

**Untersuchungen zur Aufklärung von
Stoffwechselwegen beim mikrobiellen Abbau von
substituierten Dibenzofuranen und Dibenzo-1,4-
dioxinen**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Torsten Keim

aus Buchholz

Hamburg 2000

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Inhalt

Inhalt	3
Einleitung	4
Kenntnisstand über Giftigkeit und Abbaubarkeiten halogenerter Dibenzo-1,4-dioxine und halogenerter Dibenzofurane	7
Mikrobieller Abbau halogenerter Aromaten	14
Themenstellung	29
Ergebnisteil	30
Aufarbeitung von Bodenproben	30
LC-MS-Analytik	32
Elektrolyse und nachfolgender Abbau von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin durch <i>Sphingomonas</i> sp. RW1	33
Abbau von 1,3-Dichlordibenzofuran	37
Abbau von 2,7-Dichlordibenzofuran	44
Abbau von 2,4,8-Trichlordibenzofuran	50
Abbau von 1,2-Dihydroxydibenzofuran	55
Abbau von 1,4-Dihydrodibenzofuran	56
Zusammenfassung	58
Synthesen	60
Synthesen von Modellsubstraten	60
Synthesen der Metabolite	70
Experimenteller Teil	72
Allgemeines	72
Synthese von Modellsubstraten	74
Dibenzo-p-dioxine	74
Dibenzofurane	78
Synthese von Vergleichssubstanzen zur Identifizierung von Metaboliten	96
Sicherheitshinweise	106
Literaturen	117

Einleitung

1956 behandelte der Dermatologe Prof. Dr. K. H. Schulz in der dermatologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg etwa 30 Patienten, die einen starken Gesichtsausschlag hatten. Alle diese Personen waren in einer chemischen Fabrik mit dem Natrium-Salz des 2,4,5-Trichlorphenols (**1**) in Berührung gekommen, welches mit Natriumhydroxid aus 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol (**2**) hergestellt wurde. Schulz kam bald zu dem Ergebnis, daß reines 2,4,5-Trichlorphenol (**1**) und reines Pentachlorphenol (**4**) keinen Ausschlag auslösen, dass aber das technische Produkt demgegenüber hochaktiv war. In Zusammenarbeit mit dem verantwortlichen Firmenchemiker G. Sorge wurden weitere Tests durchgeführt, die aber keinen Hinweis auf die den Ausschlag auslösende Verbindung brachten. Zufällig wurde während dieser Testphase ein weiterer Patient mit einem Hautausschlag eingeliefert, der bei Prof. Dr. Wilhelm Sandermann im Institut für Holzchemie der Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft in Reinbek arbeitete. Sandermann arbeitete damals an Untersuchungen über die Verwendung von Chlorphenolen als Holzschutzmittel. Während dieser Untersuchungen hatte er auch 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**) dargestellt^[1].

Diese damals neue Verbindung trat bei der Pyrolyse von Pentachlorphenol (**4**) als Nebenprodukt auf^[2, 3]. Sandermann beschrieb auch erstmalig die Toxizität dieser Verbindung gegenüber Pilzen und Insekten.

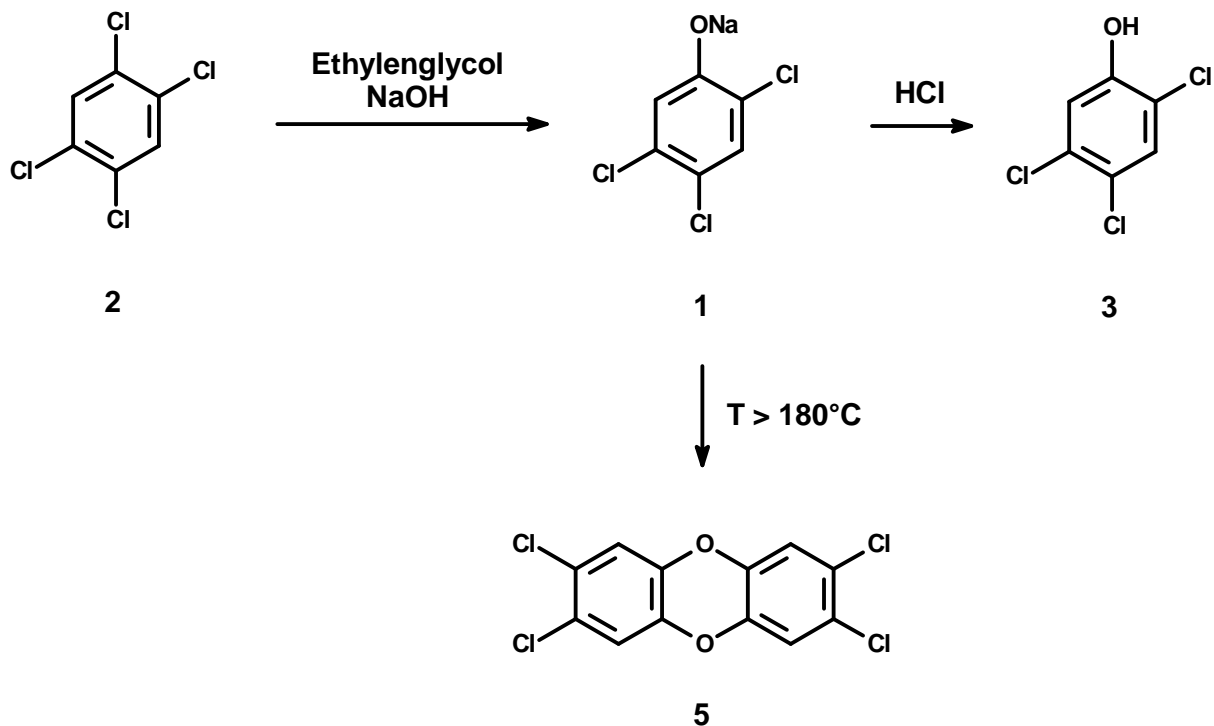


Abb.: 1

Bildung von 2,3,7,8-TCDD (**5**) bei der Herstellung von 2,4,5-Trichlorphenol (**3**)

Sorge konnte 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**) aus technischem 2,4,5-Trichlorphenol (**3**) isolieren und Schulz war in der Lage, die chloraknogene Wirkung dieser Verunreinigung nachzuweisen. Sorge erkannte auch die Temperaturabhängigkeit der Bildung von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**) im Produktionsprozeß (**Abb.: 1**). Dabei wird aus 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol (**2**) durch Einwirkung von Natriumhydroxid Natrium-2,4,5-Trichlorphenolat (**1**), welches mit Salzsäure weiter zum 2,4,5-Trichlorphenol (**3**) umgesetzt wird. Bei höheren Temperaturen kondensiert das Phenol jedoch auch zum 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**)^[3, 4]. Sorge entwickelte daraufhin ein Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Trichlorphenol (**3**) bei geringerer Temperatur und setzte auch andere Hersteller dieser Verbindung von der Giftigkeit dieser Verunreinigung in Kenntnis.

Diese Verbindungsklasse wird unter anderem wie oben beschrieben als Nebenprodukt bei der Herstellung von Chlorphenolen in die Umwelt eingetragen^[2, 3, 5-7]. Außerdem sind Phenoxyherbizide, wie z. B. 2,4,5-T (2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure) und Silvex (2-(2,4,5-Trichlorphenoxy)-propansäure)^[8, 9], die zum Pflanzenschutz in die Umwelt eingebracht werden, weitere Quellen dieser Verbindungsklasse^[10, 11]. So wurden z. B. 2,4,5-T und Silvex bis ca. 1970 in den USA und Kanada großflächig zum Pflanzenschutz eingesetzt. Außerdem war 2,4,5-T der aktive Bestandteil von Agent Orange, Agent Pink, Agent Purple und Agent Green, die im Vietnam-Krieg als Entlaubungsmittel eingesetzt wurden^[4, 12, 13]. Desweiteren bildet sie sich bei der Verbrennung zahlreicher chlorhaltiger organischer Verbindungen und tritt daher beim Recycling von Papier^[14, 15] und in Autoabgasen auf^[4, 16]. Quellen halogener Dibenzo-1,4-dioxine und Dibenzofurane sind ferner Brand oder Explosion von polychlorierten Biphenylen (PCB) und polychlorierten Benzolen (PCBz) in elektrischen Systemen. PCB und PCBz bilden bei ca. 500-750°C in Anwesenheit von Luftsauerstoff polychlorierte Dibenzofurane und Dibenzo-1,4-dioxine^[4]. Letztendlich werden polyhalogenierte Dibenzofurane und polyhalogenierte Dibenzo-1,4-dioxine auch bei der Müllverbrennung gebildet^[4, 6, 17-19], wobei nicht eindeutig nachgewiesen werden kann, ob diese Verbindungen schon im Verbrennungsgut vorhanden sind oder erst bei der Verbrennung von Chlorverbindungen entstehen. Weiterhin sind Tetrachlordibenzo-1,4-dioxine auch in Kupferschmelzen bei der Metallgewinnung gefunden worden, wenn Elektronikplatinen als Schrott zugesetzt wurden^[20].

Die Verbindungsklassen der Dibenzo-1,4-dioxine und Dibenzofurane sind seitdem durch die erhebliche Toxizität ihrer chlorierten Derivate, vor allem während der letzten Jahre in den Mittelpunkt sowohl des öffentlichen als auch des chemischen Interesses gerückt. Von den 75 möglichen Polychlordibenzo-1,4-dioxinen und 135 Polychlordibenzofuranen sind offenbar diejenigen tetra-, penta- und hexachlorierten Verbindungen besonders toxisch, die an den Positionen 2, 3, 7 und 8 substituiert sind^[1, 4, 5].

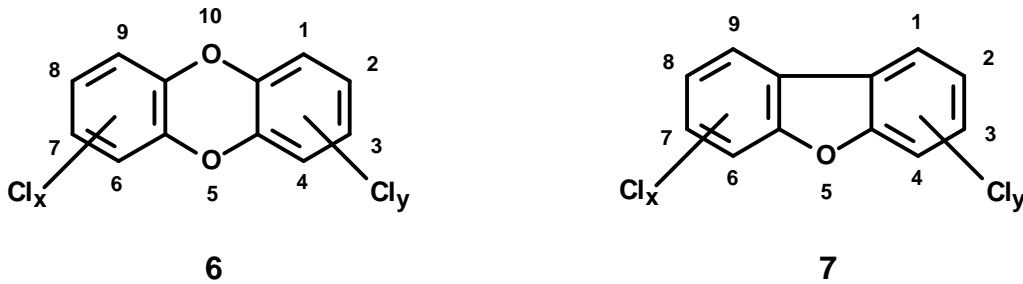


Abb.: 2 Polychlordibenzo-1,4-dioxin (6) und Polychlordibenzofuran (7)^[21]

Die enorme Giftigkeit von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (2,3,7,8-TCDD) (5) und auch der anderen Kongeneren des Dibenzo-1,4-dioxins (8) und des Dibenzofurans (9) beruht auch auf deren physikalischen und chemischen Eigenschaften, insbesondere ihrer starken Stabilität gegenüber einer Vielzahl von Säuren und Basen, Oxidations- und Reduktionsmitteln sowie gegenüber Hitze, ihres sehr geringen Dampfdruckes und auf ihrer großen Lipophilität^[10, 22]. So verläuft die Oxidation von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (2,3,7,8-TCDD) (5) mit Luftsauerstoff erst bei Temperaturen von 800-1000°C innerhalb von Sekunden ab^[23], und nur stärkere Oxidationsmittel wie Ozon (10), Rutheniumtetroxid RuO₄ (11) sowie oxidierend wirkende Enzyme können 2,3,7,8-TCDD (5) angreifen.^[4]

Aufgrund dieser Eigenschaften werden halogenierte Dibenzo-1,4-dioxine und halogenierte Dibenzofurane in der Umwelt sehr wenig abgebaut und reichern sich somit immer weiter an^[6, 10]. Die einzige gesicherte natürliche Abbauart ist bislang die photochemische Dechlorierung, wie z. B. die Zerstörung von 2,3,7,8-TCDD (5) durch das Sonnenlicht in der Atmosphäre^[24]. Dieser Prozeß wurde auch auf Pflanzen- und Bodenoberflächen nachgewiesen^[24].

Seit der ersten Beschreibung dieser Verbindungsklasse sind zahlreiche Ereignisse eingetreten, bei denen halogenierte Dibenzo-1,4-dioxine und Dibenzofurane als Ursache von Vergiftungen identifiziert werden konnten. So gab es z. B. 1968 in Japan und 1979 in Taiwan die durch mit 2,3,7,8-TCDD (5) verunreinigtes Reisöl ausgelöste Yusho-Krankheit^[4, 19, 25-27], den Unfall am 10. Juli 1976 in der Chemiefabrik Icmesa im norditalienischen Seveso^[4, 28, 29], Vergiftungsfälle von US-Soldaten, die im Vietnam-Krieg gedient haben (Todesfälle konnten nicht eindeutig auf 2,3,7,8-TCDD (5) zurückgeführt werden)^[30], Monsanto Nitro, West Virginia 1949, bei der BASF Ludwigshafen 1953, bei Dow Chemical 1960, bei Phillips-Duphar 1963 und bei Boehringer Ingelheim, Hamburg 1984.^[23, 28, 30]

Seit längerer Zeit wird nach Möglichkeiten zur Entfernung dieser Verbindungen aus der Umwelt gesucht und angestrebt, entsprechende technische Verfahren zu entwickeln.

Kennnisstand über Giftigkeit und Abbaubarkeiten halogenerter Dibenzo-1,4-dioxine und halogenerter Dibenzofurane

Wie einleitend beschrieben, äußert sich eine akute Vergiftung mit halogenierten Dibenzo-1,4-dioxinen und Dibenzofuranen äußerlich durch das Auftreten der Chlorakne, die an den mit den halogenierten Verbindungen in direktem Kontakt stehenden Körperpartien sichtbar wird. Diese Hautveränderungen liegen einer durch Chloraromaten ausgelösten Differenzierung von Zellen der Talgdrüsen zugrunde^[30]. Die Chlorakne wurde erstmals 1899 durch perchlorierte Naphthaline hervorgerufen und als „Pernakkrankheit“ beschrieben. Die Chlorakne klingt nach Beendigung des Kontaktes langsam wieder ab, aber es bleibt eine erhöhte Sensibilität gegenüber Chlorverbindungen bestehen (Hyperkeratosis)^[4, 5]. Die Chlorakne kann auch chronisch werden. Akute Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Reizungen der oberen Atemwege^[30, 31].

Als weitere Krankheitserscheinungen treten Gewichtsverlust (Wasting Syndrome)^[5, 32], Veränderungen im Thymus- und Immunsystem, im Blut und in den Leberwerten (Verfettung, Hypertropie) auf^[4, 30], außerdem zeigen diese Verbindungen reproduktionstoxische, teratogene und cancerogene Eigenschaften^[5, 21].

Der Mechanismus der toxischen Wirkung dieser Verbindungen ist noch weitgehend unklar, und die Toxizitäten der einzelnen Kongeneren können im Tierversuch um mehrere Zehner-Potenzen variieren, wobei die Verbindungen mit Halogensubstitution an 2-, 3-, 7- und 8-Position als die giftigsten Substanzen dieser Klassen auftreten. Die Giftigkeit der jeweiligen Dibenzo-1,4-dioxine im Vergleich zu den gleich substituierten Dibenzofuranen ist ungefähr um den Faktor 10 höher^[5, 21, 33]. Die einzelnen Kongeneren sind zur Zeit noch recht fragmentarisch untersucht^[4], und die meisten Daten, die verfügbar sind, beziehen sich auf die giftigste dieser Verbindungen, 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**), die auch als Bezugssubstanz für Nachweismessungen und zur Risikobewertung der anderen Kongeneren herangezogen wird^[21]. 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**) gehört aus diesem Grund zu den am intensivsten untersuchten Verbindungen überhaupt^[30]. Für Stoffgemische der Kongeneren kann die Toxizität höchstens abgeschätzt werden^[5]. Zur besseren Abschätzung der Giftigkeit der Kongeneren wurde das Maßsystem der toxischen Equivalentfaktoren (TEQ) eingeführt^[33-35], aus dem die Größenordnung der Giftigkeit der einzelnen Kongeneren, sowohl der Dibenzo-1,4-dioxine als auch der Dibenzofurane, zueinander hervorgeht^[21, 22]. Aufgrund dieser Klassifizierung hat die WHO 1998 Richtwerte für die maximale tägliche Aufnahme (TDI-Wert, tolerable daily intake) dieser Substanzen festgelegt. Danach beträgt die maximale tägliche Aufnahme 4 pg pro Kilo Körpergewicht beim Menschen, bei einem durchschnittlich 70 kg wiegenden Menschen also ca. 280 pg^[5, 21, 30]. Die Körperliche Aufnahme geschieht wie eingangs beschrieben einerseits durch Aufnahme über die Haut, aber auch durch Aufnahme durch die Atemluft in der Lunge und den Atemwegen und durch die Nahrung in Verdauungstrakt. Die größte, nicht durch Unfälle hervorgerufene Aufnahme an halogenierten Dibenzo-1,4-dioxinen und halogenierten Dibenzofuranen resultiert aus der Nahrungsaufnahme, die etwa 90% der täglichen Aufnahme ausmacht^[24].

Es gibt mittlerweile eine ganze Reihe von Nahrungsstoffen und Lebensmitteln, die nachweislich hohe Dioxin-Kontaminationen enthalten, wie z. B. menschliche Muttermilch, Kuhmilch und bestimmte Gemüsearten^[24], die auf dioxinbelasteten Böden angebaut und geerntet wurden^[21]. Dabei spielt die Aufnahme der Schadstoffe durch die Wurzel anscheinend keine Rolle^[24]. Auch die Bodentierhaltung auf kontaminierten Böden spielt anscheinend keine Rolle^[24].

Die Resorptionsrate bei durch den Verdauungstrakt aufgenommenen halogenierten Dibenzo-1,4-dioxinen und Dibenzofuranen kann nicht genau ermittelt werden, aber wurde aufgrund der Stoffeigenschaften vom Bundesgesundheitsamt auf 30% der aufgenommenen Menge festgelegt^[24]. Andere Länder haben abweichende Werte. Diese Zahl macht auch deutlich, daß die größte Menge an mit der Nahrung eingebrachten halogenierten Dibenzo-1,4-dioxinen und halogenierten Dibenzofuranen unumgesetzt wieder ausgeschieden wird und nur ein geringer Anteil im Körper unumgesetzt im Fettgewebe immobilisiert wird..

Aufgrund hoher Lipophilie und praktischer Wasserunlöslichkeit (10 nmol/l = 3µg/l) der halogenierten Dibenzo-1,4-dioxine und halogenierten Dibenzofurane ist eine Gefährdung von Trinkwasser praktisch ausgeschlossen^[4, 24, 30], wohingegen Metabolite dieser Verbindungen, die polarer sind, sehr wohl Gefährdungen auslösen können. Diese Gefährdung ist jedoch als sehr gering einzuschätzen, da nur sehr wenig aufgenommenes halogeniertes Dibenzo-1,4-dioxin bzw. Dibenzofuran durch Lebewesen metabolisiert und diese Metabolite dann ausgeschieden werden und ins Wasser gelangen können^[24]. Aufgrund der Lipophilie dieser Verbindungsklassen werden sie sehr gut im Boden absorbiert und an Huminstoffe gebunden und können auch durch diese Bindung an polare Huminstoffe in sehr geringen Mengen ins Wasser gelangen^[24].

Aufgenommenes halogeniertes Dibenzo-1,4-dioxin oder halogeniertes Dibenzofuran wird im Fettgewebe angereichert. Es ist in dieser Form immobil und stellt keine nennenswerte Gefährdung dar, da es auf diese Art immobilisiert biologisch inaktiv ist^[30]. Wenn eine Verstoffwechslung dieser eingelagerten Verbindungen aber dennoch stattfindet, werden diese Giftstoffe mobilisiert und über den Harn ausgeschieden. Dabei sind die aus diesen eingelagerten Verbindungen gebildeten Metabolite meist weit weniger toxisch ^[5, 36]. Die Halbwertszeit für aufgenommenes halogeniertes Dibenzo-1,4-dioxin und Dibenzofuran beträgt ca. 5 Jahre, kann aber bei häufiger höherer Aufnahme durch die Induktion abbauender Enzyme verkürzt werden^[5].

Untersuchungen haben gezeigt, daß z.B. 2,3,7,8-TCDD (**5**) im Säugetierstoffwechsel nach der Einlagerung ins Fettgewebe kaum metabolisiert wird^[23, 30]. Dennoch konnte eine tumorpromotorische und tumorinitiatorische Wirkung dieser Verbindung nachgewiesen werden^[30]. Dabei bindet in Leberzellen der sogenannte cytosolische Ah-Rezeptor (Aryl Hydrocarbon Rezeptor)^[33, 37, 38] 2,3,7,8-TCDD (**5**) und löst Proteininduktion aus^[30].

Eine Metabolisierung der halogenierten Dibenzo-1,4-dioxine und halogenierten Dibenzofurane konnte auf diesem Wege beschrieben werden^[5]. Dabei kommt es zu einer Epoxid-Bildung und als Folge davon zu einer Hydroxylierung^[39-43] (**Abb.: 3**,

Abb.: 4). Aus diesem Epoxid heraus kann es zu einer Wanderung eines Chloratoms aufgrund des NIH-Shifts (Halogenwanderung, benannt nach dem National Institut of Health, USA) kommen, wodurch eine Isomerisierung auftreten kann. Dann werden eines oder mehrere Chloratome aus dem Molekül eliminiert und die Etherbrücke zwischen den Benzol-Ringen aufgespalten und es werden Diphenylether, Catechole, Benzole und Salicylsäuren gebildet, die im folgenden entweder ausgeschieden oder in andere Stoffwechselwege eingeschleust werden können^[5].

R. Krowke konnte 1986^[5] zeigen, daß polychlorierte Dibenzo-1,4-dioxine und Dibenzofurane durch Mono- und Dioxygenase-Reaktionen im Säugetierorganismus abgebaut werden können. So kann z. B. der Dibenzo-1,4-dioxin- oder der Dibenzofuran-Grundkörper von Lebermicrosomen in polarere Metaboliten umgewandelt werden^[23]. Dabei ist wahrscheinlich der einleitende Schritt die Bildung von 2,3-Epoxiden mit anschließender Bildung von Phenolkörpern. Er konnte im Tierexperiment zeigen, daß nach Applikation von 2,7-Dichlordibenzo-1,4-dioxin (**12**) wahrscheinlich über das Epoxid (**13**) 2,7-Dichlor-3-hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**14**) und 3,7-Dichlor-2-hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**15**) gebildet werden. Das 3,7-Dichlor-2-hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**15**) entsteht durch NIH-Shift. Er fand weiterhin 7-Chlor-2,3-dihydroxydibenzo-1,4-dioxin (**16**), das durch Eliminierung von Chlor entsteht. Bei der Applikation von 2,3,7,8-TCDD (**5**) fand er 4,5-Dichlorcatechol (**17**) als Metabolit. Und er konnte noch zwei nicht genau identifizierte Dimethoxytrichlordibenzo-1,4-dioxine finden.

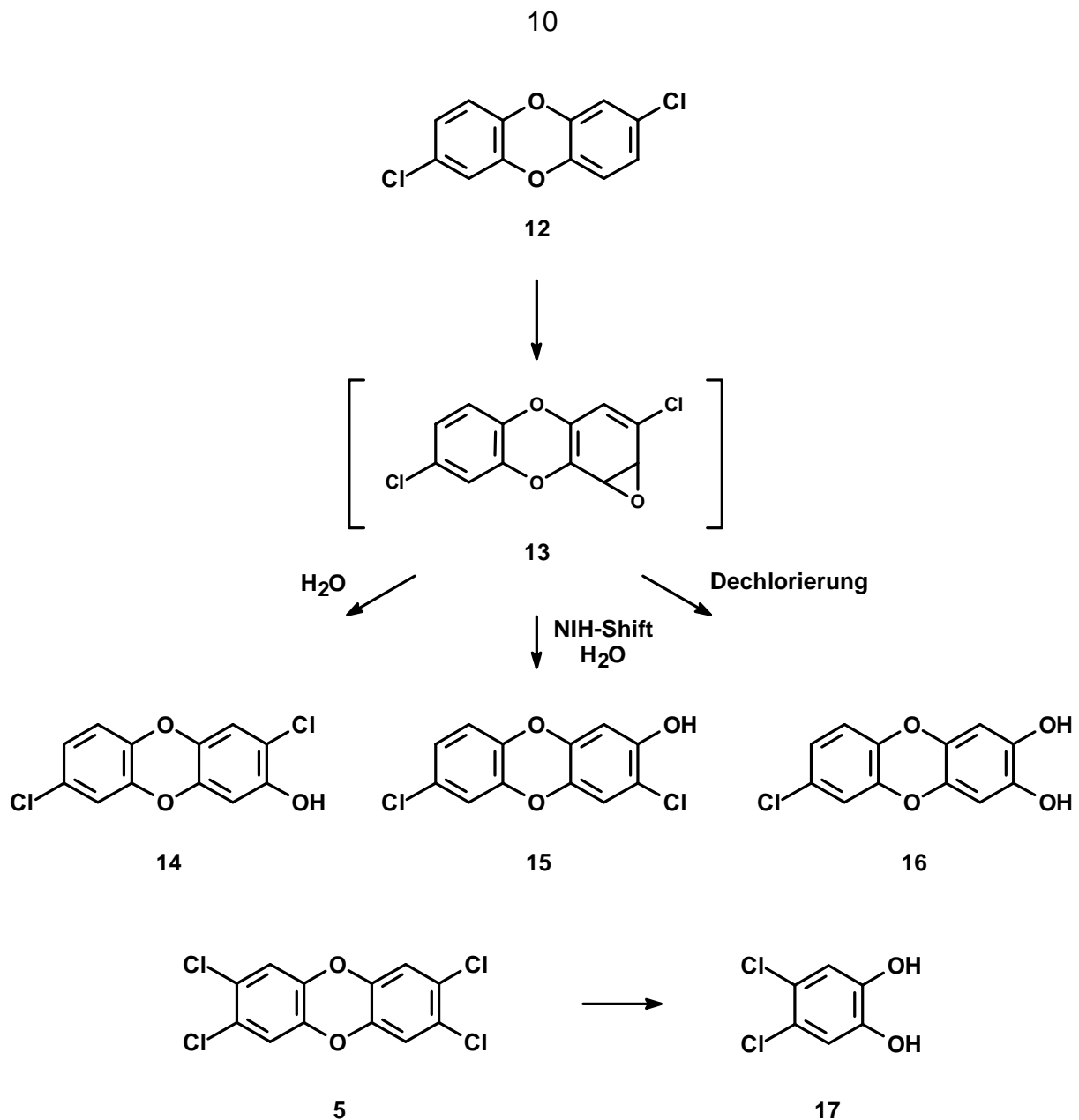


Abb.: 3 Metabolite aus Säugetieren^[5]

Bei dem auftretenden NIH-Shift handelt es sich um eine intramolekulare Umlagerung bei aromatischen Molekülen, bei der der Substituent, der ursprünglich am Ort der Hydroxylierung gebunden war, an ein benachbartes Kohlenstoffatom wandert. Der NIH-Shift wurde durch Stoffwechseluntersuchungen mit deuterium- und tritium-markierten Substraten nachgewiesen (**Abb.: 4**). Dabei zeigte sich, daß die beobachtete Wanderungsrate stark mit den weiteren Substituenten des Arenoxides variiert. Als prominentes Beispiel dieser Umlagerung gilt die Umwandlung von Phenylalanin (**18**) in Tyrosin (**19**).

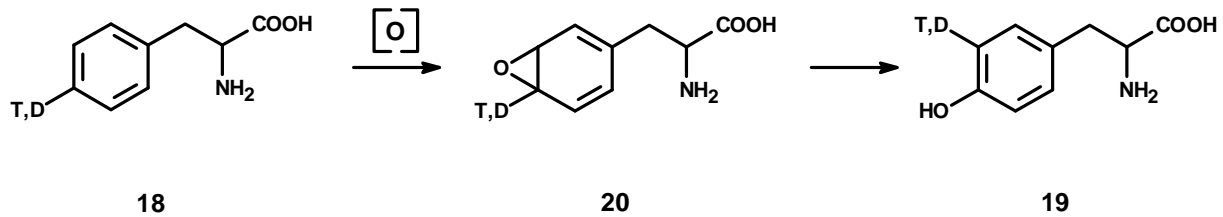


Abb.: 4 Bildung von Tyrosin (19) aus Phenylalanin (18)

Diese Reaktion ist bei Eukaryonten eingehend untersucht und verläuft mittels Monoxygenase-Reaktionen, bei denen Luftsauerstoff in das Molekül eingebaut wird und intermediär Arenoxide (20) (Arenepoxide) gebildet werden. Das zweite Sauerstoffatom des Quell-Sauerstoffmoleküls wird parallel zu Wasser reduziert. Diese Arenoxide (20) sind sehr instabil und können zahlreiche Folgereaktionen eingehen. Bei Säugetieren ist die Quelle des Sauerstoffs noch nicht ermittelt worden, dennoch wird auch diese Reaktion über Arenoxide laufen^[44].

So verläuft die Hydroxylierung des 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxins (5) beim Hund an der lateralen Position über den NIH-Shift mit nachfolgender Chloreliminierung. Diese Schritte werden durch Induzierung des Enzymsystems ausgelöst (Abb.: 6), welcher mit der initialen Bildung des Arenoxids beginnt^[31] und zum weiteren Abbau führt (Abb.: 5).

Als Metabolit trat dabei größtenteils 2-Hydroxy-1,3,7,8-tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (21) auf, das durch die Galle und dann durch den Urin ausgeschieden wurde. In der gleichen Literatur wurde auch ein Abbauweg für das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (5) beim Hund und bei der Ratte vorgeschlagen (Abb.: 5)

Dabei wird das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (5) einleitend über die beiden Epoxide (22) und (23) und NIH-Shift zu 2-Hydroxy-1,3,7,8-tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (21) und 2-Hydroxy-3,7,8-Trichlordibenzo-1,4-dioxin (24) sowie zu Hydroxy-2'-hydroxy-3,4,4',5'-tetrachlordiphenylether (25) abgebaut. Der Hydroxy-2'-hydroxy-3,4,4',5'-tetrachlordiphenylether (25) kann dann weiter bis zum 4,5-Dichlorcatechol (17) umgesetzt werden, während aus dem 2-Hydroxy-1,3,7,8-tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (21) (dem Hauptmetaboliten) bzw. 2-Hydroxy-3,7,8-Trichlordibenzo-1,4-dioxin (24) ein Dihydroxytrichlor-Derivat (26) gebildet wird, welches noch nicht identifiziert werden konnte. Der Hydroxy-2'-hydroxy-3,4,4',5'-tetrachlordiphenylether (25) konnte auch in Ratten nach Fütterung von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (5) nachgewiesen werden^[31].

In Abb.: 6 ist der vorgeschlagene Mechanismus der Wirkung von 2,3,7,8-TCDD (5) und anderer halogener Dibenzo-1,4-dioxine, halogener Dibenzofurane oder halogener Biphenyle dargestellt^[11]. Dabei ist I das Inducer-Molekül (Dibenzo-1,4-dioxin, Dibenzofuran, Biphenyl o. ä.) RP repräsentiert das Rezeptormolekül (AhR-Zellrezeptor, Ah-Rezeptor)^[30]. Der Transport der Inducer-Moleküle in die Zelle ist noch nicht eingehend untersucht, aber es ist erkannt worden, dass bei diesem Transport das Cytochrom-P450-Enzymsystem beteiligt ist^[23]. Nach dem Eindringen in die Zelle kommt es zur Bindung an das Ah-Rezeptor-Molekül. Der daraus

resultierende Molekülcluster ist dann in der Lage, in den Zellkern einzudringen und mit der DNA zu interagieren und dadurch die Produktion diverser mRNAs auszulösen, die einerseits für die vielschichtige Wirkung (Pleiotropie) andererseits aber auch schnell zur Bildung von Cytochrom-P450-Enzymsystemen führt, die wiederum am Transport der Inducer-Moleküle in die Zelle beteiligt sind^[23, 33].

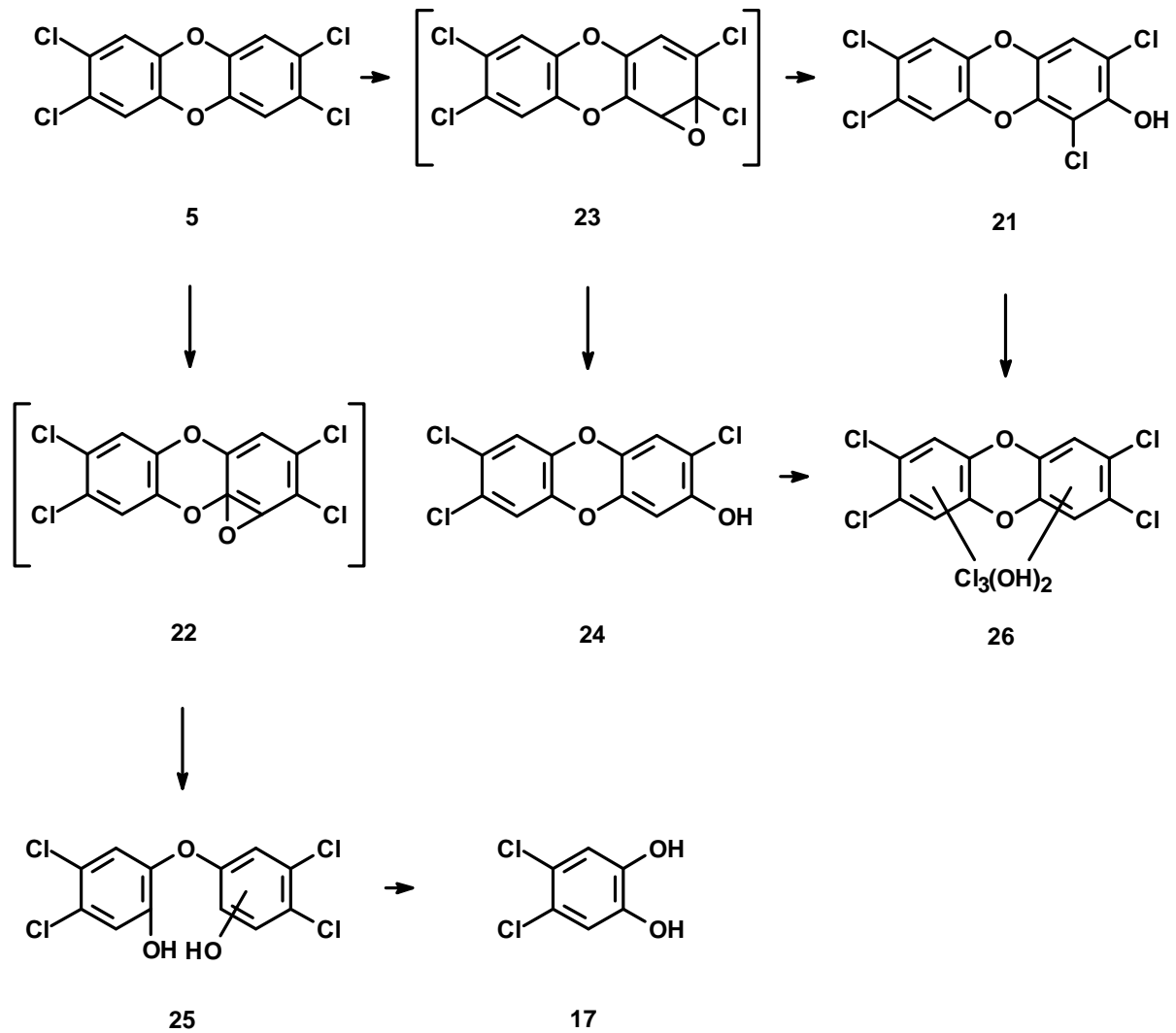


Abb.: 5

Abbau von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (5) durch den Hund^[31]

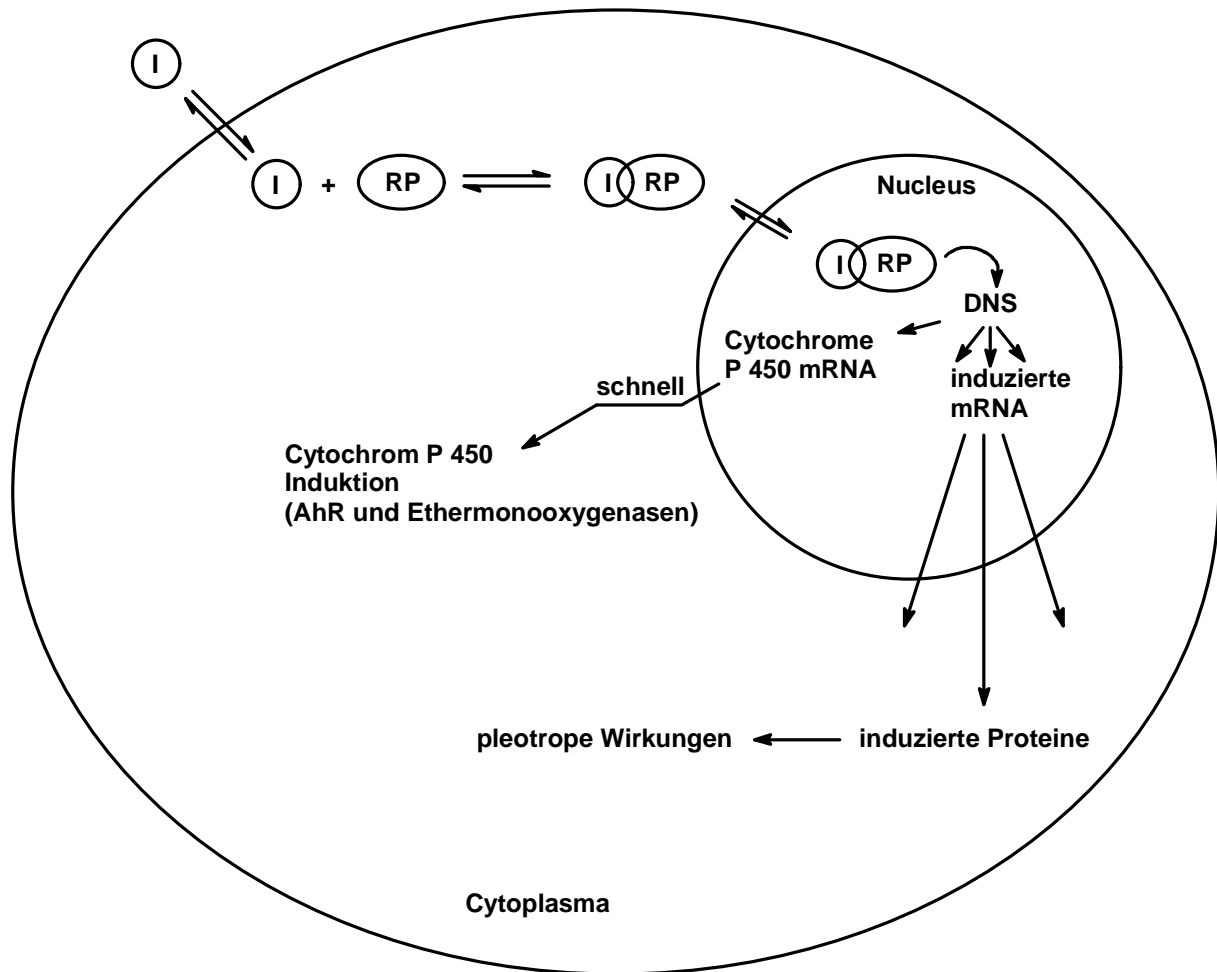


Abb.: 6 Vorgeschlagener Mechanismus der Wirkung von 2,3,7,8-TCDD (5)

Der AhR-Rezeptor kann auch 3-Methylchloranthren (**27**) und Benzo[a]pyren (**28**) binden, die nachweislich ebenfalls cancerogen sind^[30]. 2,3,7,8-TCDD (**5**) ist ferner auch ein starker Induktor für Cytochroms P-448 und daran assoziierter Monooxygenasen^[36, 37], was gleichfalls zur Epoxidbildung führt.

Das mutagene Potential der halogenierten Dibenzo-1,4-dioxine und halogenierten Dibenzofurane ist noch nicht abschließend untersucht worden, aber neuere Ergebnisse zeigen, daß es auch erhebliche Mutagenität der Dibenzofuran-Derivate mit anderer Substitution als mit Halogenen an 3-Position gibt, was durch Ames-Tests gezeigt werden konnte. So zeigt unter anderem das 3-Chlordibenzofuran (**29**) eine signifikante Mutagenität^[19]. Auch andere Substituenten als Halogene wie z. B. Nitro- und Amino-Gruppen zeigen Mutagenität und Cancerogenität^[19, 45-47]. So bewies der Ames-Test^[47] mit 3-Nitrodibenzofuran (**30**) eine 3.5fach höhere Mutagenität als Benzo[a]pyren (**28**)^[19]. (Die Mutagenität wurde dort auch als 17fach höher festgestellt, als beim 3-Chlordibenzofuran (**29**)) Auch solche Verbindungen, wie 3-Nitrodibenzofuran (**30**) und 3-Aminodibenzofuran (**31**) sind schon in Umweltproben gefunden worden^[48].

Um diese cancerogenen Eigenschaften der halogenierten Dibenzo-1,4-dioxine und halogenierten Dibenzofurane genauer zu untersuchen, wurden Tierversuche mit verschiedenen Spezies durchgeführt, wie z. B. Schweinen, Hamstern, Ratten und

Hunden^[5, 32]. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Toxizitäten der einzelnen Spezies erheblich voneinander abweichen. Diese Erkenntnis wird auf unterschiedliche Ah-Rezeptoren zurückgeführt, die demnach 2,3,7,8-TCDD (**5**) unterschiedlich stark binden können oder aber auch in unterschiedlicher Menge vorhanden sind und dann in der Folge eine sehr differente Enzymaktivität auslösen können.

Der Metabolismus individuell halogener Aromaten hängt einerseits von ihrem Halogenierungsgrad und andererseits vom Substitutionsmuster ab. Das verdeutlicht die große Spanne der Toxizität in der Gruppe der Tetrachlordibenzo-1,4-dioxine. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Toxizität halogener Aromaten und ihren Bindungsaktivitäten zu einem cytosolischen Rezeptor-Molekül und dadurch zur Induktion des Ah-Rezeptors. Weiterhin können z.B. 2,3,7,8-TCDD (**5**) und verwandte toxische Aromaten mit dem Teil der DNA im Zellkern interagieren, der das Ah-Rezeptor-Protein codiert. Dadurch wird die Giftigkeit dieser Verbindungen weiterhin deutlich. Durch die Wechselwirkung mit der DNA und der Expression des Rezeptormoleküls besteht die Möglichkeit, weitere halogenierte aromatische Moleküle zu binden und zu mobilisieren. Durch die größere Menge an Ah-Rezeptoren werden auch andere Regelkreise gesteuert, die z. B. Benzo[a]pyren (**28**) mobilisieren und deren Giftigkeit vergrößern^[21, 23, 37].

Bei der Metabolisierung kann auch beobachtet werden, daß die Hydroxylierung in den Positionen 2,3,7 und 8 favorisiert ist und deshalb der Metabolismus von Kongeneren mit Halogensubstitution an diesen Positionen stark gehindert ist^[23, 37]. Weiterhin ist die Geschwindigkeit der Hydroxylierung bei der Erhöhung der Ringchlorierung verringert. Die Hydroxylierung ist bevorzugt an para-Position zur Ether-Brücke des weniger substituierten Ringes ^[20] bei den Dibenzo-1,4-dioxinen und den Dibenzofuranen, wenn diese Position nicht sterisch gehindert oder durch Substitution blockiert ist^[37]. Dabei wird die Hydroxylierungsgeschwindigkeit erhöht, wenn zwei benachbarte unsubstituierte Kohlenstoff-Ring-Atome frei sind^[37].

Mikrobieller Abbau halogener Aromaten

Eine Möglichkeit der Entfernung polyhalogener Dibenzo-1,4-dioxine und polyhalogener Dibenzofurane aus der Umwelt ist der Abbau durch Mikroorganismen (Bakterien, Pilze). Es gelang in einigen Fällen, Reinkulturen von Bakterien und Pilzen zu isolieren, die chlorierte Aromaten als einzige Kohlenstoffquelle nutzen und diese Substanzen metabolisieren^[49-51].

So existieren z. B. Bakterien, die aerob auf Pentachlorphenol als einziger Kohlenstoffquelle wachsen können. Diese Bakterien konnten im Fermenter

gezüchtet werden, und verringerten, auf verseuchten Boden aufgebracht, die Halbwertszeit des Pentachlorphenolabbaus von zwei Wochen auf wenige Stunden. Weitere Beispiele für den erfolgreichen Abbau chlorierter Kohlenwasserstoffe durch Mikroorganismen sind der Abbau chlorierter Biphenyle, der Abbau von DDT im Cometabolismus^[52], sowie der Abbau von Chlorbenzoesäuren durch Bakterien-Mischkulturen^[53].

Zur Erhaltung des natürlichen Kohlenstoffkreislaufes ist es wichtig, dass es in der Evolution Mikroorganismen gibt, die z. B. das Biopolymer Lignin, dem Hauptbestandteil des Holzes, welches hauptsächlich aus aromatischen Monomeren aufgebaut ist, abbauen können^[54]. Für diesen Abbau haben sich die Weißfäule-Pilze (*Phanerochaete*) in der Natur spezialisiert^[51]. Die Fähigkeit dieser Pilze, Lignin abzubauen, beruht auf einem extrazellulären Lignin-abbauenden Enzymsystem^[51]. Einige Stämme dieser Pilze haben auch die Eigenschaft z. B. DDT oder Lindan sowie einige Polychlorbiphenyle abzubauen^[51]. Diesen Pilzen gelingt es jedoch meist nicht, die Etherstrukturen dieser Moleküle zu spalten, da diese recht stabile Sub-Strukturen darstellen^[20].

Der erste Schritt zum Abbau von Aromaten (**32**) durch Mikroorganismen ist die Einführung zweier Sauerstoffatome durch eine Dioxygenase-Reaktion (**Abb.: 7**) zum Dioxetan (**33**). Dabei entsteht *cis*-Cyclohexa-3,5-dien-1,2-diol (**34**)^[55]. Die absolute Konfiguration dieser Verbindung konnte von H. Ziffer 1973^[56] gelöst werden, der Abbauprobe von Toluol mit *Pseudomonas putida* durchführte. Die einleitende Bildung des Dihydrodiols (**34**) aus dem Dioxetan (**33**) verläuft in Bakterien und Tieren unterschiedlich. Bei Tieren entsteht durch nachfolgende Addition von Wasser durch das Enzym Epoxidhydrase das entsprechende *trans*-Diol^[57]. Im Gegensatz dazu werden von Bakterien *cis*-Konfigurationen gebildet^[56].

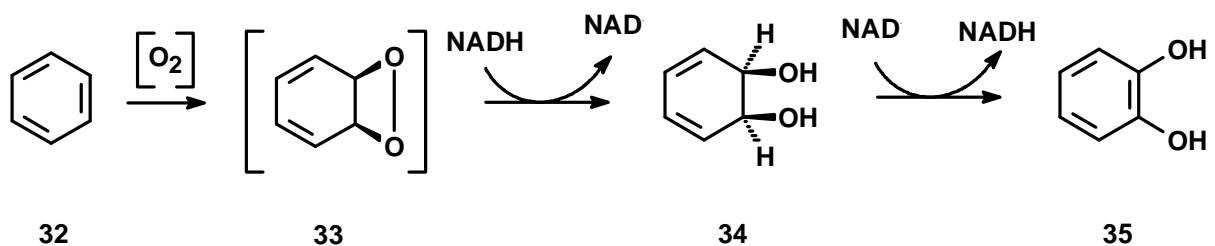


Abb.: 7 Bakterieller Abbau von Benzol (**32**)

Im nächsten Schritt wird das Dihydrodiol (**34**) durch eine Dehydrogenase zum Brenzcatechin (**35**) dehydriert. Diese Reaktionen verlaufen unter Verwendung von Reduktionsequivalenten. Aus dem so gebildeten Brenzcatechin (**35**) können durch zwei unterschiedliche Reaktionen die aromatischen Ringe geöffnet werden und das Brenzcatechin (**35**) wird so dem Stoffwechsel zugeführt. Diese Reaktionen sind einerseits der sogenannte Ortho-Abbau, bei dem der aromatische Ring zwischen den Hydroxy-Funktionen geöffnet wird und die so entstehende *cis-cis*-Muconsäure (**36**) letztendlich zum Acetyl-CoA und zum Succinat abgebaut wird. Auf der anderen Seite existiert der Meta-Weg, bei dem der aromatische Ring in direkter Nachbarschaft zur Diol-Funktion geöffnet wird. Dabei entsteht 2-

Hydroxymuconsäure (**37**), aus der dann Acetaldehyd und Pyruvat gebildet werden können, die dann ihrerseits dem Stoffwechsel zur Verfügung stehen. Die bei beiden Reaktionswegen letztendlich gebildeten Metabolite werden dann im Citronensäurecyclus weiter umgesetzt^[54].

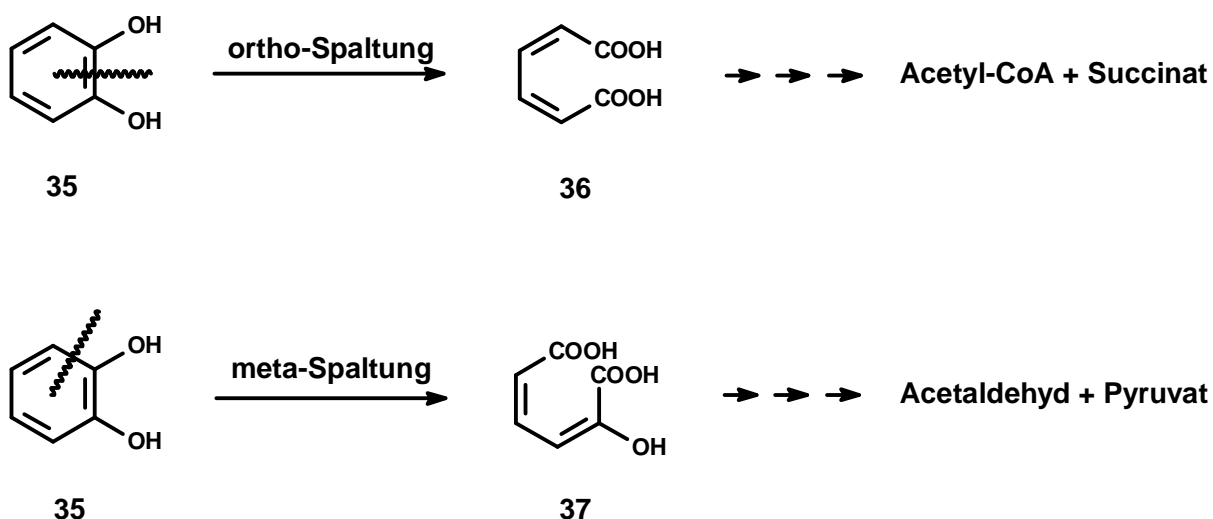


Abb.: 8 Ortho-Abbau und Meta-Abbau von Brenzcatechin (**35**)^[53]

Der Abbau substituierter Aromaten kann prinzipiell auf zwei Arten erfolgen. Zum einen wird Sauerstoff direkt in den Ring eingebaut, wodurch substituierte Brenzcatechine entstehen, die dann durch ortho- oder meta-Spaltung weiter metabolisiert werden^[54]. Andererseits können die Substituenten modifiziert werden, wodurch diese Aromaten dann der Metabolisierung zugänglich werden.

Über den Metabolismus des Dibenzo-1,4-dioxins (**8**), als Grundkörper dieser Stoffklasse ist wenig bekannt. Erstmals wurde im Jahre 1979 über die Co-Oxidation von Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) durch eine *Pseudomonas* Spezies berichtet. Dabei wurde festgestellt, daß dieser Stamm das Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) durch Dioxygenierung zum 1,2-Dihydroxyibenzo-1,4-dioxin (**38**) umsetzt, welches dann weiter metabolisiert werden kann. Der Abbau gelang jedoch nur, wenn Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) als Ko-Substrat verwendet wurde. Beim Abbau wurden auch 1-Hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**39**) und 2-Hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**40**) gefunden ^[54]. Der Metabolismus durch Dioxygenase-Reaktion verläuft demnach über die einleitende Bildung eines 1,2-Dioxetans (**41**) zunächst zum *cis*-1,2-Dihydroxy-1,2-dihydrodibenzo-1,4-dioxin (**42**). Aus diesem werden dann die anderen drei Metabolite, einerseits durch Wasserabspaltung und andererseits durch Rearomatisierung unter Verwendung von Reduktionsequivalenten gebildet. Ein Abbau des 1,2-Dihydroxydibenzo-1,4-dioxins (**38**) konnte nicht nachgewiesen werden und es wurden keine weiteren Folgeprodukte isoliert. Da Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) nur in Co-Oxidation mit Salicylsäure (**43**) hydroxyliert wird, scheint es per se die beim Abbau des aromatischen Kerns beteiligten Enzyme nicht induzieren zu können^[53].

