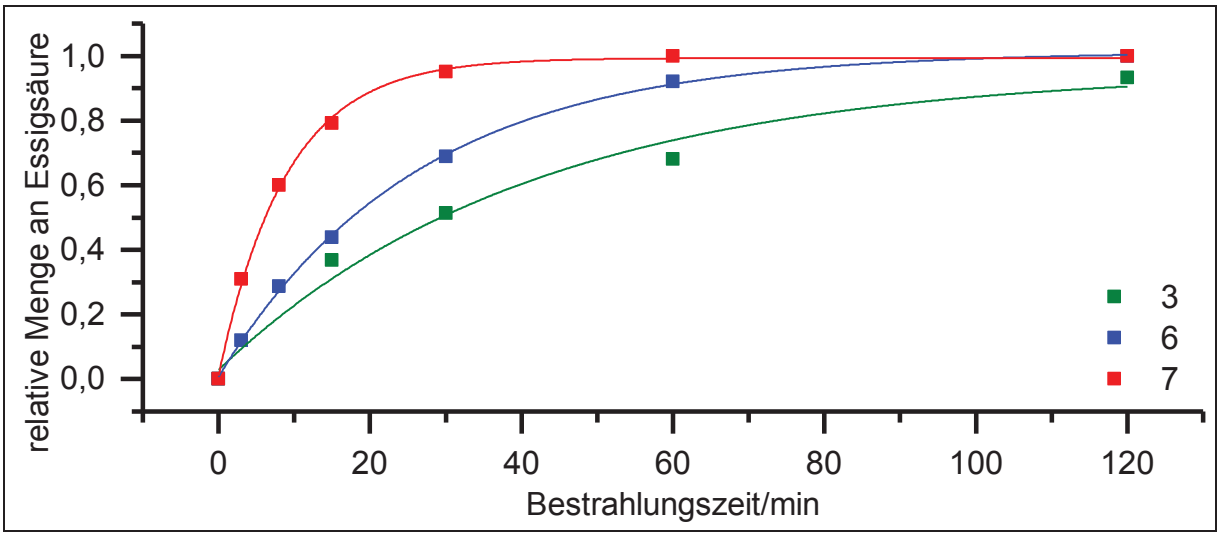
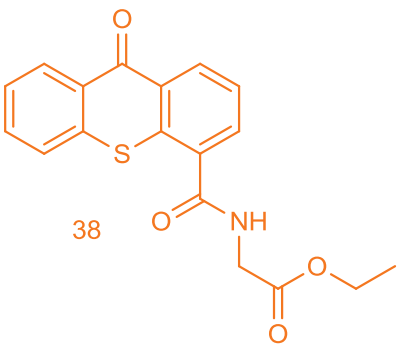


Abbildung 93: Graphische Auftragung der relativen Menge an Essigsäure gegen die Bestrahlungszeit von **3**, **6** und **7**

Eine Erklärung liefern die hohen berechneten Absorbanzwerte für die bathochrom absorbierenden Dimethoxyderivate **6** und **7** und die ansehnlichen Quantenausbeuten für die Photolysereaktion.

Um die Rate der Photolysereaktion der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe zu steigern, wurden Sensibilisatoren verwendet. Sensibilisatoren übertragen als Donor die Anregungsenergie auf einen Akzeptor (*Caged Compound*). Als Sensibilisator wurde das modifizierte Thioxanthonderivat **38** eingesetzt, das auch ein Ausgangsmolekül zum Aufbau von Bichromophoren darstellt. Durch Anwesenheit des Sensibilisators **38** konnte die Photolysereaktion des *o*-Nitrobenzylacetats **3** in Bezug auf die relative Umsatzgeschwindigkeit zu Beginn um den Faktor 18 gesteigert werden. Die Anwesenheit des Sensibilisators erhöht den Absorbanzwert. Durch den Einsatz von Verbindung **38** wurde bei der Photolyse von *o*-Nitrobenylacetat (**3**) eine Steigerung der Quantenausbeute der Photolyse um den Faktor 2.5 beobachtet. Die Begründung liefert die durch den Triplettsensibilisator initiierte Population des T_1-Zustands des *o*-Nitrobenzylacetats, welcher zu den Photolyseprodukten reagiert.



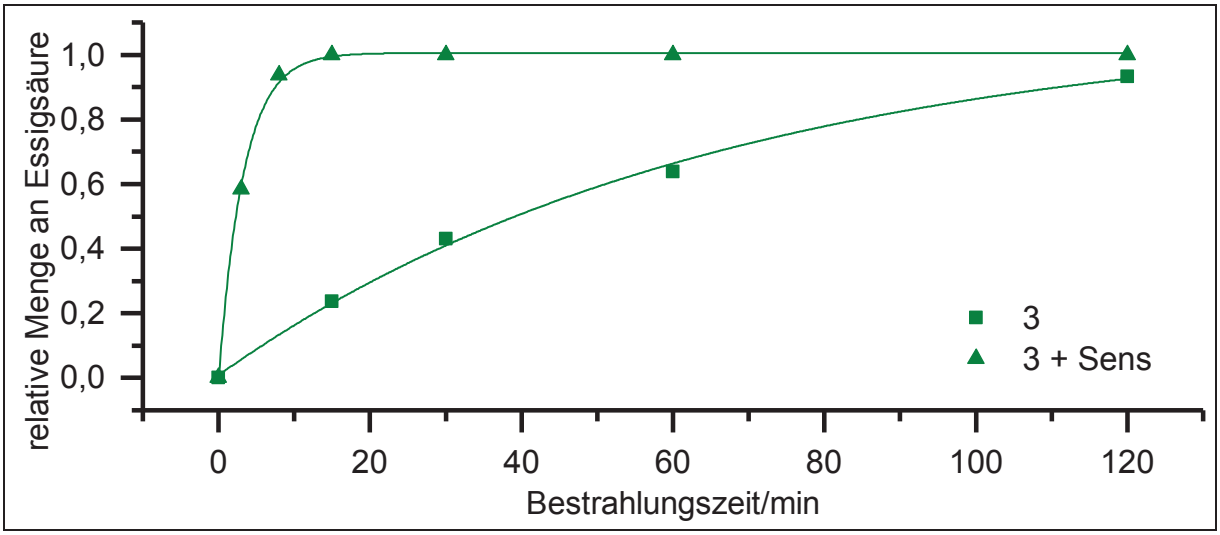


Abbildung 94: Änderung der relativen Umsatzgeschwindigkeit f`(0) bei der Photolyse von **3** verglichen mit der sensibilisierten Bestrahlung (**3** und **38**)

Ein Sensibilisator ermöglicht dementsprechend eine schnellere und effektivere Photoreaktion von *o*-Nitrobenzylschutzgruppen bei höheren Wellenlängen. Die kann sich bei der Anwendung in zellbiologischen Systemen zu Nutzen gemacht werden.

Auch die sensibilisierte Bestrahlung der Dimethoxyderivate **6** und **7** brachte eine Steigerung der Photolyserate hervor. Für das einfach nitrierte Dimethoxyderivat **6** wurde eine viermal höhere relative Umsatzgeschwindigkeit f`(0) und für **7** einen 2.5fach höherer Wert in Anwesenheit des Sensibilisators **38** beobachtet. Hier wurde entgegen früherer Behauptungen belegt, dass dimethoxysubstituierte *o*-Nitrobenzylderivate aus dem T_1-Zustand zu Photolyseprodukten reagieren können. Der Triplettsensibilisator populiert auch bei diesen beiden Derivaten den reaktiven T_1-Zustand, der in Abwesenheit des Sensibilisators nicht oder nur geringfügig existieren würde. Der Einfluss des Sensibilisators ist bei den beiden modifizierten *Caged Compounds* **6** und **7** jedoch nicht so gravierend, wie für das *o*-Nitrobenzylacetat (**3**), da sie ohnehin schnell photolysieren.

Auch die Untersuchung des Lösungsmitteleinflusses auf die Photolyse brachte neue Erkenntnisse. Während sich die photolytischen Eigenschaften des *o*-Nitrobenzylacetats **3**, sowohl bei der unsensibilisierten als auch bei der sensibilisierten Bestrahlung durch Zugabe von Wasseranteilen wenig oder nicht änderten, wurde bei den beiden Dimethoxyderivaten **6** und **7** ein deutlicher Einfluss beobachtet.

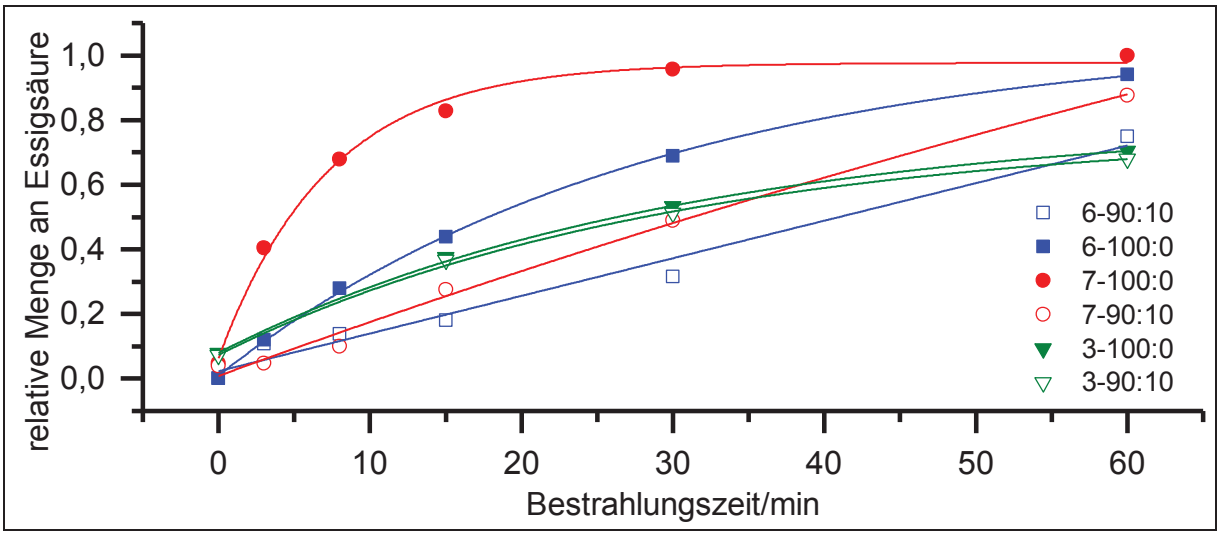


Abbildung 95: Einfluss des Lösungsmittels auf die Photolysereaktion von Verbindungen **3**, **6** und **7** bei Acetonitril/Wasser-Mischungen

Wie in **Abbildung 95** erkennbar, hemmt der Wasseranteil die Photolysereaktion der Dimethoxyderivate **6** und **7** enorm. Beispielsweise wird durch einen 10%igen Anteil an Wasser nach 30 min beim dinitrierten Dimethoxyderivat **7** gerade einmal eine Freisetzung an Essigsäure von annähernden 50 % beobachtet. Demgegenüber steht die vollständige Freisetzung nach 30 Minuten in reinem Acetonitril. Auch beim mononitrierten Dimethoxyderivat **6**

lässt sich eine Minderung der Photolyse um die Hälfte bei 30 Minuten beobachten. Erkennbar ist auch in den Acetonitril/Wasser-Bestrahlungen, dass die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3** nach 30 Minuten im Vergleich mit dem Derivat **7** gleich viel Essigsäure (ca. 50 %) freigesetzt hat. Im Vergleich zum mononitrierten Derivat **6** verläuft die Reaktion zu Beginn sogar schneller. Die schnellere Photolysierbarkeit aufgrund der höheren Absorbanzwerte der Dimethoxyverbindungen **6** und **7** wird durch Zugabe eines polaren Lösungsmittels aufgehoben.

Auch die sensibilisierte Photolysereaktion wurde durch die steigende Polarität des Lösungsmittels gehemmt. Die initiale Abbaugeschwindkeit geht mit zunehmendem prozentualem Wasseranteil zurück. Für das einfach nitrierte Dimethoxyderivat **6** und das doppelt nitrierte Dimethoxyderivat **7** kommt es, sowohl bei der unsensibilisierten Bestrahlung, als auch bei Anwesenheit eines Sensibilisators, zu einer drastischen Minderung der Quantenausbeute. Durch die Lösungsmittelpolaritätssteigerung wird der *Charge-Transfer*-Übergang bei den DImethoxyderivaten energetisch abgesenkt, was die Reaktion zu den Photolyseprodukten hindert. Dieser Übergang lässt sich bei der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe nicht beobachten.

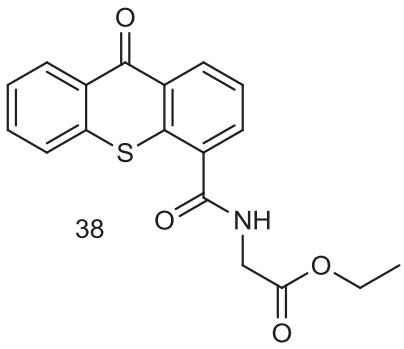
Die Ergebnisse der lösungsmittelabhängigen Bestrahlung verschiedener *Caged Compounds* bieten neue Einblicke für die orthogonale Schutzgruppenchemie. Durch die geeignete Wahl des Lösungsmittels kann gezielt eine gewünschte photolabile Schutzgruppe abgespalten werden.

Kapitel 5

Ausblick

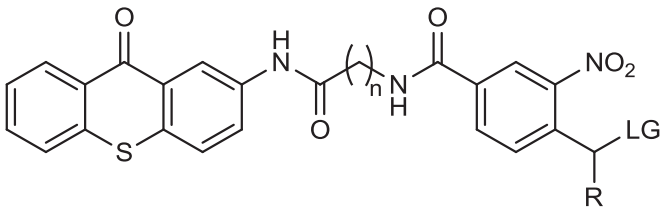
In dieser Arbeit wurde die Synthese und photochemische Charakterisierung von *Caged Compounds* thematisiert. Für zukünftige Untersuchungen dieser Spezies können unter anderem folgende Erläuterungen in Betracht gezogen werden:

Um *Caged Compounds* in biochemischen Bereichen, wie zelluläre Medien, einsetzen zu können, wird eine niedrige Anregungsenergie vorausgesetzt. Die Verwendung von Triplettsensibilisatoren ermöglicht eine effektivere Photolysereaktion. Einerseits wird die Photolyse durch Anwesenheit eines Sensibilisators beschleunigt, andererseits werden Bestrahlungsexperimente bei höheren Wellenlängen realisierbar. Im Hinblick auf die Anwendung von photolabilen Schutzgruppen in zellbiologischen Systemen kann diese Erkenntnis förderlich sein. Ein vielversprechendes Ergebnis zeigte sich bei der Verwendung des Sensibilisators **38** bei der Bestrahlung von *Caged Compounds*.



38

Auch durch den Aufbau von Bichromophorsystemen kann die Bestrahlung bei höheren, nicht zellschädigen Wellenlängen, realisiert werden. Bedingung ist jedoch ein effektiver Energietransfer. Dieser wird durch eine vorteilhafte geometrische Überlappung der π-Systeme von Sensibilisator und *Caged Compounds* ermöglicht. Hier gilt es die bestmögliche Linkerlänge heraus zu kristallisieren. In dieser Arbeit wurden die ω-Aminosäuren Glycin und GABA verwendet. Glycin als Bindeglied brachte jedoch nicht den gewünschten Energietransfereffekt. Das Einbringen des flexiblen Linkers (GABA) stellte sich aufgrund der Löslichkeit als problematisch heraus. Hier sollte nach neuen Synthesestrategien gesucht werden. Außerdem wurde in Bestrahlungsexperimenten in dieser Arbeit gezeigt, dass eine Amidgruppe am photolabilen Schutzgruppensystem die Photolyse negativ beeinflusst. Es gilt Alternativlinkerbausteine, bei-



spielsweise lange Alkylketten, die einen positiven Effekt auf die Photolyse ausüben, zu finden.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln. Um die Bichromophorsysteme in zellulären Medien einbringen zu können, müssen sie gut in wässrigen Puffern löslich sein. Daher ist das Einbringen von Substituenten, die die Löslichkeit steigern, unabdingbar. Beispielsweise können α-Carboxygruppen (*R*) an der photolabilen Schutzgruppe eingesetzt werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse aus den Bestrahlungsexperimenten in dieser Arbeit können auch in Hinsicht auf die Entwicklung orthogonaler Schutzgruppen interessant sein. Folgende Beobachtungen sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung:

- Die Wahl des Lösungsmittels nimmt einen erheblichen Einfluss auf die Photolysereaktion. In unpolaren Lösungsmitteln werden die modifizierten photolabilen Schutzgruppen des *o*-Nitrobenzyltyps (Dimethoxy- & Methylendioxyderivate) vergleichend mit der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe viel schneller photolysiert. Wird die Polarität des Lösungsmittels jedoch erhöht, kommt es zu einer Umkehrung der Reaktivität. Die Polarität des Lösungsmittels zeigt keine Wirkung auf die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe **3**. So ist es sogar fast möglich die Abspaltung der photolabilen Schutzgruppe der modifizierten Derivate **6** & **7** in sehr polaren Lösungsmitteln, beispielsweise Wasser, komplett zu unterdrücken.

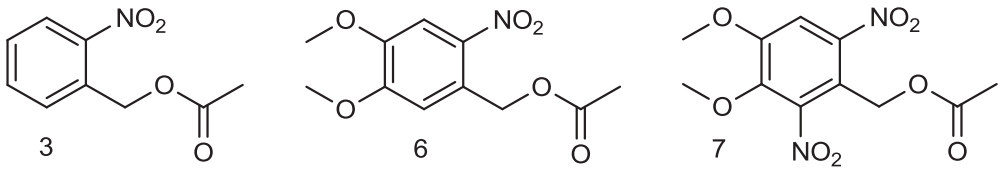


Abbildung 96: Modellhafte *Caged Compound*-Systeme

- Die Variation der Wellenlänge bei Bestrahlungsexperimenten wurde in dieser Arbeit nicht thematisiert. Auch diese hat Einfluss auf die Selektivität der Photolyse.

Kapitel 6

Experimentalteil

6.1. Allgemeines zum experimentellen Arbeiten

6.1.1. Analytische Geräte und Hilfsmittel

Für die Analyse der einzelnen Verbindungen wurden die folgenden aufgeführten Geräte benutzt. Zur Isolierung einzelner Verbindungen wurde sich an den aufgeführten Hilfsmitteln bedient.

Kernresonanzspektroskopie:

^{1}H-NMR Spektren:	300 MHz, Bruker AV III-300 600 MHz, Bruker AV III-600
^{13}C-NMR Spektren:	75 MHz, Bruker AV III-300 150 MHz, Bruker AV III-600
Dünnschichromatographie:	Fa. Merck DC-Folien, Kieselgel 60 auf Aluminium, Fluoreszenz-Indikator F_{254}
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60, 0.04-0.063 mm, Fa. Fluka YMC-Gel Silica (6nm; S-50 µm), Fa. YMC YMC-Gel ODS-A (12nm; S-5 µm), Fa. YMC
Bestrahlungsapperatur:	Atlas Photonics Lumos 43
Schmelzpunktbestimmung:	Büchi Melting Point B-540
UV/Vis- Spektroskopie:	Perkin Elmer Lambda 19
Massenspektrometrie:	GC/MS-System Thermo Finnigan Trace DSQ
IR-Spektroskopie:	Bruker Vector 22

Laborgas: Argon, Stickstoff

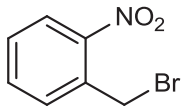
6.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Die für die Synthesen erforderlichen Edukte wurden kommerziell bei Sigma Aldrich, Acros, Bachem und Merck erworben. Die Lösungsmittel, bis auf Benzol und Tetrachlorkohlenstoff, sind, soweit nicht anders vermerkt, von technischer Reinheit. Für UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen wurden Lösungsmittel spektroskopischer Reinheit verwendet.

Alle in dieser Arbeit dargestellten Modellverbindungen wurden unter Lichtausschluss gehandhabt.

6.2. Darstellung der Versuche

V1: *o*-Nitrobenzylbromid (2)



10 g (73 mmol) *o*-Nitrotoluol (**1**) und 10 g (56 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 60 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe von einer Spatelspitze DBPO wird die Lösung für 20 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wird alle 2 h erneut eine Spatelspitze DBPO hinzugegeben. Nach beendeter Reaktionszeit wird das aufschwimmende Succinimid abfiltriert und 100 ml Wasser zur Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Anschließend werden die organischen Phasen vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60, 0.04-0.063 mm, der Firma Fluka mit Hexan:Ethylacetat (20:1) als Laufmittel gereinigt. Das Produkt wird in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 8.4 g (39 mmol) 70 %

M ($C_7H_6BrNO_2$) = 216.03 g/mol

Schmelzpunkt: 43 °C Lit[29].: 44 °C

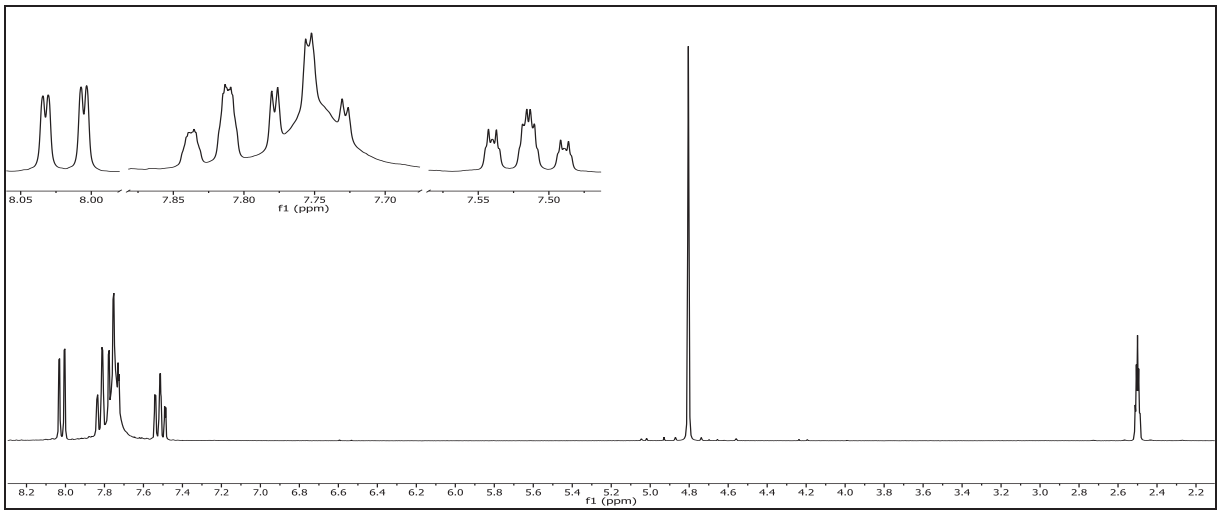
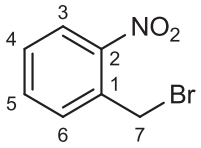


Abbildung 97: ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d_6) von **2**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 3-H), 7.82 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 6-H), 7.63 (td, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 5-H), 7.52 (td, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 4-H), 4.80 (s, 2H, 7-H) ppm.



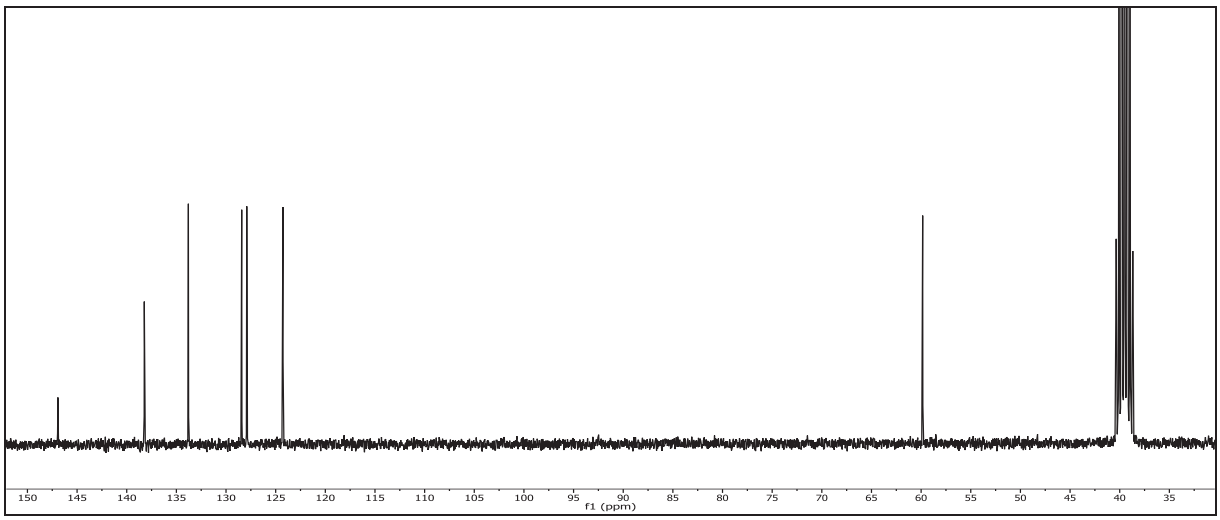


Abbildung 98: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **2**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 146.95 (2-C), 138.24 (5-C), 133.80 (1-C), 128.43 (6-C), 127.92 (4-C), 124.28 (3-C), 59.85 (7-C) ppm.

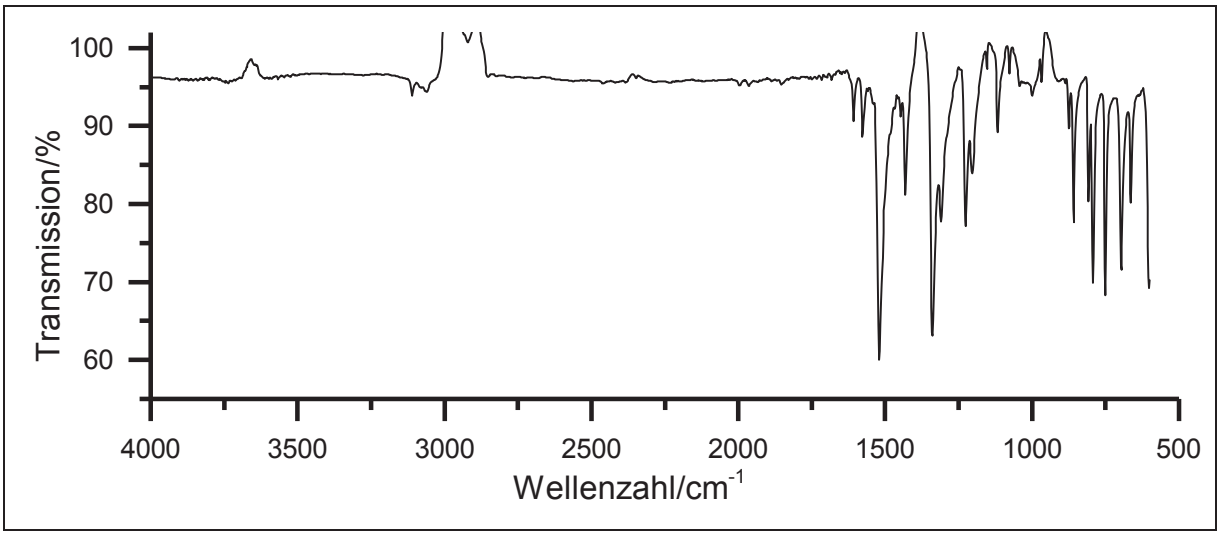


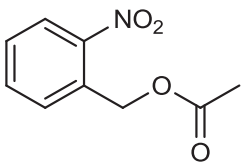
Abbildung 99: IR-Spektrum (KBr) von **2**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1502 (-NO_2-Valenz), 1431 (-CH_2-Deformation), 1338 (-NO_2-Valenz), 858 (=C-H-Deformation), 696 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 50 °C)

m/z (%): 217 (5) $[M]^+$, 215 (5) $[M]^+$, 137 (8), 136 (100), 119 (6), 108 (27), 106 (8), 105 (22), 93 (5), 92 (74), 91 (7), 90 (42), 89 (57), 80 (10), 79 (7), 78 (99), 77 (22), 65 (39), 64 (11), 63 (26), 62 (9), 52 (6), 51 (17), 50 (8), 39 (14).

V2: *o*-Nitrobenzylacetat (3)



6.0 g (28 mmol) *o*-Nitrobenzylbromid (**2**) werden unter Lichtausschluss in 50 ml Benzol gelöst und 11.0 ml (192 mmol) Eisessig und 8.0 ml (54 mmol) DBU zur Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60, 0.04-0.063 mm, der Firma Fluka mit Chloroform als Laufmittel gereinigt. In Form eines farblosen Feststoffes wird das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.4 g (23 mmol) 82 %

M ($C_9H_9NO_4$) = 195.17 g/mol

Schmelzpunkt: 38 °C Lit.[23]: 37 °C

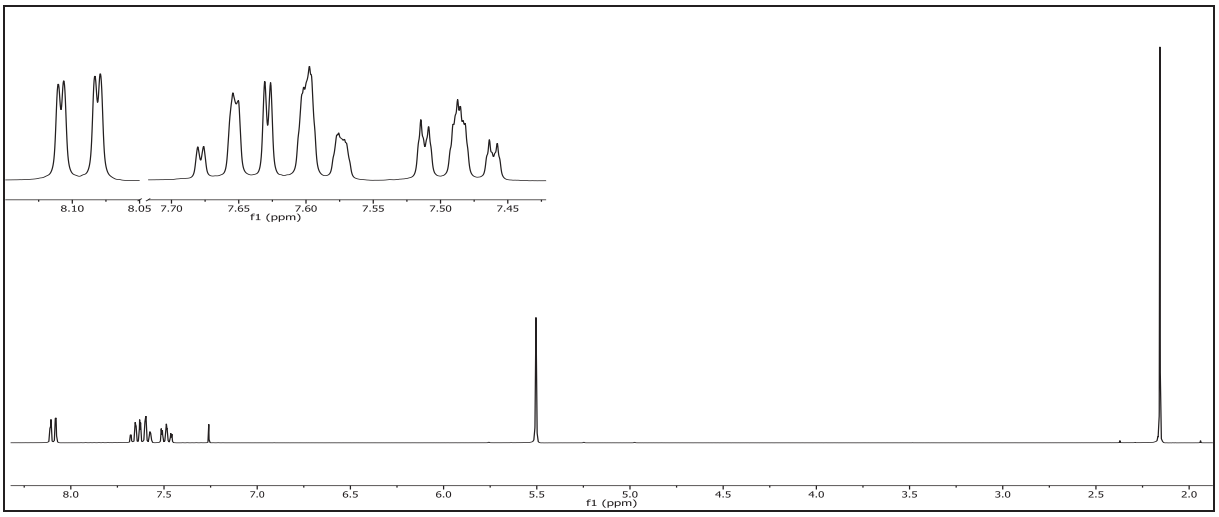
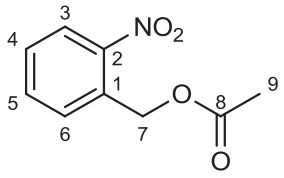


Abbildung 100: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **3**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 3-H), 7.71 - 7.59 (m, 1H, 5-H), 7.63 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.49 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 4-H), 5.50 (s, 2H, 7-H), 2.16 (s, 3H, 9-H) ppm.



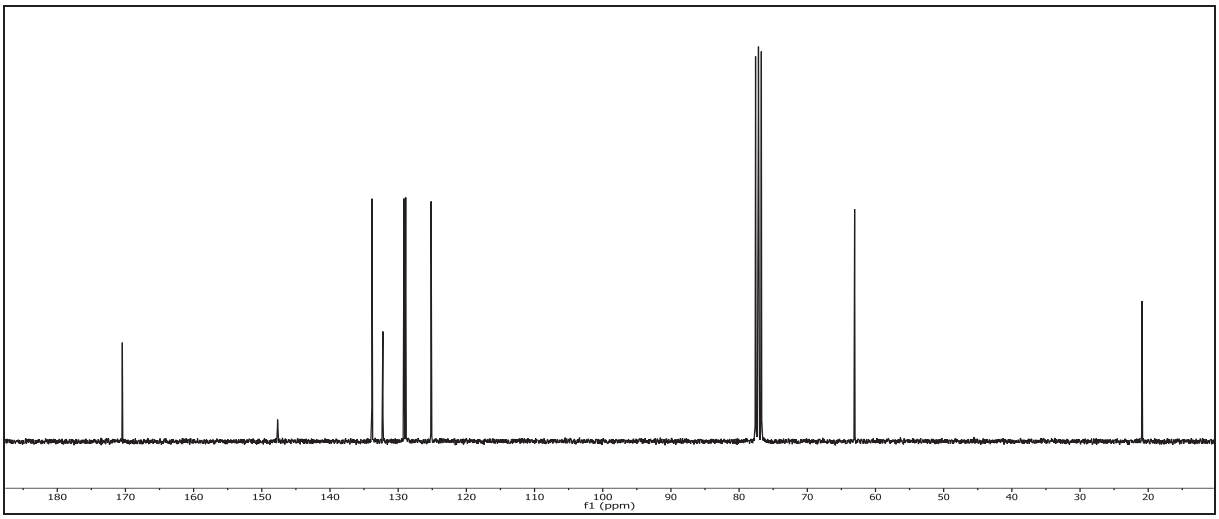


Abbildung 101: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **3**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.45 (8-C), 147.68 (2-C), 133.83 (6-C), 132.24 (1-C), 129.14 (5-C), 128.89 (4-C), 125.17 (3-C), 63.06 (7-C), 20.91 (9-C) ppm.

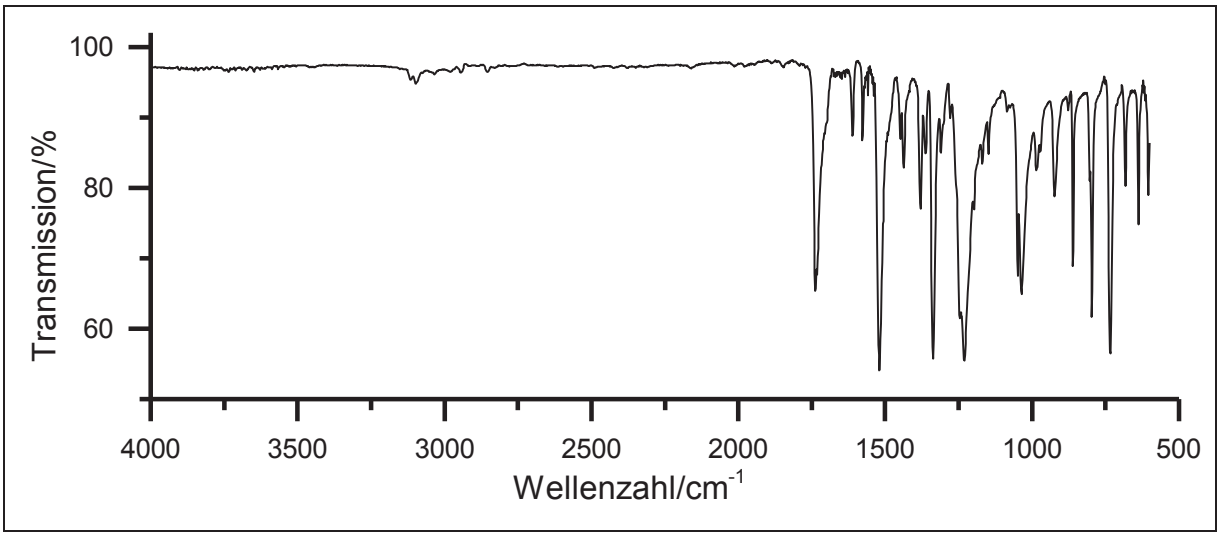


Abbildung 102: IR-Spektrum (KBr) von **3**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1738 (-C=O-Valenz), 1615 und 1574 (Ringschwingung), 1526 (-NO_2-Valenz), 1238, 1052 und 1037 (-C-O-C-Valenz), 924, 861 und 799 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 30 °C)

m/z (%): 149 (22) $[C_9H_9O_2]^+$, 135 (17) $[C_7H_6NO_2]^+$, 107 (38), 91 (31), 79 (29), 78 (17), 52 (12), 43 (100) $[NO_2]^+$.

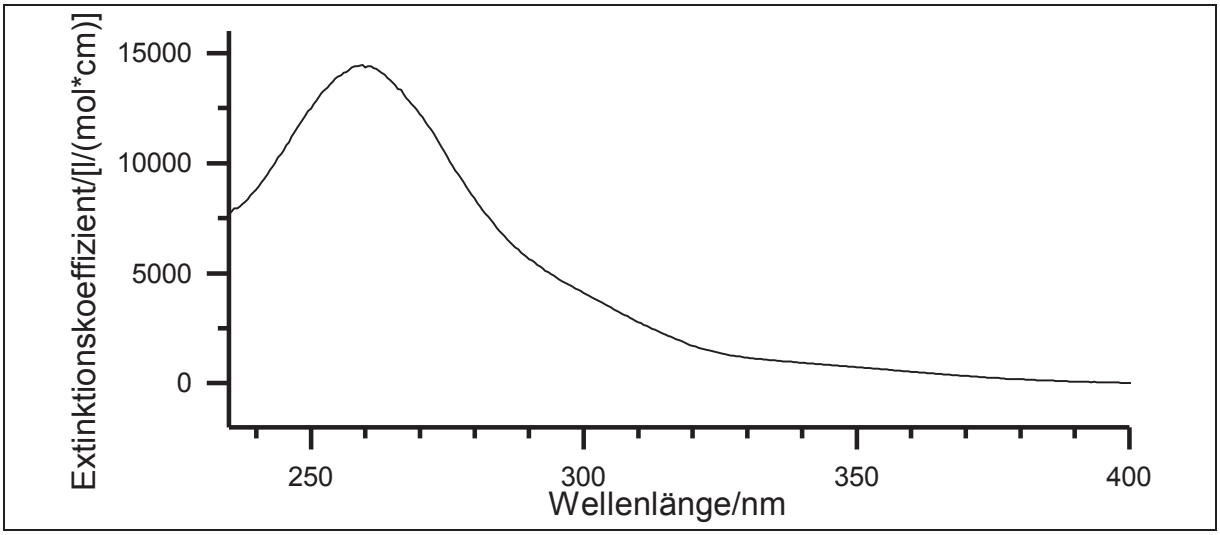
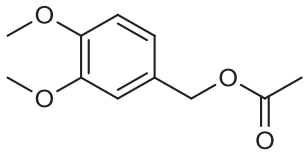


Abbildung 103: UV/Vis-Spektrum von **3**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 260 (14451) nm.

V3: 4,5-Dimethoxybenzylacetat (5)



5.0 g (30 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) werden in 25 ml Pyridin gelöst und 4.0 ml (4.4 g, 58 mmol) Acetylchlorid langsam hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird 24 h bei RT gerührt und daraufhin mit 10 ml Wasser hydrolisiert. Nach weiteren 10 min Rühren bei RT wird die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 20 ml verdünnter Salzsäure und dreimal mit 30 ml Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Als Produkt wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.9 g (23 mmol) 77 %

M ($C_{11}H_{14}O_4$)= 210.23 g/mol

Brechungsindex: 1.5244 Lit.[94]: 1.5245

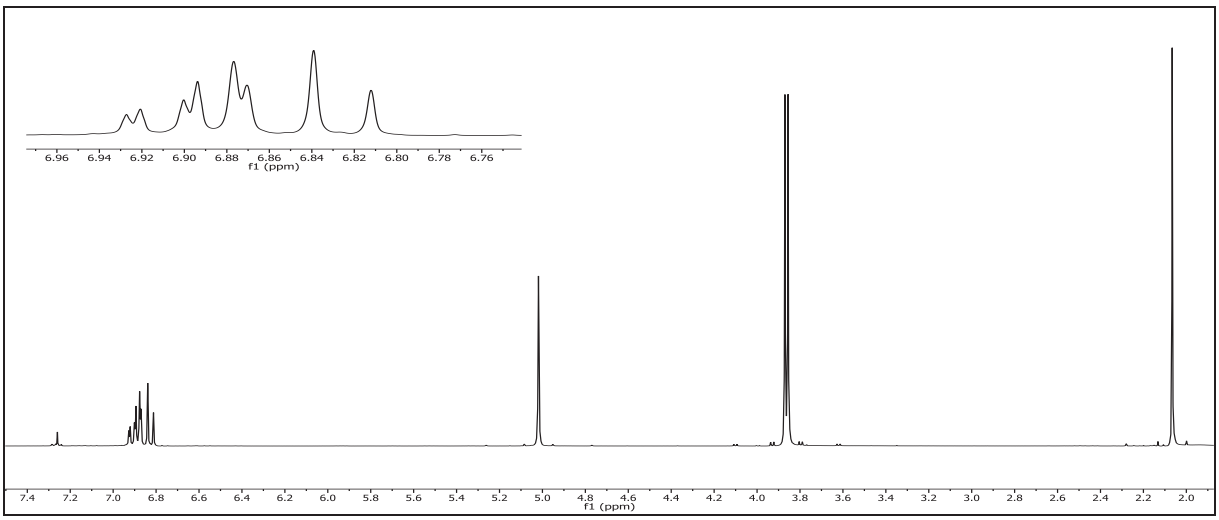
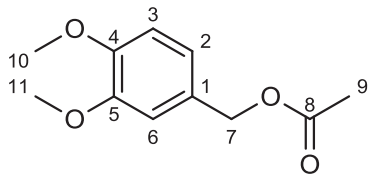


Abbildung 104: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **5**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.91 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, 2-H), 6.88 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, 6-H), 6.83 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 3-H), 5.02 (s, 2H, 7-H), 3.88 (s, 3H, 11-H), 3.86 (s, 3H, 10-H), 2.07 (s, 3H, 9-H) ppm.



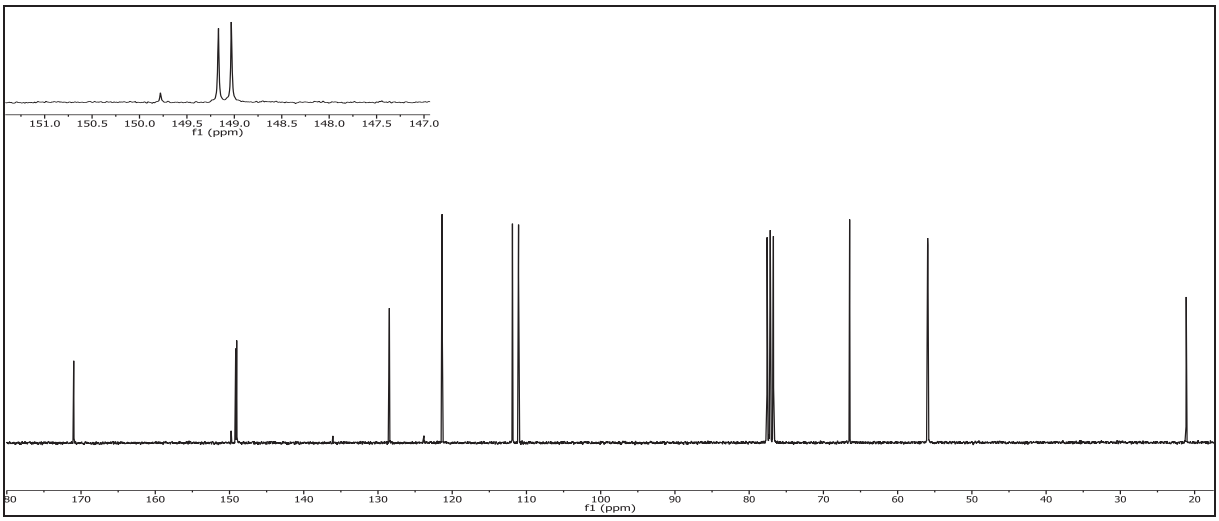


Abbildung 105: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **5**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.98 (8-C), 149.17 (5-C), 149.03 (4-C), 128.47 (1-C), 121.37 (2-C), 111.89 (6-C), 111.07 (3-C), 66.47 (7-C), 55.96 (10-C), 55.93 (11-C), 21.13 (9-C) ppm.

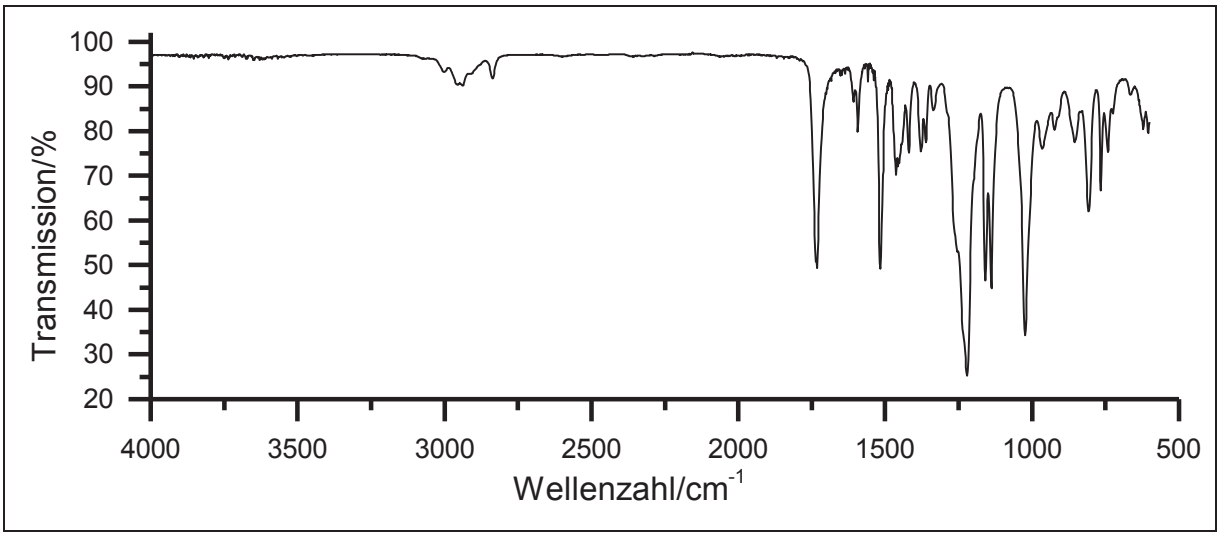


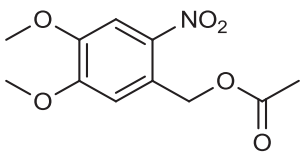
Abbildung 106: IR-Spektrum (KBr) von **5**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 & 2937 (-C-H-Valenz), 1732 (-C=O-Valenz), 1516 (Ringschwingung), 1220 (-C-O-C-Valenz), 1024 (-C=O-Valenz), 808 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 30 °C)

m/z (%): 211 (6) $[M]^+$, 210 (52), 168 (42), 153 (12), 152 (10), 151 (100, $[M\text{-}CH_3COO]^-$), 150 (6), 139 (9), 137 (21), 135 (14), 108 (7), 107 (19), 91 (5), 79 (8), 77 (9), 65 (6), 43 (13).

V4: 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylacetat (6)



30 ml 70%ige Salpetersäure werden auf 0 °C gekühlt und 1.0 g (4.7 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylacetat (**5**) portionsweise so hinzugegeben, dass die Innentemperatur 0 °C nicht übersteigt. Die Reaktionsmischung wird anschließend für weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wird die Lösung auf ein Ethanol-Eiswasser-Gemisch gegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Wasser und Ethanol gewaschen. Der gelbe Feststoff wird im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (4.3 mmol) 91 %

M ($C_{11}H_{13}NO_6$)= 255.22 g/mol

Schmelzpunkt: 167 °C Lit.[95]: 160 – 166 °C

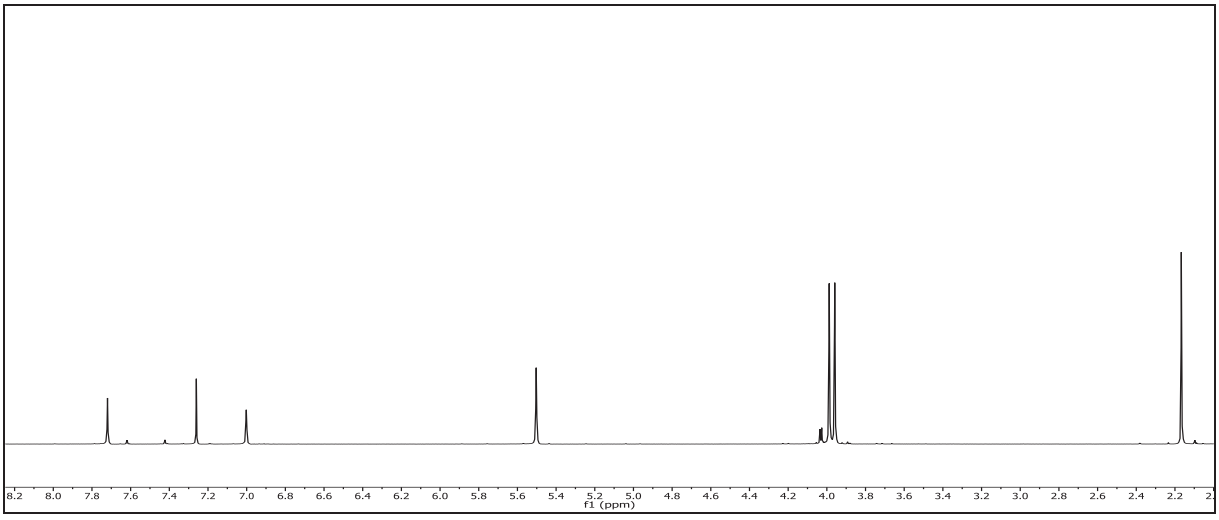
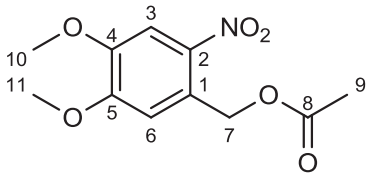


Abbildung 107: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **6**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.72 (s, 1H, 3-H), 7.00 (s, 1H, 6-H), 5.50 (s, 2H, 7-H), 3.99 (s, 3H, 11-H), 3.96 (s, 3H, 10-H), 2.17 (s, 3H, 9-H) ppm.



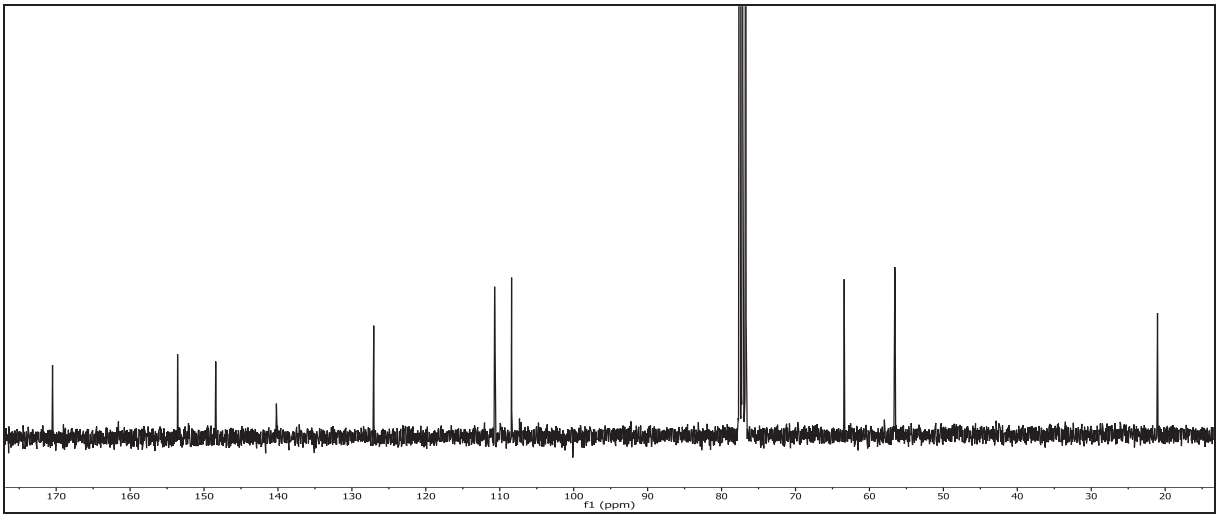


Abbildung 108: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **6**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.50 (8-C), 153.58 (5-C), 148.42 (4-C), 140.22 (2-C), 127.05 (1-C), 110.70 (3-C), 108.41 (6-C), 63.42 (7-C), 56.57 (10-C), 56.54 (11-C), 21.04 (9-C) ppm.

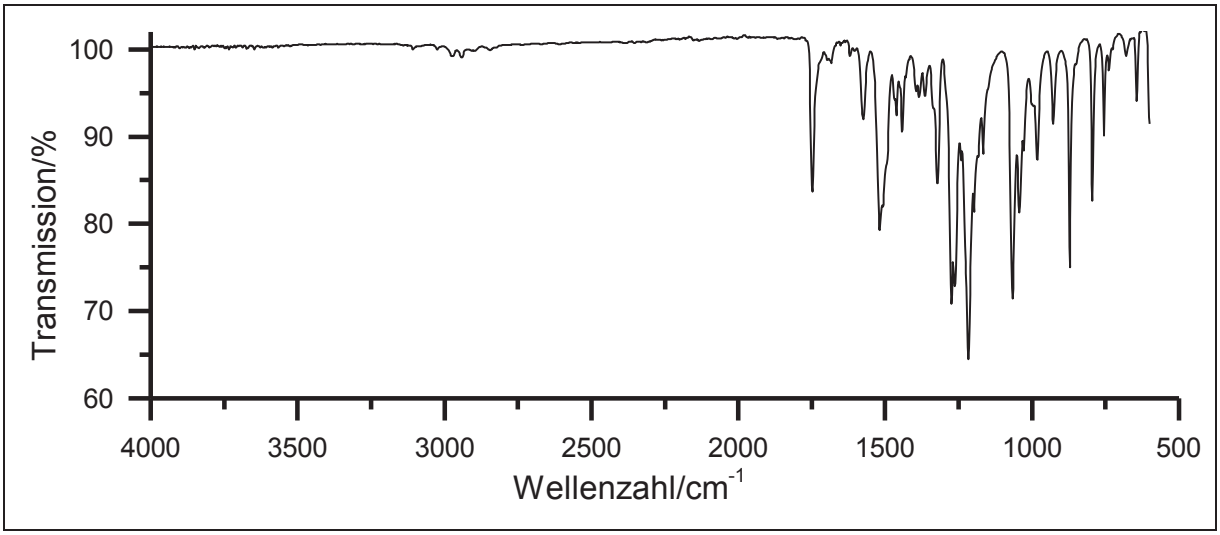


Abbildung 109: IR-Spektrum (KBr) von **6**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2972 & 2941 (-CH_3-Valenz), 1748 (-C=O-Valenz), 1518, 1508 & 1321 (-NO_2-Valenz), 1275, 1263, 1217 & 1066 (-C-O-C-Valenz), 756 (-CH_3-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 255 (9) $[M]^+$, 209 (5), 196 (7), 168 (9), 167 (32), 165 (7), 164 (8), 151 (16), 139 (7), 138 (6), 137 (11), 136 (100), 124 (8), 123 (7), 110 (5), 109 (13), 108 (20), 107 (5), 93 (5), 92 (6), 79 86), 77 (8), 43 (28).

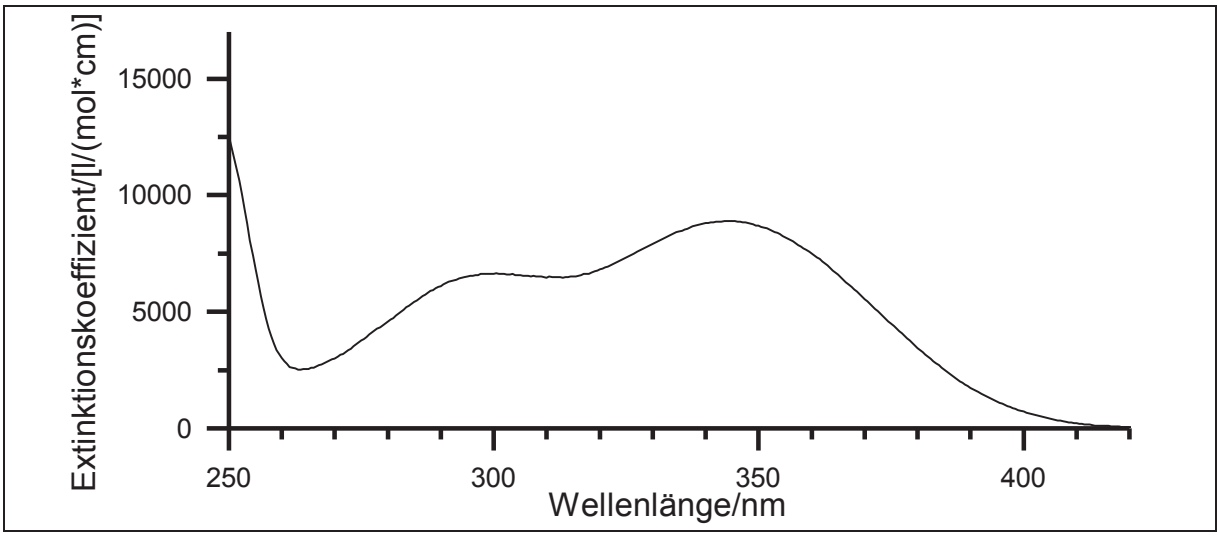
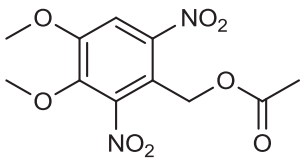


Abbildung 110: UV/Vis-Spektrum von **7**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 304 (6570), 345 (8888) nm.

V5: 4,5-Dimethoxy-2,6-dinitrobenzylacetat (7)



30 ml 70%ige Salpetersäure werden auf 0 °C gekühlt und 1.0 g (4.7 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylacetat (**5**) portionsweise so hinzugegeben, dass die Innentemperatur 0 °C nicht übersteigt. Die Reaktionsmischung wird anschließend für weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Daraufhin wird die Lösung auf ein Ethanol-Eiswasser-Gemisch gegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Wasser und Ethanol gewaschen. Der gelbe Feststoff wird im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 1.3 g (4.4 mmol) 94 %

M ($C_{11}H_{12}N_2O_8$)= 300.06 g/mol

Schmelzpunkt: 120 °C

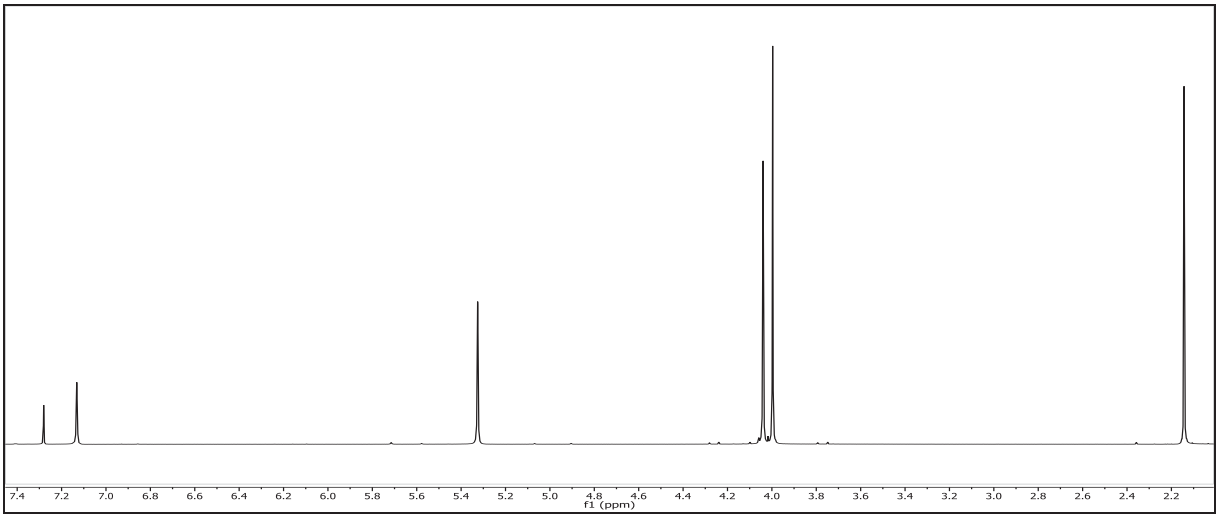
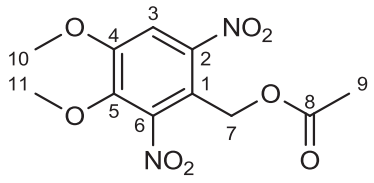


Abbildung 111: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **7**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.11 (s, 1H, 5-H), 5.31 (s, 2H, 7-H), 4.02 (s, 3H, 11-H), 3.98 (s, 3H, 10-H), 2.12 (s, 3H, 9-H) ppm.



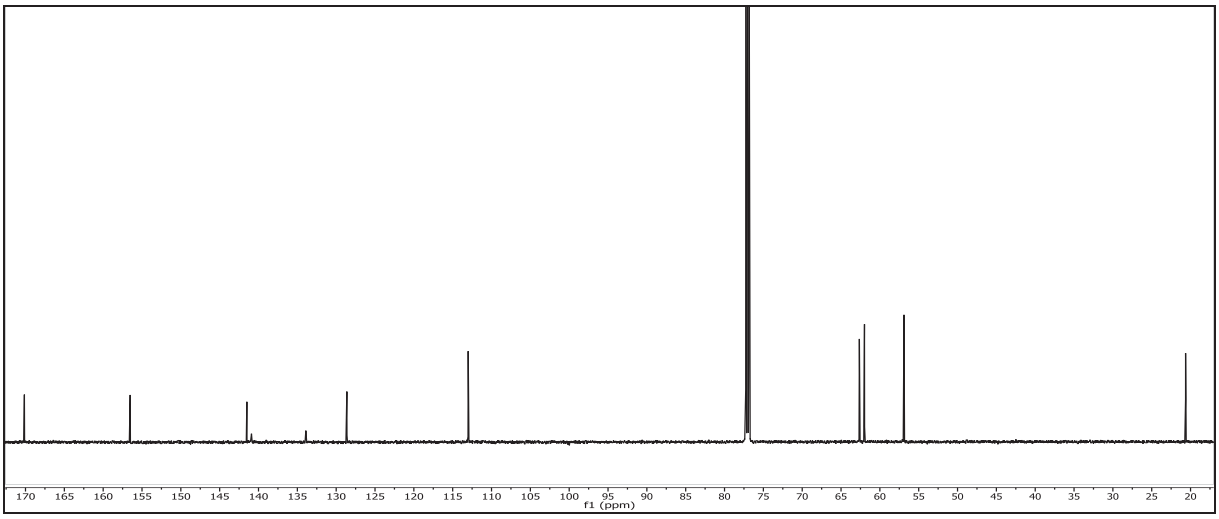


Abbildung 112: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **7**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.27 (8-C), 156.65 (4-C & 5-C), 141.63 (2-C & 6-C), 128.75 (3-C), 113.13 (1-C), 67.76 (10-C), 62.11 (11-C), 57.02 (7-C), 20.76 (9-C) ppm.

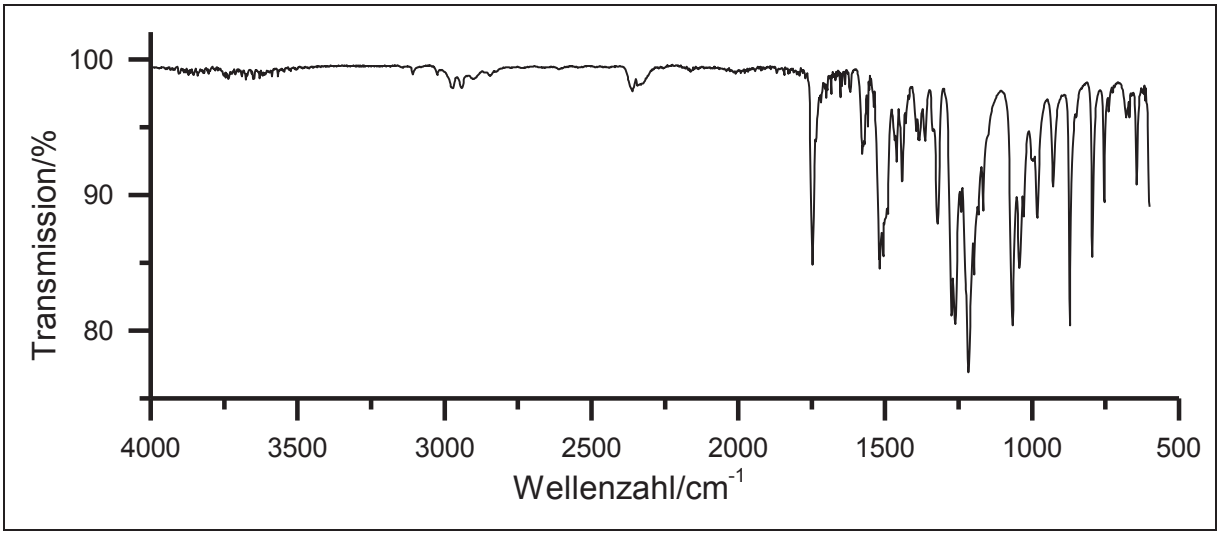


Abbildung 113: IR-Spektrum (KBr) von **7**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2940 & 2857 (-CH_2-Valenz), 1749 (-C=O-Valenz), 1546 & 1522 (-NO_2-Valenz), 1497 (Ringschwingung), 1333 & 1294 (-NO_2-Valenz), 1225, 1209, 1098 & 1055 (-C-O-C-Valenz) 764 (-CH_3-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100°C)

m/z (%): 300 (2) $[M]^+$, 254 (3) $[C_{11}H_{12}NO_6]^+$, 241 (3) $[C_9H_9N_2O_6]^+$, 213 (10), 212 (100), 195 (6), 181 (5), 180 (23), 165 (4) $[C_9H_9O_3]^{2+}$, 151 (6), 150 (8),149 (6), 136 (5), 121 (5), 106 (7), 78 (8), 77 (7), 59 (2) $[C_2H_3O_2]^+$, 43 (65).

