

Synthetischer Teil

## 2 Synthetischer Teil

### 2.1 Übersicht über die synthetisierten Verbindungen

Alle im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und getesteten Verbindungen sind in Schema 2.1 bis Schema 2.6 dargestellt. Den meisten getesteten Verbindungen werden zusätzlich zu ihrer Nummer Kürzel zugeordnet.

**Schema 2.1** 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenylalkene und deren Methylether

	R1	R2 = OCH <sub>3</sub>	R2 = OH
	H	<b>10a</b> (BisOMeH)	<b>13a<sup>a</sup></b> (BisOHH)
	CH <sub>3</sub>	<b>10b</b> (BisOMeMe)	<b>13b</b> (BisOHMe)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>10c</b> (BisOMeEt)	<b>13c</b> (BisOHEt)
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>10d<sup>a</sup></b> (BisOMePr)	<b>13d</b> (BisOHPr)
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>10e</b> (BisOMeBu)	<b>13e</b> (BisOHBu)
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>10f</b> (BisOMeHe)	<b>13f</b> (BisOHHe)
	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN	<b>10g</b> (BisOMeEtCN)	-
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN	<b>10h</b> (BisOMePrCN)	<b>13g</b> (BisOHPrCN)
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> COOH	<b>10i</b> (BisOMePrSre)	-
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	<b>10j</b> (BisOMePrNH <sub>2</sub> )	<b>13h</b> (BisOHPrNH <sub>2</sub> )

<sup>a</sup> Verbindungen wurden von Bachmann <sup>[149]</sup> synthetisiert

**Schema 2.2** Derivate von **13h** mit Carbonsäureamidstruktur

	R1	R2	Verbindung
	OCOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	<b>16a</b>
	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>16b</b>
	OH	COCH <sub>3</sub>	<b>18a</b> (BisOHPrNHAc)
	OH	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>18b</b> (BisOHPrNHP)

**Schema 2.3** 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)alkene und deren Methylether

	R1	R2 = OCH <sub>3</sub>	R2 = OH
	H	<b>11a</b> (TrisOMeH)	<b>14a</b> (TrisOHH)
	CH <sub>3</sub>	<b>11b</b> (TrisOMeMe)	<b>14b</b> (TrisOHMe)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>11c</b> (TrisOMeEt)	<b>14c</b> (TrisOHEt)
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>11d</b> (TrisOMePr)	<b>14d</b> (TrisOHPr)
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>11e</b> (TrisOMeBu)	<b>14e</b> (TrisOHBu)
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>11f</b> (TrisOMeHe)	<b>14f</b> (TrisOHHe)
	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN	<b>11g</b> (TrisOMeEtCN)	-
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN	<b>11h</b> (TrisOMePrCN)	<b>14g</b> (TrisOHPrCN)
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> COOH	<b>11i</b> (TrisOMePrSre)	-
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	<b>11j</b> (TrisOMePrNH <sub>2</sub> )	<b>14h</b> (TrisOHPrNH <sub>2</sub> )
	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	<b>11k</b> (TrisOMeBuNH <sub>2</sub> )	<b>14i</b> (TrisOHBuNH <sub>2</sub> )

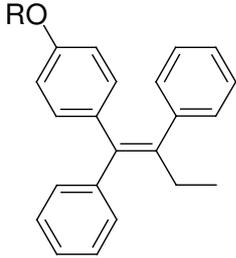
**Schema 2.4** Derivate von **14h** mit Carbonsäureamidstruktur

	R1	R2	Verbindung
	OCOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	<b>17a</b>
	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>17b</b>
	OH	COCH <sub>3</sub>	<b>19a</b> (TrisOHPrNHAc)
	OH	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>19b</b> (TrisOHPrNHP)
	OH	COC <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Phth	<b>23</b> (TrisOHPrNHPth)
	OH	COC <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Rho	<b>27</b> (TrisOHPrNHRho)

**Schema 2.5** 1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-1-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)alkene und deren Methylether

	R1	R2 = OCH <sub>3</sub>	R = OH
	H	<b>12a</b> (FTrisOMeH)	<b>15a</b> (FTrisOHH)
	CH <sub>3</sub>	<b>12b</b> (FTrisOMeMe)	<b>15b</b> (FTrisOHMe)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>12c</b> (FTrisOMeEt)	<b>15c</b> (FTrisOHEt)
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>12d</b> (FTrisOMePr)	<b>15d</b> (FTrisOHPr)
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>12e</b> (FTrisOMeBu)	<b>15e</b> (FTrisOHBu)

**Schema 2.6** 1-(4-R-aryl)-1,2-diphenylbut-1-ene

	R	Verbindung
	CH <sub>3</sub>	<b>28Z</b> (1OMeEt)
	H	<b>29Z</b> (1OHEt)
	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Br	<b>30Z</b> (1OHeBrEt)
	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Phth	<b>31Z</b> (1OHePhthEt)
	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NH <sub>2</sub>	<b>32Z</b> (1OHeNH <sub>2</sub> Et)
	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NHRho	<b>33Z</b> (1OHeNRhoEt)

## 2.2 Synthese der Triarylalkene

### 2.2.1 Synthese des Triarylalken-Grundgerüsts

Die Darstellung erfolgt nach einem von Dodds et al.<sup>[151]</sup> beschriebenen Syntheseweg, der in Abbildung 2.1 dargestellt ist:

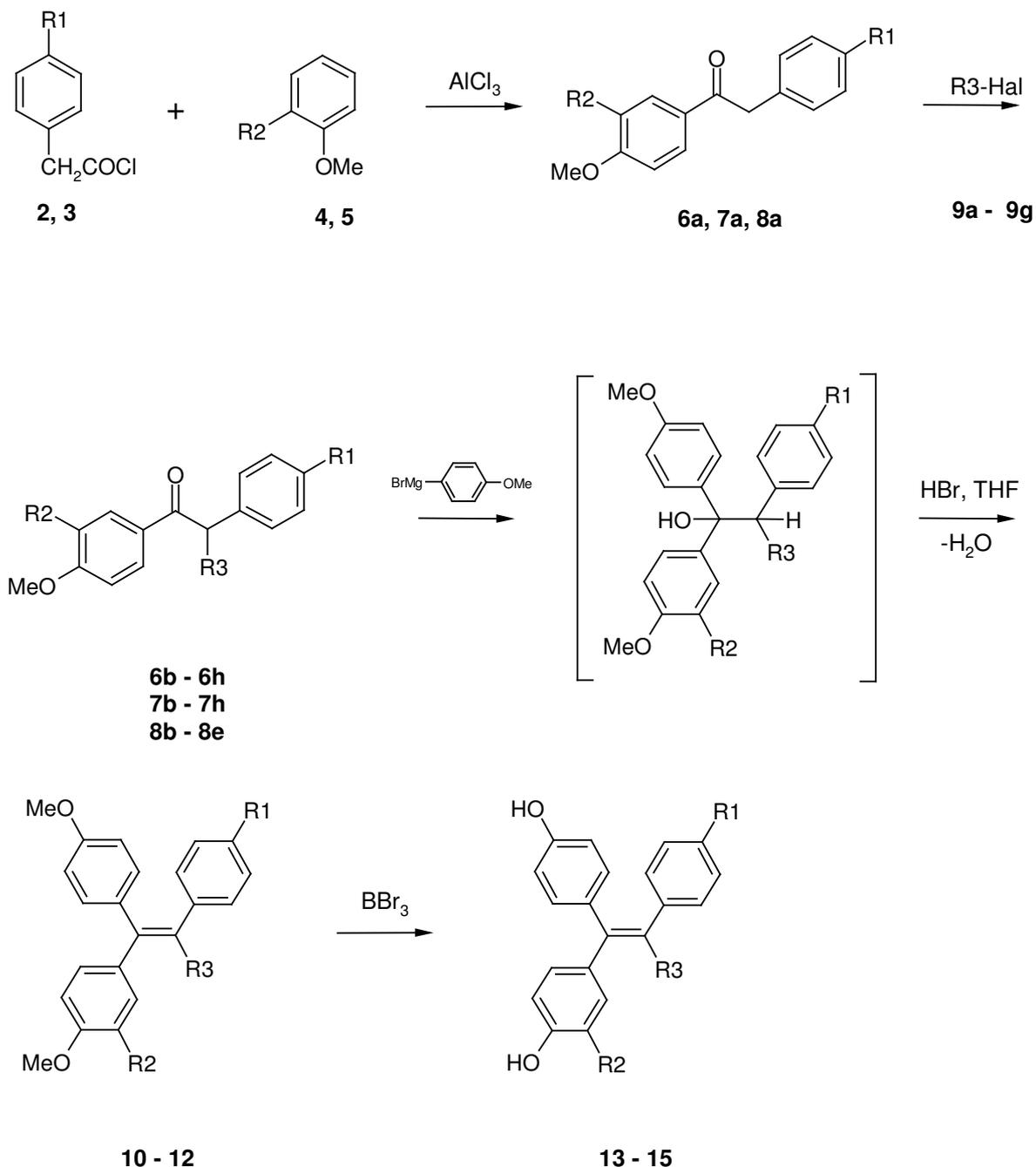


Abbildung 2.1 Syntheseweg der Triarylalkene

Auf die einzelnen Reaktionsschritte wird im Folgenden näher eingegangen.

## 2.2.2 Synthese von 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid 2

Das als Edukt für die Friedel-Crafts-Acylierung benötigte 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid **2** wird aus 4-Methoxyphenylessigsäure **1** hergestellt. **1** wird mit einem 50%igen Überschuss Thionylchlorid bis zur Beendigung der Gasentwicklung (ca. 1 h) leicht gesiedet <sup>[152]</sup>.

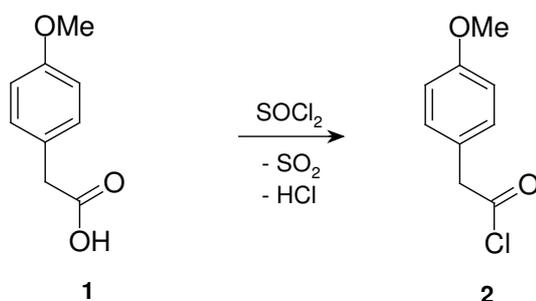


Abbildung 2.2 Synthese von 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid 2

## 2.2.3 Synthese der Desoxybenzoine 6a, 7a, 8a

4-Methoxyphenylessigsäurechlorid **2** und Phenylessigsäurechlorid **3** werden zur Acylierung von Anisol **4** oder 2-Fluoranisol **5** in Gegenwart der Lewisäure  $\text{AlCl}_3$  <sup>[153]</sup> in einer Friedel-Crafts-Acylierung eingesetzt. Der Reaktionsverlauf entspricht einer elektrophilen Substitution am aromatischen Kern. In Anwesenheit des  $\text{AlCl}_3$  wird das Säurechlorid durch die Bildung des Donor-Akzeptorkomplexes aktiviert <sup>[154]</sup>. Dieser dissoziiert zu einem Aluminiumtetrachlorid-Anion und einem Acylium Kation, das elektrophil den Aromaten angreift. Unter thermodynamischer Kontrolle wird bei hohen Temperaturen das *ortho*- und bei niedrigen Temperaturen das *para*-Produkt favorisiert <sup>[155]</sup>. Da die Umsetzung bei Raumtemperatur stattfindet, wird nur das in *para*-Position acylierte Produkt erhalten. Als Substituent 2. Ordnung erschwert die Carbonylgruppe den Eintritt weiterer Ketogruppen, so dass eine Zweitsubstitution unter den Reaktionsbedingungen nicht eintritt <sup>[156]</sup>.

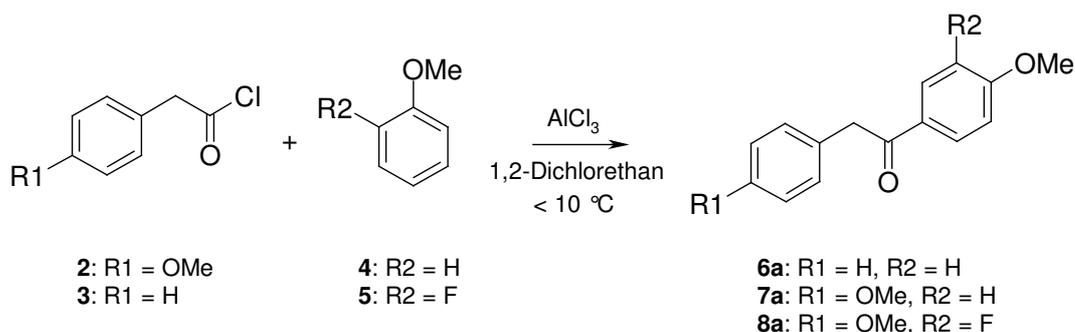
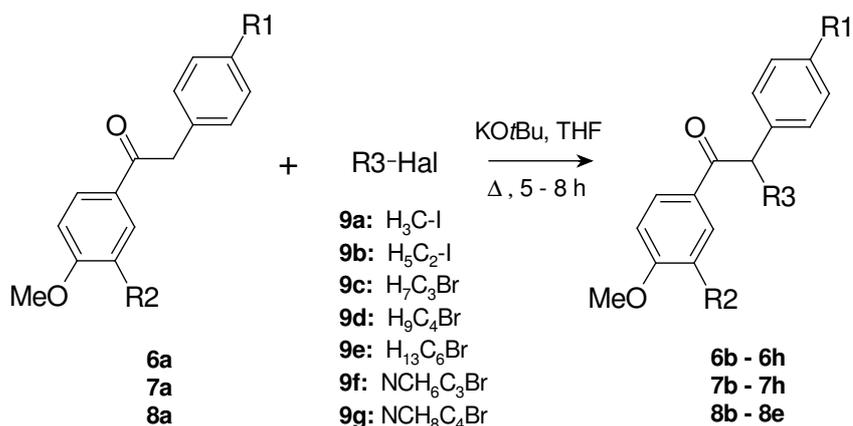


Abbildung 2.3 Friedel-Crafts-Acylierung; Synthese der Desoxybenzoine **6a**, **7a**, **8a**

## 2.2.4 Alkylierung der Desoxybenzoine

Die Desoxybenzoine **6a**, **7a**, **8a** werden mit verschiedenen Halogenalkanen **9a** - **9g** alkyliert <sup>[157]</sup>. Durch Zusatz der Base Kaliumtertiärbutanolat (KOtBu) zu einer Lösung der Desoxybenzoine **6a**, **7a**, **8a** in abs. THF wird ein acides Proton abgespalten, was zur Bildung eines Carbanions führt. Gibt man nun ein Alkyhalogenid **9a** - **9g** zu und erhitzt den Ansatz 5 - 6 h unter Rückfluss erfolgt die Alkylierung des Desoxybenzoine.