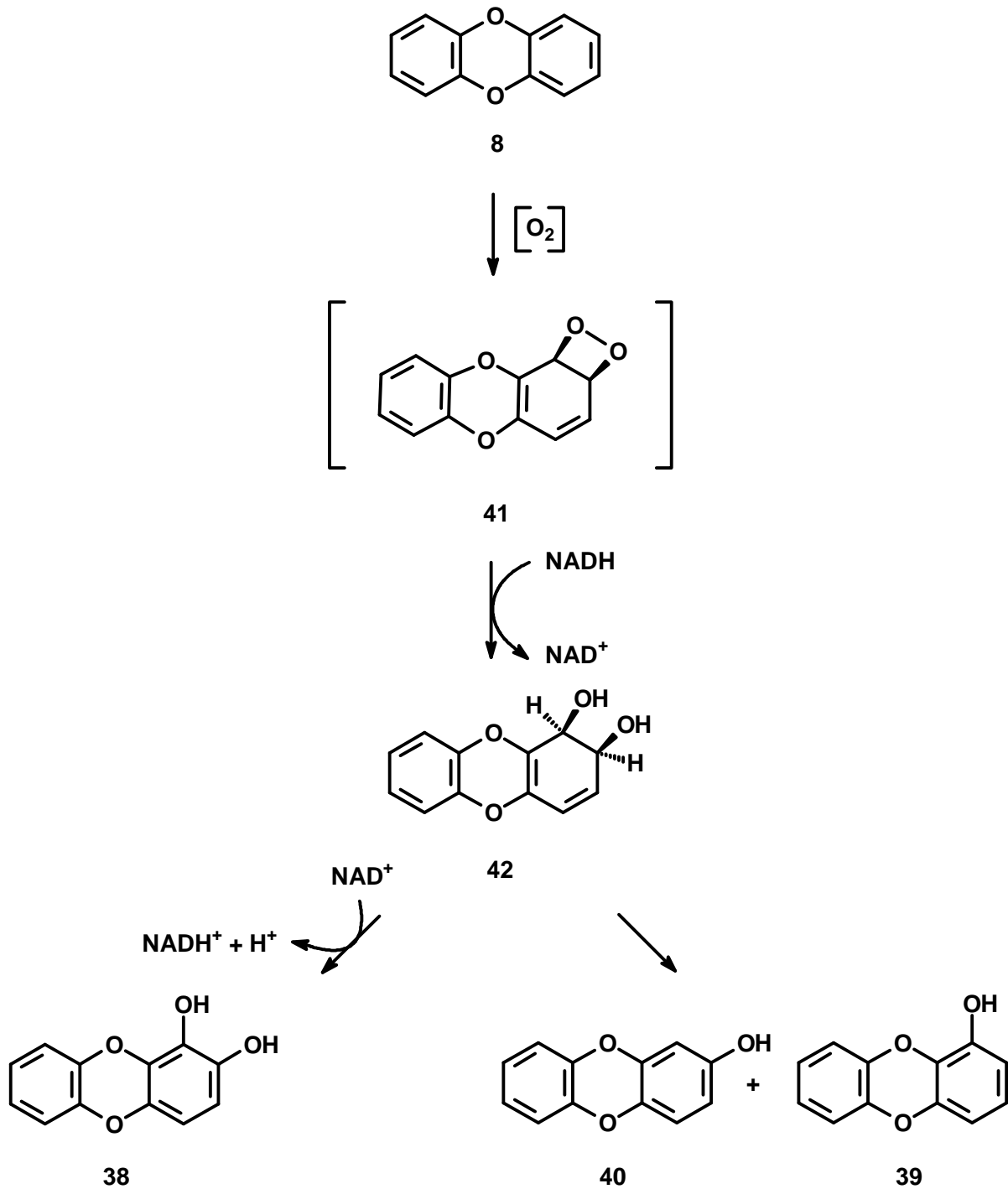


Abb.: 9 Abbau von Dibenzo-1,4-dioxin (8) durch *Pseudomonas*-Spezies^[54]

Als weiterer Metabolit des Dibenzo-1,4-dioxin-Abbaus konnte durch einen anderen Bakterienstamm, *Pseudomonas* sp. HH69, 2,2',3-Trihydroxybiphenylether (44) neben 1-Hydroxydibenzo-1,4-dioxin (39) ermittelt werden^[6].

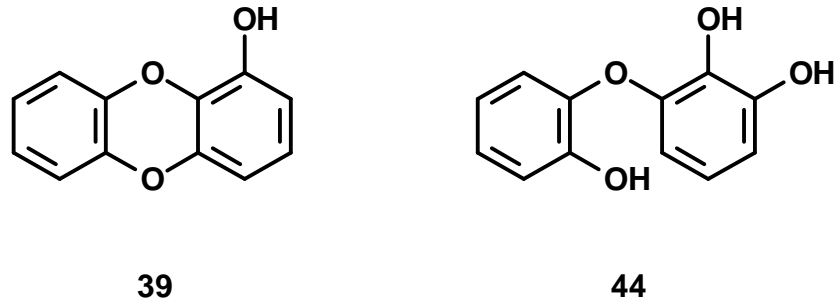


Abb.: 10 Metaboliten aus Dibenzo-1,4-dioxin (8) durch *Pseudomonas sp.* HH69^[6]

Dieser Bakterienstamm ist auch in der Lage, andere Grundkörper, wie Dibenzofuran (9), 9-Fluorenol (45) und Xanthen (46) zu hydroxylieren. Es wurde ein Abbau von Dibenzo-1,4-dioxin (8) durch *Pseudomonas sp.* HH69 über 2,2',3-Trihydroxybiphenylether (44) zu Brenzcatechin (35) vorgeschlagen^[44].

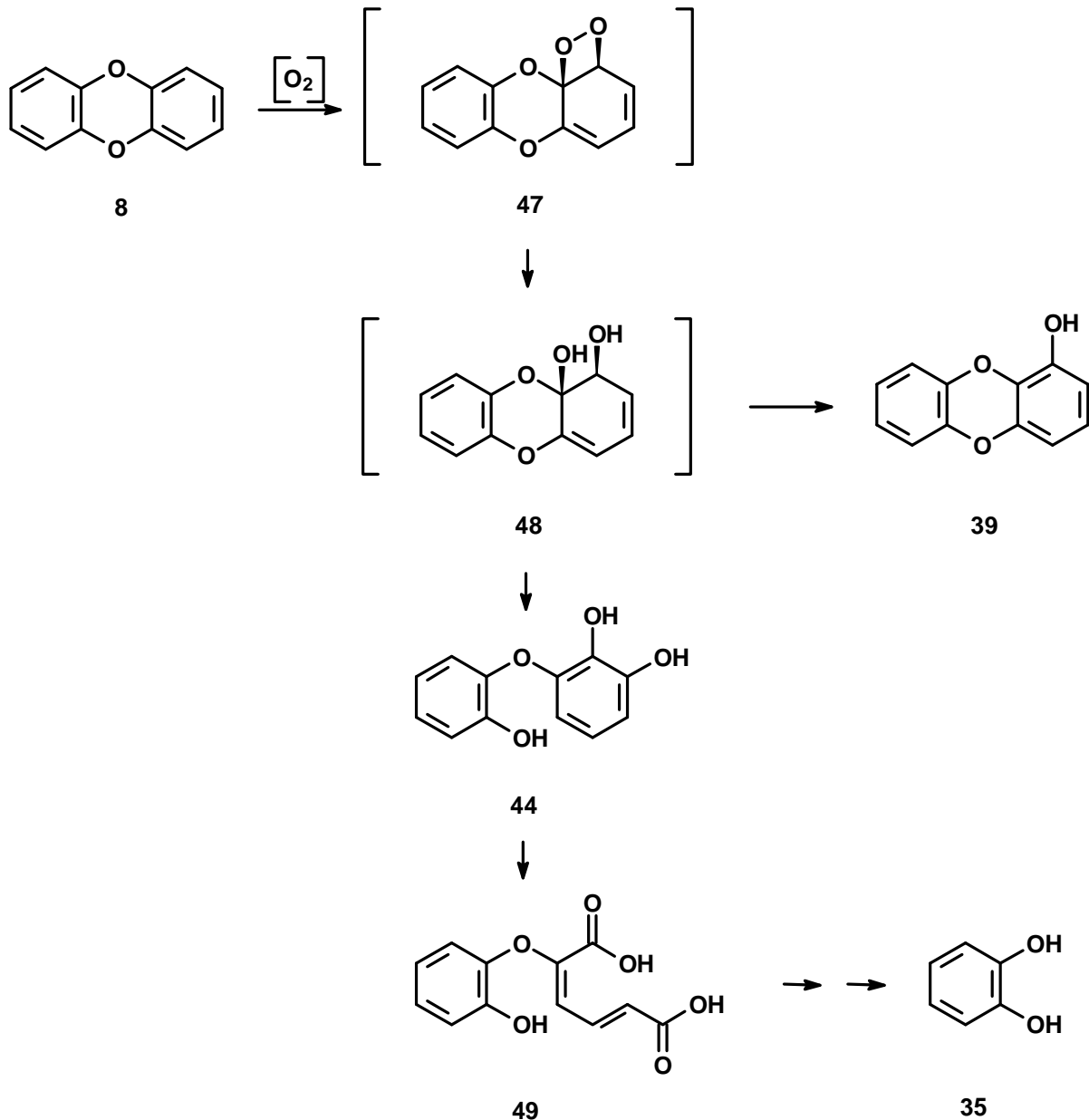


Abb.: 11 vorgeschlagener Abbau von Dibenzo-1,4-dioxin (8) durch *Pseudomonas sp.* HH69^[6]

Nach diesem Abbauweg wird das Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) einleitend über das Dioxetan (**47**) durch eine Dioxygenase-Reaktion zum *cis*-4,4a-Dihydroxy-4,4a-dihydrodibenzo-1,4-dioxin (**48**) hydroxyliert. Aus diesem kann 1-Hydroxydibenzofuran (**39**) gebildet werden. In dem beschriebenen Abbauweg geht es aber in den 2,2',3-Trihydroxybiphenylether (**44**) über. Durch ortho-Spaltung wird daraus die 2-(2-Hydroxyphenoxy)-muconsäure (**49**), die zum Brenzcatechin (**35**) abgebaut werden kann.

Über den mikrobiellen Abbau von chlorierten Dibenzo-1,4-dioxinen ist noch wenig bekannt. Es gibt z. B. nur wenige Bakterienstämme, die in Co-Metabolisierung monohalogenierte Dibenzo-1,4-dioxine abbauen. Klecka und Gibson berichten, daß ein mutierter Stamm von *Beijerinckia*, der auf Succinat (**50**) und Biphenyl (**51**) wuchs, auch monochlorierte Dibenzo-1,4-dioxine zu *cis*-Dihydrodiolen oxidieren kann^[58]. Dieser Stamm ist aber nicht in der Lage, di- und höherhalogenierte Dibenzo-1,4-dioxine abzubauen. Es sind auch einige biphenyl- und naphthalin-abbauende Bakterien gefunden worden, bei denen sich der Abbau von Dibenzofuran (**9**) und Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) und deren chlorierten Verbindungen meist auf die Bildung von 1,2- und 1,3-Diolen und den Dihydrodiol-Derivaten der jeweiligen Ausgangsverbindung beschränkt^[6].

Ein in mit 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**) kontaminiertem Boden aus der Gegend des italienischen Ortes Seveso gefundenes Bakterium einer *Pseudomonas* Spezies, *Pseudomonas testosteroni*, ist in der Lage, in einem Konsortium von sechs nicht näher charakterisierten Bakterien 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**5**) zu ungefähr einem Prozent abzubauen^[59]. Es wurde dabei auch ein Metabolit gefunden, der nicht genau identifiziert werden konnte. Nach Meinung der Autoren handelt es sich wahrscheinlich um 1-Hydroxy-2,3,7,8-tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (**52**)^[60]. Durch die Isolierung dieses Metaboliten wird auch deutlich, daß Bakterien dieses Substrat abbauen können und es somit nicht völlig inert gegenüber einem bakteriellen Angriff ist^[10]. Es ist jedoch durch Umsatzversuche auch festgestellt worden, dass die Fähigkeit zum mikrobiellen Abbau mit zunehmendem Chlorierungsgrad abnimmt^[61]. Die Einführung einer Hydroxyfunktion läßt eine weitere Destabilisierung des Ringes und nachfolgendem Abbau des 2,3,7,8-TCDDs (**5**) vermuten^[31].

Damit ein Abbau von höherhalogenierten Dibenzo-1,4-dioxinen und höherhalogenierten Dibenzofuranen stattfinden kann, müssen diese Verbindungen in geeigneter Form und Menge vorliegen, auch damit ein nennenswerter meßbarer Umsatz erfolgen kann. Es ist zu erwarten, daß ein Umsatz unter Laborbedingungen, wenn mit geeigneten Lösungsvermittlern für diese sehr wasserunlöslichen Verbindungen gearbeitet werden kann, eine entsprechende Entgiftung von verseuchten Proben erreicht werden kann^[50, 62].

S. Takada und M. Nakamura^[10] konnten zeigen, daß auch durch die Pilze *Phanerochaete sordida* YK-624 und *Phanerochaete chrysosporium* IFO 31249 Gemische verschiedener Tetra- bis Octachlordibenzo-1,4-dioxine im Labor mit nennenswerter Abbauleistung degradiert werden können. Dabei traten Umsätze von bis zu 40% der verschiedenen Kongneren auf. Die Autoren beschrieben beim Abbau

durch *Phanerochaete sordida* YK-624 4,5-Dichlorcatechol (**17**)^[63] und Tetrachlorcatechol (**53**) als Metabolite des 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxins (**5**) bzw. Octachlordibenzo-1,4-dioxins (**54**) (**Abb.: 12**).

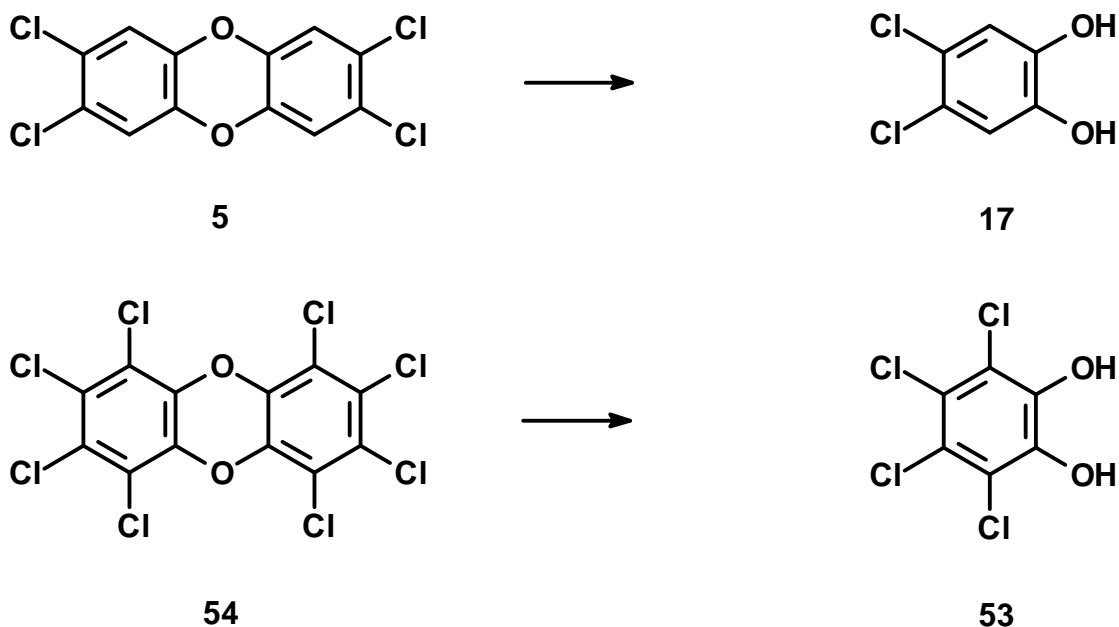


Abb.: 12 Metaboliten des Abbaus durch *Phanerochaete sordida* YK-624^[10]

Sie stellten in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten fest, daß die Abbauraten mit zunehmender Chlorierung geringer wurden^[51, 60, 64]. Beim Abbau von 2,7-Dichlordibenzo-1,4-dioxin (**12**) wurde eine 50%ige Abbauraten nach 27 Tagen ermittelt, wobei es nicht gelang, Metabolite zu identifizieren. Die Abbauraten wurden weitgehend nur durch die Substratabnahme ermittelt, wobei nicht genauer beschrieben wird, inwiefern andere Faktoren wie z. B. Licht, Adsorption oder geringe Löslichkeiten in den Ergebnissen berücksichtigt wurden. Die Autoren äußerten auch, daß es keine strukturelle Abhängigkeit beim Abbau der verschiedenen untersuchten Kongeneren gibt und vermuten, daß der Abbau über radikalische Zwischenstufen verläuft. Das belegten sie damit, daß die relative Abbaubarkeit von Polychlordiphenyl-Kongeneren mit dem Anstieg der Chlorsubstituenten abnimmt. Dieses Ergebnis erklären sie mit der schnelleren Bildung von Radikal-Kationen, wenn ein Sauerstoffatom anwesend ist. Valli^[65] schlug einen Abbauweg und einen Mechanismus für den Bindungsbruch der C-O-C-Bindung bei 2,7-Dichlordibenzo-1,4-dioxin (**12**) vor. Die Autoren fanden außerdem, daß 4-Chlor-1,2-benzochinon (**55**) und 2-Hydroxy-1,4-benzochinon (**56**) durch oxidative Spaltung des Dioxin-Rings aus 2,7-Dichlordibenzo-p-dioxin (**12**) durch die Katalyse des Enzyms Lignin-Peroxidase (LiP) erhalten werden können. Es wurde außerdem 4-Chlorcatechol (**57**) erhalten (**Abb.: 13**).

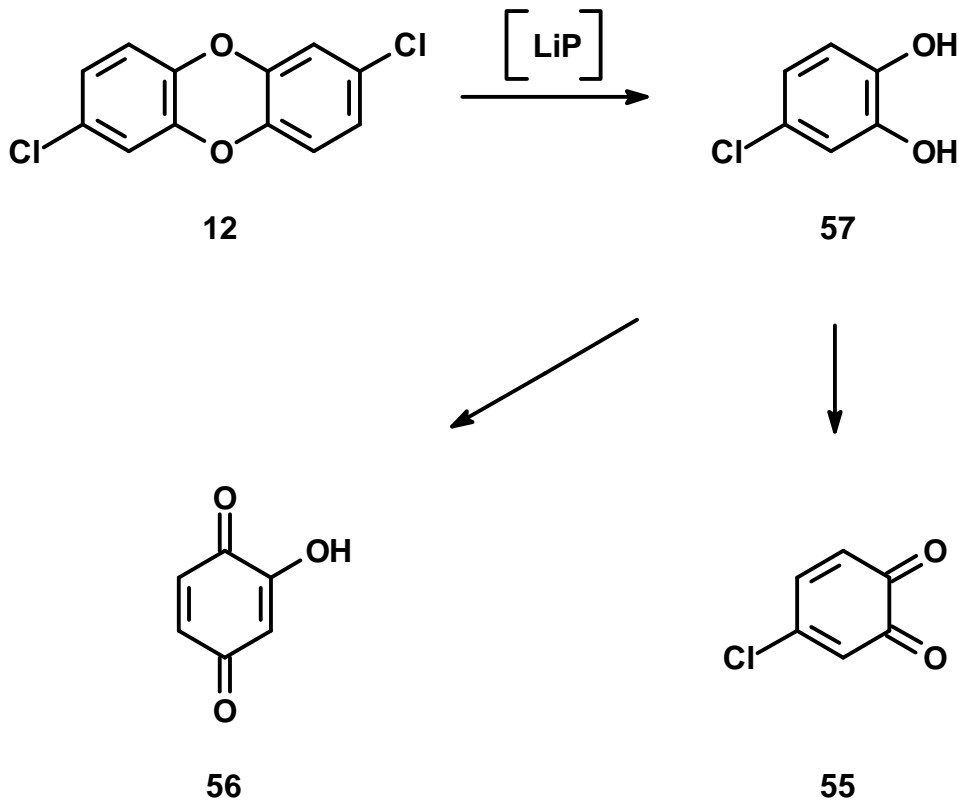


Abb.: 13 Metaboliten aus 2,7-Dichlordibenzo-1,4-dioxin (12) durch LiP^[65]

Während für den Weißfäule-Pilz *Phanerochaete chyrosporium* der Abbau höherer chlorierter Dibenzo-1,4-dioxine durch Isotopenmarkierung zweifelsfrei bewiesen ist, wenn auch nur in äußerst geringen Mengen, gibt es für Bakterien zur Zeit keine fundierten Resultate, die auch belegen, daß z. B. auch 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin (5) abgebaut wird^[20].

Abbauversuche mit anderen *Pseudomonas*-Stämmen zeigten ein hohes Potential für isomeren-spezifischen Abbau von Mono- bis Tetrachlordibenzo-1,4-dioxin und Mono- bis Tetrachlordibenzofuran. Dabei werden sehr viele Kongeneren dieser Klassen nicht metabolisiert und nur einige wenige werden angegriffen und umgesetzt^[66]. *Pseudomonas* sp. DSM-No. 7135 und *Pseudomonas* sp. DSM-No. 6708 zeigen dabei das größte Abbaupotential für niederchlorierte Dibenzofurane und Dibenzo-1,4-dioxine mit 1-4 Chlorsubstituenten. Diese beiden Stämme zeigen dabei, daß Chlorsubstitution in 1-, 4-, 6- oder 9-Position den Abbau erheblich hemmen. Demgegenüber bauen sie Kongeneren mit einer Substitution recht schnell ab, wenn beim Substitutionsmuster ein Benzol-Ring halogenfrei ist und/oder die 1-, 4-, 6- und die 9-Position möglichst wenig substituiert sind. Es wurde auch gefunden, dass eine Substitution an Position 4 und Position 6 den Abbau weitgehend hemmt^[61]. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist möglicherweise die Art des Dioxygenasenangriffs, bei dem die Dioxygenierung an Position 4/4a bzw. 5a/6 beim Dibenzofuran (9) oder 1/10a, 4/4a, 5a/6 und 9/9a beim Dibenzo-1,4-dioxin (8) stattfindet^[61]. Es wurden nach durchschnittlich 90 Tagen nahezu alle Mono- und Dichlordibenzofurane, beide Monochlordibenzo-1,4-dioxine und fast alle Dichlordibenzo-1,4-dioxine abgebaut^[66]. (Hierbei wurde 'abgebaut' gleichgesetzt mit

einer Stoffmenge unterhalb der Nachweisgrenze, wobei die Aufarbeitung mehrere Möglichkeiten zum Stoffverlust bietet und keine internen Standards zugesetzt wurden)^[66]. Demgegenüber wurde durch Abbauprobungen mit anderen Bakterienkulturen festgestellt, dass die Chlorsubstitution an 2-, 3-, 7- oder 8-Position die einleitende Dioxygenierung nicht hindert. Der Start des Abbaus verläuft normal, wenn auch in sehr geringen Mengen. Allerdings gibt es dann Probleme mit dem weiteren Abbau von Folgeprodukten derart substituierter Kongeneren^[20].

Durch Abbauprobungen mit *Burkholderia (Alcaligenes)* sp. JB1 gelang es 1998, 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) abzubauen^[67]. Dabei konnten 4-Chlorcatechol (**57**) und ein Chlortrihydroxybiphenylether (als Chlortrimethoxybiphenylether) identifiziert werden. Dieser Stamm ist außerdem in der Lage, 2-Chlordibenzofuran (**59**) abzubauen. Es konnten dabei 5-Chlorsalicylsäure (**60**) und ein Chlortrihydroxybiphenyl als Metabolite nachgewiesen werden. Bei diesem Stamm kommt es beim Abbau der Ausgangsverbindungen zu einer initialen Dioxygenierung und dann nachfolgend zur Spaltung der Etherbrücke analog zu **Abb.: 11**. *Burkholderia (Alcaligenes)* sp. JB1 ist in der Lage, chlorierte Biphenyle zu cometabolisieren, die bis zu sechs Chlorsubstituenten tragen^[67]. Der beim Abbau von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) identifizierte Chlortrihydroxybiphenylether hat das gleiche Massenspektrum wie ein Metabolit, den H. Wilkes 1996 bei Abbauprobungen von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) mit *Sphingomonas* sp. RW1 fand und als 5-Chlor-2,2',3'-trihydroxybiphenylether (**61**) identifizierte^[68, 69]. Durch das alleinige Auftreten von 5-Chlor-2,2',3'-trihydroxybiphenylether (**61**) und keiner anderen Isomeren (auch wenn angenommen wird, dass die möglichen komplementären Verbindungen möglicherweise schnell verstoffwechselt werden) und dem Auftreten von 4-Chlorcatechol (**57**) konnte gezeigt werden, dass die einleitende Dioxygenase-Reaktion am unsubstituierten Ring erfolgt. Beim Abbau von 2-Chlordibenzofuran (**59**) durch *Burkholderia (Alcaligenes)* sp. JB1 wurde als Metabolit ein Chlortrihydroxybiphenyl als Trimethoxy-Derivat nachgewiesen, bei dem die Struktur analog zum Abbau von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) als 5-Chlor-2,2',3'-trihydroxybiphenyl (**63**) vermutet wird, wobei der Strukturbeweis noch aussteht. Der Abbau dieses Metaboliten führt dann zur 5-Chlorsalicylsäure (**60**).

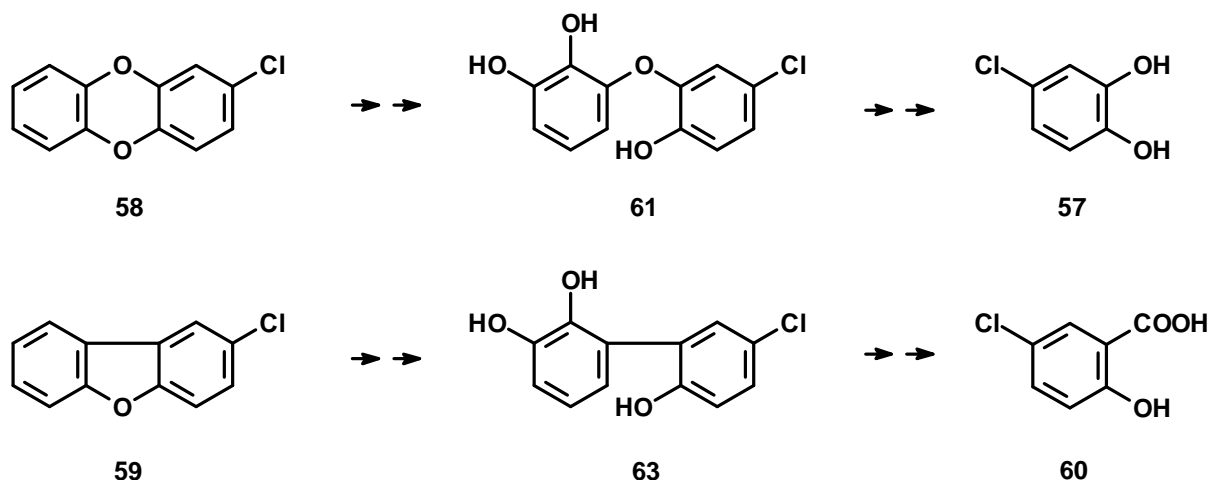


Abb.: 14

Vorgeschlagener Abbau durch *Burkholderia (Alcaligenes)* sp. JB1

Beim Abbau von Dibenzofuran (**9**) durch den Pilz *Trichosporon mucoides* sp. SBUG 801 konnten mehrere Metabolite erhalten werden, die durch einleitende Hydroxylierung und nachfolgender Ringöffnung durch Metaspaltung entstehen. Der dafür vorgeschlagene Abbauweg geht aus **Abb.: 15** hervor.

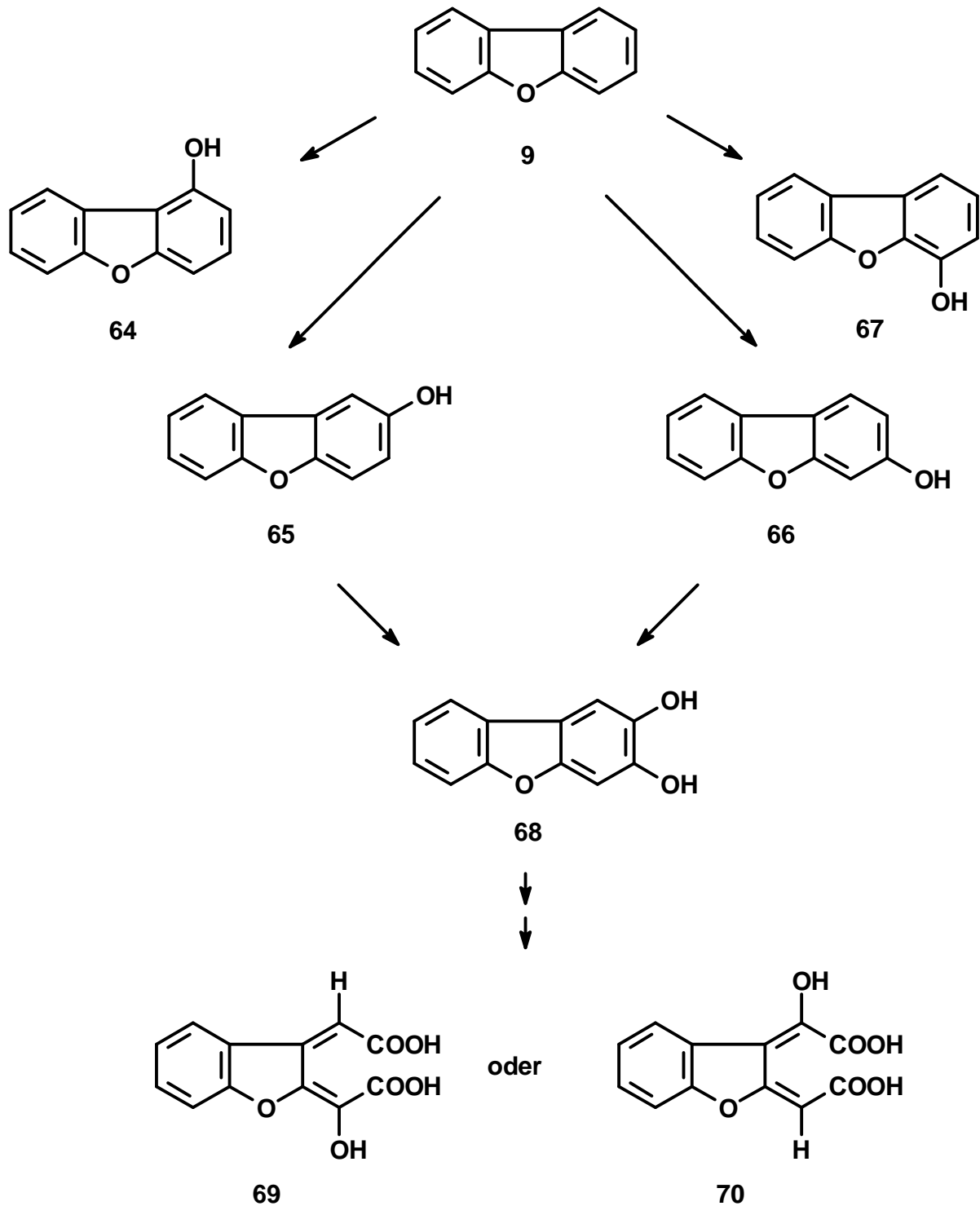


Abb.: 15

Abbau von Dibenzofuran (**9**) durch *Trichosporon mucoides* sp. SBUG 801^[70]

Nach diesem Metabolismus ist *Trichosporon mucoides* sp. SBUG 801 in der Lage, den Dibenzofuran-Grundkörper in die vier Monohydroxydibenzofurane (**64**), (**65**), (**66**) und (**67**) umzusetzen. Beim weiteren Abbau von 2-Hydroxydibenzofuran (**65**) und 3-Hydroxydibenzofuran (**66**) kann eine weitere Hydroxyfunktion unter Bildung von 2,3-Dihydroxydibenzofuran (**68**) eingeführt werden. Die Zweihydroxylierung gelang nur bei 2-Hydroxydibenzofuran (**65**) und 3-Hydroxydibenzofuran (**66**), wobei nicht geklärt ist, wie die Einführung dieser zweiten Hydroxyfunktion stattfindet. Bei 1-Hydroxydibenzofuran (**64**) und 4-Hydroxydibenzofuran (**67**) konnte bei *Trichosporon mucoides* sp. SBUG 801 keine Zweihydroxylierung beobachtet werden. Durch ortho-Spaltung dieses Diols wird dann entweder 2-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-3-gluconsäure (**70**) oder 3-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-2-gluconsäure (**69**). Während des Abbaues konnten hohe Konzentrationen von monohydroxylierten Dibenzofuranen gemessen werden und durch die Tatsache, dass bei Versuchen mit 2-Hydroxydibenzofuran (**65**) und 3-Hydroxydibenzofuran (**66**) jeweils das 2,3-Dihydroxydibenzofuran (**68**) gefunden werden konnten, läßt auf das Vorhandensein einer Monooxygenase bei der einleitenden Metabolisierung schließen^[71-75]. Beim weiteren Abbau zu dem Metaboliten 2-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-3-gluconsäure (**70**) oder 3-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-2-gluconsäure (**69**) muß vor Ringöffnung zur Aktivierung erst eine Hydroxy-Funktion eingeführt werden^[76]. Ob es sich bei diesem Metaboliten um 2-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-3-gluconsäure (**70**) oder 3-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-2-gluconsäure (**69**) handelt, konnte bislang auch durch NMR-Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden^[70].

Es besteht auch die Möglichkeit, daß der Abbau von Dibenzofuran (**9**) durch Hydroxylierungen über andere Abbauege verläuft, die aber bei *Trichosporon mucoides* sp. SBUG 801 nicht nachgewiesen werden konnten.

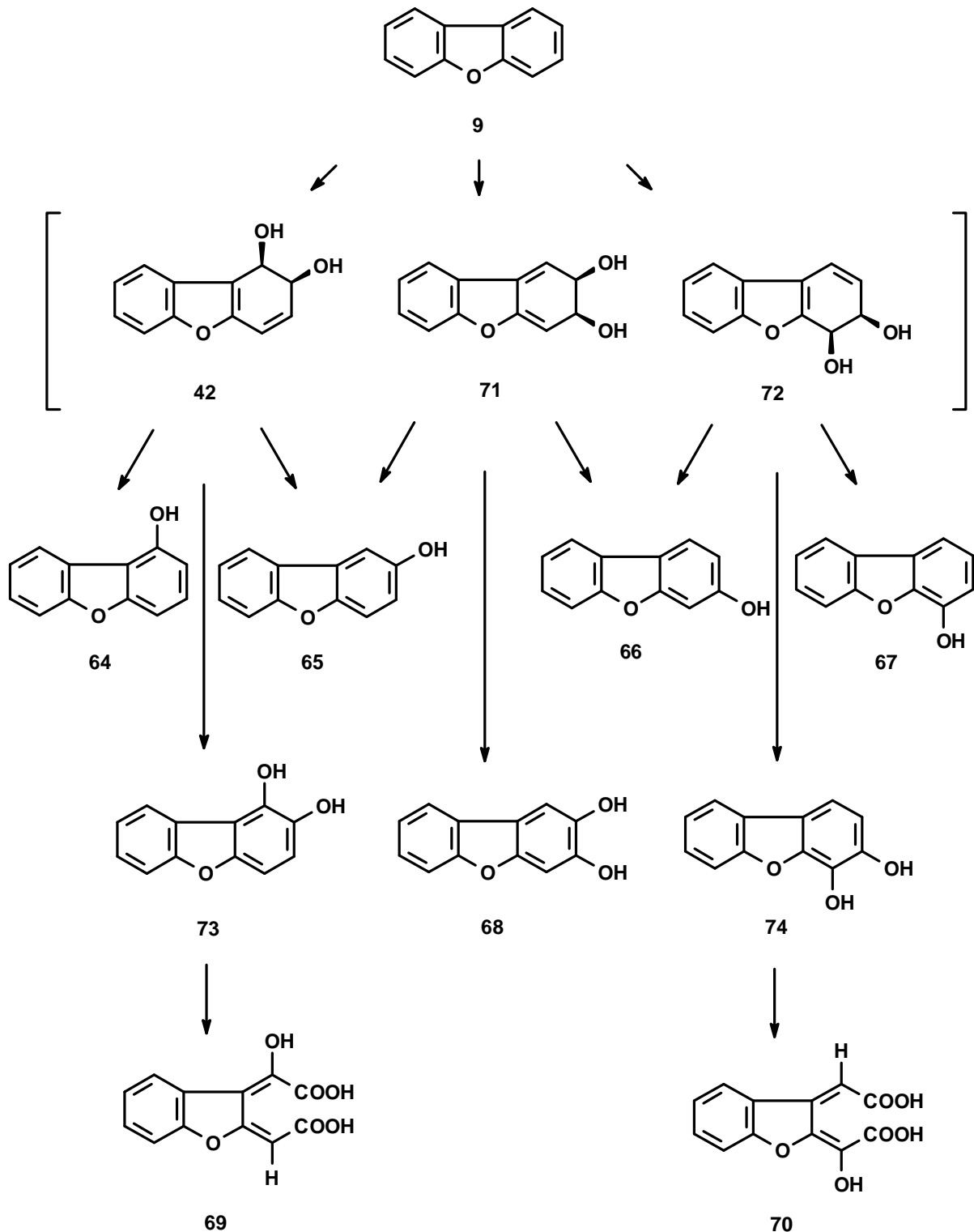


Abb.: 16 Mögliche Abbauege von Dibenzofuran durch Hydroxylierungen

Dabei wird Dibenzofuran (9) einleitend durch Dioxygenase-Reaktionen zu den drei Dihydrodiolen *cis*-1,2-Dihydroxy-1,2-dihydrodibenzofuran (42), *cis*-2,3-Dihydroxy-2,3-dihydrodibenzofuran (71) und *cis*-3,4-Dihydroxy-3,4-dihydrodibenzofuran (72) umgesetzt. Aus diesen Zwischenstufen können dann entweder durch Wasserabspaltung die jeweiligen Monohydroxyverbindungen, nämlich 1-Hydroxydibenzofuran (64), 2-Hydroxydibenzofuran (65), 3-Hydroxydibenzofuran (66) und 4-Hydroxydibenzofuran (67) gebildet werden oder es können durch

Wasserstoffabspaltung unter Rearomatisierung die Dirole 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**), 2,3-Dihydroxydibenzofuran (**68**) und 3,4-Dihydroxydibenzofuran (**74**) gebildet werden. Aus 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) und 3,4-Dihydroxydibenzofuran (**74**) können dann durch Meta-Spaltung die oben erwähnten 2-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-3-gluconsäure (**69**) oder 3-(1-Carboxymethyliden)-2,3-dihydrobenzo[b]furanyliden-2-gluconsäure (**70**) generiert werden. Für diesen zweiten Abbauweg gibt es bislang keine Beweise, aber bei Versuchen mit dem Pilz *Cunninghamella elegans* und bei Versuchen mit *Beijerinckia sp. Strain B8136* konnte C. Cerniglia zeigen, dass sowohl Pilze, als auch Bakterien in der Lage sind, Dibenzofuran (**9**) auf unterschiedlichen Wegen zu hydroxylieren (**Abb.: 17**)^[72].

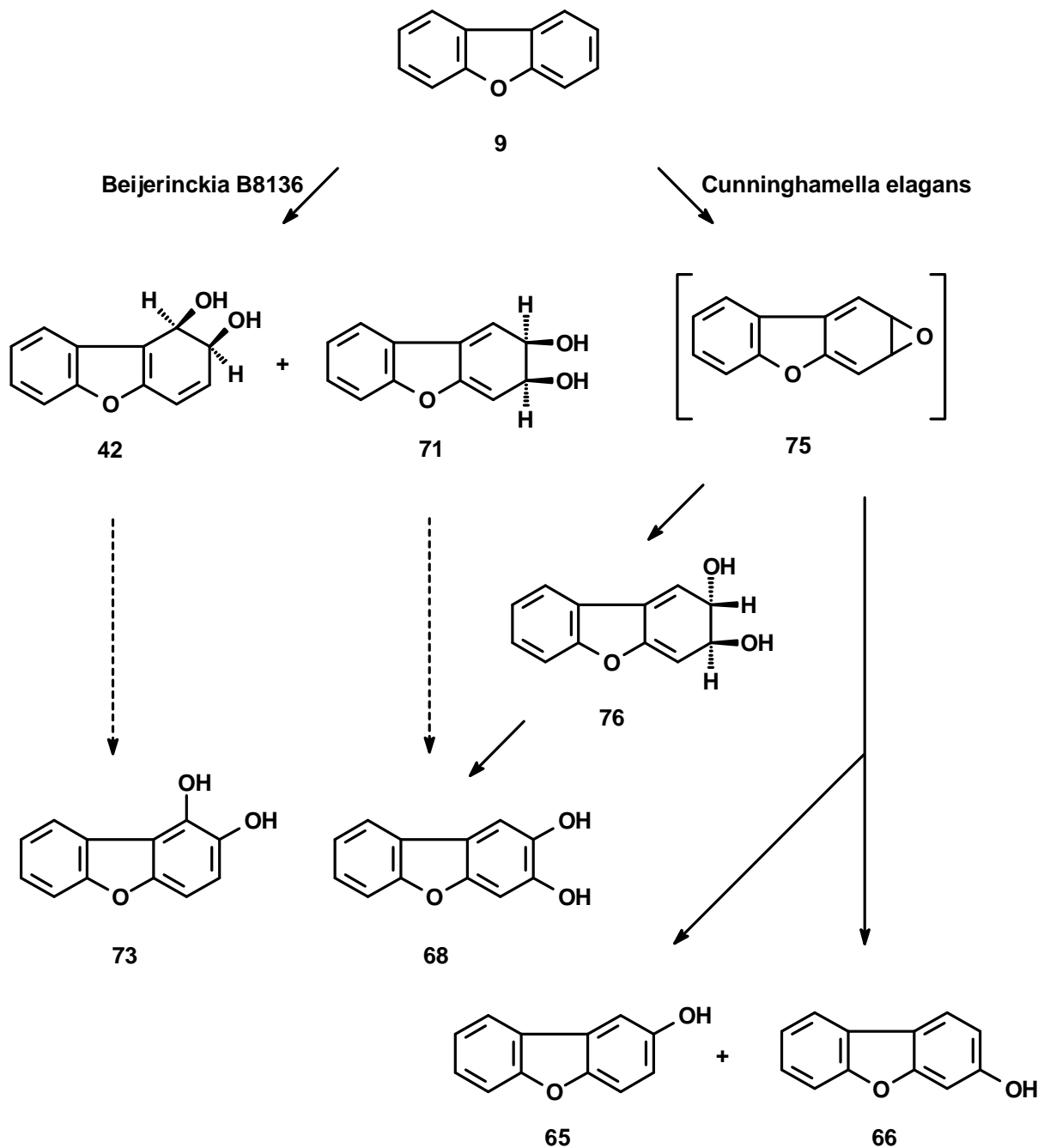


Abb.: 17 Abbau von Dibenzofuran (**9**) durch *Beijerinckia B8136* und *Cunninghamella elegans*^[72]

Dabei wird bei *Cunninghamella elegans* über die Zwischenstufe eines Epoxides (**75**), das nicht nachgewiesen werden konnte, das *trans*-2,3-Dihydroxy-2,3-dihydrodibenzofuran (**76**) gebildet, welches zum 2,3-Dihydroxydibenzofuran (**68**) rearomatisieren kann. Aus diesem Epoxid (**75**) entsteht auch 2-Hydroxydibenzofuran (**65**) und 3-Hydroxydibenzofuran (**66**).

Durch *Beijerinckia* sp. Strain B8136 wird Dibenzofuran (**9**) zu *cis*-1,2-Dihydroxy-1,2-dihydrodibenzofuran (**42**) und *cis*-2,3-Dihydroxy-2,3-dihydrodibenzofuran (**71**) umgesetzt. Diese beiden Verbindungen können dann zu 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) ausgehend von *cis*-1,2-Dihydroxy-1,2-dihydrodibenzofuran (**42**) und 2,3-Dihydroxydibenzofuran (**68**) ausgehend von *cis*-2,3-Dihydroxy-2,3-dihydrodibenzofuran (**71**) umgesetzt werden. Für diese Rearomatisierung fehlt jedoch noch der Beweis^[72]. Cerniglia konnte aber zeigen, daß die Bildung der Dihydrodirole auf zwei verschiedenen Wegen verläuft, die vom eingesetzten Mikroorganismus abhängen. So haben Pilze die Möglichkeit, über Monooxygenase-Reaktionen erst ein Sauerstoffatom einzufügen und nachfolgend Wasser zu addieren, während der Metabolismus bei den verwendeten Bakterien von einleitenden Dioxygenase-Reaktionen ausgehen kann.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass beim Abbau von Dibenzofuran (**9**) durch *Pseudomonas* sp. HH69 neben 4-Hydroxydibenzofuran (**67**) auch 2,2',3-Trihydroxybiphenyl (**77**) entsteht^[6].

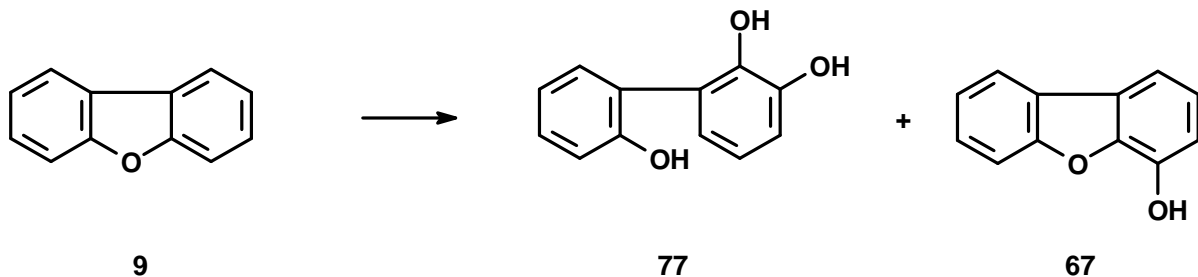


Abb.: 18 Abbau von Dibenzofuran (**9**) durch *Pseudomonas* sp. HH69

Der weitere Abbau der entstehenden Metabolite ist bei Bakterien und bei Tieren recht ähnlich. Es ist z. B. gefunden worden, dass *Pseudomonas putida* intermediär gebildetes 4,5-Dichlorcatechol (**17**) durch eine Dioxygenase zur *cis-cis*-3,4-Dichlormuconsäure (**78**) umgesetzt. Aus dieser wird dann durch Chlorwasserstoff-Eliminierung das 3-Chlor-4-(carboxymethylen)but-2-enolid (**79**). Durch Hydrierung und Addition von Wasser wird daraus 3-Chlor-4-oxoadipinsäure (**80**), die aber bisher nicht als Metabolit nachgewiesen werden konnte^[77]. Aus 3-Chlor-4-oxoadipinsäure (**80**) wird dann Essigsäure (**81**), durch Decarboxylierung 3-Chlorlevulinsäure (**82**) oder 2-Chlorbernsteinsäure (**83**) und daraus Bernsteinsäure (**50**).

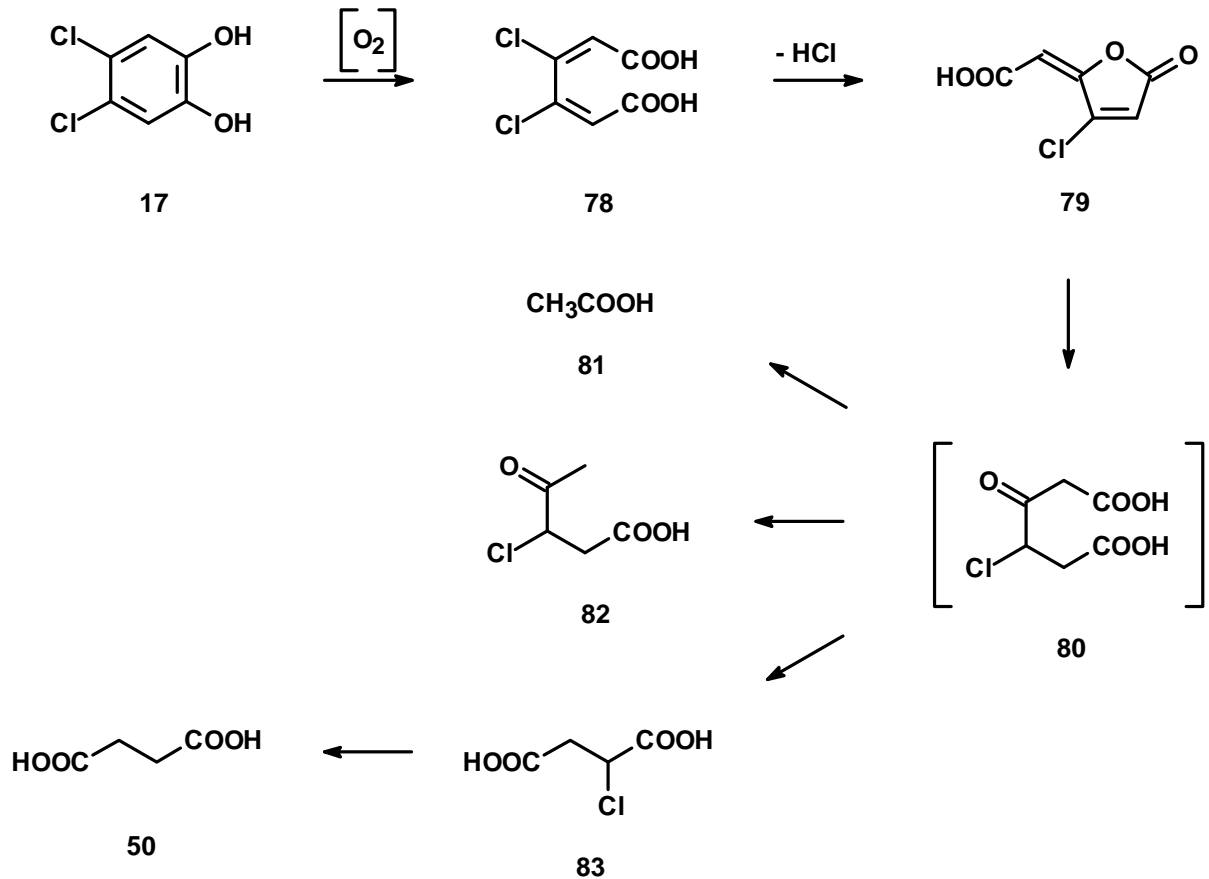


Abb.: 19 Abbau von 4,5-Dichlorocatechol (17) durch *Pseudomonas putida*^[77]

Aus der Kombination verschiedener Bakterienstämme könnte man so höherhalogenierte Dibenzofurane und Dibenzo-p-dioxine vollständig abbauen. Es sind mehrere Bakterien- und Pilzstämme entdeckt worden, die halogenierte Dibenzofurane und halogenierte Dibenzodioxine abbauen, wobei sich dabei die resultierenden Chlorcatechole anreichern, was darauf schließen läßt, dass diese Metaboliten durch die Dibenzofuran- und Dibenzo-1,4-dioxin-abbauenden Bakterien nicht weiter abgebaut werden können^[20]. Durch Kombination verschiedener Bakterien- bzw. Pilzstämme wäre es dann möglich, eine vollständige Catabolisierung zu erreichen.

Themenstellung

Polychlorierte Dibenzo-1,4-dioxine und Dibenzofurane (PCDD's und PCDF's) gelangen als unerwünschte Nebenprodukte der industriellen Herstellung chloraromatischer Verbindungen, bei Verbrennungsprozessen und bei der Papierherstellung in die Umwelt. Ihre hohen toxischen Eigenschaften machen diese Verbindungen zu einem bedeutenden ökologischen Problem. Während die Mineralisierung von Schadstoffen durch Mikroorganismen prinzipiell eine interessante Entsorgungsmethode darstellt, ist über den biologischen Abbau von PCDD's und PCDF's nur wenig bekannt.