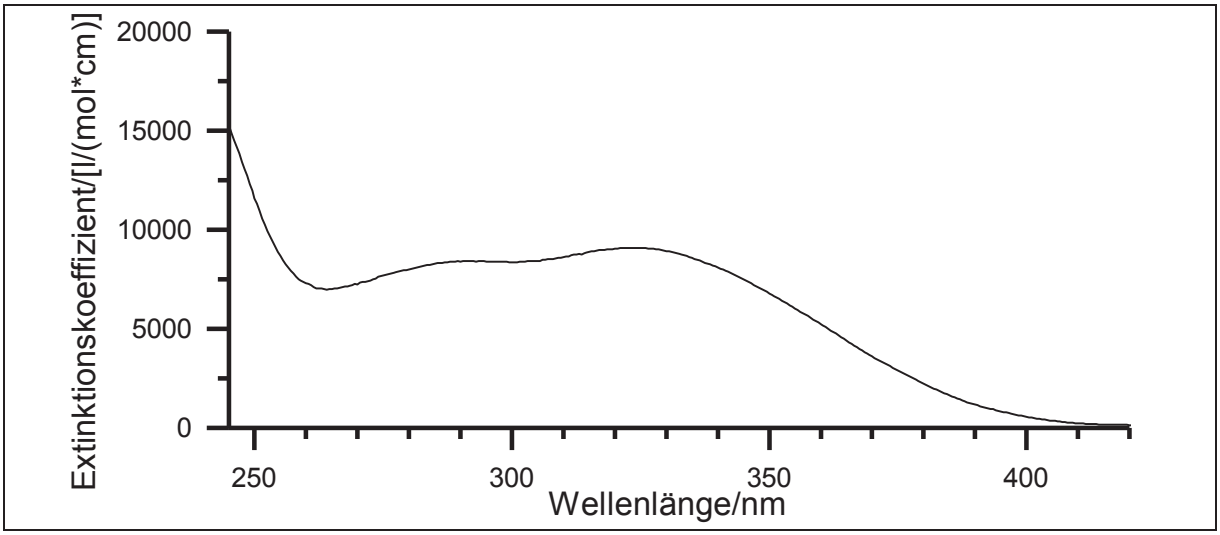
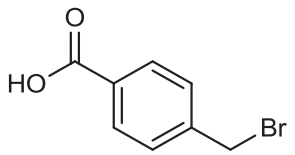


Abbildung 114: UV/Vis-Spektrum von **7**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 292 (8427), 325 (9086) nm.

V6: 4-Brommethylbenzoesäure (9)



13 g (96 mmol) 4-Methylbenzoesäure (**8**), 18 g (99 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) und eine Spatelspitze DBPO (Dibenzoylperoxid) werden in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Nach 2 h wird erneut eine Spatelspitze DBPO hinzugegeben. Die Lösung wird für weitere 8 h zum Rückfluss erhitzt und alle 2 h eine weitere Spatelspitze DBPO hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion wird der Kolben im Eisbad gekühlt und der dabei ausgefallene Feststoff abfiltriert und dreimal mit 25 ml Pentan gewaschen. Der Feststoff wird anschließend mit 400 ml Wasser versetzt und für eine Stunde bei RT gerührt, um das entstandene Succinimid herauszulösen. Der Feststoff wird erneut abgesaugt und im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet. Es wird ein weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 9.4 g (44 mmol) 46 %

M ($C_8H_7BrO_2$) = 215.04 g/mol

Schmelzpunkt: 213 °C Lit.[96]: 214 – 216 °C

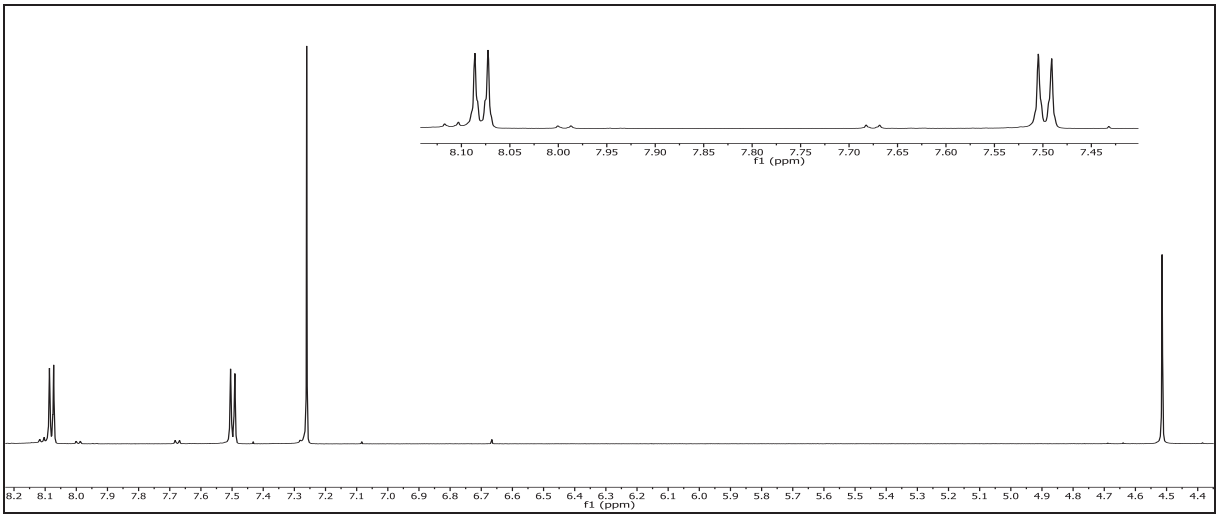
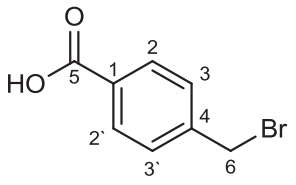


Abbildung 115: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **9**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.08 (m, A-Teil eines $[AB]_2$-Systems, 2H, $^{3}J_{HH}$ + $^{5}J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2-H & 2`-H), 7.50 (m, B-Teil eines $[AB]_2$-Systems, 2H, $^{3}J_{HH}$ + $^{5}J_{HH}$ = 8.2 Hz, 3-H & 3`-H), 4.51 (s, 2H, 6-H) ppm.



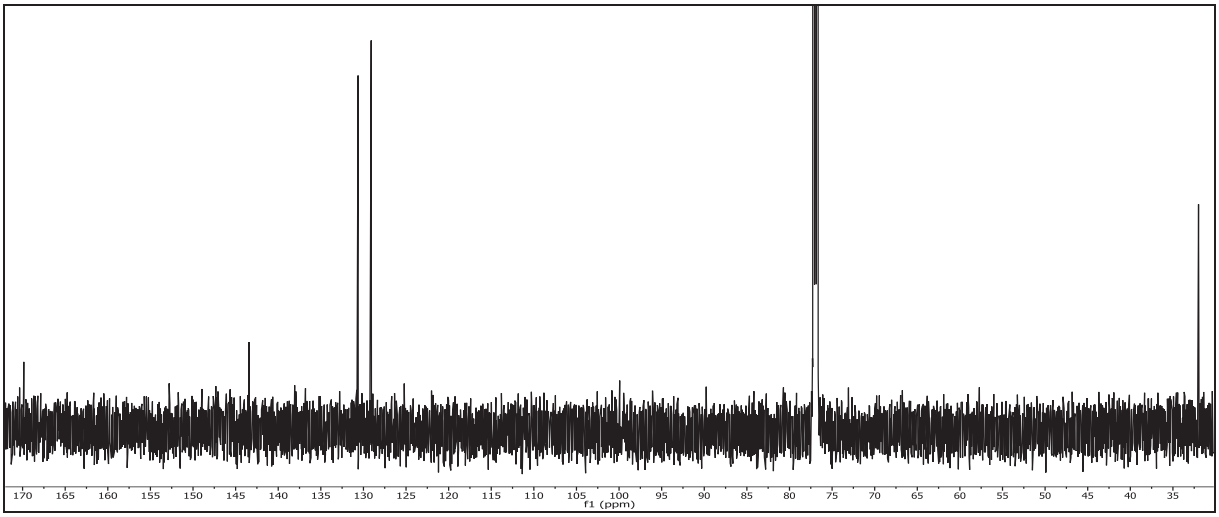


Abbildung 116: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **9**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.86 (5-C), 143.42 (4-C), 130.63 (1-C, 2-C & 2`-C), 129.06 (3-C & 3`-C), 31.99 (6-C) ppm.

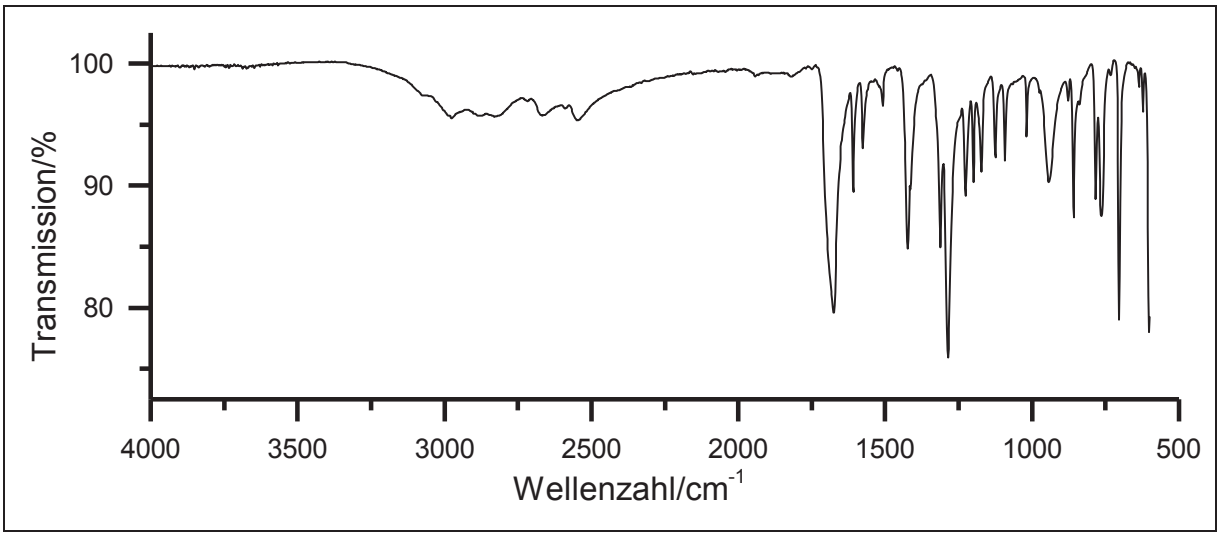


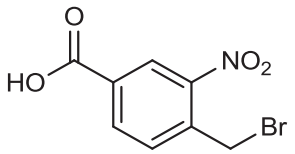
Abbildung 117: IR-Spektrum (KBr) von **9**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2990 & 2972 (=C-H-Valenz), 2665 & 2546 (-O-H-Valenz), 1695 (-C=O-Valenz), 1497 & 1429 (Ringschwingung), 1317, 1298 & 1280 (-NO_2-Valenz), 914 (-O-H···O-Deformation), 754, 683 & 615 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 50 °C)

m/z (%): 215 (5) $[M]^+$, 136 (12), 135 (100), 107 (22), 99 (6), 91 (5), 90 (7), 89 (7), 40 (9).

V7: 4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure (10)



30 ml rauchende Salpetersäure werden auf -10 °C gekühlt. 5.0 g (24 mmol) 4-Brommethylbenzoesäure (**9**) werden so hinzugegeben, dass die Innentemperatur 0 °C nicht übersteigt. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung für 1 h bei 0 °C weitergerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 100 ml Eiswasser geschüttet, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Trocknen über Phosphorpentoxid bei 10^{-3} mbar im Ölpumpenvakuum wird das Produkt in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 6.1 g (23 mmol) 96 %

M ($C_8H_6BrNO_4$) = 260.04 g/mol

Schmelzpunkt: 130 °C Lit.[97]: 129 °C

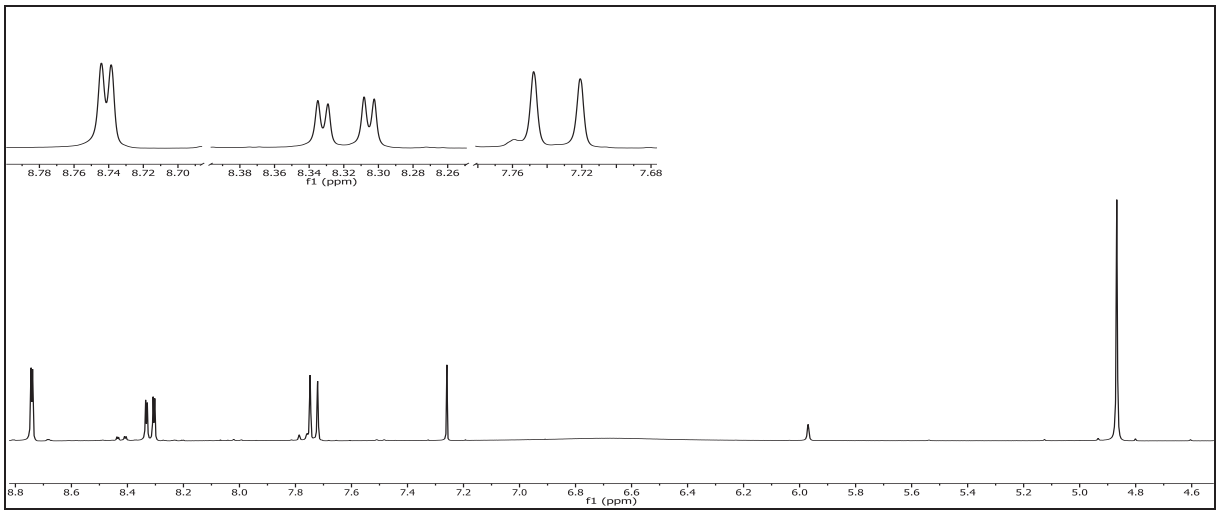
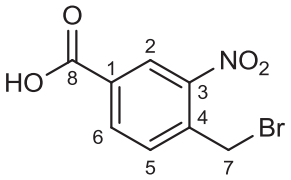


Abbildung 118: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **10**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.74 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.7 Hz, 2-H), 8.32 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.73 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, 5-H), 4.51 (s, 2H, 7-H) ppm.



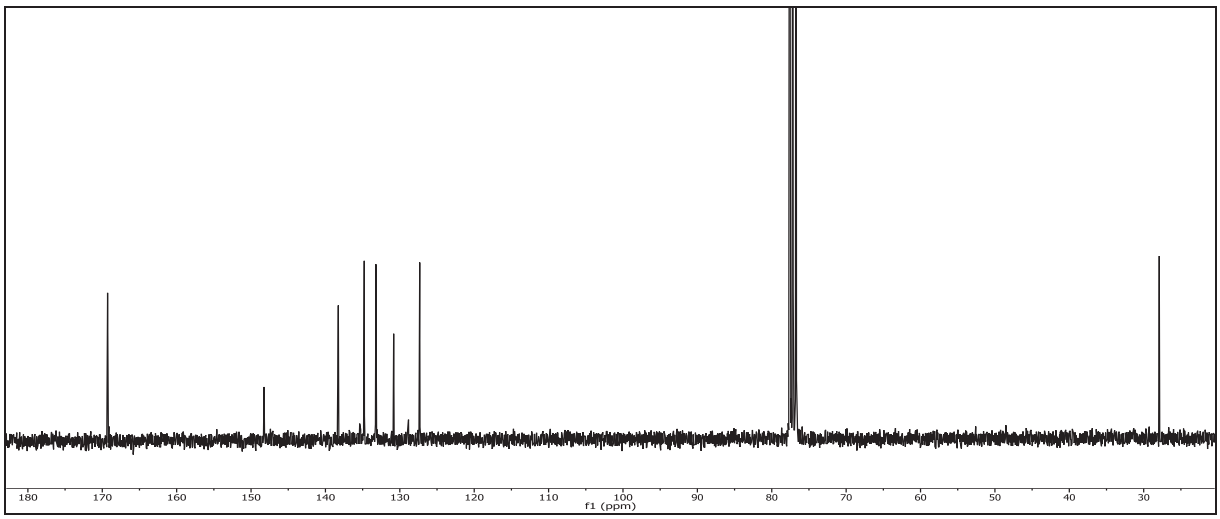


Abbildung 119: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **10**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.29 (8-C), 148.25 (3-C), 138.27 (4-C), 134.78 (6-C), 133.22 (1-C), 130.83 (5-C), 127.33 (2-C), 27.91 (7-C) ppm.

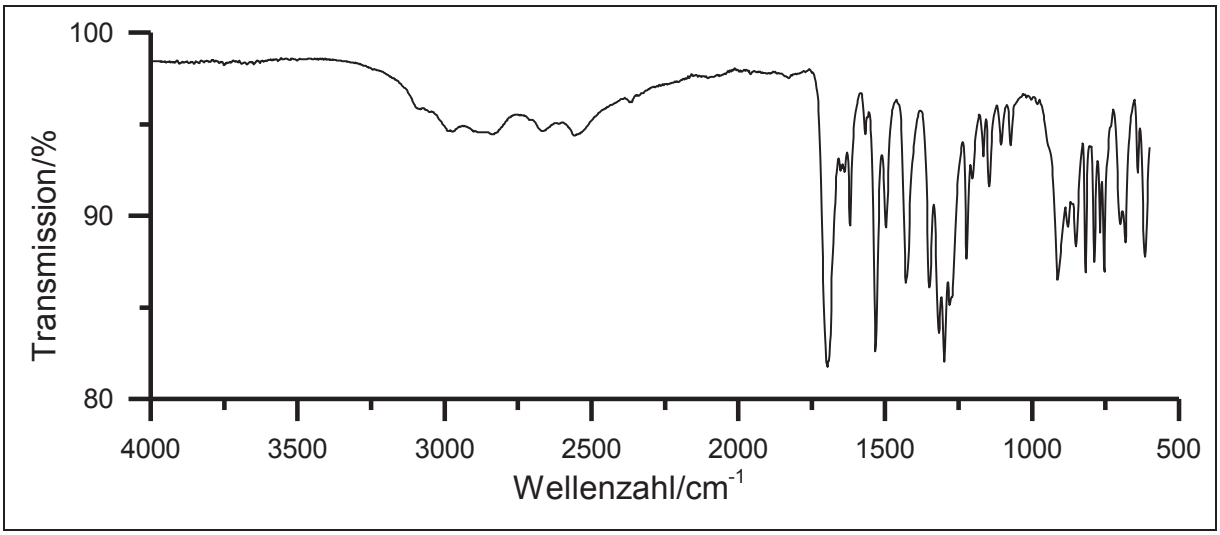


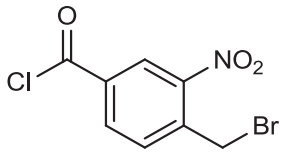
Abbildung 120: IR-Spektrum (KBr) von **10**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2990 & 2972 (=C-H-Valenz), 2665 & 2546 (-O-H-Valenz), 1695 (-C=O-Valenz), 1533 (-NO_2-Valenz), 1497 & 1429 (Ringschwingung), 1317, 1298 & 1280 (-NO_2-Valenz), 914 (-O-H···O-Deformation), 754, 683 & 615 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 90 °C)

m/z (%): 185 (5), 181 (9), 180 (86), 165 (10), 164 (16), 163 (9), 162 (13), 153 (5), 152 (63), 150 (13), 149 (37), 148 (35), 137 (6), 136 (30), 135 (10), 134 (27), 133 (9), 124 (6), 123 (7), 122 (57), 121 (23), 120 (9), 119 (14), 118 (20), 117 (6), 109 (9), 108 (83), 107 (7), 106 (29), 105 (100), 104 (12), 103 (6), 94 (5), 92 (5), 90 (17), 89 (26), 88 (6), 87 (5), 86 (5), 83 (5), 81 (8), 80 (34), 79 (9), 78 (39), 77 (39), 76 (9), 75 (11), 74 (7), 66 (7), 65 (32), 64 (6), 63 (34), 62 (15), 53 (10), 52 (9), 51 (21), 50 (10), 45 (6), 44 (5), 40 (13), 39 (21).

V8: 4-Brommethyl-3-nitrobenzylchlorid (11)



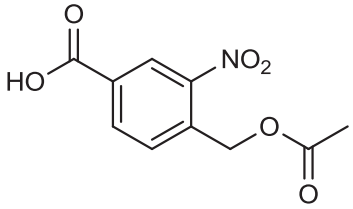
Unter Lichtausschluss werden 2.0 g (7.7 mmol) 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure (**10**) und 3 ml (4.9 g, 42 mmol) Thionylchlorid bei 80 °C zu Rückfluss erhitzt. Die Reaktion ist nach 4 h beendet, da keine Gasentwicklung mehr erkennbar ist. Anschließend wird im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 60 °C das überschüssige Thionylchlorid entfernt. Das Produkt wird in Form eines orangen Öls erhalten.

Ausbeute: 2.1 g (7.7 mmol) 100 %

M ($C_8H_5BrClNO_3$) = 278.49 g/mol

Aufgrund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit von Säurechloriden wird auf die Analyse verzichtet und Verbindung **11** direkt weiter umgesetzt.

V9: 4-(Acetoxymethyl)-3-nitrobenzoesäure (12)



12.5 g (150 mmol) wasserfreies Natriumacetat werden in 55 ml (85 mmol) Eisessig gegeben und auf 100 °C erhitzt. Daraufhin werden 3.30 g (12.7 mmol) 4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure (**10**) zur Reaktionsmischung hinzugefügt und die Lösung wird für 16 h bei 100 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 90 ml Wasser hinzugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml 0.5 N Salzsäure aufgenommen und dreimal mit je 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines gelben Feststoffes im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.8 g (7.5 mmol) 60 %

M ($C_{10}H_9NO_6$) = 239.18 g/mol

Schmelzpunkt: 131 °C Lit.[98]: 128 – 130 °C

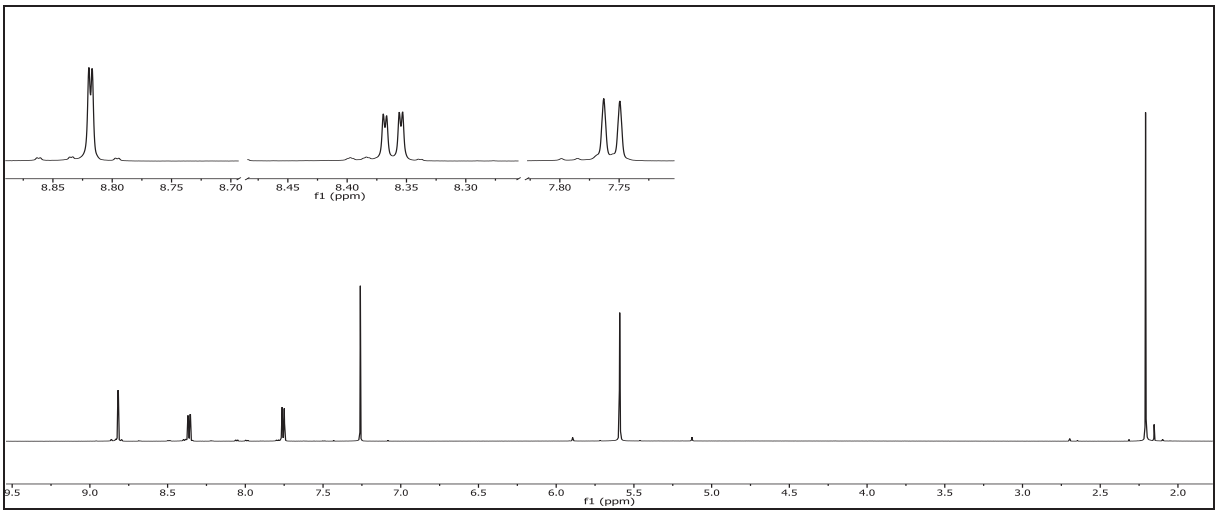
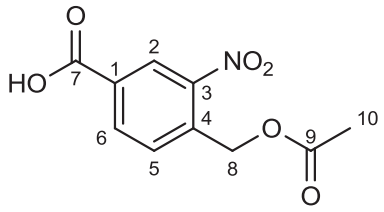


Abbildung 121: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **12**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.82 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 2-H), 8.36 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 6-H), 7.76 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 5-H), 5.59 (s, 2H, 8-H), 2.21 (s, 3H, 10-H) ppm.



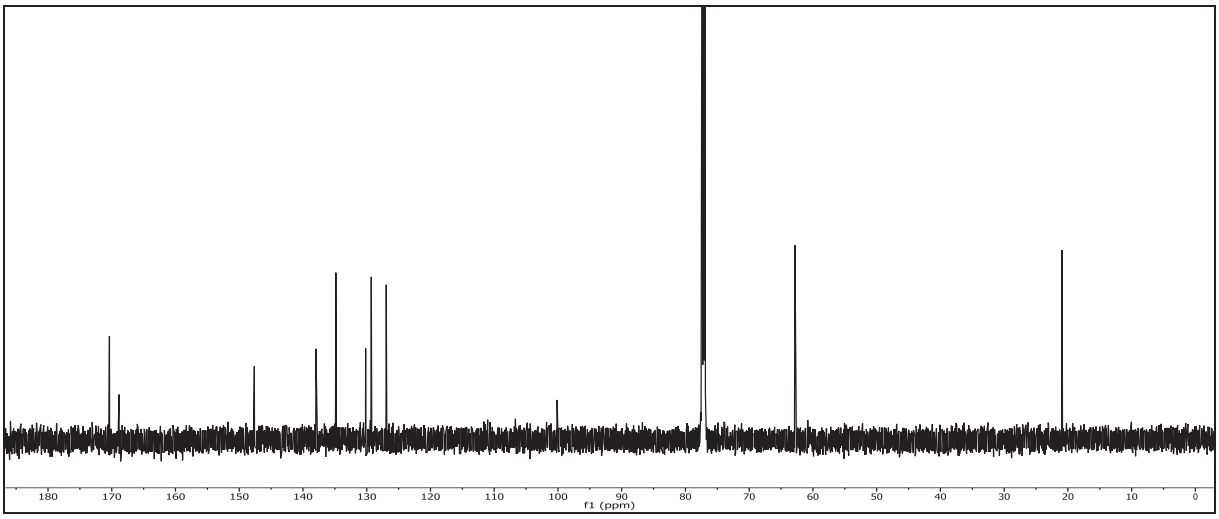


Abbildung 122: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **12**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.36 (9-C), 168.70 (7-C), 147.29 (3-C), 137.82 (4-C), 134.84 (6-C), 130.12 (1-C), 129.29 (5-C), 126.94 (2-C), 62.83 (8-C), 20.91 (10-C) ppm.

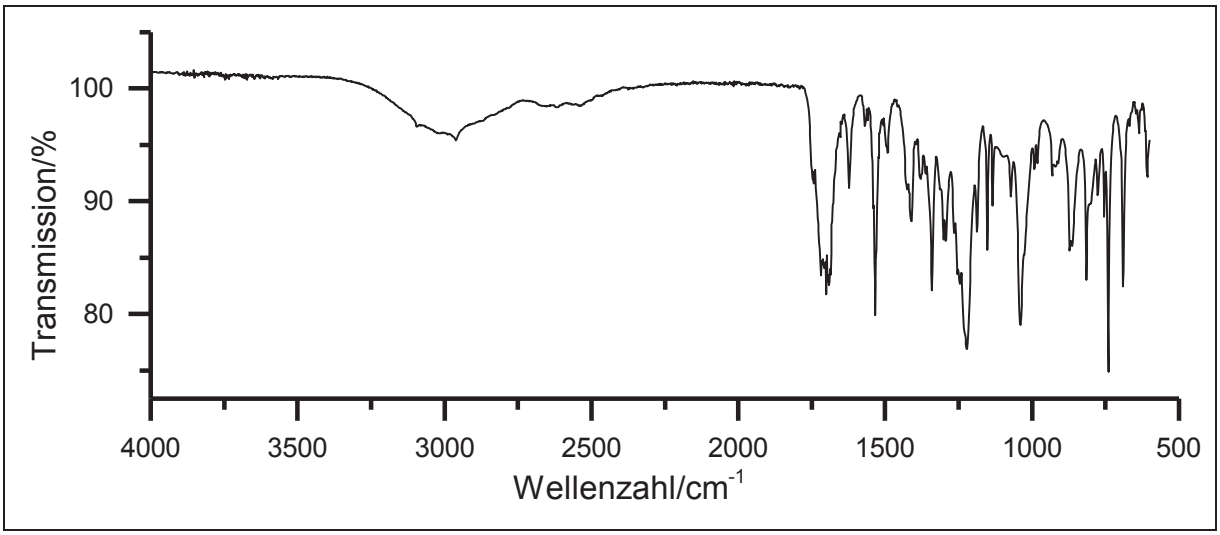


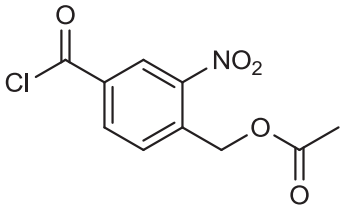
Abbildung 123: IR-Spektrum (KBr) von **12**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3014 & 2960 (-O-H-Valenz), 1701 & 1692 (-C=O-Valenz), 1583 & 1341 (-NO_2-Valenz), 1221 (-C-O-C-Valenz), 1040 (-C-O-Valenz), 914 (-O-H···O-Deformation), 740 & 690 (-CH_2-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 90 °C):

m/z (%): 239 (5), 193 (21), 178 (19), 164 (11), 163 (6), 161 (17), 151 (41), 149 (8), 123 (24), 121 (7), 119 (9), 118 (53), 105 (16), 96 (5), 78 (6), 77 (18), 76 (5), 75 (8), 65 (16), 63 (9), 51 (10), 50 (6), 43 (100) $[M\text{-}C_9H_9NO_4]^-$, 39 (7).

V10: 4-(Chlorcarbonyl)-3-nitrobenzoesäure (13)



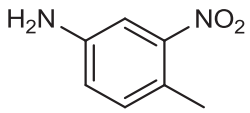
0.1 g (0.4 mmol) 4-(Acetoxymethyl)-3-nitrobenzoesäure (**12**) werden mit 0.8 ml (11 mmol) Thionylchlorid unter Lichtausschluss 3 h bei 80 °C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 60 °C entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung in Form eines gelb-braunen Öls erhalten.

Ausbeute: 0.1 g (0.4 mmol) 97 %

M ($C_{10}H_8ClNO_5$) = 257.63 g/mol

Aufgrund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit von Säurechloriden wird auf die Analyse verzichtet und Verbindung **13** direkt weiter umgesetzt.

V11: 4-Methyl-3-nitroanilin (15)



8.0 g (75 mmol) *p*-Toluidin (**60**) werden in 100 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise zu einer -10 °C kalten Lösung bestehend aus 6.70 ml (10.1 g, 160 mmol) rauchender Salpetersäure und 17.2 ml (31.4 g, 320 mmol) konz. Schwefelsäure gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 1 h bei RT gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausgefallene Feststoff wird über einen Büchnertrichter abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 11.4 g (75.0 mmol) 100 %

M ($C_7H_8N_2O_2$) = 152.15 g/mol

Schmelzpunkt: 79 °C Lit.[99]: 78 °C

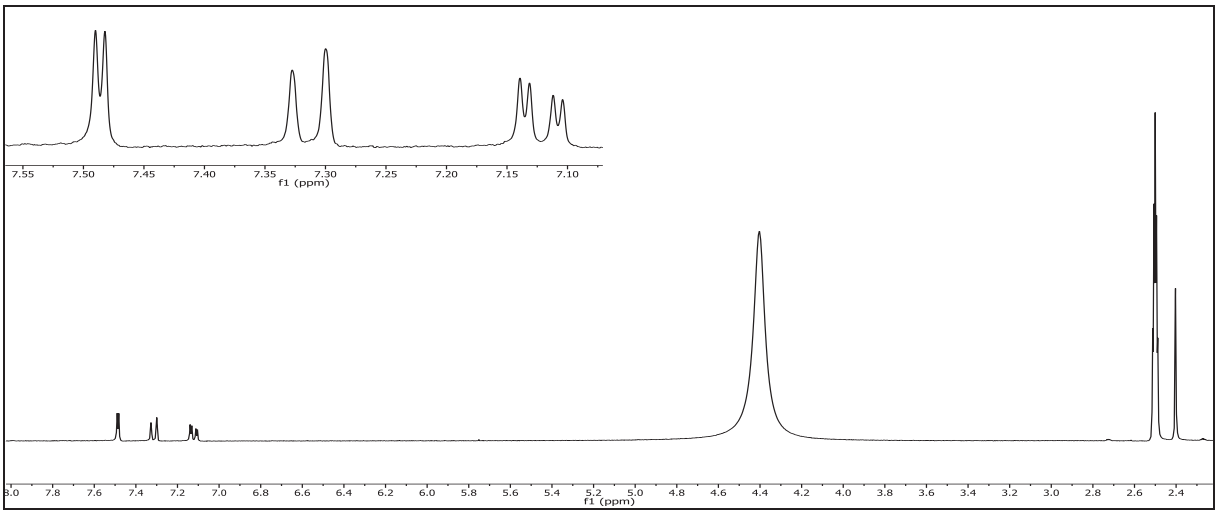
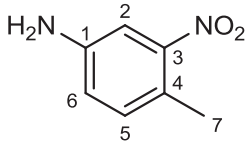


Abbildung 124: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **15**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.49 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 2.4 Hz, 2-H), 7.31 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 5-H), 7.12 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.4 Hz, 6-H), 2.40 (s, 3H, 7-H) ppm.



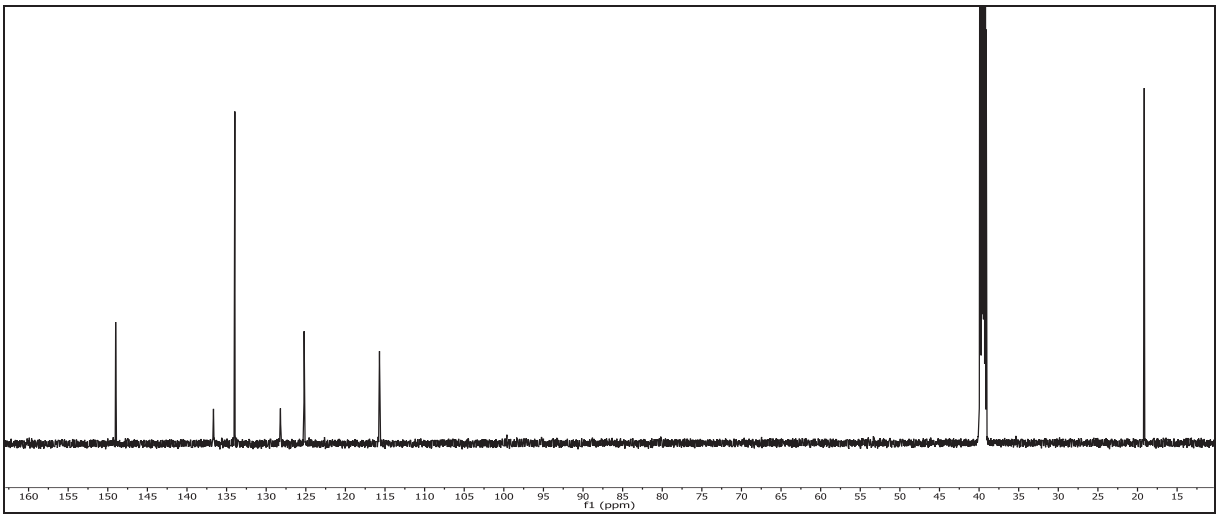


Abbildung 125: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **15**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 149.01 (3-C), 136.66 (1-C), 133.96 (5-C), 128.21 (4-C), 125.21 (6-C), 115.21 (2-C), 19.15 (7-C) ppm.

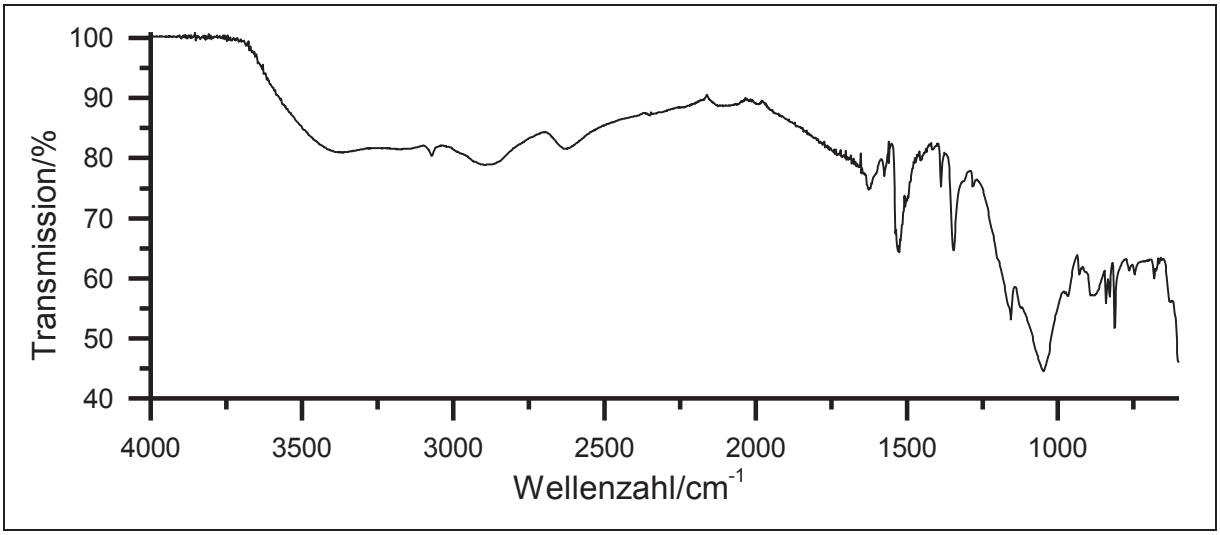


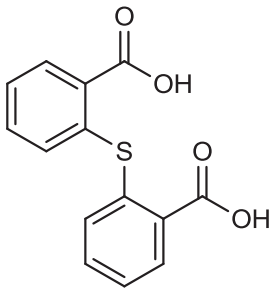
Abbildung 126: IR-Spektrum (KBr) von **15**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2874 (-CH_3-Valenz), 1614 (-C-N-Valenz), 1525, 1346 & 1282 (-NO_2-Valenz), 1047 (-C-N-Valenz), 813 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 190 °C)

m/z (%): 152 (100), 136 (8), 135 (93) $[C_7H_6NO_2]^+$, 108 (9), 107 (95) $[C_7H_8N]^-$, 106 (36), 105 (50) $[C_7H_8N]^+$, 104 (53) $[C_7H_8N]^{2+}$, 93 (6), 80 (94), 79 (46), 78 (26), 77 (87), 67 (5), 66 (6), 65 (7), 64 (16), 63 (6), 54 (5), 53 (10), 52 (12), 51 (12), 50 (5), 48 (15), 39 (7).

V12: 2,2´-Thiodibenzoesäure (19)



2.5 g (16 mmol) *o*-Thiosalicylsäure (**17**), 3.4 g (25 mmol) Kaliumcarbonat, 0.15 g Kaliumiodid, 4.0 g (16 mmol) Iodbenzoesäure (**18**) und 1 Spatelspitze Kupfer werden in 80 ml DMF vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird 18 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 100 °C abgekühlt und auf Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Durch die Extraktion wird die überschüssige Iodbenzoesäure entfernt. Danach wird die wässrige Phase unter Kühlung mit 37%iger Salzsäure angesäuert bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Über einen Büchnertrichter wird der Niederschlag abgesaugt und über Orange-Gel bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 4.0 g (15 mmol) 91 %

M ($C_{14}H_{10}O_4S$) = 274.29 g/mol

Schmelzpunkt: 233 °C Lit.[100]: 229 - 234 °C

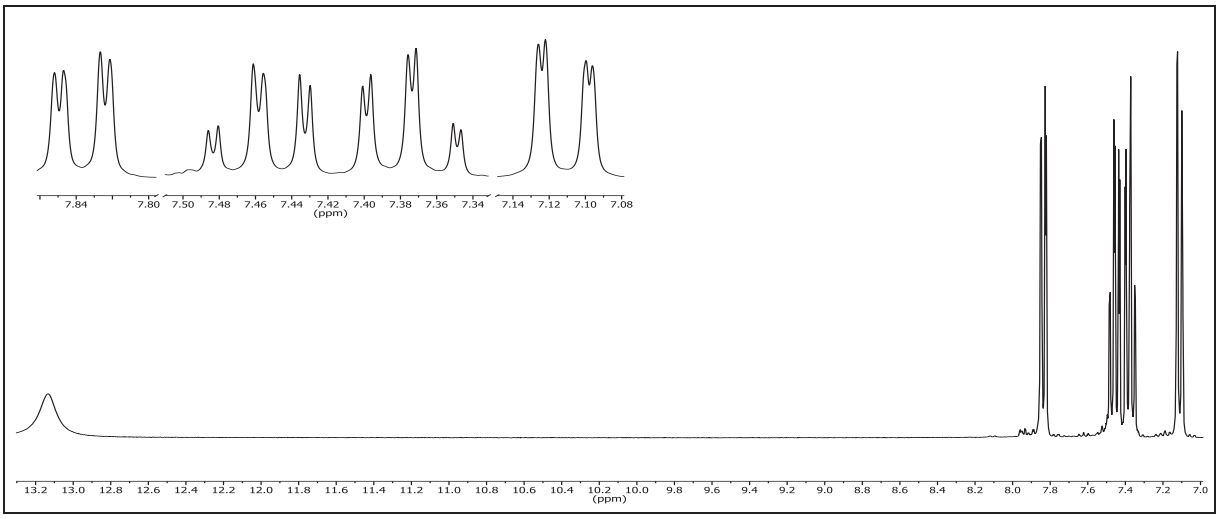
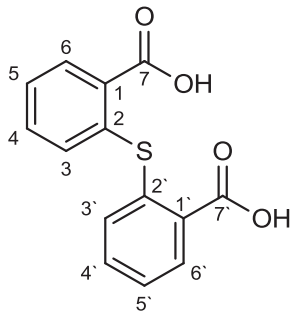


Abbildung 127: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **19**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.12 (s, 2H, -COO*H*), 7.82 (dd, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H & 6`-H), 7.45 (td, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.7 Hz, 4-H & 4`-H), 7.36 (td, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 5-H & 5`-H), 7.10 (dd, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 3-H & 3`-H) ppm.



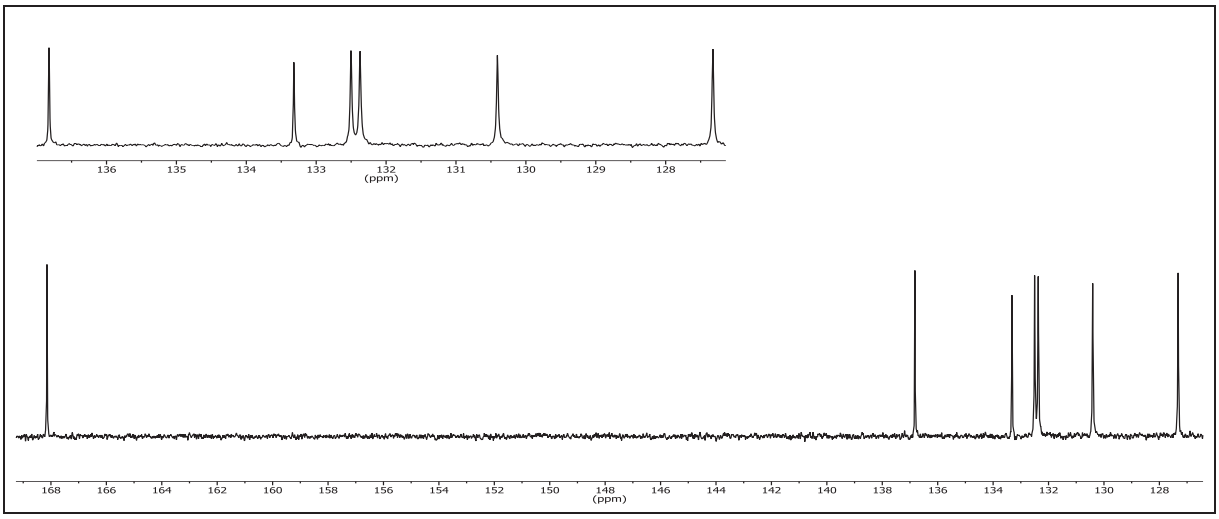


Abbildung 128: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **19**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 168.21 (7-C & 7`-C), 136.54 (2-C & 2`-C), 133.04 (4-C & 4`-C), 132.22 (6-C & 6`-C), 132.09 (1-C & 1`-C), 130.13 (5-C & 5`-C), 127.05 (3-C & 3`-C) ppm.

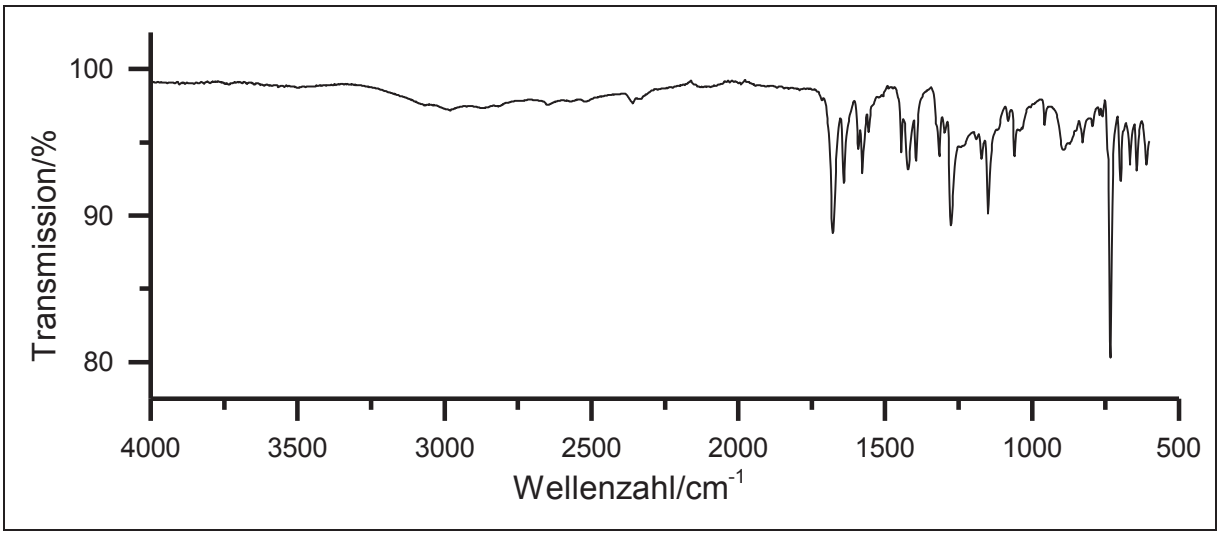


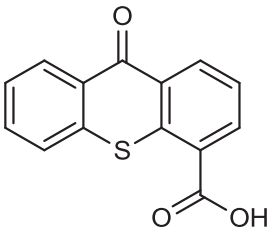
Abbildung 129: IR-Spektrum (KBr) von **19**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1684 (-C=O-Valenz), 1557 (-C-O-Valenz), 1458 (Ringschwingung), 1043 (-C-O-Valenz), 934, 800 & 745 (=C-H-Deformation), 689 & 652 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 276 (6) $[M+2]^+$, 275 (15) $[M+1]^+$, 274 (100) $[M]^+$, 213 (16), 211 (7), 185 (16), 184 (50), 183 (15), 153 (9), 152 (10), 139 (19), 138 (11), 137 (70), 136 (99), 109 (8), 108 (9), 69 (5), 65 (5), 39 (5).

V13: (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonsäure (20)



3.5 g (13 mmol) 2,2´-Thiodibenzoesäure (**19**) werden in 100 ml konz. Schwefelsäure vorgelegt und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und der Feststoff über einen Büchnertrichter abfiltriert. Der Feststoff wird mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Danach wird der Feststoff über Phosphorpentoxid bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 3.3 g (13 mmol) 96 %

M ($C_{14}H_8O_3S$) = 256.28 g/mol

Schmelzpunkt: 351 °C Lit.[101]: 336 - 337 °C

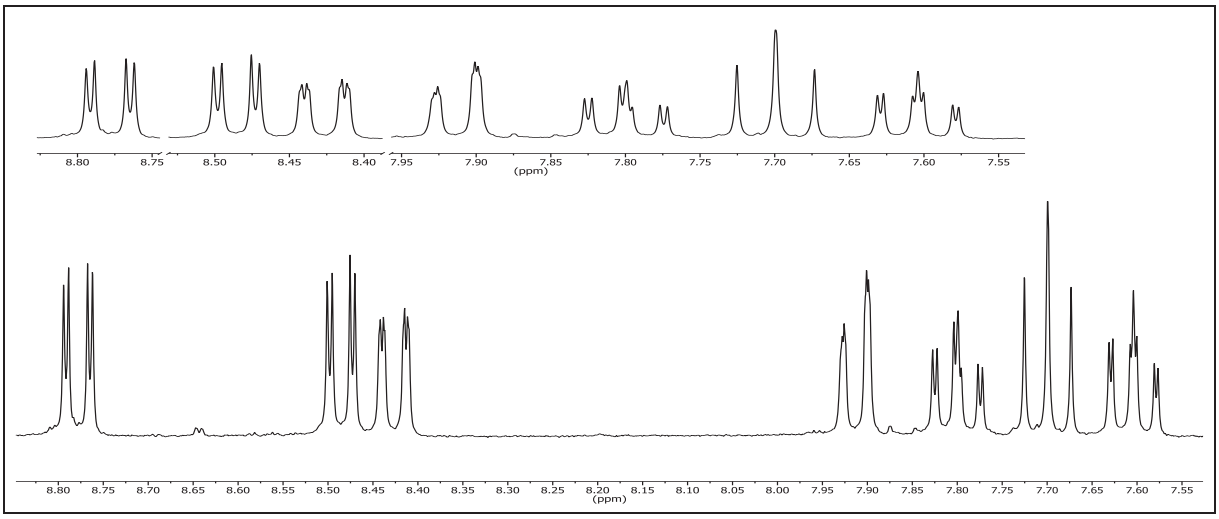
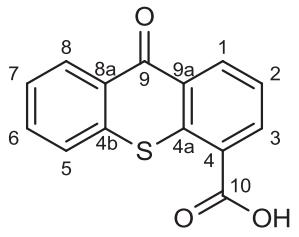


Abbildung 130: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **20**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.78 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.7 Hz, 3-H), 8.49 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1-H), 8.43 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.7 Hz, 8-H), 7.92 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 5-H), 7.80 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 7-H), 7.71 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2-H), 7.61 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 6-H) ppm.



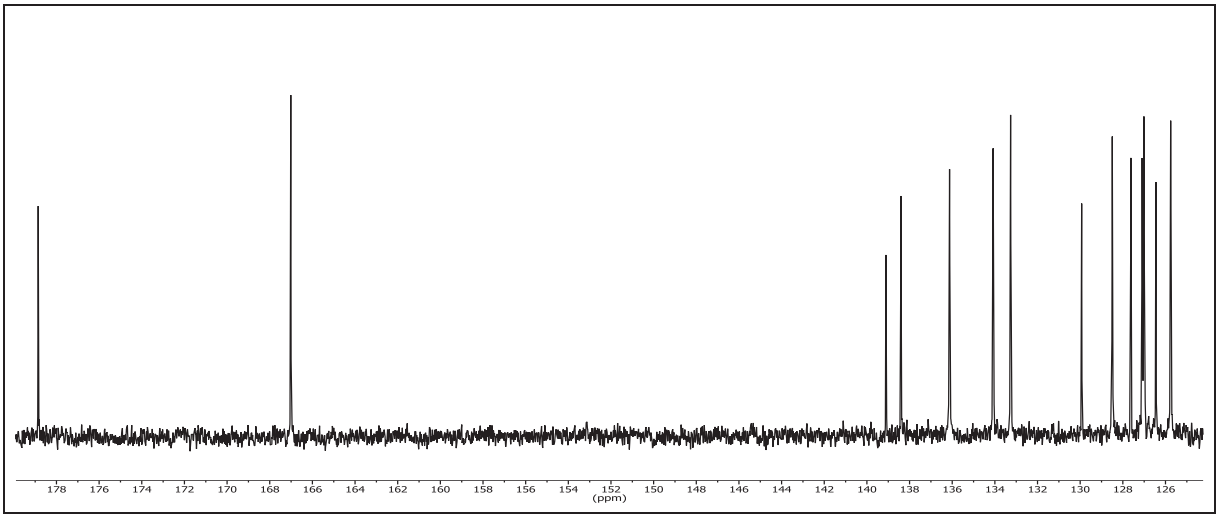


Abbildung 131: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **20**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.57 (9-C), 166.72 (10-C), 138.82 (3-C), 138.11 (4b-C), 135.83 (4a-C), 133.79 (1-C), 132.97 (6-C), 129.64 (4-C), 128.20 (8-C), 127.33 (8a-C), 126.80 (9a-C), 126.72 (7-C), 126.16 (2-C), 125.46 (5-C) ppm.

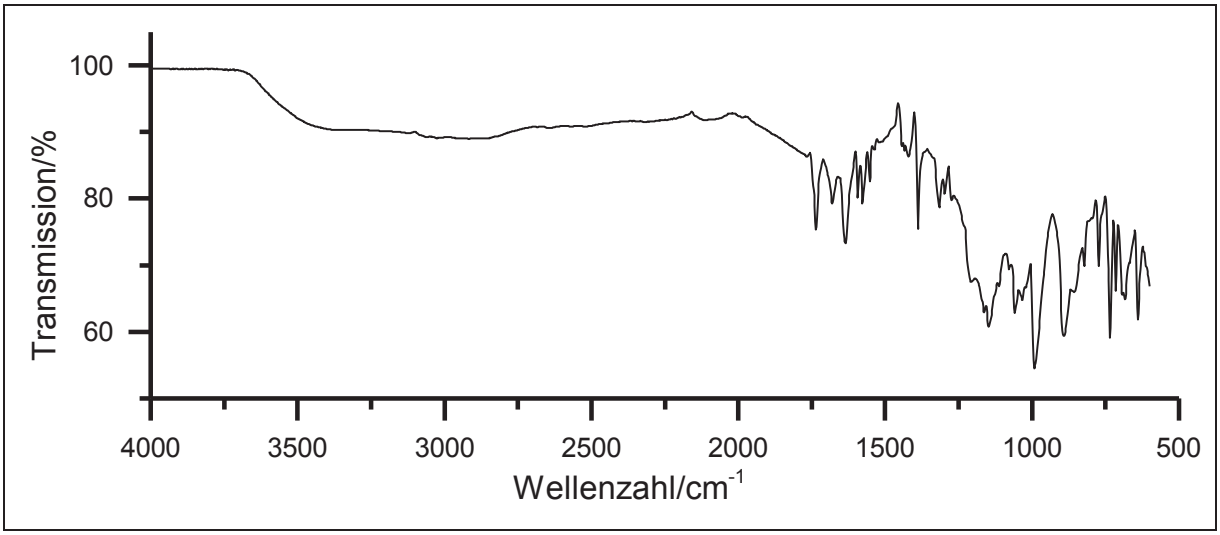


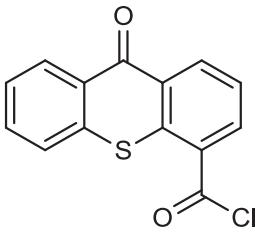
Abbildung 132: IR-Spektrum (KBr) von **20**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1678 (-C=O-Valenz), 1557 (-C-O-Valenz), 1445 (Ringschwingung), 1277 & 1148 (-C-O-Valenz), 733 (-C-H-Deformation) 698, 667 & 644 (-C-S- Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 258 (6) $[M+2]^+$, 257 (17) $[M+1]^+$, 256 (100) $[M]^+$, 239 (18), 228 (7), 212 (8), 211 (22), 184 (8), 183 (20), 139 (22), 91 (5), 80 (5).

V14: (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonylchlorid (21)



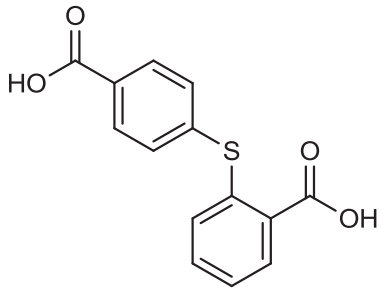
3.3 g (13 mmol) (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonsäure (**20**) werden auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 100 ml (13.8 mol) Thionylchlorid tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 2 h zum Rückfluss erhitzt. Sobald keine Gasentwicklung mehr erkennbar ist, wird das überschüssige Thionylchlorid bei 18 mbar entfernt. Das Produkt kann ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 3.5 g (13 mmol) 100 %

M ($C_{14}H_7O_2SCl$) = 274.72 g/mol

Aufgrund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit von Säurechloriden wird auf die Analyse verzichtet und Verbindung **21** direkt weiter umgesetzt.

V15: Diphenylsulfid-2,4‘-dicarbonsäure (23)



1.9 g (12.0 mmol) *o*-Thiosalicylsäure (**17**), 2.5 g (18.0 mmol) Kaliumcarbonat, 0.15 g Kaliumiodid, 3.0 g (12.0 mmol) 4-Iodbenzoesäure (**22**) und 1 Spatelspitze Kupfer werden in 80 ml DMF vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird 18 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 100 °C abgekühlt und auf Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Durch die Extraktion wird die überschüssige Iodbenzoesäure entfernt. Danach wird die wässrige Phase unter Kühlung mit 37%iger Salzsäure angesäuert bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Über einen Büchnertrichter wird der Niederschlag abgesaugt und über Orange-Gel bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 2.0 g (7.0 mmol) 58 %

M ($C_{14}H_{10}O_4S$) = 274.29 g/mol

Schmelzpunkt: 233 °C Lit:[100]: 230 - 236 °C

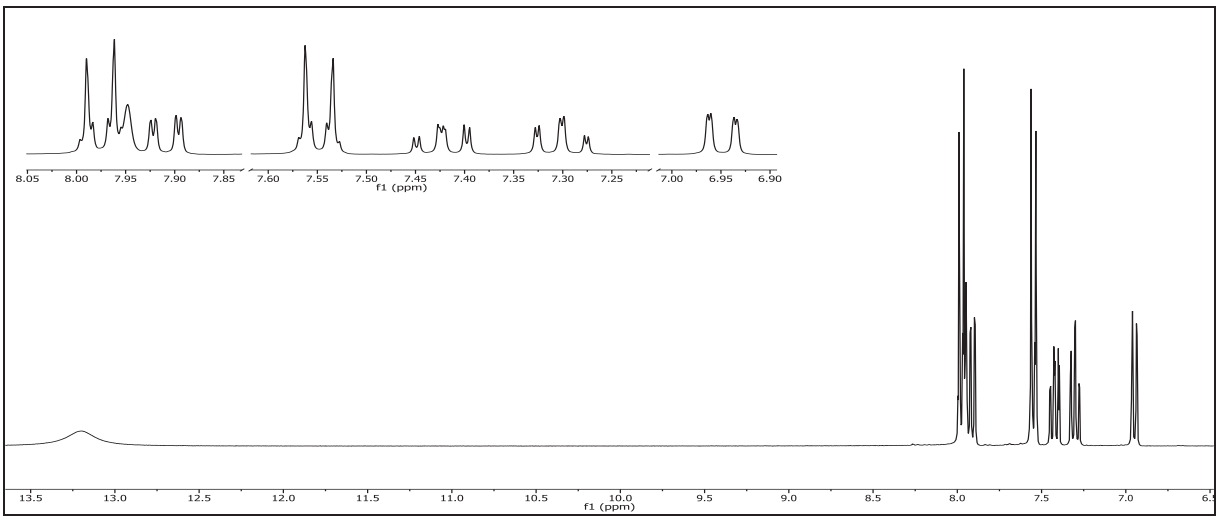
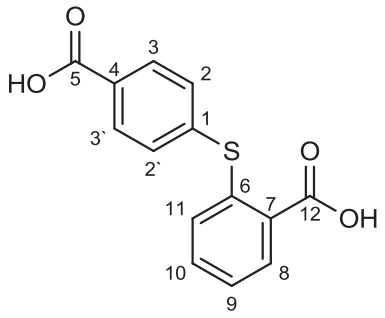


Abbildung 133: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **23**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 13.21 (s, 2H, -COO*H*), 8.03 - 7.93 (m, 2H, A-Teil eines [AB]$_2$-Systems, $^{3}J_{HH}$ + $^{5}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 3-H & 3`-H), 7.91 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 8-H), 7.58 - 7.52 (m, 2H, B-Teil eines [AB]$_2$-Systems, $^{3}J_{HH}$ + $^{5}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 2-H & 2`-H), 7.42 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.7 Hz, 10-H), 7.30 (td, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 9-H), 6.95 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 11-H) ppm.



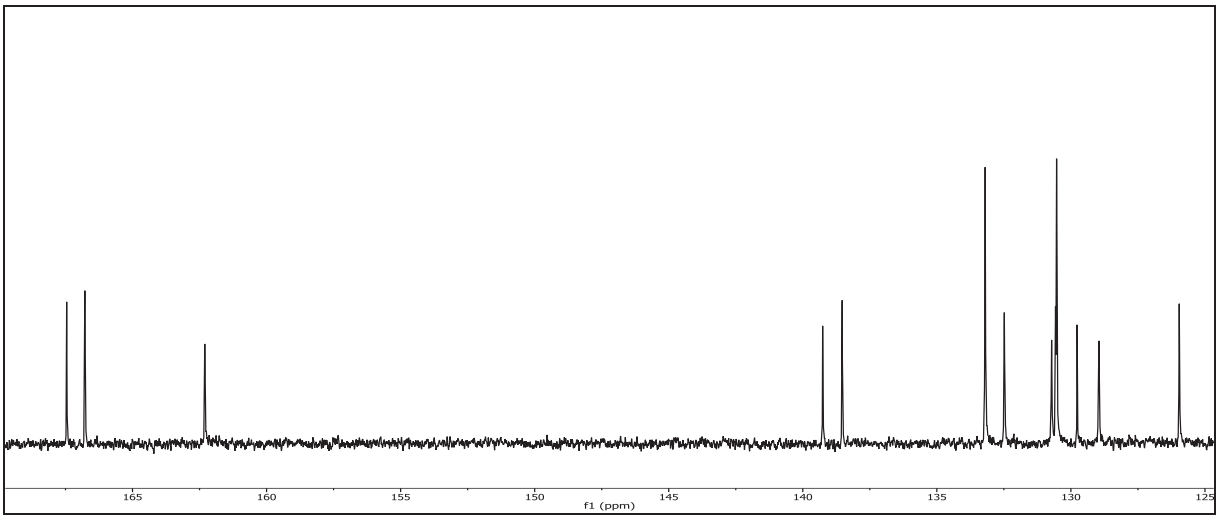


Abbildung 134: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$) von **23**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 167.46 (5-C), 166.78 (12-C), 139.26 (1-C), 138.53 (6-C), 133.20 (2-C & 2`-C), 132.48 (10-C), 130.72 (8-C), 130.57 (7-C), 130.53 (3-C & 3`-C), 129.77 (4-C), 128.95 (9-C), 125.96 (11-C) ppm.

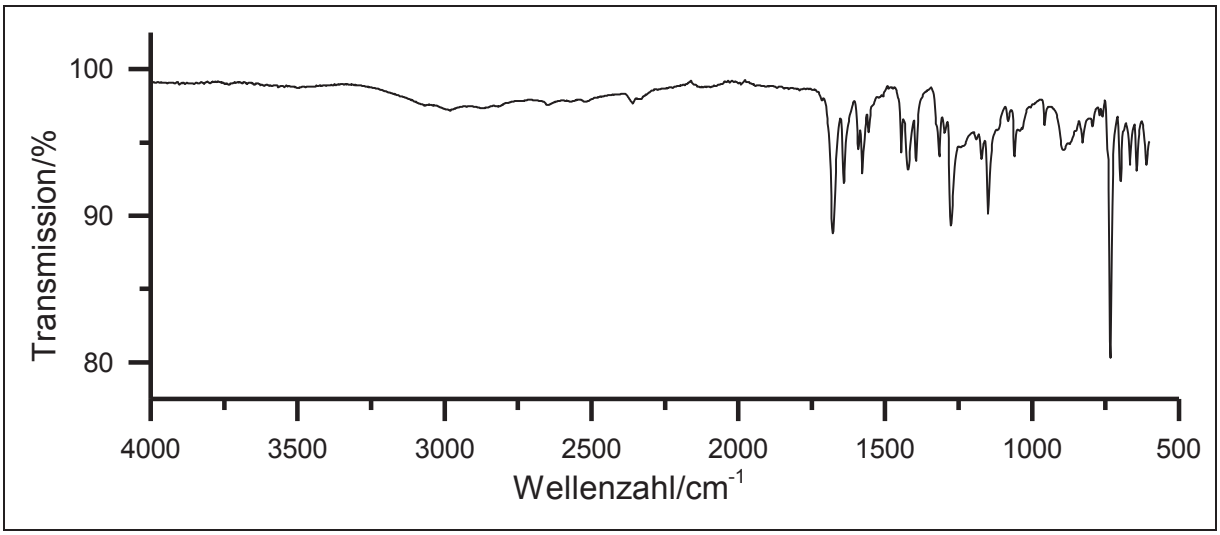


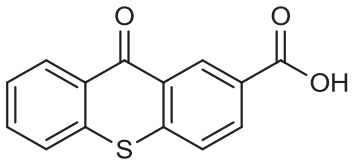
Abbildung 135: IR-Spektrum (KBr) von **23**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1684 (-C=O-Valenz), 1557 (-C-O-Valenz), 1458 (Ringschwingung), 1043 (-C-O-Valenz), 934, 800 & 745 (=C-H-Deformation), 689 & 652 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 276 (6) $[M+2]^+$, 275 (15) $[M+1]^+$, 274 (100) $[M]^+$, 213 (16), 211 (7), 185 (16), 184 (50), 183 (15), 153 (9), 152 (10), 139 (19), 138 (11), 137 (70), 136 (99), 109 (8), 108 (9), 69 (5), 65 (5), 39 (5).