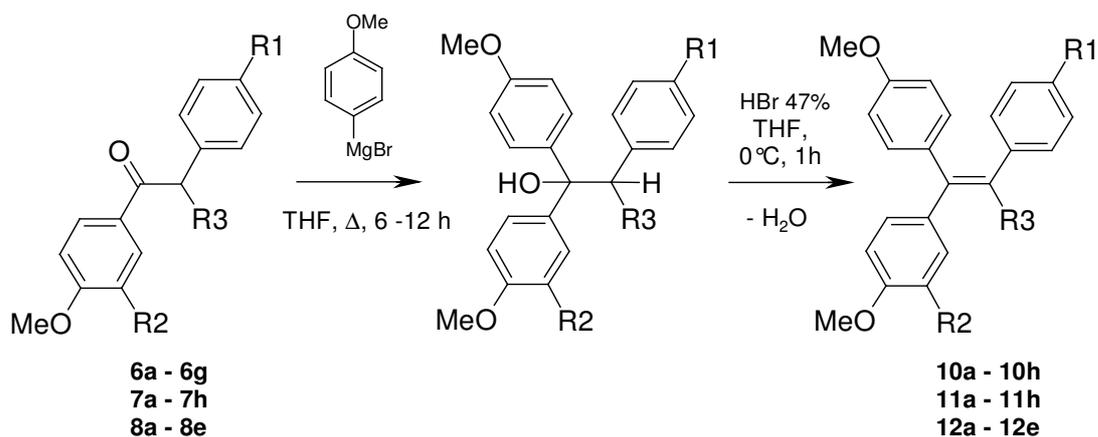


Verb.	R1,R2	R3	Verb.	R1	R2	R3	Verb.	R1	R2	R3
<b>6a</b>	H	H	<b>7a</b>	OMe	H	H	<b>8a</b>	OMe	F	H
<b>6b</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>7b</b>	OMe	H	CH <sub>3</sub>	<b>8b</b>	OMe	F	CH <sub>3</sub>
<b>6c</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>7c</b>	OMe	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>8c</b>	OMe	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>6d<sup>a</sup></b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>7d</b>	OMe	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>8d</b>	OMe	F	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
<b>6e</b>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>7e</b>	OMe	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>8e</b>	OMe	F	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
<b>6f</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>7f</b>	OMe	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>				
<b>6g</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN	<b>7g</b>	OMe	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN				
<b>6h</b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN	<b>7h</b>	OMe	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN				

**Abbildung 2.4** Alkylierung der Desoxybenzoine; <sup>a</sup> wurde von Bachmann <sup>[149]</sup> synthetisiert

## 2.2.5 Grignard-Reaktion zum Triarylalken-Grundgerüst

In einer Grignard-Reaktion werden die Verbindungen **6a** - **6h**, **7a** - **7h** und **8a** - **8e** mit 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid zu Carbinolen umgesetzt. Auf eine Isolierung und Aufreinigung der Alkohole wird verzichtet, da sie schon bei der Aufarbeitung teilweise unter Wasserabspaltung zu den entsprechenden Alkenen reagieren. Diese Wasserabspaltung wird durch das Umsetzen des Rohproduktes gelöst in THF mit 47%iger HBr unter Eiskühlung vervollständigt <sup>[158]</sup>.



Verb.	R1,R2	R3	Verb.	R1	R2	R3	Verb.	R1	R2	R3
<b>10a</b>	H	H	<b>11a</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	<b>12a</b>	OCH <sub>3</sub>	F	H
<b>10b</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>11b</b>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	<b>12b</b>	OCH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
<b>10c</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>11c</b>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>12c</b>	OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>10d<sup>a</sup></b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>11d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>12d</b>	OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
<b>10e</b>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>11e</b>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>12e</b>	OCH <sub>3</sub>	F	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
<b>10f</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>11f</b>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>				
<b>10g</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN	<b>11g</b>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN				
<b>10h</b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN	<b>11h</b>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN				

**Abbildung 2.5** Umsetzung der Desoxybenzoine **6a - 8e** mittels Grignard-Reaktion; <sup>a</sup> wurde von Bachmann<sup>[149]</sup> synthetisiert.

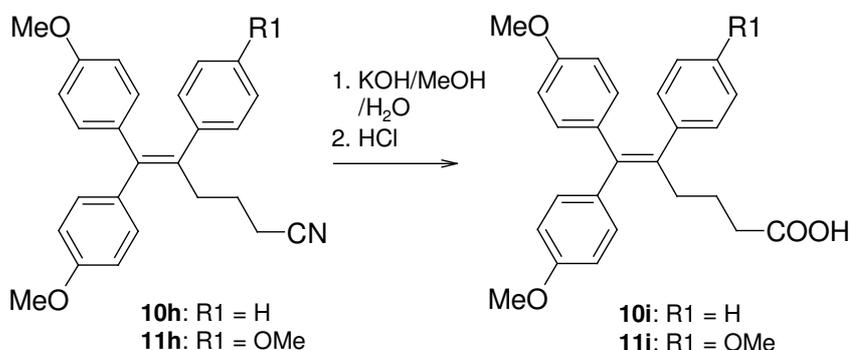
Von den an C1 unsymmetrisch substituierten Verbindungen **12a - 12e** werden E und Z Isomerengemische erhalten, deren Trennung nicht gelang. Sie werden als Isomerengemisch eingesetzt.

## 2.2.6 Strukturmodifikationen an der Nitrilfunktion

Die nach der oben beschriebenen Methode in das Triarylalken-Gerüst eingeführte Nitrilgruppe von **10g**, **10h**, **11g** und **11h** wird für die Darstellung von Carbonsäuren und Aminen herangezogen, die wie im Folgenden beschrieben erhalten werden können.

### 2.2.6.1 Hydrolyse der Nitrile zu Carbonsäuren

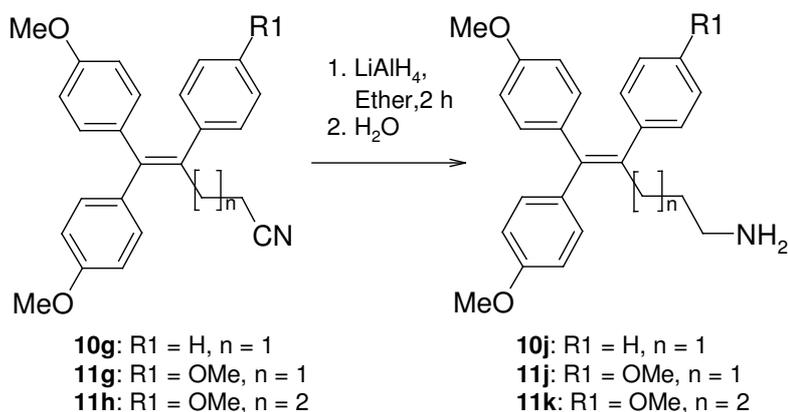
Die Nitrile **10h** und **11h** werden zu den Carbonsäuren **10i** und **11i** hydrolysiert. Die Reaktion wird im stark Alkalischen in wässrigem Methanol durchgeführt. Das gebildete Carboxylat wird nach Abdestillieren des Methanols durch Zusatz von HCl in die Säure überführt. Diese fällt aus und lässt sich durch Filtration abtrennen.