Die Entwicklung praxisorientierter Verfahren zum biologischen Schadstoffabbau erfordert neben der Isolierung und Charakterisierung geeigneter Organismen eine detaillierte Kenntnis der Abbauleistungen und im besonderen der dabei beschrittenen Abbauwege. Nur dadurch ist zu gewährleisten, daß die Schadstoffe vollständig mineralisiert werden und keine möglicherweise noch toxischeren Metabolite auftreten, die dann ihrerseits zu Problemsubstanzen werden können.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Strukturaufklärung von Stoffwechselmetaboliten des mikrobiellen Abbaus derivatisierter Dibenzo-1,4-dioxine und Dibenzofurane zu erhalten. Die extreme Giftigkeit bestimmter PCDD's und PCDF's macht es dabei notwendig, diese Untersuchungen an Modellsubstanzen minderer Toxizität durchzuführen. Es soll festgestellt werden, ob die angestrebte Abbaumethode, erst hochhalogenierte PCDD's und PCDF's mittels Elektrochemie zu niederhalogenierten Dibenzo-1,4-dioxinen und Dibenzofuranen abzubauen und die dabei entstehenden Stoffgemische dann mikrobiell zu mineralisieren, praktikabel ist und möglicherweise im industriellen Maßstab angewendet werden kann. Insbesondere soll festgestellt werden, ob die einzelnen Halogenderivate abgebaut werden, welche Mechanismen dabei zugrunde liegen, ob es ähnliche oder stark unterschiedliche Abbauwege der einzelnen Kongeneren gibt und welchen Einfluß die Substituenten haben.

Dazu ist die Entwicklung von selektiven Synthesewegen von Modellsubstanzen mit einer weitgehenden Vermeidung von toxischen Nebenprodukten zu entwickeln. Desweiteren sind diese Verbindungen in größter Reinheit zur Verfügung zu stellen, damit mögliche hochtoxische Nebenprodukte die Abbauversuche nicht inhibieren und die Personen, die diese Substanzen handhaben nicht gefährden. Sofern die Isolierung von Metaboliten und damit die Strukturaufklärung mit spektroskopischen Methoden nicht möglich ist, wird die unabhängige Synthese authentischer Verbindungen auf der Basis von Strukturvorschlägen angestrebt.

Es soll außerdem erprobt werden, inwiefern die Kombination von HPLC und Massenspektroskopie als neue Analysenmethode zur Identifizierung hochpolarer und nichtflüchtiger Metabolite in diesem Bereich geeignet ist. Die Anreicherung von Real-Life-Proben, ihre analytische Untersuchung und Einsatz als Substrat für die vorgeschlagene Abbaumethode ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

Ergebnisteil

Aufarbeitung von Bodenproben

Zur Bodenaufarbeitung sind verschiedene Möglichkeiten bekannt^{[78][79][80]}. Im vorliegenden Fall wurden verschiedene Böden aus stark mit Dibenzo-1,4-dioxinen belasteten Bereichen und Proben aus der Papieraufarbeitung jeweils nach der folgenden Methode ^[16, 35, 81] extrahiert und aufgearbeitet:

Es wurden jeweils 300-450g getrocknete Bodenprobe/Papierprobe in einem Soxlett-Extraktor gegeben und mit jeweils 1.5l Toluol über mindestens 20 Stunden extrahiert.

Die resultierenden Toluol-Fractionen wurden mit einem Rotationsverdampfer im Vakuum soweit eingengt, bis alles Toluol abgezogen war. Die verbleibenden Rückstände wurden mit jeweils 2ml n-Hexan aufgenommen und auf eine dünne Glassäule gegeben, die mit 20g aktiviertem Kieselgel gepackt war, das mit 5g Natriumsulfat abgedeckt wurde.

Es wurde dann mit n-Hexan eluiert, wobei 3 Fraktionen erhalten wurden: 1. 25 ml, 2. 120 ml, 3. 80 ml.

Die zweite Fraktion enthält sämtliche PCDD/DF. Die erste und dritte Fraktion wurden jeweils aufgehoben und zur Kontrolle bis zum Abschluß einer Analyse aufbewahrt und gegebenenfalls untersucht.

Die so erhaltenen Fraktionen wurden auf 1 ml eingengt und auf eine zweite, dünnere Säule, die mit aktiviertem Aluminiumoxid gepackt war, gegeben und mit folgenden Eluenten chromatographiert:

1. 20ml n-Hexan
2. 20ml n-Hexan/Dichlormethan 98/2
3. 20ml n-Hexan/Dichlormethan 75/25

Die PCDD/DF eluieren hierbei zwischen 40 und 60 ml bei einer Polarität Hexan/Dichlormethan 75/25^[2, 81]. Unpolare Bestandteile werden bereits vorher mit Hexan/Dichlormethan 98/2 aus dem Gemisch abgetrennt^[78]. Die dritte Fraktion enthält sämtliche PCDD/DF. Die anderen Fraktionen werden jeweils bis zum Ende einer Analyse aufgehoben und gegebenenfalls analysiert.

Die erhaltenen Fraktionen wurden bis zur Trockne eingengt und mit 0.5 ml n-Hexan aufgenommen, mit einem internen ¹³C markierten Standard (einem Gemisch aus verschiedenen PCDD und PCDF)^[80] versetzt und massenspektrometrisch vermessen.

Dabei konnte festgestellt werden, daß die aufgearbeiteten PCDD/DF enthaltenden Proben kein PCDD/DF enthielten bzw. noch eine weitere Anreicherung und ein Poolen mehrerer Extrakte erfolgen muß, um die PCDD/DF nachweisen zu können. Darauf wurde auch wegen der Giftigkeit der einzelnen Bestandteile verzichtet.

Die Menge der zu erhaltenden PCDD und PCDF waren so gering, daß auf diese Weise kein geeignetes Eduktgemisch als Stoffgemisch für Elektrolysen und Bakterienumsätze zugänglich war.

Zur Kontrolle der Effektivität dieses Extraktionsverfahrens wurde die Extraktion eines nicht mit Dibenzodioxinen belasteten Bodens, der mit einem Gemisch aus 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) und 3-Chlordibenzofuran (**29**) dotiert wurde, durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß das oben genannte Extraktionssystem geeignet ist, die Bodenproben quantitativ zu extrahieren, da die vorher aufgegebenen Mangan an Dotierung zu 92 -95% wiedergefunden werden konnten.

Es wurde als Simulation eines Stoffgemisches ein Gemisch von 2-Chlordibenzo-p-dioxin (**58**) und 3-Chlordibenzofuran (**29**) im Verhältnis 1:1 hergestellt und zur Elektrolyse und parallel zum Bakterienumsatz gegeben. Dabei konnte beim Bakterienumsatz kein signifikanter Abbau beobachtet werden.

LC-MS-Analytik

Im Verlauf dieser Arbeit sollte auch die Kombination von HPLC und MS (HPLC-MS) als Analysen-Methode zur Identifizierung herangezogen werden. Die Verwendung dieses Verfahrens führte jedoch zu keinen nennenswerten Ergebnissen. Das liegt zum einen an den recht geringen Vorkenntnissen über die Polarität und Retention der zu detektierenden Metabolite auf geeigneten stationären Phasen. Auch die Entwicklung einer Methode für ein Lösungsmittelsystem stellt erhebliche Schwierigkeiten dar, so dass bis auf die Vermessung von reinen Probesubstanzen keine guten Ergebnisse aus Bakterienumsatzversuchen erhalten wurden. Eine weitere Schwierigkeit in der Verwendung dieses Verfahrens liegt auch darin, daß die möglichen Metabolite eine recht geringe Molekülmasse haben (bis ca. 300 Da) und in diesem Bereich noch starke Störsignale und Anzeigen von Molekülclustern aus den Lösungsmitteln kommt, die als Untergrundrauschen sehr viele Signale, die auch aufgrund des geringen Lösungsmittelflows sehr breit sind, überdecken und so eine Identifizierung unmöglich machen^[82]. Desweiteren sind die Möglichkeiten der HPLC-MS auch in der Empfindlichkeit nicht so gut, daß durch diese Methode die gleichen Stoffmengen nachgewiesen werden können, wie mittels GC-MS^[83]. Die einzigen Nachweise von Verbindungen im unteren µg-Bereich gelangen nur durch Single-Ion-Monitoring, wenn bekannt war, welche Substanz vorlag. Durch die Gerätevorgaben waren diesem Verfahren daher erhebliche Grenzen gesetzt^[84, 85].

Durch dieses Verfahren konnten die Erfordernisse an eine leistungsfähige Dioxin- und Dibenzofuran-Analytik im Hinblick auf die eingesetzten Mengen an Ausgangsverbindungen bezüglich der Sensitivität und der Spezifität zum Nachweis nicht erreicht werden. Dieses Verfahren eignet sich aber hervorragend zum Nachweis thermolabiler möglichst mehrfach ionisierbarer Verbindungen (wie z. B. Steroiden)^[86], da durch die Mehrfachionisierung die Empfindlichkeit enorm erhöht wird. Es muß auch für jede Messung, bzw. für jede Messreihe neu optimiert werden, was die Möglichkeiten der Quantifizierungen und demnach auch die Reproduzierbarkeit herabsetzt^[87]. Es sind erheblich mehr Geräte-Variable und Mess-Parameter veränderbar, als bei der GC-MS.

Elektrolyse und nachfolgender Abbau von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin durch *Spingomonas* sp. RW1

Nach der Elektrolyse von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) konnten verschiedene Abbauprodukte identifiziert werden (s. **Abb.: 20**).

Die Elektrolyse des 2-Chlordibenzo-1,4-dioxins (**58**) wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt: In einer geteilten Batch-Zelle mit einer Anionentauschermembran wurde 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) in Methanol vorgelegt. Als Elektrolyt und Leitsatz diente 0.1 molare methanolische Tetraethylammoniumbromid-Lösung. Daraufhin wurden zwischen der Blei-Kathode und der Platin-Anode ein Potential von -2.2 V vs. Ag/AgBr angelegt und die Elektrolyse potentiostatisch bis zum Verbrauch von 2800 As (ca. 3 Std.) durchgeführt. Die Elektrolyse verläuft radikalisch über ein Radikalanion und Abspaltung von Chlorid. Die benötigten Protonen stammen aus dem Lösungsmittel. Nach der Elektrolyse ist das eingesetzte 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) weitgehend zu Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) reduziert worden (RW1 2CIDD Elektrolyse Blindprobe).

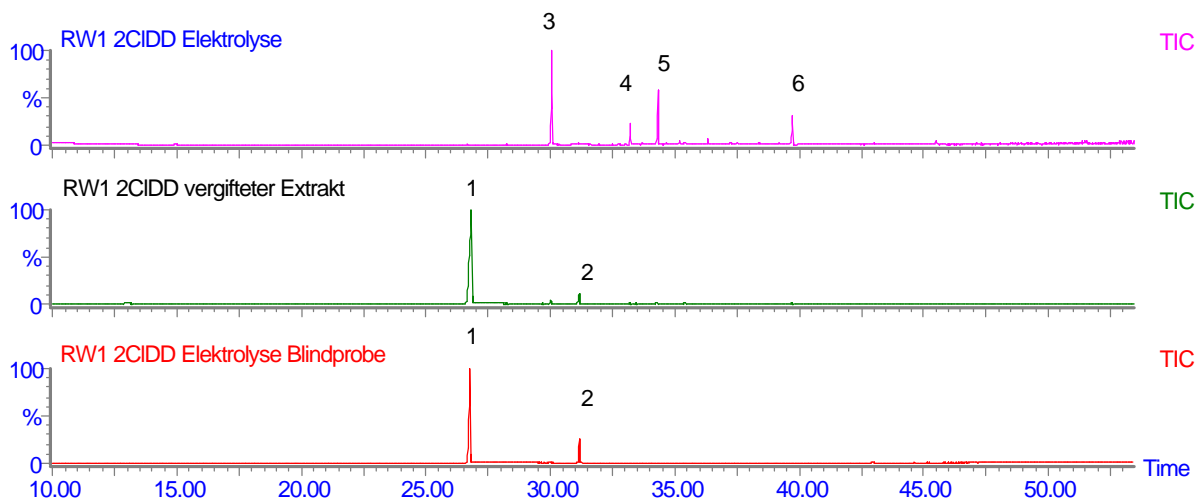


Abb.: 20 Abbau von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**)

In **Abb.: 20** sind die Totalionen-Chromatogramme des Eduktes nach der Elektrolyse vor dem Bakterienumsatz (RW1 2CIDD Elektrolyse Blindprobe), eine Vergleichsprobe mit vergifteten (inaktiven) Bakterien (RW1 2CIDD vergifteter Extrakt) und ein Totalionen-Chromatogramm mit dem Produktgemisch nach der Verstoffwechslung durch die Bakterien (RW1 2CIDD Elektrolyse) gezeigt. Die Produktlösung der Elektrolyse wurde dabei in drei Ansätze aufgeteilt, unterschiedlich behandelt und bei sonst gleichen Bedingungen umgesetzt. Wie aus **Abb.: 20** zu erkennen ist, sind nach Elektrolyse und Abbau (RW1 2CIDD Elektrolyse) im Vergleich zur Eduktzusammensetzung nach der Elektrolyse (RW1 2CIDD Elektrolyse Blindprobe) weitere Stoffe entstanden und nachweisbar. Dabei sind die erkennbaren Peakflächen aufgrund unterschiedlicher Konzentrationen nicht miteinander vergleichbar. Der GC-MS-Lauf von RW1 2CIDD Elektrolyse Blindprobe

ist ca. 15 mal konzentrierter gewesen. Die Peaks mit der Nummer 1 stellen Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) dar, welches durch Dehalogenierung durch die Elektrolyse aus dem eingesetzten Edukt, 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**) (Peak 2), entstanden ist. Die Peaks 3 bis 6 stellen neue Verbindungen im Stoffgemisch dar, die vorher nicht nachweisbar waren. Es ist also möglich, die Stoffgemische aus der Elektrolyse direkt durch *Sphingomonas sp.* RW1 weiter zu metabolisieren.

Die Massen der Molekül-Ionen betragen, wie durch CI-Massenspektren-Messungen ermittelt werden konnte, bei den Peaks:

Peak 3	m/z = 248
Peak 4	m/z = 282
Peak 5	m/z = 282
Peak 6	m/z = 342.

Die Massenspektren dieser Verbindungen zeigen für Peak 3 kein Halogenisotopenmuster, für Peak 4 und 5 jeweils das Vorhandensein eines Chloratoms, und Peak 6 beinhaltet 2 Bromatome. Das Brom ist wahrscheinlich durch das Leitsalz der Elektrolyse eingeschleppt worden und dann metabolisch in das Molekül eingebaut worden. Die Massenspektren zeigen weiterhin signifikante Ähnlichkeiten, was darauf schließen läßt, das es sich um strukturell vergleichbare Verbindungen handelt, die sich jeweils nur in der Stellung der Chlor- und Bromsubstituenten unterscheiden. Die Verbindung 3 enthält kein Halogenanteil und ist wahrscheinlich durch direkten Umsatz von Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) entstanden. Die Verbindungen 4 und 5 sind Folgeprodukte aus dem Abbau von 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**). Diese Vermutung wird auch durch die einzelnen relativen Intensitäten dieser Peaks zueinander und im Vergleich mit der Blindprobe deutlich. Verbindung 6 ist ein Folgeprodukt aus Dibenzo-1,4-dioxin, das durch elektrolytische Addition des Broms entstanden sein kann. Die Struktur dieses Dibromdibenzo-1,4-dioxinderivates konnte nicht exakt bestimmt werden. Die massenspektroskopischen Hochauflösungsmessungen dieser neuen Verbindungen zeigen folgende Summenformeln:

Peak 3	$C_{14}H_{16}O_4$
Peak 4	$C_{14}H_{15}O_4Cl$
Peak 5	$C_{14}H_{15}O_4Cl$
Peak 6	$C_{12}H_8O_2Br_2$

Die Fragmentierungsmuster zeigen für Verbindungen 4 und 5 Gemeinsamkeiten, so daß davon auszugehen ist, daß es sich hierbei um Isomere des gleichen Grundkörpers handelt. Da einige Hauptfragmente die gleichen m/z-Differenzen aufweisen, wie bei Verbindung 3 ist darauf zu schließen, daß es sich bei den Verbindungen 3 bis 5 um gleiche Strukturen handelt, die sich nur im Substitutionsmuster unterscheiden.

Aufgrund dieser Ergebnisse werden für die drei Verbindungen folgende Strukturen vorgeschlagen (**Abb.: 21**).

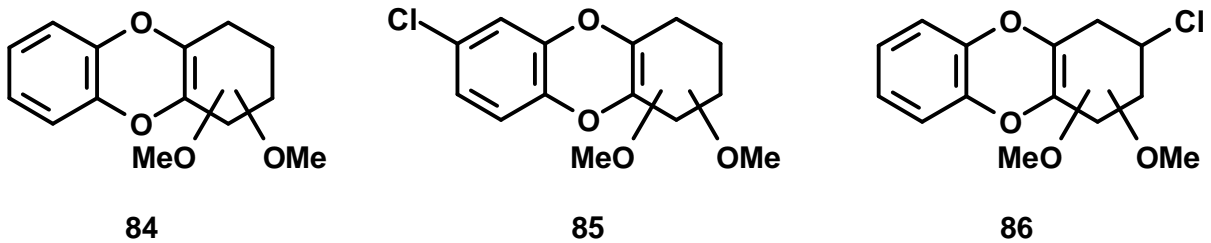


Abb.: 21 Vorgeschlagene Verbindungen des 2-Chlordibenzo-1,4-dioxinabbaus

Als Verbindung 3 des Chromatogramms wird Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo-1,4-dioxin (**84**), als Verbindung 4 wird 6-Chlor-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo-1,4-dioxin (**85**) und als Verbindung 5 wird 2-Chlor-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo-1,4-dioxin (**86**) vorgeschlagen, wobei die Stellung der Doppelbindung im teilhydrierten Ring nicht genau feststeht. Die Lage zwischen C4a und C10a ist aber am wahrscheinlichsten, da dadurch eine weitgehende Delokalisation der π -Bindungselektronen möglich ist.

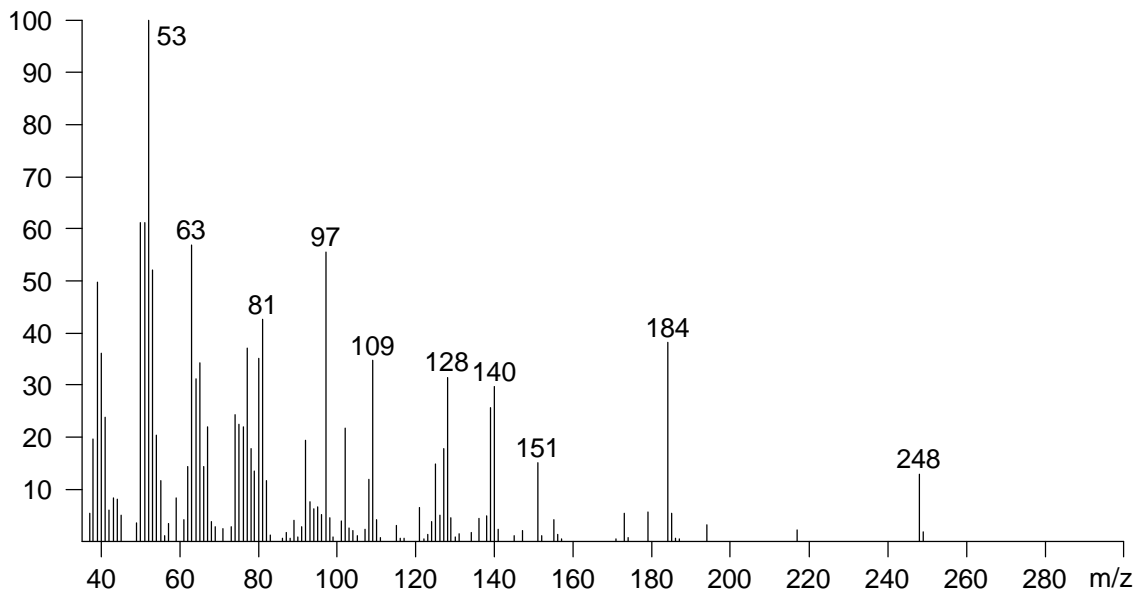


Abb.: 22 Spektrum des Metaboliten Peak 3 aus dem 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**)

nach Elektrolyse und Bakterienumsatz

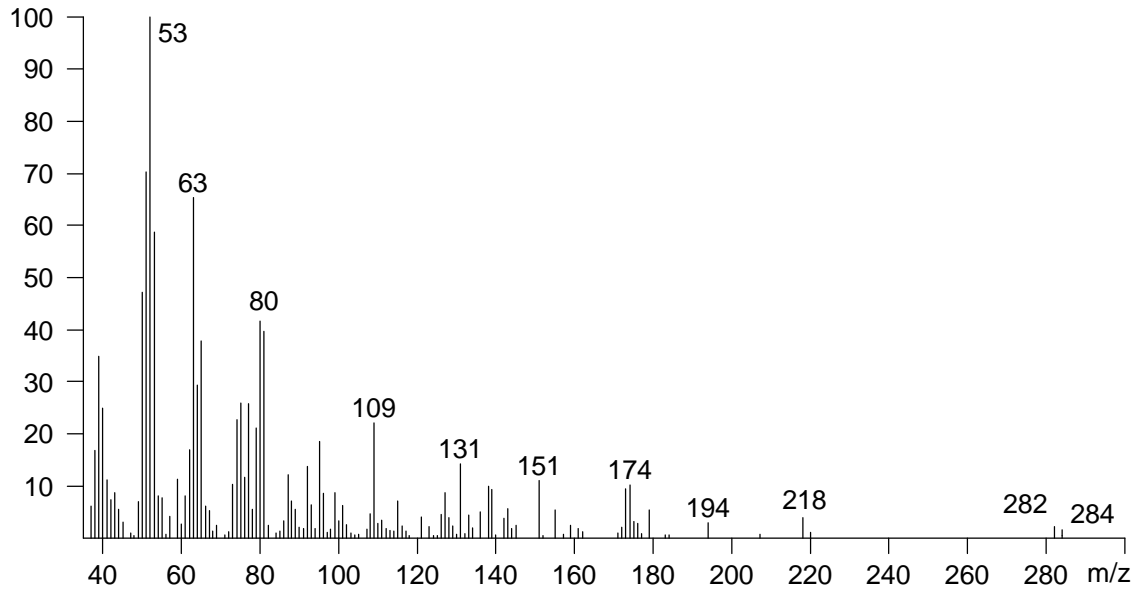


Abb.: 23 Spektrum des Metaboliten Peak 4 aus dem 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**)
nach Elektrolyse und Bakterienumsatz

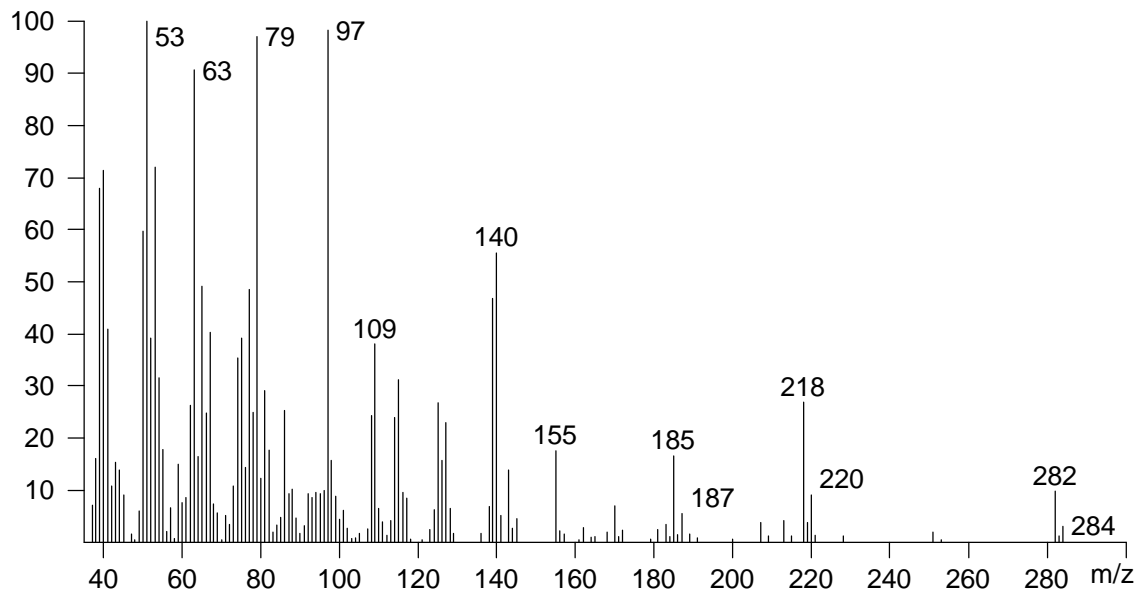


Abb.: 24 Spektrum des Metaboliten Peak 5 aus dem 2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**58**)
nach Elektrolyse und Bakterienumsatz

Abbau von 1,3-Dichlordibenzofuran

Beim direkten bakteriellen Abbau von 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) ohne vorherige Elektrolyse konnten nur wenige Metabolite nachgewiesen werden. Die vier Metabolite, die eindeutig identifiziert werden konnten, sind 4,6-Dichlorsalicylsäure (**90**), 3,5-Dichlorphenol (**91**), 3-Chlordibenzofuran (**29**) und 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**). Dabei ist beim Abbau zu 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**) ungewöhnlich, daß hierbei auch die Etherbrücke des Furan-Ringes zum Hydroxybiphenyl gespalten wird. Möglicherweise werden hier nach der einleitenden Dioxygenierung zwei Sauerstofffunktionen aus dem Molekül entfernt. Die weiteren Metabolite, die nach dem Abbau von Dibenzofuran (**9**) zu erwarten sind (**Abb.: 14, S. 22**), wurden nicht identifiziert. Auch die Menge an 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**) war nur im Prozentbereich im Bezug zur eingesetzten Menge an Edukt nachweisbar. Die daraus möglicherweise entstehende 4,6-Dichlorsalicylsäure (**90**) wird dann genauso wie schon im oben beschriebenen Abbauweg des Dibenzofurans (**9**) gebildet. Die 4,6-Dichlorsalicylsäure (**90**) konnte anhand ihres Methylesters als 4,6-Dichlorsalicylsäuremethylester (**93**) und als 4,6-Dichlor-2-ethoxybenzoesäureethylester (**94**) identifiziert werden. Die Verbindung wurde erst nach mehrmaliger Anreicherung aus den Umsatzextrakten nachgewiesen.

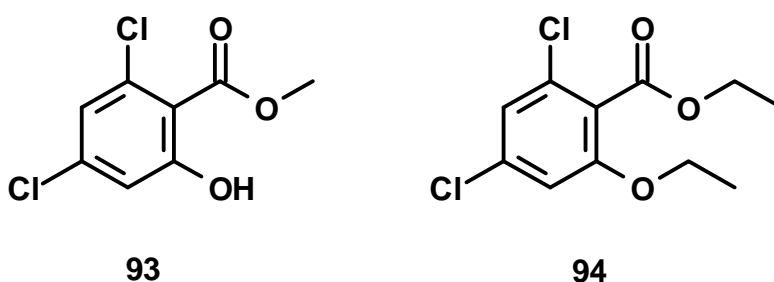


Abb.: 25 4,6-Dichlorsalicylsäuremethylester (**93**) und 4,6-Dichlor-2-ethoxy-benzoesäureethylester (**94**)

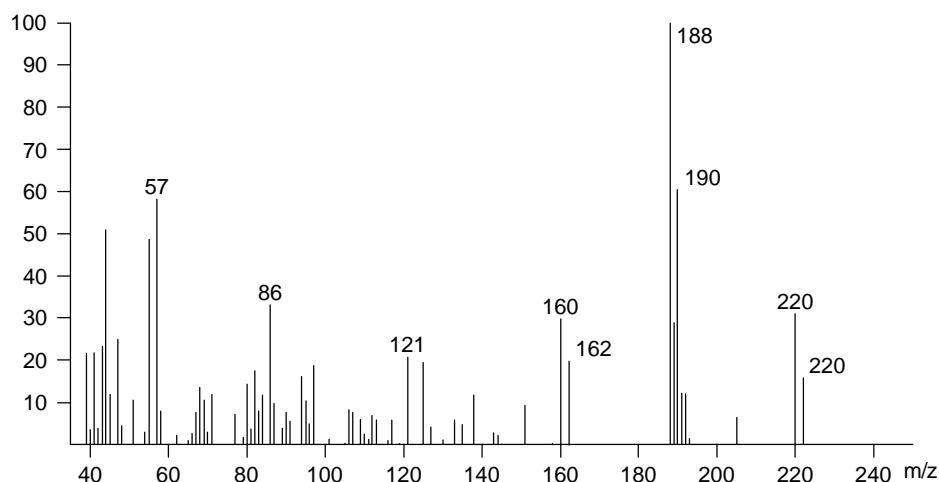


Abb.: 26 Massenspektrum von 4,6-Dichlorsalicylsäuremethylester (**93**)

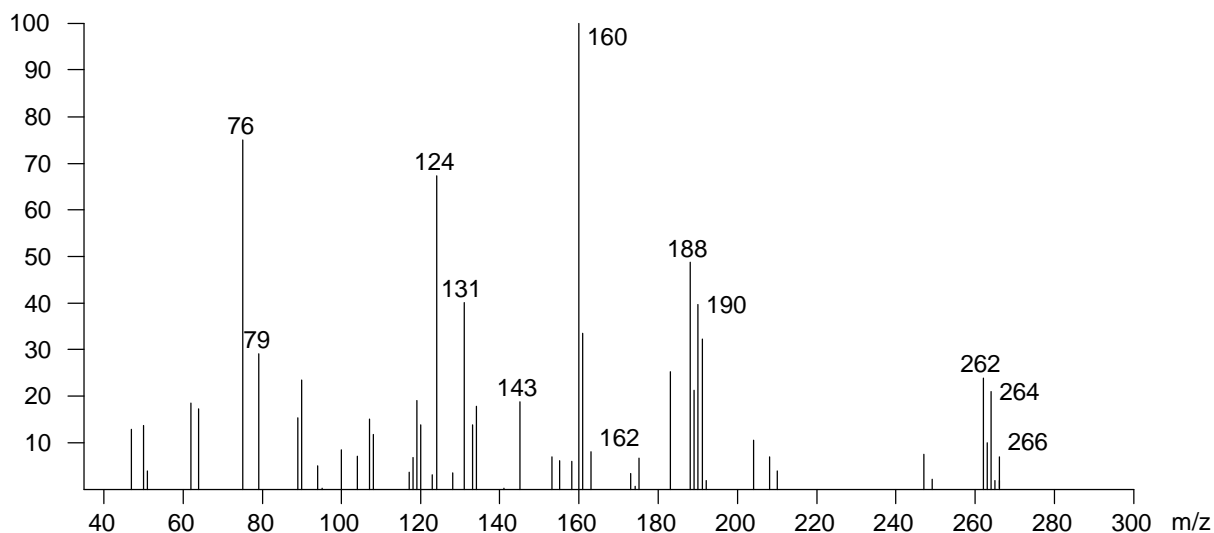


Abb.: 27 Massenspektrum von 4,6-Dichlor-2-ethoxy-benzoessäureethylester (94)

Daraus folgt, daß die Umsatzraten beim Abbau von 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) durch *Sphingomonas sp.* RW1 ebenfalls sehr gering sind und die Metaboliten entweder in nur sehr geringen Mengen generiert werden oder sehr stark zu anderen Stoffen weiterreagieren. Eine genaue Bilanzierung der effektiv umgesetzten Mengen an Edukt konnte nicht durchgeführt werden, da die Extrakte mehrerer Bakterienumsätze vereinigt wurden, um die hier gefundenen Mengen an Metaboliten überhaupt nachweisen zu können.

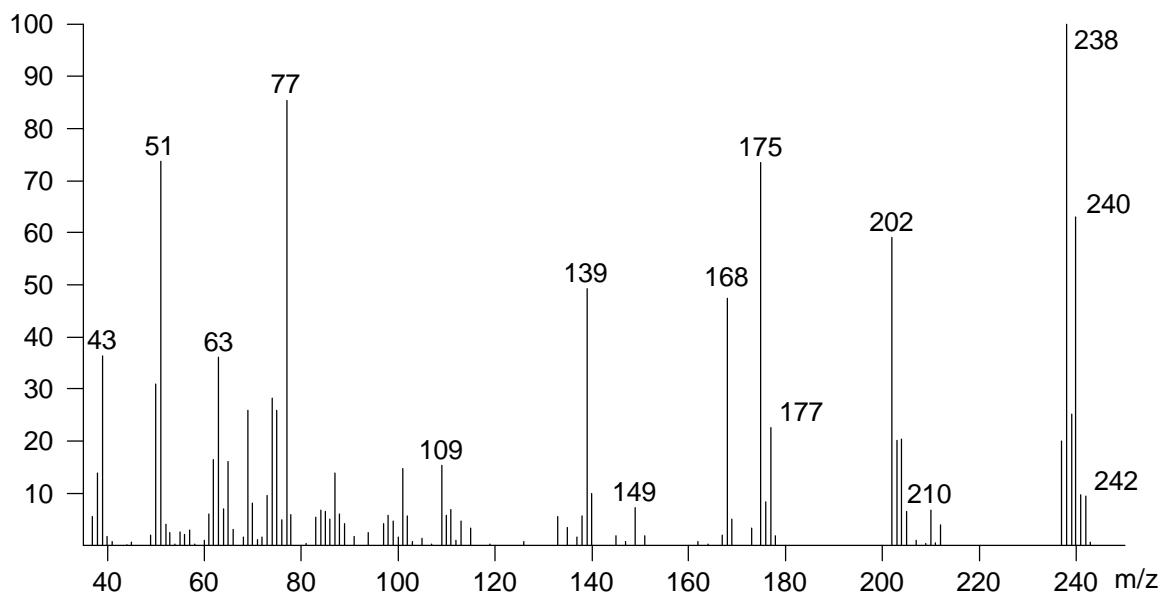


Abb.: 28 Massenspektrum von 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (92)

Zur Identifizierung dieses Metaboliten (**Abb.: 28**) wurde das Massenspektrum herangezogen. Aufgrund der Masse kamen drei Isomere in Betracht, die, wie das Isotopenmuster zeigt, zwei Chloratome beinhalten. Da die Massen der unbekannteren Verbindungen genau zwei Massen höher ($m/z = 238$) als die Masse des eingesetzten 1,3-Dichlordibenzofurans (**89**) ($m/z = 236$) ist, wird vermutet, daß die entstandene Verbindung durch Anlagerung von Wasserstoff entsteht. Da in der

Regel der aromatische Ring nicht partiell hydriert wird, kamen nur zwei Angriffspunkte der Anlagerung in Betracht: Zum einen durch Hydrierung der Etherbrücke und zum anderen durch Hydrierung der Ringverbrückung. Es kommen somit nur die Verbindungen 2,4-Dichlorbiphenylether (**96**), 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**) und 2,4-Dichlor-2'-hydroxybiphenyl (**97**) in Betracht.

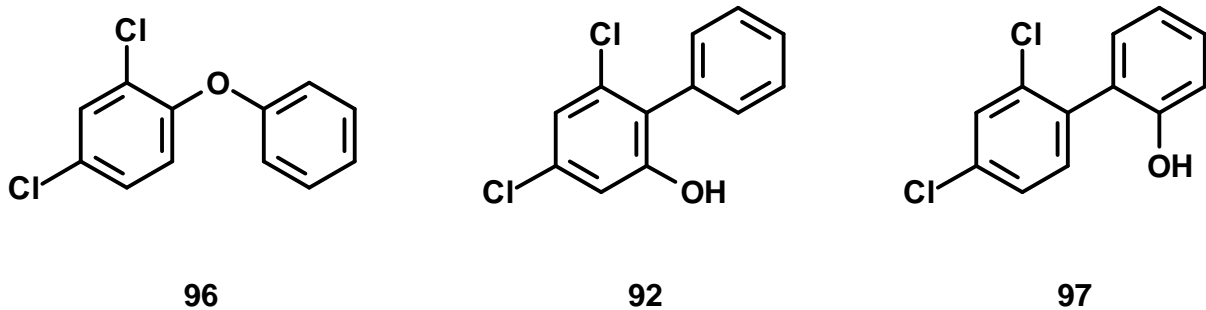


Abb.: 29 Mögliche Metabolite aus 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**)

Nach genauerem Studium des Massenspektrums konnte die identifizierte Verbindung aufgrund der Fragmentierung als 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**) bestätigt werden. 2,4-Dichlorbiphenylether (**96**) kommt nicht in Frage, da die Masse $m/z = 210$ vorliegt, die für eine CO-Abspaltung unter Erhalt des Molekülgerüsts spricht. Das Fragment der Masse $m/z = 149$ spricht eindeutig für 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**), da hierbei die drei Substituenten an einem Ring vorliegen müssen. Aus diesem Fragment kann durch Chlor-Abspaltung das Fragment der Masse $m/z = 114$ entstehen. Die weiteren Fragmentierungen sind in **Abb.: 30** nochmals dargestellt. Dabei sind die Zwischenstufen der Fragmentierung von Dibenzofuran (**9**) analog der von Brian G. Pring^[88] beschriebenen Art in **Abb.: 32** dargestellt.

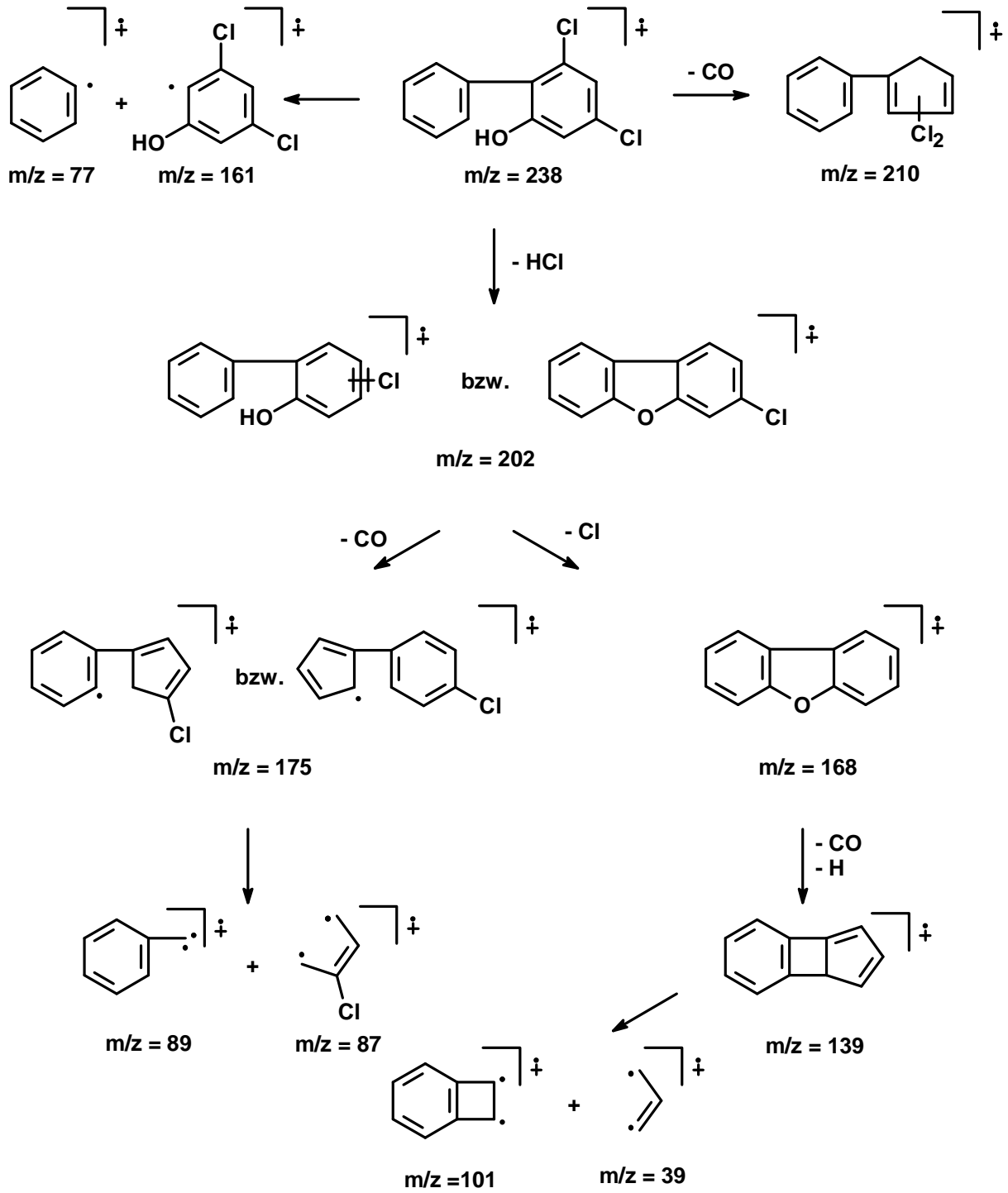


Abb.: 30 Fragmentierungen von 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (92)

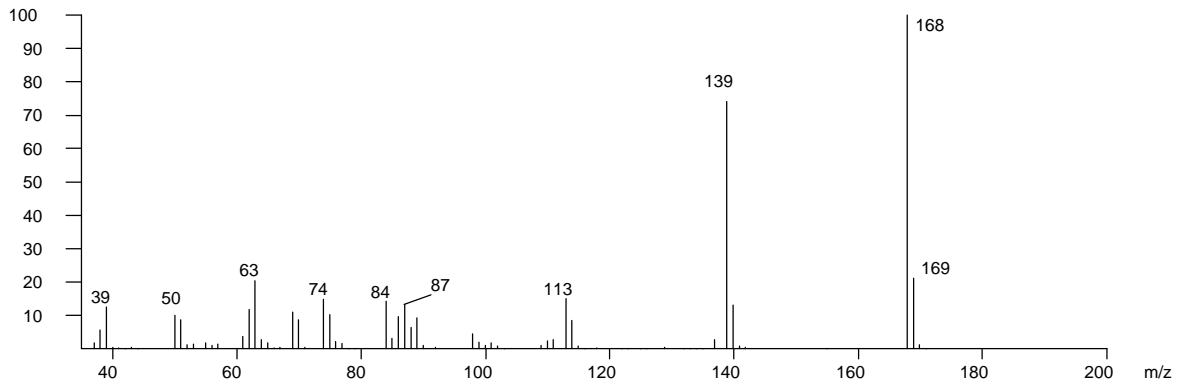


Abb.: 31 Massenspektrum von Dibenzofuran (9)

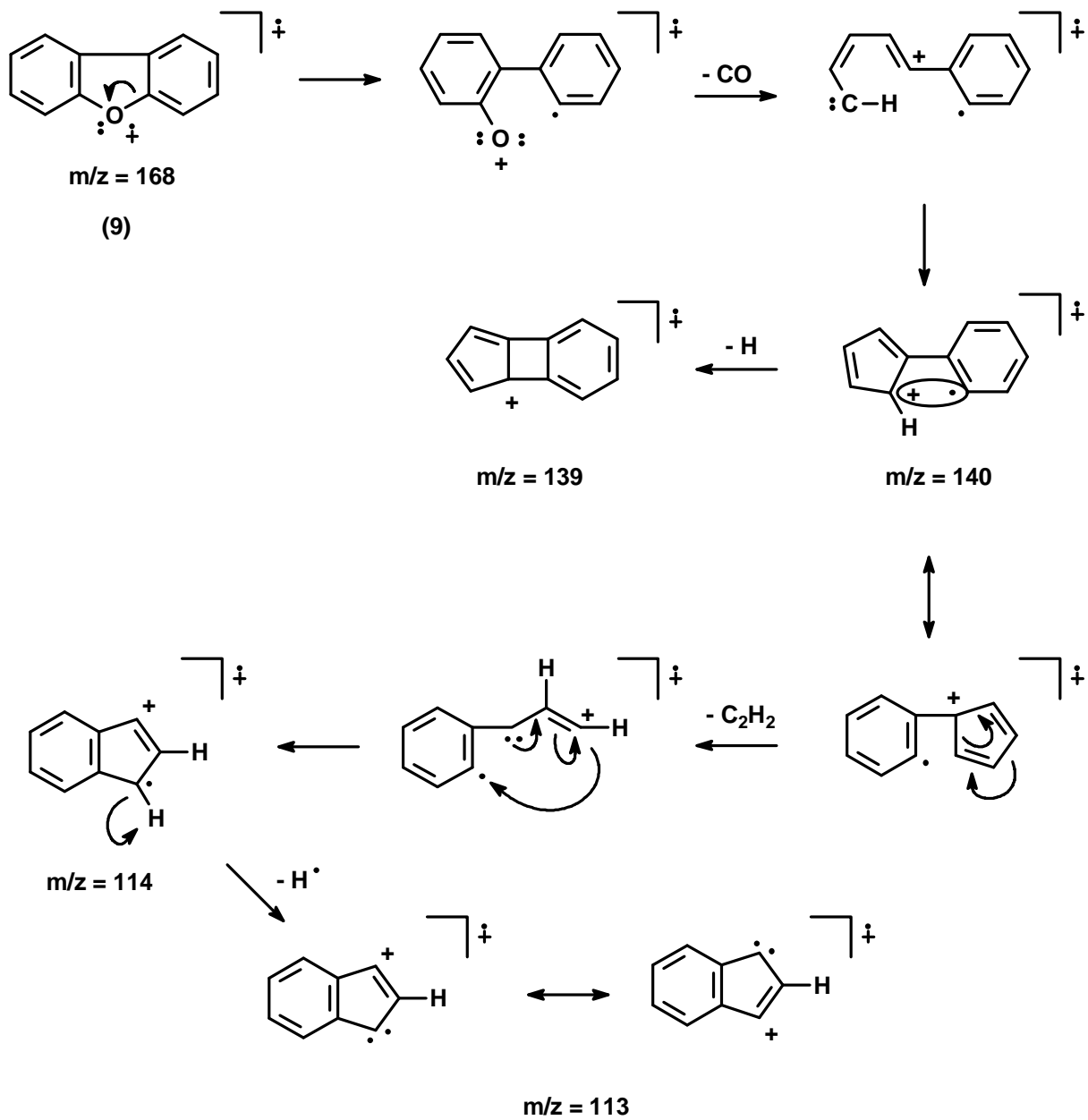


Abb.: 32 Fragmentierung des Dibenzofurans (9)

Der Abbauweg von 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) zu 3-Chlordibenzofuran (**29**) verläuft durch eine einfache Dechlorierung an der 1-Position, wobei der genaue Mechanismus noch nicht geklärt ist. 3-Chlordibenzofuran (**29**) wurde eindeutig durch Vergleich mit einer synthetischen Probe anhand des Massenspektrums und der Retentionszeit bestimmt. 1-Chlordibenzofuran (**98**) konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

Über den Abbauweg von 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) zum 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**) kann ebenfalls nur spekuliert werden. Die wahrscheinlichste Art der Bildung geht aus der folgenden Abbildung hervor (**Abb.: 33**). Desweiteren kann aus diesem Metabolit die 4,6-Dichlorsalicylsäure (**90**) und letztendlich das 3,5-Dichlorphenol (**91**) gebildet werden.

Bei diesem Abbauweg wird das 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) durch Oxygenierung zu 2,4-Dichlor-2',3',6-trihydroxybiphenyl (**98**) umgesetzt. Aus diesem kann dann unter reduktiven Bedingungen unter Verbrauch von Wasserstoff Wasser abgespalten werden, so dass 2,4-Dichlor-3',6-dihydroxybiphenyl (**99**) erhalten wird. Durch nochmalige Wasserabspaltung unter reduktiven Bedingungen wird 2,4-Dichlor-6-hydroxybiphenyl (**92**) gebildet, welches dann 3,5-Dichlorphenol (**91**) oder 4,6-Dichlorsalicylsäure (**90**) liefern kann.

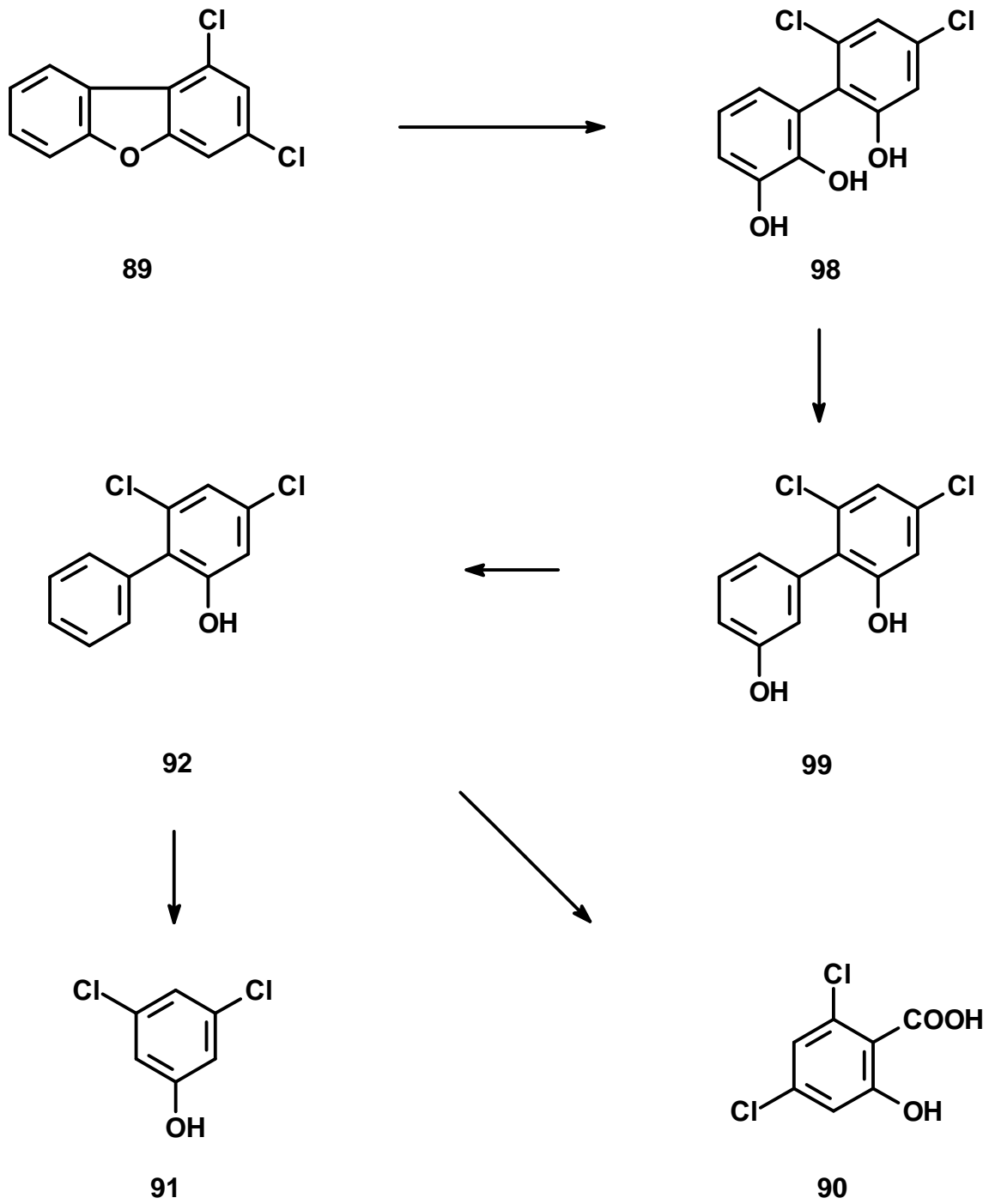


Abb.: 33 Metabolismus von 1,3-Dichlordibenzofuran (89)

Abbau von 2,7-Dichlordibenzofuran

Beim direkten bakteriellen Abbau von 2,7-Dichlordibenzofuran (**101**) durch *Sphingomonas* sp. RW1 ohne vorhergehende Elektrolyse konnten einige neue Metabolite beobachtet werden, die im Zusammenhang mit dem biologischen Abbau dieser Verbindung noch nicht beschrieben waren. Es konnten zwei unterschiedliche Chromenone nachgewiesen werden, deren Strukturen durch unabhängige Synthese abgesichert wurden^[89]. Außerdem traten noch zwei weitere interessante Verbindungen auf, die möglicherweise hydroxylierte Derivate dieser beiden Chromenone sind. Die genaue Struktur dieser letzteren Verbindungen konnte nicht vollständig geklärt werden. Eine Isolierung aus dem Extrakt und anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung waren aufgrund der sehr geringen Menge nicht möglich.

Im folgenden sind die Massenspektren der isolierten und durch Synthese bestätigten Verbindungen und deren ¹H-NMR-Spektren gezeigt. Im Anschluß wird auf die mögliche Bildung dieser Verbindungen eingegangen.

