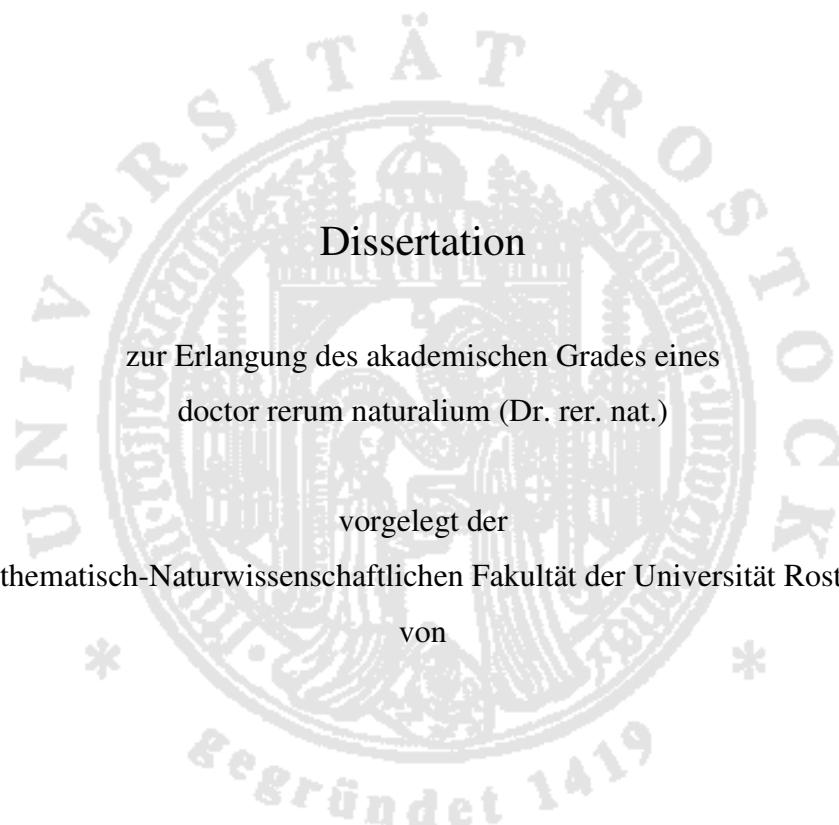


Regioselektive Synthese von 5-(2-Haloethyl)salicylaten,
Chromanen und Diazenen durch Chelat-kontrollierte
Cyclisierungsreaktionen von 1,3-Bis(silylenolethern)



urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0153-6

Rostock, 29.04.2009

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Langer, Institut für Chemie,
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers, Institut für Reine und
Angewandte Chemie, Carl von Ossietzky Universität
Oldenburg

Tag der Verteidigung: 14.07.2009

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Chemie der Universität Rostock von Januar 2007 bis April 2009 angefertigt.

ERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken inhaltlich oder wörtlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Jennifer Hefner

Rostock, 29.04.2009

DANKSAGUNG

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken bei

Herrn Professor Peter Langer für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, die intensive Betreuung und jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit,

Herrn Professor Helmut Reinke für die Einkristallstrukturanalysen und die große Hilfsbereitschaft bei der Interpretation der Daten,

Herrn Dr. Dirk Michalik für die Aufnahme und Auswertung der 2D-NMR-Spektren und die große Unterstützung in den letzten Wochen,

den technischen Mitarbeitern des Servicebereichs des Instituts für Chemie und des Leibniz-Instituts für Katalyse e.V. für die freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit, besonders bei Frau Schimanski, Frau Niemann, Frau Schicht, Frau Roßmeisl und Frau Dr. Fischer,

Herrn Dr. habil Michael Lalk für die pharmakologischen Testungen der Verbindungen und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Langer für die freundliche Aufnahme, das angenehme Arbeitsklima und die Hilfsbereitschaft, besonders bei Gisela Boeck, Anne Hallmann, Simone Ladzik, Satenik Mkrtchyan, Jenny Press, Tiana Trabhardt, Claudia Vinke, Stefan Büttner, Martin Hein und Vahuni Karapetyan.

Weiterhin möchte ich mich bei Beate, Janet, Anke, Kaddi, Julia, dem „Kernteam“ vom JCF, Mario und meinen Nachbarn in Kösterbeck bedanken, durch die die Zeit in Rostock so schön war und mit denen ich in den letzten Jahren viel Spaß hatte.

Meinem Freund Norman, meiner Familie und meinen Freunden danke ich besonders dafür, dass sie immer für mich da sind und mich stets unterstützen.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Erweiterung des Synthesepotenzials von 1,3-Bis(silylenolethern) in formalen [3+3]-Cyclisierungen angestrebt. Dabei wurden funktionalisierte Phenole mit halogenierten Seitenketten regioselektiv durch Chelat-Kontrolle in Domino-[3+3]-Cyclisierungs-Homo-MICHAEL-Reaktionen erhalten. Weiterhin konnten funktionalisierte aromatische Verbindungen wie Diazoverbindungen, Nitrophenole und Homophthalsäureester durch [3+3]-Cyclisierung von 1,3-Bis(silylenolethern) mit neuen 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-onen synthetisiert werden. In Folgereaktionen gelang die Synthese von Chromanen und Isochromanen, Aminophenolen und neuartigen Heterocyclen. Alle Produkte wurden bisher nicht auf anderem Weg hergestellt und umfangreich durch verschiedene analytische Methoden charakterisiert. Für einige Verbindungen wurde die Anordnung der Moleküle im Kristallverband beschrieben.

The goal of the present thesis was an extension of the synthetic potential of 1,3-bis(silyl enol ethers). Thus, a variety of functionalized phenols with halogenated side chains were prepared with very good regioselectivity by chelation-controlled domino '[3+3] cyclization/homo-MICHAEL' reaction. Furthermore functionalized arenes such as diaryldiazenes, nitrophenols and homophthalic acid derivatives were prepared by [3+3]-cyclizations of 1,3-bis(silyl enol ethers) with novel 3-(silyloxy)alk-2-en-1-ones. Follow-up reactions of the prepared compounds resulted in the formation of chromans, isochromans, aminophenols and novel heterocycles. All products were thoroughly characterized by various analytical methods. For some compounds the crystal structure was studied. The products reported herein are not readily available by other methods.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	THEORETISCHER TEIL	4
1	Cyclopropane als Synthesebausteine	4
1.1	Synthese funktionalisierter Phenole	4
1.1.1	Einleitung	4
1.1.2	Literaturbekannte Reaktionen.....	5
1.1.3	Synthese der Edukte	6
1.1.4	Synthese funktionalisierter Phenole	8
1.1.5	Reaktionsmechanismus	8
1.1.6	Produktübersicht.....	10
1.1.7	Strukturnachweise	14
1.1.7.1	2D-NMR-Spektroskopie.....	14
1.1.7.2	Einkristallstrukturanalyse	15
1.1.8	Pharmakologische Aktivität	21
1.1.9	Folgereaktionen	22
1.1.10	Zusammenfassung und Ausblick.....	22
1.2	Chromane und Isochromane	23
1.2.1	Einleitung	23
1.2.2	Literaturbekannte Synthesen	25
1.2.3	Synthese von Chromanen und Isochromanen	25
1.2.4	Produktübersicht.....	28
1.2.5	IR-Spektroskopische Untersuchungen	30
1.2.6	Einkristallstrukturanalyse	30
1.2.7	Zusammenfassung und Ausblick.....	35
2	Synthese aromatischer Verbindungen durch [3+3]-Cyclisierungen.....	36
2.1	Synthese funktionalisierter Diazene	36
2.1.1	Einleitung	36
2.1.2	Literaturbekannte Reaktionen.....	38
2.1.3	Synthese der Edukte	40

2.1.4	Synthese der Diazoverbindungen	41
2.1.5	Reaktionsmechanismus	41
2.1.6	Produktübersicht.....	43
2.1.7	Einkristallstrukturanalyse	47
2.1.8	NMR-Spektroskopische Untersuchungen	52
2.1.9	UV-Vis-Spektroskopische Untersuchungen.....	53
2.1.10	Pharmakologische Aktivität	54
2.1.11	Folgereaktionen	55
2.1.12	Zusammenfassung	58
2.2	Synthese funktionalisierter Nitrophenole	59
2.2.1	Einleitung	59
2.2.2	Literaturbekannte Reaktionen.....	60
2.2.3	Synthese der Edukte	62
2.2.4	Synthese funktionalisierter Nitrophenole	62
2.2.5	Reaktionsmechanismus	63
2.2.6	Produktübersicht.....	64
2.2.7	Einkristallstrukturanalyse	65
2.2.8	NMR-Spektroskopische Untersuchungen	66
2.2.9	UV-Vis-Spektroskopische Untersuchungen.....	66
2.2.10	IR-Spektroskopische Untersuchungen	67
2.2.11	Pharmakologische Aktivität	69
2.2.12	Folgereaktionen	69
2.2.13	Zusammenfassung und Ausblick.....	70
2.3	Synthese funktionalisierter Aminophenole	71
2.3.1	Einleitung	71
2.3.2	Literaturbekannte Reaktionen.....	72
2.3.3	Synthese der Aminophenole.....	72
2.3.4	Produktübersicht.....	73
2.3.5	NMR-Spektroskopische Untersuchungen	74
2.3.6	IR-Spektroskopische Untersuchungen	74
2.3.7	Weitere Beobachtungen.....	75
2.3.8	Zusammenfassung und Ausblick.....	76

2.4	Synthese funktionalisierter Homophthalsäureester	77
2.4.1	Einleitung	77
2.4.2	Literaturbekannte Reaktionen.....	78
2.4.3	Synthese der Edukte	79
2.4.4	Synthese funktionalisierter Homophthalsäureester	79
2.4.5	NMR-Spektroskopische Untersuchungen	81
2.4.6	Einkristallstrukturanalyse	84
2.4.7	Pharmakologische Aktivität	85
2.4.8	Zusammenfassung	85
III.	ZUSAMMENFASSUNG	86
IV.	EXPERIMENTELLER TEIL	91
1	Allgemeines	91
2	Spezielle Synthesemethoden	93
2.1	Synthese funktionalisierter Phenole aus Cyclopropanen.....	93
2.1.1	Synthese der Edukte	93
2.1.2	Synthese funktionalisierter Phenole	96
2.2	Synthese von Chromanen und Isochromanen	113
2.3	Synthese funktionalisierter Diazene	121
2.3.1	Synthese der Edukte	121
2.3.2	Synthese funktionalisierter Diazoverbindungen.....	125
2.3.3	Folgereaktionen	139
2.4	Synthese funktionalisierter Nitrophenole	141
2.4.1	Eduktsynthese.....	141
2.4.2	Synthese funktionalisierter Nitrophenole	142
2.4.3	Folgereaktion	145
2.5	Synthese funktionalisierter Aminophenole	145
2.6	Synthese funktionalisierter Homophthalsäureester	149
2.6.1	Eduktsynthese.....	149
2.6.2	Synthese funktionalisierter Homophthalsäureester	150
V.	LITERATURVERZEICHNIS	153
VI.	ANHANG	158
1	Maßeinheiten	158

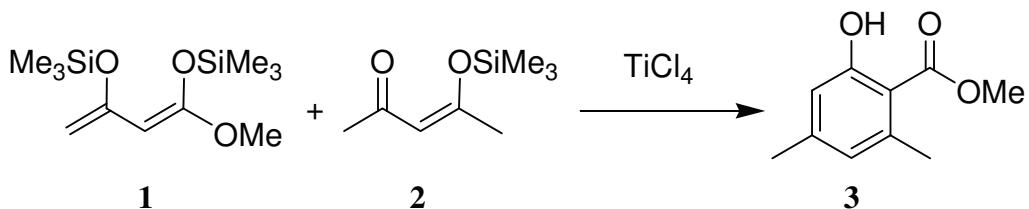
2	Abkürzungsverzeichnis	158
3	Daten der Einkristallstrukturanalysen	160
3.1	Verbindung 16c	160
3.2	Verbindung 17a	161
3.3	Verbindung 17b	162
3.4	Verbindung 17c	163
3.5	Verbindung 17e	164
3.6	Verbindung 17g	165
3.7	Verbindung 18a	166
3.8	Verbindung 18d	167
3.9	Verbindung 18e	168
3.10	Verbindung 20b	169
3.11	Verbindung 24a	170
3.12	Verbindung 25	171
3.13	Verbindung 30a	172
3.14	Verbindung 30e	173
3.15	Verbindung 31e	174
3.16	Verbindung 33c	175
3.17	Verbindung 34	176
3.18	Verbindung 35	177
3.19	Verbindung 37	178
3.20	Verbindung 50b	179
3.21	Verbindung 56	180
4	Lebenslauf	181

I. EINLEITUNG

Mit der von F. HOFFMANN entwickelten Synthese der Acetylsalicylsäure, besser bekannt unter dem Namen ASPIRIN®, begann 1897 ein neues Zeitalter in der Chemie. Einige weitere bedeutende Meilensteine waren die Entdeckung des Antibiotikums Penicillin (FLEMING 1928, Totalsynthese SHEEHAN 1957), des Krebsmedikamentes TAXOL® (WALL et al. 1971, Totalsynthese NICOLAOU 1994) und der Reserveantibiotika Vancomycin (Eli Lilly and Company, 1956) und Linezolid (2000) ^{[1],[2]}. Bis heute ist es eine Herausforderung Medikamente gegen Infektionskrankheiten wie AIDS oder SARS oder gegen die aufgrund der höheren Lebenserwartung im Alter verstärkt auftretenden Störungen des Zentralen Nervensystems zu entwickeln. Durch zunehmende Resistenzen von Bakterien gegen bestehende Wirkstoffe gilt es, neue, hochwirksame Antibiotika zu finden. Die Suche nach pharmakologischen Wirkstoffen konzentriert sich dabei immer mehr auch auf Lebensräume, deren Bewohner extremen Bedingungen ausgesetzt sind. Beispielsweise Mikroorganismen an Geothermalquellen, in der Tiefsee oder in unterirdischen Höhlen, wie dem erst 1986 entdeckten Lechuguilla-Höhlensystem im Südwesten der USA ^[3]. Man hofft Verbindungen zu isolieren, die sich in Struktur und Wirkung grundlegend von den bisher bekannten unterscheiden. Sind solche Substanzen erst einmal gefunden, gilt es, eine effektive Synthese zu entwickeln.

Eintopfreaktionen, auch unter dem Begriff sequentielle Transformationen bekannt, zeichnen sich häufig durch große Eleganz, hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung aus. Zu den Eintopfreaktionen gehören auch die Dominoreaktionen, die einen raschen Zugang zu komplexen Produkten ermöglichen ^[4]. 1,3-Dicarbonyldianionen sind wichtige Komponenten oder „Building-blocks“ zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in Cyclisierungsreaktionen. Trotz der Einfachheit des Konzepts sind Dominocyclisierungen von 1,3-Dicarbonyldianionen mit Dielektrophilien grundsätzlich problematisch ^{[5],[6]}. Aufgrund ihrer hohen negativen Ladungsdichte sind ambidente Dianionen hochreaktive Verbindungen. Viele Nebenreaktionen wie z.B. Polymerisation, Zersetzung, Deprotonierung, Bildung offenkettiger Produkte, Eliminierung und SET-Prozesse können auftreten ^[7]. Eine Lösung dieses Problems wurde von CHAN und Mitarbeitern entwickelt ^[8]. Sie beschrieben die Herstellung von Benzolderivaten und

Salicylaten durch Lewis-Säure-vermittelte, formale [3+3]-Cyclisierung von Acetalen von β -Ketoaldehyden, β -Ketocarbonsäureestern und β -Ketocarbonsäurechloriden sowie von 3-Silyloxyalk-2-en-1-onen und 4-Trimethylsilyloxypent-3-en-2-onen (oder 4-Silyloxypent-2-en-1-onen) mit 1,3-Bis(silylenolethern) (Schema 1).



Schema 1: Synthese von 4,6-Dimethyl-salicylsäuremethylester (**3**)

1,3-Bis(silylenolether) können als elektroneutrale Äquivalente (maskierte Dianionen) von 1,3-Dicarboxyldianionen aufgefasst werden, die wie diese mit Elektrophilen zunächst am terminalen Kohlenstoffatom reagieren (Abb. 1).

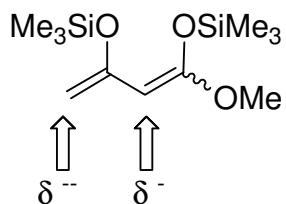
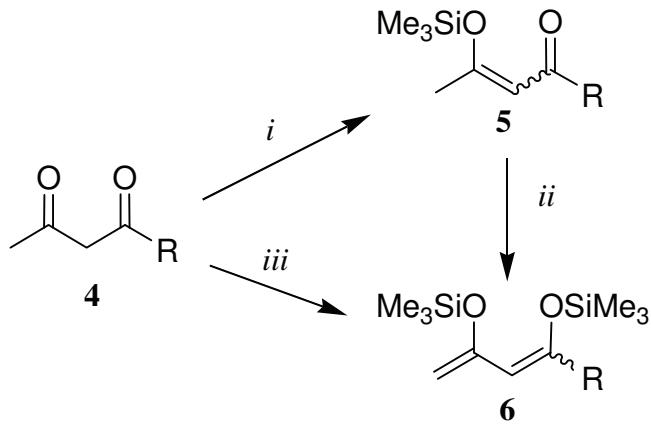


Abb. 1: Reaktivität von 1,3-Bis(silylenolethern)

Die Reaktivität der 1,3-Bis(silylenolether) im Vergleich zu den 1,3-Dicarboxyldianionen ist geringer, wodurch weniger Nebenreaktionen auftreten. Die Synthese von 1,3-Bis(silylenolethern) kann über zwei verschiedene Methoden erfolgen (Schema 2). Die einstufige Synthese nach SIMCHEN et al. erfolgt in etherischer Lösung mit Triethylamin (NEt_3) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (Me_3SiOTf) und ist auf 1,3-Diketone beschränkt [9]. CHAN und MOLANDER entwickelten eine zweistufige Synthese [8a],[10]. Dabei erfolgt zunächst die Umsetzung von β -Ketoestern oder 1,3-Diketonen mit Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl) in Gegenwart von Triethylamin zu den entsprechenden Silylenolethern **5**. Diese werden im zweiten Schritt durch Deprotonierung mit LDA und Addition von Trimethylsilylchlorid zu 1,3-Bis(silylenolethern) **6** umgesetzt.



Schema 2: Synthese der 1,3-Bis(silylenolether) **6**; *i*: 1) NEt_3 , 2) Me_3SiCl ;
ii: 1) LDA, 2) Me_3SiCl ; $\text{R} = \text{OAlkyl, Alkyl}$; *iii*: 1) NEt_3 , 2) Me_3SiOTf

Auf dem Gebiet der [3+3]-Cyclisierungen von 1,3-Bis(silylenolethern) wurde in den letzten Jahren intensiv geforscht. Dabei gelang die Synthese verschiedener Verbindungen wie hochfunktionalisierter Arene und Salicylate, annulierter Salicylate, Fluorenone, Chromane, *p*-Benzochinone, Cyclophane, Diarylether, Benzo[*c*]chromen-6-one und Spiroverbindungen^[11].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die weitere Untersuchung des synthetischen Potenzials von 1,3-Bis(silylenolethern) in formalen [3+3]-Cyclisierungen.

Im ersten Teil der Arbeit wird die Synthese halogenierter Phenole und deren Folgereaktionen beschrieben. Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese funktionalisierter aromatischer Verbindungen wie Diazenen, Nitrophenolen oder Homophthalsäureestern.

II. THEORETISCHER TEIL

1 CYCLOPROPANE ALS SYNTHESEBAUSTEINE

1.1 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER PHENOLE

Im folgenden Kapitel wird die Synthese funktionalisierter Phenole mit halogenierter Seitenkette durch formale [3+3]-Cyclisierung beschrieben.

1.1.1 EINLEITUNG

Funktionalisierte Phenole sind pharmakologisch und biochemisch wichtige Moleküle, die in zahlreichen Naturstoffen auftreten. Zu nennen sind hier Pflanzenfarbstoffe wie Flavone und Anthocyane, Aromastoffe (Vanillin, Eugenol), Gerbstoffe (Tannine), Aminosäuren (Tyrosin), Hormone und Neurotransmitter (Adrenalin, Noradrenalin) sowie die Salicylsäure (*ortho*-Hydroxybenzoësäure). Abgesehen von dem bekanntesten Salicylsäurederivat, der Acetylsalicylsäure, findet man das zugrundeliegende Strukturelement in vielen anderen pharmazeutisch wirksamen Substanzen. Beispielsweise kommt es in den verschiedenen von *Streptomyces lasaliensis* (Actinobakterien) produzierten Lasalociden vor, die antibakterielle und antivirale Wirkung haben. In der Geflügelzucht wird das zur Gruppe der ionophoren Polyether-Antibiotika gehörende Lasalocid A (BOVATEC®) als Kokzidiostatikum eingesetzt^[12] (Abb. 2).

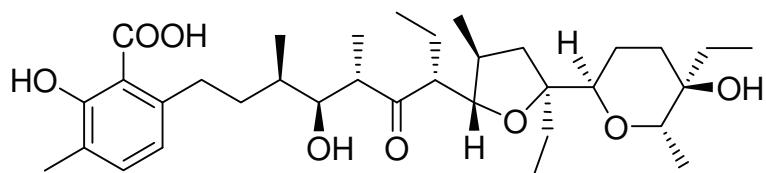
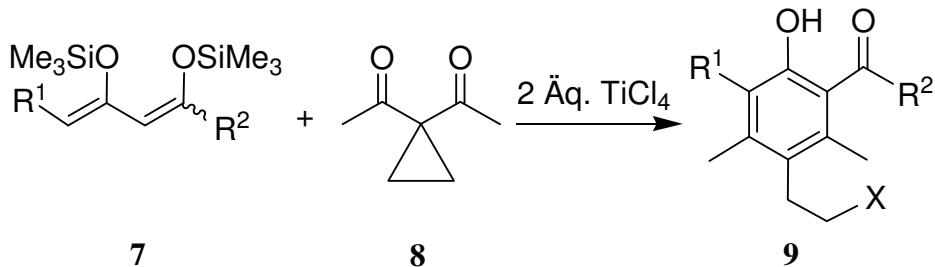


Abb. 2: Lasalocid A

Weitere Derivate der Salicylsäure sind die selektiven β_1 -Betablocker Acebutolol (SECTRAL®) und Celiprolol^[2].

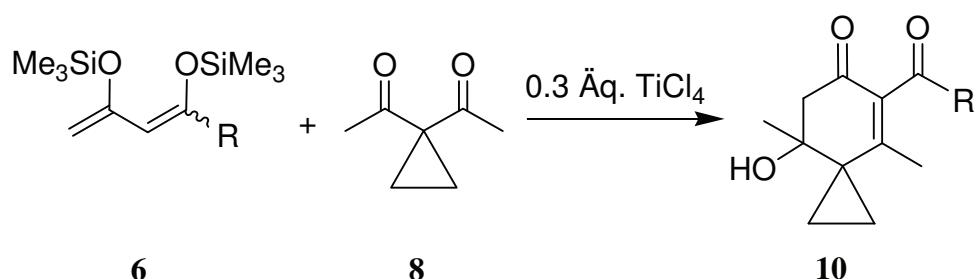
1.1.2 LITERATURBEKANnte REAKTIONEN

Die älteste beschriebene Darstellung von Phenol ist die Alkalischmelze von Natriumbenzolsulfonat. Eine andere Methode ist das RASCHIG-Verfahren, die Hydrolyse von Chlorbenzol. Heute wird Phenol überwiegend durch die HOCK-Reaktion dargestellt. Dabei wird Cumol durch Luftoxidation zu Cumolhydroperoxid umgesetzt, das dann mit verdünnten Säuren in Phenol und Aceton gespalten wird. Funktionalisierungen von Phenolen können durch elektrophile aromatische Substitution aufgrund des +I- und +M-Effektes der Hydroxygruppe häufig nur in *ortho*- und *para*-Stellung durchgeführt werden. Durch die KOLBE-SCHMITT-Synthese lässt sich Salicylsäure aus Phenol gewinnen^[13]. Viele hochfunktionalisierte Phenole oder Salicylsäurederivate sind durch diese Methoden nicht oder nur schwer zugänglich. Eine Alternative ist die „Building-block“ Strategie. Salicylsäuremethylester konnte von CHAN et al. durch Eintopfreaktion von 1,1,3,3-Tetramethoxypropan mit 1,3-Bis(silylenolether) (**1**) in 48%-iger Ausbeute synthetisiert werden^[14]. Die $TiCl_4$ -vermittelte Reaktion von 1,1-Diacetylcylopropan (**8**) mit 1,3-Bis(silylenolethern) **7**, die zu funktionalisierten Salicylaten **9** mit halogenierter Seitenkette führt, wurde bereits zuvor im Arbeitskreis LANGER beschrieben^[15] (Schema 3).



Schema 3: Cyclisierung von 7 mit 8

Führt man die Umsetzung in Gegenwart von 0.3 Äquivalenten (statt 2 Äquivalenten) TiCl_4 durch, gelingt die Isolation der Spiroverbindung **10** (Schema 4). Diese kann durch Umsetzung mit TiX_4 ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; Methode A) und Bu_4NX ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) oder Et_4NI in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in die entsprechende aromatische Verbindung überführt werden [11].

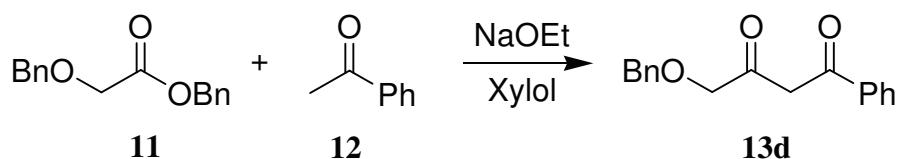


Schema 4: Synthese der Spiroverbindung **10**

Ergänzend zu den bisher verwendeten meist symmetrischen 1,1-Diacylcyclopropanen wurde nun das Verhalten unsymmetrischer Alkoxy-substituierter 1,1-Diacylcyclopropane hinsichtlich des Verlaufs und der Regioselektivität der Reaktion untersucht.

1.1.3 SYNTHESE DER EDUKTE

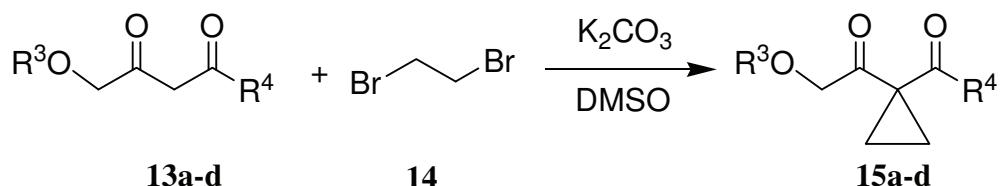
Zunächst wurden die vier verschiedenen 1,3-Dicarbonylverbindungen 1-Methoxypentan-2,4-dion (**13a**), 1-Benzylloxypentan-2,4-dion (**13b**), 4-Methoxy-1-phenylbutan-1,3-dion (**13c**) und 4-Benzyloxy-1-phenylbutan-1,3-dion (**13d**) hergestellt ^{[16],[17]}. Dabei konnte analog der Synthese von 1-Benzylloxypentan-2,4-dion erstmals 4-Benzyloxy-1-phenylbutan-1,3-dion (**13d**) durch CLAISEN-Kondensation von Benzyl-2-benzylxyacetat (**11**) mit Acetophenon (**12**) in 50%-iger Ausbeute synthetisiert werden (Schema 5).



Schema 5: Synthese von 4-Benzyloxy-1-phenylbutan-1,3-dion (**13d**)

II. THEORETISCHER TEIL

Die Synthese der entsprechenden neuen Cyclopropanverbindungen **15** erfolgte durch Reaktion mit 1,2-Dibromethan (**14**) (Schema 6, Tabelle 1).



Schema 6: Cyclopropanierung von **13a-d**

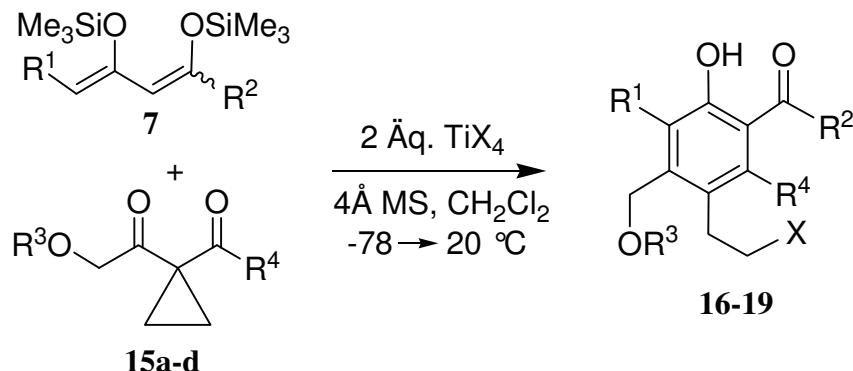
Tabelle 1: Ausbeuten der Synthese von **15a-d**

13	15	R^3	R^4	$\% (15)^a$
a	a	Me	Me	40
b	b	Me	Ph	40
c	c	Bn	Me	42
d	d	Bn	Ph	40

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

1.1.4 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER PHENOLE

Die neuen funktionalisierten Phenole **16-19** wurden regioselektiv durch TiCl_4 - oder TiBr_4 -vermittelte Reaktion der 1,1-Diacylcyclopropane **15** mit verschiedenen 1,3-Bis(silylenol-ethern) **7** erhalten (Schema 7).



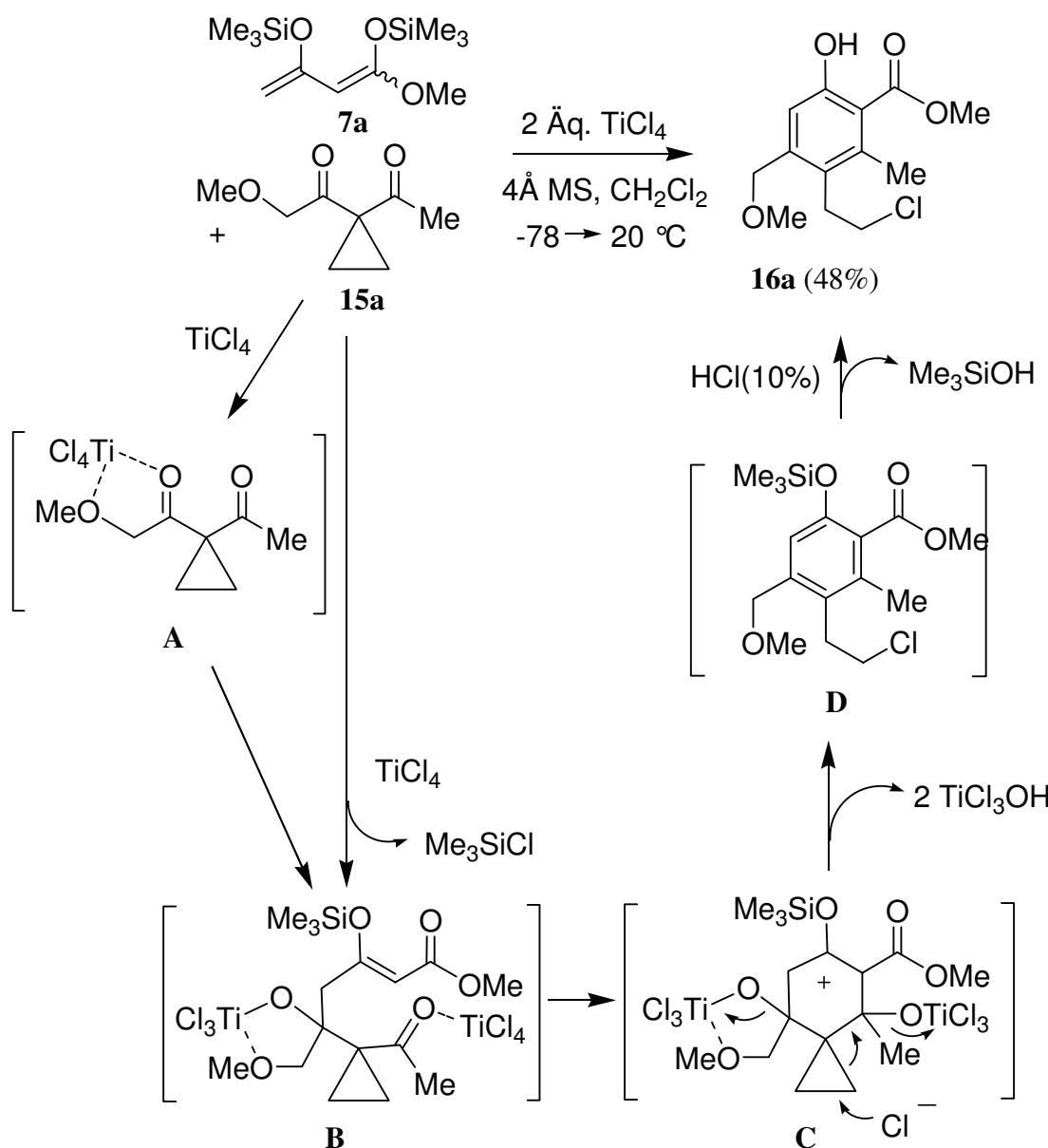
Schema 7: Synthese der funktionalisierten Phenole **16-19** ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$)

Dabei bewährten sich folgende, bereits von GOPAL BOSE ermittelte Reaktionsbedingungen^[15]: die besten Ausbeuten konnten bei Reaktion von 1.0 Äquivalenten **15** mit 1.5 Äquivalenten **7** in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten TiCl_4 oder TiBr_4 erzielt werden. Weiterhin waren die große Verdünnung ($c(\mathbf{15}) = 0,01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) und die Verwendung von Molekularsieb (4 Å) entscheidend.

1.1.5 REAKTIONSMECHANISMUS

Ein möglicher Reaktionsmechanismus wird exemplarisch anhand der Reaktion von **15a** mit **7a** vorgestellt. Die regioselektive Bildung des Reaktionsprodukts **16a** kann durch Chelat-Kontrolle erklärt werden. Im ersten Schritt wird das erste Äquivalent TiCl_4 durch die Methoxygruppe von **15a** und deren benachbarte Carbonylgruppe chelatisiert (Intermediat **A**, Schema 8). Der TiCl_4 -vermittelte Angriff des reaktiveren, terminalen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(silylenolethers) (**7a**) erfolgt am Carbonyl-Kohlenstoffatom von **15a**, das an der Chelatisierung beteiligt ist. Unter Abspaltung von Me_3SiCl führt der Angriff zur Bildung von Intermediat **B**, das über das zentrale Kohlenstoffatom von **7a** cyclisiert (Intermediat **C**). Der Cyclopropan-Ring wird durch den nucleophilen Angriff und

die Anlagerung eines Chlorid-Ions gespalten, wobei das Intermediat **D** durch Aromatisierung nach Abspaltung von 2 Molekülen TiCl_3OH entsteht. Im letzten Schritt wird die Silyl-Schutzgruppe durch wässrige Aufarbeitung (10% HCl) hydrolysiert und man erhält Verbindung **16a** in 48%-iger Ausbeute. Der Mechanismus kann als Domino-[3+3]-Cyclisierungs-Homo-MICHAEL-Reaktion bezeichnet werden^[18].



Schema 8: Reaktionsmechanismus der Bildung von **16a**

1.1.6 PRODUKTÜBERSICHT

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf Schema 7.

Durch die Reaktion von 3-Cyclopropyl-1-methoxypentan-2,4-dion (**15a**) mit acht verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten neun funktionalisierte Phenole **16** erhalten werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der ausgehend von **15a** erhaltenen Produkte

7	16	R¹	R²	X	% (16)^a
a	a	H	OMe	Cl	44
b	b	H	OEt	Cl	38
c	c	Me	OMe	Cl	30
d	d	Me	Et	Cl	30
a	e	H	OMe	Br	46
e	f	Et	OMe	Cl	52
f	g	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	Cl	36
g	h	(CH ₂) ₃ Ph	OMe	Cl	30
h	i	Prop	OMe	Cl	58

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

II. THEORETISCHER TEIL

Durch die Reaktion von 2-Cyclopropyl-4-methoxy-1-phenylbutan-1,3-dion (**15b**) mit sechs verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten sieben funktionalisierte Phenole **17** erhalten werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht der ausgehend von **15b** erhaltenen Produkte

7	17	R¹	R²	X	% (17)^a
a	a	H	OMe	Cl	63
c	b	Me	OMe	Cl	48
i	c	H	Me	Cl	33
d	d	Me	Et	Cl	36
a	e	H	OMe	Br	49
e	f	Et	OMe	Cl	59
j	g	H	O <i>i</i> Pr	Cl	73

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

II. THEORETISCHER TEIL

Durch die Reaktion von 1-Benzylloxypentan-3-cyclopropyl-2,4-dion (**15c**) mit neun verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten zehn funktionalisierte Phenole **18** erhalten werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht der ausgehend von **15c** erhaltenen Produkte

7	18	R¹	R²	X	% (18)^a
a	a	H	OMe	Cl	40
c	b	Me	OMe	Cl	68
e	c	Et	OMe	Cl	61
a	d	H	OMe	Br	79
f	e	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	Cl	48
k	f	H	O(CH ₂) ₂ OMe	Cl	62
h	g	Prop	OMe	Cl	35
l	h	H	O <i>t</i> Bu	Cl	48 ^b
m	i	Allyl	OMe	Cl	35 ^b
j	j	H	O <i>i</i> Pr	Cl	53 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b Synthetisiert von SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN

II. THEORETISCHER TEIL

Durch die Reaktion von 4-Benzylxy-2-cyclopropyl-1-phenylbutan-1,3-dion (**15d**) mit acht verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten neun funktionalisierte Phenole **19** erhalten werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der ausgehend von **15d** erhaltenen Produkte

7	19	R¹	R²	X	% (19)^a
a	a	H	OMe	Cl	40
e	b	Et	OMe	Cl	64
d	c	Me	Et	Cl	33
b	d	H	OEt	Cl	35
a	e	H	OMe	Br	52
j	f	H	O <i>i</i> Pr	Cl	62
l	g	H	O <i>t</i> Bu	Cl	58 ^b
m	h	Allyl	OMe	Cl	57 ^b
f	i	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	Cl	63 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b Synthetisiert von SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN

1.1.7 STRUKTURNACHWEISE

Die Strukturen der erhaltenen funktionalisierten Phenole konnten eindeutig durch 2D-NMR-Experimente (^1H , ^1H -NOESY; ^1H , ^{13}C -HMBC) und Einkristallstrukturanalyse bewiesen werden.

1.1.7.1 2D-NMR-SPEKTROSKOPIE

Abhängig vom Ort des Angriffs des 1,3-Bis(silylenolethers) **7** am 1,1-Diacylcyclopropan ist die Bildung von zwei verschiedenen Regioisomeren denkbar. Dabei kann sich R^1 in *ortho*- oder *para*-Stellung zu R^4 befinden. Die beiden Isomere können ohne Vergleichsspektren nur schwer allein mittels ^1H -NMR-Spektroskopie unterschieden werden. Durch 2D-NMR-Spektroskopie von **16a** konnte die *para*-Stellung von R^1 zu R^4 (hier $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$) eindeutig belegt werden.

Abb. 3 zeigt die beiden möglichen Regioisomere **A** und **B** sowie die zur Unterscheidung herangezogenen NOE-Korrelationen.

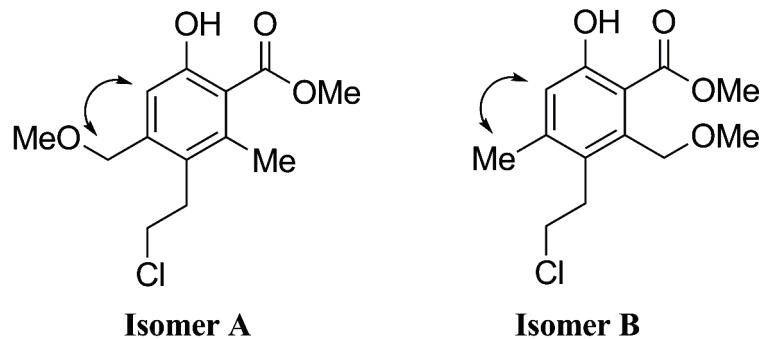


Abb. 3: Mögliche Regioisomere von **16a** und NOE-Korrelationen

Bei Bildung von Isomer **B** sollte im ^1H , ^1H -NOESY Experiment eine Korrelation zwischen der Methylgruppe ($\delta = 2,50$ ppm) und dem aromatischen Proton ($\delta = 6,90$ ppm) zu beobachten sein. Dies ist nicht der Fall, statt dessen findet man eine Korrelation zwischen der Methylengruppe ($\delta = 4,43$ ppm) und dem aromatischen Proton, wie sie bei Bildung von Isomer **A** zu erwarten ist. Zusätzlich zum NOESY-Experiment wurde ein ^1H , ^{13}C -HMBC-Experiment durchgeführt. Die hier beobachtete Korrelation zwischen der Methylengruppe

(^1H : $\delta = 4,43$ ppm; ^{13}C : $\delta = 73,8$ ppm) und der CH-Gruppe (^1H : $\delta = 6,90$ ppm; ^{13}C : $\delta = 116,8$ ppm) spricht ebenfalls für die Bildung von Isomer **A**.

1.1.7.2 EINKRISTALLSTRUKTURANALYSE

Als weiterer Nachweis der Strukturen diente die Einkristallstrukturanalyse. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Raumgruppen und intramolekularen Wasserstoffbrücken (d in Å) der untersuchten Verbindungen (Z = Anzahl der Formeleinheiten pro Elementarzelle).

Tabelle 6: Übersicht Einkristallstrukturanalyse

	Kristallsystem	Raumgruppe	Z	Intramolekulare H-Brücken	
				$d(\text{O-H}\cdots\text{O})$	$d(\text{O}\cdots\text{O})$
16c	triklin	$P\bar{1}$	2	1,77(3)	2,582(2)
17a	triklin	$P\bar{1}$	2	1,88(2)	2,6378(9)
17b	orthorhombisch	$Pbca$	8	1,72(3)	2,529(2)
17c	triklin	$P\bar{1}$	2	1,65(3)	2,505(2)
17e	triklin	$P\bar{1}$	2	1,88(3)	2,629(2)
17g	orthorhombisch	$Pbca$	8	1,71(4)	2,541(3)
18a	triklin	$P\bar{1}$	2	1,66(2)	2,545(2)
18d	triklin	$P\bar{1}$	2	1,80(2)	2,538(1)
18e	monoklin	$P2_1/n$	4	1,93 ^a 1,85 ^a	2,604(2) ^a 2,576(9) ^a
20b	orthorhombisch	$P2_12_12_1$	4	1,78	2,523(2)

^a Fehlordnung der Ester-Gruppe, deswegen werden zwei O···O-Abstände angegeben

Die Verbindungen, die sich ausschließlich im Halogensubstituenten (Cl oder Br) der Seitenkette unterscheiden, sind isostrukturell. **18a** ist isostrukturell zu **18d** und **17a** ist isostrukturell zu **17e**. Alle vier Verbindungen kristallisieren in der triklinen Raumgruppe

P1. Die Zellabmessungen a , b und c , die zugehörigen Winkel α , β und γ und das Volumen der Elementarzelle stimmen für **18a** und **18d** sowie **17a** und **17e** gut überein.

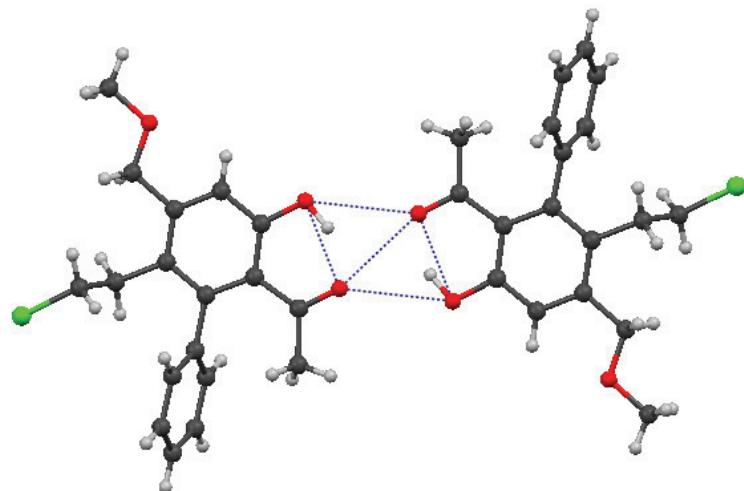
Bei allen Verbindungen treten intramolekulare Wasserstoffbrücken auf. Bei Verbindungen, bei denen das Proton der Hydroxygruppe nicht frei verfeinert wurde, wird dessen Abstand zu dem Carbonyl-Sauerstoffatom ohne Standardabweichung angegeben. Die Abstände $d(O-H\cdots O)$ liegen zwischen 1,65(3) und 1,88(3) Å, die Abstände $d(O\cdots O)$ betragen 2,505(2) – 2,6378(9) Å. Die kürzesten Abstände findet man bei Verbindung **17c**, die im Gegensatz zu allen anderen Verbindungen keine Ester-Funktion trägt. Die Bindungslängen entsprechen in etwa den Bindungslängen, die für Salicylsäure bestimmt wurden ($d(O\cdots O) = 2,590 – 2,620$ Å; $d(O-H\cdots O) = 1,69 – 1,704$ Å) [19].

Bei einigen Verbindungen können zudem intermolekulare Wasserstoffbrücken beobachtet werden, die differenziert werden müssen. Intermolekulare **A**…**A**-WW treten zwischen den Protonen der aromatischen Hydroxygruppe und den Sauerstoffatomen der Ester- bzw. Acetylgruppen auf (**17c**, **17a**, **17e**, **18e**) (Abb. 4). Intermolekulare Wasserstoffbrücken vom Typ **B**…**B** bilden sich zwischen weiteren Hydroxygruppen aus (**20b**) (Abb. 5). Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der intermolekularen Wasserstoffbrücken (d in Å) und der Art der WW (**A**…**A**, **B**…**B**). Für **18e** werden nur die Wasserstoffbrücken für eine Orientierung der Ester-Gruppe angegeben. Der Wert $d_{dia}(O\cdots O)$ gibt den intermolekularen Abstand der Carbonyl-Sauerstoffatome an.

Tabelle 7: Übersicht der intermolekularen Wasserstoffbrücken

	Art der WW	Intermolekulare H-Brücken		
		$d(\text{O-H}\cdots\text{O})$	$d(\text{O}\cdots\text{O})$	$d_{\text{dia}}(\text{O}\cdots\text{O})$
17a	A \cdots A	2,29(2)	2,961(1)	2,823
17c	A \cdots A	2,46(3)	3,026(2)	2,903
17e	A \cdots A	2,33(3)	2,996(2)	2,863
18e	A \cdots A	2,37	2,939(8) ^a	2,810
20b	B \cdots B	1,88	2,6818(9)	-

Abb. 4 zeigt die intermolekularen Wasserstoffbrücken (A \cdots A-WW) bei Verbindung **17c**.


Abb. 4: A \cdots A-WW: Intermolekulare Wasserstoffbrücken bei **17c**

Verbindung **20b** kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ und wurde durch Debenzylierung aus Verbindung **18b** hergestellt (Schema 9). Dadurch erhält man eine zusätzliche Hydroxygruppe (O(4)), die intermolekular Wasserstoffbrücken ausbilden kann (Abb. 5).

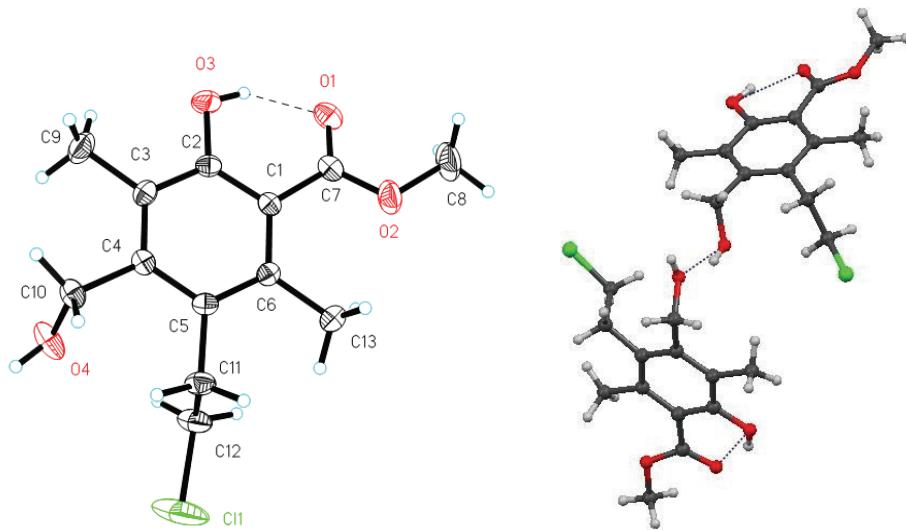


Abb. 5: links: Molekülstruktur von **20b** (die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit); rechts: **B**…**B**-WW über O(4)

Abb. 6 zeigt einen Ausschnitt der Kristallstruktur von **20b** mit Blick in *c*-Richtung. Gut erkennbar sind die parallel zur *a*-Achse verlaufenden intermolekularen Wasserstoffbrücken, die zur Ausbildung von Ketten führen. Die Moleküle innerhalb der Ketten haben den Abstand *a* ($a = 4,7875(2)$ Å). Die Ketten sind entlang *b* paarweise angeordnet und aufgrund der 2_1 -Achse um $a/2$ gegeneinander verschoben. Durch die innerhalb der Ketten auftretende π -Stapelung ($d = a$) kommt es zu einer zusätzlichen Energieminimierung und damit Stabilisierung der Kristallstruktur. Zusätzlich treten zwischen den paarweise angeordneten Ketten in *c*-Richtung O-CH₃…Cl-Kontakte ($d = 2,933$ Å) auf, die etwas kürzer sind als die Summe der van-der-Waals-Radien ($d_{vdW}(H\cdots Cl) = 2,95$ Å) ^[20]. Dadurch kommt es zur Ausbildung von Schichten, die parallel zur *ab*-Ebene angeordnet sind.

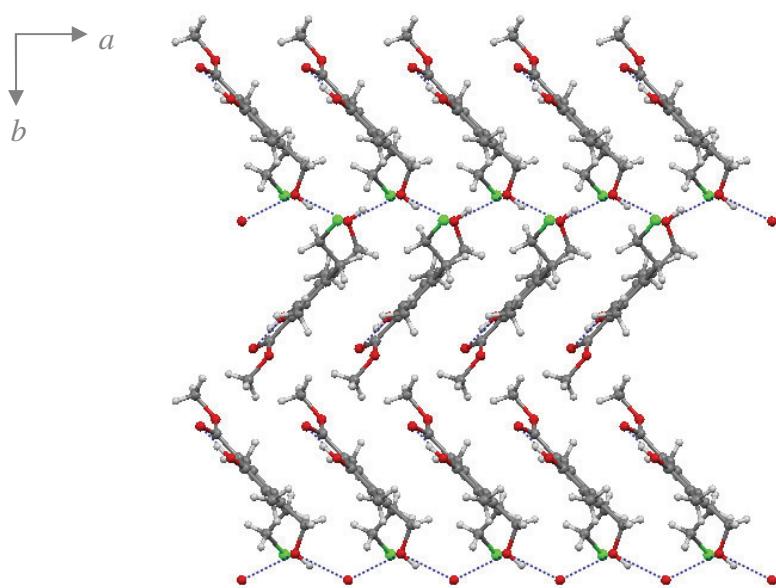


Abb. 6: Ausschnitt der Kristallstruktur von **20b** mit Blick in *c*-Richtung, dargestellt sind Wasserstoffbrücken und drei Ketten

Um auch bei anderen Verbindungen den Einfluss von π -Stapelung auf die Struktur im Kristallverband festzustellen, wurde für jede Verbindung der kürzeste Abstand der Zentren der Phenyl-Ringe zueinander ermittelt. Die Winkel der Ebenen der Ringe zueinander wurden nicht berücksichtigt. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der kürzesten Abstände.

Tabelle 8: Daten zur π -Stapelung

Verbindung	d_{\min} (Zentren) / Å	Verbindung	d_{\min} (Zentren) / Å
16c	3,911	17g	5,083
17a	3,640	18a	3,663
17b	4,865	18d	3,632
17c	3,702	18e	3,904
17e	3,666	20b	4,7875(2) = <i>a</i>

Die isostrukturelle Beziehung von **17a** und **17e** sowie **18a** und **18d** spiegelt sich in den recht ähnlichen kleinsten Abständen der Zentren wieder. In der Literatur findet man für struktursignifikante π -Stapel-WW interplanare Abstände von $d = 3,4 - 3,6 \text{ \AA}$ ^[21]. Auch größere Abstände von bis zu $d = 5,4 \text{ \AA}$ wurden publiziert, sind jedoch als schwach einzuordnen ^[22]. Die π -Stapelung in den betrachteten Kristallstrukturen wird aufgrund der eher großen Abstände als nicht bestimmd für die Packung eingeordnet, sondern trägt in allen Fällen nur zur Energieminimierung im Kristall bei. Größere Relevanz haben intra- und intermolekulare Wasserstoffbrücken. Den kürzesten Abstand findet man mit $d_{\min} = 3,632 \text{ \AA}$ bei Verbindung **18d**. Abb. 7 zeigt die π -Stapelung zwischen zwei Molekülen von **18d**. Die Zentren der Phenyl-Ringe wurden mit dem Programm MERCURY 2.2 generiert.

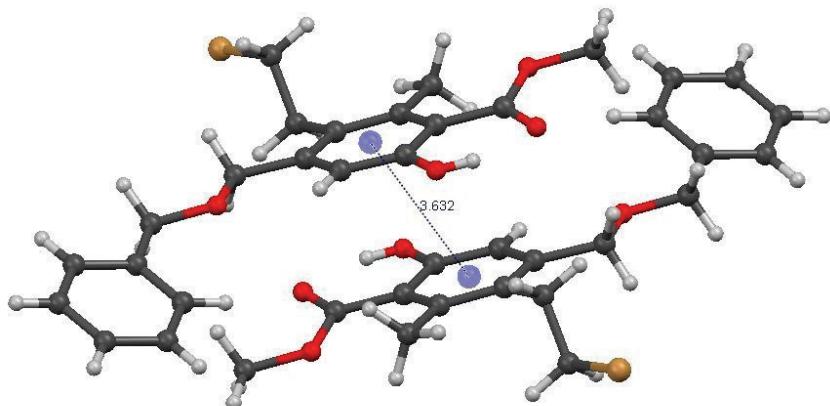


Abb. 7: π -Stapelung bei **18d**

1.1.8 PHARMAKOLOGISCHE AKTIVITÄT

Vier der synthetisierten Verbindungen wurden von Dr. habil. MICHAEL LALK am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald hinsichtlich einer potenziellen pharmakologischen Aktivität untersucht (Abb. 8).