**Abbildung 2.6** Hydrolyse der Nitrile **10h** und **11h** zu den Carbonsäuren **10i** und **11i**

### 2.2.6.2 Reduktion der Nitrile zu Aminen

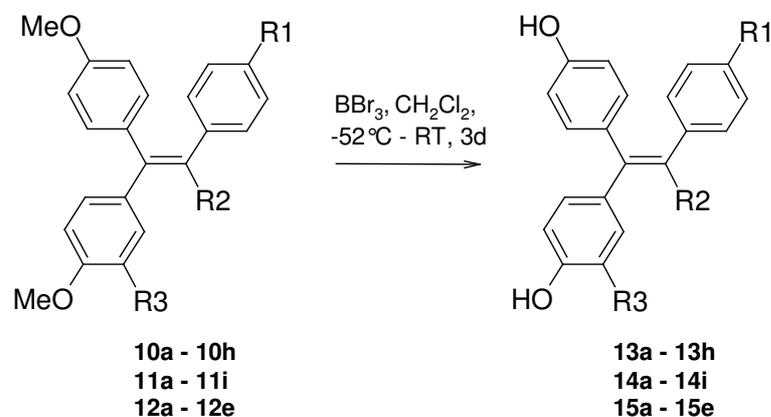
Die Nitrilfunktionen von **10g**, **11g** und **11h** werden mit  $\text{LiAlH}_4$  als Reduktionsmittel<sup>[159]</sup> zu den Aminen **10j**, **11j** und **11k** reduziert, ohne dass gleichzeitig das Ethen angegriffen wird. In wasserfreiem aprotischen Lösungsmittel (Ether) wird ein leichter Überschuss  $\text{LiAlH}_4$  suspendiert, das Nitril gelöst im Lösungsmittel zugetropft und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird vorsichtig hydrolysiert,  $\text{Al}(\text{OH})_3$  abfiltriert.



**Abbildung 2.7** Reduktion zu den Aminen mit  $\text{LiAlH}_4$

## 2.2.7 Abspaltung der O-Methylschutzgruppe

Durch Abspaltung der O-Methylschutzgruppen werden hydroxysubstituierte Triarylalkene erhalten. Eine schonende Methode ist die Etherspaltung mit Bortribromid <sup>[160]</sup>, die sich bei aromatischen Methylethern bewährt hat.



Verbindung	R1	R2	R3	Verbindung	R1	R2	R3
<b>13a</b>	H	H	H	<b>14d</b>	OH	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
<b>13b</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	<b>14e</b>	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
<b>13c</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>14f</b>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H
<b>13d</b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	<b>14g</b>	OH	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN	H
<b>13e</b>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>14h</b>	OH	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	H
<b>13f</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	<b>14i</b>	OH	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	H
<b>13g</b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> CN	H	<b>15a</b>	OH	H	F
<b>13h</b>	H	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	H	<b>15b</b>	OH	CH <sub>3</sub>	F
<b>14a</b>	OH	H	H	<b>15c</b>	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F
<b>14b</b>	OH	CH <sub>3</sub>	H	<b>15d</b>	OH	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	F
<b>14c</b>	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>15e</b>	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F

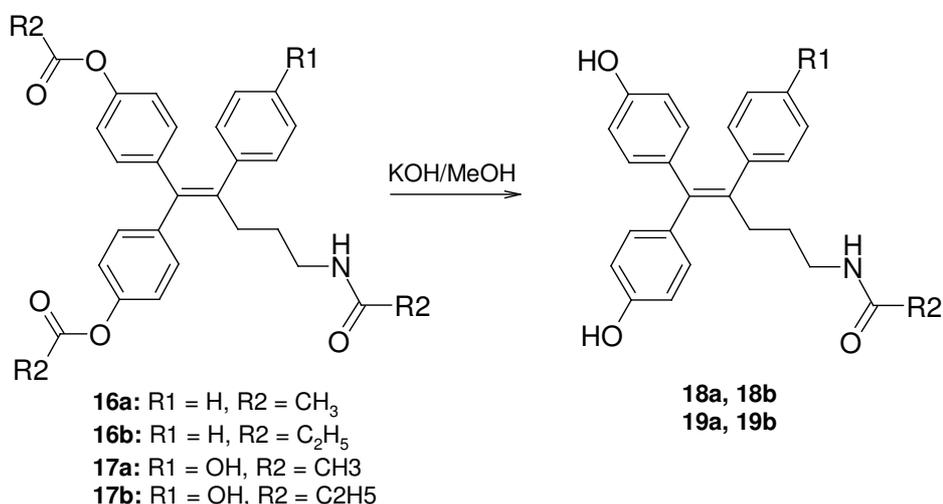
**Abbildung 2.8** Abspaltung der Methylschutzgruppe mit Bortribromid **13a - 15e**.

Die O-methylsubstituierten Triarylalkene werden in einem inerten trockenem Lösungsmittel (Dichlormethan oder Chloroform) gelöst, und auf -52 °C unter Schutzgas abgekühlt. Unter Kühlung erfolgt die Zugabe der Lewisäure Bortribromid. Während des Erwärmens auf Raumtemperatur kommt es zur Etherspaltung. Dabei reagiert ein Molekül Bortribromid mit drei Molekülen Ether (I), wodurch zunächst eine Boralkoholatverbindung (II) und Methylbromid entstehen. Die Methanolyse liefert dann den gewünschten Alkohol (III) <sup>[160]</sup> (siehe Abbildung 2.9).



### 2.2.8.2 Esterhydrolyse

Die Hydroxyderivate der Amide **16a** - **17b** werden durch Esterhydrolyse im Alkalischen in wässrigem Methanol hergestellt. Die Amidfunktion bleibt unter diesen Reaktionsbedingungen erhalten.