V16: (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonsäure (24)



3.5 g (13 mmol) Diphenylsulfid-2,4'-dicarbonsäure (**23**) werden in 100 ml konz. Schwefelsäure vorgelegt und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und der Feststoff über einen Büchnertrichter abfiltriert. Der Feststoff wird mit Ethanol und Wasser gewaschen. Danach wird der Feststoff über Phosphorpentoxid bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 1.8 g (6.0 mmol) 46 %
M ($C_{14}H_8O_3S$) = 256.28 g/mol

Schmelzpunkt: 314 °C Lit.[102]: 310 - 311 °C

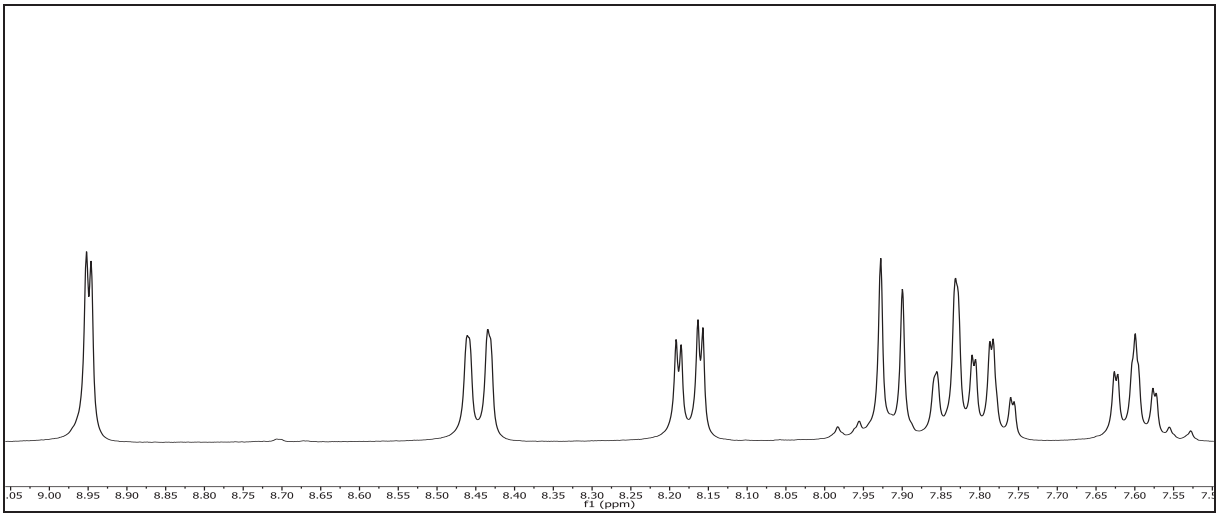
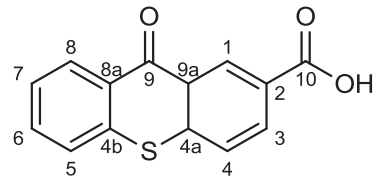


Abbildung 136: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **24**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.95 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, 1-H), 8.45 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 8-H), 8.17 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, 3-H), 7.91 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, 4-H), 7.84 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 5-H), 7.78 (ddd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.60 (ddd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 7-H) ppm.



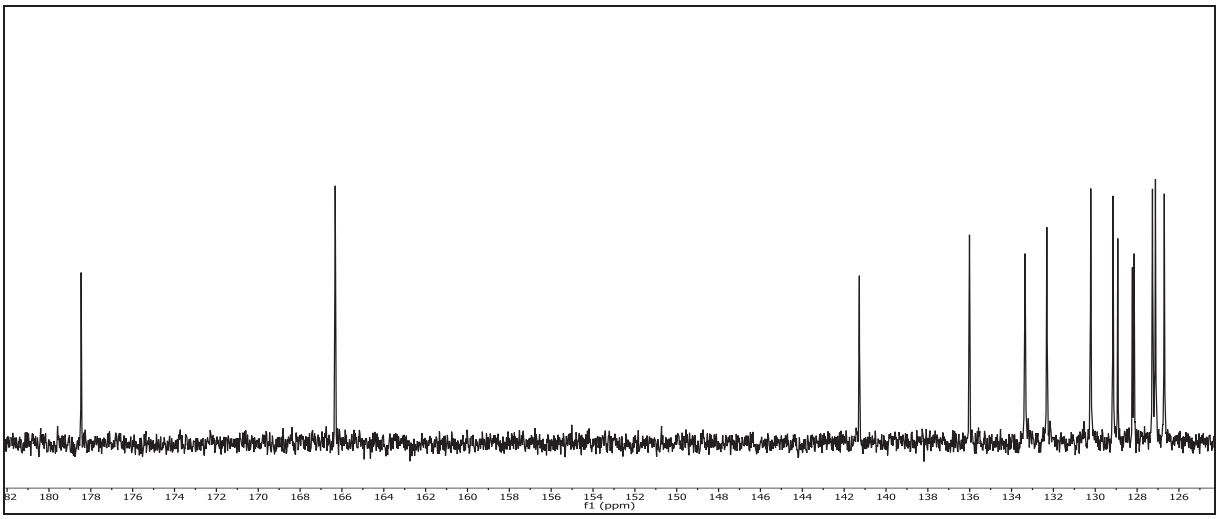


Abbildung 137: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **24**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.46 (9-C), 166.32 (10-C), 141.27 (4a-C), 136.01 (4b-C), 133.35 (3-C), 132.31 (6-C), 130.22 (1-C), 129.15 (4-C), 128.93 (8-C), 128.22 (8a-C), 128.14 (9a-C), 127.27 (2-C), 127.12 (7-C), 126.70 (5-C) ppm.

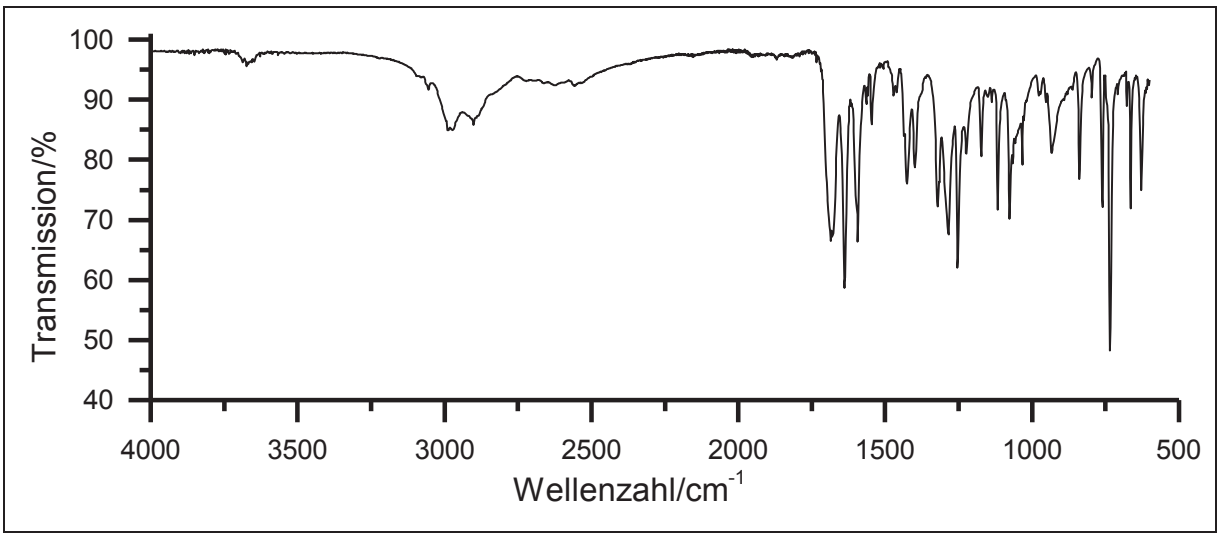


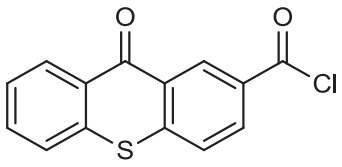
Abbildung 138: IR-Spektrum (KBr) von **24**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3688 & 2990 (-O-H-Valenz), 1682 (-C=O-Valenz), 1639 (-C=C-Valenz), 934 (O-H···O-Deformation), 735 (=C-H-Deformation), 664 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt: 160 °C)

m/z (%): 258 (5) $[M+2]^+$, 257 (16) $[M+1]^+$, 256 (100) $[M]^+$, 239 (15), 228 (7), 211 (24) $[C_{13}H_7OS]^+$, 184 (7), 183 (19), 139 (27), 91 (7).

V17: (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonylchlorid (25)



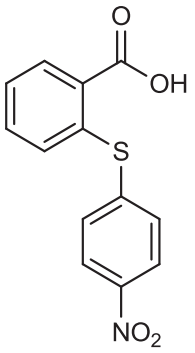
1 g (4 mmol) (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonsäure (**24**) werden auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 10 ml (14 mmol) Thionylchlorid tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 4 h zum Rückfluss erhitzt. Sobald keine Gasentwicklung mehr erkennbar ist, wird das überschüssige Thionylchlorid bei 18 mbar entfernt. Das Produkt kann ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 1.1 g (4.0 mmol) 100 %

M ($C_{14}H_7O_2SCl$) = 274.72 g/mol

Aufgrund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit von Säurechloriden wird auf die Analyse verzichtet und Verbindung **25** direkt weiter umgesetzt.

V18: 2-Carboxy-4'-nitrodiphenylsulfid (27)



Natrium (5.0 g, 87 mmol) und 250 ml Ethanol p.a. werden unter Argonatmosphäre zusammengegeben. Die frische Lösung wird unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von 15.4 g (100 mmol) *o*-Mercaptobenzoesäure (**17**) in 320 ml Ethanol p.a. gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand unter Argonatmosphäre in 400 ml DMF aufgenommen. Nach Zugabe von 18.0 g (114 mmol) 1-Chlor-4-nitrobenzol (**26**) wird die Lösung für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wir die Reaktionslösung über Nacht auf RT gekühlt und 500 ml Wasser zugegeben. Daraufhin wird solange mit 15%iger Salzsäure angesäuert bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und dann in 500 ml 5%iger Kaliumcarbonat-Lösung wieder gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Danach wird die wässrige Phase erneut solange mit 15%iger Salzsäure versetzt bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der entstandene Niederschlag wird erneut abgesaugt, mit Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Das gewünschte Produkt wird in Form eines hellbraunen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 27.5 g (100 mmol) 100 %

M ($C_{13}H_9NO_4S$) = 275.28 g/mol

Schmelzpunkt: 232 °C Lit.[103]: 232 – 234 °C

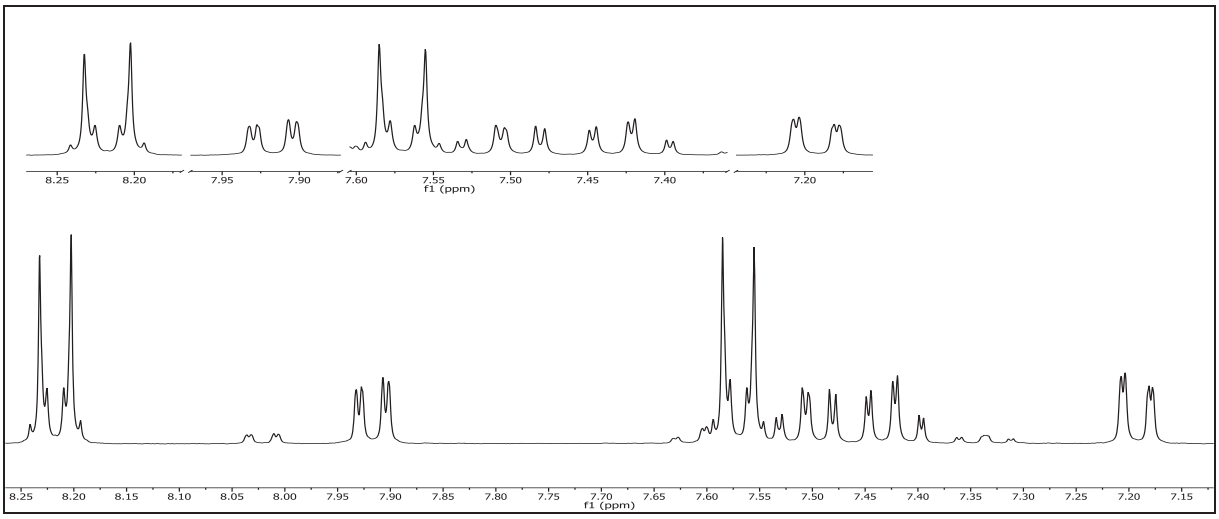
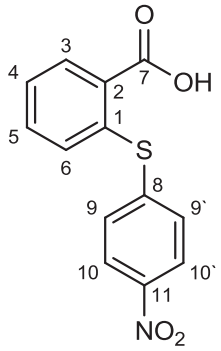


Abbildung 139: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **27**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.22 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ + $^{5}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 10-H & 10`-H, A-Teil eines $[AB]_2$-Systems), 7.92 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.7 Hz, 3-H), 7.58 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ + $^{5}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 9-H & 9`-H, B-Teil eines $[AB]_2$-Systems), 7.50 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 5-H), 7.43 (td, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 6-H), 7.20 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 4-H) ppm.



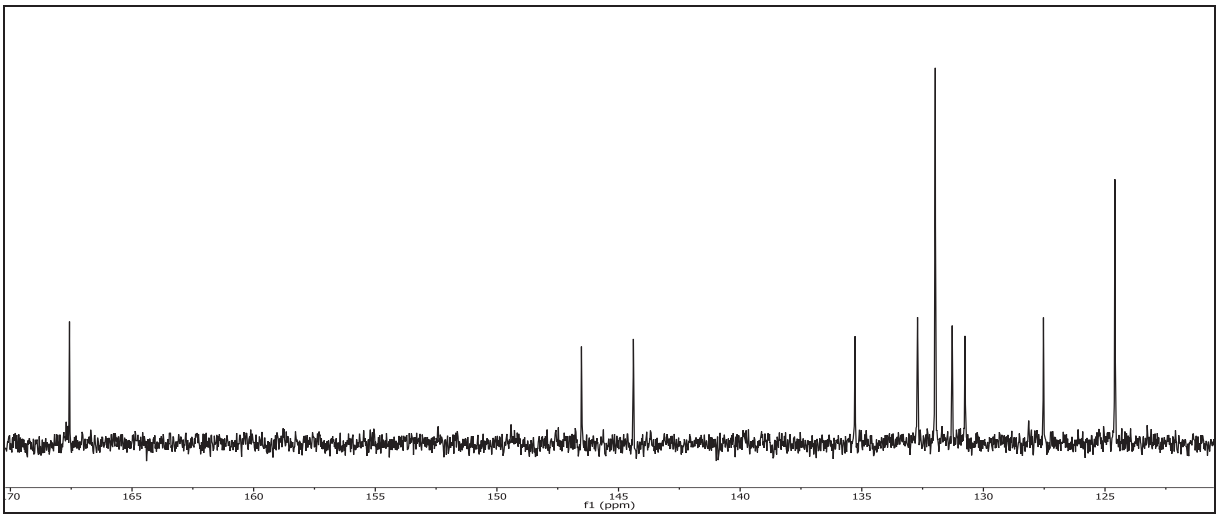


Abbildung 140: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **27**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 167.57 (7-C), 146.52 (11-C), 144.39 (8-C), 135.28 (1-C), 132.71 (5-C), 131.98 (9-C & 9`-C), 131.28 (3-C), 130.76 (2-C), 127.78 (6-C), 127.17 (4-C), 124.59 (10-C & 10`-C) ppm.

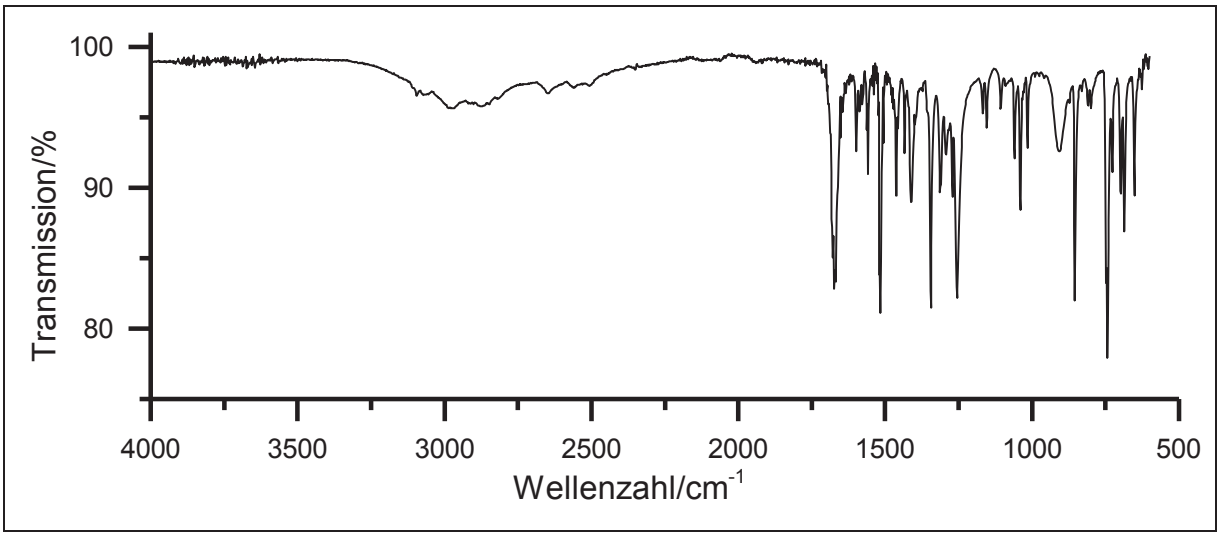


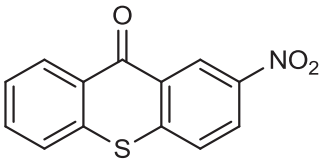
Abbildung 141: IR-Spektrum (KBr) von **27**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2972 (-O-H-Valenz), 1668 (-C=O-Valenz), 1516, 1344 & 1255 (-NO_2-Valenz), 1039 (-C-O-Valenz), 854 & 744 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 50-300 °C)

m/z (%): 277 (14) $[M+2]^+$, 276 (16) $[M+1]^+$, 275 (99) $[M]^+$, 257 (27), 184 (37), 183 (17), 153 (20), 153 (20), 152 (15), 138 (16), 137 (20), 136 (17), 109 (28), 93 (31), 69 (15), 65 (20).

V19: 2-Nitro-9*H*-thioxanthen-9-on (28)



360 g 85%ige Polyphosphorsäure und 120 ml Eisessig werden auf 100 °C erhitzt. Daraufhin werden 12 g (44 mmol) 2-Carboxy-4'-nitrodiphenylsulfid (**27**) hinzugefügt und die Lösung wird für 3 h bei 140 °C mittels einem KPG-Rührer gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wird sie auf 600 g Eis gegeben und solange mit Chloroform extrahiert bis sich die organische Phase nicht mehr verfärbt. Die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 1600 ml Chloroform aufgenommen und mit 1000 ml 5%ige Kaliumcarbonat-Lösung versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur werden die Phasen separiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingeengt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 10.3 g (39.6 mmol) 90 %

M ($C_{13}H_7NO_3S$) = 257.26 g/mol

Schmelzpunkt: 220 °C Lit.[104]: 227 °C

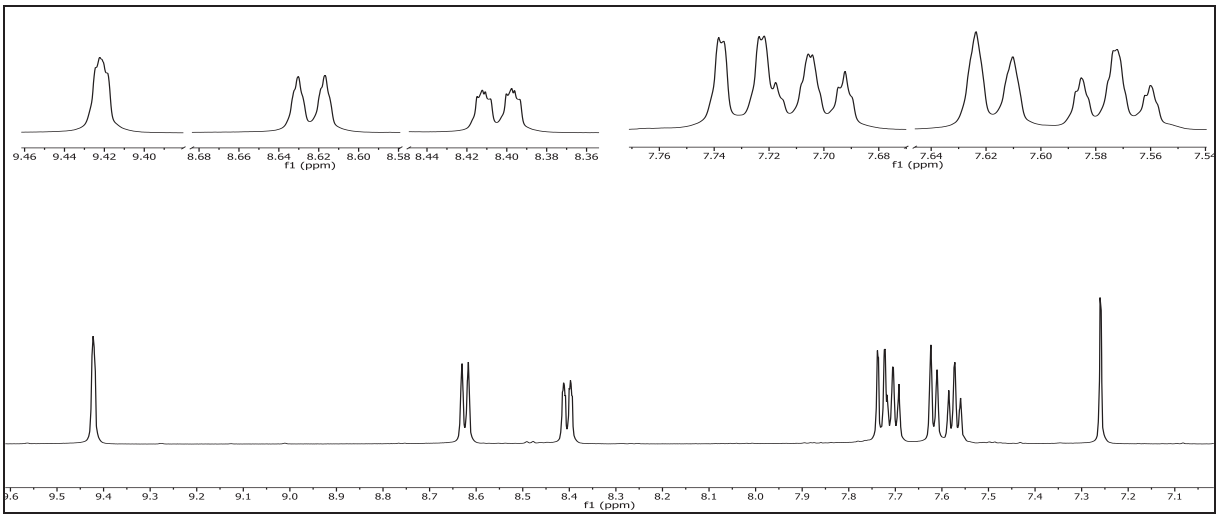
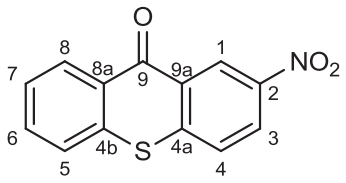


Abbildung 142: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **28**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.42 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1-H), 8.63 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 3-H), 8.41 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 8-H), 7.73 (td, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 6-H), 7.71 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 5-H), 7.62 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 4-H), 7.73 (td, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 7-H) ppm.



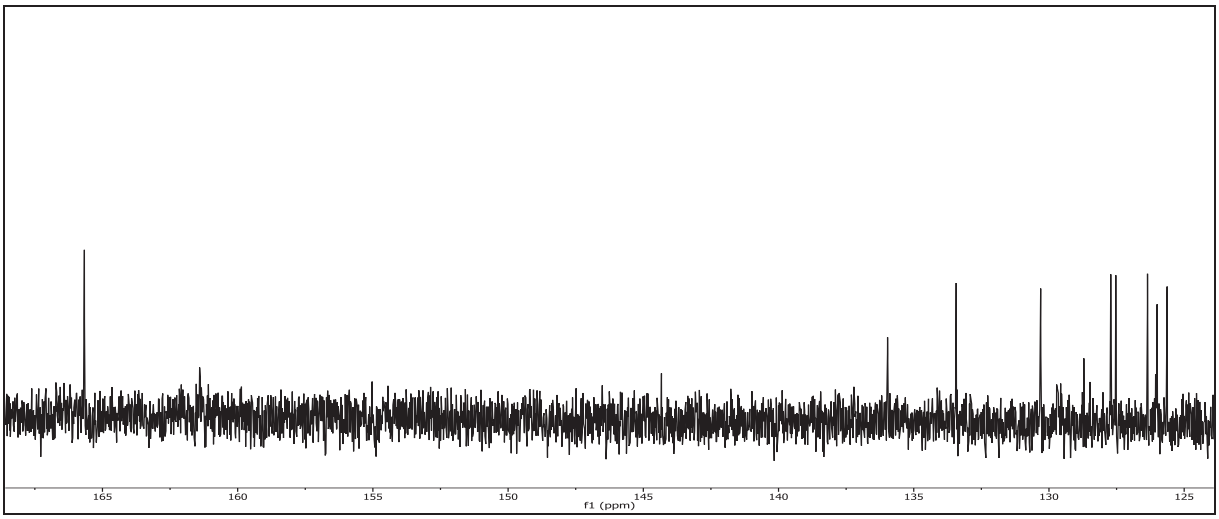


Abbildung 143: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **28**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.67 (9-C), 144.27 (2-C), 135.43 (4a-C), 133.43 (4b-C), 130.31 (6-C), 129.71 (8-C), 129.57 (9a-C), 128.72 (4-C), 127.71 (8a-C), 127.53 (7-C), 126.36 (5-C), 126.00 (3-C), 125.63 (1-C) ppm.

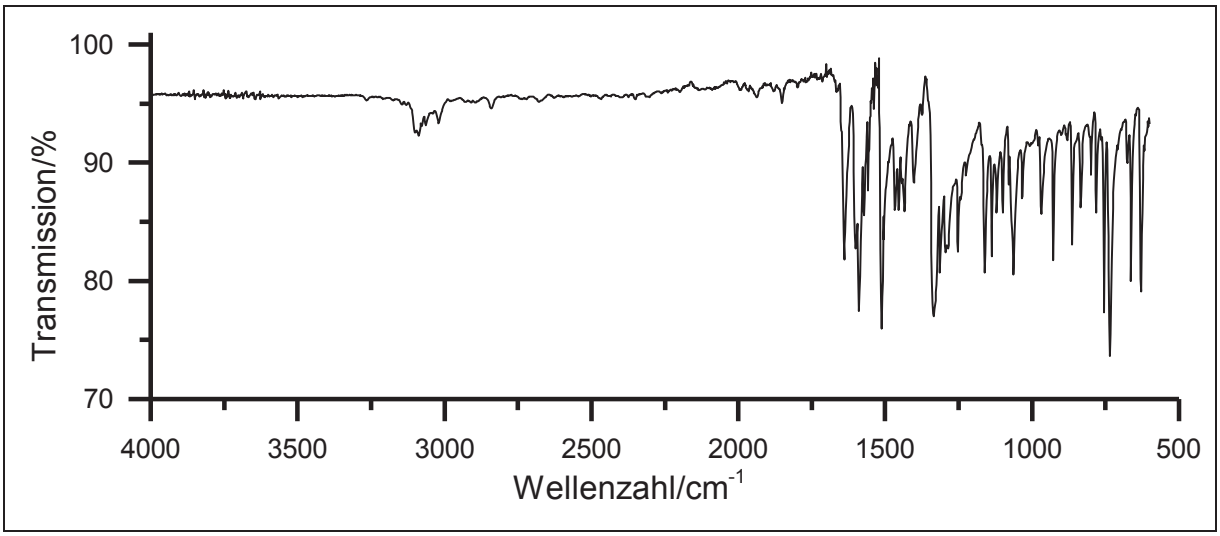


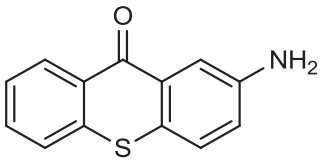
Abbildung 144: IR-Spektrum (KBr) von **28**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3101 (=C-H-Valenz), 1639 (-C=C-Valenz), 1589 (Ringschwingung), 1512 (-NO_2-Valenz), 1334 & 1313 (-C-N-Valenz), 1251 (-NO_2-Valenz), 927 (-C-H-Deformation), 754, 734, 663 & 628 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 259 (7) [M+2], 258 (19) [M+1], 257 (100) [M], 227 (10), 183 (21), 171 (9), 140 (6), 139 (45), 125 (8), 111 (11), 109 (7), 97 (14), 85 (12), 83 (12), 81 (7), 71 (13), 69 (13), 57 (19), 55 (12), 43 (12).

V20: 2-Amino-9*H*-thioxanthen-9-on (29)



2.6 g (11 mmol) 2-Nitro-9*H*-thioxanthen-9-on (**28**) werden in einer Mischung aus 400 ml Ethanol, 100 ml Wasser und 3.3 g (62 mmol) Ammoniumchlorid und 1.8 g (32 mmol) Eisenpulver 3 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Eisenpulver mittels einer Glasfritte entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der hellgelbe Feststoff wird anschließend im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 2.3 g (11 mmol) 100 %

M ($C_{13}H_9NOS$) = 227.28 g/mol

Schmelzpunkt: 224 °C Lit.[105]: 226 – 228 °C

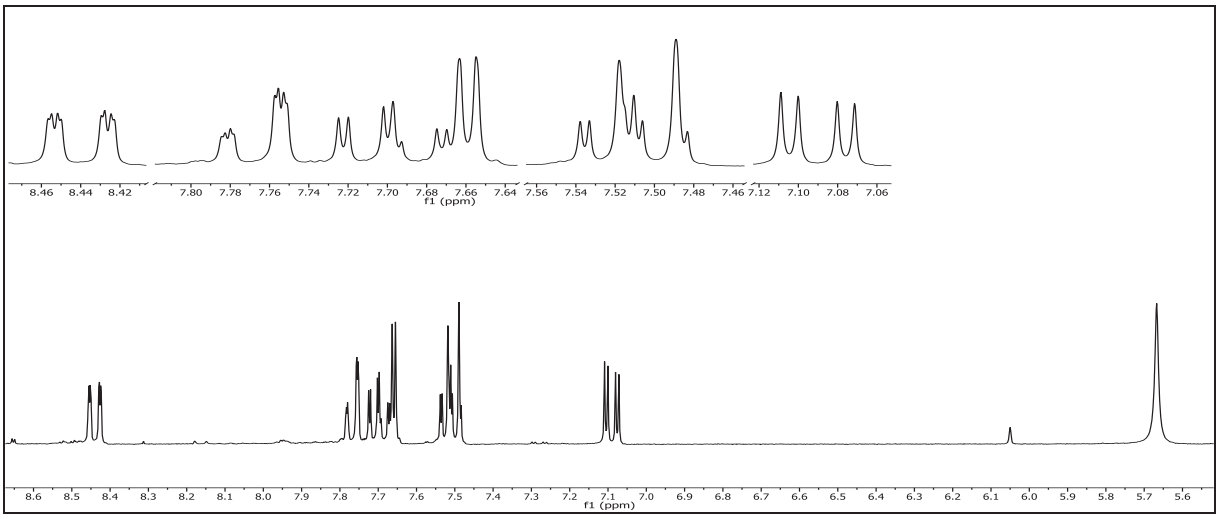
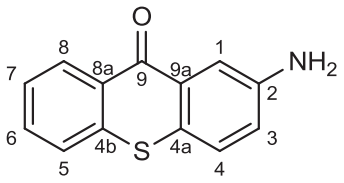


Abbildung 145: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **29**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.44 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 8-H), 7.77 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 5-H), 7.70 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.66 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 2.6 Hz, 1-H), 7.54 - 7.50 (m, 1H, 7-H), 7.50 - 7.48 (m, 1H, 4-H), 7.09 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.6 Hz, 3-H), 5.67 (s, 2H, -N*H*$_2$) ppm.



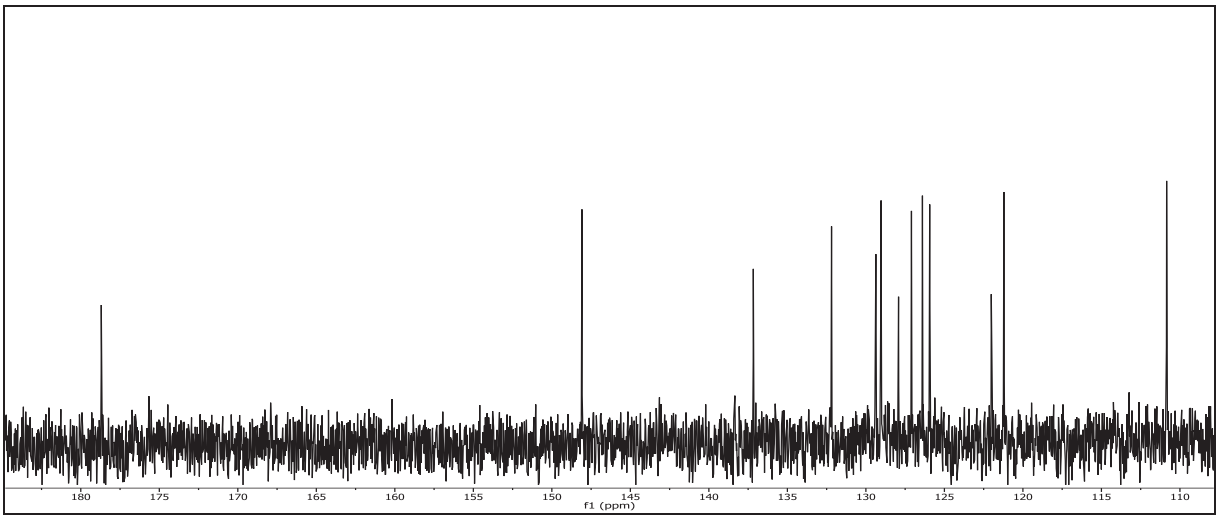


Abbildung 146: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **29**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.67 (9-C), 148.06 (2-C), 137.15 (4b-C), 132.16 (6-C), 129.34 (4-C), 129.01 (9a-C), 127.89 (8-C), 127.08 (8a-C), 126.38 (4a-C), 125.91 (7-C), 121.99 (5-C), 121.19 (3-C), 110.82 (1-C) ppm.

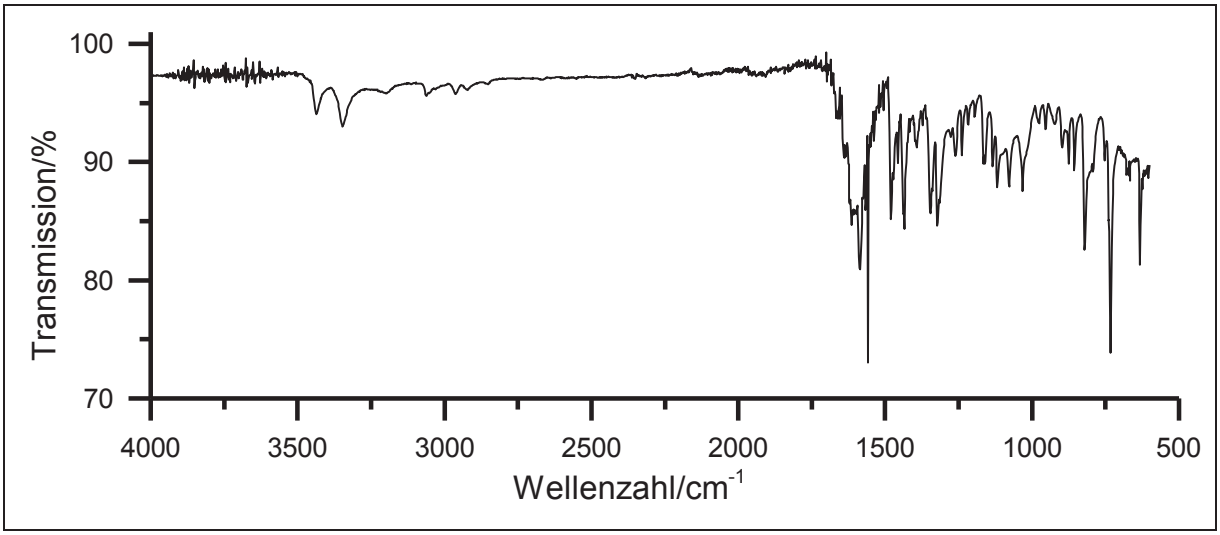


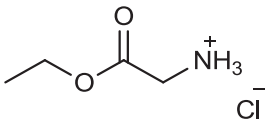
Abbildung 147: IR-Spektrum (KBr) von **29**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3346 (-N-H-Valenz), 1585 (-N-H-Deformation), 1481 (Ringschwingung), 1346 & 1323 (-C-N-Valenz), 821 & 732 (-C-H-Deformation), 632 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 275 (49), 228 (16) $[M+1]^+$, 227 (100) $[M]^+$, 191 (20), 153 (20), 151 (22), 139 (32), 137 (70), 136 (11), 111 (55), 109 (52), 97 (80), 95 (62), 85 (51), 83 (72), 71 (65).

V21: *O*-Ethylglycinium-chlorid (33)



10.0 g (133 mmol) Glycin (**30**) werden in 60 ml Ethanol (**32**) vorgelegt. Die Lösung wird auf -5 °C gekühlt und 11.7 ml (161 mmol) Thionylchlorid werden langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird erneut auf 0 °C gekühlt und 50 ml Diethylether werden hinzugegeben. Der entstandene weiße Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 17.5 g (126 mmol) 94 %

M ($C_4H_{10}ClNO_2$) = 139.58 g/mol

Schmelzpunkt: 148 °C Lit.[106]: 143 - 145 °C

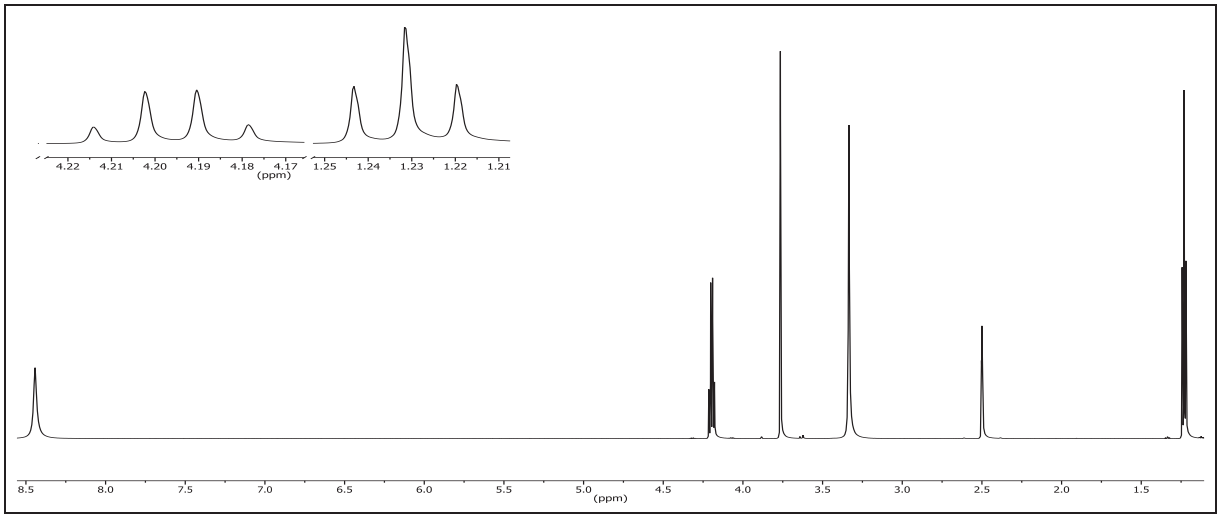
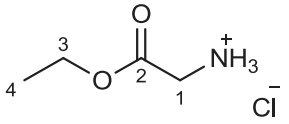


Abbildung 148: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **33**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.44 (s, 3H, -N*H*), 4.20 (q, 2H, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3-H), 3.77 (s, 2H, 1-H), 1.23 (t, 3H, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 4-H) ppm.



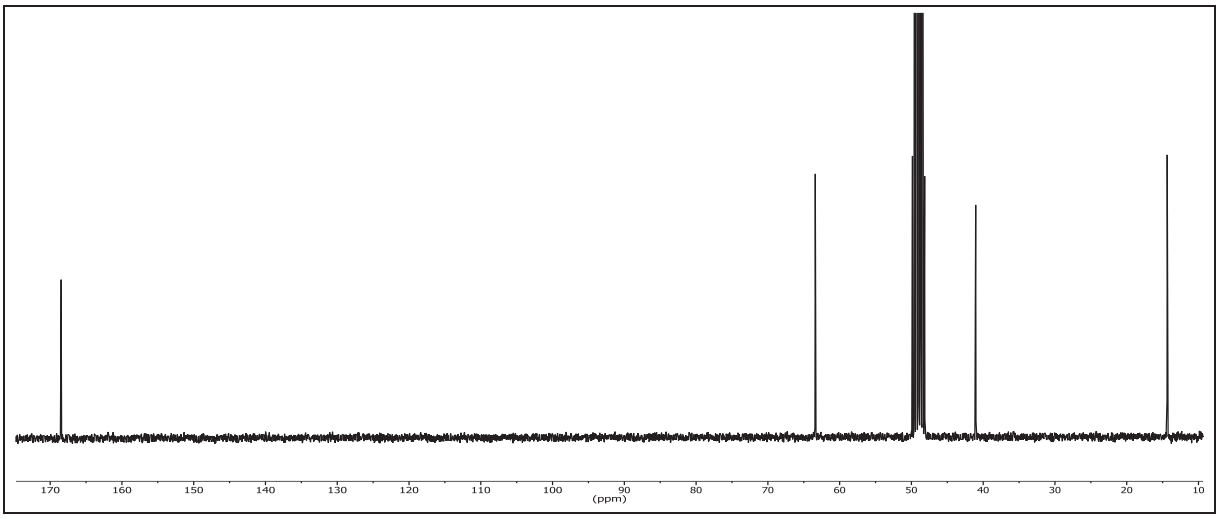


Abbildung 149: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, Methanol-d_4) von **33**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, Methanol-d_4): δ = 168.46 (2-C), 63.39 (3-C), 41.05 (1-C), 14.36 (4-C) ppm.

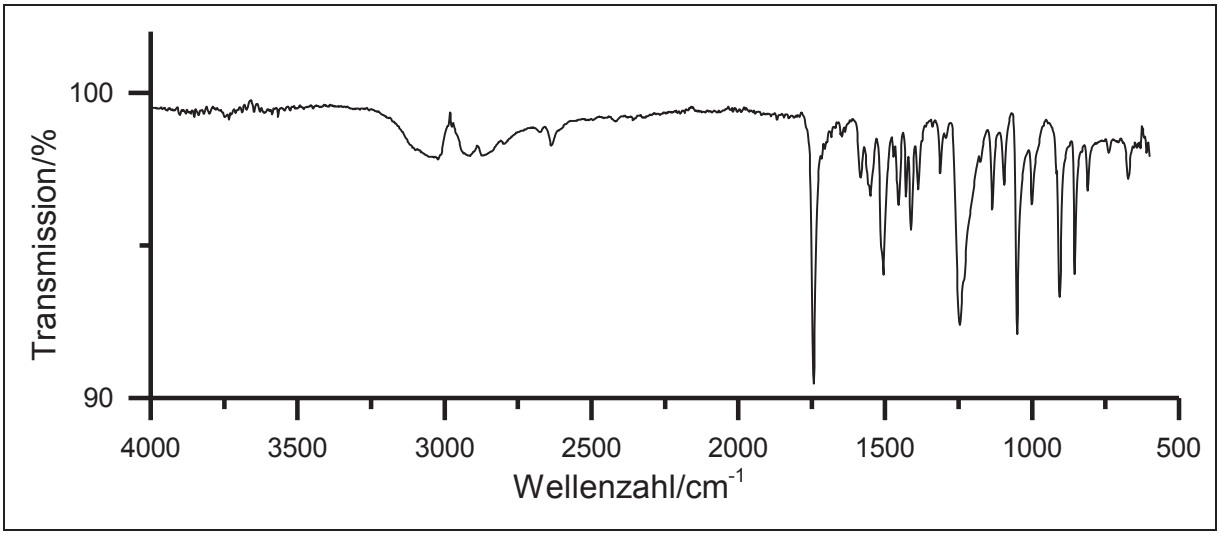


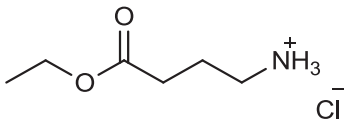
Abbildung 150: IR-Spektrum (KBr) von **33**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3146 & 2976 (-N-H-Valenz), 2912 (-CH_2-Valenz), 2875 (-CH_3-Valenz), 1744 (-C=O-Valenz), 1550 & 1506 (-NH-Deformation), 1429 (-CH_3-Deformation), 1412 (-CH_2-Deformation), 1246 & 1051 (-C-O-C-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 80 °C)

m/z (%): 142 (7) $[M+1]^+$, 104 (41), 103 (30), 74 (5), 60 (14), 42 (6), 38 (33), 36 (100).

V22: (4-Ethoxy-4-oxobutyl)ammonium-chlorid (34)



13.7 g (133 mmol) γ-Aminobuttersäure (**31**) werden in 60 ml Ethanol (**32**) suspendiert. Die Suspension wird auf -5 °C gekühlt. Anschließend werden 11.7 ml (19.0 g, 160 mmol) Thionylchlorid langsam hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Daraufhin wird erneut auf 0 °C gekühlt und 150 ml Diethylether werden hinzugegeben. Der entstandene weiße Feststoff wird über einen Büchnertrichter abgesaugt, mit 30 ml Diethylether gewaschen und bei 10^{-3} mbar über Paraffinplättchen im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.6 g (75.1 mmol) 92 %

M ($C_6H_{14}NO_2Cl$) = 167.63 g/mol

Schmelzpunkt: 35 °C Lit.[46]: 38 °C

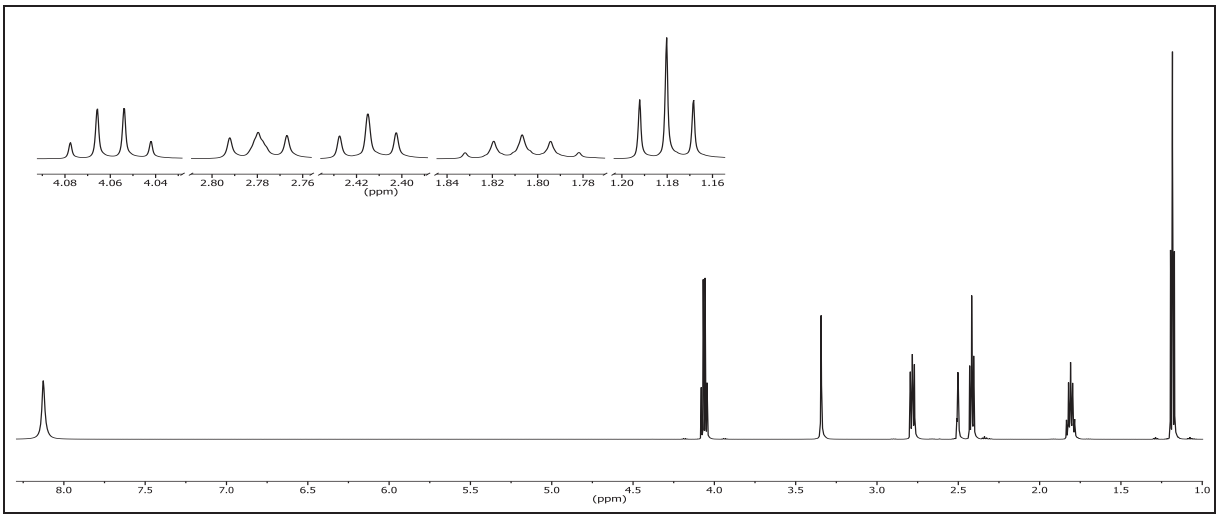
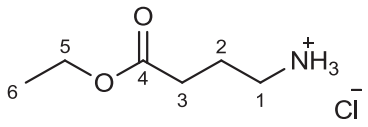


Abbildung 151: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **34**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (s, 3H, -N*H*), 4.06 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 5-H), 2.78 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 1-H), 2.41 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 3-H), 1.79 (qi, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, 2-H), 1.18 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6-H) ppm.



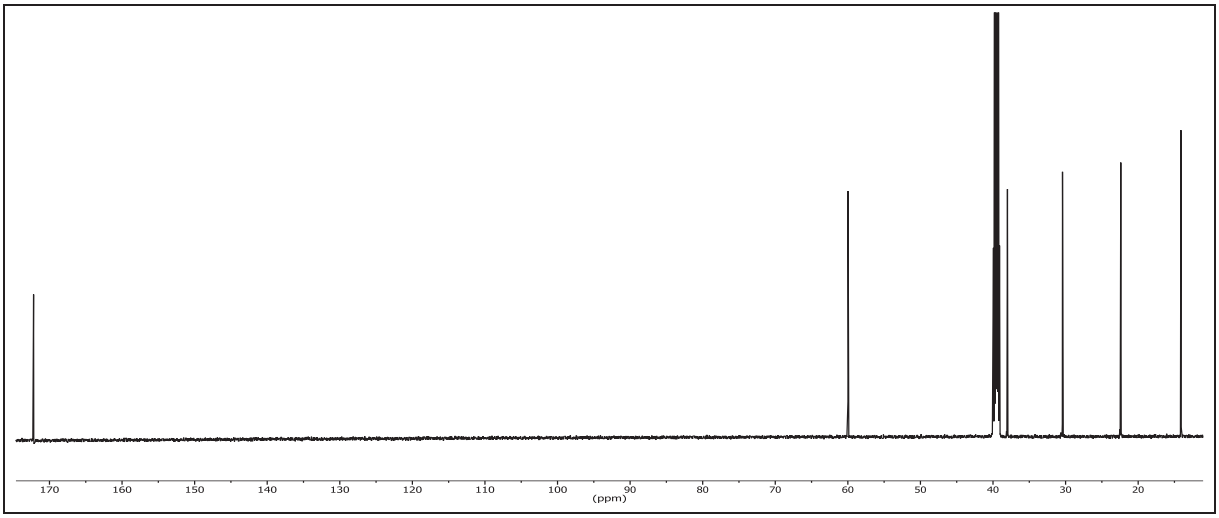


Abbildung 152: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) von **34**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 172.33 (4-C), 60.11 (5-C), 38.15 (1-C), 30.57 (3-C), 22.53 (2-C), 14.25 (6-C) ppm.

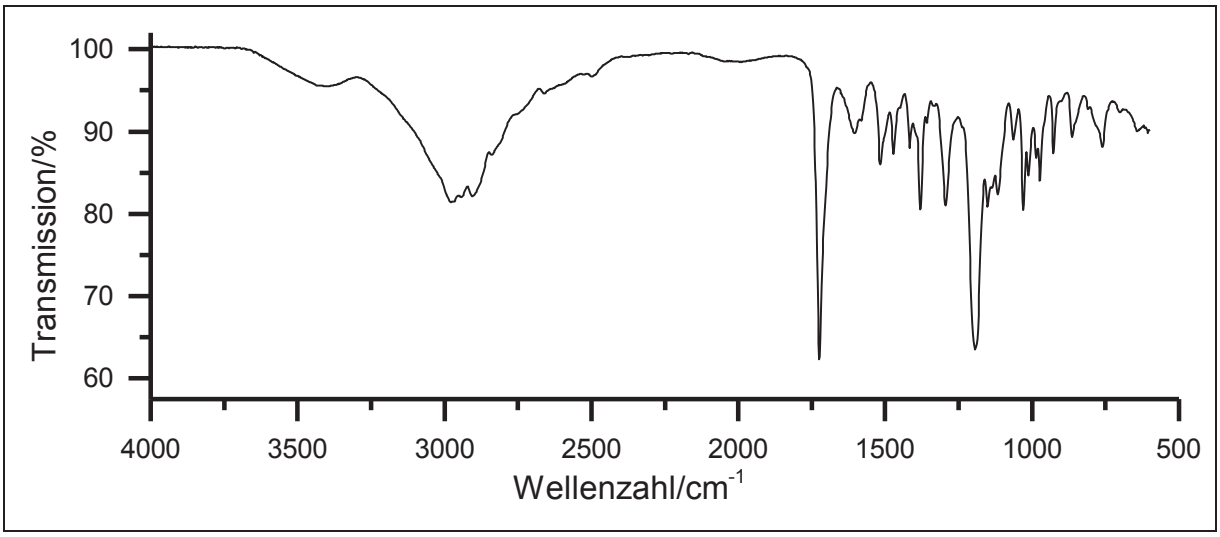


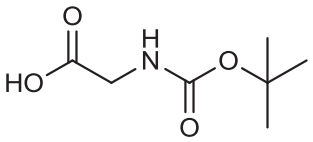
Abbildung 153: IR-Spektrum (KBr) von **34**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2978, 2943 & 2904 (-C-H-Valenz), 1724 (-NH_3^+-Deformation), 1381 (-CH_3-Valenz), 1294 (-C-N-Valenz), 1194 (-C-O-C-Deformation), 1029 (-C-O-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 60 °C)

m/z (%): 169 (2) [M (^{37}Cl)+1]$^+$, 167 (7) [M (^{35}Cl)+1]$^+$, 149 (5), 131 (7), 89 (5), 86 (100), 84 (12), 74 (11), 73 (11), 70 (7), 69 (66), 68 (6), 61 (8), 60 (13), 57 (13), 56 (22), 55 (5), 45 (12), 44 (85), 43 (52), 42 (14), 41 (29), 39 (5), 38 (9), 36 (28).

V23: 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]essigsäure (36)



5.0 g (67 mmol) Glycin (**30**) und 13.5 g (98.0 mmol) Kaliumcarbonat werden in einem Gemisch aus 60 ml Wasser und 120 ml 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und vorsichtig werden 15 g (69 mmol) Di-*tert*-butoxy-orthocarbonat (**35**) hinzugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Danach wird erneut dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbliche Öl wird im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet und wird durch Lagerung bei 4 °C zu einem hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 3.3 g (19 mmol) 28 %

M ($C_7H_{13}NO_4$) = 175.18 g/mol

Schmelzpunkt: 86 °C Lit.[107]: 85 – 88 °C

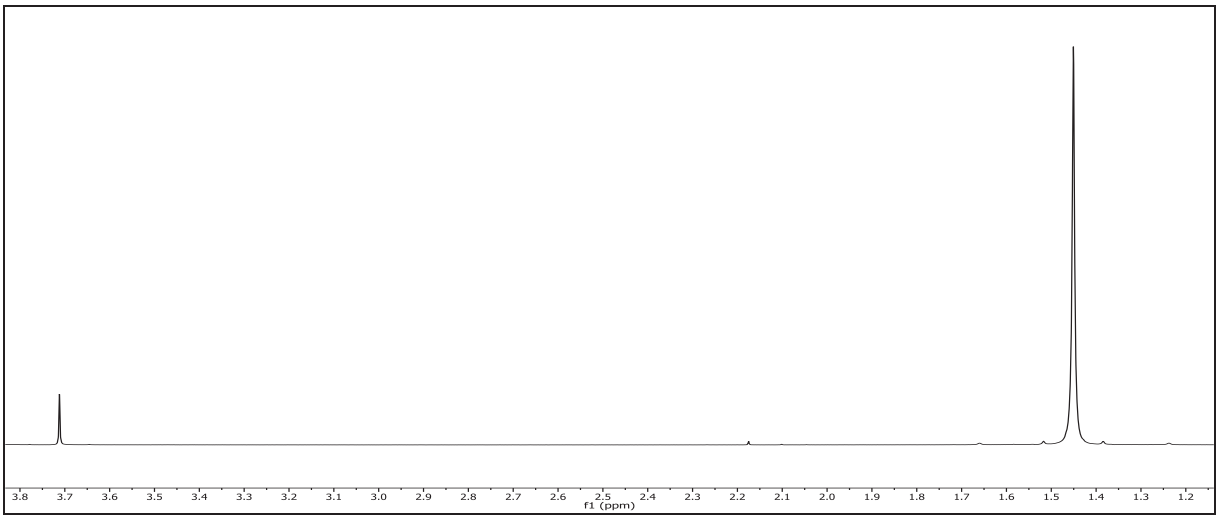
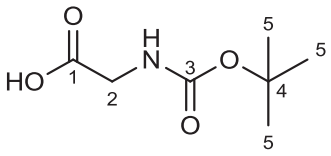


Abbildung 154: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **36**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.71 (s, 2H, 2-H), 1.45 (s, 9H, 5-H) ppm.



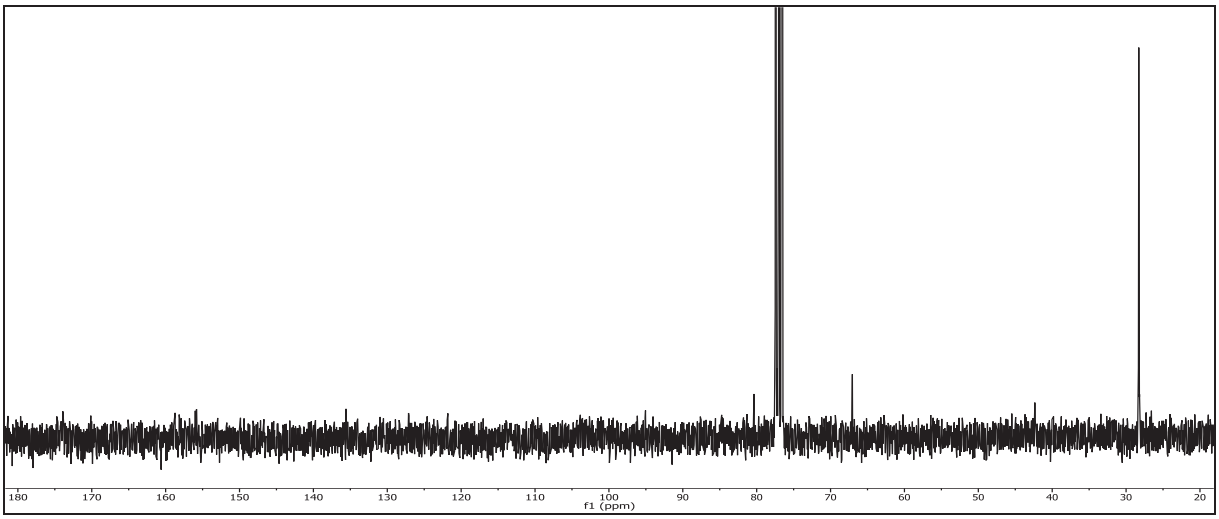


Abbildung 155: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **36**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.82 (3-C), 67.05 (4-C), 42.30 (2-C), 28.28 (5-C) ppm.

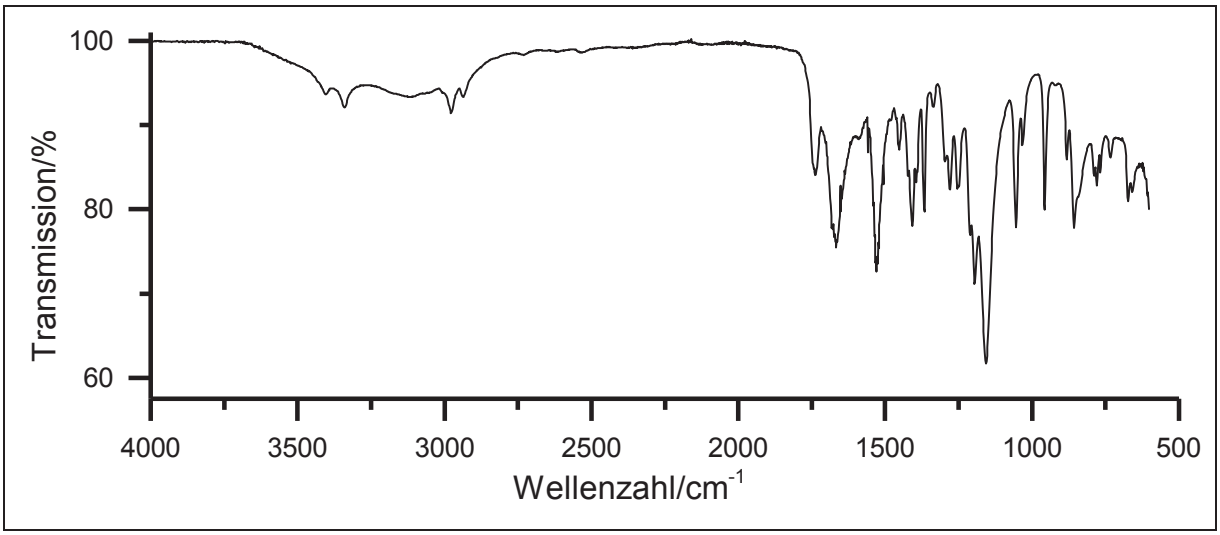


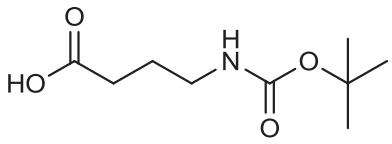
Abbildung 156: IR-Spektrum (KBr) von **36**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 (-N-H-Valenz), 2978 (-C-H-Valenz), 1737 & 1667 (-C=O-Valenz), 1529 (-N-H-Deformation), 1408 (-CH_3 & -CH_2-Deformation), 1365, 1278, 1196 & 1157 (-C-O-Valenz), 1055 (-C-O-C-Valenz), 957 (-O-H··O-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 30 °C)

m/z (%): 174 (7) $[M]^+$, 120 (22), 110 (7), 94 (5), 77 (6), 76 (13), 74 (6) $[C_2H_4NO_2]$, 59 (73), 58 (6), 57 (100) $[C_4H_9]^+$, 56 (12), 43 (6), 41 (35), 39 (7).

V24: 4-[(-*tert*-Butoxycarbonyl)amino]butansäure (37)



1.6 g (15 mmol) γ-Aminobuttersäure (GABA) (**31**) werden in einem Gemisch aus 30 ml Dichlormethan und 30 ml 0.5 N Natronlauge gelöst. Daraufhin werden 3.7 g (17 mmol) Di-*tert*-butoxy-orthocarbonat (**35**) hinzugegeben. Die Lösung wird für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der weiße Feststoff wird im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 3.0 g (15 mmol) 100 %

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

Schmelzpunkt: 55 °C Lit.[108]: 56 – 58 °C

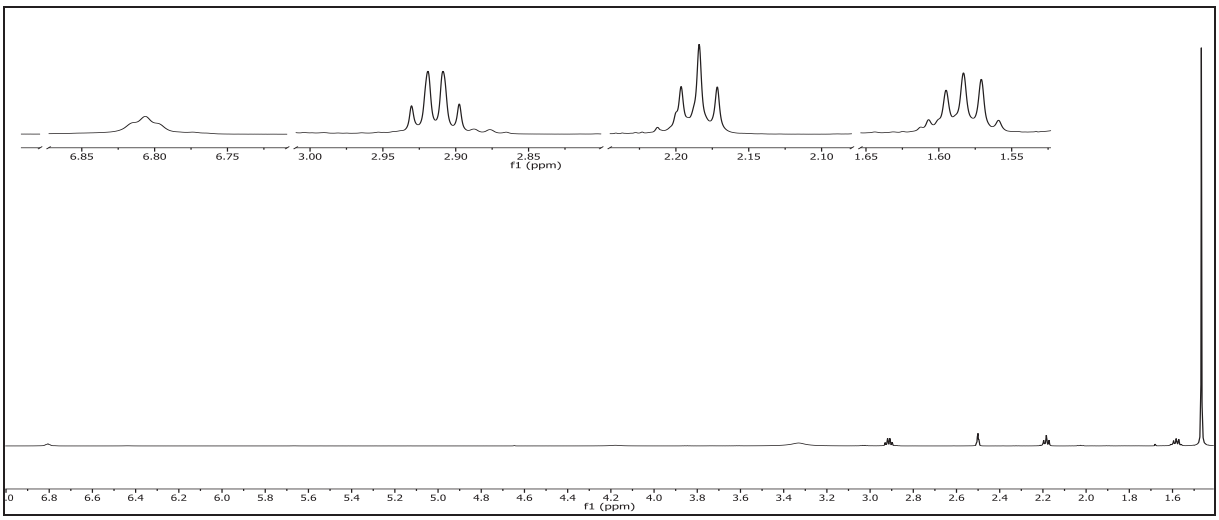
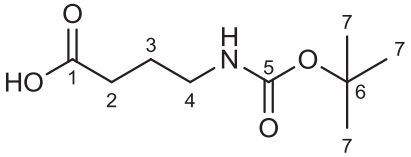


Abbildung 157: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **37**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 6.81 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.7 Hz, -N*H*), 2.91 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, 4-H), 2.18 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2-H), 1.58 (p, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3-H), 1.47 (s, 9H, 7-H) ppm.



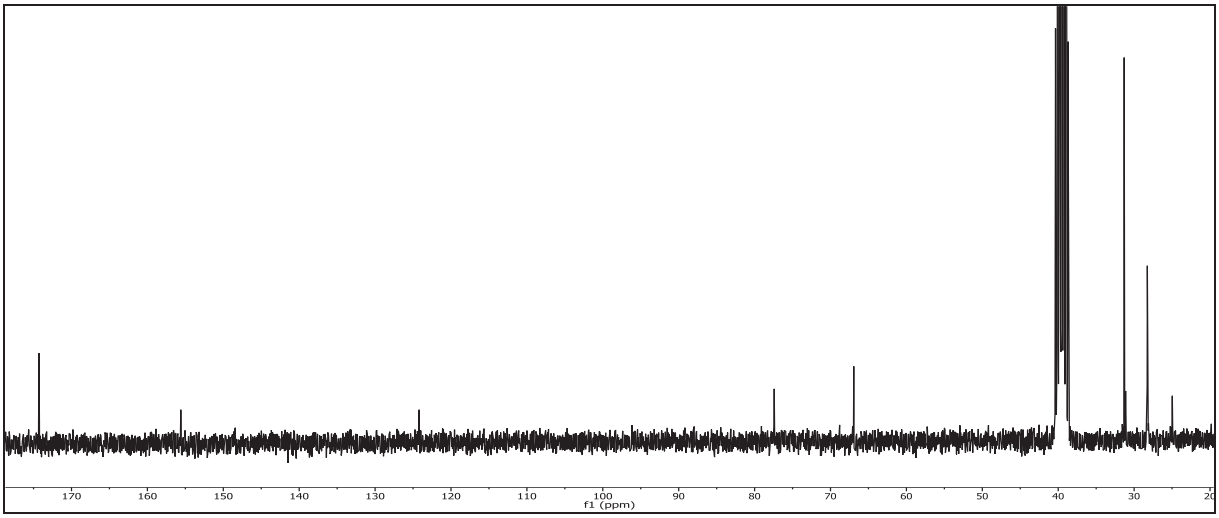


Abbildung 158: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$) von **37**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 174.28 (1-C), 155.61 (5-C), 77.41 (6-C), 66.94 (4-C), 31.31 (2-C), 28.26 (7-C), 24.97 (3-C) ppm.

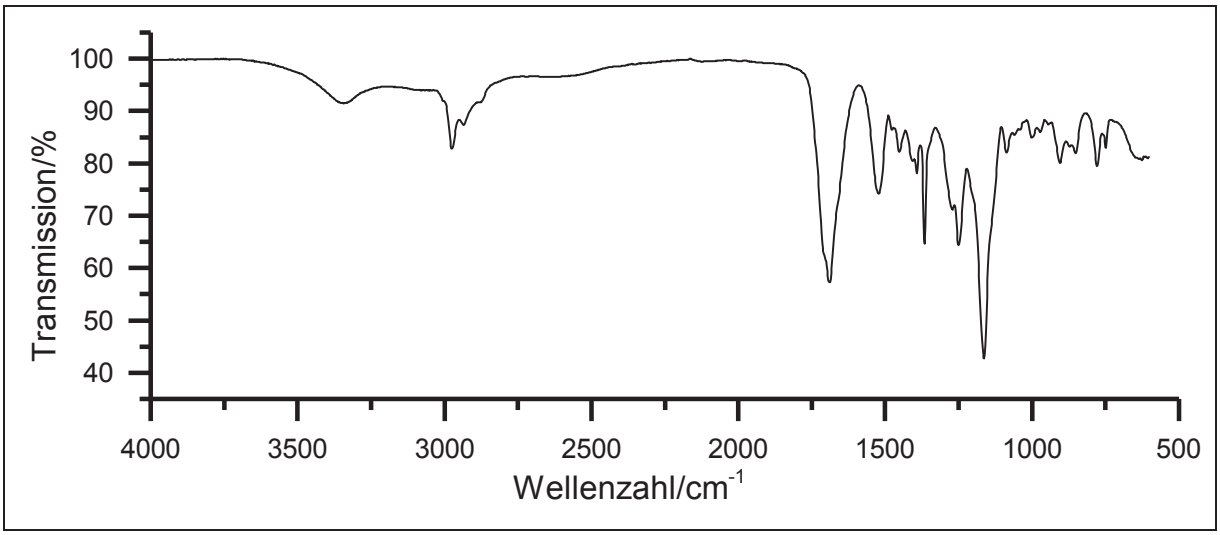


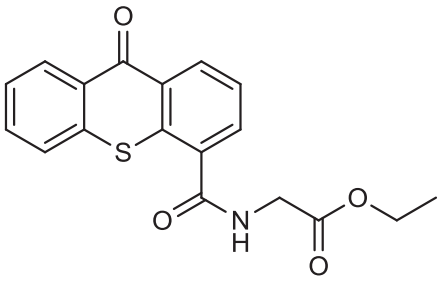
Abbildung 159: IR-Spektrum (KBr) von **37**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3343 (-N-H-Valenz), 1690 (-C=O-Valenz), 1522 (-NH-Deformation), 1366 (-CO-Valenz), 1250 (-C-O-C-Valenz), 1163 (-C-O-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 130 °C)

m/z (%): 59 (100) $[C_3H_9N]$, 57 (33) $[C_3H_7N]^{2+}$, 43 (11) $[CO_2]^+$, 41 (25), 39 (6).