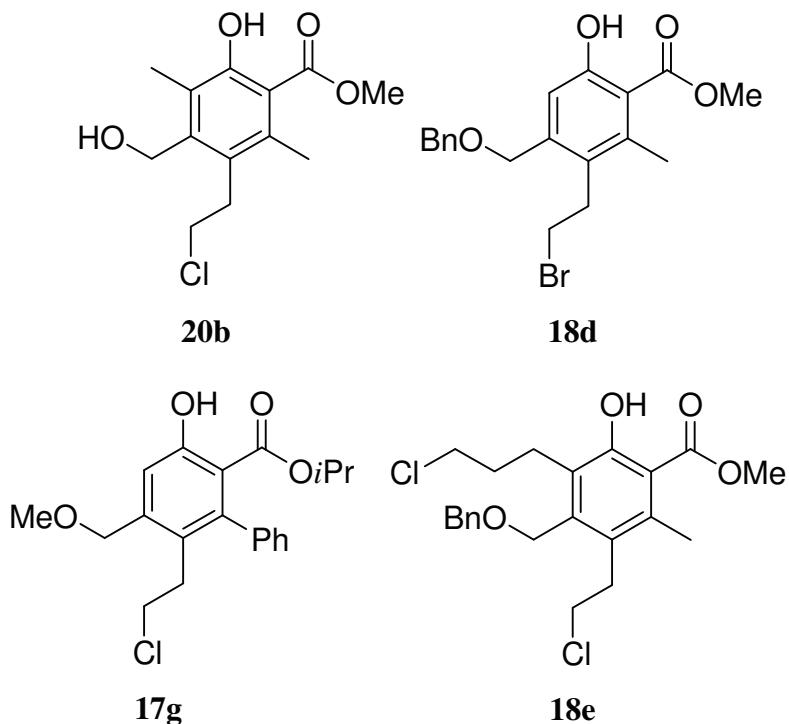


Abb. 8: Getestete Substanzen

Die Verbindungen wurden einem antimikrobiellen Screening unter Verwendung einer modifizierten Papierscheibendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) unterzogen. Eine Aktivität konnte nur bei **18d** gegen das Gram-positive Bakterium *Staphylococcus aureus* gefunden werden. Der Inhibitionszonendurchmesser im Agardiffusionstest betrug 8 mm (zum Vergleich: Ampicillin: 35 mm^[23]). Gegen die anderen getesteten Mikroorganismen (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida maltosa*) wurde keine Wachstumsinhibition beobachtet. Die Verbindungen **20b**, **17g** und **18e** waren in allen Tests inaktiv. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass das Brom-Atom der Seitenkette in Verbindung **18d** eine entscheidende Rolle für die antimikrobielle Eigenschaft spielt.

1.1.9 FOLGEREAKTIONEN

In Folgereaktionen konnte einige der erhaltenen Phenole erfolgreich in Chromane und Isochromane umgewandelt werden (siehe Kapitel 1.2).

1.1.10 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ausgehend von vier neuen 1,1-Diacylcyclopropanen **15** konnten durch Reaktion mit 13 verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** erfolgreich 35 neue funktionalisierte Phenole **16-19** in Zusammenarbeit mit SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN in mäßigen bis guten Ausbeuten zwischen 30% und 79% synthetisiert werden. Die Synthese erfolgte regioselektiv durch Chelat-Kontrolle in einer Domino-[3+3]-Cyclisierungs-Homo-MICHAEL-Reaktion. Die erhaltenen Produkte wurden bisher noch nicht auf anderem Weg hergestellt.

Das synthetische Potential dieser Reaktion kann durch Variation der 1,1-Diacylcyclopropane erweitert werden. Beispielsweise kann der Einfluss einer Substitution der Alkoxygruppen durch schwefelhaltige Gruppen wie $-SMe$, $-SPh$ oder $-SO_2Ph$ auf die Regioselektivität untersucht werden. Denkbar ist auch die Substitution gegen stickstoffhaltige funktionelle Gruppen sowie die Variation der Kettenlänge zwischen Alkoxygruppe und Carbonylgruppe.

1.2 CHROMANE UND ISOCHROMANE

Im folgenden Kapitel wird die Synthese von Chromanen und Isochromanen (Tetrahydrobenzopyranen) ausgehend von funktionalisierten Phenolen beschrieben.

1.2.1 EINLEITUNG

Chromane (3,4-Dihydro-2H-chromene) sind pharmakologisch relevante Heterocyclen, die als Grundgerüst in vielen Naturstoffen vorkommen. Tocopherole, wie das α -Tocopherol (Vitamin E), sind in 2-Stellung substituierte 3,4-Dihydro-2H-benzopyran-6-ole (6-Chromanole) (Abb. 9).

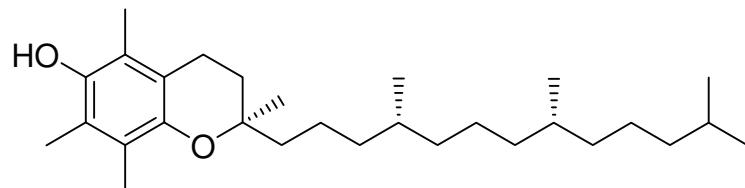


Abb. 9: α -Tocopherol (Vitamin E)

Physiologisch sind die Tocopherole durch ihre Eigenschaft als Radikalfänger als Antioxidantien in der Zellmembran und in Lipoproteinen von großer Bedeutung. α -Tocopherol, das sogenannte Antisterilitäts-Vitamin, ist das wirksamste und am weitesten verbreitete natürliche Tocopherol^{[12],[24]}. Das Chroman-Grundgerüst ist auch in den Rotenoiden enthalten. Rotenoide sind natürliche Insektizide, die aus Wurzeln und Samen verschiedener tropischer Pflanzen isoliert werden können. Rotenon, das wichtigste Rotenoid, wird als Insektizid und Akarizid verwendet und hat starke fischtoxische Wirkung^[12]. Andere auf der Chroman-Struktur basierende Naturstoffe sind Flemisticin F und Bavachromanol (Abb. 10), das aus Blättern des Färbermaulbeerbaums *Maclura tinctoria* (Venezuela) isoliert wurde^[25].

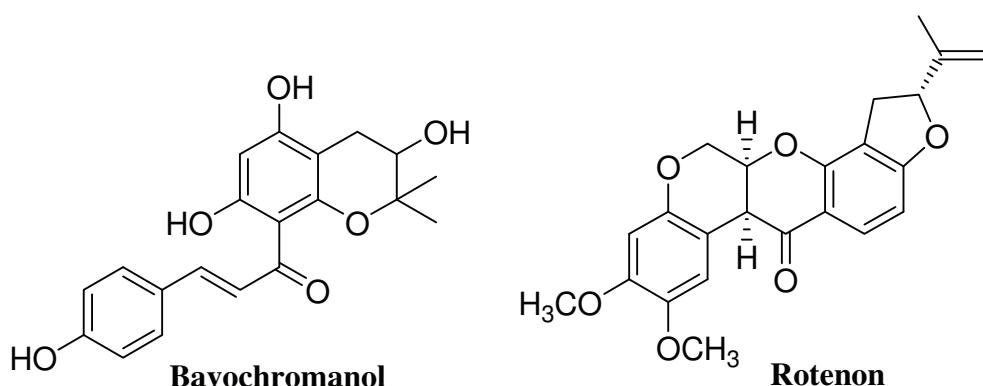


Abb. 10: Bavochromanol und Rotenon

Der Grundkörper der Flavonoide, das 2-Phenylchroman (Flavan), leitet sich vom Chroman ab. Flavonoide sind in allen höheren Pflanzen vorkommende Farbstoffe mit einem C₁₅-Grundgerüst^[26].

Naturstoffe mit Isochroman-Struktureinheiten haben häufig pharmakologische Wirksamkeit. Pseudodeflectusin, ein Isochroman-Derivat, das aus *Aspergillus pseudodeflectus* isoliert wurde, zeigt selektive Cytotoxizität gegen einige humane Krebszelllinien^[27]. Pseudoanguillosporin A und B, zwei neue Isochroman-Derivate, wurden kürzlich von KOCK et al. aus dem Pilz *Pseudoanguillospora* sp. isoliert und zeigen antibakterielle und antifungische Eigenschaften (Abb. 11)^[28].

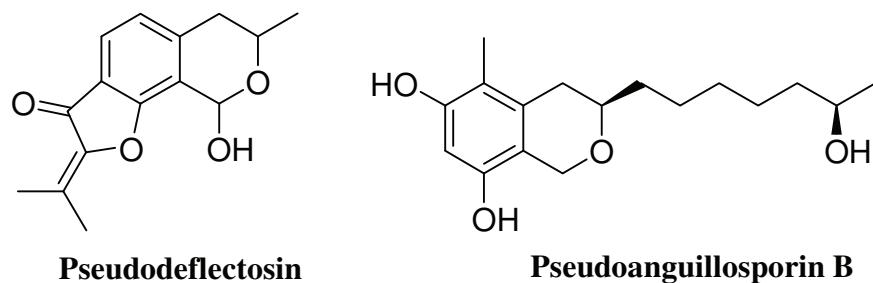


Abb. 11: Pseudodeflectosin und Pseudoanguillosporin B

Das Isochroman-Grundgerüst ist weiterhin Bestandteil von Lignin, das in die pflanzliche Zellwand eingelagert wird und dort eine Verholzung (Lignifizierung) bewirkt^[29].

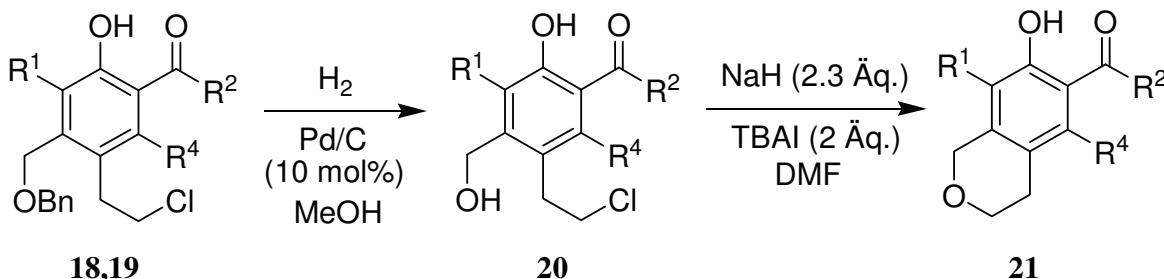
1.2.2 LITERATURBEKANNTES SYNTHESEN

Viele Strategien zur Synthese von Chromanen basieren auf intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen^{[30],[31]}. FINN et al. konnten ausgehend von Salicylaldehyden und Vinylboronsäuren in Gegenwart katalytischer Mengen Dibenzylamin (PETASIS Reaktion) 2H-Chromene in sehr guten Ausbeuten erhalten^[32]. JONES et al. berichteten über eine Chroman-Synthese durch DIELS-ALDER Reaktion von Dienen mit *ortho*-Chinon Methiden, die aus Salicylaldehyden und Alkoholen generiert wurden^[33]. ZHAO et al. kombinierten BARBIER-Allylierung und FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung zur Synthese 4-substituierter Phenylchromane^[34].

Im Arbeitskreis LANGER wurde ausgehend von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-7-chlorohepta-1,3-dien (**7f**) eine Chroman-Synthese durch [3+3] Cyclisierung und anschließende WILLIAMSON-Reaktion entwickelt^{[31],[35]}. In Anlehnung an diese Arbeiten sollte die Anwendbarkeit der Synthesestrategie auf alkoxysubstituierte Phenole und die Ausweitung auf eine Isochroman-Synthese überprüft werden.

1.2.3 SYNTHESE VON CHROMANEN UND ISOCHROMANEN

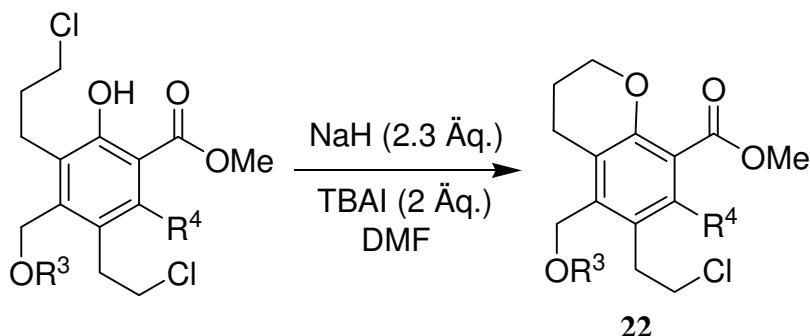
Die Synthese der Isochromane **21** gelang ausgehend von Benzyloxy-substituierten Phenolen **18,19**. Im ersten Schritt erfolgte die Debenzylierung mit H₂ und Pd/C zu **20**, im zweiten Schritt der Ringschluss durch WILLIAMSON-Reaktion (Schema 9).



Schema 9: Synthese der Isochromane **21**

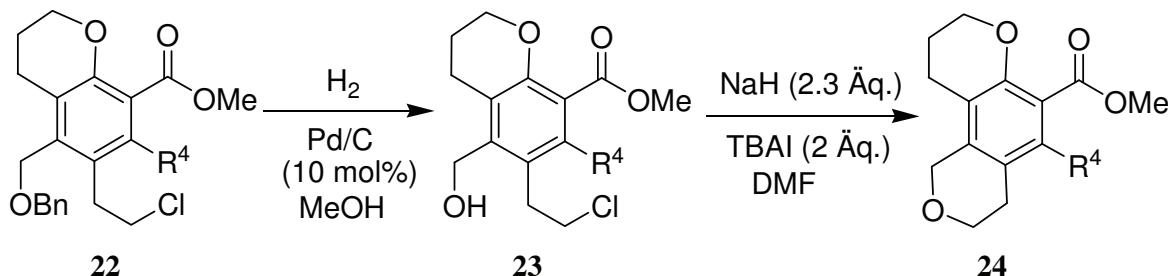
Die Synthese der Chromane **22** basierte auf der Verwendung von **7f** in der [3+3]-Cyclisierung. Aus den so erhaltenen 3-Chlorpropyl-substituierten Phenolen konnten durch

WILLIAMSON-Reaktion verschiedene Chromane **22** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 10).



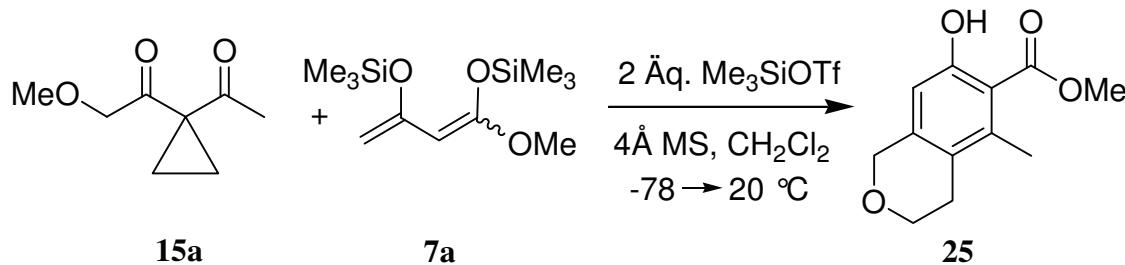
Schema 10: Synthese der Chromane **22**

Durch Kombination der beiden Reaktionen gelang die Synthese der beiden neuartigen Heterocyclen **24**, die ein Chroman/Isochroman-Grundgerüst enthalten (Schema 11).



Schema 11: Synthese der Heterocyclen **24** ($R^4 = \text{Me, Ph}$)

Durch Umsetzung von **15a** mit **7a** in Gegenwart von 2 Äquivalenten Me_3SiOTf konnte direkt das Isochroman **25** (entspricht Verbindung **21a**) in 20%-iger Ausbeute erhalten werden (Schema 12).



Schema 12: Alternative Synthese von **21a** (**25**)

Die alternative Darstellung von **21a** (**25**) konnte eindeutig durch NMR-Spektroskopie, Massenanalyse und Einkristallstrukturanalyse bewiesen werden. Zum Mechanismus wird folgendes vermutet: da im Unterschied zu den bisher durchgeföhrten TiX_4 -katalysierten Reaktionen bei der Umsetzung mit Me_3SiOTf kein nucleophiles Anion vorliegt, kann die Ringöffnung des Cyclopropanringes demnach nicht nach dem in Schema 8 beschriebenen Mechanismus erfolgen. Vermutlich verläuft die Reaktion über eine dem Intermediat **C** (Schema 8) ähnliche Zwischenstufe. Die Methoxygruppe von **15a** liegt dabei nicht chelatisiert, sondern frei vor. Durch die positive Ladung des 6-Ringes wird auch der Cyclopropanring für nucleophile Angriffe aktiviert. In Ermangelung eines besseren Nucleophils erfolgt die Ringöffnung intramolekular durch die Methoxygruppe, wodurch zunächst ein $-\text{O}^+ \text{OTf}^-$ Salz vorliegt. Die Methylgruppe wird vermutlich bei der wässrigen Aufarbeitung abgespalten. Schema 13 zeigt die beiden beschriebenen Intermediate.



Schema 13: Vermutete Intermediate der Synthese von **25**

Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen erwies sich die Umsetzung in Gegenwart von 2 Äquivalenten Me_3SiOTf mit 1.5 Äquivalenten **7a** und $c(\mathbf{15a}) = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ als effektiv (Tabelle 9).

II. THEORETISCHER TEIL

Tabelle 9: Optimierung der Reaktionsbedingungen

Versuch	n (15a) / mmol	n (7a) / mmol	V(CH ₂ Cl ₂) / mL	% (25) ^a
1	1	1.5	10	20
2	1	1.5	100	6
3	1	1.5	2.5	7

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

1.2.4 PRODUKTÜBERSICHT

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf Schemata 9-11.

Durch Debenzylierung und anschließende WILLIAMSON-Reaktion funktionalisierter Phenole konnten acht neue Isochromane **21** erhalten werden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht der erhaltenen Isochromane **21**

18,19	20	21	R ¹	R ²	R ⁴	% (20) ^a	% (21) ^a
18a	a	a	H	OMe	Me	61	62
18b	b	c	Me	OMe	Me	87	67
18h	d	d	H	O <i>t</i> Bu	Me	87 ^b	54 ^b
18i	f	f	Allyl	OMe	Me	85 ^b	44 ^b
18j	h	h	H	O <i>i</i> Pr	Me	75 ^b	52 ^b
19a	c	b	H	OMe	Ph	96	72
19g	e	e	H	O <i>t</i> Bu	Ph	78 ^b	50 ^b
19h	g	g	Allyl	OMe	Ph	68 ^b	57 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b Synthetisiert von SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN

II. THEORETISCHER TEIL

Durch WILLIAMSON-Reaktion der 3-Chlorpropyl-substituierten Phenole konnten drei neue Chromane **22** erhalten werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der erhaltenen Chromane **22**

	22	R^3	R^4	$\%$ (22) ^a
16g	a	Me	Me	70
18e	b	Bn	Me	73
19i	c	Bn	Ph	63 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b Synthetisiert von SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN

22b und **22c** wurden durch Debenzylierung und erneute WILLIAMSON-Reaktion zu den beiden Heterocyclen **24** umgesetzt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht der Heterocyclen **24**

22	23	24	R^4	$\%$ (23) ^a	$\%$ (24) ^a
b	a	a	Me	96	50
c	b	b	Ph	61 ^b	80 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

^b Synthetisiert von SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN

1.2.5 IR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Alle Produkte wurden durch IR-Spektroskopie untersucht. Tabelle 13 zeigt die Zuordnung der charakteristischen Banden für Verbindungen **18a** und **20a** ^[36]. Die Debenzylierung der Verbindungen **18** und **19** zu **20** konnte unter anderem mittels IR-Spektroskopie eindeutig belegt werden. Die Bandendichte im aromatischen Bereich um $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$ nimmt deutlich ab, dafür tritt im Bereich $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ eine breite Bande auf, die der (O-H)-Valenzschwingung in Wasserstoffbrücken zugeordnet wird. Vollständige IR-Daten können dem experimentellen Teil entnommen werden.

Tabelle 13: Zuordnung charakteristischer Banden^a für **18a** und **20a**

$\tilde{\nu}$ (18a) / cm^{-1}	$\tilde{\nu}$ (20a) / cm^{-1}	Zuordnung
-	3374 (m)	(O-H)-Valenzschwingung in H-Brücken
3030 (w)	3020 (w)	(C-H)-Valenzschwingungen (aromatisch)
2834-2950 (w)	2918-2956 (w)	(C-H)-Valenzschwingungen (CH_2, CH_3)
1651 (s)	1661 (s)	(C=O)-Valenzschwingung
1435 (s)	1445 (m)	(C-H)-Deformationsschwingung (CH_2, CH_3)
1197 (m)	1182 (m)	(C-O)-Valenzschwingung, asymmetrisch
1111 (m)	1138 (m)	(C-O-C)-Valenzschwingung
737 (m)	699 (m)	(C-H)-Deformationsschwingung; (C-Cl)-Valenzschwingung

^a ATR-Messungen

1.2.6 EINKRISTALLSTRUKTURANALYSE

Neben den beschriebenen spektroskopischen Methoden gelang bei einigen Verbindungen die Züchtung von Einkristallen zur Einkristallstrukturanalyse. Die Kristallstruktur von **20b** wurde bereits in Kapitel 1.1.6.2 diskutiert.

Der eindeutige Nachweis der einstufigen Synthese zur Bildung von **25** gelang durch Einkristallstrukturanalyse. Das Isochroman **25** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei unabhängigen Molekülen in der Elementarzelle (Abb. 12).

Die Strukturparameter der beiden symmetrieeinabhängigen Moleküle weisen beachtliche Unterschiede in den Torsionswinkeln des heterocyclischen Ringes auf, so dass beide Moleküle diskutiert werden.

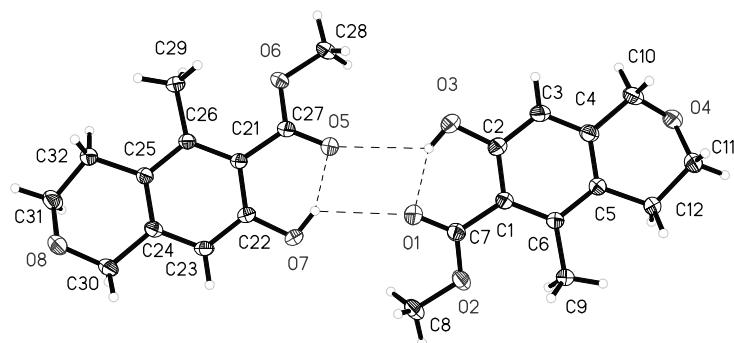


Abb. 12: Asymmetrische Einheit von **25** (Molekülstrukturen, die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit)

Es treten sowohl intra- als auch intermolekulare Wasserstoffbrücken auf. Die Abstände der intramolekularen H-Brücken $d(\text{O-H}\cdots\text{O})$ liegen bei $d(\text{O(3)-H}\cdots\text{O(1)}) = 1,76(4)$ Å und $d(\text{O(7)-H}\cdots\text{O(5)}) = 1,72(3)$ Å, die Abstände zwischen den Sauerstoffatomen $d(\text{O}\cdots\text{O})$ betragen $d(\text{O(3)}\cdots\text{O(1)}) = 2,532(2)$ Å und $d(\text{O(7)}\cdots\text{O(5)}) = 2,536(2)$ Å. Die intermolekularen Abstände betragen $d(\text{O(3)-H}\cdots\text{O(5)}) = 2,58(3)$ Å und $d(\text{O(7)-H}\cdots\text{O(1)}) = 2,55(3)$ Å. Der Abstand $d_{\text{dia}}(\text{O(5)}\cdots\text{O(1)})$ ist mit 2,810 Å etwas kürzer als die Summe der van-der-Waals-Radien ($r_{\text{vdW}}(\text{O}) = 1,5$ Å, $d_{\text{vdW}}(\text{O}\cdots\text{O}) = 3,0$ Å^[20]). Die dadurch auftretenden repulsiven Kräfte werden durch attraktive Wasserstoffbrücken kompensiert. Die Torsionswinkel (Diederwinkel) der heterocyclischen Ringe sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Torsionswinkel der heterocyclischen Ringe

Molekül 1	Winkel / °	Molekül 2	Winkel / °
C(10)-C(4)-C(5)-C(12)	+4,9(2)	C(30)-C(24)-C(25)-C(32)	-1,1(2)
C(4)-C(5)-C(12)-C(11)	+6,3(2)	C(24)-C(25)-C(32)-C(31)	-13,8(2)
C(5)-C(12)-C(11)-O(4)	-42,6(2)	C(25)-C(32)-C(31)-O(8)	+48,1(2)
C(12)-C(11)-O(4)-C(10)	+69,3(2)	C(32)-C(31)-O(8)-C(30)	-69,1(2)
C(11)-O(4)-C(10)-C(4)	-56,4(2)	C(31)-O(8)-C(30)-C(24)	+51,9(2)
O(4)-C(10)-C(4)-C(5)	+19,7(2)	O(8)-C(30)-C(24)-C(25)	-17,4(2)

Die Puckering-Parameter^[38] der Sequenz O(4)-C(10)-C(4)-C(5)-C(12)-C(11) (Molekül 1) betragen: $Q = 0,520(2)$ Å, $\theta = 54,8(2)^\circ$ und $\varphi = 341,2(2)^\circ$. Die Konformation des Ringes liegt zwischen 4H_3 (H = Halbsessel) und 4S_3 (S = Screw-boat), ist aber aufgrund der Vorzeichen der Winkel eher der Halbsessel-Konformation 4H_3 zuzuordnen^[39]. Für Molekül 2 und die Sequenz O(8)-C(30)-C(24)-C(25)-C(32)-C(31) ergeben sich $Q = 0,504(2)$ Å, $\theta = 128,7(2)^\circ$ und $\varphi = 151,8(2)^\circ$. Der heterocyclische Ring liegt in einer Konformation zwischen 6S_7 und 6H_1 vor. Da nur ein Winkel ungefähr 0° ($\alpha = -1,1(2)^\circ$) beträgt und $\tan \theta \approx -\sqrt{3/2}$, liegt die Konformation näher an 6H_1 ^[39]. Die Halbsessel-Konformationen der heterocyclischen Ringe wurde bereits für viele andere Isochromane beobachtet^[40].

Die Struktur der neuen heterocyclischen Verbindung 24a konnte ebenfalls durch Einkristallstrukturanalyse belegt und untersucht werden. 24a kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. In beiden heterocyclischen Ringen liegt eine Fehlordnung vor, die beiden Ringe werden im Folgenden als Chroman- bzw. Isochroman-Ring bezeichnet. Die Fehlordnungen treten im Chroman-Ring bezüglich der Position von C(3) und im Isochroman-Ring bezüglich der Position von O(6) auf (Abb. 13). Die relevanten Torsionswinkel sind in Tabelle 15 aufgeführt.

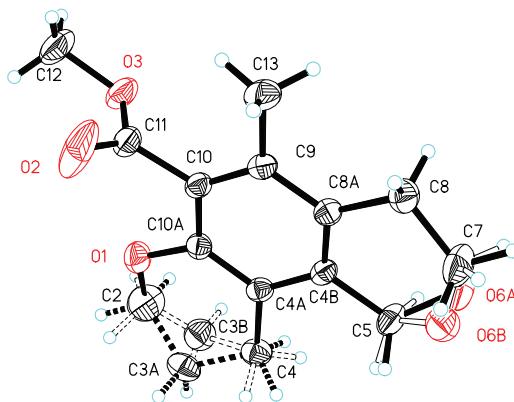


Abb. 13: Molekülstruktur von **24a** (die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit)

Die Fehlordnungsbesetzungen betragen C(3A) : C(3B) 77,00% : 23,00% und O(6A) : O(6B) 94,22% : 5,78%. In der Diskussion werden nur die beiden heterocyclischen Ringe mit C(3A) und O(6A) berücksichtigt.

Tabelle 15: Torsionswinkel bei **24a**

Chroman-Ring	Winkel / °	Isochroman-Ring	Winkel / °
C(4)-C(4A)-C(10A)-O(1)	-2,8(2)	C(5)-C(4B)-C(8A)-C(8)	-2,2(2)
C(4A)-C(10A)-O(1)-C(2)	-14,5(2)	C(4B)-C(8A)-C(8)-C(7)	-14,8(2)
C(10A)-O(1)-C(2)-C(3A)	+45,6(3)	C(8A)-C(4B)-C(5)-O(6A)	+49,2(3)
O(1)-C(2)-C(3A)-C(4)	-58,5(3)	C(4B)-C(5)-O(6A)-C(7)	-67,3(3)
C(2)-C(3A)-C(4)-C(4A)	+39,0(3)	C(5)-O(6A)-C(7)-C(8)	+47,7(2)
C(3A)-C(4)-C(4A)-C(10A)	-10,3(2)	O(6A)-C(7)-C(8)-C(8A)	-13,4(2)

Die Puckering-Parameter [38] für Sequenz O(1)-C(2)-C(3A)-C(4)-C(4A)-C(10A) (Chroman) sind $Q = 0,440(3) \text{ \AA}$, $\theta = 127,1(3)^\circ$ und $\varphi = 267,1(3)^\circ$. Nach BOEYENS liegt der Chroman-Ring in einer Konformation zwischen $^2\text{H}_3$ und $^2\text{S}_3$ vor [39]. Da auch hier wie schon bei **25** nur ein Winkel ungefähr 0° ($\alpha = -2,8(2)^\circ$) beträgt, liegt die Konformation

näher an $^2\text{H}_3$. Die Parameter für Sequenz O(6A)-C(5)-C(4B)-C(8A)-C(8)-C(7) (Isochroman) betragen $Q = 0,487(2)$ Å, $\theta = 127,7(2)$ ° und $\varphi = 146,8(3)$ °. Damit lässt sich die Konformation in den Bereich zwischen $^6\text{H}_1$ und $^6\text{S}_7$ einordnen. Aus den oben genannten Gründen (nur ein Winkel ≈ 0 °, $\alpha = -2,2(2)$ °) entspricht die Konformation auch hier eher $^6\text{H}_1$ [39]. Damit ist beiden heterocyclischen Ringen von **24a** eher eine Halbsessel-Konformation zuzuordnen.

Da bei **24a** keine typischen H-Donoren im Molekül vorhanden sind, können keine intra- oder intermolekularen Wasserstoffbrücken auftreten. Schwache „short contacts“ mit der Länge $d(C \cdots H) = 2,705 \text{ \AA}$ und $2,831 \text{ \AA}$ findet man zwischen C(9) und C(8A) und zwischen dem axialen H(C3A). Dabei treten die Kohlenstoffatome des Phenyl-Ringes als H-Akzeptoren, das Kohlenstoffatom des Chroman-Ringes als H-Donor auf. Zwischen dem Carbonyl-Sauerstoffatom O(2) der Ester-Gruppe und dem axialen H(C4) des Chroman-Ringes findet man einen weiteren „short contact“ der Länge $d(O \cdots H) = 2,351 \text{ \AA}$. Diese intermolekularen Wechselwirkungen stabilisieren die Packung der Moleküle im Kristall in der Weise, dass die verschiedenen Typen der „short contacts“ ausgehend von einem Molekül zu zwei verschiedenen benachbarten Molekülen gebildet werden. Die C \cdots H-WW treten dabei zwischen zwei Molekülen auf, die O \cdots H-WW bilden sich zu einem dritten Molekül aus (Abb. 14).

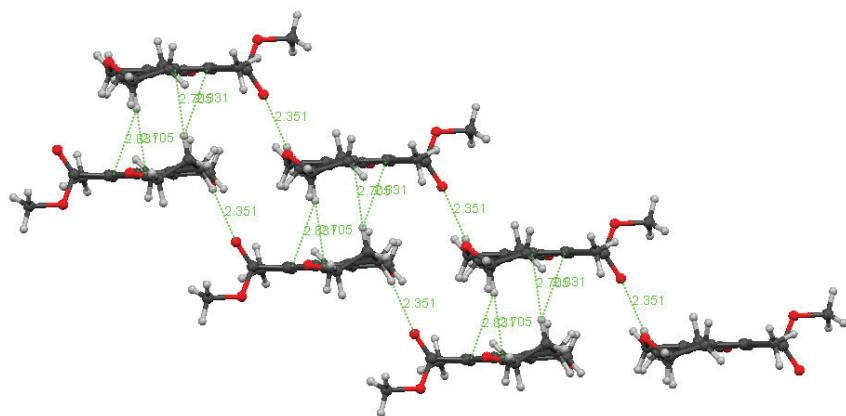


Abb. 14: Durch „short contacts“ stabilisiertes Netzwerk

1.2.7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Durch Folgereaktionen der synthetisierten Phenole mit halogenierter Seitenkette konnten in Zusammenarbeit mit SATENIK MKRTCHYAN und VAHUNI KARAPETYAN erfolgreich drei neue Chromane **22**, acht neue Isochromane **21** und zwei neue Heterocyclen **24** mit einem Chroman/Isochroman-Grundgerüst hergestellt werden. Zudem konnte eine neue Synthesemethode der Isochroman-Verbindung **25** einstufig ausgehend von **15a** entwickelt werden. Diese Methode sollte hinsichtlich ihrer Anwendung auf andere Cyclopropanverbindungen weiter untersucht werden. Auch sollte versucht werden, die Ausbeute zu steigern und den Mechanismus aufzuklären. Die erhaltenen Produkte wurden bisher noch nicht auf anderem Weg hergestellt.

2 SYNTHESE AROMATISCHER VERBINDUNGEN DURCH [3+3]-CYCLISIERUNGEN

2.1 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER DIAZENE

Im folgenden Kapitel wird die Synthese neuer funktionalisierter Diazoverbindungen durch formale [3+3]-Cyclisierung beschrieben.

2.1.1 EINLEITUNG

1995 betrug die Weltproduktion organischer Farbstoffe ca. 800.000 t. Davon bestand die Hälfte aus Azofarbstoffen. Mit Azofarbstoffen lassen sich fast alle Farbnuancen einstellen und die meisten Textilfasern einfärben und bedrucken. Chrysoidin, der 1875 erste synthetisch gewonnene Monoazofarbstoff, wird noch heute zur Papierfärbung verwendet (Abb. 15). Bekannt sind auch die zur Textilfärbung eingesetzten Bisazofarbstoffe Naphtholblauschwarz 6B und Kongorot^[13]. Weitere Anwendung finden Azofarbstoffe in der analytischen Chemie. Beispielsweise dient Methylorange als Indikator in der Acidimetrie. Der Einsatz von Azofarbstoffen wie Buttergelb (*para*-Dimethylaminoazobenzol) oder Braun FK (E154) als Lebensmittelfarben ist aufgrund der gesundheitsschädlichen Wirkungen umstritten und eingeschränkt. Der Pharmakologe H. DRUCKREY zeigte, dass Buttergelb Leberkrebs erzeugen kann, so dass dessen Verwendung in Deutschland 1938 verboten wurde^{[41],[42]} (Abb. 15).

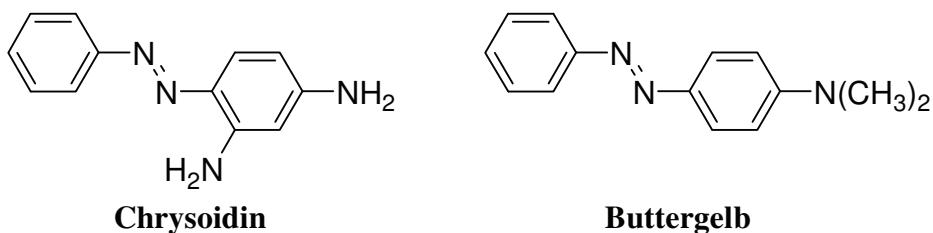


Abb. 15: Chrysoidin und Buttergelb

Verschiedene Typen von Diazoverbindungen kommen in der Natur vor. Derivate der Diazoessigsäure wie Azaserin (Anwendung bei akuter Leukämie) und verschiedene Diazoketone sind als antitumoraktive Stoffwechselprodukte von *Streptomyces* bekannt. Viele weitere natürlich vorkommende Diazoverbindungen sind starke Antibiotika, deren klinische Anwendung aufgrund der hohen Toxizität jedoch beschränkt ist (z.B. Kinamycine, 2-Amino-6-diazo-5-oxohexansäure) ^[12].

Aufgrund ihrer breiten pharmakologischen Aktivität finden Diazoverbindungen zunehmend Anwendung auf dem Gebiet der medizinischen Chemie ^{[43],[44]}. Sulfasalazin (auch Salazosulfapyridin), eine von der Salicylsäure abgeleitete Diazoverbindung, hat entzündungshemmende Eigenschaften und wird insbesondere in der Therapie gegen chronisch entzündliche Darmerkrankungen eingesetzt. Weiterhin wirkt die Substanz antiallergisch, Apoptose-induzierend und zytotoxisch ^[45] (Abb. 16).

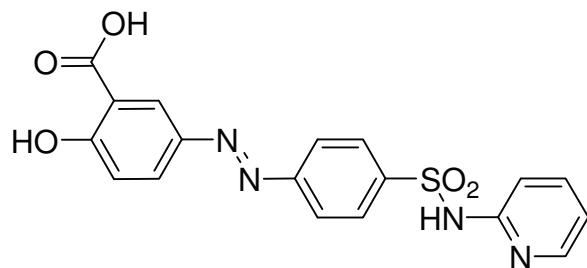


Abb. 16: Sulfasalazin

In den letzten Jahren ist die Forschung bezüglich der Verwendung von Diazoverbindungen als funktionelle Materialien weit vorangeschritten ^[46]. Aufgrund der möglichen reversiblen photoinduzierten cis/trans-Isomerie können Azoverbindungen zur Steuerung von Ionenkanälen oder der Konformation von Peptiden und Proteinen in biologischen Systemen wirken ^[47]. Über die Anwendung von Azobenzol-Flüssigkristallen zur optischen Datenspeicherung wurde berichtet ^[48]. Durch Funktionalisierung von Azoverbindungen mit Thiol-Ankergruppen können selbstorganisierende Monoschichten (SAM) erzeugt werden, die durch cis/trans-Isomerisierung mechanische Arbeit verrichten und damit als molekulare Schalter wirken ^[49].

2.1.2 LITERATURBEKANNTEN REAKTIONEN

Die erste Diazoverbindung wurde 1858 von dem deutschen Chemiker PETER GRIESS entdeckt. 1861/62 führte er die ersten Kupplungsreaktionen durch, bei der die Azogruppe im Molekül verbleibt^{[50],[51]}. 1875/76 produzierten HEINRICH CARO und OTTO NIKOLAUS WITT bei der BASF nach dieser Methode die ersten Diazofarbstoffe (darunter Chrysoidin)^[52]. Die sogenannte Azokupplung von Benzol-Derivaten mit Diazoniumsalzen ist auch heute noch die wichtigste Methode zur Darstellung von Diazoverbindungen. Diazoniumsalze sind trotz ihrer Labilität und Explosionsfähigkeit synthetisch vielseitige Verbindungen. Sie sind Edukte in der BART-, NESMEJANOW-, SANDMEYER-, BALZ-SCHIEMANN-, GOMBERG-BACHMANN- und MEERWEIN-SCHUSTER-Reaktion und reagieren dort unter Abspaltung der Diazogruppe^[13].

Symmetrische Azoverbindungen lassen sich auf verschiedenen Wegen darstellen. Die Synthese von Azobenzol gelingt durch Reduktion von Nitrobenzol. Azobenzolderivate können unter bestimmten Bedingungen durch Reduktion von Diazoniumsalzen oder Oxidation von Aminen erhalten werden^[53]. Durch Diazogruppen-Übertragung sind weitere symmetrische Azoverbindungen zugänglich^[54]. Für die Farbstoffindustrie interessanter ist die Synthese asymmetrischer Azoverbindungen. Neben der bereits erwähnten Azokupplung sind hier die Synthesen nach SUCKFÜLL und DITTMER^[55], ZINCKE UND BINDEWALD^[56], MARTYNOFF^[57], die wittigartige Umsetzung von Triphenylarsin-phenylimin mit Nitrosobenzolderivaten nach FROYEN^[58] und die von HÜNIG entdeckte oxidative Azokupplung zur Synthese heterocyclischer Azofarbstoffe^[59] zu nennen.

Die „Building-block“ Strategie zur Synthese heterocyclischer Azoverbindungen beruht auf der Verwendung von 2-Aryldiazenyl-1,3-dionen. Durch Umsetzung mit verschiedenen Guanidinsalzen^[60], Sulfamid^[61], Hydroxylaminhydrochlorid^[62], Hydrazin^[63] und verschiedenen Hydraziden^[64] konnten zahlreiche Verbindungen synthetisiert werden (heterocyclisches Strukturelement: Pyrimidin, Thiadiazin, Isoxazol, Pyrazol) (Abb. 17).

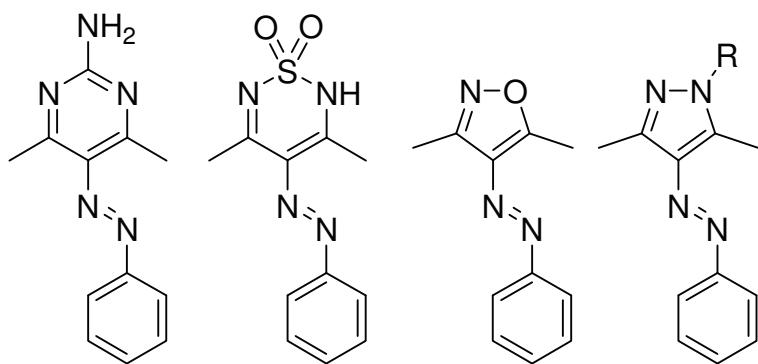


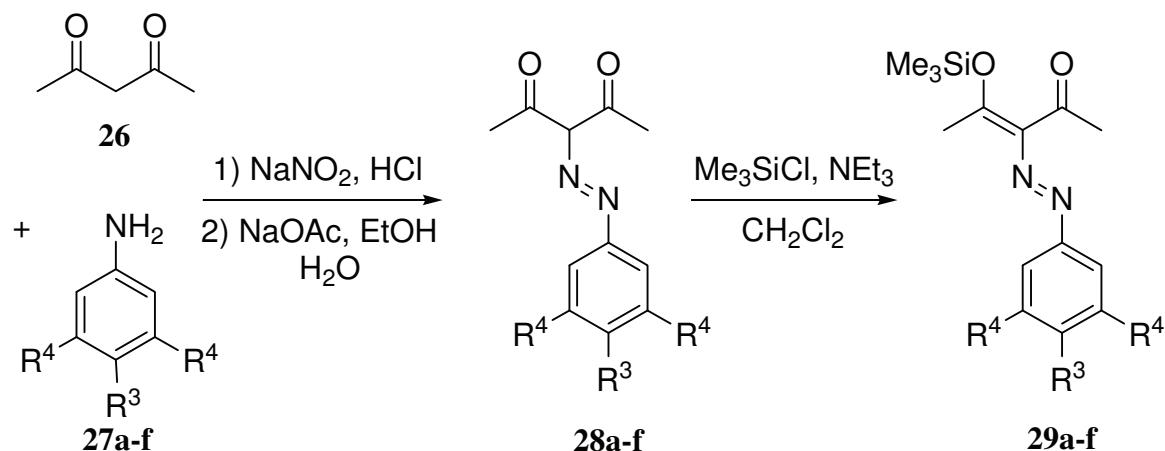
Abb. 17: Synthese heterocyclischer Azoverbindungen

Trotz umfangreicher Untersuchungen auf dem Gebiet der Synthese der Diazoverbindungen sind einige komplexere, hoch funktionalisierte Diaryl-Derivate nur schwer oder nicht zugänglich. Dabei spielen sterische und elektronische Effekte, die Bildung von regioisomeren Gemischen und die Synthese der substituierten Benzole als Startmaterialien eine Rolle. Um diese Probleme zu umgehen, sollte die Möglichkeit der Anwendung der „Building-block“ Strategie zur Synthese von funktionalisierten Diaryl-diazenen geprüft werden.

2.1.3 SYNTHESE DER EDUKTE

Durch Azokupplung verschiedener Aniline **27** mit 2,4-Pentandion (**26**) konnten einige neue sowie literaturbekannte Verbindungen vom Typ 2-Aryldiazenyl-1,3-dion **28** erhalten werden^{[64],[65]}.

Diese wurden im Anschluss durch Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid in die entsprechenden neuen 2-Aryldiazenyl-3-silyloxy-2-en-1-one **29** umgewandelt (Schema 14, Tabelle 16).



Schema 14: Azokupplung zu **28** und Synthese von **29**

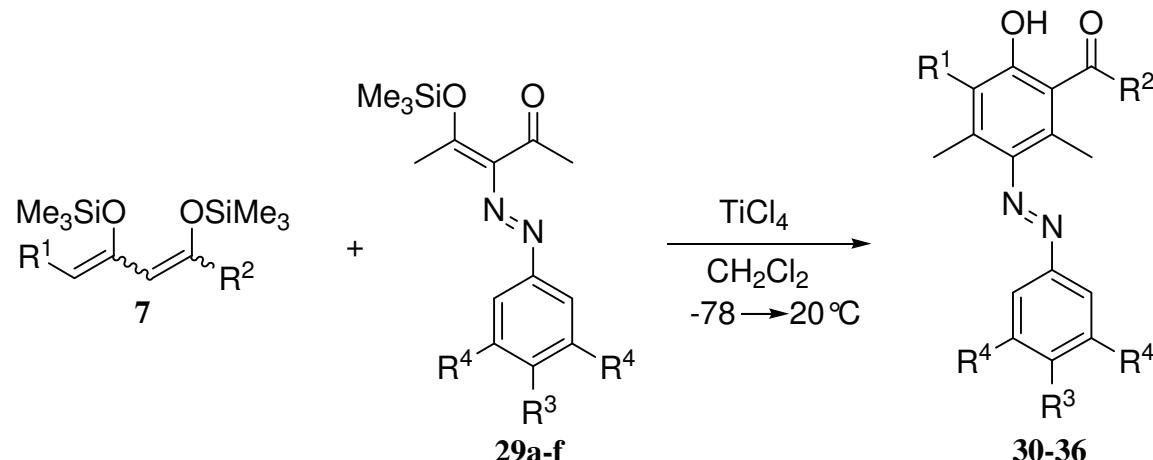
Tabelle 16: Ausbeuten der Synthesen von **28** und **29**

28	29	R^3	R^4	% (28) ^a	% (29) ^a
a	a	H	H	88	92
b	b	Cl	H	98	90
c	c	<i>i</i> Pr	H	83	93
d	d	<i>t</i> Bu	H	91	91
e	e	Br	H	96	88
f	f	H	Me	81	90

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

2.1.4 SYNTHESE DER DIAZOVERBINDUNGEN

Die neuen funktionalisierten Diazoverbindungen **30-36** wurden durch formale TiCl_4 -vermittelte [3+3]-Cyclisierungen von **29** mit 1,3-Bis(silylenolethern) **7** erhalten (Schema 15).

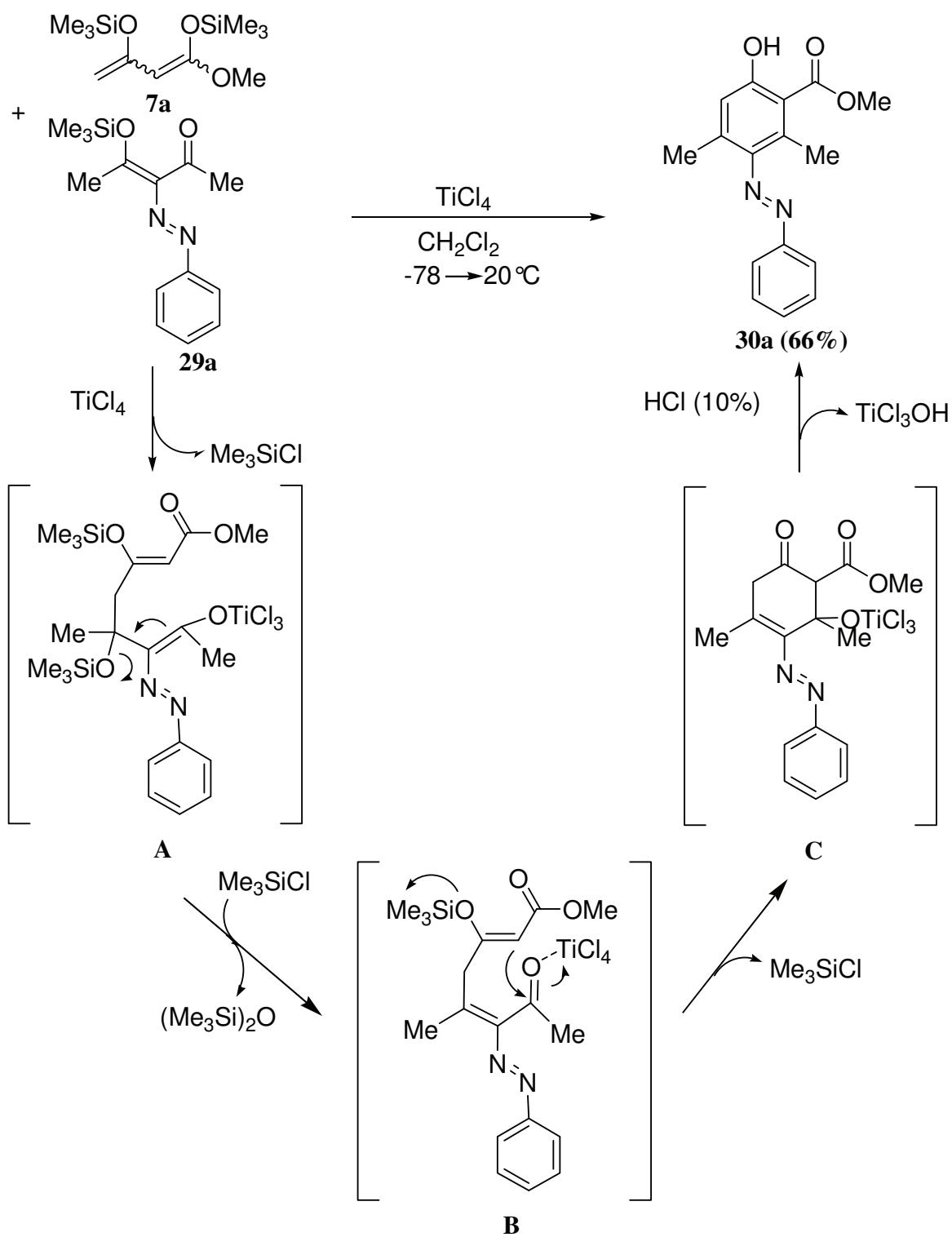


Schema 15: Synthese der Diazoverbindungen **30-36**

Die besten Ausbeuten wurden durch Umsetzung von 1.0 Äquivalenten **29** mit 1.5 Äquivalenten **7** in Gegenwart von 1.1 Äquivalenten TiCl_4 erzielt. Entscheidend war die Durchführung der Reaktion in hoher Konzentration ($c(\mathbf{29}) = 0,4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

2.1.5 REAKTIONSMECHANISMUS

Der wahrscheinliche Mechanismus der Bildung der Diazoverbindungen wird exemplarisch an der Reaktion von **29a** mit **7a** zu **30a** erklärt. Zunächst erfolgt die TiCl_4 -vermittelte konjugierte Addition des reaktiveren, terminalen Kohlenstoffatoms von **7a** an **29a**, in deren Verlauf ein offenkettiges Intermediat (**A**) entsteht, aus dem sich Intermediat **B** bildet. Dieses Zwischenprodukt cyclisiert durch einen weiteren Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(silylenolethers) (**7a**) (Intermediat **C**) und aromatisiert anschließend unter Abspaltung von TiCl_3OH zu **30a** (Schema 16).



Schema 16: Reaktionsmechanismus der Bildung von **30a**

2.1.6 PRODUKTÜBERSICHT

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf Schema 15.

Durch die Reaktion von **29a** mit acht verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten acht funktionalisierte Diazoverbindungen **30** erhalten werden.

Tabelle 17: Übersicht der ausgehend von **29a** erhaltenen Produkte

7	30	R ¹	R ²	% (30) ^a
a	a	H	OMe	66
b	b	H	OEt	60
c	c	Me	OMe	50
e	d	Et	OMe	51
n	e	OMe	OMe	41
o	f	C ₁₁ H ₂₃	OMe	35
j	g	H	O <i>i</i> Pr	46
f	h	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	41

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

II. THEORETISCHER TEIL

Durch die Reaktion von **29b** mit fünf verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten fünf funktionalisierte Diazoverbindungen **31** erhalten werden.

Tabelle 18: Übersicht der ausgehend von **29b** erhaltenen Produkte

7	31	R¹	R²	% (31)^a
a	a	H	OMe	44
c	b	Me	OMe	35
n	c	OMe	OMe	32
b	d	H	OEt	40
e	e	Et	OMe	47

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

Durch die Reaktion von **29c** mit fünf verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten fünf funktionalisierte Diazoverbindungen **32** erhalten werden.

Tabelle 19: Übersicht der ausgehend von **29c** erhaltenen Produkte

7	32	R¹	R²	% (32)^a
a	a	H	OMe	32
c	b	Me	OMe	31
b	c	H	OEt	41
j	d	H	O <i>i</i> Pr	60
f	e	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	30

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

II. THEORETISCHER TEIL

Durch die Reaktion von **29d** mit vier verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten vier funktionalisierte Diazoverbindungen **33** erhalten werden.

Tabelle 20: Übersicht der ausgehend von **29d** erhaltenen Produkte

7	33	R^1	R^2	$\% (33)^a$
a	a	H	OMe	41
c	b	Me	OMe	30
b	c	H	OEt	37
j	d	H	O <i>i</i> Pr	31

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

Durch die Reaktion von **29e** und **29f** mit **7a** konnten zwei funktionalisierte Diazoverbindungen **34,35** erhalten werden.