Verbindung	R1	R2	Verbindung	R1	R2
<b>18a</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>19a</b>	OH	CH <sub>3</sub>
<b>18b</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>19b</b>	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

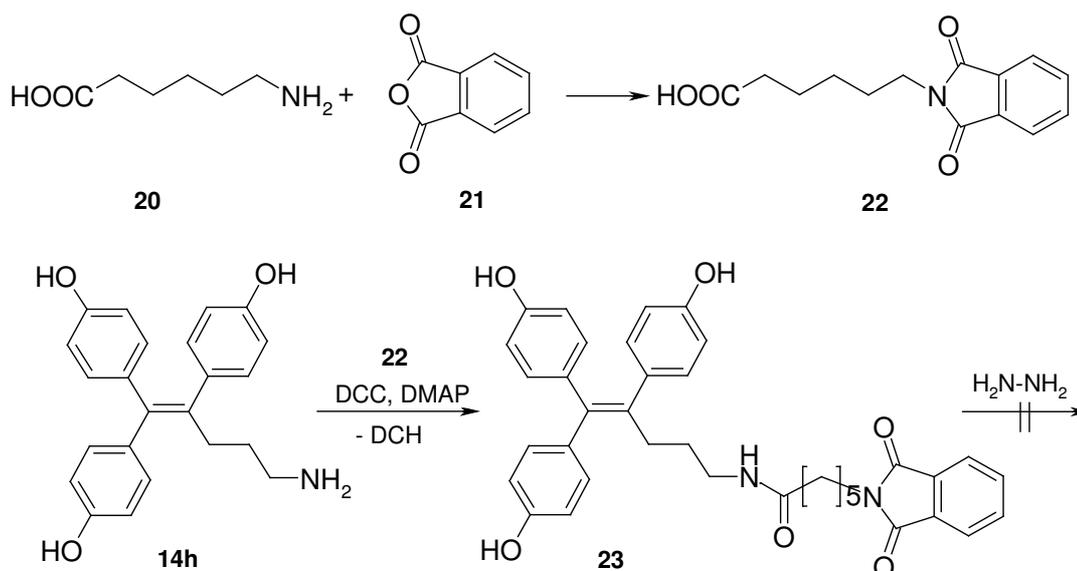
Abbildung 2.11 alkalische Esterhydrolyse

## 2.3 Synthese der fluoreszenzmarkierten Verbindungen

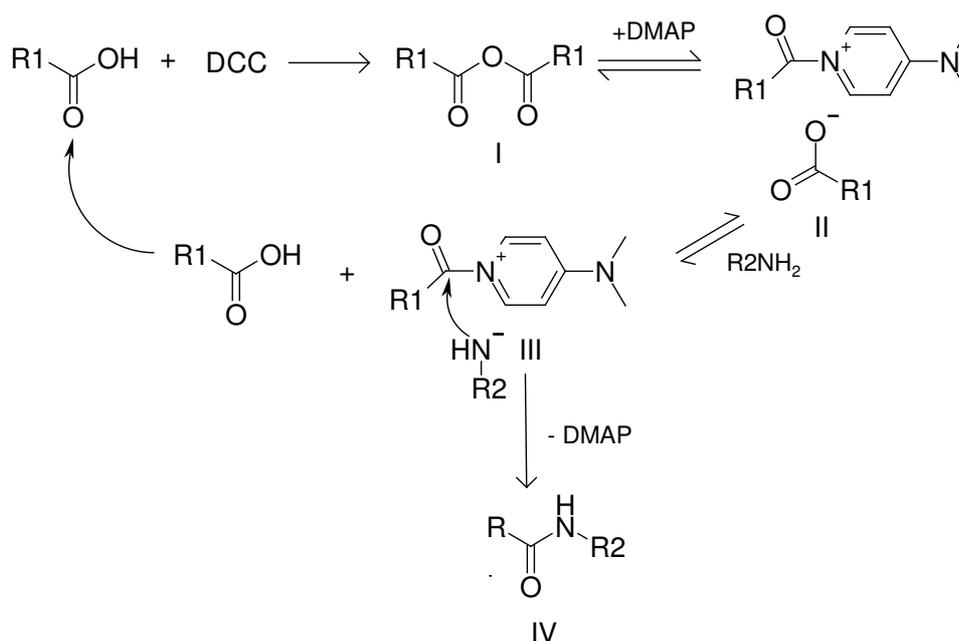
Als besonders geeignete Funktion für die Konjugation mit dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin B erscheint neben der phenolischen Hydroxygruppe die Aminofunktion an der Seitenkette. 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-aminopent-1-en **14h** dient als Ausgangsverbindung. Wie im Abschnitt 2.2.8 gezeigt, lässt sich **14h** über ein Zwischenprodukt einfach in ein Amid überführen.

### 2.3.1 Fluoreszenzmarkierung der Seitenkette

Da die direkte Umsetzung von **14h** mit dem Säurechlorid des Rhodamin B analog 2.2.8.1 nicht gelang, wurde der Abstand zwischen beiden Molekülen erhöht. Hierzu wurde ein Spacer zwischen dem Amin **14h** und Rhodamin B gesetzt. Der Spacer wurde zunächst von der Triarylalkenseite in das Molekül eingeführt. Der Syntheseweg ist in Abbildung 2.12 dargestellt.

Abbildung 2.12 Phthalierung von **14h**

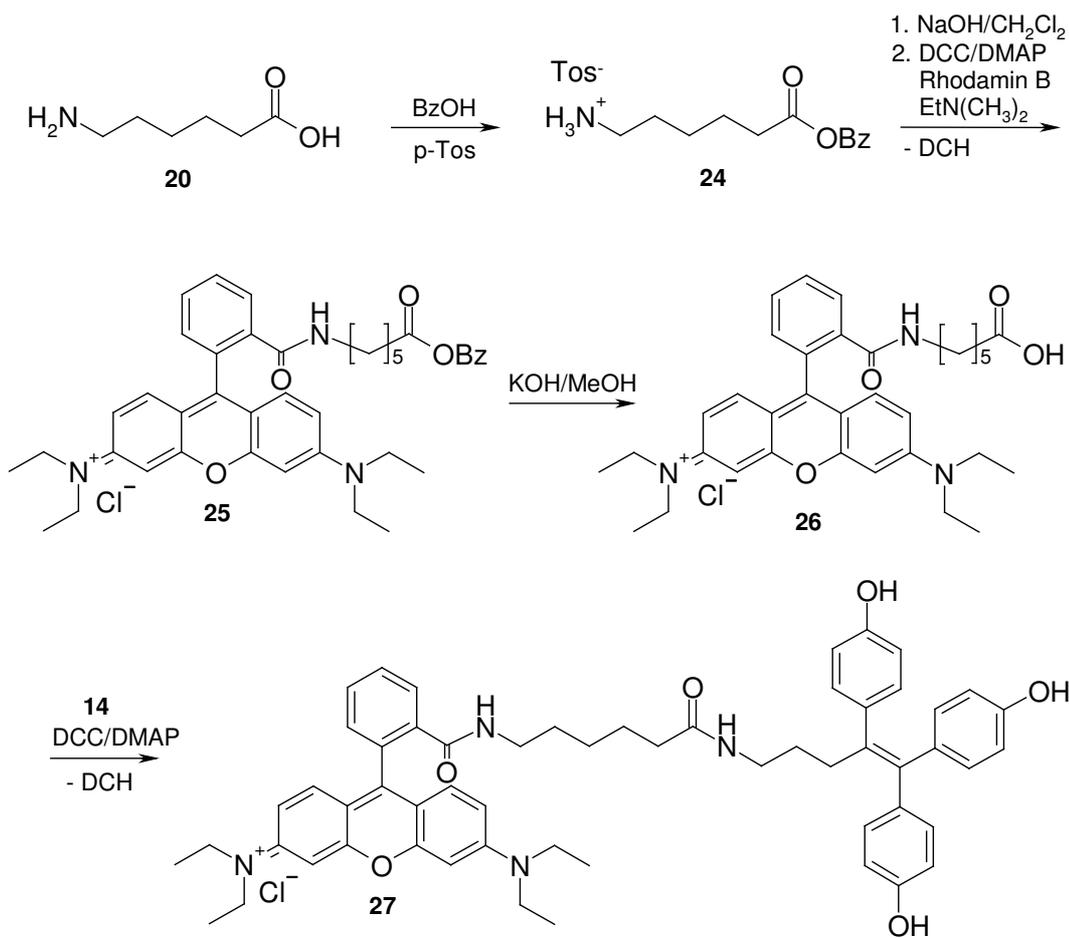
Damit die Carbonsäureeinheit der 6-Aminocapronsäure **20** nur mit dem Amin **14h** reagieren kann, muss die Aminofunktion mit Phthalsäureanhydrid **21** geschützt werden. Dazu werden äquimolare Mengen von 6-Aminocapronsäure **20** und Phthalsäureanhydrid **21** in Toluol suspendiert und nach der Methode von Sterk<sup>[162]</sup> in 6-Phthalimidohexansäure **22** umgewandelt. Die Säure **22** wird mit dem Amin **14h** unter Anwendung von DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) und DMAP (Dimethylaminopyridin) nach der Methode von Hassner<sup>[163]</sup> zum Amid **23** umgesetzt.