V25: Ethyl-{2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]acetat} (38)



1.7 g (16 mmol) *O*-Ethylglycinium-chlorid (**33**) und 4.0 ml (35 mmol) 2,6-Lutidin werden in 30 ml Dichlormethan vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt. Daraufhin werden 3.5 g (13 mmol) (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonylchlorid (**21**) langsam hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 5 h zum Rückfluss erhitzt. Über Nacht wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wird in 25 ml 1 N Salzsäure gegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wird in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 3.4 g (10 mmol) 63 %

M ($C_{18}H_{15}NO_4S$) = 341.38 g/mol

Schmelzpunkt: 172 °C Lit.[45]: 177 °C

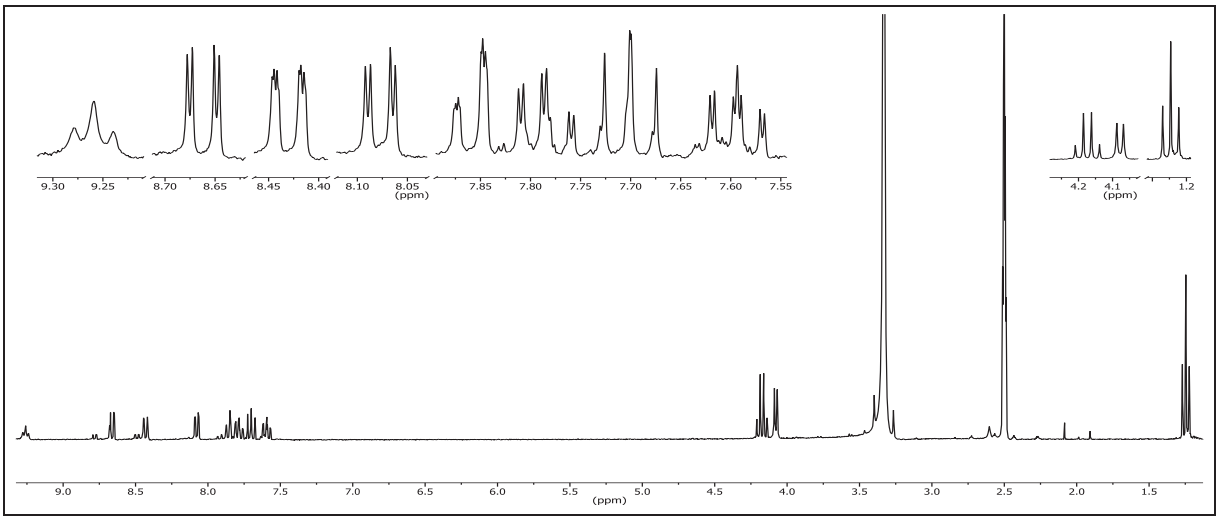
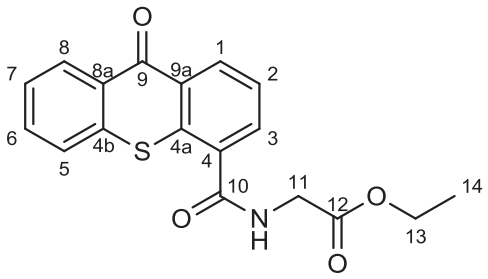


Abbildung 160: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **38**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 9.26 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.9 Hz, -N*H*), 8.66 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3-H), 8.43 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 8-H), 8.08 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1-H), 7.86 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 5-H), 7.78 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.70 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2-H), 7.60 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 5.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 7-H), 4.17 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 13-H), 4.08 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 5.9 Hz, 11-H), 1.25 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 14-H) ppm.



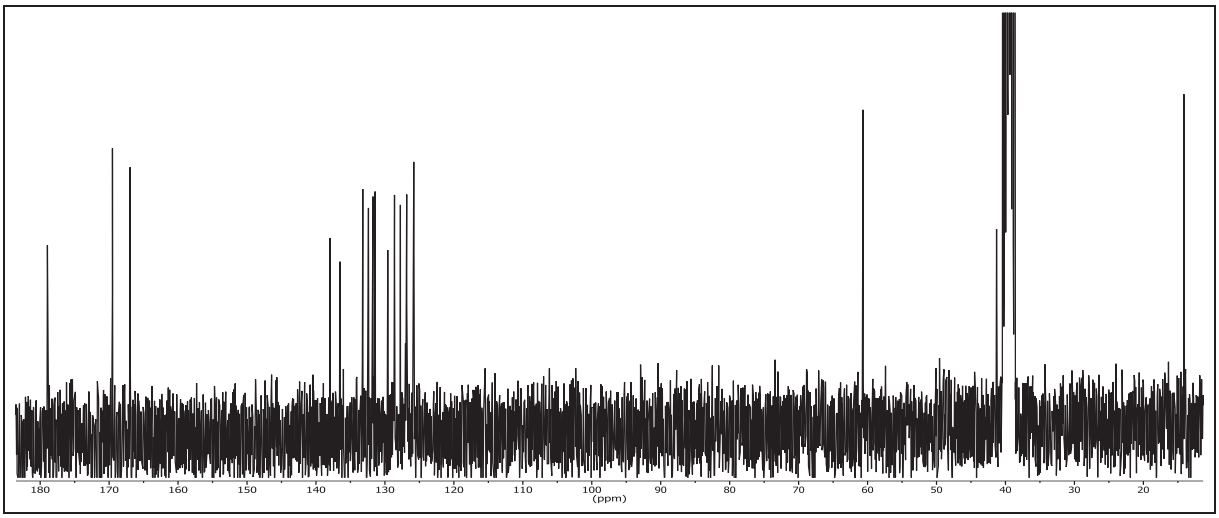


Abbildung 161: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$) von **38**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 178.94 (9-C), 169.51 (12-C), 166.94 (10-C), 137.97 (4-C), 136.51 (4b-C), 133.20 (3-C), 132.38 (1-C), 131.73 (6-C), 131.42 (4a-C), 129.58 (8-C), 128.60 (9a-C), 127.75 (8a-C), 126.94 (2-C), 126.83 (7-C), 125.81 (5-C), 60.66 (13-C), 41.28 (11-C), 14.12 (14-C) ppm.

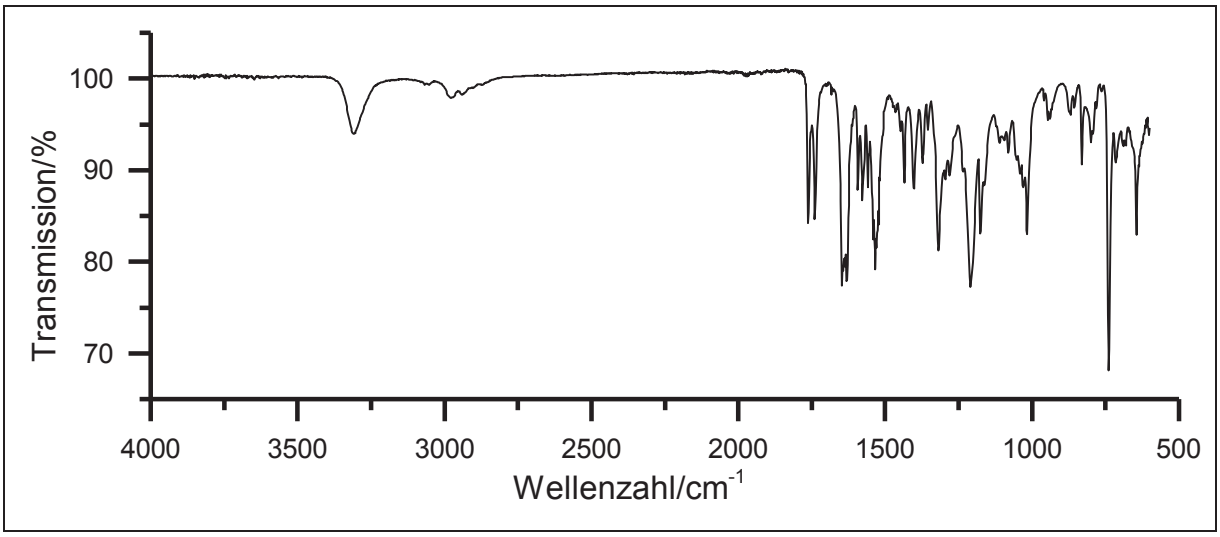


Abbildung 162: IR-Spektrum (KBr) von **38**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3550 & 3145 (-N-H-Valenz), 1761, 1740 & 1643 (-C=O-Valenz), 1632 (-C=C-Valenz), 1593 (-CO-Valenz), 1578 (Ringschwingung), 1533 (-N-H-Deformation), 1319 (-CO-Valenz), 1211, 1175 & 1163 (-C-O-C-Valenz), 939 (=C-H-Deformation), 739 & 644 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 342 (7) $[M+1]^+$, 341 (36) $[M]^+$, 320 (6), 318 (11), 283 (8), 256 (27), 240 (17), 239 (100), 212 (6), 211 (20), 183 (15), 139 (26).

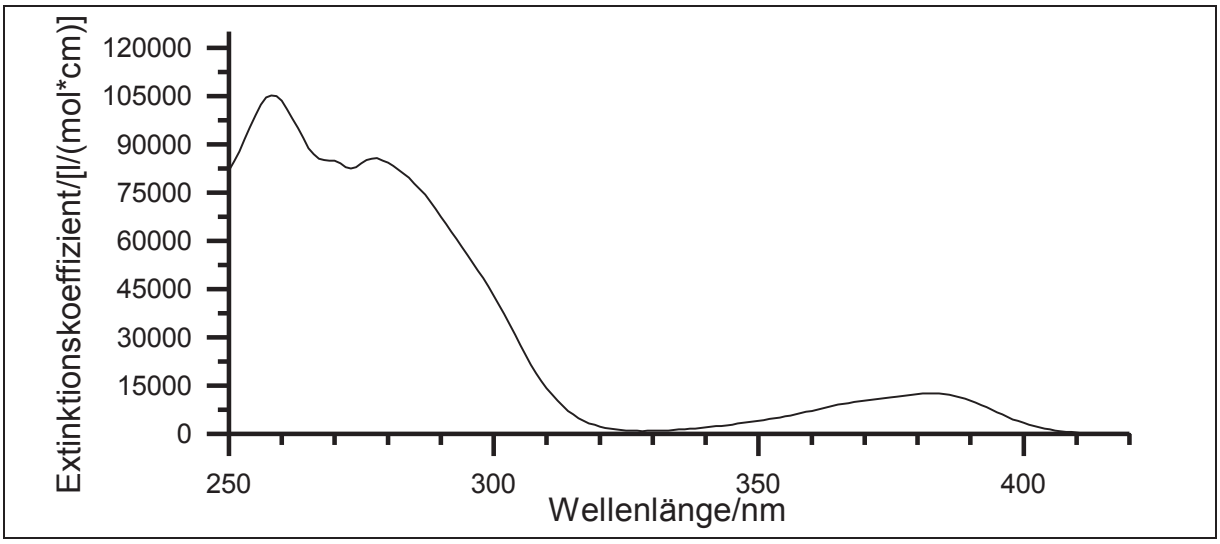
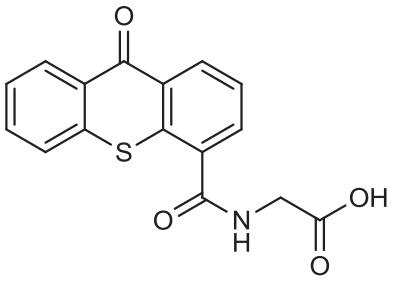


Abbildung 163: UV/Vis-Spektrum von **38** gemessen in Acetonitril

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 258 (105183), 278 (85652), 383 (12616) nm.

V26: 2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carboxamido]essigsäure (39)



0.15 mg (0.49 mmol) Ethyl-{2-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]acetat} (**38**) werden in 10 ml Ethanol vorgelegt. Anschließend werden 0.6 ml (1.4 eq.) 1 N Natronlauge hinzugetropft und die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser werden weitere 10 min gerührt. Danach wird solange 1 N Salzsäure hinzugetropft bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und über Phosphorpentoxid bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.1 g (0.4 mmol) 67 %

M ($C_{16}H_{11}NO_4S$) = 313.33 g/mol

Schmelzpunkt: 342 °C Lit.[45]: 259 °C

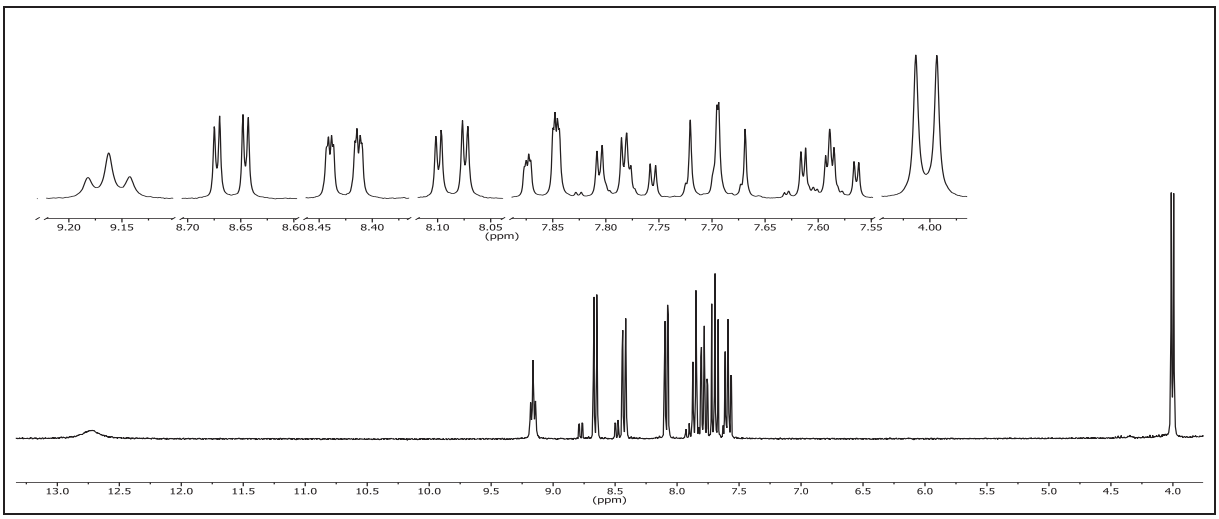
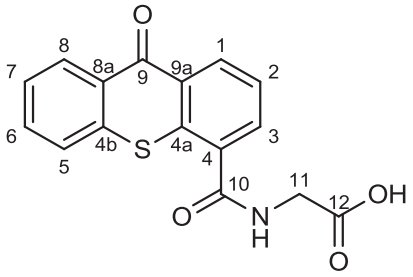


Abbildung 164: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **39**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.72 (s, 1H, -COO*H*), 9.16 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, -N*H*), 8.66 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3-H), 8.43 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 8-H), 8.09 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1-H), 7.86 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz,

$^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 5-H), 7.78 (ddd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.69 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2-H), 7.59 (ddd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 7-H), 4.00 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, 11-H) ppm.



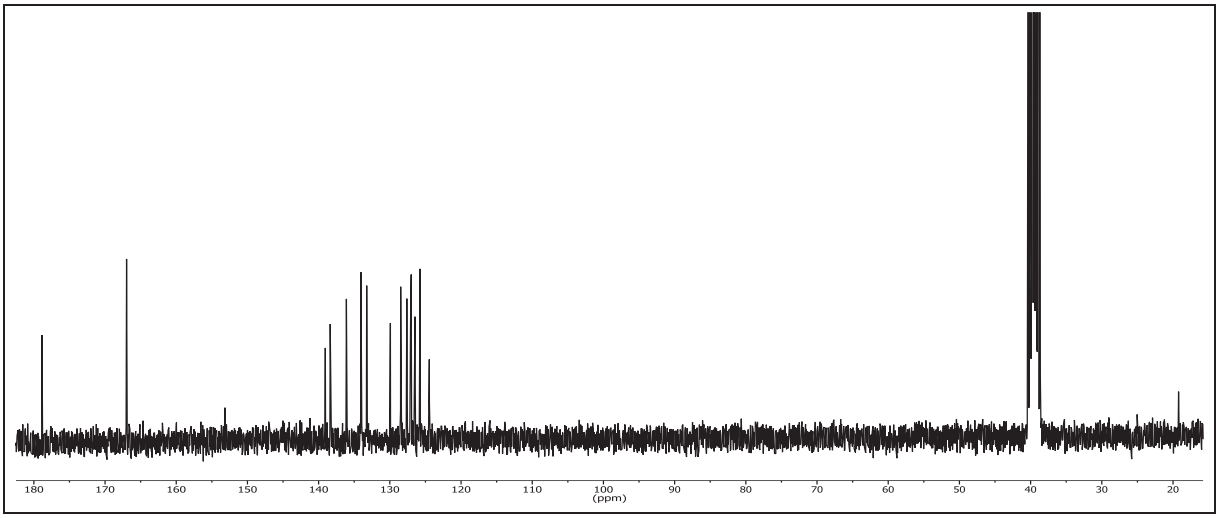


Abbildung 165: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **39**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.79 (9-C), 166.97 (12-C), 153.15 (10-C), 139.05 (4-C), 138.36 (4b-C), 136.09 (3-C), 134.04 (1-C), 133.02 (6-C), 129.91 (4a-C), 128.49 (8-C), 127.60 (9a-C), 127.08 (8a-C), 126.46 (2-C), 125.74 (7-C), 124.44 (5-C), 19.21 (11-C) ppm.

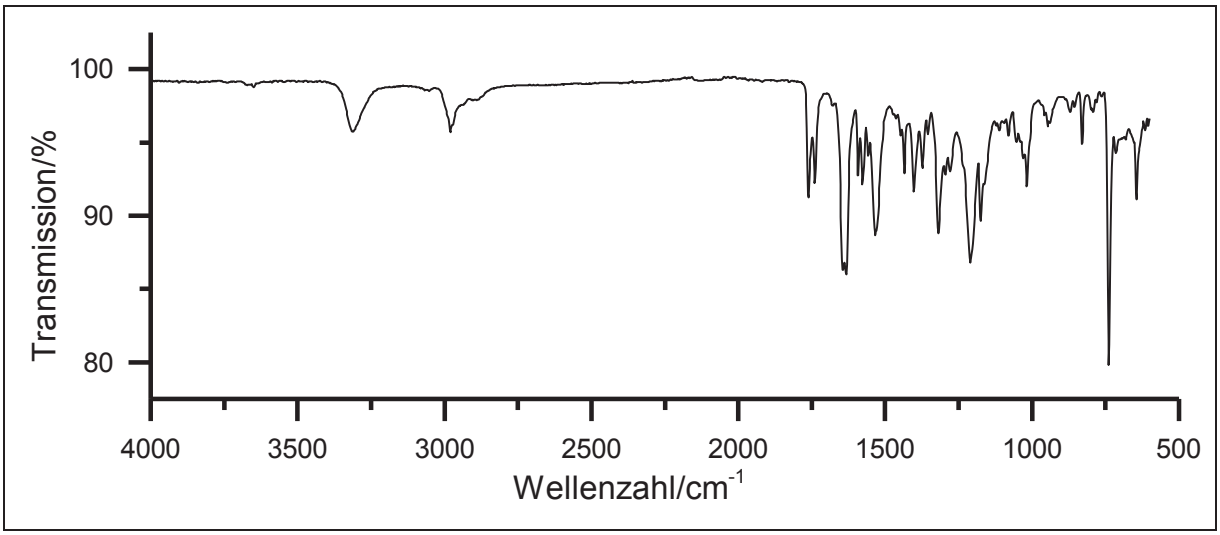


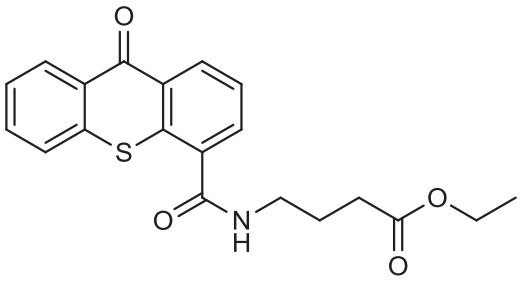
Abbildung 166: IR-Spektrum (KBr) von **39**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3550 (-O-H-Valenz), 3145 (-N-H-Valenz), 1749 & 1676 (-C=O-Valenz), 1639 (-C=C-Valenz), 1589 (-CO-Valenz), 1578 (Ringschwingung), 1533 (-N-H-Deformation), 1319 (-CO-Valenz), 1211, 1175 & 1163 (-C-O-C-Valenz), 939 (=C-H-Deformation), 739 & 644 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 313 (8) $[M]^+$, 284 (6), 258 (6), 257 (16), 256 (100), 239 (35), 228 (8), 212 (5), 211 (26), 184 (7), 183 (25), 139 (29), 107 (11), 106 (5), 91 (6).

V27: Ethyl-{4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]butanoat} (40)



3.8 g (14 mmol) (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carbonylchlorid (**21**) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und 5.0 g (30 mmol) 4-Ethoxy-(4-oxobutyl-1-amino)butanoat (**34**) hinzugefügt. Nachdem 3 ml 2,6 Lutidin hinzugetropft wurden, wird die Lösung für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf 50 ml 1 N Salzsäure gegeben. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit Hexan:Ethylacetat (2:1) über eine Säule an Kieselgel YMC-Gel Silica (6nm; S-50 µm) der Firma YMC filtriert, um Nebenprodukten zu entfernen. Anschließend wird die Säule mit Methanol gespült und das Produkt extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. In Form eines gelben Feststoffes wird das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.4 g (4.0 mmol) 29 %

M ($C_{20}H_{19}NO_4S$) = 369.43 g/mol

Schmelzpunkt: 190 °C

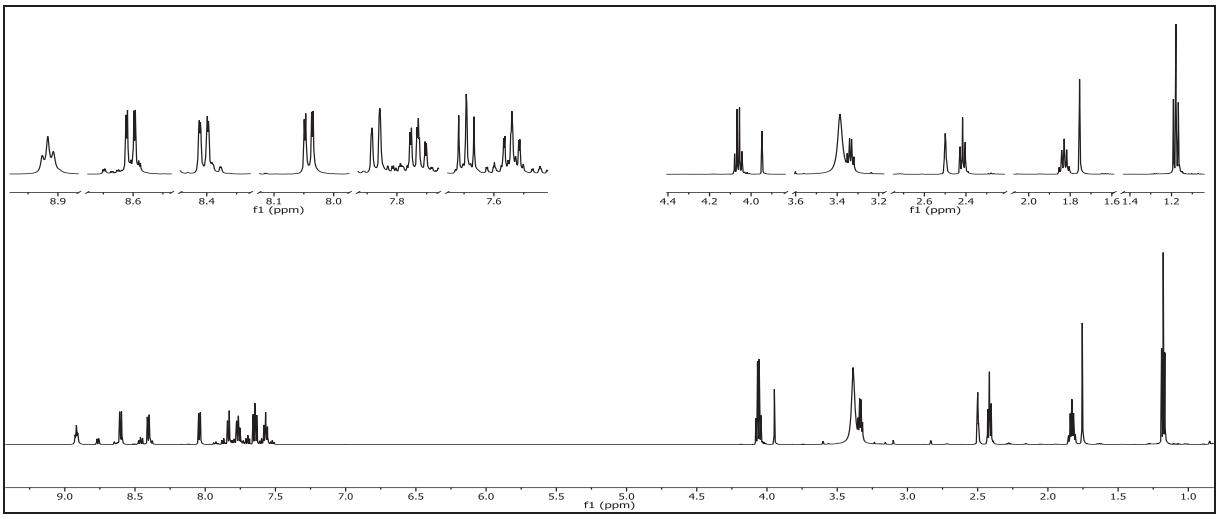
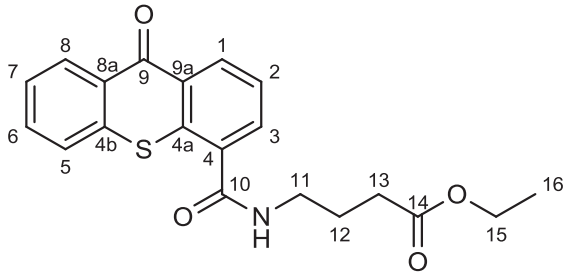


Abbildung 167: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **40**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.92 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.5 Hz, -N*H*), 8.60 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3-H), 8.40 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 8-H), 8.04 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1-H), 7.84 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 5-H), 7.76 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 6-H), 7.65 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2-H), 7.57 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 7-H), 4.06 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 15-H), 3.34 (dt, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 11-H), 2.42 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 13-H), 1.83 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 12-H), 1.18 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 16-H) ppm.



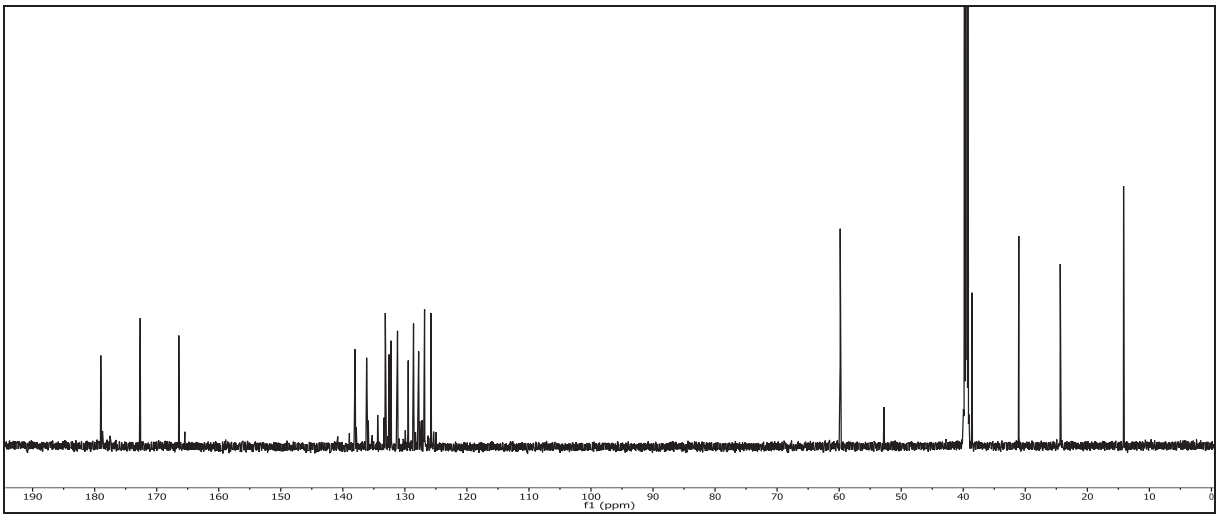


Abbildung 168: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) von **40**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 179.03 (9-C), 172.67 (14-C), 166.45 (10-C) 138.02 (4-C), 136.17 (4b-C), 133.16 (3-C), 132.57 (1-C), 132.22 (6-C), 131.19 (4a-C), 129.47 (8-C), 128.58 (9a-C), 127.78 (8a-C), 126.88 (2-C), 126.83 (7-C), 125.83 (5-C), 59.83 (15-C), 38.58 (11-C), 31.05 (13-C), 24.33 (12-C), 14.15 (16-C) ppm.

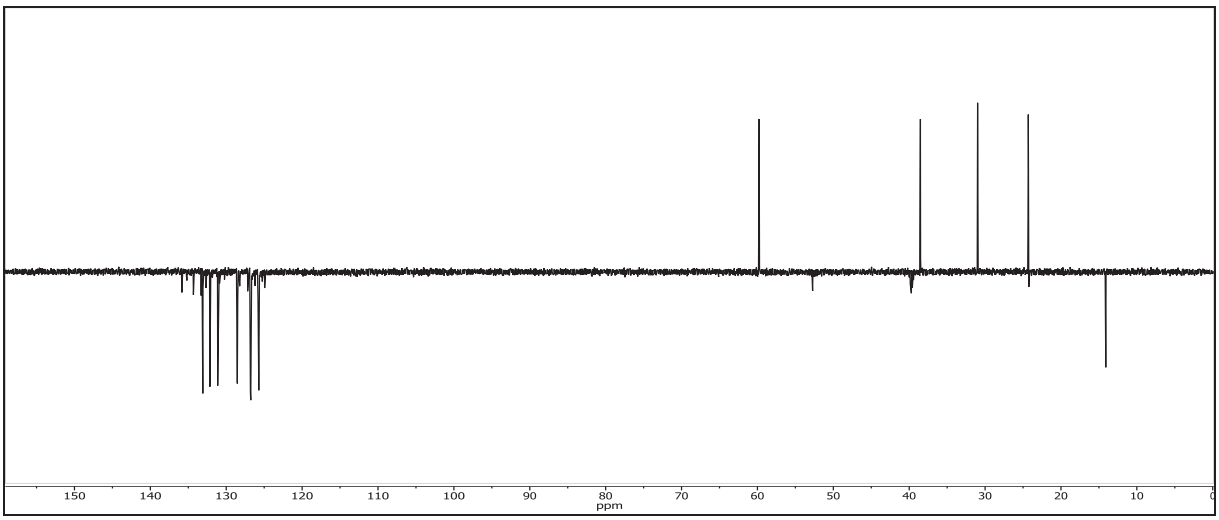


Abbildung 169: DEPT-Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) von **40**

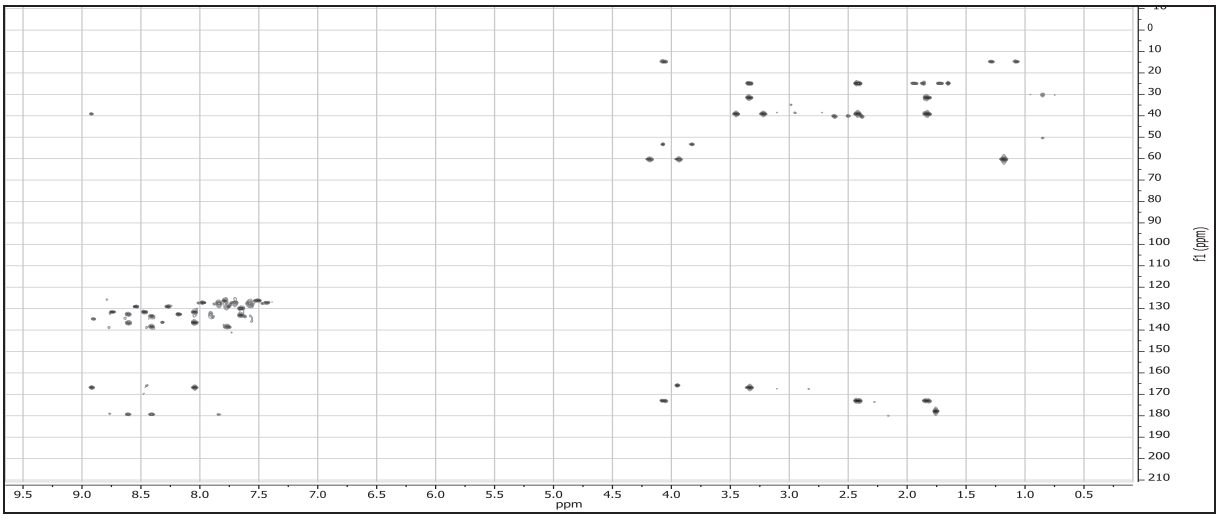


Abbildung 170: HMQC-Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) von **40**

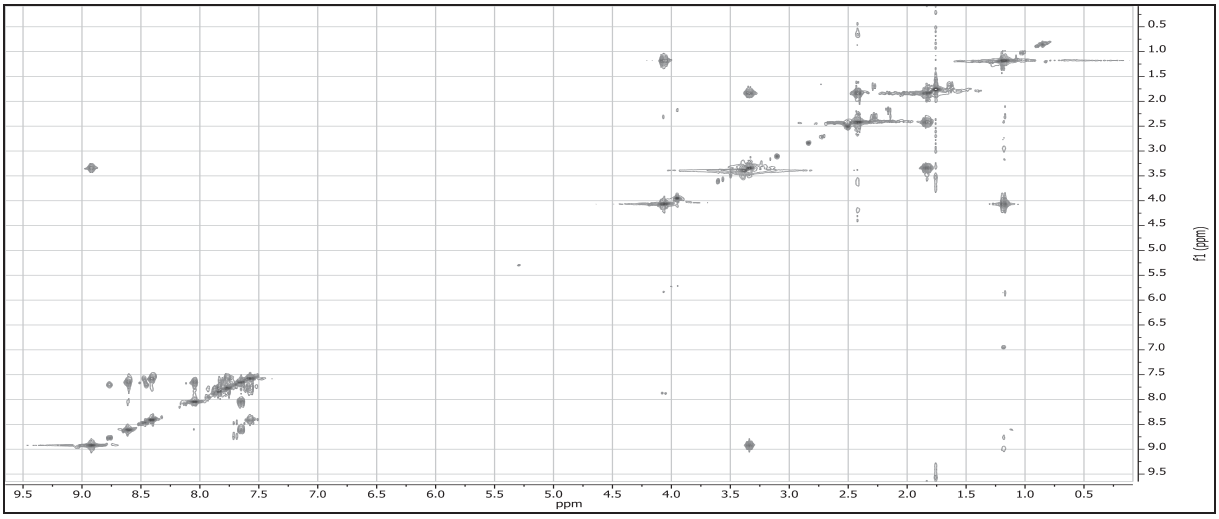


Abbildung 171: COSY-Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) von **40**

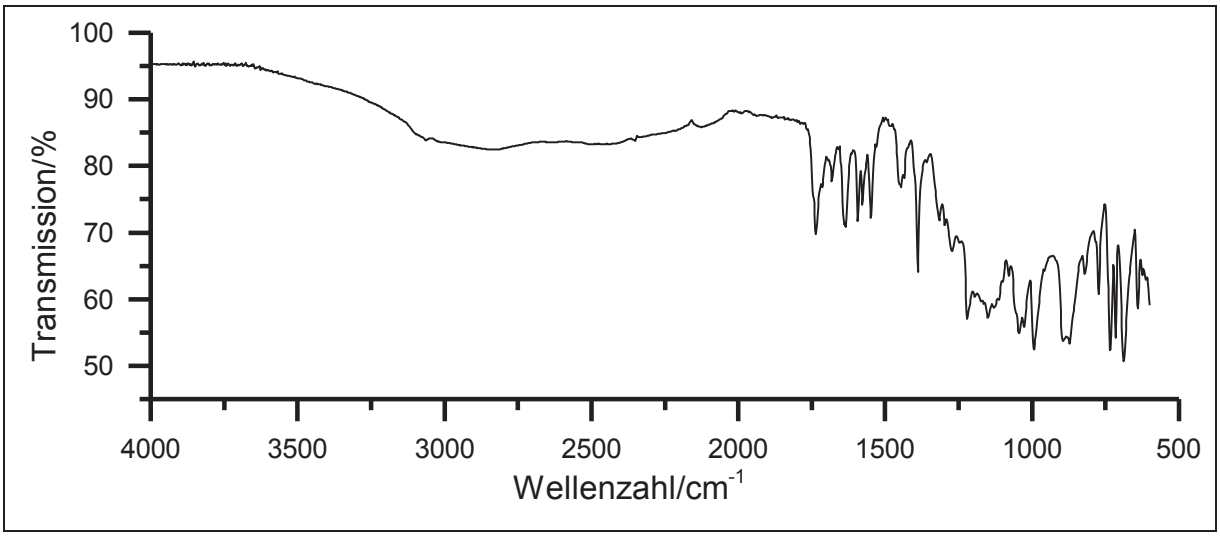


Abbildung 172: IR-Spektrum (KBr) von **40**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345 (-N-H-Valenz), 2962 (-CH_3-Valenz), 2941 (-C-H-Valenz), 1701 (-C=O-Valenz), 1593, 1554 & 1541 (-NH-Deformation), 1437 (-CH_2-Deformation), 1358 (-CH_3-&-CH_2-Deformation), 1271 & 1207 (-C-O-C-Valenz), 1110 (-C-O-Valenz), 739, 690 & 667 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 369 (10) $[M]^+$, 257 (16), 256 (100), 255 (10), 240 (9), 239 (63), 212 (6), 211 (27), 184 (6), 183 (22), 139 (27), 130 (10), 91 (5).

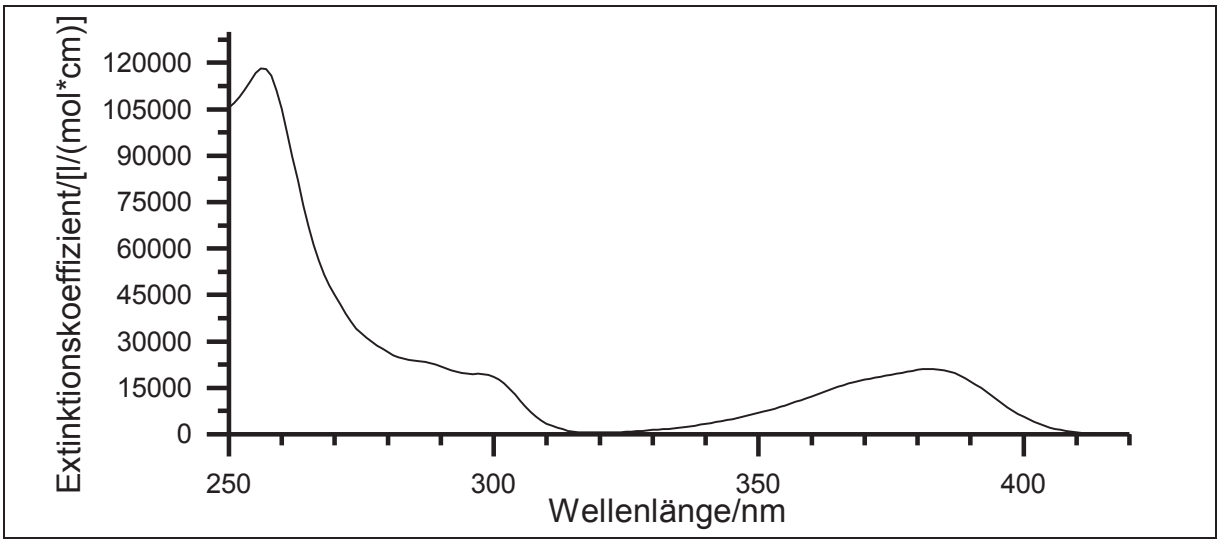
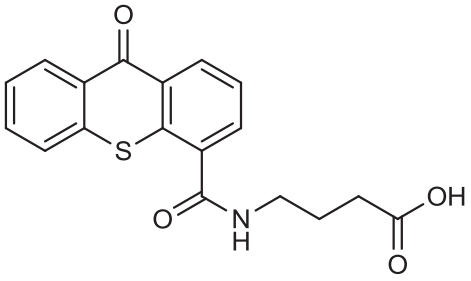


Abbildung 173: UV/Vis-Spektrum (Acetonitril) von **40**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 256 (127528), 297 (21051), 382 (22787) nm.

V28: 4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]butansäure (41)



0.10 g (2.7 mmol) Ethyl-{4-[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)carboxamido]butanoat} (**40**) werden in 5 ml Ethanol (**32**) vorgelegt. Daraufhin werden 0.6 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung (1.4 eq.) hinzugetropft und die Lösung wird bei RT für 30 min gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 5 ml Wasser versetzt. Es wird solange 1 N Salzsäure hinzugetropft bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und über Phosphorpentoxid bei 10^{-3} mbar getrocknet. Das Produkt wird in Form eines gelben Pulvers erhalten.

Ausbeute: 51 mg (1.5 mmol) 55 %

M ($C_{18}H_{15}NO_4S$) = 341.38 g/mol

Schmelzpunkt: 354 °C

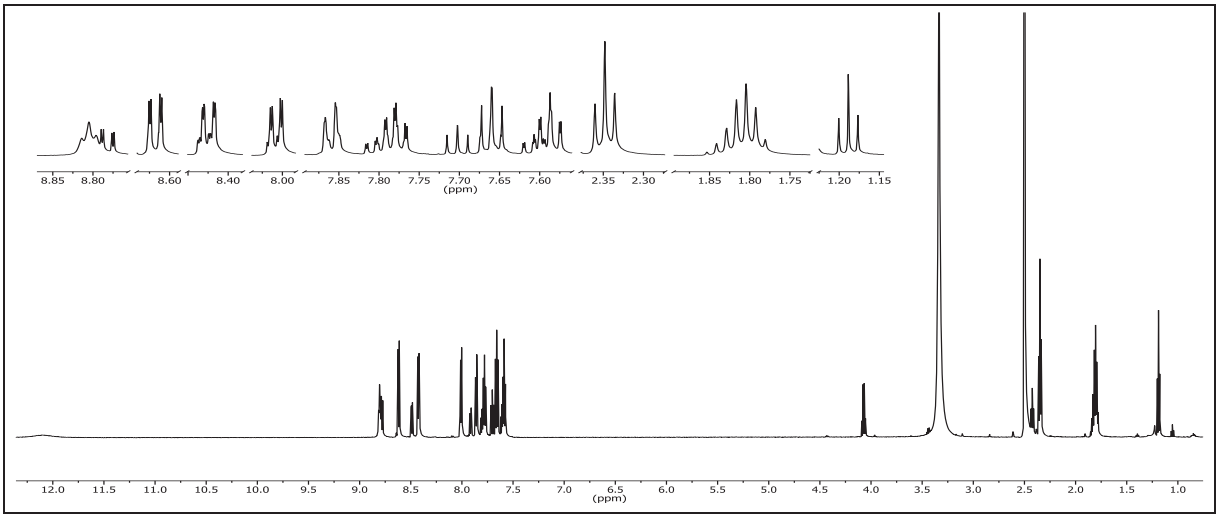
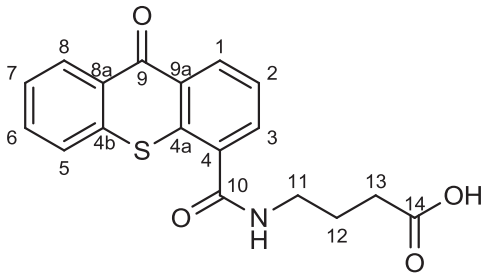


Abbildung 174: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **41**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.12 (s, 1H, -COO*H*), 8.81 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.4 Hz, -N*H*), 8.62 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3-H), 8.43 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 8-H), 8.01 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1-H), 7.86 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 5-H), 7.78 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 6-H), 7.66 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2-H), 7.59 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 7-H), 2.35 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 11-H), 1.81 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12-H), 1.19 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 13-H) ppm.



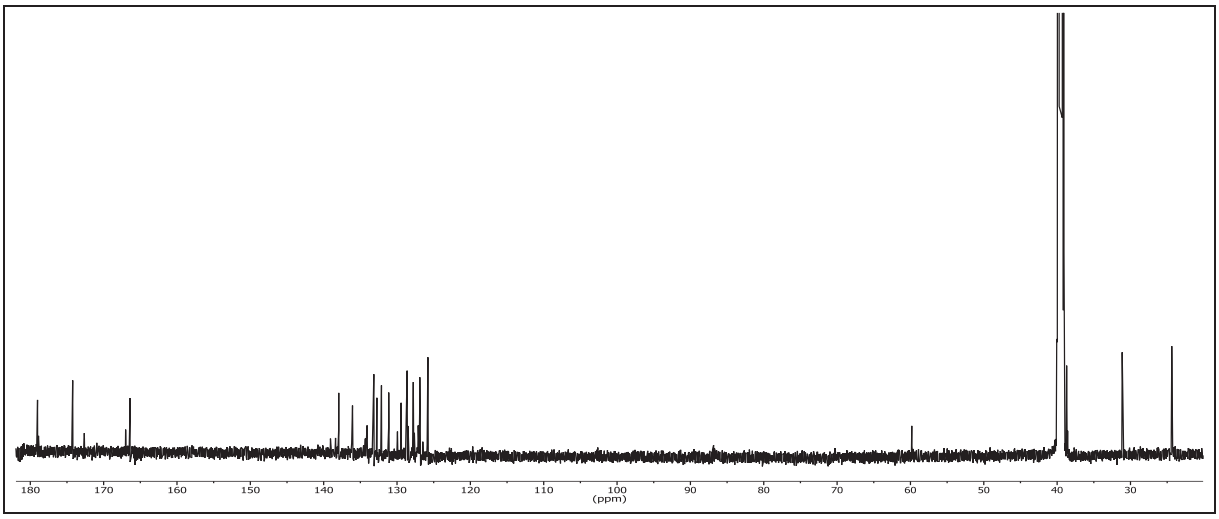


Abbildung 175: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) von **40**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 179.01 (9-C), 174.22 (14-C), 166.42 (10-C), 137.95 (4-C), 137.95 (4b-C), 133.16 (3-C), 132.75 (1-C), 132.12 (6-C), 131.13 (4a-C), 129.44 (8-C), 128.62 (9a-C), 127.78 (8a-C), 126.89 (2-C), 126.85 (7-C), 125.79 (5-C), 38.71 (11-C), 31.13 (13-C), 24.38 (12-C) ppm.

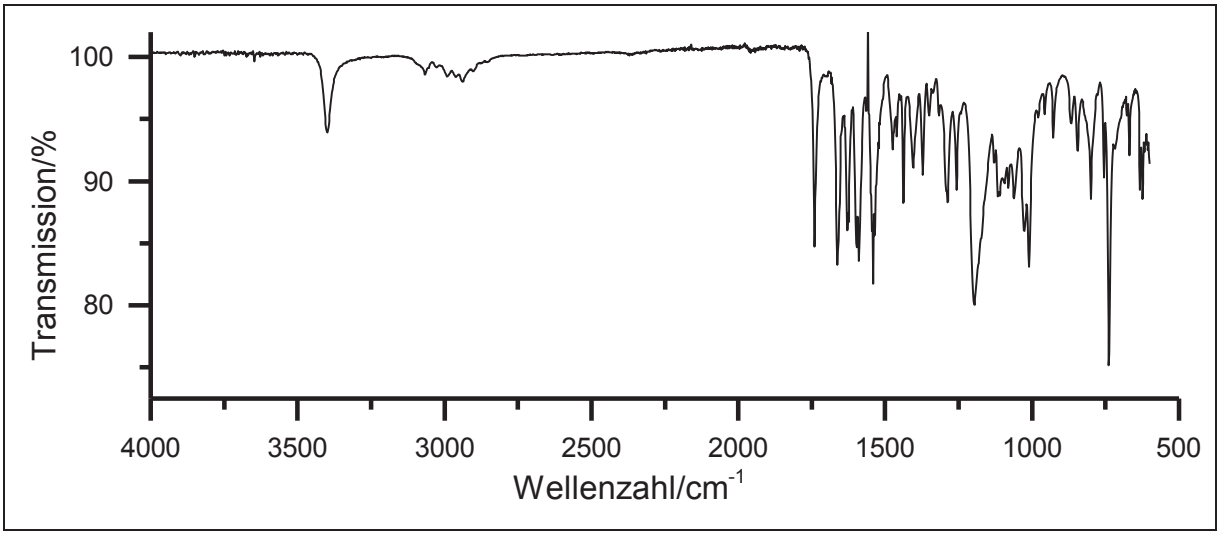


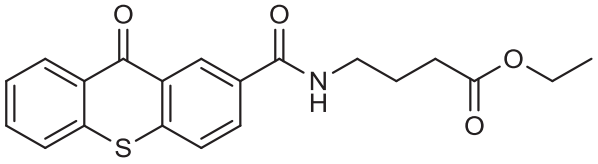
Abbildung 176: IR-Spektrum (KBr) von **41**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345 (-N-H-Valenz), 2962 (-CH_3-Valenz), 2941 (-C-H-Valenz), 1701 (-C=O-Valenz), 1593, 1554 & 1541 (-NH-Deformation), 1437 (-CH_2-Deformation), 1358 (-CH_3-&-CH_2-Deformation), 1271 & 1207 (-C-O-C-Valenz), 1110 (-C-O-Valenz), 905 (O-H-Deformation), 739, 690 & 667 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 369 (10), 257 (16), 256 (100), 255 (10), 240 (9), 239 (63), 212 (6), 211 (27), 184 (6), 183 (22), 139 (27), 130 (10), 91 (5).

V29: Ethyl-[4-(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-carboxamido)butanoat] (43)



2.0 g (7.3 mmol) (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonylchlorid (**25**) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und 1.2 g (7.3 mmol) 4-Ethoxy-(4-oxobutyl-1-amino)butanoat (**34**) hinzugefügt. Nachdem 3 ml 2,6-Lutidin hinzugetropft wurden, wird die Lösung für 24 h zum Rückfluss erhitzt und daraufhin 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 50 ml 2 N Salzsäure gegeben. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. In Form eines gelben Feststoffes wird das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.4 g (4.0 mmol) 55 %

M ($C_{20}H_{19}NO_4S$) = 369.43 g/mol

Schmelzpunkt: 75 °C

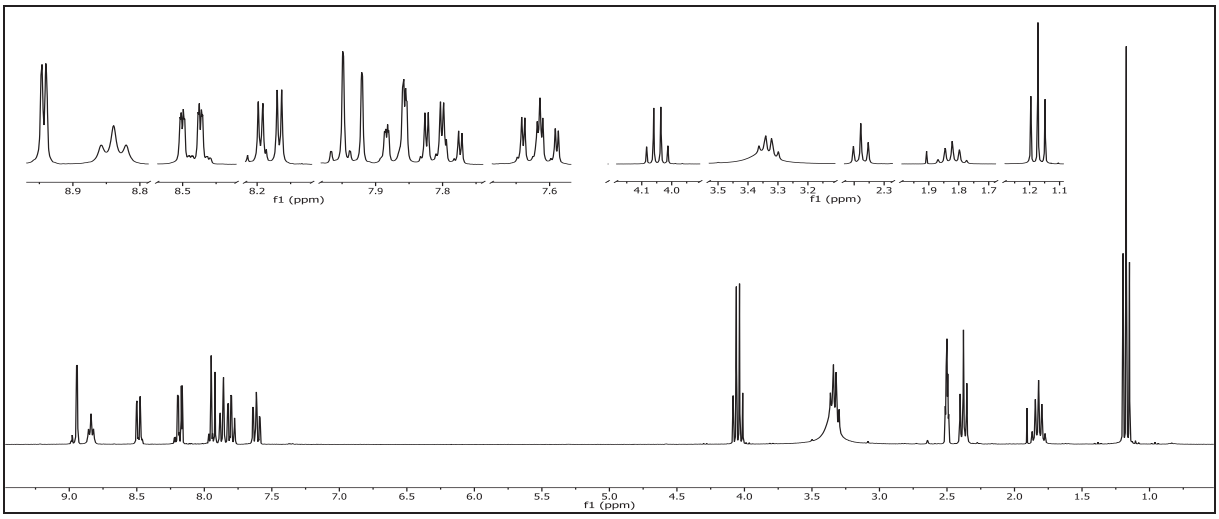
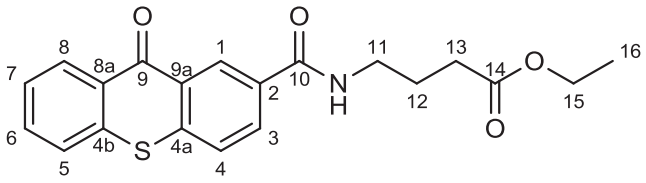


Abbildung 177: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **43**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.94 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1-H), 8.84 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.6 Hz, -N*H*), 8.49 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 8-H), 8.18 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.0 Hz, 3-H), 7.94 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, 4-H), 7.87 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 5-H), 7.80 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.61 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 7-H), 4.05 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 15-H), 3.33 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, 11-H), 2.38 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 13-H), 1.82 (qi, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 12-H), 1.18 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 16-H) ppm.



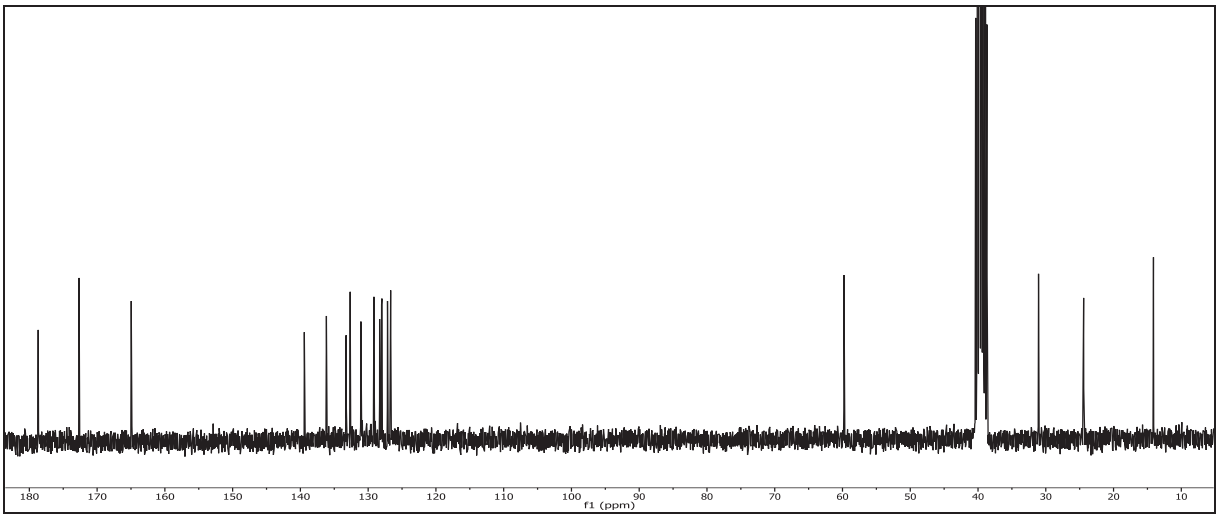


Abbildung 178: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **43**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.69 (9-C), 172.66 (14-C), 164.97 (10-C), 139.42 (2-C), 136.16 (8a-C), 133.26 (4a-C), 132.65 (6-C), 131.07 (7-C), 129.15 (5-C), 128.31 (3-C), 128.02 (1-C), 127.97 (4b-C), 127.14 (8-C), 126.79 (9a-C), 126.68 (4-C), 59.78 (15-C), 38.72 (11-C), 31.07 (13-C), 24.42 (12-C), 14.11 (16-C) ppm.

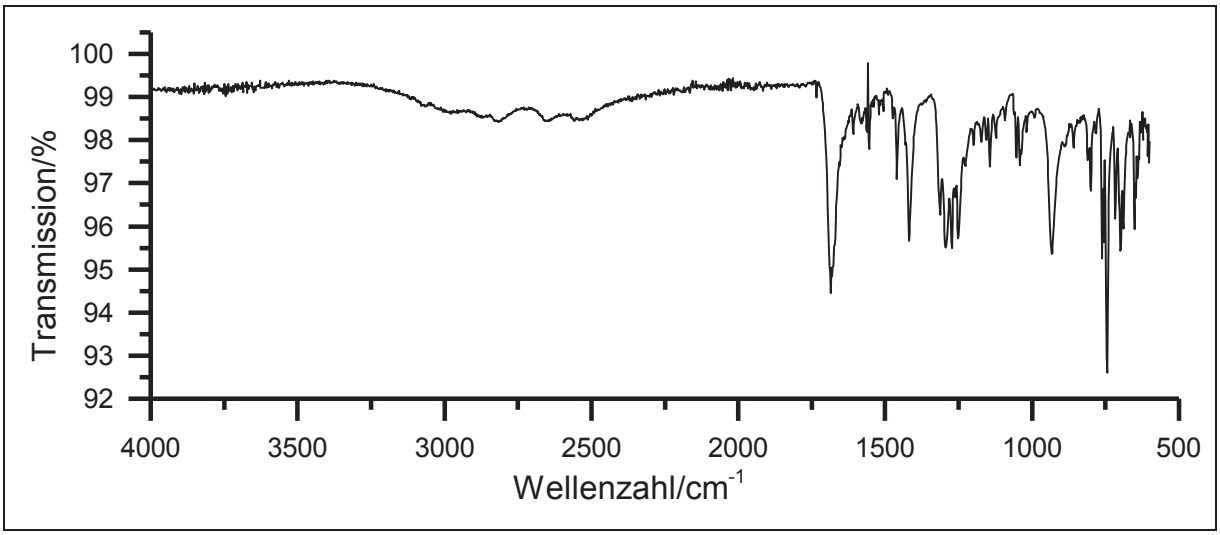


Abbildung 179: IR-Spektrum (KBr) von **43**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3507 & 3406 (-N-H-Valenz), 3069 & 3028 (=C-H-Valenz), 2980 & 2932 (-C-H-Valenz), 1724 (-C=O-Valenz), 1634 (-C=C-Valenz), 1593 (Ringschwingung), 1537 (-N-H-Deformation), 1439 & 1404 (-CH_3-&–CH_2-Valenz), 1369 (-CH_3-Valenz), 1290, 1252 & 1238 (-C-O-C-Valenz), 1053 (-C-N-Valenz), 741 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 160 °C)

m/z (%): 369 (13) $[M]^+$, 257 (7), 256 (43), 255 (8), 241 (7), 240 (18), 239 (100) $[C_{14}H_7O_2S]^+$, 228 (5), 212 (18), 211 (34), 184 (7), 183 (26), 182 (6), 140 (5), 139 (44), 130 (43) $[C_6H_{12}NO_2]^+$, 119 (6), 91 (6), 84 (9).

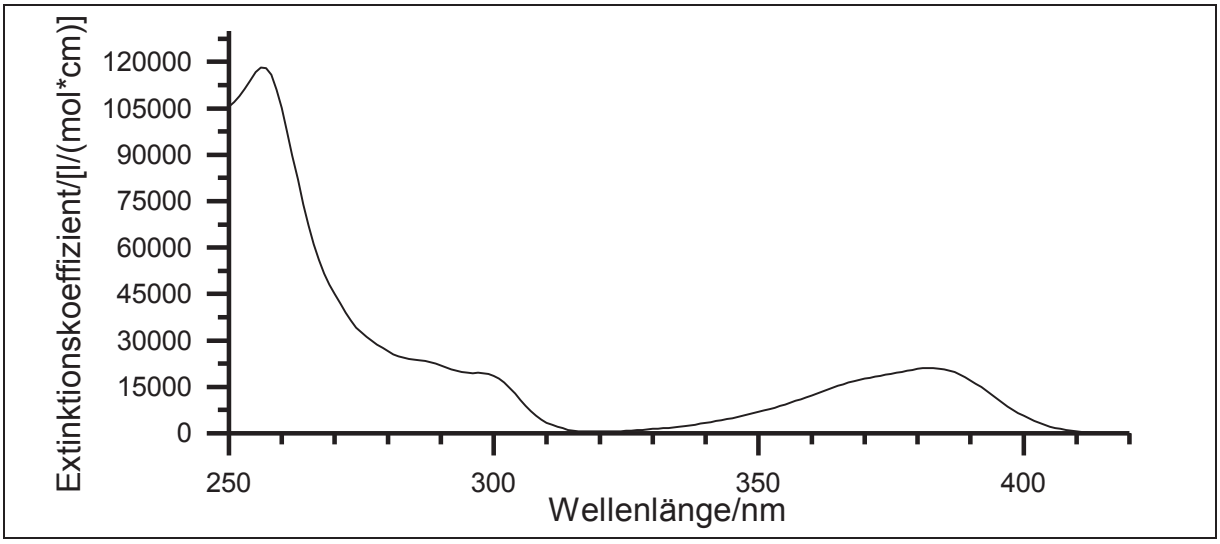
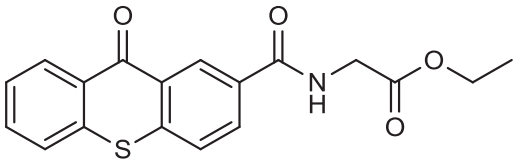


Abbildung 180: UV/Vis-Spektrum (Acetonitril) von **43**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 256 (126748), 297 (22148), 382 (22926) nm.

V30: Ethyl-{2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen)-2-carboxamido]acetat} (42)



1.7 g (16 mmol) *O*-Ethylglycinium-chlorid (**33**) und 4.0 ml (35 mmol) 2,6-Lutidin werden in 30 ml Dichlormethan vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt. Daraufhin werden 3.5 g (13 mmol) (9-Oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)carbonylchlorid (**25**) langsam hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 10 h zum Rückfluss erhitzt. Über Nacht wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wird in 25 ml 2 N Salzsäure gegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wird in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 2.8 g (8.2 mmol) 52 %

M ($C_{18}H_{15}NO_4S$) = 341.38 g/mol

Schmelzpunkt: 134 °C

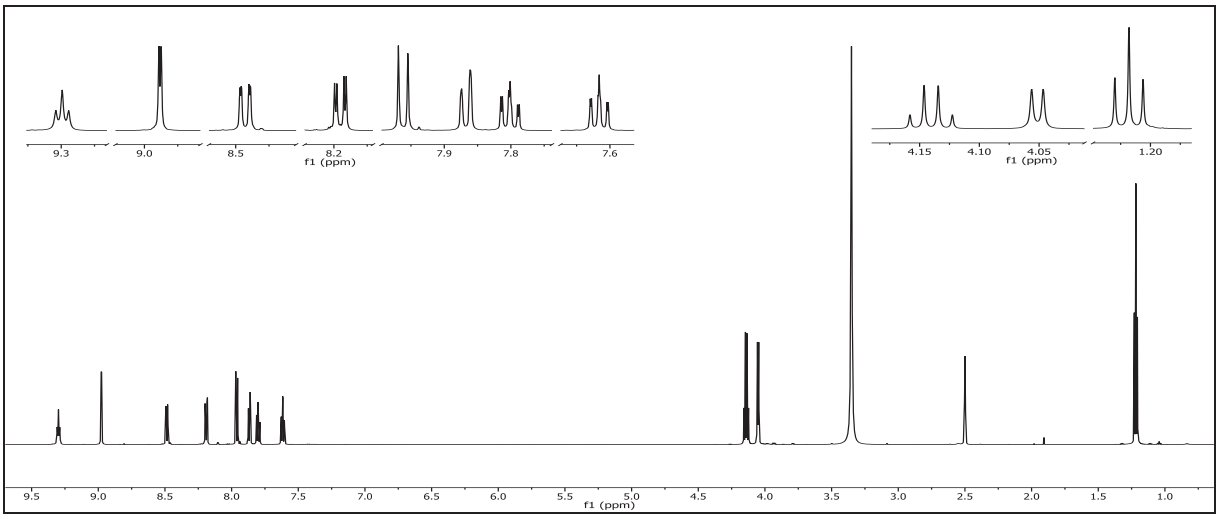
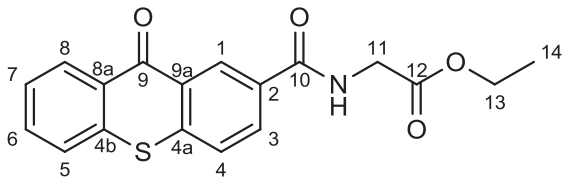


Abbildung 181: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **42**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.30 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.8 Hz, -N*H*), 8.98 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ 2.0 Hz, 1-H), 8.49 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 8-H), 8.19 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.0 Hz, 3-H), 7.96 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.4 Hz, 4-H), 7.87 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 5-H), 7.80 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.62 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 7-H), 4.14 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 13-H), 4.05 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 5.8 Hz, 11-H), 1.22 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 14-H) ppm.



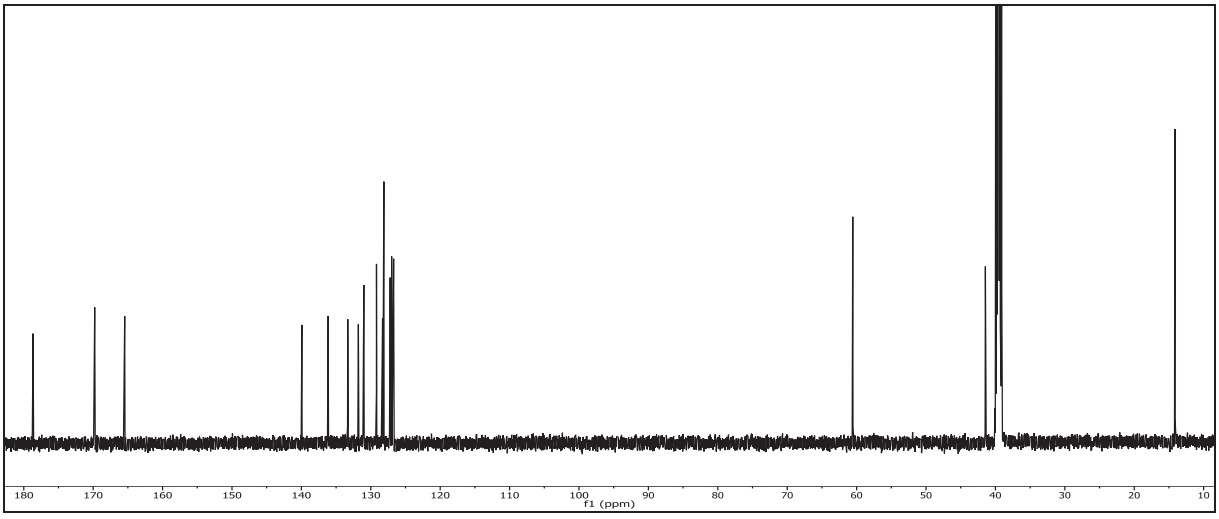


Abbildung 182: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) von **42**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.67 (9-C), 169.78 (12-C), 165.46 (10-C), 139.93 (2-C), 136.14 (8a-C), 133.32 (4a-C), 131.79 (6-C), 131.00 (7-C), 129.18 (5-C), 128.30 (3-C), 128.12 (1-C), 127.21 (4b-C), 127.00 (8-C), 126.71 (9a-C), 60.55 (11-C), 41.45 (13-C), 14.13 (14-C) ppm.