Tabelle 21: Übersicht der ausgehend von **29e,f** erhaltenen Produkte

	R^1	R^2	R^3	R^4	$\% (34,35)^a$
34	H	OMe	Br	H	20
35	H	OMe	H	Me	31

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

Gemeinsam mit SIMONE LADZIK wurde im Rahmen ihrer Diplomarbeit das synthetische Potenzial der Cyclisierungsreaktionen zur Bildung von Diazoverbindungen an weiteren Anilinen untersucht. Dabei wurde erstmals ein Schwefel-substituiertes Anilin eingesetzt. Die Ergebnisse der Arbeiten sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Neben den in Tabelle 22 aufgeführten Anilinen wurden weitere zur Azokupplung eingesetzt ($R^3 = F, NO_2, OH, SH, SO_2NHPy$ (Sulfonylpyridin), alle: $R^4 = H$). Bei einigen war die Synthese der entsprechenden 2-Aryldiazenyl-3-silyloxy-2-en-1-one problematisch, bei anderen waren die Ausbeuten der [3+3]-Cyclisierung sehr schlecht oder die Produkte nicht

II. THEORETISCHER TEIL

isolierbar, so dass mit diesen Anilinen keine weiteren Untersuchungen durchgeführt wurden. Detaillierte Ergebnisse werden in der Diplomarbeit von SIMONE LADZIK veröffentlicht.

Tabelle 22: Von SIMONE LADZIK hergestellte Verbindungen **36** (alle $R^4 = H$)

7	36	R^1	R^2	R^3	% (36) ^a
a	a	H	OMe	Et	33
c	b	Me	OMe	Et	30
c	c	Me	OMe	OMe	36
k	d	H	$O(CH_2)_2OMe$	OMe	33
g	e	$(CH_2)_3Ph$	OMe	OMe	31
b	f	H	OEt	OMe	30
b	g	H	OEt	SMe	38
c	h	Me	OMe	SMe	55
k	i	H	$O(CH_2)_2OMe$	SMe	32
m	j	Allyl	OMe	SMe	30
e	k	Et	OMe	SMe	39
f	l	$(CH_2)_3Cl$	OMe	SMe	39
a	m	H	OMe	COOEt	11

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

2.1.7 EINKRISTALLSTRUKTURANALYSE

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht der Raumgruppen und intramolekularen Wasserstoffbrücken der untersuchten Verbindungen (d in Å; Z = Anzahl der Formeleinheiten pro Elementarzelle).

Tabelle 23: Übersicht Einkristallstrukturanalyse

	Kristallsystem	Raumgruppe	Z	Intramolekulare H-Brücken	
				$d(\text{O-H}\cdots\text{O})$	$d(\text{O}\cdots\text{O})$
30a	orthorhombisch	<i>Pbca</i>	8	1,77	2,5173(2)
30e	monoklin	<i>P2₁/n</i>	4	1,76(2)	2,542(2)
31e	monoklin	<i>P2₁/n</i>	4	1,76(3)	2,541(3)
33c	monoklin	<i>P2₁/n</i>	8	1,66(4) ^a 1,79 ^a	2,513(4) ^a 2,512(4) ^a
34	triklin	<i>P</i> [̄] ₁	4	1,76(5) ^a 1,94(5) ^a	2,529(4) ^a 2,621(4) ^a
35	triklin	<i>P</i> [̄] ₁	2	1,66	2,523(1)

^a zwei symmetrieunabhängige Moleküle pro Elementarzelle

Bei allen Verbindungen treten intramolekulare Wasserstoffbrücken auf. Bei Verbindungen, bei denen das Proton der Hydroxygruppe nicht frei verfeinert wurde, wird dessen Abstand zu dem Carbonyl-Sauerstoffatom ohne Standardabweichung angegeben. Die Abstände $d(\text{O-H}\cdots\text{O})$ liegen zwischen 1,66(4) - 1,94(5) Å, die Abstände $d(\text{O}\cdots\text{O})$ betragen 2,512(4) - 2,621(4) Å. Die Bindungslängen entsprechen in etwa den Bindungslängen, die für Salicylsäure bestimmt wurden ($d(\text{O}\cdots\text{O}) = 2,590 - 2,620$ Å; $d(\text{O-H}\cdots\text{O}) = 1,69 - 1,704$ Å) ^[19].

Die Bindungslängen innerhalb der Azogruppe betragen zwischen $d(\text{N-N}) = 1,162(4) - 1,259(2)$ Å (zum Vergleich $d_{\text{kov}}(\text{N=N}) = 1,20$ Å; $d_{\text{kov}}(\text{N}\equiv\text{N}) = 1,10$ Å^[37]) und stimmen recht gut mit den für Azobenzol publizierten Werten zwischen $d(\text{N-N}) = 1,171 - 1,243$ Å überein. Die C-N-Bindungslängen liegen ebenfalls nahe an den für Azobenzol publizierten Werten von $d(\text{C-N}) = 1,433 - 1,472$ Å^[66]. Für das zweite symmetrieunabhängige Molekül von Verbindung **34** findet man recht große Abstände $d(\text{C-N}) = 1,510(4)$ und $1,500(5)$ Å. Die Azogruppe liegt bei allen untersuchten Verbindungen wie zu erwarten in der thermodynamisch günstigeren E-Konfiguration vor ($\sphericalangle \text{C-N-N-C} \sim 180^\circ$). Die Torsionswinkel zum Azophenyl-Ring sind mit Werten zwischen $\sphericalangle \text{N(1)-N(2)-C-C} = |0,2 - 26,75|^\circ$ recht unterschiedlich. Den größten Winkel findet man bei Verbindung **30e**. Abb. 18 kann entnommen werden, dass zudem der Azophenyl-Ring einen Winkel von nahezu $\sphericalangle = 90^\circ$ zum Salicylat-Ring einnimmt. Diese Anordnung wird im Kristallverband durch „short-contacts“ zwischen einem Wasserstoffatom des Azophenyl-Ringes und der Hydroxygruppe des benachbarten Moleküls stabilisiert ($d(\text{C-H}\cdots\text{O}) = 2,487$ Å).

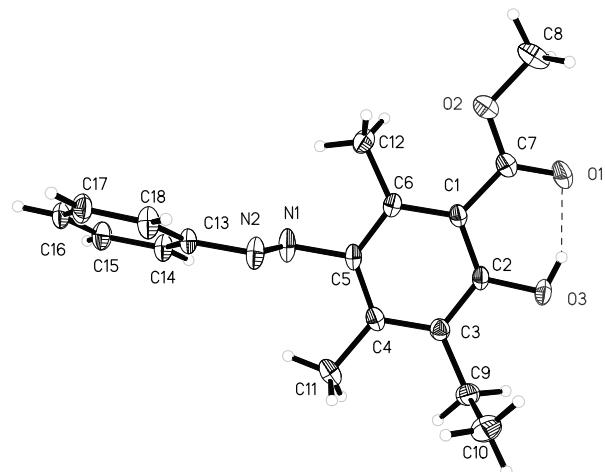


Abb. 18: Molekülstruktur von **30e** (die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit)

II. THEORETISCHER TEIL

Eine ähnliche Anordnung wird auch bei **31e** beobachtet. In Tabelle 24 sind ausgewählte Bindungslängen und Torsionswinkel aufgeführt (d in Å, α in °).

Tabelle 24: Ausgewählte Bindungslängen und Winkel

	$d(\text{N-N})$	$d(\text{C-N(1)})$	$d(\text{N(2)-C})$	$\alpha \text{ C-N-N-C}$	$\alpha \text{ N(1)-N(2)-C-C}$
30a	1,259(2) ^a	1,425(2) ^a	1,439(2) ^a	-178,7(1) ^a	+0,2(3) ^a
	1,21(1) ^a	1,459(8) ^a	1,47(1) ^a	+178,7(5) ^a	-10,7(1) ^a
30e	1,216(2)	1,448(2)	1,443(3)	-179,6(1)	+26,8(2)
31e	1,233(2)	1,440(2)	1,436(2)	-177,0(1)	+16,0(3)
33c	1,216(3) ^b	1,418(3) ^b	1,436(3) ^b	-179,0(2) ^b	-9,0(4) ^b
	1,207(3) ^b	1,423(4) ^b	1,451(4) ^b	+179,6(2) ^b	-5,3(5) ^b
34	1,228(4) ^b	1,418(3) ^b	1,432(4) ^b	-177,1(3) ^b	-5,0(5) ^b
	1,162(4) ^b	1,510(4) ^b	1,500(5) ^b	+179,9(2) ^b	+2,7(5) ^b
35	1,254(1)	1,421(1)	1,431(1)	-179,47(8)	-20,9(1)

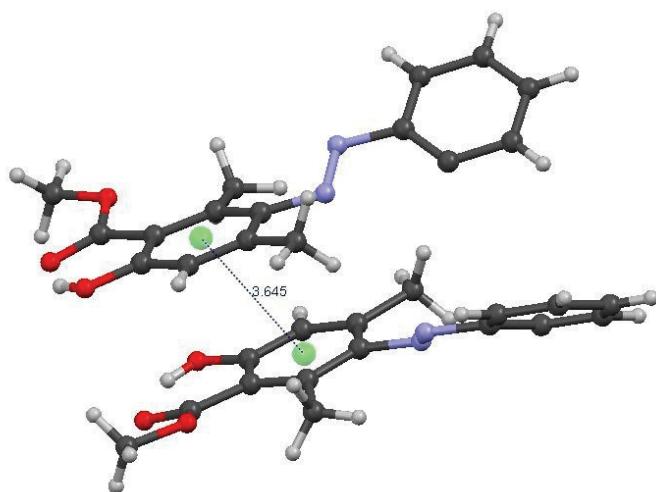
^a Fehlordnung, ^b zwei symmetrieunabhängige Moleküle pro Elementarzelle

Um den Einfluss von π -Stapelung auf die Struktur im Kristallverband festzustellen, wurde für jede Verbindung der kürzeste Abstand der Zentren der Phenyl-Ringe zueinander ermittelt. Die Winkel der Ebenen der Ringe zueinander wurden nicht berücksichtigt. Tabelle 25 zeigt eine Übersicht der kürzesten Abstände.

Tabelle 25: Daten zur π -Stapelung

Verbindung	d_{\min} (Zentren) / Å	Verbindung	d_{\min} (Zentren) / Å
30a	3,645	33c	3,743
30e	4,978	34	3,849
31e	4,303	35	3,691

Wie schon bei den Verbindungen aus Kapitel 1 wird auch hier die π -Stapelung in den betrachteten Kristallstrukturen aufgrund der eher großen Abstände^{[21],[22]} als nicht bestimmd für die Packung eingeordnet, sondern trägt in allen Fällen nur zur Energieminimierung im Kristall bei. Größere Relevanz haben intra- und intermolekulare Wasserstoffbrücken. Den kürzesten Abstand findet man mit $d_{\min} = 3,645$ Å bei Verbindung **30a**. Abb. 19 zeigt die π -Stapelung zwischen zwei Molekülen von **30a**. Die Zentren der Phenyl-Ringe wurden mit dem Programm MERCURY 2.2 generiert.

**Abb. 19:** π -Stapelung bei **30a**

Verbindung **34** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei unabhängigen Molekülen in der Elementarzelle (Abb. 20).

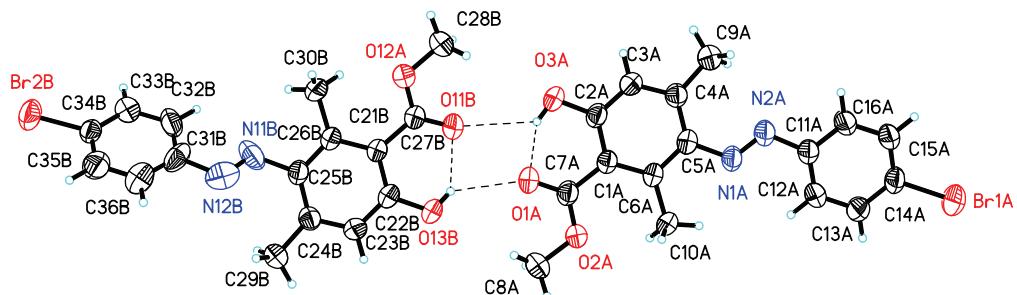


Abb. 20: Asymmetrische Einheit von **34** (Molekülstrukturen, die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit)

Die Strukturparameter der beiden symmetrieunabhängigen Moleküle weisen beachtliche Unterschiede auf, so dass beide Moleküle diskutiert werden. Die Länge der intramolekularen H-Brücke von Molekül **1** beträgt $d(\text{O(3A)}-\text{H}\cdots\text{O(1A)}) = 1,76(5)$ Å, der Abstand $d(\text{O(3A)}\cdots\text{O(1A)}) = 2,529(4)$ Å. Für Molekül **2** findet man die Werte $d(\text{O(13B)}-\text{H}\cdots\text{O(11B)}) = 1,94(5)$ Å und $d(\text{O(13B)}\cdots\text{O(11B)}) = 2,621(4)$ Å. Weitere Unterschiede treten in der Bindungslänge der N-N-Bindung und den Torsionswinkeln des Azophenyl-Ringes und der Estergruppe auf. Die Bindungslängen innerhalb der Azogruppe betragen $d(\text{N(1A)}-\text{N(2A)}) = 1,228(4)$ Å für Molekül **1** und $d(\text{N(11B)}-\text{N(12B)}) = 1,162(4)$ Å für Molekül **2**. Für Molekül **1** beträgt der Torsionswinkel des Azophenyl-Ringes $\varphi \text{N(1A)}-\text{N(2A)}-\text{C(11A)}-\text{C(12A)} = -5,0(5)^\circ$, bei Molekül **2** ist $\varphi \text{N(11B)}-\text{N(12B)}-\text{C(13B)}-\text{C(32B)} = 2,7(5)^\circ$. Für die Torsionswinkel der Estergruppe erhält man Werte von $\varphi \text{O(2A)}-\text{C(7A)}-\text{C(1A)}-\text{C(2A)} = -174,8(3)^\circ$ für Molekül **1** und $\varphi \text{O(12A)}-\text{C(27B)}-\text{C(21B)}-\text{C(22B)} = -156,1(3)^\circ$ für Molekül **2**. In der Elementarzelle ordnen sich die beiden Moleküle so an, dass intermolekulare Wasserstoffbrücken mit folgenden Abständen auftreten: $d(\text{O(3A)}-\text{H}\cdots\text{O(11B)}) = 2,51(5)$ Å; $d(\text{O(3A)}\cdots\text{O(11B)}) = 3,119(4)$ Å und $d(\text{O(13B)}-\text{H}\cdots\text{O(1A)}) = 2,34(5)$ Å; $d(\text{O(13B)}\cdots\text{O(1A)}) = 3,002(3)$ Å. Bedingt durch diese Anordnung ergibt sich ein außergewöhnlich kurzer Abstand zwischen den beiden Carbonyl-Sauerstoffatomen: $d(\text{O(1A)}\cdots\text{O(1B)}) = 2,765$ Å. Dieser ist kürzer als die Summe der van-der-Waals-Radien ($r_{\text{vdW}}(\text{O}) = 1,5$ Å, $d_{\text{vdW}}(\text{O}\cdots\text{O}) = 3,0$ Å [20]), so dass repulsive

Kräfte wirken. Diese werden durch attraktive Kräfte kompensiert, die durch Ladungsübertragung zwischen dem Carbonyl-Sauerstoffatom des einen Moleküls und dem Proton der Hydroxygruppe des anderen Moleküls zustande kommen.

2.1.8 NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die NMR-Spektren der Diazoverbindungen weisen untereinander deutliche Übereinstimmungen auf. Die chemische Verschiebung des Protons der aromatischen Hydroxygruppe der Azoverbindungen beträgt im ^1H -NMR-Spektrum zwischen $\delta = 11,09 - 11,51$ ppm (CDCl_3). Freie aromatische Hydroxygruppen erzeugen ein Signal zwischen 4 und 9 ppm ^[36]. Die Tieffeldverschiebung des Signals deutet auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe und der benachbarten Carbonylgruppe hin, die für einige Verbindungen durch Einkristallstrukturanalyse bestätigt wurde. Für in Wasserstoffbrücken gebundene Hydroxy-Protonen wird eine chemische Verschiebung von $\delta = 9 - 17$ ppm erwartet ^[36]. Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man für das Kohlenstoffatom mit dem Hydroxysubstituenten für alle Verbindungen ein Signal zwischen $\delta = 153,3 - 162,1$ ppm. Die Signale der beiden mit der Azogruppe verknüpften Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR-Spektrum liegen bei $\delta = 145,0 - 146,6$ ppm und $\delta = 150,3 - 152,8$ ppm. Bei Verbindungen, die am Salicylring ein freies aromatisches Proton haben, liefert dieses ein Signal von $\delta = 6,77 - 6,79$ ppm (^1H -NMR) bzw. $\delta = 118,1 - 118,5$ ppm (^{13}C -NMR).

2.1.9 UV-VIS-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Durch die intensive Rotfärbung der synthetisierten Verbindungen sind diese für UV-Vis-Spektroskopische Untersuchungen von Interesse. Von einigen ausgewählten Verbindungen wurden daher UV-Vis-Spektren in Dichlormethan aufgenommen.

Alle Spektren zeigten im Wesentlichen drei Banden (Abb. 21). Das Spektrum von **30a** wird exemplarisch für alle Verbindungen erklärt. Weitere Werte sind im experimentellen Teil angegeben.

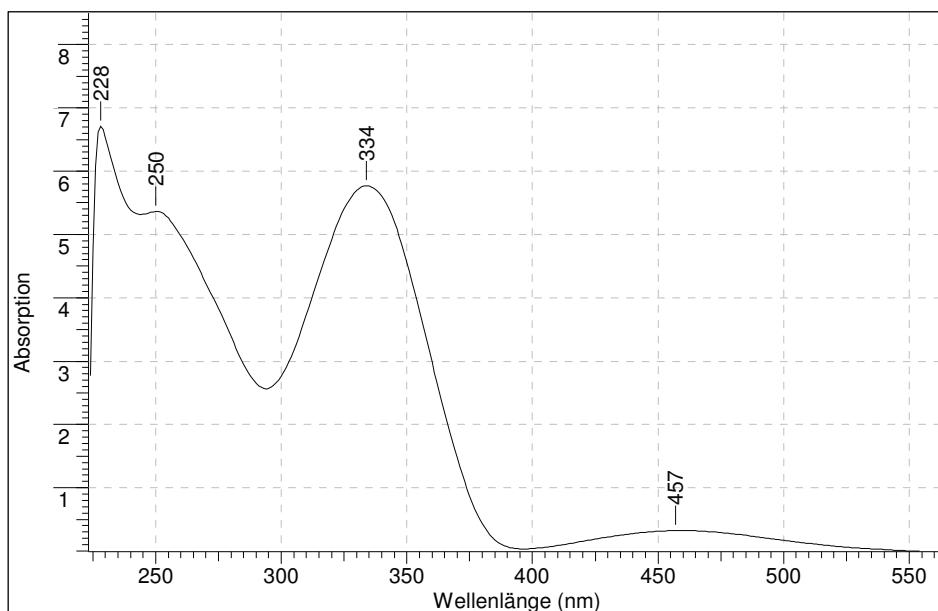


Abb. 21: UV/Vis-Spektrum von **30a** (1,0 mg in 100 mL Dichlormethan)

Die erste Bande ($\lambda = 228$ nm, $\epsilon_{\max} = 18468$) mit einer Schulter im Bereich $\lambda = 250$ nm und die zweite Bande ($\lambda = 334$ nm, $\epsilon_{\max} = 16195$) wurden den Anregungen der π -Elektronen der Benzol-Ringe und $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen innerhalb des ganzen Moleküls zugeordnet. Azoverbindungen sind durch einen tiefliegenden (n, π^*)-Elektronenzustand charakterisiert, dem im Absorptionsspektrum die schwache dritte Bande im langwelligen Bereich $\lambda = 457$ nm ($\epsilon_{\max} = 568$) entspricht. Nach dem MO-Modell koppelt dieser mit anderen tiefliegenden Molekülzuständen, wodurch der eigentlich verbotene $n \rightarrow \pi^*$ Übergang den schwach erlaubten Übergängen zuzuordnen ist^{[36],[67]}.

Bei Aufnahme der Spektren in höheren Konzentrationen konnte eine Strukturierung der ersten beiden Banden beobachtet werden. Die dritte Bande blieb in allen Konzentrationen unstrukturiert. Vergleicht man die Spektren der untersuchten Verbindungen miteinander, ist kein ausgeprägter Substituenten-Einfluss auf Lage und Intensität der beschriebenen Banden erkennbar.

2.1.10 PHARMAKOLOGISCHE AKTIVITÄT

Drei der synthetisierten Diazoverbindungen wurden von Dr. habil. MICHAEL LALK am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald hinsichtlich einer potenziellen pharmakologischen Aktivität untersucht (Abb. 22).

Zur Ermittlung der Zytotoxizität wurde die immortalisierte humane Keratinozytenzelllinie HaCaT verwendet. Die Inkubation mit den Testsubstanzen erfolgte über drei Tage und die Versuche wurden in zwei unabhängigen Experimenten mit mehreren Parallelen durchgeführt.

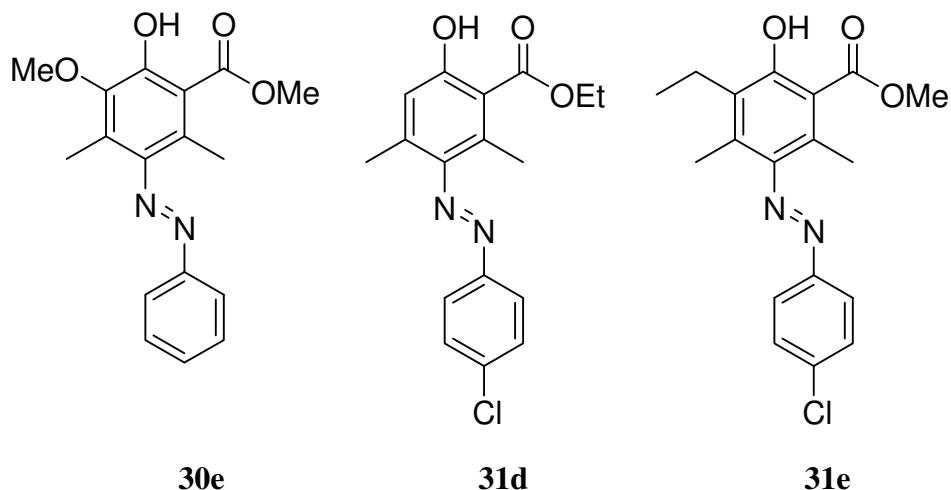


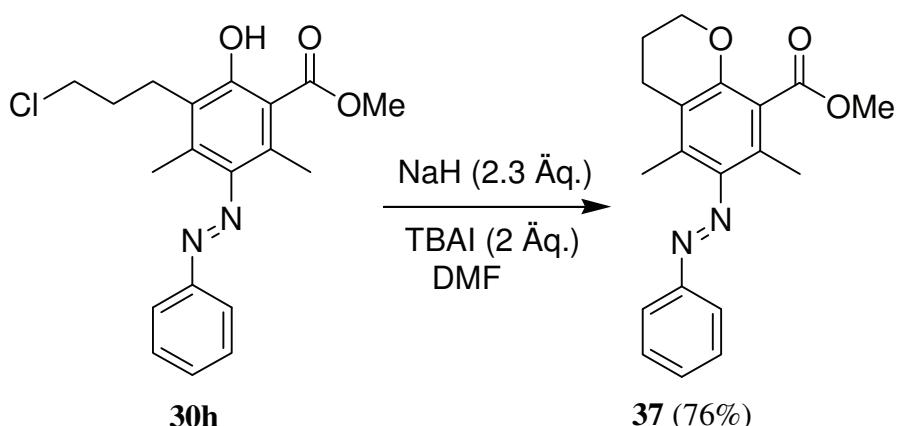
Abb. 22: Testsubstanzen

Alle drei Substanzen zeigten in der höchsten getesteten Konzentration (100 μ M) eine leichte (**31d**) bis starke (**30e** und **31e**) Zytotoxizität. Für **30e** und **31e** konnten IC₅₀-Werte von 44,5 μ M und 63,8 μ M ermittelt werden. Bei Konzentrationen < 12,5 μ M waren alle Substanzen untoxisch. Die Substanzen sind daher als insgesamt leicht zytotoxisch einzustufen.

Aus der im Vergleich zu **30e** geringeren Zytotoxizität von **31d** kann man schließen, dass der Einfluss des Chlor-Substituenten am Aromaten eher gering ist. Vielmehr scheint eventuell der Substituent in *ortho*-Stellung zur Hydroxygruppe verantwortlich für die steigende Zytotoxizität der beiden Verbindungen **30e** und **31e** zu sein.

2.1.11 FOLGEREAKTIONEN

Analog Kapitel 1.2 konnte auch hier ausgehend von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-7-chlorheptan-1,3-dien (**7f**) in der [3+3]-Cyclisierung aus **30h** erfolgreich das Chroman **37** durch WILLIAMSON-Reaktion in sehr guter Ausbeute synthetisiert werden (Schema 17).



Schema 17: Synthese des Chromans **37**

Die Struktur von Verbindung **37** konnte unter anderem durch Einkristallstrukturanalyse bestätigt werden. Die Verbindung kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei Molekülen in der Elementarzelle. Der heterocyclische Ring liegt fehlgeordnet vor, das Besetzungsverhältnis C(13A) : C(13B) beträgt 60,15% : 39,85% (Abb. 23). Beide Orientierungen werden diskutiert.

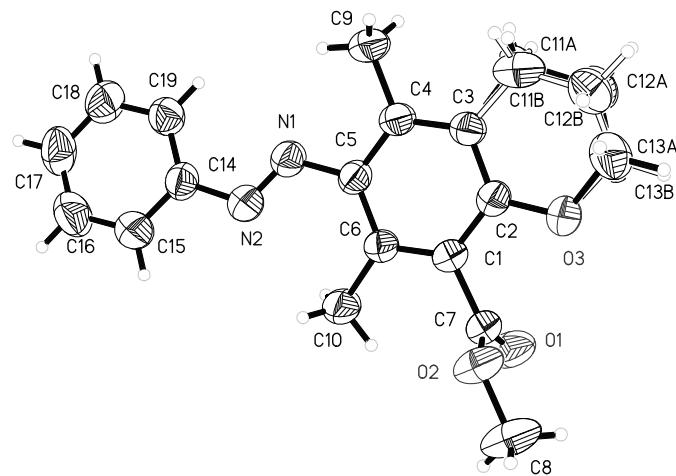


Abb. 23: Molekülstruktur von **37** mit Fehlordnung (die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit)

Die Torsionswinkel des heterocyclischen Ringes sind in Tabelle 26 aufgeführt (α in $^\circ$).

Tabelle 26: Torsionswinkel bei **37**

Orientierung 1	Winkel / $^\circ$	Orientierung 2	Winkel / $^\circ$
C(2)-C(3)-C(11A)-C(12A)	+14,6(8)	C(2)-C(3)-C(11B)-C(12B)	-13,7(1)
C(3)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-45,0(9)	C(3)-C(11B)-C(12B)-C(13B)	+43,8(1)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-O(3)	+61,5(1)	C(11B)-C(12B)-C(13B)-O(3)	-62,5(1)
C(12A)-C(13A)-O(3)-C(2)	-44,3(9)	C(12B)-C(13B)-O(3)-C(2)	+50,7(1)
C(13A)-O(3)-C(2)-C(3)	+12,5(5)	C(13B)-O(3)-C(2)-C(3)	-18,6(5)
O(3)-C(2)-C(3)-C(11A)	+2,1(4)	O(3)-C(2)-C(3)-C(11B)	-1,1(7)

Die Puckering-Parameter ^[38] der Sequenz O(3)-C(2)-C(3)-C(11A)-C(12A)-C(13A) betragen $Q = 0,478(7)$ Å, $\theta = 128,2(7)^\circ$ und $\varphi = 85,4(9)^\circ$. Daraus ergibt sich für den heterocyclischen Ring eine Konformation zwischen 6H_5 (H = Halbsessel) und 6S_5 (S = Screw-boat) ^[39]. Da nur ein Winkel ungefähr 0° ($\alpha = +2,1(4)^\circ$) liegt die Konformation

näher an ${}^6\text{H}_5$. Für Sequenz O(3)-C(2)-C(3)-C(11B)-C(12B)-C(13B) berechnet man $Q = 0,494(9)$ Å, $\theta = 51,7(1)^\circ$ und $\varphi = 273,3(1)^\circ$ mit der Halbsessel-Konformation ${}^5\text{H}_6$. Innerhalb der Elementarzelle findet man schwache O···H-Kontakte intermolekular zwischen O(1) und einem Proton der Methyl-Gruppe C(10)* ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 2,696$ Å) (* = benachbartes Molekül). Der Abstand der Sauerstoffatome O(1) beträgt $d(\text{O}(1) \cdots \text{O}(1)^*) = 3,628$ Å. Weitere schwache Kontakte mit der Länge $d(\text{C}(10)\text{-H} \cdots \text{C}(15)^*) = 2,837$ Å und $d(\text{C}(10)\text{-H} \cdots \text{C}(16)^*) = 2,862$ Å treten zwischen einem anderen Proton der Methyl-Gruppe C(10) und den Kohlenstoffatomen C(15)* und C(16)* des Azophenyl-Ringes auf. Durch diese intermolekularen Wechselwirkungen bildet sich im Kristallverband eine schichtartige Anordnung der Moleküle diagonal zur *ab*-Ebene aus (Abb. 24). Die intermolekularen Kontakte sind durch punktierte Linien gekennzeichnet.

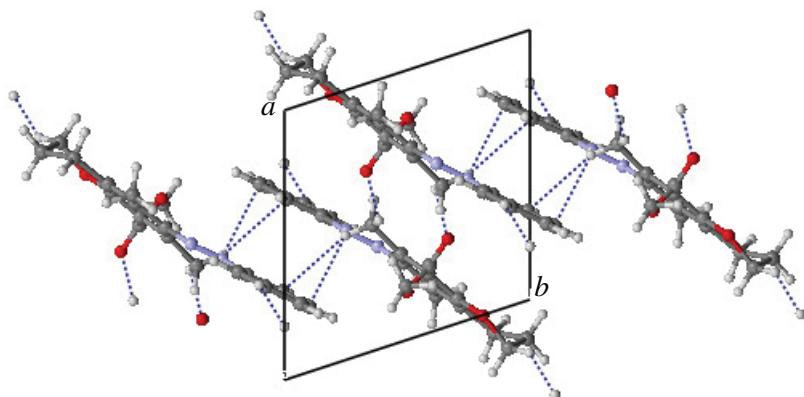
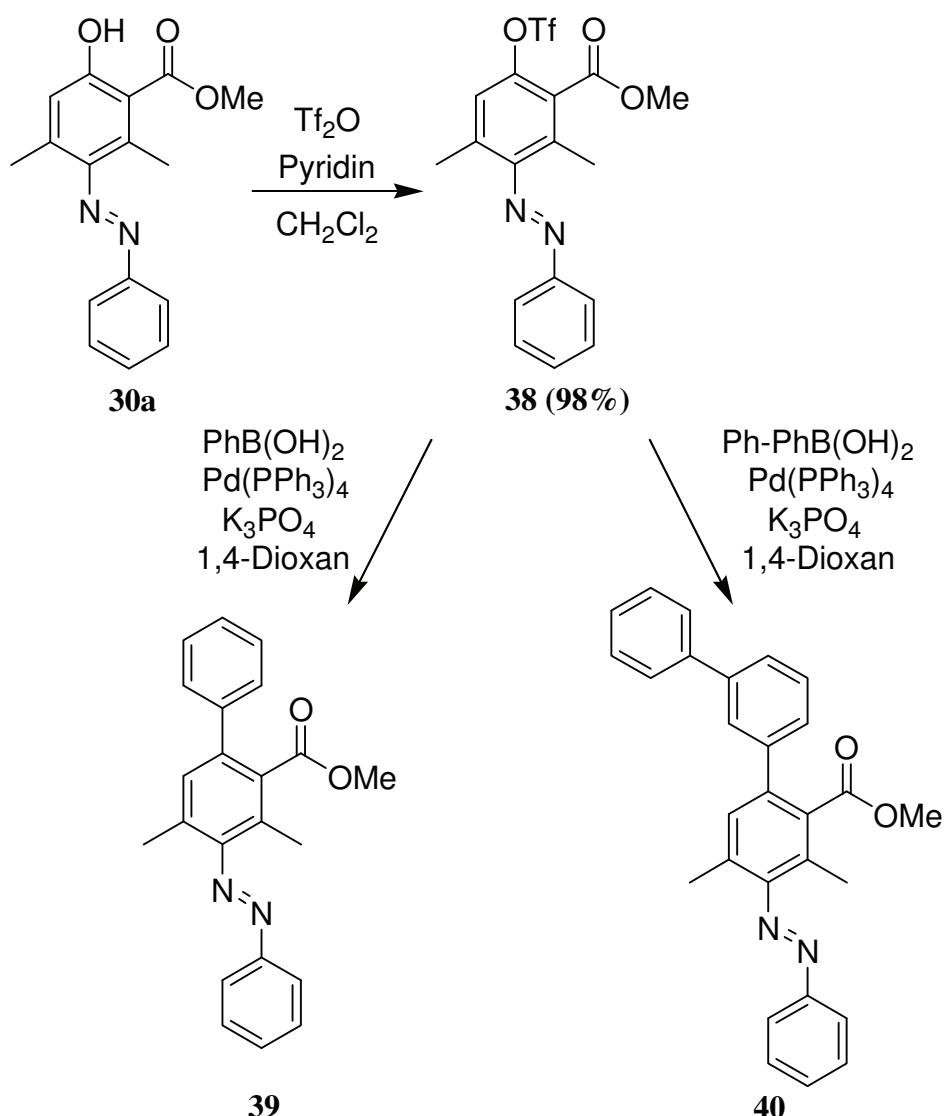


Abb. 24: Schichtartige Struktur von **37** (Blick entlang *c*-Achse)

In einer weiteren Folgereaktion gelang die Funktionalisierung von Verbindung **30a** mit zwei verschiedenen Boronsäuren. Dazu wurde **30a** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in das entsprechende Triflat **38** überführt und einer anschließenden SUZUKI-Kupplung unterzogen (Schema 18). **38** konnte sauber isoliert und eindeutig charakterisiert werden. Die Bildung von **39** und **40** konnte durch GC/MS-Analyse ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden und lieferte in der HRMS-Analyse korrekte Ergebnisse. Jedoch gelang die säulenchromatographische Aufreinigung nicht. Aus diesem Grund wurde die Untersuchung der Kupplungsreaktionen nicht weiter verfolgt.



Schema 18: SUZUKI-Kupplung

2.1.12 ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von sechs neuen 2-Aryldiazenyl-3-silyloxy-2-en-1-onen **29** konnten durch Reaktion mit verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** in Zusammenarbeit mit SIMONE LADZIK erfolgreich 38 neue funktionalisierte Azoverbindungen **30-36** in mäßigen bis guten Ausbeuten zwischen 11% und 66% synthetisiert werden. In Folgereaktionen gelang die Synthese des Chromans **37** und des Triflats **38**. Durch SUZUKI-Kupplung konnten die Verbindungen **39** und **40** synthetisiert und mittels GC/MS nachgewiesen werden. Die erhaltenen Produkte wurden bisher noch nicht auf anderem Weg hergestellt. Weitere Ergebnisse werden in der Diplomarbeit von SIMONE LADZIK veröffentlicht.

2.2 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER NITROPHENOLE

Im folgenden Kapitel wird die Synthese neuer, funktionalisierter Nitrophenole durch formale [3+3]-Cyclisierung beschrieben.

2.2.1 EINLEITUNG

Organische Nitro-Verbindungen sind von großer Wichtigkeit. Sie finden Anwendung als Lösungsmittel, in der Farbstoffindustrie, als Pharmazeutika, in der Landwirtschaft und nicht zuletzt als Explosivstoffe. Zudem dienen sie als wichtige Vorstufen in der chemischen Industrie, z.B. zur Synthese von Anilinen^[13]. Diese wiederum werden unter anderem zur Synthese von Farbstoffen sowie Kunstfasern eingesetzt.

Die wohl bekannteste natürliche aromatische Nitro-Verbindung ist das Antibiotikum Chloramphenicol (Abb. 25). Es wurde 1947 in *Streptomyces*-Nährböden entdeckt und war das erste synthetisch hergestellte sogenannte Breitband-Antibiotikum. Chloramphenicol enthält die in Naturstoffen selten vorkommenden Nitro- und Dichloracetylgruppierungen.

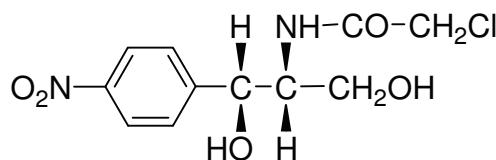


Abb. 25: Chloramphenicol

Das Antibiotikum Aureothin (Mycolutein), das ebenfalls aus verschiedenen *Streptomyces* isoliert werden konnte, zeigt Antitumor-Aktivität, wirkt fungizid, anti-HIV, insektizid und herbizid (Abb. 26).

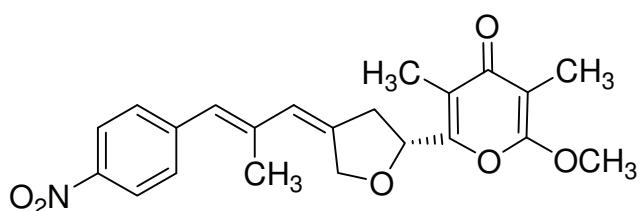


Abb. 26: Aureothin

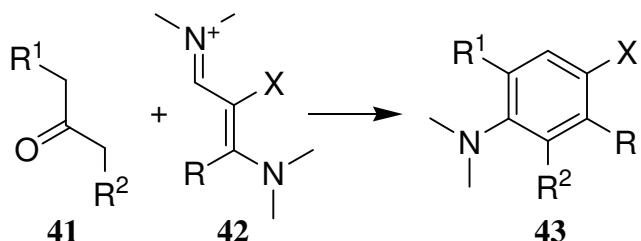
Weitere aromatische Nitro-Verbindungen sind die Aristolochiasäuren aus Pflanzen und *ortho*-Nitrophenol, das Zecken als Pheromon dient^[12].

para-Nitrophenole zeigen verschiedene pharmakologische Eigenschaften. So haben bestimmte Nitrophenole, die in Diesel-Abgasen gefunden wurden, antiandrogene Wirkung können also gegebenenfalls in der Therapie gegen Prostatakrebs eingesetzt werden^[68]. 3-Methyl-4-nitrophenol und 4-Nitro-3-phenylphenol können die steroidogene Genexpression und damit die Steroidsynthese in der humanen Zelllinie H295R regulieren^[69], wirken vasodilatativ^[70] und weisen östrogenartige Wirkungen auf^[71].

2.2.2 LITERATURBEKANNTEN REAKTIONEN

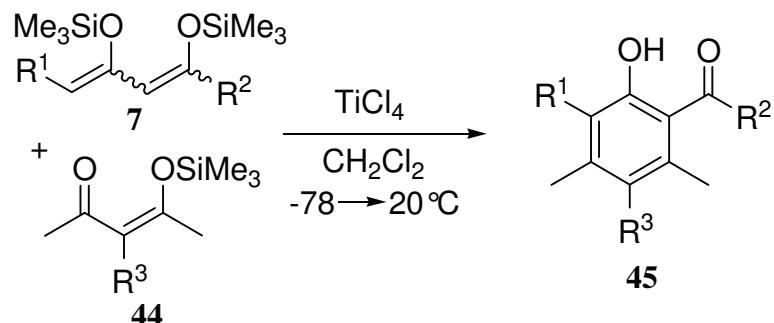
Die Stammverbindung *p*-Nitrophenol wird klassisch durch Nitrierung von Phenol mit wässriger Salpetersäure und anschließender Wasserdampfdestillation in 15%-iger Ausbeute erhalten^[13]. Problematisch ist die gleichzeitige Bildung von *o*-Nitrophenol in hohen Ausbeuten (statistisch 67 % *o*-Nitrophenol, 33 % *p*-Nitrophenol^[72]). Viele Versuche zur Steigerung der Ausbeute wurden unternommen^[73]. Kürzlich gelang es *p*-Nitrophenol in 80%-iger Ausbeute zu erhalten. Die Nitrierung von Phenol wurde mit Fe(NO₃)₃·9H₂O in der ionischen Flüssigkeit [bbim][BF₄] durchgeführt^[74]. Die Synthese substituierter Nitrophenole stellt eine weitere Herausforderung dar^{[75],[76]}. 2-Hydroxy-5-nitro-benzoësäuremethylester konnte von RAJAGOPAL et al. in 86%-iger Ausbeute erhalten werden^[74]. Die beschriebenen Synthesen basieren alle auf Nitrierung oder Hydroxylierung.

Eine andere interessante Möglichkeit ist die „Building-block“ Strategie. Kürzlich gelang DAVIES et al. die regioselektive Synthese tri- und tetrasubstituierter Aniline **43** durch Addition von Ketonen **41** an Vinamidinium-Salze **42**^[77] (Schema 19).



Schema 19: Synthese substituierter Aniline

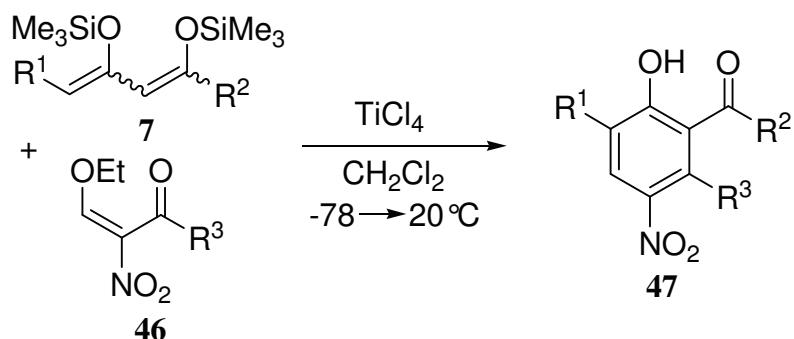
Im Arbeitskreis LANGER wurde die „Building-block“ Strategie bereits erfolgreich zur Synthese substituierter Aromaten **45** angewendet^[11]. Dabei gelang die Einführung verschiedener Substituenten wie Methyl-, Ethyl-, COOEt-, COMe-, und Methoxygruppen in *p*-Stellung zur Hydroxy-Gruppe (Schema 20).



Schema 20: Funktionalisierung durch „Building-block“ Strategie

Herr Dr. ZAFAR AHMED konnte auf diese Weise substituierte Chlorphenole in guten Ausbeuten synthetisieren^[78].

Kürzlich gelang A. RIAHI und M. SHKOOR die regioselektive Synthese funktionalisierter Nitrophenole **47** durch [3+3]-Cyclisierung von 3-Ethoxy-2-nitro-2-en-1-onen **46** mit 1,3-Bis(silylenolethern) **7**^[79] (Schema 21).

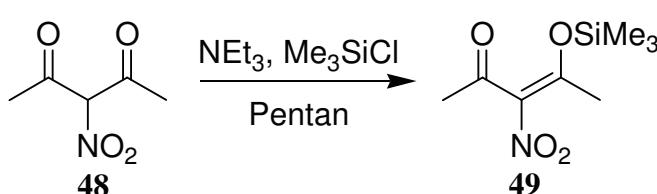


Schema 21: Synthese funktionalisierter Nitrophenole **47**

In Anlehnung an diese Arbeiten sollte die Möglichkeit einer weiteren Funktionalisierung von Nitrophenolen untersucht werden.

2.2.3 SYNTHESE DER EDUKTE

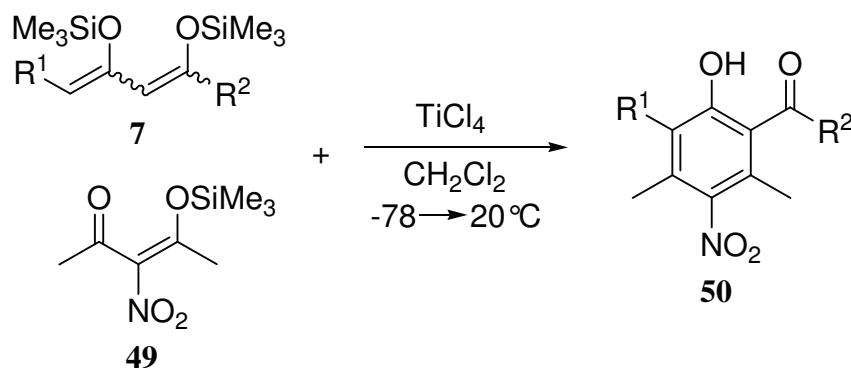
Zunächst wurde 3-Nitro-2,4-pentandion (**48**) in zwei Stufen synthetisiert. In der ersten Stufe wurde 2,4-Pentandion mit $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Essigsäureanhydrid nitriert und als Bis-(3-nitro-2,4-pentandion)-kupfer(II) Komplex erhalten [80]. Durch anschließende Chelatisierung des Cu(II)-Zentralatoms konnte **48** freigesetzt werden [81]. 3-Nitro-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-on (**49**) wurde in 99%-iger Ausbeute durch Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid erhalten (Schema 22).



Schema 22: Synthese von **49**

2.2.4 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER NITROPHENOLE

Die neuen funktionalisierten Nitrophenole **50** wurden durch formale TiCl_4 -vermittelte [3+3]-Cyclisierung von **49** mit 1,3-Bis(silylenolethern) **7** erhalten (Schema 23).

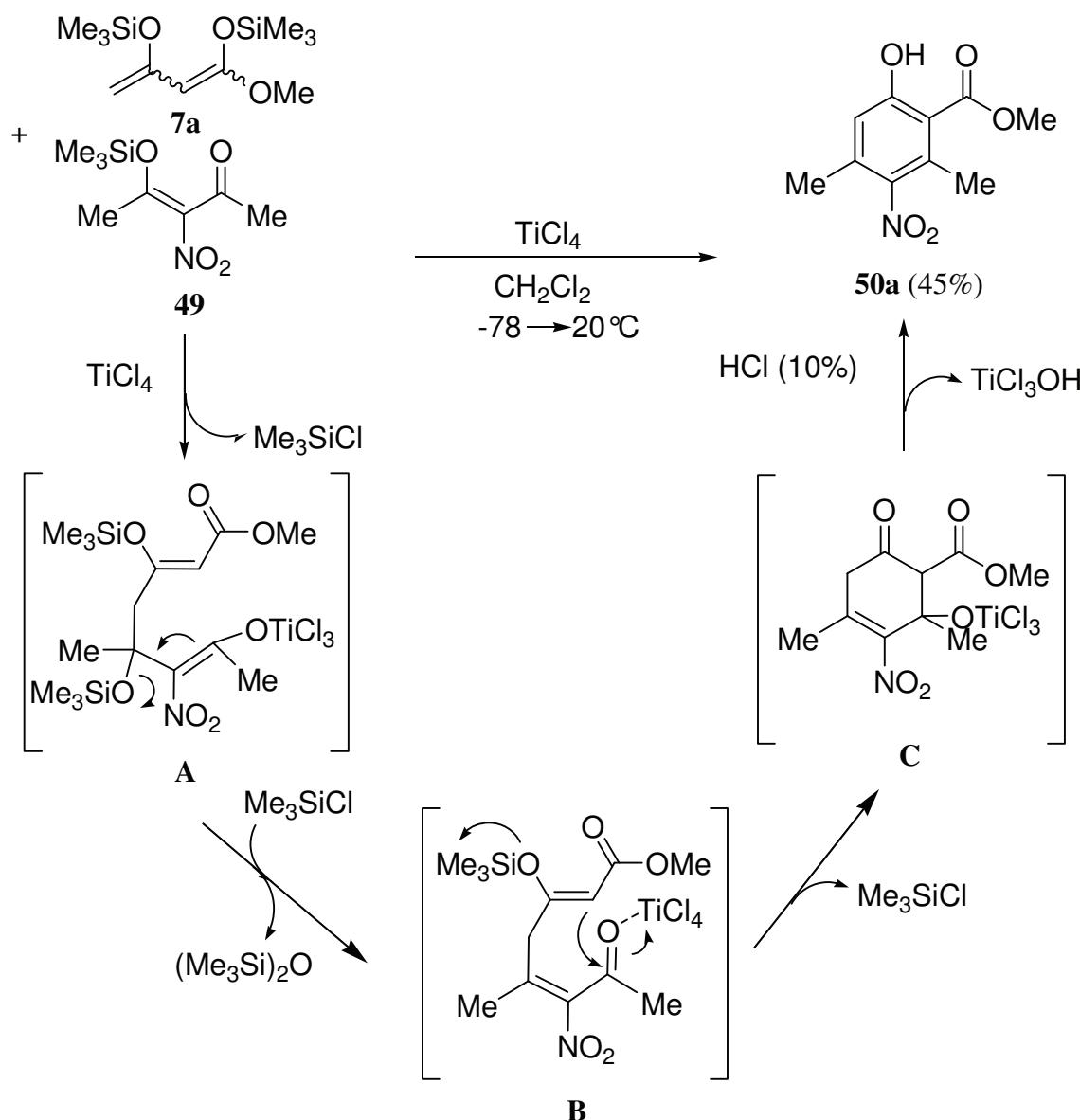


Schema 23: Synthese der funktionalisierten Nitrophenole **50**

Die besten Ausbeuten wurden durch Umsetzung von 1.0 Äquivalenten **49** mit 1.5 Äquivalenten **7** in Gegenwart von 1.1 Äquivalenten TiCl_4 erzielt. Entscheidend war die Durchführung der Reaktion in hoher Konzentration ($c(\mathbf{49}) = 0,4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

2.2.5 REAKTIONSMECHANISMUS

Die Bildung der funktionalisierten Nitrophenole verläuft vermutlich mechanistisch ebenso wie die Bildung der Diazoverbindungen (siehe Kapitel 2.1.5) und wird exemplarisch anhand der Reaktion von **7a** mit **49** zu **50a** erklärt (Schema 24).



Schema 24: Reaktionsmechanismus der Bildung von **50a**

Zunächst erfolgt die TiCl_4 -vermittelte konjugierte Addition des reaktiveren, terminalen Kohlenstoffatoms von **7a** an **49**, in deren Verlauf ein offenkettiges Intermediat (**A**)

entsteht, aus dem sich Intermediat **B** bildet. Dieses Zwischenprodukt cyclisiert durch einen weiteren Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms von **7a** (Intermediat **C**) und aromatisiert anschließend unter Abspaltung von TiCl_3OH zu **50a**.

2.2.6 PRODUKTÜBERSICHT

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf Schema 23.

Durch Umsetzung von **49** mit verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten sechs neue funktionalisierte Nitrophenole **50** in Ausbeuten zwischen 30% und 45% erhalten werden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Übersicht der synthetisierten Nitrophenole **50**

7	50	R^1	R^2	$\%$ (50) ^a
a	a	H	OMe	45
c	b	Me	OMe	41
e	c	Et	OMe	42
f	d	$(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	OMe	30
h	e	Prop	OMe	34
b	f	H	OEt	43

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

2.2.7 EINKRISTALLSTRUKUTRANALYSE

Von Verbindung **50b** konnte eine Einkristallstrukturanalyse durchgeführt werden.

50b kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/n$ mit zwei unabhängigen Molekülen in der Elementarzelle (Abb. 27). Die Strukturparameter des zweiten unabhängigen Moleküls sind nahezu identisch zum ersten, daher wird auf eine weitere Diskussion verzichtet.

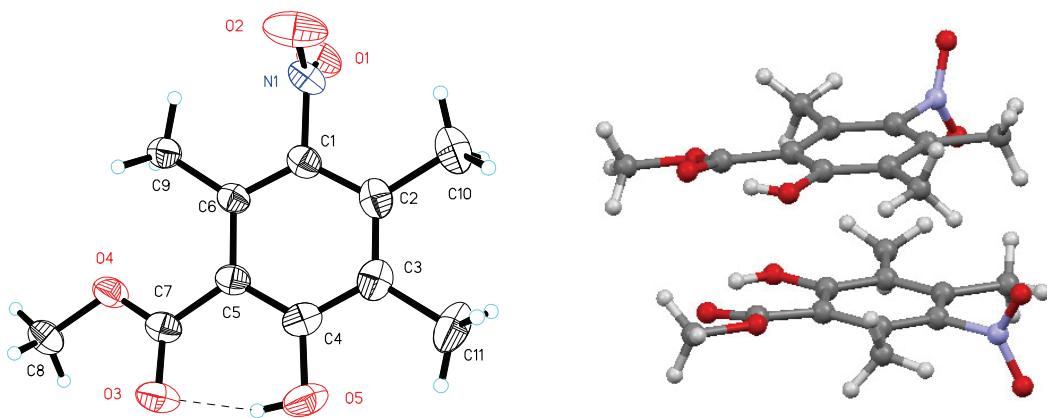


Abb. 27: links: Molekülstruktur eines der beiden symmetrieunabhängigen Moleküle (die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit);
rechts: Darstellung der asymmetrischen Einheit von **50b**

Die N-O-Bindungslängen betragen $d(\text{N}(1)-\text{O}(1)) = 1,214(3) \text{ \AA}$ und $d(\text{N}(1)-\text{O}(2)) = 1,216(3) \text{ \AA}$. Diese N-O-Abstände liegen zwischen den berechneten Bindungslängen für N-O-Bindungen $d(\text{N}-\text{O}) = 1,45 \text{ \AA}$ und $d(\text{N}=\text{O}) = 1,17 \text{ \AA}$ [37], was wie zu erwarten auf den partiellen Doppelbindungscharakter der N-O-Bindungen hinweist.

Intramolekular treten Wasserstoffbrücken auf. Die Abstände betragen $d(\text{O}(5)-\text{H}\cdots\text{O}(3)) = 1,75(4) \text{ \AA}$ und $d(\text{O}(5)\cdots\text{O}(3)) = 2,531(3) \text{ \AA}$. Die Bindungslängen entsprechen in etwa den Bindungslängen, die für Salicylsäure bestimmt wurden ($d(\text{O}\cdots\text{O}) = 2,590 - 2,620 \text{ \AA}$; $d(\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}) = 1,69 - 1,704 \text{ \AA}$ [19]). Intermolekular sind die Moleküle über schwache N-O \cdots O Kontakte mit dem Abstand $d(\text{O}(2)\cdots\text{O}(24)) = 3,032(2) \text{ \AA}$ assoziiert. Die Bindungslängen liegen im Bereich der Summe der van-der-Waals-Radien ($d_{\text{vdW}}(\text{O}\cdots\text{O}) = 3,0 \text{ \AA}$ [20]).