Abbildung 2.13 Mechanismus der Umsetzung mit DCC/DMAP nach Hassner<sup>[163]</sup>

Die Säure wird durch die Reaktion mit DCC in ein Anhydrid (I) umgewandelt. Dieses reagiert mit DMAP zu je einem Äquivalent des entsprechenden N-Acylpyridiniumderivats und des Carboxylats (II). Die Acylgruppe des N-Acylpyridiniumderivats kann nun vom hinzugefügten Amin nukleophil angegriffen werden (III), wobei jeweils ein Äquivalent des Katalysators und der Säure regeneriert werden und ein Äquivalent des gewünschten Amids (IV) entsteht. Das hinzugefügte N-Ethyl dimethylamin dient dazu, die gebildete Säure aufzufangen. DCC reagiert zu Dicyclohexylharnstoff (DCH), der durch Filtration des Ansatzes nach Beendigung der Reaktion abgetrennt wird.

Der Vorteil dieser Reaktion liegt in den milden Reaktionsbedingungen, weder sind starke Säuren notwendig, noch bedarf es hoher Temperaturen, um eine erfolgreiche Umsetzung zu erzielen. Die Entschützung des Amins **23** mit Hydrazinhydrat im nächsten Reaktionsschritt gelingt nicht, so dass auf diesem Weg keine Umsetzung mit Rhodamin B erzielt werden kann.

Analog des mit Phthalsäureanhydrid geschützten Spacers **22** soll als nächstes ein mit Rhodamin B substituierter Spacer synthetisiert werden, der ebenfalls nach der Methode von Hassner <sup>[163]</sup> (Abbildung 2.13) mit dem Amin **14h** umgesetzt werden soll. Der Syntheseweg ist in der folgenden Abbildung 2.14 dargestellt.



**Abbildung 2.14** Syntheschema für die fluoreszenzmarkierte Verbindung **27**

Als Ausgangsverbindung für die C<sub>6</sub>-Brücke im Zielmolekül **27** dient wieder 6-Aminocapronsäure **20**. Bevor diese jedoch mit Rhodamin B zum Amid umgesetzt werden kann, muss die Säurefunktion des Moleküls geschützt werden, da es sonst mit der Säurefunktion des Rhodamins bei der Amidbildung konkurrieren würde, was sich in der Bildung von polymeren Nebenprodukten und damit in schlechteren Ausbeuten niederschlagen würde. Als besonders geeignete Methode erweist sich hierbei die Veresterung mit Benzylalkohol<sup>[164]</sup>, die den gewünschten Ester als Tosylat **24** in hohen Ausbeuten ergibt.

Aus dem Tosylat **24** wird zunächst 6-Aminocapronsäurebenzylester freigesetzt. Dazu wird **24** in verdünnter Natronlauge gelöst und das entstandene Amin mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Die so erhaltene freie Base wird ohne weitere Aufreinigung direkt verwendet.

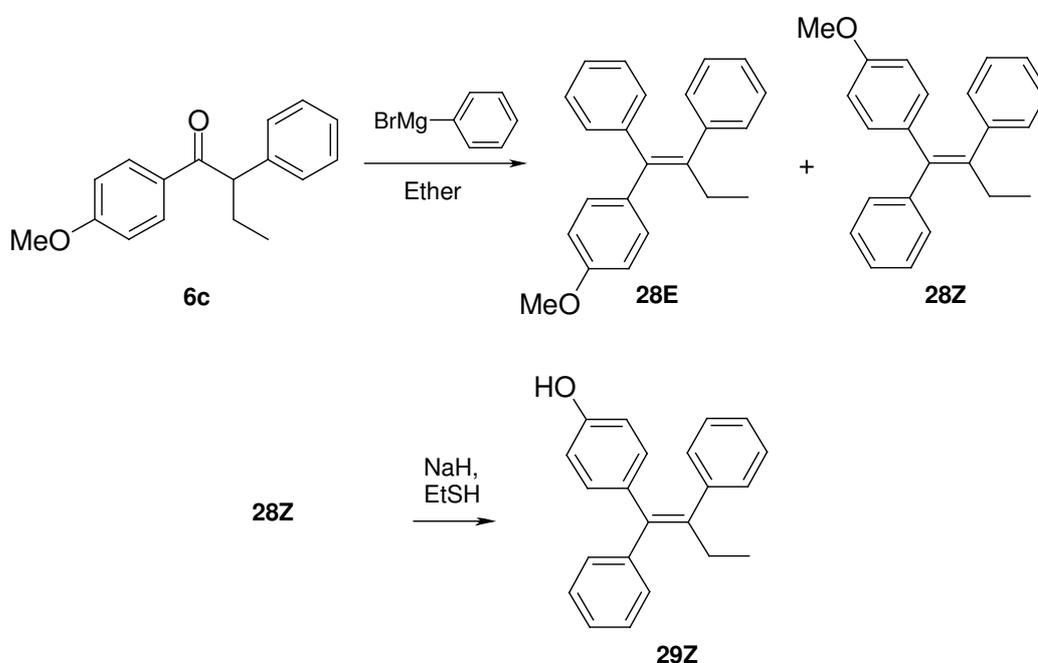
Rhodamin B wird mit DCC (siehe Abbildung 2.13) versetzt und unter Kühlung gerührt, damit sich ein Anhydrid ausbilden kann. Nach drei Stunden werden der oben

erwähnte 6-Aminocaprinsäurebenzylester, DMAP und N-Ethyl dimethylamin zugegeben. Nach 3 Tagen rühren wird der ausgefallene N,N'-Dicyclohexylharnstoff (DCH) abgetrennt und das Amid **25** isoliert.

Im nächsten Schritt wird die Schutzgruppe abgespalten. Die Spaltung des Benzylesters wird analog 2.2.8.2 mit KOH und wässrigem Methanol durchgeführt, wobei die Säure **26** gebildet wird. Die Säure **26** wird mit dem TrisOHP<sub>r</sub>NH<sub>2</sub> **14h** wie in Abbildung 2.13 verestert. Der Ansatz wird nach drei Tagen aufgearbeitet und das resultierende Amid **27** isoliert.

