

Beiträge zur Untersuchung der Photochemie von Photolabilen Schutzgruppen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Dirk Dommaschke

aus Berlin

Düsseldorf 2005

Referent: Prof Dr. H.-D. Martin
Koreferent: PD Dr. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 2006

0	ABKÜRZUNGEN	III
1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Problemstellung	3
2	GRUNDLAGEN	5
2.1	Aufbau und Funktion von Nervenzellen	5
2.2	Neurotransmitter und Rezeptoren	8
2.3	Kinetik der Signalweiterleitung	9
2.4	Photolabile Schutzgruppen	12
2.5	Photochemie	15
3	HAUPTTEIL	19
3.1	Synthesepinzipien	19
3.1.1	Allgemeines	19
3.1.2	Darstellung der Bromide	20
3.1.3	Darstellung der Essigsäureester	27
3.1.4	Darstellung der Ammoniumchloride	30
3.1.5	Darstellung der Ether	32
3.1.6	Sonstiges	34
3.1.7	Darstellung von 2-Nitrosobenzooesäuremethylester	35
3.2	Theoretische Untersuchungen	37
3.2.1	Allgemeines	37
3.2.2	Semi-empirische AM1-Rechnungen	37
4	ZUSAMMENFASSUNG	45

5	EXPERIMENTALTEIL	47
5.1	Darstellung der Vorstufen	47
5.2	Darstellung der Essigsäureester	90
5.3	Darstellung der Ammoniumchloride	107
5.4	Darstellung der Ether	115
5.5	Darstellung der Amine	125
5.6	Darstellung der Thioether	127
5.7	Darstellung von 2-Nitrosobenzoesäuremethylester	129
6	DANKSAGUNG	133
7	LITERATUR	135

0 Abkürzungen

abs.	absolut
AM1	Austin model 1
Deform.	Deformationsschwingung
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
GABA	γ -Aminobuttersäure
h	Stunde
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
ISC	intersystem crossing
konz.	konzentriert
LSD	Lysergsäurediethylamid
min	Minute
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADP	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nm	Nanometer
RT	Raumtemperatur
S ₁	erster angeregter Singulettzustand
T ₁	erster angeregter Triplettzustand
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Der Einsatz chemischer Substanzen zur Behandlung psychischer Erkrankungen nahm mit der Zufallsentdeckung der antipsychotischen Wirkung von Chlorpromazin (**1**) im Dezember 1950 seinen Anfang.^[1] Gedacht war die Verbindung eigentlich für einen Einsatz als Antihistaminikum, sehr schnell entdeckte man jedoch den Wert des Chlorpromazins (**1**) für die moderne Psychiatrie. Handelsnamen des Stoffes sind Thorazin und Largactil^[1].

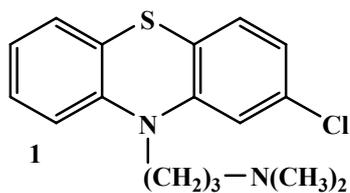


Abbildung 1: Chlorpromazin

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurden Erfahrungen mit ähnlichen Substanzen gemacht, dies geriet jedoch wieder in Vergessenheit.^[2] Nun jedoch kam es zu einer sehr schnellen Verbreitung von Medikamenten dieser Stoffklasse, es wird in dem Zusammenhang manchmal sogar von einer Bedeutung ähnlich der Einführung des Penicillins in der Allgemeinmedizin gesprochen.^[3]

Im Laufe der sprunghaft ansteigenden Anwendungen der Psychopharmaka tauchten allerdings in zunehmendem Maße auch unerwünschte Nebenwirkungen auf. So konnte Thorazin unter anderem zu Hirnschädigungen führen.^[3]

Neben unerwünschten Nebenwirkungen, beinhaltet die Verbreitung von Psychopharmaka auch immer die Gefahr des Missbrauchs. Dabei sind Psychopharmaka von Drogen zu unterscheiden, erstere sind definiert als „seelisch wirkende Heilmittel“^[4], als Drogen werden Substanzen definiert, welche „zu Genußzwecken angewendet oder die mißbraucht“ werden^[5]. Zur Vermeidung dieser Gefahren ist es für die Entwicklung von spezifisch wirkenden Psychopharmaka für die Wissenschaft in zunehmendem Maße erforderlich, den molekularen Mechanismus der Wirkungsweise dieser Substanzen zu erforschen.^[6]

Um Psychopharmaka mit bestimmten Eigenschaften gezielt zu synthetisieren, muss der Einfluss der Medikamente auf das Nervensystem genau vorhergesagt werden können. Viele Substanzen wirken, indem sie die Übertragung eines Nervenimpulses zwischen zwei

Nervenzellen beeinflussen, daher ist es notwendig, den Einfluss der Psychopharmaka auf die Kinetik der Elementarschritte dieser Übertragung zu verstehen.

Die Weiterleitung der Signale zwischen zwei Zellen erfolgt über den synaptischen Spalt mit Hilfe chemischer Botenstoffe, den Neurotransmittern (siehe Abbildung 4). Nach der Ausschüttung der Neurotransmitter aus den Vesikeln der präsynaptischen Zelle in den synaptischen Spalt, diffundieren diese durch den Spalt und werden an die Rezeptoren der postsynaptischen Zelle gebunden, welche daraufhin ihre Ionenkanäle öffnen.

Um die Kinetik des letzten Prozesses zu untersuchen, bestrahlt man *caged* Neurotransmitter (das sind geschützte Neurotransmitter, aus denen mit Hilfe von Licht die aktive Form freigesetzt werden kann), welche um eine Nerven- oder Muskelzelle gleichmäßig verteilt sind, mit einem Laserpuls, so dass die Schutzgruppe abgespalten und der Neurotransmitter innerhalb weniger Mikrosekunden freigesetzt wird. Der Neurotransmitter bindet nun an die Rezeptoren und die Ionenkanäle öffnen sich.

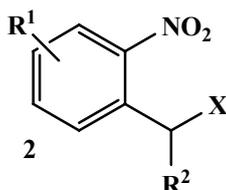
Der so in der Zelle erzeugte elektrische Impuls wird mit der *whole-cell current-recording* Methode gemessen. Durch die Kombination dieser Methode mit der Laserpuls-Photolyse umgeht man das Problem, dass die im Experiment bestimmten Geschwindigkeitskonstanten nur die geschwindigkeitsbestimmende Verteilung des Neurotransmitters in Lösung widerspiegeln und nicht das Öffnen und Schließen der Ionenkanäle.^[7]

Gelingt es mit Hilfe dieser Vorgehensweise, die kinetischen Verhältnisse im System Neurotransmitter-Rezeptor aufzuklären, so ergibt sich dadurch die Möglichkeit, den Einfluss von verschiedenen Medikamenten bzw. Drogen auf diese Wechselwirkungen zu studieren. Dadurch wird es in Zukunft besser möglich sein, Psychopharmaka zu synthetisieren, welche ganz spezifisch in diese Wechselwirkungen eingreifen und damit auch auf eine ganz bestimmte Art und Weise das zentrale Nervensystem beeinflussen.^[6]

1.2 Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, Modellsysteme zu synthetisieren, mit deren Hilfe der genaue Mechanismus der Photolyse der *caged* Neurotransmitter studiert werden soll.

Dazu werden ringsubstituierte *o*-Nitrobenzyl-Derivate **2** synthetisiert, die Abgangsgruppe X wird so gewählt, dass sie wichtige Klassen von funktionellen Endgruppen repräsentiert.



R¹ = NO₂, OCH₃, COOH

R² = H

X = OOCCH₃, NH₃Cl, NHC₄H₉, OCH₃, SC₂H₄OH

Abbildung 2: Modellverbindungen

In einer früheren Arbeit des Arbeitskreises wurde schon die Variation der Gruppe R² untersucht^[8], die hier gemachten Untersuchungen dienen dazu, das Ergebnis zu komplettieren.

Dazu werden AM1-Rechnungen sowie *ab-initio*-Berechnungen auf STO 6-31G**-Niveau zur Erlangung von Informationen über den genauen Reaktionsmechanismus der Photolyse durchgeführt.

2 Grundlagen

2.1 Aufbau und Funktion von Nervenzellen

Da das zentrale Nervensystem sehr komplex aufgebaut ist, ist es für das Verständnis seiner Funktion von entscheidender Bedeutung, eine möglichst genaue Kenntnis seiner Bauteile, der Nervenzellen, zu besitzen. daher sollen zunächst der Aufbau einer Nervenzelle beschrieben und das Prinzip der Weiterleitung von Signalen innerhalb einer Nervenzelle studiert werden.

Die Gestalt einer Nervenzelle kann sehr vielfältig sein, dennoch kann man diese in drei Bereiche einteilen: den Zellkörper, die Dendriten und das Axon.^[9] Der Zellkörper beherbergt den Zellkern und den für die Synthese der Enzyme und anderer lebenswichtiger Substanzen notwendigen biochemischen Apparat. Mit Hilfe der Dendriten (dünnen, schlauchförmigen Fortsätzen des Zellkörpers), nimmt die Nervenzelle ankommende Signale auf, mittels des Axons werden Signale vom Zellkörper an andere Nervenzellen weitergeleitet.

Die Verbindungsstellen zwischen den Enden einer Nervenfasern und anderen Nervenzellen bezeichnet man als Synapsen, an dieser Stelle erweitert sich das Axon und es bildet sich ein Endknöpfchen aus. Das Endknöpfchen enthält die synaptischen Vesikel, in denen der Neurotransmitter gespeichert ist.

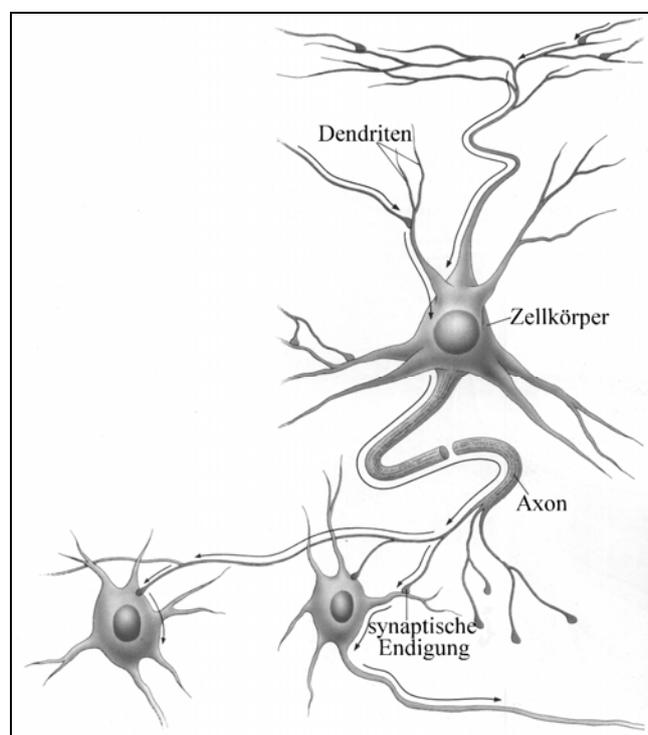


Abbildung 3: Schematischer Aufbau einer Nervenzelle^[10]

Innerhalb einer Nervenzelle werden die Signale durch die Änderung des Membranpotentials weitergeleitet, verantwortlich dafür ist das Konzentrationsgefälle von Natriumionen und Kaliumionen. Die eine Nervenzelle umgebende Flüssigkeit besitzt eine um das zehnfache höhere Konzentration an Natriumionen wie die Flüssigkeit im Zellinneren, dagegen ist die Kaliumionenkonzentration im Inneren einer Nervenzelle rund vierzigmal so hoch wie die der extrazellulären Flüssigkeit. Durch die Zellmembran diffundieren daher jeweils die Natriumionen ins Zellinnere und die Kaliumionen aus der Zelle heraus, das Konzentrationsgefälle wird jedoch durch die Na-K-ATPase, einer ATP getriebenen Ionenpumpe, aufrechterhalten.

Da Kaliumionen entlang dem chemischen Gradienten, aber entgegengesetzt dem elektrischen Gradienten durch Leckkanäle transportiert werden, baut sich ein elektrisches Potential auf. Dieses Membranpotential beträgt im Ruhezustand ca. -70 mV, elektrisches Potential und chemischer Gradient sind im Gleichgewicht.

Die Signalweiterleitung besteht aus mehreren Schritten. Im ersten Schritt wird ein Spannungspuls in die Zelle induziert, dadurch ändert sich das Membranpotential lokal auf ca. $+30$ mV. Das Ansteigen des Membranpotentials induziert das Öffnen von spannungsgesteuerten Natriumkanälen in direkter Nachbarschaft zur Potentialänderung. Durch die geöffneten Natriumkanäle gelangen Natriumionen ins Zellinnere, das Potential ändert sich dadurch auch dort auf $+30$ mV. Gehen die Ionenkanäle in eine inaktive Form über, sinkt das Potential wieder auf das Niveau des Ruhepotentials. Auf diese Art und Weise wandert der Spannungspuls die Zelle entlang, bis die Nervenendigung erreicht ist.

Erreicht das Aktionspotential das synaptische Endknöpfchen, so verschmelzen die mit Neurotransmittern beladenen Vesikel mit der präsynaptischen Membran und es kommt zu einer Ausschüttung der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt (Exocytose).

Hervorgerufen wird dieser Vorgang durch das spannungsgesteuerte Öffnen von Calciumkanälen im Endknöpfchen, neuere Untersuchungen belegen allerdings, dass die Exocytose noch von verschiedenen zusätzlichen Faktoren abhängig ist und der Konzentrationsanstieg an Calciumionen keine zuverlässigen Aussagen über die Ausschüttung der Neurotransmitter zulässt.^[11]

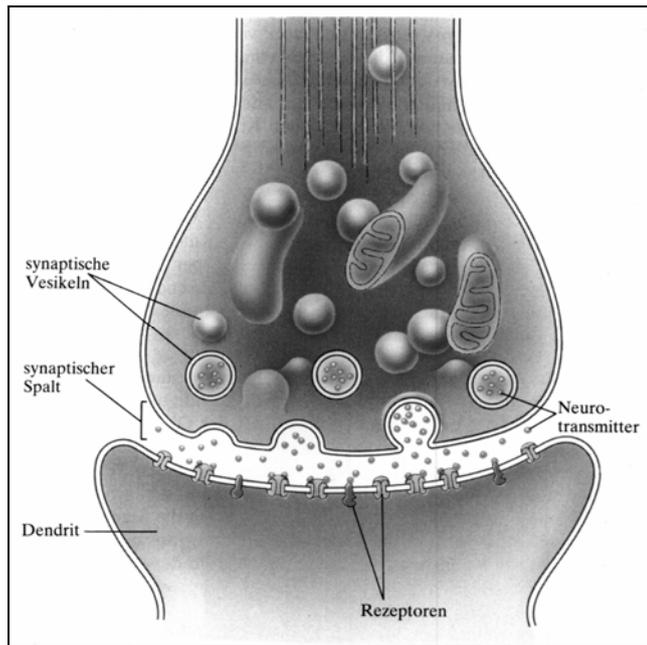


Abbildung 4: Synaptischer Spalt^[10]

Die freigesetzten Neurotransmitter diffundieren durch den synaptischen Spalt und werden an die Rezeptoren der postsynaptischen Membran gebunden. Rezeptoren werden im Allgemeinen definiert als eine spezifische molekulare Struktur im Körper, an die sich ein körpereigener Ligand oder ein pharmakologischer Wirkstoff bindet, wodurch eine bestimmte Wirkung entsteht.^[5]

In diesem Fall kommt es zu einer Öffnung der Ionenkanäle der postsynaptischen Membran und damit wiederum zu einer Änderung des Membranpotentials. Das auf diese Weise auf die nächste Zelle übertragene Signal pflanzt sich dann in dieser als Membranpotentialänderung fort.

2.2 Neurotransmitter und Rezeptoren

Neurotransmitter werden im Allgemeinen definiert als endogene Substanzen, die von einem Neuron freigesetzt werden und die elektrische Aktivität eines nachgeschalteten Neurons verändern.^[5] Typische Vertreter sind Acetylcholin (**3**), Serotonin (**4**), Glutaminsäure (**5**), welche zu den erregenden Neurotransmittern zählen, sowie die hemmenden Neurotransmitter Noradrenalin (**6**), Dopamin (**7**), Glycin (**8**) und γ -Aminobuttersäure (GABA) (**9**).

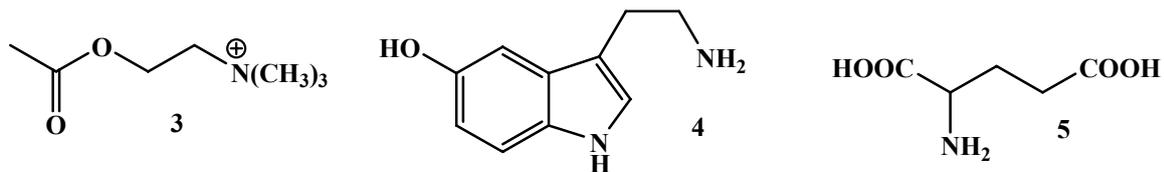


Abbildung 5: Erregende (aktivierende) Neurotransmitter

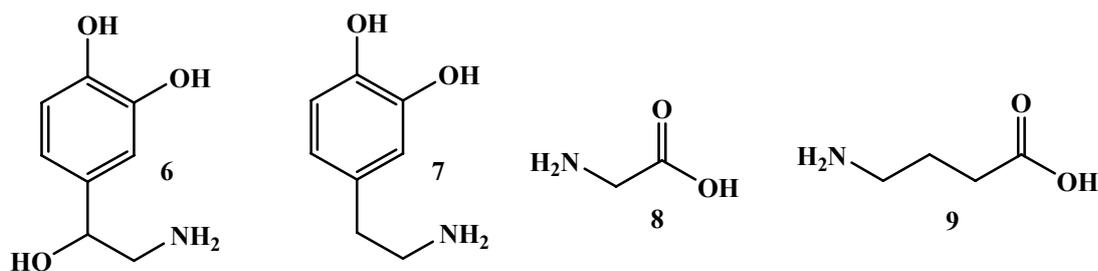


Abbildung 6: Hemmende Neurotransmitter

Erregende Neurotransmitter bewirken einen Einstrom von Kationen (Na, K, Ca) in die Zelle und damit eine Erhöhung des Membranpotentials, hemmende Neurotransmitter bewirken dagegen die Öffnung von Chloridkanälen^[12] und eine Membranpotentialerniedrigung unter -70 mV.

Zu jedem Neurotransmitter gibt es spezifische Rezeptoren, an die der Botenstoff binden kann. Zumindest einigen Neurotransmittern stehen verschiedene Rezeptor-Subtypen zur Bindung und damit zur Vermittlung unterschiedlicher biologischer Eigenschaften zur Verfügung, umgekehrt binden z. B. Opoide (Endorphine etc.) an gemeinsame Rezeptoren mit allerdings unterschiedlicher Affinität.^[13] Außer den ligandengesteuerten Ionenkanälen gibt es noch zwei weitere Gruppen von Rezeptoren, zum Einen die in Zellmembranen eingebetteten Transportproteine und die in die Membran eingebetteten helikalen Protein-Sequenzen, die eine zylindrische Struktur ohne zentrale Pore bilden.

2.3 Kinetik der Signalweiterleitung

Betrachtet man den nicotinischen Acetylcholinrezeptor A genauer, erkennt man, dass dieser aus fünf Untereinheiten besteht, zwei α -Untereinheiten und je einer β -, γ - und δ -Untereinheit. Jede dieser Untereinheiten besteht aus vier Transmembrandomänen. Am Aminoende einer α -Untereinheit kann je ein Acetylcholin binden^[14]. Die bei der Bindung dieser zwei Neurotransmittermoleküle L an den Rezeptor entstehende aktive Form AL_2 kann nun in einer offenen Form AL_2^{op} und einer geschlossenen Form AL_2^{cl} vorliegen, welche über die Geschwindigkeitskonstanten k^{op} bzw. k^{cl} im Gleichgewicht stehen.^[6] Dabei ist k^{op} größer als k^{cl} .

Darüber hinaus liegt noch ein Gleichgewicht zu einer inaktiven Form des Rezeptors IL_2 vor, bei der es zu keiner Öffnung der Ionenkanäle kommt und welche thermodynamisch stabiler ist als die geschlossene Form AL_2^{cl} , weswegen das Gleichgewicht auf der Seite von IL_2 liegt. Über die Form IL kann jedoch wieder die aktive Form AL entstehen.

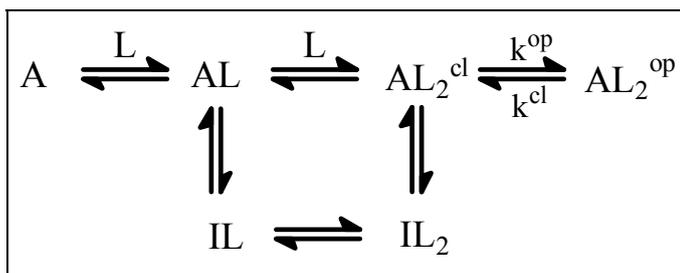


Abbildung 7: Gleichgewichtsdiagramm für den Acetylcholinrezeptor^[6]

Psychopharmaka wirken auf molekularer Ebene, indem sie die Wirkung der Botenstoffe verstärken oder hemmen, sie können Einfluss auf alle beteiligten Geschwindigkeitskonstanten und Gleichgewichtskonstanten haben. Daher müssen diese Konstanten in deren An- und Abwesenheit bestimmt werden, um so Erkenntnisse auf die Art und Weise des Einflusses dieser Substanzen zu gewinnen.