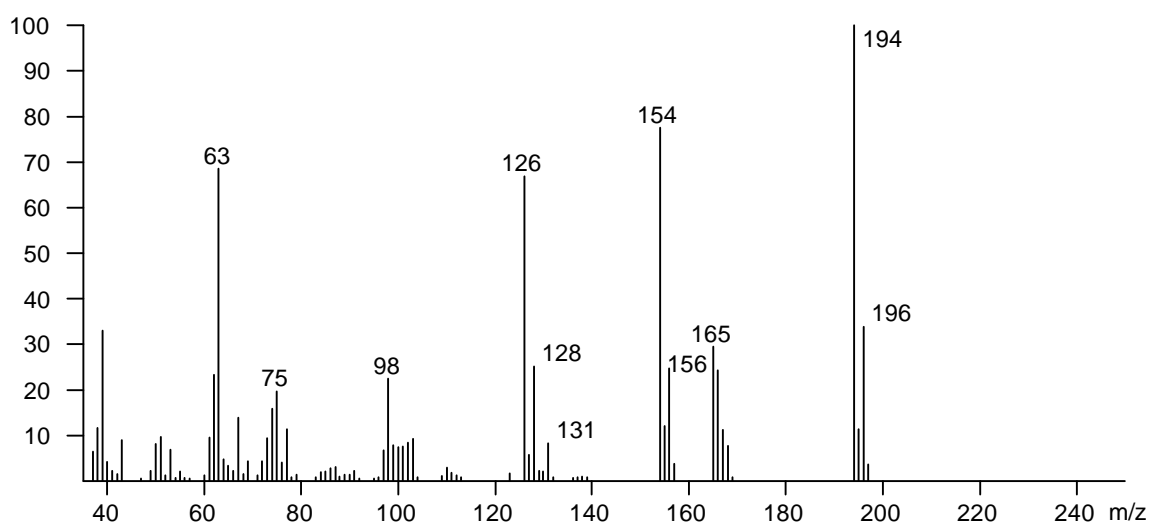


Abb.: 34 Metabolit des 2,7-Dichlordibenzofuranabbaus (a)

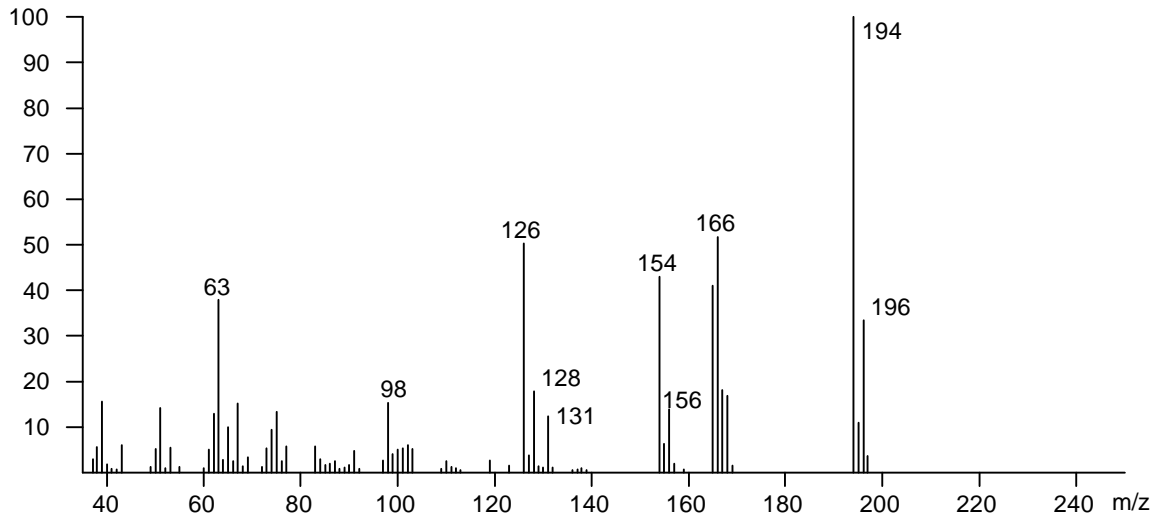


Abb.: 35 Metabolit des 2,7-Dichlordibenzofuranabbaus (b)

Aus den obigen Massenspektren ist ersichtlich, daß die gefundenen Metabolite ein Chloratom enthalten. Der Unterschied der beiden Massenspektren zeigt im Bereich der Massen von 155-175 m/z einige Unterschiede, die durch die verschiedene Stellung des Chlorsubstituenten erklärbar ist. Es kommen beim Abbau des 2,7-Dichlordibenzofurans (**101**) zwei Chromen-4-one in Betracht, die dieser beiden Massenspektren entsprechen: 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) und 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**)^[89]. Diese beiden Verbindungen konnten durch unabhängige Synthese und nachfolgenden Vergleich ihrer Spektren und ihrer Retentionszeiten mit entsprechenden Daten synthetischer Vergleichssubstanzen eindeutig identifiziert werden. Des weiteren stimmen die ¹H-NMR-Daten der Metabolite und der Syntheseprodukte überein.

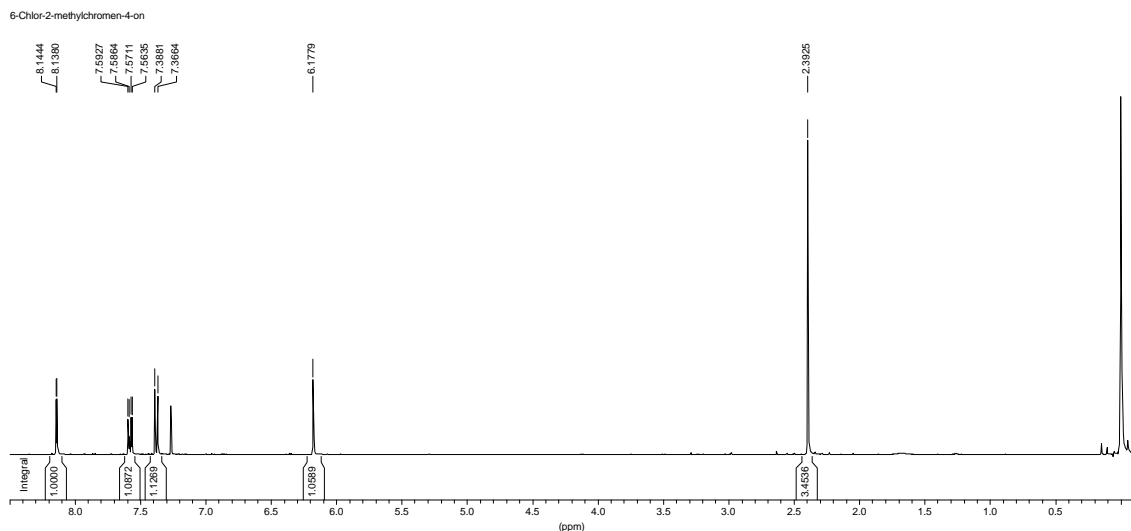


Abb.: 36 ¹H-NMR-Daten des 2,7-Dichlordibenzofuranmetaboliten (a)

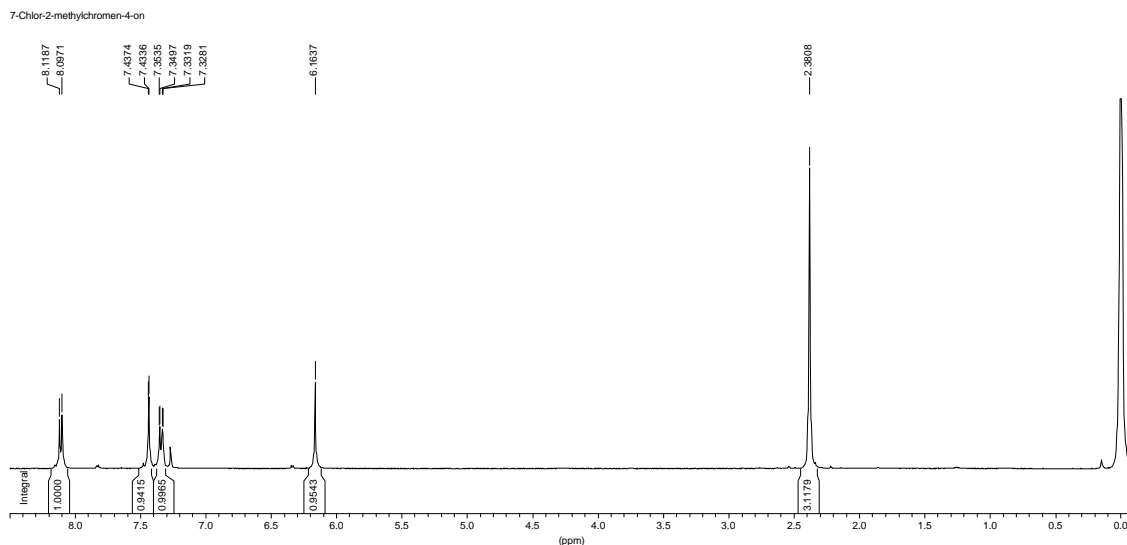


Abb.: 37 $^1\text{H-NMR}$ -Daten des 2,7-Dichlordibenzofuranmetaboliten (b)

Bei der Frage, wie 2,7-Dichlordibenzofuran (**101**) zu diesen Metaboliten abgebaut wird, ist es logisch, einen einheitlichen Abbauweg für alle Dibenzofuran-Derivate zu den entsprechenden Metaboliten vorzuschlagen. Dabei unterscheiden sich diese Abbauwege initial im Angriff auf die Carbocyclen^[89]. Einerseits wird anfänglich der Ring angegriffen und geöffnet, der den Chlorsubstituenten in 2-Position trägt und andererseits wird der Ring mit der Chlorsubstitution in 3-Position angegriffen und geöffnet.

Beim Abbau zu 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) wird 2,7-Dichlordibenzofuran (**101**) initial zwischen C5a und C6 durch eine Dioxygenase-Reaktion zu 4,5'-Dichlor-2,2',3-trihydroxybiphenyl (**104**) umgesetzt, welches seinerseits durch weitere Oxidation zu 6-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-chlor-2-hydroxy-6-oxo-hexa-2,4-diensäure (**105**) geöffnet wird. Nach folgender Weiteroxidation und Decarboxylierung wird 5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-chlor-5-oxo-pent-3-ensäure (**106**) gebildet. Daran wird Wasser addiert. Aus der entstandenen 5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-chlor-3-hydroxy-5-oxo-pentansäure (**107**) wird Chlorwasserstoff eliminiert, so dass 5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-pentansäure (**108**) entsteht. Diese Säure cyclisiert nach Decarboxylierung zu 6-Chlor-2-hydroxy-2-methylchroman-4-on (**109**), aus dem durch Wasserabspaltung 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) gebildet wird.

Wenn das 2,7-Dichlordibenzofuran (**101**) zwischen Position 4 und 4a geöffnet wird, entsteht durch die initiale Dioxygenase-Reaktion 4',5-Dichlor-2,2',3-trihydroxybiphenyl (**110**). Dieses wird zur 6-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-4-chlor-2-hydroxy-6-oxo-hexa-2,4-diensäure (**111**) weiteroxidiert. Diese Säure wird unter Decarboxylierung zu 5-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-chlor-5-oxo-pent-3-ensäure (**112**) abgebaut. Die Pent-3-en-Doppelbindung wird durch Wasseraddition gesättigt, und es entsteht 5-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-chlor-3-hydroxy-5-oxo-pentansäure (**113**). Aus dieser Säure wird Chlorwasserstoff zur 5-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-pentansäure (**114**) eliminiert. Nach erneuter Decarboxylierung und Ringschluß

entsteht 7-Chlor-2-hydroxy-2-methylchroman-4-on (**115**), welches Wasser eliminiert und 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**) bildet.

Aus den Gaschromatogrammen der jeweiligen Extrakte ist erkennbar, daß die Konzentration von 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**) gegenüber der Konzentration von 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) höher ist. Das spiegelt wieder, daß die Ringöffnung beim Ring mit 3-Chlor-Substitution weniger rasch erfolgt. Das liegt möglicherweise an Substituenteneffekten des Chlors und an einer sterischen Hinderung des Angriffs von 2,7-Dichlordibenzofuran (**101**) an 4/4a-Position. Die Substitution an 3-Position führt zu geringeren Mengen an Chromen-4-on als die Substitution an 2-Position.

Es ist auch möglich, daß während des weiteren Metabolismus durch die oben beschriebenen Zwischenstufen, die nicht nachgewiesen werden konnten, bremsende Effekte ausgelöst werden, die zur überwiegenden Bildung von 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**) führen, bzw. daß diese beiden gefundenen Metabolite unterschiedlich gut weiter catabolisiert werden können, wobei aus den vorliegenden Ergebnissen (die nachgewiesenen Mengen an 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) und 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**) sind sehr gering) geschlossen werden muß, daß die Weiterreaktion von 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) schneller verläuft als die von 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**).

In den Extrakten wurden zwei Verbindungen mit der Masse $m/z = 212$ nachgewiesen, die mit den Massenspektren der beiden identifizierten Verbindungen sehr gut übereinstimmen, aber auf einer DB-5-Kapillarsäule deutlich früher eluieren. Es wird vermutet, daß diese beiden Inhaltsstoffe die jeweiligen Vorstufen von 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) und 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**), nämlich 6-Chlor-2-hydroxy-2-methylchroman-4-on (**109**) und 7-Chlor-2-hydroxy-2-methylchroman-4-on (**115**) sind. Der eindeutige Beweis für die Strukturen dieser Verbindungen steht noch aus, da diese nur im Spurenbereich nachgewiesen werden konnten und es somit noch nicht möglich war, $^1\text{H-NMR}$ -Daten zu erhalten.

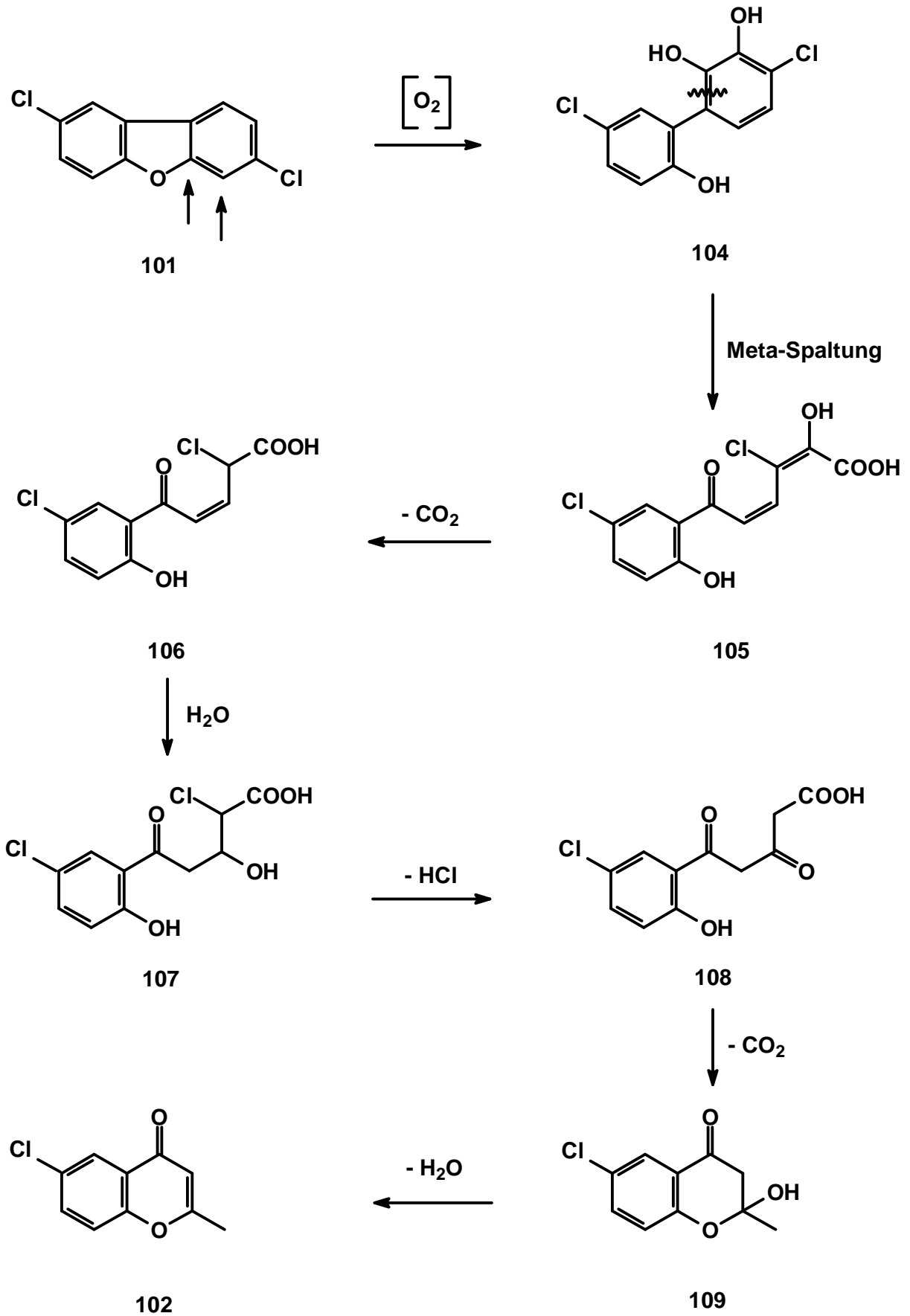


Abb.: 38 Metabolismus von 2,7-Dichlordibenzofuran (101) zu 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (102)

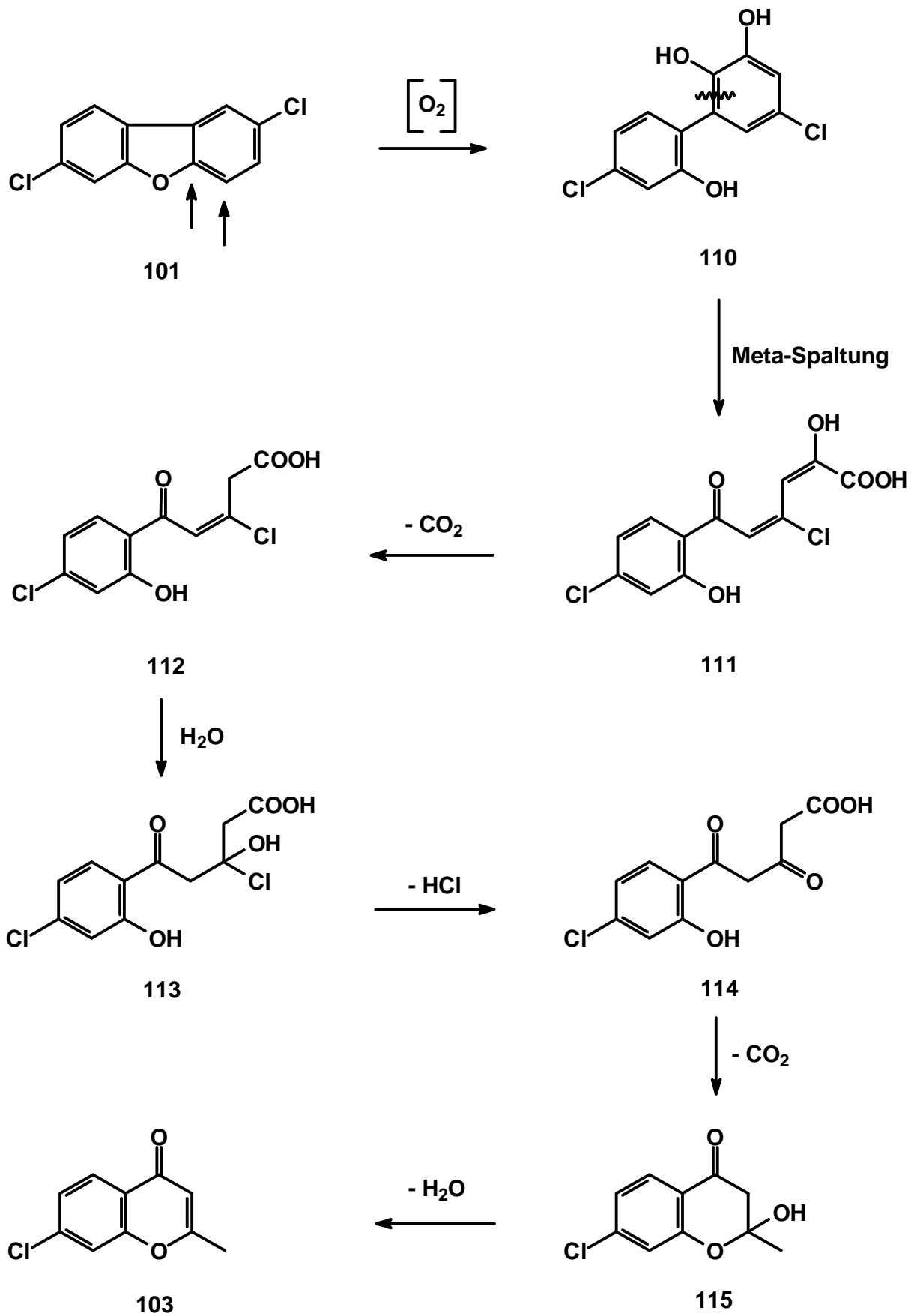


Abb.: 39 Metabolismus von 2,7-Dichlordibenzofuran (101) zu 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (103)

Abbau von 2,4,8-Trichlordibenzofuran

Beim Abbau von käuflichem 2,4,8-Trichlordibenzofuran (**116**) wurde unter anderem ein Metabolit mit der Masse $m/z = 228$ gefunden. Dieser Metabolit, der nur in sehr geringen Mengen auftrat, konnte durch säulenchromatographische Fraktionierung aus mehreren Umsatzversuchen soweit angereichert werden, daß davon ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen werden konnte.

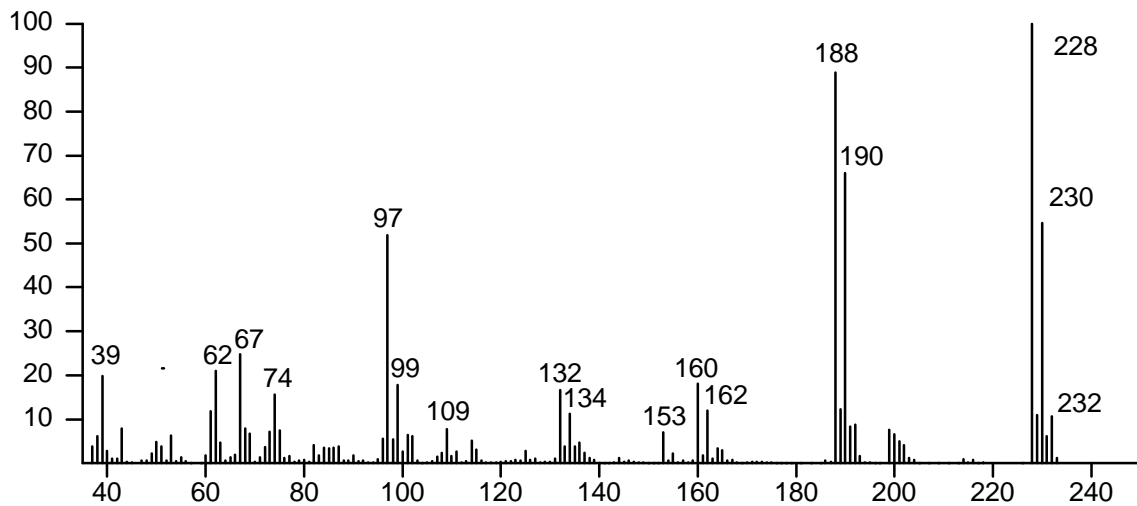


Abb.: 40 Metabolit aus dem 2,4,8-Trichlordibenzofuranabbau^[89]

Aus dem Massenspektrum ist erkennbar, daß dieser Metabolit noch zwei Chlorsubstituenten beinhaltet, somit ein Chloratom während des Abbaus entfernt wurde. Ferner ergibt sich, daß schon ein Ring des 2,4,8-Trichlordibenzofurans (**116**) abgebaut wurde. Weiterhin weist das Spektrum eine sehr eigenartige Fragmentierung von $M^+ - 40$ zur Masse $m/z = 188$ auf.

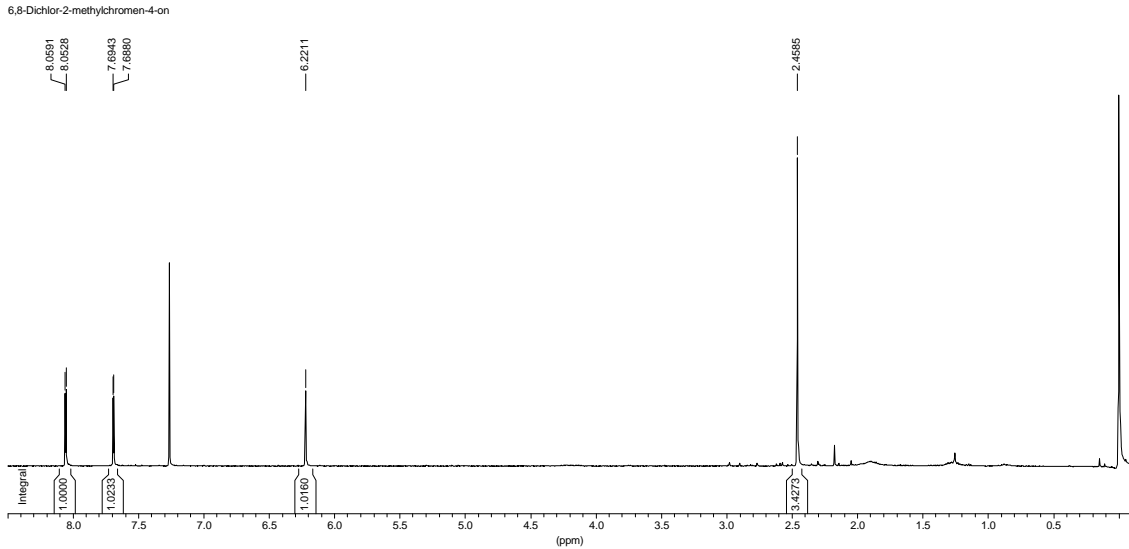
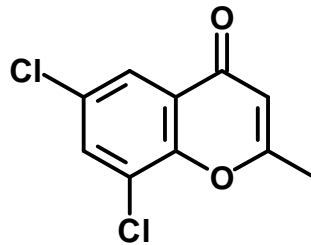


Abb.: 41 ^1H -NMR-Spektrum eines Metaboliten aus dem 2,4,8-Trichlordibenzofuranabbau

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt nur 6 Protonen, von denen 3 Methyl-Protonen darstellen, 2 aromatischen Charakter haben und eines ein Methylen-Proton darstellt.

Aufgrund der Fragmentierung dieses Metaboliten und anhand der Daten aus den ^1H -NMR-Versuchen wurde 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (**117**) als Struktur dieser Substanz vorgeschlagen.



117

Abb.: 42 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (**117**)

Die massenspektroskopischen Fragmente entsprechen dabei den in **Abb.: 43** aufgeführten Ionen.

Zunächst wird ein C_3H_4 -Fragment aus dem sauerstoffbeinhaltenden Ring abgespalten und das Fragment der Masse $m/z = 188$ gebildet, was einen sehr ungewöhnlichen Zerfall darstellt. Aus dem Fragment $m/z = 188$ wird dann CO zur Masse $m/z = 160$ abgespalten, welches wiederum CO verliert und die Masse $m/z = 132$ bildet. Daraus wird dann durch Chloreliminierung das Fragment der Masse $m/z = 97$ gebildet.

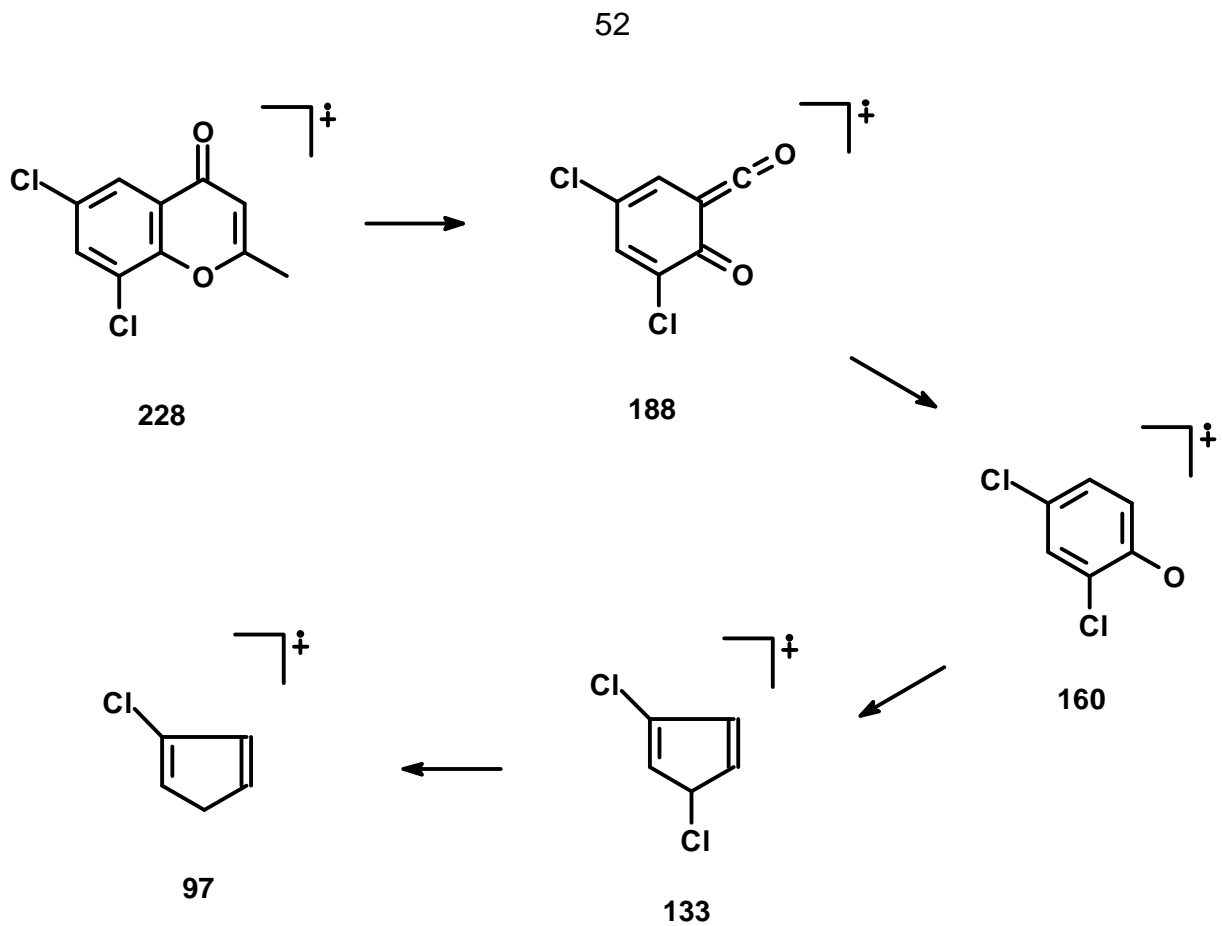


Abb.: 43 Fragmentierungen von 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (117)

Die Abspaltung eines C_3H_4 -Fragmentes wurde schon bei den identifizierten Metaboliten des 2,7-Dichlordibenzofurans (101) beobachtet, was auf eine gleiche Struktur des Grundkörpers bei unterschiedlicher Chlorsubstitution hinweist^[89].

Zur Frage, wie dieser Metabolit aus dem Edukt (2,4,8-Trichlordibenzofuran (116)) entsteht, wird folgender Abbauweg vorgeschlagen (**Abb.: 44**)^[89]:

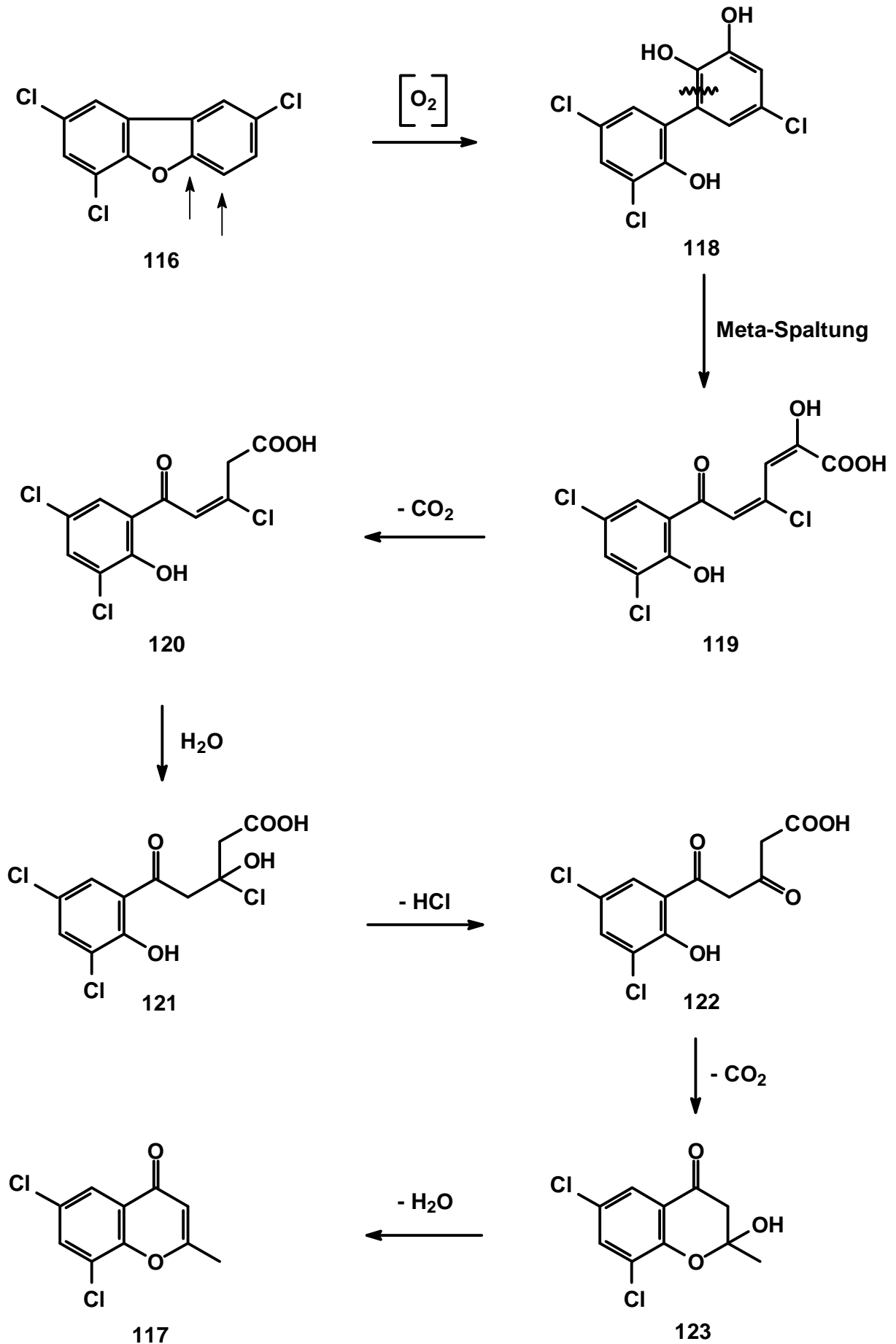


Abb.: 44 Metabolismus von 2,4,8-Trichlordibenzofuran (116) zu 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (117)

Zuerst wird der Furan-Ring des 2,4,8-Trichlordibenzofurans (**116**) durch eine Dioxygenase-Reaktion unter Einfügung von zwei Sauerstoffatomen in die Positionen 5a und 6 zu 3',5,5'-Trichlor-2,2',3-trihydroxybiphenyl (**118**) geöffnet. Anschließend wird der einfach chlorierte Ring durch meta-Spaltung oxidiert und es wird 6-(3,5-Dichlor-2-hydroxy-phenyl)-4-chlor-2-hydroxy-6-oxo-hexa-2,4-diensäure (**119**) gebildet. Durch weitere Oxidation und nachfolgender Decarboxylierung wird diese zu 5-(3,5-Dichlor-2-hydroxyphenyl)-3-chlor-5-oxo-pent-3-ensäure (**120**) abgebaut. Durch Addition von Wasser entsteht daraus 5-(3,5-Dichlor-2-hydroxyphenyl)-3-chlor-3-hydroxy-5-oxo-pentansäure (**121**). Durch Eliminierung von Chlorwasserstoff entsteht daraus die 5-(3,5-Dichlor-2-hydroxyphenyl)-3,5-dioxopentansäure (**122**). Das jetzt entstandene Zwischenprodukt wird decarboxyliert und unter Cyclisierung entsteht 6,8-Dichlor-2-hydroxy-2-methylchroman-4-on (**123**), welches Wasser eliminiert und 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (**117**) ergibt.

Mit diesem Ergebnis ist zum ersten Mal gelungen, einen Metaboliten aus dem Abbau eines Trichlordibenzofuran-Derivates, das an beiden Ringen substituiert ist, zu isolieren und durch Synthese zu bestätigen(s. Synthese von Metaboliten, S. 69 ff). Es ist dadurch weiterhin gezeigt worden, daß ein einfach chloresubstituierter Ring fast vollständig abgebaut werden kann und der Chloresubstituent in diesem Ring während des Catabolismus durch *Sphingomonas sp. RW1* entfernt werden kann. Der isolierte Metabolit konnte im Umsatzextrakt nur in geringen Mengen nachgewiesen werden, was drei unterschiedliche Schlußfolgerungen zuläßt: Entweder wird er nur in sehr geringen Mengen gebildet (was durch eine sehr große Restmenge an wiedergefundenem Edukt in der Extraktlösung anschaulich gemacht werden konnte) oder 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (**117**) wird seinerseits in ähnlichen Mengen oder mit größeren Umsatzmengen zu anderen Metaboliten weiter umgesetzt bzw. kann mit dem verwendeten Extraktionssystem nur in sehr geringen Mengen aus der Bakterienumsatzlösung extrahiert und der Analytik zugänglich gemacht werden.

Abbau von 1,2-Dihydroxydibenzofuran

Im Extrakt des Abbaus von 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) durch *Sphingomonas sp.* RW1 wurden folgende Substanzen nachgewiesen:

2-Hydroxybenzaldehyd (**124**)
 Benzo[b]furan (**125**)
 1,2-Ethandiolmonoacetat (**126**)
 Pentanal (**127**)
 1-Nonanol (**128**)
 1-Undecanol (**129**)
 1-Decanol (**130**)
 N,N-Dimethylacetamid (**131**)

Es sind nur diejenigen Substanzen aufgeführt, die eindeutig anhand ihrer Retentionszeit und durch Spektrenvergleich mit authentischen Proben identifiziert werden konnten. Während die aromatischen Verbindungen aus dem Edukt stammen dürften, sind die aliphatischen Komponenten anderen Stoffwechselfvorgängen zuzuordnen. Dabei scheint es sich bei dem N,N-Dimethylacetamid (**131**) um eine Verunreinigung oder einem Abbauprodukt einer Aminosäure zu handeln. Die Metabolismen der anderen Verbindungen erscheinen schwierig, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Verbindungen nicht aus anderen Stoffen als dem eingesetzten 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) entstanden sein können. Das Benzo[b]furan (**125**) (Cumaron) ist, wenn es aus dem 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) entstanden ist, nur dadurch zu erklären, daß ein kompletter Sechsring, nämlich der Benzol-Ring mit den Hydroxyfunktionen, abgebaut worden ist. Dieses läßt auf einen völlig anderen Abbauweg schließen, der nicht mit den Abbauwege über die initiale Dioxygenierung und dann Öffnung des Furanringes verläuft. Der nachgewiesene 2-Hydroxybenzaldehyd (**124**) kann in diesem Zusammenhang aus Benzo[b]furan (**125**) entstanden sein, wobei dabei dann der Furan-Ring gespalten und abgebaut worden sein muß.

Um den Abbau von 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) durch *Sphingomonas sp.* RW1 nachvollziehbar zu machen, sind noch weitere Versuche nötig. Es ist dann auch sinnvoll, diese Versuche mit teilweise markierten Edukten durchzuführen, um die Abbauwege konkreter zu beschreiben. Es ist, wie gesagt, noch nicht klar, ob z. B. Benzo[b]furan (**125**) durch direkten Abbau eines Benzolringes entstanden ist, oder ob es durch Recyclisierung eines substituierten Phenols entsteht.

Abbau von 1,4-Dihydrodibenzofuran

Beim mikrobiologischen Abbau von 1,4-Dihydrodibenzofuran (**127**), welches während der elektrochemischen Dehalogenierung von chlorierten Dibenzofuranen entsteht, konnten durch Spektrenvergleich mit Literaturspektren (NIST-Datenbank und Wiley) zwei Metabolite identifiziert werden. Zum einen wurde 4*H*-1-Benzopyran-4-on (**128**) als Abbauprodukt identifiziert und zum anderen 2,3-Dihydro-2-methyl-4*H*-1-benzopyran-4-on (**129**).

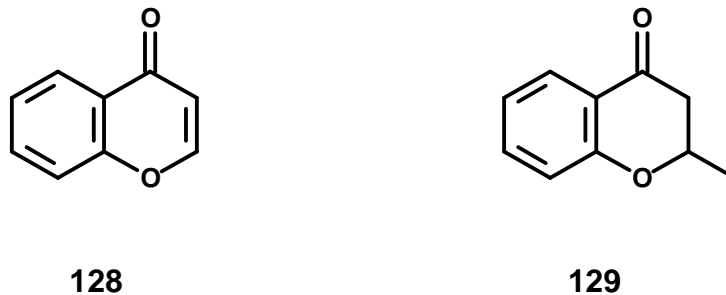


Abb.: 45 Metabolite aus 1,4-Dihydrodibenzofuran (**127**)

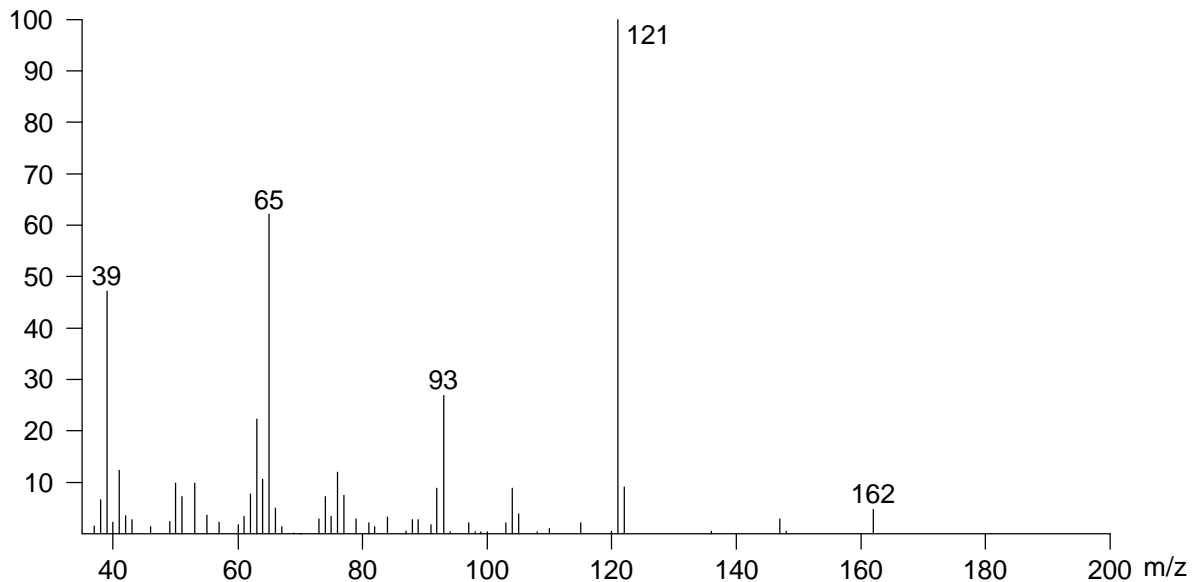


Abb.: 46 Massenspektrum von 2,3-Dihydro-2-methyl-4*H*-1-benzopyran-4-on (**129**)

Als weiteres Mittel zur Identifizierung dienten Proben, die von H. Wilkes während seiner Dissertation 1993 synthetisiert wurden^[44].

Über den Abbauweg zu diesen Metaboliten aus 1,4-Dihydro-dibenzofuran (**127**) kann nur spekuliert werden, da dieses Edukt nicht wie die anderen Edukte zwei vollständige Benzol-Einheiten enthält, sondern an einem Ring schon teilhydriert ist.

Aus diesem Grunde ist es schwierig, vorauszusagen, wo die initiale Dioxygenase-Reaktion stattfindet, oder ob erst eine Isomerase-Reaktion zur Verschiebung der Doppelbindung von 2,3-Position zu 3,4-Position stattfindet. Es kann auch einleitend Dehydrierung und Rearomatisierung erfolgen und dann anschließend zum Abbau des Dibenzofurans (**9**) zu 2-Hydroxy-2-methylchroman-4-on (**130**), welches dann die Hydroxy-Funktion verliert und zum 2,3-Dihydro-2-methyl-4*H*-1-benzopyran-4-on (**129**) wird bzw. die Methyl-Funktion an 2-Position verliert, Wasser eliminiert und zum 4*H*-1-Benzopyran-4-on (**128**) wird.

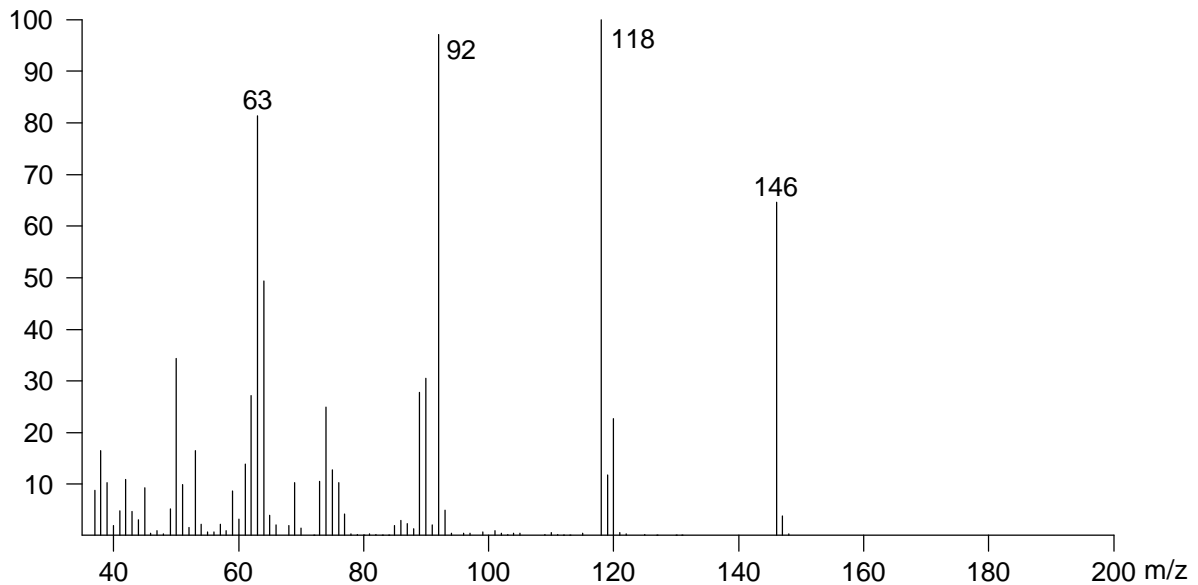


Abb.: 47 Massenspektrum von 4*H*-1-Benzopyran-4-on (**128**)

Es konnte gezeigt werden, daß das Edukt, 1,4-Dihydrodibenzofuran (**127**), in den Umsatz-Extrakten des Bakterienstammes *Sphingomonas* sp. RW1 nicht wiedergefunden werden konnte; weder in den sauren noch in den neutralen Aufarbeitungen. Dies zeigt, daß dieses Edukt durch den Bakterienstamm metabolisiert werden kann und der Metabolismus ähnlich verläuft, wie bei den anderen hier beschriebenen Edukten.

Desweiteren wird durch dieses Ergebnis die Frage aufgeworfen, ob der vorgeschlagene Abbauweg des Dibenzofurans (**9**) und dessen Halogenderivate richtig ist, oder ob er vielmehr einheitlich über die Zwischenstufe des teilhydrierten Dibenzofuran-Grundkörpers verläuft und erst dann eine Dioxygenase-Reaktion folgt. Zur Klärung dieses Sachverhaltes sind noch weitere Untersuchungen des Abbauweges, u. a. mit Isotopen-Markierungen an Wasserstoff- und Kohlenstoff-Einheiten und des Enzym-Systems von *Sphingomonas* sp. RW1 nötig.

Zusammenfassung

Viele Mikroorganismen sind in der Lage, aromatische Verbindungen als alleinige Kohlenstoff- und Energiequelle zu nutzen. Die Anwendung dieses Abbaupotentials zur Entgiftung von halogenierten aromatischen Verbindungen stellt eine Möglichkeit zur Reinigung von kontaminierten Böden dar. Einige Mikroorganismen sind in der Lage, halogenierte Dibenzofurane und halogenierte Dibenzo-p-dioxine teilweise abzubauen. Dabei hängt die Abbauleistung stark von der Anzahl und vom Substitutionsmuster der Halogene ab. Hochsubstituierte Dibenzofurane und Dibenzo-p-dioxine werden dabei nicht abgebaut. Es ist aber bekannt, dass einige Bakterienstämme mono- und teilweise dihalogenierte Dibenzofurane und Dibenzo-1,4-dioxine abbauen. Es wird deshalb versucht, hochsubstituierte Dibenzofurane und hochsubstituierte Dibenzo-1,4-dioxine auf einem vorgeschalteten elektrolytischen Weg in wenig halogenierte Verbindungen umzuwandeln und erst dann das resultierende Produktgemisch durch Bakterien weiter abzubauen. Dabei sind die Produktgemische nach der Elektrolyse, die Abbauprodukte und Zwischenstufen beim Bakterienabbau wenig untersucht, und die Anreicherung möglicherweise noch giftigerer Substanzen ist nicht ausgeschlossen. Aus diesem Grund sollte der bakterielle Abbau von synthetisierten Modellverbindungen durch Bakterien des Stammes *Sphingomonas* näher untersucht und mögliche Metaboliten und Abbauewege identifiziert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Modellsubstrate einerseits direkt dem bakteriellen Abbau ausgesetzt, andererseits aber auch Elektrolysate und extrahierte Bodenproben dem bakteriellen Abbau unterzogen. Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig, dass Bakterien des Stammes *Sphingomonas* sp. RW1 in der Lage sind, synthetisch hergestelltes 2,4,8-Trichlordibenzofuran und 2,7-Dichlordibenzofuran teilweise zu dechlorieren und daraus eine Stoffklasse (halogenierte 4*H*-Chromen-4-one) zu bilden, die sich im Bakterienextrakt anreichert und deren Toxizität und weiterer Metabolismus noch nicht aufgeklärt sind. Diese Arbeit zeigt erstmalig den Abbau eines mit Chlor substituierten Benzol-Ringes des Dibenzofurans. Es wurden weiterhin erstmalig Metabolite vom Abbau eines Trichlordibenzofurans nachgewiesen und identifiziert, was die Leistung von *Sphingomonas* sp. RW1 zum Abbau halogener Aromaten belegt.

Weiterhin wurde versucht, die HPLC/MS als Analysenmethode zur Identifizierung polarer nichtflüchtiger Verbindungen einzusetzen, was aber aufgrund der geringeren Empfindlichkeit als bei GC/MS-Kopplung äußerst schwierig erschien.

Die Identifizierung der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Abbauprodukte basiert auf deren Isolierung und spektroskopischen Charakterisierung und auf Synthese von Vergleichsverbindungen. Für die Strukturaufklärung isolierter Metabolite kommen vor allem massenspektroskopische und NMR-spektroskopische Verfahren zum Einsatz.

Die im Verlauf der vorliegenden Arbeit durchgeführten präparativen Arbeiten umfassen die Synthese von Modellsubstraten und Vergleichssubstanzen zur

Identifizierung von Stoffwechselprodukten. Dabei wurden Synthesewege genutzt, die eine Anreicherung von toxischen Nebenprodukten weitgehend ausschließt, indem die Halogensubstituenten erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden. Als Modellsubstrate wurden neben substituierten Dibenzo-1,4-dioxinen vor allem substituierte Dibenzofurane hergestellt, für die jeweils selektive Synthesewege beschrieben werden. Bei den synthetisierten Vergleichsverbindungen handelt es sich überwiegend um Derivate des 4*H*-Chromen-4-ons und deren Synthesevorstufen.