2.2.8 NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die NMR-Spektren der Nitrophenole weisen untereinander deutliche Übereinstimmungen auf. Die chemische Verschiebung des Protons der aromatischen Hydroxygruppe der Nitrophenole beträgt im ^1H -NMR-Spektrum zwischen $\delta = 11,39 - 11,80$ ppm (CDCl_3). Freie aromatische Hydroxygruppen erzeugen ein Signal zwischen 4 und 9 ppm ^[36]. Die Tieffeldverschiebung des Signals deutet auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe und der benachbarten Carbonylgruppe hin, die für **50b** durch Einkristallstrukturanalyse bestätigt wird. Für in Wasserstoffbrücken gebundene Hydroxy-Protonen wird eine chemische Verschiebung von $\delta = 9 - 17$ ppm erwartet ^[36]. Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man für das Kohlenstoffatom mit dem Hydroxysubstituenten für alle Verbindungen ein Signal zwischen $\delta = 160,8 - 162,7$ ppm. Das Kohlenstoffatom, das den Nitrosubstituenten trägt, ergibt im ^{13}C -NMR ein intensitätsschwaches Signal zwischen $\delta = 146,4 - 147,4$ ppm.

2.2.9 UV-VIS-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Von Verbindung **50a** wurde ein UV/Vis-Spektrum in Dichlormethan aufgenommen (Abb. 28).

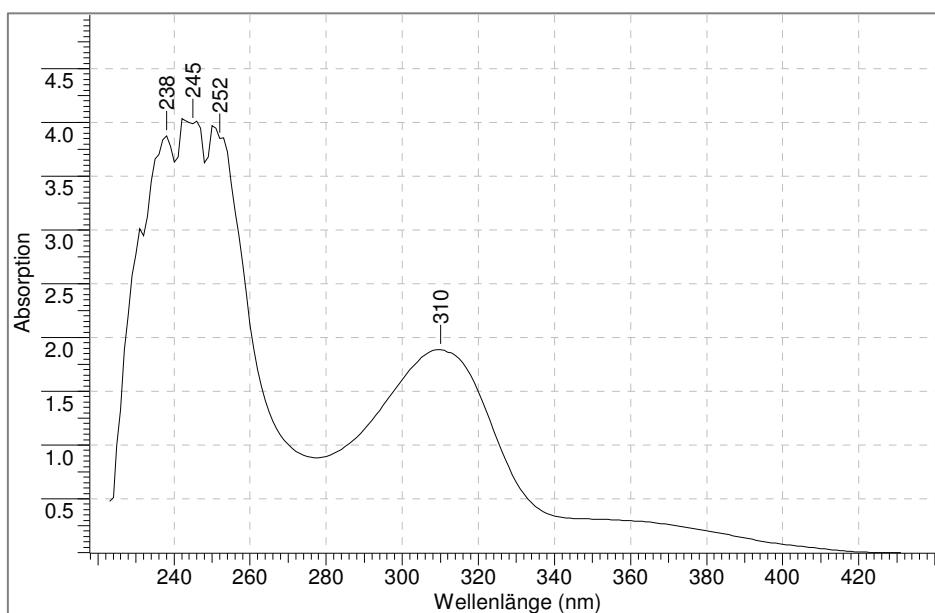


Abb. 28: UV/Vis-Spektrum von **50a** (1,1 mg in 10 mL Dichlormethan)

Gut zu erkennen ist die Feinstruktur der durch $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge hervorgerufenen α -Bande ($\lambda_{\max} = 245$ nm, $\epsilon_{\max} = 8261$) des Benzols. Die β - und die p -Bande, die im UV-Bereich liegen, können aufgrund der Verwendung von Dichlormethan nicht detektiert werden.

Bei $\lambda_{\max} = 310$ nm ($\epsilon_{\max} = 3887$) befindet sich eine weitere Bande, die durch den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang der NO_2 -Gruppe verursacht wird. Im Vergleich dazu liegt diese für Nitrobenzol bei $\lambda_{\max} = 290$ nm (CHCl_3) [82] und für *p*-Nitrophenol bei $\lambda_{\max} = 305$ nm (1,2-Dichlorethan) [83].

Die bathochrome Verschiebung wird durch intramolekularen Charge-Transfer verursacht (Abb. 29).

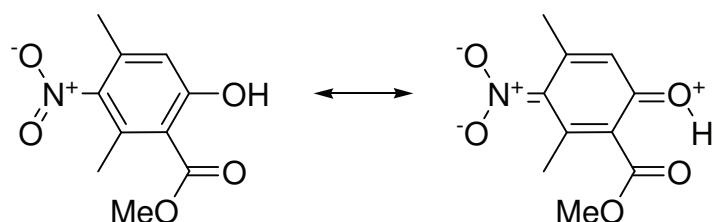


Abb. 29: Intramolekularer Charge-Transfer bei **50a**

Die dritte schwache Bande im Bereich $\lambda_{\max} = 352$ nm kann auf den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang der NO_2 -Gruppe zurückgeführt werden. Dieser zählt mit $\epsilon_{\max} = 645$ zu den schwach erlaubten Übergängen [36].

2.2.10 IR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Charakteristisch für die synthetisierten Nitrophenole sind die asymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungen der N-O-Bindungen im Bereich $\tilde{\nu} = 1519 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} = 1358 \text{ cm}^{-1}$. Tabelle 28 zeigt die Zuordnung der charakteristischen Banden für Verbindung **50a** [36], Tabelle 29 die Wellenzahlen der (N-O)-Valenzschwingungen aller synthetisierten Verbindungen. Vollständige IR-Daten können dem experimentellen Teil entnommen werden.

II. THEORETISCHER TEIL

Tabelle 28: Zuordnung charakteristischer Banden^a für **50a**

$\tilde{\nu}$ (50a) / cm^{-1}	Zuordnung
3050 (w)	(C-H)-Valenzschwingungen (aromatisch)
2855-2958 (w)	(C-H)-Valenzschwingungen (CH_3)
1662 (s)	(C=O)-Valenzschwingung
1519 (s)	(N-O)-Valenzschwingung, asymmetrisch
1439 (s)	(C-H)-Deformationsschwingung (CH_3)
1358 (s)	(N-O)-Valenzschwingung, symmetrisch
1231 (s)	(C-O)-Valenzschwingung, asymmetrisch
729 (s)	(C-H)-Deformationsschwingung

^a ATR-Messungen

Tabelle 29: (N-O)-Valenzschwingungen ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1})^a der Nitrophenole, alle (s)

Verbindung	(N-O)-Valenzschwingung, asymmetrisch	(N-O)-Valenzschwingung, symmetrisch
50a	1519	1358
50b	1520	1360
50c	1524	1360
50d	1526	1364
50e	1524	1369
50f	1523	1368

^a ATR-Messungen

Wie aus Tabelle 29 ersichtlich ist, findet man bei den verschiedenen Verbindungen nur kleine Abweichungen in der Lage der Banden der (N-O)-Valenzschwingungen. Der Einfluss der Substituenten R^1 und R^2 ist demnach als eher gering einzustufen.

2.2.11 PHARMAKOLOGISCHE AKTIVITÄT

Viele aromatische Nitroverbindungen weisen beachtliche pharmakologische Aktivitäten auf. Aus diesem Grund wurden die beiden Verbindungen **50d** und **51** (Abb. 30) einem antimikrobiellen Screening unter Verwendung einer modifizierten Papierscheibendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) unterzogen. Die pharmakologischen Testungen wurden von Dr. habil. MICHAEL LALK am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald durchgeführt.

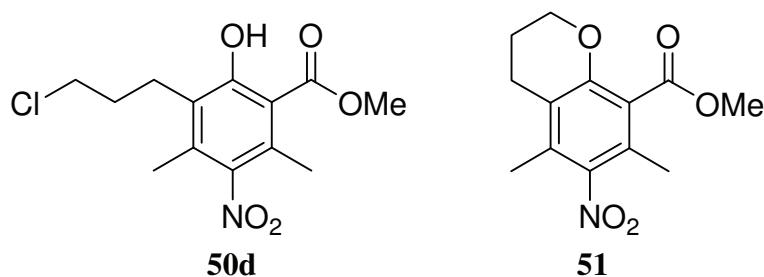
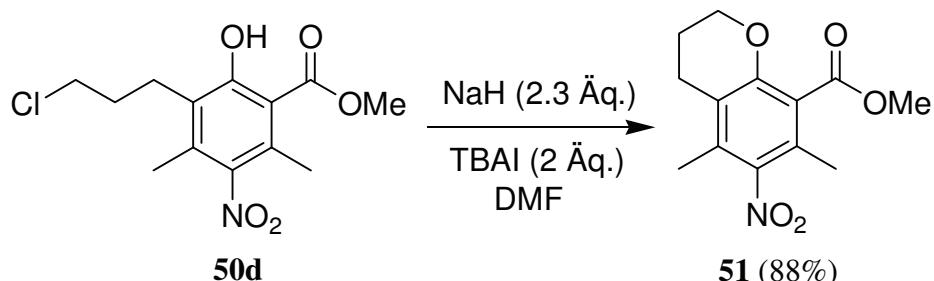


Abb. 30: Getestete Verbindungen

Bei beiden Verbindungen konnte gegen alle getesteten Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida maltosa*) keine Wachstumsinhibition beobachtet werden.

2.2.12 FOLGEREAKTIONEN

Analog Kapitel 1.2 konnte auch hier ausgehend von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-7-chlorheptan-1,3-dien (**7f**) in der [3+3]-Cyclisierung erfolgreich das Chroman **51** durch WILLIAMSON-Reaktion in sehr guter Ausbeute (88%) synthetisiert werden (Schema 25).



Schema 25: Synthese des Chromans **51**

Die strukturell verwandte Verbindung 6-Nitrochroman wurde von HODGETTS et al. als Ausgangsstoff zur Synthese potenter und hochselektiver Liganden des dopaminergen D₄-Rezeptors eingesetzt [84].

2.2.13 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Durch Reaktion der neuen monosilylierten Verbindung **49** mit verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) **7** konnten erfolgreich sechs neue hochfunktionalisierte Nitrophenole **50** hergestellt werden. Durch WILLIAMSON-Reaktion von **50d** gelang die Synthese des Nitro-substituierten Chromans **51** in sehr guter Ausbeute. Die erhaltenen Produkte wurden bisher noch nicht auf anderem Weg hergestellt.

Das synthetische Potential dieser Reaktionen kann durch Verwendung weiterer 1,3-Bis(silylenolether) oder durch Variation der Substituenten des monosilylierten „Building-blocks“ ausgebaut werden.

2.3 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER AMINOPHENOLE

Im folgenden Kapitel wird die Synthese neuer funktionalisierter Aminophenole aus Nitrophenolen beschrieben.

2.3.1 EINLEITUNG

Aromatische Amine haben große technische Bedeutung. Sie sind Ausgangsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln, Kunststoffen, Pflanzenschutzmitteln und Farbstoffen.

Für funktionalisierte *para*-Aminophenole wurde eine Reihe pharmakologischer Eigenschaften berichtet. *ortho*-Aminophenol (Questiomycin B), das aus *Streptomyces spectabilis* gewonnen wurde, hat tuberkulostatische und antimikrobielle Wirkung ^[12]. 2-(3-amino-2,4-dibrom-6-hydroxyphenyl)essigsäure, die aus dem marinen Schwamm *Aplysina cauliformis* isoliert wurde, zeigt beachtliche antimycobakterielle Aktivität ^[85]. Das *p*-Aminophenol Strukturelement tritt in vielen komplexen Naturstoffen wie dem sesquiterpenoiden Aminochinon Popolohuanon D ^[86] (Inhibitor der Protein-Tyrosin-Kinase) und dem Antibiotikum Uncialamycin auf ^[87]. Breite Anwendung aufgrund seiner analgetischen und antipyretischen Wirksamkeit findet *p*-Hydroxyacetanilid, besser bekannt als Paracetamol ^[13] (Abb. 31).

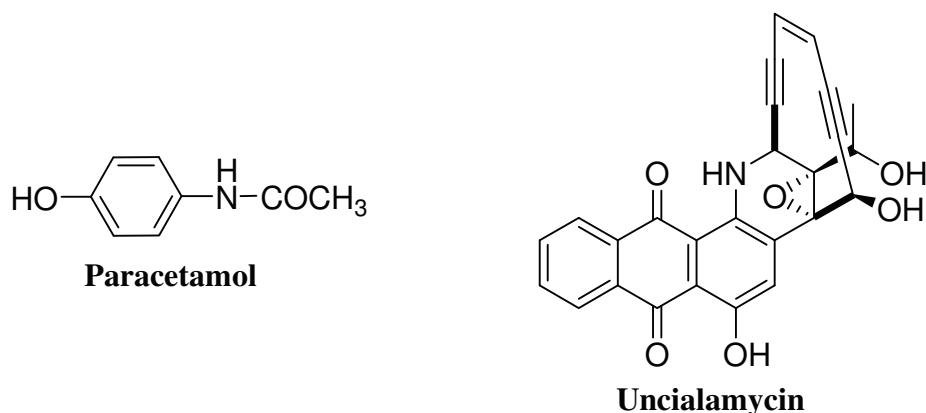


Abb. 31: Paracetamol und Uncialamycin

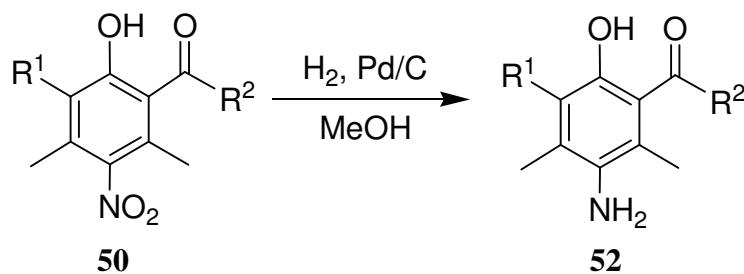
2.3.2 LITERATURBEKANNT REAKTIONEN

Aromatische Amine werden nahezu ohne Ausnahme durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen hergestellt. Der HOFMANN-Abbau von Benzamiden führt zur Bildung von Anilinen. Die selektive Reduktion von Dinitrobenzolen gelingt mit Natriumsulfid oder Zinn(II)chlorid [42]. *p*-Aminophenol wird technisch durch elektrolytische Reduktion von Nitrobenzol in stark schwefelsaurer Lösung hergestellt. Die Reaktion verläuft über N-Phenyl-hydroxylamin, das sich unter den Reaktionsbedingungen in *p*-Aminophenol umlagert [13].

Die Synthese hoch funktionalisierter *p*-Aminophenole ist aufgrund von sterischen Effekten häufig schwierig oder nicht realisierbar. Durch Anwendung der „Building-block“ Strategie können diese Schwierigkeiten umgangen werden. So wurden kürzlich von A. RIAHI und M. SHKOOR in 2-,3- und 6-Stellung funktionalisierte *p*-Aminophenole in sehr guten Ausbeuten (85 - 95%) aus den entsprechenden *p*-Nitrophenolen durch Pd-katalysierte Hydrierung hergestellt^[79] (siehe auch Kapitel 2.2). Die Anwendung dieser Strategie sollte bei den in Kapitel 2.2 beschriebenen neuen *p*-Nitrophenolen überprüft werden.

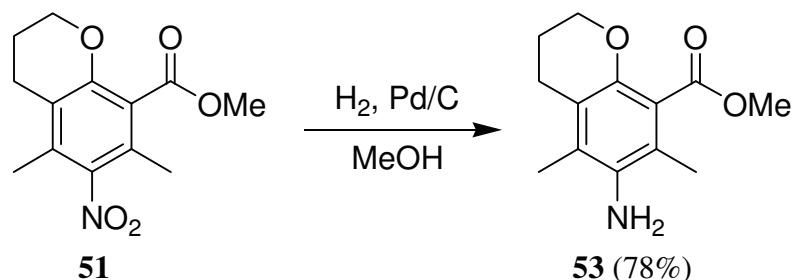
2.3.3 SYNTHESE DER AMINOPHENOLE

Durch Pd-katalysierte Hydrierung konnten aus den neuen Nitrophenolen **50** funktionalisierte Aminophenole **52** in guten Ausbeuten hergestellt werden (Schema 26).



Schema 26: Synthese der Aminophenole 52

Das synthetisierte Chroman **51** konnte auf diese Weise zur Aminoverbindung **53** reduziert werden (Schema 27).



Schema 27: Synthese von **53**

2.3.4 PRODUKTÜBERSICHT

Die Bezeichnung der Reste bezieht sich auf Schema 26.

Durch Pd-katalysierte Hydrierung der Nitrophenole **50** wurden vier neue Aminophenole **52** in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 30).

Tabelle 30: Übersicht der synthetisierten Aminophenole

50	52	R ¹	R ²	% (52) ^a
b	a	Me	OMe	79
d	b	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	58
e	c	Prop	OMe	75
f	d	H	OEt	72

^a Ausbeuten der isolierten Produkte

2.3.5 NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die NMR-Spektren der Aminophenole weisen wie auch schon die Spektren der Nitrophenole untereinander deutliche Übereinstimmungen auf. Die chemische Verschiebung des Protons der aromatischen Hydroxygruppe der Aminophenole beträgt im ^1H -NMR-Spektrum zwischen $\delta = 10,11 - 11,44$ ppm (CDCl_3). Wie bereits erwähnt, erzeugen freie aromatische Hydroxygruppen ein Signal zwischen 4 und 9 ppm ^[36]. Die Tieffeldverschiebung des Signals kann auch hier auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe und der benachbarten Carbonylgruppe zurückgeführt werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man für das Kohlenstoffatom mit dem Hydroxysubstituenten für alle Verbindungen ein Signal zwischen $\delta = 152,7 - 154,3$ ppm. Das Signal ist im Vergleich zu dem der Nitrophenole hochfeldverschoben, was auf den +M-Effekt der Aminogruppe zurückgeführt werden kann. Die Protonen der Aminogruppe ergeben im ^1H -NMR-Spektrum ein breites Singulett im Bereich zwischen $\delta = 3,29 - 3,52$ ppm. Das Kohlenstoffatom, das den Aminosubstituenten trägt, ergibt im ^{13}C -NMR ein Signal zwischen $\delta = 135,6 - 136,0$ ppm.

2.3.6 IR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Bildung der Aminophenole konnte unter anderem durch IR-Spektroskopische Untersuchungen eindeutig belegt werden. Die unter 2.2.10 beschriebenen Banden der (N-O)-Valenzschwingungen ($\tilde{\nu} \sim 1520 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} \sim 1360 \text{ cm}^{-1}$) sind nicht mehr vorhanden, dafür treten die folgenden für primäre Amine charakteristischen Banden auf: zwei Banden im Bereich $\tilde{\nu} = 3459 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$, die durch asymmetrische und symmetrische (N-H)-Valenzschwingungen hervorgerufen werden. Zudem beobachtet man bei einigen Verbindungen im Bereich der Bande der (C=O)-Valenzschwingung ($\tilde{\nu} = 1620 \text{ cm}^{-1}$) eine weitere zum Teil überlagerte Bande. Diese kann der (N-H)-Deformationsschwingung zugeordnet werden. Tabelle 31 zeigt den Vergleich der auftretenden Banden der Nitrophenole und Aminophenole im Bereich $\tilde{\nu} = 1620 \text{ cm}^{-1}$ ^[36].

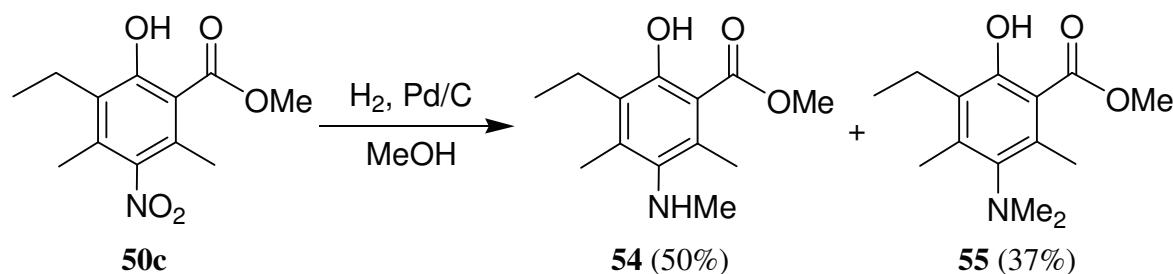
Tabelle 31: IR-Banden^a der Nitro- und Aminophenole im Bereich $\tilde{\nu} = 1620 \text{ cm}^{-1}$

Nitrophenol	$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$	Aminophenol	$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$	Information
50b	1655	52a	1633, 1600	teilw. überlagert
50d	1658	52b	1626, 1597	teilw. überlagert
50e	1663	52c	1628, 1597	teilw. überlagert
50f	1659	52d	1719	
51	1727	53	1720	

^a ATR-Messungen

2.3.7 WEITERE BEOBACHTUNGEN

Beim Versuch Verbindung **50c** zu reduzieren, konnte nach 48 h Reaktionsdauer kein Umsatz beobachtet werden (dünnschichtchromatographische Kontrolle). Erneute Zugabe von Pd/C, einem Tropfen H₂O und H₂ führte nach weiteren 66 h Reaktionsdauer zur Bildung von **54** und **55** (Schema 28).


Schema 28: Reduktion von **50c**

Die Bildung des N-methylierten Anilins **54** könnte durch Oxidation von Methanol zu Formaldehyd mit anschließender Methylierung erklärt werden. Verbindung **55** entsteht aus **54** durch eine weitere Methylierung am Stickstoff. Da bei allen anderen Reduktionen glatt das Anilin erhalten wurde, muss die Methylierung mit der langen Reaktionsdauer und der erhöhten Menge an Pd/C zusammenhängen.

2.3.8 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Durch Pd-katalysierte Hydrierung der synthetisierten Nitrophenole **50** gelang die Synthese vier neuer funktionalisierter Aminophenole **52** in guten Ausbeuten. Das Nitro-substituierte Chroman **51** konnte auf diese Weise zum Amino-substituierten Chroman **53** umgewandelt werden. Die erhaltenen Produkte sind bisher auf anderem Weg nicht zugänglich. Die eingeführte Aminogruppe birgt Potential für weitere Folgereaktionen wie z.B. Azokupplung oder Acetylierung.

2.4 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER HOMOPHTHALSÄURE-ESTER

Im folgenden Kapitel wird die Synthese neuer funktionalisierter Homophthalsäureester durch formale [3+3]-Cyclisierung und deren Strukturaufklärung durch NMR-Spektroskopie beschrieben.

2.4.1 EINLEITUNG

Derivate der Homophthalsäure (Abb. 32) sind bewährte Vorstufen zur Synthese von Naturstoffen^[88]. Lunularsäure (6-(4-Hydroxyphenethyl)salicylsäure) (Abb. 32) übernimmt bei Niederen Pflanzen eine ähnliche entwicklungsregulatorische Funktion wie Abscisinsäure in Höheren Pflanzen^[12]. ARAI et al. stellten ausgehend von 3-Methoxyhomophthalsäure durch Kondensation mit Anisol ein Isocumarin dar, das durch katalytische Hydrierung und Umsetzung mit Bortribromid Lunularsäure in 21%-iger Ausbeute ergab^[89].

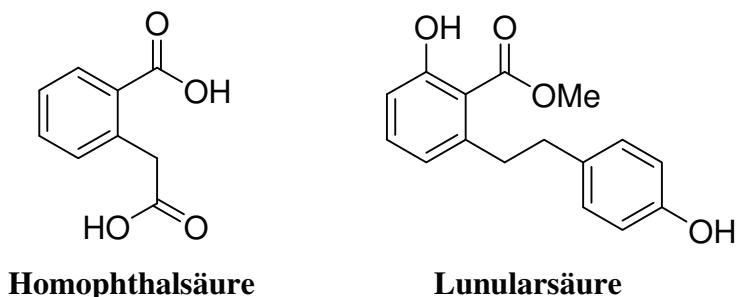
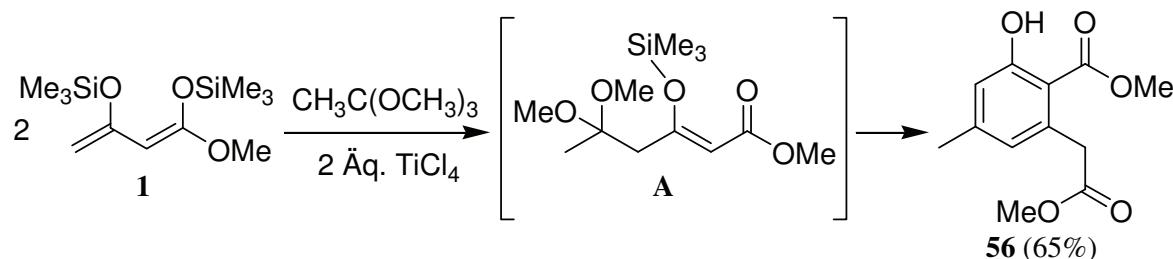


Abb. 32: Homophthalsäure und Lunularsäure

Die Verbindung Sclerin, die aus dem Schädlingspilz *Sclerotinia libertiana* isoliert wurde, wirkt als Pflanzenwachstumshormon^[90]. CHAN und BROWNBRIDGE gelang die Synthese von Sclerin über einen Homophthalsäuredimethylester ausgehend von 3-Oxopentansäuremethylester^[91].

2.4.2 LITERATURBEKANNTEN REAKTIONEN

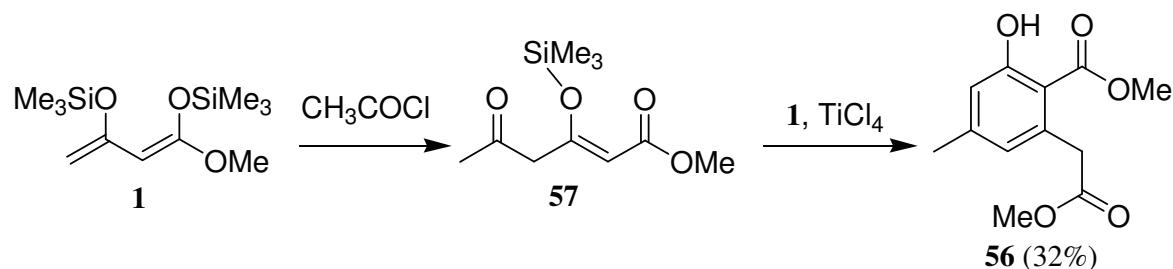
Der literaturbekannte Homophthalsäureester **56** ^{[8b],[91]} konnte durch Umsetzung des 1,3-Bis(silylenolethers) **1** mit Trimethylorthoacetat in 65%-iger Ausbeute erhalten werden (Schema 29).



Schema 29: Synthese von **56** mit Trimethylorthoacetat

Die Reaktion verläuft über Intermediat **A**, das durch Reaktion des ersten Äquivalents **1** mit Trimethylorthoacetat gebildet wird. **A** reagiert dann mit einem weiteren Molekül **1** zu **56** in 65%-iger Ausbeute. Führt man die Reaktion mit Essigsäureanhydrid an Stelle von Trimethylorthoacetat durch, entsteht **56** in 69%-iger Ausbeute ^[91].

Durch Umsetzung von **1** mit Acetylchlorid in Gegenwart von TiCl_4 gelang die Synthese von **56** in 32%-iger Ausbeute ^[8b]. Die Reaktion verläuft ebenfalls sequentiell. Zunächst reagiert ein Molekül **1** mit Acetylchlorid zu **57**, das dann mit einem weiteren Molekül **1** zu **56** cyclisiert (Schema 30).

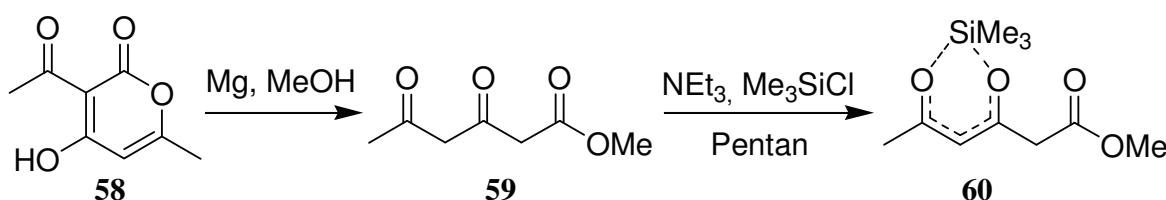


Schema 30: Synthese von **56** mit Acetylchlorid

In Anlehnung an diese Arbeiten sollte nun versucht werden, die monosilylierte Verbindung **57** direkt zu synthetisieren und im Rahmen der „Building-block“ Strategie mit verschiedenen 1,3-Bis(silylenolethern) umzusetzen.

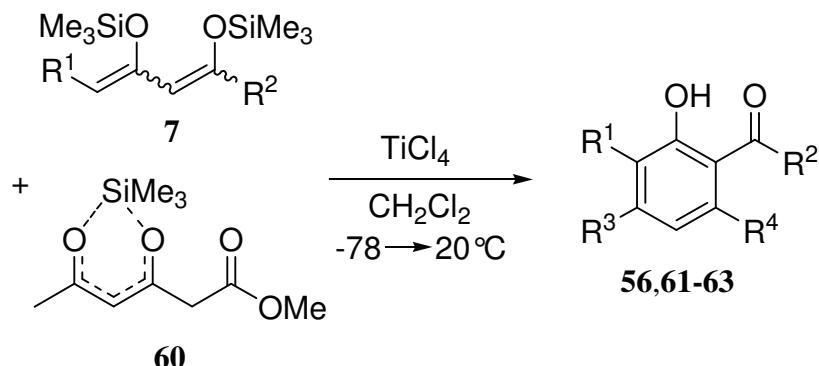
2.4.3 SYNTHESE DER EDUKTE

Die Synthese von 3,5-Dioxo-hexansäuremethylester (**59**) gelang durch Umsetzung von Dehydracetsäure (**58**) mit Magnesiummethyletat in 89%-iger Ausbeute [92]. Verbindung **60** wurde als Gemisch der in 3- und 5-Stellung monosilylierten Verbindungen in 77%-iger Ausbeute durch Reaktion mit Trimethylsilylchlorid erhalten (Schema 31).


 Schema 31: Synthese von **59** und **60**

2.4.4 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER HOMOPHTHALSÄUREESTER

Die funktionalisierten Homophthalsäureester **56** und **61-63** wurden durch formale $TiCl_4$ -vermittelte [3+3]-Cyclisierung von **60** mit 1,3-Bis(silylenolethern) **7** erhalten (Schema 32).


 Schema 32: Synthese von **56, 61-63**

Die besten Ausbeuten wurden durch Umsetzung von 1.0 Äquivalenten **60** mit 1.5 Äquivalenten **7** in Gegenwart von 1.1 Äquivalenten $TiCl_4$ erzielt. Entscheidend war die Durchführung der Reaktion in hoher Konzentration ($c(60) = 0.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

II. THEORETISCHER TEIL

Die Synthese von Verbindung **56** gelang in 45%-iger Ausbeute. Bei Umsetzung von **60** mit **7c** konnten die beiden möglichen Regioisomere **61a** (20%) und **61b** (10%) isoliert und charakterisiert werden. Die Umsetzung von **60** mit **7e** lieferte Produkt **62** isomerenrein in 41%-iger Ausbeute. Bei der Umsetzung von **60** mit **7b** wurde wiederum ein Isomerengemisch (**63a,b**) erhalten, das aber nicht getrennt werden konnte (Tabelle 32).

Tabelle 32: Übersicht der ausgehend von **60** erhaltenen Produkte

7		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% ^a
a	56a	H	OMe	Me	CH ₂ COOCH ₃	45
c	61a	Me	OMe	Me	CH ₂ COOCH ₃	20
c	61b	Me	OMe	CH ₂ COOCH ₃	Me	10
e	62	Et	OMe	Me	CH ₂ COOCH ₃	41
b	63a	H	OEt	Me	CH ₂ COOCH ₃	41 ^b
b	63b	H	OEt	CH ₂ COOCH ₃	Me	41 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Produkte, ^b untrennbares Gemisch aus **63a** und **63b**

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse und den vergleichsweise mäßigen Ausbeuten (siehe Kapitel 2.4.2) wurde das Projekt an dieser Stelle abgebrochen. Dennoch konnten aus den synthetisierten Verbindungen wertvolle Informationen bezüglich der chemischen Verschiebung in den ¹H-NMR-Spektren erhalten werden.

2.4.5 NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Strukturen der Verbindungen **56**, **61a** und **61b** konnten eindeutig durch 2D-NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Dabei wurden ^1H , ^1H -NOESY- und ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektren zur Strukturermittlung herangezogen.

Verbindung **56** wurde isomerenrein in 45%-iger Ausbeute erhalten. Die Struktur wurde mit ^1H , ^1H -NOESY aufgeklärt. Abhängig vom Ort des Angriffs des 1,3-Bis(silylenolethers) (**7**) an **60** ist die Bildung von zwei verschiedenen Regioisomeren denkbar. Abb. 33 zeigt die beiden möglichen Regioisomere **A** und **B** sowie die zu erwartenden relevanten NOE-Korrelationen.

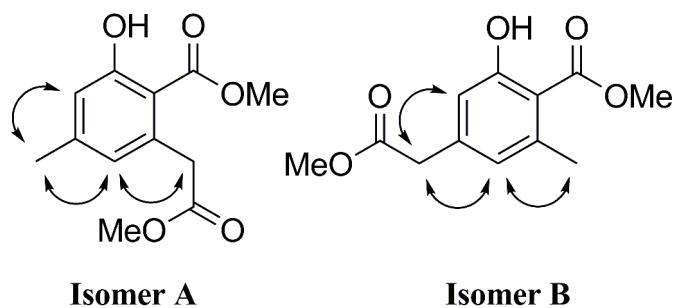


Abb. 33: Mögliche Regioisomere von **56** und NOE-Korrelationen

Im ^1H , ^1H -NOESY Experiment wurde eine Korrelation zwischen der Methylgruppe ($\delta = 2,30$ ppm) und beiden aromatischen Protonen ($\delta = 6,54$ ppm und $\delta = 6,77$ ppm) beobachtet. Die Methylengruppe hingegen ($\delta = 3,84$ ppm) zeigt nur eine Korrelation zu dem aromatischen Proton mit $\delta = 6,54$ ppm. Diese Beobachtungen weisen eindeutig auf die Bildung von **Isomer A** hin. Die Bildung von **Isomer B** kann ausgeschlossen werden, da in diesem Fall Korrelationen der Methylengruppe zu beiden aromatischen Protonen auftreten sollten. Weiterhin hätte man nur die Korrelation der Methylgruppe zu einem aromatischen Proton beobachten können.

Bei der Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolether) **7c** mit **60** wurden die beiden verschiedenen Regioisomere **61a** und **61b** in 20%-iger bzw. 10%-iger Ausbeute erhalten. Die Strukturaufklärung erfolgte hier durch ^1H , ^1H -NOESY und ^1H , ^{13}C -HMBC Experimente. Abb. 34 zeigt die beiden Regioisomere **61a** und **61b** und die zur Unterscheidung herangezogenen NMR-Korrelationen.

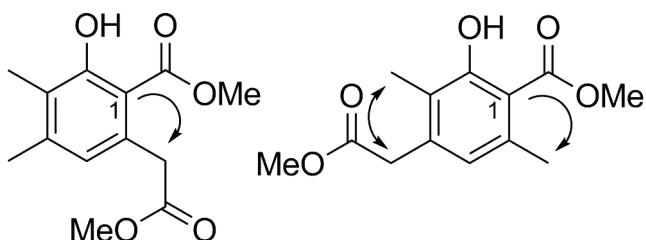


Abb. 34: Regioisomere **61a** (links) und **61b** (rechts) mit entscheidenden NMR-Korrelationen

Da bei Verbindung **61** im Gegensatz zu Verbindung **56** nur ein aromatisches Proton vorhanden ist, mussten Korrelationen anderer Gruppen zur Strukturaufklärung herangezogen werden. Den entscheidenden Hinweis lieferte das ^1H , ^1H -NOESY Spektrum von Verbindung **61b**, das eine Korrelation zwischen einer aromatischen Methyl- und der Methylengruppe zeigt. Diese kann aufgrund der erforderlichen räumlichen Nähe der beiden Gruppen nur bei Isomer **61b** auftreten. Die ^1H , ^{13}C -HMBC Experimente für beide Isomere bestätigten diese Zuordnung. Für die Verbindung **61a** wurde eine Korrelation zwischen dem Kohlenstoffatom C-1 (^{13}C : $\delta = 109,0$ ppm) und der Methylengruppe (^1H : $\delta = 3,81$ ppm) beobachtet. Bei Verbindung **61b** wurde dagegen allein die Korrelation zwischen C-1 (^{13}C : $\delta = 110,6$ ppm) und der Methylgruppe an C-6 (^1H : $\delta = 2,48$ ppm) zur Strukturaufklärung herangezogen.

Mit diesen Informationen ist es eventuell möglich, einen Zusammenhang zwischen Struktur und ^1H -chemischer Verschiebung der Methylengruppe herzustellen. Befindet sich die 2-Methoxy-2-oxo-ethylgruppe in *ortho*-Stellung zur Alkoxy carbonylgruppe wie bei **56** und **61a**, so ist das Signal der Methylengruppe im ^1H -NMR-Spektrum im Vergleich zur

para-Verbindung um etwa 0,2 ppm zu tieferem Feld verschoben. Abb. 35 zeigt einen Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **61a** und **61b**.

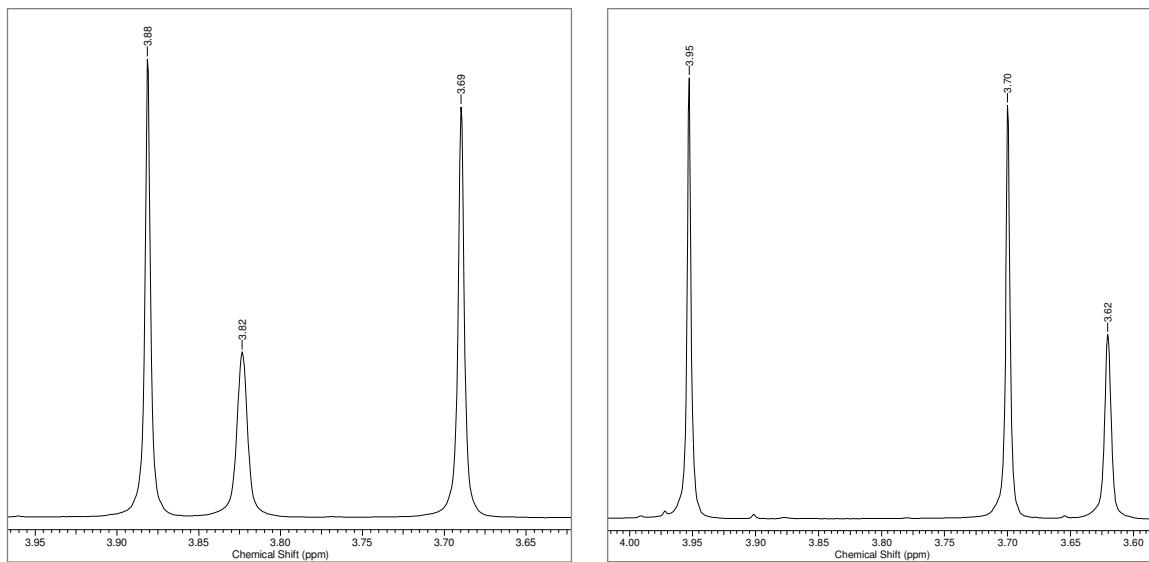


Abb. 35: Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren von **61a** (links) und **61b** (rechts)

Die Struktur von Verbindung **62** könnte auf diese Weise allein aus dem ^1H -NMR-Spektrum ermittelt werden. Das Methylenignal liegt mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3,80$ ppm bei tiefem Feld. Dieser Wert stimmt gut mit den für **56** und **61a** ermittelten chemischen Verschiebungen überein. Somit sollte die 2-Methoxy-2-oxoethylgruppe in *ortho*-Stellung zur Alkoxy carbonylgruppe stehen. Verbindung **63** wurde als Isomerengemisch erhalten, das chromatographisch nicht getrennt werden konnte. Die aufgrund der Integralflächen ermittelten zusammengehörenden Signale der Methylengruppen und Methoxygruppen im ^1H -NMR liegen bei $\delta = 3,83$ ppm (CH_2) und $\delta = 3,87$ ppm (OCH_3) bzw. $\delta = 3,87$ ppm (CH_2) und $\delta = 3,68$ ppm (OCH_3) im Verhältnis 3 : 1. Damit würde das Verhältnis *para*-Isomer (**63b**) zu *ortho*-Isomer (**63a**) 3 : 1 betragen. Bei allen anderen synthetisierten Verbindungen war die Ausbeute des *ortho*-Isomers jeweils höher, die Lage der Methylengruppe spricht hier jedoch für eine überwiegende Bildung des *para*-Isomers. Einen absoluten Beweis für die Zuordnung der Regioisomere der Verbindungen **62** und **63** stellen diese Betrachtungen allerdings nicht dar.

2.4.6 EINKRISTALLSTRUKTURANALYSE

Die Struktur von Verbindung **56** konnte durch Einkristallstrukturanalyse bestätigt werden. **56** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle (Abb. 36).

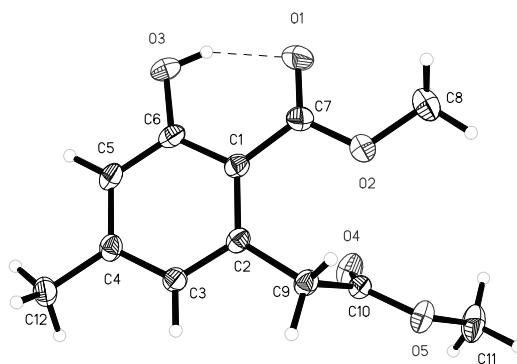


Abb. 36: Molekülstruktur von **56** (die thermischen Ellipsoide entsprechen 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit)

Es treten sowohl intra- als auch intermolekulare Wasserstoffbrücken auf. Intramolekular: $d(\text{O}(3)\text{-H}\cdots\text{O}(1) = 1,79(2) \text{ \AA}$; $d(\text{O}(3)\cdots\text{O}(1)) = 2,565(1) \text{ \AA}$; intermolekular: $d(\text{O}(3)\text{-H}\cdots\text{O}(3)^*) = 2,853 \text{ \AA}$; $d(\text{O}(3)\cdots\text{O}(3)^*) = 3,022 \text{ \AA}$ ($^* = \text{benachbartes Molek\ddot{u}l}$). Die 2-Methoxy-2-oxo-ethylgruppe ist so angeordnet, dass der Abstand zwischen O(2) und O(4) ($d = 3,032 \text{ \AA}$) in etwa der Summe der van-der-Waals-Radien ($d_{\text{vdW}}(\text{O}\cdots\text{O}) = 3,0 \text{ \AA}$ [20]) entspricht. Dadurch werden energetisch ungünstige repulsive Kräfte kompensiert. Zwischen den Phenyl-Ringen benachbarter Moleküle findet man π -Stapel-Wechselwirkungen mit $d_{\text{min}}(\text{Zentren}) = 3,690 \text{ \AA}$. Die Winkel der Ringebenen zueinander wurden nicht berücksichtigt. Die Zentren wurden mit dem Programm MERCURY 2.2 generiert.

2.4.7 PHARMAKOLOGISCHE AKTIVITÄT

Verbindung **56** wurde einem antimikrobiellen Screening unter Verwendung einer modifizierten Papierscheibendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) unterzogen. Die pharmakologischen Testungen wurden von Dr. habil. MICHAEL LALK am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald durchgeführt.

Verbindung **56** zeigte gegen alle getesteten Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida maltosa*) keine Wachstumsinhibition.

2.4.8 ZUSAMMENFASSUNG

Die Struktur der literaturbekannten Verbindung **56** konnte durch 2D-NMR-Spektroskopie eindeutig bestätigt werden. Zudem gelang die Untersuchung von **56** durch Einkristallstrukturanalyse. Bei der neuen Verbindung **61** gelang die Trennung der beiden möglichen Isomere. Die Struktur konnte durch 2D-NMR-Messungen aufgeklärt werden. Mit den so gewonnenen Informationen konnte eventuell ein Zusammenhang zwischen Struktur und ¹H-chemischer Verschiebung der Methylgruppe hergestellt werden. Es wurde versucht, die Strukturen der Verbindung **62** und dem Isomerengemisch **63** allein aus dem ¹H-NMR-Spektrum zu bestimmen. Verbindung **62** könnte auf diese Weise als *ortho*-Isomer identifiziert werden, für Verbindung **63** würde das Verhältnis *para*-Isomer (**63b**) zu *ortho*-Isomer (**63a**) 3 : 1 betragen.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die weitere Untersuchung des synthetischen Potenzials von 1,3-Bis(silylenolethern) in formalen [3+3]-Cyclisierungen.

Zu diesem Zweck wurden verschiedene 1,3-Bis(silylenolether) **7**

- mit vier neuen Cyclopropanverbindungen **15a** zu 35 funktionalisierten Phenolen mit halogenierten Seitenketten **16-19**,
- mit zehn neuen 2-Aryldiazenyl-3-silyloxy-2-en-1-onen **29** zu 37 funktionalisierten Diazoverbindungen **30-36**,
- mit 3-Nitro-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-on (**49**) zu sechs funktionalisierten Nitrophenolen **50** und
- mit der monosilylierten Verbindung **60** zu fünf neuen funktionalisierten Homophthalsäureestern **61-63**

umgesetzt. Schema 33 zeigt einen Überblick der beschriebenen Synthesen.

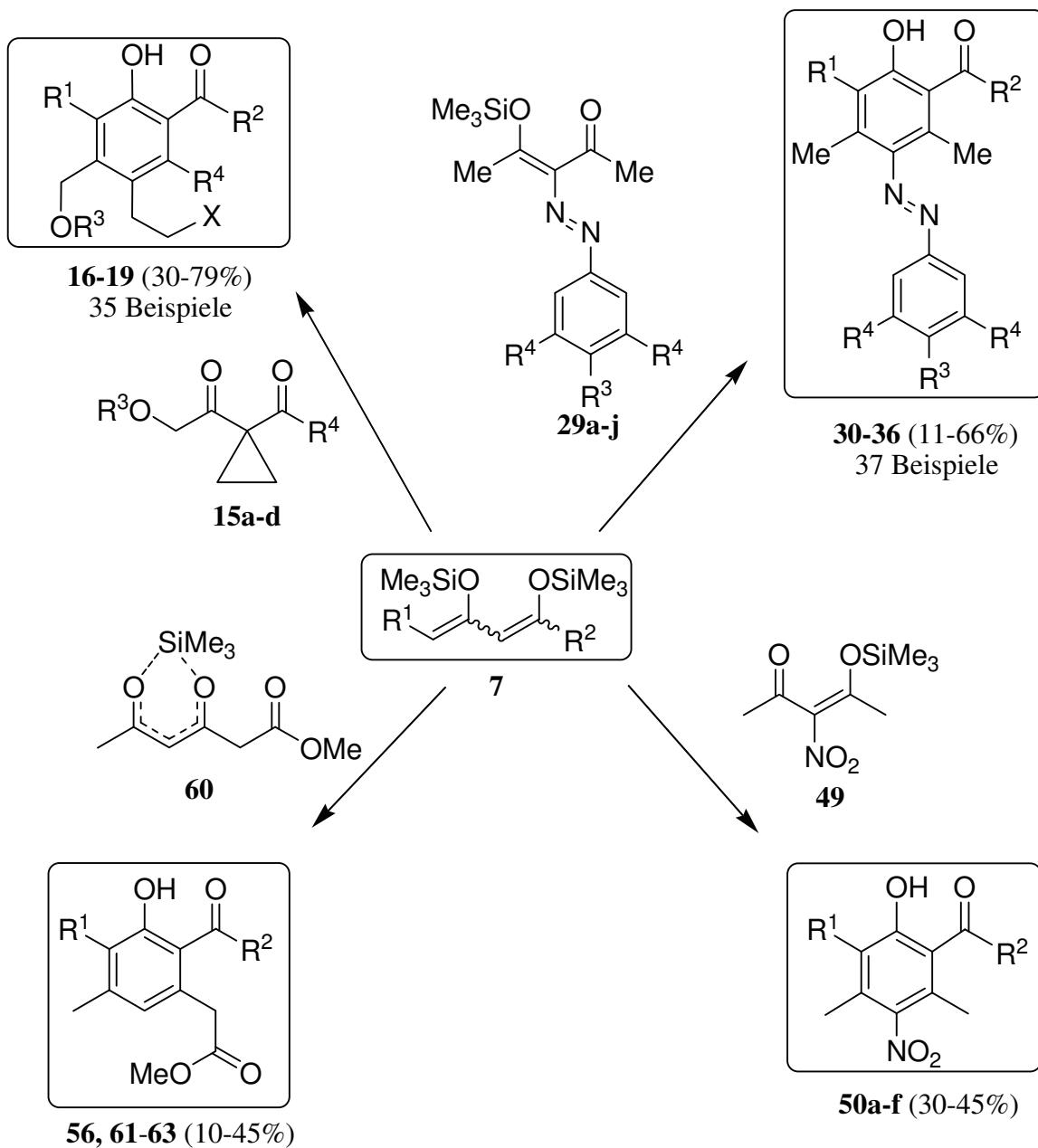
Weiterhin konnten in Folgereaktionen aus den durch [3+3]-Cyclisierung gewonnenen Verbindungen

- acht neue Isochromane **21**,
- sechs neue Chromane **22, 37, 51, 53**,
- zwei neue Heterocyclen **24**,
- zwei neue Aryle **39,40**,
- vier neue Aminophenole **52** und
- zwei neue N-methylierte Aminophenole **54,55**

erhalten werden. In Abb. 37 ist die Übersicht einiger durch Folgereaktionen synthetisierten Verbindungen dargestellt. Schema 34 zeigt die Sequenz zur Bildung der neuartigen Heterocyclen **24**, die ein Chroman/Isochroman-Grundgerüst enthalten. Schema 35 die neu entwickelte alternative Methode zur Synthese des Isochromans **25**.

Die hier beschriebenen Produkte wurden bisher noch nicht auf anderem Weg hergestellt.

Schema 33 zeigt einen Überblick der synthetisierten Produkte ausgehend von 1,3-Bis(silylenolethern) 7.



Schema 33: Überblick der aus 7 durch [3+3]-Cyclisierung erhaltenen Produkte

Verbindungen **16-19** konnten durch Domino-[3+3]-Cyclisierungs-Homo-MICHAEL-Reaktion in Ausbeuten bis zu 79% erhalten werden. Die regioselektive Bildung der Produkte kann durch Chelat-Kontrolle erklärt werden. Die Synthese der funktionalisierten

aromatischen Verbindungen **30-36**, **50**, **56** und **61-63** gelang im Rahmen der „Building-block“ Strategie durch Umsetzung neuer monosilylierter Verbindungen mit 1,3-Bis(silylenolethern) **7**.

Abb. 37 zeigt eine Übersicht einiger durch Folgereaktionen synthetisierten Verbindungen.

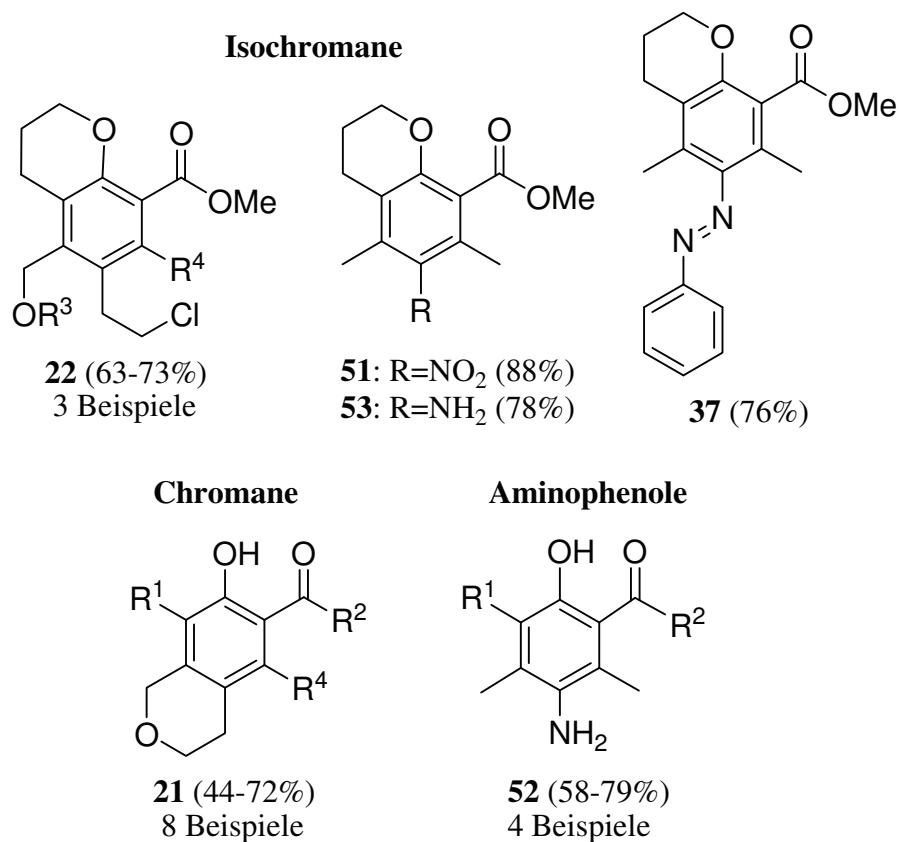
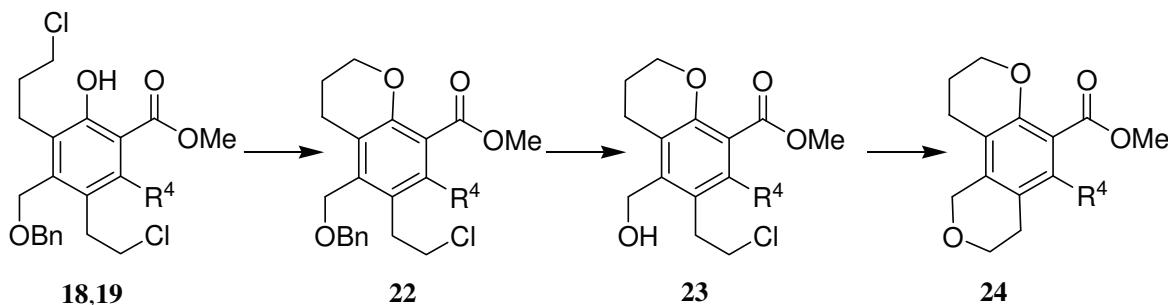


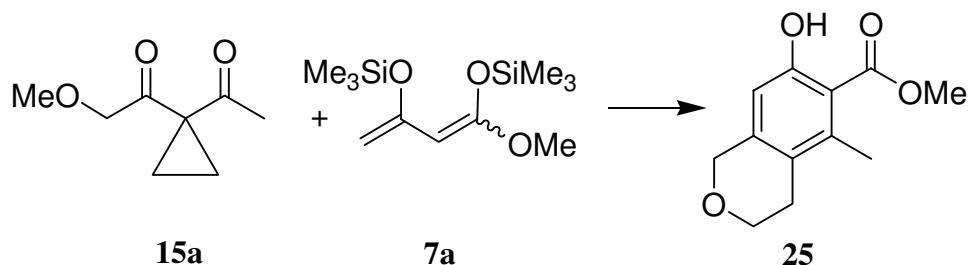
Abb. 37: Übersicht einiger Folgeprodukte

Durch WILLIAMSON-Reaktion, Debenzylierung und erneute WILLIAMSON-Reaktion gelang erstmals die Synthese der neuartigen Heterocyclen **24** ausgehend von Phenolen **18,19** mit halogenierten Seitenketten (Schema 34).