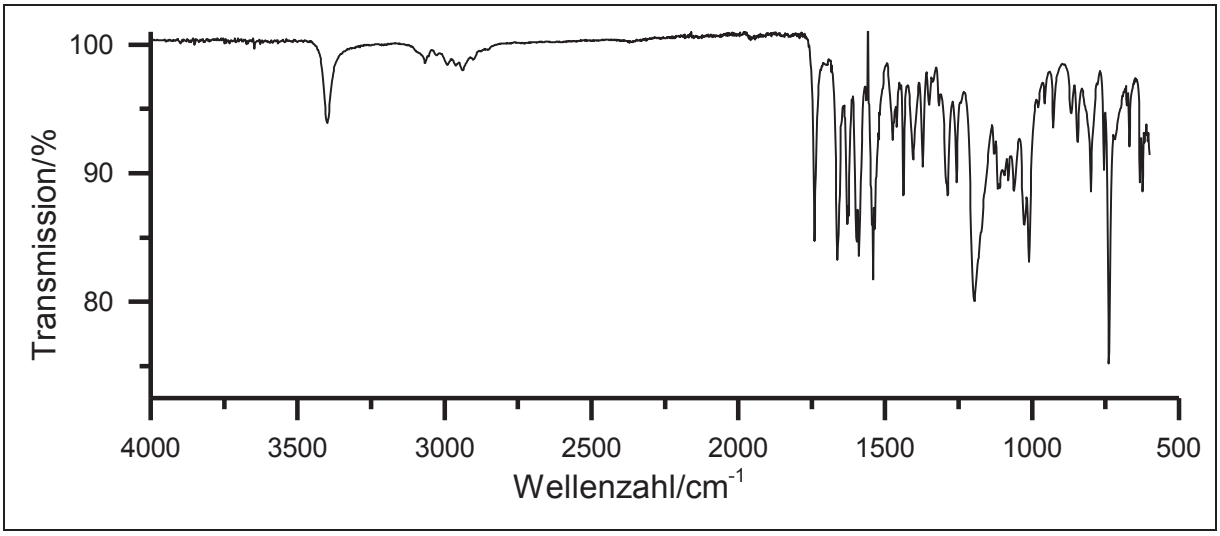


Abbildung 183: IR-Spektrum (KBr) von **42**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3399 (-N-H-Valenz), 3065 (=C-H-Valenz), 2990 & 2938 (-C-H-Valenz), 1740 (-C=O-Valenz), 1663 (-C=C-Valenz), 1589 (Ringschwingung), 1537 (-N-H-Deformation), 1474 & 1439 (-CH_3-&–CH_2-Valenz), 1371 (-CH_3-Valenz), 1288 (-C-N-Valenz), 1198 (-C-O-C-Valenz), 739 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 341 (24) $[M]^+$, 256 (10), 241 (6), 240 (17), 239 (100) $[C_{14}H_7O_2S]^+$, 312 (8), 211 (19), 183 (14), 107 (5).

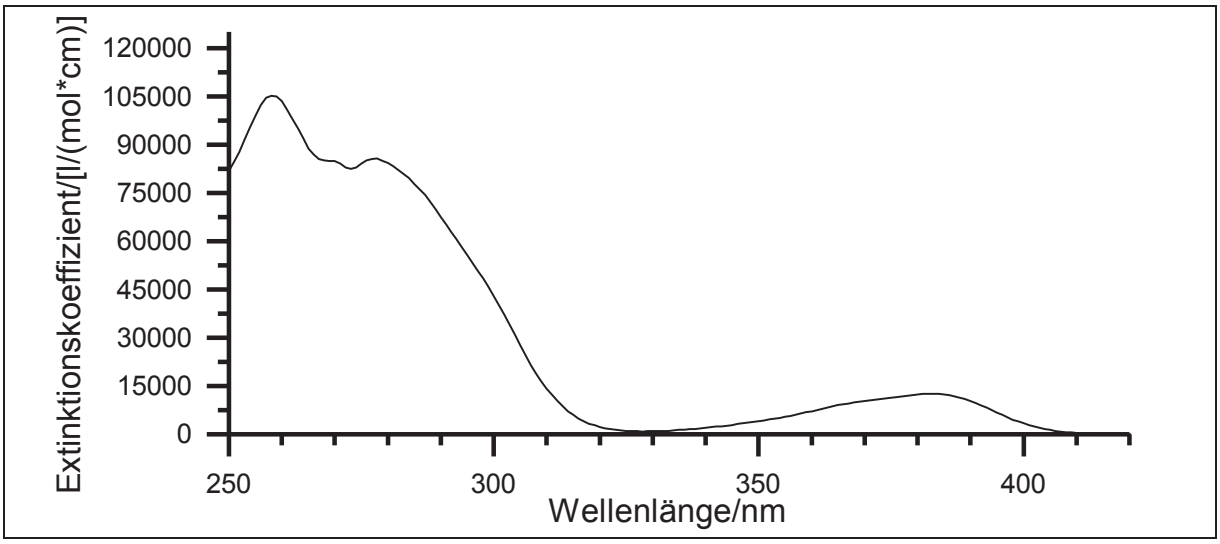
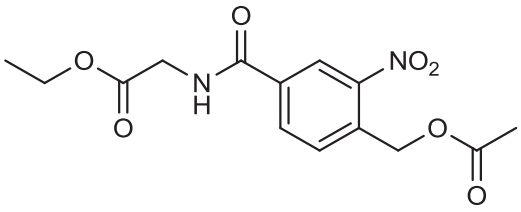


Abbildung 184: UV/Vis-Spektrum von **42** gemessen in Acetonitril

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 258 (105204), 278 (86542), 383 (14102) nm.

V31: Ethyl-{2-[4-(acetoxymethyl)-3-nitrobenzamido]acetat} (48)



0.1 g (0.7 mmol) *O*-Ethylglycinium-chlorid (**33**) werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und 3 ml 2,6-Lutidin hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und 0.2 g (0.7 mmol) 4-(Acetoxymethyl)-3-nitrobenzylchlorid (**13**) portionsweise hinzugefügt. Anschließend wird die Lösung für 10 h zum Rückfluss erhitzt und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 25 ml 1 N Salzsäure gegeben und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.1 g (0.4 mmol) 68 %

M ($C_{14}H_{16}N_2O_7$) = 324.29 g/mol

Schmelzpunkt: 80 °C

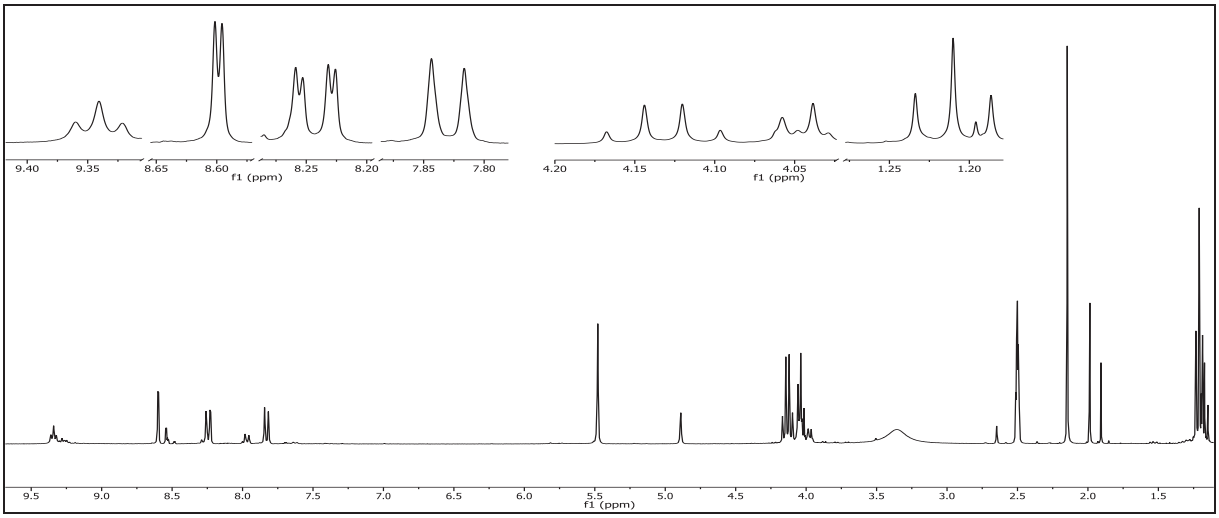
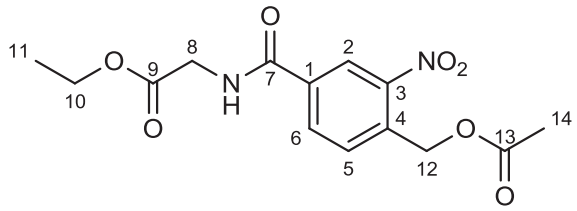


Abbildung 185: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **48**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.34 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.8 Hz, -N*H*), 8.60 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 2-H), 8.24 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.83 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, 5-H), 5.48 (s, 2H, 12-H), 4.13 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 10-H), 4.04 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 5.8 Hz, 8-H), 2.15 (s, 3H, 14-H), 1.21 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 11-H) ppm.



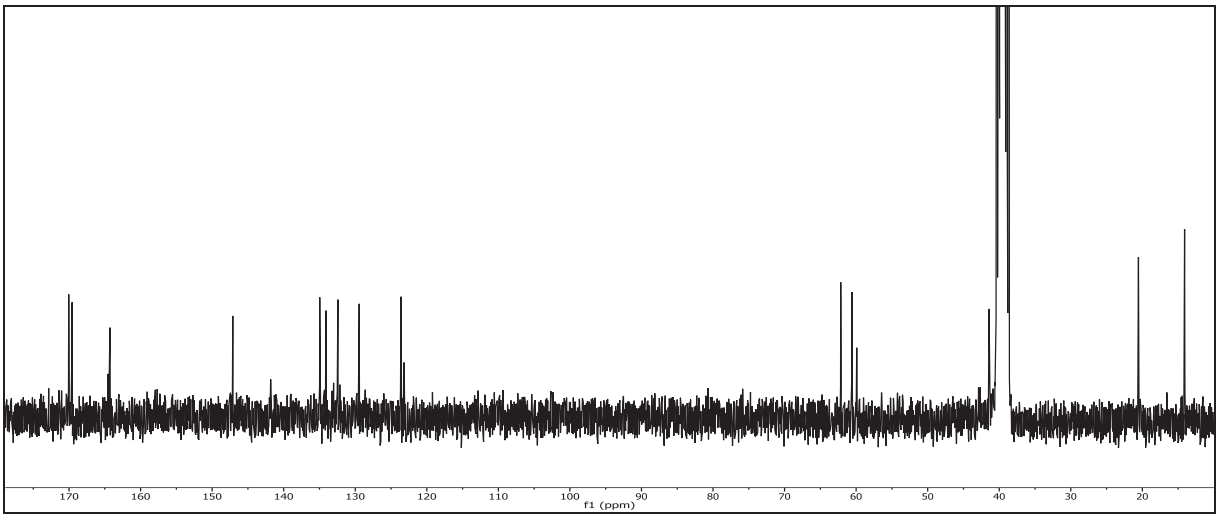


Abbildung 186: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) von **48**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 170.01 (13-C), 169.5 (9-C), 164.24 (7-C), 147.08 (3-C), 134.93 (4-C), 134.07 (1-C), 132.39 (6-C), 129.42 (5-C), 123.57 (2-C), 62.11 (12-C), 60.55 (10-C), 41.38 (8-C), 20.50 (14-C), 14.05 (11-C) ppm.

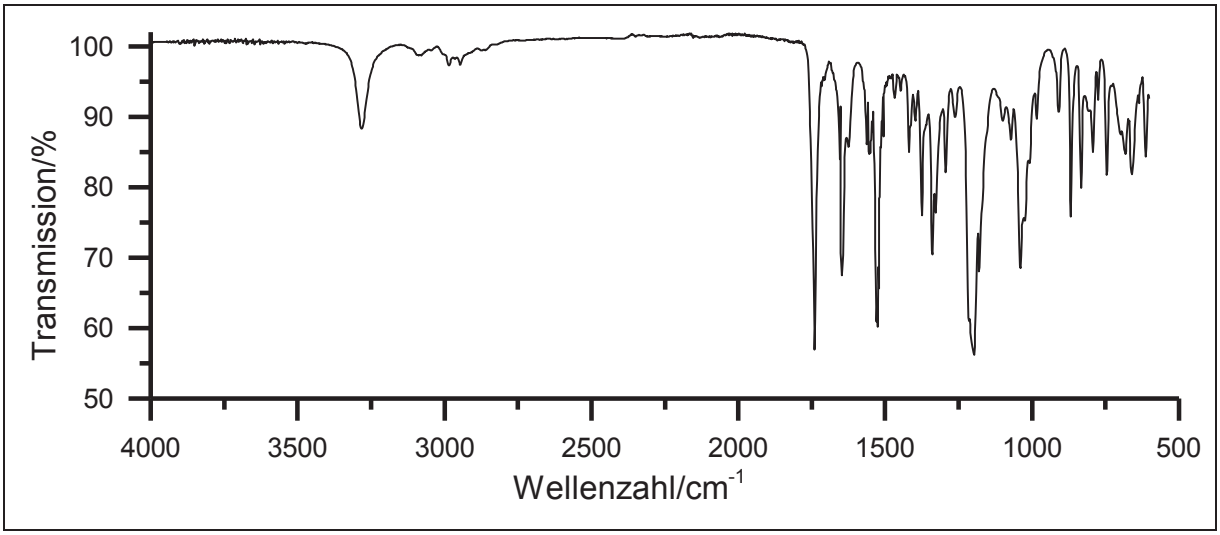


Abbildung 187: IR-Spektrum (KBr) von **48**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3282 (-N-H-Valenz), 2985 & 2947 (-CH_3-Valenz), 1739 (-C=O-Valenz), 1647 (-C=C-Valenz), 1625 & 1554 (-N-H-Deformation), 1525 & 1338 (-NO_2-Valenz), 1375 (-C-N-Valenz), 1197 (-C-O-Valenz), 1039 & 1026 (-C-O-C-Valenz), 867 & 833 (=C-H-Deformation), 746 (-CH_2-Deformation), 659 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 120 °C):

m/z (%): 278 (12) $[C_{14}H_{16}NO_5]^+$, 251 (17) $[C_{11}H_{11}N_2O_5]^+$, 222 (100) $[C_{10}H_9NO_5]^+$, 102 (16) $[C_4H_8NO_2]^+$, 73 (6) $[C_3H_5O_2]^+$.

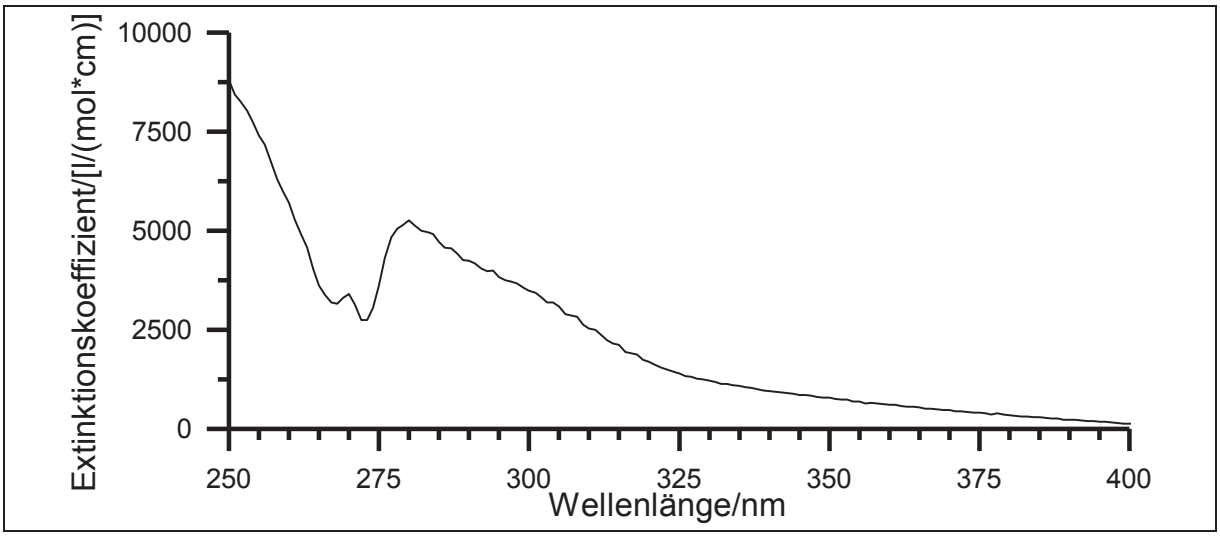
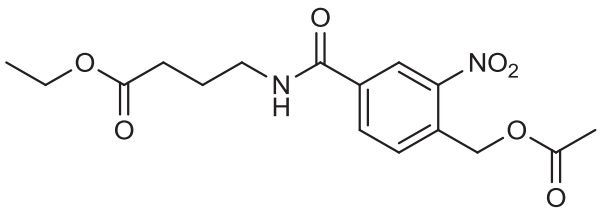


Abbildung 188: UV/Vis-Spektrum (Acetonitril) von **48**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 270 (3408), 280 (5276) nm.

V32: Ethyl-{4-[4-(acetoxymethyl)-3-nitrobenzamido]butanoat} (50)



0.12 g (0.70 mmol) (4-Ethoxy-4-oxobutyl)ammonium-chlorid (**34**) werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und 3 ml 2,6-Lutidin hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und 0.20 g (0.70 mmol) 4-(Acetoxymethyl)-3-nitrobenzylchlorid (**13**) portionsweise hinzugefügt. Anschließend wird die Lösung für 10 h zum Rückfluss erhitzt und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 25 ml 1 N Salzsäure gegeben und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. In Form eines gelben Feststoffes wird Verbindung **50** erhalten.

Ausbeute: 0.22 g (0.64 mmol) 92 %

M ($C_{16}H_{20}N_2O_7$) = 352.34 g/mol

Schmelzpunkt: 62 °C

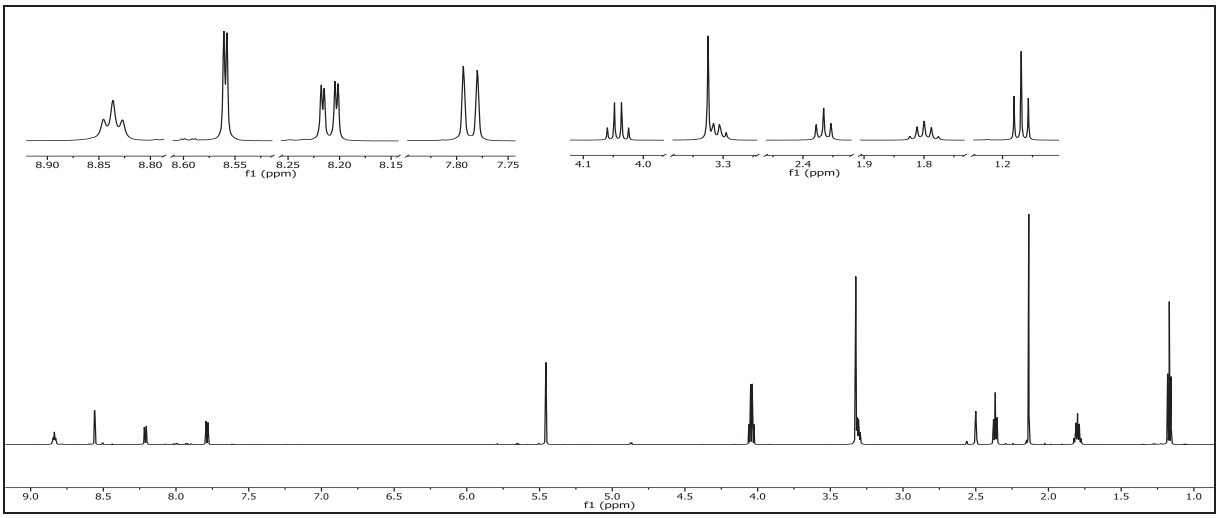
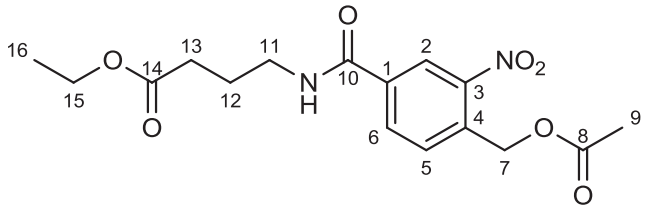


Abbildung 189: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **50**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 8.84 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.5 Hz, -N*H*), 8.56 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 2-H), 8.21 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.79 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.9 Hz, 5-H), 5.46 (s, 2H, 7-H), 4.04 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 15-H), 3.33 - 3.28 (m, 2H, 11-H), 2.37 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 13-H), 2.14 (s, 3H, 9-H), 1.80 (qi, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 12-H), 1.17 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 16-H) ppm.



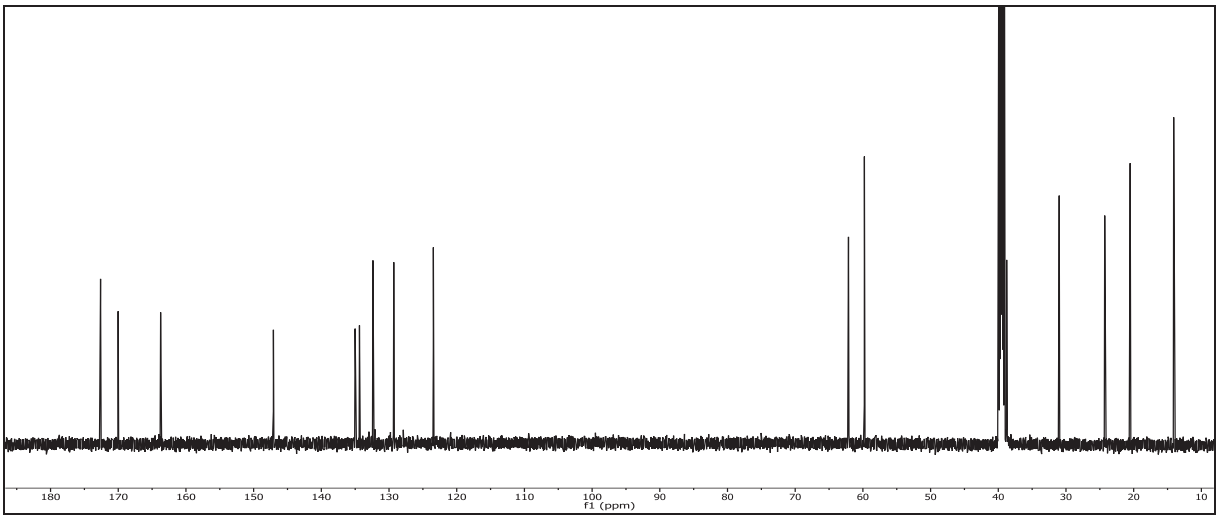


Abbildung 190: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d$_6$) von **50**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 172.62 (14-C), 170.02 (8-C), 163.74 (10-C), 147.08 (3-C), 135.02 (4-C), 134.37 (1-C), 132.38 (6-C), 129.30 (5-C), 123.46 (2-C), 62.13 (7-C), 59.78 (15-C), 38.77 (11-C), 31.00 (13-C), 24.28 (12-C), 20.52 (9-C), 14.09 (16-C) ppm.

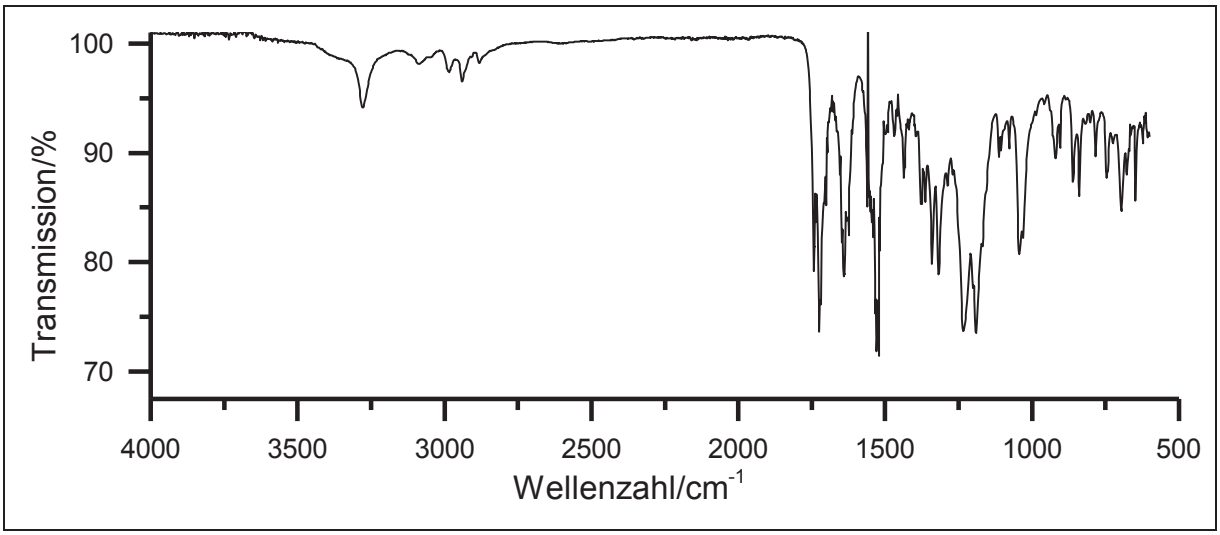


Abbildung 191: IR-Spektrum (KBr) von **50**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3279 (-N-H-Valenz), 3086 (=C-H-Valenz), 2984 & 2882 (-CH_3-Valenz), 2940 (-CH_2-Valenz), 1638 (-C=O-Valenz), 1522 (-NO_2-Valenz), 1433 (-CH_3-&-CH_2-Valenz), 1341 (-NO_2-Valenz), 1234 (-C-N-Valenz), 1030 (-C-O-C-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 130 °C)

m/z (%): 335 (7), 307 (10) $[C_{14}H_{15}N_2O_6]^+$, 265 (17), 263 (5) $[C_{14}H_{17}NO_4]^+$, 223 (13), 222 (98) $[C_{10}H_9NO_5]^+$, 193 (7), 180 (11), 179 (14) $[C_8H_5NO_4]^+$, 178 (10), 176 (7) $[C_{10}H_8O_3]^+$, 165 (5), 164 (31), 163 (14), 162 (16), 151 (15), 149 (8), 135 (11), 134 (15), 133 (64), 132 (13), 131 (7), 130 (100), 123 (10), 118 (16), 112 (20), 107 (7), 106 (15), 105 (20), 104 (12), 84 (32), 78 (8), 77 (18), 76 (8), 65 (9), 63 (7), 51 (13), 43 (42).

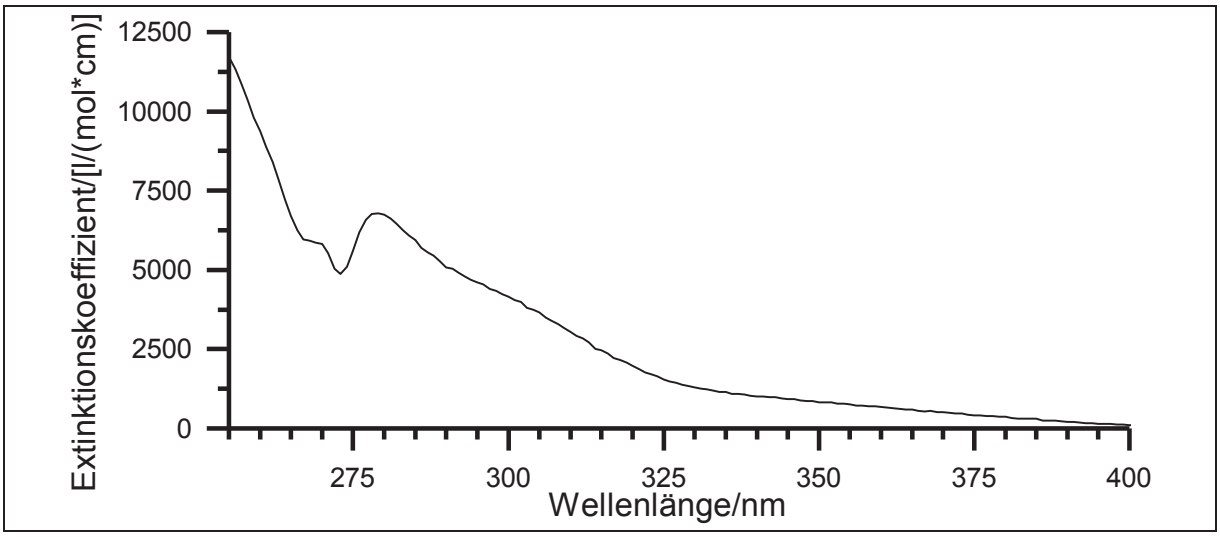
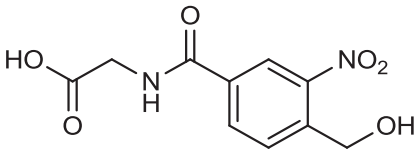


Abbildung 192: UV/Vis-Spektrum (Acetonitril) von **50**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 270 (5823), 279 (6785) nm.

V33: 2-[4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (49)



Unter Lichtausschluss werden 0.5 g (2 mmol) Ethyl-2-[4-(acetoxymethyl)-3-nitrobenzamido]acetat (**48**) in 5 ml Ethanol vorgelegt und 1.8 ml 1 N Natronlauge hinzugetropft. Die Lösung wird für 2 h bei RT gerührt, anschließend mit 5 ml Wasser versetzt und für weitere 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand solange mit 2 N Salzsäure durch langsames Hinzutropfen versetzt bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Die Lösung wird über Nacht bei 4 °C gelagert. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 10^{-3} mbar über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.1 g (0.3 mmol) 20 %

$M(C_{10}H_{10}N_2O_5)$ = 254.20 g/mol

Schmelzpunkt: 82 °C

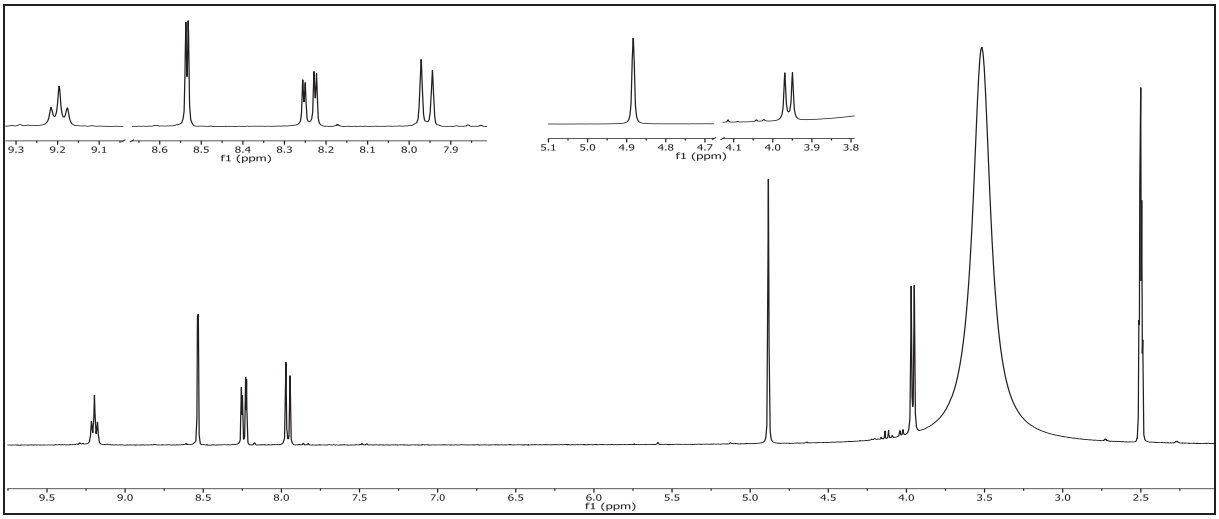
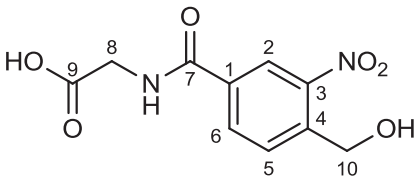


Abbildung 193: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **49**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 9.20 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.9 Hz, -N*H*), 8.53 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 2-H), 8.35 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.96 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, 5-H), 4.88 (s, 2H, 10-H), 3.96 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$= 5.9 Hz, 8-H) ppm.



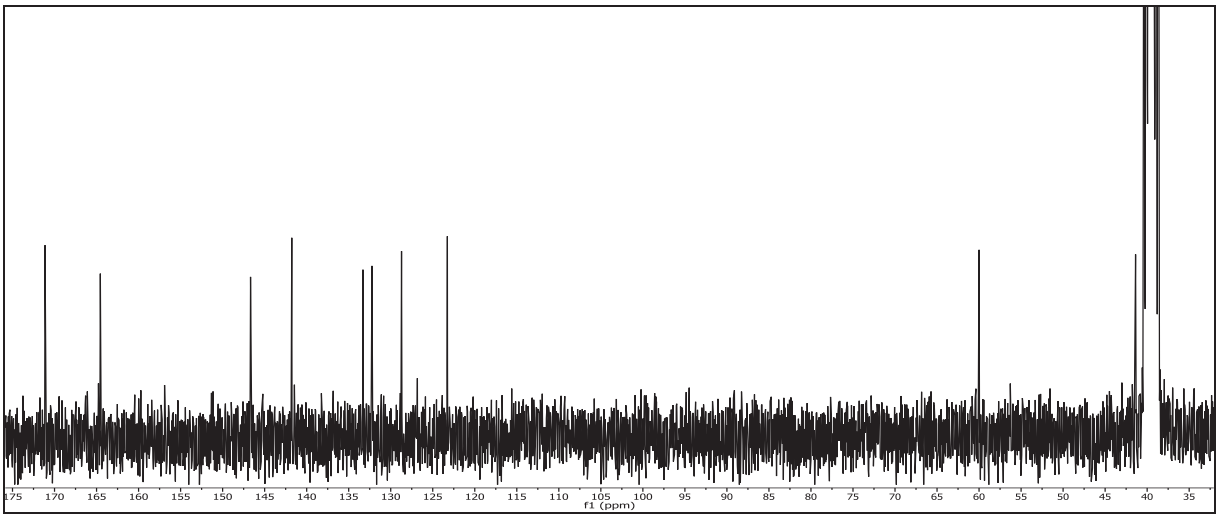


Abbildung 194: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$) von **49**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 171.01 (9-C), 164.42 (7-C), 146.55 (3-C), 141.64 (4-C), 133.17 (6-C), 132.10 (1-C), 128.58 (5-C), 123.13 (2-C), 59.86 (10-C), 41.24 (8-C) ppm.

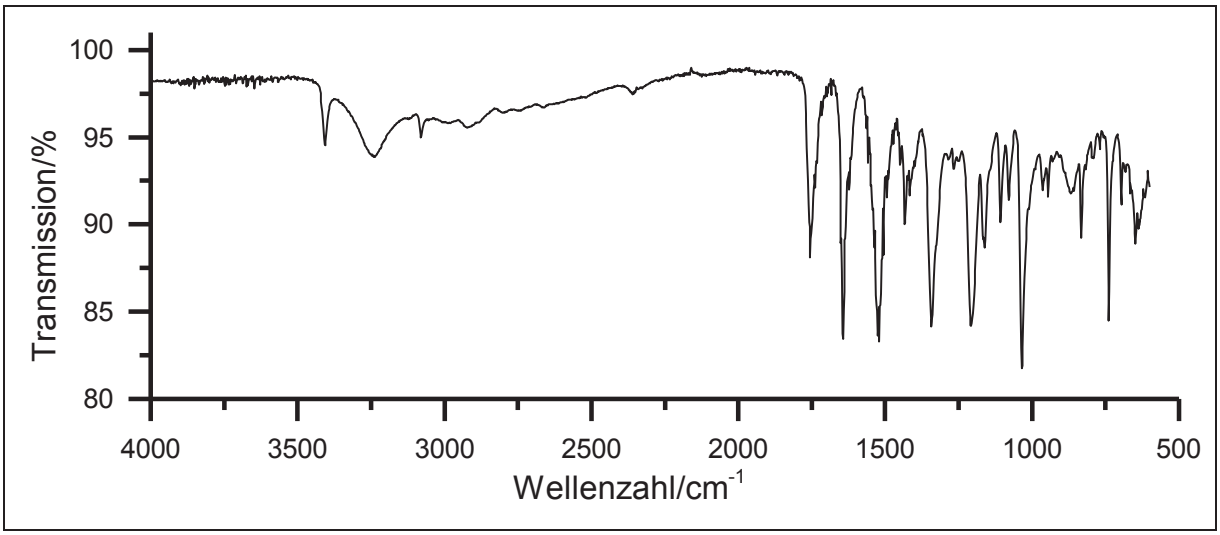


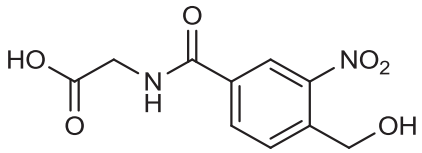
Abbildung 195: IR-Spektrum (KBr) von **49**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3406 & 3236 (-O-H-Valenz), 2924 (-C-H-Valenz), 1755 (-C=O-Valenz), 1643 (=C-C-Valenz), 1519 (-NO_2-Valenz), 1342 (-C-O-Valenz in COO^-), 1207 & 1036 (-C-O-Valenz), 833 (=C-H-Deformation), 739 (CH_2-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 250 °C)

m/z (%): 255 (3) $[M]^+$, 209 (19) $[C_9H_9N_2O_4]^+$, 180 (85) $[C_6H_7NO_4]^+$, 162 (100) $[C_8H_4NO_4]^+$, 103 (23) $[C_3H_4NO_3]^+$, 45 (46) $[NO_2]^+$.

V34: 2-[4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (49)



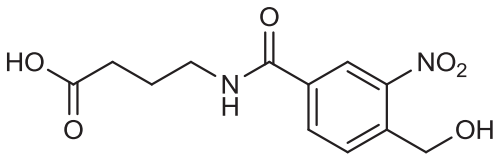
Unter Lichtausschluss werden 0.5 g (2 mmol) Ethyl-{2-[4-(acetoxymethyl)-3-nitrobenzamido)]acetat} (**48**) in einem Gemisch aus 10 ml 1,4-Dioxan und 10 ml 6 N Salzsäure vorgelegt. Die Reaktionslösung wird für 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend noch 3 h bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel eingeengt wurde, wird der Rückstand über Nacht bei 4 °C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.2 g (0.7 mmol) 36 %

$M(C_{10}H_{10}N_2O_5)$ = 254.20 g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V33** identisch.

V35: 4-[4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido]butansäure (51)



Unter Lichtausschluss werden 0.5 g (1.4 mmol) Ethyl-{4-[4-(acetoxymethyl)-3-nitrobenzamido]butanoat} (**50**) in einem Gemisch aus 10 ml 1,4-Dioxan und 10 ml 6 N Salzsäure vorgelegt. Die Reaktionslösung wird für 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend noch 3 h bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel eingeengt wurde, wird der Rückstand über Nacht bei 4 °C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.2 g (0.7 mmol) 36 %

$M(C_{10}H_{10}N_2O_5)$ = 254.20 g/mol

Schmelzpunkt: 84 °C

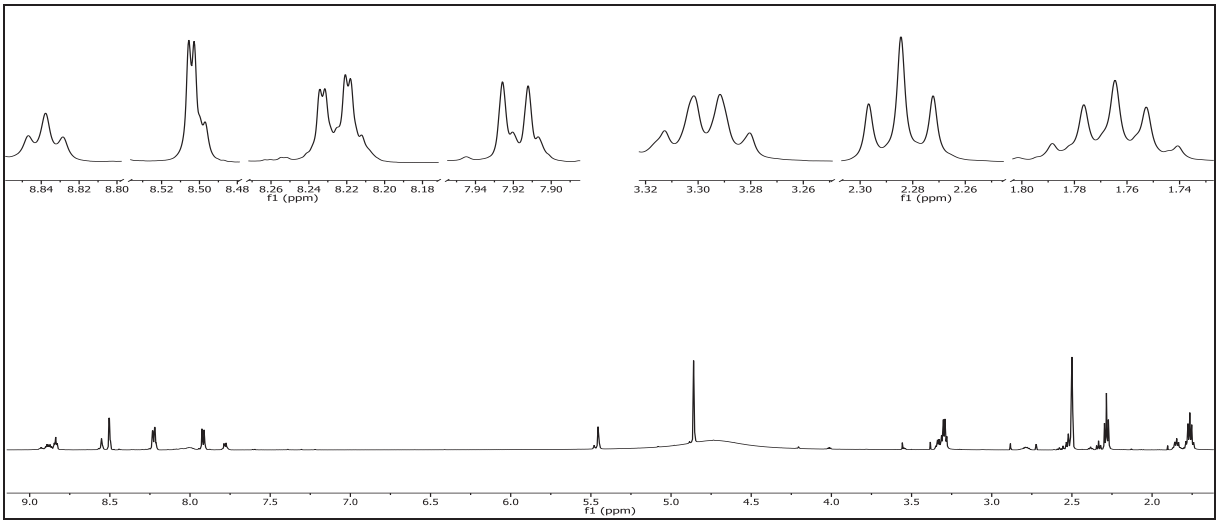
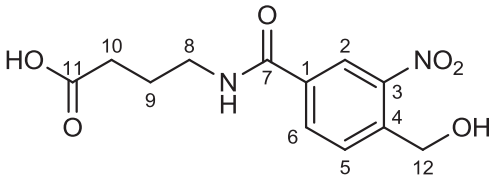


Abbildung 196: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **51**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 8.84 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.6 Hz, -N*H*), 8.53 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, 2-H), 8.23 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, 6-H), 7.96 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 5-H), 5.45 (s, 2H, 12-H), 3.30 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$= 6.5 Hz, 8-H), 2.28 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, 10-H), (qi, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 9-H) ppm.



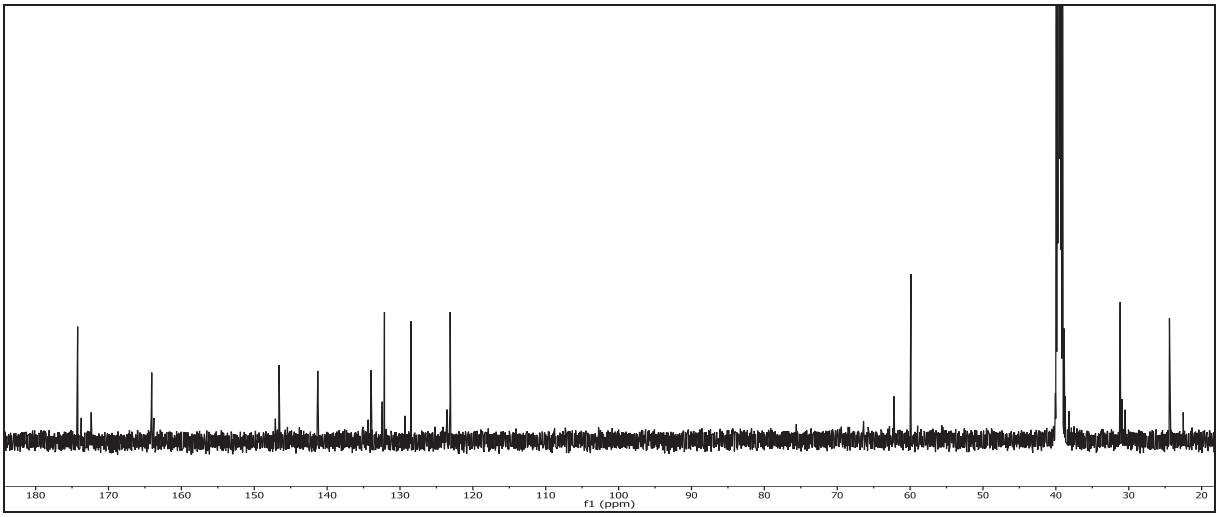


Abbildung 197: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d$_6$) von **51**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 174.68 (11-C), 164.51 (7-C), 147.04 (3-C), 141.78 (4-C), 134.40 (1-C), 132.58 (6-C), 129.78 (5-C), 123.57 (2-C), 60.32 (12-C), 39.16 (8-C), 31.33 (10-C), 24.72 (9-C) ppm.

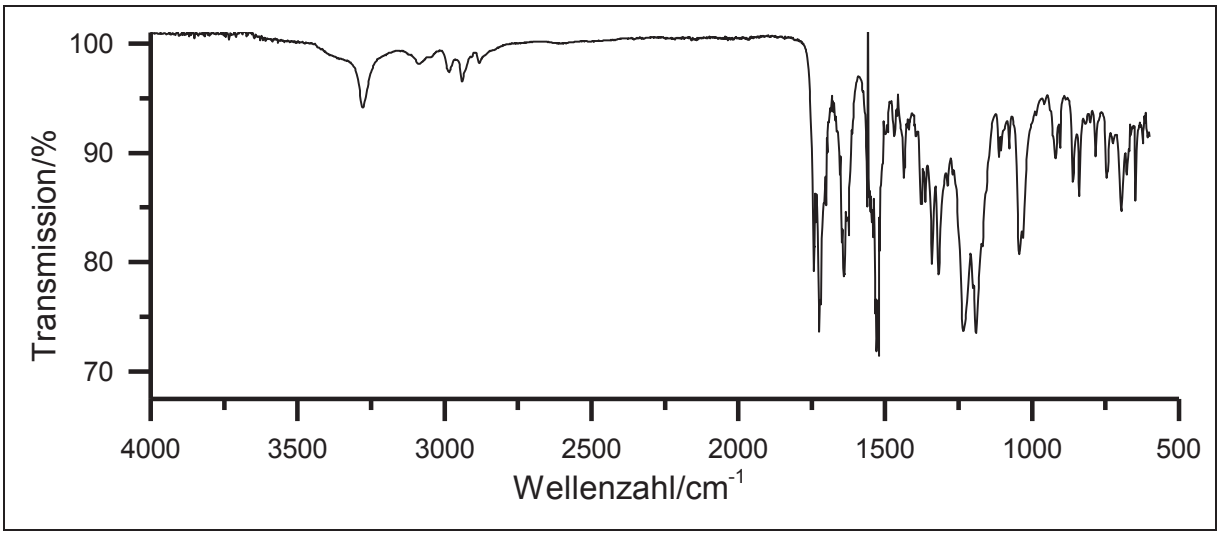


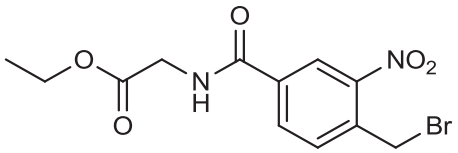
Abbildung 198: IR-Spektrum (KBr) von **51**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3279 (-N-H-Valenz), 3085 (=C-H-Valenz), 2983 & 2880 (-CH_3-Valenz), 2942 (-CH_2-Valenz), 1642 (-C=O-Valenz), 1522 (-NO_2-Valenz), 1433 (-CH_3-&-CH_2-Valenz), 1341 (-NO_2-Valenz), 1234 (-C-N-Valenz), 1030 (-C-O-C-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 255 (5), 223 (13), 222 (98), 193 (7), 180 (11), 179 (14), 178 (10), 176 (7), 165 (5), 164 (31), 163 (14), 162 (16), 151 (15), 149 (8), 135 (11), 134 (15), 133 (64), 132 (13), 131 (7), 130 (100), 123 (10), 107 (7), 106 (15), 105 (20), 104 (12), 84 (32), 78 (8), 77 (18), 76 (8), 65 (9), 63 (7), 51 (13), 43 (42).

V36: Ethyl-2-[4-(brommethyl)-3-nitrobenzamido]acetat (52)



Unter Lichtausschluss werden 1.1 g (7.7 mmol) *O*-Ethylglycinium-chlorid (**34**) in 15 ml Dichlormethan gelöst zu 4 ml 2,6-Lutidin gegeben. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 2.1 g (7.7 mmol) 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoylchlorid (**11**) werden langsam hinzugegeben. Die Lösung wird anschließend für 7 h zum Rückfluss erhitzt und danach für weitere 48 h bei RT gerührt. Daraufhin wird die Lösung auf 25 ml 1 N Salzsäure gegeben und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden vereint und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines orangefarbenen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 2.3 g (6.6 mmol) 86 %

M ($C_{12}H_{13}BrN_2O_5$) = 345.15 g/mol

Schmelzpunkt: 84 °C

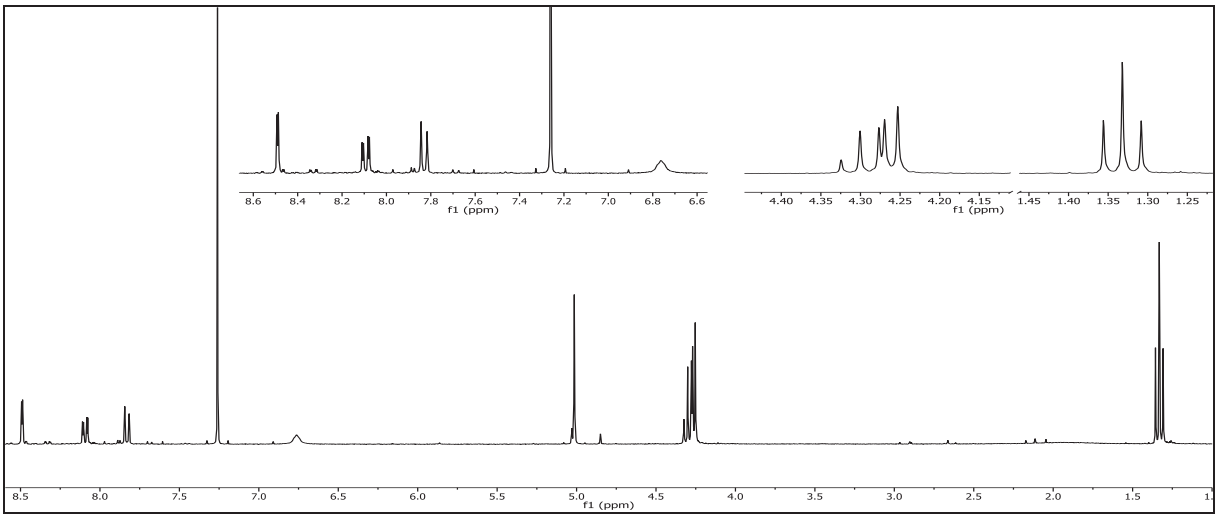
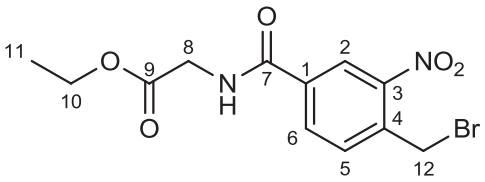


Abbildung 199: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **52**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.49 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 2-H), 8.09 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.83 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 5-H), 6.69 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.0 Hz, -*N*H), 5.01 (s, 2H, 12-H), 4.29 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 10-H), 4.25 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 5.0 Hz, 8-H), 1.33 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ =7.1 Hz, 11-H) ppm.



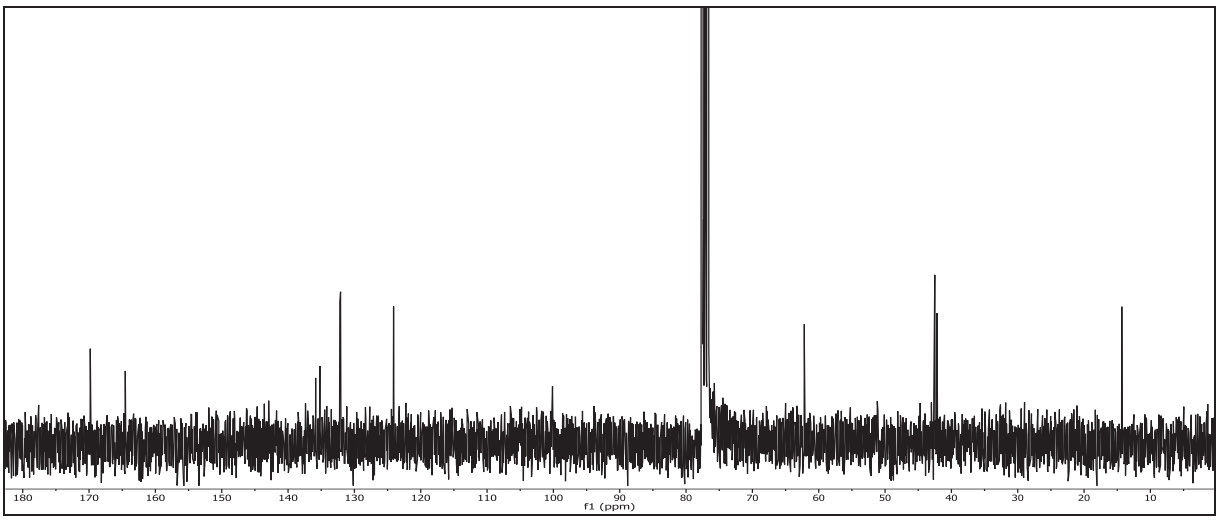


Abbildung 200: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **52**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.66 (9-C), 164.39 (7-C), 135.69 (3-C), 135.05 (1-C & 4-C), 132.04 (6-C), 131.93 (5-C), 123.94 (2-C), 62.02 (10-C), 42.35 (8-C), 42.02 (12-C), 14.16 (11-C) ppm.

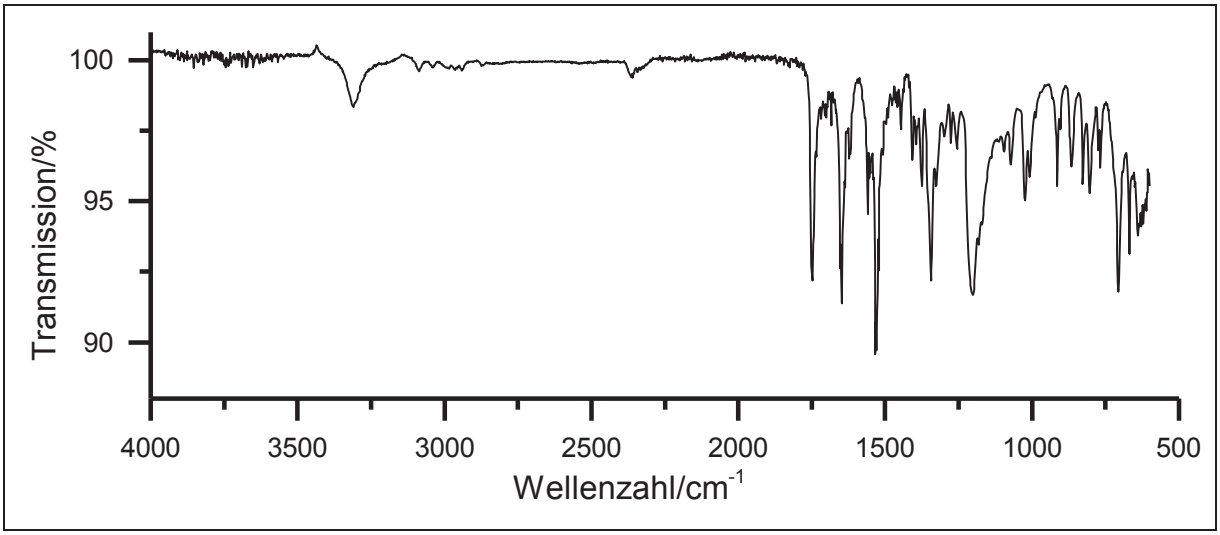


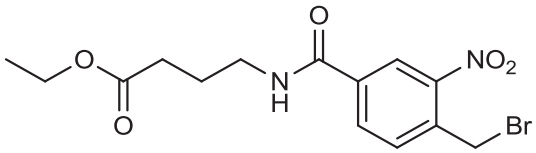
Abbildung 201: IR-Spektrum (KBr) von **52**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 & 3302 (-N-H-Valenz), 1744 & 1647 (-C=O-Valenz), 1530 (-NO_2-Valenz), 1201 & 104 (-C-O-C-Valenz), 705 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 110 °C)

m/z (%): 271 (7), 229 (5), 228 (15), 227 (100), 200 (8), 199 (49), 198 (5), 195 (20), 178 (5), 172 (9), 171 (18), 139 (5), 127 (5), 113 (5), 99 (6), 40 (11).

V37: Ethyl-{2-[4-(brommethyl)-3-nitrobenzamido]butanoat} (54)



Unter Lichtausschluss werden 2.4 g (14 mmol) (4-Ethoxy-4-oxobutyl)ammonium-chlorid (**34**) in 20 ml Dichlormethan gelöst zu 4 ml 2,6-Lutidin gegeben. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 4.0 g (14 mmol) 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoylchlorid (**11**) werden langsam hinzugegeben. Die Lösung wird für 14 h zum Rückfluss erhitzt und danach weitere 48 h bei RT gerührt. Daraufhin wird die Lösung auf 25 ml 1 N Salzsäure gegeben und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines orangenen Öls erhalten.

Ausbeute: 4.6 g (12.4 mmol) 89 %

M ($C_{14}H_{17}BrN_2O_5$) = 373.20 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 120 °C

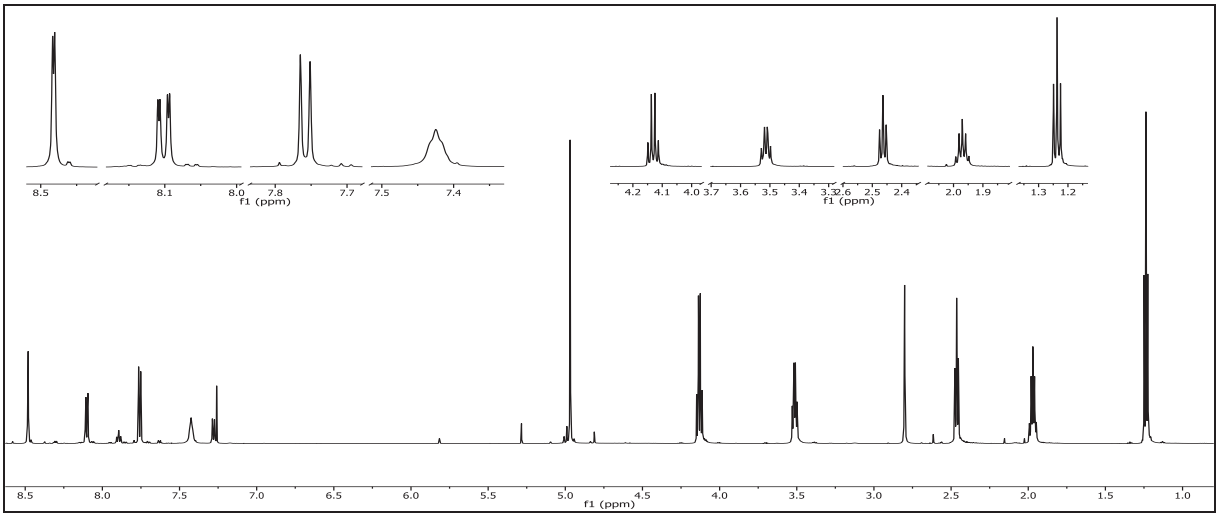
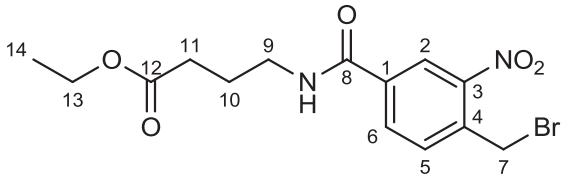


Abbildung 202: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **54**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.48 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 2-H), 8.20 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.76 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, 5-H), 7.43 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.4 Hz, -N*H*), 4.97 (s, 2H, 7-H), 4.13 (q, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 13-H), 3.55 - 3.48 (m, 2H, 9-H), 2.46 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, 11-H), 2.01 - 1.92 (m, 2H, 10-H), 1.24 (t, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 14-H) ppm.



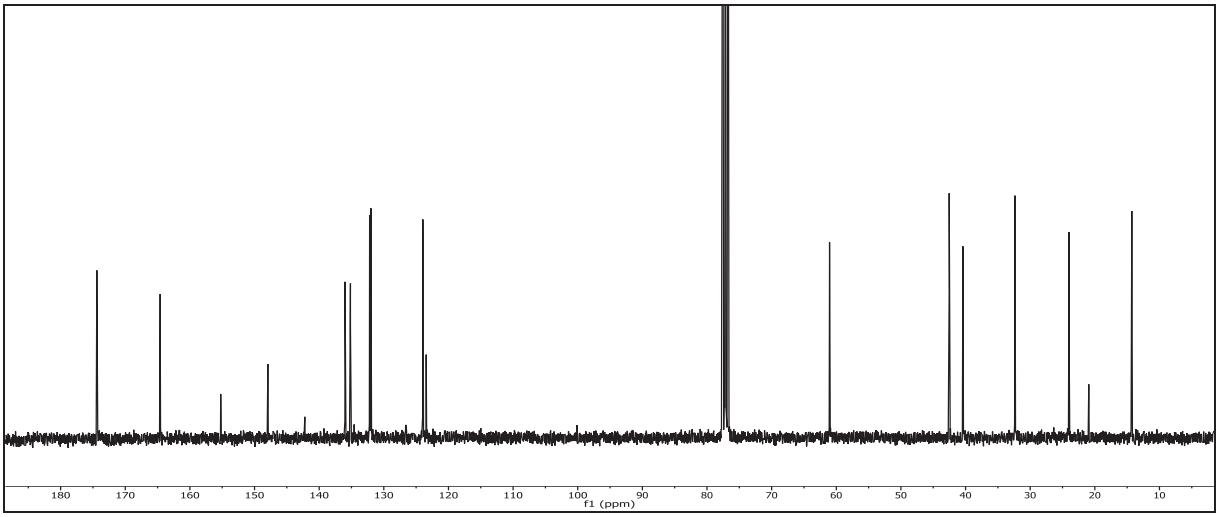


Abbildung 203: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **54**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.39 (12-C), 164.59 (8-C), 147.94 (3-C), 136.00 (2-C), 135.16 (1-C), 132.19 (6-C), 132.00 (5-C), 123.96 (4-C), 61.04 (13-C), 42.53 (9-C), 40.40 (11-C), 32.36 (7-C), 23.99 (10-C), 14.28 (14-C) ppm.

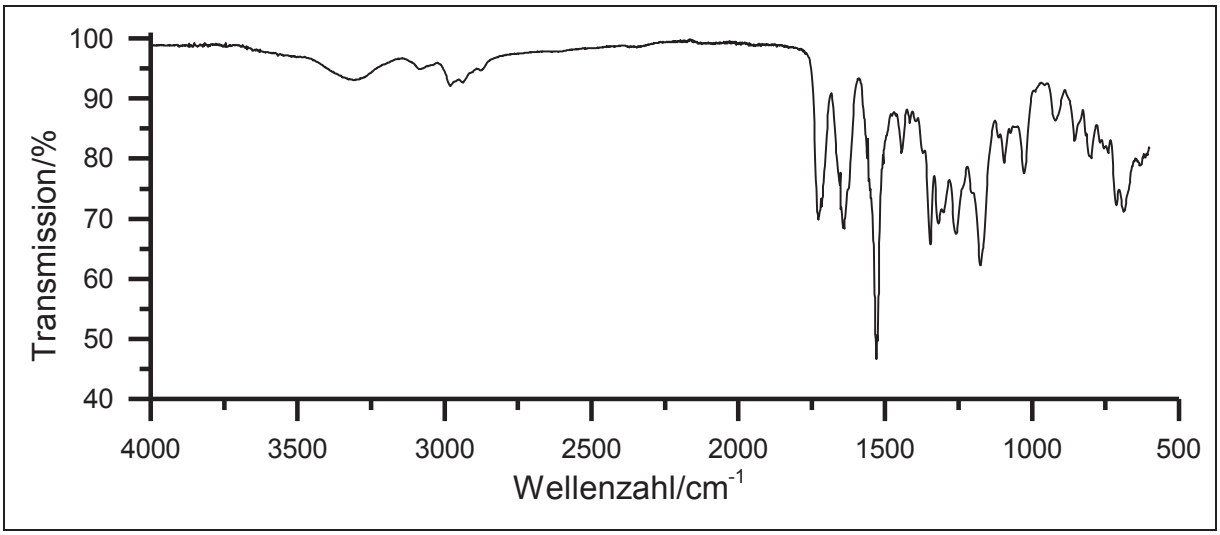


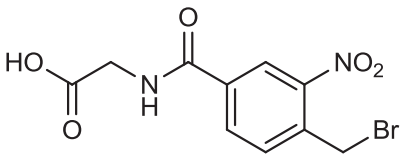
Abbildung 204: IR-Spektrum (KBr) von **54**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3294 & 3284 (-N-H-Valenz), 2980 & 2937 (-CH_3-Valenz), 2980 (-C-H-Valenz), 1728 (-C=O-Valenz), 1639 (-C=C-Valenz), 1529 (-NO_2-Valenz), 1346 (-C-N-Valenz), 1319 (-CH_3-&-CH_2-Deformation), 1259 (-NO_2-Valenz), 1177 (-C-O-C-Valenz), 1028 (-C-O-Valenz), 713 & 688 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 373 (2) $[M]^+$, 241 (10) $[C_8H_5BrNO_3]^+$, 198 (61), 153 (100), 89 (83), 45 (17) $[NO_2]^+$.