Synthesen

Synthesen von Modells substraten

Für die Synthese der benötigten Modells substrate sollten wegen der möglichen toxischen Eigenschaften dieser Verbindungen hochselektive Verfahren zur Anwendung kommen, damit die Produktion von giftigen Nebenverbindungen weitgehend vermieden werden kann. Auf in älteren Literaturen beschriebenen Methoden konnte daher nur eingeschränkt zurückgegriffen werden. Insbesondere wurden Synthesewege vermieden, die die Gefahr ungewollter und unspezifischer Halogenierungen aufweisen, wie z. B. die direkte Halogenierung von Dibenzofuran (**9**)^[77] und Dibenzo-1,4-dioxin (**8**)^[2, 11, 90].

Es wurde versucht, die Halogenierung erst im letzten Syntheseschritt einzubringen, um die Nebenreaktionen zu verringern. Aus diesem Grunde ist überwiegend die Sandmeyer-Reaktion, bei der eine aromatische Amino-Funktion über das entsprechende Diazonium-Salz unter Kupfer-(I)-Katalyse in das Halogenid umgewandelt wird, zum Einsatz gekommen^[91].

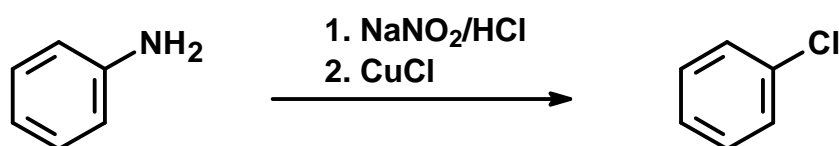


Abb.: 48 Sandmeyer-Reaktion

Auf diese Weise konnten die in **Abb.: 49** gezeigten Verbindungen aus den jeweiligen Amino- bzw. Diamino-Verbindungen dargestellt werden.

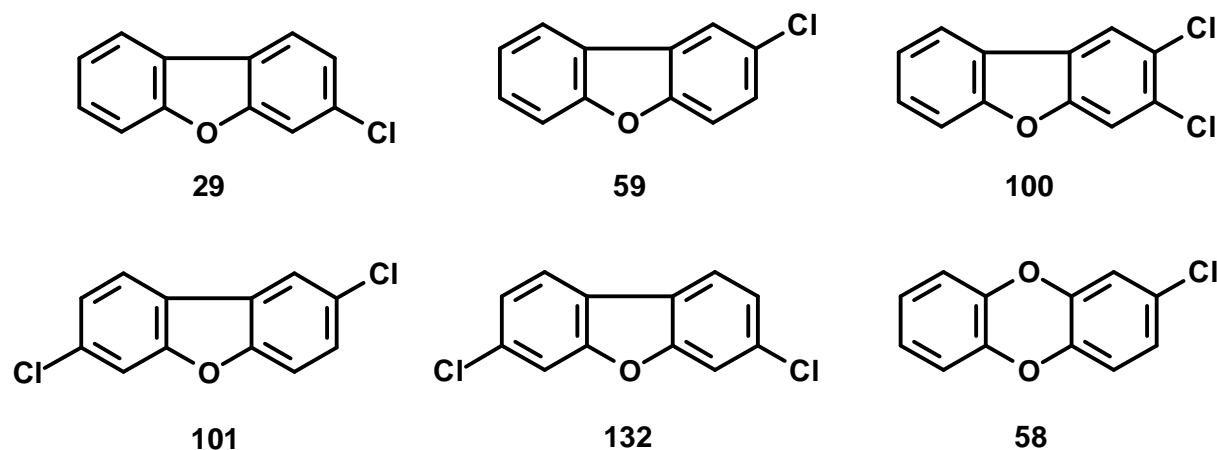


Abb.: 49 Chlorierte Verbindungen

So konnten 2-Chlordibenzofuran (**59**)^[92-94], 3-Chlordibenzofuran (**29**)^[93, 94] aus den jeweiligen Amino-Verbindungen (**133**) und (**31**), 2,3-Dichlordibenzofuran (**100**)^[94], und 2,7-Dichlordibenzofuran (**101**)^[94-96] aus den entsprechenden Diamino-Verbindungen (**134**) und (**135**) und 2-Chlordibenzo-p-dioxin (**58**)^[53, 90] aus dem 2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (**136**) in recht guten Ausbeuten erhalten werden^[92].

2-Bromdibenzofuran (**137**) konnte in gleicher Weise durch Verwendung von Bromwasserstoffsäure und Kupfer(I)-bromid aus 2-Aminodibenzofuran (**133**) erhalten werden (**Abb. 50**).

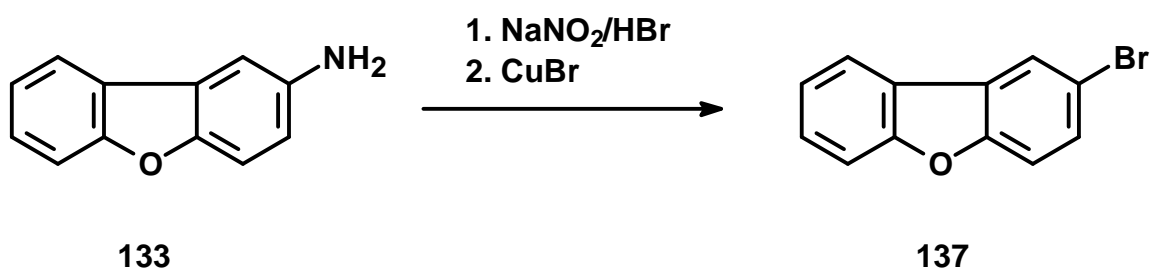


Abb.: 50 Synthese von 2-Bromdibenzofuran (**137**)

1-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**138**) wurde degegen direkt aus 1,2,3-Trichlorbenzol (**139**) und Brenzcatechin (**35**) synthetisiert^[90].

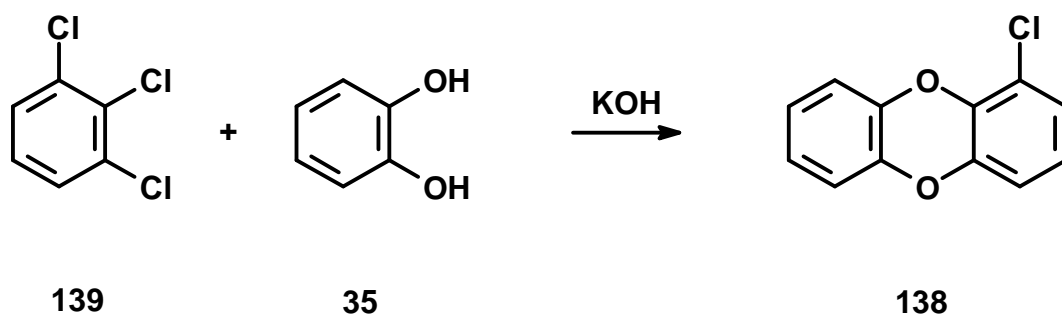


Abb.: 51 Synthese von 1-Chlordibenzo-1,4-dioxin (**138**)^[90]

Auf analoge Art konnten durch Verkochung der Diazonium-Salze in einer der Sandmeyer-Reaktion verwandten Reaktion mit Schwefelsäure die meisten Hydroxyderivate dargestellt werden^[91].

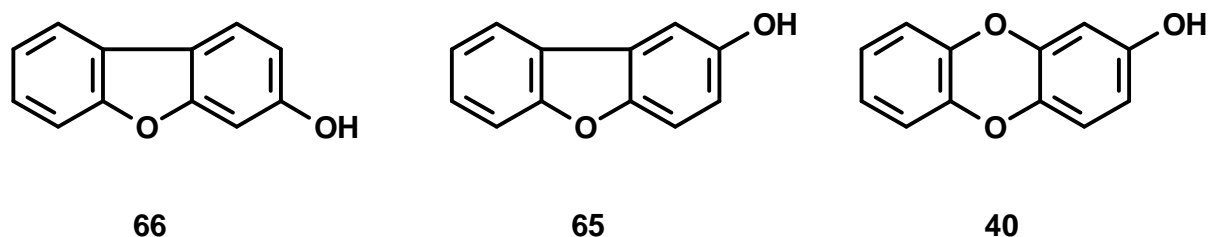


Abb.: 52 Hydroxylierte Verbindungen

Es wurden auf diese Weise 2-Hydroxydibenzofuran (**65**)^[97,98], 3-Hydroxydibenzofuran (**66**)^[53,98-100] und 2-Hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**40**) dargestellt^[53]. Die Synthese der Hydroxyverbindungen aus den analogen Amino-Verbindungen gelingt aber nur in mäßigen Ausbeuten, da die Isolierung der recht hydrophilen Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch recht schwierig ist^[92, 97, 101-105].

4-Hydroxydibenzofuran (**67**) wird direkt aus Dibenzofuran (**9**) mit *n*-Butyllithium, Sauerstoff und *n*-Butylmagnesiumbromid dargestellt^[93, 106-109].

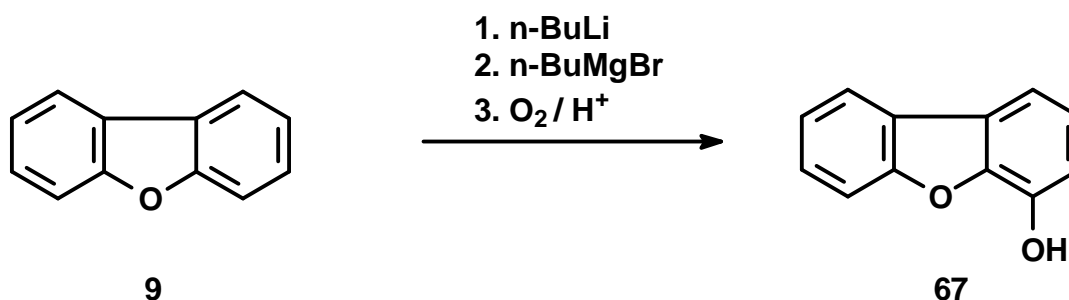


Abb.: 53 Synthese des 4-Hydroxydibenzofurans (**67**)^[106]

1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) wurde auf einer gänzlich von den hier beschriebenen Synthesewegen abweichenden Darstellungsart erhalten (**Abb.: 54**)^[105, 110]. Hierbei wurde in einem ersten Schritt 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-2,2'-dihydroxybiphenyl (**142**) aus 2,4-Di-*tert*-butylphenol (**140**) unter Einsatz von Chloranil (**141**) erhalten^[111, 112]. Das substituierte Biphenyl (**142**) wurde mit Brom in Methanol zu 1-Brom-2-methoxy-4,6,8-tri-*tert*-butyldibenzofuran (**143**) unter Bildung des Dibenzofuran-Grundkörpers bromiert^[105]. Aus dieser Zwischenstufe wurde dann mittels Natriummethanolat und Kupfer(I)-iodid die Bromfunktion gegen eine Methoxy-Gruppe unter Bildung von 4,6,8-Tri-*tert*-butyl-1,2-dimethoxydibenzofuran (**144**) ausgetauscht. Schließlich wurden die *tert*-Butyl-Gruppen und die Methoxy-Funktionen in einem Schritt mit Aluminiumtrichlorid entfernt^[108, 113-115] und es wurde 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**) erhalten.

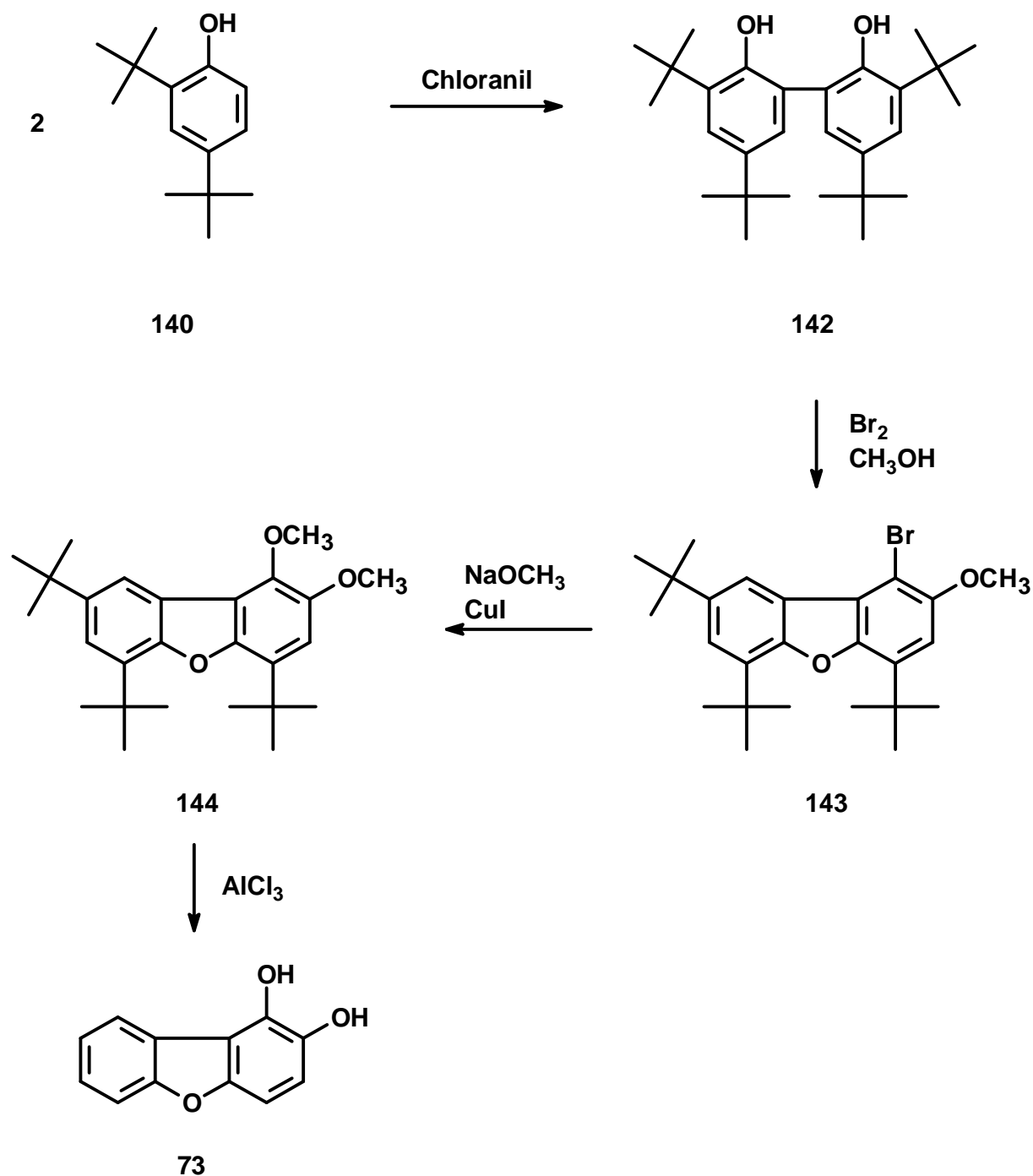


Abb.: 54 Synthese von 1,2-Dihydroxydibenzofuran (**73**)

Bei der Synthese von 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) wurde der Weg des direkten Ringschlusses eines Diphenylethers gewählt^[7, 94, 116]. Dabei wurde im Gegensatz zu den anderen Synthesen die Chlorsubstitution frühzeitig eingeführt. Die Synthese verlief in recht guten Ausbeuten. Dabei wird im ersten Schritt 2-Chlornitrobenzol (**145**) alkalisch mit 3,5-Dichlorphenol (**91**) zum 1-(3,5-Dichlorphenoxy)-2-nitrobenzol (**146**) gekoppelt^[110, 116] (Ullmann-Kopplung)^[100, 108, 111, 117-120]. Dieses wurde mit Wasserstoff und Palladium/Aktivkohle katalytisch zum 2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzamidhydrochlorid (**147**) reduziert^[116]. Das 2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzamidhydrochlorid (**147**) wird mit Natriumnitrit diazotiert und mit Natriumtetrafluorborat zum 2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzodiazoniumtetrafluorborat (**148**) umgesetzt^[116],

welches mittels Schwefelsäurekatalyse unter Zusatz von Hydrochinon zum 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**) cyclisiert wird^[116, 117] (**Abb.: 55**).

Auf die gleiche Weise sind auch weitere Mono- und Dichlordibenzofurane, wie 3-Chlordibenzofuran (**29**), 2-Chlordibenzofuran (**59**) oder 2,3-Dichlordibenzofuran (**100**)^[99] zugänglich, die die Chlorsubstitution ausschließlich an einem Ring tragen, wenn bei der einleitenden Phenolkopplung mit verschiedenen Mono- und Dichlorphenolen gestartet wird^[116, 118, 121].

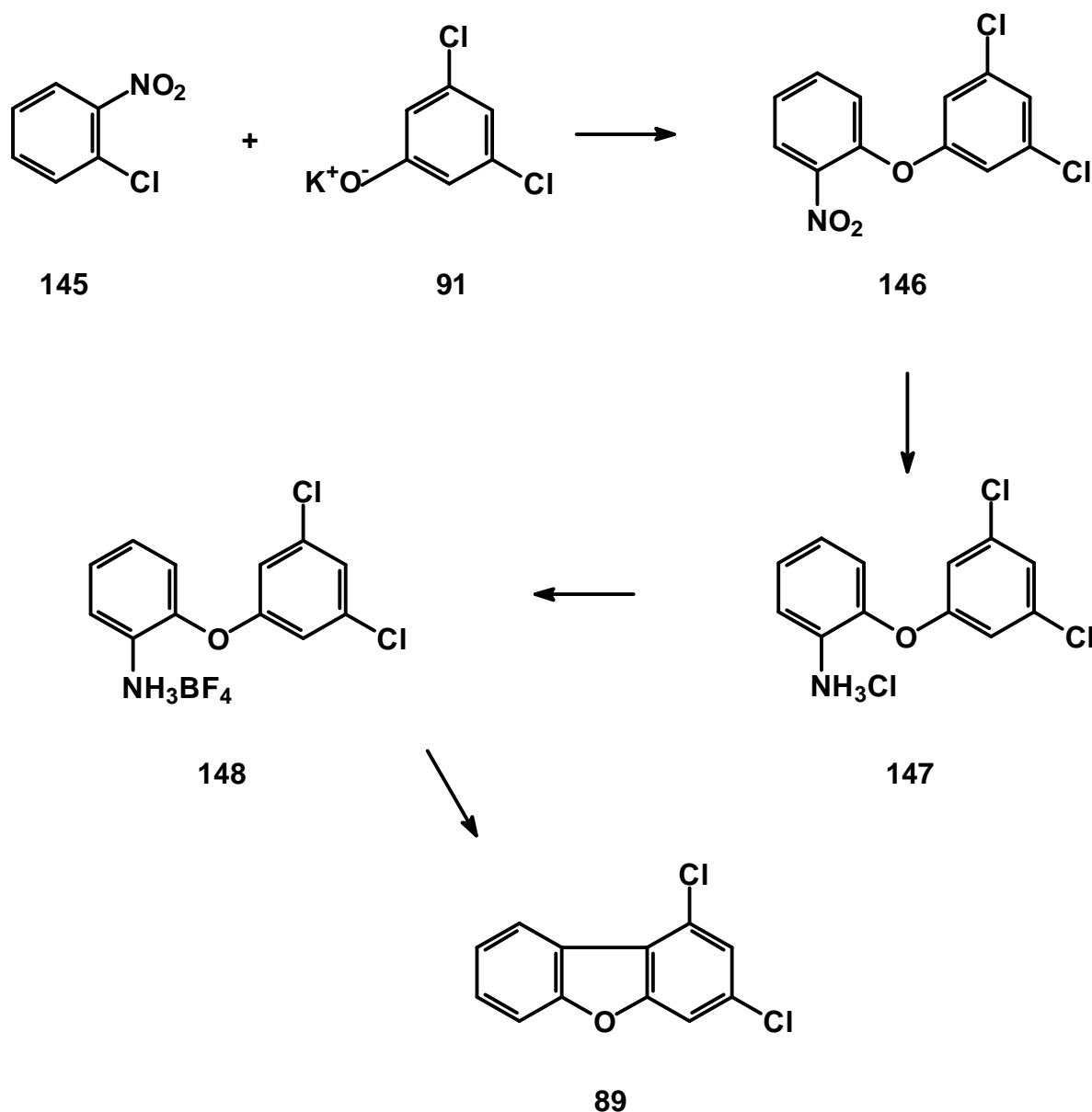


Abb.: 55 Synthese von 1,3-Dichlordibenzofuran (**89**)

Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) wurde ähnlich wie 2-Hydroxydibenzo-1,4-dioxin (**40**) aus 2-Aminodibenzo-p-dioxin (**136**) durch Verkohung des entsprechenden Diazonium-Salzes mit konzentrierter Schwefelsäure erhalten^[53, 90].

Die zu den oben angeführten Halogenverbindungen und Hydroxy-Verbindungen gehörenden Amino-Verbindungen wurden jeweils aus den zugehörigen Nitro-

Verbindungen durch Reduktion mit Raney-Nickel in Ethanol mit Hydrazinium-Hydroxyd als Reduktionsmittel dargestellt^[122].

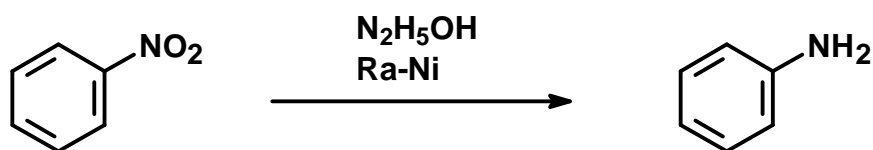


Abb.: 56

Darstellung der Amino-Verbindungen

Auf diese Weise konnten 2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (**136**)^[53], 2-Aminodibenzofuran (**133**)^[53] und 3-Aminodibenzofuran (**31**)^[53] erhalten werden^[122, 123].

Die Diamino-Verbindungen wurden bei 2,7-Diaminodibenzofuran (**135**) und 3,7-Diaminodibenzofuran (**149**) auf gleicher Weise durch Reduktion der entsprechenden Dinitro-Verbindungen 2,7-Dinitrodibenzofuran (**150**) und 3,7-Dinitrodibenzofuran (**151**) dargestellt^[124].

Die Synthese von 2,3-Diaminodibenzofuran (**134**) erfolgte in mehreren Schritten aus 3-Nitrodibenzofuran (**30**)^[125, 126]. Dabei wurde dieses auch hier zunächst zum 3-Aminodibenzofuran (**31**) reduziert. Die Amino-Funktion wurde daraufhin als 3-Acetamidodibenzofuran (**151**) mit Essigsäureanhydrid geschützt^[53, 98, 126, 127]. Anschließend wurde mit Nitroniumtetrafluoroborat in Nitromethan die Nitro-Funktion an 2-Position eingeführt, und es wurde 3-Acetamido-2-nitrodibenzofuran (**152**) erhalten^[126, 127]. Dann wurde das Amin basisch zum 3-Amino-2-nitrodibenzofuran (**153**)^[125, 127, 128] deblockiert, welches abschließend zum 2,3-Diaminodibenzofuran (**134**) wie oben beschrieben reduziert wurde.

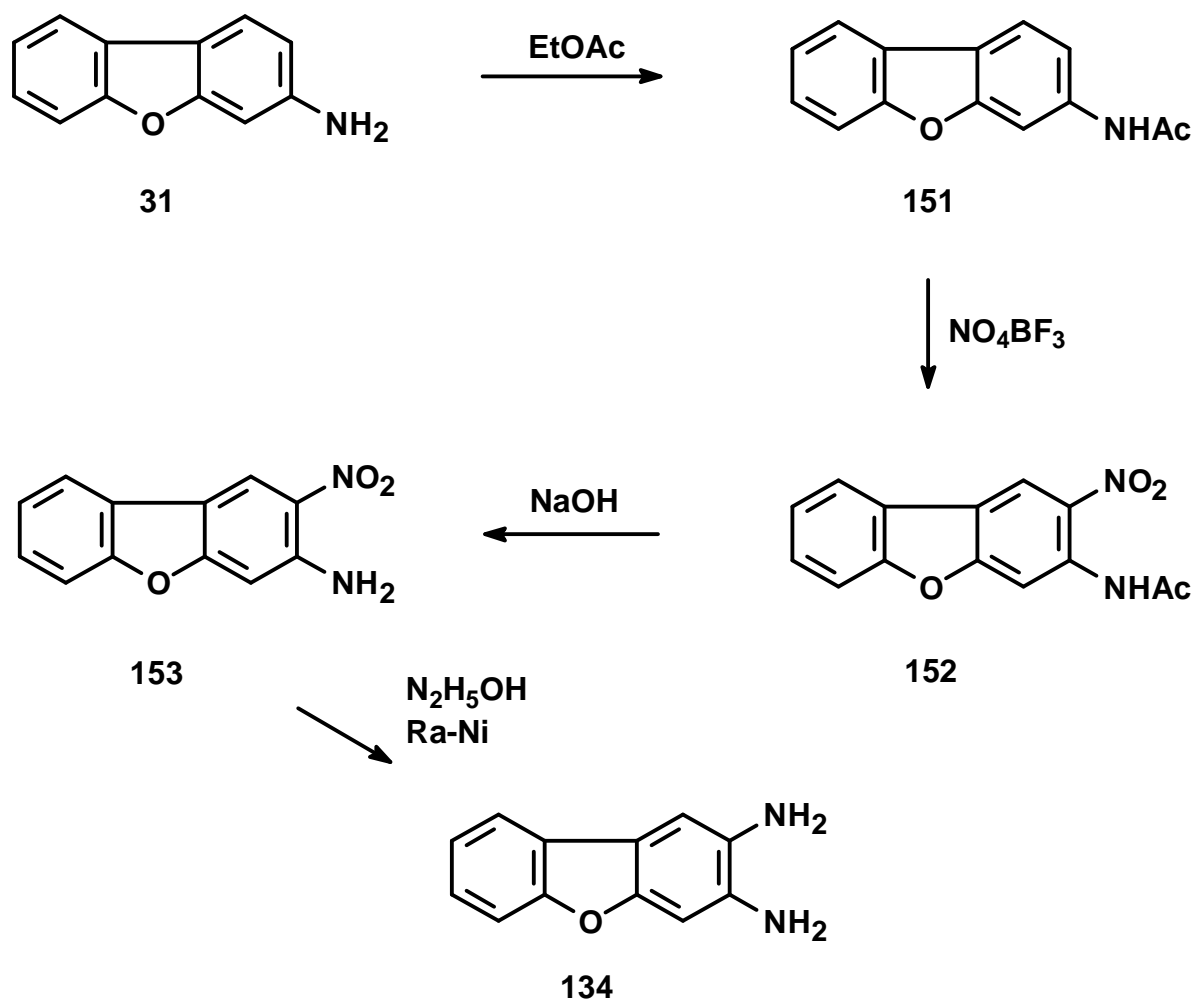


Abb.: 57 Synthese von 2,3-Diaminodibenzofuran (134)

2-Nitrodibenzofuran (**154**)^[98, 129] und 3-Nitrodibenzofuran (**30**)^[93, 129] konnten durch direkte Nitrierung des Dibenzofurans^[130-132] und anschließender Trennung erhalten werden^[101, 122, 123, 125]. Dabei entsteht 3-Nitrodibenzofuran (**30**) im Überschuß^[126]. Um geeignete Mengen an 2-Nitrodibenzofuran (**154**) zu erhalten, mußten große Mengen an 3-Nitrodibenzofuran (**30**) synthetisiert werden. Um diese Überschüsse so gering wie möglich zu halten wurde versucht, 2-Nitrodibenzofuran (**154**) aus 3-Nitrodibenzofuran (**30**) zu erhalten^[100, 126, 128]. Dabei wurde der oben beschriebene Weg zur Synthese von 2,3-Diaminodibenzofuran (**134**)^[126] dahingehend abgeändert, daß das 3-Amino-2-nitrodibenzofuran (**153**) durch schwefelsaure Verkoehung des entsprechenden Diazonium-Salzes zum 2-Nitrodibenzofuran (**154**) desaminiert wurde^[126].

2,7-Diaminodibenzofuran (**135**)^[53, 126] und 3,7-Diaminodibenzofuran (**149**)^[98] konnten durch direkte weitere Nitrierung von 3-Nitrodibenzofuran^[122, 133] (**30**) zu 2,7-Dinitrodibenzofuran^[53, 134] (**150**) und 3,7-Dinitrodibenzofuran^[133, 134] (**155**) mit anschließender säulenchromatographischer Reinigung der entstandenen Dinitro-Verbindungen erhalten werden^[100].

2-Nitrodibenzo-1,4-dioxin (**156**) wurde aus Brenzcatechin (**35**) und 2,4-Dinitrofluorbenzol (Sangers Reagenz) (**157**) unter basischen Bedingungen direkt synthetisiert^[53].

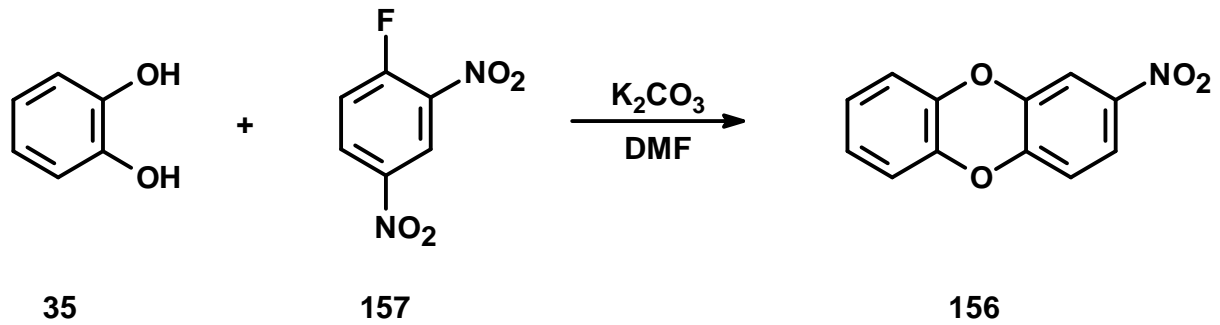


Abb.: 58 Synthese von 2-Nitrodibenzo-1,4-dioxin (**156**)

Über 2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (**136**) als Zwischenstufe wird auch der Dibenzo-1,4-dioxin-Grundkörper, das Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) generiert^[53, 135].

1,4-Dihydrodibenzofuran (**127**) wurde durch Birch-Reduktion direkt aus Dibenzofuran (**9**) synthetisiert.

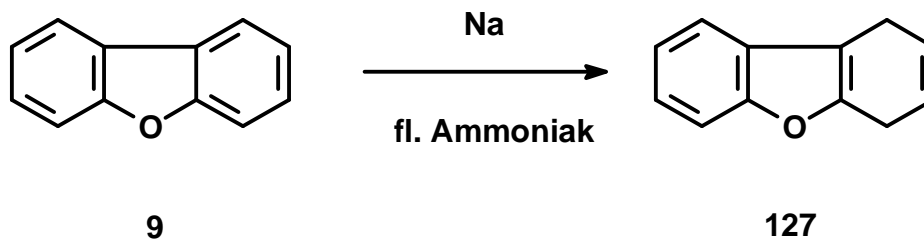


Abb.: 59 Synthese von 1,4-Dihydrodibenzofuran (**127**)

In den folgenden Abbildungen sind noch einmal die gesamten mehrstufigen Synthesewege zur Darstellung der halogenierten Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane dargestellt.

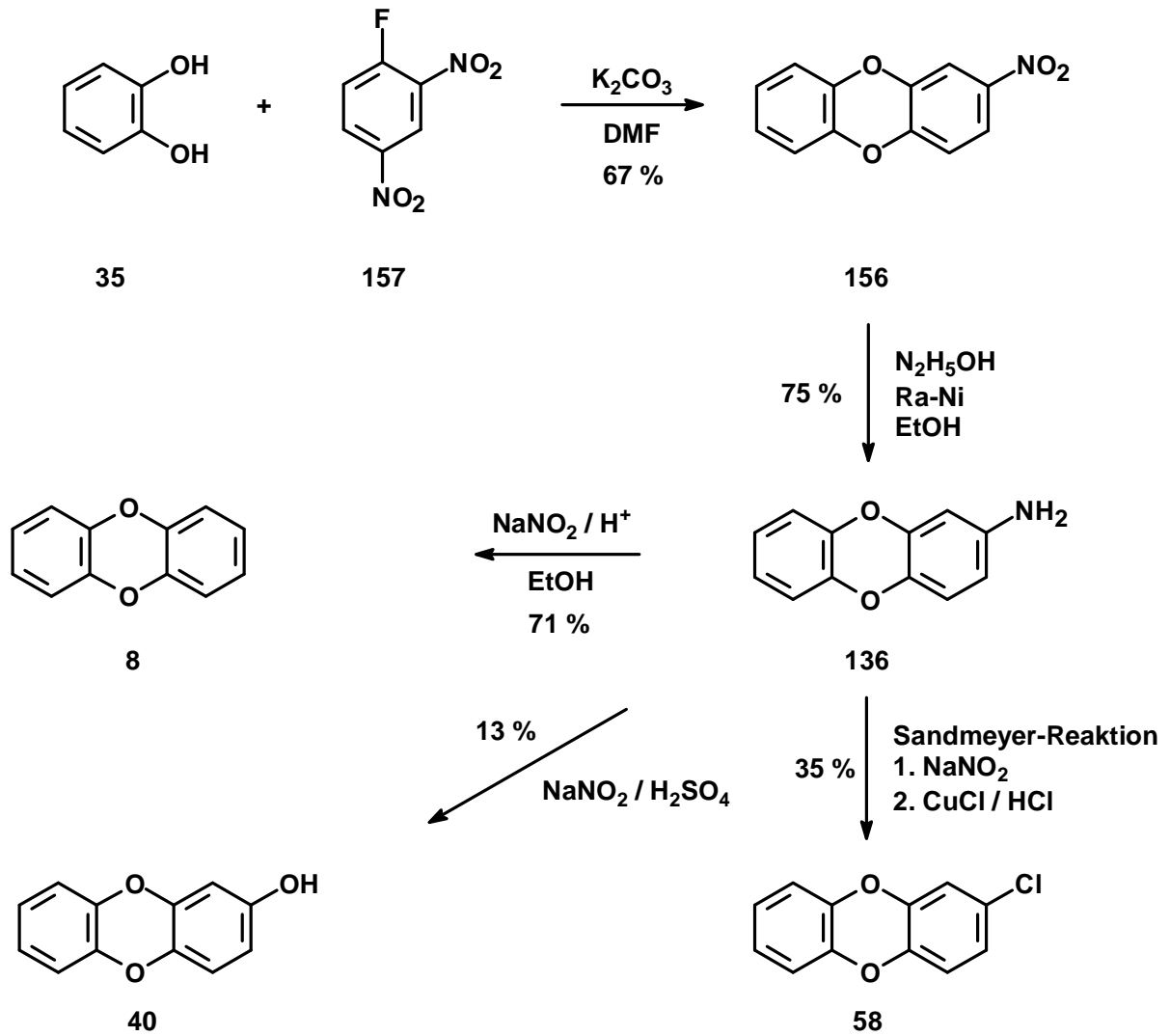


Abb.: 60 Dibenzo-p-dioxin-Synthesen

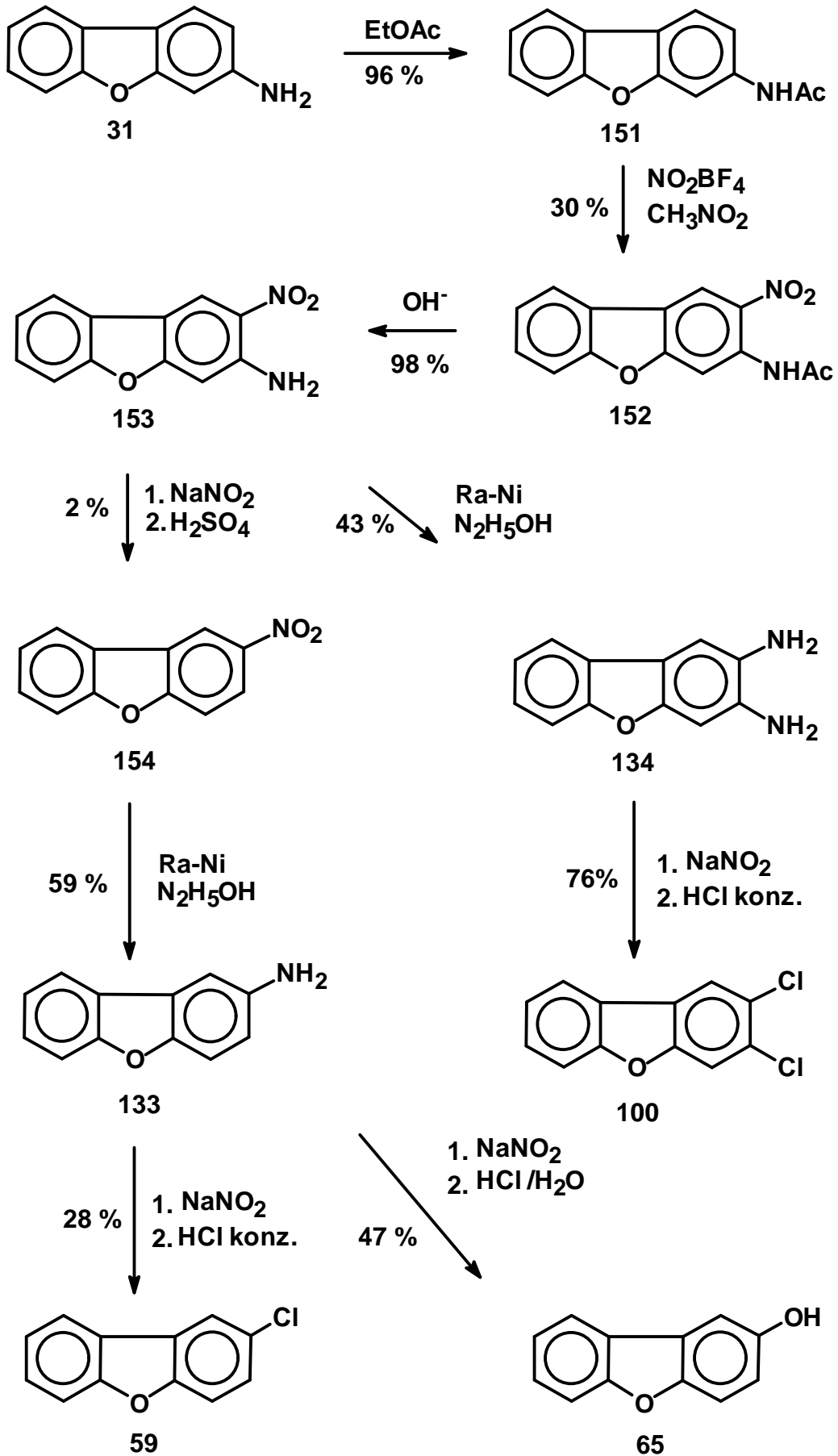


Abb.: 61 Dibenzofuran-Synthesen

Synthesen der Metabolite

Die Strukturaufklärung unbekannter Metabolite, die nicht isoliert werden konnten, erfolgte durch gaschromatographisch-massenspektroskopischen Vergleich mit authentischen Verbindungen. Eine unbekannte Verbindung gilt dabei als identifiziert, wenn ihr Massenspektrum und ihre gaschromatographische Retentionszeit mit denen des synthetischen Standards übereinstimmen. Bei einigen auftretenden Metaboliten handelte es sich um bislang unbekannte Verbindungen, die einerseits in dem einzelnen Metabolismus neu waren und andererseits auch erstmals identifizierte Verbindungen sind. Auf der Basis vorhandener massenspektroskopischer Daten wurden für diese Verbindungen Strukturvorschläge erarbeitet, die dann anschließend durch unabhängige Synthese bestätigt oder widerlegt wurden.

Die gaschromatographisch-massenspektroskopischen Analysen zeigten, daß es sich bei einer Vielzahl von Metaboliten aus Abbaubersuchen unterschiedlicher Edukte um strukturell ähnliche Verbindungen handeln muß.

Synthetisch wurde unter anderem 2-Hydroxydiphenylether (**158**) als unerwartetes Produkt der Birch-Reaktion von Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) erhalten und im nachfolgenden dann als Vergleichsverbindung zur Stoffidentifizierung genutzt^[136-138].

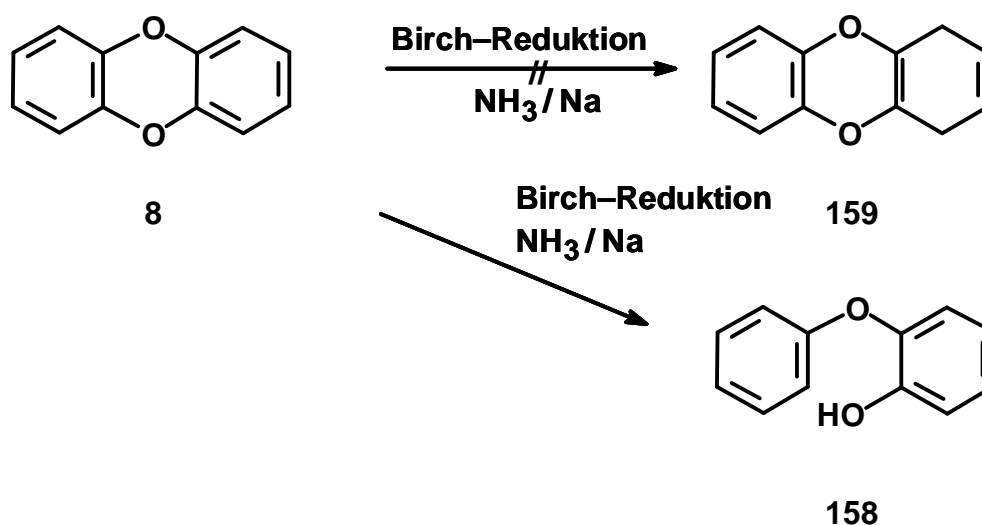


Abb.: 62 Synthese von 2-Hydroxydiphenylether (**158**)

Als weitere Vergleichssubstanz wurde Protoanemonin (5-Methylen-2(5)-furanon) (**160**) aus käuflichem 5-Hydroxymethyl-2(5)-furanon (**161**) dargestellt und in Lösung in Pentan als Verifizierungssubstanz verwendet.

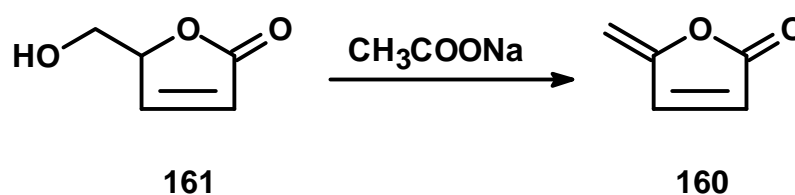


Abb.: 63 Synthese von Protoanemonin (**160**)

Die zur Identifizierung dargestellten Chromenone wurden durch Synthese des entsprechenden 2-Hydroxyacetophenons, welches aus dem zugrunde liegenden Monochlor- oder Dichlorphenol über Friedel-Crafts-Alkylierung mit Acetylchlorid zugänglich ist, und Cyclisierung mit Essigsäureethylester (**162**) bzw. Ameisensäureethylester (**163**) erhalten^[139-147].

Auf diese Weise konnten 6-Chlorchromen-4-on (**164**) und 6-Chlor-2-methylchromen-4-on (**102**) über 5-Chlor-2-hydroxyacetophenon (**165**) aus Anisol (**166**), 7-Chlorchromen-4-on (**167**) und 7-Chlor-2-methylchromen-4-on (**103**) über 4-Chlor-2-hydroxyacetophenon (**168**) aus 3-Chlorphenol (**169**), 6,8-Dichlorchromen-4-on (**170**) und 6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (**117**) über 3,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon (**171**)^[148-150] aus 2,4-Dichlorphenol (**172**) und 6,7-Dichlor-2-methylchromen-4-on (**173**) über 4,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon (**174**) aus 3,4-Dichlorphenol (**175**) durch Cyclisierung mit Ethylacetat (**162**) oder Ethylformiat (**163**) zugänglich gemacht werden.

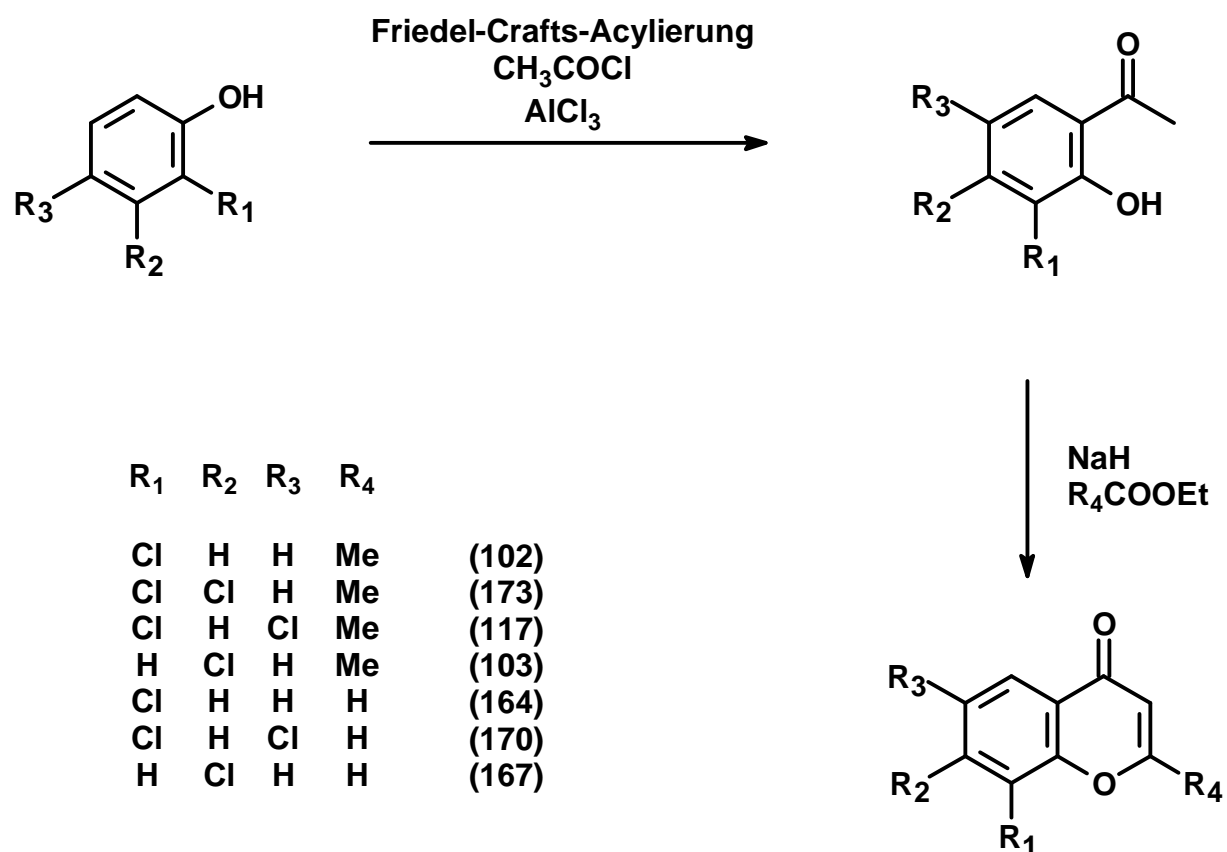


Abb.: 64 Synthese substituierter Chromen-4-one

Experimenteller Teil

Allgemeines

Metabolite wurden aus neutralem oder saurem zellfreiem Kulturmedium mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung mit wasserfreiem Natriumsulfat wurden die organischen Phasen abfiltriert und zur Trockne eingeengt. Daraufhin wurde der Rückstand in geringen Mengen Ethylacetat aufgenommen und bis zur weiteren Untersuchung im Kühlschrank bei 0-4°C gelagert.

Diazomethan zur Derivatisierung wurde nach der Methode von de Boer und Backer^[77] in einer Mikroapparatur der Firma Aldrich hergestellt. Konzentrierte etherische Lösungen der zu derivatisierenden Metabolite wurden mit der so hergestellten etherischen Diazomethanlösung versetzt, bis das Ende der Stickstoffentwicklung und das Verbleiben einer schwachen Gelbfärbung die Vollständigkeit der Methylierungsreaktion anzeigten.

Gaschromatographische Untersuchungen wurden mit einem Gerät des Typs Carlo Erba Fractovap 2101 AC (Erba Science, Hofheim), das mit einem Splitinjektor und einem Flammenionisationsdetektor ausgestattet war, durchgeführt. Es wurde eine Quarzkapillarsäule DB 5 der Firma (J&W Scientific über Erba Science, Hofheim (30m, 0.25 mm i. D., 25µm Film), eine Quarzkapillarsäule FFAP der Firma Macherey-Nagel, Düren (30m, 0.25 mm i. D., 25µm Film) sowie Wasserstoff als Trägergas verwendet. Temperaturprogramme wurden den jeweiligen Trennproblemen angepaßt.

Gaschromatographisch-massenspektroskopische Untersuchungen wurden mit dem Sektorfeldgerät VG70/250S (Vakuum Generators, Manchester, Großbritannien), gekoppelt mit einem Gaschromatographen HP5970 (Hewlett-Packhard GmbH, Bad Homburg) und den Quadrupolgeräten MD800 (Fisons Instruments, Manchester, Großbritannien) und Plattform II (Fisons Instruments, Manchester, Großbritannien), jeweils gekoppelt mit einem Gaschromatographen GC8000 (Fisons Instruments, Manchester, Großbritannien) mit Helium als Trägergas und einer Beschleunigungsspannung von 70eV durchgeführt. Die Probenaufgabe wurde splitless oder On-Column durchgeführt. Hochauflösungsmessungen und CI-Messungen wurden nur auf dem Sektorfeldgerät durchgeführt.

HPLC-massenspektroskopische Untersuchungen wurden mit dem Gerät Plattform II mit Elektrospray-Quelle durchgeführt. Als HPLC-Pumpe wurde die Pumpe 325D (Kontron Instruments, Neufahrn) mit der Software Kontron Data System DS450 MT2/DAD Version 1.2 und als Laufmittel Acetonitril und Wasser in verschiedenen Verhältnissen verwendet und es wurde mit 1% Ameisensäure (EI+) oder 1% Ammoniumacetat (EI-) versetzt. Es wurde mit einer Trennsäule MB250/1 Nucleosil 120-3 C18 (Macherey-Nagel, Düren) bei einem Solventflow von 0.04 ml/min

gearbeitet. Zur Probenaufgabe wurde der Injektor 7125 (Rheodyne Inc. Kalifornien, USA) mit einer 100 μ L-Probenschleife benutzt. Als Trocken- und Vernebelungsgas wurde Stickstoff verwendet. Die Elektronenspray-Quelle wurde bei 3.5kV Kapillarspannung, 500V HV-Linsenspannung, 65V Cone-Spannung und 80 -100°C betrieben.

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden mit den Geräten AMX400 (Bruker GmbH, Karlsruhe) bei 400MHz für ^1H - und 101 MHz für ^{13}C -Experimente und DRX500 (Bruker GmbH, Karlsruhe) bei 500MHz für ^1H - und 126 MHz für ^{13}C -Experimente bei $T = 300\text{K}$ durchgeführt. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS), $\delta = 0$. Sofern eine Zuordnung von ^1H - und/oder ^{13}C -Signalen durchgeführt wurde, basiert diese auf ^1H , ^1H -Cosy-, ^1H , ^{13}C -COSY- und ^1H , ^{13}C -COLOC-2D-Experimenten sowie auf Inkrementberechnungen.

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur Apotec 9839-10650 (Otto Steiner GmbH, Hamburg) bestimmt und sind unkorrigiert.

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel der Firma Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh) für Atmosphärendruckchromatographie und Kieselgel 60 (240-400 mesh) für Überdruckchromatographie benutzt. Sofern nicht anders angegeben, wurden als Laufmittel Ethylacetat/Petrolether(60-70°C)-Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung benutzt. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit Kieselgelfolie Kieselgel 60 F_{254} auf Aluminium der Firma Merck und verschiedenen Laufmitteln durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption oder Sprühreagentien (Schwefelsäure/Methanol und Anisaldehyd/Ethanol/Schwefelsäure).

Die Lösungsmittel für Synthesen und Analysen wurden von den Firmen Merck, Aldrich, Sigma und Promochem bezogen.

Sofern die Lösungsmittel für die Synthesen absolutiert werden mußten, wurden diese nach Standardmethoden getrocknet. Zur Probenaufarbeitung und Extraktion von Bodenproben und Bakterienextrakten wurden Lösungsmittel der höchsten Reinheit (Suprasolv, Uvasol) verwendet. Alle durchgeführten Trennungen und Synthesen wurden dünn-schichtchromatographisch und/oder gaschromatographisch verfolgt.