### 2.3.2 Fluoreszenzmarkierung am Triarylalken-Grundgerüst

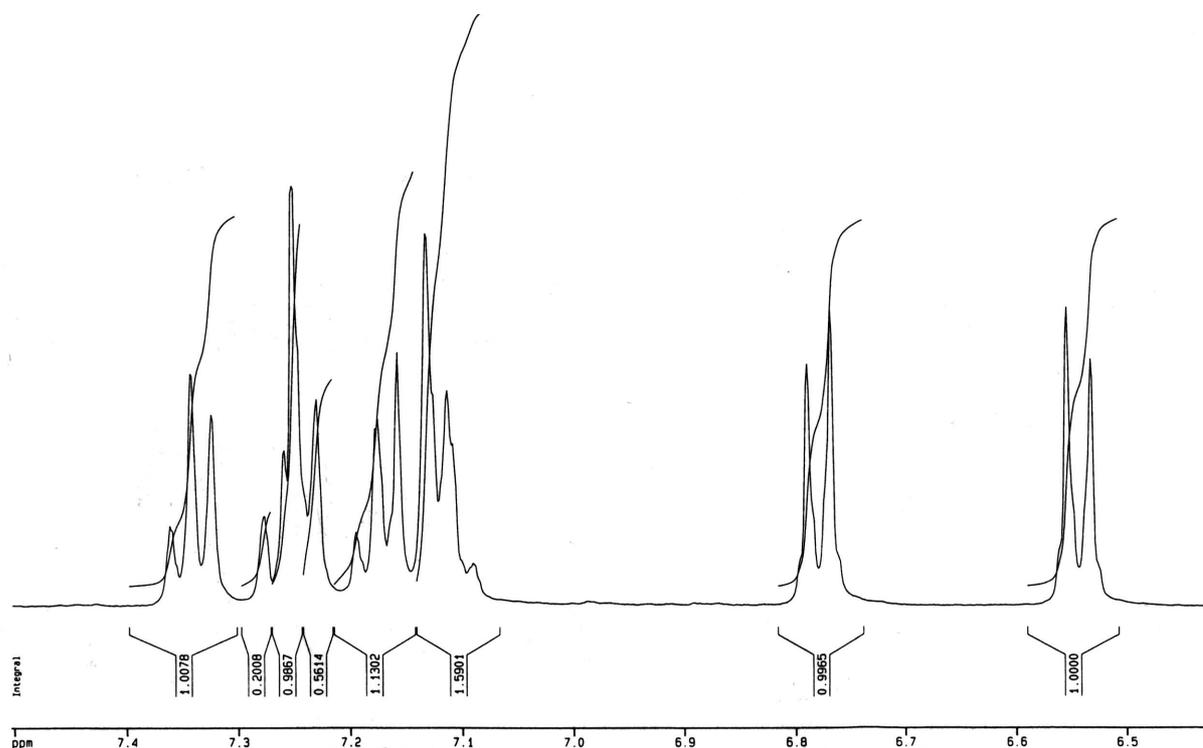
Auch eine phenolische Hydroxygruppe am Triarylalken-Grundgerüst kann als Anknüpfungspunkt für Fluoreszenzfarbstoffe dienen. Als Ausgangsverbindung wird das monohydroxylierte Z-1-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en ausgewählt. Da es nur eine Hydroxygruppe trägt, die reagieren kann, ist die Aufreinigung wesentlich einfacher als es bei bis- oder trishydroxylierten Verbindungen zu erwarten wäre. Zur Gewinnung dieses Triarylalkens wird auf die schon beschriebene Methode von Dodds<sup>[151]</sup> zurückgegriffen (siehe 2.2.1).



**Abbildung 2.15** Synthese von Z-1-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **29Z**

Aus dem in Abschnitt 2.2.4 beschriebenen **6c** (1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylbutanon) wird in einer Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid und direkt

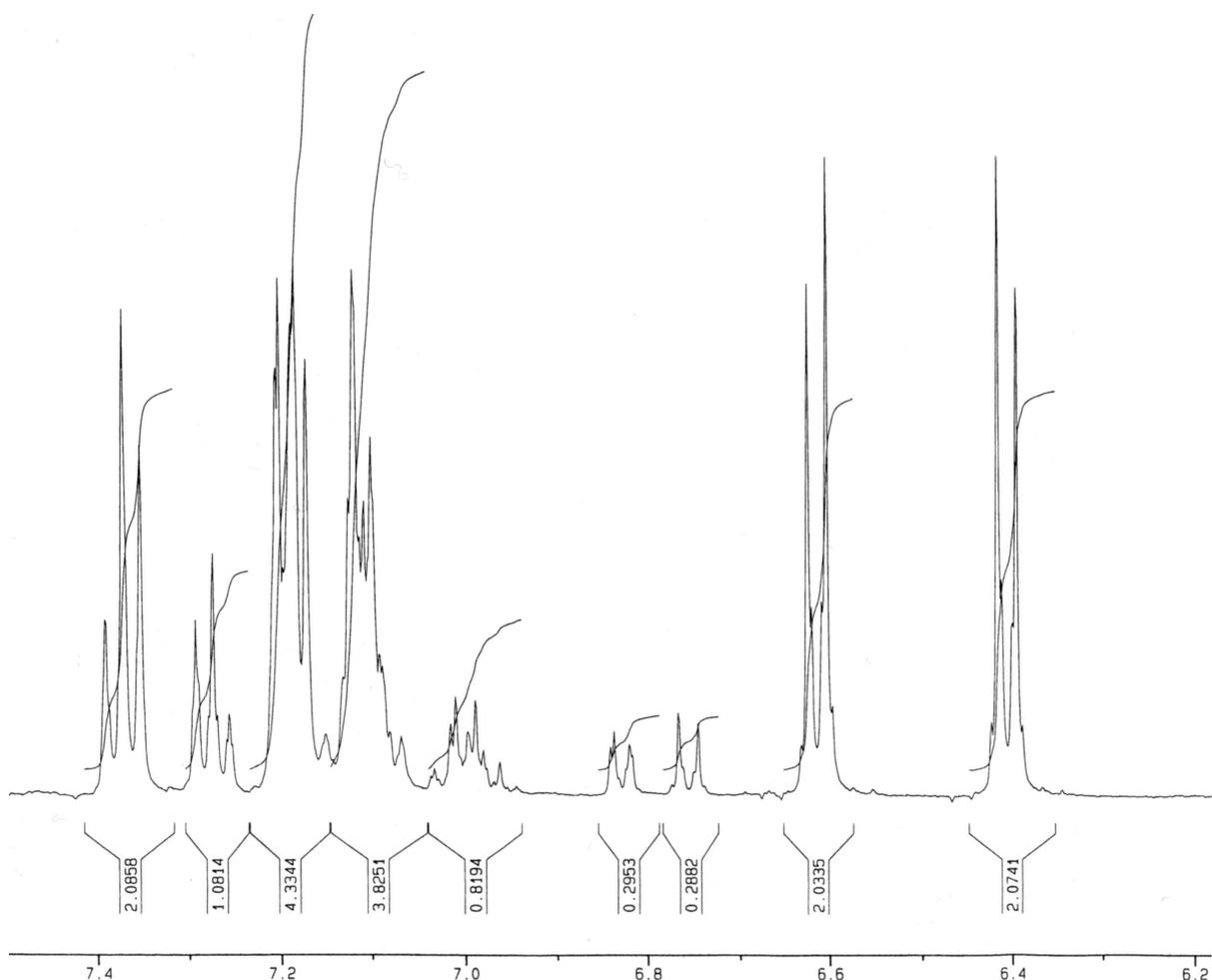
folgender Hydrolyse ein Isomerengemisch aus *Z*-1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **28Z** und *E*-1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **28E** hergestellt. Das *Z*-Isomer **28Z** wurde aufgrund seiner geringeren Löslichkeit in Ether vom *E*-Isomeren **28E** abgetrennt. **28Z** wurde in analytischer Reinheit gewonnen, die Zuordnung von *E*- und *Z*-Isomer erfolgte anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten. Charakteristisch für eine *Z*-Anordnung des Methoxyphenylrings ist das unten abgebildete Aufspaltungsmuster seiner aromatischen Protonen (vgl. Abbildung 2.16). Diese weisen Signale bei 6.54 ppm und 6.78 auf, bei einer *E*-Anordnung wären die Signale bei 6.78 ppm und 6.92 ppm zu finden <sup>[168]</sup>