V38: 2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (53)



Unter Lichtausschluss werden 0.50 g (1.5 mmol) Ethyl-{2-[4-(brommethyl)-3-nitrobenzamido]acetat} (**52**) in 5 ml Ethanol vorgelegt und 1.8 ml 1 N Natronlauge hinzugetropft. Die Lösung wird für 30 min bei RT gerührt, anschließend mit 5 ml Wasser versetzt und für weitere 10 min gerührt. Danach wird die Lösung solange mit 2 N Salzsäure durch langsames Hinzutropfen versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 10^{-3} mbar über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.1 g (0.3 mmol) 20 %

M ($C_{10}H_9BrN_2O_5$) = 317.09 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 100 °C

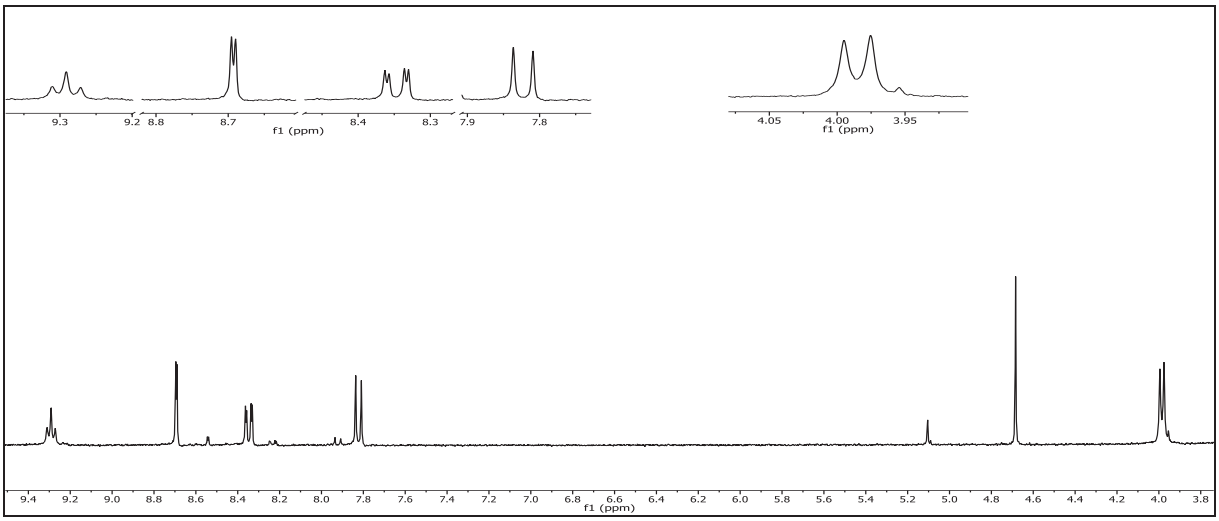
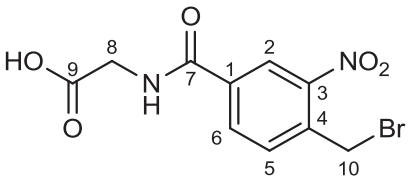


Abbildung 205: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **53**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.29 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, -N*H*), 8.69 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 2-H), 8.35 (dd, 1H $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 6-H), 7.82 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 5-H), 4.68 (s, 2H, 10-H), 3.99 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, 8-H) ppm.



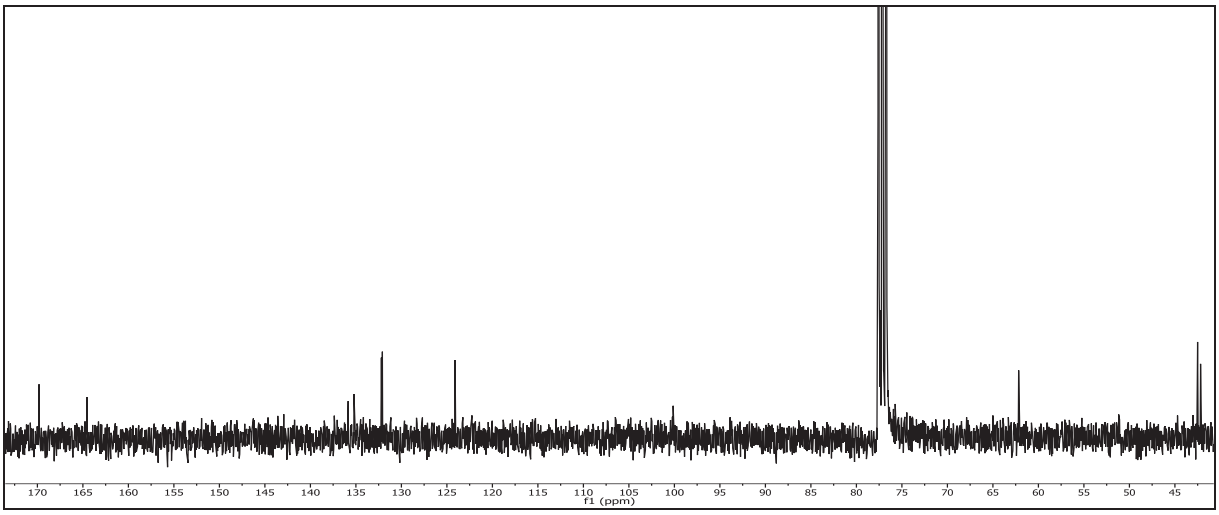


Abbildung 206: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **53**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.44 (9-C), 164.58 (7-C), 137.23 (3-C), 135.81 (1-C), 135.19 (4-C), 132.72 (6-C), 131.93 (5-C), 124.01 (2-C), 62.12 (8-C), 42.52 (10-C) ppm.

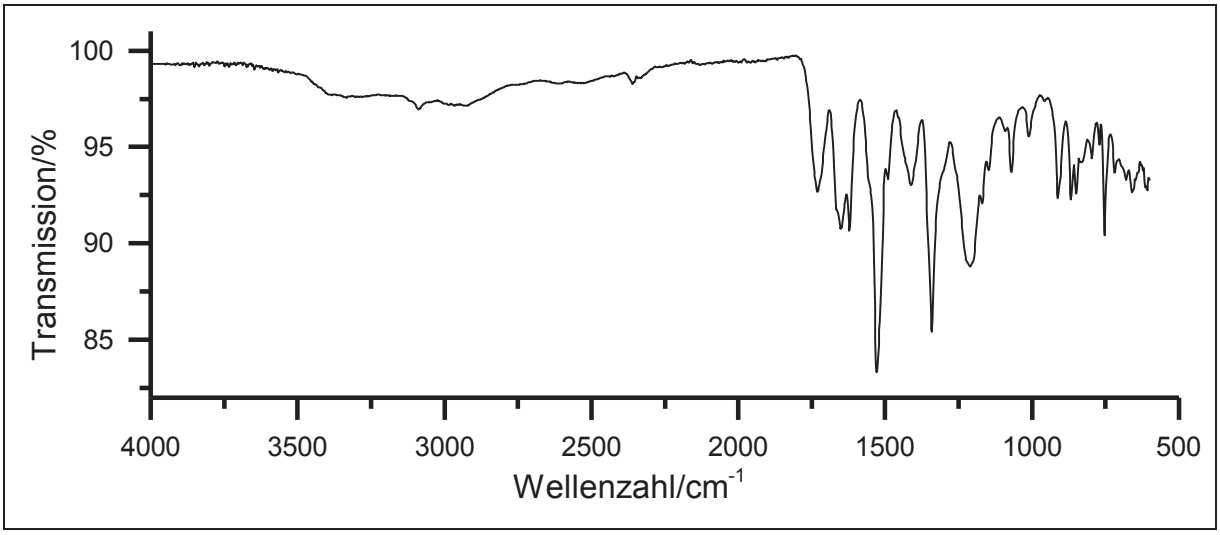


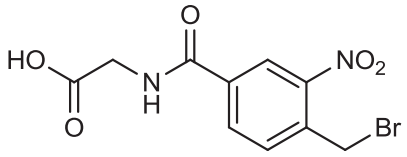
Abbildung 207: IR-Spektrum (KBr) von **53**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3088 (-OH-Valenz), 2875 (-C-H-Valenz), 1730 (-C=O-Valenz), 1661 & 1622 (-N-H-Deformation), 1529 & 1340 (NO_2-Valenz), 1411 (Ringschwingung), 1209 (-C-N-Valenz), 754 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 150 °C)

m/z (%): 237 (17) $[M]^+$, 229 (17), 228 (14), 227 (53), 211 (8), 207 (19), 200 (29), 199 (10), 198 (94), 194 (5), 193 (7), 180 (9), 179 (13), 178 (100), 177 (6), 176 (37), 170 (6), 169 (11), 165 (20), 164 (23), 163 (13), 162 (17), 155 (6), 162 (17), 153 (18), 152 (15), 148 (25), 147 (38), 146 (26), 132 (20), 124 (26), 120 (21), 119 (28), 118 (19), 108 (14), 105 (15), 104 (37), 103 (21), 90 (18), 89 (36), 77 (19), 76 (23), 75 (25), 63 (19), 44 (49), 38 (18), 36 (59).

V39: 2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (53)



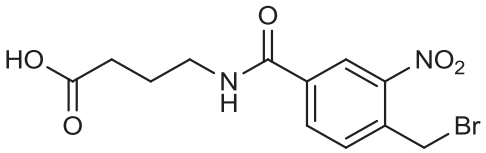
Unter Lichtausschluss werden 0.50 g (1.5 mmol) Ethyl-{2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]acetat} (**52**) in einem Gemisch aus 10 ml 1,4-Dioxan und 10 ml 6 N Salzsäure vorgelegt. Die Reaktionslösung wird für 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend noch 3 h bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel eingeengt wurde, wird der Rückstand über Nacht bei 4 °C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.15 g (0.57 mmol) 38 %

$M(C_{10}H_{10}N_2O_5)$ = 254.20 g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V38** identisch.

V40: 4-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]butansäure (55)



Unter Lichtausschluss werden 1.2 g (3.2 mmol) Ethyl-{2-[4-(brommethyl)-3-nitrobenzamido)butanoat} (**54**) in 15 ml Ethanol vorgelegt und 3.6 ml 1 N Natronlauge hinzugetropft. Die Lösung wird für 30 min bei RT gerührt, anschließend mit 10 ml Wasser versetzt und für weitere 10 min gerührt. Danach wird die Lösung solange mit 2 N Salzsäure durch langsames Hinzutropfen versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 10^{-3} mbar über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Produkt wird in Form eines hellbraunen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 0.24 g (0.72 mmol) 22 %

M ($C_{12}H_{13}BrN_2O_5$) = 345.15 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 110 °C

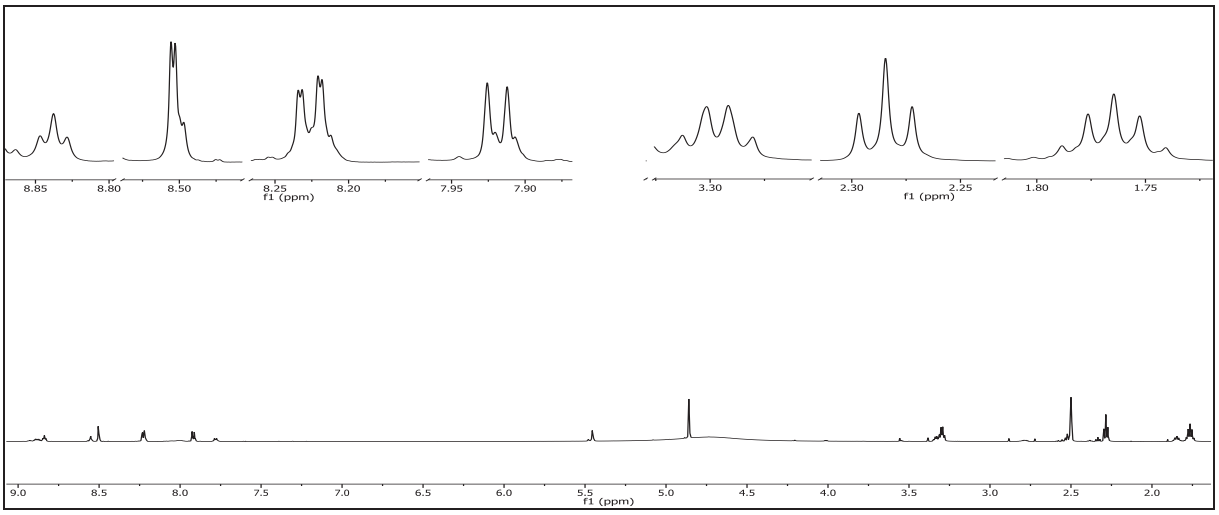
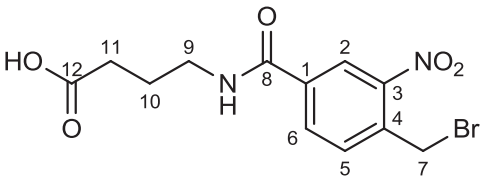


Abbildung 208: ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) von **55**

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.84 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, -*N*H), 8.50 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 2-H), 8.23 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 6-H), 7.92 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 5-H), 4.86 (s, 2H, 7-H), 3.30 (q, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 9-H), 2.28 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 11-H), 1.76 (qi, 3H, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 10-H) ppm.



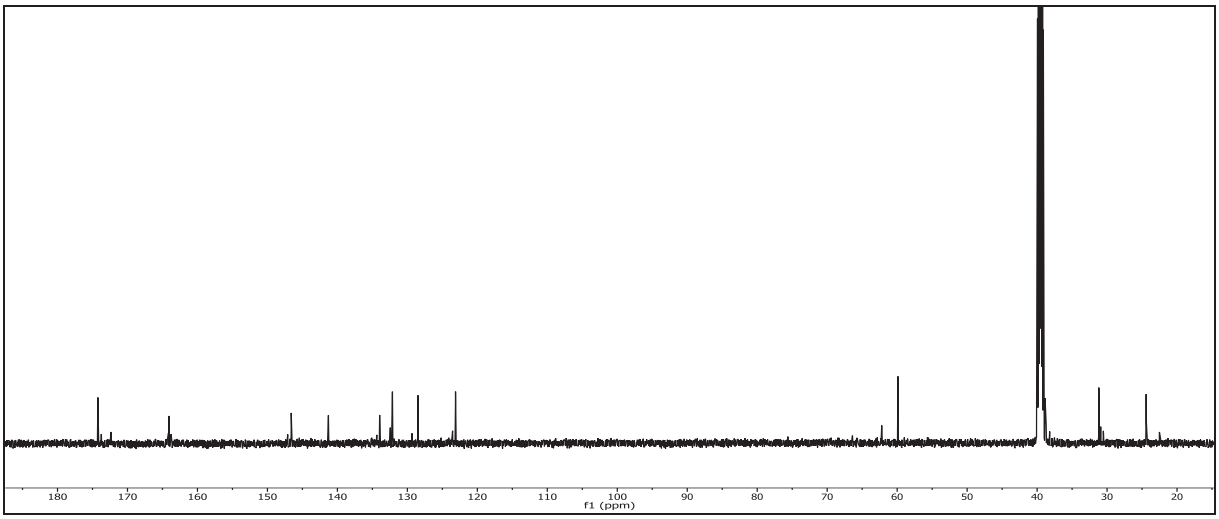


Abbildung 209: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) von **55**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 173.98 (12-C), 164.07 (8-C), 146.44 (3-C), 141.46 (2-C), 133.80 (1-C), 131.83 (6-C), 128.53 (5-C), 123.50 (4-C), 60.04 (7-C), 38.88 (9-C), 31.16 (11-C), 24.44 (10-C) ppm.

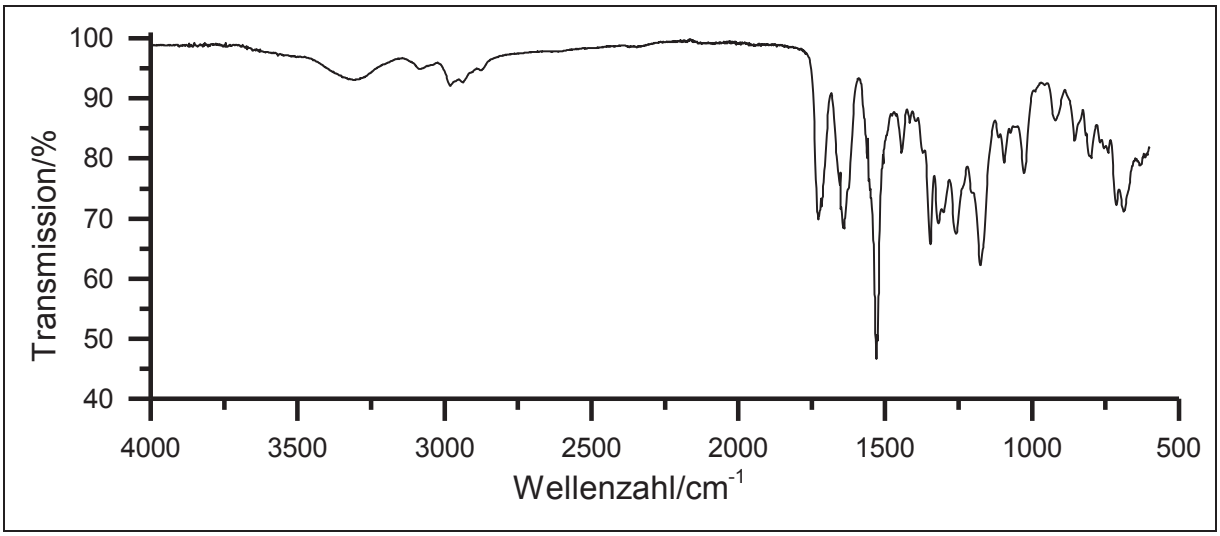


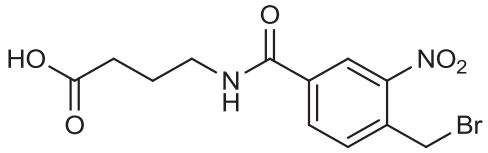
Abbildung 210: IR-Spektrum (KBr) von **55**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3294 & 3284 (-N-H-Valenz), 2980 & 2937 (-CH_3-Valenz), 2980 (-C-H-Valenz), 1728 (-C=O-Valenz), 1639 (-C=C-Valenz), 1529 (-NO_2-Valenz), 1346 (-C-N-Valenz), 1319 (-CH_3-&-CH_2-Deformation), 1259 (-NO_2-Valenz), 1177 (-C-O-C-Valenz), 1028 (-C-O-Valenz), 713 & 688 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 241 (8) $[C_8H_5BrNO_3]^+$, 240 (2) $[C_8H_6BrNO_3]^{2+}$, 214 (4) $[C_7H_5BrNO_2]^+$, 136 (3) $[C_7H_6NO_2]^+$, 79 (8) $[Br]^+$, 45 (38) $[NO_2]^+$.

V41: 4-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]butansäure (55)



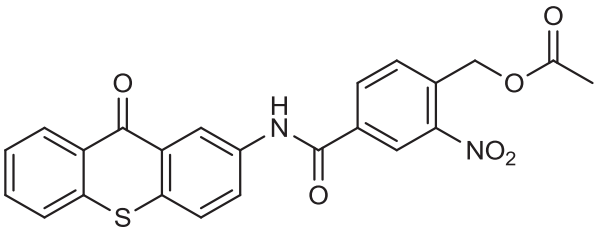
Unter Lichtausschluss werden 0.60 g (1.6 mmol) Ethyl-{2-[4-(brommethyl)-3-nitrobenzamido)butanoat} (**54**) in ein einem Gemisch aus 10 ml 1,4-Dioxan und 10 ml 50%iger Salzsäure vorgelegt. Dir Reaktionslösung wird für 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend noch 3 h bei RT gerührt. Nachdem das Lösungsmittel eingeengt wurde, wird der Rückstand über Nacht bei 4 °C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.23 g (0.67 mmol) 42 %

M ($C_{12}H_{13}BrN_2O_5$) = 345.15 g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V40** identisch.

V42: {2-Nitro-4-[*N*-(9-oxo-9H-thioxanthen-2-yl)carbamoyl]benzyl}-acetat (56)



Unter Lichtausschluss werden 1.0 g (4.4 mmol) 2-Amino-9*H*-thioxanthen-9-on (**29**) in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und 0.75 ml Pyridin hinzugegeben. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 1.2 g (4.4 mmol) 4-(Chlorcarbonyl)-2-nitrobenzylacetat (**13**) in 40 ml Dichlormethan werden hinzugetropft. Anschließend wir die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Der in der wässrigen Phase ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt wird in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 1.9 g (4.2 mmol) 95 %

$M(C_{23}H_{16}N_2O_6S) = 448.45$ g/mol

Zersetzungstemperatur: > 280 °C

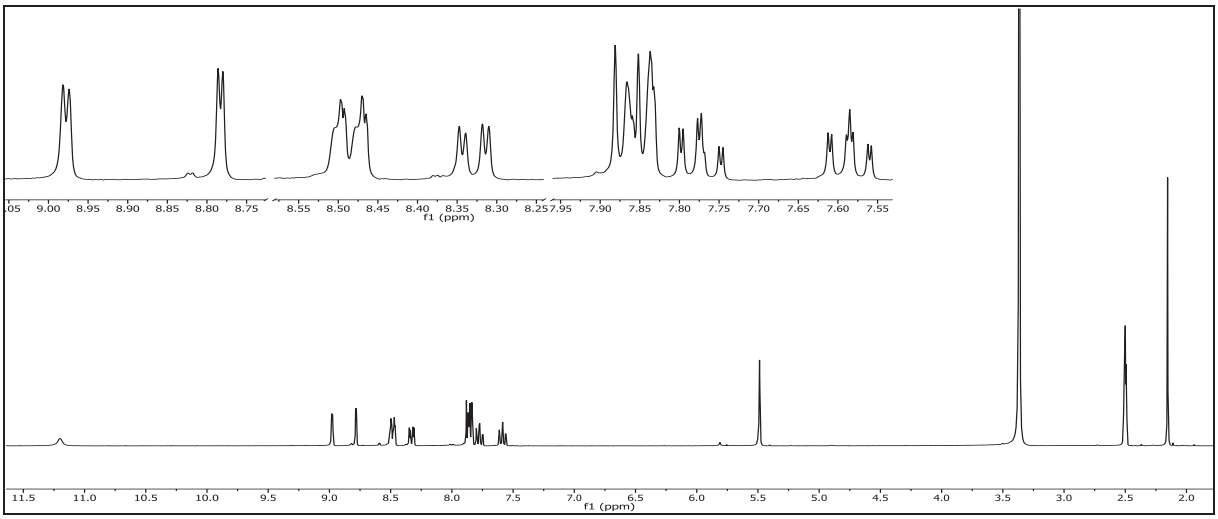
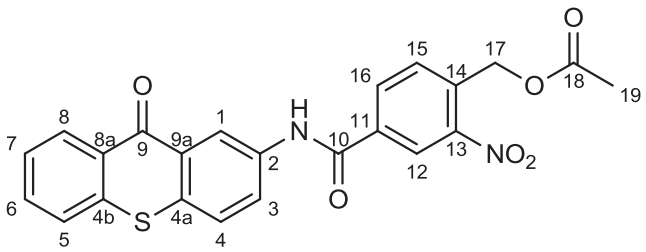


Abbildung 211: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **56**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.20 (s, 1H, -N*H*), 8.98 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 2.4 Hz, 1-H), 8.78 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 12-H), 8.51 - 8.49 (m, 1H, 16-H), 8.49 - 8.45 (m, 1H, 15-H), 8.33 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.5 Hz, 3-H), 7.89 - 7.82 (m, 3H, 4-H, 5-H, 8-H), 7.77 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 6-H), 7.59 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$= 2.5 Hz, 7-H), 5.49 (s, 2H, 17-H), 2.15 (s, 3H, 19-H) ppm.



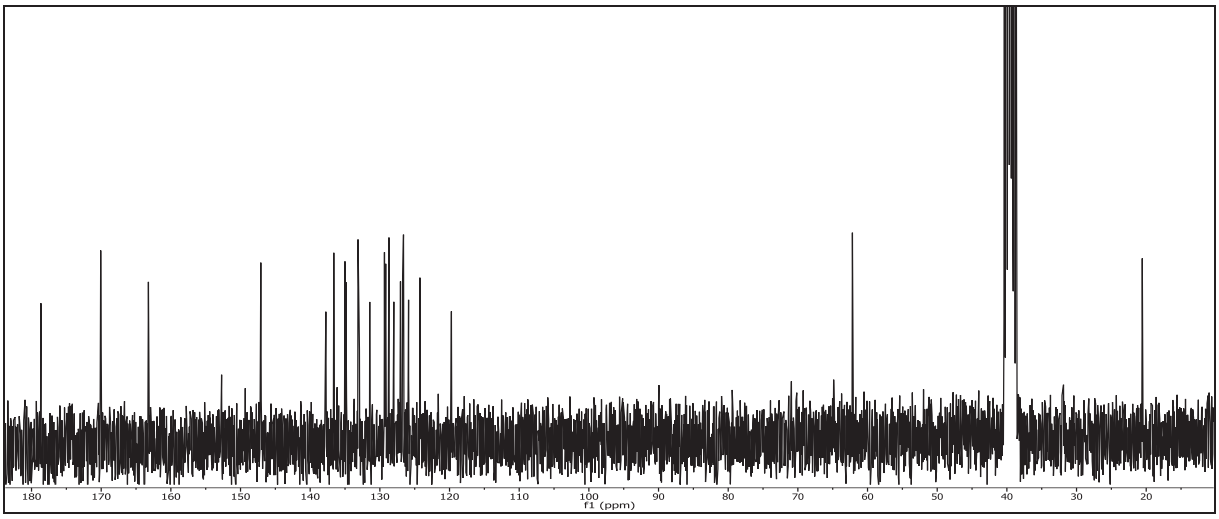


Abbildung 212: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **56**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.61 (9-C), 170.03 (18-C), 163.18 (10-C), 147.04 (13-C), 137.71 (14-C), 136.57 (4b-C), 134.96 (2-C), 134.83 (11-C), 133.09 (16-C), 132.89 (6-C), 131.41 (4a-C), 129.29 (4-C), 129.12 (8-C), 128.65 (9a-C), 127.95 (8a-C), 126.99 (15-C), 126.69 (7-C), 126.56 (5-C), 125.84 (3-C), 124.20 (12-C), 119.68 (1-C), 62.12 (17-C), 20.51 (19-C) ppm.

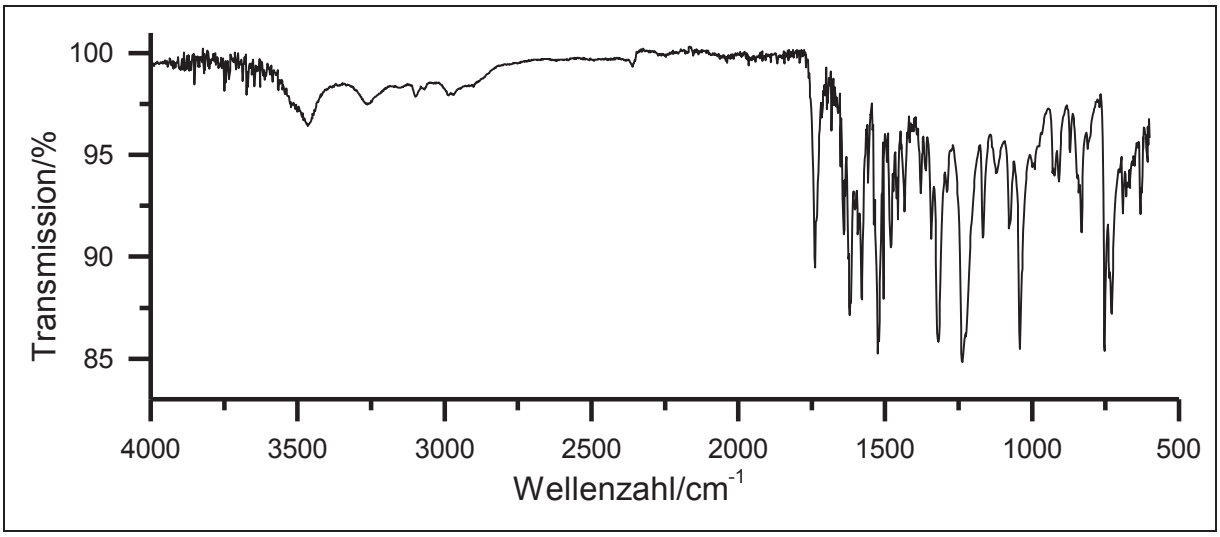


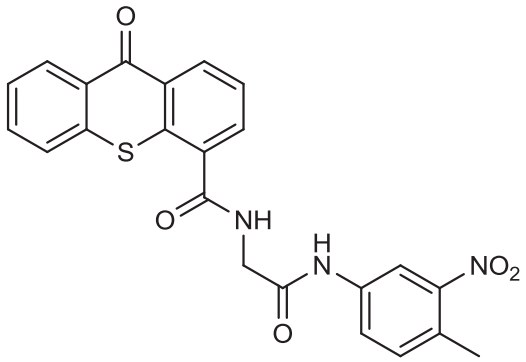
Abbildung 213: IR-Spektrum (KBr) von **56**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3462 & 3446 (-N-H-Valenz), 1732 (-C=O-Valenz), 1620 & 1579 (-N-H-Deformation), 1521 (-NO_2-Valenz), 1379 & 1342 (-C-N-Valenz), 1319 (-NO_2-Valenz), 1236 & 1224 (-C-O-C-Valenz), 1041 (-C-O-Valenz), 831 (=C-H-Deformation), 752 (-CH_2-Deformation), 729 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 250 °C)

m/z (%): 449 (17) $[M]^+$, 448 (67) [M], 226 (46) $[C_{13}H_8NO_2]^+$, 222 (13) $[C_{10}H_8NO_5]^+$,171 (99), 104 (35), 103 (23) $[C_3H_4NO_3]^+$, 45 (13) $[NO_2]^+$.

V43: *N*-{2-[(4-Methyl-3-nitrophenyl)amino]-2-oxoethyl}-9-oxo-9*H*-thioxanthon-4-carboxamid (57)



0.2 g (0.6 mmol) 2[(9-Oxo-9*H*-thioxanthen-4-yl)-carboxamido]essigsäure (**39**) und 0.1 g (0.6 mmol) 4-Methyl-2-nitroanilin (**15**) werden in Methanol gelöst. Anschließend werden 1.6 g T3P® (w = 50% in Ethylacetat) hinzugegeben. Die Lösung wird für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird zunächst mit 0.5 N Salzsäure und anschließend mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Nach Extraktion und Trocknung mittels Magnesiumsulfat der organischen Phase wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Produkt wird ein hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 0.2 g (0.5 mmol) 83 %

M ($C_{23}H_{17}N_3O_5S$) = 447.09 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 280 °C

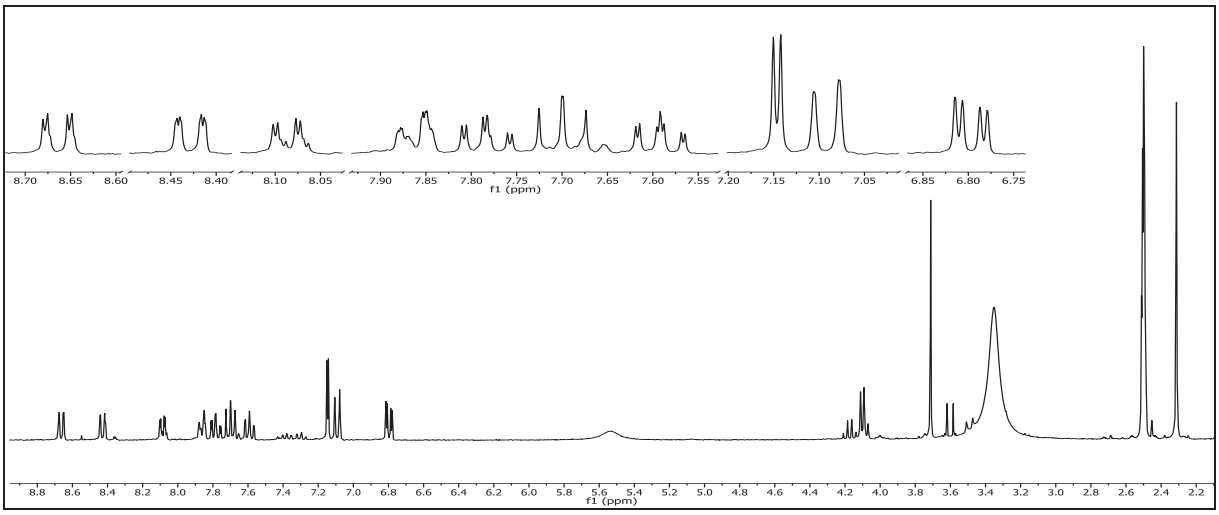
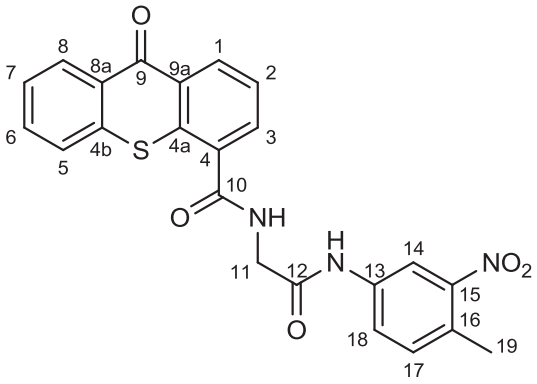


Abbildung 214: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **57**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.66 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3-H), 8.43 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 8-H), 8.08 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1-H), 7.86 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 5-H), 7.78 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.76 - 7.64 (m, 1H, 2-H), 7.59 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 7-H), 7.15 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 2.4 Hz, 14-H), 7.09 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 17-H), 6.80 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.4 Hz, 18-H), 3.71 (s, 2H, 11-H), 2.31 (s, 3H, 19-H) ppm.



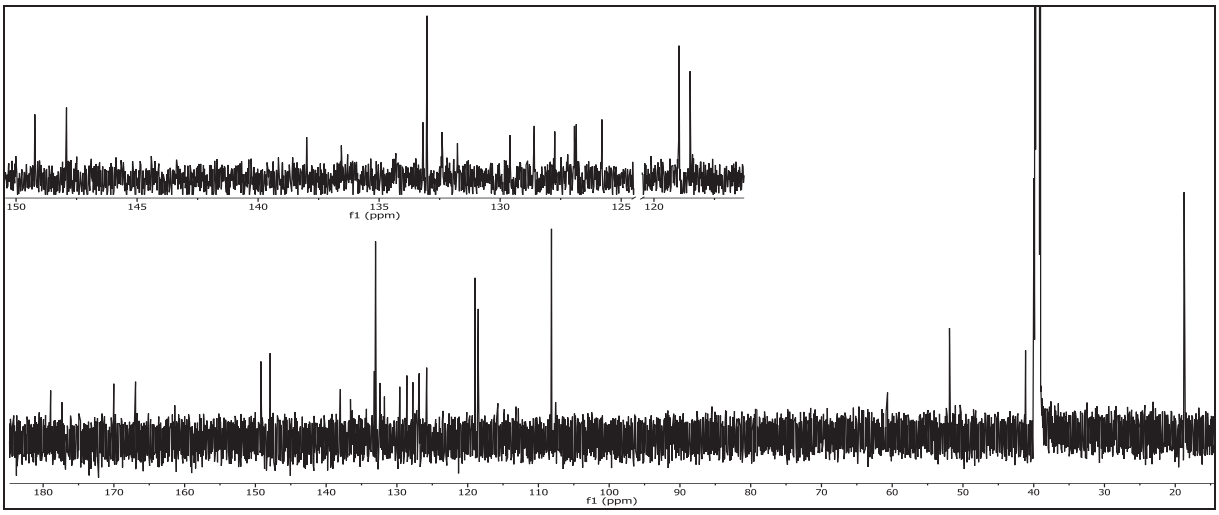


Abbildung 215: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **57**

13C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 178.94 (9-C), 170.01 (12-C), 166.94 (10-C), 149.22 (15-C), 147.92 (4-C), 137.99 (13-C), 136.62 (4b-C), 133.12 (3-C), 133.02 (1-C), 132.40 (6-C), 131.74 (4-C), 129.60 (17-C), 128.63 (8-C), 128.59 (8a-C), 127.74 (9a-C), 126.93 (16-C), 126.85 (18-C), 125.80 (2-C), 118.96 (7-C), 118.51 (5-C), 108.16 (14-C), 51.90 (11-C), 18.74 (19-C) ppm.

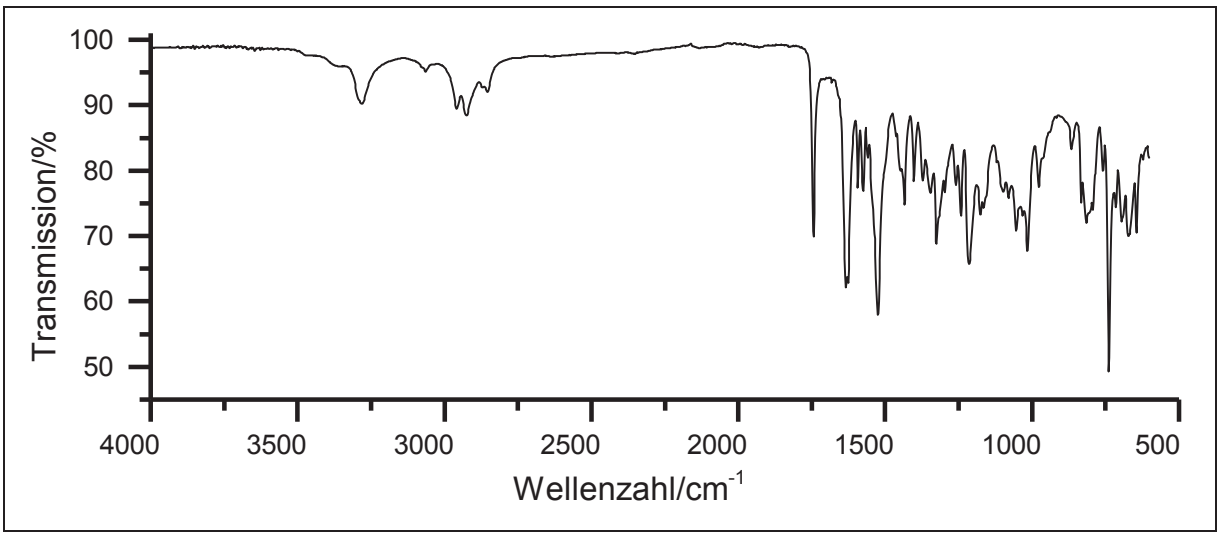


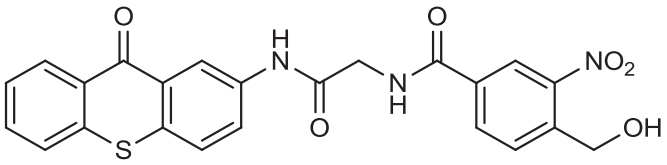
Abbildung 216: IR-Spektrum (KBr) von **57**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3281 (-N-H-Valenz), 2959 & 2926 (-CH_3-Valenz), 1744 (-C=O-Valenz), 1626 (-N-H-Deformation), 1574 (Ringschwingung), 1526 (-N-H-Deformation), 1435 (-CH_2-Deformation), 1325 & 1242 (-NO_2-Valenz), 1175 & 1165 (-C-N-Valenz), 1016 & 977 (=C-H-Deformation), 739, 673 & 644 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 313 (15), 312 (45), 310 (47), 281 (9), 279 (11), 274 (9), 263 (26), 262 (8), 261 (42), 228 (34), 227 (11), 226 (98), 213 (9), 211 (15), 197 (8), 196 (67), 194 (13), 193 (8), 192 (9), 180 (8), 179 (10), 178 (9), 166 (9), 165 (22), 164 (24), 152 (9), 151 (13), 150 (11), 138 (14), 137 (16), 136 (100), 135 (11), 125 (10), 124 (10), 123 (17), 122 (9), 121 (12), 119 (11), 110 (14), 109 (24), 108 (35), 107 (14), 101 (17), 100 (9), 95 (19), 94 (10), 93 (11), 92 (19), 86 (69), 83 (8), 82 (14), 80 (10), 79 (15), 78 (8), 77 (27), 72 (10), 69 (10), 65 (9), 64 (9), 63 (12), 58 (29), 53 (11), 51 (11), 44 (39), 42 (9).

V44: 4-Hydroxymethyl-3-nitro-*N*-{2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}-benzamid (58)



0.44 g (2.2 mmol) 2-[4-(Hydroxymethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (**49**) werden in 20 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 1.6 g (w = 50 % in Ethylacetat) T3P® hinzugefügt und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werden 0.50 g (2.2 mmol) 2-Amino-9*H*-thioxanthen-9-on (**29**) zu Lösung gegeben und für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird zunächst mit 0.5 N Salzsäure versetzt und dann mit Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.51 g (1.1 mmol) 52 %

$M(C_{23}H_{17}N_3O_6S) = 463.46$ g/mol

Zersetzungstemperatur: > 280 °C

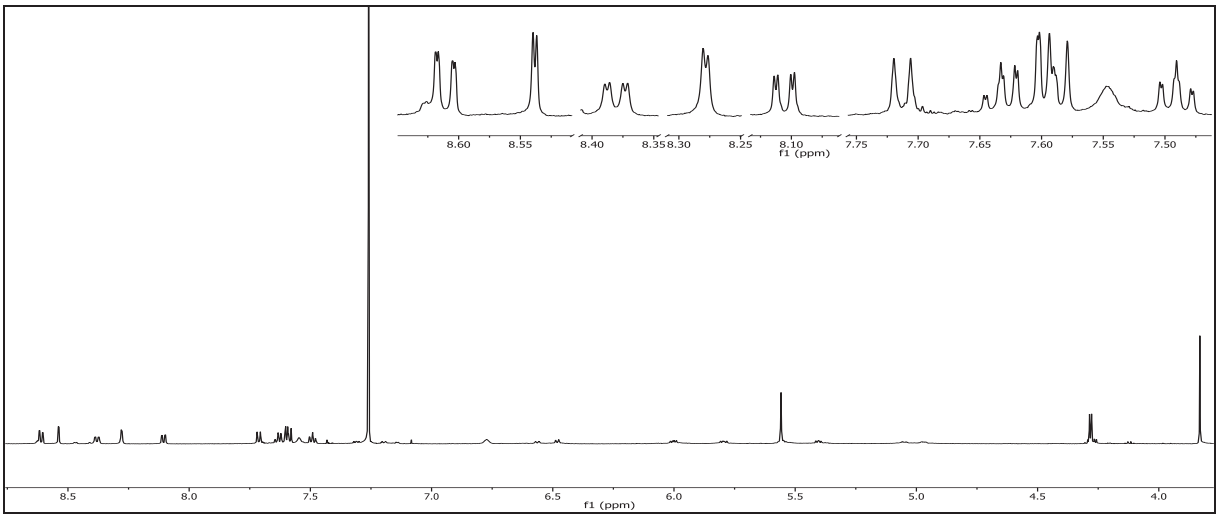
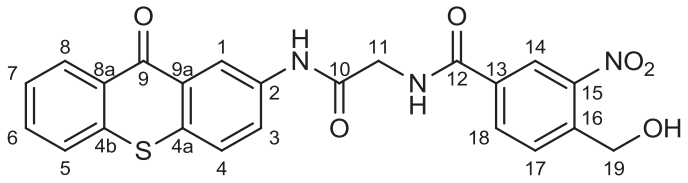


Abbildung 217: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **58**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.61 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 8-H), 8.54 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 14-H), 8.38 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.5 Hz, 3-H), 8.28 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 2.5 Hz, 1-H), 8.11 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 18-H), 7.71 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 17-H), 7.63 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.62 - 7.60 (m, 1H, 5-H), 7.59 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.7 Hz, 4-H), 7.55 (s, 1H, -N*H*), 7.49 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 7-H), 5.56 (s, 2H, 19-H), 3.83 (s, 2H, 11-H), 2.24 (s, 3H, 21-H) ppm.



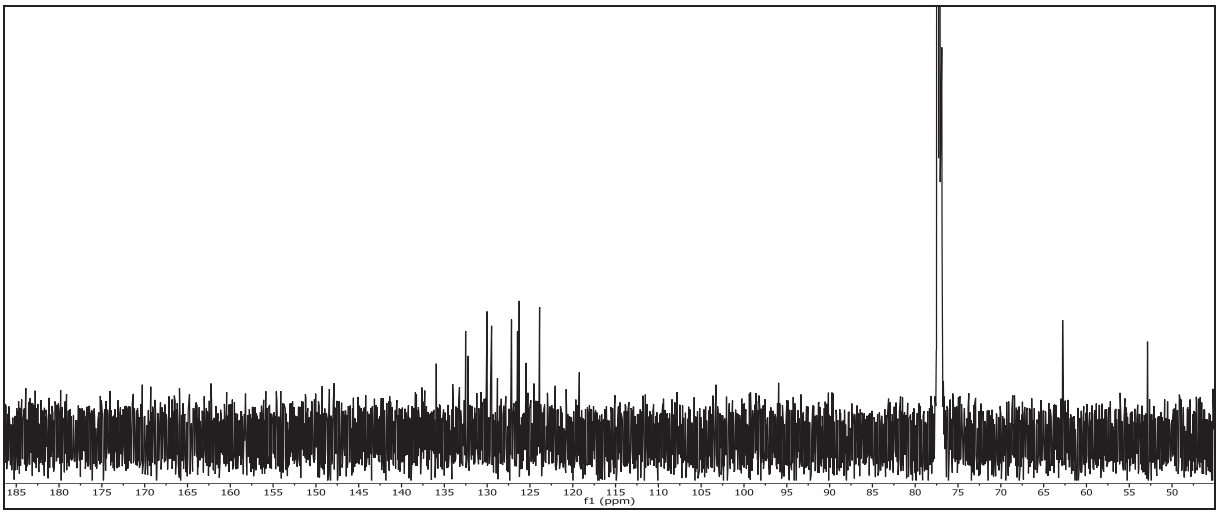


Abbildung 218: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **58**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.79 (9-C), 169.29 (10-C), 165.69 (12-C), 149.06 (15-C), 137:54 (2-C), 137.35 (4b-C), 137.02 (16-C), 136.00 (13-C), 133.79 (18-C), 133.11 (6-C), 132.43 (17-C), 132.20 (4a-C), 130.07 (5-C), 129.34 (7-C), 128.66 (8a-C), 127.02 (8-C), 126.34 (4-C), 125.34 (9a-C), 124.53 (13-C), 124.03 (14-C), 123.66 (1-C), 62.67 (11-C), 52.78 (19-C) ppm.

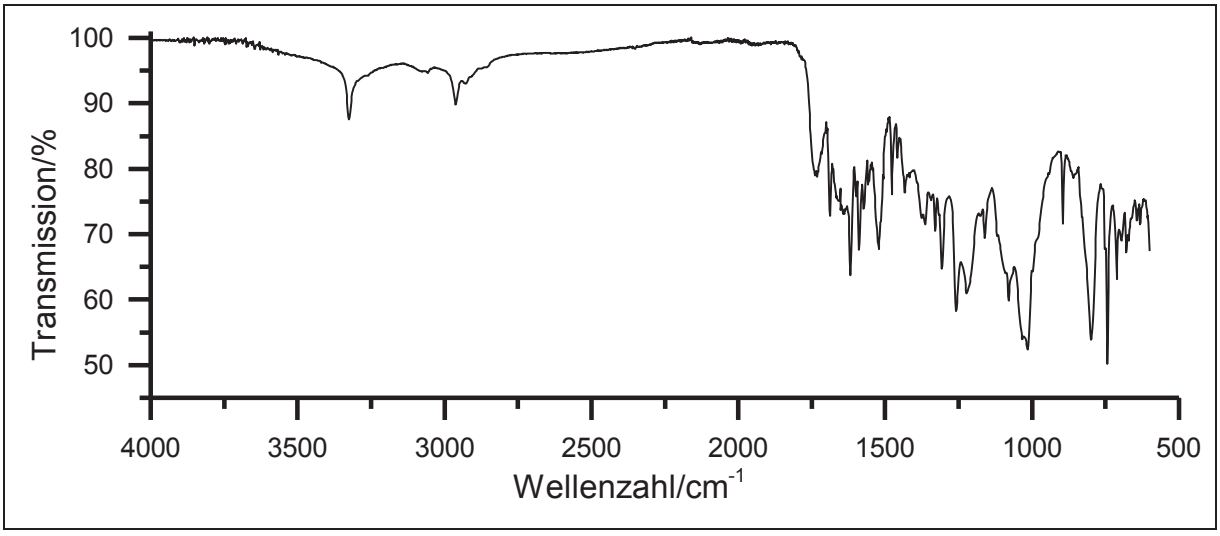


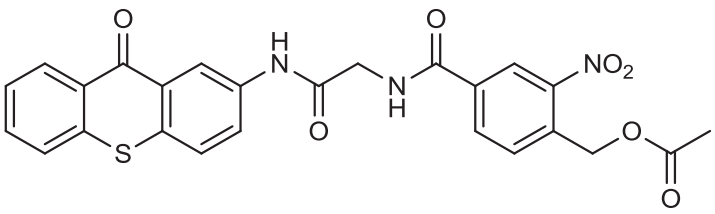
Abbildung 219: IR-Spektrum (KBr) von **58**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3352 (-O-H-Valenz), 2960 (-C-H-Valenz), 1687 (-C=O-Valenz), 1618 (-N-H-Deformation), 1307 (-NO_2-Valenz), 1259 (-C-N-Valenz), 1014 (-C-O-C-Valenz), 895, 801 & 744 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 50-300 °C)

m/z (%): 269 (86) $[C_{15}H_{11}NO_2S]^+$, 251 (9) $[C_{11}H_{11}N_2O_5]^+$, 227 (100) $[C_{13}H_{11}N_2O_5]^+$, 195 (13) $[C_{10}H_{12}NO_3]^+$, 43 (38) $[NO_2]^+$.

V45: 2-Nitro-4-{(2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}carbamoyl)benzyl-acetat (59)



1.1 g (2.2 mmol) 4-Hydroxymethyl-3-nitro-*N*-{2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}benzamid (**58**) und 0.13 g (1.1 mmol) DMAP werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden portionsweise 0.90 ml (10 mmol) Essigsäureanhydrid hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung zunächst für 30 min bei 0 °C und dann für 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird zunächst mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen und daraufhin über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt in Form eines hellbraunen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.76 g (1.5 mmol) 68 %

$M(C_{25}H_{19}N_3O_7S)$ = 505.50 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 280 °C

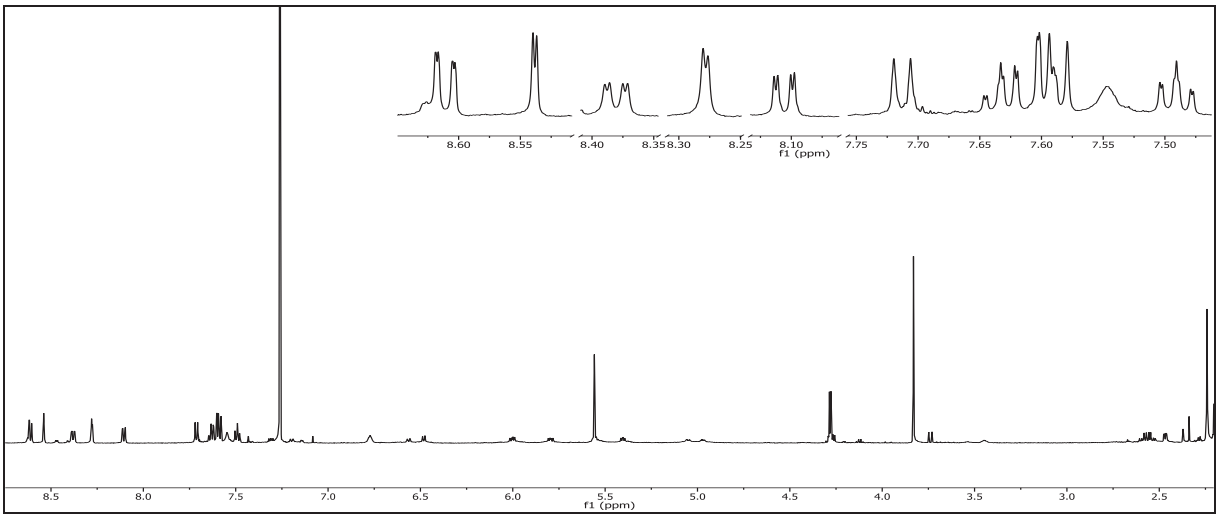
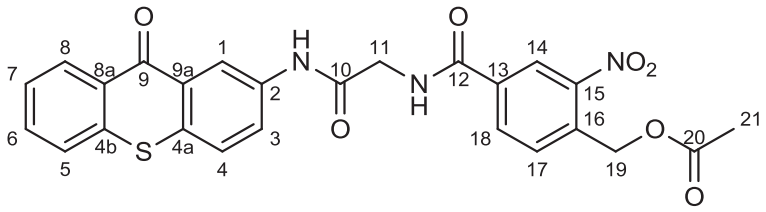


Abbildung 220: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **59**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.61 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 8-H), 8.54 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 14-H), 8.38 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.5 Hz, 3-H), 8.28 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 2.5 Hz, 1-H), 8.11 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 18-H), 7.71 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 17-H), 7.63 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 6-H), 7.62 - 7.60 (m, 1H, 5-H), 7.59 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.7 Hz, 4-H), 7.55 (s, 1H, -N*H*), 7.49 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 7-H), 5.56 (s, 2H, 19-H), 3.83 (s, 2H, 11-H), 2.24 (s, 3H, 21-H) ppm.



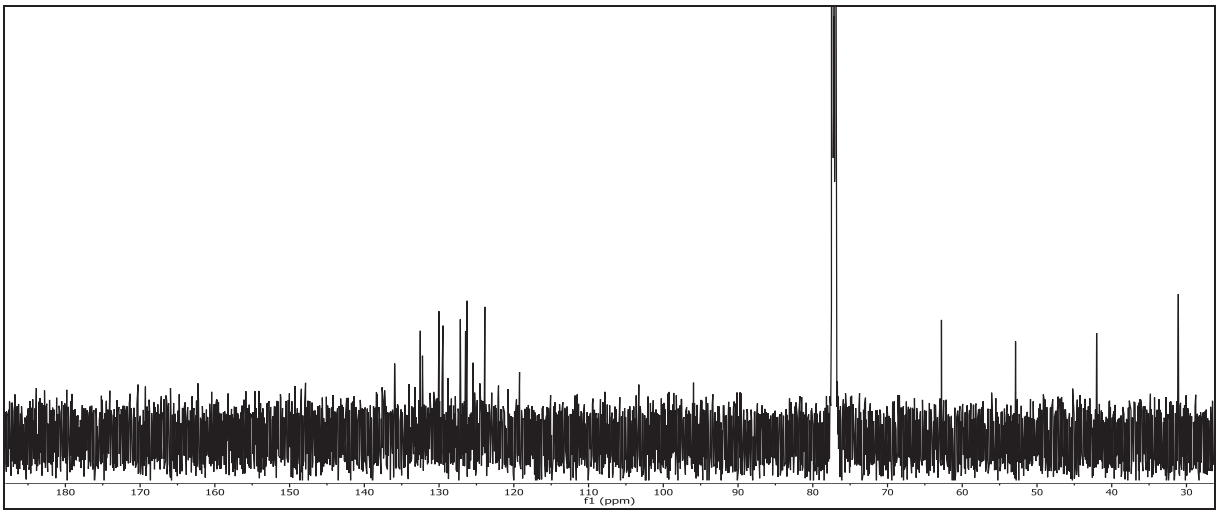


Abbildung 221: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **59**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.79 (9-C), 170.02 (20-C), 169.29 (10-C), 165.69 (12-C), 149.06 (15-C), 137:54 (2-C), 137.35 (4b-C), 137.02 (16-C), 136.00 (13-C), 133.79 (18-C), 133.11 (6-C), 132.43 (17-C), 132.20 (4a-C), 130.07 (5-C), 129.34 (7-C), 128.66 (8a-C), 127.02 (8-C), 126.34 (4-C), 125.34 (9a-C), 124.53 (13-C), 124.03 (14-C), 123.66 (1-C), 62.67 (11-C), 41.90 (19-C), 30.96 (21-C) ppm.

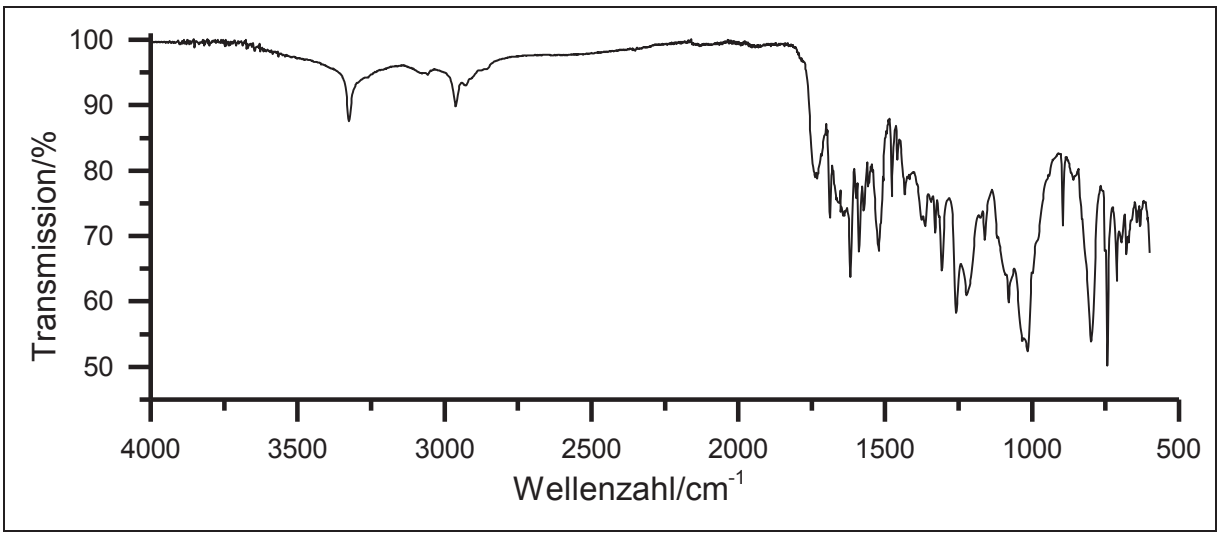


Abbildung 222: IR-Spektrum (KBr) von **59**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3325 (-N-H-Valenz), 2960 (-C-H-Valenz), 1687 (-C=O-Valenz), 1618 (-N-H-Deformation), 1307 (-NO_2-Valenz), 1259 (-C-N-Valenz), 1014 (-C-O-C-Valenz), 895, 801 & 744 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Das Massenspektrum zeigt nur einzelne Fragmente der Zielverbindung.

Massenspektrum (EI, Pt.: 50-300 °C)

m/z (%): 269 (86) $[C_{15}H_{11}NO_2S]^+$, 251 (9) $[C_{11}H_{11}N_2O_5]^+$, 227 (100) $[C_{13}H_{11}N_2O_5]^+$, 195 (13) $[C_{10}H_{12}NO_3]^+$, 43 (38) $[NO_2]^+$.

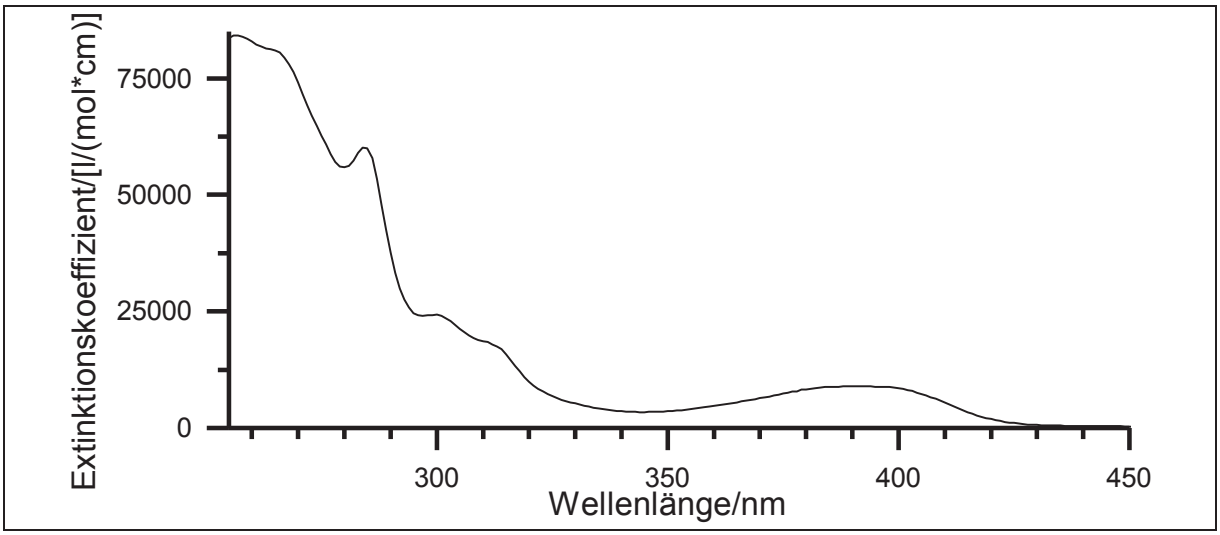
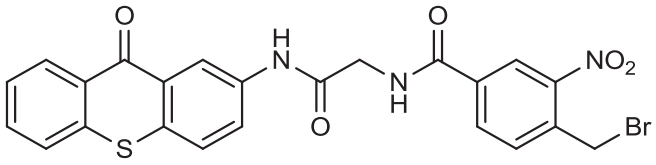


Abbildung 223: UV/Vis-Spektrum von **59**

UV/Vis (Acetonitril): λ_{max} (ε_{max}/[l/(mol*cm]) = 257 (84202), 284 (60156), 300 (24328), 394 (8928) nm.

V46: 4-Brommethyl-3-nitro-*N*-{2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}-benzamid (60)



0.05 mg (0.2 mmol) 2-[4-(Brommethyl)-3-nitrobenzamido]essigsäure (**53**) und 0.04 mg (0.2 mmol) 2-Aminothioxanthon (**29**) werden in Methanol gelöst. Anschließend werden 1.6 g T3P® (w=50% in Ethylacetat) hinzugegeben. Die Lösung wird für 30 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird daraufhin mit 20 ml Ethylacetat versetzt und zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Als Produkt wird ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 78 mg (15 mmol) 75 %

$M(C_{23}H_{16}BrN_3O_5S)$ = 526.36 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 280 °C

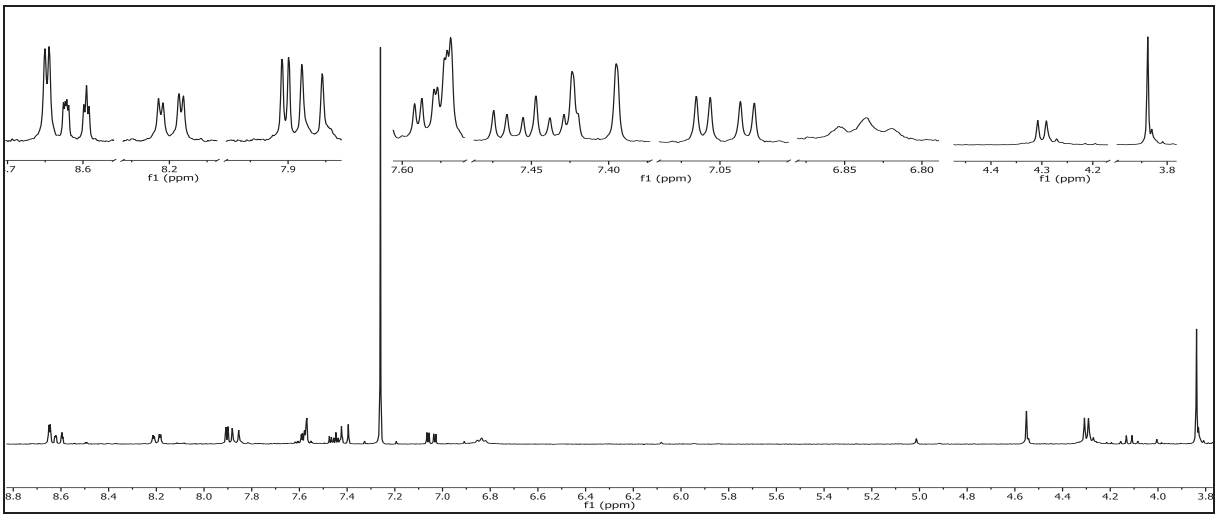
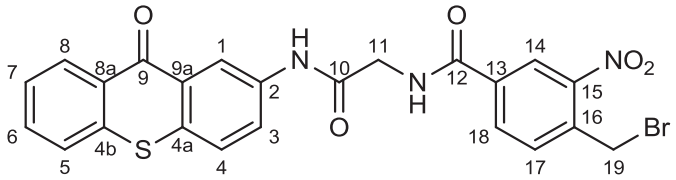


Abbildung 224: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **60**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 8.65 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 14-H), 8.63 - 8.59 (m, 1H, 6-H), 8.20 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 18-H), 7.90 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 17-H), 7.87 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, 4-H), 7.58 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 3-H), 7.58 - 7.55 (m, 1H, 8-H), 7.48 - 7.43 (m, 1H, 7-H), 7.41 (d, 1H, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1-H), 7.05 (dd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 5-H), 6.84 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 5.4 Hz, -N*H*), 4.30 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 5.4 Hz, 11-H), 3.84 (s, 2H, 19-H) ppm.



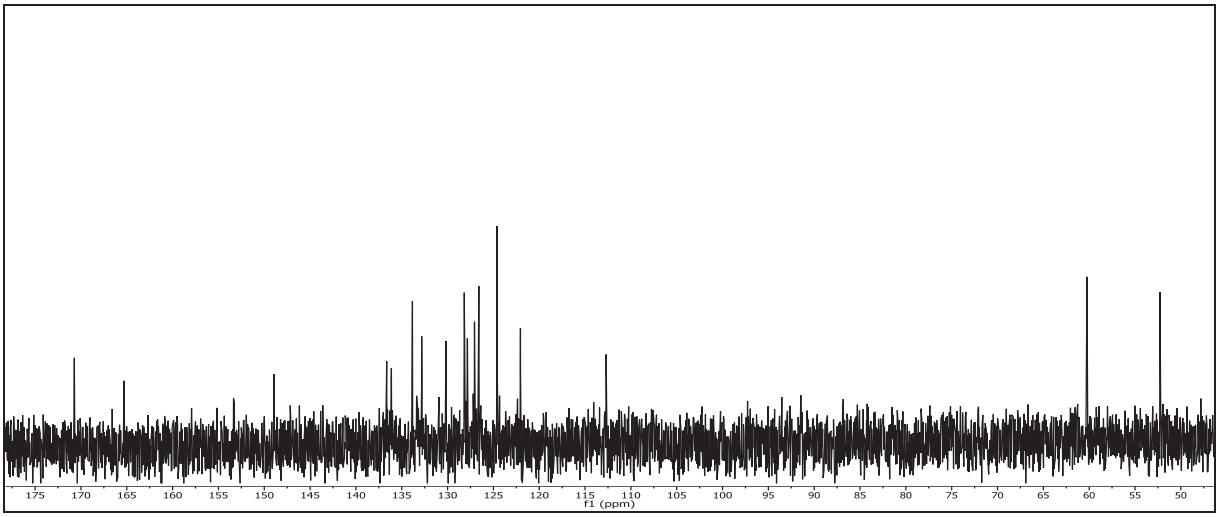


Abbildung 225: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, Aceton-d$_4$) von **60**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, Aceton-d$_4$): δ = 170.72 (9-C), 166.59 (10-C), 165.31 (12-C), 148.94 (15-C), 136:64 (2-C), 136.13 (4b-C & 16-C), 133.83 (13-C), 132.82 (18-C), 130.18 (6-C & 17-C), 128.18 (4a-C), 127.84 (5-C & 7-C), 127.06 (8a-C & 8-C), 126.59 (4-C & 9a-C), 124.60 (13-C), 122.05 (14-C), 112.70 (1-C), 60.24 (11-C), 52.27 (19-C) ppm.