Die Geschwindigkeitskonstanten k^{op} bzw. k^{cl} sind nicht einfach zu ermitteln, da in *in vitro*-Experimenten häufig der Transport der Neurotransmitter zu den Rezeptoren geschwindigkeitsbestimmend ist. Um hier sinnvolle Untersuchungen durchführen zu können, muss sichergestellt werden, dass die Neurotransmitter innerhalb kürzester Zeit an den Rezeptoren zur Verfügung stehen. Dies kann sehr effektiv durch die Laserpuls-Photolyse gewährleistet werden.

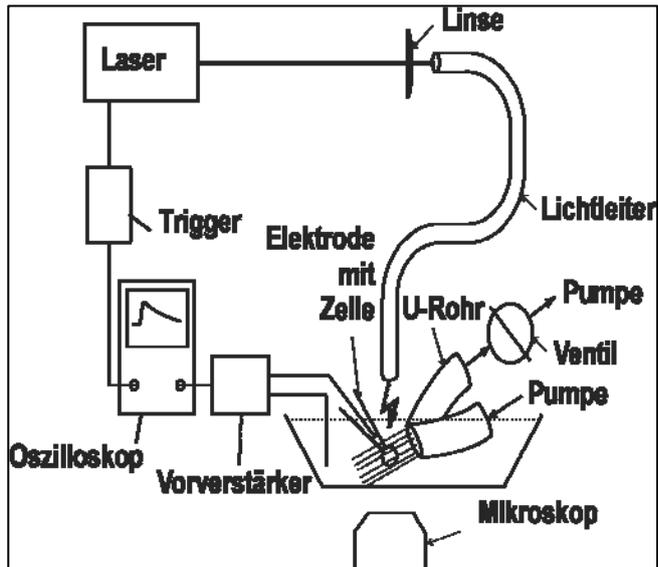
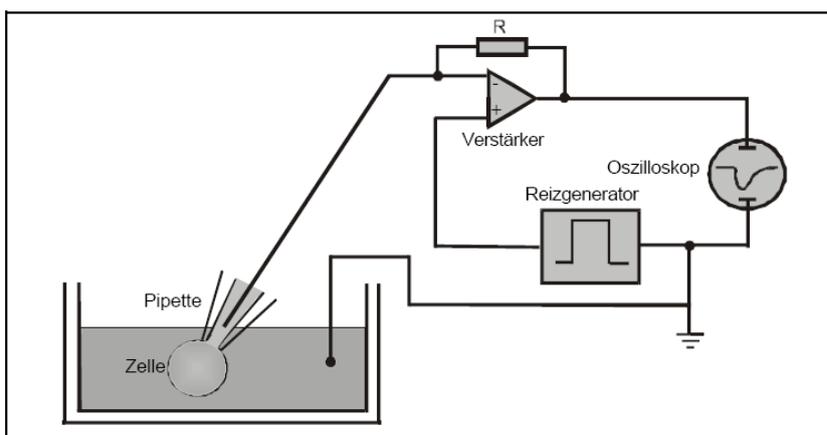


Abbildung 8: Laserpuls-Photolyse

Bei dieser Methode wird ein *caged* Neurotransmitter durch einen Laserpuls innerhalb weniger Mikrosekunden in unmittelbarer Umgebung der zu untersuchenden Zelle freigesetzt. Da der *caged* Neurotransmitter schon mit dem System im Gleichgewicht steht, umgeht man damit das Problem, anstatt der Geschwindigkeitskonstanten des Öffnens und Schließens der Ionenkanäle, die Geschwindigkeitskonstante der Gleichgewichtseinstellung in Lösung zu ermitteln.

Zur Untersuchung der physiologischen Antwort bedient man sich zweier *patch-clamp* Techniken^[15], zum Einen ist dies die *whole-cell current-recording* Methode^[16], zum Anderen die *single-channel current-recording* Methode^[12].

Abbildung 9: Schematische Darstellung einer *patch-clamp* Anordnung in *whole-cell* Konfiguration^[15]

Bei der *whole-cell current-recording* Methode misst eine Mikroelektrode den durch eine Zellmembran fließende Strom, aus dem man direkt die Anzahl der Ionen erhält, die durch die Membran strömen, mit Hilfe der aus der *single-channel current-recording* Methode gewonnenen Leitfähigkeit erhält man dann die Anzahl der offenen Ionenkanäle.^[17]

Sorgt man für eine gleichmäßige Verteilung eines Neurotransmitters um eine Nervenzelle herum, so kann man aus der Änderung des gemessenen Stromes die Geschwindigkeitskonstanten k^{op} bzw. k^{cl} sowie die Gleichgewichtskonstanten zwischen den in Abbildung 7 beschriebenen Formen bestimmen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun die Voraussetzungen für diese kinetischen Untersuchungen geschaffen werden. Zuerst werden dafür systematisch modifizierte Derivate der Verbindungen synthetisiert, durch Rechnungen sollen dann Struktur-Eigenschafts-Beziehungen aufgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Rechnungen werden dann in späteren Untersuchungen mit den Ergebnissen photochemischer Messungen verglichen.

Die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen sollen dann zum Design von Derivaten mit den gewünschten Eigenschaften führen.

2.4 Photolabile Schutzgruppen

Für photolabile Schutzgruppen finden sich heutzutage breite Anwendungsmöglichkeiten. So werden nicht nur *caged* Neurotransmitter dargestellt^[18], sondern auch *caged* Peptide^[19], *caged* Coenzyme wie NADP und NAD^[20, 21], *caged* Fluorophore^[22], sowie *caged* Nucleoside^[23] bzw. *caged* Nucleotide^[24].

Der erste geschützte Neurotransmitter wurde 1962 von *J.A. Barltrop* und *P. Schofield* vorgestellt, es handelt sich dabei um die zu den hemmenden Neurotransmittern zählende Aminosäure Glycin (**8**).^[25] Glycin (**8**) wurde mit verschiedenen Schutzgruppen versehen und dann die Quantenausbeute dieser *caged* Glycin-Derivate (u.a. *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin (**10**), *N*-(*p*-Nitrobenzyloxycarbonyl)glycin (**11**) oder *N*-(*p*-Bromobenzyloxycarbonyl)glycin (**12**)) bestimmt.

Für die Photolyse von **10** wurde folgendes Schema angenommen,^[19] es entstehen Benzylalkohol (**13**) und Glycin (**8**):

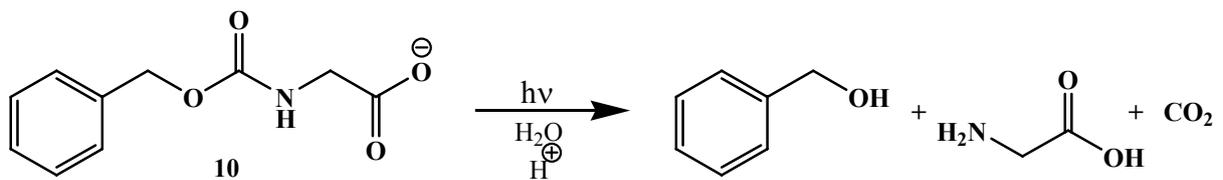


Abbildung 10: Photolyse von *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin (**10**)

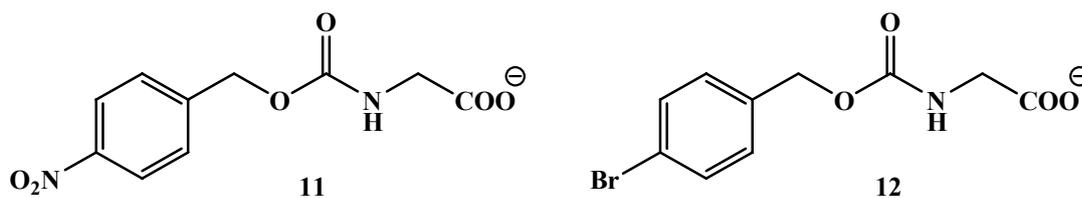


Abbildung 11: *N*-(*p*-Nitrobenzyloxycarbonyl)glycin (**11**) und *N*-(*p*-Bromobenzyloxycarbonyl)glycin (**12**)

Die Quantenausbeute für die Photolyse liegt für **10** bei 0.15, für **11** bei 0.005 und für Substanz **12** bei 0.075 (Anregungswellenlänge ist die Quecksilberlinie bei 253.7 nm,^[25] wobei zu beachten ist, dass die optimalen Anregungswellenlängen für Photolysen in lebenden Zellen

normalerweise oberhalb von 320 nm oder 350 nm liegen, bei Wellenlängen unterhalb 300 nm ist die lichtinduzierte Zellschädigung zu stark.).

In den folgenden Jahren wurden mit verschiedenen Gruppen geschützte Substanzen synthetisiert. Typische Schutzgruppen waren z. B. γ -Hydroxyisocaproyl- **13**^[26], 3-Nitrophenoxycarbonyl- **14**^[27], 4-Methoxyphenacyl- **15**^[28, 29] und *o*-Nitrobenzyl-Derivate **16**^[27, 28, 30].

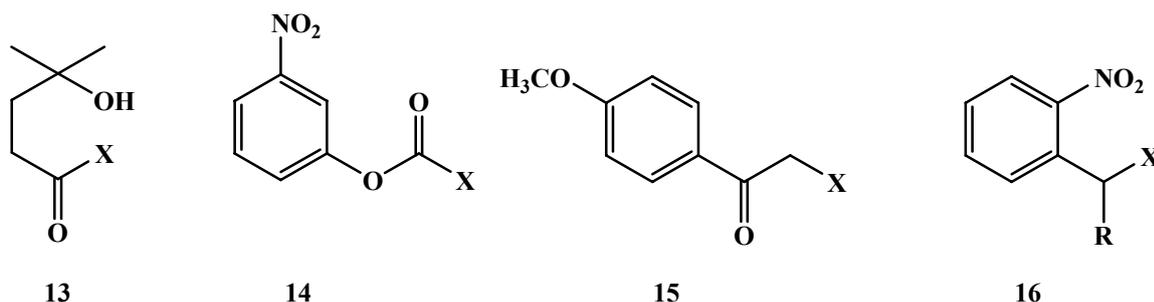


Abbildung 12: Schutzgruppen

Besonders die Photochemie der *o*-Nitrobenzylverbindungen **16** ist Gegenstand neuester Untersuchungen, so wird z. B. die Fragmentierung diverser Nitrobenzol- und Nitrotoluol-Derivate bei 375 nm bei Verwendung eines 90 fs Lasers bzw. eines 10 ns Lasers diskutiert^[31]. Weiterhin wurden diese Verbindungen dazu verwendet, die Kinetik der Inhibition der Butyrylcholinesterase (zusammen mit der Acetylcholinesterase verantwortlich für den Abbau von Acetylcholin (**3**)) durch *N,N*-Dimethylaminoethylbutyrat (nor-Butyrcholin) zu untersuchen^[32] oder zur Synthese von *caged* NADP und NAD für kristallographische Studien an Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)^[20] oder Cholinesterasen^[33] bzw. für die allgemeine Verwendung in der Biochemie und Zellbiologie.^[34]

o-Nitrobenzylverbindungen **16** lassen sich recht vielfältig als Schutzgruppen einsetzen. Im Rahmen dieser Arbeit werden Essigsäure, Ammoniumchlorid, Butylamin, Methanol und 2-Mercaptoethanol mit verschiedenen ringsubstituierten *o*-Nitrotoluol-Derivaten, wie 2,4-Dinitrotoluol (**17**), 2,6-Dinitrotoluol (**18**), 3-Methoxy-2-nitrotoluol (**19**) und verschiedenen Carboxy-2-nitrotoluol-Derivaten **20** zu *caged* Compounds umgesetzt.

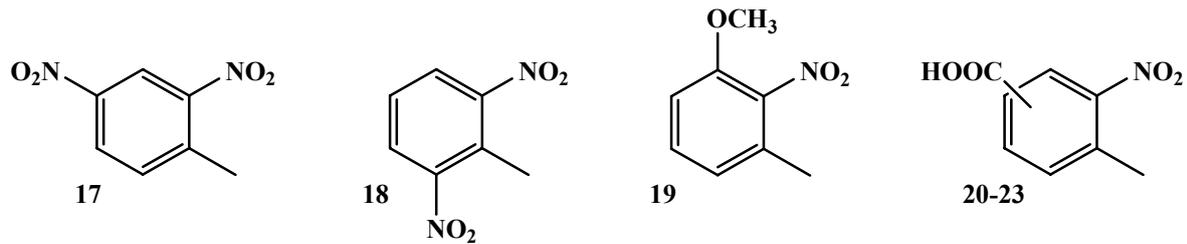


Abbildung 13: verwendete *o*-Nitrotoluol-Derivate

Caged Compounds müssen bestimmten Anforderungen genügen, um für die Untersuchung von Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkungen geeignet zu sein, ^[35] diese Anforderungen lauten im Einzelnen:

- hohe Hydrophilie
- hydrolytische Stabilität
- niedrige Anregungsenergie ($\lambda_{\max} > 320 \text{ nm}$)
- hohe Quantenausbeute
- schnelle Freisetzung der aktiven Verbindung
- die *caged Compound* darf keinen Einfluss auf die Zelle haben
- die Nebenprodukte der Photolysereaktion dürfen keinen Einfluss auf die Zelle haben

Es ist daher zu prüfen, ob die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen diesem Anforderungsprofil entsprechen und sich damit für eine weitere Verwendung empfehlen.

2.5 Photochemie

Die erste Erwähnung der photochemischen Reaktion eines *o*-Nitrobenzyl-Derivates findet sich bei G. Ciamician und P. Silber im Jahr 1901,^[36] beschrieben wird hier die intramolekulare Umwandlung des *o*-Nitrobenzaldehyds (**24**) zur *o*-Nitrosobenzoessäure (**25**) unter dem Einfluss von Licht.

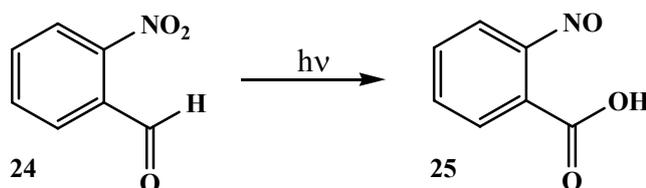


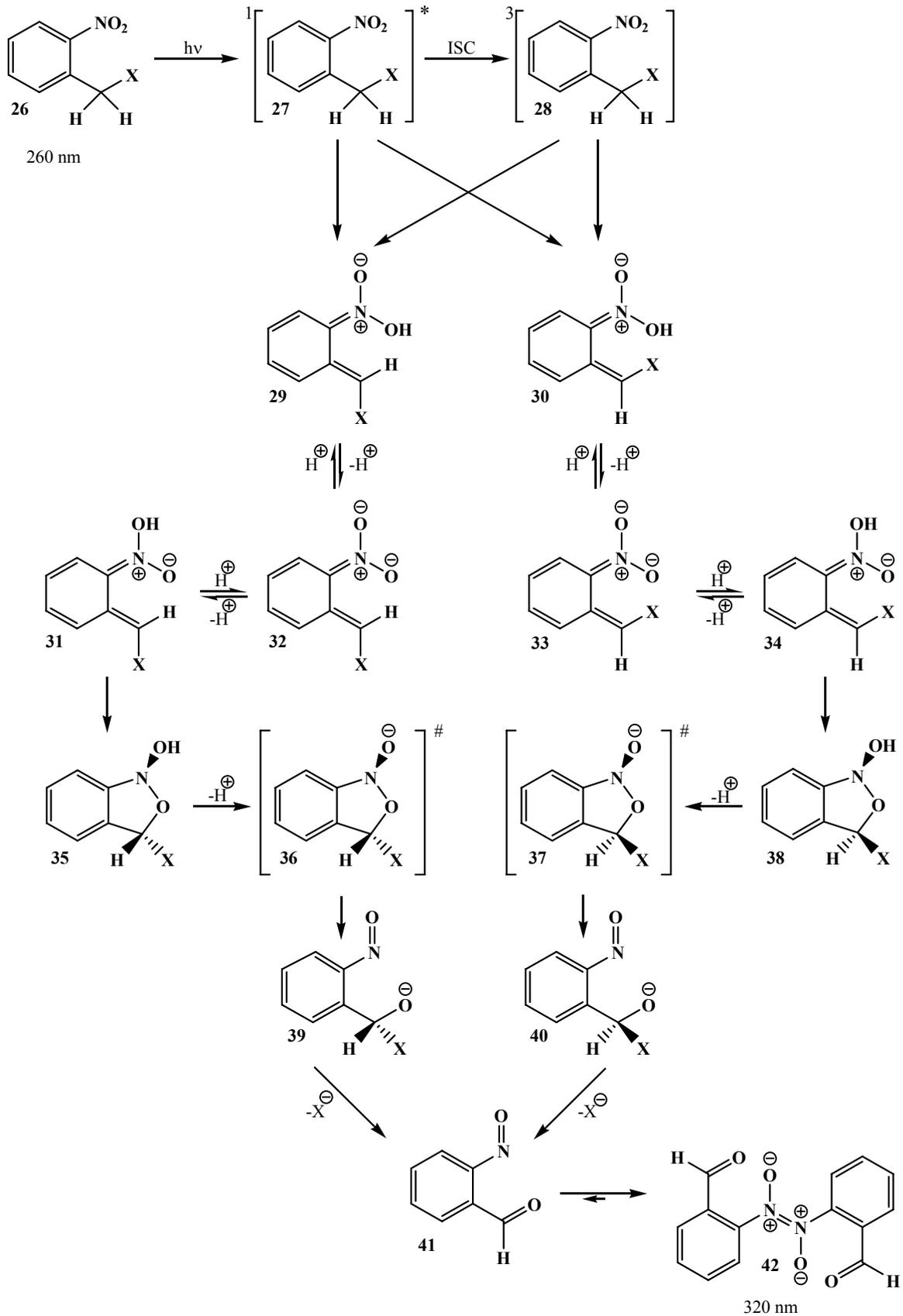
Abbildung 14: Photolyse von *o*-Nitrobenzaldehyd (**24**)

Die beiden Autoren machten damals keinerlei Angaben zu einem möglichen Mechanismus, sondern beschränkten sich auf eine rein präparative Betrachtungsweise.

1968 formulierten *J.A. Barltrop* und *N.J. Bunce* einen möglichen Ansatz zur Erklärung der Umlagerung von *o*-Nitrobenzyl-Derivaten, welcher einen Ablauf der Reaktion über den Triplettzustand T_1 postuliert.^[37]

Spätere Untersuchungen^[38, 39] zeigen jedoch, dass die photolytisch ausgelöste Umlagerung auch über den angeregten Singulettzustand S_1 verläuft, da die Reaktion bei Zugabe eines Triplettquencher nicht vollständig zum Erliegen kommt. Genauere quantitative Abschätzungen des Verlaufes der Reaktion über den Singulettzustand sind zurzeit nicht bekannt.

Bei der Photolyse eines *o*-Nitrobenzyl-Derivates **26** wird durch Lichtanregung und *Intersystem crossing* der Triplettzustand T_1 **28** erreicht (Abbildung 15). Von diesem Zustand T_1 aus (und in geringem Maße auch vom Singulettzustand S_1 **27**) erfolgt dann eine Wasserstoffwanderung unter Bildung der *aci*-Nitrointermediate **29** und **30**.^[31, 39, 40] Bei der Betrachtung des UV-Spektrums des Zerfalls des *aci*-Nitrointermediates wird deutlich, dass nur ein doppelt exponentielles Zeitgesetz mit den Messdaten korreliert (Abbildung 16). Dies ist zu erklären durch die Bildung der *E*- und *Z*-Isomere **29** und **30**. Die Bildung dieser Intermediate erfolgt innerhalb von 10 ps.^[41] Nach einer weiteren Wasserstoffumlagerung kommt es dann zu einem Ringschluss unter Bildung der Verbindungen **35** und **38**. Der Übersichtlichkeit halber wird hier nur jeweils ein entstehendes Enantiomer eingezeichnet.


 Abbildung 15: Reaktionsmechanismus der Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe

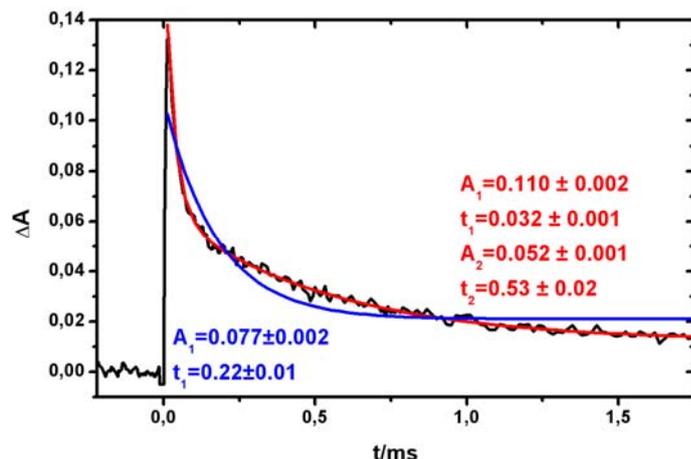


Abbildung 16: transientes UV-Spektrum des Zerfalls des aci-Nitrointermediates^[35]

Die Bildung der Zwischenstufen **35** und **38** konnten IR-spektroskopisch in der Argonmatrix nachgewiesen werden.^[42, 43] Nachdem die Verbindungen **35** und **38** zum *o*-Nitrosobenzaldehyd **41** zerfielen, findet eine Dimerisierung statt, es entsteht Verbindung **42**, welche eine charakteristische Absorption bei 320 nm aufweist.