Schema 34: Synthese der Heterocyclen **24** ($R^4 = \text{Me, Ph}$)

Isochroman **25** konnte erfolgreich durch eine neu entwickelte einstufige Synthese aus der Cyclopropanverbindung **15a** durch Umsetzung mit **7a** erhalten werden.



Schema 35: Einstufige Synthese von Isochroman **25**

Diese Synthese stellt eine Alternative zu der in Schema 9 beschriebenen dreistufigen Bildung der Isochromane aus den Cyclopropanverbindungen **15** dar und sollte hinsichtlich der Anwendung auf andere Cyclopropanderivate und 1,3-Bis(silylenolether) **7** eingehender untersucht werden. Die Struktur von **25** konnte unter anderem durch Einkristallstrukturanalyse eindeutig aufgeklärt werden.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Alle erhaltenen Produkte wurden durch verschiedene analytische Methoden wie 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, UV/Vis-Spektroskopie, Massenanalyse und Elementaranalyse umfangreich charakterisiert. Zusätzlich konnten Einkristallstrukturanalysen von 21 Verbindungen durchgeführt werden. Für einige Verbindungen wurde die Anordnung der Moleküle im Kristallverband näher betrachtet. Dabei konnten interessante Effekte wie z.B. intra- und intermolekulare (**20b**) Wasserstoffbrücken, außergewöhnlich kurze Atomabstände (**34**) oder π -Stapelungen beobachtet werden (Kapitel 1.1.6.2, 2.1.7).

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert und auf mehreren internationalen Konferenzen in Form von Posterbeiträgen präsentiert. Weitere Publikationen sind in Arbeit.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1 ALLGEMEINES

NMR-Spektroskopie: Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte auf folgenden Geräten der Firma Bruker: AC 250, ARX 300, ARX 500. In der Regel wurden ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - und DEPT-Spektren (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) für die Auswertung herangezogen. Falls erforderlich, erfolgte zur genauen Zuordnung der Signale die Aufnahme zusätzlicher Spektren wie ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (COSY, NOESY und HMBC). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte anhand der Verschiebungen der Lösungsmittelsignale. Als Lösungsmittel dienten deuteriertes Chloroform und DMSO: CDCl_3 : ^1H -NMR: $\delta = 7.26$; ^{13}C -NMR: $\delta = 77.0$; DMSO- d_6 : $\delta = 2.50$; ^{13}C -NMR: $\delta = 39.7$. Die Charakterisierung der Signalaufspaltungen erfolgte nach: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett sept = Septett, m = Multiplett. Bei nicht eindeutiger Zuordnung wurden jeweils alle möglichen Wasserstoff- und Kohlenstoffatome angegeben.

Infrarot-Spektroskopie: Die Infrarotspektren wurden mit einem Nicolet 380 FT-IR Spectrometer mit Smart Orbit (Diamond 30.000 – 200 cm⁻¹; verwendeter Messbereich: 4.000 – 200 cm⁻¹) aufgenommen. Es wurden folgende Abkürzungen für die Signalzuordnungen verwendet: w = schwach, m = mittel, s = stark, br = breit.

UV/Vis-Spektroskopie: Die Aufnahme der UV/Vis-Spektren erfolgte auf einem Perkin Elmer UV/Vis Spectrometer Lambda 2. Es wurden Quarzküvetten des Typs Suprasil® mit einer Küvettendicke von 10 mm verwendet.

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 95 XP (Thermo Electron Corporation) gemessen. Die Ionisation erfolgt mittels Elektronenstoß-Ionisation (70 eV).

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

GC/MS-Spektren wurden an folgendem Gerät aufgenommen: GC 6890/ MS D 5973 (Agilent Technologies). Die Anfertigung der hochauflösenden Massenspektren unter Verwendung der Elektronen-Spray-Ionisation erfolgte an folgendem Gerät: Time-of-flight LC/MS 6210 (Agilent Technologies).

Elementaranalysen: Die Durchführung der Elementaranalysen erfolgte mittels C/H/N/S-Analysator (LECO CHNS-932, Thermoquest Flash EA 1112).

Schmelzpunkte: Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Polarisationsmikroskop der Firma Leitz (Laborlux 12 POL S) verbunden mit einem Heiztisch (Mettler FP 90) bestimmt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Einkristallstrukturanalyse: Die Einkristallröntgenstrukturmessung erfolgte auf einem Apex X8 Diffraktometer der Firma Bruker-Nonius, welches mit einem CCD Flächendetektor ausgestattet ist. Zur Messung wurde Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) verwendet. Die Röntgenröhre wurde bei einer Röhrenspannung von 50 kV und einer Stromstärke von 30 mA betrieben. Die geometrischen Parameter der vorläufigen Elementarzelle wurden aus den Positionen der intensivsten Reflexe von jeweils 12 Matrixaufnahmen aus drei Raumrichtungen bestimmt. Die Datensammlung erfolgte mit Hilfe der Steuersoftware Apex v2.0-2. Zur Strukturlösung und -verfeinerung wurde das Programmpaket SHELX 97 [SHELX 97, a program for crystal structure solution, Sheldrick, G. M. University of Goettingen, Germany, 1997, Release 97-2] verwendet. Alle nicht Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, die Wasserstoffatome wurden isotrop verfeinert. Im Anhang dieser Arbeit sind die Messparameter aufgelistet. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel bzw. Atomabstände können dem jeweiligen Kapitel entnommen werden

Säulenchromatographie: Für die säulenchromatografische Trennung wurde Macherey-Nagel Kieselgel 60 (Korngröße 63 – 200 nm, 70 – 230 mesh) verwendet. Alle Laufmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

Dünnschichtchromatographie: Die Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Merck DC-Fertigfolien, Kieselgel 60, F₂₅₄ auf Aluminiumfolie und Macherey-Nagel Fertigfolien Alugram® Sil, G/UV₂₅₄. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm und/oder 366 nm ohne Tauchreagenz, sowie mit Vanillin-Schwefelsäure-Tauchreagenz (1 g Vanillin in 100 ml Stammlösung bestehend aus 85% Methanol, 14% Essigsäure und 1% Schwefelsäure) und anschließender Wärmebehandlung.

Biologische Testungen: Sämtliche Testungen auf die biologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden von Dr. habil. Michael Lalk am Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald durchgeführt.

Chemikalien und Arbeitstechniken: Wasserfreie Lösungsmittel wurden, soweit nicht kommerziell erworben, nach üblichen Laboratoriumsmethoden gewonnen. Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss (Argonatmosphäre) in Schlenk-Kolben durchgeführt, die vorher evakuiert, ausgeheizt und mit trockenem Argon gespült wurden. Die verwendeten 1,3-Bis(silylenolether) (**7**) wurden nach bekannten Methoden hergestellt [7],[8b],[35],[93].

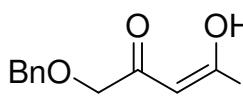
Die Reihenfolge der charakterisierten Verbindungen entspricht der Reihenfolge im Hauptteil. Allgemeine Arbeitsvorschriften sind den jeweiligen Kapiteln zu entnehmen.

2 SPEZIELLE SYNTHESEMETHODEN

2.1 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER PHENOLE AUS CYCLOPROPANEN

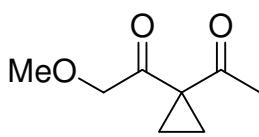
2.1.1 SYNTHESE DER EDUKTE

Die Synthese von **13d** erfolgte analog [17]. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 100:1 → 15:1).



4-Benzyl-2-benzyl-2-benzyl-1-phenylbutan-1,3-dion (13d) Die Ausgangsmaterialien Benzyl-2-benzyl-2-benzylacetat (**11**) (10.25 g, 40.0 mmol), Acetophenon (6.01 g, 50.0 mmol) und Natriummethyletat (3.40 g, 50.0 mmol) in Diethylether (40 mL) ergaben **13d** als leicht gelbes Öl (5.37 g, 50%); R_f 0.58 (Heptan/EtOAc 1:1).
 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 4.19 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.66 (s, 2H, CH_2OBn), 6.56 (s, 1H, CH), 7.28-7.57 (m, 8H, Ph), 7.89-7.94 (m, 2H, Ph), 15.92 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 71.7 (CH_2OCH_2), 73.4 (CH_2OBn), 93.5 (CH), 127.1, 127.9, 128.0, 128.5, 128.6, 132.5 (CH_{Ar}), 134.4, 137.2 (C_{Ar}), 183.1 (COH), 194.6 (CO). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3467 (w), 3030 (w), 2863 (w), 1682 (s), 1451 (m), 1264 (s), 1103 (s), 688 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (86), 161 (19), 147 (100), 105 (67), 91 (87). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ ([M+Na] $^+$) 291.09917, gefunden 291.09902.

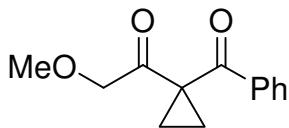
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Cyclopropanverbindungen (AAV 1): K_2CO_3 (3.0 Äquivalente) wurde gut gemörsert zu einer Lösung des 1,3-Diketons (1.0 Äquivalente) in DMSO (2,5 mL/mmol) unter Argonatmosphäre gegeben. Nach kurzem Rühren wurde 1,2-Dibromethan (1.3 Äquivalente) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde ca. 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (300 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei mal mit 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei mal mit 30 mL H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Vakuumdestillation oder säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 100:1 \rightarrow 5:1).



3-Cyclopropyl-1-methoxypentan-2,4-dion (15a) Die Ausgangsmaterialien **13a** (5.011 g, 38.50 mmol), 1,2-Dibromethan (9.402 g, 50.0 mmol) und K_2CO_3 (15.96 g, 115.50 mmol) in DMSO (100 mL) ergaben **15a** als leicht gelbes Öl (2.41 g, 40%); Bp 46 °C (p = 0.15 Torr).
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.43-1.46 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.52 (m, 2H, CH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 4.31 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.4 (CH_2), 26.3 (CH_3), 41.0 (C), 59.1 (OCH_3), 77.1 (CH_2OCH_3), 202.9, 203.6 (CO). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2827 (w), 1687 (s), 1195 (m), 1125 (s). MS (GC, 70 eV):

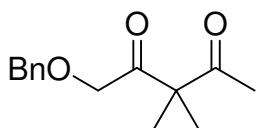
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

m/z (%) = 111 (100), 69 (85), 45 (81), 43 (94). HRMS (ESI+): Berechnet für C₈H₁₂NaO₃ ([M+Na]⁺) 179.06787, gefunden 179.06790.



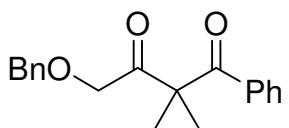
2-Cyclopropyl-4-methoxy-1-phenylbutan-1,3-dion 15b Die Ausgangsmaterialien **13b** (3.84 g, 20.0 mmol), 1,2-Dibromethan (4.88 g, 26.0 mmol) und K₂CO₃ (8.29 g, 60.0 mmol) in DMSO (50 mL) ergaben **15b** als leicht gelbes Öl (1.75 g, 40%); *R*_f 0.51 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.57-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.61-1.64 (m, 2H, CH₂), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 2H, CH₂), 7.43-7.56 (m, 3H, Ph), 7.82-7.86 (m, 2H, Ph). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (CH₂), 39.4 (COCCO), 58.9 (OCH₃), 76.9 (CH₂), 128.2, 128.8, 132.9 (CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 194.8, 205.2 (CO). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2992 (w), 2825 (w), 1674 (s), 1448 (m), 1201 (m), 1104 (m), 808 (s). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 217 (5), 173 (27), 105 (100), 77 (33), 45 (13). HRMS (ESI+): Berechnet für C₁₃H₁₄NaO₃ ([M+Na]⁺) 241.08352, gefunden 241.08386.



1-Benzylxypentan-3-cyclopropyl-2,4-dion 15c Die Ausgangsmaterialien **13c** (6.19 g, 30.0 mmol), 1,2-Dibromethan (8.45 g, 45.0 mmol) und K₂CO₃ (12.44 g, 90.0 mmol) in DMSO (75 mL) ergaben **15c** als leicht gelbes Öl (2.93 g, 42%); *R*_f 0.39 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.43-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.52 (m, 2H, CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃), 4.38 (s, 2H, CH₂OBn), 4.56 (s, 2H, CH₂OCH₂), 7.31-7.37 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (CH₂), 26.6 (CH₃), 41.3 (COCCO), 73.5 (CH₂OBn), 74.6 (CH₂OCH₂), 127.9, 128.0, 128.5 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 203.1, 203.8 (CO). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3032 (w), 2929 (w), 1689 (s), 1452 (m), 1065 (m), 698 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 232 (M⁺, 4), 105 (100), 77 (23).



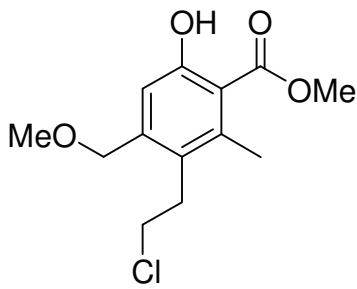
4-Benzylxy-2-cyclopropyl-1-phenylbutan-1,3-dion 15d Die Ausgangsmaterialien **13d** (2.95 g, 11.0 mmol), 1,2-Dibromethan (2.69 g, 14.3 mmol) und K₂CO₃ (4.56 g, 33.0 mmol) in DMSO (30 mL) ergaben **15d** als leicht gelbes Öl (1.30 g, 40%); *R*_f 0.57 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-1.65 (m, 4H, CH₂), 3.91 (s, 2H, CH₂OBn), 4.25 (s, 2H, CH₂OCH₂), 7.11-7.15 (m, 2H, Ph), 7.25-7.30 (m, 3H, Ph), 7.41-7.47 (m, 2H, Ph),

7.53-7.59 (m, 1H, Ph), 7.80-7.84 (m, 2H, Ph). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 17.5 (CH_2), 39.6 (COCCO), 73.3 (CH_2OBn), 74.4 (CH_2OCH_2), 127.6, 127.9, 128.3, 128.4, 128.8, 132.9 (CH_{Ar}), 136.6, 137.5 (C_{Ar}), 194.9, 205.0 (CO). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 2862 (w), 1673 (s), 1449 (m), 1204 (m), 1099 (s), 694 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 187 (62), 105 (100), 91 (58), 77 (32). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 317.11482, gefunden 317.11483.

2.1.2 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER PHENOLE

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Chlorphenole (AAV 2): 15 (1.0 Äquivalente) und **7** (1.50 Äquivalente) wurden unter Argonatmosphäre in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) (1 g/mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL/mmol) vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und TiCl_4 (2.0 Äquivalente) tropfenweise zugegeben (Die Zugabe von TiBr_4 erfolgte in der GloveBox). Innerhalb von 18 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde in eine Lösung von Salzsäure (10%, 100 mL) gegossen. Dann wurde drei mal mit 50 mL CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 10:1 → 7:1).

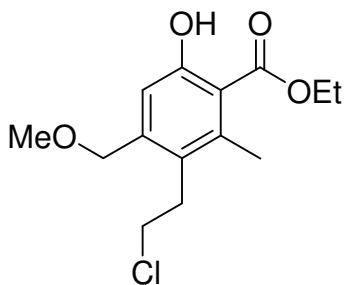


5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-6-methyl-salicylsäure-methylester 16a Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16a** als leicht gelben Feststoff (0.120 g, 44%); Mp 77-78 °C; R_f 0.38 (Heptan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.50 (s, 3H, CH_3), 3.06-3.12 (m, 2H, CH_2), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.52-3.57 (m, 2H, CH_2Cl), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.90 (s, 1H, Ar), 10.61 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.5 (CH_3), 32.9, 43.3 (CH_2), 52.7, 59.9 (OCH_3), 73.8 (CH_2OCH_3), 113.9 (C_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 127.3, 140.0, 143.8 (C_{Ar}), 160.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OH}$), 172.0 (COOCH_3). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3025 (m), 2892 (w), 1660 (s), 1445 (s), 1198 (m), 1100 (s), 710 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (M^{+} , ^{37}Cl ,

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

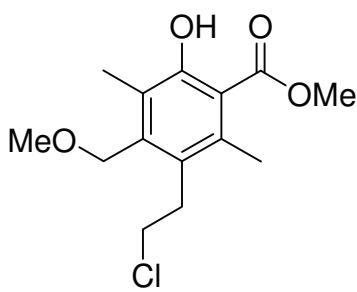
16), 272 ($M^+, {}^{35}\text{Cl}$, 46), 240 (100), 133 (96). HRMS (EI): Berechnet für $C_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ ($[M]^+, {}^{35}\text{Cl}$) 272.08099, gefunden 272.08061. Elementaranalyse berechnet für $C_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ (272.72): C, 57.25; H, 6.28. Gefunden: C, 57.24; H, 6.39.



5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-6-methyl-salicylsäure-ethylester 16b Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7b** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16b** als leicht gelben Feststoff (0.109 g, 38%); Mp 48-50 °C; R_f 0.43 (Heptan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.06-3.13 (m, 2H, CH_2), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.52-3.58 (m, 2H, CH_2Cl), 4.43 (s, 2H, CH_2OCH_3), 4.45 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, Ar), 10.70 (s, 1H, OH).

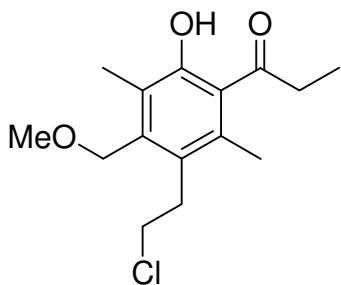
^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.2, 18.3 (CH_3), 32.6, 42.9 (CH_2), 58.5 (OCH_3), 61.8 (CH_2CH_3), 73.4 (CH_2OCH_3), 113.7 (C_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 126.9, 139.6, 143.2 (C_{Ar}), 160.4 (C_{Ar}OH), 171.2 (COOCH₂CH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2985 (w), 2903 (w), 1653 (s), 1443 (s), 1207 (m), 1087 (s), 708 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 ($M^+, {}^{37}\text{Cl}$, 12), 286 ($M^+, {}^{35}\text{Cl}$, 38), 240 (100), 204 (49), 191 (53), 133 (67). HRMS (EI): Berechnet für $C_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ ($[M]^+, {}^{35}\text{Cl}$) 286.09664, gefunden 286.09651. Elementaranalyse berechnet für $C_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (286.75): C, 58.64; H, 6.68. Gefunden: C, 58.59; H, 6.69.



5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-3,6-dimethyl-salicylsäuremethylester 16c Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16c** als farblosen Feststoff (0.091 g, 32%); Mp 84-86 °C; R_f 0.70 (Heptan/EtOAc 1:1).

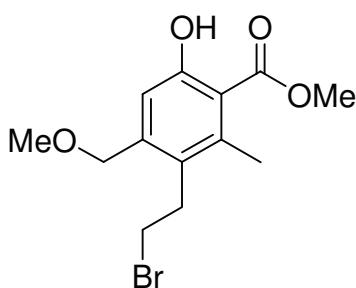
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.14-3.21 (m, 2H, CH_2), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.52-3.59 (m, 2H, CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.47 (s, 2H, CH_2OCH_3), 10.81 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 18.4 (CH_3), 32.3, 43.3 (CH_2), 52.3, 58.7 (OCH_3), 69.0 (CH_2OCH_3), 113.5, 124.7, 127.8, 136.0, 140.1 (C_{Ar}), 158.4 (C_{Ar}OH), 172.2 (COOCH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2989 (w), 2871 (w), 1658 (s),

1443 (s), 1204 (m), 1079 (s), 707 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 288 (M^+ , ^{37}Cl , 16), 286 (M^+ , ^{35}Cl , 47), 254 (100), 222 (89), 187 (99). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 286.09664, gefunden 286.09650. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (286.75): C, 58.64; H, 6.68. Gefunden: C, 58.68; H, 6.79.



5-(2-Chlorethyl)-2-hydroxy-4-methoxymethyl-3,6-dimethyl-propiophenon 16d Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7d** (0.409 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16d** als leicht gelbes Öl (0.085 g, 30%); R_f 0.64 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.25, 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.82 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.12-3.19 (m, 2H, CH_2), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.53-3.60 (m, 2H, CH_2Cl), 4.45 (s, 2H, CH_2OCH_3), 9.33 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 9.1, 11.5, 18.8 (CH_3), 32.9, 37.8, 43.2 (CH_2), 58.7 (OCH_3), 68.8 (CH_2OCH_3), 124.7, 125.8, 128.2, 132.6 139.3 (C_{Ar}), 154.1 (C_{ArOH}), 211.0 (COCH_2CH_3). IR (kapillar, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2978 (w), 2822 (w), 1700 (s), 1442 (s), 1191 (m), 1087 (s), 732 (w). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 286 (M^+ , ^{37}Cl , 6), 284 (M^+ , ^{35}Cl , 20), 255 (100), 223 (30), 205 (24). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 284.11737, gefunden 284.11711.

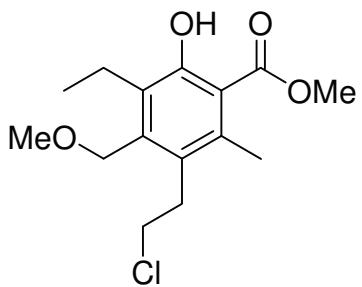


5-(2-Bromethyl)-4-methoxymethyl-6-methyl-salicylsäuremethylester 16e Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiBr_4 (0.735 g, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16e** als leicht gelben Feststoff (0.146 g, 46%); Mp 84-85 °C; R_f 0.56 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.49 (s, 3H, CH_3), 3.13-3.19 (m, 2H, CH_2), 3.36-3.42 (m, 2H, CH_2Br), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.89 (s, 1H, Ar), 10.65 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 18.2 (CH_3), 30.5, 33.0 (CH_2), 52.3, 58.5 (OCH_3), 73.4 (CH_2OCH_3), 113.5 (C_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 128.1, 139.5, 143.2 (C_{Ar}), 160.4 (C_{ArOH}), 171.6 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2887 (w),

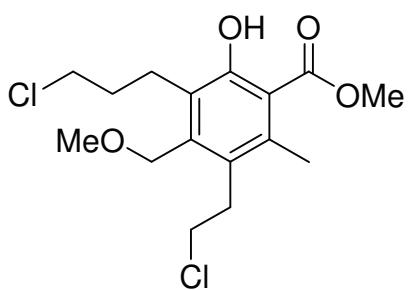
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1656 (s), 1440 (s), 1186 (m), 1096 (s), 757 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 (M^+ , ^{81}Br , 41), 316 (M^+ , ^{79}Br , 42), 286 (99), 284 (100), 204 (87), 173 (81), 133 (83). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{81}Br) 318.02843, gefunden 318.02901; ($[\text{M}]^+$, ^{79}Br) 316.03047, gefunden 316.03088. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ (317.18): C, 49.23; H, 5.40. Gefunden: C, 49.42; H, 5.42.



5-(2-Chlorethyl)-3-ethyl-4-methoxymethyl-6-methylsalicylsäuremethylester 16f Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7e** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16f** als leicht gelben Feststoff (0.156 g, 52%); Mp 55-57 °C; R_f 0.71 (Heptan/EtOAc 1:1).

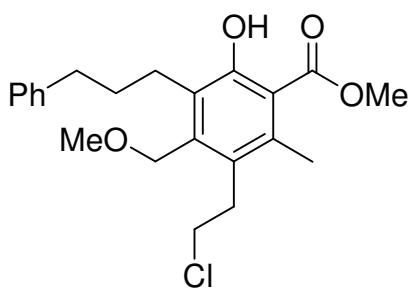
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.78 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.14-3.20 (m, 2H, CH_2), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.54-3.61 (m, 2H, CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.45 (s, 2H, CH_2OCH_3), 10.77 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.6, 18.4 (CH_3), 19.7 (CH_2CH_3), 33.4, 43.4 (CH_2), 52.3, 58.7 (OCH_3), 68.7 (CH_2OCH_3), 113.7, 128.1, 130.6, 136.2, 140.1 (C_{Ar}), 158.1 (C_{ArOH}), 172.1 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3017 (w), 2876 (w), 1646 (s), 1441 (s), 1203 (m), 1092 (m), 719 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 302 (M^+ , ^{37}Cl , 16), 300 (M^+ , ^{35}Cl , 47), 268 (99), 236 (69), 208 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 300.11229, gefunden 300.11305. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ (300.78): C, 59.90; H, 7.04. Gefunden: C, 60.21; H, 7.06.



5-(2-Chlorethyl)-3-(3-chlorpropyl)-4-methoxymethyl-6-methyl-salicylsäuremethylester **16g** Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7f** (0.506 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16g** als leicht gelben Feststoff (0.122 g, 35%); Mp 78-79 °C; R_f 0.57

(Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.95-2.06 (m, 2H, CH_2), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.87-2.93 (m, 2H, CH_2Ar), 3.14-3.21 (m, 2H, $ArCH_2CH_2Cl$), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.53-3.60 (m, 2H, $ArCH_2CH_2Cl$), 3.60-3.65 (m, 2H, CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.47 (s, 2H, CH_2OCH_3), 10.83 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.5 (CH_3), 24.0, 32.8, 33.3, 43.3, 45.4 (CH_2), 52.4, 58.8 (OCH_3), 68.7 (CH_2OCH_3), 113.8, 127.7, 128.2, 136.9, 140.6 (C_{Ar}), 158.4 (C_{ArOH}), 172.1 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2991 (w), 2873 (w), 1658 (s), 1436 (m), 1202 (m), 1095 (s), 717 (m). HRMS (ESI+): Berechnet für $C_{16}H_{23}Cl_2O_4$ ($[M+H]^+$, ^{35}Cl) 349.09679, gefunden 349.09604; Berechnet für $C_{16}H_{22}Cl_2NaO_4$ ($[M+Na]^+$, ^{35}Cl) 371.07874, gefunden 371.07904. Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{22}Cl_2O_4$ (349.25): C, 55.02; H, 6.35. Gefunden: C, 54.89; H, 6.36.

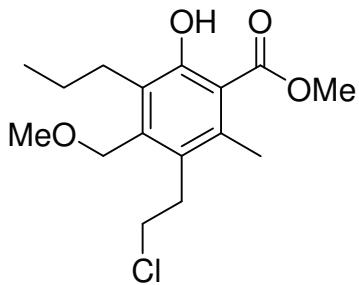


5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-6-methyl-3-(3-phenylpropyl)-salicylsäuremethylester **16h** Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7g** (0.568 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16h** als leicht gelbes Öl (0.117 g, 30%); R_f 0.61 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.71-2.77 (m, 4H, CH_2Ar/Ph), 3.10-3.17 (m, 2H, CH_2CH_2Cl), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.51-3.58 (m, 2H, CH_2Cl), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (s, 2H, CH_2OCH_3), 7.18-7.32 (m, 5H, Ph), 10.77 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.4 (CH_3), 25.9, 31.7, 33.4, 36.0, 43.3 (CH_2), 52.3, 58.6 (OCH_3), 68.6 (CH_2OCH_3), 113.7 ($C_{Ar/Ph}$), 125.7 (CH_{Ph}), 128.1 ($C_{Ar/Ph}$), 128.2, 128.5 (CH_{Ph}), 129.0, 136.3, 140.3, 142.3 ($C_{Ar/Ph}$), 158.3 (C_{ArOH}), 172.1 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3025 (w), 2927 (w), 1658 (s), 1438 (m), 1203 (m), 1097 (s), 698 (m). HRMS (ESI+): Berechnet für $C_{22}H_{28}ClO_4$ ($[M+H]^+$, ^{35}Cl) 391.16706, gefunden 391.16628.

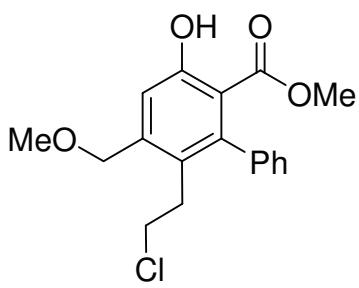
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{27}ClO_4$ (390.90): C, 67.60; H, 6.96. Gefunden: C, 67.40; H, 7.05.



5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-6-methyl-3-propylsalicylsäuremethylester 16i Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7h** (0.454 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **16i** als leicht gelben Feststoff (0.181 g, 58%); Mp 68-70 °C; R_f 0.75 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.45-1.60 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.68-2.75 (m, 2H, CH_2Ar), 3.13-3.20 (m, 2H, CH_2CH_2Cl), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.54-3.61 (m, 2H, CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.45 (s, 2H, CH_2OCH_3), 10.76 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.4, 18.4 (CH_3), 23.6, 28.5, 33.5, 43.4 (CH_2), 52.3, 58.7 (OCH_3), 68.8 (CH_2OCH_3), 113.7, 128.1, 129.3, 136.3, 140.1 (C_{Ar}), 158.3 ($C_{Ar}OH$), 172.2 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2986 (w), 2866 (w), 1661 (s), 1440 (m), 1200 (m), 1084 (s), 717 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 316 (M^+ , ^{37}Cl , 15), 314 (M^+ , ^{35}Cl , 43), 282 (100), 267 (52), 250 (59), 222 (38). HRMS (EI): Berechnet für $C_{16}H_{23}ClO_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 314.12794, gefunden 314.12782. Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{23}ClO_4$ (314.80): C, 61.04; H, 7.36. Gefunden: C, 61.10; H, 7.47.

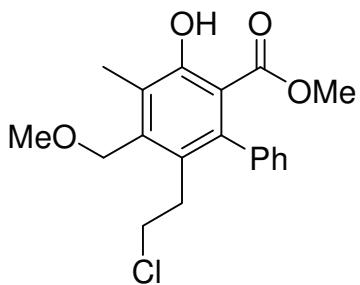


5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-6-phenyl-salicylsäuremethylester 17a Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **17a** als farblosen Feststoff (0.209 g, 62%); Mp 117-118 °C; R_f 0.63 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.76-2.82 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.27 (m, 2H, CH_2Cl), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (s, 2H, CH_2OCH_3), 7.08-7.11 (m, 2H, Ph), 7.12 (s, 1H, Ar), 7.35-7.39 (m, 3H, Ph), 10.77 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.5, 43.2 (CH_2), 51.8, 58.7 (OCH_3), 72.9 (CH_2OCH_3), 112.6 (C_{Ar}), 117.7 (CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 127.0, 127.8, 128.4 (CH_{Ph}), 140.6, 143.9, 144.6 ($C_{Ar/Ph}$), 160.2 ($C_{Ar}OH$), 171.0 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 2879 (w), 1671 (s), 1435 (s), 1188 (s),

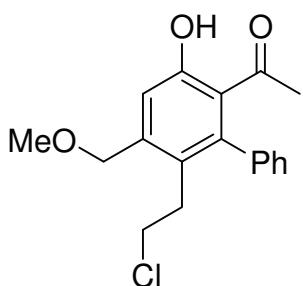
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1109 (s), 708 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 336 (M^+ , ^{37}Cl , 15), 334 (M^+ , ^{35}Cl , 43), 302 (88), 253 (100), 235 (50), 193 (51), 165 (72). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 334.09664, gefunden 334.09661. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (334.79): C, 64.57; H, 5.72. Gefunden: C, 64.34; H, 5.69.



5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-3-methyl-6-phenylsalicylsäuremethylester 17b Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **17b** als farblosen Feststoff (0.167 g, 48%); M_p 89-90 °C; R_f 0.67 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.84-2.91 (m, 2H, CH_2), 3.32-3.38 (m, 2H, CH_2Cl), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (s, 2H, CH_2OCH_3), 7.06-7.10 (m, 2H, Ph), 7.32-7.37 (m, 3H, Ph), 11.03 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.8 (CH_3), 33.5, 43.7 (CH_2), 51.8, 58.9 (OCH_3), 69.0 (CH_2OCH_3), 112.5, 126.8, 127.1 (C_{Ar}), 127.3, 127.7, 128.5 (CH_{Ph}), 140.8, 141.1, 141.5 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 158.4 (C_{ArOH}), 171.5 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2997 (w), 2853 (w), 1660 (s), 1441 (m), 1211 (m), 1103 (s), 704 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 350 (M^+ , ^{37}Cl , 17), 348 (M^+ , ^{35}Cl , 43), 316 (100), 249 (49), 178 (54). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 348.11229, gefunden 348.11224. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ (348.82): C, 65.42; H, 6.07. Gefunden: C, 65.06; H, 6.29.

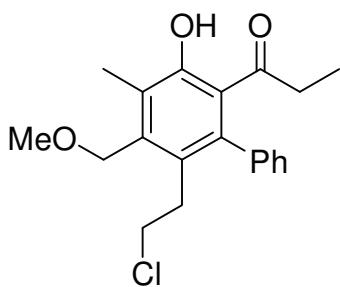


5-(2-Chlorethyl)-2-hydroxy-4-methoxymethyl-6-phenylacetophenon 17c Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7i** (0.367 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **17c** als farblosen Feststoff (0.110 g, 33%); M_p 118-120 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.68-2.73 (m, 2H, CH_2), 3.34-3.40 (m, 2H, CH_2Cl), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.96 (s, 1H, Ar), 7.17-7.20 (m, 2H, Ph), 7.35-7.40 (m, 3H, Ph), 10.00 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 31.9 (CH_3), 32.3, 43.0 (CH_2), 58.7 (OCH_3), 72.9 (CH_2OCH_3), 118.5 (CH_{Ar}), 121.6,

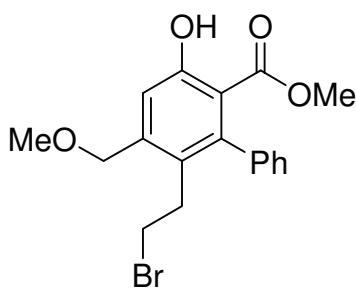
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

125.9 (C_{Ar}), 128.5, 128.8, 129.8 (CH_{Ph}), 139.8, 144.0, 144.1 (C_{Ar/Ph}), 160.2 (C_{ArOH}), 206.9 (COCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2986 (w), 2876 (w), 1622 (s), 1442 (m), 1190 (s), 1118 (m), 713 (s). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 320 (M⁺, ³⁷Cl, 27), 318 (M⁺, ³⁵Cl, 78), 269 (68), 251 (100), 195 (76), 165 (64), 45 (48), 43 (76). HRMS (EI): Berechnet für C₁₈H₁₉ClO₃ ([M]⁺, ³⁵Cl) 318.10172, gefunden 318.10238. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₁₉ClO₃ (318.79): C, 67.82; H, 6.01. Gefunden: C, 67.34; H, 5.99.



5-(2-Chlorethyl)-2-hydroxy-4-methoxymethyl-3-methyl-6-phenyl-propiophenon 17d Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7d** (0.409 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **17d** als leicht gelbes Öl (0.123 g, 36%); *R_f* 0.61 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.80 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.36 (s, 1H, CH₃), 2.94-3.01 (m, 2H, CH₂), 3.29-3.36 (m, 2H, CH₂Cl), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂OCH₃), 7.20-7.24 (m, 2H, Ph), 7.42-7.45 (m, 3H, Ph), 11.32 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 8.9, 11.8 (CH₃), 33.2, 36.9, 43.6 (CH₂), 58.9 (OCH₃), 69.0 (CH₂OCH₃), 122.3, 126.8, 127.6 (C_{Ar/Ph}), 128.2, 128.6, 130.0 (CH_{Ph}), 140.1, 140.2, 140.4 (C_{Ar/Ph}), 157.0 (C_{ArOH}), 211.0 (COCH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 2877 (w), 1626 (s), 1443 (m), 1177 (m), 1095 (s), 705 (s). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 348 (M⁺, ³⁷Cl, 34), 346 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 285 (92), 249 (99), 45 (84). HRMS (EI): Berechnet für C₂₀H₂₃ClO₃ ([M]⁺, ³⁵Cl) 346.13302, gefunden 346.13289.

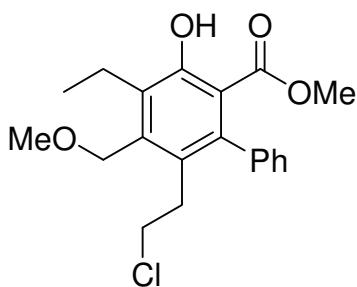


5-(2-Bromethyl)-4-methoxymethyl-6-phenyl-salicylsäuremethylester 17e Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiBr₄ (0.735 g, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **17e** als leicht gelben Feststoff (0.185 g, 49%); Mp 119-122 °C; *R_f* 0.57 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.82-2.89 (m, 2H, CH₂), 3.12-3.19 (m, 2H, CH₂Br), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂OCH₃), 7.07-7.08 (m, 2H, Ph), 7.11 (s, 1H, Ar), 7.36-7.39 (m, 3H, Ph), 10.80 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

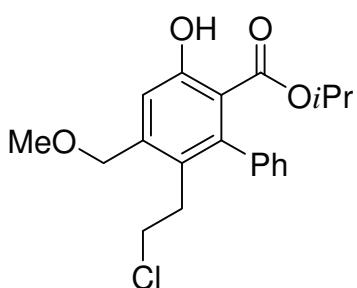
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

δ = 30.9, 32.9 (CH₂), 51.9, 58.8 (OCH₃), 72.9 (CH₂OCH₃), 112.6 (C_{Ar}), 117.8 (CH_{Ar}), 127.0, 127.6, 127.8, 128.3 (CH_{Ph}), 140.5, 143.6, 144.5 (C_{Ar/Ph}), 160.2 (C_{ArOH}), 171.0 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3022 (w), 2876 (w), 1668 (s), 1434 (s), 1189 (s), 1109 (s), 709 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 380 (M⁺, ⁸¹Br, 49), 378 (M⁺, ⁷⁹Br, 47), 348 (91), 346 (91), 253 (100), 235 (98), 234 (84). HRMS (EI): Berechnet für C₁₈H₁₉BrO₄ ([M]⁺, ⁸¹Br) 380.04408, gefunden 380.04381, ([M]⁺, ⁷⁹Br) 378.04612, gefunden 378.04529. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₁₉BrO₄ (379.25): C, 57.01; H, 5.05. Gefunden: C, 58.79; H, 5.20.



5-(2-Chlorethyl)-3-ethyl-4-methoxymethyl-6-phenyl-salicylsäuremethylester 17f Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7e** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **17f** als leicht gelben Feststoff (0.212 g, 59%); Mp 64-65 °C; *R*_f 0.49 (Heptan/EtOAc 1:1).

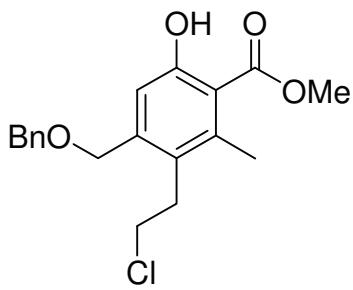
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.86 (q, ³J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.87-2.91 (m, 2H, CH₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.39-3.43 (m, 2H, CH₂Cl), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (s, 2H, CH₂OCH₃), 7.07-7.10 (m, 2H, Ph), 7.34-7.37 (m, 3H, Ph), 10.98 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 (CH₃), 19.9 (CH₂CH₃), 33.5, 43.7 (CH₂), 51.8, 58.9 (OCH₃), 68.7 (CH₂OCH₃), 112.8 (C_{Ar}), 126.8, 127.7, 128.5 (CH_{Ph}), 132.9, 140.3, 141.1, 141.7 (C_{Ar/Ph}), 158.3 (C_{ArOH}), 171.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3023 (w), 2874 (w), 1659 (s), 1439 (s), 1210 (m), 1107 (s), 702 (s). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 364 (M⁺, ³⁷Cl, 14), 362 (M⁺, ³⁵Cl, 40), 330 (100), 235 (98). HRMS (EI): Berechnet für C₂₀H₂₃ClO₄ ([M]⁺, ³⁵Cl) 362.12794, gefunden 362.12751. Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₂₃ClO₄ (362.85): C, 66.20; H, 6.39. Gefunden: C, 66.79; H, 6.48.



5-(2-Chlorethyl)-4-methoxymethyl-6-phenyl-salicylsäure-isopropylester 17g Die Ausgangsmaterialien **15b** (0.218 g, 1.00 mmol), **7j** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **17g** als leicht gelben Feststoff (0.264 g, 73%); Mp 85-87 °C; *R*_f 0.63

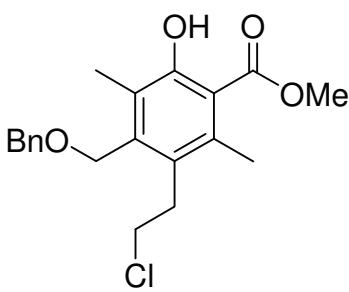
(Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (d, ³J = 6.2 Hz, 6H, CH₃), 2.72-2.79 (m, 2H, CH₂), 3.26-3.32 (m, 2H, CH₂Cl), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (s, 2H, CH₂OCH₃), 4.80-4.95 (sept, ³J = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7.08-7.12 (m, 3H, Ph, Ar), 7.26-7.38 (m, 3H, Ph), 11.09 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (CH₃), 32.5, 43.2 (CH₂), 58.7 (OCH₃), 68.9 (CH), 72.9 (CH₂OCH₃), 112.9 (C_{Ar}), 117.7 (CH_{Ar}), 126.4 (C_{Ar/Ph}), 126.9, 127.8, 128.7 (CH_{Ph}), 140.9, 143.5, 144.5 (C_{Ar/Ph}), 160.5 (C_{Ar}OH), 170.2 (COO*i*Pr). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 2893 (w), 1651 (s), 1444 (m), 1204 (m), 1096 (s), 754 (s). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 364 (M⁺, ³⁷Cl, 14), 362 (M⁺, ³⁵Cl, 41), 302 (100), 253 (67). HRMS (EI): Berechnet für C₂₀H₂₃ClO₄ ([M]⁺, ³⁵Cl) 362.12794, gefunden 362.12722. Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₂₃ClO₄ (362.85): C, 66.20; H, 6.39. Gefunden: C, 66.31; H, 6.40.



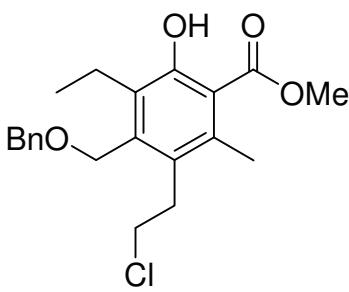
4-Benzyl-5-(2-chlorethyl)-6-methylsalicylsäuremethylester 18a Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **18a** als leicht gelben Feststoff (0.162 g, 46%); Mp 90-93 °C; *R*_f 0.54 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.07-3.14 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.57 (m, 2H, CH₂Cl), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (s, 2H, CH₂OCH₂), 4.60 (s, 2H, CH₂OBn), 6.95 (s, 1H, Ar), 7.31-7.34 (m, 5H, Ph), 10.63 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (CH₃), 32.6, 42.9 (CH₂), 52.3 (OCH₃), 70.9 (CH₂OCH₂), 72.8 (CH₂OBn), 113.5 (C_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{Ar/Ph}), 127.9, 128.0, 128.5 (CH_{Ph}), 137.6, 139.6, 143.4 (C_{Ar/Ph}), 160.3 (C_{Ar}OH), 171.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 2834 (w), 1651 (s), 1435 (s), 1197 (m), 1111 (m), 737 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 348 (M⁺, ³⁵Cl, 4), 242 (43), 210 (100), 161 (34), 91, (99). HRMS (EI): Berechnet für C₁₉H₂₁ClO₄ ([M]⁺, ³⁵Cl) 348.11229, gefunden 348.11328. Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₂₁ClO₄ (348.82): C, 65.42; H, 6.07. Gefunden: C, 64.56; H, 5.97.



4-Benzyl-5-(2-chloroethyl)-3,6-dimethylsalicylsäuremethylester 18b Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **18b** als leicht gelben Feststoff (0.246 g, 68%); Mp 49-51 °C; R_f 0.67 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 3.13-3.19 (m, 2H, CH_2), 3.50-3.57 (m, 2H, CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.53 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.64 (s, 2H, CH_2OBn), 7.32-7.41 (m, 5H, Ph), 10.79 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 18.4 (CH_3), 33.2, 43.2 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 66.6 (CH_2OCH_2), 73.4 (CH_2OBn), 113.5, 124.8, 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 127.9, 128.1, 128.5 (CH_{Ph}), 135.9, 137.6, 140.6 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 158.3 (C_{ArOH}), 172.1 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2855 (w), 1656 (s), 1438 (m), 1203 (s), 1104 (m), 737 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (M^+ , ^{35}Cl , 6), 224 (68), 222 (66), 194 (35), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 362.12794, gefunden 362.12745. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$ (362.85): C, 66.20; H, 6.39. Gefunden: C, 65.90; H, 6.10.

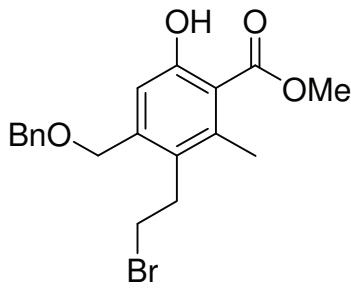


4-Benzyl-5-(2-chloroethyl)-6-methylsalicylsäuremethylester 18c Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7e** (0.432 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **18c** als leicht gelben Feststoff (0.155 g, 41%); Mp 73-75 °C; R_f 0.71 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.73 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.12-3.19 (m, 2H, CH_2), 3.51-3.58 (m, 2H, CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.66 (s, 2H, CH_2OBn), 7.32-7.43 (m, 5H, Ph), 10.75 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.6, 18.4 (CH_3), 19.7 (CH_2CH_3), 33.4, 43.3 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 66.3 (CH_2OCH_2), 73.6 (CH_2OBn), 113.7 (C_{Ar}), 128.0 (CH_{Ph}), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 128.3, 128.5 (CH_{Ph}), 130.8, 136.2, 137.5, 140.1 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 158.2 (C_{ArOH}), 172.2 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3027 (w), 2872 (w), 1646 (s), 1439 (s), 1204 (m), 1109 (m), 737 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (M^+ , ^{35}Cl , 7), 270 (36), 238 (45), 208 (87), 91 (100). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{35}Cl)

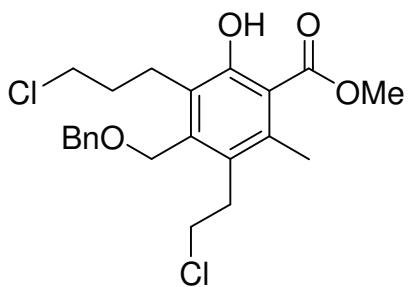
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

377.15141, gefunden 377.15186; Berechnet für $C_{21}H_{25}ClNaO_4$ ($[M+Na]^+$, ^{35}Cl) 399.13336, gefunden 399.13340. Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{25}ClO_4$ (376.87): C, 66.93; H, 6.69. Gefunden: C, 66.10; H, 6.70.



4-Benzyl-5-(2-bromethyl)-6-methyl-salicylsäuremethylester 18d Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und $TiBr_4$ (0.735 g, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **18d** als leicht gelben Feststoff (0.312 g, 79%); Mp 93-95 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 1:1).

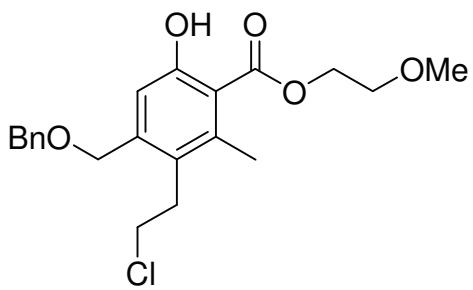
1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.49 (s, 3H, CH_3), 3.14-3.21 (m, 2H, CH_2), 3.35-3.42 (m, 2H, CH_2Br), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2OBn), 6.94 (s, 1H, Ar), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph), 10.67 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.3 (CH_3), 30.5, 33.0 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 70.9 (CH_2OCH_2), 72.9 (CH_2OBn), 113.5 (C_{Ar}), 116.7 (CH_{Ar}), 127.7, 127.9, 128.2, 128.5 (CH_{Ph}), 137.6, 139.5, 143.2 ($C_{Ar/Ph}$), 160.4 (C_{ArOH}), 171.6 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2832 (w), 1650 (s), 1433 (s), 1193 (m), 1104 (m), 737 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 (M^+ , ^{81}Br , 4), 392 (M^+ , ^{79}Br , 4), 288 (59), 286 (67), 256 (88), 254 (94), 180 (50), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für $C_{19}H_{21}BrO_4$ ($[M]^+$, ^{81}Br) 394.05973, gefunden 394.05984; ($[M]^+$, ^{79}Br) 392.06177, gefunden 392.06172. Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{21}BrO_4$ (393.27): C, 58.03; H, 5.38. Gefunden: C, 58.32; H, 5.41.



4-Benzyl-5-(2-chlorethyl)-3-(3-chlorpropyl)-6-methyl-salicylsäuremethylester 18e Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7f** (0.506 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **18e** als leicht gelben Feststoff (0.202 g, 47%); Mp 78-80 °C; R_f 0.58 (Heptan/EtOAc 1:1).

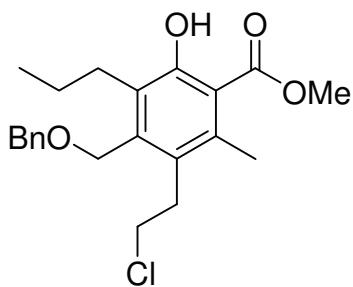
1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.91-2.02 (m, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.81-2.87 (m, 2H, CH_2Ar), 3.12-3.19 (m, 2H, $ArCH_2CH_2Cl$), 3.51-3.57 (m, 4H, CH_2Cl , CH_2Cl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.67 (s, 2H, CH_2OBn), 7.33-7.44 (m, 5H, Ph),

10.82 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 (CH_3), 24.0, 32.8, 33.3, 43.3, 45.3 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 66.2 (CH_2OCH_2), 73.7 (CH_2OBn), 113.8, 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 128.1 (CH_{Ph}), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 128.5, 128.6 (CH_{Ph}), 136.9, 137.4, 140.6 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 158.4 (C_{ArOH}), 172.1 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3065 (w), 2867 (w), 1658 (s), 1437 (s), 1202 (m), 1067 (s), 743 (m). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{NaO}_4$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^{35}Cl) 447.11004, gefunden 447.10907. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (425.35): C, 62.12; H, 6.16. Gefunden: C, 61.58; H, 6.38.



4-Benzyl-3-(2-chlorethyl)-6-hydroxy-2-methylbenzoic acid 2-methoxyethyl ester 18f Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7k** (0.457 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **18f** als leicht gelbes Öl (0.243 g, 62%); R_f 0.35 (Heptan/EtOAc 1:1).

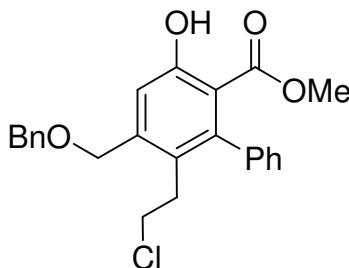
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.07-3.14 (m, 2H, CH_2), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.51-3.57 (m, 2H, CH_2Cl), 3.71-3.75 (m, 2H, CH_2OCH_3), 4.50-4.54 (m, 2H, OCH_2CH_2), 4.52 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.60 (s, 2H, CH_2OBn), 6.93 (s, 1H, Ar), 7.31-7.39 (m, 5H, Ph), 10.22 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (CH_3), 32.5, 42.9 (CH_2), 58.9 (OCH_3), 64.2, 69.9 (CH_2), 70.8 (CH_2OCH_2), 72.7 (CH_2OBn), 114.1 (C_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 127.8, 127.9, 128.5 (CH_{Ph}), 137.6, 139.7, 143.2 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 159.6 (C_{ArOH}), 170.3 (COOCH_2). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 2878 (w), 1660 (s), 1451 (s), 1196 (m), 1073 (m), 737 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 (M^+ , ^{37}Cl , 2), 392 (M^+ , ^{35}Cl , 7), 286 (55), 225 (75), 210 (100), 161 (44), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_5$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 392.13850, gefunden 392.13892.



4-Benzyl-5-(2-chlorethyl)-6-methyl-3-propylsalicylsäuremethylester 18g Die Ausgangsmaterialien **15c** (0.232 g, 1.00 mmol), **7h** (0.454 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **18g** als leicht gelben Feststoff (0.227 g, 58%); Mp 60-61 °C;

R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.40-1.52 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.61-2.67 (m, 2H, CH_2Ar), 3.13-3.20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.52-3.59 (m, 2H, CH_2Cl), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.65 (s, 2H, CH_2OBn), 7.32-7.41 (m, 5H, Ph), 10.75 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.4, 18.4 (CH_3), 23.6, 28.4, 33.5, 43.3 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 66.3 (CH_2OCH_2), 73.6 (CH_2OBn), 113.7 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 128.0 (CH_{Ph}), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 128.3, 128.5 (CH_{Ph}), 129.4, 136.2, 137.5, 140.3 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 158.3 (C_{ArOH}), 172.2 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3028 (w), 2874 (w), 1650 (s), 1441 (m), 1199 (s), 1115 (m), 735 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392 (M^+ , ^{37}Cl , 4), 390 (M^+ , ^{35}Cl , 11), 284 (28), 267 (95), 250 (39), 222 (57), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 390.15924, gefunden 390.15946. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClO}_4$ (390.90): C, 67.60; H, 6.96. Gefunden: C, 67.66; H, 6.89.

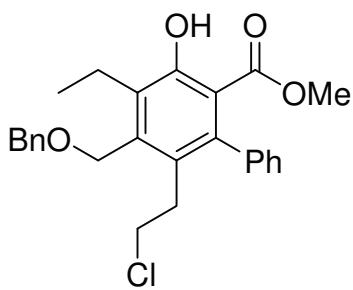


4-Benzyl-5-(2-chlorethyl)-6-phenyl-

salicylsäuremethylester 19a Die Ausgangsmaterialien **15d** (0.294 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **19a** als leicht gelben Feststoff (0.153 g, 37%); Mp 74-76 °C;

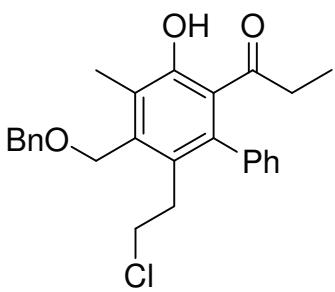
R_f 0.57 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.77-2.84 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.32 (m, 2H, CH_2Cl), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.66 (s, 2H, CH_2OBn), 7.08-7.12 (m, 2H, Ph), 7.18 (s, 1H, Ar), 7.34-7.41 (m, 8H, Ph), 10.79 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 32.5, 43.2 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 70.3 (CH_2OCH_2), 73.0 (CH_2OBn), 112.6 (C_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 127.0, 127.7, 127.9, 128.3, 128.5 (CH_{Ph}), 137.6, 140.5, 143.9, 144.6 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 160.2 (C_{ArOH}), 171.0 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3034 (w), 2866 (w), 1652 (s), 1434 (m), 1205 (m), 1113 (s), 703 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 410 (M^+ , ^{35}Cl , 5), 304 (76), 272 (100), 210 (58), 91 (95). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 410.12794, gefunden 410.12875. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$ (410.89): C, 70.15; H, 5.64. Gefunden: C, 70.01; H, 5.74.