Synthese von Modellsubstraten

Dibenzo-p-dioxine

2-Nitrodibenzo-1,4-dioxin (156)

15,76 g Brenzcatechin (**35**) (143 mmol) werden in 250 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und es werden 20,21 g K_2CO_3 (146 mmol) zugegeben. Die Lösung wird auf 140 °C erhitzt und es werden 18 ml 2,4-Dinitroflourbenzol (**157**) (143 mmol) in 30 ml DMF langsam zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abgezogen und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser aufgeschlämmt und gerührt bis der gelbbraune Rückstand weitgehend suspendiert ist. Daraufhin wird das gelbbraune Produkt filtriert, im Ölpumpenvakuum getrocknet und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es werden gelbe Kristalle erhalten.

Ausbeute: 22g (67%)

Fp.: 147°C

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$)^[151]: δ = 6.927 ppm (m, 4H, H5-H8), 7.742 ppm (1H, H4), 7.832 ppm (1H, H3)

$j_{H_4-H_3}$ = 2,54 Hz, $j_{H_1-H_3}$ = 6,62 Hz

^{13}H -NMR (400MHz, $CDCl_3$)^[151]: δ = 147.978 ppm (C4a), 144.071 ppm (C2), 142.557 ppm (C10a), 141.353 ppm (C5a), 141.293 ppm (C9a), 125.514 ppm (C7), 125.109 ppm (C8), 120.477 ppm (C4), 117.060 ppm (C6), 117.039 ppm (C9), 116.826 ppm (C3), 112.772 ppm (C1)

MS:

m/z(%BPI): 37(3), 38(8), 39(6), 46(18), 50(34), 51(36), 52(20), 53(13), 54(1), 55(2), 61(4), 62(17), 63(36), 64(8), 65(2), 66(1), 69(1), 74(39), 75(38), 76(16), 77(22), 78(2), 79(11), 80(4), 81(3), 86(1), 87(4), 88(2), 89(7), 90(2), 91(2), 92(4), 95(1), 98(2), 99(3), 100(1), 101(19), 102(3), 103(1), 104(1), 105(1), 107(7), 113(1), 115(19), 116(2), 121(1), 126(40), 127(100), 128(10), 129(1), 142(1), 145(1), 155(19), 156(2), 171(35), 172(4), 183(75), 184(9), 185(1), 199(14), 200(2), 213(2), 229(98), 230(12), 231(1)

2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (136)

25 g 2-Nitrodibenzo-p-dioxin (**156**) (109 mmol) werden in 1600 ml Ethanol in der Siedehitze gelöst. Bei Lösung des Eduktes färbt sich die Lösung von milchig gelbbraun zu klar rotbraun. Es werden zwei Spatelspitzen Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und dann werden 21 ml 80%ige wäßrige Hydrazinlösung (0,353 mmol) langsam zugetropft. Zwei Stunden nach Beendigung der Zugabe werden nochmals

zwei Spatelspitzen Katalysator zugesetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat auf ca. 2/3 des ursprünglichen Volumens eingeeengt und kurz mit gepulverter Aktivkohle aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung von der Aktivkohle abfiltriert. Es bleibt eine rötlichgraue Lösung zurück. Diese wird auf 1/3 des jetzigen Volumens eingeeengt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und das Filtrat in die zehnfache Menge von Wasser gegossen. Es fällt ein voluminöser weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und die vereinigten Rückstände werden in Diethylether aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Petrolether 60/70 unter Zusatz von 5% Ethanol umkristallisiert. Es bilden sich weiße Nadeln.
Ausbeute 16.2g (75%) Fp.: 137°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[151]: $\delta = 6.84$ ppm (m, 4H, C5-C8), 6.656 ppm (d, 1H, H1), 6.227 ppm (dd, 1H, H3), 6.20 ppm (d, 1H, H4), 3.485 ppm (s, breit, 2H, $-\text{NH}_2$)

$j_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,54$ Hz, $j_{\text{H}_3-\text{H}_1} = 1,51$ Hz, $j_{\text{H}_1-\text{NH}_2} = 8,14$ Hz

$^{13}\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO)^[151]: $\delta = 147.349$ ppm, 146.793 ppm, 130.101 ppm, 129.888 ppm, 122.619 ppm, 121.9516 ppm, 115.521 ppm, 84.826 ppm, 84.492 ppm, 84.159 ppm

MS:

m/z(%BPI): 38(16), 39(30), 40(11), 41(55), 42(6), 44(4), 50(47), 51(45), 52(70), 53(30), 54(12), 55(3), 58(5), 59(16), 61(5), 62(28), 63(65), 64(29), 65(19), 66(9), 67(22), 68(13), 69(6), 71(7), 72(8), 74(17), 75(17), 76(18), 77(16), 78(15), 79(17), 80(5), 81(8), 88(6), 89(24), 90(13), 91(9), 92(9), 93(4), 95(3), 99(23), 101(6), 102(11), 104(9), 105(5), 114(11), 115(70), 116(27), 117(12), 118(6), 126(7), 127(6), 128(5), 131(4), 141(3), 142(12), 143(27), 144(9), 145(3), 154(5), 155(4), 170(56), 171(28), 172(5), 198(12), 199(100), 200(14)

1-Chlordibenzo-1,4-dioxin (138)

10 g Brenzcatechin (**35**) (100 mmol) 11,22 g Kaliumhydroxid (200 mmol) und 16 g 1,2,3-Trichlorbenzol (**139**) (88 mmol) werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst und fünf Stunden bei 180°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 1 kg Eis gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether gereinigt. Es werden weiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 6,18g (31%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3):^[151] $\delta = 6.9456$ ppm (m, 4H, H5, H6, H7, H8), 6.8459 ppm (m, 1H, H4), 6.8020 ppm (t, 1H, H3), 6.7499 ppm (dd, 1H, H2)

$j_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 7,12$ Hz, $j_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8,14$ Hz, $j_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 2,03$ Hz

MS:

m/z(%BPI): 37(4), 38(7), 39(6); 49(3), 50(27), 51(26), 53(8), 54(2), 55(2), 60(2), 61(4), 62(10), 63(40), 64(10), 65(1), 67(1), 68(4), 69(2), 72(1), 73(5), 74(20), 75(23),

76(9), 77(13), 78(2), 79(10), 80(2), 81(3), 84(2), 85(2), 86(5), 87(3), 88(1), 89(1), 91(2), 92(3), 96(1), 97(1), 98(2), 99(3), 100(2), 101(7), 102(2), 104(1), 107(1), 108(1), 109(20), 110(10), 111(1), 112(1), 113(1), 124(1), 125(2), 126(18), 127(32), 128(4), 129(1), 136(4), 138(2), 139(2), 155(39), 156(5), 161(2), 162(6), 163(1), 164(2), 183(6), 184(1), 189(4), 190(3), 191(1), 192(1), 217(1), 218(100), 219(13), 220(31), 221(4)

2-Chlordibenzo-1,4-dioxin (58)

2,4 g 2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (**136**) (12 mmol) werden in 100 ml 15%iger (halbkonzentrierter) Salzsäure suspendiert und unter -5°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden so langsam, daß die Temperatur der Lösung nicht über -5°C steigt, 0.9 g Natriumnitrit (12 mmol) in 15 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird nach beendeter Zugabe noch 30 min bei -5°C gerührt und dann langsam zu einer Lösung von 3.56 g Kupfer-(I)-chlorid (36 mmol) in 100 ml konzentrierter Salzsäure so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird die Temperatur langsam auf 100°C im Wasserbad erhitzt und dann noch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mehrmals mit 60 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird abfiltriert und zur Trockne eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol. Es bleiben weiße Kristalle zurück.

Ausbeute : 0.9g (35%)

Fp.: 88°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)^[151]: δ = 6.90 ppm (m, 2H, H4-H3), 6.849 ppm (m, 5H, H5-H8), 6.761 ppm (m, 1H, H1)

¹³H-NMR (400MHz, CDCl₃)^[151]: δ = 143.043 ppm (C10a), 142.214 ppm (C4a), 141.961 ppm (C9a), 141.385 ppm (C5a), 128.635 ppm (C2), 124.622 ppm (C3), 124.469 ppm (C8), 124.014 ppm (C7), 117.528 ppm (C4), 117.129 ppm (C1), 116.867 ppm (C9), 116.846 ppm (C6)

MS:

m/z(%BPI): 37(1), 38(3), 39(2), 49(1), 50(11), 51(10), 52(6), 53(2), 60(1), 61(1), 62(4), 63(17), 64(4), 68(2), 69(1), 73(2), 74(9), 75(10), 76(5), 77(8), 78(1), 79(6), 80(1), 81(2), 82(1), 84(1), 85(1), 86(2), 87(2), 88(1), 89(1), 91(1), 92(2), 96(1), 97(1), 98(2), 99(2), 100(1), 101(5), 102(1), 104(1), 107(1), 109(19, M²⁺), 110(9), 111(1), 112(1), 113(1), 125(2), 126(15, (C10H6)⁺), 127(29, (C10H7)⁺), 128(3), 129(1), 136(3), 138(2), 139(2), 155(42, M-(Cl+CO)⁺), 156(5), 161(1), 162(6), 163(1), 164(2), 183(10, (M-Cl)⁺), 184(1), 189(3), 190(1), 191(1), 192(1), 218(100, M⁺), 219(13), 220(32), 221(4)

2-Hydroxydibenzo-1,4-dioxin (40)

1.5 g 2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (**136**) (7.5 mmol) werden in 50 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure suspendiert und unter -5°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden so, dass die Temperatur nicht über 0°C steigt, 0.6 g Natriumnitrit (8 mmol) in

5 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird die nun braungelb gefärbte Suspension im Wasserbad auf Siedehitze erhitzt bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Der Alkohol wird mittels Wasserdampfdestillation weitgehend isoliert. Das Destillat wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Es bleibt ein orangevioletter Feststoff zurück. Es wird mit Petrolether/Ethylacetat 5:1 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 200mg (13%)

Fp.: 137°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[151]: δ = 6.8491 ppm (m, 5H, H5-H8, OH), 6.7048 ppm (d, 1H, H4), 6.3864 ppm (d, 1H, H1), 6.3476 ppm (dd, 1H, H3)

$j_{\text{H1-H3}}$ = 3.05 Hz, $j_{\text{H3-H4}}$ = 8,65 Hz

MS:

m/z(%BPI): 35(3), 36(4), 37(13), 38(5), 39(1), 47(5), 48(2), 49(10), 50(18), 51(2), 54(9), 55(11), 56(2), 59(1), 60(6), 61(8), 62(6), 63(3), 71(2), 72(21), 73(29), 74(57), 75(28), 76(2), 83(2), 84(17), 85(8), 86(6), 87(3), 90(11), 91(10), 92(3), 93(1), 94(1), 95(1), 96(2), 97(2), 98(1), 99(1), 106(1), 107(2), 108(5), 109(34), 110(7), 111(10), 112(2), 118(1), 119(1), 120(1), 121(1), 122(1), 131(1), 133(1), 144(3), 145(33), 146(4), 147(21), 148(2), 149(3), 179(1), 180(100, $\text{M}^+\text{-CHOH}$), 181(8), 182(92, $\text{M}^+\text{-H}_2\text{O}$), 183(7), 184(30, $\text{M}^+\text{-O}$), 185(2), 186(4, $\text{M}^+\text{-CH}_2$)

Dibenzo-1,4-dioxin (8)

6g 2-Aminodibenzo-1,4-dioxin (**136**) (30,12 mmol) werden in 250 ml Ethanol gelöst und unter Eiskühlung (0-2°C) tropfenweise mit 50 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Anschließend werden 2,29 g in 10 ml Wasser gelöstes Natriumnitrit (33.2 mmol) bei 0°C zugetropft. Es wird 1 Stunde unter Eiskühlung und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird zum Sieden erhitzt und 2,5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig auf ein Drittel des Volumens eingeengt und in 1l Wasser eingegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt. Die wäßrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Der Niederschlag wird in Diethylether gelöst, die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird abfiltriert und zur Trockne eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch zweimaliges Umkristallisieren aus Petrolether 60/70. Es kristallisieren weiße Nadeln.

Ausbeute: 2,42g (44%)

Fp.: 120°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[151]: δ = 6.86 ppm (m, 8H, H1-H8)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[151]: δ = 142.213 ppm (C4a, C5a, C9a, C10a), 123.791 ppm (C2, C3, C7, C8), 116.362 ppm (C1, C4, C6; C9)

MS^[137, 152]:

m/z(%BPI): 38(10), 39(23), 40(6), 41(12), 42(4), 43(4), 50(22), 51(36), 52(23), 53(8), 54(8), 55(3), 61(9), 62(21), 63(41), 64(23), 65(11), 68(4), 73(5), 74(24), 75(28), 76(18), 77(40), 78(11), 86(11), 87(13), 88(7), 89(10), 92(29), 98(9), 99(4), 100(7), 101(14), 102(19), 103(3), 113(4), 114(4), 115(3), 126(21), 127(39), 128(33), 129(5), 153(4), 154(22), 155(14), 156(8), 182(10), 183(100), 184(14)

Dibenzofurane

2-Nitrodibenzofuran (154)

a) 100 g Dibenzofuran (**9**) (609 mmol) werden in 400 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 100 g rauchende Salpetersäure $d = 1.52$ zugetropft. Nach Zugabe von 50 g löst sich erst die Gesamtmenge des Eduktes und die Lösung färbt sich dunkelrot. Die Mischung wird auf 60°C erwärmt und es setzt unter starker Erwärmung die Reaktion ein. Gleichzeitig kristallisiert die Substanz als weißgelbe Kristalle aus. Es wird weiter gerührt und die restlichen 50 g Salpetersäure werden zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 1 Stunde auf 100°C erwärmt und über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und 2x mit Ethanol ausgekocht. Die ausgekochten Kristalle werden aus Eisessig umkristallisiert. Die nichtausgekochten Kristalle sind ein Gemisch aus 2- und 3-Nitrodibenzofuran. Diese Kristalle werden gut getrocknet und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Es löst sich nur ein Teil der Kristalle (2-Nitrodibenzofuran etherlöslich, 3-Nitrodibenzofuran sehr schwer etherlöslich). Die Etherlösung wird abfiltriert und eingeengt. Die erhaltenen Kristalle sind ein Gemisch aus 2- und 3-Nitrodibenzofuran ~70:30. Diese Kristalle werden über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 3:1 säulenchromatographisch getrennt. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 19,1g (15%)

Fp.: 142°C

b) 7g 3-Amino-2-nitrodibenzofuran (**153**) (31 mmol) werden in 25 ml 25%igem Ethanol und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte gelöst. Zu dieser Lösung werden so, daß die Temperatur nicht über 10°C steigt 4g Natriumnitrit (60 mmol) in 5ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten in der Kälte gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird zwei Stunden gerührt und dann 1 ½ Stunden bei 100°C gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit 100 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird abgesaugt und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 800mg (20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[129, 153]: $\delta = 8.84$ ppm (d, 1H, H1), 7.783 ppm (ddd, 1H, H6), 7.68 ppm (d, 1H, H4), 7.467 ppm (ddd, 1H, H7), 7.287 ppm (m, 2H, H5/H8), 6.684 ppm (dd, 1H, H3)

$^{13}\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 159.304$ ppm, 157.658 ppm, 144.421 ppm, 129.398 ppm, 125.21 ppm, 124.325 ppm, 123.326 ppm, 123.276 ppm, 122.198 ppm, 117.642 ppm, 112.421 ppm, 112.183 ppm

MS:

m/z (%BPI): 37(1), 38(2), 39(5), 46(3), 50(5), 51(5), 52(1), 53(1), 55(1), 56(1), 61(2), 62(9), 63(18), 64(2), 65(3), 70(5), 73(1), 74(10), 75(9), 76(2), 77(4), 85(2), 86(10), 87(12), 88(5), 89(13), 90(1), 98(4), 99(3), 100(2), 101(4), 102(1), 109(1), 110(3), 111(3), 112(2), 113(13), 114(2), 125(1), 126(5), 127(13), 128(1), 137(9), 138(9),

139(100), 140(11), 141(1), 155(19), 156(2), 166(1), 167(14), 168(2), 183(42), 184(5), 185(1), 197(1), 213(48), 214(7), 215(1)

3-Nitrodibenzofuran (30)

100 g Dibenzofuran (**9**) (609 mmol) werden in 400 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 100 g rauchende Salpetersäure $d = 1.52$ zugetropft. Nach Zugabe von 50 g löst sich erst die Gesamtmenge des Eduktes und die Lösung färbt sich dunkelrot. Die Mischung wird auf 60°C erwärmt und es setzt unter starker Erwärmung die Reaktion ein. Gleichzeitig kristallisiert die Substanz als weißgelbe Kristalle aus. Es wird weiter gerührt und die restlichen 50 g Salpetersäure werden zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 1 Stunde auf 100°C erwärmt und über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und 2 x mit Ethanol ausgekocht. Die ausgekochten Kristalle werden aus Eisessig umkristallisiert. Es bleiben gelbe Kristalle zurück.

Ausbeute: 71g (56%)

Fp.: 223°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[129, 153]: $\delta = 8.4326$ ppm (d, 1H, H4), 8.2456 ppm (dd, 1H, H2), 8.0419 ppm (d, 1H, H1), 8.0367 ppm (dd, 1H, H5), 7.6644 ppm (dd, 1H, H8), 7.6190 ppm (dt, 1H, H6), 7.4339 ppm (dt, 1H, H7)

MS:

m/z (%BPI): 37(1), 38(3), 39(12), 40(1), 46(2), 49(1), 50(6), 51(6), 52(1), 53(2), 55(3), 56(2), 61(3), 62(10), 63(23), 64(3), 65(3), 67(1), 70(10), 71(1), 73(1), 74(12), 75(10), 76(3), 77(5), 78(1), 85(3), 86(12), 87(16), 88(5), 89(13), 90(1), 98(5), 99(4), 100(3), 101(4), 102(2), 103(1), 109(1), 110(4), 111(4), 112(2), 113(18), 114(2), 115(1), 125(1), 126(6), 127(16), 128(3), 129(6), 130(2), 137(7), 138(7), 139(100), 140(13), 141(1), 153(1), 155(31), 156(4), 157(3), 158(1), 166(1), 167(20), 168(3), 183(10), 184(2), 197(1), 213(50), 214(7), 215(1)

2,7-Dinitrodibenzofuran (150)

3g 3-Nitrodibenzofuran (**30**) (16 mmol) werden in 100 ml Eisessig suspendiert. Dazu werden langsam unter starkem Rühren 5 ml rauchende Salpetersäure $d = 1.52$ zugetropft. Nach der Zugabe wird langsam auf 100°C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird vom Eisessig abfiltriert und das Produkt über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Es werden gelbe Kristalle erhalten.

Ausbeute: 660mg (16%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 9.2544$ ppm (d, 1H, H6), 8.5011 ppm (m, 4H, H1, H3, H8, H9), 8.0068 ppm (d, 1H, H6)

MS

m/z (%BPI): 37(2), 38(7), 39(6), 40(1), 41(1), 43(1), 44(1), 46(22), 49(1), 50(18), 51(14), 52(4), 53(6), 54(3), 55(3), 56(3), 57(1), 61(9), 62(44), 63(40), 64(7), 65(1), 66(1), 67(1), 68(1), 69(3), 73(3), 74(46), 75(25), 76(14), 77(4), 79(1), 80(1), 82(1),

84(1), 85(7), 86(45), 87(47), 88(31), 89(3), 97(1), 98(17), 99(15), 100(12), 101(2), 102(1), 109(3), 110(11), 111(16), 112(15), 113(4), 114(3), 115(1), 116(2), 122(1), 123(1), 124(1), 125(5), 126(69), 127(8), 128(1), 133(1), 134(2), 135(1), 136(1), 137(54), 138(100), 139(11), 140(2), 142(4), 143(1), 151(1), 152(1), 153(2), 154(28), 155(4), 165(1), 166(20), 167(3), 170(7), 171(1), 181(1), 182(38), 183(5), 184(8), 185(1), 198(1), 200(6), 201(1), 212(18), 213(2), 228(46), 229(6), 230(1), 242(3), 243(1), 258(89), 259(12), 260(2)

2-Aminodibenzofuran (133)

24g 2-Nitrodibenzofuran (**154**) (112 mmol) werden in 1l Ethanol suspendiert. Die Suspension wird zur Siedehitze erhitzt und es werden 2 Spatelspitzen Raney-Nickel-Katalysator zugegeben. Nach Zugabe des Katalysators werden langsam 21 ml Hydrazinhydroxid 80%ig (340 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird weiter bei Siedehitze gerührt und nach zwei Stunden werden nochmals vorsichtig zwei Spatelspitzen Raney-Nickel-Katalysator zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird von Katalysator abfiltriert und die Lösung auf ca. 500 ml eingeeengt. Die Lösung wird kurz mit gepulverter Aktivkohle aufgekocht. Nach dem Abkühlen wird von der Aktivkohle abfiltriert und auf ca. 100 ml eingeeengt. Die verbliebene Lösung wird in 900 ml Wasser gegossen und der ausgefallenen weißbraune Niederschlag wird abfiltriert. Der Feststoff wird in Diethylether aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt über Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat 3:1 als Laufmittel. Es bleiben rotbraune Kristalle zurück.

Ausbeute: 13.17g (59%)

Fp.: 116°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.894 ppm (dd, 1H, H9), 7.478 ppm (dd, 1H, H6), 7.409 ppm (ddd, 1H, H), 7.352 ppm (d, 1H, H1), 7.336 ppm (d, 1H, H4), 7.285 ppm (ddd, 1H, H8), 6.923 ppm (dd, 1H, H3)

$j_{H1-H3} = 2.03$ Hz, $j_{H3-H4} = 8.65$ Hz, $j_{H6-H7} = 8.14$ Hz, $j_{H6-H8} = 1.03$ Hz, $j_{H7-H8} = 7.23$ Hz, $j_{H7-H9} = 1.35$ Hz, $j_{H8-H9} = 7.65$ Hz

¹³H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 155.406 ppm, 149.325 ppm, 140.765 ppm, 125.412 ppm, 123.333 ppm, 122.986 ppm, 120.745 ppm, 118.862 ppm, 115.109 ppm, 110.005 ppm, 109.724 ppm, 105.216 ppm

MS:

m/z(%BPI): 37(1), 38(3), 39(6), 40(1), 41(1), 42(1), 50(5), 51(8), 52(4), 53(2), 54(1), 55(1), 61(2), 62(5), 63(12), 64(7), 65(2), 66(1), 74(7), 75(8), 76(8), 77(16), 78(4), 79(1), 85(1), 86(3), 87(5), 88(3), 89(4), 90(1), 91(19), 98(3), 99(2), 100(2), 101(6), 102(9), 103(2), 104(1), 110(1), 111(1), 113(2), 114(1), 115(3), 116(1), 125(1), 126(9), 127(23), 128(14), 129(3), 130(1), 131(7), 132(1), 137(1), 138(1), 139(2), 140(2), 152(2), 153(2), 154(28), 155(14), 156(8), 157(1), 164(1), 166(1), 182(11), 183(100), 184(19), 185(2)

3-Aminodibenzofuran (31)

250 mg 3-Nitrodibenzofuran (**30**) (1 mmol) werden in 100 ml Ethanol gelöst und auf Siedehitze erhitzt. Zu dieser Lösung wird eine Spatelspitze Raney-Nickel-Katalysator gegeben und dann werden 3 ml 80%ige wäßrige Hydrazin-Lösung zugegeben. Nach zwei Stunden bei Siedehitze wird nochmals eine Spatelspitze Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und dann wird die Reaktionslösung über Nacht in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung auf 2/3 des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird kurz mit gepulverter Aktivkohle aufgeköcht. Die Aktivkohle wird abfiltriert und die Reaktionslösung wird auf ein Drittel des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird in das 10fache Volumen von Wasser eingegossen und der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt. Es werden rotbraune Kristalle erhalten.

Ausbeute: 170mg (93%)

Fp.: 98°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.779 ppm (dd, 1H, H8), 7.673 ppm (d, 1H, H1), 7.467 ppm (d, 1H, H5), 7.311 ppm (dt, 1H, H6), 7.260 ppm (dt, 1H, H7), 6.832 ppm (d, 1H, H2), 6.666 ppm (dd, 1H, H2), 3.864 ppm (s, breit, 2H, $-\text{NH}_2$)
 $j_{\text{H1-H2}} = 8,14$ Hz, $j_{\text{H2-H4}} = 2,03$ Hz, $j_{\text{H5-H6}} = 7,63$ Hz, $j_{\text{H5-H7}} = 1,02$ Hz, $j_{\text{H6-H8}} = 1,52$ Hz, $j_{\text{H7-H8}} = 7,12$ Hz, $j_{\text{H1-H8}} = 1.02$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 157.916 ppm, 155.908 ppm, 146.732 ppm, 125.116 ppm, 124.821 ppm, 122.544 ppm, 121.208 ppm, 119.298 ppm, 115.626 ppm, 111.245 ppm, 111.144 ppm, 97.465 ppm

MS:

m/z (%BPI):

37(2), 38(9), 39(18), 40(2), 41(6), 42(2), 50(25), 51(35), 52(25), 53(15), 54(8), 55(5), 56(1), 61(7), 62(20), 63(40), 64(29), 65(8), 66(2), 67(1), 68(1), 69(1), 70(1), 74(35), 75(36), 76(77), 78(19), 79(3), 80(2), 81(1), 85(4), 86(12), 87(16), 88(8), 89(13), 90(4), 91(50), 97(1), 98(13), 99(10), 100(10), 101(31), 102(37), 103(9), 104(5), 105(1), 109(1), 110(3), 111(3), 112(1), 113(7), 114(3), 115(9), 116(2), 117(1), 118(1), 122(1), 123(1), 124(1), 125(5), 126(38), 127(46), 128(41), 129(15), 130(3), 131(12), 132(1), 133(1), 137(5), 138(6), 139(8), 140(6), 141(1), 142(1), 151(1), 152(6), 153(10), 154(45), 155(39), 156(36), 157(6), 164(1), 166(11), 167(1), 168(1), 180(1), 183(100), 184(7)

2,3-Diaminodibenzofuran (134)

2.4g 3-Amino-2-nitrodibenzofuran (**153**) (11mmol) werden in 250 ml Ethanol in der Siedehitze gelöst. Dazu werden 2 Spatelspitzen Raney-Nickel-Katalysator gegeben und dann 2 ml 80%ige wäßrige Hydrazinhydroxid-Lösung zugegeben. 2 Stunden nach der Zugabe werden nochmals 2 Spatelspitzen Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert und dann kurz mit gepulverter Aktivkohle aufgeköcht. Die Aktivkohle wird abfiltriert und die Reaktionslösung auf 1/3 des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird in 1l Wasser gegossen und dann mit Diethylether mehrfach extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig n-Hexan

aufgenommen und über Kieselgel mit n-Hexan säulenchromatographisch gereinigt. Es werden rotbraune Kristalle erhalten.

Ausbeute: 0.9g (43%)

MS:

m/z(%BPI): 38(1), 39(3), 40(2), 41(3), 42(2), 43(5), 44(2), 45(1), 50(2), 51(4), 52(3), 53(2), 55(1), 57(1), 59(1), 61(1), 62(2), 63(4), 64(1), 65(2), 67(1), 68(2), 71(2), 72(1), 74(3), 75(4), 76(3), 77(3), 78(1), 84(1), 85(2), 86(1), 87(2), 88(2), 89(3), 90(1), 91(1), 98(1), 99(7), 100(2), 101(3), 102(4), 103(1), 113(2), 114(3), 115(13), 116(3), 117(1), 125(2), 126(6), 127(2), 128(2), 140(3), 141(1), 142(2), 143(2), 144(1), 152(1), 153(3), 154(1), 157(1), 169(3), 170(26), 171(4), 172(1), 180(2), 181(4), 184(1), 197(19), 198(100), 199(14), 200(1)

2,7-Diaminodibenzofuran (135)

1 g 2,7-Dinitrodibenzofuran (**150**) (4 mmol) werden in 100 ml Ethanol gelöst und zur Siedehitze erhitzt. Es wird eine Spatelspitze Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und dann 3 ml 80%ige wässrige Hydrazinlösung (5 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden wird nochmals eine Spatelspitze Katalysator zugegeben und dann über Nacht in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Es bleiben leicht bräunliche Kristalle zurück.

Ausbeute: 450mg (58%)

¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ = 7.8835 ppm (d, 1H, H9), 7.8594 ppm (d, 1H, H1), 7.696 ppm (d, 1H, H4), 7.3426 ppm (dd, 1H, H3), 6.9206 ppm (d, 1H, H6), 6.8049 ppm (dd, 1H, H8)

$j_{H1-H3} = 2.04$ Hz; $j_{H3-H4} = 8.65$ Hz, $j_{H6-H8} = 1.53$ Hz, $j_{H8-H9} = 8.64$ Hz

MS

m/z(%BPI): 38(1), 39(3), 40(1), 41(3), 42(1), 50(2), 51(3), 52(4), 53(1), 54(2), 57(2), 59(4), 62(2), 63(5), 64(2), 65(3), 66(1), 68(1), 71(8), 72(5), 74(3), 75(3), 76(3), 77(3), 78(2), 85(8), 86(5), 87(2), 88(2), 89(5), 90(2), 91(1), 98(2), 99(25), 100(1), 101(2), 102(2), 103(1), 104(1), 113(2), 114(3), 115(15), 116(4), 117(3), 125(1), 126(2), 127(2), 128(2), 129(1), 130(1), 140(4), 141(4), 142(4), 143(4), 144(1), 146(2), 152(2), 153(1), 154(1), 155(2), 168(2), 169(7), 170(14), 171(6), 172(1), 181(6), 182(1), 197(33), 198(100), 199(19), 200(1)

1,4-Dihydrodibenzofuran (127)

5.5g Dibenzofuran (**9**) (33 mmol) werden in 100 ml absolutem Diethylether bei Raumtemperatur gelöst. Hierzu werden langsam 2.58g fein geschnittenes Natrium (0.1 mol) zugegeben. Das Gemisch wird auf -90°C abgekühlt (Ethanolbad, flüssige Luft) und mit 65 ml flüssigem Ammoniak langsam versetzt. Das Gemisch läßt sich nach kurzer Zeit nicht mehr rühren. Nun läßt man langsam auf -70°C erwärmen (wieder rührbar). Das Natrium löst sich in der Reaktionslösung. Nach 15-20 Minuten bei gleichbleibender Temperatur ist die Reaktion beendet. Man hält weiter bei dieser Temperatur und tropft nach 1 Stunde ca. 15 ml absoluten Ethanol zu. Dabei hellt die

Lösung auf und wird farblos und die Reaktion abgebrochen. Nun läßt man unter schwachem Rühren das überschüssige Ammoniak über Nacht abdunsten. Der verbleibende Rückstand wird mehrmals mit Diethylether extrahiert (ca. 300 ml). Die organische Phase wird mit 1n Salzsäure und mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether wird abdestilliert. Der Rückstand (10 g gelbes Öl) wird über Kieselgel mit dem Laufmittel n-Hexan gereinigt. Es bleibt eine farblose Flüssigkeit zurück.

Ausbeute: 4.72g (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.5429 ppm (dd, 1H, H8), 7.4536 ppm (dd, 1H, H5), 7.3068 ppm (m, 2H, H6+H7), 5.9835 ppm (m, 1H, H2), 5.9149 ppm (m, 1H, H3), 3.4419 ppm (m, 1H, H1), 3.3536 ppm (m, 1H, H4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 154.3229 ppm (C5a), 151.1179 ppm (C4a), 128.0357 ppm (C9b), 127.1157 ppm (C9a), 124.6790 ppm (C7), 123.2737 ppm (C8), 122.7479 ppm (C9), 111.6568 ppm (C6), 110.8580 ppm (C2), 110.2110 ppm (C3), 24.9191 ppm (C4), 23.5340 ppm (C1)

MS

m/z(%BPI): 38(2), 39(10), 40(1), 41(1), 43(1), 45(1), 50(6), 51(9), 52(2), 53(1), 55(2), 56(1), 57(15), 61(1), 62(5), 63(14), 64(3), 65(4), 68(1), 69(6), 70(13), 71(9), 72(1), 73(1), 74(6), 75(6), 76(4), 77(5), 78(1), 84(5), 85(7), 86(3), 87(5), 88(3), 89(9), 90(1), 91(2), 98(1), 99(1), 101(1), 102(3), 103(1), 110(1), 111(1), 113(4), 114(3), 115(42), 116(5), 118(1), 126(1), 127(2), 128(1), 131(1), 139(25), 140(4), 141(61), 142(19), 143(2), 144(2), 151(1), 152(1), 153(2), 155(4), 168(17), 169(100), 170(91), 171(18), 172(1)

3-Acetamidodibenzofuran (151)

5,59 g 3-Aminodibenzofuran (**31**) (31 mmol) werden in 75 ml Toluol und 3,1 ml Essigsäureanhydrid bei 120 °C gerührt bis alles gelöst ist und dann wird noch 1h unter leichtem Rückfluß weitergerührt. Die Lösung verfärbt sich dunkelbraun. Die Lösung wird abgekühlt und das Lösungsmittel wird vom ausgefallenen Produkt abfiltriert. Das Produkt wird mehrmals mit Toluol gewaschen und aus Toluol umkristallisiert. Es werden weiße Nadeln erhalten.

Ausbeute: 4.67g (96%)

Fp.: 178°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 8.0412 ppm (s, 1H, H4), 7.8741 ppm (d, 1H, H9), 7.8321 ppm (d, 1H, H1), 7.5360 ppm (d, 1H, H2), 7.4959 ppm (s, breit, 1H, NH), 7.4120 ppm (t, 1H, H7), 7.3167 ppm (t, 1H, H8), 7.2696 ppm (d, 1H, H6), 2.2309 ppm (s, 3H, Me-H)

$j_{\text{H8-H9}} = 7,63 \text{ Hz}$, $j_{\text{H7-H8}} = 7,12 \text{ Hz}$, $j_{\text{H6-H7}} = 8,14 \text{ Hz}$, $j_{\text{H1-H2}} = 8,65 \text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 206.9582 ppm (CO), 168.3622 ppm (C4a), 156.6332 ppm (C5a), 137.3641 ppm (C3), 126.5884 ppm (C9a), 124.0461 ppm (C9b), 122.7943 ppm (C7), 120.6276 ppm (C1), 120.5024 ppm (C9), 120.1846 ppm (C8), 114.869 ppm (C6), 111.6045 ppm (C2), 103.5733 ppm (C4), 30.9265 ppm (Me-C)

MS

m/z(%BPI): 38(2), 39(4), 40(1), 41(2), 42(14), 43(100), 44(3), 50(4), 51(5), 52(3), 53(1), 62(4), 63(7), 64(2), 74(6), 75(7), 76(4), 77(7), 78(1), 86(2), 87(3), 88(2), 89(2), 98(1), 99(2), 100(2), 101(5), 102(3), 113(1), 125(1), 136(9), 127(15), 128(6), 139(2), 152(1), 153(3), 154(6), 155(8), 156(3), 181(1), 182(10), 183(79), 184(11), 225(30), 226(5)

3-Acetamido-2-nitrodibenzofuran (152)

12 g 3-Acetamidodibenzofuran (**151**) (53mmol) werden in 250 ml Nitromethan gelöst. Bei 0°C werden 130 ml Nitroniumtetrafluorborat (0.5m in Sulfolan) unter Rühren zugetropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert. Die Lösung wird mit einem Gemisch aus 200 ml Wasser und 40 ml Eisessig hydrolysiert. Der Feststoff wird abfiltriert und mittels Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 3:1 säulenchromatographisch gereinigt. Es werden braune Kristalle erhalten.

Ausbeute: 4,25g (30%)

Fp.: 195°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 10.7180 ppm (s, 1H, NH), 9.0582 ppm (s, 1H, H1), 8.8586 ppm (s, 1H, H4), 7.9460 ppm (d, 1H, H8), 7.6021 ppm (d, 1H, H5), 7.5278 ppm (dt, 1H, H6), 7.4121 ppm (dt, 1H, H7), 2.3491 ppm (s, 3H, Methyl-H)

¹³C-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 168.605 ppm, 157.437 ppm, 156.897 ppm, 138.115 ppm, 131.779 ppm, 128.506 ppm, 123.885 ppm, 22.467 ppm, 121.763 ppm, 120.002 ppm, 118.862 ppm, 111.823 ppm, 106.936 ppm, 23.744 ppm

MS

m/z(%BPI): 38(1), 39(4), 41(1), 42(8), 43(100), 44(2), 50(6), 51(8), 52(6), 53(5), 61(2), 62(6), 63(10), 64(2), 65(1), 68(3), 74(10), 75(12), 76(10), 77(7), 86(4), 87(5), 88(4), 89(2), 98(4), 99(6), 100(5), 101(6), 102(4), 103(1), 111(1), 112(1), 113(4), 114(4), 115(4), 124(1), 125(7), 126(23), 127(20), 128(3), 137(2), 138(2), 139(9), 140(5), 141(1), 142(3), 151(2), 152(4), 153(4), 154(4), 155(16), 156(3), 167(6), 168(2), 169(3), 170(12), 171(2), 180(5), 181(3), 182(37), 183(6), 194(7), 195(1), 197(1), 198(10), 199(1), 210(2), 211(2), 222(2), 224(12), 225(2), 227(1), 228(66), 229(8), 270(25), 271(4)

3-Amino-2-nitrodibenzofuran (153)

Eine Lösung aus 2.2g 3-Acetamido-2-nitrodibenzofuran (**152**) (8 mmol), 10g Natriumhydroxid, 30 ml Wasser und 15 ml Ethanol wird 3h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 100 ml Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Es wird aus Toluol umkristallisiert. Es bleiben weißbraune Kristalle zurück.

Ausbeute: 1.9g (98%)

Fp.: 231°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.7378$ ppm (s, 1H, H1), 7.8398 ppm (d, 1H, H8), 7.4718 ppm (d, 1H, H5), 7.41585 ppm (dt, 1H, H6), 7.3358 ppm (dt, 1H, H7), 6.8528 ppm (s, 1H, H4), 6.2629 ppm (s(breit), 2H, NH)
 $j_{\text{H7-H8}} = 8.14$ Hz; $j_{\text{H5-H6}} = 7.63$ Hz; $j_{\text{H6-H8}} = 1.53$ Hz; $j_{\text{H7-H5}} = 1.02$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 160.329$ ppm (C4a), 156.432 ppm (C5a), 147.016 ppm (C3), 128.591 ppm (C9a), 127.189 ppm (C2), 123.607 ppm (C6), 123.189 ppm (C9), 120.827 ppm (C8), 119.250 ppm (C1), 114.441 ppm (C9b), 111.186 ppm (C7), 97.869 ppm (C4)

MS

m/z(%BPI): 37(1), 38(4), 39(12), 40(4), 41(5), 42(1), 43(2), 44(2), 46(2), 50(14), 51(18), 52(23), 53(12), 54(2), 55(3), 56(1), 57(2), 61(6), 62(17), 63(43), 64(8), 65(6), 66(2), 67(1), 68(7), 69(2), 70(3), 73(3), 74(29), 75(37), 76(27), 77(55), 78(4), 79(1), 85(8), 86(13), 87(20), 88(10), 89(9), 90(10), 91(8), 97(2), 98(12), 99(15), 100(14), 101(25), 102(14), 103(4), 104(2), 109(1), 110(3), 111(3), 112(2), 113(12), 114(15), 115(24), 116(4), 122(1), 123(2), 125(15), 126(65), 127(100), 128(13), 129(2), 130(1), 137(2), 138(3), 139(11), 140(7), 141(3), 142(3), 143(1), 151(4), 152(9), 153(12), 154(11), 155(68), 156(8), 165(2), 167(8), 168(3), 169(3), 170(39), 171(5), 179(1), 180(7), 182(93), 183(11), 184(1), 194(14), 195(2), 198(24), 199(3), 210(5), 211(3), 212(2), 228(94), 229(13), 230(1)

2-Chlordibenzofuran (59)

9g 2-Aminodibenzofuran (**133**) (45 mmol) werden in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst. Dazu werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam 3,20 g Natriumnitrit (46 mmol) in 10 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur in der Reaktionslösung nicht über -5°C steigt. Die so hergestellte Diazoniumsalzlösung wird unverzüglich langsam zu einer Lösung von 13,4 g Kupfer-(I)-chlorid (135 mmol) in 100 ml konzentrierter Salzsäure so zugetropft, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 0°C steigt. Dann wird die Reaktionslösung langsam unter Rührung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 1 Stunde bei 100°C gerührt. Das Produkt wird durch Wasserdampfdestillation aus der Reaktionslösung entfernt. Das Destillat wird mit Diethylether extrahiert. Der Ether wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück.

Ausbeute : 2,56g (28%)

Fp.: 101°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.9116$ ppm (m, 2H, H1/H8), 7.5658 ppm (d, 1H, H3), 7.4838 ppm (m, 2H, H5/H7), 7.4053 ppm (dd, 1H, H4), 7.3548 ppm (dt, 1H, H6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 157.1854$ ppm (C5a), 154.8936 ppm (C4a), 128.614 ppm (C8), 128.2769 ppm (C3), 127.5354 ppm (C1), 126.0621 ppm (C2), 123.7510 ppm (C4), 123.7510 ppm (C6), 121.2183 ppm (C9), 120.8813 ppm (C7), 113.0716 ppm (C9b), 112.2627 ppm (C9a)

MS:

m/z(%BPI): 37(2), 38(4), 39(8), 43(1), 49(1), 50(6), 51(4), 52(1), 53(1), 55(4), 56(5), 57(1), 60(1), 61(3), 62(8), 63(14), 64(1), 65(2), 67(1), 69(28), 70(13), 72(1), 73(4),

74(11), 75(7), 76(1), 83(1), 84(1), 85(3), 86(10), 87(13), 88(5), 89(9), 90(1), 97(2), 98(4), 99(4), 100(1), 101(22), 102(8), 109(1), 110(3), 111(4), 112(2), 113(8), 114(1), 123(1), 137(6), 138(10), 139(50), 140(6), 147(1), 81(1), 82(2), 173(3), 174(1), 175(1), 202(100), 203(14), 204(30), 205(4)

3-Chlordibenzofuran (29)

9 g 3-Aminodibenzofuran (**31**) (45 mmol) werden in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst. Dazu werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam 3,20 g Natriumnitrit (46 mmol) in 10 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur in der Reaktionslösung nicht über -5°C steigt. Die so hergestellte Diazoniumsalzlösung wird unverzüglich langsam zu einer Lösung von 13,4 g Kupfer(I)-chlorid (135 mmol) in 100 ml konzentrierter Salzsäure so zugetropft, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 0°C steigt. Dann wird die Reaktionslösung langsam unter Rührung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 1 Stunde bei 100°C gerührt. Das Produkt wird durch Wasserdampfdestillation aus der Reaktionslösung entfernt. Das Destillat wird mit Diethylether extrahiert. Der Ether wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück.

Ausbeute: 2,30g (25%)

Fp.: 103°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ ppm (d, 1H, H1), 7.85 ppm (d, 1H, H2), 7.58 ppm (d, 1H, H8), 7.55 ppm (s, 1H, H4), 7.47 ppm (dt, 1H, H6), 7.35 ppm (m, 2H, H5+H7)

$j_{\text{H1-H2}} = 8,14$ Hz, $j_{\text{H6-H8}} = 1,53$ Hz, $j_{\text{H5-H6}} = 7,12$ Hz, $j_{\text{H5-H7}} = 1,02$ Hz, $j_{\text{H6-H7}} = 8,21$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 156.540$ ppm (C4a), 156.359 ppm (C5a), 132.674 ppm (C3), 127.442 ppm (C9a), 123.520 ppm (C9b), 123.367 ppm (C1), 123.112 ppm (C7), 122.995 ppm (C9), 121.172 ppm (C2), 120.615 ppm (C8), 112.330 ppm (C4), 111.815 ppm (C5)

MS:

m/z(%BPI): 37(1), 38(3), 39(5), 50(4), 51(3), 55(2), 56(2), 61(2), 62(5), 63(9), 69(19), 73(2), 74(6), 75(4), 85(2), 86(6), 87(9), 88(4), 89(6), 97(1), 98(3), 99(3), 101(16), 102(6), 109(1), 110(2), 111(3), 112(1), 113(7), 137(6), 138(9), 139(52), 140(6), 167(2), 173(4), 175(1), 202(100), 203(13), 204(34), 205(5)

2-Bromdibenzofuran (137)

9g 2-Aminodibenzofuran (**133**) (45 mmol) werden in 100 ml halbkonzentrierter Bromwasserstoffsäure gelöst. Dazu werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam 3,20 g Natriumnitrit (46 mmol) in 10 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur in der Reaktionslösung nicht über -5°C steigt.

Die so hergestellte Diazoniumsalzlösung wird unverzüglich langsam zu einer Lösung von 13,4 g Kupfer(I)-bromid (135 mmol) in 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure so zugetropft, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 0°C steigt. Dann wird die Reaktionslösung langsam unter Rührung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 1 Stunde bei 100°C gerührt. Das

Produkt wird durch Wasserdampfdestillation aus der Reaktionslösung entfernt. Das Destillat wird mit Diethylether extrahiert. Der Ether wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück.

Ausbeute : 3,26g (29%)

Fp.: 101°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 8.0476 ppm (d, 1H, H1), 7.8861 ppm (d, 1H, H9), 7.55435 ppm (d, 1H, H6), 7.54165 ppm (d, 1H, H4), 7.53085 ppm (dd, 1H, H3), 7.4730 ppm (dt, 1H, H7), 7.3434 ppm (dt, 1H, H8)

$j_{\text{H3-H4}} = 8,65 \text{ Hz}$, $j_{\text{H1-H3}} = 2,04 \text{ Hz}$, $j_{\text{H6-H7}} = 8,13 \text{ Hz}$, $j_{\text{H7-H8}} = 7,12 \text{ Hz}$, $j_{\text{H8-H9}} = 7,11 \text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 156.615 ppm (C5a), 154.901 ppm (C4a), 129.872 ppm (C9b), 127.908 ppm (C9a), 123.507 ppm (C1), 123.180 ppm (C3), 121.522 ppm (C7), 120.812 ppm (C9), 115.553 ppm (C8), 113.162 ppm (C4), 111.850 ppm (C6), 111.802 ppm (C2)

MS:

m/z(%BPI): 37(2), 38(7), 39(10), 41(1), 49(1), 50(10), 51(6), 52(2), 53(2), 55(2), 56(2), 61(4), 62(11), 63(18), 64(2), 65(2), 67(1), 70(19), 73(2), 74(16), 75(8), 76(2), 77(1), 79(1), 81(1), 83(1), 84(1), 85(4), 86(13), 87(15), 88(5), 89(10), 90(1), 97(1), 98(7), 99(4), 100(3), 101(1), 109(2), 110(5), 111(7), 112(3), 113(14), 114(1), 117(1), 119(1), 123(6), 124(6), 125(1), 134(1), 137(11), 138(12), 139(100), 140(12), 141(1), 166(1), 167(11), 168(1), 217(1), 219(1), 246(86), 247(11), 248(83), 249(11), 250(1)

1,3-Dichlordibenzofuran (89)

3g 2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzodiazoniumtetrafluoroborat (**148**) (9 mmol) werden in 100 ml Wasser mit 200 μl Schwefelsäure suspendiert. Diese Lösung wird langsam in eine Lösung von 370 mg Hydrochinon (3 mmol) in 500 ml Wasser in der Siedehitze getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.6g (73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.30115 ppm (d, 1H, H9), 7.5690 ppm (d, 1H, H6), 7.51685 ppm (dt, 1H, H7), 7.4876 ppm (d, 1H, H2), 7.4005 ppm (dt, 1H, H8), 7.3414 ppm (d, 1H, H4)

$j_{\text{H9-H8}} = 7.62 \text{ Hz}$; $j_{\text{H8-H7}} = 8.14 \text{ Hz}$; $j_{\text{H7-H6}} = 8.64 \text{ Hz}$; $j_{\text{H8-H6}} = 1.02 \text{ Hz}$; $j_{\text{H9-H7}} = 1,53 \text{ Hz}$; $j_{\text{H2-H4}} = 1.53 \text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 156.479 ppm (C4a), 156.389 ppm (C5), 132.588 ppm (C9a), 128.570 ppm (C9b), 128.038 ppm (C3), 123.761 ppm (C1), 123.417 ppm (C7), 122.750 ppm (C9), 122.538 ppm (C2), 121.395 ppm (C8), 111.590 ppm (C6), 110.860 ppm (C4)

MS:

m/z(%BPI): 35(1), 36(1), 37(4), 38(8), 39(17), 40(1), 41(1), 43(3), 47(1), 49(3), 50(12), 51(8), 52(1), 53(4), 55(17), 56(8), 57(2), 60(4), 61(14), 62(25), 63(34), 64(4), 65(1), 66(1), 67(7), 68(34), 69(41), 70(1), 71(1), 72(5), 73(27), 74(33), 75(14), 76(2), 77(1), 78(2) 79(1), 82(1), 83(10), 84(7), 85(22), 86(86), 87(98), 88(32), 89(3), 90(1),

91(3), 92(2), 95(1), 96(4), 97(17), 98(26), 99(20), 100(5), 101(4), 104(5), 105(5), 106(2), 107(3), 108(4), 109(13), 110(22), 111(25), 112(8), 113(10), 114(1), 118(51), 119(36), 120(10), 121(6), 122(3), 123(7), 124(1), 125(2), 126(1), 131(1), 132(1), 133(3), 134(4), 135(3), 136(2), 137(53), 138(52), 139(6), 144(1), 145(2), 146(1), 147(6), 148(1), 149(4), 150(1), 157(1), 166(7), 167(1), 171(3), 172(7), 173(80), 174(14), 175(35), 176(4), 181(1), 182(1), 183(1), 200(2), 201(10), 202(2), 203(3), 204(1), 207(5), 208(1), 209(4), 210(1), 211(1), 234(1), 235(1), 236(100), 237(24), 238(75), 239(15), 240(21), 241(3)

2,3-Dichlordibenzofuran (100)

3g 2,3-Diaminodibenzofuran (**134**) (15 mmol) werden in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst. Dazu werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam 1,1g Natriumnitrit (16 mmol) in 10 ml Wasser so zugetropft, das die Temperatur nicht über -5°C steigt. Die so hergestellte Diazoniumsalzlösung wird unverzüglich langsam zu einer Lösung von 13.4g Kupfer-(I)-chlorid (135 mmol) in 100 ml konzentrierter Salzsäure so zugetropft, das die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 0°C steigt. Dann wird die Reaktionslösung langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine Stunde bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration wird zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird mit Ethylacetat/Petrolether 7:1 säulenchromatographisch gereinigt. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,7g (76%)

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.0003$ ppm (s, 1H, H1), 7.88525 ppm (d, 1H, H9), 7.6736 ppm (s, 1H, H4), 7.5477 ppm (d, 1H, H6), 7.4956 ppm (dt, 1H, H7), 7.366 ppm (dt, 1H, H8)

$j_{\text{H8-H9}} = 7,63$ Hz, $j_{\text{H7-H8}} = 7,12$ Hz, $j_{\text{H6-H7}} = 8,14$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 156.63$ ppm (C5a), 154.81 ppm (C4a), 133.518 ppm (C3), 133.032 ppm (C9a), 127.482 ppm (C9b), 123.802 ppm (C1), 123.761 ppm (C2), 121.355 ppm (C7), 121.132 ppm (C9), 120.465 ppm (C8), 112.832 ppm (C4), 112.529 ppm (C6)

MS:

m/z (%BPI): 35(4), 37(10), 38(28), 39(35), 40(1), 41(2), 42(1), 43(2), 47(4), 49(10), 50(34), 51(21), 52(3), 53(9), 54(1), 55(3), 56(1), 60(11), 61(13), 62(24), 63(24), 64(2), 65(2), 66(1), 67(1), 68(4), 69(3), 71(2), 72(15), 73(11), 74(34), 75(13), 76(2), 77(1), 82(1), 83(2), 84(7), 85(10), 86(24), 87(24), 88(4), 89(2), 96(3), 97(7), 98(16), 99(9), 100(2), 101(2), 106(1), 107(4), 108(3), 109(7), 110(9), 111(11), 112(2), 113(3), 118(7), 119(4), 120(2), 121(4), 122(2), 123(3), 125(1), 132(1), 133(2), 134(2), 135(1), 136(4), 137(14), 138(14), 139(2), 145(2), 146(1), 147(2), 149(1), 166(3), 171(1), 172(2), 173(34), 174(5), 175(10), 176(1), 181(1), 201(4), 202(1), 203(1), 207(2), 209(1), 236(100), 237(10), 238(62), 239(8), 240(11), 241(1)

2,7-Dichlordibenzofuran (101)

1g 2,7-Diaminodibenzofuran (**135**) (5 mmol) werden in 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert. Dazu werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam, so daß die Temperatur der Suspension nicht über -5°C steigt, 0,5 g Natriumnitrit (7 mmol) in 5 ml Wasser zugetropft. Die so hergestellte Diazoniumsalzlösung wird unverzüglich zu einer Lösung von 10g Kupfer-(I)-chlorid (100 mmol) in 50 ml konzentrierter Salzsäure derart zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine Stunde bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Es bleiben weiße Kristalle zurück.