Im Rahmen dieser Arbeit werden zur Verifizierung dieses Mechanismus Berechnungen von Energiehyperflächen auf AM1-Niveau durchgeführt. Ein weiterer Ansatz in unserem Arbeitskreis ist die Untersuchung der Einflüsse der verschiedenen Konformere der *o*-Nitrobenzyl-Derivate auf den Verlauf des Mechanismus und der Quantenausbeute.^[44]

3 Hauptteil

3.1 Syntheseprinzipien

3.1.1 Allgemeines

Die Zielverbindungen sollen ausgehend von den *o*-Nitrotoluol-Derivaten **17 - 23**, synthetisiert werden. Da es sich weitgehend um Substanzen handelt, über die noch nicht viele Literaturquellen zu finden sind, werden die Synthesen vornehmlich in Analogie früherer Arbeiten des Arbeitskreises durchgeführt.

Zur Darstellung der entsprechenden Verbindungen hat es sich als nützlich erwiesen, an der zur Nitrogruppe *ortho*-ständigen Methylgruppe eine Abgangsgruppe einzuführen, z. B. durch eine radikalische Bromierung.

Durch nucleophile Substitution wird dann der gewünschte Rest, der die typischen funktionellen Gruppen der Neurotransmitter enthält und in den photochemischen Prozessen als Abgangsgruppe fungiert, in das Molekül eingebaut.

Bei der Synthese der Zielverbindungen ist zu beachten, dass sowohl die Zielverbindungen, als auch die Zwischenprodukte lichtempfindlich sind. Deswegen müssen die meisten Reaktionen unter Lichtausschluss durchgeführt werden, d. h. unter Verwendung braun eingefärbter Reaktionskolben etc.

Es hat sich auch in zunehmendem Maße gezeigt, dass sich wegen der Lichtempfindlichkeit auch eine säulenchromatographische Aufbereitung als problematisch gestaltet, da dort gezwungenermaßen nicht immer unter vollständigem Lichtausschluss gearbeitet werden kann, bzw. sich ein solches Arbeiten teilweise als sehr aufwändig erweist.

Ein Weg, dieses Problem zu umgehen, ist, die Nitrogruppe erst am Ende des Syntheseweges einzuführen, da die entsprechenden Verbindungen ohne Vorhandensein einer Nitrogruppe keine Lichtempfindlichkeit aufweisen.

Allerdings gestaltet es sich aus sterischen Gründen schwierig, in *ortho*-Stellung zu einer substituierten Methylgruppe eine Nitro-Gruppe einzuführen, aufgrund sehr geringer Ausbeuten wird auf diesen Weg der Synthese verzichtet und die Synthese direkt mit nitrierten Verbindungen durchgeführt.

3.1.2 Darstellung der Bromide

In der Literatur werden mannigfaltige Methoden zur Darstellung von Benzylbromiden beschrieben (siehe dazu diverse Lehrbücher der Organischen Chemie).

Bei den meisten Synthesen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden, gelingt die Bromierung durch Verwendung von *N*-Bromsuccinimid und einem Radikalstarter am besten. Die Bromierungsversuche mittels elementarem Brom und UV-Licht verlaufen oft nicht zufrieden stellend, aufgrund der langen Versuchslaufzeiten kann es passieren, dass das Brom trotz intensiver Kühlung aus der Apparatur entweicht. Neben der einfacheren Handhabung ist zudem die hohe Selektivität bei der Verwendung von *N*-Bromsuccinimid ein Argument, die radikalische Substitution auf diese Art und Weise durchzuführen. Zudem stellt die Lichtempfindlichkeit der darzustellenden Bromide naturgemäß ein Problem dar, wenn mit UV-Licht gearbeitet wird.

Das *N*-Bromsuccinimid liefert kontinuierlich geringe Mengen an elementarem Brom nach, welches dann nach radikalischem Kettenmechanismus reagiert, für den genauen Mechanismus für die Bromierung in Benzylstellung sei hier auf die einschlägige Literatur verwiesen.

Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol werden als Lösungsmittel eingesetzt, als Radikalstarter werden Dibenzoylperoxid (DBPO) oder Azobisisobutyronitril (AIBN) verwendet. Vergleicht man die Radikalstarter DBPO und AIBN, so zeigt sich, dass bei Verwendung von DBPO die Reaktion heftiger beginnt als bei der Verwendung von AIBN, man dafür aber öfters weitere Mengen an Radikalstarter zugeben muss. AIBN zerfällt langsam in Radikale und wirkt daher über einen längeren Zeitraum. Es eignet sich daher für Reaktionsansätze, die über einen längeren Zeitraum laufen.

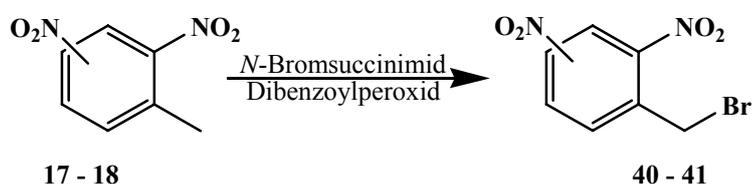
Zu beachten ist weiterhin, dass möglichst kontinuierlich unter Lichtausschluss gearbeitet wird. Licht begünstigt zwar den Start der radikalischen Kettenreaktion, aber zum einen sind die entstehenden Produkte lichtempfindlich und zersetzen sich unter Freisetzung von elementarem Brom, zum anderen besteht die Gefahr, dass durch Licht die Nitrogruppen reduziert werden.

Bei der Durchführung der Bromierung ist es von Vorteil, die optimale Reaktionszeit zu ermitteln. Bei zu kurzer Reaktionszeit verringert sich die Ausbeute, wird zu lange zum Rückfluss erhitzt, entstehen auch die mehrfach bromierten Verbindungen.

Für die Aufbereitung der entstandenen Bromide bieten sich grundsätzlich zwei Reinigungsverfahren an, Umkristallisation und säulenchromatographische Reinigung.

Aufgrund der Lichtempfindlichkeit der darzustellenden Bromide wird grundsätzlich versucht, auf eine säulenchromatographische Aufbereitung zu verzichten und ein geeignetes Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch für eine Umkristallisation zu finden. Da dies jedoch aufgrund der meist recht ähnlichen Löslichkeitseigenschaften von Nitrotoluol-Derivat und entsprechendem α -Bromnitrotoluol-Derivat nicht immer möglich ist, ist eine Trennung mittels Säulenchromatographie nicht immer zu vermeiden.

Bei der Synthese der α -Bromdinitrotoluol-Derivate arbeitet man mit Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel und *N*-Bromsuccinimid als Bromierungsreagenz, als Radikalstarter wird Dibenzoylperoxid verwendet.



V1

V2

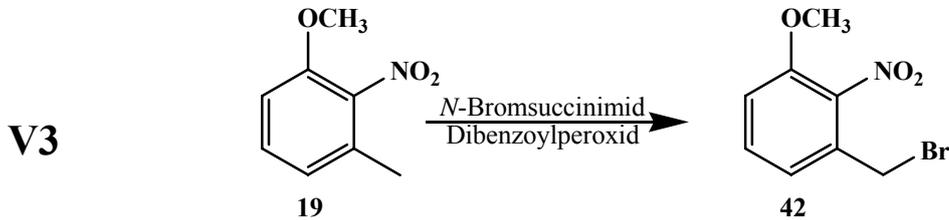
Schema 1

Die Reaktionsdauer wurde variiert zwischen 28 h und 55 h beim 2,4-Dinitrotoluol (**17**) sowie zwischen 44 h und 115 h beim 2,6-Dinitrotoluol (**18**). Die Ausbeuten sind bei der Umsetzung von Edukt **17** bei 30 h optimal, bei der Umsetzung von Edukt **18** ergab eine Reaktionszeit von 54 h die größte Ausbeute.

Im Falle der α -Bromdinitrotoluol-Derivate erweist sich eine Umkristallisation als nicht praktikabel, deshalb wird eine säulenchromatische Reinigung an Kieselgel 60 mit dem Laufmittel Chloroform/*n*-Hexan 1:2 durchgeführt. Bei einigen Reaktionsansätzen empfiehlt es sich, eine zweite oder dritte Reinigung anzuschließen, um das Produkt sauber zu erhalten.

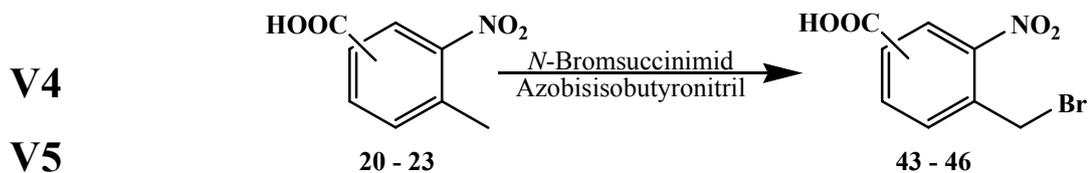
Die Trennung der α -Bromdinitrotoluol-Derivate von den nicht bromierten Edukten ist vor allem deswegen von Vorteil, da es im Verlaufe der weiteren Synthese als zunehmend schwierig erweist, die Substanzgemische zu trennen. Ein Einsatz des Rohproduktes ist daher in der Regel nicht empfehlenswert, auch wenn es bei der Aufarbeitung teilweise zu recht erheblichen Ausbeuteverlusten kommt.

Die Bromierung von 3-Methoxy-2-nitrotoluol (**19**) verläuft analog der Bromierung der Dinitrotoluol-Derivate mit Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel. Auch hier wird wieder unter striktem Lichtausschluss gearbeitet.



Schema 2

Bei der Synthese von Brommethylbenzoesäure-Derivaten wird Benzol als Lösungsmittel verwendet, die radikalische Kettenreaktion wird mit AIBN gestartet.

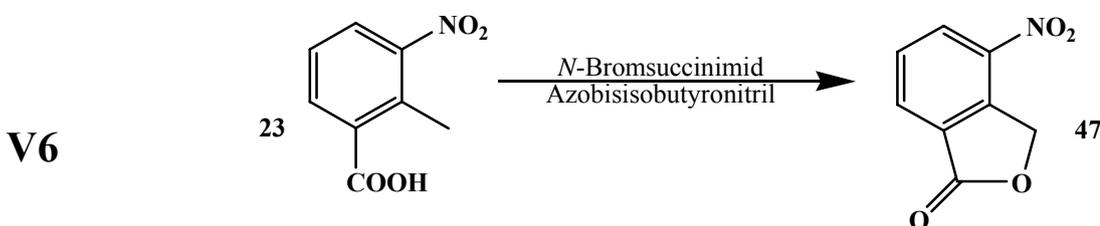


V5

Schema 3

Die Versuche laufen ebenfalls unter Lichtausschluss ab, die Reinigung der entsprechenden Bromide **43 - 46** erfolgt durch Umkristallisieren aus Ethanol bzw. Tetrachlorkohlenstoff.

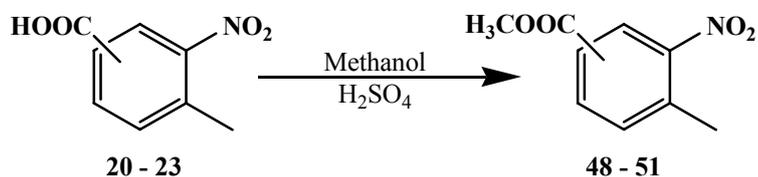
Als Nebenreaktion entsteht bei der Umsetzung von 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**23**) unter anderem 4-Nitro-3H-isobenzofuran-1-on (**47**), welches durch säulenchromatographische Trennung rein erhalten werden kann.



Schema 4

Die in Schema 4 beschriebene Reaktion zeigt, dass zu erwarten ist, dass die Carbonsäuregruppe bei bestimmten weiter durchzuführenden Syntheseschritten in unerwünschter Weise reagiert. Daher wird die Carbonsäuregruppe geschützt, indem aus der

Carbonsäure ein Methylcarbonsäureester synthetisiert wird. Dies geschieht durch Kochen der entsprechenden Methylnitrobenzoesäure **20** - **23** in absolutem Methanol unter Zusatz von wenigen ml konzentrierter Schwefelsäure.



V7

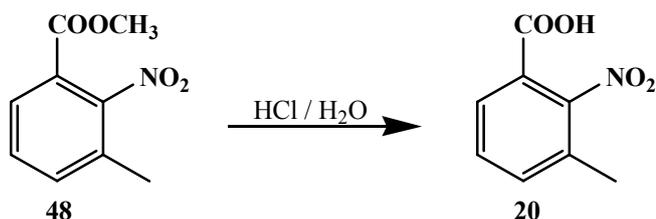
-

V10

Schema 5

Die Reinigung der entstehenden Benzoessäureester **48** - **51** erfolgt durch mehrmaliges Waschen des entstehenden Feststoffes mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung.

Um zu untersuchen, ob die Carbonsäuren wieder durch Hydrolyse der Ester zugänglich sind, wird 3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester **48** in einem Salzsäure-Wasser-Gemisch (2:1) erhitzt. Es entsteht wieder 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure **2**.

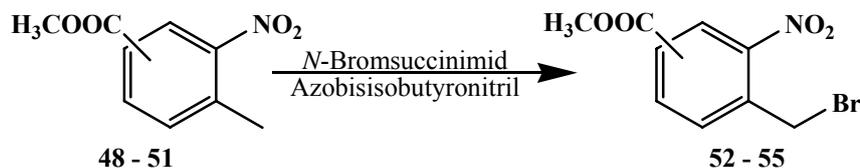


V11

Schema 6

Die Benzoessäureester **48** - **51** werden in Benzol mit *N*-Bromsuccinimid umgesetzt, als Radikalstarter wird AIBN verwendet (Schema 7). Die entstehenden Bromide **52** - **55** werden durch säulenchromatographische Aufbereitung von Verunreinigungen wie dem jeweiligen Edukt oder den mehrfach bromierten Verbindungen gereinigt, als Laufmittel dient dabei Chloroform.

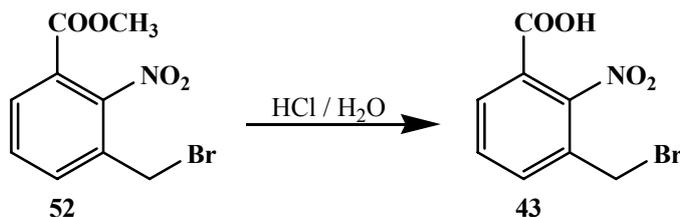
V1
2
-
V1
5



Schema 7

Mit den so erhaltenen Verbindungen wird erprobt, ob sich die bromierten Carbonsäureester **52 - 55** verseifen lassen, ohne die Bromid-Gruppe abzuspalten. Dies gelingt im Fall des 3-Brommethyl-2-nitrobenzoesäureesters (**52**) gut. Wie in Versuch 11 wird auch hier eine 2:1-Mischung aus Salzsäure und Wasser verwendet.

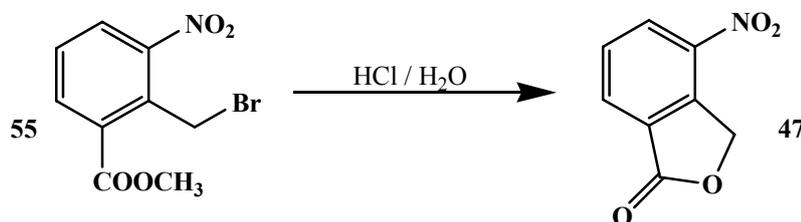
V16



Schema 8

Bei der Verseifung des 2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäureesters (**55**) entsteht als Hauptprodukt 4-Nitro-3*H*-isobenzofuran-1-on (**47**). Die entsprechende Brommethyl-carbonsäure **46** kann nicht isoliert werden.

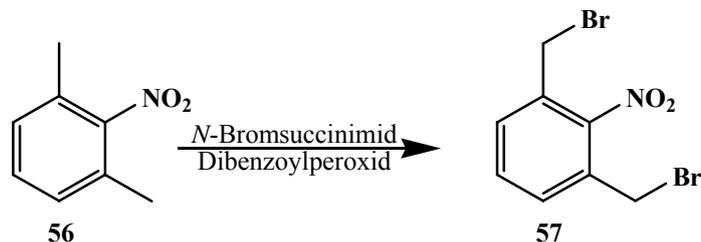
V17



Schema 9

2,6-Dimethyl-1-nitrobenzol (**56**) wird mit *N*-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff zu 2,6-Dibrommethyl-1-nitrobenzol (**57**) umgesetzt (Schema 10), die radikalische Kettenreaktion wird mittels DBPO gestartet. Die Isolierung des monobromierten Produktes gelingt nicht in

nennenswertem Maßstab, es erfolgt eine Bromierung beider Methylgruppen, auch die Verringerung der Kochzeit kann die Ausbeute an einfach bromiertem Produkt nicht steigern.

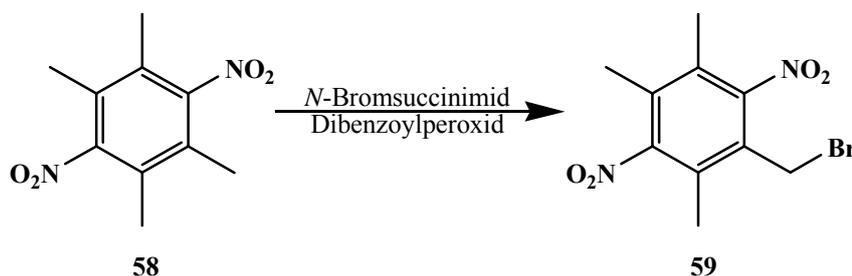


V18

Schema 10

Das Produkt **57** wird durch eine säulenchromatische Reinigung an Kieselgel 60 mit dem Laufmittel Chloroform/*n*-Hexan 1:2 rein erhalten.

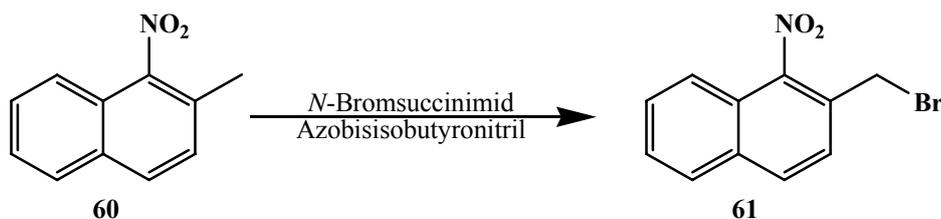
Die Umsetzung von 3,6-Dinitro-1,2,4,5-tetramethylbenzol (**58**) (Trivialname: Dinitroturen) erfolgt unter gleichen Bedingungen, hier entsteht im Unterschied zu Versuch 18 hauptsächlich das monosubstituierte Produkt **59**.



V19

Schema 11

In einem weiteren Versuch wird 2-Brommethyl-1-nitronaphthalin (**61**) synthetisiert. Dies gelingt, indem 2-Methyl-1-nitronaphthalin (**60**) mit *N*-Bromsuccinimid und AIBN in Tetrachlorkohlenstoff 33 h zum Rückfluss erhitzt wird.

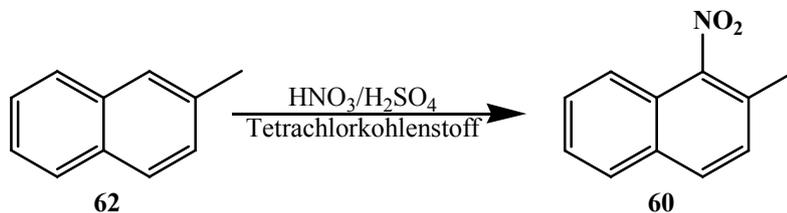


V20

Schema 12

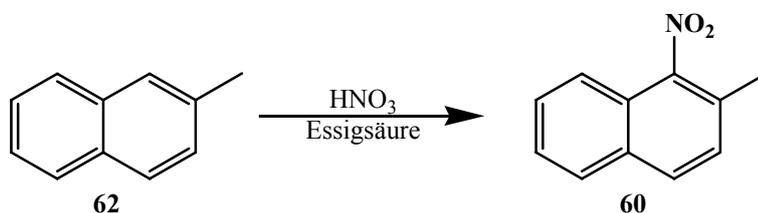
2-Methyl-1-nitronaphthalin (**60**) kann vorher durch Nitrierung von 2-Methylnaphthalin (**62**) erhalten werden. Die Reaktion kann sowohl mit Nitriersäure in Tetrachlorkohlenstoff als auch durch Erhitzen mit Salpetersäure in Essigsäure durchgeführt werden.