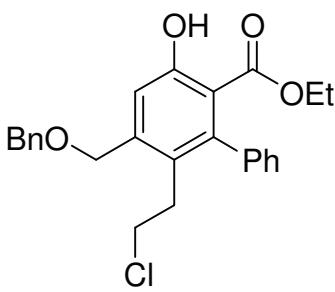


4-Benzylloxymethyl-5-(2-chlorethyl)-3-ethyl-6-phenyl-salicylsäuremethylester 19b Die Ausgangsmaterialien **15d** (0.294 g, 1.00 mmol), **7e** (0.433 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **19b** als leicht gelbes Öl (0.281 g, 64%); R_f 0.64 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.82 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.84-2.90 (m, 2H, CH_2), 3.31-3.38 (m, 2H, CH_2Cl), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.68 (s, 2H, CH_2OBn), 7.07-7.10 (m, 2H, Ph), 7.32-7.41 (m, 8H, Ph), 10.96 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.4 (CH_3), 19.9, 33.5, 43.7 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 66.2 (CH_2OCH_2), 73.8 (CH_2OBn), 112.6 (C_{Ar}), 126.8, 127.7 (CH_{Ph}), 127.8 ($C_{Ar/Ph}$), 128.0, 128.3, 128.5, 128.5 (CH_{Ph}), 133.0, 137.4, 140.3, 141.1, 141.6 ($C_{Ar/Ph}$) 158.2 (C_{ArOH}), 171.5 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3027 (w), 2873 (w), 1659 (s), 1439 (s), 1210 (m), 1104 (m), 699 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 438 (M^+ , ^{35}Cl , 10), 332 (73), 300 (75), 235 (100), 91 (71). HRMS (EI): Berechnet für $C_{26}H_{27}ClO_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 438.15924, gefunden 438.15967. Elementaranalyse berechnet für $C_{26}H_{27}ClO_4$ (438.94): C, 71.14; H, 6.20. Gefunden: C, 70.99; H, 6.21.



4-Benzyl-5-(2-chloroethyl)-2-hydroxy-3-methyl-6-phenyl-propiophenone 19c Die Ausgangsmaterialien **15d** (0.294 g, 1.00 mmol), **7d** (0.409 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **19c** als leicht gelbes Öl (0.136 g, 32%); R_f 0.74 (Heptan/EtOAc 1:1).
 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.80 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.92-2.99 (m, 2H, CH_2), 3.27-3.34 (m, 2H, CH_2Cl), 4.58 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.67 (s, 2H, CH_2OBn), 7.20-7.23 (m, 2H, Ph), 7.35-7.45 (m, 8H, Ph), 11.31 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 8.9, 11.8 (CH_3), 33.2, 36.9, 43.4 (CH_2), 66.6 (CH_2OCH_2), 73.6 (CH_2OBn), 122.4, 126.9, 127.7 (C_{Ar}), 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 130.0 (CH_{Ph}), 137.5, 140.1, 140.2, 140.4 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 157.0 (C_{ArOH}), 211.1 (COCH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3028 (w), 2875 (w), 1625 (s), 1443 (m), 1177 (m), 1090 (s), 699 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 422 (M^+ , ^{35}Cl , 3), 316 (26), 254 (33), 225 (37), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$ ([M] $^+$, ^{35}Cl) 422.16432, gefunden 422.16341. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$ (422.94): C, 73.83; H, 6.43. Gefunden: C, 73.24; H, 6.48.

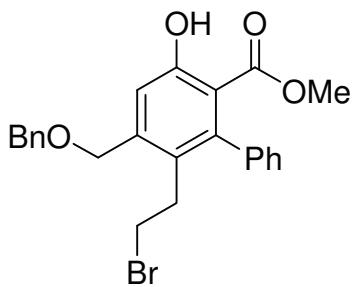


4-Benzyl-5-(2-chloroethyl)-6-phenyl-salicylsäure-ethylester 19d Die Ausgangsmaterialien **15d** (0.294 g, 1.00 mmol), **7b** (0.409 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) ergaben **19d** als leicht gelben Feststoff (0.149 g, 35%); Mp 87-89 °C; R_f 0.58 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.67 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.75-2.82 (m, 2H, CH_2), 3.25-3.32 (m, 2H, CH_2Cl), 3.88 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.59 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.65 (s, 2H, CH_2OBn), 7.08-7.12 (m, 2H, Ph), 7.17 (s, 1H, Ar), 7.34-7.41 (m, 8H, Ph), 11.01 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 12.9 (CH_3), 32.5, 43.2 (CH_2), 61.0 (CH_2CH_3), 70.3 (CH_2OCH_2), 73.0 (CH_2OBn), 112.6 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 118.0 (CH_{Ar}), 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 127.0, 127.8, 127.9, 127.9, 128.5 (CH_{Ph}), 137.6, 140.8, 143.7, 144.6 (C_{Ar}), 160.4 (C_{ArOH}), 170.7 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2881 (w), 1667 (s), 1441 (m), 1189 (m), 1098 (s), 697 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 424 (M^+ , ^{35}Cl , 4), 318 (51), 272 (100), 256 (36), 210 (51), 91 (76). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClO}_4$

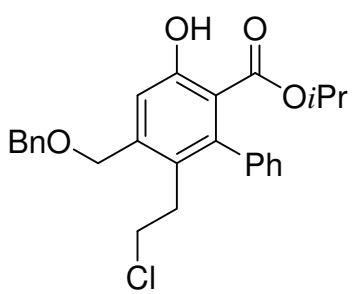
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

([M]⁺, ³⁵Cl) 424.14359, gefunden 424.14395. Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₂₅ClO₄ (424.92): C, 70.67; H, 5.93. Gefunden: C, 70.04; H, 5.84.



4-Benzylloxymethyl-5-(2-bromethyl)-6-phenylsalicylsäuremethylester 19e Die Ausgangsmaterialien **15d** (0.294 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiBr₄ (0.735 g, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **19e** als leicht gelben Feststoff (0.236 g, 52%); Mp 87-89 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.83-2.90 (m, 2H, CH₂), 3.11-3.18 (m, 2H, CH₂Br), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (s, 2H, CH₂OCH₂), 4.66 (s, 2H, CH₂OBn), 7.08-7.11 (m, 2H, Ph), 7.16 (s, 1H, Ar), 7.32-7.41 (m, 8H, Ph), 10.81 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 30.9, 32.9 (CH₂), 51.9 (OCH₃), 70.3 (CH₂OCH₂), 73.1 (CH₂OBn), 112.6 (C_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.3, 128.5 (CH_{Ph}), 137.5, 140.5, 143.7, 144.5 (C_{Ar/Ph}), 160.2 (C_{Ar}OH), 171.0 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2876 (w), 1669 (s), 1435 (s), 1188 (s), 1097 (m), 698 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 456 (M⁺, ⁸¹Br, 4), 454 (M⁺, ⁷⁹Br, 4), 350 (67), 348 (69), 318 (86), 316 (87), 237 (78), 235 (75), 210 (71), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für C₂₄H₂₃BrO₄ ([M]⁺, ⁸¹Br) 456.07538, gefunden 456.07600; ([M]⁺, ⁷⁹Br) 454.07742, gefunden 454.07716. Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₂₃BrO₄ (455.34): C, 63.31; H, 5.09. Gefunden: C, 63.38; H, 5.24.



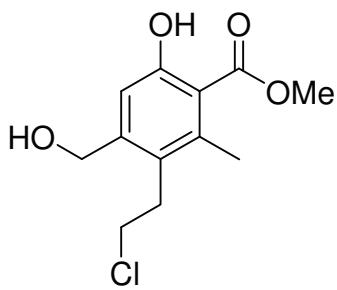
4-Benzylloxymethyl-5-(2-chlorethyl)-6-phenylsalicylsäureisopropylester 19f Die Ausgangsmaterialien **15d** (0.294 g, 1.00 mmol), **7j** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) ergaben **19f** als leicht gelben Feststoff (0.270 g, 62%); Mp 70-72 °C; R_f 0.62 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (d, ³J = 6.3 Hz, 6H, CH₃), 2.74-2.80 (m, 2H, CH₂), 3.25-3.32 (m, 2H, CH₂Cl), 4.58 (s, 2H, CH₂OCH₂), 4.65 (s, 2H, CH₂OBn), 4.89 (sept, ³J = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7.08-7.12 (m, 2H, Ph), 7.16 (s, 1H, Ar), 7.31-7.40 (m, 8H, Ph), 11.11 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (CH₃), 32.5, 43.2 (CH₂), 68.9 (CH), 70.4 (CH₂OCH₂), 73.0 (CH₂OBn), 112.9 (C_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar/Ph}),

126.9, 127.8, 127.9, 128.5, 128.7 (CH_{Ph}), 137.6, 140.9, 143.6, 144.5 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 160.5 (C_{ArOH}), 170.2 ($\text{COO}i\text{Pr}$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3025$ (w), 2872 (w), 1660 (s), 1437 (m), 1198 (m), 1094 (s), 694 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 440 (M^+ , ^{37}Cl , 2), 438 (M^+ , ^{35}Cl , 4), 334 (13), 332 (42), 272 (100), 210 (36), 91 (64). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 438.15924, gefunden 438.16006. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClO}_4$ (438.94): C, 71.14; H, 6.20. Gefunden: C, 70.88; H, 6.20.

2.2 SYNTHESE VON CHROMANEN UND ISOCHROMANEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Debenzylierung (AAV 3): Pd-Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 10 mol%) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **18**, **19** oder **22b** in Ethylacetat (10 mL/mmol) unter Argonatmosphäre gegeben. Der Kolben wurde drei mal evakuiert und mit H_2 gespült. Die Reaktionsmischung wurde 48 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, über Kieselgur filtriert und mit Ethylacetat gewaschen (300 mL). Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 10:1 → 5:1).

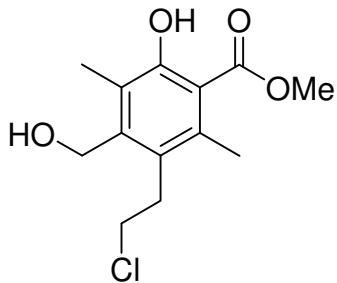


5-(2-Chlorethyl)-4-hydroxymethyl-6-methyl-salicylsäuremethylester 20a Die Ausgangsmaterialien **18a** (0.091 g, 0.26 mmol) und Pd/C (0.028 g, 0.026 mmol Pd) in Ethylacetat (3 mL) ergaben **20a** als farblosen Feststoff (0.041 g, 61%); Mp 86-88 °C; R_f 0.20 (Heptan/EtOAc 1:1).

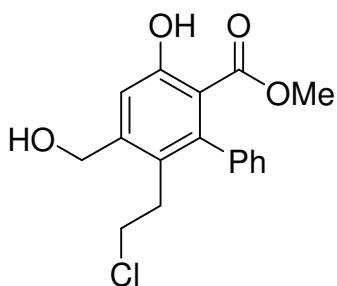
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.92$ (s, 1H, OH), 2.49 (s, 3H, CH_3), 3.08-3.14 (m, 2H, CH_2), 3.52-3.59 (m, 2H, CH_2Cl), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (s, 2H, CH_2OH), 6.94 (s, 1H, Ar), 10.67 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.3$ (CH_3), 32.2, 42.9 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 63.6 (CH_2OH), 113.3 (C_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 126.2, 139.6, 145.9 (C_{Ar}), 160.5 (C_{ArOH}), 171.6 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3374$ (m), 3020 (w), 2918 (w), 1661 (s), 1445 (m), 1383 (w), 1182 (m), 1138 (m), 699 (m), 599 (w). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 260 (M^+ , ^{37}Cl , 7), 258 (M^+ , ^{35}Cl , 22), 226 (64), 177 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 258.06534, gefunden

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

258.06482. Elementaranalyse berechnet für $C_{12}H_{15}ClO_4$ (258.70): C, 55.71; H, 5.84. Gefunden: C, 55.19; H, 5.93.



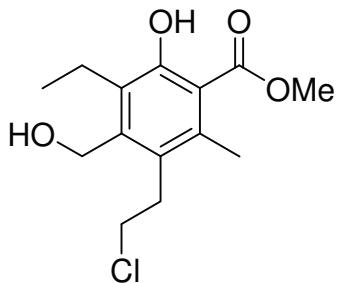
5-(2-Chlorethyl)-4-hydroxymethyl-3,6-dimethylsalicylsäuremethylester 20b Die Ausgangsmaterialien **18b** (0.087 g, 0.24 mmol) und Pd/C (0.026 g, 0.024 mmol Pd) in Ethylacetat (3 mL) ergaben **20b** als farblosen Feststoff (0.057 g, 87%); Mp 105-109 °C; R_f 0.23 (Heptan/EtOAc 1:1). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.82 (s, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.20-3.27 (m, 2H, CH_2), 3.56-3.62 (m, 2H, CH_2Cl), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.77 (s, 2H, CH_2OH), 10.81 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.6, 18.5 (CH_3), 32.9, 43.4 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 59.5 (CH_2OH), 113.6, 124.1, 127.3, 136.2, 142.7 (C_{Ar}), 158.5 (C_{ArOH}), 172.1 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3323 (m), 2929 (w), 1652 (s), 1439 (m), 1380 (m), 1207 (s), 1101 (s), 746 (m), 676 (w). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 274 (M^+ , ^{37}Cl , 9), 272 (M^+ , ^{35}Cl , 28), 240 (100), 205 (30), 204 (33), 191 (67). HRMS (EI): Berechnet für $C_{13}H_{17}ClO_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 272.08099, gefunden 272.08153. Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{17}ClO_4$ (272.72): C, 57.25; H, 6.28. Gefunden: C, 57.13; H, 6.25.



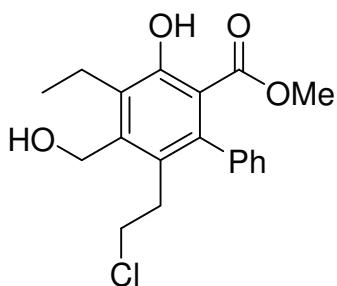
5-(2-Chlorethyl)-4-hydroxymethyl-6-phenylsalicylsäuremethylester 20c Die Ausgangsmaterialien **19a** (0.100 g, 0.24 mmol) und Pd/C (0.026 g, 0.024 mmol Pd) in Ethylacetat (5 mL) ergaben **20c** als farblosen Feststoff (0.074 g, 96%); Mp 118-119 °C; R_f 0.10 (Heptan/EtOAc 1:1). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.85 (s, 1H, OH), 2.77-2.84 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.33 (m, 2H, CH_2Cl), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2OH), 7.08-7.11 (m, 2H, Ph), 7.18 (s, 1H, Ar), 7.35-7.39 (m, 3H, Ph), 10.82 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.1, 43.2 (CH_2), 51.9 (OCH_3), 63.1 (CH_2OH), 112.4 (C_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 125.8 ($C_{Ar/Ph}$), 127.0, 127.8, 128.3 (CH_{Ph}), 140.5, 144.7, 146.4 ($C_{Ar/Ph}$), 160.5 (C_{ArOH}), 171.0 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3341 (m), 3040 (w), 2876 (w), 1694 (s), 1447 (m), 1370 (w), 1197 (m), 1066 (s), 702 (m), 615 (w). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 322 (M^+ , ^{37}Cl , 12), 320 (M^+ , ^{35}Cl , 46), 288 (100), 239 (91). HRMS (EI): Berechnet für

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

$C_{17}H_{17}ClO_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 320.08099, gefunden 320.08104. Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{17}ClO_4$ (320.77): C, 63.65; H, 5.34. Gefunden: C, 63.49; H, 5.35.



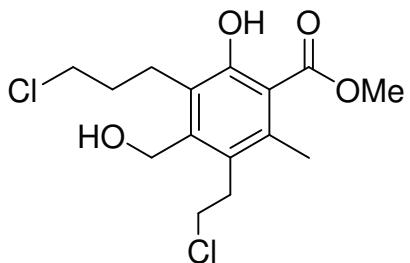
5-(2-Chlorethyl)-3-ethyl-4-hydroxymethyl-6-methylsalicylsäuremethylester 20i Die Ausgangsmaterialien **18c** (0.087 g, 0.23 mmol) und Pd/C (0.025 g, 0.023 mmol Pd) in Ethylacetat (3 mL) ergaben **20i** als farblosen Feststoff (0.053 g, 80%); Mp 129-130 °C; R_f 0.52 (Heptan/EtOAc 1:1). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.69 (s, 1H, OH), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.80 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.21-3.27 (m, 2H, CH_2), 3.57-3.63 (m, 2H, CH_2Cl), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2OH), 10.76 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.9, 18.5 (CH_3), 19.7 (CH_2CH_3), 33.0, 43.4 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 59.1 (CH_2OH), 113.8, 127.6, 130.2, 136.5, 142.1 (C_{Ar}), 158.3 ($C_{Ar}OH$), 172.1 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3358 (m), 2872 (w), 1657 (s), 1437 (m), 1382 (w), 1201 (s), 1108 (m), 753 (m), 674 (w). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 288 (M^+ , ^{37}Cl , 13), 286 (M^+ , ^{35}Cl , 36), 254 (100), 219 (45), 190 (52). HRMS (EI): Berechnet für $C_{14}H_{19}ClO_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 286.09664, gefunden 286.09638. Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{19}ClO_4$ (286.75): C, 58.64; H, 6.68. Gefunden: C, 58.65; H, 6.73.



5-(2-Chlorethyl)-3-ethyl-4-hydroxymethyl-6-phenylsalicylsäuremethylester 20j Die Ausgangsmaterialien **19b** (0.160 g, 0.37 mmol) und Pd/C (0.039 g, 0.037 mmol Pd) in Ethylacetat (3.5 mL) ergaben **20j** als farblosen Feststoff (0.071 g, 56%); R_f 0.16 (Heptan/EtOAc 1:1). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.72 (s, 1H, OH), 2.90 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.91-2.98 (m, 2H, CH_2), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.34-3.41 (m, 2H, CH_2Cl), 4.81 (s, 2H, CH_2OH), 7.08-7.12 (m, 2H, Ph), 7.35-7.38 (m, 3H, Ph), 10.96 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.7 (CH_3), 19.8 (CH_2CH_3), 33.1, 43.9 (CH_2), 51.9 (OCH_3), 59.0 (CH_2OH), 112.8 ($C_{Ar/Ph}$), 126.9 (CH_{Ph}), 127.2 ($C_{Ar/Ph}$), 127.7, 128.5 (CH_{Ph}), 132.4, 141.1, 141.9, 142.4 ($C_{Ar/Ph}$), 158.3 ($C_{Ar}OH$), 171.5 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 3025 (w), 2873 (w), 1659 (s), 1439 (s), 1342 (m), 1210 (m), 1102 (m), 754 (m), 700 (s), 648 (w).

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

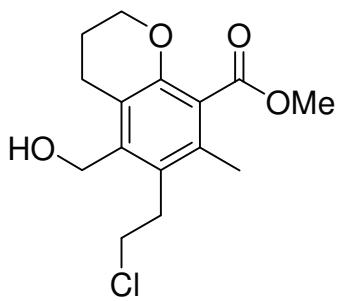
MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 312 (59), 280 (100), 223 (30), 195 (35). HRMS (EI): Berechnet für $C_{19}H_{21}ClO_4$ ($[M]^+$, ^{35}Cl) 348.11229, gefunden 348.11234. Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{21}ClO_4$ (348.82): C, 65.42; H, 6.07. Gefunden: C, 65.58; H, 6.12.



5-(2-Chlorethyl)-3-(3-chlorpropyl)-4-hydroxymethyl-6-methyl-salicylsäuremethylester 20k Die Ausgangsmaterialien **18e** (0.169 g, 0.40 mmol) und Pd/C (0.042 g, 0.040 mmol Pd) in Ethylacetat (5 mL) ergaben **20k** als farblosen Feststoff (0.105 g, 79%); Mp 121-123 °C;

R_f 0.35 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.69 (s, 1H, OH), 1.98-2.10 (m, 2H, CH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.90-2.96 (m, 2H, $ArCH_2$), 3.22-3.29 (m, 2H, $ArCH_2CH_2Cl$), 3.58-3.61 (m, 2H, $ArCH_2CH_2Cl$), 3.59-3.64 (m, 2H, CH_2Cl), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (s, 2H, CH_2OH), 10.84 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.6 (CH_3), 23.9, 32.9, 33.0, 43.4, 45.2 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 59.0 (CH_2OH), 113.8, 127.0, 127.9, 137.2, 142.7 (C_{Ar}), 158.5 ($C_{Ar}OH$), 172.1 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3391 (br, w), 2953 (w), 2867 (w), 1651 (s), 1434 (m), 1383 (w), 1215 (m), 1087 (m), 1040 (s), 811 (m), 775 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 336 (M^+ , ^{37}Cl , 14), 334 (M^+ , ^{35}Cl , 22), 304 (21), 302 (32), 273 (25), 271 (43), 267 (100). HRMS (ESI-): Berechnet für $C_{15}H_{19}Cl_2O_4$ ($[M-H]^+$, ^{35}Cl) 333.06659, gefunden 333.06649. Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{20}Cl_2O_4$ (335.22): C, 53.74; H, 6.01. Gefunden: C, 54.04; H, 6.00.



6-(2-Chlorethyl)-5-hydroxymethyl-7-methyl-chroman-8-carboxylsäuremethylester 23a Die Ausgangsmaterialien **22b** (0.114 g, 0.29 mmol) und Pd/C (0.031 g, 0.029 mmol Pd) in Ethylacetat (3 mL) ergaben **23a** als farblosen Feststoff (0.083 g, 96%); R_f 0.09 (Heptan/EtOAc 1:1).

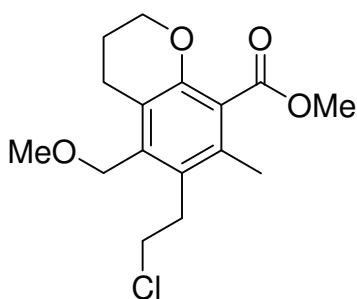
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.65 (s, 1H, OH), 1.98-2.06 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.88 (t, 3J = 6.6 Hz, 2H, CH_2), 3.14-3.20 (m, 2H, CH_2CH_2Cl), 3.54-3.60 (m, 2H, CH_2Cl), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.13-4.16 (m, 2H, OCH_2), 4.69 (s, 2H, CH_2OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.4 (CH_3), 22.0, 22.1, 32.5, 43.5 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 58.5, 66.1 (OCH_2), 120.3, 124.6, 127.7, 132.3, 138.7 (C_{Ar}), 150.7

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

(C_{Ar}O), 169.2 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3435 (br, w), 2950 (w), 1727 (s), 1440 (m), 1197 (m), 1114 (s), 804 (m), 724 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 300 (M⁺, ³⁷Cl, 16), 298 (M⁺, ³⁵Cl, 60), 280 (53), 267 (37), 249 (100). HRMS (EI): Berechnet für C₁₅H₁₉ClO₄ ([M]⁺, ³⁵Cl) 298.09664, gefunden 298.09631. Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₉ClO₄ (298.76): C, 60.30; H, 6.41. Gefunden: C, 60.71; H, 6.39.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Isochromane (AAV 4): 20a-h oder 23a-b (1.0 Äquivalente) wurde in DMF (20 mL/mmol) gelöst und TBAI (2.0 Äquivalente) unter Argonatmosphäre zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf -78 °C gekühlt, NaH (60% Dispersion in Mineralöl, 2.3 Äquivalente) wurde zugegeben und das Kältebad durch eine Eis/NaCl-Mischung ersetzt. Nach 14-20 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat (5 mL) und eiskaltes Wasser (5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit Salzsäure (10%) neutralisiert. Dann wurde drei mal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 10:1 → 3:1).

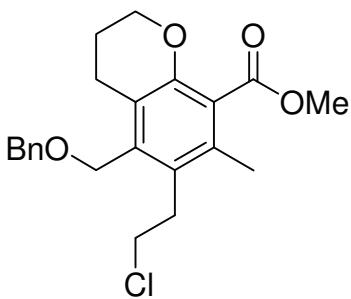
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Chromane (AAV 5): 16g, 18e, 19i, 30h oder 50d (1.0 Äquivalente) wurde in DMF (15 mL/mmol) gelöst und TBAI (2.0 Äquivalente) und NaH (60% Dispersion in Mineralöl, 2.3 Äquivalente) unter Argonatmosphäre zugegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat (5 mL) und eiskaltes Wasser (5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit Salzsäure (10%) neutralisiert. Dann wurde drei mal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 10:1 → 3:1).



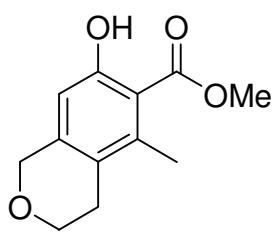
6-(2-Chlorethyl)-5-methoxymethyl-7-methyl-chroman-8-carboxylsäuremethylester 22a Die Ausgangsmaterialien **16g** (0.050 g, 0.14 mmol), TBAI (0.106 g, 0.29 mmol) und NaH (0.009 g, 0.22 mmol NaH) in DMF (2 mL) ergaben **22a** als farblosen Feststoff (0.031 g, 69%); Mp 92-93 °C; *R*_f 0.36

(Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.96-2.06 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.82 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.09-3.16 (m, 2H, CH₂CH₂Cl), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.50-3.56 (m, 2H, CH₂Cl), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.11-4.15 (m, 2H, OCH₂), 4.40 (s, 2H, CH₂OCH₃). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 16.4 (CH₃), 22.0, 22.1, 32.9, 43.3 (CH₂), 52.3, 58.6 (OCH₃), 66.1, 68.1 (OCH₂), 120.7, 124.5, 128.2, 132.1, 136.5 (C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}O), 169.2 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2989 (w), 2918 (w), 1725 (s), 1446 (m), 1283 (s), 1201 (m), 1118 (m), 1079 (s), 792 (m), 728 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 314 (M⁺, ³⁷Cl, 14), 312 (M⁺, ³⁵Cl, 47), 280 (100), 245 (97), 233 (90), 213 (71), 201 (54). HRMS (EI): Berechnet für C₁₆H₂₁ClO₄ ([M]⁺, ³⁵Cl) 312.11229, gefunden 312.11187. Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₁ClO₄ (312.79): C, 61.44; H, 6.77. Gefunden: C, 61.34; H, 6.82.



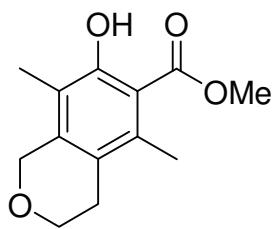
5-Benzyl-6-(2-chlorethyl)-7-methyl-chroman-8-carboxylsäuremethylester 22b Die Ausgangsmaterialien **18e** (0.201 g, 0.47 mmol), TBAI (0.370 g, 1.00 mmol) und NaH (0.028 g, 0.71 mmol NaH) in DMF (6 mL) ergaben **22b** als farbloses Öl (0.134 g, 73%); *R*_f 0.34 (Heptan/EtOAc 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.94-2.04 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.76 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.06-3.13 (m, 2H, CH₂CH₂Cl), 3.48-3.55 (m, 2H, CH₂Cl), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.11-4.15 (m, 2H, OCH₂), 4.46 (s, 2H, CH₂OCH₂), 4.61 (s, 2H, CH₂OBn), 7.31-7.40 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 16.4 (CH₃), 22.0, 22.1, 32.9, 43.2 (CH₂), 52.3 (OCH₃), 65.6 (OCH₂), 66.1 (CH₂OCH₂), 73.2 (CH₂OBn), 120.7, 124.6 (C_{Ar/Ph}), 128.0, 128.1 (CH_{Ph}), 128.3 (C_{Ar/Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 132.1, 136.4, 137.6 (C_{Ar/Ph}), 150.6 (C_{Ar}O), 169.2 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2951 (w), 2882 (w), 1724 (s), 1442 (m), 1273 (m), 1198 (s), 1115 (m), 712 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 390 (M⁺, ³⁷Cl, 4), 388 (M⁺, ³⁵Cl, 10), 357 (24), 282 (48), 280 (96), 245 (77), 220 (73), 91 (100). HRMS (EI): Berechnet für C₂₂H₂₅ClO₄ ([M]⁺, ³⁵Cl) 388.14359, gefunden 388.14348.



7-Hydroxy-5-methyl-isochroman-6-carboxylsäuremethylester

21a Die Ausgangsmaterialien **20a** (0.100 g, 0.39 mmol), TBAI (0.288 g, 0.78 mmol) und NaH (0.036 g, 0.90 mmol NaH) in DMF (10 mL) ergaben **21a** als farblosen Feststoff (0.054 g, 62%); Mp 89-90 °C; R_f 0.36 (Heptan/EtOAc 1:1).

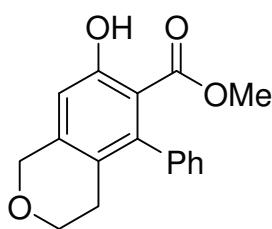
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.67 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 4.70 (s, 2H, CH_2), 6.50 (s, 1H, Ar), 10.65 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 17.6 (CH_3), 26.3 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 65.7, 68.3 (CH_2), 110.6 (CH_{Ar}), 112.2, 123.9, 139.4, 141.8 (C_{Ar}), 159.4 (C_{ArOH}), 171.8 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3014 (w), 2849 (w), 1662 (s), 1445 (m), 1201 (m), 1120 (s), 804 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 222 (M^+ , 39), 190 (100), 160 (31), 104 (25). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) 222.08866, gefunden 222.08853.



7-Hydroxy-5,8-dimethyl-isochroman-6-carboxylsäure-

methylester 21b Die Ausgangsmaterialien **20b** (0.136 g, 0.50 mmol), TBAI (0.369 g, 1.00 mmol) und NaH (0.046 g, 1.15 mmol NaH) in DMF (8 mL) ergaben **21b** als farblosen Feststoff (0.079 g, 67%); Mp 89-92 °C; R_f 0.45 (Heptan/EtOAc 3:1).

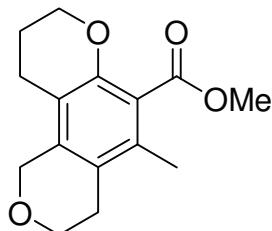
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.66 (t, 3J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 3.92 (t, 3J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (s, 2H, CH_2), 10.91 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 9.5, 17.4 (CH_3), 26.6 (CH_2), 52.1 (OCH_3), 65.1, 67.2 (CH_2), 111.4, 118.5, 123.5, 135.7, 139.7 (C_{Ar}), 157.1 (C_{ArOH}), 172.4 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3010 (w), 2966 (w), 2840 (w), 1646 (s), 1441 (m), 1264 (m), 1200 (s), 1091 (m), 1029 (m), 802 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 236 (M^+ , 44), 204 (100), 176 (57). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) 236.10431, gefunden 236.10439. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236.26): C, 66.09; H, 6.83. Gefunden: C, 66.15; H, 6.59.



7-Hydroxy-5-phenyl-isochroman-6-carboxylsäuremethylester

21c Die Ausgangsmaterialien **20c** (0.035 g, 0.11 mmol), TBAI (0.080 g, 0.22 mmol) und NaH (0.010 g, 0.25 mmol NaH) in DMF (5 mL) ergaben **21c** als farblosen Feststoff (0.022 g, 72%); Mp 93-95 °C; R_f 0.48 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.30 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 4.77 (s, 2H, CH_2), 6.68 (s, 1H, Ar), 7.05-7.09 (m, 2H, Ph), 7.31-7.40 (m, 3H, Ph), 10.75 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 27.0 (CH_2), 51.7 (OCH_3), 65.7, 68.0 (CH_2), 111.4 (C_{Ar}), 112.3 (CH_{Ar}), 123.7 ($\text{C}_{\text{Ar/Ph}}$), 126.6, 127.8, 128.1 (CH_{Ar}), 140.7, 142.1, 143.9 (C_{Ar}), 159.4 (C_{ArOH}), 171.2 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3065 (w), 2940 (w), 2834 (w), 1660 (s), 1433 (s), 1191 (m), 1113 (m), 1068 (m), 751 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 284 (M^+ , 37), 252 (100), 165 (43). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 284.10431, gefunden 284.10429.



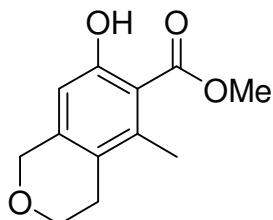
1,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[3,4-f]chromen-6-

carboxylsäuremethylester 24a Die Ausgangsmaterialien **23a** (0.060 g, 0.20 mmol), TBAI (0.155 g, 0.42 mmol) und NaH (0.012 g, 0.30 mmol NaH) in DMF (3 mL) ergaben **24a** als farblosen Feststoff (0.025 g, 47%); Mp 145-147 °C; R_f 0.07

(Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.96-2.06 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.46 (t, 3J = 6.6 Hz, 2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.62 (t, 3J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (t, 3J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 4.11-4.15 (m, 2H, ArOCH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 15.4 (CH_3), 20.3, 21.7, 25.8 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 64.9, 66.1, 66.1 (CH_2), 115.5, 121.9, 123.8, 131.6, 134.8 (C_{Ar}), 149.3 (C_{ArO}), 169.3 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2963 (w), 2849 (w), 1721 (s), 1453 (m), 1284 (s), 1203 (m), 1102 (s), 866 (m), 734 (w). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 262 (M^+ , 100), 247 (22), 232 (50), 203 (22). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) 262.11996, gefunden 262.11980. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.30): C, 68.68; H, 6.92. Gefunden: C, 68.44; H, 7.02.

Die Synthese von Isochroman **25** erfolgte nach einer leicht modifizierten **AAV2**. Statt TiCl_4 wurde Me_3SiOTf verwendet und die Reaktion wurde in 10 mL CH_2Cl_2 durchgeführt.



7-Hydroxy-5-methyl-isochroman-6-carboxylic acid methyl ester

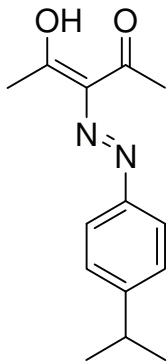
25 Die Ausgangsmaterialien **15a** (0.156 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und Me_3SiOTf (0.36 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **25** als farblosen Feststoff (0.045 g, 20%); R_f 0.45 (Heptan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.66 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 4.69 (s, 2H, CH_2), 6.49 (s, 1H, Ar), 10.64 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.5 (CH_3), 26.4 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 65.8, 68.3 (CH_2), 110.6 (CH_{Ar}), 112.2, 123.9, 139.4, 141.8 (C_{Ar}), 159.4 (C_{ArOH}), 171.8 (COOCH_3). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 222 (M^+ , 31), 190 (100), 160 (22). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) 222.08866, gefunden 222.08898.

2.3 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER DIAZENE

2.3.1 SYNTHESE DER EDUKTE

Die 2-Aryldiazenyl-1,3-dione wurden nach ^{[64],[65]} hergestellt.



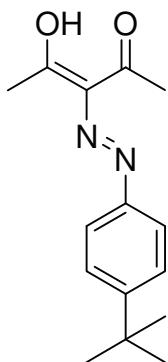
3-(4-Isopropylphenyldiazenyl)-4-hydroxy-pent-3-en-2-one **28c** Die Ausgangsmaterialien 4-Isopropylanilin (2.704 g, 20.0 mmol), Natriumnitrit (1.380 g, 20.0 mmol) und 2,4-Pentandion (2.002 g, 20.0 mmol) ergaben **28c** als orange-gelben Feststoff (4.086 g, 83%); Mp 62-64 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (d, 3J = 6.92 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.84-3.01 (sept, 3J = 6.89 Hz, 1H, CH), 7.24-7.28 (m, 2H, Ar), 7.33-7.37 (m, 2H, Ar), 14.81 (s, 1H, OH).

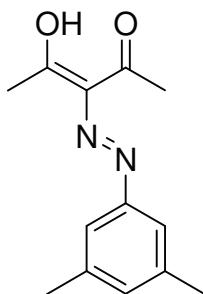
^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.6, 31.6 (CH_3), 33.7 (CH), 116.4, 127.6 (CH_{Ar}), 132.9, 139.4, 147.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}/\text{C-N}$), 197.1, 197.7 (CO/COH). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3330 (w), 3043 (w), 2959 (w), 1676 (s), 829 (m), 792 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 246 (M^+ , 100), 231 (32), 134 (48), 120 (55), 91 (35), 43 (80). HRMS (EI):

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

Berechnet für $C_{14}H_{18}N_2O_2$ ($[M]^+$) 246.13628, gefunden 246.135907. Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.30): C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37. Gefunden: C, 68.11; H, 7.29; N, 11.22.



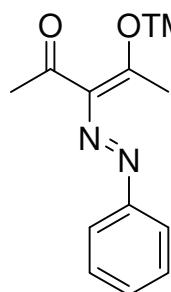
3-(4-Tertbutylphenyldiazenyl)-4-hydroxy-pent-3-en-2-one 28d Die Ausgangsmaterialien 4-Tertbutylanilin (2.985 g, 20.0 mmol), Natriumnitrit (1.380 g, 20.0 mmol) und 2,4-Pentandion (2.002 g, 20.0 mmol) ergaben **28d** als orange-gelben Feststoff (4.738 g, 91%); Mp 81-82 °C.
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 7.33-7.36 (m, 2H, Ar), 7.41-7.45 (m, 2H, Ar), 14.80 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.6 (CH_3), 31.3 ($C(CH_3)_3$), 31.6 (CH_3), 34.6 ($C(CH_3)_3$), 116.0, 126.5 (CH_{Ar}), 133.0, 139.1, 149.3 ($C_{Ar}/C-N$), 197.0, 197.7 (CO/COH). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2960 (w), 1666 (s), 1618 (m), 1519 (s), 1186 (s), 835 (s), 748 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 260 (M^+ , 73), 245 (100), 134 (40), 43 (66). HRMS (EI): Berechnet für $C_{15}H_{20}N_2O_2$ ($[M]^+$) 260.15139, gefunden 260.15183. Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260.33): C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76. Gefunden: C, 69.40; H, 7.94; N, 10.41.



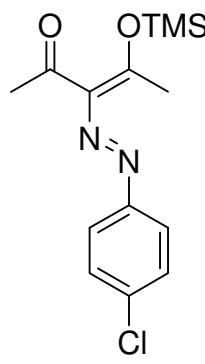
3-((3,5-Dimethylphenyl)diazenyl)-4-hydroxy-pent-3-en-2-one 28f Die Ausgangsmaterialien 3,5-Dimethylanilin (2.424 g, 20.0 mmol), Natriumnitrit (1.380 g, 20.0 mmol) und 2,4-Pentandion (2.002 g, 20.0 mmol) ergaben **28f** als orange-gelben Feststoff (3.763 g, 81%); Mp 91-92 °C.
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.35 (s, 6H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 6.85 (s, 1H, Ar), 7.03 (s, 2H, Ar), 14.71 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.4, 26.7, 31.6 (CH_3), 114.1, 127.8 (CH_{Ar}), 133.0, 139.5, 141.5 (C_{Ar}/CN), 197.2, 197.8 (CO/COH). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3360 (w), 2921 (w), 1673 (s), 1519 (s), 1450 (m), 1183 (s), 787 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 232 (M^+ , 100), 121 (55), 120 (59), 105 (35), 43 (83). HRMS (EI): Berechnet für $C_{13}H_{16}N_2O_2$ ($[M]^+$) 232.12063, gefunden 232.12046. Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232.28): C, 67.22; H, 4.94; N, 12.06. Gefunden: C, 66.52; H, 6.83; N, 11.97.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der monosilylierten Verbindungen 29a-f (AAV 6): **28** (1.0 Äquivalente) wurde in Dichlormethan (2 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre mit Triethylamin (1.3 Äquivalente) umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren wurde tropfenweise Trimethylsilylchlorid (1.5 Äquivalente) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, mit Pentan versetzt, unter Argonatmosphäre filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

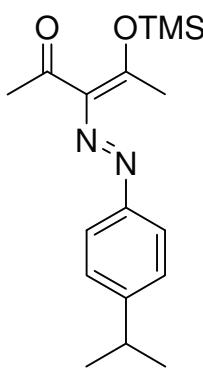
Die erhaltenen Monosilylverbindungen wurden mittels ^1H -NMR-Spektroskopie charakterisiert.



3-(Phenyldiazenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-one 29a Die Ausgangsmaterialien **28a** (3.063 g, 15.0 mmol), NEt_3 (1.973 g, 19.5 mmol) und Me_3SiCl (2.444 g, 22.5 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) ergaben **29a** als orange-gelben Feststoff (3.814 g, 92%).
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.09 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 7.01-7.10 (m, 3H, Ar), 7.15-7.20 (m, 2H, Ar).



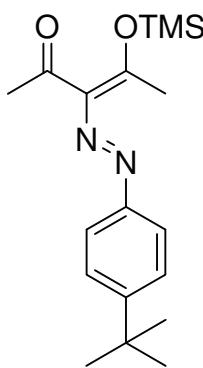
3-((4-Chlorophenyl)diazenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-one 29b Die Ausgangsmaterialien **28b** (2.506 g, 10.5 mmol), NEt_3 (1.381 g, 13.7 mmol) und Me_3SiCl (1.717 g, 15.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) ergaben **29b** als orange-gelben Feststoff (2.938 g, 90%).
 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.14 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.16 (s, 3H, SiCH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 7.17-7.18 (m, 2H, Ar), 7.25-7.27 (m, 2H, Ar).



3-((4-Isopropylphenyl)diazenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-on

29c Die Ausgangsmaterialien **28c** (2.461 g, 10.0 mmol), NEt₃ (1.315 g, 13.0 mmol) und Me₃SiCl (1.630 g, 15.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) ergaben **29c** als orange-gelben Feststoff (2.962 g, 93%).

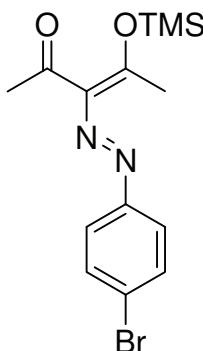
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.19 (d, ³J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.02 (sept, ³J = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.03-7.06 (m, 2H, Ar), 7.17-7.21 (m, 2H, Ar).



3-((4-tertbutylphenyl)diazenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-on

29d Die Ausgangsmaterialien **28d** (2.603 g, 10.0 mmol), NEt₃ (1.315 g, 13.0 mmol) und Me₃SiCl (1.630 g, 15.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) ergaben **29d** als orange-gelben Feststoff (3.026 g, 91%).

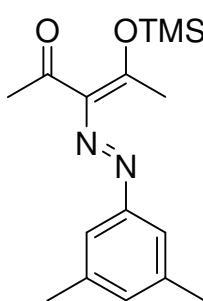
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃), 7.30-7.33 (m, 2H, Ar), 7.38-7.42 (m, 2H, Ar).



3-((4-Bromophenyl)diazenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-on 29e

Die Ausgangsmaterialien **28e** (2.831 g, 10.0 mmol), NEt₃ (1.315 g, 13.0 mmol) und Me₃SiCl (1.630 g, 15.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) ergaben **29e** als orange-gelben Feststoff (3.127 g, 88%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃), 7.23-7.25 (m, 2H, Ar), 7.47-7.50 (m, 2H, Ar).



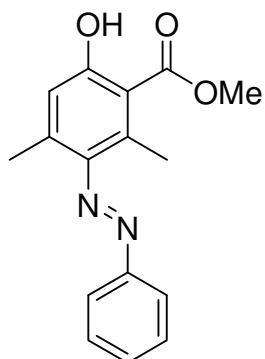
3-((3,5-Dimethylphenyl)diazenyl)-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-

on 29f Die Ausgangsmaterialien **28f** (2.323 g, 10.0 mmol), NEt₃ (1.315 g, 13.0 mmol) und Me₃SiCl (1.630 g, 15.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) ergaben **29f** als orange-gelben Feststoff (2.740 g, 90%).

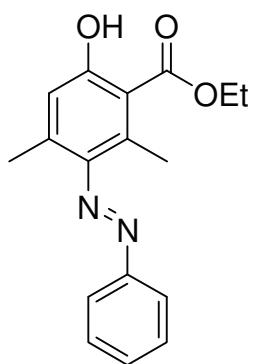
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 2.35 (s, 6H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃), 6.85 (s, 1H, Ar), 7.03 (s, 2H, Ar).

2.3.2 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER DIAZOVERBINDUNGEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die [3+3]-Cyclisierung (AAV 7): 29, 49 oder 60 (1.0 Äquivalente) und 1,3-Bis(silylenolether) **7** (1.5 Äquivalente) wurden unter Argonatmosphäre in Dichlormethan (2.5 mL/mmol) vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und Titanetetrachlorid (1.1 Äquivalente) zugegeben. Innerhalb von 18 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde mit 10%iger HCl hydrolysiert, drei mal mit 10 mL CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 100:1 → 20:1).

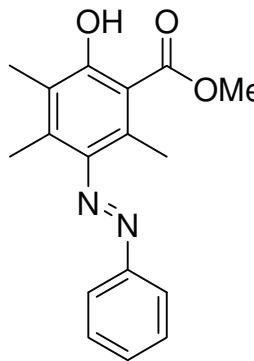


4,6-Dimethyl-5-phenyldiazenyl-salicylsäuremethylester 30a Die Ausgangsmaterialien **29a** (0.276 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2.5 mL) ergaben **30a** als roten Feststoff (0.188 g, 66%); Mp 82 °C; R_f 0.56 (Heptan/EtOAc 3:1).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.78 (s, 1H, Ar), 7.49-7.56 (m, 3H, N=NAr), 7.86-7.89 (m, 2H, N=NAr), 11.23 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 17.3, 20.5 (CH₃), 52.2 (OCH₃), 111.4 (C_{Ar}), 118.3, 122.4, 129.1, 130.9 (CH_{Ar}) 136.8, 137.3 (C_{Ar}CH₃), 145.4, 152.6 (C_{ArN=N}), 161.7 (C_{Ar}OH), 172.0 (COOCH₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3018 (w), 2964 (w), 1620 (s), 1445 (s), 1239 (s), 1083 (m), 689 (s). UV-VIS (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (logε) = 228 (4.27), 335 (4.21), 457 (2.75). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 284 (M⁺, 99), 179 (100), 147 (91), 77 (59). HRMS (EI): Berechnet für C₁₆H₁₆N₂O₃ ([M]⁺) 284.11554, gefunden 284.11567. Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₆N₂O₃ (284.31): C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Gefunden: C, 66.97; H, 5.89; N, 9.29.



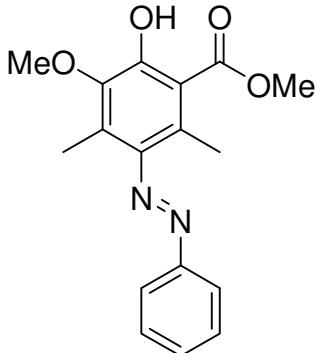
4,6-Dimethyl-5-phenyldiazenyl-salicylsäureethylester 30b Die Ausgangsmaterialien **29a** (0.276 g, 1.00 mmol), **7b** (0.412 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **30b** als roten Feststoff (0.179 g, 60%); Mp 66-67 °C; R_f 0.56 (Heptan/EtOAc 3:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.62 (s, 3H, CH_3), 4.47 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 6.78 (s, 1H, Ar), 7.48-7.57 (m, 3H, N=NAr), 7.85-7.89 (m, 2H, N=NAr), 11.31 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2, 17.4, 20.5 (CH_3), 61.8 (CH_2), 111.6 (C_{Ar}), 118.3, 122.4, 129.1, 130.9 (CH_{Ar}), 136.8, 137.3 ($C_{Ar}CH_3$), 145.4, 152.6 ($C_{ArN=N}$), 161.8 (C_{ArOH}), 171.6 ($COOCH_2CH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2989 (w), 2935 (w), 1644 (s), 1471 (m), 1243 (s), 1083 (m), 690 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 298 (M^+ , 100), 193 (57), 147 (72), 77 (58). HRMS (EI): Berechnet für $C_{17}H_{18}N_2O_3$ ($[M]^+$) 298.13119, gefunden 298.13163. Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.34): C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39. Gefunden: C, 68.11; H, 6.10; N, 9.14.



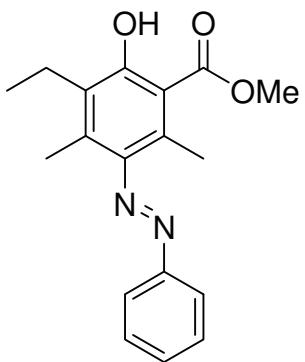
3,4,6-Trimethyl-5-phenyldiazenyl-salicylsäuremethylester 30c Die Ausgangsmaterialien **29a** (0.276 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **30c** als roten Feststoff (0.149 g, 50%); Mp 88-90 °C; R_f 0.54 (Heptan/EtOAc 3:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.50-7.57 (m, 3H, N=NAr), 7.89-7.91 (m, 2H, N=NAr), 11.51 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.7, 15.8, 17.3 (CH_3), 52.2 (OCH_3), 110.6 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.2 ($C_{Ar}CH_3$), 131.1 (CH_{Ar}), 135.8 ($C_{Ar}CH_3$), 146.3, 152.5 ($C_{ArN=N}$), 159.7 (C_{ArOH}), 172.7 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3036 (w), 2958 (w), 1650 (s), 1438 (m), 1208 (s), 1100 (m), 805 (m), 688 (s). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 226 (4.09), 338 (3.90), 457 (2.82). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (M^+ , 92), 266 (M^+ , 48), 256 (37), 193 (79), 161 (91), 77 (44). HRMS (EI): Berechnet für $C_{17}H_{18}N_2O_3$ ($[M]^+$) 298.13119, gefunden 298.13183. Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.34): C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39. Gefunden: C, 67.98; H, 6.05; N, 9.08.



3-Methoxy-4,6-dimethyl-5-phenyldiazenyl-salicylsäuremethylester 30d Die Ausgangsmaterialien **29a** (0.276 g, 1.00 mmol), **7n** (0.436 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **30d** als roten Feststoff (0.128 g, 41%); Mp 75-77 °C; R_f 0.32 (Heptan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 7.50-7.58 (m, 3H, $\text{N}=\text{NAr}$), 7.86-7.90 (m, 2H, $\text{N}=\text{NAr}$), 11.09 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 12.3, 16.8 (CH_3), 52.4, 60.3 (OCH_3), 112.4 (C_{Ar}), 122.5, 129.1 (CH_{Ar}), 129.6, 129.8 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 145.4, 152.5 ($\text{C}_{\text{ArN}=\text{N}}$), 155.0 (C_{ArOH}), 172.0 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2999 (w), 2964 (w), 1659 (s), 1436 (s), 1205 (s), 1115 (m), 1066 (m), 691 (m). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log\epsilon$) = 227 (4.10), 340 (3.97), 467 (2.38). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 314 (M^+ , 100), 282 (37), 209 (68), 177 (83), 77 (73). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) 314.12611, gefunden 314.12618. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (314.34): C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91. Gefunden: C, 63.86; H, 5.93; N, 8.73.

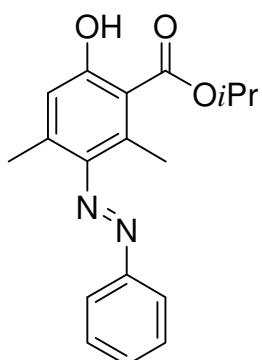
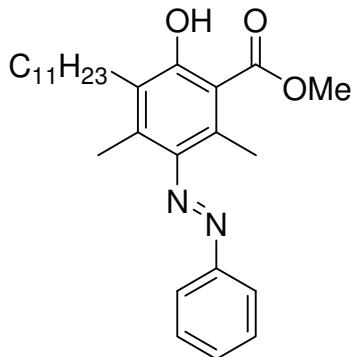


4,6-Dimethyl-3-ethyl-5-phenyldiazenyl-salicylsäuremethylester 30e Die Ausgangsmaterialien **29a** (0.276 g, 1.00 mmol), **7e** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **30e** als roten Feststoff (0.159 g, 51%); Mp 79-80 °C; R_f 0.63 (Heptan/EtOAc 3:1).

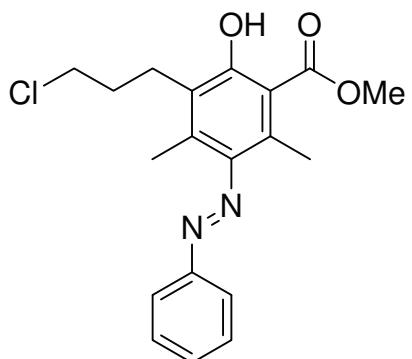
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.78 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.51-7.57 (m, 2H, $\text{N}=\text{NAr}$), 7.88-7.92 (m, 3H, $\text{N}=\text{NAr}$), 11.47 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 13.2, 14.9, 17.4 (CH_3), 19.4 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 110.8 (C_{Ar}), 122.5, 129.1 (CH_{Ar}), 129.8, 130.0 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 146.5, 152.5 ($\text{C}_{\text{ArN}=\text{N}}$), 159.6 (C_{ArOH}), 172.7 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3024 (w), 2965 (w), 1652 (s), 1438 (s), 1205 (m), 1035 (m), 766 (s), 689 (s). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log\epsilon$) = 227 (4.21), 338 (4.05), 459 (2.38). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 312 (M^+ , 100),

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

280 (56), 207 (87), 175 (50), 77 (60). HRMS (EI): Berechnet für $C_{18}H_{20}N_2O_3$ ($[M]^+$) 312.14684, gefunden 312.14677. Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312.36): C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97. Gefunden: C, 68.45; H, 6.52; N, 8.67.

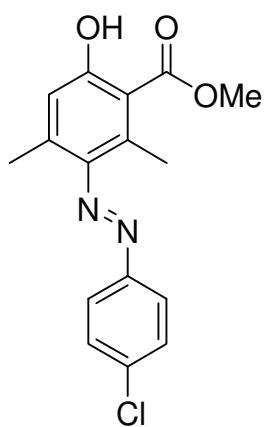


MS (GC, 70eV): m/z (%) = 312 (M⁺, 85), 252 (41), 165 (100), 147 (70), 77 (58). HRMS (EI): Berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₃ ([M]⁺) 312.14684, gefunden 312.14668. Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₃ (312.36): C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97. Gefunden: C, 69.70; H, 6.62; N, 8.66.