Ausbeute: 740mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.8279$ ppm (s, 1H, H1), 7.8075 ppm (s, 1H, H8), 7.5749 ppm (m, 2H, H3+H6), 7.3537 ppm (t, 1H, H5), 7.3321 ppm (t, 1H, H4)
 $j_{\text{H8-H9}} = 7,63$ Hz, $j_{\text{H7-H8}} = 7,12$ Hz, $j_{\text{H6-H7}} = 8,14$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 156.628$ ppm (C5a), 133.028 ppm (C4a), 127.489 ppm (C7), 123.811 ppm (9b), 123.770 (C2), 122.253 ppm (C9a), 121.383 ppm (C9), 121.153 ppm (C3), 120.484 ppm (C1), 112.851 ppm (C8), 112.538 ppm (C4), 112.477 ppm (C6)

MS:

m/z(%BPI): 37(1), 38(2), 39(2), 40(4), 41(1), 42(1), 43(9), 44(6), 45(2), 49(1), 50(4), 51(2), 53(1), 55(4), 56(2), 60(1), 61(4), 62(4), 63(6), 67(2), 68(12), 69(5), 70(1), 72(1), 73(7), 74(7), 75(4), 77(1), 83(1), 84(1), 85(3), 86(15), 87(17), 88(5), 89(1), 97(3), 98(4), 99(4), 100(2), 101(1), 105(1), 109(1), 110(3), 111(4), 112(1), 113(1), 118(12), 119(6), 120(2), 121(1), 123(2), 135(1), 137(14), 138(13), 139(2), 147(2), 149(1), 172(1), 173(33), 174(4), 175(11), 176(1), 200(1), 201(3), 202(2), 203(1), 207(2), 209(1), 236(100), 237(13), 238(51), 239(7), 240(9), 241(1)

2-Hydroxydibenzofuran (65)

10 g 2-Aminodibenzofuran (**133**) (55 mmol) werden in 100 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure gelöst. Zu dieser Lösung werden 6g Natriumnitrit (87 mmol) in 10 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 5°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung im Wasserbad auf 100°C erhitzt und dann solange gerührt bis keine Stickstoffgasentwicklung mehr zu beobachten ist. Das Produkt wird mittels Wasserdampfdestillation aus der Reaktionslösung entfernt. Das Destillat wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Es werden braune Kristalle isoliert.

Ausbeute: 4,62g (47%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.8766$ ppm (d, 1H, H6), 7.5328 ppm (d, 1H, H9), 7.4413 ppm (dt, 1H, H8), 7.4203 ppm (d, 1H, H4), 7.3707 ppm (d, 1H, H1), 7.3103 ppm (dt, 1H, H7), 6.9519 ppm (dd, 1H, H3), 4.7884 ppm (s (breit), 1H, OH)
 $j_{\text{H6-H7}} = 7.63$ Hz, $j_{\text{H8-H9}} = 8.14$ Hz, $j_{\text{H7-H8}} = 7.63$ Hz, $j_{\text{H1-H3}} = 2.54$ Hz, $j_{\text{H3-H4}} = 6.12$ Hz

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 152.051 ppm, 142.971 ppm, 142.0061 ppm, 136.574 ppm, 124.358 ppm, 123.933 ppm, 117.019 ppm, 116.864 ppm, 116.756 ppm, 116.715 ppm, 110.284 ppm, 104.435 ppm

MS^[88]:

m/z(%BPI): 37(4), 38(4), 39(9), 40(2), 41(1), 42(1), 43(1), 44(1), 49(1), 50(10), 51(26), 52(4), 53(7), 54(3), 55(4), 56(1), 61(4), 62(9), 63(21), 64(12), 65(1), 66(1), 67(1), 69(1), 73(1), 74(15), 75(15), 76(6), 77(14), 78(5), 79(1), 82(1), 85(1), 86(3), 87(5), 88(2), 89(2), 90(1), 92(17), 93(1), 98(3), 99(2), 100(2), 101(8), 102(16), 103(2), 110(1), 111(1), 113(1), 125(1), 126(10), 127(17), 128(30), 129(4), 130(1), 137(1), 139(1), 155(11), 156(6), 157(1), 183(4), 184(100, M^+), 185(13), 186(2)

3-Hydroxydibenzofuran (66)

5 g 3-Aminodibenzofuran (**31**) (27 mmol) werden in 100 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure suspendiert. Die Reaktionslösung wird auf 0°C gekühlt und es werden langsam, so daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 5°C steigt, 1,88 g Natriumnitrit (27 mmol) in 5 ml Wasser zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung auf dem Wasserbad solange auf 100 °C erhitzt, bis keine Stickstoffgasentwicklung mehr zu beobachten ist.

Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Danach wird die organische Phase mit Petrolether/Ethylacetat 5:1 mit ganz wenig Dichlormethan aufgenommen und über Kieselgel chromatographisch aus dem Produktgemisch isoliert. Es werden braune Kristalle isoliert.

Ausbeute: 2,57g (51%)

Fp.: 135°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.844 ppm (dd, 1H, H8), 7.773 ppm (d, 1H, H1), 7.513 ppm (d, 1H, H2), 7.373 ppm (dt, 1H, H6), 7.303 ppm (dt, 1H, H7), 7.044 ppm (d, 1H, H4), 6.851 ppm (dd, 1H, H5), 5.174 ppm (s, breit, 1H, -OH)

$j_{\text{H7-H8}} = 6,61$ Hz, $j_{\text{H6-H8}} = 1,02$ Hz, $j_{\text{H1-H8}} = 8,64$ Hz, $j_{\text{H1-H2}} = 8,14$ Hz, $j_{\text{H5-H6}} = 6,1$ Hz, $j_{\text{H5-H7}} = 2,54$ Hz, $j_{\text{H4-H5}} = 2,03$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 157.41 ppm (C4a), 156.37 ppm (C3), 155.65 ppm (C9a), 125.85 ppm (C1), 124.31 ppm (C7), 122.77 ppm (C9), 121.16 ppm (C9b), 119.79 ppm (C8), 117.74 ppm (C6), 111.40 ppm (C5a), 111.30 ppm (C2), 98.80 ppm (C4)

MS:

m/z(%BPI): 35(2), 36(3), 37(11), 38(5), 39(1), 47(5), 48(2), 49(9), 50(14), 51(2), 54(7), 55(8), 56(2), 59(1), 60(4), 61(6), 62(4), 63(2), 71(2), 72(19), 73(27), 74(52), 75(26), 76(2), 82(1), 83(1), 84(16), 85(7), 86(5), 87(2), 90(11), 91(11), 92(4), 94(1), 95(1), 96(1), 97(2), 98(1), 99(1), 107(2), 108(5), 109(33), 110(7), 111(11), 112(2), 118(1), 119(1), 120(2), 121(1), 122(1), 131(1), 133(1), 143(1), 144(4), 145(33), 146(4), 147(21), 148(2), 149(3), 180(100), 181(8), 182(93), 183(6), 184(29), 185(2), 186(3)

4-Hydroxydibenzofuran (67)

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 1,5 g Magnesiumspäne (62 mmol) eingewogen und 30 mL trockner Diethylether zugegeben. Dazu werden langsam unter Schutzgas 7 ml (65 mmol) n-Butylbromid in 10 ml trockenem Diethylether zugegeben. Nach der Zugabe von wenigen Tropfen n-Butylbromid trübt die Lösung ein und erwärmt sich. Danach wird der Rest des Bromids langsam unter gelindem Sieden zugegeben und dann eine halbe Stunde bei leichtem Rückfluß gerührt. Der Ether wird abgekühlt und die etherische Lösung wird von der restlichen Magnesiumspäne abpipettiert.

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler werden 5g Dibenzofuran (**9**) (30 mmol) eingewogen, in 60 ml trockenem Diethylether gelöst und unter Schutzgas gesetzt. In den Tropftrichter werden 18 ml n-Butyllithium-Lösung (15 % in Hexan) eingefüllt. Die n-Butyllithium-Lösung wird dann langsam zugetropft und dann vier Stunden unter Rückfluß gerührt. Die anfänglich braune Lösung färbt sich hierbei dunkelbraun bis schwarz. Daraufhin wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und in einen Tropftrichter überführt.

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Claisenaufsatz, Rückflußkühler, Gaseinleitungsrohr und zwei Tropftrichtern werden 60 ml trockener Diethylether eingefüllt und unter Kühlung auf -78°C mit Sauerstoff gesättigt. Zu dieser Lösung werden gleichzeitig die Lithiumdibenzofuran-Lösung und die n-Butylmagnesiumbromid-Lösung langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird langsam unter Einleitung von weiterem Sauerstoff auf Raumtemperatur erwärmt und weitere vier Stunden gerührt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und langsam mit 6M Salzsäure angesäuert, bis beide Phasen klar sind. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und zweimal mit 1M Salzsäure gewaschen und dann zweimal mit 1 M Natronlauge extrahiert. Die alkalische Phase wird mit 6 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingeengt. Zurück bleiben braune Nadeln. Die braunen Nadeln werden dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether : Ethylacetat 3:1 gereinigt.

Ausbeute : 2,32g (42%)

Fp.: 100°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.9438 ppm (d, 1H, H3), 7.5859 ppm (d, 1H, H1), 7.5230 ppm (dd, 1H, H5), 7.4677 ppm (dt, 1H, H7), 7.3571 ppm (dt, 1H, H6), 7.2262ppm (t, 1H, H2), 7.0228ppm (dd, 1H, H8), 1.5887ppm (breit, 1H, OH)

$j_{\text{H1-H8}} = 8,14 \text{ Hz}$, $j_{\text{H2-H3}} = 7,63 \text{ Hz}$, $j_{\text{H6-H7}} = 7,63 \text{ Hz}$, $j_{\text{H5-H7}} = 1,02 \text{ Hz}$

$^{13}\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 156.95 ppm, 145.42 ppm, 143.75 ppm, 128.12 ppm, 126.74 ppm, 125.23 ppm, 124.69 ppm, 123.78 ppm, 121.83 ppm, 114.72 ppm, 112.56 ppm, 112.46 ppm

MS:

m/z(% BPI): 38(3), 40(3), 42(2), 43(4), 44(1), 45(1), 50(7), 51(11), 52(1), 53(2), 55(1), 61(2), 62(6), 63(10), 64(4), 74(8), 75(9), 76(4), 77(7), 78(2), 86(1), 87(4), 88(1), 89(1), 92(6), 98(1), 99(1), 100(1), 101(5), 102(11), 126(9), 127(16), 128(22), 129(3), 139(1), 155(9), 156(1), 183(1), 184(100), 185(14), 186(1)

3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-2,2'-dihydroxybiphenyl (142)

50 g 2,4-Di-*tert*-butylphenol (**140**) (0.242 mol) und 14,20 g Chloranil (**141**) (0.058 mol) werden auf 210°C erhitzt und 15 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 50 ml Methanol zugesetzt und weitere zwei Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 18,54g (38%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.39 ppm (d, 2H, H₄,H_{4'}), 7.11 ppm (d, 2H, H₆,H_{6'}), 1.45 ppm (s, 18H, Me-H, *t*-Bu-C₅,C_{5'}), 1.32 ppm (s, 18H, Me-H, *t*-Bu-C₃,C_{3'})

MS:

m/z(%BPI): 39(1), 40(3), 41(22), 42(1), 43(4), 44(3), 55(4), 57(100), 58(5), 67(1), 69(2), 77(2), 79(2), 81(1), 83(1), 91(3), 97(1), 105(2), 107(2), 115(2), 117(1), 119(2), 128(1), 129(2), 131(1), 132(1), 133(2), 141(1), 145(1), 146(2), 147(2), 153(1), 154(1), 155(1), 160(1), 161(1), 162(2), 165(1), 168(2), 169(1), 176(5), 177(1), 179(1), 181(1), 182(3), 183(1), 190(18), 191(4), 199(1), 207(2), 209(1), 227(10), 228(2), 241(4), 267(2), 281(1), 283(17), 284(3), 297(2), 298(2), 323(2), 339(35), 340(9), 341(1), 354(9), 355(2), 395(29), 396(9), 397(1), 410(24), 411(7), 412(1)

1-Brom-2-methoxy-4,6,8-tri-*tert*-butyldibenzofuran (143)

10 g 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-2,2'-dihydroxybiphenyl (**142**) (24,4 mmol) werden in 250 ml Methanol suspendiert und solange auf Siedetemperatur erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 13.50 g Brom (84,5 mmol) in 5 ml Methanol langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und dann aus Methanol umkristallisiert. Es bleiben weiße Kristalle zurück.

Ausbeute: 7,67g (71%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.53 ppm (d, 1H, H₆), 7.49 ppm (d,1H, H₈), 7.00 ppm (s, 1H, H₃), 3.98 ppm (s, 3H, OCH₃), 1.59 ppm (s, 9H, Me-H, *t*-Bu-C₅), 1.58 ppm (s, 9H, Me-H, *t*-Bu-C₇), 1.44 ppm (s, 9H, Me-H, *t*-Bu-C₄)

MS:

m/z(%BPI): 39(3), 40(6), 41(38), 42(2), 43(2), 44(4), 53(1), 55(4), 57(100), 58(5), 65(1), 67(1), 69(1), 73(1), 76(1), 77(1), 78(1), 79(1), 81(1), 82(1), 83(1), 88(1), 89(2), 90(1), 91(1), 94(2), 95(2), 96(1), 97(1), 101(2), 102(1), 103(2), 104(1), 105(1), 106(1), 107(1), 109(2), 110(2), 111(1), 114(1), 115(3), 116(2), 117(3), 118(1), 119(1), 122(1), 123(1), 124(2), 125(1), 127(1), 128(2), 129(1), 130(1), 131(1), 132(2), 133(1), 136(1), 137(1), 138(1), 139(2), 141(1), 142(1), 143(1), 144(1), 145(1), 146(1), 150(1), 151(1), 152(3), 153(2), 154(2), 157(2), 158(2), 159(1), 160(1), 163(1), 164(2), 165(5), 166(1), 167(1), 168(1), 171(2), 172(2), 173(1), 176(1), 177(1), 178(3), 179(9), 180(8), 181(2), 185(1), 186(1), 189(3), 190(2), 191(2), 192(1), 193(5), 194(5), 195(2), 200(1), 202(2), 203(2), 204(1), 205(2), 206(1), 207(9), 208(9), 209(2), 214(1), 215(2), 216(1), 217(1), 218(1), 219(2),

220(1), 221(2), 222(1), 223(1), 231(1), 232(1), 233(1), 234(1), 235(2), 236(1), 237(1), 238(1), 245(1), 247(1), 248(1), 249(1), 250(1), 251(1), 259(1), 261(1), 262(1), 263(1), 264(1), 265(1), 275(1), 277(1), 278(1), 279(2), 289(1), 291(1), 293(1), 294(1), 303(1), 304(1), 305(1), 307(1), 308(1), 309(1), 315(1), 317(1), 319(1), 320(3), 321(1), 329(1), 330(1), 331(1), 335(2), 343(1), 344(1), 345(1), 349(1), 357(1), 358(1), 359(1), 360(1), 371(1), 373(1), 375(1), 387(1), 389(1), 401(1), 403(1), 429(35), 430(9), 431(34), 432(9), 433(2), 444(17), 445(5), 446(18), 447(4), 448(1)

4,6,8-Tri-*tert*-butyl-1,2-dimethoxydibenzofuran (144)

Zu 25 ml absolutem Methanol werden unter Schutzgas 1,26 g Natrium (54,8 mmol) portionsweise gegeben. Dazu werden nacheinander 7 g 1-Brom-2-methoxy-4,6,8-tri-*tert*-butyldibenzofuran (**143**) (17,6 mmol), 2,05 g Kupfer(I)iodid (10,7 mmol) und 25 ml Dimethylformamid gegeben. Die Lösung wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Daraufhin wird die Lösung auf 300 ml Wasser gegossen. Der ausgefallene Rückstand wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Die erhaltene ölige Flüssigkeit wird aus Methanol umkristallisiert. Es bleiben weiße Kristalle zurück.

Ausbeute: 5,69g (81%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.03 ppm (d, 1H, H6), 7.42 ppm (d, 1H, H8), 6.98 ppm (s, 1H, H3), 4.06 ppm (s, 3H, OCH₃, MeO-C2), 3.95 ppm (s, 3H, OCH₃, MeO-C1), 1.59 ppm (s, 9H, Me-H, *t*-Bu-C7), 1.55 ppm (s, 9H, Me-H, *t*-Bu-C5), 1.43 ppm (s, 9H, Me-H, *t*-Bu-C4)

MS:

m/z(%BPI): 39(4), 41(47), 42(3), 43(9), 44(2), 45(1), 53(2), 55(8), 57(100), 58(4), 59(1), 67(2), 69(2), 73(4), 77(1), 79(1), 83(1), 91(1), 115(2), 117(1), 127(1), 128(1), 129(1), 133(1), 140(1), 141(1), 147(2), 152(2), 153(2), 154(1), 155(5), 165(3), 166(1), 167(1), 169(7), 178(2), 179(2), 181(1), 183(10), 184(1), 189(1), 190(1), 191(3), 192(1), 193(1), 195(1), 197(1), 203(1), 205(1), 207(3), 208(1), 209(2), 219(1), 221(2), 223(2), 225(1), 235(2), 236(1), 237(2), 238(1), 239(1), 249(2), 251(2), 252(2), 253(2), 254(2), 263(2), 265(2), 267(2), 268(1), 269(1), 277(1), 278(1), 279(2), 280(1), 281(3), 282(1), 283(1), 293(1), 295(4), 297(1), 307(1), 309(6), 310(3), 323(2), 324(1), 325(2), 335(2), 351(3), 353(2), 365(1), 381(85), 382(23), 383(3), 396(47), 397(13), 398(2)

1,2-Dihydroxydibenzofuran (73)

5 g 4,6,8-Tri-*tert*-butyl-1,2-dimethoxydibenzofuran (**144**) (12,6 mmol) werden in 150 ml absolutem Toluol unter Schutzgas gelöst und mit 6,8 g gepulvertem Aluminiumchlorid (50,4 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden rühren unter Rückfluß wird die heiße Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die etherische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert. Es bleiben weißgraue Kristalle zurück.

Ausbeute: 1,3g (52%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 8.12 ppm (dd, 1H, H8), 7.51 ppm (d, 1H, H3), 7.43ppm (dt, 1H, H6), 7.34 ppm (dt, 1H, H7), 6.97 ppm (q, 2H, H4, H5), 5.88 ppm (s, breit, 1H, OH, HO-C2), 4.65 ppm (s, breit, 1H, OH, HO-C1)

$j_{\text{H3-H4}} = 8,14$ Hz, $j_{\text{H6-H8}} = 1,02$ Hz

MS:

m/z(%BPI): 37(2), 38(6), 39(14), 40(1), 41(2), 42(3), 43(5), 44(1), 45(2), 49(2), 50(8), 51(7), 52(2), 53(7), 54(4), 55(5), 56(1), 57(7), 58(6), 59(2), 60(1), 61(4), 62(12), 63(22), 64(3), 65(4), 66(2), 67(1), 68(1), 71(1), 72(4), 73(2), 74(10), 75(10), 76(7), 77(6), 78(1), 79(1), 82(1), 85(3), 86(9), 87(14), 88(8), 89(16), 90(4), 91(1), 98(4), 99(4), 100(8), 101(3), 102(2), 103(1), 105(1), 110(1), 111(1), 113(5), 114(6), 115(47), 116(17), 117(2), 118(8), 119(1), 121(1), 125(2), 126(22), 127(4), 128(2), 129(1), 131(11), 132(1), 141(1), 142(2), 143(4), 144(29), 145(5), 146(1), 153(1), 154(3), 155(2), 170(2), 171(25), 172(13), 173(2), 182(1), 184(1), 199(6), 200(100), 201(13), 202(145), 226(4), 227(1), 241(2), 242(1), 256(7), 257(2), 258(2)

1-(3,5-Dichlorphenoxy)-2-nitrobenzol (146)

10 g 3,5-Dichlorphenol (**91**) (61 mmol) werden mit 3.5 g Kaliumhydroxid auf 140°C erhitzt, bis das Alkali-Salz vollständig gelöst ist. Es wird auf 100°C gekühlt aktiviertes Kupferpulver zugegeben. Dazu werden dann 3 g 2-Nitrochlorbenzol (**145**) (20 mmol) zugeben. Die Lösung wird unter Rückfluß auf 160°C erhitzt. Es setzt die Reaktion unter Kaliumchloridausfall ein. Nach 10 Minuten werden noch mal 3 g 2-Nitrochlorbenzol (**145**) (20 mmol) zugegeben. Nach nochmaliger heftiger Reaktion wird 1h bei 150°C gerührt. Die schwarze Schmelze wird in 1l Eiswasser mit 20 g Natriumhydroxid unter starkem Rühren gegeben und anschließend filtriert. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Es werden braune Kristalle erhalten.

Ausbeute: 5.6g (50%)

Das Produkt wurde nicht charakterisiert und sofort weiter eingesetzt.

2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzolaminhydrochlorid (147)

5 g 1-(3,5-Dichlorphenoxy)-2-nitrobenzol (**146**) (17 mmol) werden in 80 ml absolutem Ethanol und 5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Dazu wird Palladium-Katalysator (5% auf Aktivkohle) gegeben und es wird für eine Stunde unter Rühren und unter Schutzgas Wasserstoff eingeleitet. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 4g (79%)

Das Produkt wurde nicht charakterisiert und sofort weiter eingesetzt.

2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzodiazoniumtetraflouorborat (148)

4 g 2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzolamindhydrochlorid (**147**) (14 mmol) werden in 20 ml warmen Wasser gelöst und unter Eiskühlung werden 7 ml konzentrierter Salzsäure zugeben. Es wird bei 0-5°C durch Zugabe von 2 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser langsam diazotiert. Es wird eine halbe Stunde in der Kälte gerührt und anschließend filtriert. Zur Lösung werden dann langsam in der Kälte 4 g Natriumtetraflouorborat (37 mmol) in 20 ml Wasser zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3.5g (74%)

Das Produkt wurde nicht charakterisiert und sofort weiter eingesetzt.

Synthese von Vergleichssubstanzen zur Identifizierung von Metaboliten

2-Hydroxydiphenylether (158)^[136]

2g Dibenzo-1,4-dioxin (**8**) (11mmol) werden in 70 ml absolutem Diethylether bei Raumtemperatur gelöst. Hierzu werden langsam 0.8g fein geschnittenes Natrium (0.3 mol) zugegeben. Das Gemisch wird auf -90°C abgekühlt (Ethanolbad, flüssige Luft) und unter Rühren mit 70 ml flüssigem Ammoniak langsam versetzt. Das Gemisch läßt sich nach kurzer Zeit nicht mehr rühren. Nun läßt man langsam auf -70°C erwärmen (wieder rührbar). Das Natrium löst sich in der Reaktionslösung. (grau-grüne Verfärbung). Nach 15-20 Minuten bei gleichbleibender Temperatur ist die Reaktion beendet. Nach 30 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 20 ml Ethanol abgebrochen. Nun läßt man unter schwachem Rühren das überschüssige Ammoniak über Nacht abdunsten. Der verbleibende Rückstand wird mehrmals mit Diethylether extrahiert (ca. 300 ml). Den Ether mit 1n HCl und mehrmals mit Wasser waschen, über Magnesiumsulfat trocknen und den Ether abdestillieren. Der Rückstand (10 g gelbes Öl) wird über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 5/1. Es bleiben weiße Kristalle zurück.
Ausbeute: 1,7g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[136, 137]: $\delta = 7.3396$ ppm (m, 2H), 7.121 ppm (tt, 1H), 7.0294 ppm (m, 4H), 6.8547 ppm (m, 2H), 5.5549 ppm (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 156.790$ ppm, 147.536 ppm, 143.502 ppm, 129.894 ppm, 142.786 ppm, 123.628 ppm, 120.639 ppm, 118.886 ppm, 118.021 ppm, 116.185 ppm

MS

m/z(%BPI): 37(4), 38(15), 39(38), 40(2), 49(2), 50(39), 51(100), 52(37), 53(27), 54(3), 55(6), 61(3), 62(12), 63(29), 64(13), 65(27), 66(8), 74(9), 75(6), 76(7), 77(57), 78(21), 79(5), 80(22), 81(46), 82(2), 92(2), 94(1), 102(1), 103(1), 105(2), 109(18), 110(2), 115(6), 127(5), 128(16), 129(18), 130(3), 131(9), 139(3), 141(2), 157(12), 158(5), 169(3), 185(2), 186(51), 187(5)

5-Methylen-2(5H)-furanon (160)

Eine Lösung von 4 g 5-Hydroxymethyl-2(5H)-furanon (**161**) (35 mmol) in 100 ml 1 molarer wäßriger Natriumacetat-Lösung wird wasserdampfdestilliert. Die erhaltene destillierte Lösung wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und mittels Kieselgelsäulenchromatographie mit Dichlormethan als Eluenten gereinigt. Der nach Abziehen des Eluenten erhaltene Feststoff (leicht gelbliche Kristalle) wird ausgewogen und wegen seiner

Eigenschaft zur Di- und Polymerisierung in Pentan aufgenommen und als Lösung von 1 mg / 1ml Pentan gelagert.

Ausbeute: 1,02g (30%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3015$ ppm (d, 1H, H4), 6.1394 ppm (dd, 1H, H3), 5.1403 ppm (dd, 1H, Methylen-H, trans), 4,.8112 ppm (d, 1H,Methylen-H, cis)

MS:

m/z(%BPI): 36(3), 37(21), 38(22), 39(68), 40(65), 41(1), 42(100), 43(4), 44(2), 45(1), 49(16), 50(36), 51(20), 52(4), 53(17), 54(64, M+ $-\text{CH}_2\text{CO}$), 55(4), 68(78, M $^+$ $-\text{CO}$), 69(5), 96(75), 97(6), 98(1)

2-Chlor-4-hydroxyacetophenon (176)

10 g 3-Chlorphenol (**169**) (78 mmol) und 11g Aluminiumtrichlorid (82 mmol) werden vorgelegt und dazu bei 0°C langsam 6 ml Acetylchlorid (82 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h auf 80 °C erhitzt und gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird langsam mit Eiswasser hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit verdünnter Natronlauge extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und wiederum mit Diethylether extrahiert. Der Ether wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute : 5,19g (39%)

Fp.: 106°C

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.6466$ ppm (d, 1H, H6), 6.9386 ppm (d, 1H, H3), 6.8044 ppm (dd, 1H, H5), 2.6580 ppm (s, 3H, Me-H)
 $j_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 8,65$ Hz, $j_{\text{H}_3, \text{H}_5} = 2,55$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 199.146$ ppm (CO), 159.177 ppm (C4), 134.144 ppm (C2), 132.478 ppm (C6), 130.613 ppm (C1), 117.877 ppm (C3), 114. 217 ppm (C5), 30.674 ppm (Me-C)

MS:

m/z(%BPI): 37(1), 38(2), 39(3), 42(1), 43(13), 49(1), 50(3), 51(4), 52(1), 53(4), 55(1), 60(1), 61(3), 62(6), 63(17), 64(3), 65(2), 66(1), 71(1), 72(1), 93(10), 74(3), 75(4), 77(7), 78(1), 84(1), 85(1), 87(1), 89(1), 91(1), 92(2), 93(1), 97(1), 99(20), 100(2), 101(6), 102(1), 105(1), 107(1), 120(1), 126(2), 127(15), 128(3), 129(5), 130(1), 141(1), 155(100), 156(9), 157(35), 158(3), 170(22), 171(2), 172(7),173(1)

3,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon (171)

3 g 2,4-Dichlorphenol (**172**) (18 mmol) werden vorgelegt, 1,5 ml Acetylchlorid (19 mmol) zugegeben, die Mischung auf 120 °C erhitzt und wieder auf Raumtemperatur gekühlt. Daraufhin werden 3 Spatelspitzen trockenes Aluminiumtrichlorid zugegeben

und langsam auf 180 °C erhitzt, bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wird mit 100 ml Salzsäure/Wasser 1:4 vorsichtig hydrolysiert und über Nacht gerührt. Es werden 150 ml Dichlormethan zugegeben und gerührt bis der Feststoff vollständig gelöst ist. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 4n Natronlauge extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und zur Trockne eingengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden weiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 2,74g (73%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)^[149]: δ = 12.7228 ppm (s, 1H, OH), 7.64145 ppm (d, 1H, H6), 7.57215 ppm (d, 1H, H4), 2.6592 ppm (s, 3H, CH)

$j_{\text{H4-H6}}$ = 2,54 Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 203.475 ppm (Carbonyl-C), 156.866 ppm (C2-OH), 135.945 ppm (C4), 128.474 ppm (C1-COCH₃), 124.025 ppm (C5-Cl), 123.359 ppm (C6), 120.641 ppm (C3-Cl), 26,863 ppm (CH₃)

MS:

m/z(%BPI): 35(1), 36(2), 37(7), 38(7), 39(5), 41(2), 43(85), 44(5), 45(2), 47(3), 48(3), 49(11), 50(15), 51(17), 52(4), 53(21), 54(2), 55(5), 56(2), 60(7), 61(34), 62(49), 63(46), 64(4), 65(2), 66(8), 67(4), 69(2), 70(2), 71(4), 72(9), 73(26), 74(17), 75(23), 76(4), 77(16), 78(2), 79(1), 80(1), 81(1), 83(4), 84(5), 86(4), 87(7), 88(1), 89(3), 90(2), 91(3), 95(4), 96(6), 97(28), 98(6), 99(11), 100(2), 101(1), 102(1), 107(3), 108(1), 109(3), 110(1), 111(5), 112(2), 113(2), 123(7), 124(1), 125(10), 126(5), 127(2), 128(2), 132(3), 133(56), 134(5), 135(27), 136(2), 137(6), 141(1), 153(1), 155(1), 157(1), 159(1), 160(3), 161(10), 162(6), 163(4), 164(2), 165(1), 175(1), 177(1), 186(5), 187(1), 188(7), 189(100), 190(18), 191(90), 192(13), 193(29), 194(2), 204(77), 205(10), 206(67), 207(6), 208(13), 209(1)

4-Chlor-2-hydroxyacetophenon (168)

10 g 3-Chlorphenol (**169**) (78 mmol) und 11 g Aluminiumtrichlorid (82 mmol) werden vorgelegt und dazu bei 0°C langsam 6 ml Acetylchlorid (82 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h auf 80 °C erhitzt und gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird langsam mit Eiswasser hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit verdünnter Natronlauge extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und wiederum mit Diethylether extrahiert. Der Ether wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Es wird ein gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute : 6,1g (46%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 12.3665 ppm (s,1H, -OH), 7.6080 ppm (d, 1H, H6), 6.91335 ppm (d, 1H, H3), 6.826 ppm (dd, 1H, H5), 2.5787 ppm (s, 3H, Me-H)

$j_{\text{H5,H6}}$ = 8,64 Hz, $j_{\text{H3,H5}}$ = 2,04 Hz

^{13}C -NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 203.748$ ppm (CO), 162.966 ppm (C1), 142.0309 ppm (C2), 131.679 ppm (C3), 122.2033 ppm (C4), 119.554 ppm (C6), 118.2455 ppm (C5), 26.5414 ppm (Me-C)

MS:

m/z(%BPI): 36(1), 37(9), 38(17), 39(25), 40(2), 41(1), 42(7), 43(79), 44(4), 45(2), 46(2), 47(1), 49(7), 50(14), 51(20), 52(4), 53(30), 54(1), 55(2), 60(4), 61(12), 62(24), 63(60), 64(14), 65(10), 66(4), 67(2), 69(1), 71(7), 72(4), 73(38), 74(10), 75(19), 76(2), 77(25), 78(7), 79(4), 84(1), 85(3), 86(3), 87(4), 88(1), 89(10), 90(2), 91(4), 92(3), 93(1), 97(2), 98(4), 99(69), 100(6), 101(21), 102(1), 105(1), 110(1), 111(1), 113(1), 120(2), 124(1), 126(4), 127(37), 128(5), 129(12), 130(1), 141(1), 155(100), 156(15), 157(68), 158(5), 170(81), 171(8), 172(31), 173(3)

4,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon(174)

3 g 3,4-Dichlorphenol (**175**) (18 mmol) und 1,5 g Acetylchlorid (19 mmol) werden kurz auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 3 Spatelspitzen trockenes Aluminiumtrichlorid zugegeben und langsam auf 180°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird 30 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser/HCl 4:1 vorsichtig hydrolysiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird etwas Dichlormethan zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 4n Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird angesäuert und wiederum mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wird über Kieselgel säulenchromatographisch mit dem Solvent Petrolether/Ethylacetat 5:1 gereinigt. Es wird ein leicht gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,5g (40%)

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 12.1671$ ppm (s, 1H, OH), 7.7944 ppm (s, 1H, H6), 7.1232 ppm (s, 1H, H3), 2.6209 ppm (s, 3H, CH_3)

^{13}C -NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 202.984$ ppm (CO), 161.005 ppm (C2), 140.381 ppm (C4), 131.441 ppm (C6), 122.432 ppm (C5), 120.353 ppm (C1), 119.180 ppm (C3), 26.729 ppm (Me)

MS:

m/z(%BPI): 35(1), 36(1), 37(5), 38(3), 39(3), 40(1), 41(1), 42(7), 43(48), 44(2), 45(1), 47(1), 48(1), 49(3), 50(6), 51(6), 52(1), 53(10), 54(1), 55(1), 60(4), 61(13), 62(19), 63(19), 64(2), 65(1), 66(1), 67(1), 69(1), 71(1), 72(6), 73(14), 74(8), 75(9), 76(1), 77(7), 78(1), 79(1), 83(3), 84(3), 85(5), 86(3), 87(4), 88(1), 89(2), 90(2), 91(2), 95(1), 96(3), 97(14), 98(3), 99(7), 100(1), 101(1), 102(1), 105(1), 107(5), 108(1), 109(4), 110(1), 111(4), 112(1), 113(2), 114(1), 123(3), 124(1), 125(2), 126(2), 127(1), 128(1), 132(2), 133(23), 134(3), 135(15), 136(1), 137(2), 154(1), 158(1), 160(2), 161(9), 162(3), 163(6), 164(1), 165(1), 175(1), 186(1), 189(100), 190(8), 191(64), 192(5), 193(11), 194(1), 204(37), 205(3), 206(23), 207(2), 208(4)

5-Chlor-2-hydroxyacetophenon (165)

Zu einer Mischung von 20 g Anisol (**166**) (0.14 mol) und 18.7 g Aluminiumtrichlorid (0.14 mol) werden bei 0°C 11g Acetylchlorid (0.14 mol) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend wird 1 h auf 80°C erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit Eiswasser hydrolysiert. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit verdünnter Natronlauge extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und danach erneut mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Natriumsulfat abfiltriert und zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden weiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 13,5g (57%)

Fp.: 53°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 12.1356 ppm (s, 1H, OH), 7.6860 ppm (d, 1H, H₆), 7.4127 ppm (dd, 1H, H₄), 6.93665 ppm (d, 1H, H₃), 2.6836 ppm (s, 3H, Me-H)
 $j_{H_3, H_4} = 9,16$ Hz, $j_{H_4, H_6} = 2,54$ Hz

¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 203.595 ppm (CO), 160.888 ppm (C₂), 136.330 ppm (C₄), 129.869 ppm (C₆), 123.543 ppm (C₃), 120.254 ppm (C₅), 120.102 ppm (C₁), 26.689 ppm (Me-C)

MS:

m/z(%BPI): 37(3), 38(5), 39(8), 40(1), 41(1), 42(3), 43(39), 44(2), 45(1), 47(1), 49(3), 50(6), 51(9), 52(2), 53(10), 54(1), 55(1), 60(1), 61(5), 62(10), 63(27), 64(5), 65(3), 66(1), 67(1), 71(1), 72(2), 73(16), 74(5), 75(8), 76(1), 77(11), 78(3), 79(2), 84(1), 85(2), 86(1), 87(2), 89(6), 90(1), 91(1), 92(2), 97(1), 98(3), 99(28), 100(3), 101(9), 102(1), 107(1), 111(1), 113(1), 120(1), 124(1), 126(3), 127(27), 128(4), 129(9), 130(1), 141(1), 152(2), 155(100), 156(10), 157(46), 158(3), 170(67), 171(6), 172(22), 173(2)

6-Chlorchromen-4-on (164)

Zu einer Suspension von 2g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C ein Gemisch von 2,34 g 5-Chlor-2-hydroxyacetophenon (**165**) (13 mmol) und 1 ml Ameisensäureethylester (13 mmol) in 50 ml Dimethylformamid langsam so zugetropft, das die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Ethanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden bräunliche Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,83g (78%)

Fp.: 138°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17555$ ppm (d, 1H, H5), 7.8565 ppm (d, 1H, H2), 7.61625 ppm (dd, 1H, H7), 7.4269 ppm (d, 1H, H8), 6.3534 ppm (d, 1H, H3)
 $j_{\text{H2-H3}} = 5,6$ Hz, $j_{\text{H5-H7}} = 2,55$ Hz, $j_{\text{H7-H8}} = 8,65$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 176.376$ ppm (C4), 155.439 ppm (C2), 154.844 ppm (C9), 134.026 ppm (C7), 131.286 ppm (C5), 125.289 ppm (C4a), 125.289 ppm (C6), 119.955 ppm (C8), 112,976 ppm (C3)

MS:

m/z(%BPI): 36(2), 37(13), 38(9), 39(6), 40(3), 41(5), 42(8), 43(8), 44(7), 45(2), 47(1), 48(2), 49(7) 50(15), 51(4), 53(18), 54(2), 58(1), 60(6), 61(24), 62(50), 63(100), 64(7), 65(2), 66(1), 69(12), 70(1), 71(2), 72(7), 73(16), 74(34), 75(30), 76(7), 77(4), 84(5), 85(4), 86(6), 87(6), 89(39), 90(6), 91(3), 97(6), 98(19), 99(3), 100(6), 109(2), 110(4), 111(2), 112(1), 123(4), 124(6), 126(53), 127(4), 128(16), 129(1), 152(61), 153(6), 154

6-Chlor-2-methylchromen-4-on (102)

Zu einer Suspension von 3g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C ein Gemisch von 2 g 5-Chlor-2-hydroxyacetophenon (**165**) (12 mmol) und 1,5 ml Essigsäureäthylester (16 mmol) in 50 ml Dimethylformamid langsam so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 80 ml Ethanol und 20 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden bräunlichweiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,3g (57%)

Fp.: 98°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.1412$ ppm (d, 1H, H5), 7.578425 ppm (dd, 1H, H7), 7.37725 ppm (d, 1H, H8), 6.1779 ppm (s, 1H, H3), 2.3925 ppm (s, 3H, Me-H)
 $j_{\text{H5-H7}} = 2,54$ Hz, $j_{\text{H7-H8}} = 8,64$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 176.972$ ppm (CO), 166.480 ppm (C2), 154.811 ppm (C9), 133.645 ppm (C7), 130.910 ppm (C5), 125.167 ppm (C6), 124.581 ppm (C4a), 119.543 ppm (C8), 110.569 ppm (C3), 20,587 ppm (Me-C)

MS:

m/z(%BPI): 35(1), 36(1), 37(16), 38(31), 39(100), 40(14), 41(4), 42(4), 43(20), 47(1), 49(4), 50(15), 51(22), 52(2), 53(12), 54(1), 55(3), 56(1), 60(2), 61(14), 62(31), 63(90), 64(4), 65(6), 66(4), 67(26), 68(3), 69(7), 71(1), 72(6), 73(14), 74(23), 75(26), 76(5), 77(15), 78(1), 79(2), 83(1), 84(3), 85(3), 86(4), 87(4), 88(1), 89(2), 90(2), 91(2), 96(1), 97(10), 98(25), 99(10), 100(8), 101(9), 102(9), 103(10), 104(1), 109(1), 110(3), 111(2), 112(1), 113(1), 123(1), 126(53), 127(5), 128(20), 129(2), 130(2),

131(6), 138(1), 154(41), 155(7), 156(13), 157(2), 165(15), 166(14), 167(6), 168(4), 194(39), 195(4), 196(12), 197(1)

6,7-Dichlor-2-methylchromen-4-on (173)

1,5 g 4,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon (**174**) (7,4 mmol) und 0,65 g Ethylacetat (7,4 mmol) werden zu 50 ml Dimethylformamid mit 1,6 g Natriumhydrid-Suspension so zugetropft, das die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n HCl angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zur Trockne eingedampft und mit 25 ml Wasser/HCl 4:1 aufgenommen. Es wird ½ Stunde unter Rückfluß gerührt und abgekühlt. Es wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Das Produkt wird über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 5:1 gereinigt. Es werden gelblichweiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,2g (72%)

Fp.: 144°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.2408 ppm (s, 1H, H5), 7.5773 ppm (s, 1H, H8), 6.1701 ppm (s, 1H, H3), 2.3898 ppm (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 176.256 ppm (C4), 166.671 ppm (C2), 154.517 ppm (C9), 137.806 ppm (C7), 129.868 ppm (C6), 126.944 ppm (C5), 123.095 ppm (C4a), 119.922 ppm (C8), 110.730 ppm (C3), 20.572 ppm (Me-C)

MS:

m/z(%BPI): 35(2), 36(1), 37(11), 38(21), 39(71), 40(10), 41(4), 42(3), 43(16), 44(1), 47(1), 48(1), 49(5), 50(10), 51(6), 52(1), 53(12), 54(1), 55(3), 56(1), 57(1), 60(5), 61(27), 62(41), 63(10), 64(1), 65(2), 66(3), 67(22), 68(8), 69(10), 70(1), 71(3), 72(8), 73(14), 74(26), 75(12), 76(3), 77(3), 79(1), 81(1), 82(6), 83(5), 84(6), 85(7), 86(7), 87(8), 88(1), 89(2), 90(4), 91(1), 94(1), 95(1), 96(8), 97(66), 98(9), 99(26), 100(7), 101(15), 102(15), 103(1), 107(3), 108(5), 109(12), 110(3), 111(5), 112(1), 113(1), 117(1), 118(1), 120(1), 121(1), 122(1), 123(2), 124(1), 125(4), 126(1), 127(1), 129(1), 130(1), 131(2), 132(20), 133(7), 134(13), 135(7), 136(9), 137(7), 138(3), 139(2), 144(3), 145(1), 146(2), 147(1), 153(1), 157(1), 158(1), 159(1), 160(57), 161(5), 162(38), 163(3), 164(8), 165(8), 166(1), 167(3), 172(1), 173(1), 174(1), 188(66), 189(11), 190(43), 191(7), 192(7), 193(2), 199(28), 200(39), 201(21), 202(25), 203(5), 204(4), 228(100), 229(11), 230(63), 231(7), 232(11), 233(1)

6,8-Dichlorchromen-4-on (170)

Zu einer Suspension von 2g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C ein Gemisch von 2,74 g 3,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon (**171**) (13 mmol) und 1 ml (13 mmol) Ameisensäureethylester (13 mmol) in 50 ml Dimethylformamid langsam zugetropft, das die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet

und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Ethanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden weiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,7g (60%)

Fp.: 124°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.0837$ ppm (d, 1H, H5), 7.9382 ppm (d, 1H, H2), 7.72655 ppm (d, 1H, H7), 6.39885 ppm (d, 1H, H3)

$j_{\text{H5-H7}} = 2,55$ Hz; $j_{\text{H2-H3}} = 6,1$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 175.614$ ppm (C4), 155.355 ppm (C2), 150.907 ppm (C7), 133.991 ppm (C6), 131.028 ppm (C5), 126.627 ppm (C4a), 124.489 ppm (C8), 124.043 ppm (C8a), 113.215 ppm (C3)

MS

m/z(%BPI): 35(1), 36(2), 37(10), 38(4), 39(1), 41(5), 42(6), 43(5), 44(2), 47(2), 48(5), 49(7), 50(6), 51(1), 53(17), 54(2), 55(1), 57(1), 60(5), 61(27), 62(30), 63(7), 65(1), 66(2), 67(2), 68(1), 69(9), 70(1), 71(3), 72(6), 73(16), 74(28), 75(6), 77(1), 79(2), 80(11), 81(7), 82(2), 83(1), 84(7), 85(5), 86(8), 87(9), 88(2), 90(2), 93(2), 94(10), 95(8), 96(7), 97(49), 98(6), 99(17), 100(1), 107(6), 108(8), 109(16), 110(3), 111(5), 121(1), 122(1), 123(25), 124(3), 125(11), 126(1), 127(1), 131(1), 132(21), 133(2), 134(13), 135(1), 136(2), 143(1), 144(2), 145(1), 146(2), 151(1), 153(8), 155(2), 157(2), 158(2), 159(2), 160(19), 161(2), 162(12), 163(1), 164(2), 173(1), 186(33), 187(3), 188(64), 189(5), 190(29), 191(2), 192(5), 214(100), 215(10), 216(64), 217(6), 218(11), 219(1)

6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on (117)

Zu einer Suspension von 2g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C ein Gemisch von 1,4 g 3,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon (**171**) (8 mmol) und 1 ml Essigsäuresäureethylester (11 mmol) in 50 ml Dimethylformamid langsam zugetropft, das die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Ethanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden gelblichweiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 391mg (25%)

Fp.: 137°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05595$ ppm (d, 1H, H5), 7.69115 ppm (d, 1H, H7), 6.2211 ppm (d, 1H, H3), 2.4585 ppm (d, 1H, -Methyl-H)

$j_{H5-H7} = 2,55 \text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 176.263 \text{ ppm}$ (C4), 166.653 ppm (C2), 150.800 ppm (C9), 133.612 ppm (C7), 130.640 ppm (C6), 125.428 ppm (C8), 123.926 ppm (C5), 110.771 ppm (C3), 20.523 ppm (Methyl-C)

MS:

m/z(%BPI): 36(1), 37(6), 38(9), 39(30), 40(5), 41(5), 42(2), 43(13), 47(1), 48(1), 49(3), 50(6), 51(5), 52(1), 53(8), 54(1), 55(6), 56(2), 57(3), 60(3), 61(15), 62(25), 63(6), 64(1), 65(2), 66(2), 67(26), 68(9), 69(11), 70(1), 71(3), 72(5), 73(10), 74(19), 75(8), 76(1), 77(3), 79(2), 80(1), 81(3), 82(4), 83(4), 84(4), 85(5), 86(4), 87(4), 89(1), 90(2), 91(1), 93(1), 95(3), 96(6), 97(48), 98(6), 99(17), 100(2), 101(5), 102(5), 107(2), 108(2), 109(8), 110(2), 111(4), 114(3), 115(2), 121(1), 123(2), 124(1), 125(4), 126(1), 127(1), 131(1), 132(15), 133(4), 134(11), 135(4), 136(5), 137(3), 138(2), 139(1), 144(1), 146(1), 153(8), 154(1), 155(3), 159(1), 160(20), 161(2), 162(14), 163(1), 164(4), 165(3), 167(1), 188(91), 189(14), 190(58), 191(8), 192(10), 193(2), 199(8), 200(8), 201(6), 202(5), 203(1), 204(1), 214(1), 216(1), 228(100), 229(10), 230(62), 231(6), 232(10), 233(1)

7-Chlorchromen-4-on (167)

Zu einer Suspension von 2g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C ein Gemisch von 2,34 g 4-Chlor-2-hydroxyacetophenon (**168**) (13 mmol) und 1 ml Ameisensäureethylester (13 mmol) in 50 ml Dimethylformamid langsam so zugetropft, das die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Ethanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden bräunlichweiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,9g (81%)

Fp.: 92°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.1460 \text{ ppm}$ (d, 1H, H5), 7.83015 ppm (d, 1H, H2), 7.48375 ppm (d, 1H, H8), 7.37825 ppm (dd, 1H, H6), 6.34165 ppm (d, 1H, H3)

$j_{H5-H6} = 8,65 \text{ Hz}$, $j_{H2-H3} = 6,1 \text{ Hz}$, $j_{H6-H8} = 1,53 \text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 176.701 \text{ ppm}$ (C4), 156.603 ppm (C9), 155.307 ppm (C2), 139.870 ppm (C7), 127.271 ppm (C5), 126.173 ppm (C8), 123.442 ppm (C4a), 118.254 ppm (C6), 113.331 ppm (C3)

MS:

m/z(%BPI): 35(3), 36(2), 37(19), 38(17), 39(9), 40(2), 41(12), 42(19), 43(4), 44(9), 45(2), 47(3), 48(2), 49(12), 50(28), 51(8), 53(36), 54(5), 60(10), 61(33), 62(56), 63(100), 64(6), 65(2), 66(3), 68(1), 69(20), 70(2), 71(2), 72(5), 73(20), 74(42),

75(36), 76(11), 77(5), 84(5), 85(5), 86(8), 87(10), 88(3), 89(39), 90(5), 91(5), 96(1), 97(7), 98(20), 99(4), 100(6), 101(1), 108(1), 109(1), 110(4), 111(2), 112(1), 113(1), 117(2), 119(4), 123(4), 124(6), 125(2), 126(58), 127(4), 128(18), 129(1), 145(2), 152(86), 153(8), 154(46), 155(4), 156(6), 180(50), 181(5), 182(16), 183(2)

7-Chlor-2-methylchromen-4-on (103)

Zu einer Suspension von 3g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C ein Gemisch von 2 g 4-Chlor-2-hydroxyacetophenon (**168**) (12 mmol) und 1,5 ml Essigsäuresäureethylester (16 mmol) in 50 ml Dimethylformamid langsam zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 4n Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 80 ml Ethanol und 20 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Es werden bräunlichweiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1,45g (63%)

Fp.: 84°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.1079 ppm (d, 1H, H5), 7.4355 ppm (d, 1H, H8), 7.3408 ppm (dd, 1H, H6), 6.1637 ppm (s, 1H, H3), 2.3808 ppm (s, 3H, Me-H)

$j_{H5-H6} = 8,65 \text{ Hz}$, $j_{H6-H8} = 1,53 \text{ Hz}$

¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 177.311 ppm (C4), 166.315 ppm (C2), 156.588 ppm (C9), 139.453 ppm (C7), 127.082 ppm (C5), 125.798 ppm (C4a), 122.158 ppm (C6), 117.910 ppm (C8), 110.847 ppm (C3), 20.530 ppm (Me-C)

MS:

m/z(%BPI): 37(5), 38(9), 39(24), 40(3), 41(2), 42(1), 43(10), 49(2), 50(8), 51(22), 53(8), 54(1), 55(2), 56(1), 57(1), 60(1), 61(7), 62(18), 63(52), 64(4), 65(13), 66(3), 67(20), 68(2), 69(4), 71(1), 72(2), 73(7), 74(12), 75(17), 76(3), 77(8), 78(1), 79(1), 83(7), 84(4), 85(3), 86(3), 87(3), 88(1), 89(1), 90(2), 91(6), 92(1), 96(1), 97(4), 98(21), 99(5), 100(7), 101(7), 102(8), 103(7), 104(1), 109(1), 110(3), 111(2), 112(2), 113(1), 119(4), 123(2), 126(67), 127(5), 128(24), 129(2), 130(2), 131(16), 132(2), 136(1), 137(1), 138(1), 139(1), 154(57), 155(8), 156(18), 157(2), 159(1), 165(54), 166(66), 167(23), 168(21), 169(2), 194(100), 195(15), 196(42), 197(5)

Sicherheitshinweise

Die folgende Liste beinhaltet sämtliche Verbindungen und Lösungsmittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind, soweit vorhanden, mit den jeweiligen Gefahrensymbolen, R- und S-Sätzen versehen worden^[154-156].

Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, daß man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden. Dies gilt insbesondere für die synthetisierten Dibenzofurane, Dibenzo-1,4-dioxine und die Chromen-4-one.

Diese Verbindungen sind in der Liste mit leeren Feldern für die Gefahrensymbole, R- und S-Sätze gekennzeichnet.