V21



Schema 13

V22



Schema 14

Beide Synthesewege führen zu dem reinen 2-Methyl-1-nitronaphthalin (**60**), bei der Durchführung in Essigsäure wird eine höhere Ausbeute (24 %) erzielt, im Gegensatz zu 17 % Ausbeute bei der Reaktion in Tetrachlorkohlenstoff.

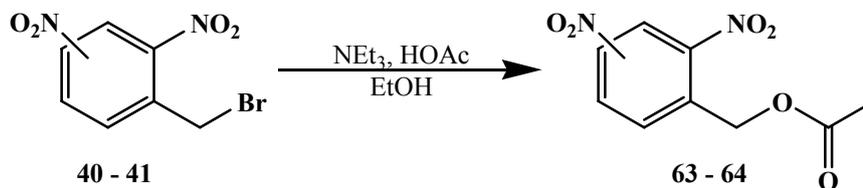
3.1.3 Darstellung der Essigsäureester

Die in Abschnitt 3.1.1. dargestellten Bromide werden nun zu den Essigsäureestern umgesetzt, deren Quantenausbeute bestimmt werden soll.

Durch nucleophile Reaktion wird ein Bromid durch eine Essigsäuregruppe verdrängt. Es wird davon ausgegangen, dass die Reaktion vorwiegend nach einem S_N1 -Mechanismus erfolgt, daher wird ein polares Lösungsmittel (Ethanol) verwendet. Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu steigern, wird dem Reaktionsansatz etwas wasserfreies Natriumiodid zugesetzt. Das Iodid verdrängt das Brom aus dem Edukt und bildet nun eine neue, bessere Abgangsgruppe für den nucleophilen Angriff. Das Nucleophil wird durch Neutralisation von Triethylamin und Essigsäure zur Verfügung gestellt.

Die Reinigung der erwünschten Produkte erfolgt über eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel 60, als Laufmittel bieten sich Dichlormethan und Chloroform an, sowie eine Mischung einer dieser beiden Chlorkohlenwasserstoffe mit n-Hexan.

Die Umsetzung der Nitrobenzylbromide **40** und **41** verläuft in absolutem Ethanol, die Reinigung erfolgt über eine säulenchromatographische Auftrennung (Kieselgel 60, Dichlormethan).

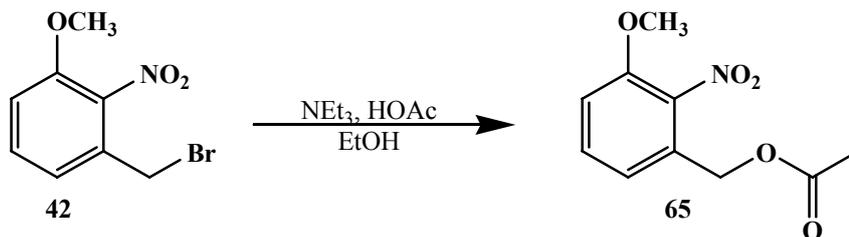


V23

V24

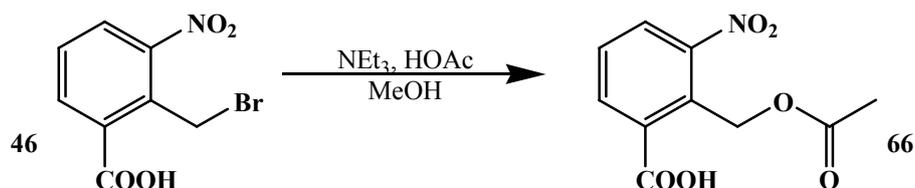
Schema 15

Die Umsetzung von 1-Brommethyl-3-methoxy-2-nitrobenzol (**42**) zu 3-Methoxy-2-nitrobenzylacetat (**65**) verläuft unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Schema 16), die Abtrennung der Nebenprodukte durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60, Dichlormethan) gelingt wesentlich besser, wenn vorher mindestens einmal aus Aceton umkristallisiert wird.

V2
5

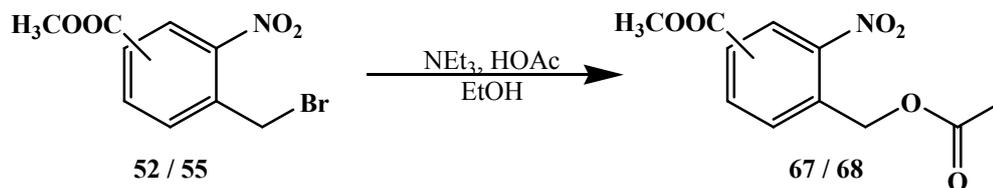
Schema 16

Die Darstellung von 2-Acetoxymethyl-3-nitrobenzoesäure (66) aus 2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäure (46) verläuft zufrieden stellend. Als Lösungsmittel wird absolutes Methanol verwendet. Das Produkt wird durch Umkristallisation aus Aceton rein erhalten. Die Umsetzung von 4-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäure (44) gelingt nicht.

V2
6

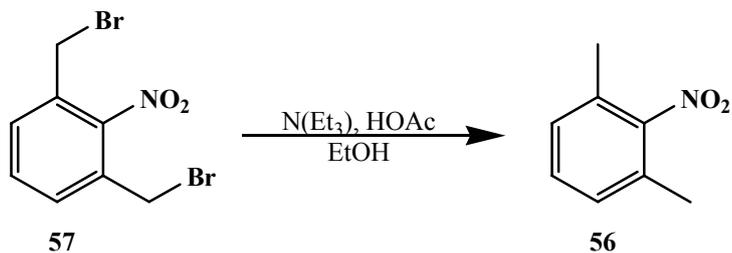
Schema 17

Bei den bromierten Carbonsäureestern 52 und 55 kommt es zu besseren Ausbeuten, die Reaktionen werden in absolutem Ethanol durchgeführt. Die Aufbereitung erfolgt durch säulenchromatographische Trennung der Substanzen (Kieselgel 60, Dichlormethan).

V2
7
V2
8

Schema 18

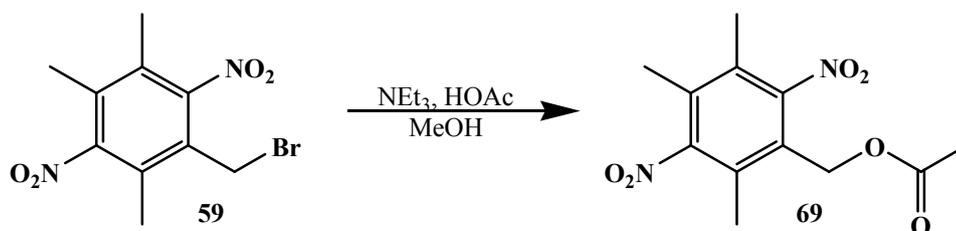
1,3-Dibrommethyl-2-nitrobenzol (57) kann mit dieser Methode nicht zum Acetat überführt werden, es entsteht das nicht bromierte 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (56) (Schema 19).



V29

Schema 19

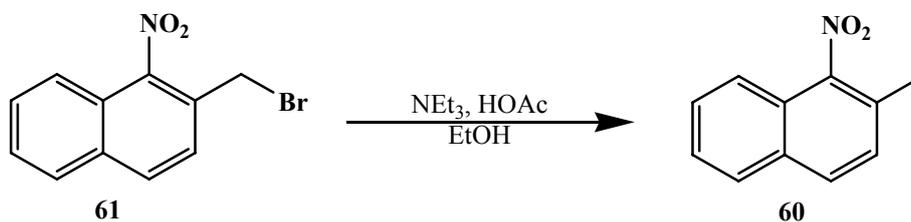
Bei der Synthese von [(2,5-Dinitro-3,4,6-trimethylphenyl)methyl]acetat (**69**) aus 1-Brommethyl-3,6-dinitro-2,4,5-trimethylbenzol (**59**) wird in absolutem Methanol gearbeitet, die Aufarbeitung erfolgt durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60, Dichlormethan).



V30

Schema 20

Die Umsetzung von 2-Brommethyl-1-nitronaphthalin (**61**) in Ethanol zum entsprechenden Acetat gelingt nicht. Es findet eine Zersetzung des Bromids statt und es entsteht 2-Methyl-3-nitronaphthalin (**60**).



V31

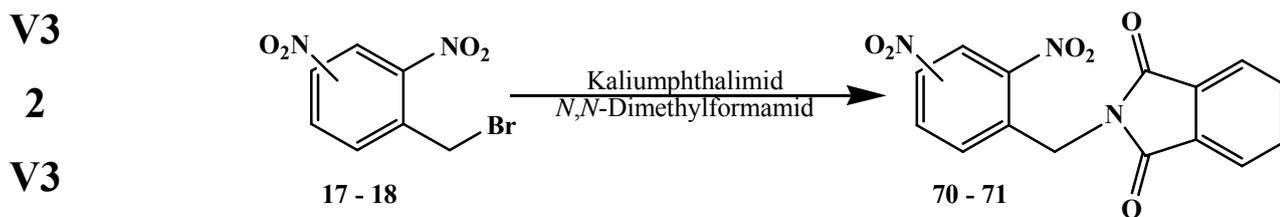
Schema 21

3.1.4 Darstellung der Ammoniumchloride

Als weitere Abgangsgruppe soll ein Ammoniumion eingeführt werden, dies bietet sich über zwei Synthesewege an. Zum einen gelangt man über die Gabriel-Synthese zu den erwünschten primären Aminen bzw. Ammoniumsalzen, zum anderen über die Synthese mit Hexamethylentetramin (Urotropin). Vergleicht man beide Synthesen miteinander, so ergeben sich die besseren Ausbeuten bei der Umsetzung mit Hexamethylenetramin.

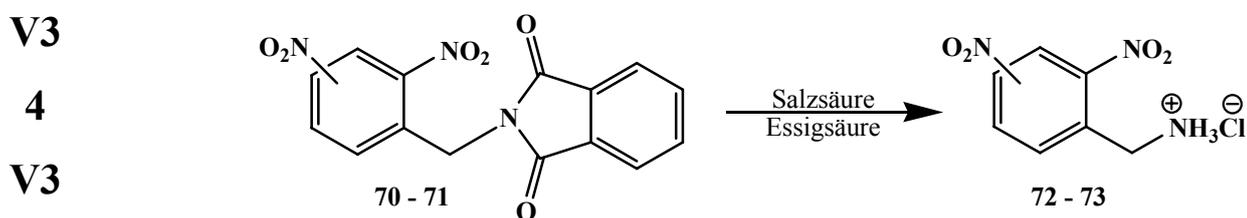
Die Reinigung der entstehenden Ammoniumchloride erfolgt durch Umkristallisation aus Chloroform, worin die gewünschten Produkte **72** und **73** im Gegensatz zu den Bromiden **40** und **41** und Nitrotoluol-Derivaten **17** und **18** sehr schlecht löslich sind.

Bei der Gabriel-Synthese werden die Bromide **40** und **41** mit Kaliumphthalimid in *N,N*-Dimethylformamid gekocht.



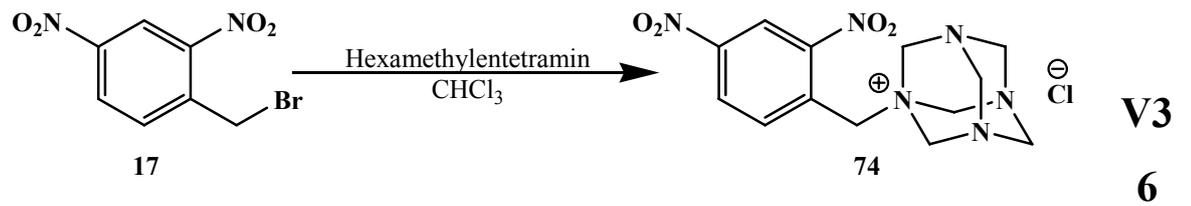
Schema 22

Die entstehenden [(Dinitrophenyl)methyl]phthalimid-Derivate **70** und **71** werden dann in einer Salzsäure/Essigsäure-Mischung zum entsprechenden Ammoniumchlorid **72** und **73** hydrolysiert.



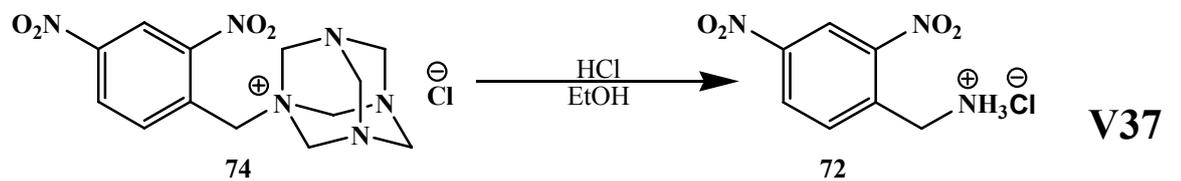
Schema 23

Bei der Umsetzung der Verbindung **40** mit Hexamethylentetramin wird zu der Reaktionsmischung etwas Natriumiodid hinzu gegeben, um die nucleophile Substitution zu erleichtern.



Schema 24

Der entstehende Feststoff **74** kann aus Ethanol umkristallisiert werden und wird dann durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure zum entsprechenden Ammoniumchlorid **72** hydrolysiert.



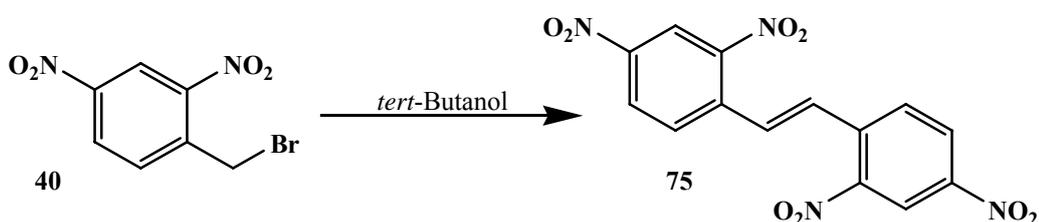
Schema 25

3.1.5 Darstellung der Ether

Als schwierig gestaltete sich der Versuch verschiedene Ether zu synthetisieren. Hier kam es des Öfteren zu Dimerisationen und Polymerisationen, vor allem bei der Ethersynthese nach *Williamson* unter Verwendung eines Alkoholates. Diese Polymerisationen gestalteten das Aufarbeiten und Isolieren gewünschter Zwischen- bzw. Endprodukte als sehr schwierig, da die Polymerisationsreaktionen teilweise zu harzartigen Substanzen führten.

Das Dimer Bis-2,4-dinitrophenylethen (**75**) kann beim Kochen von 1-Brommethyl-2,4-dinitrotoluol (**40**) mit *tert*-Butanol isoliert werden.

V3
8

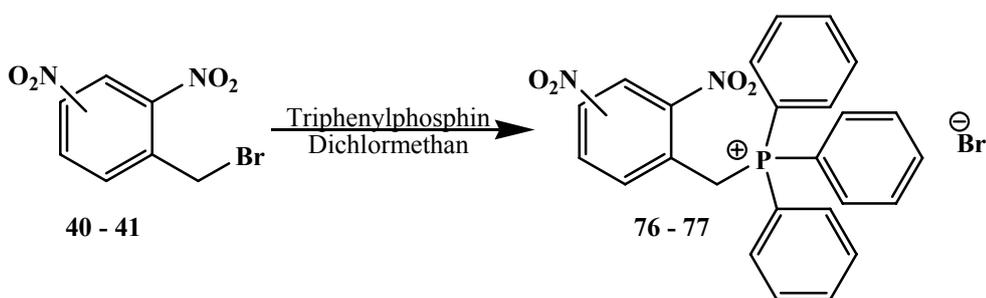


Schema 26

Um trotz dieser Schwierigkeiten zu den gewünschten Ethern zu gelangen, werden verschiedene Synthesewege beschrrieben.

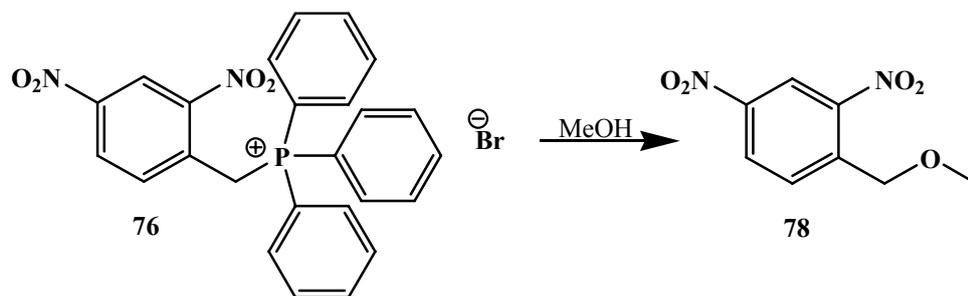
So wird in einem Ansatz zuerst das Triphenylphosphoniumbromid gebildet.

V3
9
V4
0



Schema 27

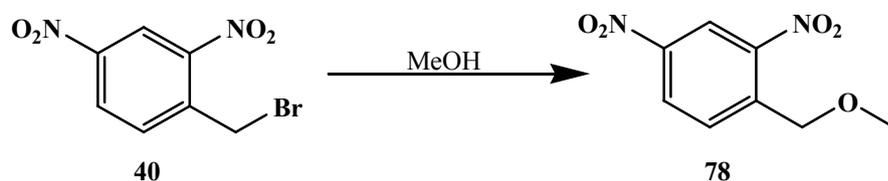
Das Triphenylphosphoniumbromid **76** wird dann in Methanol gekocht, um so den entsprechenden Methylether **78** zu erhalten (Schema 28). Leider lassen sich hier nur sehr geringe Ausbeuten erzielen, da anscheinend viele Nebenreaktionen auftreten. Die Umsetzung von Verbindung **77** gelingt nicht.



V41

Schema 28

Eine weitere Methode zur Synthese eines Ethers ist die Reaktion eines Bromides mit einem Alkohol. So lässt sich [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]methylether (**78**) aus 1-Brommethyl-2,4-dinitrotoluol (**40**) durch Kochen in Methanol darstellen.

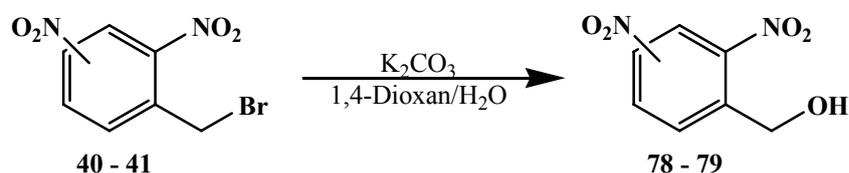


V42

Schema 29

Auch die umgekehrte Variante wird versucht, indem Dinitrophenylmethanol-Derivate synthetisiert werden, welche dann in einem weiteren Syntheseschritt mit einem entsprechenden Halogenalkan umgesetzt werden können.

Dafür werden die Brommethyl-dinitrobenzol-Derivate **40** und **41** mit Kaliumcarbonat in einem Dioxan/Wasser-Gemisch gekocht.



V43

V44

Schema 30

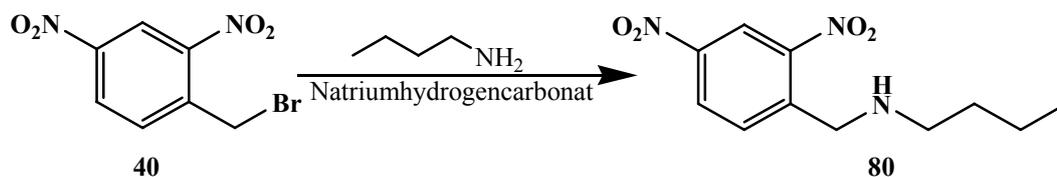
Die Umsetzung der so erhaltenen Verbindungen **78** und **79** mit Alkylbromiden gelingt jedoch nicht.

3.1.6 Sonstiges

3.1.6.1 Darstellung der Amine

Zur Einführung einer Butylamin-Gruppe wird 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (**40**) mit Butylamin und Natriumhydrogencarbonat-Lösung erhitzt. Das entstehende Produkt [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]butylamin (**80**) wird säulenchromatographisch von den Nebenprodukten und dem Edukt getrennt (Kieselgel 60, Chloroform) und nach einer Umkristallisation aus Ethanol rein erhalten.

V4
5



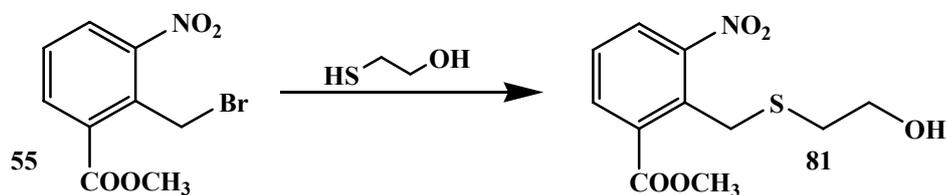
Schema 31

Ein entsprechender Versuch mit 1-Brommethyl-2,6-dinitrobenzol (**41**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen schlägt fehl, das gewünschte Produkt kann nicht isoliert werden.

3.1.6.2 Darstellung der Thioether

Zur Synthese eines Thioethers wird 2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (**55**) mit 2-Mercaptoethanol gekocht. Nach dem Auskochen mit Dichlormethan erhält man reinen 2-(2-Hydroxyethylthiomethyl)-3-nitrobenzoesäureester (**81**) durch säulenchromatographische Aufbereitung.