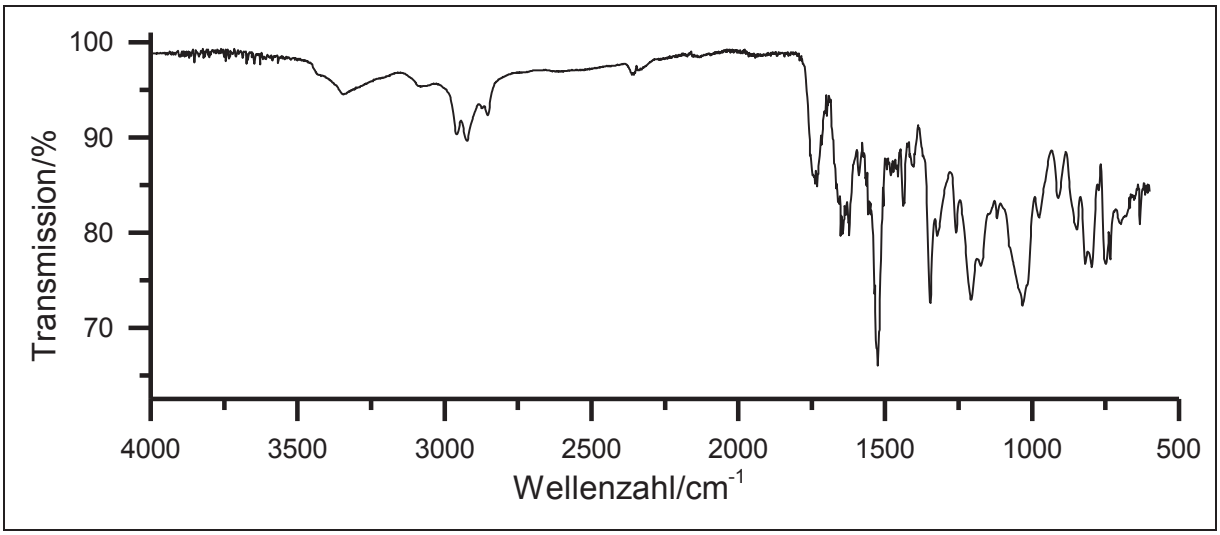


Abbildung 226: IR-Spektrum (KBr) von **60**

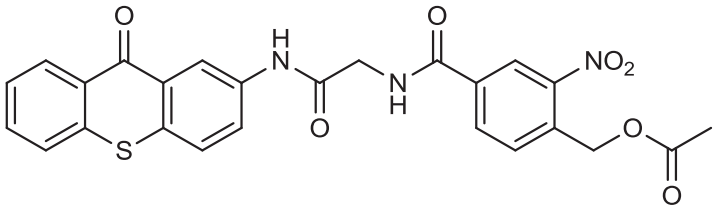
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3342 (-N-H-Valenz), 2959 & 2924 (-CH-Valenz), 2852 (-CH_2-Valenz), 1737 & 1732 (-C=O-Valenz), 1645 & 1622 (-N-H-Deformation), 1525 & 1346 (-NO_2-Valenz), 1207 & 1031 (-C-N-Valenz), 810 & 796 (-C-Br-Valenz), 748 & 732 (-C-S-Valenz) cm^{-1}.

Das Massenspektrum zeigt nur einzelne Fragmente des Bichromophorsystems:

Massenspektrum (EI, Pt.: 130 °C)

m/z (%): 229 (5), 228 (15), 227 (100) $[C_{13}H_8NOS]^+$, 200 (9), 199 (57) $[C_6H_6BrO]^+$, 198 (7) $[C_6H_6BrO]^+$, 195 (23), 172 (10), 171 (22), 167 (6), 139 (7), 137 (6), 127 (5), 124 (12), 114 (6), 110 (29), 99 (8), 96 (13), 94 (8), 85 (5), 80 (17) $[Br]^+$, 79 (9) $[Br]^+$, 69 (5), 43 (7), 41 (5).

V47: 2-Nitro-4-({2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}carbamoyl)benzylacetat (59)



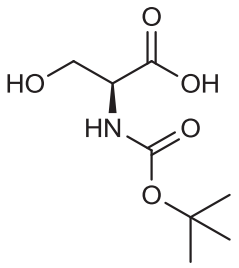
0.5 g (0.9 mmol) 4-Brommethyl-3-nitro-*N*-{2-oxo-2-[(9-oxo-9*H*-thioxanthen-2-yl)amino]ethyl}-benzamid (**60**) werden mit 0.2 g (2 mmol) Kaliumacetat in 10 ml Ethanol gelöst und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.4 g (0.7 mmol) 82 %

$M(C_{25}H_{19}N_3O_7S) = 505.50$ g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V45** identisch.

V48: *N*-BOC-L-Serin (61)



2.0 g (19 mmol) L-Serin (**60**) werden in einer Lösung von 20 ml *tert*-Butanol, 50 ml Wasser und 1.5 g (38 mmol) Natriumhydroxid gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 4.1 g (19 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat (**35**) werden langsam hinzugegeben. Anschließend wird die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Daraufhin wird mit 5%iger Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.2 g (1.0 mmol) 5 %

M ($C_8H_{15}NO_5$) = 205.21 g/mol

Schmelzpunkt: 52 °C Lit.[109]: 45 – 47 °C

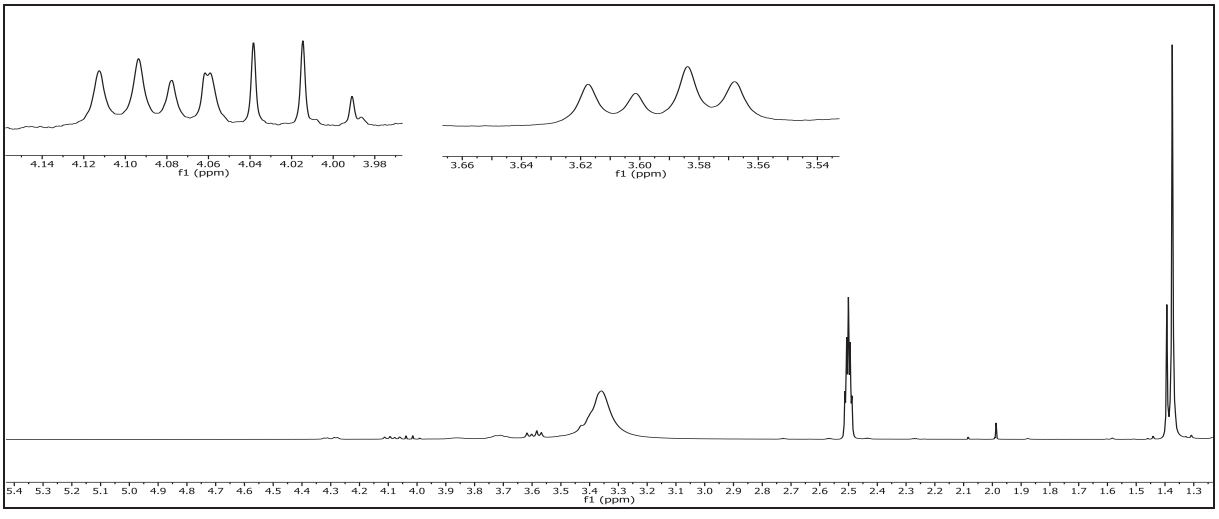
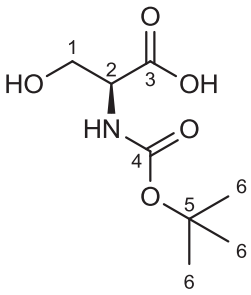


Abbildung 227: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **61**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.09 (dd, 1H, $^2J_{HH}$ = 10.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 1a-H), 4.01 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 2-H) 3.59 (dd, 1H, $^2J_{HH}$ = 10.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 1b-H) 1.39 (s, 1H, -OH), 1.37 (s, 9H, 6-H) ppm



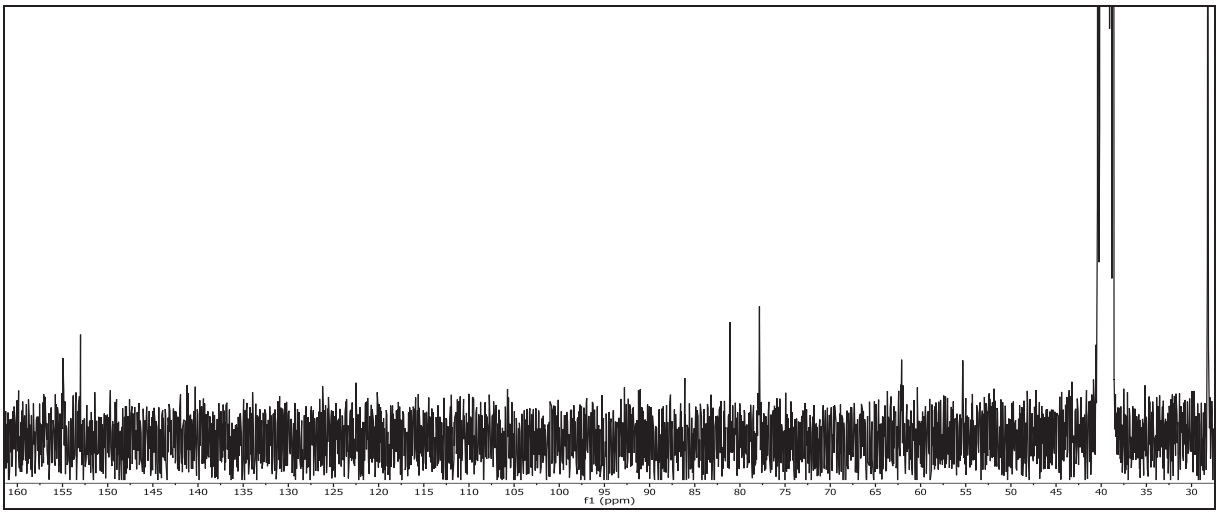


Abbildung 228: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **61**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 154.96 (3-C), 153.00 (4-C), 81.09 (5-C), 77.84 (1-C), 62.09 (2-C), 28.21 (6-C) ppm.

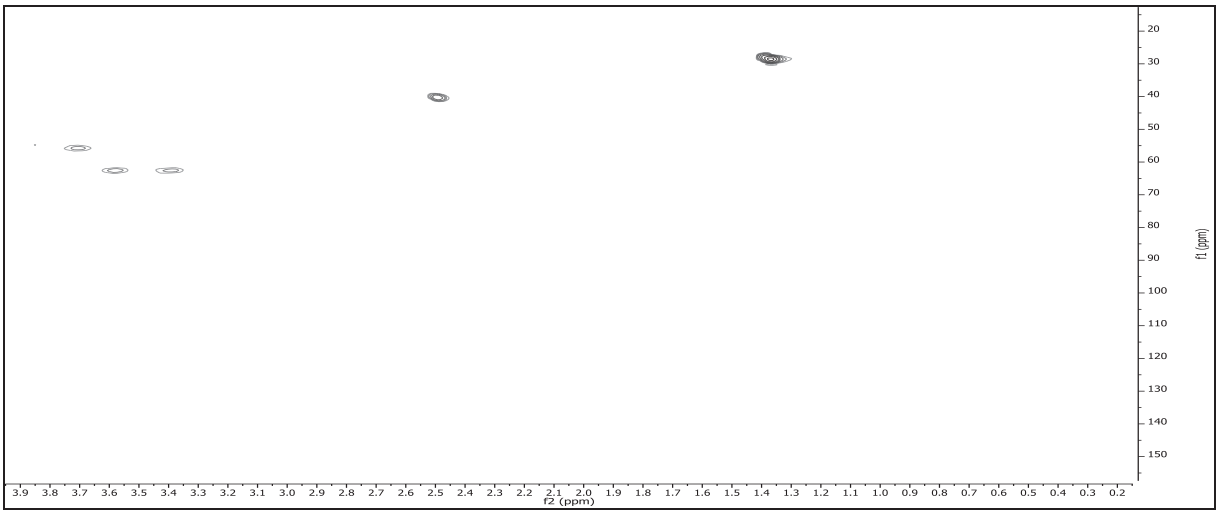


Abbildung 229: HSQC-Spektrum (DMSO-d_6) von **61**

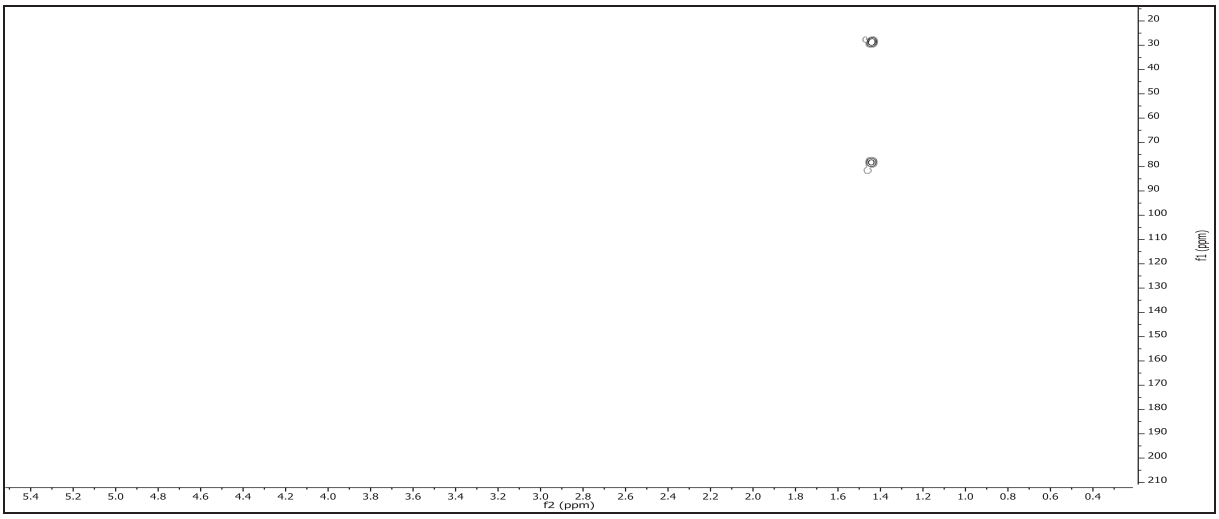


Abbildung 230: HMBC-Spektrum (DMSO-d_6) von **61**

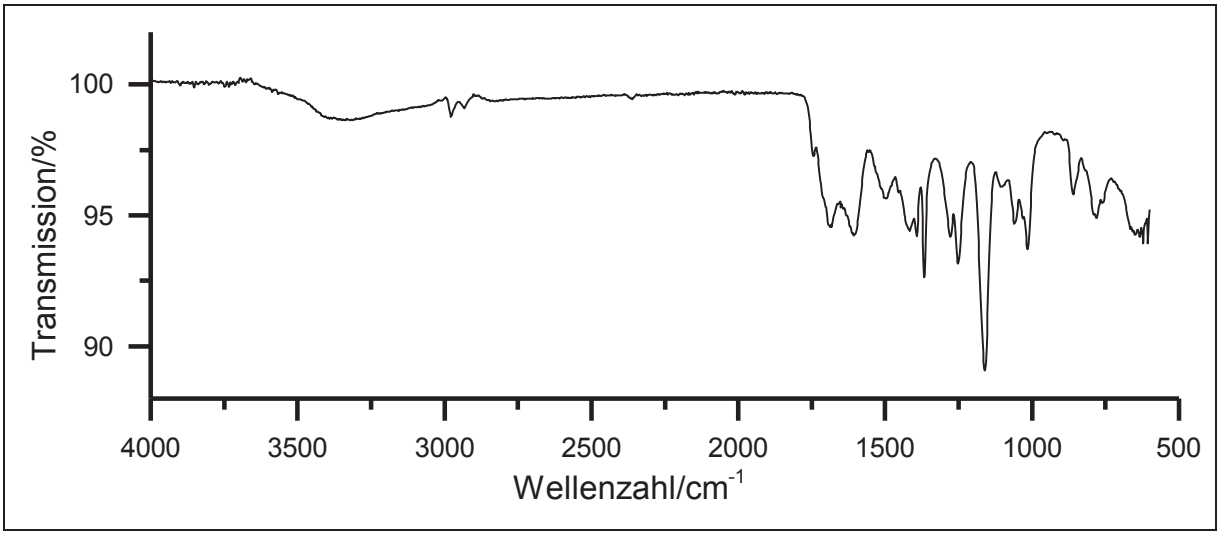


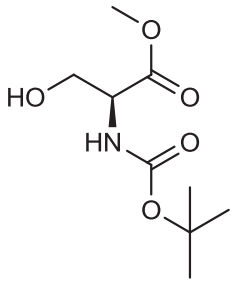
Abbildung 231: IR-Spektrum (KBr) von **61**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3314 (-N-H-Valenz), 2978 & 2931 (-O-H-Valenz), 1682 (-C=O-Valenz), 1606 (-NH-Deformation), 1367 (-CH_3-Valenz), 1252 & 1161 (-C-N-Valenz), 1061 & 1015 (-C-O-C-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 100 °C)

m/z (%): 205 (5), 119 (25), 104 (12), 101 (7), 87 (9), 60 (15), 59 (36), 57 (100), 56 (31).

V49-1: *O*-Methyl-*N*-BOC-L-serinat (62)



1 g (5 mmol) BOC-Serin (**61**) werden in 20 ml DMF auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0.70 g (5.1 mmol) Kaliumcarbonat wird die Lösung für weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin werden 1.4 g (0.4 ml; 10 mmol) Iodmethan (**63**) hinzugegeben. Die Lösung wird für 30 min bei 0 °C gerührt und für eine weitere Stunde bei RT. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 1.2 g (6.4 mmol) 60 %

M ($C_9H_{17}NO_5$) = 219.23 g/mol

Schmelzpunkt: 32 °C Lit.[110]: 33 – 35 °C

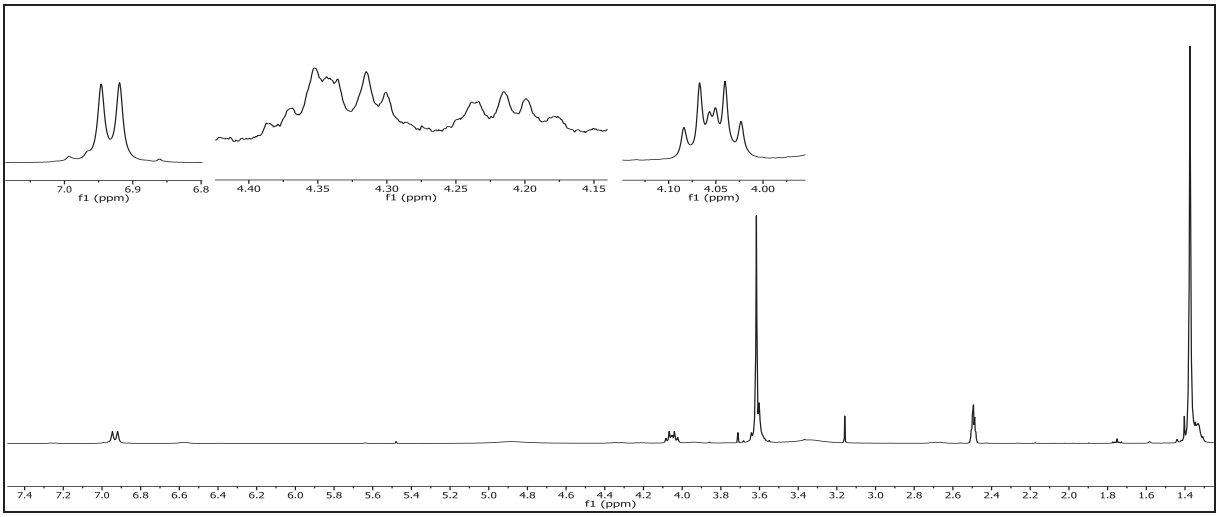
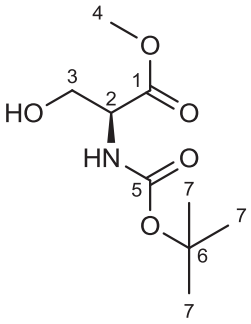


Abbildung 232: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **62**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.93 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, -N*H*), 4.40 - 4.27 (m, 1H, 3a-H), 4.25 - 4.17 (m, 1H, 3b-H), 4.05 (dt, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.0 Hz, $^3J_{HH}$= 5.0 Hz, 2-H), 3.62 (s, 3H, 4-H), 1.37 (s, 9H, 7-H) ppm.



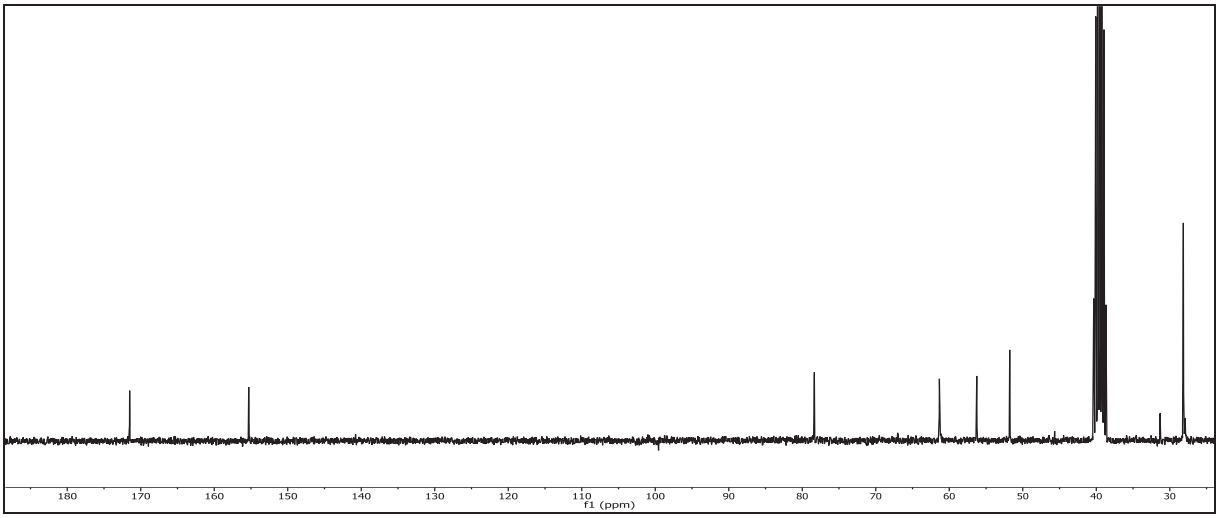


Abbildung 233: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **62**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 171.51 (1-C), 153.31 (5-C), 78.35 (6-C), 61.34 (3-C), 56.26 (2-C), 51.78 (4-C), 28.15 (7-C) ppm.

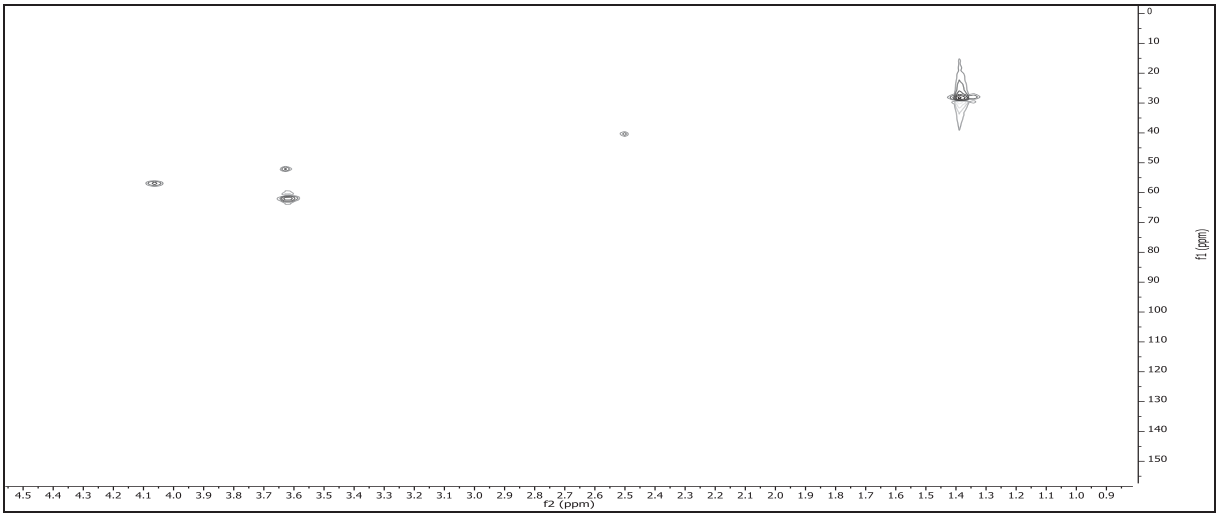


Abbildung 234: HSQC-Spektrum (DMSO-d_6) von **62**

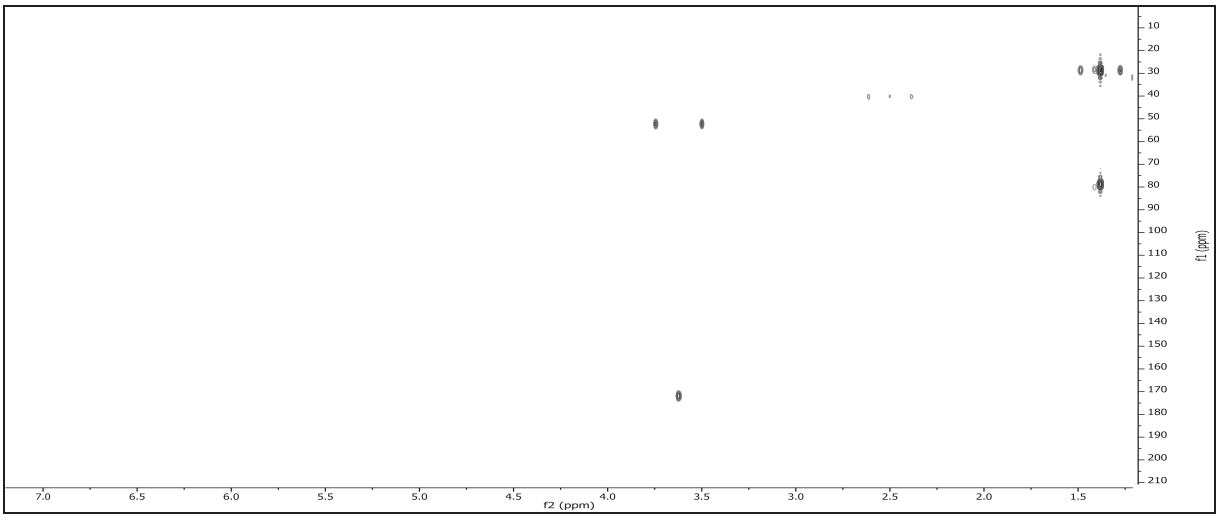


Abbildung 235: HMBC-Spektrum (DMSO-d_6) von **62**

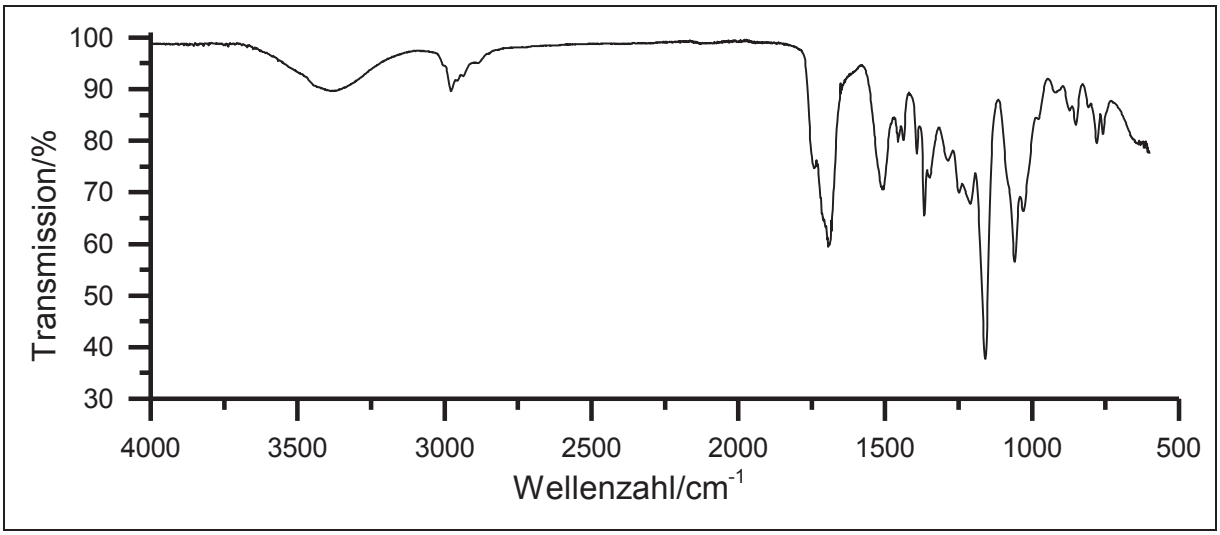


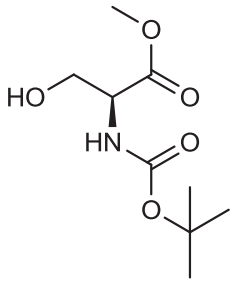
Abbildung 236: IR-Spektrum (KBr) von **62**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3369 & 2987 (-O-H-Valenz), 1693 & 1681 (-C=O-Valenz), 1516 (-N-H-Deformation), 1456 & 1436 (-CH_3- & -CH_2-Deformation), 1367 (-C-N-Valenz), 1159, 1058 & 1029 (-C=O-Valenz), 779 & 759 (-CH_2-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 30 °C)

m/z (%): 219 (8) $[M]^+$, 160 (11) $[C_7H_{14}NO_3]^+$, 133 (31), 101 (14) $[C_5H_9O_2]^+$, 59 (21) $[C_2H_3O_2]^+$, 57 (100) $[C_2H_3O_2]^{2+}$, 44 (22) $[CO^2]^+$.

V49-2: *O*-Methyl-*N*-BOC-L-serinat (62)



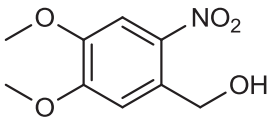
2.1 g (10 mmol) L-Methyl-serinat (**64**) werden in 20 ml THF gelöst. Anschließend werden bei 0 °C 4.1 ml Triethylamin und daraufhin 2.4 g (11 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat (**35**) hinzugefügt. Die Lösung wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht weitergerührt. Am folgenden Tag wird die Lösung für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wird auf eine Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 1.2 g (6.3 mmol) 60 %

M ($C_9H_{17}NO_5$) = 219.23 g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V49-1** identisch.

V50: 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (71)



8.4 g (50 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) werden in 10 ml Wasser suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 11 ml einer 65%igen Salpetersäure so hinzugetropft, dass die Innentemperatur 0 °C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die braune Lösung wird daraufhin auf 100 ml Eiswasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in eine 200 ml Hexan/Ethylacetat-Mischung (2:1) überführt, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Nach Lagerung bei 4 °C für 48 h fällt weiterer Feststoff aus. Der Feststoff wird über einen Büchnertrichter abgesaugt und bei 10^{-3} mbar im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.1 g (24 mmol) 48 %

M ($C_9H_{11}NO_5$) = 213.19 g/mol

Schmelzpunkt: 144 °C Lit.[111]: 142 °C

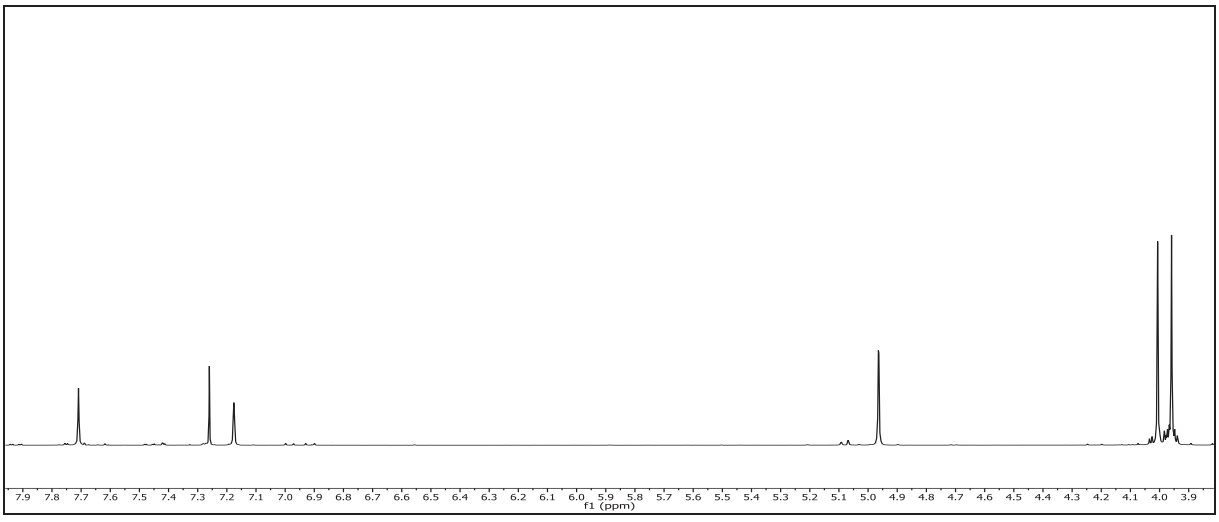
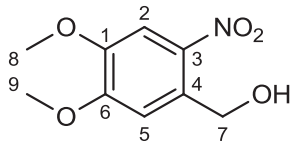


Abbildung 237: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **71**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (s, 1H, 2-H), 7.18 (s, 1H, 5-H), 4.96 (s, 2H, 7-H), 4.01 (s, 3H, 8-H), 3.96 (s, 3H, 9-H) ppm.



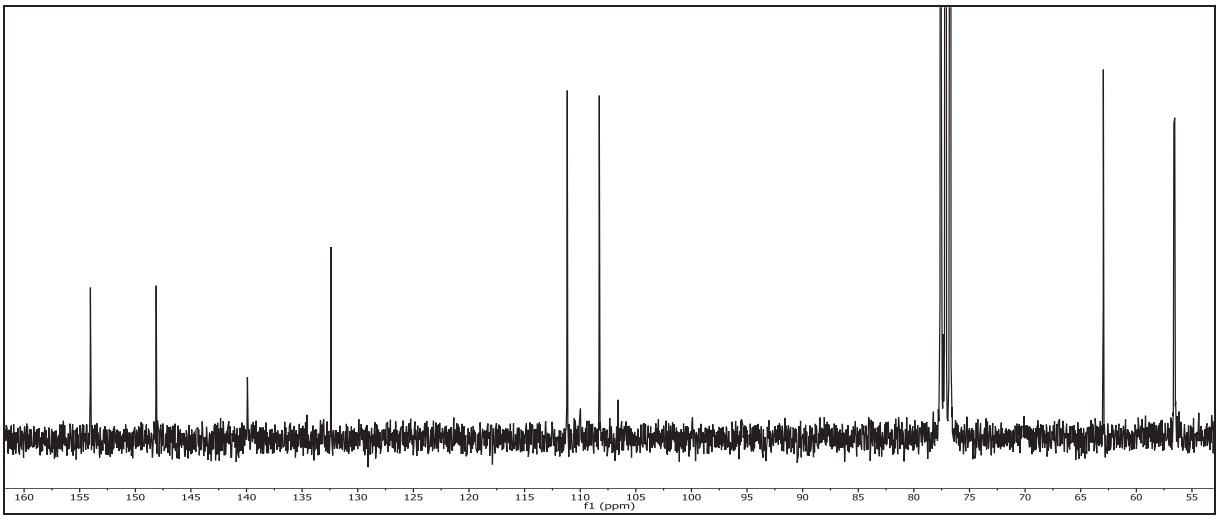


Abbildung 238: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **71**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.04 (6-C), 148.12 (1-C), 139.92 (3-C), 132.40 (4-C), 111.16 (2-C), 108.28 (5-C), 62.96 (7-C), 56.58 (8-C & 9-C) ppm.

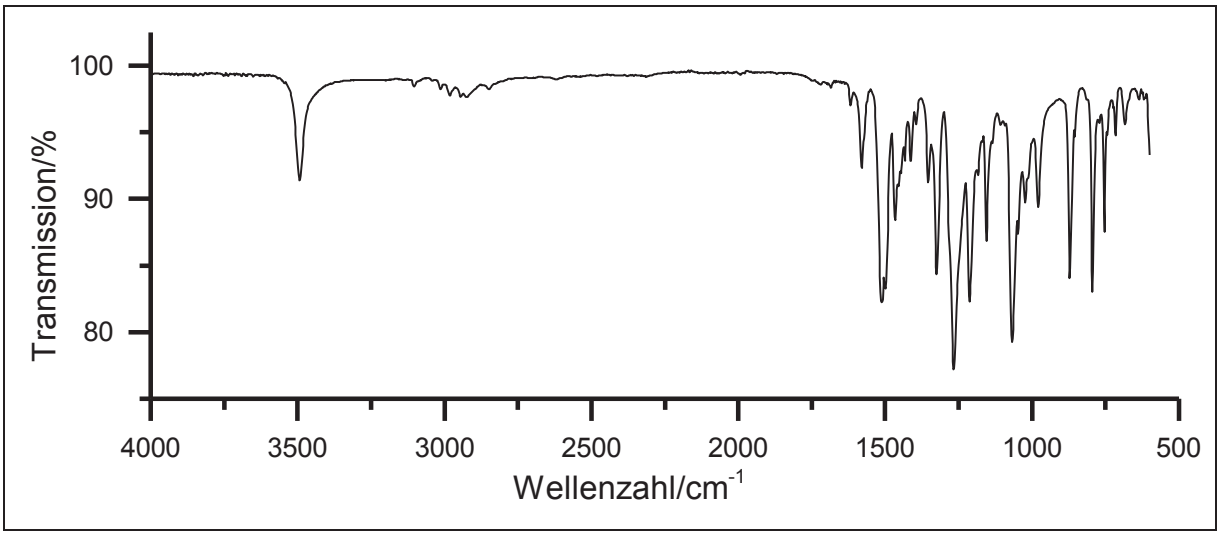


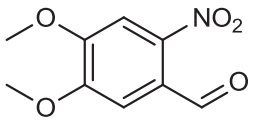
Abbildung 239: IR-Spektrum (KBr) von **71**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3493 (-O-H-Valenz), 1512 (-NO_2-Valenz), 1498 (Ringschwingung), 1325 & 1267 (-NO_2-Valenz), 1213, 1155 & 1069 (-C-O-C-Valenz), 754 (-CH_2-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 75 °C)

m/z (%): 213 (19) $[M]^+$, 183 (15), 168 (16), 167 (5), 166 (17), 165 (24), 163 (8), 153 (8), 152 (7), 151 (16), 150 (7), 138 (9), 137 (19), 136 (100), 125 (18), 124 (11), 123 (7), 122 (7), 121 (7), 110 (8), 109 (22), 108 (17), 107 (9), 95 (20), 94 (11), 93 (9), 92 (10), 81 (6), 80 (8), 79 (17), 77 (24), 69 (6), 66 (7), 65 (9), 63 (6), 53 (14), 52 (6), 51 (11), 50 (87), 44 (7), 40 (17).

V51: 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (72)



5.0 g (30 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**73**) wird portionsweise so zu 35 ml 65%iger Salpetersäure gegeben, so dass die Innentemperatur nicht über 25 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung bei 25 °C für 10 min weitergerührt. Anschließend wird die Lösung auf 300 ml Eiswasser gegeben. Es fällt ein gelber Feststoff aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Anschließend wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.8 g (18 mmol) 60 %

M ($C_9H_9NO_5$) = 211.17 g/mol

Schmelzpunkt: 132 °C Lit.[78]: 128 – 130 °C

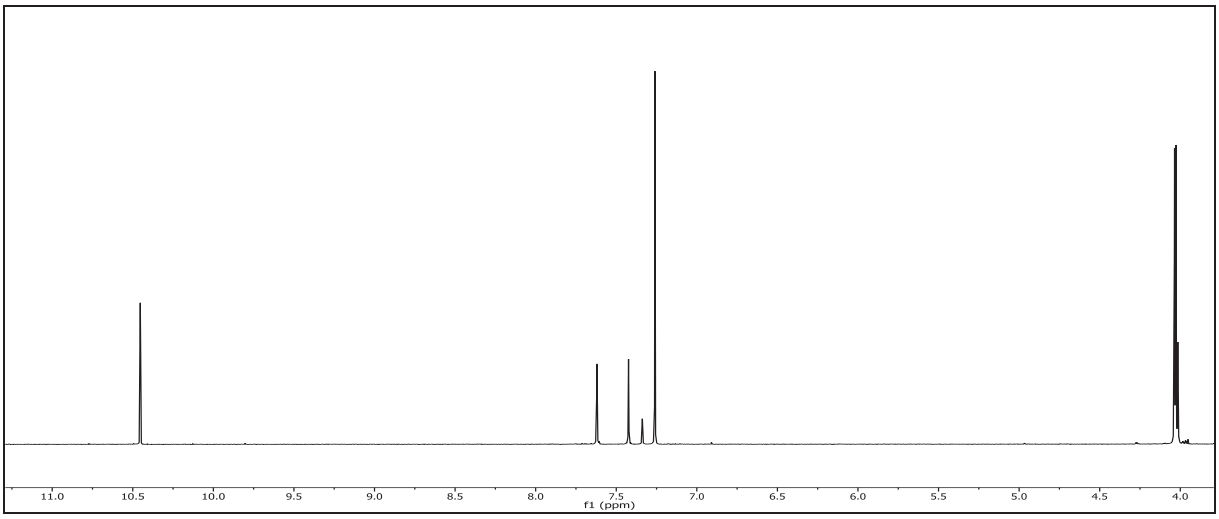
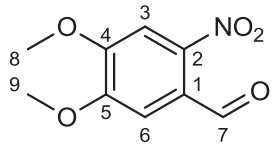


Abbildung 240: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **72**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.45 (s, 1H, 7-H), 7.62 (s, 1H, 3-H), 7.42 (s, 1H, 6-H), 4.04 (s, 3H, 8-H), 4.03 (s, 3H, 9-H) ppm.



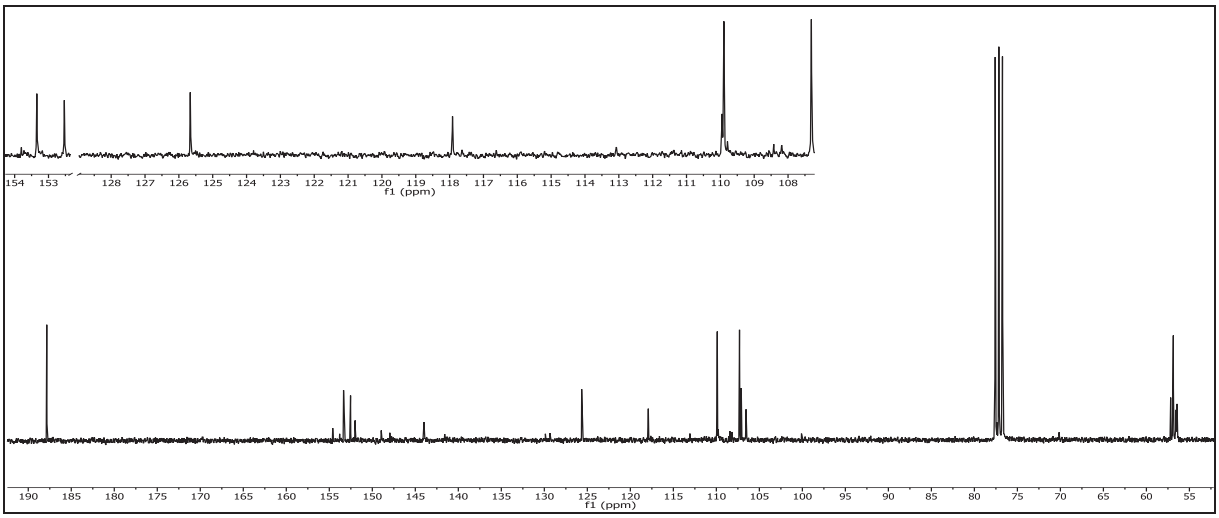


Abbildung 241: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **72**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 187.87 (7-C), 153.35 (6-C), 152.53 (1-C), 125.66 (3-C), 117.91 (4-C), 109.90 (5-C), 107.31 (2-C), 56.90 (8-C & 9-C) ppm.

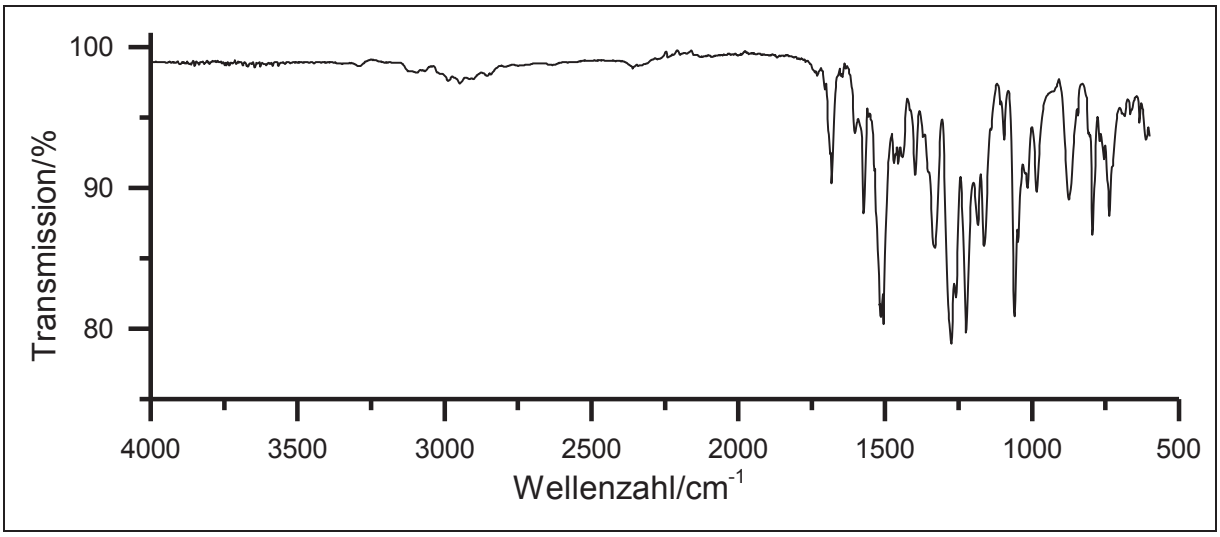


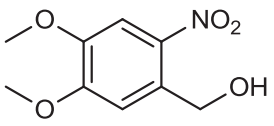
Abbildung 242: IR-Spektrum (KBr) von **72**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1681 (-C=O-Valenz), 1573, 1514 & 1331 (-NO_2-Valenz), 1506 (Ringschwingung), 1274, 1259 & 1224 (-C-O-C-Valenz), 736 (-CH_3-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 80 °C)

m/z (%): 228 (28), 211 (29), 183 (21), 182 (10), 181 (100), 167 (15), 165 (7), 164 (18), 153 (11), 150 (9), 140 (8), 138 (38), 137 (42), 136 (70), 135 (12), 126 (6), 125 (84), 123 (11), 122 (6), 121 (23), 110 (46), 109 (9), 108 (11), 107 (19), 95 (24), 94 (7), 93 (24), 92 (9), 82 (11), 81 (6), 80 (7), 79 (28), 78 (8), 77 (16), 75 (8), 74 (5), 69 (15), 66 (7), 45 (6), 63 (8), 62 (7), 59 (5), 53 (11), 52 (5), 51 (21), 50 (16), 40 (17), 39 (8).

V52: Alternativsynthese zu 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (71)



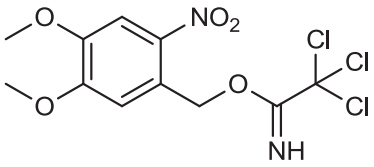
10 g (47 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**72**) werden in 200 ml Methanol gelöst und 900 mg (23.8 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt. Die Lösung wird für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zunächst mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird das Rohprodukt aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 7.8 g (37 mmol) 78 %

M ($C_9H_{11}NO_5$) = 213.19 g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V50** identisch.

V53: (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)-2,2,2-trichloracetimidat (75)



Unter Lichtausschluss und unter Argonatmosphäre werden 1.0 g (5.0 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**) in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 5.0 g (36 mmol) Kaliumcarbonat p.a., 1.5 ml (3.5 mmol) Trichloracetonitril (**74**) und 3.0 ml (7.0 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 300 ml Dichlormethan zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wird mit 0.5 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Als Produkt wird ein hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.7 g (4.7 mmol) 94 %

M ($C_{11}H_{11}Cl_3N_2O_5$) = 357.57 g/mol

Schmelzpunkt: 118 °C Lit.[29]: 116 °C

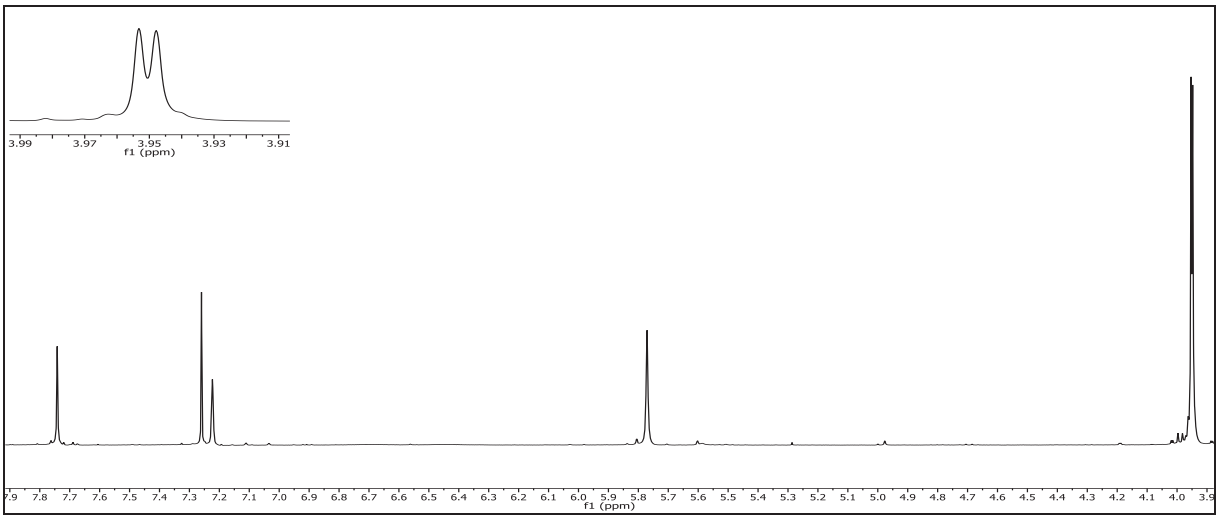
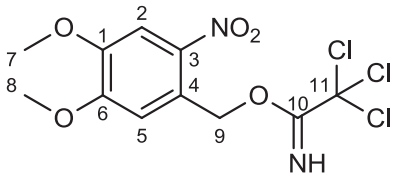


Abbildung 243: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **75**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.74 (s, 1H, 2-H), 7.22 (s, 1H, 5-H), 5.77 (s, 2H, 9-H), 3.96 (s, 3H, 7-H), 3.94 (2, 3H, 8-H) ppm.



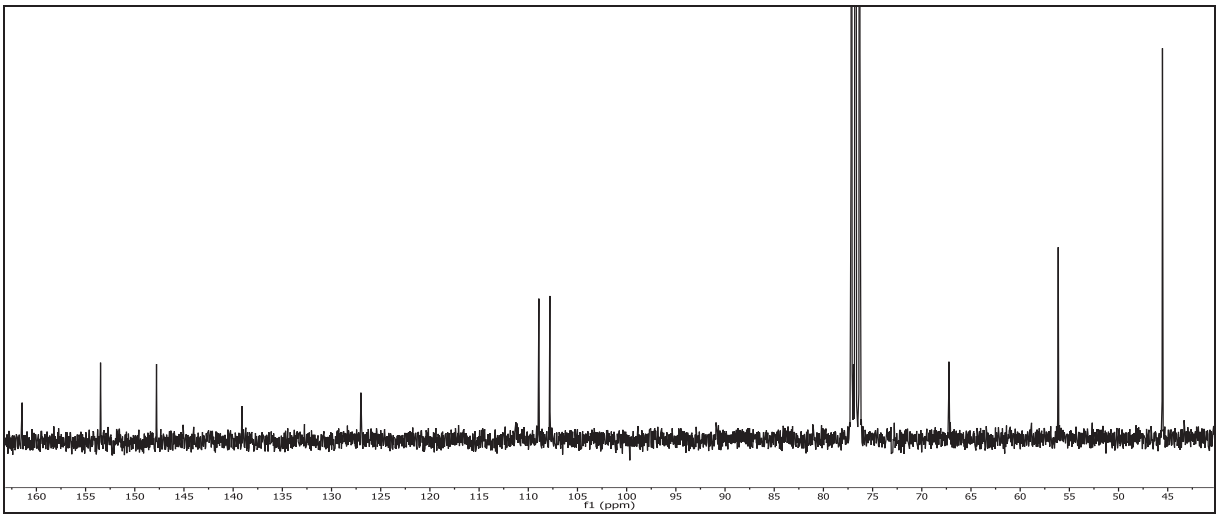


Abbildung 244: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **75**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.87 (10-C), 153.90 (6-C), 148.21 (1-C), 139.53 (3-C), 127.44 (4-C), 109.35 (2-C), 108.23 (5-C), 67.67 (11-C), 56.55 (9-C), 45.96 (7-C & 8-C) ppm.

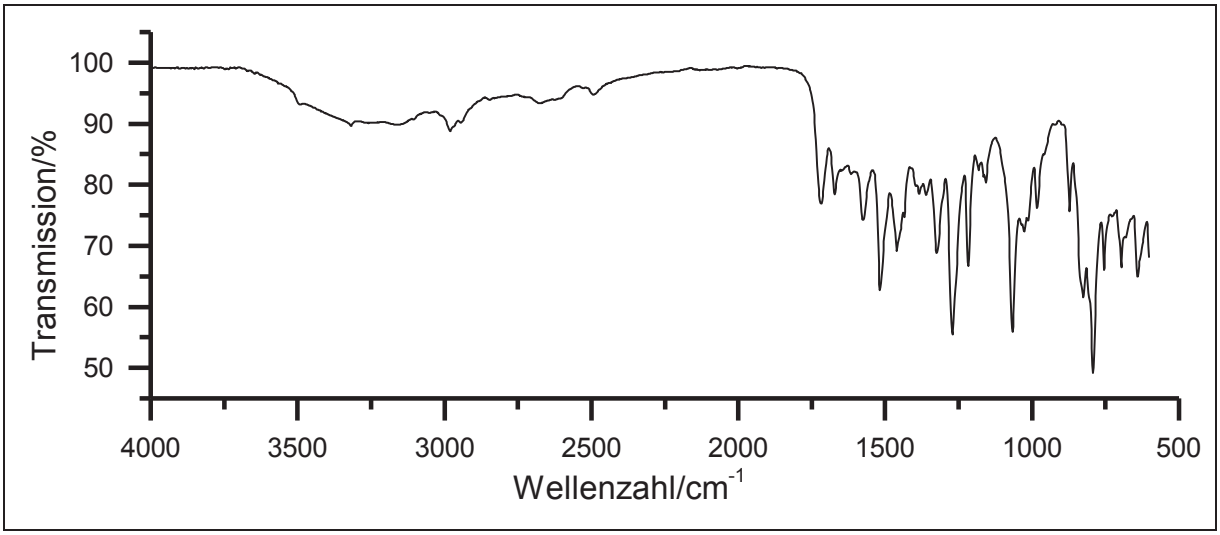


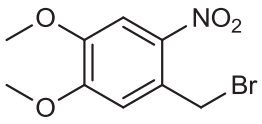
Abbildung 245: IR-Spektrum (KBr) von **75**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 (-CH_3-Valenz), 1672 (-C=N-Valenz), 1574 (Ringschwingung), 1518 (-N-H-Deformation), 1460 (-CH_3-Deformation), 1325 & 1271 (-NO_2-Valenz), 1217 & 1066 (-C-O-C-Valenz), 825 & 793 (-C-Cl-Valenz), 756 (-CH_2-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 130 °C)

m/z (%): 341 (13), 328 (5), 327 (26), 316 (7), 288 (5), 286 (5), 256 (9), 240 (16), 239 (100), 211 (25), 196 (6), 189 (7), 184 (5), 183 (21), 179 (9), 178 (33), 167 (8), 166 (20), 165 (29), 152 (22), 149 (10), 139 (34), 137 (8), 135 (25), 110 (21), 107 (19), 106 (7), 105 (13), 104 (8), 96 (8), 91 (8), 80 (17), 79 (11), 77 (16), 69 (7), 57 (7), 43 (13).

V54: 1-Brommethyl-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzol (76)



Zu einer gekühlten Lösung von 0.40 g (1.8 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylalkohol (**71**) in 50 ml Benzol werden 3 Tropfen Pyridin hinzugegeben und für 10 min gerührt. Anschließend werden 0.3 g (0.1 ml, 1 mmol) Phosphortribromid hinzugetropft. Die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werden 5 ml Wasser hinzugefügt und die Lösung dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 0.3 g (1.1 mmol) 61 %

M ($C_9H_{10}BrNO_4$) = 276.08 g/mol

Schmelzpunkt: 134 °C Lit.[112]: 131 – 132 °C

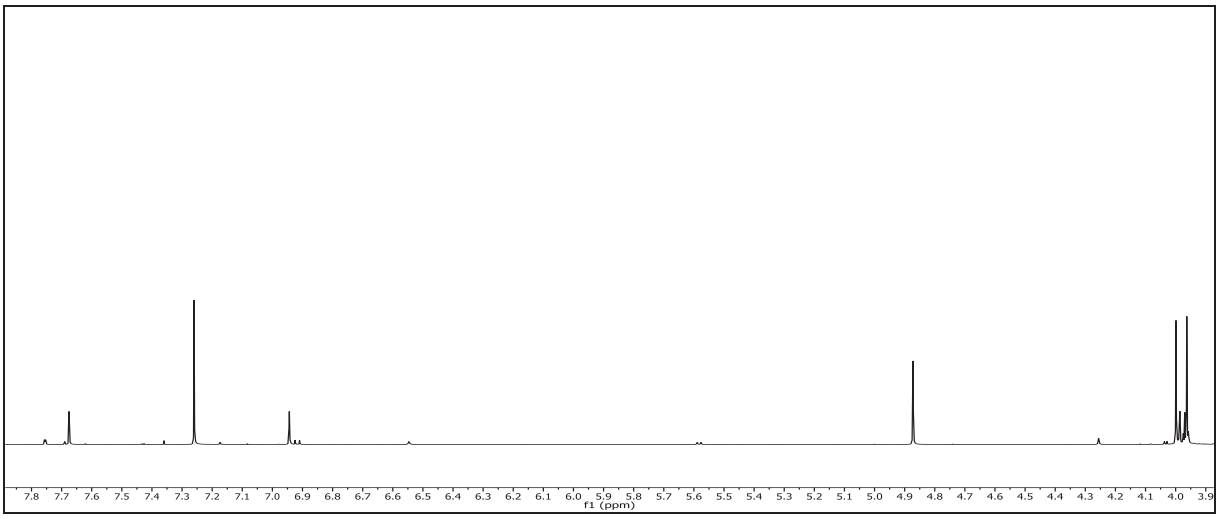
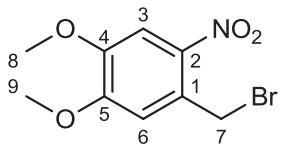


Abbildung 246: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **76**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (s, 1H, 3-H), 6.94 (s, 1H, 6-H), 4.87 (s, 2H, 7-H), 4.00 (s, 3H, 8-H), 3.97 (s, 3H, 9-H) ppm.



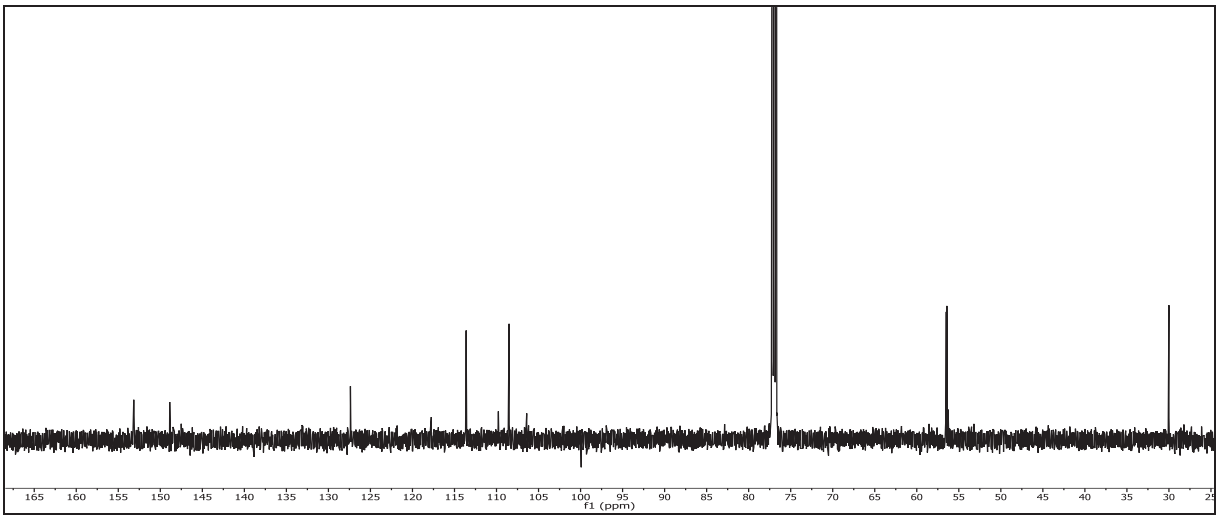


Abbildung 247: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **76**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.26 (5-C), 148.83 (4-C), 127.39 (2-C), 117.13 (3-C), 113.61 (1-C), 108.28 (6-C), 56.49 (8-C), 56.42 (9-C), 30.00 (7-C) ppm.

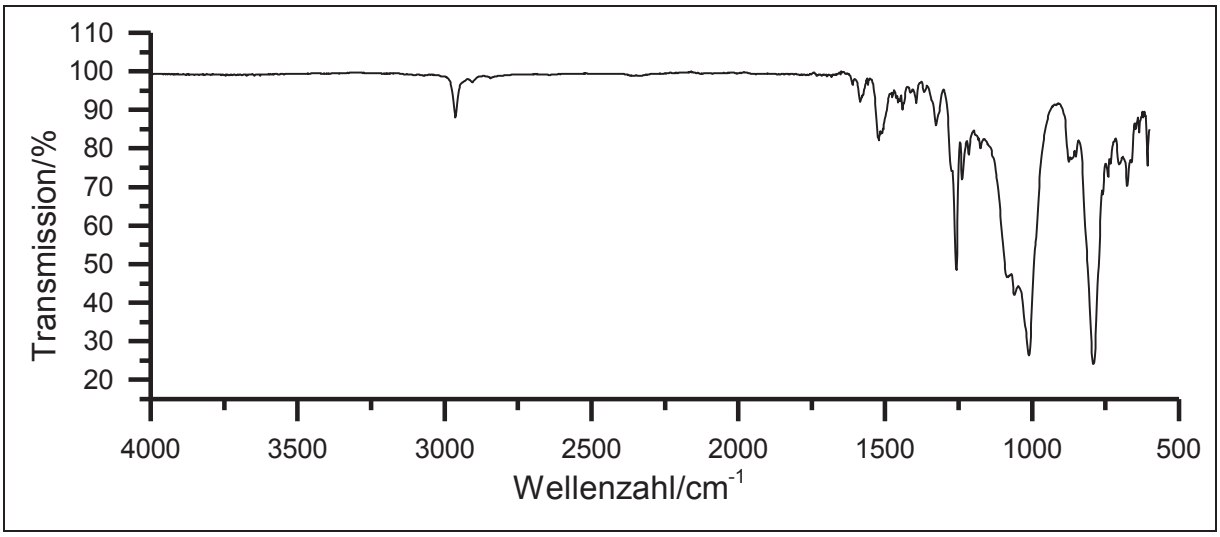


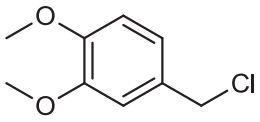
Abbildung 248: IR-Spektrum (KBr) von **76**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2963 (-CH_3-Valenz), 1521 & 1257 (-NO_2-Valenz), 1061 & 1011 (-C-O-Valenz), 790 (-C-Br-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 90 °C)

m/z (%): 276 (7), 275 (6), 197 (10), 196 (100), 166 (6), 165 (11), 153 (5), 151 (5), 149 (7), 138 (11), 137 (37), 148 (35), 137 (6), 136 (8), 135 (5), 125 (10), 123 (12), 111 (6), 110 (5), 109 (6), 108 (5), 107 (6), 97 (9), 95 (13), 93 (5), 92 (8), 85 (7), 83 (8), 82 (6), 81 (7), 79 (6), 77 (13), 71 (10), 69 (10), 67 (6), 64 (5), 63 (8), 57 (13), 55 (9), 43 (8), 41 (5).