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
1-(3,5-Dichlorphenoxy)-2-nitrobenzol			
1,2,3-Trichlorbenzol	Xn	22	24/25
1,2-Dihydroxydibenzofuran			
1,3-Dichlordibenzofuran			
1,4-Dihydrodibenzofuran			
1-Brom-2-methoxy-4,6,8-tert-butylidibenzofuran			
1-ChlorDibenzo-1,4-dioxin			
2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzodiazoniumtetraflouorborat			
2-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzolahydrochlorid			
2,3-Diaminodibenzofuran			
2,3-Dichlordibenzofuran			
2,4-Di-tert-butylphenol	Xi	36/37/38	26-37/39
2,4-Dichlorphenol	C, N	21/22-34-51/53	26-36/37/39-45-61
2,4-Dinitroflourbenzol	T	45-46-23/24/25-42/43	45-36/37/39-23
2,7-Diaminodibenzofuran			
2,7-Dichlordibenzofuran			
2,7-Dinitrodibenzofuran			
2-AminoDibenzo-1,4-dioxin			
2-Aminodibenzofuran			
2-Bromdibenzofuran			
2-Chlor-4-hydroxyacetophenon			
2-ChlorDibenzo-1,4-dioxin			
2-Chlordibenzofuran			
2-HydroxyDibenzo-1,4-dioxin			
2-Hydroxydibenzofuran	Xi	36/37/38	26-37/39

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
2-Hydroxydiphenylether	Xi	36/37/38	26-37/39
2-Nitrochlorbenzol	T	23/24/25-33-52/53	28.3-36/37-45
2-NitroDibenzo-1,4-dioxin			
2-Nitrodibenzofuran			
3,3',5,5'-Tetra-tert-butyl-2,2'-dihydroxybiphenyl			
3,4-Dichlorphenol	Xi	36/38	26
3,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon			
3,5-Dichlorphenol	Xi	36/37/38	26-37/39
Aceton	F	11	9-16-23.2-33
3-Acetamido-2-nitrodibenzofuran			
3-Acetamidodibenzofuran			
3-Amino-2-nitrodibenzofuran			
3-Aminodibenzofuran			
3-Chlordibenzofuran			
3-Chlorphenol	Xn	22/21/22	28.1
3-Hydroxydibenzofuran			
3-Nitrodibenzofuran			
4,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon			
4,6,8-Tri-tert-butyl-1,2-dimethoxydibenzofuran			
4-Chlor-2-hydroxyacetophenon			
4-Hydroxydibenzofuran			
5-Chlor-2-hydroxyacetophenon			
5-Hydroxymethyl-2(5H)-furanon	ohne	ohne	ohne
5-Methylen-2(5H)-furanon			
6,7-Dichlor-2-methylchromen-4-on			
6,8-Dichlor-2-methylchromen-4-on			
6,8-Dichlorchromen-4-on			
6-Chlor-2-methylchromen-4-on			
6-Chlorchromen-4-on			
7-Chlor-2-methylchromen-4-on			
7-Chlorchromen-4-on			
80%ige Hydrazin-Lösung	T	45-E23/24/25-34-43	53-26-36/37/39-45
Acetylchlorid	F,C	11-14-34	9-16-26-45
Aktivkohle	ohne	ohne	ohne
Aluminiumtrichlorid	C	34	7/8-28.1-45
Ameisensäureethylester	F	11	9-16-33
Ammoniak	T,N	10-23-34-50	9-16-26-36/37/39-45-61
Anisol	ohne	10	16-24
Brenzcatechin	Xn	21/22-36/38	22-26-37
Bromwasserstoffsäure	C	34-37	7/9-26-36/37/39-45

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Chloranil	Xi, N	36/38-50/53	37-60-61
Dibenzo-1,4-dioxin			
Dibenzofuran	ohne	ohne	ohne
Dichlormethan	Xn	40	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F+	12-19	9-16-29-33
Dimethylformamid	T	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38	26
Eisessig	C	10-35	23.2-26-45
Essigsäureanhydrid	C	10-34	26-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F	11	16-23.2-29-33
Hydrochinon	Xn	20/22	24/25-39
Kaliumcarbonat	Xn	22-36/37/38	22-26
Kaliumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Kupfer-(I)-bromid	C	34	26-36/37/39-45
Kupfer-(I)-chlorid	Xn	22	22
Kupfer-(I)-iodid	ohne	ohne	ohne
Kupferpulver	ohne	ohne	ohne
Magnesium	F	11-15	7/8-43.6
Magnesiumsulfat	ohne	ohne	ohne
Methanol	F, T	11-23/25	7-16-24-45
n-Butylbromid	F, Xi	11-36/37/38	16-26-33
n-Butyllithium-Lösung	F, C	14/15-17-34- 48/20	6.1-26-36/37/39- 45
n-Hexan	F, Xn	11-48/20	9-16-24/25-29-51
n-Pentan	F	11	9-16-29-33
Natrium	F, C	14/15-34	5.3-8-43.7-45
Natriumacetat	ohne	ohne	ohne
Natriumchlorid	ohne	ohne	ohne
Natriumhydrid	F, C	15-34	7/8-26-36/37/39- 43.6-45
Natriumhydrogencarbonat	ohne	ohne	ohne
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Natriumnitrit	T, O	8-25	45
Natriumsulfat	ohne	ohne	ohne
Natriumtetraflouorborat	C, Xn	34-20/21/22	26-28-27- 36/37/39
Nitromethan	Xn	5-10-22	41
Nitroniumtetraflouorborat	C, Xn	34-20/21/22- 42/43	26-28-27- 36/37/39
Palladium-Katalysator	ohne	ohne	ohne
Petrolether	F, Xn	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33- 62
Raney-Nickel-Katalysator	F, Xn	17-40-43	15-36/37
Salpetersäure	C	35	23.2-26-36/37/39- 45
Salzsäure	C	34-37	26-36/37/39-45

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Sauerstoff	O	8	17
Schwefelsäure	C	35	26-30-45
Sulfolan	Xn	22	25
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
Wasserstoff	F+	12	9-16-33

R - Sätze

Hinweis auf besondere Gefahren^[154-156]

- R 1 Im trockenen Zustand explosionsgefährlich
- R 2 Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen explosionsgefährlich
- R 3 Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen besonders explosionsgefährlich
- R 4 Bildet hochempfindliche explosionsgefährliche Metallverbindungen
- R 5 Beim Erwärmen explosionsfähig
- R 6 Mit und ohne Luft explosionsfähig
- R 7 Kann Brand verursachen
- R 8 Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen
- R 9 Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen
- R 10 Entzündlich
- R 11 Leichtentzündlich
- R 12 Hochentzündlich
- R 14 Reagiert heftig mit Wasser
- R 15 Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase
- R 16 explosionsgefährlich in Mischung mit brandfördernden Stoffen
- R 17 Selbstentzündlich an der Luft
- R 18 Bei Gebrauch Bildung explosionsfähiger / leichtentzündlicher Dampf-Luftgemische möglich
- R 19 Kann explosionsgefährliche Peroxide bilden
- R 20 Gesundheitsschädlich beim Einatmen
- R 21 Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut
- R 22 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
- R 23 Giftig Beim Einatmen
- R 24 Giftig bei Berührung mit der Haut
- R 25 Giftig beim Verschlucken
- R 26 Sehr Giftig beim Einatmen
- R 27 Sehr Giftig bei Berührung mit der Haut
- R 28 Sehr Giftig beim Verschlucken
- R 29 Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase
- R 30 Kann bei Gebrauch leicht entzündlich werden
- R 31 Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase
- R 32 Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase
- R 33 Gefahr kumulativer Wirkungen
- R 34 Verursacht Verätzungen
- R 35 Verursacht schwere Verätzungen

- R 36 Reizt die Augen
- R 37 Reizt die Atmungsorgane
- R 38 Reizt die Haut
- R 39 Ernste Gefahr irreversiblen Schadens
- R 40 Irreversibler Schaden möglich
- R 41 Gefahr ernster Augenschäden
- R 42 Sensibilisierung durch Einatmen möglich
- R 43 Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich
- R 44 Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluß
- R 45 Kann Krebs erzeugen
- R 46 Kann vererbare Schäden verursachen
- R 48 Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei länger Exposition
- R 49 Kann Krebs erzeugen beim Einatmen
- R 50 Sehr giftig für Wasserorganismen
- R 51 Giftig für Wasserorganismen
- R 52 Schädlich für Wasserorganismen
- R 53 Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
- R 54 Giftig für Pflanzen
- R 55 Giftig für Tiere
- R 56 Giftig für Bodenorganismen
- R 57 Giftig für Bienen
- R 58 Kann längerfristig schädliche Wirkungen auf die Umwelt haben
- R 59 Gefährlich für die Ozonschicht
- R 60 Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
- R 61 Kann das Kind im Mutterleib schädigen
- R 62 Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
- R 63 Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen
- R 64 Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen
- R 65 Gesundheitsschädlich: Kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen

Kombinationen der R-Sätze

- R 14/15 Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase
- R 15/29 Reagiert mit Wasser unter Bildung giftiger und hochentzündlicher Gase
- R 20/21 Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 20/22 Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken
- R 20/21/22 Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R 21/22 Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
- R 23/24 Giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 23/25 Giftig beim Einatmen und Verschlucken
- R 23/24/25 Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R 24/25 Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
- R 26/27 Sehr giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 26/28 Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken
- R 26/27/28 Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R 27/28 Sehr giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken

- R 36/37 Reizt die Augen und die Atmungsorgane
- R 36/38 Reizt die Augen und die Haut
- R 36/37/38 Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut
- R 37/38 Reizt die Atmungsorgane und die Haut
- R 39/23 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen
- R 39/24 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
- R 39/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens beim Verschlucken
- R 39/23/24 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 39/23/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken
- R 39/24/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 39/23/24/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 39/26 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen
- R 39/27 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
- R 39/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken
- R 39/26/27 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 39/26/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken
- R 39/27/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 39/26/27/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 40/20 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen
- R 40/21 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
- R 40/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Verschlucken
- R 40/20/21 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 40/20/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken
- R 40/21/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 40/20/21/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 42/43 Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich
- R 48/20 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen
- R 48/21 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut
- R 48/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken

- R 48/20/21 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 48/20/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken
- R 48/21/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 48/20/21/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 48/23 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen
- R 48/24 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut
- R 48/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken
- R 48/23/24 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 48/23/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken
- R 48/24/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 48/23/24/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 50/53 Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
- R 51/53 Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
- R 52/53 Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

S - Sätze

Sicherheitsratschläge^[154-156]

- S 1 Unter Verschuß aufbewahren
- S 2 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen
- S 3 Kühl aufbewahren
- S 4 Von Wohnplätzen fernhalten
- S 5 Unter... aufbewahren (geeignete Flüssigkeit vom Hersteller anzugeben)
- S 5.1 Unter Wasser aufbewahren
- S 5.2 Unter Petroleum aufbewahren
- S 5.3 Unter Paraffinöl aufbewahren
- S 6 Unter... aufbewahren (inertes Gas vom Hersteller anzugeben)
- S 6.1 Unter Stickstoff aufbewahren
- S 6.2 Unter Argon aufbewahren

- S 7 Behälter dicht geschlossen halten
- S 8 Behälter trocken halten
- S 9 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren
- S 12 Behälter nicht gasdicht verschließen
- S 13 Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten
- S 14 Von ... fernhalten (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
- S 14.1 Von Reduktionsmitteln, Schwermetallverbindungen, Säuren und Alkalien fernhalten
- S 14.2 Von oxidierenden und sauren Stoffen sowie Schwermetallverbindungen fernhalten
- S 14.3 Von Eisen fernhalten
- S 14.4 Von Wasser und Laugen fernhalten
- S 14.5 Von Säuren fernhalten
- S 14.6 Von Laugen fernhalten
- S 14.7 Von Metallen fernhalten
- S 14.8 Von oxidierenden und sauren Stoffen fernhalten
- S 14.9 Von brennbaren organischen Substanzen fernhalten
- S 14.10 Von Säuren, Reduktionsmitteln und brennbaren Materialien fernhalten
- S 14.11 Von brennbaren Stoffen fernhalten
- S 15 Vor Hitze schützen
- S 16 Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen
- S 17 Von brennbaren Stoffen fernhalten
- S 18 Behälter mit Vorsicht öffnen und handhaben
- S 20 Bei der Arbeit nicht essen und trinken
- S 21 Bei der Arbeit nicht rauchen
- S 22 Staub nicht einatmen
- S 23 Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen
- S 23.1 Gas nicht einatmen
- S 23.2 Dampf nicht einatmen
- S 23.3 Aerosol nicht einatmen
- S 23.4 Rauch nicht einatmen
- S 23.5 Dampf/Aerosol nicht einatmen
- S 24 Berührung mit der Haut vermeiden
- S 25 Berührung mit den Augen vermeiden
- S 26 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren
- S 27 Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen
- S 28 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel ... (Vom Hersteller anzugeben)
- S 28.1 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser
- S 28.2 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und Seife
- S 28.3 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und Seife, möglichst auch mit Polyethylenglycol 400
- S 28.4 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglycol 300 und Ethanol und anschließend mit viel Wasser und Seife
- S 28.5 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglycol 400

- S 28.6 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglycol 400 und anschließend Reinigung mit viel Wasser
- S 28.7 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und saurer Seife
- S 29 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen
- S 30 Niemals Wasser hinzugießen
- S 33 Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen
- S 35 Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden
- S 35.1 Abfälle und Behälter müssen durch Behandeln mit 2%-iger Natronlauge beseitigt werden
- S 36 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen
- S 37 Geeignete Schutzhandschuhe tragen
- S 38 Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen
- S 39 Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 40 Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit ... reinigen
- S 40.1 Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit viel Wasser reinigen (Material vom Hersteller anzugeben)
- S 41 Explosions- und Brandgase nicht einatmen
- S 42 Bei Räuchern/Versprühen geeignetes Atemschutzgerät anlegen und ... (geeignete Bezeichnungen vom Hersteller anzugeben)
- S 43 Zum Löschen ... (vom Hersteller anzugeben) verwenden (wenn Wasser die Gefahr erhöht, anfügen: "Kein Wasser verwenden")
- S 43.1 Zum Löschen Wasser verwenden
- S 43.2 Zum Löschen Wasser oder Pulverlöschmittel verwenden
- S 43.3 Zum Löschen Pulverlöschmittel, kein Wasser verwenden
- S 43.4 Zum Löschen Kohlendioxid, kein Wasser verwenden
- S 43.6 Zum Löschen Sand, kein Wasser verwenden
- S 43.7 Zum Löschen Metallbrandpulver, kein Wasser verwenden
- S 43.8 Zum Löschen Sand, Kohlendioxid oder Pulverlöschmittel, kein Wasser verwenden
- S 45 Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
- S 46 Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen
- S 47 Nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)
- S 48 Feucht halten mit ... (geeignetes Mittel vom Hersteller anzugeben)
- S 49 Nur in Originalbehälter aufbewahren
- S 50 Nicht mischen mit ... (vom Hersteller anzugeben)
- S 50.1 Nicht mischen mit Säuren
- S 50.2 Nicht mischen mit Laugen
- S 50.3 Nicht mischen mit starken Säuren, starken Basen, Buntmetallen und deren Salzen
- S 51 Nur in gut gelüfteten Bereichen verwenden
- S 52 Nicht großflächig für Wohn- und Aufenthaltsräume zu verwenden
- S 53 Exposition vermeiden - vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen
- S 56 Diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen

- S 57 Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden
- S 59 Information zur Wiederverwendung/ Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen
- S 60 Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen
- S 61 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen / Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen
- S 62 Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder das Etikett vorzeigen

Kombinationen der S-Sätze

- S 1/2 Unter Verschuß und für Kinder unzugänglich aufbewahren
- S 3/7 Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren
- S 3/9 Behälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S 3/9/14 An einem kühlen, gut belüfteten Ort entfernt von ... aufbewahren (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
- S 3/9/14.1 An einem kühlen, gut belüfteten Ort, entfernt von Reduktionsmitteln, Schwermetallverbindungen, Säuren und Alkalien aufbewahren
- S 3/9/14.2 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von oxidierenden und sauren Stoffen sowie Schwermetallverbindungen aufbewahren
- S 3/9/14.3 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Eisen aufbewahren
- S 3/9/14.4 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Wasser und Laugen aufbewahren
- S 3/9/14.5 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Säuren aufbewahren
- S 3/9/14.6 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Laugen aufbewahren
- S 3/9/14.7 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Metallen aufbewahren
- S 3/9/14.8 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von oxidierenden und sauren Stoffen aufbewahren
- S 3/9/14/49 Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... aufbewahren (inkompatible Substanzen sind von Hersteller anzugeben)
- S 3/9/49 Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S 3/14 An einem kühlen, von ... entfernten Ort aufbewahren (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
- S 7/8 Behälter trocken und dicht geschlossen halten
- S 7/9 Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S 7/47 Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)
- S 20/21 Bei der Arbeit nicht essen, trinken und Rauchen
- S 24/25 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden
- S 29/56 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen und diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen
- S 36/37 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen
- S 36/37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen

- S 36/39 Bei er Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 47/49 Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur nicht über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)

Literaturen

1. W. Sundermann, H. Stockmann und R. Casten, "Über die Pyrolyse des Pentachlorphenols", Chem. Ber., **90**, (1957), S. 690-692
2. H. R. Buser, "Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins. Separation and identification of isomers by gas chromatography-mass spectrometry", Journal of Chromatography, **114**, (1975), S. 95-108
3. W. Zoller und K. Ballschmiter, "Formation of polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans by heating chlorophenols and chlorophenates at various temperatures", Fresenius Z. Anal. Chem., **323**, (1986), S. 19-23
4. O. Hutzinger, M. Fink und H. Thoma, "PCDD und PCDF: Gefahr für Mensch und Umwelt?", Chemie in unserer Zeit, **20(5)**, (1986), S. 165-170
5. R. Krowke, "Toxizität von polychlorierten Dibenzodioxinen (PCDDs) und polychlorierten Dibenzofuranen (PCDFs)", Vorträge der VDI-Tagung am 22.04.1986 in Essen, (1986), S. 132-173
6. P. Fortnagel, R.-M. Wittich, H. Harms, S. Schmidt, S. Franke, V. Sinnwell, H. Wilkes und W. Francke, "New Bacterial Degradation of the Biaryl Ether Structure", Naturwissenschaften, **76**, (1989), S. 523-524
7. A. P. Gray, V. M. Dipinto und I. J. Solomon, "Synthesis of specific polychlorinated Dibenzofurans", J. Org. Chem., **41(14)**, (1976), S. 2428-2434
8. H. Marquardt und S. G. Schäfer, "Lehrbuch der Toxikologie", (1994), Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: BI-Wissenschaftlicher Verlag. S. 452-455.
9. A. E. Pohlund und G. C. Yang, "Preparation and Characterisation of chlorinated Dibenzo-p-dioxin", J. Agr. Food Chem., **20(6)**, (1972), S. 1093-1099
10. S. Takada und M. Nakamura, "Degradation of polychlorinated Dibenzo-p-dioxin and polychlorinated Dibenzofurans by the White Red Fungus *Phanerochaete sordida* YK-624", Appl. Environ. Microbiol., **62**, (1996), S. 4323-4328
11. A. S. Kende, J. J. Wade, D. Ridge und A. Polund, "Synthesis and Fourier Transform Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of new toxic Polyhalodibenzo-p-dioxins", J. Org. Chem., **39(7)**, (1974), S. 931-937
12. A. J. Schechter, J. J. Ryan, M. Gross, N. C. A. Weerasinghe und J. D. Constable, „Chapter 3. Chlorinated dioxins and dibenzofurans in human tissues from Vietnam, 1983-1984“, in „Chlorinated Dioxins and dibenzofurans in perspective“, C. Rappe, G. Choudhary und L.H. Keith, (1987), Lewis Publisher Inc., Chelsea, Michigan, S. 35-50
13. M. J. Czuczwa und R. A. Hites, "Airborne dioxins and dibenzofurans sources und fates", Environm. Sci. Technol., **20**, (1986), S. 195-200
14. S. E. Swanson, C. Rappe, J. Malmström und K. P. Klingstad, "Emissions of PCDDs and PCDFs from the pulp industry", Chemosphere, **17**, (1988), S. 681-691
15. H.-R. Buser, L.-O. Kjeller, S. E. Swanson und C. Rappe, "Methyl-, polymethyl-, and alkylpolychlorodibenzofurans identified in pulp mill sludge and sediments", Environm. Sci. Technol., **23**, (1989), S. 1130-1137

16. K. Ballschmiter, "Stichwort: Dioxinanalytik", Umweltmagazin, (März), (1991), S. 94-96
17. T. Wiesmüller, B. Schlatterer, B. Wuntke und R. Schneider, "PCDDs/PCDFs, Coplanar PCBs and PCBs in Barn Owl Eggs from different Areas in the State of Brandenburg, Germany", Bull. Environ. Contam. Toxicol., **63**, (1999), S. 15-24
18. M. J. Czuczwa und R. A. Hites, "Environmental fate of combustion-generated polychlorinated dioxins and furans", Environm. Sci. Technol., **18**, (1984), S. 444-450
19. Y. Uno, H. Matsushita, T. Uehiro, A. Yasuhara und M. Morita, "Mutagenicity of 3-Nitrodibenzofuran and 3-Aminodibenzofuran", Toxicology Letters, **55**, (1991), S. 31-37
20. P. Fortnagel und W. Francke, "Bakterielle Spezialisten - Dioxine und Furane als Nahrungsquelle", Spektrum der Wissenschaft, (10), (1993), S. 101-106
21. D. Schenk und P. Fürst, "WHO setzt Werte für die tolerierbare tägliche Aufnahme an Dioxinen neu fest", Nachr. Chem. Tech. Lab., **47(3)**, (1999), S. 313-316
22. K. Ballschmiter, "Chemie und Vorkommen der halogenierten Dioxine und Furane", Nachr. Chem. Tech. Lab., **39(9)**, (1991), S. 988-1000
23. T. A. Gasiewicz, J. R. Olson, L. H. Geiger und R. A. Neal, "Absorption, Distribution and Metabolism of 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin (TCDD) in experimental Animals", Environ. Sci. Res., **26**, (1983), S. 495-525
24. J. Wiesner, "Wie verbreiten sich Dioxine?", Umweltmagazin, (August), (1992), S. 58-59
25. H. Miyata, A. Nakamura und T. Kashimoto, "Separation and detection of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and japanese commercial PCBs (Kanechlors) and their heated preparation", J. Food Hyg. Soc. Jpn., **17**, (1976), S. 227-230
26. J. Nagayama, Y. Masuda und M. Kuratsune, "determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with "Yusho"", Food Cosmet. Toxicol., **15**, (1977), S. 195-198
27. P. H. Chen, K. T. Chang und Y. D. Lu, "Polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the toxic rice-bran oil that caused PCB poisoning in Taichung", Bull. Environm. Contam. Toxicol., **26**, (1981), S. 489-495
28. J. Sambeth, "Der Seveso-Unfall", Nachr. Chem. Tech. Lab., **30(5)**, (1982), S. 367-371
29. Umweltbundesamt, "Was Sie schon immer über Umweltchemikalien wissen wollten", 1990, Stuttgart, Berlin, Köln, Kohlhammer Verlag, S. 152
30. P. Cikryt, "Die Gefährdung des Menschen durch Dioxin und verwundte Verbindungen", Nachr. Chem. Tech. Lab., **39(6)**, (1991), S. 648-656
31. H. Poiger und H. R. Buser, "Structure Elucidation of mammalian TCDD-Metabolites", Environm. Sci. Res., **26**, (1983), S. 483-492
32. M. Viluksela, M. Unkila, R. Pohjanvirta, J. T. Tuomisto, B. U. Stahl, K. K. Rozman und J. Tuomisto, "Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on liver phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) activity, glucose homeostasis and plasma amino acid concentrations in the most TCDD-susceptible and the most TCDD-resistant rat strains", Arch. Toxicol., **73**, (1999), S. 323-336
33. S. Safe, "Risk Assessment of PCDDs and PCDFs based on in vitro and in vivo Bioassays", Chemosphere, **19**, (1989), S. 609-613

34. S. Safe, "Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs)", *crit. Rev. Toxicol.*, **21**, (1990), S. 51-88
35. K. Ballschmiter, "Die Bestimmung der polychlorierten Dibenzodioxine und Dibenzofurane", *Nachr. Chem. Techn. Lab.*, **39**(9), (1991), S. 1003-1007
36. J. R. Olson und V. J. Wroblewski, "Metabolism of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in isolated Hepatocytes from uinea Pigs und Rats", *Chemosphere*, **14**(6/7), (1985), S. 979-982
37. S. Safe, L. Robertson, T. Sawyer, A. Parkinson, S. Bundiera, L. Safe und M. Campell, "PCDDs and related Compounds: Metabolism and Biochemistry", *Environm. Sci. Res.*, **26**, (1983), S. 393-403
38. C. Köhle, H. Gscheidmeier, D. Lauth, S. Topell, H. Zitzer und K. W. Bock, "2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-mediated membrane translocation of c-Src protein kinase in liver WB-F344 cells", *Arch. Toxicol.*, **73**, (1999), S. 152-158
39. J. W. Daly, D. M. Jerina und B. Witkop, "Arene Oxides and the NIH Shift: The Metabolism, Toxicity and Cancerogenicity of aromatic Compounds", *Experientia*, **28**(10), (1972), S. 1129-1149
40. D. M. Jerina und J. W. Daly, "Arene Oxides: A new Aspect of Drug Metabolism", *Science*, **185**, (1974), S. 573-582
41. D. Jerina, J. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg und S. Udenfriend, "Role of the Arene Oxide-Oxepin System in the Metabolism of aromatic Substrates", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **128**, (1968), S. 176-183
42. D. M. Jerina, J. W. Daly und B. Witkop, "The Role of arene oxide-oxepin Systems in the Metabolism of aromatic Substrates. II. Synthesis of 3,4-Toluene-4-²H Oxide and subsequent "NIH Shift" to 4-Hydroxytoluene-3-²H", *JACS*, **90**, (1968), S. 6823-6525
43. D. M. Jerina, J. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg und S. Udenfriend, "The Role of Arene Oxide-Oxepine Systems in the Metabolism of aromatic Substrates. III. Formation of 1,2-Naphthalene oxide from Naphthalene by liver Microsomes", *JACS*, **90**, (1968), S. 6525-6527
44. H. Wilkes, "Untersuchungen zur Aufklärung von Stoffwechselwegen beim mikrobiellen Abbau von Diarylethern", *Institut für organische Chemie*, (1993), Universität Hamburg, Hamburg. S. 105-108.
45. C. Hackmann, "Erzeugung von Blasencarcinomen und Tumoren verschiedener Lokalisation bei Ratten durch Verfütterung von 2-Amino-3-methoxy-diphenylenoxyd und 2-Aminodiphenylenoxyd", *Z. Krebsforsch.*, **61**, (1956), S. 45-54
46. D. B. Clayson, T. A. Lawson und J. A. S. Pringle, "The carcinogenic action of 2-aminodiphenylene oxide and 4-Aminobiphenyl on the bladder and liver of the C57 x IF mouse", *Br. J. Cancer*, **21**, (1967), S. 755-762
47. R. L. Gupta, D. K. Dey und T. R. Juneja, "Mutagenicity of 4-Nitrodiphenylether and its Metabolites", *Toxicology Letters*, **34**, (1986), S. 13-21
48. B. K. Larsson, H. Pyysalo und M. Sauri, "Class separation of mutagenic polycyclic organic material in grilled and smoked foods", *Z. Lebensmittelunters. Forsch.*, **187**, (1988), S. 546-551

49. R. Müller und F. Lingens, "Mikrobieller Abbau halogenierter Kohlenwasserstoffe: Ein Beitrag zur Lösung vieler Umweltprobleme ?", *Angew. Chemie*, **98**, (1986), S. 778-787
50. F. Matsumura, J. Quensen und G. Tsushimoto, "Microbial degradation of TCDD in a modell ecosystem", *Environm. Sci. Res.*, **26**, (1983), S. 191-219
51. J. A. Bumpus, "Oxidation of persistent enviromental pollutants by the white red fungus", *Science*, **228**, (1985), S. 1434-1436
52. F. K. Pfaender und M. Alexunder, "Extensive Microbial Degradation of DDT in vitro and DDT Metabolism by natural Comunities", *J. Agr. Food Chem.*, **20**(4), (1972), S. 842-846
53. H. Meyer, "Synthese substituierter Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane", (1988), Universität Hamburg, Hamburg, S. 32ff
54. R. Müller und F. Lingens, „Oxygenation Pathways in Bacteria“ in „Biological Oxidations“, H. Sund und V. Ullrich, Editors, (1983), Springer Verlag, Heidelberg, S. 278-293
55. M. Nakajima, I. Tomida und S. Takei, "Darstellung von cis-Benzolglycol, stereoisomeren Mucondialdehyden und Kondurit-F", *Chem. Ber.*, **92**, (1959), S. 163-172
56. H. Ziffer, "Absolute Stereochemistry of the (+)-cis-1,2-Dihydroxy-3-methylcyclohexa-3,5-diene produced from Toluene by *Pseudomonas putida*", *JACS*, **95**, (1973), S. 4048-4049
57. D. M. Jerina und J. W. Daly, "1,2-Naphthalene Oxide as an Intermediate in the Microsomal Hydroxylation of Naphthalene", *Biochemistry*, **9**, (1970), S. 147-155
58. G. M. Klecka und D. T. Gibson, "Metabolism of dibenzo-p-dioxin and chlorinated dibenzo-p-dioxins by a *Beijerincka* species", *Appl. Environm. Microbiol.*, **39**, (1980), S. 288-296
59. R. Hütter und M. Philippi, "Chlorinated Dioxins and related Compounds. Impact on the Environment", ed. O. Hutzinger et al., (1982), Oxford, New York, Pergamon Press. S. 87-92
60. M. Phillipi, "A microbial metabolite of TCDD", *Experientia*, **38**, (1982), S. 659-661
61. T. Wiedmann, G. Schreiner, H. Schimmel und K. Ballschmiter, "Untersuchung der Kinetik und Strukturabhängigkeit der mikrobiellen Biotransformation der polychlorierten Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane", Baden-Württembergisches FuE-Programm, Workshop Februar, (1996)
62. J. R. Parsons und M. C. M. Storms, "Biodegradation of chlorinated dibenzo-p-dioxins in batch and continous cultures of strain JB1", *Chemosphere*, **19**, (1989), S. 1297-1308
63. R. Willstätter und H. E. Müller, "Über Chlorderivate des Brenzcatechins und des o-Chinons", *Chem. Ber.*, **44**, (1911), S. 2182-2191
64. C. Fieseler und B. Noll, "Bioremidation of Dioxin-contaminated Soil", Tokyo 94 Bioremediation / OECD, (1994), S. 169-179
65. K. Valli, H. Wariishi und H. M. Gold, "Degradation of 2,7-Dichlorodibenzo-p-dioxin by the lignin-degrading basidiomycete *Phanerochaete chrysosporium*", *J. Bacteriol.*, **174**, (1992), S. 2131-2137
66. G. Schreiner, T. Wiedmann, H. Schimmel und K. Ballschmiter, "Influence of the substitution pattern on the microbial degradation of mono- to tetrachlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans", *Chemosphere*, **34**, (1997), S. 1315-1331
67. J. R. Parsons, J. A. d. Bruijne und A. R. Weilund, "Biodegradation Pathway of 2-Chlorodibenzo-p-dioxin and 2-Chlorodibenzofuran in the Biphenyl-utilising Strain JB1", *Chemosphere*, **37**(9-12), (1998), S. 1915-1922

68. P. Fortnagel, H. Harms, R.-M. Wittich, S. Krohn, H. Meyer, V. Sinnwell, H. Wilkes und W. Francke, "Metabolism of dibenzofuran by *Pseudomonas* sp. Strain HH69 and the mixed culture HH27", Appl. Environm. Microbiol., **56**, (1990), S. 1148-1156
69. H. Wilkes, R.-M. Wittich, K. N. Timmis, P. Fortnagel und W. Francke, "Degradation of chlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins by *Spingomonas* sp. strain RW1", Appl. Environm. Microbiol., **62**, (1996), S. 367-371
70. E. Hammer, D. Krowas, A. Schäfer, M. Specht, W. Francke und F. Schauer, "Isolation and Characterization of a Dibenzofuran-degrading Yeast: Identification of oxidation and Ring Cleavage Products", Applied und Enviromental Microbiology, **64(6)**, (1998), S. 2215-2219
71. C. E. Cerniglia, R. L. Hebert, P. J. Szanislo und D. T. Gibson, "Fungal transformation of naphthalene", Arch. Microbiol., **117**, (1978), S. 135-143
72. C. E. Cerniglia, J. C. Morgan und D. T. Gibson, "Bacterial and fungal oxidation of dibenzofuran", Biochem. J., **180**, (1979), S. 175-185
73. R. H. Dodge, C. E. Cerniglia und D. T. Gibson, "Fungal metabolism of biphenyl", Biochem. J., **178**, (1979), S. 223-230
74. E. Hammer und F. Schauer, "Fungal hydroxylation of dibenzofuran", Mycol. Res., **101**, (1997), S. 433-436
75. R. V. Smith, P. J. Davis, A. M. Clark und S. Glover-Milton, "Hydroxylations of biphenyl by fungi", J. Appl. Bacteriol., **49**, (1980), S. 65-73
76. F. Schauer, K. Henning, H. Pscheidl, R. M. Wittich, P. Fortnagel, H. Wilkes, V. Sinnwell und W. Francke, "biotransformation of diphenyl ether by the yeast *Trichosporan beigellii* SBUG 752", Biodegradation, **6**, (1995), S. 173-180
77. I.-S. You und R. Bartha, "Metabolism of 3,4-Dichloraniline by *Pseudomonas putida*", J. Agric. Food Chem., **30**, (1982), S. 274-277
78. H. Bautz und J. Polzer, "Comparison of pressurised liquid extraction with Soxhlet extraction for the analysis of polychlorinated dibenzo-d-dioxins and dibenzofurans from fly ash and enviromental matrices", Journal of Chromatography, **815(A)**, (1998), S. 231-241
79. H. R. Buser und C. Rappe, "High-Resolution Gas Chromatography of the 22 Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Isomers", Anal. Chem., **52(14)**, (1980), S. 2257-2262
80. F. Kuhlmann, "Herstellung und Quantifizierung von Polychlordibenzodioxin-Stundards", Fresenius Z Anal. Chem., **323**, (1986), S. 11-18
81. W. Francke und S. Franke, "Nachweis und Quantifizierung halogenierter Dibenzo-d-dioxine und Dibenzofurane", Forschungsbericht Neue Verfahren und Methoden zur Sanierung von Altlasten am Beispiel der Deponie Georgswerder, Hamburg, (1993)
82. F. R. Brown und W. M. Draper, "The matrix effect in particle beam liquid chromatography/mass spectrometry and reliable quantitation by isotope dilution", Biol. Mass Spectrom., **20**, (1991), S. 515-521
83. T. Reemtsma und T. Knepper, "Das Potential der HPLC-MS in der Wasseranalytik", Nachr. Chem. Tech. Lab., **47(10)**, (1999), S. 1250-1252
84. M. Z. Mesmer und R. D. Satzger, "Determination of Anabolic Steroids by HPLC with UV-Vis-Particle Beam Mass Spectrometry", Jounal of Chromatographic Science, **35**, (1997), S. 38-42

85. P. Sundra, P. Courselle, G. Steenbeke und M. Schelfaut, "Dual channel Detection- diode array and mass spectroscopy (EI or CI) - in HPLC", J. of High Res. Chromatogr., **12**, (1989), S. 544-546
86. M. J. Walters, R. J. Ayers und D. J. Brown, "Analysis of illegally distributed anabolic steroid products by liquid chromatography with identityconfirmation by mass spectrometry or infrared spectrometry", JAOAC, **73(6)**, (1990), S. 904-926
87. A. Apffel und M. L. Perry, "Quantitation and linearity for particle-beam liquid chromatography-mass spectrometry", J. Chromatogr., **554**, (1991), S. 103-118
88. B. G. Pring und N. E. Stjernstrom, "Complex Dibenzofurans. XII. The use of oxygen-18- labelling in the interpretation of mass spectra of some biphenyl- und dibenzofurunderivates", Acta Chem. Scund., **22(2)**, (1968), S. 549-561
89. T. Keim, W. Francke, S. Schmidt und P. Fortnagel, "Catabolism of 2,7-dichloro- and 2,4,8-trichlorodibenzofuran by *Sphngomonas sp strain RW1*", Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, **23**, (1999), S. 359-363
90. H. Gilman und J. J. Dietrich, "Halogen Derivates of Dibenzo-p-dioxin", JACS, **79**, (1957), S. 1439-1441
91. Autorenkollektiv, "Organikum", 17. Auflage, (1988), Berlin, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, S. 539 ff
92. M. Tashiro und H. Yoshiya, "Selective Preparation. 39. Preparation of some Chlorodibenzofurans from 1-Hydroxy- and 2-Hydroxydibenzofuran", Heterocycles, **19(12)**, (1982), S. 2339-2343
93. K. Oita, R. G. Johnson und H. Gilman, "The Chlorination of Dibenzofuran and some of its Derivates", J. Org. Chem., **20**, (1955), S. 657-667
94. S. H. Safe und L. M. Safe, "Synthesis and Charakterisation of twenty-two purified polychlorinated Dibenzofurna Congeners", J. Agric. Food Chem., **32(1)**, (1984), S. 68-71
95. S. Yamashiro und S. Matsueda, "Chlorodiphenylene oxides. I. Synthesis of 1,6- and 2,6-dichlorodiphenylene oxides", Nippon Kagaku Zasshi, **75**, (1954), S. 399-401
96. S. Shibata, S. Natori und Y. Sumi, "Antibacterial effects of lichen substances and their related compounds. III. Dibenzofuran derivates", J. Pharm. Soc. Japan, **72**, (1952), S. 1333-1336
97. H. Gilman und P. R. v. Ess, "Dibenzofuran XI. Substituents in the 1-Position", JACS, **61**, (1939), S. 1365-1371
98. H. Gilman, W. G. Bywater und P. T. Parker, "Dibenzofuran IV. Orientation and relative Aromaticities of the 2-, 3- und 4-Dibenzofuryl Radicals", JACS, **57**, (1935), S. 885-887
99. K. Tatematsu und B. Kubata, "The Constitution of the Hydroxy-Derivates of Diphenylene Oxide obtained from Resorcinol", Bull. Chem. Soc. Jpn., **9**, (1934), S. 448-457
100. Rodd, „Dibenzofuran of Diphenylene oxide und its hydrogenation products“, in „Rodd's Chemistry of carbon Compounds“, (1973), Coffey, Ed. S., New York, S. 194-207
101. S. Yamashiro, "Studies on the Derivatives of Biphenylene Oxide. VI. 4-Nitrobiphenylene Oxide and its Derivatives", Bull. Chem. Soc. Jpn., **16**, (1941), S. 61-69
102. W. H. Kirkpatrick und P. T. Parker, "Dibenzofuran VI. Amino Derivates", JACS, **57**, (1935), S. 1123-1126

103. H. Gilman und J. Swiss, "*Dibenzofuran XXII. 1-Nitrodibenzofuran*", JACS, **66**, (1944), S. 1884-1886
104. D. S. Kemp, N. G. Galakatos, B. Bowen und K. Tan, "*Peptide Synthesis by Prior Thiol Capture. 2. Design of Templates for Intramolecular O,N-Acyl Transfer. 4,6-Disubstituted Dibenzofurans as optimal spacing Elements*", J. Org. Chem., **51**, (1986), S. 1829-1838
105. M. Tashiro, H. Yoshiya und G. Fukata, "*Selective Preparation. 37. Bromination of 2,2'-Dihydroxy-3,3',5,5'-tetra-tert-butylbiphenyl and Preparation of Hydroxydibenzofurans*", J. Org. Chem., **47**, (1982), S. 4425-4429
106. H. Gilman und R. V. Young, "*Dibenzofuran V. Dimetalation*", JACS, **57**, (1935), S. 1121-1122
107. H. Gilman, L. C. Cheney und H. B. Willis, "*Dibenzofuran IX. Metalation of some Derivatives*", JACS, **61**, (1939), S. 951-956
108. B. G. Pring und N. E. Stjernström, "*Complex Dibenzofurans XIII. Further Studies on the Dehydration of 2,2'-Dihydroxybiphenyls*", Acta Chemica Scandinavica, **22(2)**, (1968), S. 681-718
109. B. J. Wakefield, "*Reactions of organolithium Compounds with non-metallic Elements*", The Chemistry of organolithium Compounds, Pergamon Press, (1974), S. 190-192
110. E. Pettersson und N. E. Stjernström, "*Complex Dibenzofurans Part V. Dehydration of Polyhydroxybiphenyls*", Arkiv För Kemi, **21(5)**, (1963), S. 49-56
111. H. Erdtman, G. Erikson und T. Norin, "*Aucuparin and Methoxyaucuparin, two phenolic Biphenyl Derivates from the Heartwood of Sorbus aucuparia (L.)*", Acta Chemica Scandinavica, **17**, (1963), S. 1151-1156
112. T. Yamato, K. Hasegawa, Y. Saruwatari und L. K. Doamekpor, "*Novel spherund-type Calixarenes - Synthesis, Conformational Studies, and Isomer Separation*", Chem. Ber., **126**, (1993), S. 1435-1439
113. S. Undersson, "*An Improvement of the Aluminium Iodide Method for Ether Cleavage: Catalysis by quarternary Ammonium Iodides*", Synthesis, (1985), S. 437-439
114. M. V. Bhatt und S. U. Kulkarni, "*Cleavage of Ethers*", Synthesis, (1983), S. 249-282
115. J. A. Elvidge, R. P. Linstead, B. A. Orkin, P. Sims, H. Baer und D. B. Pattison, "*Unsaturated Lactones and related Susstances Part IV. Lactonic Products derivd from Muconic Acid*", J. Org. Chem., (1950), S. 2228-2234
116. F. W. Wassmundt und R. P. Pedemonte, "*An Improved Synthesis of Dibenzofurans by a free-radical Cyclisation*", J. Org. Chem., **60**, (1995), S. 4491-4994
117. C. Graebe und F. Ullmann, "*Ueber Bildung von Biphenylenoxyd aus Phenyläther*", Chem. Berichte, **29**, (1896), S. 1876-1877
118. R. Q. Brewster und T. Groening, "*p-Nitrophenylether*", Organic Synthesis, Coll. Vol. II, (1943), S. 445-446
119. M. Matsuo, K. Taniguchi, Y. Katsura, T. Kamitani und I. Ueda, "*New 2-Aryliminoimidazolidines. I. Synthesis and antihypertensive Properties of 2-(2-Phenoxyphenylimino)imidazolidines and related Compounds*", Chem. Pharm. Bull., **33(10)**, (1985), S. 4409-4421
120. A. P. Gray, S. P. Cepa und J. S. Cantrell, "*Intervention of the smiles Rearrangement in Synthesis of Dibenzo-p-dioxins. 1,2,3,6,7,8- and 1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo-p-dioxin (HCDD)*", Tetrahedron Letters, **33**, (1975), S. 2873-2876

121. N. M. Cullinane, "*Investigations in the Diphenylene Oxide Series Part II*", J. Chem. Soc., (1930), S. 2267-2269
122. M. A. Mailhe, "*Sur le dérivés nitrés de l'oxyde de diphenylène*", C. R. Hebd. Sances Acad. Sci., (1912), S. 1515-1517
123. W. Borsche und W. Bothe, "*Über einige neue Derivate des Diphenylenoxyds*", Chem. Ber., **41**, (1908), S. 1940-1944
124. N. M. Cullinane, "*Investigations in the Diphenylene Oxide Series. Part III.*", J. Chem. Soc., (1932), S. 2365-2367
125. W. Borsche und B. Schacke, "*Untersuchungen über die Substitutionsprodukte des Biphenylenoxyds (II)*", Chem. Ber., **56**(2), (1923), S. 2498-2908
126. H. Gilman, G. E. Brown, W. G. Bywater und W. H. Kirkpatrick, "*Dibenzofuran III Nuclear Substitution*", JACS, **56**, (1934), S. 2473-2477
127. R. Adams, J. H. Clark, N. Kornblum und H. Wolff, "*Substituted Aminobenzofuroquinolines*", JACS, **66**(1), (1944), S. 22-26
128. H. Gilman und R. K. Ingham, "*Some Nitro- and Aminodibenzofurans*", JACS, **75**, (1953), S. 4843-4845
129. L. Ebersson, M. P. Hartshorn, F. Radner, M. Merchán und B. O. Roos, "*Photochemical Nitration by Tetranitromethane. III. On the Anomalous Nitration and oxidative Substitution of Dibenzofuran and a novel Test of the Shaik-Pross Model of radical Cation Reactivity*", Acta Chemica Scandinavica, **47**, (1993), S. 176-183
130. K. Schimmelschmidt, "*Synthesen in der Diphenylenoxyd-Reihe*", Annalen der Chemie, **566**, (1950), S. 184-206
131. T. Keumi, H. Yamada, H. Takahashi und H. Kitajima, "*Regioselektive Preparation od 2- and 3-Nitrodibenzofurans by the Direct Nitration of Dibenzofuran*", Bull. Chem. Soc. Jpn., **55**, (1982), S. 629-630
132. M. J. S. Dewar und D. S. Urch, "*Electrophilic Substitution Part VIII. The Nitration of Dibenzofuran and a new Method of ultraviolet spectrophotometric Analysis of Mixtures*", J. Chem. Soc., (1957), S. 345-347
133. N. M. Cullinane und H. J. H. Padfield, "*Investigations in the Diphenylene Oxide Series. Part V.*", J. Chem. Soc., (1935), S. 1131-1134
134. Y. V. Maevskii und G. I. Miguchev, "*Synthesis of Dibenzofuran and its Nitroderivatives*", Khim. Geterotsikl. Soedin, **6**, (1986), S. 852
135. N. M. Cullinane, H. G. Davey und H. J. H. Padfield, "*Investigations in the Diphenylene Oxide Series*", J. Chem. Soc., (1934), S. 716-719
136. G. W. Yeager und D. N. Schissel, "*An umpoled Synthron approach to the Synthesis of 2-Aryloxyphenols*", Synthesis, (1995), S. 28-30
137. J. A. Ballantine und C. T. Pillinger, "*A Study of rearrangement processes in the mass spectra of substituted diphenylethers*", Organic Mass Spektrometry, **1**, (1968), S. 447-458
138. D. H. R. Barton, N. Vadav-Bhatnagar, J.-P. Finet, J. Khamsi, W. B. Motherwell und S. P. Stanforth, "*The Chemistry of pentavalent Organobismuth Reagents. Part X. Studies on the Phenylation and Oxidation of Phenols*", Tetrahedron, **43**(2), (1987), S. 323-332
139. J. Schmutz, R. Hirt und H. Lauener, "*Synthese von 2-Carbonyl-chromonen*", Helvetica Chimica Acta, **35**(4), (1952), S. 1168-1178

140. G. Wittig, "Zur Erschließung der Benzo-g-Pyrone", Liebigs Ann. Chemie, **446**, (1926), S. 155-204
141. H. A. Offe, "Über einige substituierte Methylchromone", Chem. Ber., **71**, (1938), S. 1837-1842
142. K. M. Kim, K. H. Chung, J. N. Kim und E. K. Ryu, "A facile synthesis of alpha-Chloro Enones by oxidative Chlorination", Synthesis, (1993), S. 283-284
143. C. W. Winter und C. S. Hamilton, "Substituted Chromenones", JACS, **74**, (1952), S. 3999-4001
144. A. Nohara, T. Umetani und Y. Sanno, "Studies on Antianaphylactic Agents 1 A facile synthesis of 4-Oxo-4H-1-Benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier reagents", Tetrahedron, **30**, (1974), S. 3553-3561
145. A. Nohara, T. Umetani und Y. Sanno, "Studies on Antianaphylactic Agents 3 A novel conversion reaction of 4-Oxo-4H-1-Benzopyran-3-carboxaldehydes to 3-Halogenchromenones", Tetrahedron, **30**, (1974), S. 3563-3568
146. H. Harnisch, "Chromon-3-carbaldehyde", Liebigs Ann. Chem., **765**, (1972), S. 8-14
147. S. Klutchno, M. P. Cohen, J. Shavel und M. von Strundtmann, "Heterocyclic Synthesis with β -Ketosulfoxides IV: Synthesis of 3-substituted Cromenones", J. Heterocyclic Chem., **11**, (1974), S. 183-188
148. G. Gabriel, R. Pickles und J. H. P. Tyman, "The synthesis of novel substituted 1-Benzoxepine-3,5-(2H,4H)-diones", J. Chem. Research, (M), (1989), S. 2713-2739
149. J. N. Kim und E. K. Ryu, "A facile synthetic method of herbicidal 2,3-Dihydro-3-methylene-2-substituted Phenyl-1H-isoindol-1-one-derivates", Synthetic Communications, **26(1)**, (1996), S. 67-74
150. D. S. Tarbell und J. W. Wilson, "The Rearrangement of O-Crotyl-3,5-disalicylic Acid and related compounds", JACS, **64**, (1942), S. 607-612
151. D. L. Ashley, V. V. Reddy und D. G. Patterson. jr., "Proton Nuclear Magnetic Resonance Studies of Dibenzo-p-dioxins: Substituent Effects", Magnetic Resonance in Chemistry, **27**, (1989), S. 117-122
152. N. P. Buu-Hoi und G. Saint-Ruf, "The Fragmentation of Dibenzo-p-dioxin and its Derivates under Elektron Impact", J. Heterocycl. Chem., **9**, (1972), S. 691-693
153. C. P. Butts, L. Ebersson, M. P. Hartshorn, W. T. Robinson und B. R. Wood, "Photochemical Nitration by Tetranitromethane Part XXX. Product Isolation and Identification in the Photochemical Reaction of Dibenzofuran", Acta Chemica Scandinavica, **50**, (1996), S. 587-595
154. Aldrich, "Feinchemikalien-Katalog", (1999), Steinheim, Aldrich, verschiedene Seiten
155. Hommel, "Handbuch der gefährlichen Güter", Lose-Blatt-Sammlung, (1982), Hamburg, Springer Verlag, verschiedene Seiten
156. Merck, "Chemikalien Reagentien Katalog 1999", (1999), Darmstadt, Merck KGaA, verschiedene Seiten

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von September 1995 bis Januar 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Dr. Francke danke ich für die Überlassung des Themas, die stete Diskussionsbereitschaft und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Den Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis danke ich für die vielen Anregungen und die gute Zusammenarbeit. Für die Unterstützung bei den präparativen Arbeiten sei den Diplom-Chemikern Michael Specht und Lutz Lehmann gedankt.

Für seinen Einsatz und seinen Rat bei der Lösung NMR-spektroskopischer Fragestellungen danke ich Herrn Dr. Volker Sinnwell.

Für seine Hilfestellungen und Rat bei der Durchführung massenspektroskopischer Untersuchung, bei der Interpretation von Massenspektren und bei der Wartung von Massenspektrometern und für die freundliche Zusammenarbeit danke ich besonders Herrn Dr. Stefan Franke.

Herrn Prof. Dr. Peter Fortnagel und seinen Mitarbeitern, insbesondere Herrn Dr. Stefan Schmidt, danke ich für die stets gute Zusammenarbeit und die gute Kooperation sowie den vielen anregenden Diskussionen.

Außerdem sei dem Bundesministerium für Forschung und Technologie für die Bereitstellung der finanziellen Mittel zur Durchführung dieses Projekts gedankt.

Lebenslauf**Persönliches**

Name	Torsten Keim
geboren am	12. März 1967 in Buchholz
Eltern	Dieter Danger Keim, Krankenpfleger Christa Keim, geb. Rubow, gest. 15.12.1975
Familienstand	ledig

Schulbildung

1973-1977	Grundschule Heideschule in Buchholz
1977-1983	Realschule Buenser Weg in Buchholz
1983-1986	Gymnasium am Kattenberge in Buchholz
Juni 1986	Abitur

Ausbildung

1986-1988	Ausbildung zum Kaufmann im Groß- und Außenhandel bei Fa. Sanne, Kruse & Pape GmbH & Co in Hamburg
-----------	---

Studium

Oktober 1988	Beginn des Chemiestudiums an der Universität Hamburg
Mai 1991	Vordiplomprüfung
Juni 1994	Diplomhauptprüfung
Sept. 1994- Juni 1995	Anfertigung der Diplomarbeit Thema: Untersuchungen zur Maillard-Reaktion
seit Sept. 1995	Anfertigung der Dissertation Thema: Untersuchungen zur Aufklärung von Stoffwechselwegen beim mikrobiellen Abbau von substituierten Dibenzofuranen und Dibenzo-1,4-dioxinen

Berufliches:

September 1995- Dez.1996	Wissenschaftlicher Angestellter an der Universität Hamburg in einem Forschungsprojekt „Entgiftung kontaminierter Böden“
Januar 1997- Dez 1998	Wissenschaftlicher Angestellter an der Universität Hamburg in einem Forschungsprojekt „Dioxin-Abbau“
Januar 1999- Dez 1999	Wissenschaftlicher Angestellter an der Universität Hamburg in einem Forschungsprojekt „Aufklärung der Ursachen der ‘untypischen Alterungsnote’ bei Weinen“