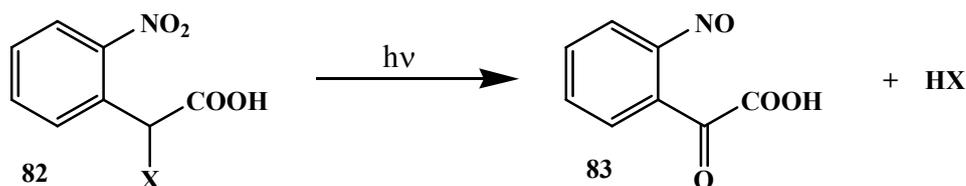
V4
6



Schema 32

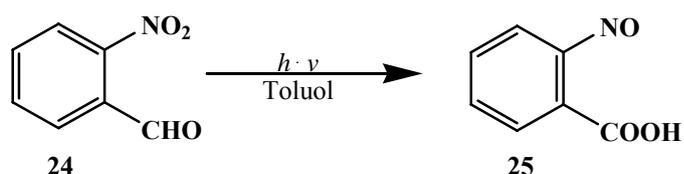
3.1.7 Darstellung von 2-Nitrosobenzoessäuremethylester

In einer weiteren Versuchsreihe soll untersucht werden, ob 2-Nitrosophenyl-2-oxoessigsäure (**83**) dargestellt werden kann. Diese wird als Produkt bei der Hydrolyse von Verbindung **82** angenommen, konnte aber bisher nicht eindeutig identifiziert werden. Die Synthese soll über das Zwischenprodukt 2-Nitrosobenzoensäurechlorid (**84**) führen. Im Rahmen dieser Arbeit wird dabei überprüft, ob dieses Zwischenprodukt überhaupt entsteht, der Nachweis soll über die Umsetzung zum Methylester **85** gelingen.



Schema 33: Entstehung von 2-Nitrosophenyl-2-oxoessigsäure (**83**)

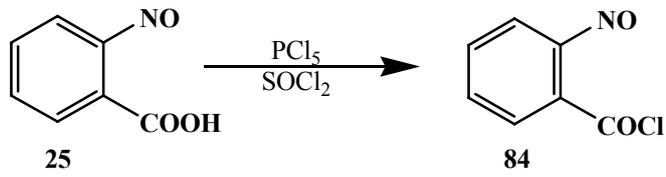
Dazu wird ausgehend von o-Nitrobenzaldehyd (**24**) durch UV-Bestrahlung 2-Nitrosobenzoessäure (**25**) synthetisiert. Als Lösungsmittel dient hierbei Toluol. Im Gegensatz zum Aldehyd ist die Säure nicht, bzw. nur in geringem Umfang in Toluol löslich und kann somit leicht abgetrennt werden. Da durch die ausfallende Säure die Intensität der Bestrahlung in der Lösung nachlässt, empfiehlt es sich, in regelmäßigen Abständen den Niederschlag zu entfernen, um so die Ausbeute zu erhöhen.



Schema 34

Bei den nächsten Reaktionsschritten wird wieder unter Lichtausschluss gearbeitet. Zur Synthese des 2-Nitrosobenzoensäurechlorids (**84**) wird 2-Nitrosobenzoessäure (**25**) mit Phosphorpentachlorid und Thionylchlorid gekocht (Schema 35), das Produkt **84** wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Diethylether).

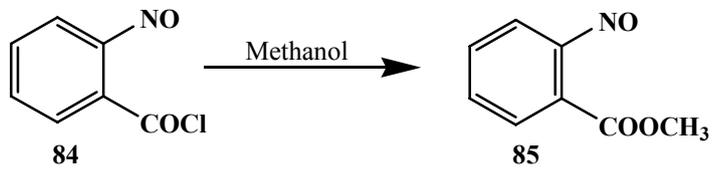
V48



Schema 35

In einem letzten Reaktionsschritt wird unter Kühlung Methanol zum Säurechlorid **84** gegeben und dann hydrolysiert. Nach Extrahieren mit Diethylether erhält man den gewünschten 2-Nitrosobenzoesäuremethylester **85**.

V49



Schema 36

3.2 Theoretische Untersuchungen

3.2.1 Allgemeines

Ziel ist es, die Übergangszustände der Photolyse zu berechnen, um konkrete Aussagen über den Reaktionsverlauf bzw. dessen Schlüsselschritt, die Übertragung eines Wasserstoff-Atoms von einem Kohlenstoff- zu einem Sauerstoff-Atom, zu erhalten.

Dazu wird folgende Vorgehensweise gewählt:

1. Ermittlung der Geometrie des Eduktes
2. Ermittlung der Geometrie des Produktes
3. Berechnung der Energiehyperfläche
4. Ermittlung des Übergangszustandes bzw. dessen Geometrie sowie ΔG^*
5. Berechnung der drei Geometrien auf höherem Niveau
6. Berechnung des angeregten Zustandes für die drei Geometrien
7. Einbeziehung der konischen Durchdringung (Spin-Bahn-Kopplung)

Schritt 5 wird auf einem PC-Cluster durchgeführt, welcher erst 2006 beschafft wird, daher waren die Berechnungen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht möglich.

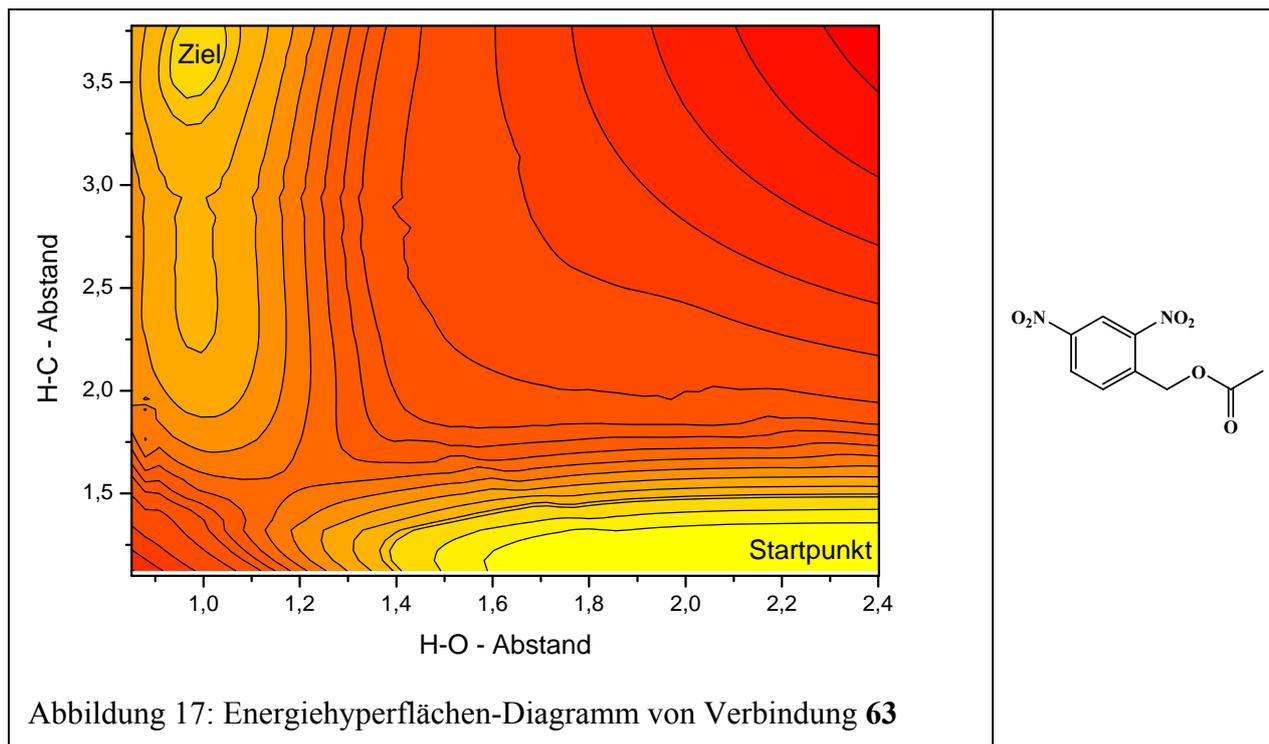
Die Schritte 6 - 7 sollen in den Arbeitsgruppen von Herrn Prof. W. Thiel (Direktor des MPI Kohlenforschung, Mülheim a.d.R.), Frau Prof. C. Marian (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) sowie Herrn Dr. T. Fleig durchgeführt werden.

Verglichen werden sollen diese Berechnungen dann mit Messungen von Herrn Prof. A. Holzwarth (MPI Bioorganische Chemie, Mülheim a.d.R.), dieser betreibt fs-UV-Spektroskopie. Das Gerät wird erst 2006 aufgerüstet, so dass Messungen im benötigten Spektralbereich möglich werden. Daher stehen die Ergebnisse dieser Messungen im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit noch nicht zur Verfügung.

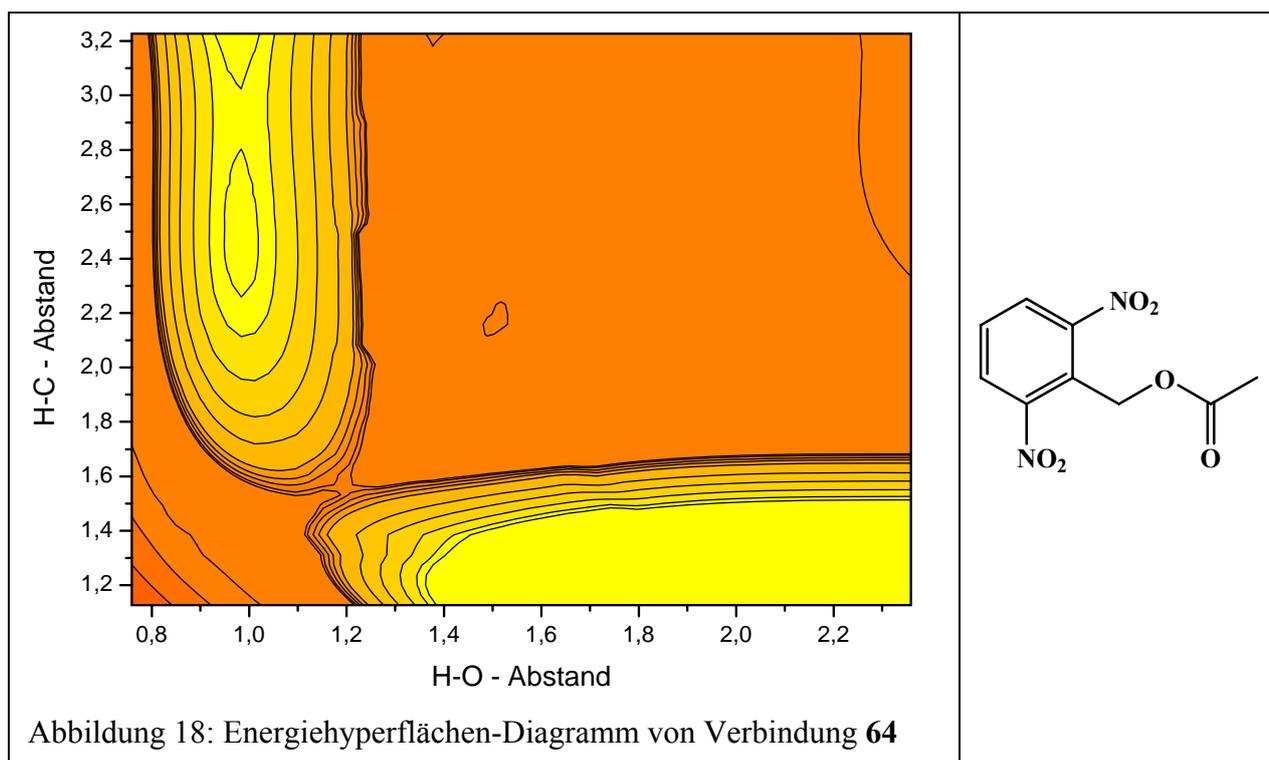
3.2.2 Semi-empirische AM1-Rechnungen

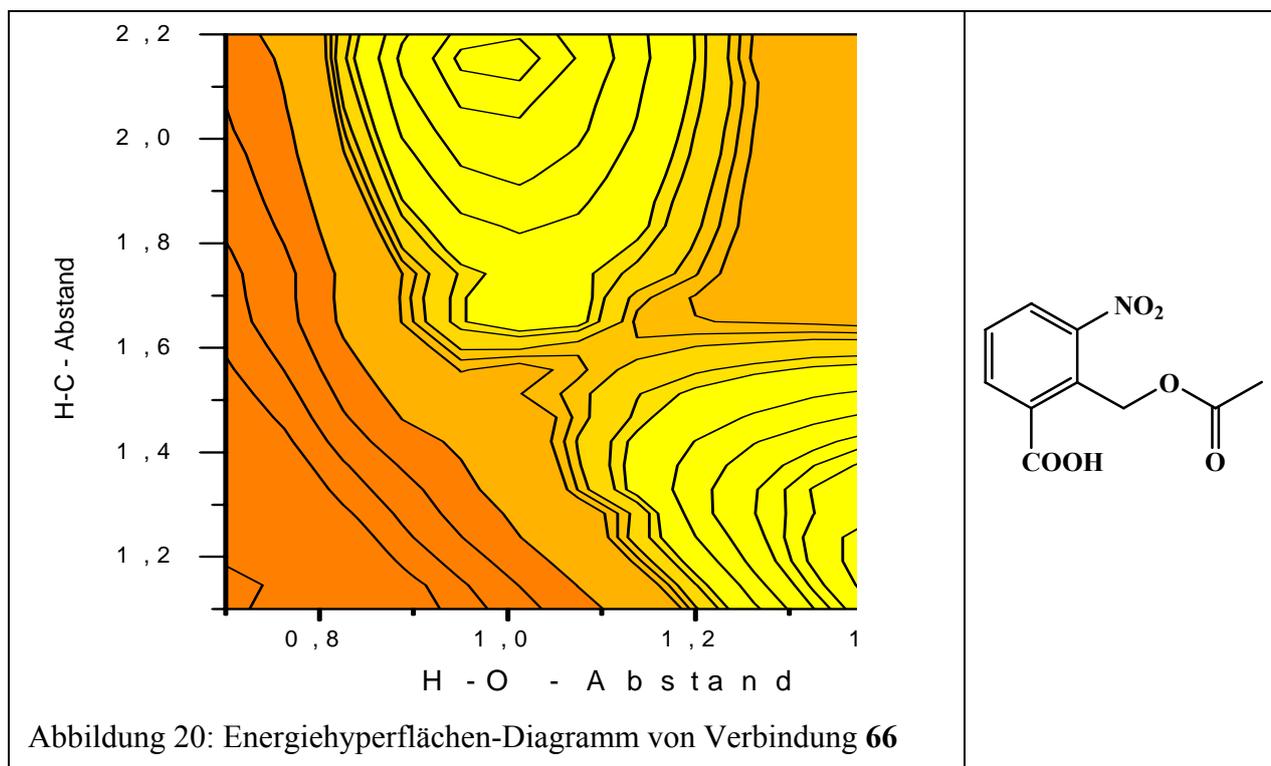
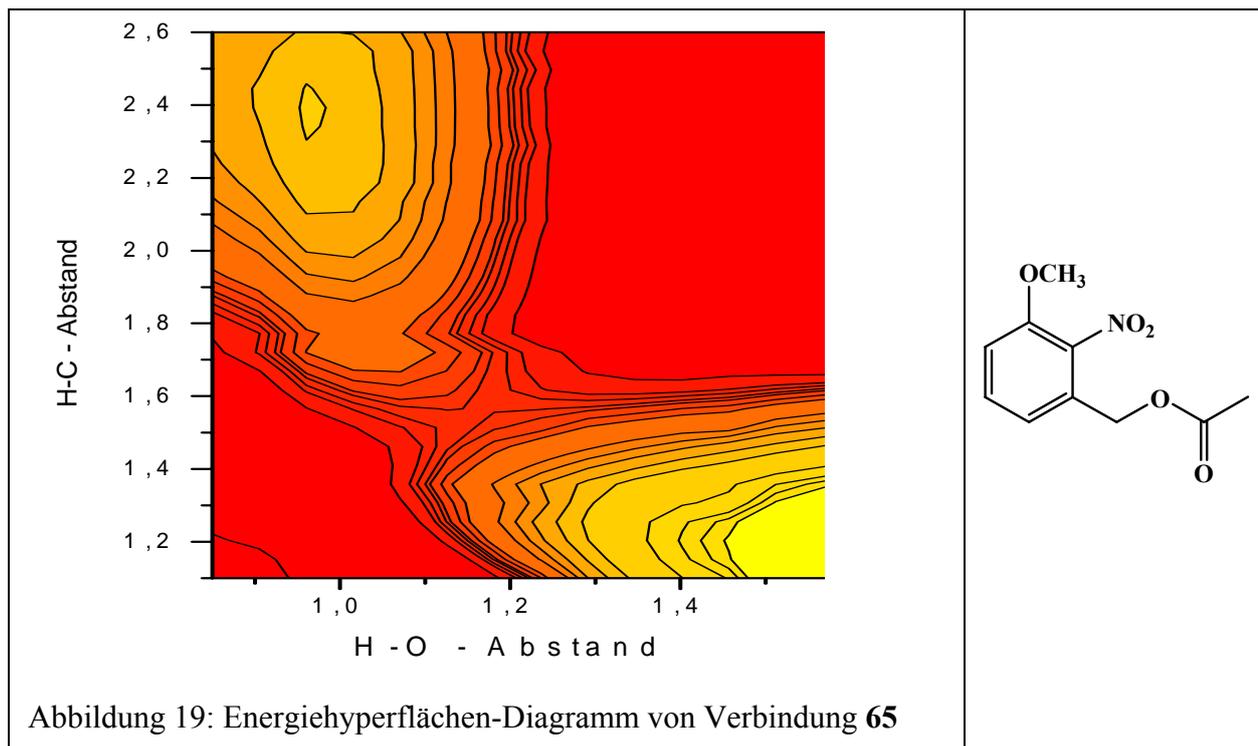
Von den Verbindungen, die synthetisiert worden sind, werden in einem ersten Schritt mit Hilfe von AM1-Rechnungen die jeweiligen Übergangszustände der Wasserstoff-Wanderung berechnet.