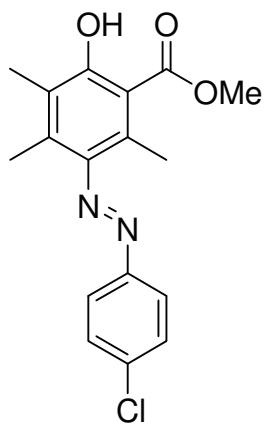


3-(3-Chlorpropyl)-4,6-dimethyl-5-phenyldiazenyl-salicylsäuremethylester 30h Die Ausgangsmaterialien **29a** (0.276 g, 1.00 mmol), **7f** (0.506 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2.5 mL) ergaben **30h** als roten Feststoff (0.148 g, 41%); Mp 86-87 °C; R_f 0.52 (Heptan/EtOAc 3:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.97-2.09 (m, 2H, CH₂), 2.21, 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.90 (m, ³J = 7.9 Hz, 2H, ArCH₂), 2.63 (m, ³J = 6.6 Hz, 2H, CH₂Cl), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.51-7.57 (m, 3H, N=NAr), 7.87-7.91 (m, 2H, N=NAr), 11.51 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 15.2, 17.4 (CH₃), 23.7, 31.8, 45.2 (CH₂), 52.3 (OCH₃), 110.9 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}CH₃), 131.2 (CH_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}CH₃), 146.6, 152.4 (C_{Ar}N=N), 159.7 (C_{Ar}OH), 172.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3012 (w), 2960 (w), 1652 (s), 1435 (s), 1208 (s), 767 (m), 691 (m). HRMS (ESI+): Berechnet für C₁₉H₂₁ClN₂O₃ ([M+H]⁺, ³⁵Cl) 361.13135, gefunden 361.13137. Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₂₁ClN₂O₃ (360.83): C, 63.24; H, 5.87; N, 7.76. Gefunden: C, 63.36; H, 6.00; N, 7.12.



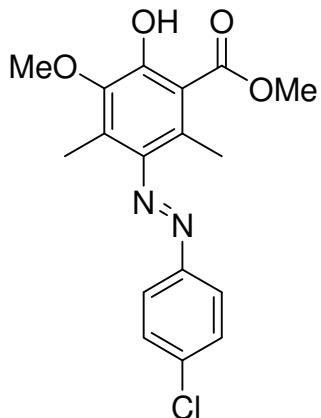
5-((4-Chlorophenyl)diazenyl)-4,6-dimethyl-salicylsäure-methylester 31a Die Ausgangsmaterialien **29b** (0.311 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **31a** als roten Feststoff (0.140 g, 44%); Mp 95-98 °C; R_f 0.43 (Heptan/EtOAc 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.62 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.47-7.51 (m, 2H, N=NAr), 7.79-7.82 (m, 2H, N=NAr), 11.25 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 17.3, 20.8 (CH_3), 52.3 (OCH_3), 111.6 (C_{Ar}), 118.4, 123.6, 129.3 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 137.5, 137.6 (C_{ArCH_3}), 145.0, 151.0 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 162.0 (C_{ArOH}), 171.9 (COOCH_3). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2992 (w), 2955 (w), 1668 (s), 1444 (s), 1239 (m), 1089 (s), 833 (s). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 230 (3.86), 340 (3.79), 456 (1.76). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 320 (M^+ , ^{37}Cl , 29), 318 (M^+ , ^{35}Cl , 77), 179 (100), 147 (97), 111 (46). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 318.07657, gefunden 318.07708. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (318.75): C, 60.29; H, 4.74; N, 8.79. Gefunden: C, 60.42; H, 4.98; N, 8.04.



5-((4-Chlorophenyl)diazenyl)-3,4,6-trimethyl-salicylsäure-methylester 31b Die Ausgangsmaterialien **29b** (0.311 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **31b** als roten Feststoff (0.115 g, 35%); Mp 121-122 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.48-7.52 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.85 (m, 2H, N=NAr), 11.53 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 15.9, 17.4 (CH_3), 52.3 (OCH_3), 110.7 (C_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 136.0, 137.0 (C_{ArCH_3}), 146.0, 150.9 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 159.9 (C_{ArOH}), 172.6 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2992 (w), 2961 (w), 1656 (s), 1438 (s), 1213 (s), 1085 (m), 833 (m), 802 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (M^+ , ^{37}Cl , 33), 332 (M^+ , ^{35}Cl , 100), 300 (52), 193 (95), 161 (78). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl)

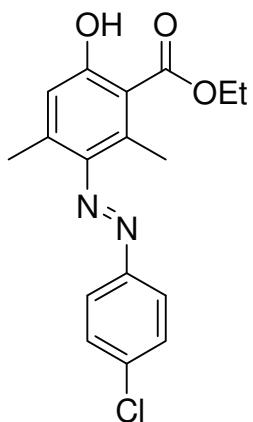
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

332.09222, gefunden 332.09240. Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$ (332.78): C, 61.36; H, 5.15; N, 8.42. Gefunden: C, 60.78; H, 5.17; N, 8.17.



5-((4-Chlorophenyl)diazenyl)-3-methoxy-4,6-dimethyl-salicylsäuremethylester 31c Die Ausgangsmaterialien **29b** (0.311 g, 1.00 mmol), **7n** (0.436 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **31c** als roten Feststoff (0.111 g, 32%); Mp 96-98 °C; R_f 0.37 (Heptan/EtOAc 3:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 7.48-7.52 (m, 2H, $N=NAr$), 7.80-7.84 (m, 2H, $N=NAr$), 11.10 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.5, 16.9 (CH_3), 52.4, 60.3 (OCH_3), 112.5 (C_{Ar}), 123.7, 129.4 (CH_{Ar}), 130.0, 130.3, 137.1, 145.1 (C_{Ar}), 145.2, 150.9 ($C_{ArN=N}$), 155.3 (C_{ArOH}), 171.9 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2943 (w), 1654 (s), 1438 (s), 1217 (m), 1114 (m), 1071 (m), 834 (m), 802 (m). MS (EI,): m/z (%) = 348 (M^+ , ^{35}Cl , 34), 315 (22), 256 (25), 111 (29). HRMS (ESI+): Berechnet für $C_{17}H_{18}ClN_2O_4$ ($[M+H]^+$, ^{35}Cl) 349.09496, gefunden 349.09504. Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{17}ClN_2O_4$ (348.78): C, 58.54; H, 4.91; N, 8.03. Gefunden: C, 58.79; H, 5.23; N, 7.52.

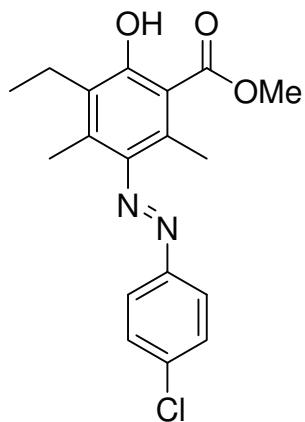


5-((4-Chlorophenyl)diazenyl)-4,6-dimethyl-salicylsäureethylester 31d Die Ausgangsmaterialien **29b** (0.311 g, 1.00 mmol), **7b** (0.412 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **31d** als roten Feststoff (0.133 g, 40%); Mp 99-101 °C; R_f 0.52 (Heptan/EtOAc 3:1).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.47 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.47-7.50 (m, 2H, $N=NAr$), 7.79-7.82 (m, 2H, $N=NAr$), 11.33 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2, 17.5, 20.8 (CH_3), 61.9 (CH_2), 111.7 (C_{Ar}), 118.4, 123.6, 129.3 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 137.4, 137.6 (C_{ArCH_3}), 145.0, 151.0 ($C_{ArN=N}$), 162.1 (C_{ArOH}), 171.5 ($COOEt$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2926 (w), 1659 (s), 1467 (m), 1245 (s), 1083 (m), 804 (s).

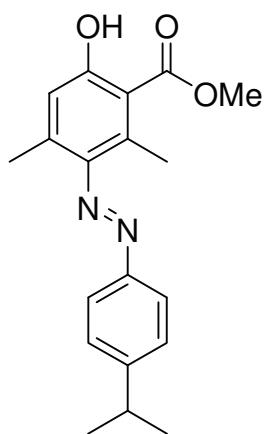
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 334 (M^+ , ^{37}Cl , 39), 332 (M^+ , ^{35}Cl , 100), 286 (46), 193 (64), 147 (88), 111 (53). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 332.09222, gefunden 332.09166. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (332.78): C, 61.36; H, 5.15; N, 8.42. Gefunden: C, 62.00; H, 4.97; N, 7.90.

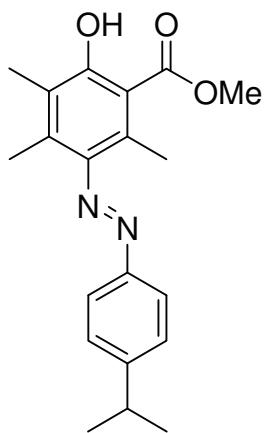


5-((4-Chlorophenyl)diazenyl)-3-ethyl-4,6-dimethylsalicylsäuremethylester 31e Die Ausgangsmaterialien **29b** (0.311 g, 1.00 mmol), **7e** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **31e** als roten Feststoff (0.162 g, 47%); Mp 61-63 °C; R_f 0.64 (Heptan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.77 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.49-7.52 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.85 (m, 2H, N=NAr), 11.48 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 13.2, 15.1, 17.5 (CH_3), 19.4 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 111.0 (C_{Ar}), 123.7, 129.4 (CH_{Ar}), 130.0, 130.6 (C_{Ar}), 135.4, 137.0 (C_{ArCH_3}), 146.2, 150.9 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 159.8 (C_{ArOH}), 172.6 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 2948 (w), 1653 (s), 1434 (s), 1207 (m), 1086 (m), 805 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 348 (M^+ , ^{37}Cl , 13), 346 (M^+ , ^{35}Cl , 37), 314 (23), 207 (100), 175 (20). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$, ^{35}Cl) 346.10787, gefunden 346.10780. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (346.81): C, 62.34; H, 5.52; N, 8.08. Gefunden: C, 61.41; H, 5.78; N, 7.74.



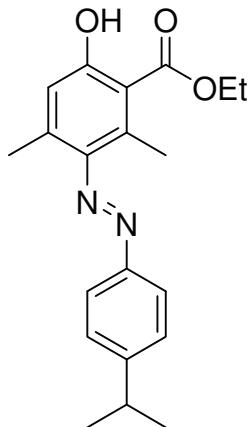
4,6-Dimethyl-5-((4-isopropylphenyl)diazenyl)-salicylsäuremethylester 32a Die Ausgangsmaterialien **29c** (0.319 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **32a** als rotes Öl (0.104 g, 32%); R_f 0.50 (Heptan/EtOAc 3:1).
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (d, 3J = 6.9 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.90-3.06 (m, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.37-7.40 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.84 (m, 2H, N=NAr), 11.19 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 17.2, 20.3 (CH_3), 23.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 34.1 ($\text{CH}_{i\text{Pr}}$), 52.2 (OCH_3), 111.4 (C_{Ar}), 118.2, 122.5, 127.1 (CH_{Ar}), 136.2, 137.2 (C_{ArCH_3}), 145.6 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 150.9 ($\text{C}_{\text{Ar}i\text{Pr}}$), 152.3 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 161.5 (C_{ArOH}), 172.0 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 1661 (s), 1439 (m), 1350 (m), 1235 (m), 1160 (s), 802 (m). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log\epsilon$) = 231 (4.43), 340 (4.35), 455 (3.03). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 327.17032, gefunden 327.17067. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (326.39): C, 69.92; H, 6.79; N, 8.85. Gefunden: C, 69.44; H, 6.36; N, 8.33.



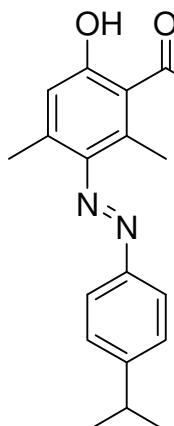
3,4,6-Trimethyl-5-((4-isopropylphenyl)diazenyl)-salicylsäuremethylester 32b Die Ausgangsmaterialien **29c** (0.319 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **32b** als roten Feststoff (0.105 g, 31%); Mp 82-84 °C; R_f 0.57 (Heptan/EtOAc 3:1).
 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (d, 3J = 6.9 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.02 (sept, 3J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.38-7.42 (m, 2H, N=NAr), 7.83-7.86 (m, 2H, N=NAr), 11.49 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 15.7, 17.3 (CH_3), 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 34.2 ($\text{CH}_{i\text{Pr}}$), 52.2 (OCH_3), 110.6 (C_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 129.8, 135.7 (C_{ArCH_3}), 146.5, 150.9 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 152.5 ($\text{C}_{\text{Ar}i\text{Pr}}$), 159.5 (C_{ArOH}), 172.7 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2962 (m), 1648 (s), 1434 (m), 1210 (s), 1099 (m), 805 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 240 (M^+ , 62), 177 (100), 164 (46), 161 (69), 149 (45). HRMS (EI): Berechnet

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

für $C_{20}H_{24}N_2O_3$ ($[M]^+$) 340.17814, gefunden 340.178041. Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.42): C, 70.56; H, 7.11; N, 8.23. Gefunden: C, 69.82; H, 7.10; N, 7.63.



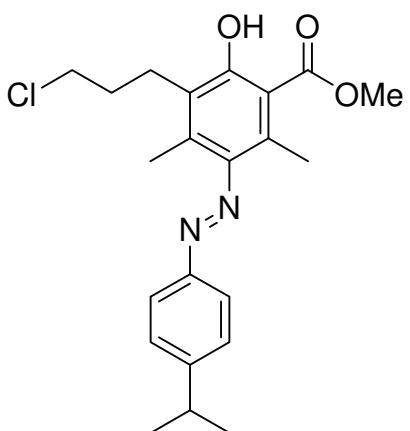
4,6-Dimethyl-5-((4-isopropylphenyl)diazenyl)-salicylsäure-ethylester 32c Die Ausgangsmaterialien **29c** (0.319 g, 1.00 mmol), **7b** (0.412 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **32c** als roten Feststoff (0.140 g, 41%); Mp 49-50 °C; R_f 0.61 (Heptan/EtOAc 3:1).
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (d, 3J = 6.9 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.44 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.01 (sept, 3J = 6.9 Hz, 1H, CH), 4.46 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.37-7.41 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.84 (m, 2H, N=NAr), 11.28 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2, 17.4, 20.3 (CH_3), 23.9 ($CH(CH_3)_2$), 34.2 (CH_{iPr}), 61.7 (CH_2), 111.5 (C_{Ar}), 118.1, 122.5, 127.1 (CH_{Ar}), 136.1, 137.2 ($C_{Ar}CH_3$), 145.7 ($C_{ArN=N}$), 151.0 ($C_{Ar}iPr$), 152.4 ($C_{ArN=N}$), 161.6 ($C_{Ar}OH$), 171.6 ($COOCH_2CH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2927 (m), 1650 (s), 1446 (m), 1239 (s), 1079 (m), 801 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (M^+ , 100), 294 (31), 293 (32), 251 (41), 193 (57), 147 (44). HRMS (EI): Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_3$ ($[M]^+$) 340.17814, gefunden 340.17896. Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.42): C, 70.56; H, 7.11; N, 8.23. Gefunden: C, 69.34; H, 7.60; N, 7.97.



4,6-Dimethyl-5-((4-isopropylphenyl)diazenyl)-salicylsäure-isopropylester 32d Die Ausgangsmaterialien **29c** (0.319 g, 1.00 mmol), **7j** (0.433 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **32d** als rotes Öl (0.211 g, 60%); R_f 0.53 (Heptan/EtOAc 3:1).
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (d, 3J = 6.9 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.42 (d, 3J = 6.3 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.01 (sept, 3J = 6.9 Hz, 1H, CH), 5.35 (sept, 3J = 6.3 Hz, 1H, CH), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.37-7.41 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.84 (m, 2H, N=NAr), 11.30 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.5, 20.3 (CH_3), 21.9, 23.9 ($CH(CH_3)_2$), 34.1, 69.9 (CH_{iPr}), 111.9 (C_{Ar}), 118.1, 122.5, 127.1 (CH_{Ar}), 135.9, 137.1

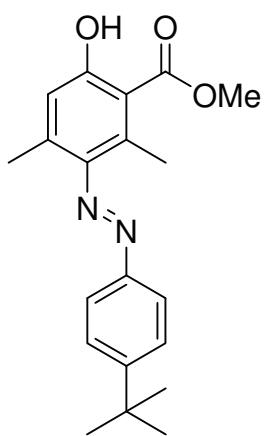
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

($C_{Ar}CH_3$), 145.7, 151.0 ($C_{ArN=N}$), 152.3 (C_{AriPr}), 161.5 (C_{ArOH}), 171.1 ($COOiPr$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3028$ (w), 2961 (m), 1653 (s), 1451 (m), 1236 (s), 1102 (s), 840 (m), 803 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (M^+ , 100), 311 (42), 294 (61), 251 (60), 165 (91), 147 (55). HRMS (EI): Berechnet für $C_{21}H_{26}N_2O_3$ ($[M]^+$) 354.19379, gefunden 354.19379. Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.44): C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. Gefunden: C, 71.00; H, 7.51; N, 7.68.

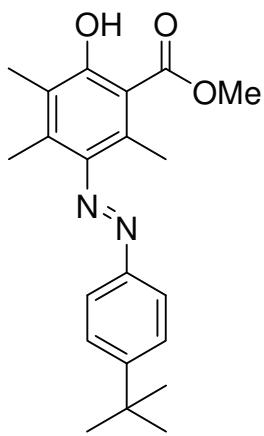


3-(3-Chlorpropyl)-4,6-dimethyl-5-((4-isopropylphenyl)diazenyl)-salicylsäuremethylester **32e** Die Ausgangsmaterialien **29c** (0.319 g, 1.00 mmol), **7f** (0.506 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **32e** als roten Feststoff (0.121 g, 30%); Mp 62-64 °C; R_f 0.61 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, ³J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.97-2.09 (m, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.87-2.93 (m, 2H, ArCH₂), 3.02 (sept, ³J = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.63 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, CH₂Cl), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.39-7.42 (m, 2H, N=NAr), 7.83-7.86 (m, 2H, N=NAr), 11.48 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 15.1, 17.3 (CH₃), 23.7 (CH₂), 23.9 (CH₃), 31.8 (CH₂), 34.2 (CH), 45.1 (CH₂), 52.2 (OCH₃), 110.9 (C_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}) 130.2, 135.5 (C_{Ar}CH₃), 146.7, 150.8 (C_{ArN=N}), 152.7 (C_{ArPr}), 159.5 (C_{Ar}OH), 172.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3027 (w), 2955 (m), 1651 (s), 1437 (s), 1213 (m), 1100 (m), 806 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 404 (M⁺, ³⁷Cl, 27), 402 (M⁺, ³⁵Cl, 81), 255 (90), 219 (56), 120 (100), 119 (83), 91 (81). HRMS (ESI+): Berechnet für C₂₂H₂₈ClN₂O₃ ([M+H]⁺, ³⁵Cl) 403.1783, gefunden 403.1788. Elementaranalyse berechnet für C₂₂H₂₈N₂O₃ (402.91): C, 65.58; H, 6.75; N, 6.95. Gefunden: C, 64.10; H, 6.80; N, 6.57.

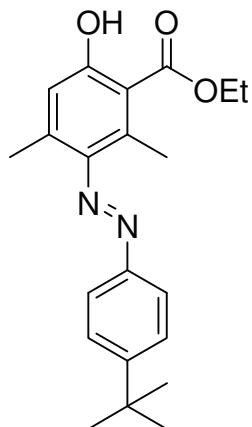


4,6-Dimethyl-5-((4-tertbutylphenyl)diazenyl)-salicylsäuremethylester 33a Die Ausgangsmaterialien **29d** (0.333 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **33a** als roten Feststoff (0.140 g, 41%); Mp 70-72 °C; R_f 0.52 (Heptan/EtOAc 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.93 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.78 (s, 1H, Ar), 7.54-7.58 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.85 (m, 2H, N=NAr), 11.18 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 17.2, 20.3 (CH_3), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.2 (OCH_3), 111.4 (C_{Ar}), 118.2, 122.2, 126.0 (CH_{Ar}), 136.1, 137.2 (C_{ArCH_3}), 145.7, 150.5 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 154.6 (C_{Ar}), 161.5 (C_{ArOH}), 172.0 (COOCH_3). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 2957 (w), 1666 (s), 1446 (s), 1245 (s), 1078 (m), 839 (m), 807 (m). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log\epsilon$) = 230 (4.20), 335 (4.15), 453 (2.98). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (M^+ , 100), 179 (79), 163 (40), 147 (40), 134 (86). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$) 340.17814, gefunden 340.178405. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (340.42): C, 70.56; H, 7.11; N, 8.23. Gefunden: C, 69.29; H, 7.13; N, 7.85.

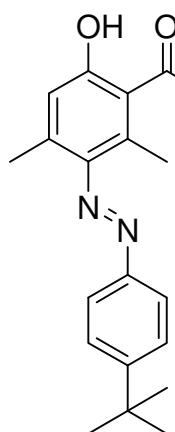


3,4,6-Trimethyl-5-((4-tertbutylphenyl)diazenyl)-salicylsäuremethylester 33b Die Ausgangsmaterialien **29d** (0.333 g, 1.00 mmol), **7c** (0.412 g, 1.50 mmol) und TiCl_4 (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **33b** als roten Feststoff (0.106 g, 30%); Mp 137-139 °C; R_f 0.59 (Heptan/EtOAc 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.56-7.59 (m, 2H, N=NAr), 7.83-7.87 (m, 2H, N=NAr), 11.49 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 15.7, 17.3 (CH_3), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.2 (OCH_3), 110.6 (C_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 130.0, 135.7 (C_{ArCH_3}), 146.5, 150.3 ($\text{C}_{\text{ArN=N}}$), 154.8 (C_{Ar}), 159.6 (C_{ArOH}), 172.7 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3052 (w), 2966 (m), 1651 (s), 1435 (m), 1260 (s), 1102 (s), 805 (s). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 355.20162, gefunden 355.20203. Elementaranalyse

berechnet für $C_{21}H_{27}N_2O_3$ (354.44): C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. Gefunden: C, 71.44; H, 7.41; N, 7.58.



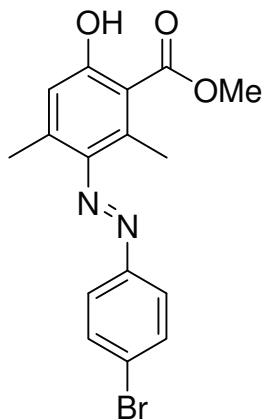
4,6-Dimethyl-5-((4-tertbutylphenyl)diazenyl)-salicylsäure-ethylester 33c Die Ausgangsmaterialien **29d** (0.333 g, 1.00 mmol), **7b** (0.412 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **33c** als roten Feststoff (0.130 g, 37%); Mp 62-64 °C; R_f 0.56 (Heptan/EtOAc 3:1).
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.44 (t, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 4.46 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.54-7.58 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.85 (m, 2H, N=NAr), 11.28 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2, 17.4, 20.3, 31.3 (CH_3), 35.0 (C_{tBu}), 61.7 (CH_2), 111.5 (C_{Ar}), 118.1, 122.2, 126.0 (CH_{Ar}), 136.1, 137.2 ($C_{Ar}CH_3$), 145.7, 150.5 ($C_{ArN=N}$), 154.6 (C_{Ar}), 161.6 (C_{ArOH}), 171.6 ($COOCH_2CH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2953 (w), 1651 (s), 1473 (m), 1242 (s), 1084 (m), 806 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (M^+ , 100), 308 (37), 251 (41), 193 (77), 147 (43). HRMS (EI): Berechnet für $C_{21}H_{26}N_2O_3$ ($[M]^+$) 354.19379, gefunden 354.193642. Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.44): C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. Gefunden: C, 71.25; H, 7.64; N, 7.80.



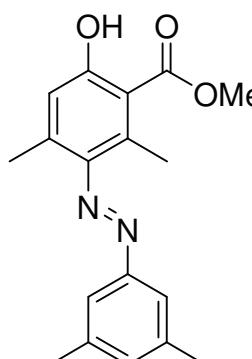
4,6-Dimethyl-5-((4-tertbutylphenyl)diazenyl)-salicylsäure-isopropylester 33d Die Ausgangsmaterialien **29d** (0.333 g, 1.00 mmol), **7j** (0.433 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **33d** als roten Feststoff (0.114 g, 31%); Mp 97 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 3:1).
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.42 (d, 3J = 6.3 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 5.28-5.43 (sept, 3J = 6.3 Hz, 1H, CH), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.54-7.57 (m, 2H, N=NAr), 7.81-7.84 (m, 2H, N=NAr), 11.30 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.5, 20.2, 21.9, 31.3 (CH_3), 35.0 (C_{tBu}), 69.9 (CH_{iPr}), 111.9 (C_{Ar}), 118.1, 122.2, 126.0 (CH_{Ar}), 135.9, 137.1 ($C_{Ar}CH_3$), 145.7, 150.6 ($C_{ArN=N}$), 154.5 (C_{Ar}), 161.5 (C_{ArOH}), 171.1 ($COO{i}Pr$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 2964 (m), 1660 (s),

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1460 (m), 1213 (m), 1099 (s), 800 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 368 (M^+ , 100), 308 (37), 251 (31), 165 (89), 147 (39). HRMS (EI): Berechnet für $C_{22}H_{28}N_2O_3$ ($[M]^+$) 368.20944, gefunden 368.20992. Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368.47): C, 71.71; H, 7.66; N, 7.60. Gefunden: C, 71.82; H, 7.82; N, 7.02.



5-((4-Bromophenyl)diazenyl)-4,6-dimethyl-salicylsäure-methylester 34 Die Ausgangsmaterialien **29e** (0.355 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **34** als roten Feststoff (0.073 g, 20%); Mp 111-113 °C; R_f 0.55 (Heptan/EtOAc 3:1).
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.62 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.79 (s, 1H, Ar), 7.63-7.67 (m, 2H, N=NAr), 7.71-7.75 (m, 2H, N=NAr), 11.24 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.4, 20.9 (CH_3), 52.3 (OCH_3), 111.6 (C_{Ar}), 118.5, 123.9 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 137.5, 137.7 ($C_{Ar}CH_3$), 145.0, 151.4 ($C_{ArN=N}$), 162.0 (C_{ArOH}), 172.0 ($COOCH_3$). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 2959 (w), 1663 (s), 1442 (s), 1235 (m), 1083 (m), 834 (s), 806 (m). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} (log ϵ) = 231 (4.12), 341 (4.11), 461 (3.15). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 364 (M^+ , ^{81}Br , 26), 362 (M^+ , ^{79}Br , 27), 173 (100), 112 (76). HRMS (EI): Berechnet für $C_{16}H_{15}BrN_2O_3$ ($[M]^+$, ^{79}Br) 362.02606, gefunden 362.02605. Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{15}BrN_2O_3$ (363.21): C, 52.91; H, 4.16; N, 7.71. Gefunden: C, 52.16; H, 4.17; N, 7.42.

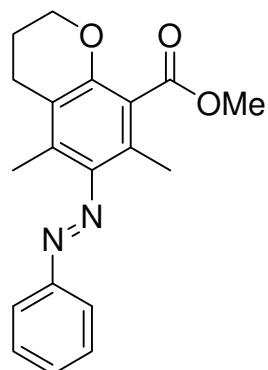


4,6-Dimethyl-5-((3,5-dimethylphenyl)diazenyl)-salicylsäure-methylester 35 Die Ausgangsmaterialien **29f** (0.305 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **35** als roten Feststoff (0.097 g, 31%); Mp 140-143 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 3:1).
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 6H, CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (s, 1H, Ar), 7.15 (s, 1H, N=NAr), 7.48 (s, 2H, N=NAr), 11.19 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.3, 20.3, 21.3 (CH_3), 52.3 (OCH_3), 111.4 (C_{Ar}), 114.1, 118.2, 120.2, 132.6 (CH_{Ar}), 136.2, 137.2, 138.8 ($C_{Ar}CH_3$), 145.7, 152.8 ($C_{ArN=N}$), 161.6 (C_{ArOH}), 172.1 ($COOCH_3$).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3003$ (w), 2954 (w), 1647 (s), 1444 (s), 1243 (m), 805 (m), 683 (s). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 232 (4.26), 335 (4.19), 457 (2.91). HRMS (ESI+): Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 335.13661, gefunden 335.13728. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312.36): C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97. Gefunden: C, 69.50; H, 6.74; N, 9.11.

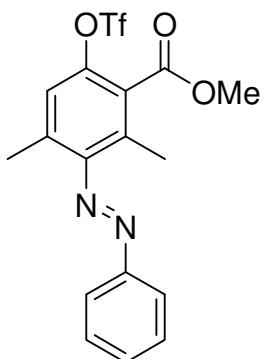
2.3.3 FOLGEREAKTIONEN

Das Chroman **37** wurde nach AAV **5** hergestellt.



5,7-Dimethyl-6-phenyldiazenyl-chroman-8-carboxylsäure-methylester 37 Die Ausgangsmaterialien **30h** (0.100 g, 0.28 mmol), TBAI (0.222 g, 0.42 mmol NaH) und NaH (60%, 0.017 g, 0.416 mmol) in DMF (4.0 mL) ergaben **37** als roten Feststoff (0.068 g, 76%); Mp 124-125 °C; R_f 0.17 (Heptan/EtOAc 3:1).
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.04\text{-}2.11$ (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.71 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, $(\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2)$, 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.18-4.21 (t, 2H, OCH_2), 7.50 (m, 3H, ($\text{N}=\text{NAr}$), 7.85-7.88 (m, 2H, $\text{N}=\text{NAr}$). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$, 15.9 (CH_3), 22.0, 22.6 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 66.3 (OCH_2), 119.9 (C_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 122.5, 126.5 (C_{Ar}), 129.0, 130.8 (CH_{Ar}), 133.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 145.1, 151.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{N}=\text{N}$), 152.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 168.9 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3061$ (w), 2935 (w), 1728 (s), 1568 (m), 1436 (m), 1275 (s), 1117 (m), 690 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 324 (M^+ , 100), 309 (32), 293 (20), 219 (97), 191 (24), 77 (35). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$) 324.14684, gefunden 324.14641. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (324.37): C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64. Gefunden: C, 69.95; H, 6.31; N, 8.52.

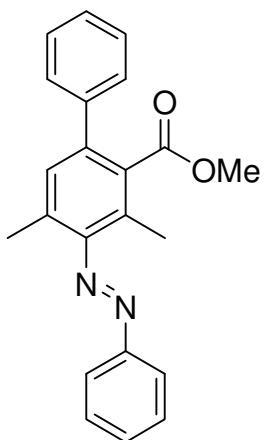
Arbeitsvorschrift zur Synthese des Triflats 38: Eine Lösung von **30a** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (6 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C mit Pyridin (1.2 Äquivalente) versetzt. Nach 15-minütigem Rühren wurde bei -78 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.2 Äquivalente) zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach langsamem Erwärmen auf 0 °C wurde weitere 4 h gerührt. Es folgte eine unmittelbare säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (CH₂Cl₂).



4,6-Dimethyl-5-phenyldiazenyl-6-trifluormethansulfonyloxybenzoic acid methyl ester 38 Die Ausgangsmaterialien **30a** (0.139 g, 0.49 mmol), Pyridin (0.047 g, 0.59 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.166 g, 0.59 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) ergaben **38** als rotes Öl (0.200 g, 98%); *R*_f 0.62 (Heptan/EtOAc 1:1).

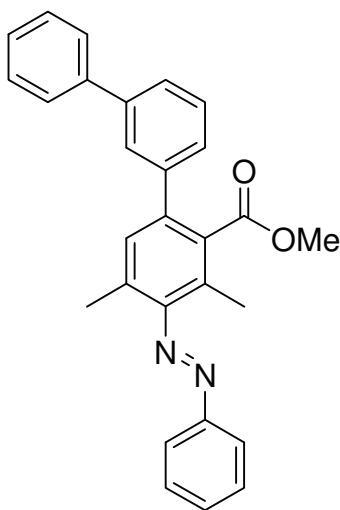
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.11 (s, 1H, Ar), 7.55-7.57 (m, 3H, N=NAr), 7.89-7.93 (m, 2H, N=NAr). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 15.6, 19.0 (CH₃), 52.7 (OCH₃), 118.5 (q, ¹J_{C,F} = 320.3 Hz, CF₃), 126.3 (C_{Ar}), 121.7, 122.8, 129.3 (CH_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}CH₃), 132.1 (CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}CH₃), 144.8, 151.7 (C_{Ar}N=N), 162.3 (C_{Ar}OTf), 165.2 (COOCH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -73.7 (CF₃).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Aryle 39, 40 (AAV 8): Das Triflat **38** wurde in 1,4-Dioxan/Toluol 1:1 (6.0 mL/mmol) gelöst und mit der Boronsäure (1.3 Äquivalente), K₃PO₄ (4.0 Äquivalente) und Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) bei 110 °C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 5 mL H₂O versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei mal mit 10 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 20:1).



4,6-Dimethyl-5-phenyldiazenyl-2-phenyl-benzoic acid methyl ester (39) Die Ausgangsmaterialien **38** (0.100 g, 0.24 mmol), Phenylboronsäure (0.038 g, 0.31 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.009 g, 0.007 mmol) und K_3PO_4 (0.212 g, 1.00 mmol) in Dioxan/Toluol 1:1 (1.5 mL) ergaben **39** als rotes Öl (0.051 g, 61%); R_f 0.63 (Heptan/EtOAc 1:1).

MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 334 (M^+ , 100), 239 (96), 209 (29), 77 (28). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 334.15193, gefunden 334.15225. Die Ausbeute wurde mit GC/MS ermittelt.

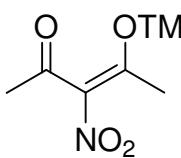


4,6-Dimethyl-5-phenyldiazenyl-2-(3-biphenyl)-benzoic acid methyl ester (40) Die Ausgangsmaterialien **38** (0.100 g, 0.24 mmol), 3-Biphenylboronsäure (0.062 g, 0.31 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.009 g, 0.007 mmol) und K_3PO_4 (0.212 g, 1.00 mmol) in Dioxan/Toluol 1:1 (1.5 mL) ergaben **40** als rotes Öl (0.031 g, 30%); R_f 0.77 (Heptan/EtOAc 1:1). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 420 (M^+ , 100), 405 (28), 315 (93), 283 (29), 77 (23). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 420.18323, gefunden 420.18370. Die Ausbeute wurde mit GC/MS ermittelt.

2.4 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER NITROPHENOLE

2.4.1 EDUKTSYNTHESE

Arbeitsvorschrift zur Synthese der monosylierten Verbindung 49: 48 (1.0 Äquivalente) wurde in Pentan (2 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre mit Triethylamin (1.3 Äquivalente) umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren wurde tropfenweise Trimethylsilylchlorid (1.5 Äquivalente) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, unter Argonatmosphäre filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

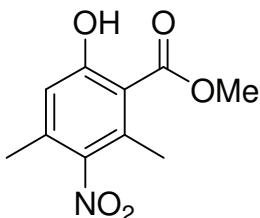


3-Nitro-4-(trimethylsilyloxy)-pent-3-en-2-on **49** Die Ausgangsmaterialien **48** (4.353 g, 30.0 mmol), NEt_3 (3.946 g, 39.0 mmol) und Me_3SiCl (4.889 g, 45.0 mmol) in Pentan (60 mL) ergaben **49** als gelbes Öl (6.453 g, 99%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.31 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.39 (s, 3H, SiCH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125.5 MHz, CDCl_3): δ = 0.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.5, 27.4 (CH_3), 141.1 (CNO_2), 163.4 (COTMS), 189.2 (COCH_3).

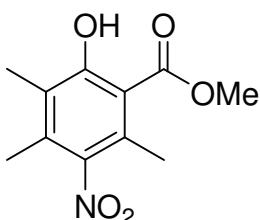
2.4.2 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER NITROPHENOLE

Die Synthese der Nitrophenole **50** erfolgte nach AAV 7.



4,6-Dimethyl-5-nitro-salicylsäuremethylester **50a** Die Ausgangsmaterialien **49** (0.652 g, 3.00 mmol), **7a** (1.172 g, 4.50 mmol) und TiCl_4 (0.28 mL, 3.30 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **50a** als leicht gelben Feststoff (0.304 g, 45%); Mp 93-94 °C; R_f 0.53 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.76 (s, 1H, Ar), 11.39 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (74.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.5, 17.9 (CH_3), 52.7 (OCH_3), 110.6 (C_{Ar}), 117.8 (CH_{Ar}), 132.6, 136.5 (C_{Ar}), 146.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 162.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OH}$), 171.0 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3011 (w), 2958 (w), 1662 (s), 1519 (s), 1439 (s), 1358 (s), 1231 (s), 729 (s). UV-VIS (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 245 (3.92), 310 (3.59), 352 (2.81) MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 225 (M^+ , 48), 193 (100), 176 (63), 94 (21). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ ($[\text{M}]^+$) 225.06317, gefunden 225.06323. Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (225.20): C, 53.33; H, 4.92; N, 6.22. Gefunden: C, 53.50; H, 5.10; N, 5.61.

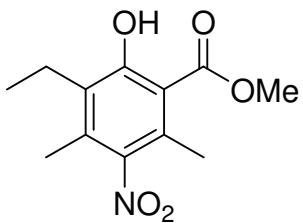


3,4,6-Trimethyl-5-nitro-salicylsäuremethylester **50b** Die Ausgangsmaterialien **49** (0.652 g, 3.00 mmol), **7c** (1.235 g, 4.50 mmol) und TiCl_4 (0.28 mL, 3.30 mmol) gelöst in CH_2Cl_2

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

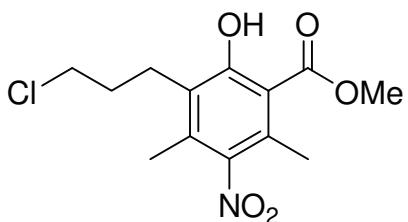
(5 mL) ergaben **50b** als leicht gelben Feststoff (0.290 g, 41%); Mp 84-86 °C; R_f 0.58 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 11.76 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.9, 15.3, 17.3 (CH_3), 52.7 (OCH_3), 109.7, 124.7, 128.5, 134.1 (C_{Ar}), 147.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 160.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OH}$), 171.7 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2954 (w), 1655 (s), 1520 (s), 1360 (s), 1253 (s), 1204 (m), 671 (s). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 239 (M^+ , 46), 207 (100), 190 (36), 179 (45). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ ($[\text{M}]^+$) 239.07882, gefunden 239.07848.



3-Ethyl-4,6-dimethyl-5-nitro-salicylsäuremethylester 50c Die Ausgangsmaterialien **49** (0.652 g, 3.00 mmol), **7e** (1.298 g, 4.50 mmol) und TiCl_4 (0.28 mL, 3.30 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **50c** als leicht gelben Feststoff (0.315 g, 42%); Mp 63-64 °C; R_f 0.60 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.72 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 11.72 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 12.9, 14.4, 17.3 (CH_3), 19.7 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 110.0, 128.6, 130.6, 133.4 (C_{Ar}), 147.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 160.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OH}$), 171.7 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2963 (w), 1661 (s), 1524 (s), 1360 (s), 1266 (m), 1237 (s), 1201 (m), 665 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 253 (M^+ , 43), 221 (46), 193 (100). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ ($[\text{M}]^+$) 253.09447, gefunden 253.09428.

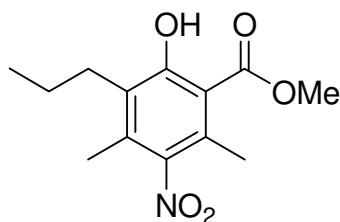


3-(3-Chlorpropyl)-4,6-dimethyl-5-nitro-salicylsäuremethylester 50d Die Ausgangsmaterialien **49** (0.652 g, 3.00 mmol), **7f** (1.517 g, 4.50 mmol) und TiCl_4 (0.28 mL, 3.30 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (6 mL) ergaben **50d** als leicht gelben Feststoff (0.272 g, 30%); Mp 96-97 °C; R_f 0.53 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.93-2.03 (m, 2H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.83-2.88 (m, 2H, CH_2Ar), 3.60 (t, 3J = 6.4 Hz, 2H, CH_2Cl), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 11.80 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.6, 17.3 (CH_3), 24.0, 31.3, 44.8 (CH_2), 52.8 (OCH_3), 110.1, 127.5, 129.3, 133.0 (C_{Ar}), 147.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 161.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OH}$),

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

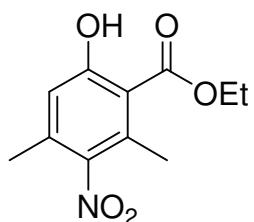
171.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2998 (w), 2964 (w), 1658 (s), 1526 (s), 1364 (s), 1248 (s), 1204 (m), 812 (m), 667 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (M⁺, ³⁷Cl, 7), 301 (M⁺, ³⁵Cl, 19), 234 (100), 207 (15). HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₆ClNO₅ ([M]⁺, ³⁵Cl) 301.07115, gefunden 301.07095. Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₆ClNO₅ (301.72): C, 51.75; H, 5.34; N, 4.64. Gefunden: C, 51.57; H, 5.53; N, 4.09.



4,6-Dimethyl-5-nitro-3-propyl-salicylsäuremethylester 50e

Die Ausgangsmaterialien **49** (0.652 g, 3.00 mmol), **7h** (1.362 g, 4.50 mmol) und TiCl₄ (0.28 mL, 3.30 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (6 mL) ergaben **50e** als leicht gelben Feststoff (0.275 g, 34%); Mp 71-72 °C; *R_f* 0.60 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.51 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.63-2.68 (m, 2H, CH₂Ar), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 11.72 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 14.5, 17.2 (CH₃), 21.9, 28.3 (CH₂), 52.6 (OCH₃), 109.8, 128.6, 129.2, 133.6 (C_{Ar}), 147.4 (C_{Ar}NO₂), 161.0 (C_{Ar}OH), 171.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3014 (w), 2959 (m), 1663 (s), 1524 (s), 1369 (s), 1257 (s), 1203 (m), 819 (s), 669 (s). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 267 (M⁺, 41), 235 (22), 220 (30), 207 (100), 206 (30), 189 (16). HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₇NO₅ ([M]⁺) 267.11012, gefunden 267.11079. Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₇NO₅ (267.28): C, 58.42; H, 6.41; N, 5.24. Gefunden: C, 58.46; H, 6.72; N, 4.81.



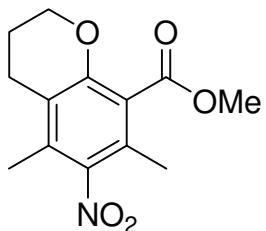
4,6-Dimethyl-5-nitro-salicylsäureethylester 50f Die Ausgangsmaterialien **49** (0.652 g, 3.00 mmol), **7b** (1.235 g, 4.50 mmol) und TiCl₄ (0.28 mL, 3.30 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (6 mL), ergaben **50f** als leicht gelben Feststoff (0.309 g, 43%); Mp 94-96 °C; *R_f* 0.55 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 4.46 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.75 (s, 1H, Ar), 11.47 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.6, 17.1, 17.5 (CH₃), 61.9 (OCH₂), 110.4 (C_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 132.2, 135.9 (C_{Ar}), 146.4 (C_{Ar}NO₂), 162.4 (C_{Ar}OH), 170.1 (COOCH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 2951 (w), 1659 (s), 1523 (s), 1368 (s), 1233 (m), 1209 (s),

1010 (m), 658 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 239 (M^+ , 40), 193 (100), 176 (79), 94 (22). HRMS (EI): Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_5$ ($[M]^+$) 239.07882, gefunden 239.07902. Elementaranalyse berechnet für $C_{11}H_{13}NO_5$ (239.22): C, 55.23; H, 5.48; N, 5.86. Gefunden: C, 55.12; H, 5.86; N, 5.13.

2.4.3 FOLGEREAKTION

Verbindung **51** wurde nach AAV **5** hergestellt.



5,7-Dimethyl-6-nitro-chroman-8-carboxylsäuremethylester 51

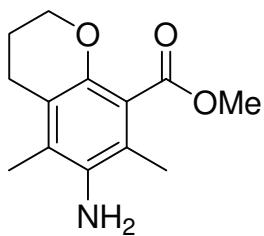
Die Ausgangsmaterialien **50d** (0.061 g, 0.20 mmol), TBAI (0.149 g, 0.40 mmol) und NaH (60%, 0.010 g, 0.26 mmol) gelöst in DMF (3.0 mL) ergaben **51** als leicht gelben Feststoff (0.047 g, 88%); Mp 116-117 °C; R_f 0.23 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.02-2.15 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.65 (t, 3J = 6.6 Hz, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.17-4.20 (m, 2H, OCH_2). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.0, 14.6 (CH_3), 21.5, 22.7 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 66.4 (OCH_2), 120.2, 122.1, 125.6, 130.4 (C_{Ar}), 146.1 ($C_{Ar}NO_2$), 152.5 ($C_{Ar}O$), 167.3 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 1727 (s), 1519 (m), 1269 (s), 1166 (m), 1107 (m), 851 (m), 681 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 265 (M^+ , 100), 234 (80), 216 (97), 188 (37), 161 (84). HRMS (EI): Berechnet für $C_{13}H_{15}NO_5$ ($[M]^+$) 265.09447, gefunden 265.09467. Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{15}NO_5$ (265.26): C, 58.86; H, 5.70; N, 5.28. Gefunden: C, 57.98; H, 6.04; N, 4.63.

2.5 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER AMINOPHENOLE

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrierung der Nitrogruppen (AAV 9): Pd-Aktivkohle (10 Gew.-% Pd, 10 mol%) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **50** oder **51** in Methanol oder Ethanol (20 mL/mmol) unter Argonatmosphäre gegeben. Der Kolben wurde drei mal evakuiert und mit Wasserstoff gespült. Die Reaktionsmischung wurde 48 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, über Kieselgur filtriert und mit CH_2Cl_2

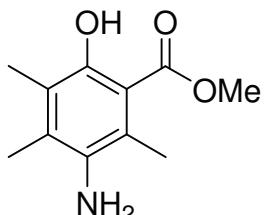
gewaschen (300 mL). Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc = 10:1 → 5:1).



6-Amino-5,7-dimethyl-chroman-8-carboxylsäuremethylester 53

Die Ausgangsmaterialien **51** (0.027 g, 0.10 mmol) und Pd/C (versetzt mit 50% H_2O , 0.020 g, 0.001 mmol Pd) in MeOH (4 mL) ergaben **53** als leicht braunen Feststoff (0.018 g, 78%); R_f 0.07 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.99-2.02 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.65 (t, 3J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 3.17 (s, 2H, NH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.05-4.08 (m, 2H, OCH_2). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 12.3, 14.1 (CH_3), 22.1, 22.7 (CH_2), 51.7 (OCH_3), 65.3 (OCH_2), 117.3, 118.8, 120.9, 122.1 (C_{Ar}), 135.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NH}_2$), 144.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 169.1 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3426 (w), 3350 (w), 2925 (m), 1720 (s), 1438 (m), 1274 (s), 1205 (s), 1091 (m), 697 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 235 (M^+ , 100), 204 (25), 175 (36). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($[\text{M}]^+$) 235.12029, gefunden 235.12012.

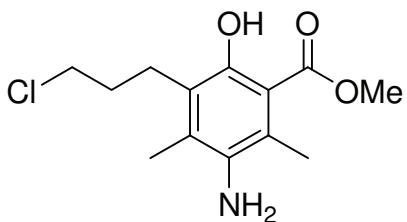


5-Amino-3,4,6-trimethyl-salicylsäuremethylester 52a Die

Ausgangsmaterialien **50b** (0.130 g, 0.54 mmol) und Pd/C (0.058 g, 0.054 mmol Pd) in MeOH (8 mL + 1 Tropfen H_2O) ergaben **52a** als leicht braunen Feststoff (0.089 g, 79%); Mp 103-104 °C; R_f 0.09 (Heptan/EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.42 (s, 2H, NH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 10.44 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 12.1, 14.4, 16.0 (CH_3), 52.0 (OCH_3), 110.7, 119.5, 122.5, 129.6 (C_{Ar}), 135.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NH}_2$), 152.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OH}$), 172.4 (COOCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3466 (w), 3390 (w), 2918 (w), 1633 (s), 1437 (m), 1221 (s), 1012 (m), 799 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 209 (M^+ , 47), 177 (100), 149 (27), 121 (36), 120 (37). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ($[\text{M}]^+$) 209.10464, gefunden 209.10473.

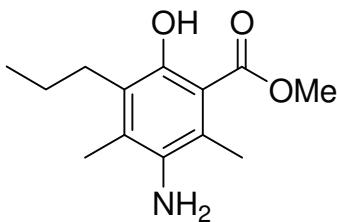
IV. EXPERIMENTELLER TEIL



5-Amino-3-(3-chlorpropyl)-4,6-dimethyl-salicylsäuremethylester **52b** Die Ausgangsmaterialien **50d** (0.078 g, 0.26 mmol) und Pd/C (versetzt mit 50% H₂O, 0.060 g, 0.026 mmol Pd) in MeOH (6 mL) ergaben **52b** als leicht gelb-braunen Feststoff (0.041 g, 58%); Mp 78-79 °C;

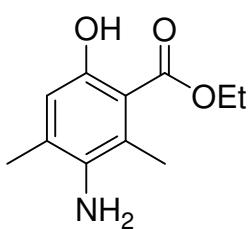
*R*_f 0.16 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.93-2.03 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.84-2.89 (m, 2H, CH₂Ar), 3.38 (s, 2H, NH₂), 3.59 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, CH₂Cl), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 10.43 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (72.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 16.1 (CH₃), 24.0, 32.3, 45.2 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 111.0, 120.3, 125.5, 129.3 (C_{Ar}), 135.7 (C_{ArNH₂}), 152.7 (C_{ArOH}), 172.3 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3453 (w), 3378 (w), 2954 (w), 1626 (s), 1435 (s), 1328 (m), 1212 (s), 1025 (m), 799 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 273 (M⁺, ³⁷Cl, 11), 271 (M⁺, ³⁵Cl, 34), 239 (62), 204 (100), 176 (20), 148 (28). HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₈ClNO₃ ([M]⁺) 271.09697, gefunden 271.09685.

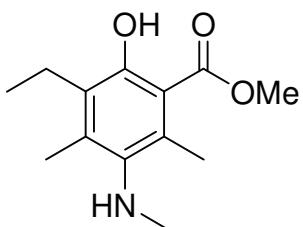


5-Amino-4,6-dimethyl-3-propyl-salicylsäuremethylester **52c** Die Ausgangsmaterialien **50e** (0.150 g, 0.56 mmol) und Pd/C (versetzt mit 50% H₂O, 0.120 g, 0.056 mmol Pd) in MeOH (10 mL) ergaben **52c** als leicht gelben Feststoff (0.100 g, 75%); Mp 87-88 °C; *R*_f 0.20 (Heptan/EtOAc 1:1).

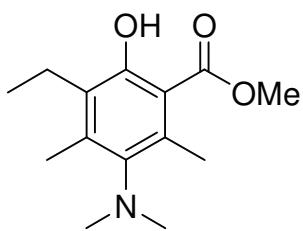
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.51 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.66-2.71 (m, 2H, CH₂Ar), 3.52 (s, 2H, NH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 10.37 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 14.3, 16.1 (CH₃), 22.7, 28.5 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 110.9, 119.7, 127.3, 129.3 (C_{Ar}), 135.6 (C_{ArNH₂}), 152.7 (C_{ArOH}), 172.4 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3457 (w), 3383 (w), 2956 (m), 1628 (s), 1434 (s), 1326 (m), 1210 (s), 1101 (m), 799 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 237 (M⁺, 41), 205 (100), 190 (25), 176 (27), 148 (38). HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₉NO₃ ([M]⁺) 237.13594, gefunden 237.13621.



5-Amino-4,6-dimethyl-salicylsäureethylester 52d Die Ausgangsmaterialien **50f** (0.040 g, 0.17 mmol) und Pd/C (versetzt mit 50% H₂O, 0.040 g, 0.017 mmol Pd) in EtOH (5 mL) ergaben **52d** als braunen Feststoff (0.025 g, 72%); *R*_f 0.09 (Heptan/EtOAc 1:1).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.29 (s, 2H, NH₂), 4.41 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.65 (s, 1H, Ar), 10.11 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 15.9, 18.5 (CH₃), 61.3 (OCH₂), 111.6 (C_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 122.5, 130.1 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}NH₂), 154.3 (C_{Ar}OH), 171.3 (COOCH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3425 (w), 3349 (w), 2928 (w), 1719 (s), 1438 (m), 1275 (s), 1205 (s), 1117 (m), 696 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 209 (M⁺, 37), 163 (100), 135 (22), 107 (33). HRMS (EI): Berechnet für C₁₁H₁₅NO₃ ([M]⁺) 209.10464, gefunden 209.10463.



3-Ethyl-4,6-dimethyl-5-(N-methylamino)-salicylsäuremethylester 54 Die Ausgangsmaterialien **50c** (0.222 g, 0.88 mmol) und Pd/C (0.093 g, 0.088 mmol Pd) in MeOH (17 mL + 1 Tropfen H₂O) ergaben **54** als braunes Öl (0.099 g, 50%); *R*_f 0.12 (Heptan/EtOAc 1:1).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, NCH₃), 2.72 (q, ³J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 10.91 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.3, 14.2, 17.0 (CH₃), 20.0 (CH₂), 36.2 (NCH₃), 52.0 (OCH₃), 111.0, 129.1, 130.2, 137.8 (C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}NH), 156.0 (C_{Ar}OH), 172.6 (COOCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3392 (w), 2952 (m), 1652 (s), 1436 (s), 1312 (m), 1204 (s), 1103 (m), 805 (m). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 237 (M⁺, 50), 205 (100), 177 (24), 162 (54), 134 (36). HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₉NO₃ ([M]⁺) 237.13594, gefunden 237.13599.