**Abbildung 2.16** Bereich 6.5 - 7.4 ppm des 400 MHz Spektrums von **28Z**

Die Etherspaltung von *Z*-1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **28Z** mit Bortribromid analog Abbildung 2.8 ergab ein Gemisch aus *E*-1-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en und *Z*-1-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **29Z**, das sich nicht durch fraktionierte Kristallisation trennen ließ <sup>[165, 166]</sup>. Die Isomerisierung tritt als Folge der Konjugation von OH-Gruppe und zentraler Doppelbindung auf. Sie wird eventuell über ein chinoides Übergangsprodukt durch Säuren katalysiert, vergleichbar der Isomerisierung des *cis*-Diethylstilbestrols <sup>[167]</sup>. Die Reaktion in chlorierten Lösungsmitteln ist unbeeinflusst von basischen Zusätzen <sup>[166]</sup>. Trotz der Trennung der Isomere auf der Ebene der O-Methyl-Derivate wurde berichtet, dass

auch Etherspaltungen des *Z*-Isomers mit Iodtrimethylsilan und Pyridin-HCl eine Mischung beider Isomere ergab <sup>[166]</sup>. Nach einer von Miller und Al Hassan <sup>[168]</sup> beschriebenen Etherspaltung mit NaH/Ethanthiol in DMF ist es möglich, die Isomerisierung der Doppelbindung zurückzudrängen. Durch <sup>1</sup>H-NMR-Daten konnte bestätigt werden (Abbildung 2.17), dass **29Z** in einem achtfachen Überschuss gegenüber dem *E*-Isomer vorliegt. Beim Spektrum des Phenols sind die charakteristischen Signale des *Z*-orientierten Phenols bei 6.41 ppm und 6.62 ppm eindeutig zu erkennen. Charakteristisch für *E*-Orientierung sind die Signale bei 6.75 ppm und 6.82 ppm, die nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden sind.



**Abbildung 2.17** Bereich 6.2 - 7.4 ppm des 400 MHz Spektrums von **29Z** und seinem *E*-Isomer im Verhältnis 8 : 1

Es gelang nicht, unterschiedliche Rhodamin-Spacer-Moleküle mit Halogenid-, Alkohol- oder Säurechloridfunktion mit **29Z** umzusetzen. Aus diesem Grund wurde der Spacer von der Triarylalkenseite eingeführt. Nachdem die Umsetzung mit NaH und 6-Bromhexylphthalimid im Sinne einer Williamson'schen Ethersynthese erfolglos

verlief, wurde eine Phasentransferkatalyse mit 1,6-Dibromhexan als Spacer, TBAHSO<sub>4</sub> und 1.5 N NaOH unter Einsatz des Radikalinhinhibitors BHT (2,6-Di-*tert*-butylphenol) durchgeführt. Dieser soll bewirken, dass die Geschwindigkeit der Alkylierungsreaktion höher ist als die der Isomerisierungsreaktion <sup>[166]</sup>. Die Umsetzung mit 1,6-Dibromhexan ergibt *Z*-1-[4-(6-Bromhexoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en **30Z**. Dieses wird mit Kaliumphthalimid in DMF zu *Z*-1,2-Diphenyl-1-[4-(6-N-phthalimidoxy)phenyl]but-1-en **31Z** <sup>[169]</sup> umgesetzt. Die Reaktion des Phthalimids zum Amin **32Z** erfolgt durch Hydrazinolyse in Ethanol <sup>[169]</sup>. Das erhaltene *Z*-1-[4-(6-Aminohexoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **32Z** wird mit Rhodamin B, wie in Abbildung 2.13 dargestellt, fluoreszenzmarkiert und ergibt **33Z**.

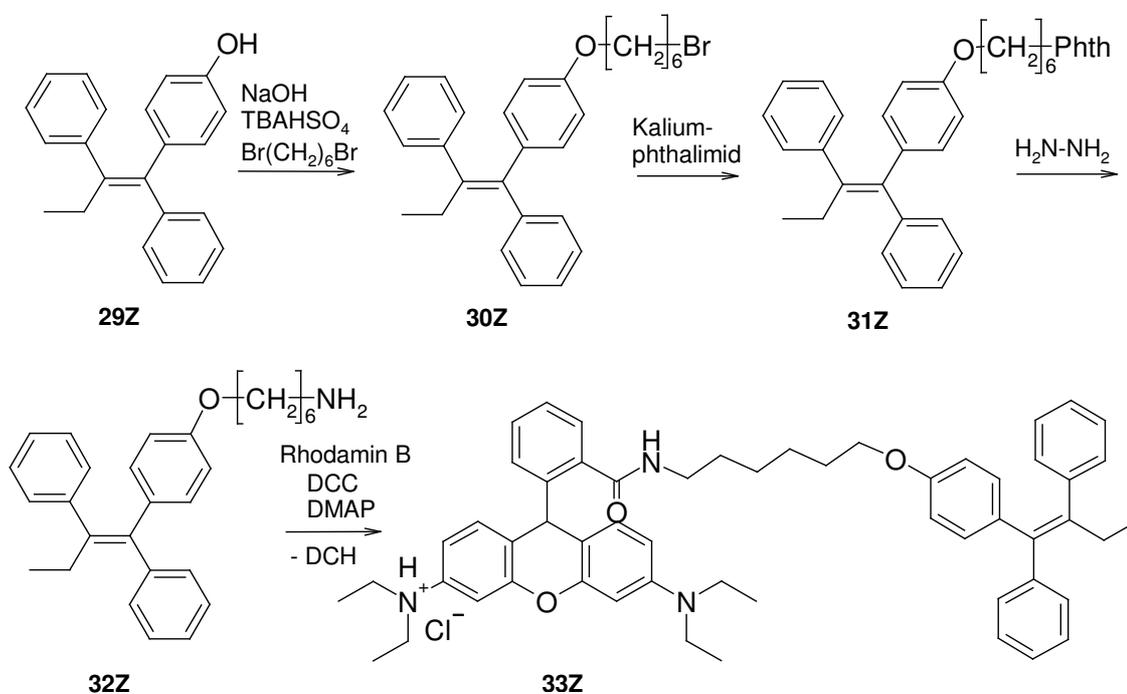


Abbildung 2.18 Synthese von **33Z**