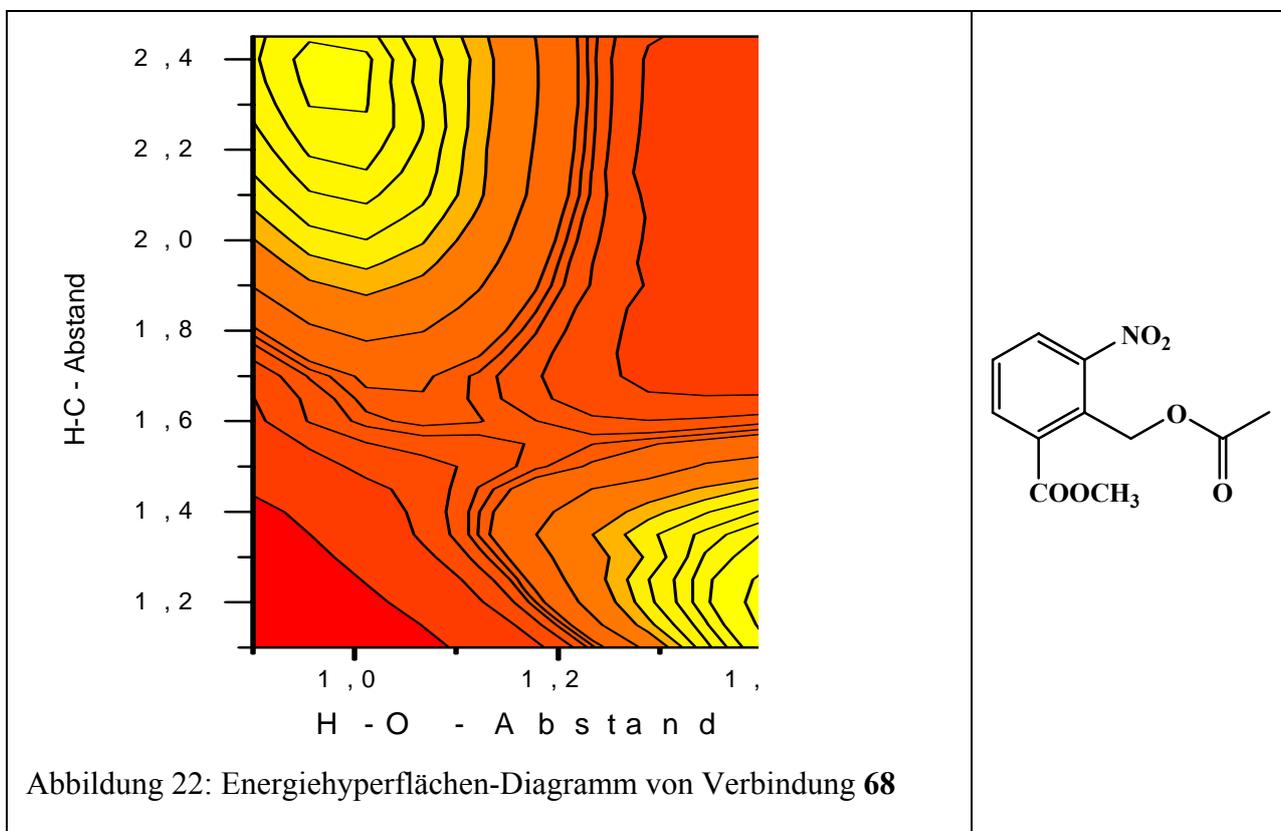
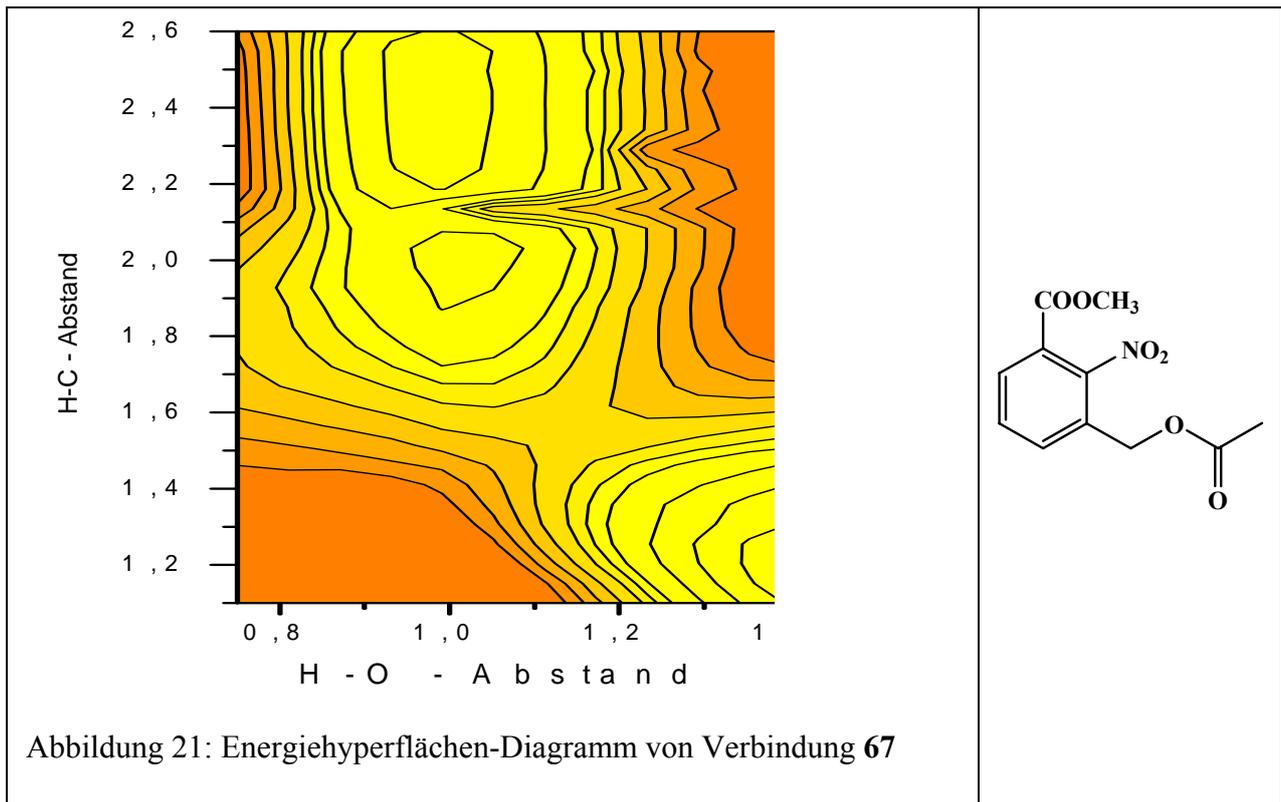
Untersucht wird die Wasserstoff-Wanderung unter Bildung der *aci*-Nitrointermediate **29** und **30**. Hierfür werden die Bindungslängen der Wasserstoff-Kohlenstoff-Bindung und der Wasserstoff-Sauerstoff-Bindung systematisch variiert und in einem Energie-Abstands-Diagramm die Energiehyperflächen aufgetragen (siehe Abbildung 17).

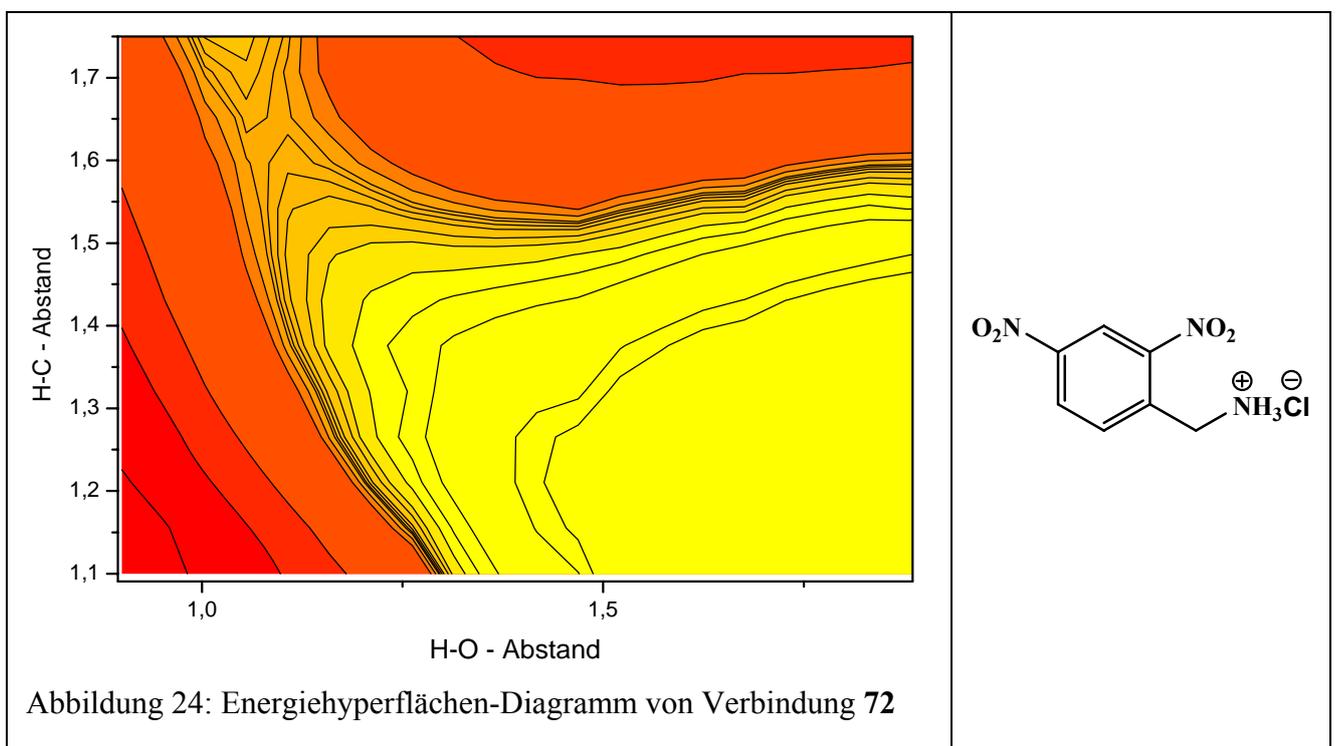
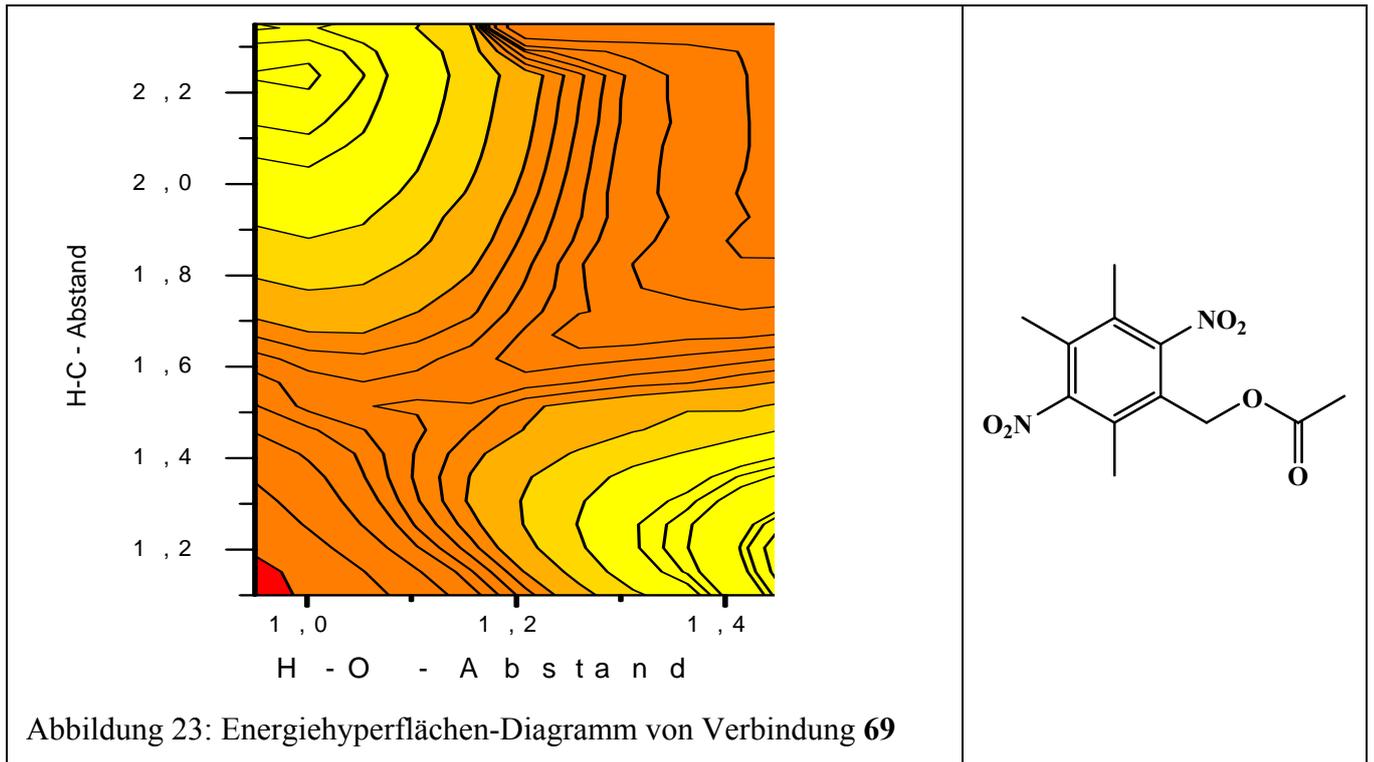


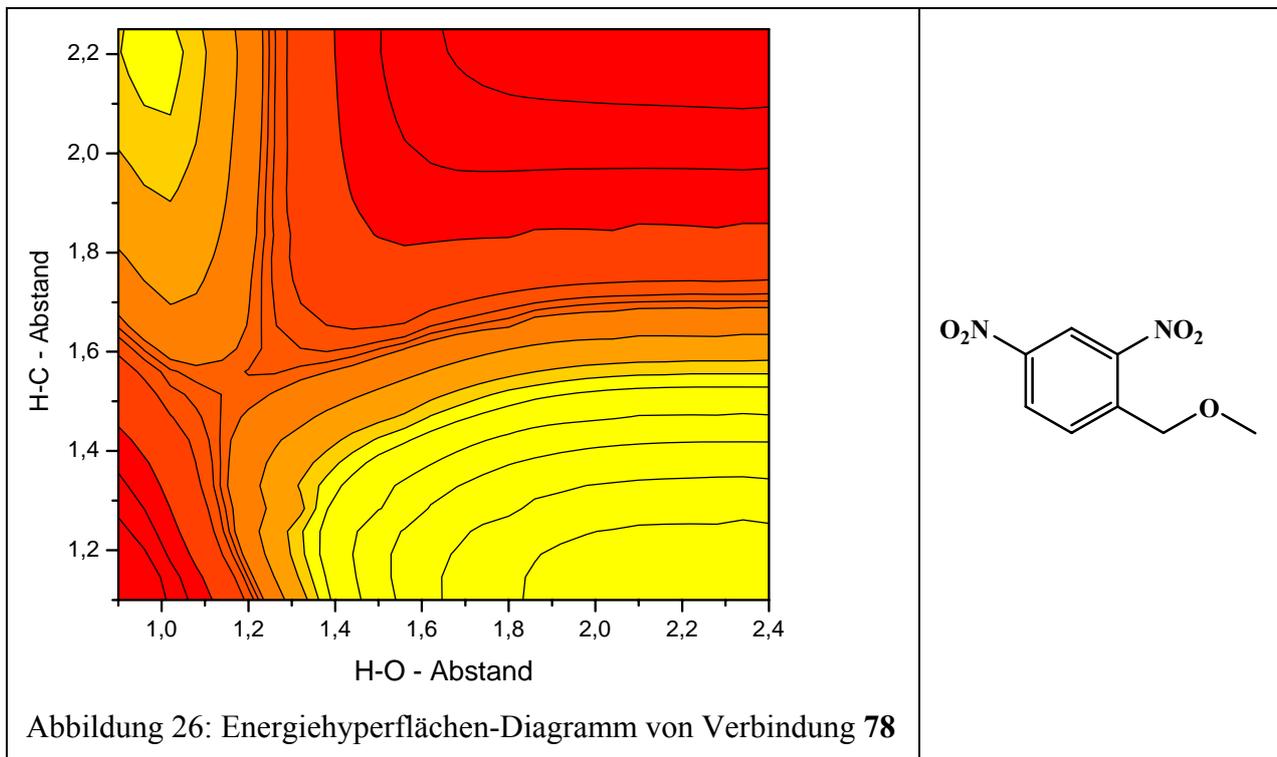
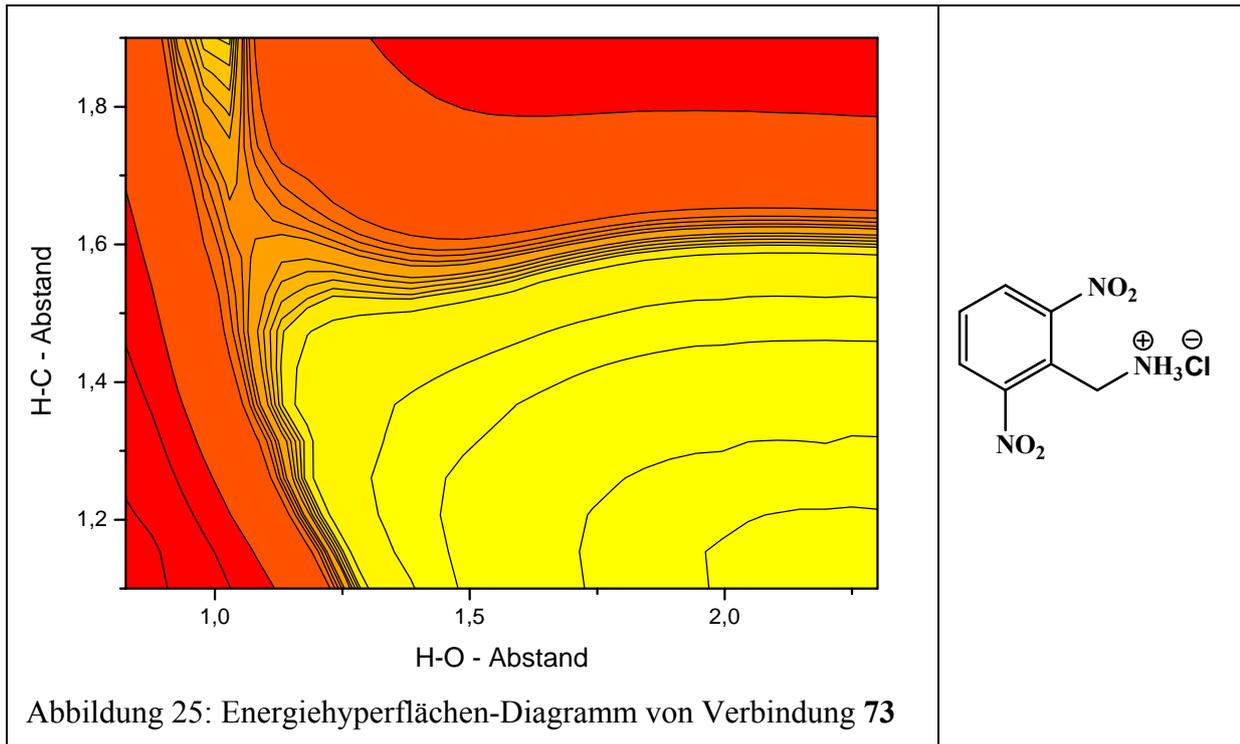
Aus dem Diagramm lassen sich die Abstände des Wasserstoffatoms vom Kohlenstoff-Atom bzw. Sauerstoff-Atom im Übergangszustand, welcher durch einen Sattelpunkt auf dem Reaktionspfad gekennzeichnet ist, ablesen. Analoges gilt für die Abbildungen 18 – 28, wobei bei einigen Verbindungen der Übersichtlichkeit halber nur der Bereich des Übergangszustandes abgebildet wird.

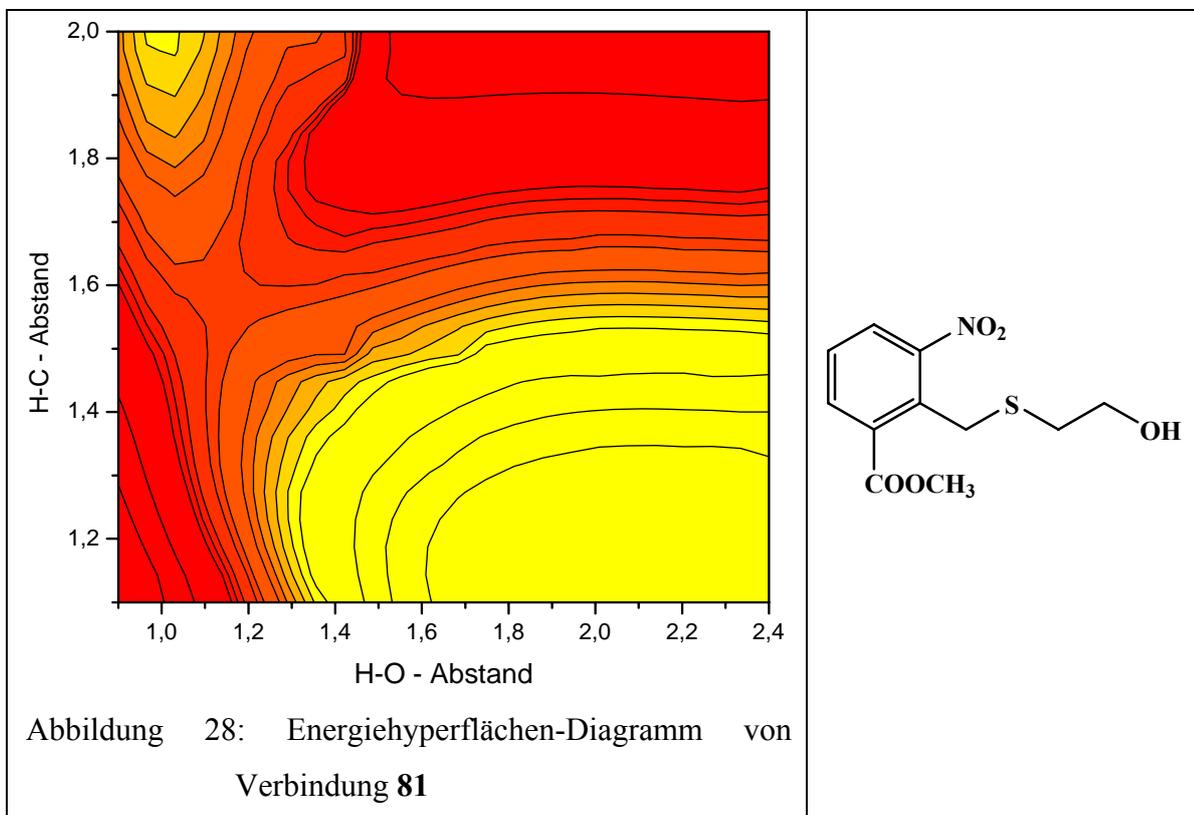
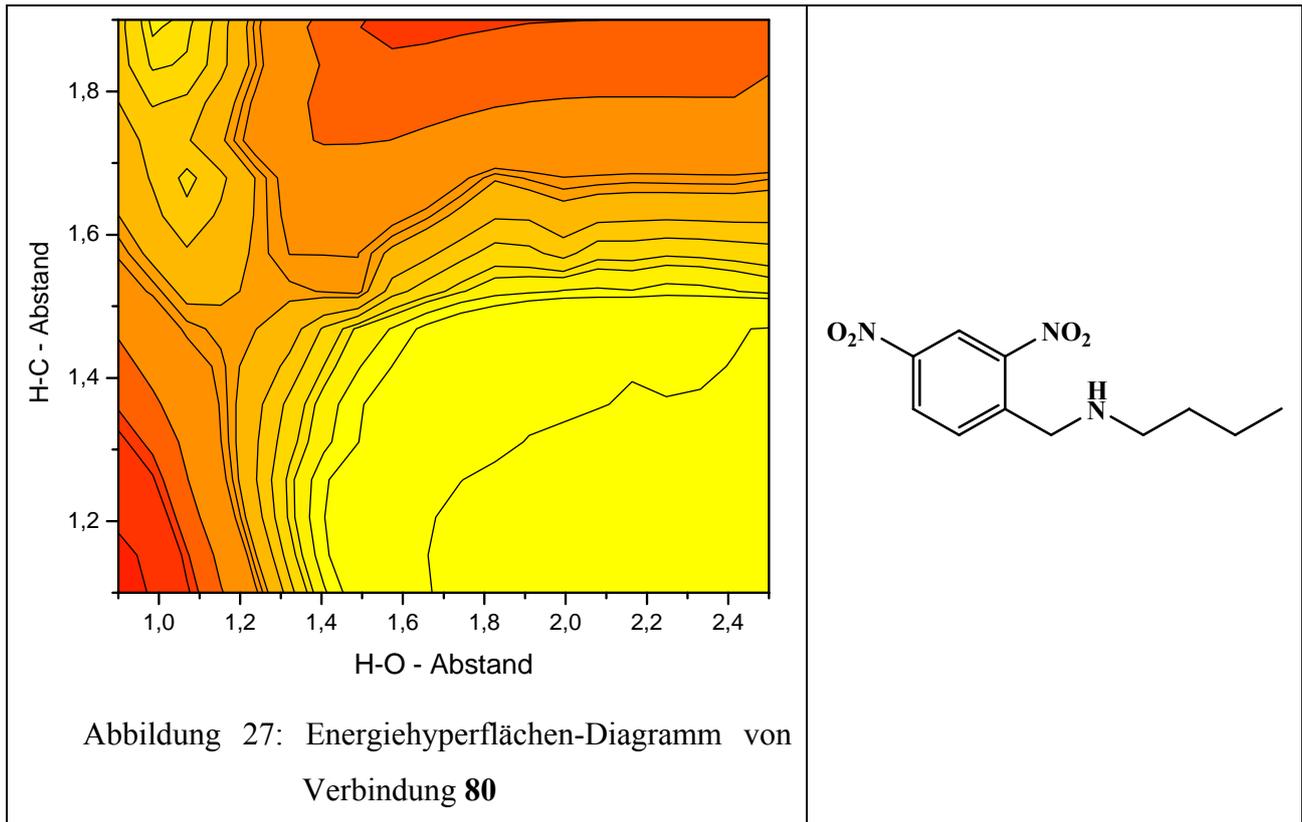












Nachfolgend sind die Kohlenstoff-Wasserstoff-Abstände, die Sauerstoff-Wasserstoff-Abstände und die Bildungswärmen der Übergangszustände nach AM1 für die synthetisierten Substanzen zusammengefasst.