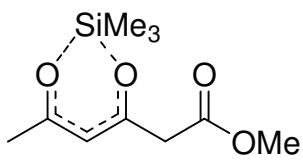
3-Ethyl-4,6-dimethyl-5-(N,N-dimethylamino)-salicylsäuremethylester 55 Die Ausgangsmaterialien **50c** (0.222 g, 0.88 mmol) und Pd/C (0.093 g, 0.088 mmol Pd) in MeOH (17 mL + 1 Tropfen H₂O) ergaben **54** als farbloses Öl (0.082 g, 37%); *R*_f 0.65 (Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.69 (q, ³J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.79 (s, 6H, N(CH₃)₂) 3.94 (s, 3H, OCH₃), 11.10 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 13.2, 15.1, 17.8 (CH₃), 20.0 (CH₂), 42.7 (N(CH₃)₂), 51.9 (OCH₃), 110.7, 129.0, 137.0, 142.4, 144.1 (C_{Ar}), 157.2 (C_{Ar}OH), 172.7 (COOCH₃). MS (GC, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (13), 251 (M⁺, 80), 219 (90), 191 (26), 176 (100). HRMS (EI): Berechnet für C₁₄H₂₁NO₃ ([M]⁺) 251.15160, gefunden 251.15225.

2.6 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER HOMOPHTHALSÄURE-ESTER

2.6.1 EDUKTSYNTHESE

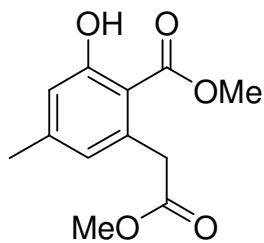
Arbeitsvorschrift zur Synthese der monosylierten Verbindung 60: **59** (1.0 Äquivalente) wurde in Pentan (2 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre mit Triethylamin (1.3 Äquivalente) umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren wurde tropfenweise Trimethylsilylchlorid (1.5 Äquivalente) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, unter Argonatmosphäre filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



60 Die Ausgangsmaterialien **59** (2.372 g, 15.0 mmol), Triethylamin (1.973 g, 19.5 mmol) und Me₃SiCl (2.444 g, 22.5 mmol) in Pentan (30 mL) ergaben **60** als orange-rotes Öl (2.67 g, 77 %). Die Signale im ¹H-NMR konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Die Angabe erfolgt ohne Integration. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.28, 0.28, 0.29 (s, Si(CH₃)₃), 2.14, 2.28, 2.20 (s, CH₃), 3.34, 3.39 (s), 3.65, 3.72, 3.74 (s, OCH₃), 5.25 (s).

2.6.2 SYNTHESE FUNKTIONALISIERTER HOMOPHTHALSÄUREESTER

Die Synthese der Verbindungen **56** und **61-63** erfolgte nach AAV 7.

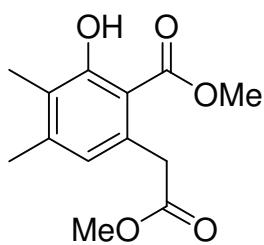


6-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-4-methyl-salicylsäuremethylester **56**

Die Ausgangsmaterialien **60** (0.230 g, 1.00 mmol), **7a** (0.391 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **56** als farblosen Feststoff (0.164 g, 45%); Mp 79-81 °C; R_f 0.39 (Heptan/EtOAc 1:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 3H, CH_2COOCH_3), 3.84 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.77 (s, 1H, H-3), 11.22 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5 (CH_3), 42.5 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 109.4 (C-1), 117.7, 125.3 (CH_{Ar}), 136.0 (C-6), 145.7 (C-4), 163.1 ($C_{Ar}OH$), 171.0 (CH_2COOCH_3), 172.0 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3100 (w), 2951 (w), 1737 (s), 1657 (s), 1437 (s), 1164 (m), 733 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 238 (M^+ , 42), 206 (M^+ , 52), 178 (86), 174 (43), 163 (100), 119 (42). HRMS (EI): Berechnet für $C_{12}H_{14}O_5$ ($[M]^+$) 238.08358, gefunden 238.08419. Elementaranalyse berechnet für $C_{12}H_{14}O_5$ (238.24): C, 60.50; H, 5.92. Gefunden: C, 51.13; H, 5.96.



6-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-3,4-dimethyl-salicylsäuremethylester **61a**

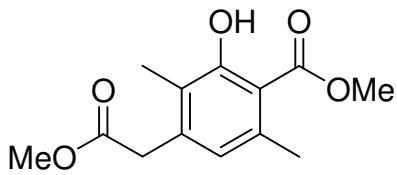
61a Die Ausgangsmaterialien **60** (0.230 g, 1.00 mmol), **7c** (0.433 g, 1.50 mmol) und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben **61a** und **61b** als farblose Feststoffe (**61a** 0.051 g, 20%; Mp 100-102 °C; R_f 0.37 (Heptan/EtOAc 1:1)); (**61b** 0.035 g, 10%); R_f 0.43 (Heptan/EtOAc 1:1)).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.16 (s, 3H, C3- CH_3), 2.27 (s, 3H, C4- CH_3), 3.68 (s, 3H, CH_2COOCH_3), 3.81 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.54 (s, 1H, Ar), 11.60 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.5 (C3- CH_3), 20.4 (C4- CH_3), 42.5 (CH_2), 51.8, 51.8 (OCH_3), 109.0 (C-1), 124.6 (C-3), 125.4 (CH_{Ar}), 132.6 (C-6), 143.8 (C-4), 161.2 ($C_{Ar}OH$), 171.6 (CH_2COOCH_3), 172.3 ($COOCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3024 (w), 2943 (w), 1731 (s), 1654 (m), 1429 (m), 1135 (m), 771 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 252 (M^+ , 46), 220 (M^+ , 100), 192 (55), 160 (49), 133 (26). HRMS (EI): Berechnet für $C_{13}H_{16}O_5$ ($[M]^+$)

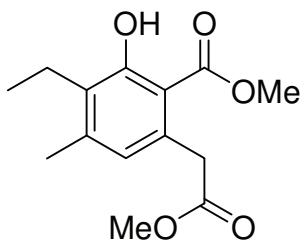
IV. EXPERIMENTELLER TEIL

252.09923, gefunden 252.09970. Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₆O₅ (252.26): C, 61.90; H, 6.39. Gefunden: C, 61.40; H, 6.38.



4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-3,6-dimethyl-salicylsäuremethylester 61b

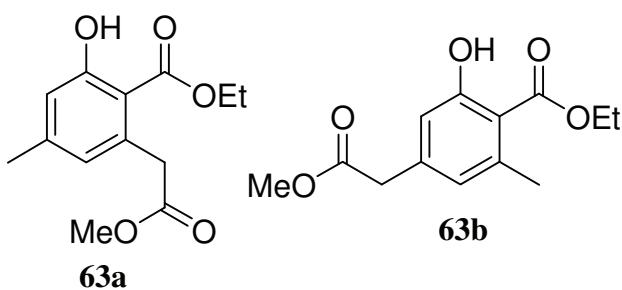
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, C3-CH₃), 2.48 (s, 3H, C6-CH₃), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, CH₂COOCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 6.58 (s, 1H, Ar), 11.70 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 11.5, 23.8 (CH₃), 39.3 (CH₂), 52.0, 52.1 (OCH₃), 110.6 (C-1), 123.2 (C-3), 124.4 (CH_{Ar}), 137.9, 138.8 (C_{Ar}), 161.2 (C_{Ar}OH), 171.2 ((CH₂COOCH₃), 172.5 (COOCH₃).



3-Ethyl-6-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methyl-salicylsäuremethylester 62 Die Ausgangsmaterialien **60** (0.230 g, 1.00 mmol), **7e** (0.433 g, 1.50 mmol) und TiCl₄ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2.5 mL) ergaben **62** als farblosen Feststoff (0.108 g, 41%); Mp 101-103 °C; R_f 0.38

(Heptan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.68 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.68 (s, 3H, CH₂COOCH₃), 3.80 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.52 (s, 1H, Ar), 11.56 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 12.9, 19.4 (CH₃), 19.5 (CH₂CH₃), 42.5 (CH₂), 51.8, 51.8 (OCH₃), 109.2 (C_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 130.5, 132.8, 143.1 (C_{Ar}), 161.1 (C_{Ar}OH), 171.6, 172.3 (COO). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2959 (m), 1739 (s), 1648 (m), 1436 (s), 1168 (m), 759 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 266 (M⁺, 44), 234 (60), 206 (28), 174 (100), 146 (27). HRMS (EI): Berechnet für C₁₄H₁₈O₅ ([M]⁺) 266.11488, gefunden 266.11480.



6-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-4-methylsalicylsäureethylester **63a** und **4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-methylsalicylsäureethylester** **63b** Die Ausgangsmaterialien **60** (0.230 g, 1.00 mmol), **7b** (0.412 g, 1.50 mmol)

und $TiCl_4$ (0.12 mL, 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2.5 mL) ergaben ein Gemisch aus **63a** und **63b** als farblosen Feststoff (0.103 g, 41%; Mp 79-81 °C; R_f 0.41 (Heptan/EtOAc 1:1). Verhältnis **63a** : **63b** = 1 : 3. Das Verhältnis wurde über die Integralflächen bestimmt.

63a: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 2H, CH_2), 4.36 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.54 (s, 1H, Ar), 6.77 (s, 1H, Ar), 11.36 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.9, 21.6 (CH_3), 42.5 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 61.6 (CH_2CH_3), 109.7 (C_{Ar}), 117.7, 125.2 (CH_{Ar}), 136.2, 145.7 (C_{Ar}), 163.2 ($C_{Ar}OH$), 170.8, 172.0 (COO).

63b: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.53 (s, 1H, Ar), 6.77 (s, 1H, Ar), 11.23 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3, 21.6 (CH_3), 42.7 (CH_2), 51.9 (OCH_3), 60.7 (CH_2CH_3), 109.4 (C_{Ar}), 117.6, 125.3 (CH_{Ar}), 136.0, 145.5 (C_{Ar}), 163.1 ($C_{Ar}OH$), 171.1, 171.6 (COO).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3042 (w), 2985 (w), 1735 (s), 1656 (s), 1440 (m), 1163 (m), 738 (m). MS (GC, 70 eV): m/z (%) = 252 (M^+ , 42), 206 (M^+ , 58), 178 (100), 174 (48), 163 (99), 119 (38). HRMS (EI): Berechnet für $C_{13}H_{16}O_5$ ($[M]^+$) 252.09923, gefunden 252.09946. Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{16}O_5$ (252.26): C, 61.90; H, 6.39. Gefunden: C, 62.10; H, 6.32.

V. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264
- [2] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules that changed the world*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2008**
- [3] L. Abromeit, *GEO* **2009**, *3*, 110
- [4] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137
- [5] L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702
- [6] P. Langer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3858
- [7] Review: P. Langer, *Synthesis* **2002**, *4*, 441
- [8] a) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 578; b) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3534
- [9] K. Krägeloh, G. Simchen, *Synthesis* **1981**, 30
- [10] G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830
- [11] Review: H. Feist, P. Langer, *Synthesis* **2007**, *3*, 327
- [12] *RÖMPP Lexikon Naturstoffe*, 10. Auflage (Hrsg.: W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**
- [13] Beyer-Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 24. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2004**
- [14] P. Brownbridge, T.-H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 688
- [15] a) P. Langer, G. Bose, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4165; b) P. Langer, G. Bose, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4033
- [16] W. F. Bruce, H. W. Coover, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 2092
- [17] a) W. Wenner, J. T. Plati, *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 751; b) H. Gault, A. Viout, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 713
- [18] J. Hefner, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4470
- [19] a) W. Cochran, *Acta Crystallogr.* **1953**, *6*, 260; b) M. Sundaralingam, L. H. Jensen, *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 1053
- [20] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441

V. LITERATURVERZEICHNIS

- [21] a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525; b) S. Tsuzuki, *Struct. Bond.* **2005**, *115*, 149; c) S. J. Garden, F. R. da Cunha, J. L. Wardell, J. M. S. Skakle, J. N. Low, C. Glidewell, *Acta Crystallogr.* **2002**, *C58*, o463
- [22] a) S. J. Garden, S. P. Fontes, J. L. Wardell, J. M. S. Skakle, J. N. Low, C. Glidewell, *Acta Crystallogr.* **2002**, *B58*, 701; b) B. R. Kaafarani, B. Wex, A. G. Oliver, J. A. Krause Bauer, D. C. Neckers, *Acta Crystallogr.* **2003**, *E59*, o227
- [23] H. Neumann, D. Strübing, M. Lalk, S. Klaus, S. Hübner, A. Spannenberg, U. Lindequist, M. Beller, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1365
- [24] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1997**
- [25] H. N. ElSohly, A. S. Joshi, A. C. Nimrod, L. A. Walker, A. M. Clark, *Planta Med.* **2001**, *67*, 87
- [26] G. Habermehl, P. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie*, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, **2008**
- [27] A. Ogawa, C. Murakami, S. Kamisuki, I. Kuriyama, H. Yoshida, F. Sugawara, Y. Mizushina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3539
- [28] I. Kock, S. Draeger, B. Schulz, B. Elsässer, T. Kurtán, Á. Kenéz, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, J.-B. Speakman, J. Rheinheimer, K. Krohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *9*, 1427
- [29] J. Ralph, J. Peng, F. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4963
- [30] H. L. Lingen, W. Zhuang, T. Hansen, F. P. J. T. Rutjes, K. A. Joergensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1953
- [31] V. T. H. Nguyen, B. Appel, P. Langer, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7674
- [32] Q. Wang, M. G. Finn, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063
- [33] R. M. Jones, C. Selenski, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6911
- [34] X. L. Zhao, L. Liu, Y.-J. Chen, D. Wang, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1312
- [35] V. T. H. Nguyen, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 815
- [36] H. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**
- [37] Hollemann-Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 101. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **1995**, Anhang V
- [38] D. Cremer, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354
- [39] J. C. A. Boeyens, *J. Cryst. Mol. Struct.* **1978**, *8*, 317

V. LITERATURVERZEICHNIS

- [40] M. Palusiak, A. Pfitzner, M. Zabel, S. J. Grabowski, J. Epszajn, J. A. Kowalska, *Acta Crystallogr.* **2004**, C60, o239
- [41] U. Deichmann, *Flüchten, Mitmachen, Vergessen*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 346
- [42] M. Sainsbury, *Aromatenchemie*, VCH, Weinheim, **1995**
- [43] J. Hefner, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2262
- [44] P. W. Baures, S. A. Peterson, J. W. Kelly, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1389
- [45] a) J. D. Irvine, L. Takahashi, K. Lockhart, J. Cheong, J. W. Tolan, H. E. Selick, J. R. Grove, *J. Pharm. Sci.* **1999**, 88, 28; b) W. Pruzanski, E. Stefanski, P. Vadas, N. S. Ramamurthy, *Biochem. Pharm.* **1997**, 53, 1901; c) S. Hibi, Y. Okamoto, K. Tagami, H. Numata, N. Kobayashi, M. Shinoda, T. Kawahara, M. Murakami, K. Oketani, T. Inoue, H. Shibata, I. Yamatsu, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3062; d) R. Pellicciari, A. Garzon-Aburbeh, B. Natalini, M. Marozzi, C. Clerici, G. Gentili, A. Morelli, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4201; e) J. P. Brown, G. V. McGarraugh, T. M. Parkinson, R. E. Wingard Jr., A. B. Onderdonk, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1300
- [46] a) J. Griffiths, *Chem. Unserer Zeit* **1993**, 27, 21; b) J. A. Delaire, K. Nakatani, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1817
- [47] a) O. Sadovski, A. A. Beharry, F. Zhang, G. A. Woolley, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1512; b) G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5020; c) S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 425
- [48] T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science* **1995**, 268, 1873
- [49] V. Ferri, M. Elbing, G. Pace, M. D. Dickey, M. Zharnikov, P. Samor, M. Mayor, M. A. Rampi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3455
- [50] H. Zollinger, *Color Chemistry*, VCH, Weinheim, **1987**
- [51] O. Krätz, *Chem. Unserer Zeit* **1976**, 10, 42
- [52] C. Reinhardt, A. S. Travis, *Heinrich Caro and the creation of modern chemical industry*, Kluwer Academic Publishers, **2000**
- [53] R. Rys, H. Zollinger, *Farbstoffchemie*, 3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**
- [54] M. Regitz, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 786
- [55] F. Suckfüll, H. Dittmer, *Chimia* **1961**, 15, 137
- [56] T. Zincke, H. Bindewald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 3026
- [57] M. Martynoff, *Bull. Soc. chim. France* **1951**, 214

- [58] P. Froyen, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 2781
- [59] S. Hünig, H. Balli, K. H. Fritsch, H. Herrmann, G. Köbrich, H. Werner, E. Grigat, Friedhelm Müller, H. Nöther, K.-H. Oette, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 215
- [60] F. L. Rose, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3448
- [61] H. G. Garg, C. Prakash, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 435
- [62] H. G. Garg, *J. Indian Chem. Soc.* **1963**, 40, 135
- [63] V. S. Jolly, G. D. Arora, P. Talwar, *J. Indian. Chem. Soc.* **1990**, 67, 1001
- [64] D. R. Gupta, R. K. Arora, *Acta Chim. Hung.* **1985**, 118, 79
- [65] *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 633, 644
- [66] C. J. Brown, *Acta Crystallogr.* **1966**, 21, 146
- [67] a) H. Rau, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 248; b) I. M. Issa, R. M. Issa, M. R. Mahmoud, Y. M. Temerik, *Z. Phys. Chem.* **1973**, 253, 289; c) M. R. Mahmoud, S. A. Ibrahim, M. A. Hamed, *Spectrochim. Acta* **1983**, 8, 729
- [68] C. Li, S. Taneda, A.K. Suzuki, C. Furuta, G. Watanabe, K. Taya, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 543, 194
- [69] C. Furuta, S. Noda, C. Li, A.K. Suzuki, S. Taneda, G. Watanabe, K. Taya, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2008**, 229, 109
- [70] Y. Mori, K. Kamata, N. Toda, H. Hayashi, K. Seki, S. Taneda, S. Yoshino, A. Sakushima, M. Sakata, A.K. Suzuki, *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, 26, 394
- [71] a) C. Furuta, C. Li, S. Taneda, A. Suzuki, K. Kamata, G. Watanabe, K. Taya, *Endocrine* **2005**, 27, 33; b) C. Furuta, A.K. Suzuki, S. Taneda, K. Kamata, H. Hayashi, Y. Mori, C. Li, G. Watanabe, K. Taya, *Biol. Reprod.* **2007**, 70, 1527
- [72] L. Delaude, P. Laszlo, K. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 607
- [73] M. M. V. Ramana, S. S. Malik, J. A. Parihar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8681
- [74] R. Rajagopal, K. V. Srinivasan, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 961
- [75] M. Iguchi, A. Nishiyama, H. Eto, S. Yamamura, *Chem. Lett.* **1980**, 1323;
- [76] T. Brose, F. Holzscheiter, G. Mattersteig, W. Pritzkow, V. Voerckel, *J. prakt. Chem.* **1992**, 334, 497
- [77] I. W. Davies, J.-F. Marcoux, J. T. Kuethe, M. D. Lankshear, J. D.O. Taylor, N. Tsou, P. G. Dormer, D. L. Hughes, K. N. Houk, V. Guner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1298
- [78] Z. Ahmed, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 417
- [79] A. Riahi, M. Shkoor, H. Reinke, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2009**, in Press

V. LITERATURVERZEICHNIS

- [80] J. P. Collmann, R. L. Marshall, W. L. Young, S. D. Goldby, *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 704
- [81] Z. Yoshida, H. Ogoshi, T. Tokumitsu, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5691
- [82] N. S. Bayliss, E. G. McRae, *J. Phys. Chem.* **1954**, *58*, 1006
- [83] P. C. Dwivedi, A. K. Banga, N. Sharma, *Spectrochim. Acta Part A* **1986**, *42*, 623
- [84] K. J. Hodgetts, A. Kieltyka, R. Brodbeck, J. N. Tran, J. W. F. Wasley, A. Thurkauf, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3207
- [85] M. F. Oliveira, J. H. H. L. Oliveira, F. C. S. Galetti, A. O. Souza, C. L. Silva, E. Hajdu, S. Peixinho, R. G. S. Berlinck, *Planta Med.* **2006**, *72*, 437
- [86] K. A. Alvi, M. C. Diaz, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6604
- [87] J. Davies, H. Wang, T. Taylor, K. Warabi, X.-H. Huang, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5233
- [88] T. Ziegler, M. Layh, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1347
- [89] Y. Arai, T. Kamikawa, T. Kubota, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *16*, 1615
- [90] T. Tokoroyama, T. Kamikawa, T. Kubota, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2345
- [91] T.-H. Chang, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, *1*, 20
- [92] G. Solladie, L. Gressot-Kempf, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 2371
- [93] P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 85

VI. ANHANG**1 MAßEINHEITEN**

Es wurden die im internationalen Einheitensystem (SI) geltenden Maßeinheiten verwendet, davon abweichende, in der Arbeit verwendete Einheiten und deren Umrechnung in SI-Einheiten sind in Tabelle 33 aufgeführt.

Tabelle 33: Maßeinheiten

Größe	Symbol	Bezeichnung	Umrechnung
Länge	Å	Angström	1 Å = 100 pm
Temperatur	°C	Grad Celsius	$x \text{ } ^\circ\text{C} = (x + 273,15 \text{ K})$
Zeit	h	Stunde	1 h = 3600 s
Druck	Torr	Torr	$1 \text{ Torr} = \frac{101325}{760} \text{ Pa}$
Wellenzahl	cm ⁻¹	reziproke Zentimeter	1 cm ⁻¹ = 100 m ⁻¹
Energie	eV	Elektronenvolt	$1 \text{ eV} = 1,60219 \cdot 10^{-19} \text{ J}$

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Äq.	Äquivalent
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
bbim	N-Butyl-N'-butylimidazolium
Bn	Benzyl
Bp	Siedepunkt
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium

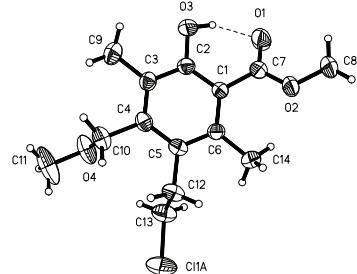
<i>d</i>	Abstand
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Electrospray-Ionisation
Et	Ethyl
et al.	et alli (und andere)
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
h	Stunde(n)
HMBC	Highly Multiple Bond Correlation
HRMS	Hochauflösendes Massenspektrum
Hz	Hertz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithium-Diisopropylamid
M	mol·L ⁻¹
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Me ₃ SiCl	Trimethylsilylchlorid
Me ₃ SiOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
MO	Molekül-Orbital
MS	Massenspektrometrie
Mp	Schmelzpunkt
NaOAc	Natriumacetat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NEt ₃	Triethylamin
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
OTf	Triflat (Trifluormethansulfonat)
p	Druck
Ph	Phenyl

ppm	parts per million
Pr	Propyl
Py	Pyridin
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
WW	Wechselwirkung
Z	Anzahl der Formeleinheiten pro Elementarzelle

3 DATEN DER EINKRISTALLSTRUKTURANALYSEN

3.1 VERBINDUNG 16c

Crystal data and structure refinement for **16c**.

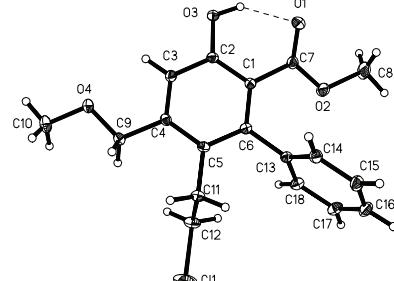
Identification code	jh94	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₉ Cl O ₄	
Formula weight	286.74	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group (H.-M.)	P $\bar{1}$	
Space group (Hall)	-P 1	
Unit cell dimensions	$a = 8.3876(4)$ Å $\alpha = 84.71^\circ$.	
	$b = 9.4012(4)$ Å $\beta = 82.151(2)^\circ$.	
	$c = 9.4012(4)$ Å $\gamma = 82.151(2)^\circ$.	
Volume	725.44(6) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.313 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.270 mm ⁻¹	
F(000)	304	
Crystal size	0.47 x 0.28 x 0.22 mm ³	
Θ range for data collection	2.98 to 30.00°.	
Index ranges	-11≤h≤11, -12≤k≤12, -13≤l≤13	

Reflections collected	8424
Independent reflections	3791 [R(int) = 0.0157]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	89.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9429 and 0.8834
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3791 / 0 / 186
Goodness-of-fit on F^2	1.038
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0513$, $wR_2 = 0.1400$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0673$, $wR_2 = 0.1568$
Extinction coefficient	0.017(8)
Largest diff. peak and hole	0.295 and -0.348 e. \AA^{-3}

3.2 VERBINDUNG 17a

Crystal data and structure refinement for 17a.

Identification code	jh115
Empirical formula	$\text{C}_{18} \text{H}_{19} \text{ClO}_4$
Formula weight	334.78
Temperature	95(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	$\text{P}\bar{1}$
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 9.0698(2) \text{\AA}$ $\alpha = 96.7320(10)^\circ$. $b = 9.7836(3) \text{\AA}$ $\beta = 105.5030(10)^\circ$. $c = 10.1257(3) \text{\AA}$ $\gamma = 101.9000(10)^\circ$.
Volume	832.94(4) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.335 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.247 mm^{-1}
F(000)	352
Crystal size	0.90 x 0.72 x 0.72 mm^3
Θ range for data collection	2.16 to 30.00 $^\circ$.
Index ranges	-12 $\leq h \leq 12$, -13 $\leq k \leq 13$, -14 $\leq l \leq 14$

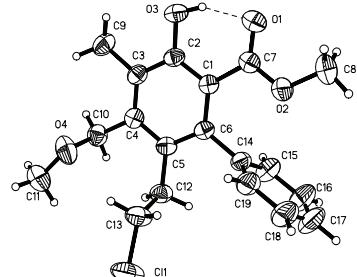


Reflections collected	24574
Independent reflections	4796 [R(int) = 0.0164]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	98.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8425 and 0.8086
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4796 / 0 / 214
Goodness-of-fit on F^2	1.054
Final R indices [I>2 σ (I)]	R1 = 0.0335, wR2 = 0.0908
R indices (all data)	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0941
Largest diff. peak and hole	0.442 and -0.318 e. \AA^{-3}

3.3 VERBINDUNG 17b

Crystal data and structure refinement for 17b.

Identification code	jh125
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₁ Cl O ₄
Formula weight	348.81
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Orthorhombic
Space group (H.-M.)	Pbca
Space group (Hall)	-P 2ac 2ab
Unit cell dimensions	$a = 8.9438(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$.
	$b = 18.2748(5) \text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$.
	$c = 22.1025(6) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	3612.57(16) \AA^3
Z	8
Density (calculated)	1.283 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.230 mm ⁻¹
F(000)	1472
Crystal size	0.69 x 0.43 x 0.33 mm ³
Θ range for data collection	2.41 to 30.00 $^\circ$.
Index ranges	-12 \leq h \leq 12, -25 \leq k \leq 20, -18 \leq l \leq 31
Reflections collected	24083

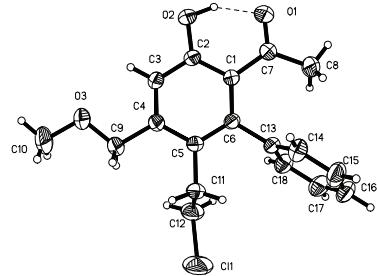


Independent reflections	5259 [R(int) = 0.0359]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9279 and 0.8573
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5259 / 0 / 225
Goodness-of-fit on F^2	1.007
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0477$, $wR_2 = 0.1199$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0792$, $wR_2 = 0.1477$
Extinction coefficient	0.0115(9)
Largest diff. peak and hole	0.273 and -0.322 e. \AA^{-3}

3.4 VERBINDUNG 17c

Crystal data and structure refinement for 17c.

Identification code	jh130
Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$
Formula weight	318.78
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	$\bar{P}1$
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 9.1942(2) \text{\AA}$ $\alpha = 102.0650(10)^\circ$.
	$b = 9.2134(2) \text{\AA}$ $\beta = 103.9650(10)^\circ$.
	$c = 10.2187(3) \text{\AA}$ $\gamma = 94.8500(10)^\circ$.
Volume	813.13(3) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.302 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.245 mm^{-1}
F(000)	336
Crystal size	0.85 x 0.72 x 0.70 mm^3
Θ range for data collection	2.31 to 29.99 $^\circ$.
Index ranges	-12 $\leq h \leq 12$, -12 $\leq k \leq 12$, -14 $\leq l \leq 14$
Reflections collected	23827



Independent reflections	4649 [R(int) = 0.0167]
Completeness to $\Theta = 29.99^\circ$	98.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8474 and 0.8191
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4649 / 0 / 205
Goodness-of-fit on F^2	1.027
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0492$, $wR_2 = 0.1318$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0582$, $wR_2 = 0.1461$
Largest diff. peak and hole	0.493 and -0.400 e. \AA^{-3}

3.5 VERBINDUNG 17e

Crystal data and structure refinement for 17e.

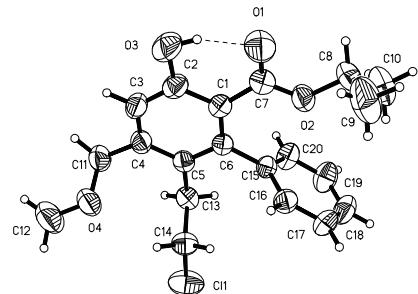
Identification code	jh172	
Empirical formula	$\text{C}_{18} \text{H}_{19} \text{Br O}_4$	
Formula weight	379.24	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 \AA	
Crystal system	Triclinic	
Space group (H.-M.)	$\bar{P} \bar{1}$	
Space group (Hall)	-P 1	
Unit cell dimensions	$a = 9.1624(4) \text{\AA}$	$\alpha = 97.1220(10)^\circ$
	$b = 9.8671(5) \text{\AA}$	$\beta = 105.5820(10)^\circ$
	$c = 10.1236(5) \text{\AA}$	$\gamma = 101.8870(10)^\circ$
Volume	846.94(7) \AA^3	
Z	2	
Density (calculated)	1.487 Mg/m^3	
Absorption coefficient	2.444 mm^{-1}	
F(000)	388	
Crystal size	0.73 x 0.43 x 0.32 mm^3	
Θ range for data collection	2.15 to 30.00 $^\circ$	
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12$, $-13 \leq k \leq 13$, $-14 \leq l \leq 14$	
Reflections collected	16905	
Independent reflections	4920 [R(int) = 0.0168]	

Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.5085 and 0.2685
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4920 / 0 / 214
Goodness-of-fit on F^2	1.042
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0319$, $wR_2 = 0.0830$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0379$, $wR_2 = 0.0865$
Largest diff. peak and hole	0.671 and -0.803 e. \AA^{-3}

3.6 VERBINDUNG 17g

Crystal data and structure refinement for 17g.

Identification code	jh179		
Empirical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$		
Formula weight	362.83		
Temperature	298(2) K		
Wavelength	0.71073 \AA		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group (H.-M.)	Pbca		
Space group (Hall)	-P 2ac 2ab		
Unit cell dimensions	$a = 16.3781(10) \text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 10.2879(7) \text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$	
	$c = 23.0383(17) \text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$	
Volume	3881.9(5) \AA^3		
Z	8		
Density (calculated)	1.242 Mg/m^3		
Absorption coefficient	0.217 mm^{-1}		
F(000)	1536		
Crystal size	0.90 x 0.80 x 0.70 mm^3		
Θ range for data collection	2.50 to 28.38°.		
Index ranges	$-20 \leq h \leq 21$, $-13 \leq k \leq 13$, $-30 \leq l \leq 20$		
Reflections collected	35965		
Independent reflections	4781 [$R(\text{int}) = 0.0280$]		
Completeness to $\Theta = 28.38^\circ$	98.3 %		

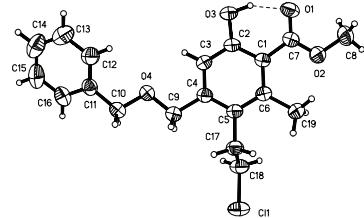


Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8630 and 0.8287
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4781 / 0 / 233
Goodness-of-fit on F^2	1.071
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0535$, $wR_2 = 0.1230$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0884$, $wR_2 = 0.1547$
Largest diff. peak and hole	0.413 and -0.388 e. \AA^{-3}

3.7 VERBINDUNG 18a

Crystal data and structure refinement for **18a**.

Identification code	jh134
Empirical formula	$\text{C}_{19} \text{H}_{21} \text{ClO}_4$
Formula weight	348.81
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	$\bar{P}1$
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 8.4690(2) \text{\AA}$ $\alpha = 77.4760(10)^\circ$. $b = 9.9885(3) \text{\AA}$ $\beta = 82.5380(10)^\circ$. $c = 11.0626(3) \text{\AA}$ $\gamma = 72.951(2)^\circ$.
Volume	871.19(4) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.330 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.239 mm^{-1}
F(000)	368
Crystal size	0.40 x 0.38 x 0.14 mm^3
Θ range for data collection	2.17 to 29.42 $^\circ$.
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11$, $-13 \leq k \leq 13$, $-14 \leq l \leq 15$
Reflections collected	21399
Independent reflections	4751 [$R(\text{int}) = 0.0218$]
Completeness to $\Theta = 29.42^\circ$	98.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents

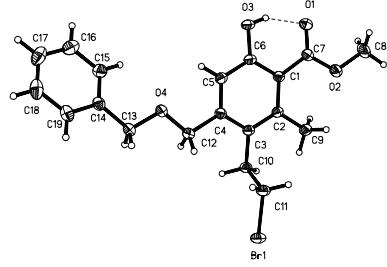


Max. and min. transmission	0.9674 and 0.9106
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4751 / 0 / 223
Goodness-of-fit on F^2	1.013
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0426$, $wR_2 = 0.1085$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0699$, $wR_2 = 0.1245$
Largest diff. peak and hole	0.197 and -0.213 e. \AA^{-3}

3.8 VERBINDUNG 18d

Crystal data and structure refinement for **18d**.

Identification code	jh169
Empirical formula	$\text{C}_{19} \text{H}_{21} \text{Br O}_4$
Formula weight	393.27
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	$\bar{P} \bar{1}$
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 8.3405(2) \text{\AA}$ $\alpha = 77.5570(10)^\circ$ $b = 9.9343(2) \text{\AA}$ $\beta = 83.1850(10)^\circ$ $c = 11.1299(2) \text{\AA}$ $\gamma = 73.8140(10)^\circ$
Volume	863.14(3) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.513 Mg/m^3
Absorption coefficient	2.401 mm^{-1}
F(000)	404
Crystal size	0.80 x 0.52 x 0.40 mm^3
Θ range for data collection	2.17 to 30.00 $^\circ$.
Index ranges	-11 $\leq h \leq 11$, -13 $\leq k \leq 13$, -15 $\leq l \leq 15$
Reflections collected	25070
Independent reflections	4983 [$R(\text{int}) = 0.0180$]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.4468 and 0.2497

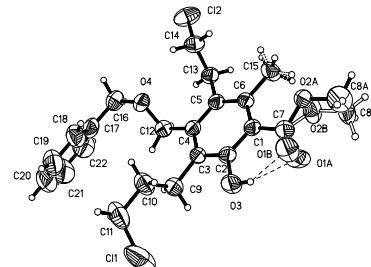


Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4983 / 0 / 224
Goodness-of-fit on F^2	1.024
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0216$, $wR_2 = 0.0574$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0243$, $wR_2 = 0.0590$
Extinction coefficient	0.0121(14)
Largest diff. peak and hole	0.475 and -0.436 e. \AA^{-3}

3.9 VERBINDUNG 18e

Crystal data and structure refinement for 18e.

Identification code	jh263		
Empirical formula	$C_{22} H_{26} Cl_2 O_4$		
Formula weight	425.33		
Temperature	298(2) K		
Wavelength	0.71073 \AA		
Crystal system	Monoclinic		
Space group (H.-M.)	$P2_1/n$		
Space group (Hall)	-P 2yn		
Unit cell dimensions	$a = 9.5911(7) \text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$.	
	$b = 9.6530(7) \text{\AA}$	$\beta = 100.123(3)^\circ$.	
	$c = 23.9455(19) \text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$.	
Volume	2182.4(3) \AA^3		
Z	4		
Density (calculated)	1.294 Mg/m^3		
Absorption coefficient	0.322 mm^{-1}		
F(000)	896		
Crystal size	0.28 x 0.16 x 0.06 mm^3		
Θ range for data collection	2.18 to 27.09 $^\circ$.		
Index ranges	$-8 \leq h \leq 12$, $-12 \leq k \leq 11$, $-30 \leq l \leq 30$		
Reflections collected	21467		
Independent reflections	4800 [$R(\text{int}) = 0.0422$]		
Completeness to $\Theta = 27.09^\circ$	99.5 %		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.9810 and 0.9153		

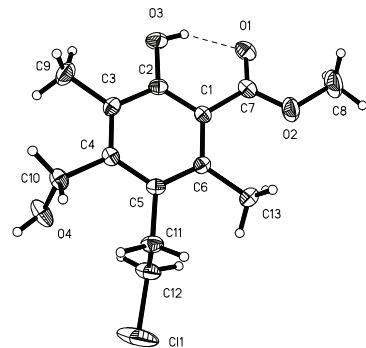


Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4800 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F^2	1.032
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0573$, $wR_2 = 0.1277$
R indices (all data)	$R_1 = 0.1210$, $wR_2 = 0.1567$
Largest diff. peak and hole	0.413 and -0.372 e. \AA^{-3}

3.10 VERBINDUNG 20b

Crystal data and structure refinement for **20b**.

Identification code	jh167
Empirical formula	$\text{C}_{13} \text{H}_{17} \text{ClO}_4$
Formula weight	272.72
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Orthorhombic
Space group (H.-M.)	$P2_12_12_1$
Space group (Hall)	$P\ 2ac\ 2ab$
Unit cell dimensions	$a = 4.7875(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 16.2127(9) \text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$. $c = 17.0322(10) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	1322.01(12) \AA^3
Z	4
Density (calculated)	1.370 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.293 mm^{-1}
F(000)	576
Crystal size	0.90 x 0.15 x 0.15 mm^3
Θ range for data collection	3.80 to 29.98°.
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -22 ≤ k ≤ 22, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	14975
Independent reflections	3850 [$R(\text{int}) = 0.0344$]
Completeness to $\Theta = 29.98^\circ$	99.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9574 and 0.7785
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2



Data / restraints / parameters	3850 / 0 / 168
Goodness-of-fit on F^2	1.074
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0417$, $wR_2 = 0.1051$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0497$, $wR_2 = 0.1122$
Absolute structure parameter	0.02(7)
Largest diff. peak and hole	0.279 and -0.298 e. \AA^{-3}

3.11 VERBINDUNG 24a

Crystal data and structure refinement for **24a**.

Identification code	jh275	
Empirical formula	$C_{15} H_{18} O_4$	
Formula weight	262.29	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 \AA	
Crystal system	Monoclinic	
Space group (H.-M.)	$P2_1/c$	
Space group (Hall)	-P 2ybc	
Unit cell dimensions	$a = 7.9198(3) \text{\AA}$ $b = 18.2877(6) \text{\AA}$ $c = 9.3670(3) \text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$. $\beta = 100.673(2)^\circ$. $\gamma = 90^\circ$.
Volume	1333.20(8) \AA^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.307 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.094 mm^{-1}	
F(000)	560	
Crystal size	0.83 x 0.50 x 0.42 mm^3	
Θ range for data collection	2.48 to 30.00 $^\circ$.	
Index ranges	$-10 \leq h \leq 11$, $-25 \leq k \leq 25$, $-13 \leq l \leq 13$	
Reflections collected	16506	
Independent reflections	3875 [$R(\text{int}) = 0.0209$]	
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9615 and 0.9260	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	

Data / restraints / parameters	3875 / 0 / 184
Goodness-of-fit on F^2	1.053
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0605$, $wR_2 = 0.1682$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0810$, $wR_2 = 0.1990$
Largest diff. peak and hole	0.328 and -0.301 e. \AA^{-3}

3.12 VERBINDUNG 25

Crystal data and structure refinement for **25**.

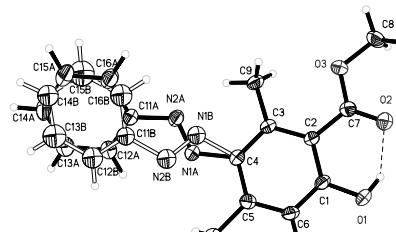
Identification code	jh264	
Empirical formula	$C_{12} H_{14} O_4$	
Formula weight	222.23	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 \AA	
Crystal system	Triclinic	
Space group (H.-M.)	$P\bar{1}$	
Space group (Hall)	-P 1	
Unit cell dimensions	$a = 8.2927(9) \text{\AA}$ $b = 10.6151(11) \text{\AA}$ $c = 12.9079(13) \text{\AA}$	$\alpha = 75.912(5)^\circ$. $\beta = 72.489(5)^\circ$. $\gamma = 78.015(5)^\circ$.
Volume	1039.85(19) \AA^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.420 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.106 mm^{-1}	
F(000)	472	
Crystal size	0.70 x 0.30 x 0.24 mm^3	
Θ range for data collection	2.00 to 29.99 $^\circ$.	
Index ranges	$-11 \leq h \leq 10$, $-14 \leq k \leq 14$, $-17 \leq l \leq 18$	
Reflections collected	18724	
Independent reflections	5673 [$R(\text{int}) = 0.0254$]	
Completeness to $\Theta = 29.99^\circ$	93.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9749 and 0.9292	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	5673 / 0 / 301	

Goodness-of-fit on F^2	1.097
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0494$, $wR_2 = 0.1272$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0667$, $wR_2 = 0.1552$
Largest diff. peak and hole	0.376 and -0.287 e. \AA^{-3}

3.13 VERBINDUNG 30a

Crystal data and structure refinement for **30a**.

Identification code	jh50
Empirical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$
Formula weight	284.31
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Orthorhombic
Space group (H.-M.)	Pbca
Space group (Hall)	-P 2ac 2ab
Unit cell dimensions	$a = 8.1460(2) \text{\AA}$ $b = 7.16350(10) \text{\AA}$ $c = 49.3227(10) \text{\AA}$
Volume	$2878.17(10) \text{\AA}^3$
Z	8
Density (calculated)	1.312 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.092 mm^{-1}
F(000)	1200
Crystal size	0.75 x 0.45 x 0.08 mm^3
Θ range for data collection	2.48 to 29.99°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -9 ≤ k ≤ 9, -69 ≤ l ≤ 69
Reflections collected	22668
Independent reflections	4139 [$R(\text{int}) = 0.0364$]
Completeness to $\Theta = 29.99^\circ$	98.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9927 and 0.9343
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4139 / 0 / 227
Goodness-of-fit on F^2	1.125

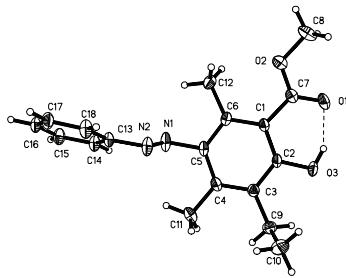


Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0538, wR2 = 0.1285
R indices (all data)	R1 = 0.0661, wR2 = 0.1361
Largest diff. peak and hole	0.314 and -0.206 e.Å ⁻³

3.14 VERBINDUNG 30e

Crystal data and structure refinement for 30e.

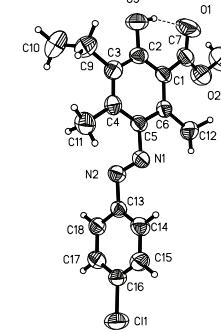
Identification code	jh146		
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃		
Formula weight	312.36		
Temperature	173(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Monoclinic		
Space group (H.-M.)	P2 ₁ /n		
Space group (Hall)	-P 2yn		
Unit cell dimensions	a = 12.3551(5) Å	α = 90°.	
	b = 5.5556(2) Å	β = 93.195(2)°.	
	c = 23.6664(9) Å	γ = 90°.	
Volume	1621.94(11) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.279 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹		
F(000)	664		
Crystal size	0.68 x 0.57 x 0.13 mm ³		
Θ range for data collection	2.99 to 29.99°.		
Index ranges	-14≤h≤17, -7≤k≤7, -29≤l≤33		
Reflections collected	20953		
Independent reflections	4720 [R(int) = 0.0319]		
Completeness to Θ = 29.99°	99.8 %		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.9887 and 0.9427		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	4720 / 0 / 226		
Goodness-of-fit on F ²	1.022		
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0468, wR2 = 0.1212		



R indices (all data) $R1 = 0.0642$, $wR2 = 0.1352$
 Largest diff. peak and hole 0.416 and $-0.248 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$

3.15 VERBINDUNG 31e

Crystal data and structure refinement for **31e**.

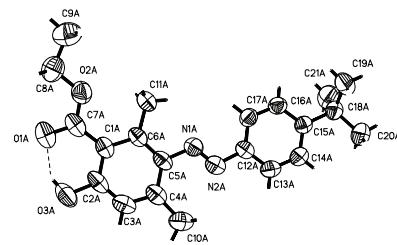
Identification code	jh151	
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₉ Cl N ₂ O ₃	
Formula weight	346.80	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group (H.-M.)	P2 ₁ /n	
Space group (Hall)	-P 2yn	
Unit cell dimensions	$a = 8.6015(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$.	
	$b = 15.7404(4)$ Å $\beta = 92.565(2)^\circ$.	
	$c = 12.9586(4)$ Å $\gamma = 90^\circ$.	
Volume	1752.72(8) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.314 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.236 mm ⁻¹	
F(000)	728	
Crystal size	0.51 x 0.33 x 0.31 mm ³	
Θ range for data collection	2.59 to 28.19°.	
Index ranges	-11≤h≤11, -18≤k≤20, -17≤l≤17	
Reflections collected	17435	
Independent reflections	4294 [R(int) = 0.0275]	
Completeness to Θ = 28.19°	99.6 %	
Absorption correction	Mulkti-scan	
Max. and min. transmission	0.9305 and 0.8892	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4294 / 0 / 225	
Goodness-of-fit on F ²	1.016	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0473, wR2 = 0.1145	
R indices (all data)	R1 = 0.0872, wR2 = 0.1384	

Largest diff. peak and hole 0.243 and -0.231 e. \AA^{-3}

3.16 VERBINDUNG 33c

Crystal data and structure refinement for 33c.

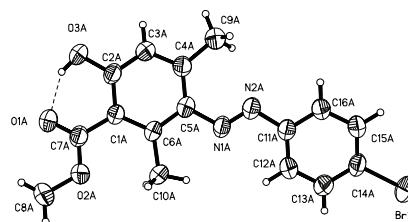
Identification code	jh149
Empirical formula	$\text{C}_{21} \text{H}_{26} \text{N}_2 \text{O}_3$
Formula weight	354.44
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Monoclinic
Space group (H.-M.)	$\text{P}2_1/\text{n}$
Space group (Hall)	$\text{-P}2\text{yn}$
Unit cell dimensions	$a = 7.5243(2) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 33.7105(13) \text{\AA}$ $\beta = 94.408(2)^\circ$. $c = 15.9323(6) \text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	4029.2(2) \AA^3
Z	8
Density (calculated)	1.169 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.078 mm^{-1}
F(000)	1520
Crystal size	0.68 x 0.25 x 0.09 mm^3
Θ range for data collection	2.22 to 20.19 $^\circ$.
Index ranges	-7 $\leq h \leq 7$, -32 $\leq k \leq 32$, -15 $\leq l \leq 15$
Reflections collected	24080
Independent reflections	3866 [$\text{R}(\text{int}) = 0.0319$]
Completeness to $\Theta = 20.19^\circ$	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9930 and 0.9487
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3866 / 0 / 486
Goodness-of-fit on F^2	1.081
Final R indices [$\text{I} > 2\sigma(\text{I})$]	$\text{R}1 = 0.0395$, $\text{wR}2 = 0.0876$
R indices (all data)	$\text{R}1 = 0.0637$, $\text{wR}2 = 0.1030$
Largest diff. peak and hole	0.133 and -0.105 e. \AA^{-3}



3.17 VERBINDUNG 34

Crystal data and structure refinement for **34**.

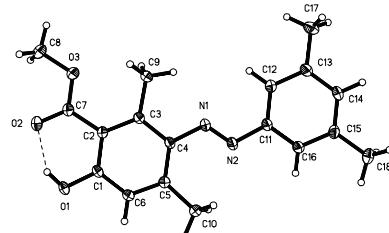
Identification code	jh63	
Empirical formula	$C_{16} H_{15} Br N_2 O_3$	
Formula weight	363.21	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group (H.-M.)	$P\bar{1}$	
Space group (Hall)	-P 1	
Unit cell dimensions	$a = 11.8491(4) \text{ Å}$	$\alpha = 105.1310(10)^\circ$
	$b = 12.1671(4) \text{ Å}$	$\beta = 94.1330(10)^\circ$
	$c = 12.4908(5) \text{ Å}$	$\gamma = 114.0240(10)^\circ$
Volume	$1554.95(10) \text{ Å}^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.551 Mg/m^3	
Absorption coefficient	2.657 mm^{-1}	
F(000)	736	
Crystal size	$0.45 \times 0.21 \times 0.13 \text{ mm}^3$	
Θ range for data collection	2.31 to 30.06°.	
Index ranges	$-16 \leq h \leq 16, -17 \leq k \leq 17, -17 \leq l \leq 17$	
Reflections collected	34536	
Independent reflections	8986 [$R(\text{int}) = 0.0325$]	
Completeness to $\Theta = 30.06^\circ$	98.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7239 and 0.3810	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	8986 / 0 / 411	
Goodness-of-fit on F^2	1.013	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0498, wR_2 = 0.1195$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.1276, wR_2 = 0.1475$	
Largest diff. peak and hole	$0.984 \text{ and } -0.632 \text{ e.Å}^{-3}$	



3.18 VERBINDUNG 35

Crystal data and structure refinement for **35**.

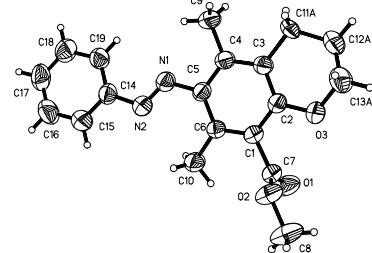
Identification code	jh96		
Empirical formula	$C_{18}H_{20}N_2O_3$		
Formula weight	312.36		
Temperature	173(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Triclinic		
Space group (H.-M.)	$P\bar{1}$		
Space group (Hall)	-P 1		
Unit cell dimensions	$a = 7.6774(2)$ Å	$\alpha = 86.7340(10)^\circ$.	
	$b = 8.1736(2)$ Å	$\beta = 79.0150(10)^\circ$.	
	$c = 13.7501(3)$ Å	$\gamma = 67.0700(10)^\circ$.	
Volume	779.96(3) Å ³		
Z	2		
Density (calculated)	1.330 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹		
F(000)	332		
Crystal size	0.53 x 0.45 x 0.40 mm ³		
Θ range for data collection	2.93 to 29.99°.		
Index ranges	-10≤h≤10, -11≤k≤11, -19≤l≤18		
Reflections collected	11452		
Independent reflections	4282 [R(int) = 0.0149]		
Completeness to $\Theta = 29.99^\circ$	94.1 %		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.9644 and 0.9532		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2		
Data / restraints / parameters	4282 / 0 / 217		
Goodness-of-fit on F^2	1.053		
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0413, wR2 = 0.1207		
R indices (all data)	R1 = 0.0501, wR2 = 0.1345		
Largest diff. peak and hole	0.421 and -0.240 e.Å ⁻³		



3.19 VERBINDUNG 37

Crystal data and structure refinement for **37**.

Identification code	jh274
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃
Formula weight	324.37
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	P [−] 1
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	a = 9.0696(2) Å α = 71.2770(10)°. b = 9.1456(2) Å β = 84.2080(10)°. c = 11.4190(3) Å γ = 71.0290(10)°.
Volume	848.32(3) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.270 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.087 mm ^{−1}
F(000)	344
Crystal size	0.53 x 0.37 x 0.25 mm ³
Θ range for data collection	2.37 to 30.00°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	25619
Independent reflections	4914 [R(int) = 0.0209]
Completeness to Θ = 30.00°	99.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9787 and 0.9555
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4914 / 0 / 248
Goodness-of-fit on F ²	1.050
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0493, wR2 = 0.1393
R indices (all data)	R1 = 0.0810, wR2 = 0.1677
Largest diff. peak and hole	0.250 and -0.171 e.Å ^{−3}



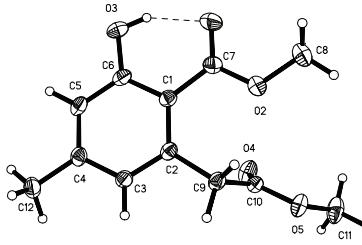
3.20 VERBINDUNG 50b

Crystal data and structure refinement for **50b**.

Identification code	jh348	
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₃ N O ₅	
Formula weight	239.22	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group (H.-M.)	P2 ₁ /n	
Space group (Hall)	-P 2yn	
Unit cell dimensions	a = 10.0873(5) Å b = 14.6861(9) Å c = 15.3751(9) Å	$\alpha = 90^\circ$. $\beta = 94.816(3)^\circ$. $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2269.7(2) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.400 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.112 mm ⁻¹	
F(000)	1008	
Crystal size	0.52 x 0.37 x 0.07 mm ³	
Θ range for data collection	2.77 to 29.99°.	
Index ranges	-13≤h≤14, -20≤k≤19, -21≤l≤17	
Reflections collected	24523	
Independent reflections	6517 [R(int) = 0.0501]	
Completeness to Θ = 29.99°	98.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9922 and 0.9442	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6517 / 0 / 323	
Goodness-of-fit on F ²	1.014	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0662, wR2 = 0.1640	
R indices (all data)	R1 = 0.1414, wR2 = 0.2090	
Largest diff. peak and hole	0.404 and -0.269 e.Å ⁻³	

3.21 VERBINDUNG 56

Crystal data and structure refinement for **56**.

Identification code	jh206	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₄ O ₅	
Formula weight	238.23	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group (H.-M.)	P2 ₁ /c	
Space group (Hall)	-P 2ybc	
Unit cell dimensions	$a = 7.5776(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 20.1852(5)$ Å $\beta = 112.8560(10)^\circ$. $c = 8.1722(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$.	
Volume	1151.84(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.374 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.107 mm ⁻¹	
F(000)	504	
Crystal size	0.69 x 0.44 x 0.13 mm ³	
Θ range for data collection	2.89 to 30.00°.	
Index ranges	-10≤h≤10, -28≤k≤27, -11≤l≤11	
Reflections collected	17786	
Independent reflections	3326 [R(int) = 0.0196]	
Completeness to Θ = 30.00°	98.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9862 and 0.9296	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3326 / 0 / 161	
Goodness-of-fit on F ²	1.041	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0369, wR2 = 0.1001	
R indices (all data)	R1 = 0.0441, wR2 = 0.1069	
Largest diff. peak and hole	0.379 and -0.210 e.Å ⁻³	