V55: 3,4-Dimethoxybenzylchlorid (77)



4.5 g (27 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (**4**) werden vorgelegt und langsam 6 ml (82 mmol) Thionylchlorid hinzugetropft. Die Lösung wird für 30 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und dreimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Als Produkt wird ein hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.0 g (27 mmol) 100 %

M ($C_9H_{11}ClO_2$) = 186.64 g/mol

Schmelzpunkt: 48 °C Lit.[113]: 49 - 51 °C

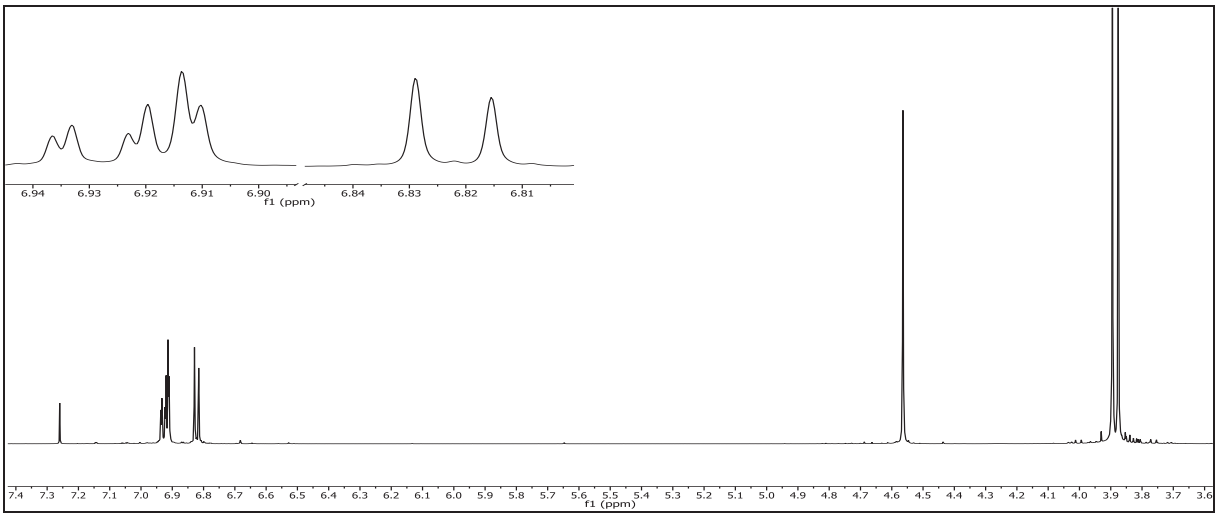
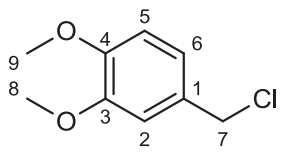


Abbildung 249: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **77**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.93 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.1 Hz, 6-H), 6.91 (dd, 1H, $^4J_{HH}$ = 2.1 Hz, 2-H), 6.82 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 5-H), 4.56 (s, 2H, 7-H), 3.89 (s, 3H, 8-H), 3.88 (s, 3H, 9-H) ppm.



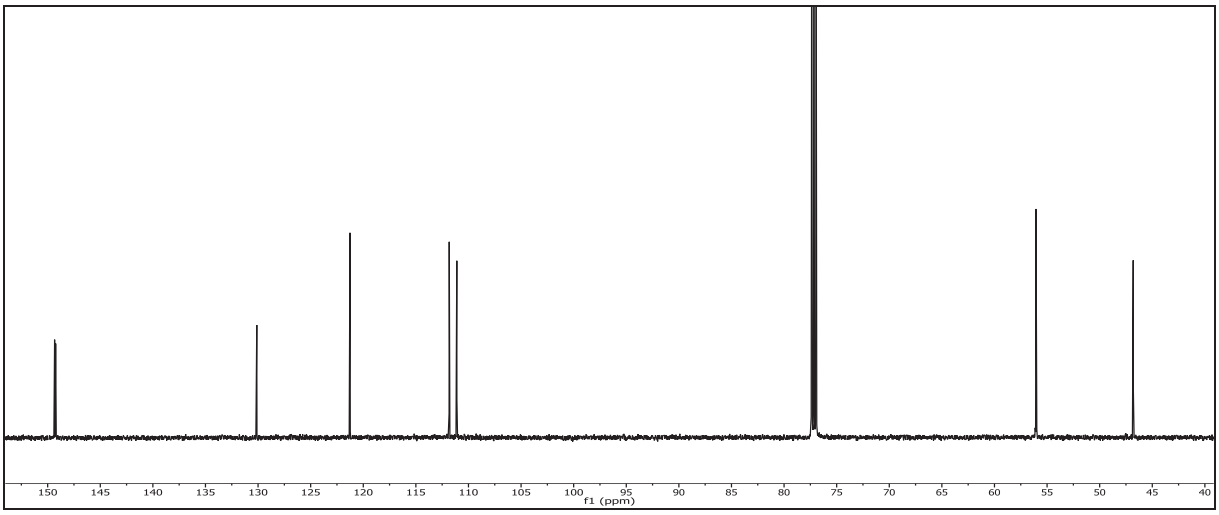


Abbildung 250: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **77**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.34 (3-C), 149.24 (4-C), 130.12 (1-C), 121.26 (6-C), 111.83 (2-C), 111.11 (5-C), 56.05 (8-C), 56.01 (9-C), 46.81 (7-C) ppm.

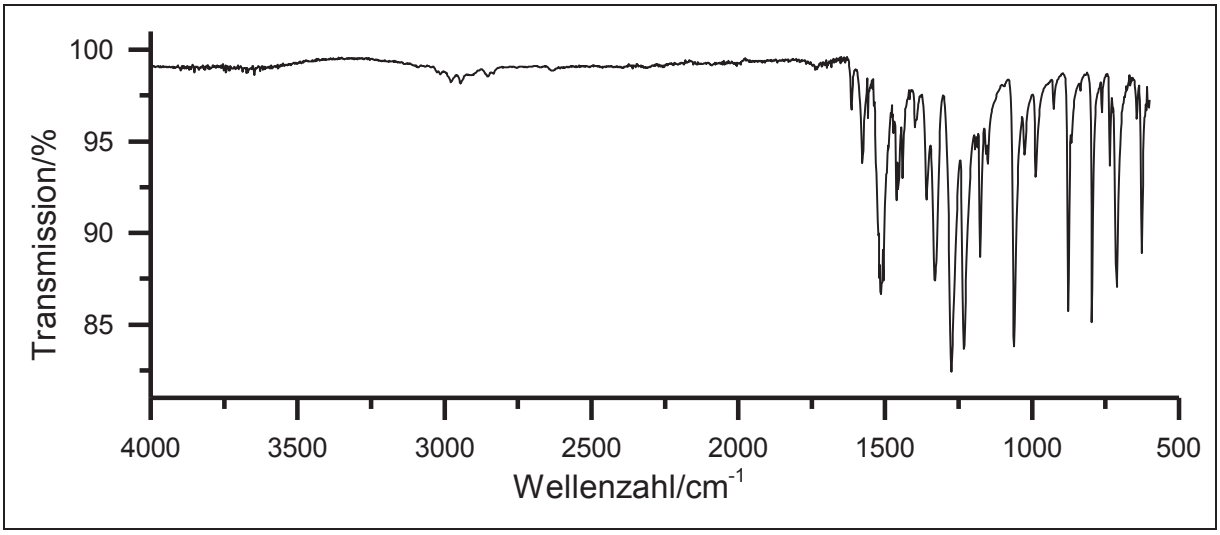


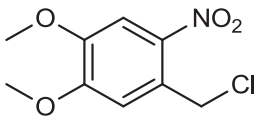
Abbildung 251: IR-Spektrum (KBr) von **77**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1616, 1579 & 1506 (Ringschwingung), 1330, 1274, 1232, 1177 & 1061 (-C-O-C-Valenz), 877, 796 & 711 (-C-Cl-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 80 °C)

m/z (%): 187 (10) $[M]^+$, 186 (100), 179 (25), 125 (65), 119 (6), 107 (30), 89 (21), 63 (22).

V56: 3,4-Dimethoxy-2-nitrobenzylchlorid (78)



4.5 g (24 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylchlorid (**77**) werden in 15 ml Essigsäure gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise 4 ml konz. Essigsäure hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung für 2 h bei RT gerührt. Der entstandene gelbe Feststoff wird über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der gelbe Feststoff wird anschließend im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 5.6 g (24 mmol) 100 %

M ($C_9H_{10}ClNO_4$) = 231.63 g/mol

Zersetzungstemperatur: > 210 °C Lit.[80]: 215 – 216 °C

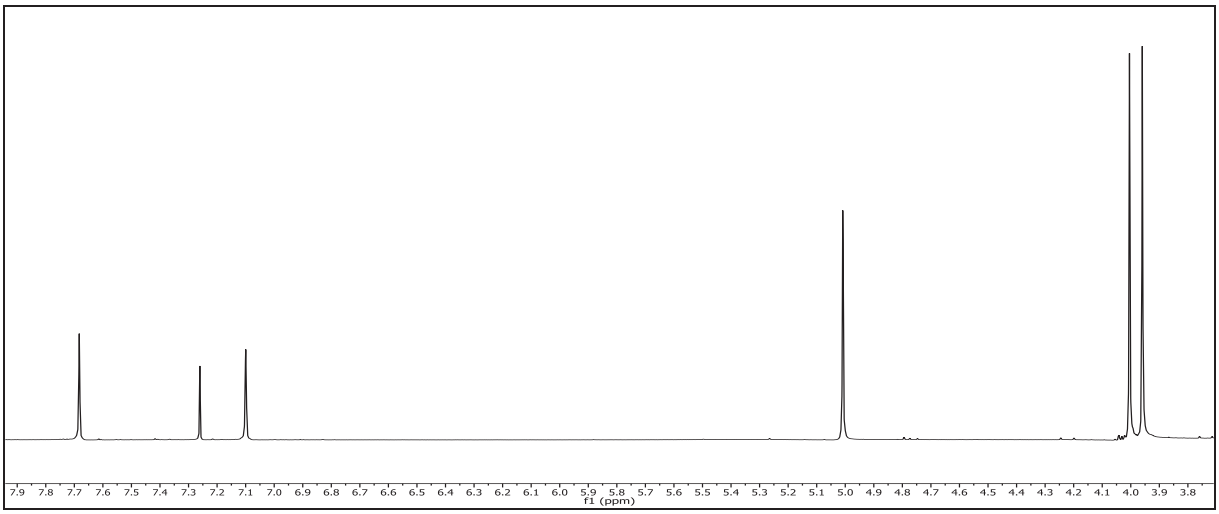
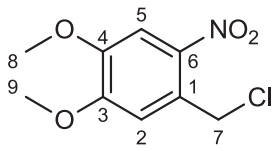


Abbildung 252: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **78**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (s, 1H, 5-H), 7.10 (s, 1H, 2-H), 5.01 (s, 2H, 7-H), 3.99 (s, 3H, 8-H), 3.97 (s, 3H, 9-H) ppm.



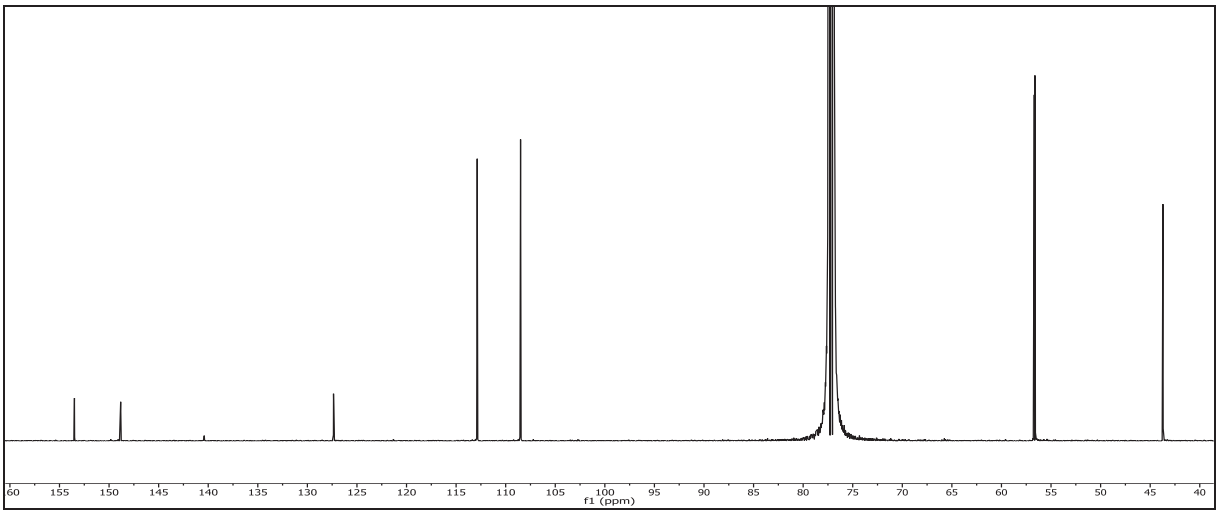


Abbildung 253: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) von **78**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.51 (3-C), 148.89 (4-C), 140.33 (6-C), 127.25 (1-C), 112.91 (5-C), 108.54 (2-C), 56.83 (8-C), 56.54 (9-C), 43.60 (7-C) ppm.

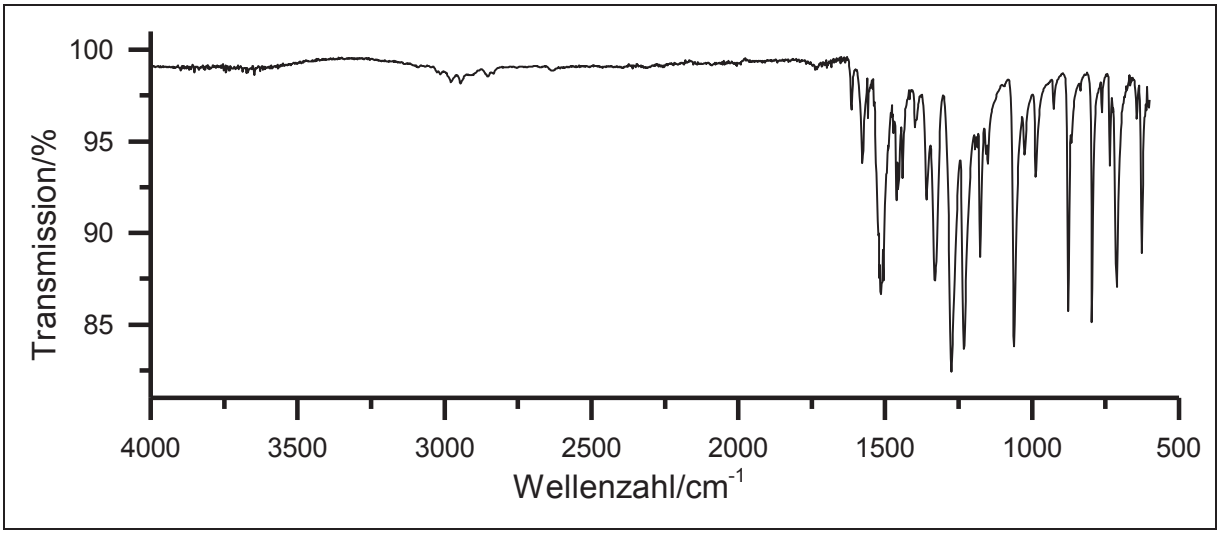


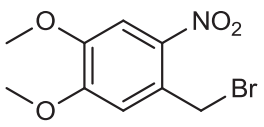
Abbildung 254: IR-Spektrum (KBr) von **78**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1614 & 1577 (Ringschwingung), 1514 & 1506 (-NO_2-Valenz), 1330, 1274, 1232, 1176 & 1060 (-C-O-C-Valenz), 877, 796 & 711 (-C-Cl-Valenz) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 80 °C)

m/z (%): 233 (35) $[M]^{2+}$, 232 (12) $[M]^{+}$, 231 (100) [M], 196 (92), 186 (66), 136 (51), 135 (64), 92 (22), 64 (12), 63 (22).

V57: 1-Brommethyl-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzol (76)



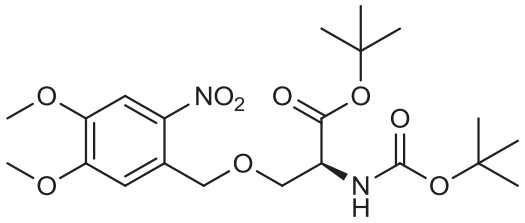
2.0 g (8.6 mmol) 3,4-Dimethoxy-2-nitrobenzylchlorid (**78**) werden in 30 ml *N*,*N*-Dimethylformamid gelöst. Daraufhin werden 2.4 g (20 mmol) Natriumbromid zur Lösung gegeben und die Lösung wird für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Hexan aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 2.0 g (7.3 mmol) 85 %

M ($C_9H_{10}BrNO_4$) = 276.08 g/mol

Die analytische Charakterisierung ist mit der aus **V54** identisch.

V58: *t*-Butyl-[*N*-BOC-*O*-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-L-serinat] (80)



Unter Lichtausschluss werden 95 mg (0.40 mmol) *N*-BOC-L-Ser-*Ot*Bu (**70**) und 0.80 g (2.0 mmol) (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)-2,2,2-trichloracetimidat (**75**) in 20 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden 20 µl Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird für 20 min bei RT gerührt. Daraufhin werden erneut 20 µl Trifluormethansulfonsäure hinzugegeben. Die Lösung wird für 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 Fa. Fluka mit n-Hexan:Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt. Das Produkt wird in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 50 mg (1.0 mmol) 25 %

M ($C_{21}H_{32}N_2O_9$)= 456.49 g/mol

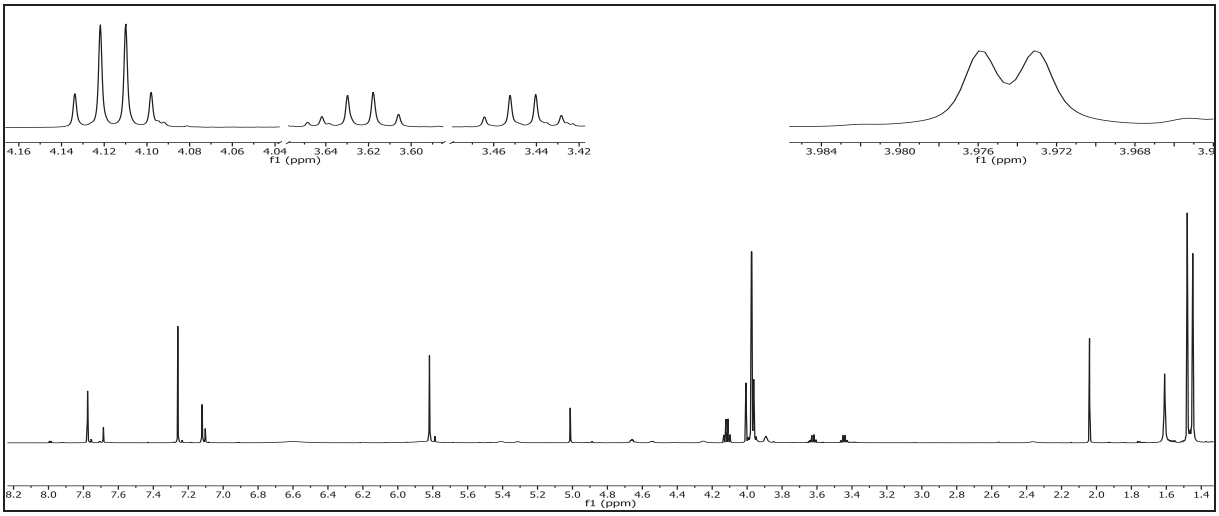
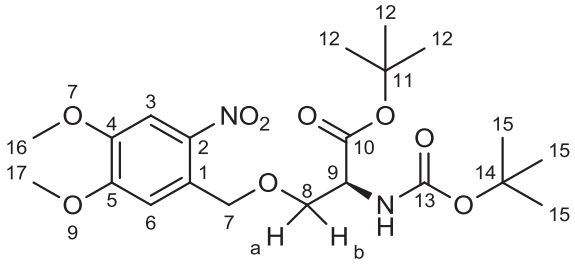


Abbildung 255: ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) von **80**

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (s, 1H, 3-H), 7.12 (s, 1H, 6-H), 5.82 (s, 2H, 7-H), 4.12 (ddd ≙ q, 1H, $^3J_{9,8a}$ = $^3J_{9,8b}$ = 7.1 Hz, 9-H), 3.98 (s, 3H, 16-H), 3.97 (s, 3H, 17-H), 3.62 (dd,

1H, $^{3}J_{8a,9}$ = 7.1 Hz, $^{2}J_{8a,8b}$ = 14.3 Hz, 8a-H), 3.45 (dd, 1H, $^{3}J_{8b,9}$ = 7.1 Hz, $^{2}J_{8b,8a}$ = 14.3 Hz, 8b-H), 1.48 (s, 9H, 12-H), 1.45 (s, 9H, 15-H) ppm.



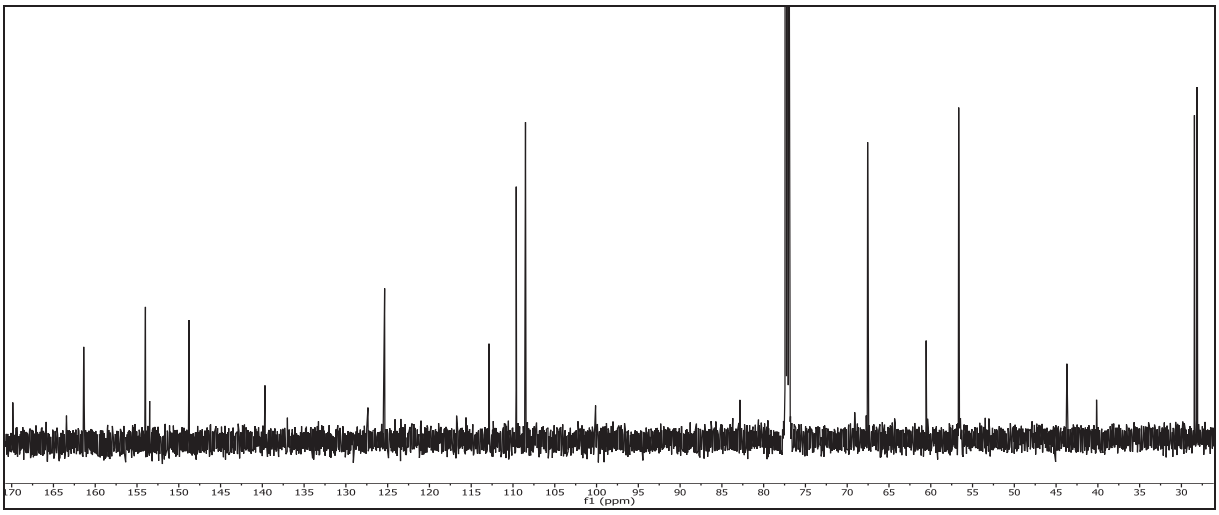
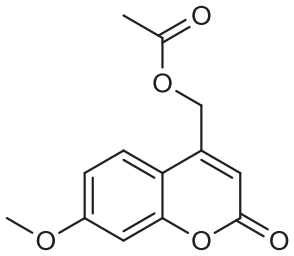


Abbildung 256: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **80**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.37 (10-C), 161.38 (13-C), 153.99 (5-C), 148.78 (4-C), 140.04 (2-C), 125.37 (1-C), 112.87 (3-C), 109.61 (6-C), 100.12 (11-C), 82.85 (14-C), 67.56 (7-C), 60.55 (8-C), 56.68 (9-C), 56.66 (17-C), 56.63 (16-C), 28.45 (15-C), 28.15 (12-C) ppm.

Aufgrund der geringen Ausbeute wird auf weitere analytische Charakterisierungen verzichtet.

V59: 4-Acetoxymethyl-7-methoxycumarin (83)



1.0 g (3.7 mmol) 4-Brommethyl-7-methoxycumarin (**82**) und 3.4 g (42 mmol) Natriumacetat werden in 19 ml Essigsäureanhydrid für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit siedendem Essigsäureanhydrid gewaschen. Anschließend wird das Filtrat auf ein Eiswasser-Gemisch gegeben, worauf unter Rühren langsam ein beiger Feststoff ausfällt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet.

Ausbeute: 0.80 g (3.2 mmol) 87 %

$M(C_{13}H_{12}O_5)$ = 248.23 g/mol

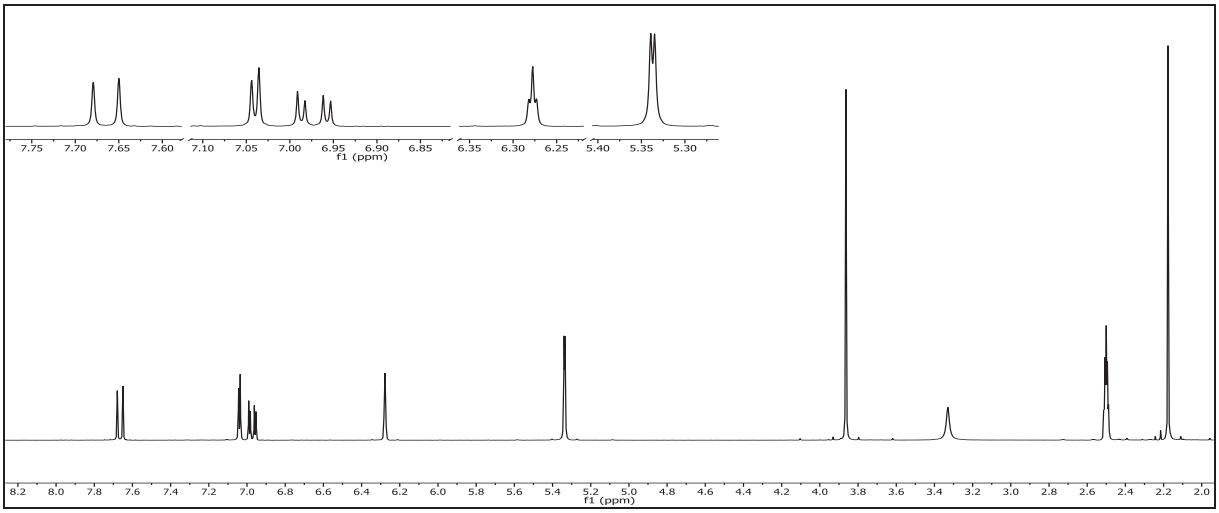
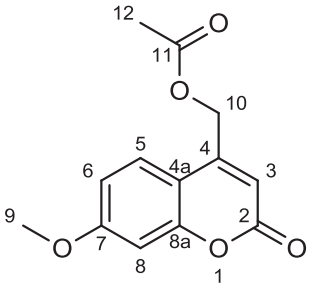


Abbildung 257: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) von **83**

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.66 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 5-H), 7.04 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 2.5 Hz, 8-H), 6.97 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.5 Hz, 6-H), 6.28 (t, 1H, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 3-H), 5.34 (d, 2H, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 10-H), 3.86 (s, 3H, 9-H), 2.18 (s, 3H, 12-H) ppm.



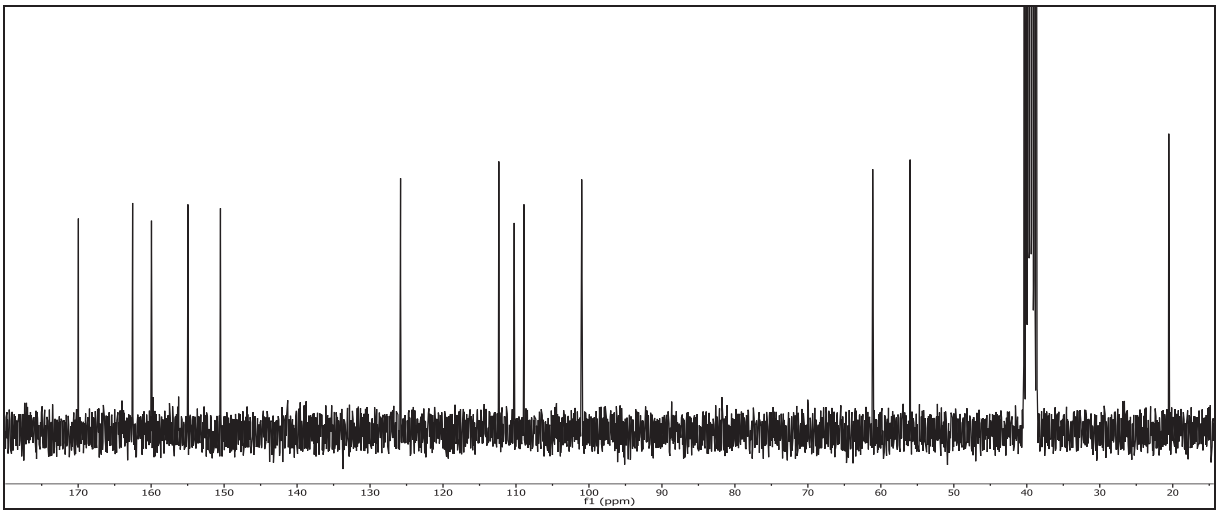


Abbildung 258: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) von **83**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 169.97 (11-C), 162.54 (2-C), 159.96 (7-C), 154.96 (8a-C), 150.51 (4-C), 125.82 (5-C), 112.36 (4a-C), 110.25 (3-C), 108.91 (6-C), 101.00 (8-C), 61.12 (10-C), 55.99 (9-C), 20.54 (12-C) ppm.

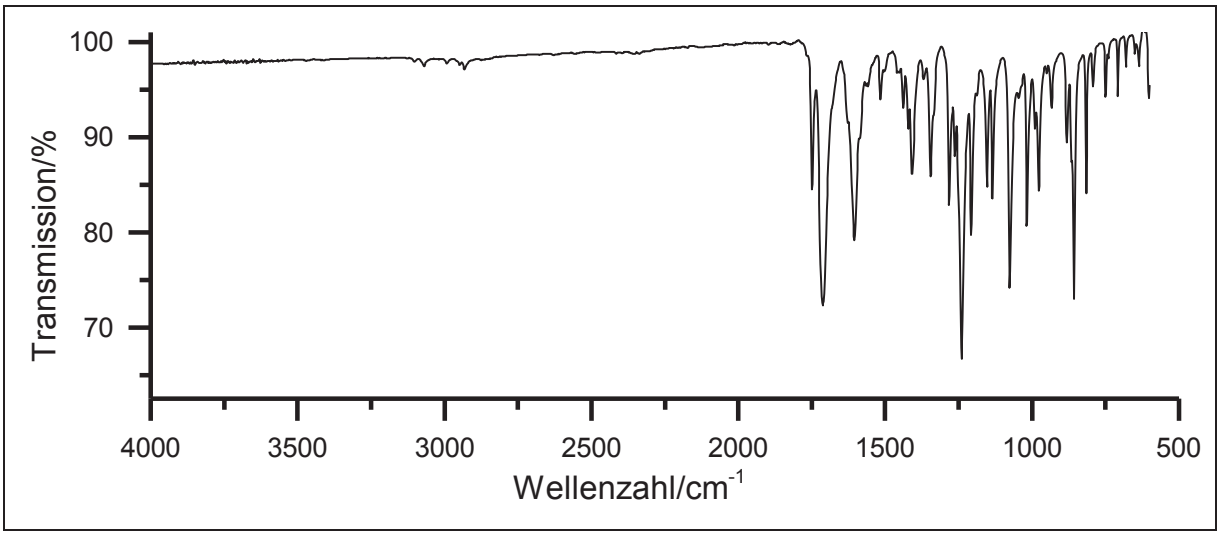


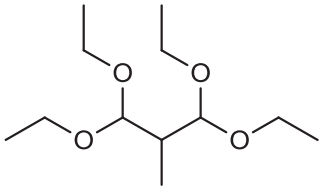
Abbildung 259: IR-Spektrum (KBr) von **83**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2932 (-CH_3-Valenz), 1749 & 1713 (-C=O-Valenz), 1605 (Ringschwingung), 1408 & 1346 (-CH_3-Deformation), 1283, 1240 & 1207 (-C-O-Valenz), 1076 & 1018 (-C-O-C-Valenz), 856 & 816 (=C-H-Deformation) cm^{-1}.

Massenspektrum (EI, Pt.: 70 °C)

m/z (%): 248 (36), 207 (12), 206 (100), 178 (28), 177 (12), 162 (6), 161 (39), 150 (5), 149 (31), 121 (10), 77 (5), 43 (27).

V60: 1,1,3,3-Tetraethoxy-2-methyl-propan (84)



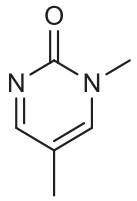
Zu 10 ml (60 mmol) Triethylorthoformat und einem Tropfen Bortrifluoretherat werden 3.3 ml (30 mmol) 1-Propenylether so hinzugegeben, sodass die Innentemperatur 45 °C nicht überschreitet. Anschließend wird die Lösung für weitere 60 min bei 45 °C gerührt. Daraufhin werden 0.3 g Natriumcarbonat hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert. Das Intermediat wird in Form eines dunkelroten Öls erhalten.

Ausbeute: 11.5 g (49.1 mmol) 82 %

M ($C_{12}H_{26}O_4$) = 234.33 g/mol

Das Intermediat **84** wird in **V61** weiter umgesetzt. Daher erfolgt keine analytische Charakterisierung.

V61: 1,5-Dimethylpyrimidin-2(1*H*)-on (86)



0.3 g (4 mmol) *N*-Methylharnstoff (**85**) werden in einem Gemisch aus 3 ml Ethanol und 2 ml 10 N Salzsäure gelöst. Anschließend werden 1.0 g (4.0 mmol) 1,1,3,3-Tetraethoxy-2-methylpropan (**84**) hinzugefügt und die Lösung solange kräftig geschüttelt, bis sich ein Feststoff gebildet hat. Das restliche Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wird über Nacht im Ölpumpenvakuum bei 10^{-3} mbar getrocknet. Der trocken erhaltene Feststoff wird erneut zweimal in Ethylacetat umkristallisiert. Als Produkt wird ein Feststoff in Form von hellbeigen Nadeln erhalten.

Ausbeute: 0.20 g (2.2 mmol) 50 %

M ($C_6H_8N_2O$) = 124.14 g/mol

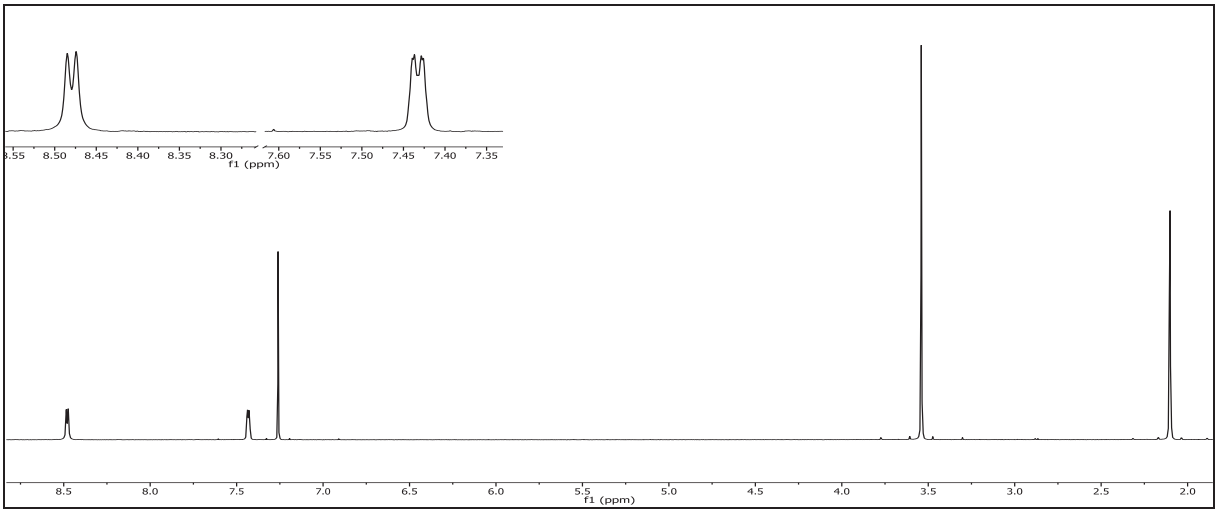


Abbildung 260: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) von **86**

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.48 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 3.3 Hz, 6-H), 7.18 (d, 1H, $^4J_{HH}$ = 3.3 Hz, 4-H), 3.54 (s, 3H, 7-H), 2.10 (s, 3H, 8-H) ppm.

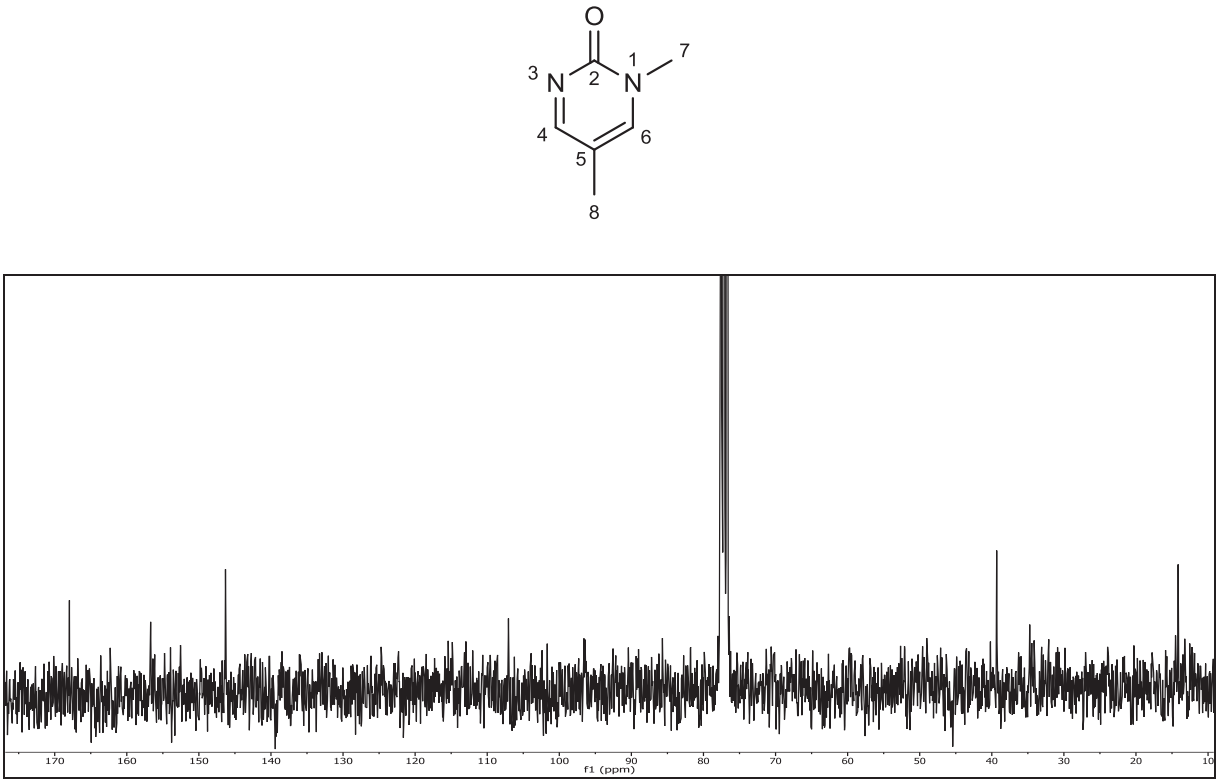


Abbildung 261: ^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) von **86**

^{13}C-{^{1}H}-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.82 (2-C), 156.56 (4-C), 146.18 (6-C), 112.82 (5-C), 39.18 (7-C), 14.00 (8-C) ppm.

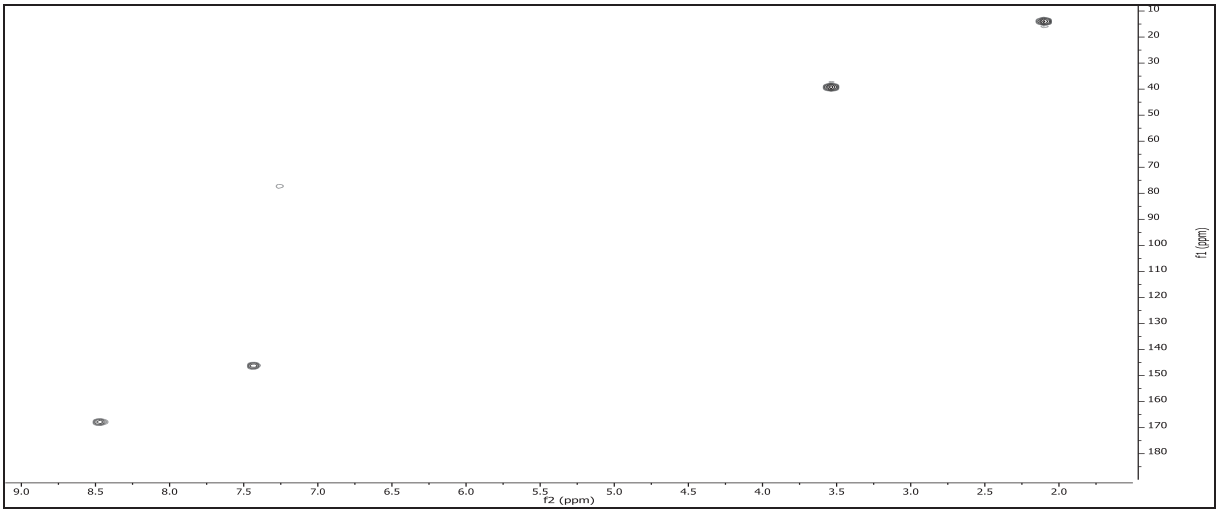


Abbildung 262: HSQC-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) von **86**

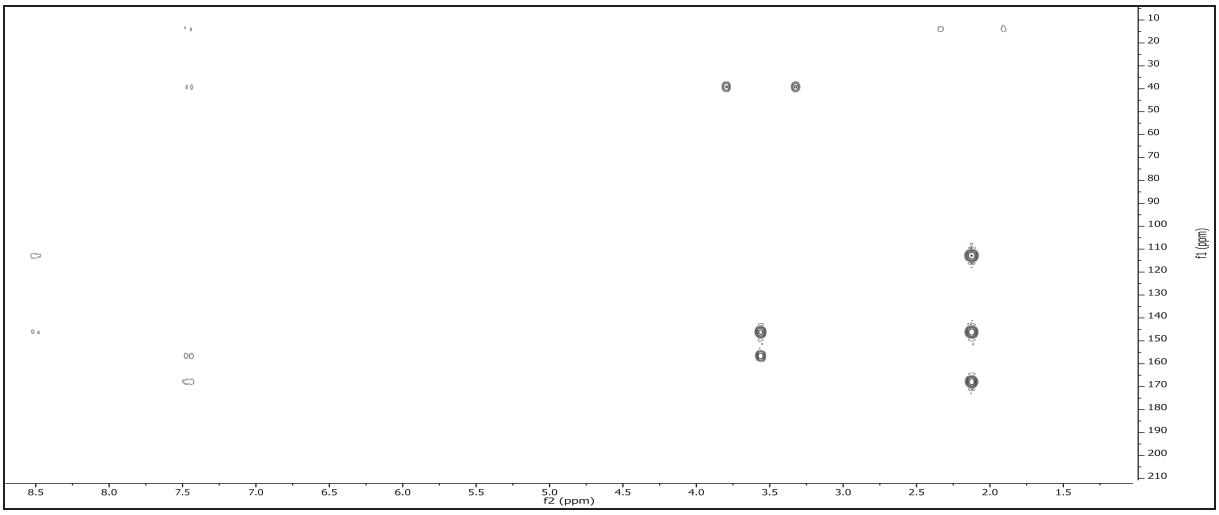


Abbildung 263: HMBC-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) von **86**

Massenspektrum (EI, Pt.: 70 °C)

m/z (%): 125 (15), 124 (100), 123 (16), 96 (31), 95 (38), 82 (9), 69 (14), 68 (45), 55 (14), 54 (11), 52 (6), 42 (51), 41 (7), 39 (11).

Kapitel 7

Literatur

[1] R. B. Merrifield, Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149-2154.

[2] J. H. Kaplan, B. Forbush, J. Hoffman, Rapid photolytic release of adenosine 5'-triphosphate from a protected analog: utilization by the sodium:potassium pump of human red blood cell ghosts, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929-1935.

[3] J. H. Kaplan, A. P. Somlyo, Flash photolysis of caged compounds: New tools for cellular physiology, *Trends in neurosciences* **1989**, *12*, 54-59.

[4] M. A. Il'ichev, J. Schwörer, Photochemical Reaction Mechanisms of 2-Nitrobenzyl Compounds: Methyl Ethers and Caged ATP, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 4581-4595.

[5] T. Schmierer, F. Bley, K. Schaper, P. Gilch, The early processes in the photochemistry of ortho-nitrobenzyl acetate, *Journal of photochemistry and photobiology. A, Chemistry* **2011**, *217*, 363-368.

[6] D. Maydt, Photochemie und Photophysik ausgewählter Modellverbindungen: Synthese und Charakterisierung, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2009**.

[7] B. Bier, Optische Schalter und Fluoreszenssonden-Design, Synthese und Untersuchung von neuen Werkzeugen für biophysikalische und medizinische Studien, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2011**.

[8] F. Bley, K. Schaper, H. Gorner, Photoprocesses of molecules with 2-nitrobenzyl protecting groups and caged organic acids, *Photochemistry and Photobiology* **2008**, *84*, 162-171.

[9] D. Wöll, S. Laimgruber, M. Galetskaya, J. Smirnova, W. Pfleiderer, B. Heinz, P. Gilch, U. Steiner, On the Mechanism of Intramolecular Sensitization of Photocleavage of the 2-(2-Nitrophenyl)propoxycarbonyl (NPPOC) Protecting Group, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 12148-12158.

[10] J. A. McCray, D. R. Trentham, Properties and Uses of Photoreactive Caged Compounds, *Annual review of biophysics and biophysical chemistry* **1989**, *18*, 239-270.

[11] P. Ciamician, P. Silber, Photodisproportionation, *Chemische Berichte* **1901**, *34*, 2040-2046.

[12] J. Baltrop, P. Schofield, Some Photosensitive Protecting Groups, *Organic Chemistry* **1965**, *2*, 4758-4765.

[13] J. Engels, E. Schlaeger, Synthesis, structure, and reactivity of adenosine cyclic 3',5'-phosphate-benzyltriesters, *Journal of medicinal chemistry* **1977**, *20*, 907-911.

[14] J. Kaplan, B. Kaplan, J. Forbush, Rapid photolytic release of adenosine 5'-triphosphate from a protected analog: utilization by the sodium:potassium pump of human red blood cell ghosts, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929-1935.

[15] L. Niu, G. Hess, An acetylcholine receptor regulatory site in BC3H1 cells: Characterized by laser-pulse photolysis in the microsecond-to-millisecond time region, *Biochemistry* **1993**, *32*, 3831-3835.

[16] N. Matsubara, A. Billington, G. Hess, How fast does an acetylcholine receptor channel open? Laser-pulse photolysis of an inactive precursor of carbamoylcholine in the microsecond time region with BC3H1 cells, *Biochemistry* **1992**, *31*, 5507-5514.

[17] A. Pelliccioli, J. Wirz, Photoremovable protecting groups: reaction mechanisms and applications, *Photochemical & photobiological sciences* **2002**, *1*, 441-458.

[18] G. Mayer, A. Heckel, Biologisch aktive Moleküle mit “Lichtschalter”, *Angewandte Chemie* **2006**, *118*, 5020-5042.

[19] T. Mack, Synthese photolabil geschützter Desoxyribonukleoside und Anwendung photoaktivierbarer Aptamersequenzen zur Regulation von alpha-Thrombin, *Dissertation*, Universität Frankfurt am Main **2010**.

[20] G. C. R. Ellis-Davies, Caged compounds: photorelease technology for control of cellular chemistry and physiology, *Nat Meth* **2007**, *4*, 619-628.

[21] I. Takeo, K. Tanabe, Radiation- and Photo-induced Activation of 5-Fluorouracil Prodrugs as a Strategy for the Selective Treatment of Solid Tumors, *Molecules* **2008**, *13*.

[22] K. Schaper, D. Dommaschke, S. Globisch, S. A. Madani-Mobarekeh, AM1 calculations on the mechanism of the o-nitrobenzyl photochemistry, *Journal of Information Recording* **2000**, *25*, 339-354.

[23] T. Schmierer, F. Bley, K. Schaper, P. Gilch, The early processes in the photochemistry of ortho-nitrobenzyl acetate, *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry* **2011**, *217*, 363-368.

[24] J. F. Cameron, J.-M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991** *113*, 4303–4313.

[25] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119-191.

[26] K. Schaper, F. Bley, H. Görner, Photochemical properties of o-nitrobenzyl compounds with a bathochromic absorption, *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2006**, *231*.

[27] K. Schaper, M. Etinski, T. Fleig, Theoretical Investigation of the Excited States of 2-Nitrobenzyl and 4,5-Methylendioxy-2-nitrobenzyl Caging Groups, *Photochemistry and Photobiology* **2009**, *85*, 1075-1081.

[28] N. Kornblum, D. C. Iffland, The Selective Replacement of the Aromatic Primary Amino Group by Hydrogen in Aromatic--Aliphatic Diamines, *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71*, 2137-2143.

[29] T. Lechner, Diverse Strategien zu effizienten bathochrom absorbierenden photolabilen Schutzgruppen, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2012**.

[30] F. E. King, P. L'Ecuyer, α- and β-Hydroxylaudanosines. Part II. The products of exhaustive methylation, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1937**, 427-432.

[31] H. Kauffmann, W. Franck, Der Vertheilungssatz der Auxochrome, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1906**, *39*, 2722-2726.

[32] D. Wöll, J. Smirnova, M. Galetskaya, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6490-6497.

[33] D. Wöll, Neue photolabile Schutzgruppen mit intramolekularer Sensibilisierung, *Dissertation*, Universität Konstanz (Konstanz), **2006**.

[34] D. L. Tuleen, B. A. Hess, Free-radical bromination of para toluic acid-experiment in organic chemistry, *Journal of Chemical Education* **1971**, *48*, 476-&.

[35] The Trustees of Columbia University in The City of New York, Patent: US5804563 A1, **1998**.

[36] E. Davis, CXVII.—New syntheses of thioxanthone and its derivatives, *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1910**, *97*, 1290-1299.

[37] A. M. Paiva, M. M. Pinto, E. Sousa, A Century of Thioxanthones: Through Synthesis and Biological Applications, *Current Medicinal Chemistry* **2013**, *20*, 2438-2457.

[38] J. K. Moon, Synthesis of Some 2-Substituted-thioxanthons, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 793-798.

[39] E. Filippatos, A. Papadaki-Valiraki, C. Roussakis, J.-F. Verbist, Synthesis and Antitumor Activity of Some New 2-Chloroethylnitrosoureas, *Archiv der Pharmazie* **1993**, *326*, 451-456.

[40] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* Freiburg, **2004**.

[41] Burroughs Wellcome Co, Patent: US4103015 A1, **1978**.

[42] N. G. Bowery, T. G. Smart, GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history, *British Journal of Pharmacology* **2006**, *147*, 109-119.

[43] Arqule INC*, Vol. WO2009/26446 A2*, **2009**, p. 30.

[44] E. Hafizoglu, *Angelehnt an die Synthesevorschrift* aus der Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2012**.

[45] E. Hafizoglu, Auf dem Weg zu wasserlöslichen bathochrom absorbierenden *Caged Compounds*, *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2012**.

[46] S. Jung, Beiträge zur Synthese von photolabil geschützten Serinderivaten, *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2012**.

[47] B. Neises, W. Steglich, Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren, *Angewandte Chemie* **1978**, *90*, 556-557.

[48] T3P® – Propane Phosphonic Acid Anhydride-The coupling agent of the future, *Euticals-The Pharmaceutical & Fine Chemical Company* **2012**.

[49] M. Hauck, Phenothiazin als Donorkompenete in kreuzförmigen Fluorophoren, symmetrische Triaden und Merocyaninen, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2010**.

[50] H. Wiener, C. Gilon, An improved method for the catalytic preparation of t-butyl esters of carboxylic and fatty acids, *Journal of Molecular Catalysis* **1986**, *37*, 45-52.

[51] T. Schmierer, S. Laimgruber, K. Haiser, K. Kiewisch , J. Neugebauer, P. Gilch, Femtosecond spectroscopy on the photochemistry of ortho-nitrotoluene, *PCCP. Physical chemistry chemical physics* **2010**, *12*, 15653.

[52] Shanghai targetdrug Co, Patent: WO2009/89659 A1, **2009**.

[53] J. D. Watson, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5592.

[54] G. Poeggel, *Kurzlehrbuch Biologie*, Georg Thieme Verlag, **2005**.

[55] D. Geißler, W. Kresse, B. Wiesner, J. Bendig, H. Kettenmann, V. Hagen, DMACM-Caged Adenosine Nucleotides: Ultrafast Phototriggers for ATP, ADP, and AMP Activated by Long-Wavelength Irradiation, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 162-170.

[56] O. D. Fedoryak, J. Y. Sul, P. G. Haydon, G. C. Ellis-Davies, Synthesis of a caged glutamate for efficient one- and twophoton photorelease on living cells, *Chem Commun (Camb)* **2005**, 3664-3666.

[57] L. Wang, J. Xie, P. G. Schultz, Expanding the genetic code, *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* **2006**, *35*, 225-249.

[58] R. G. Martin, J. H. Matthaei, O. W. Jones, M. W. Nirenberg, Ribonucleotide composition of the genetic code, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1961**, *6*, 410-414.

[59] N. Budisa, *Engineering the genetic code - expanding the amino acid repertoire for the design of novel proteins*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA,, Weinheim, **2006**.

[60] J. D. Watson, F. H. Crick, Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid, *Orthop. Relat. Res.* **2007**, *462*.

[61] L. Wang, P. G. Schultz, Die Erweiterung des genetischen Codes, *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 34-68.

[62] C. J. Noren, American Association for the Advancement of Science, **1989**.

[63] D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH Verlag, **2002**.

[64] E. W. Bauer, *CVK Biologiekolleg*, Cornelson-Velhagen & Klasing Verlag, **1981**.

[65] R. Netzer, Untersuchungen zur Glykolyse und zum L-Serin-Stoffwechsel in Corynebacterium glutamicum, (Jülich), **2003**.

[66] J. D. Graves, E. G. Krebs, Protein phosphorylation and signal transduction, *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, *82*, 111-121.

[67] P. Cohen, The regulation of protein function by multisite phosphorylation - a 25 year update, *Trends in Biochemical Sciences* **2000**, *25*, 596-601.

[68] C. V. Clevenger, Roles and regulation of stat family transcription factors in human breast cancer, *The American journal of pathology* **2004**, *165*, 1449-1460.

[69] M. Kirov, The incorporation of an unnatural amino acid to study the nucleotide binding domain of the ABC transporter HlyB from Escherichia coli, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2014**.

[70] W. F. Veldhuyzen, Q. Nguyen, G. McMaster, D. S. Lawrence, A light-activated probe of intracellular protein kinase activity, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13358-13359.

[71] D. Sellanes, F. Campot, I. Núñez, L. Gerardo, P. Espósito, S. Dematteis, J. Saldaña, L. Domínguez, E. Manta, G. Serra, Preparation and biological evaluation of key fragments and open analogs of scleritodermin A, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5384-5395.

[72] Y. Liu, R. Bittmann, Synthesis of fluorescent lactosylceramide stereoisomers, *Chemistry and physics of lipids* **2006**, *142*, 58-69.

[73] O. Kolodyazhnyi, I. Kolodyazhnaya, Synthesis of enantiomerically pure phosphonic analog of natural aspartic acid, *Russian journal of general chemistry* **2010**, *80*, 2519-2520.

[74] R. Nakashima, K. Kado, T. Kume, K. Maekawa, Synthesis of Didocosahexaenoylphosphatidylserine, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **1997**, *61*, 1991-1994.

[75] Corvas International Inc, Patent: US5696231 A1, **1997**.

[76] H. A. Staab, Synthese, Eigenschaften und präparative Verwendung von N,N′-Carbonyl-di-imidazol, *Angewandte Chemie* **1956**, *68*, 754-754.

[77] A. Blanc, C. Bochet, Wavelength-Controlled Orthogonal Photolysis of Protecting Groups, *Journal of organic chemistry* **2002**, *67*, 5567-5577.

[78] L. Gavara, T. Boisse, J.-P. Hénichart, A. Daïch, B. Rigo, P. Gautret, Toward new camptothecins. Part 6: Synthesis of crucial ketones and their use in Friedländer reaction, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7544-7561.

[79] Nisshin Flour Milling Co*, Vol. US5736550 A1*, **1998**.

[80] M. Kulka, Benzyl-2-Chloroethyl ethers, *Canadian Journal of Chemistry* **1955**, *33*.

[81] K. Kay, The First Electron-Donor-Acceptor Paracyclophanes with Ferrocene NLO-Phores: Synthesis, Absorption and Electrochemical Properties, *Chemische Berichte* **1997**, *130*, 581.

[82] Y. Konda, First total synthesis of Mer-N5075A and a diastereomeric mixture of α and β-MAPI, new HIV-I protease inhibitors from a species of Streptomyces, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4311.

[83] Gilead Sciences INC*, Vol. US2004/121316 A1*, **2004**.

[84] T. Eckardt, V. Hagen, B. Schade, R. Schmidt, C. Schweitzer, J. Bendig, Deactivation Behavior and Excited-State Properties of (Coumarin-4-yl)methyl Derivatives. 2. Photocleavage of Selected (Coumarin-4-yl)methyl-Caged Adenosine Cyclic 3‘,5‘-Monophosphates with Fluorescence Enhancement, *Journal of organic chemistry* **2002**, *67*, 703-710.

[85] G. Ryseck, Methyliertes 2(1H)-Pyrimidinon als Modell der Sekundären Photochemie von DNA, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2014**.

[86] P. O'Sullivan, W. Buhr, M. Fuhry, J. Harrison, J. Davies, N. Feeder, D. Marshall, J. Burton, A. Holmes, A Concise Synthesis of the Octalactins, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 2194-2207.

[87] D. Brown, T. Lee, Pyrimidine reactions. XVI. Thermal rearrangement of substituted 2- and 4-alkoxypyrimidines, *Australian Journal of Chemistry*, *21*, 243-255.

[88] J. C. Dalton, F. C. Montgomery, Solvent effects on thioxanthone fluorescence, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 6230-6232.

[89] F. Bley, Design, Synthese und Untersuchung von o-Nitrobenzylsystemen mit gesteigerter Bathochromie und Hydrophilie, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2005**.

[90] R. Wolff, Sensibilisierte Photolyse von o Nitrobenzylsystemen-Synthesen und Untersuchungen, *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2015**.

[91] H. Becker, *Einführung in die Photochemie, Vol. 3*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1991**.

[92] E. Hafizoglu, S. Jung, K. Schaper, Sensitized Photolysis of *o*-Nitrobenzyl-Compounds, *Posterpresentation Photochemietagung Bad Hofgastein* **2014**.

[93] S. Ponath, Beiträge zur Synthese von Bichromophoren aus Sensibilisator und photolabiler Schutzgruppe, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2014**.

[94] Vavon, *Annales de Chimie (Cachan, France)* **1914**, *9*, 166.

[95] J. Lage Robles, C. Bochet, Photochemical Release of Aldehydes from α-Acetoxy Nitroveratryl Ethers, *Organic letters* **2005**, *7*, 3545-3547.

[96] L. Gauci, Luminescent 'On-Off'CdSe/ZnS Quantum Dot Chemodosimeter for Hydroxide Based on Photoinduced Electron Transfer from a Carboxylate Moiety, *Journal of fluorescence* **2013**, *23*, 793.

[97] J. Dong, Z. Dong, Y. Zeng, J. Xun, Y. Han, Y. Chen, Y. Li, Stabilized Vesicles Consisting of Small Amphiphiles for Stepwise Photorelease via UV Light, *Langmuir* **2012**, *28*, 1733-1737.

[98] G. Barany, F. Albericio, Three-dimensional orthogonal protection scheme for solid-phase peptide synthesis under mild conditions, *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 4936-4942.

[99] A. Hoye, J. Davoren, P. Wipf, M. Fink, V. Kagan, Targeting Mitochondria, *Accounts of chemical research* **2008**, *41*, 87-97.

[100] Colon et al., *Revista Latinoamericana de Quimica* **1977**, *8*, 144-145.

[101] F. Mayer, Derivate der Thiosalicylsäure und des Thioxanthons, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1910**, *43*, 590.

[102] Rasanu, *Revista de Chimie (Bucharest, Romania)* **1969**, *20*.

[103] J.-K. Moon, J.-W. Park, W. S. Lee, Y.-J. Kang, H.-A. Chung, M.-S. Shin, Y.-J. Yoon, K. H. Park, Synthesis of some 2-substituted-thioxanthones, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1999**, *36*, 793-798.

[104] P. V. Arur, Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, *Indian journal of chemistry. Sect. B* **1981**, *20*, 50.

[105] C. Cheung, D. Surry, S. Buchwald, Mild and Highly Selective Palladium-Catalyzed Monoarylation of Ammonia Enabled by the Use of Bulky Biarylphosphine Ligands and Palladacycle Precatalysts, *Organic letters* **2013**, *15*, 3734-3737.

[106] H. Kikuchi, S. Hatakeyama, G. Yamamoto, M. Oki, Restricted rotation involving the tetrahedral carbon. XL. Barriers to rotation of 9-(1-methyl-2-propenyl)triptycenes, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1981**, *54*, 3832-3836.

[107] F. Jahani, M. Tajbakhsh, S. Khaksar, M. Azizi, An efficient and highly chemoselective N-Boc protection of amines, amino acids, and peptides under heterogeneous conditions, *Monatshefte für Chemie* **2011**, *142*, 1035-1043.

[108] C. McKeever, M. Kaiser, I. Rozas, Aminoalkyl Derivatives of Guanidine Diaromatic Minor Groove Binders with Antiprotozoal Activity, *Journal of medicinal chemistry* **2013**, *56*, 700-711.

[109] H. Otsuka, Synthesis of an octadecapeptide and its 18-amide analog corresponding to the first eighteen amino acid residues of corticotropin (ACTH), and their biological activities, *The Journal of biochemistry* **1965**, *58*, 512.

[110] A. Amira, H. Ktir, M. Berredjem, N.-E. Aouf, A simple, rapid, and efficient N-Boc protection of amines under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions, *Monatshefte für Chemie* **2014**, *145*, 509-515.

[111] R. Reinhard, B. Schmidt, Nitrobenzyl-Based Photosensitive Phosphoramide Mustards: Synthesis and Photochemical Properties of Potential Prodrugs for Cancer Therapy, *Journal of organic chemistry* **1998**, *63*, 2434-2441.

[112] M. Wilcox, R. Viola, K. Johnson, A. Billington, B. Carpenter, J. McCray, A. Guzikowski, G. P. Hess, Synthesis of photolabile precursors of amino acid neurotransmitters, *Journal of organic chemistry* **1990**, *55*, 1585-1589.

[113] R. Mikstacka, M. Mikstacka, Z. Wierzchowski, A. Dutkiewicz, A. Gielara Korzańska, A. Korzański, S. Teubert, W. Sobiak, D. Baer, 3,4,2′-Trimethoxy-trans-stilbene – a potent CYP1B1 inhibitor, *MedChemComm* **2014**, *5*, 496.

Kapitel 8

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist selten das Werk eines einzelnen Menschen, daher ist es nun an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation geholfen haben:

- Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater *PD Dr. Klaus Schaper* bedanken: Du brachtest mit deinen wertvollen Ratschlägen sehr viel zum Gelingen dieser Arbeit bei. Dein unerschöpfliches Wissen auf thematischen und wissenschaftlichen Fragen hat mich oftmals in die korrekte Richtung gelenkt und mich immer wieder angespornt nicht aufzugeben und weiterzumachen. Ich kenne keinen hilfsbereiteren Menschen als dich.

- Ein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Institutes für Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität, die alle Analysen meiner Strukturen angefertigt haben. Besonders möchte ich hier *Maria Beuer* für die unzähligen Aufnahmen der NMR-Spektren hervorheben.

- Allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des *AK Schaper* danke ich ebenfalls. Durch die kleine Größe des Teams wächst man immer wieder von neuem eng zusammen. Das Verhalten im Labor und Büro gebührt stets dem Motto „Jeder hilft jedem“.

- *Dr. Esrin Hafizoglu* verdanke ich, dass ich durch deine Überzeugungskunst diese Arbeit in den Händen halte. Deine Freundschaft und die gemeinsame Chemieleidenschaft haben uns zu einem unschlagbaren „Yin & Yang-Team“ gemacht. Danke, dass du immer für mich da bist, fleißig Korrektur gelesen hast und mir in chemischer Hinsicht sehr geholfen hast.

- In *Rebecca Wolff* habe ich während des Chemiestudiums eine sehr gute Freundin gefunden. Danke, dass auch du mich immer unterstützt hast, gute Beiträge zu meiner Arbeit geleistet hast und mit mir „die Pausen“ verbracht hast. Auch zu *Julia Volk* ist

während des Studiums eine Freundschaft entstanden. Ich hoffe, die „Abende zu viert“ werden auch weiterhin stattfinden.

- Auch *Jens Girrbach* gilt ein großer Dank. Bei jeder einzelnen Formatierungsfrage hast du immer mit großer Geduld sehr viel deiner Zeit geopfert und mit mir die Probleme gelöst.

- Danken möchte ich auch meinen zwei besten Freundinnen *Katja Büttgen* und *Cathrin Apprecht*. Ihr seid immer für mich da, habt immer einen passenden Ratschlag parat und schafft es, dass man im richtigen Moment auch einmal in eine andere Richtung blickt. Ebenso gebührt ein Dank meinem restlichen Freundeskreis, bei dem ich auf jeden einzelnen zählen kann.

- Eine herausragende Stellung in jeder Hinsicht nimmt meine *Familie* ein. Meinen Eltern *Elke* und *Thomas Jung* danke ich, da ihr mir alle Grundsteine für meinen Weg in der Chemie gelegt habt. Ihr habt mir jede Möglichkeit offen gehalten, mich selbst zu entfalten. Auch meinen Geschwistern *Verena* und *Tobias* danke ich. In jedem Gemütszustand seid ihr für mich da. Bessere Geschwister kann man sich nicht vorstellen. Die „*5 Jungs*“ sind und bleiben einfach eine wunderbare Familie. Ebenso danke ich meinen vier Großeltern für ihre weisen Ratschläge und ihre Unterstützung während des Studiums und dieser Arbeitsanfertigung.

  Außerdem danke ich meinem Partner *Martin Gilgen* von ganzem Herzen: Du hast mir stets Mut zugesprochen, dass alles gut werden wird. Deine bedingungslose Liebe hat mir geholfen, vor allem gegen Ende dieser Arbeit, wieder Hoffnung zu schöpfen und nicht aufzugeben.