Verbindung	O-H - Abstand / Å	C-H - Abstand / Å	Energie / kJ/mol
63	1.167	1.567	-19.0
64	1.180	1.532	2.3
65	1.181	1.566	-193.9
66	1.075	1.604	-364.1
67	1.155	1.566	-337.8
68	1.178	1.600	-343.4
69	1.053	1.566	-57.4
72	1.107	1.651	961.2
73	1.028	1.634	950.2
78	1.140	1.514	165.5
80	1.237	1.521	256.1
81	1.096	1.578	-217.0

Die Berechnung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^* und der freien Reaktionsenthalpie ΔG für die Grundzustandshyperfläche führt zu folgenden Ergebnissen:

Verbindung	Edukt / kJ/mol	ÜZ / kJ/mol	Produkt / kJ/mol	ΔG^* / kJ/mol	ΔG / kJ/mol
63	-224.3	-19.0	-89.5	205.3	134.8
64	-205.9	2.3	-82.4	208.2	123.5
65	-404.6	-193.9	-259.8	210.7	144.8
66	-591.6	-364.1	-444.3	227.5	147.3
67	-556.1	-337.8	-410.5	218.3	145.6
68	-558.6	-343.4	-423.4	215.2	135.2
69	-281.2	-57.4	-150.2	223.8	131.0
78	-54.0	165.5	87.4	219.5	141.4

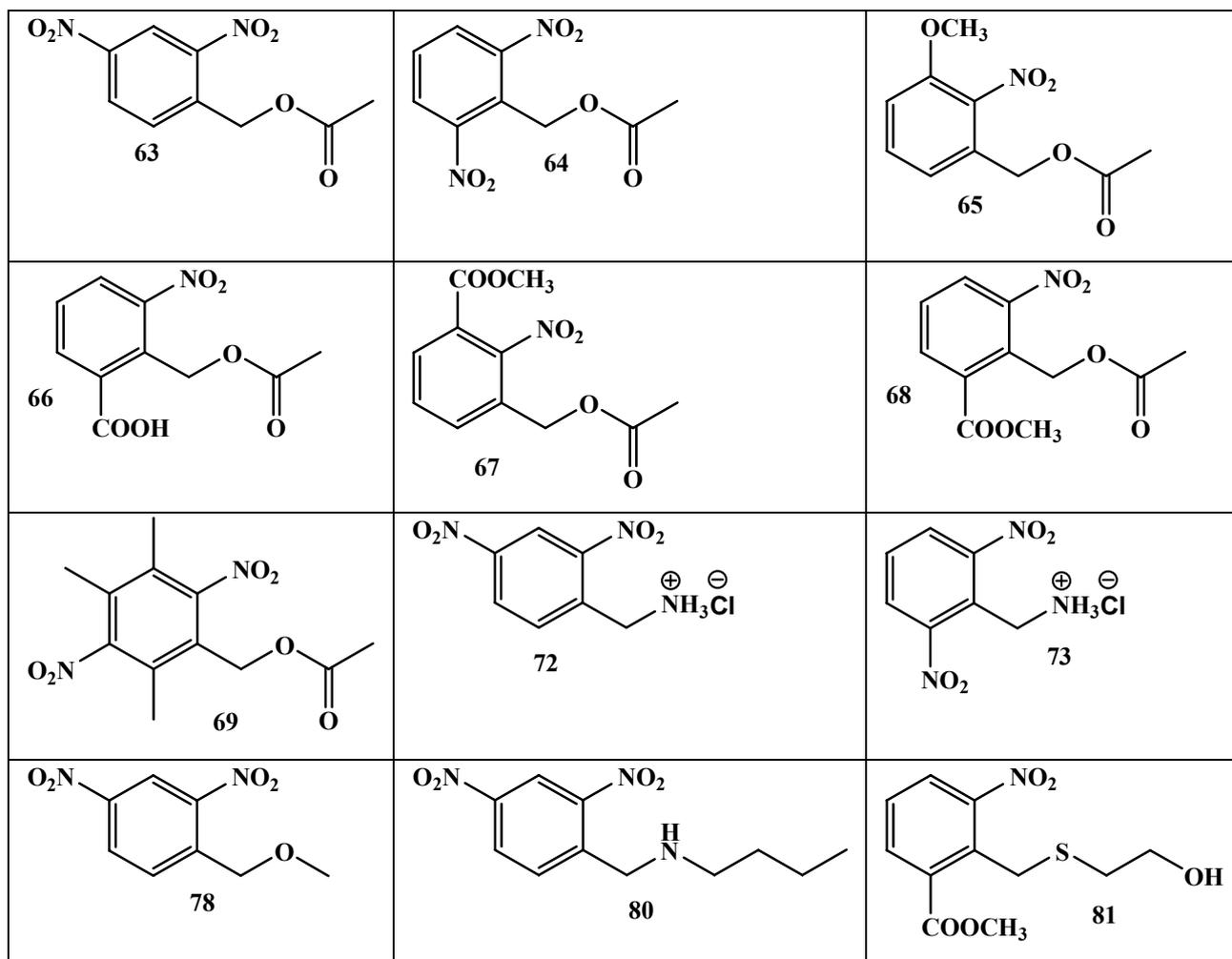
4 Zusammenfassung

Um wirksame Medikamente herstellen zu können, muss der Einfluss der jeweiligen psychotropen Substanz auf die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkungen untersucht und verstanden werden. Nur so kann es gelingen, vorherzusagen, wie ein bestimmtes Präparat auf das Nervensystem wirkt.

Die Untersuchungen werden mit Hilfe der Photolyse bestimmter Modellverbindungen durchgeführt, diese Modellverbindungen besitzen Abgangsgruppen, welche die funktionellen Endgruppen der Neurotransmitter repräsentieren.

Im Rahmen dieser Arbeit war es ein Ziel, Modellverbindungen herzustellen, die sich durch unterschiedliche Substituenten am aromatischen Ring unterscheiden.

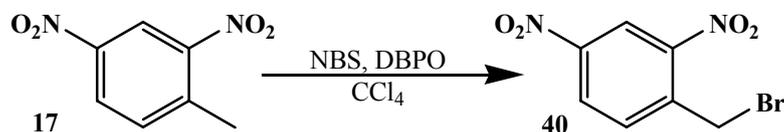
Es gelang unter anderem, Derivate von mehreren bisher nicht bekannten Klassen von photolabilen Schutzgruppen darzustellen. Von den dargestellten Substanzen wurden die Geometrien vor und nach der Photolyse-Reaktion, sowie für den Übergangszustände mit theoretischen Methoden ermittelt und es wurde die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^* für die Grundzustandsreaktion berechnet.



5 Experimentalteil

5.1 Darstellung der Vorstufen

Versuch 1: 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (40)



4.05 g (22.2 mmol) 2,4-Dinitrotoluol (**17**) und 4.11 g (23.1 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff nach Zugabe einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid 30 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wird alle 2 h neues Dibenzoylperoxid dazugegeben und der Reaktionsverlauf per DC überprüft (Laufmittel: Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

Nach Beendigung der Reaktion wird gebildetes Succinimid abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen, die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Mit dem Lösungsmittel überkommendes Brom wird mit Natriumhydrogensulfit reduziert.

Das Edukt-/Produkt-Gemisch ist ein hochviskoses braunes Öl. Das reine Produkt erhält man durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform/*n*-Hexan 1:2). 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (**40**) fällt als zweite Fraktion an, die erste Fraktion besteht aus 2,4-Dinitrotoluol (**17**). Die restlichen Nebenprodukte bilden die nächsten Fraktionen. Das Produkt besteht aus gelben Kristallen, die bei Raumtemperatur schmelzen.

Ausbeute: 2.95 g (11.3 mmol, 51 %)

GC-Retentionszeiten:

(in %)

2,4-Dinitrotoluol:	72
1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol:	100

R_f-Werte:

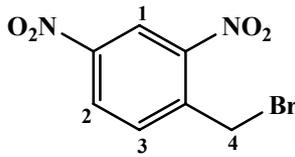
(Laufmittel: Chloroform)

2,4-Dinitrotoluol:	0.75
1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol:	0.63

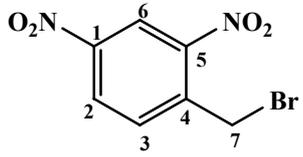
Spektren

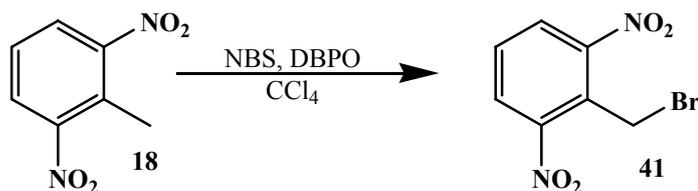
IR (fest, KBr): 3108 (-CH₃ – Valenz), 1719, 1537 (-NO₂ – Valenz), 1440 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1348 (-NO₂ – Valenz), 1225, 1152, 1066, 912, 835, 804, 733, 636, 450, 441 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ /ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.89	1H	Singulett	1	
8.51	1H	Dublett (³ J = 8.6 Hz)	2	
7.88	1H	Dublett (³ J = 8.5 Hz)	3	
4.90	2H	Singulett	4	

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ /ppm	Zuordnung	
gemessen/berechnet ^[45]		
144.1/150.2	5	
141.7/149.0	1	
139.3/139.2	4	
131.5/130.8	3	
130.0/130.2	2	
121.0/120.3	6	
32.1/30.0	7	

Versuch 2: 2-Brommethyl-1,3-dinitrobenzol (41)

4.15 g (22.8 mmol) 2,6-Dinitrotoluol (**18**) und 4.33 g (24.3 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff nach Zugabe einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid 54 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wird alle 2 h neues Dibenzoylperoxid dazugegeben und der Reaktionsverlauf per DC überprüft (Laufmittel: Chloroform/n-Hexan 1:2).

Nach Beendigung der Reaktion wird gebildetes Succinimid abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen, die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Mit dem Lösungsmittel überkommendes Brom wird mit Natriumhydrogensulfit reduziert.

Das Edukt/Produkt-Gemisch fällt als hochviskoses braunes Öl an. Das reine Produkt erhält man durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform/n-Hexan 1:2). 2-Brommethyl-1,3-dinitrobenzol (**41**) fällt als zweite Fraktion an, die erste Fraktion besteht aus 2,6-Dinitrotoluol (**18**). Die restlichen Nebenprodukte bilden die nächsten Fraktionen. Das Produkt besteht aus gelben Kristallen, die bei Raumtemperatur schmelzen.

Ausbeute: 2.98 g (11.4 mmol, 50 %)

GC-Retentionszeiten:

(in %)

2,6-Dinitrotoluol:	70
2-Brommethyl-1,3-dinitrobenzol:	100

R_F-Werte:

(Laufmittel: Chloroform/n-Hexan 1:2)

2,6-Dinitrotoluol:	0.28
2-Brommethyl-1,3-dinitrobenzol:	0.21

(Laufmittel: Chloroform)

2,6-Dinitrotoluol: 0.79

2-Brommethyl-1,3-dinitrobenzol: 0.74

Spektren

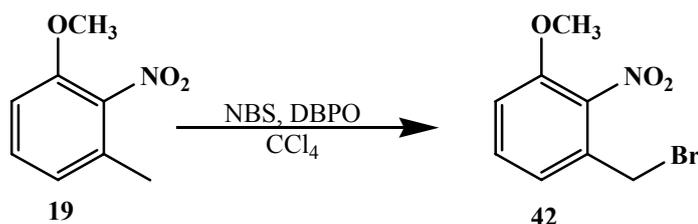
IR (fest, KBr): 3446 (-O-H – Valenz von H₂O-Spuren im KBr), 3086 (-CH₃ – Valenz), 1578, 1538 (-NO₂ – Valenz), 1437 (-CH₂-, -CH₃ – Deform), 1351 (-NO₂ – Valenz), 1226, 1203, 921, 854, 826, 806, 754, 705, 624 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ /ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.12	2H	Dublett (³ J = 8.2 Hz)	2
7.72	1H	Triplett (³ J = 8.2 Hz)	1
4.94	1H	Singulett	3

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ /ppm	Zuordnung
gemessen/berechnet ^[45]	
150.2/150.2	3
130.2/130.8	1
128.7/130.3	2
126.8/128.2	4
20.1/ 25.4	5

Versuch 3: 1-Brommethyl-3-methoxy-2-nitrobenzol (42)

1.94 g (11.6 mmol) 3-Methoxy-2-nitrotoluol (**19**) und 2.20 g (12.4 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben und dann 18 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wird alle 2 h neues Dibenzoylperoxid dazugegeben und der Reaktionsverlauf per DC überprüft (Laufmittel: Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

Nach Beendigung der Reaktion wird gebildetes Succinimid abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen, die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Mit dem Lösungsmittel überkommendes Brom wird mit Natriumpyrosulfit reduziert.

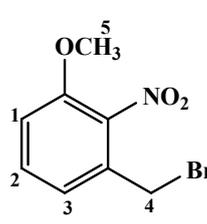
Das Edukt/Produkt-Gemisch fällt als hochviskoses braunes Öl an. Das reine Produkt erhält man durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform/*n*-Hexan 1:2). Die erste Fraktion besteht aus 4-Methyl-3-nitroanisol (**19**), 1-Brommethyl-3-methoxy-2-nitrobenzol (**42**) fällt als zweite Fraktion an. Die restlichen Nebenprodukte bilden die nächsten Fraktionen. Das Produkt besteht aus einer hochviskosen gelben Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.48 g (6.01 mmol, 52 %)

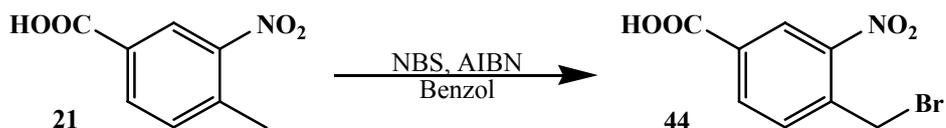
GC-Retentionszeiten (in %):

3-Methoxy-2-nitrotoluol:	63
1-Brommethyl-3-methoxy-2-nitrobenzol:	100

Spektren¹H - NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.33	1H	Dublett vom Dublett zum Triplett entartet	2	
6.88	2H	zwei Dubletts	1, 3	
6.90				
5.09	2H	Singulett	4	
3.87	3H	Singulett	5	

Versuch 4: 4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure (44)



2.86 g (15.8 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**21**) und 4.27 g (24.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze AIBN in 100 ml Benzol gelöst und 53 h zum Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und verworfen, danach wird das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält einen gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 2.51 g (9.64 mmol, 61 %)

R_f-Werte (Laufmittel: Ethanol):

4-Methyl-3-nitrobenzoesäure: 0.59

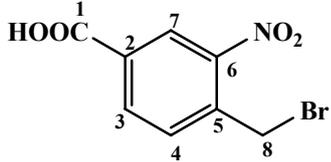
4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure: 0.87

Spektren

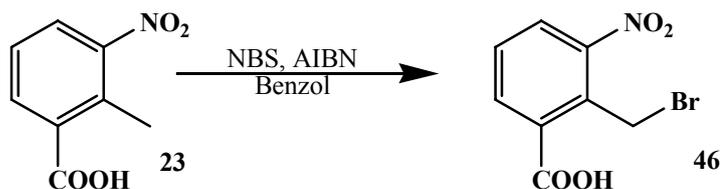
¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.70	1H	Singulett	1	
8.30	1H	Dublett	2	
7.73	1H	Dublett	3	
4.87	2H	Singulett	4	

^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	Zuordnung	
173.6/169.3	1	
149.2/149.2	6	
139.2/138.3	5	
137.7/136.7	3	
133.9/131.3	2	
133.3/129.8	4	
126.3/124.2	7	
29.6/30.0	8	

Versuch 5: 2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäure (**46**)



15.83 g (87.39 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**23**) und 18.60 g (104.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze AIBN in 300 ml Benzol gelöst und 45 h zum Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und verworfen, danach wird das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer abgezogen und aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Man erhält einen gelblichen Feststoff.

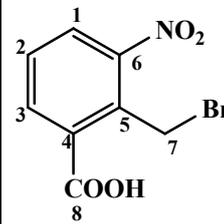
Ausbeute: 10.2 g (39.3 mmol, 45 %)

Spektren

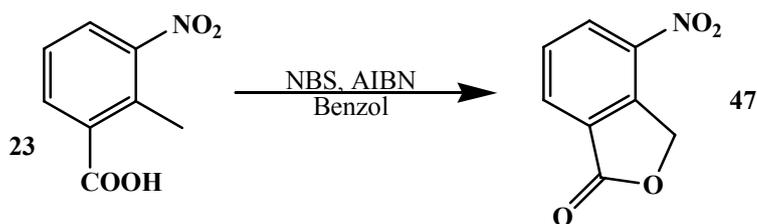
¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.12	1H	Dublett vom Dublett (³ J=8.2 Hz, ⁴ J=1.4 Hz)	1
7.97	1H	Dublett vom Dublett (³ J=8.1 Hz, ⁴ J=1.3 Hz)	3
7.57	1H	Triplett (³ J=8.1 Hz)	2
5.26	2H	Singulett	4

^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
167.1/169.3		8	
151.7/149.2		6	
135.7/136.7	CH	3	
134.4/134.7		5	
132.9/131.3		4	
128.7/129.8	CH	2	
127.3/129.4	CH	1	
29.9/27.2	CH_2	7	

Versuch 6: 4-Nitro-3H-isobenzofuran-1-on (**47**)



4.53 g (25.0 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**23**) und 5.62 g (31.6 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden nach Zugabe einer Spatelspitze AIBN in 300 ml Benzol gelöst und 50 h zum Rückfluss erhitzt.

Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und verworfen, danach wird das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält das Produkt **47** als gelb-orangen kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 0.68 g (2.6 mmol, 10 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester: 0.90

4-Nitro-3H-isobenzofuran-1-on: 0.78

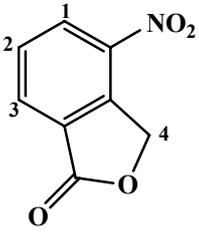
Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	53.64	53.07	52.42
% H	2.81	2.70	2.67
% N	7.82	7.71	7.63

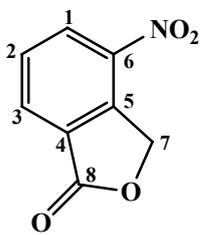
Spektren

IR (fest, KBr): 3044 (=C-H – Valenz), 2363, 1758 (-C=O – Valenz), 1626 (Ringschwingung), 1591, 1535 (-NO₂ – Valenz), 1433 (-CH₂-, -CH₃ – Deform), 1369, 1350 (-NO₂ – Valenz), 1260 (-C-O-C – Valenz), 1077, 1056, 1009, 914, 827, 788, 769, 736, 613, 578, 479 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ /ppm	Intensität t	Multiplizität	Zuordnung	
8.95	1H	Dublett vom Dublett (³ J = 7.6 Hz, ⁴ J = 0.9 Hz)	1	
8.30	1H	Dublett (³ J = 7.6 Hz)	3	
7.86	1H	Triplett (³ J = 7.6 Hz)	2	
5.78	2H	Singulett	4	

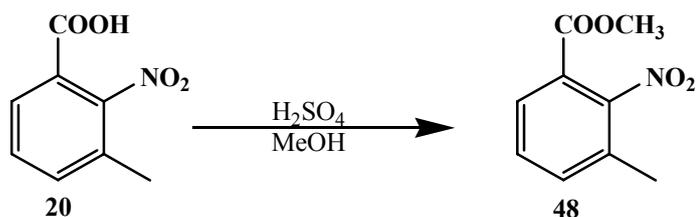
¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ /ppm gemessen/berechnet ^[45]]	DEPT	Zuordnung	
165.5/169.5		8	
143.2/147.3		6	
142.1/137.2		5	
132.0/136.2	CH	3	
131.0/128.5	CH	2	
129.3/127.0		4	
129.0/128.4	CH	1	
70.4/74.9	CH ₂	7	

GC-MS (Molekül-Peak bei 7.67 min)

M^+ : 179

$M^+ - x$	Masse	Fragmente
$M^+ - 17$	162	-O, -H
$M^+ - 29$	150	- CH ₂ O, + H
$M^+ - 47$	132	-NO ₂ , -H
$M^+ - 62$	117	-O, -NO ₂

Versuch 7: 3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (48)

25.48 g (140.7 mmol) 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (**20**) werden in 200 ml Methanol gelöst und die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von 5 ml konz. Schwefelsäure 31 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbleibende Feststoff wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt.

Es wird filtriert und das Filtrat verworfen, das Produkt **48** fällt nach dem Trocknen im Trockenschrank als hellgelber Feststoff an.

Ausbeute: 16.6 g (85.1 mmol, 60 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

3-Methyl-2-nitrobenzoesäure:	0
3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester:	0.76

Spektren

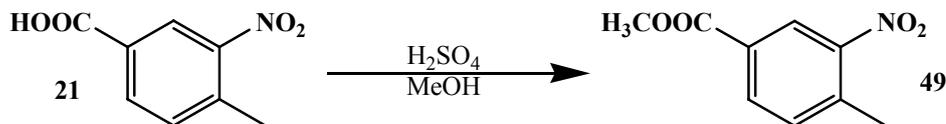
IR (fest, KBr): 3434, 3078, 2960 (-CH₃ – Valenz), 1727 (-C=O – Valenz), 1655, 1610, 1580, 1542 (-NO₂ – Valenz), 1447 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1375, 1293 (-NO₂ – Valenz), 1256, 1206, 1161, 1124, 1073, 1023, 887, 851, 816, 794, 765 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.83	1H	Dublett vom Dublett (³ J=7.7 Hz, ⁴ J=0.5 Hz)	1	
7.61	1H	Dublett vom Dublett (³ J=7.9 Hz, ⁴ J=0.5 Hz)	3	
7.53	1H	Triplett (³ J=7.7 Hz)	2	
3.86	3H	Singulett	5	
2.31	3H	Singulett	4	

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
165.4/165.9		8	
151.9/150.3		6	
137.0/134.7	CH	3	
136.6/132.0		5	
131.7/134.2	CH	4	
129.7/127.8	CH	2	
124.3/117.7		1	
53.4/51.5	CH ₃	9	
17.0/19.7	CH ₃	7	

Versuch 8: 4-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (**49**)

10.16 g (56.09 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**21**) werden in 100 ml Methanol gelöst und die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von 5 ml konz. Schwefelsäure 22 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbleibende Feststoff wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt.

Es wird filtriert und das Filtrat verworfen, das Produkt **49** fällt nach dem Trocknen im Trockenschrank als hellgelber Feststoff an.

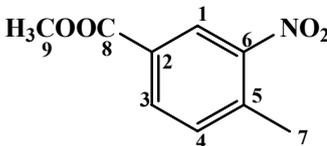
Ausbeute: 9.64 g (49.4 mmol, 88 %)

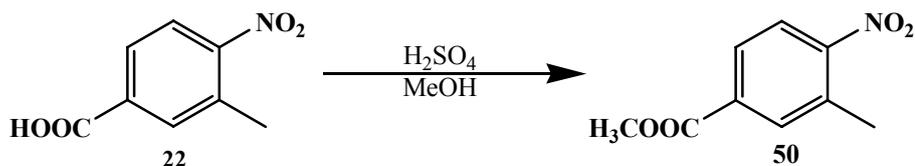
Spektren

^1H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.46	1H	Dublett ($^4\text{J}=1.8$ Hz)	1	
8.14	1H	Dublett vom Dublett ($^3\text{J}=8.0$ Hz, $^4\text{J}=1.8$ Hz)	2	
7.62	1H	Dublett ($^3\text{J}=8.3$ Hz)	3	
3.94	3H	Singulett	5	
2.64	3H	Singulett	4	

¹³C - NMR (Aceton, 75 MHz)

δ /ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
165.4/165.9		8	
150.0/149.2		6	
139.1/136.4		5	
134.2/135.9		3	
134.0/129.8	CH	4	
130.3/128.0	CH	2	
125.9/123.4	CH	1	
52.9/51.5	CH ₃	9	
20.3/19.7	CH ₃	7	

Versuch 9: 3-Methyl-4-nitrobenzoesäuremethylester (50)

21.05 g (116.2 mmol) 3-Methyl-4-nitrobenzoesäure (**22**) werden in 150 ml Methanol gelöst und die Reaktionsmischung nach Zugabe von 5 ml konz. Schwefelsäure 20 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbleibende Feststoff mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt.

Es wird filtriert und das Filtrat verworfen, das Produkt **50** fällt nach dem Trocknen im Trockenschrank als hellgelber Feststoff an.

Ausbeute: 20.03 g (102.6 mmol, 88 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

3-Methyl-4-nitrobenzoesäure:	0
3-Methyl-4-nitrobenzoesäuremethylester:	0.78

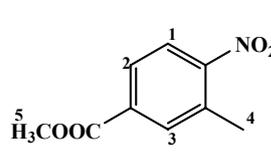
Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	55.05	55.28	55.29
% H	4.62	4.64	4.62
% N	7.14	7.20	7.24

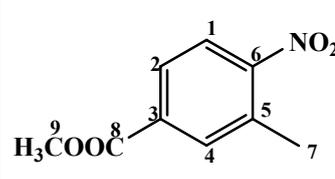
Spektren

IR (fest, KBr): 2960 (-CH₃ – Valenz), 1732 (-C=O – Valenz), 1617 (Ringschwingung), 1585 (-C=O – Valenz), 1519 (-NO₂ – Valenz), 1429 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1343, 1312 (-NO₂ – Valenz), 1281, 1264, 1199, 1121 (-C-O-C – Valenz), 1014, 981, 920, 895 (=C-H – Deform), 836, 779, 732 (=C-H – Deform) cm⁻¹

¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.00	3H	Multipllett	1	
–			2	
8.05			3	
3.94	3H	Singulett	5	
2.60	3H	Singulett	4	

¹³C - NMR (Aceton, 75 MHz)

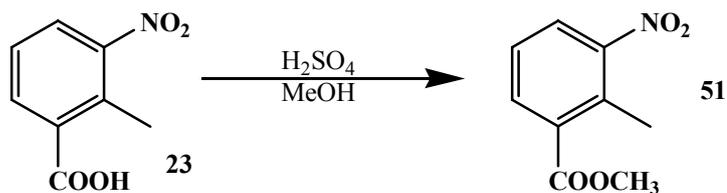
δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
165.7/165.9		8	
153.0/153.6		6	
134.4/136.1		3	
134.0/132.0		5	
134.6/131.0	CH	4	
128.8/127.8	CH	2	
125.4/123.7	CH	1	
53.0/51.5	CH ₃	9	
19.6/19.7	CH ₃	7	

GC-MS (Molekül-Peak bei 6.95 min)

M^+ : 195

M^+ -x	Masse	Fragmente
M^+ -17	178	-O, -H
M^+ -31	164	-OCH ₃ -O, -CH ₃
M^+ -60	135	-CH ₃ , -NO ₂ , +H -COOCH ₃ , -H
M^+ -77	118	-OCH ₃ , -NO ₂
M^+ -106	89	-COOCH ₃ , -NO ₂ , -H

Versuch 10: 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (51)



20.58 g (113.6 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure (**23**) werden in 150 ml Methanol gelöst und die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von 5 ml konz. Schwefelsäure 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbleibende Feststoff wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt.

Es wird filtriert und das Filtrat verworfen, das Produkt **51** fällt nach dem Trocknen im Trockenschrank als hellgelber Feststoff an.

Ausbeute: 17.65 g (90.4 mmol, 86 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

2-Methyl-3-nitrobenzoesäure: 0
 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester: 0.77

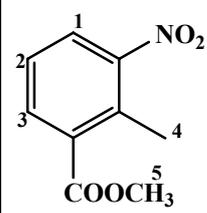
Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	55.05	54.48	54.46
% H	4.62	4.58	4.56
% N	7.14	7.08	7.15

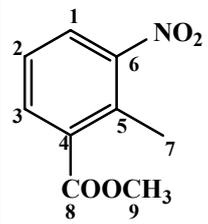
Spektren

IR (fest, KBr): 1723 (-C=O – Valenz), 1524 (-NO₂ – Valenz), 1430 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1363 (-NO₂ – Valenz), 1227, 1201, 1124, 1036, 875, 816, 771, 729, 707 (=C-H – Deform) cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.04	1H	Dublett vom Dublett (³ J=8.1 Hz, ⁴ J=1.1 Hz)	1	
7.97	1H	Dublett vom Dublett (³ J=7.8 Hz, ⁴ J=1.0 Hz)	3	
7.56	1H	Triplett (³ J=7.8 Hz)	2	
3.93	3H	Singulett	5	
2.56	3H	Singulett	4	

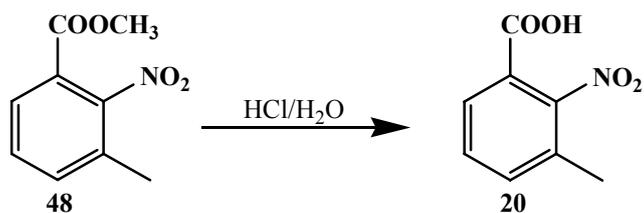
¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
165.9/167.3		8	
149.2/153.1		6	
135.9/134.4	CH	3	
134.0/134.2		5	
131.2/132.8		4	
128.1/126.8	CH	1	
126.6/126.4	CH	2	
51.5/52.9	CH ₃	9	
16.9/16.0	CH ₃	7	

GC-MS (Molekül-Peak bei 6.86 min)

M⁺: 195

M ⁺ -x	Masse	Fragmente
M ⁺ -17	178	-O, -H
M ⁺ -31	164	-OCH ₃ -O, -CH ₃
M ⁺ -76	119	-OCH ₃ , -NO ₂ , +H
M ⁺ -77	118	-OCH ₃ , -NO ₂
M ⁺ -104	91	-COOCH ₃ , -NO ₂ , +H
M ⁺ -105	90	-COOCH ₃ , -NO ₂
M ⁺ -106	89	-COOCH ₃ , -NO ₂ , -H

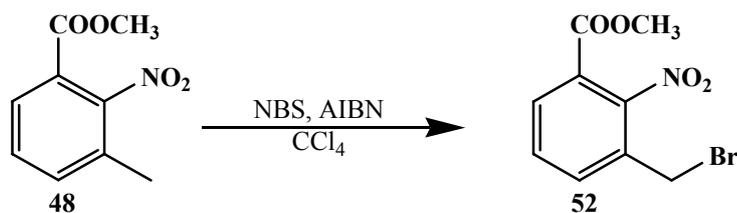
Versuch 11: 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (20)

5.0 g (26 mmol) 3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**48**) werden in 150 ml einer 2:1-Mischung aus konzentrierter Salzsäure und dest. Wasser 5 h zum Rückfluss erhitzt. Die wässrigen Phasen werden am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (8.0 mmol, 31 %)

Auf eine Analyse der Spektren wird verzichtet, da es sich um eine kommerziell erhältliche Substanz handelt.

Versuch 12: 3-Brommethyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**52**)



8.07 g (41.3 mmol) 3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**48**) und 8.90 g (50.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze AIBN in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 68 h zum Rückfluss erhitzt. Es wird filtriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der erhaltene gelbe Feststoff wird durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform) gereinigt.

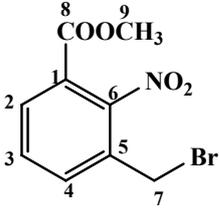
Ausbeute: 7.70 g (28.1 mmol, 68 %)

Spektren

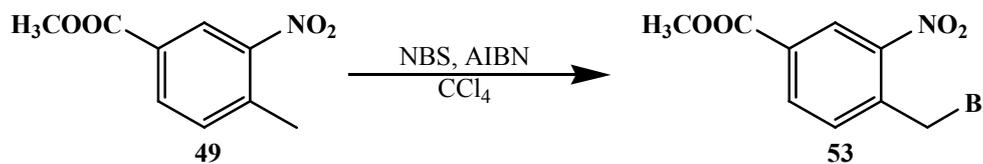
¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ /ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.28	3H	Multipllett	1, 2, 3	
-				
8.33				
4.46	2H	Singulett	4	
3.91	3H	Singulett	5	

^{13}C - NMR (Aceton, 75 MHz) :

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
163.6/165.9		8	
150.7/150.3		6	
135.8/135.1	CH	3	
132.4/134.2	CH	4	
129.9/133.0		5	
129.3/131.0	CH	2	
124.4/118.1		1	
53.4/51.5	CH ₃	9	
26.9/30.7	CH ₂	7	

Versuch 13: 4-Brommethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (53)



8.21 g (42.1 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (49) und 8.90 g (50.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze AIBN in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 168 h zum Rückfluss erhitzt. Es wird filtriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der erhaltene gelbe Feststoff wird durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform) gereinigt.

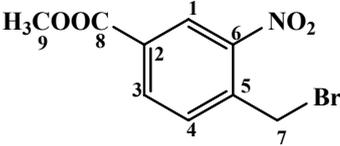
Ausbeute: 7.53 g (27.5 mmol, 65 %)

Spektren

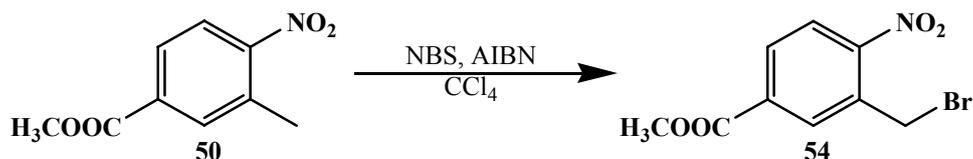
¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.56	1H	Dublett (⁴ J=1.8 Hz)	1	
8.28	1H	Dublett vom Dublett (³ J= 8.0 Hz, ⁴ J= 1.8 Hz)	2	
7.92	1H	Dublett (³ J=8.0 Hz)	3	
5.01	2H	Singulett	4	
3.94	3H	Singulett	5	

^{13}C - NMR (Aceton, 75 MHz) :

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
165.4/165.9		8	
151.2/149.2		6	
134.8/137.4	CH	3	
134.3/136.3		5	
130.3/131.2		2	
126.7/129.8	CH	4	
125.9/123.8	CH	1	
52.9/51.5	CH ₃	9	
29.0/30.0	CH ₂	7	

Versuch 14: 3-Brommethyl-4-nitrobenzoesäuremethylester (**54**)



19.04 g (97.55 mmol) 3-Methyl-4-nitrobenzoesäuremethylester (**50**) und 20.95 g (117.7 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze AIBN in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 69 h zum Rückfluss erhitzt. Es wird filtriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der erhaltene hellgelbe Feststoff wird durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 23.35 g (85.19 mmol, 87 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

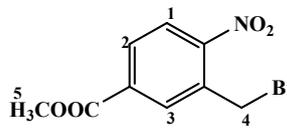
3-Methyl-4-nitrobenzoesäuremethylester:	0.78
3-Brommethyl-4-nitrobenzoesäuremethylester:	0.75

Spektren

IR (fest, KBr): 2953 (-CH₃ – Valenz), 1720 (-C=O – Valenz), 1615 (Ringschwingung), 1585, 1530 (-NO₂ – Valenz), 1434 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1355 (-NO₂ – Valenz), 1298, 1276 (-C-O-C – Valenz), 1227, 1200, 1122, 982 (=C-H – Deform), 835, 781, 749, 732 (=C-H – Deform), 624 (-C-Hal – Valenz) cm⁻¹

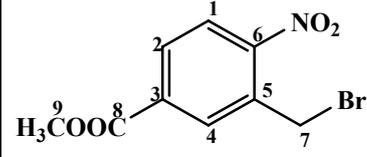
^1H - NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
7.97	3H	Multipllett	1, 2, 3
-			
8.25			
4.84	2H	Singulett	4
3.97	3H	Singulett	5



 ^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz) :

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung
165.7/165.9		8
151.5/153.6		6
135.4/136.5		3
134.0/133.0		5
131.5/131.0	CH	4
128.8/131.0	CH	2
125.3/124.1	CH	1
53.2/51.5	CH_3	9
29.9/30.0	CH_2	7



Versuch 15: 2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (**55**)



17.01 g (87.15 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (**51**) und 18.60 g (104.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze AIBN in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 98 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der erhaltene Feststoff in Chloroform gelöst, die Lösung über Kieselgel filtriert und mit Chloroform gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt **55** als gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 21.04 g (76.77 mmol, 88 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester: 0.77

2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester: 0.90

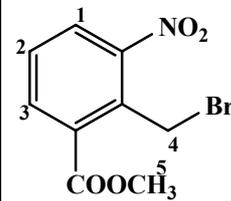
Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	39.44	39.77	39.72
% H	2.94	2.81	2.82
% N	5.11	5.18	5.25

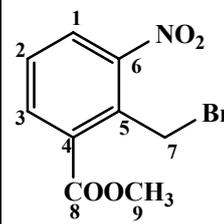
Spektren

IR (fest, KBr): 3077 (=C-H – Valenz), 2953 (-CH₃ – Valenz), 1724 (-C=O – Valenz), 1601 (Ringschwingung), 1572, 1528 (-NO₂ – Valenz), 1466, 1446, 1427 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1350 (-NO₂ – Valenz), 1272 (-C-O-C – Valenz), 1227, 1202, 1120, 980 (=C-H – Deform), 802, 771, 756, 716, 703 (=C-H – Deform), 615 (-C-Hal – Valenz) cm⁻¹

¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ /ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.18	1H	Dublett vom Dublett (³ J=7.9 Hz, ⁴ J=1.4 Hz)	1	
8.12	1H	Dublett vom Dublett (³ J=8.2 Hz, ⁴ J=1.4 Hz)	3	
7.75	1H	Triplett (³ J=8.0 Hz)	2	
5.18	2H	Singulett	4	
3.98	3H	Singulett	5	

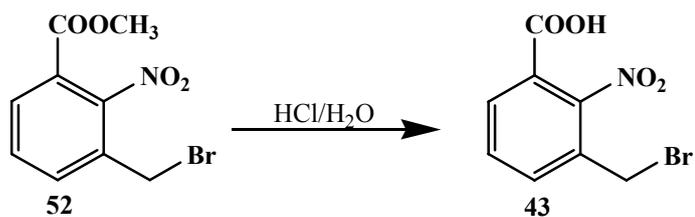
¹³C - NMR (Aceton, 75 MHz) :

δ /ppm	DEPT	Zuordnung	
gemessen/berechnet ^[45]			
166.7/165.9		8	
151.6/149.2		6	
135.5/136.3	CH	3	
133.4/134.3		5	
132.6/131.2		4	
130.7/129.8	CH	2	
128.7/128.5	CH	1	
53.4/51.5	CH ₃	9	
24.0/27.2	CH ₂	7	

GC-MS (Molekül-Peak bei 8.43 min)

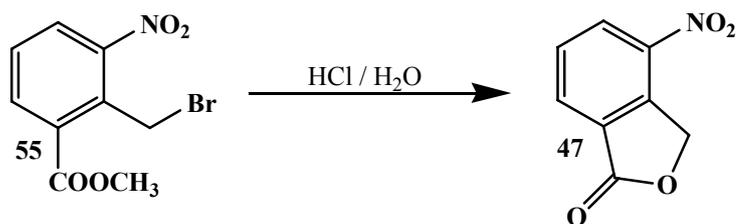
M^+ : 274

$M^+ - x$	Masse	Fragmente
$M^+ - 30$	244	-OCH ₃ , +H -O, -CH ₃ , +H
$M^+ - 32$	242	-OCH ₃ , -H -O, -CH ₃ , -H
$M^+ - 80$	194	-Br
$M^+ - 112$	162	-Br, -OCH ₃ , -H
$M^+ - 140$	134	-CH ₂ Br, -NO ₂ -COOCH ₃ , -Br, -H

Versuch 16: 3-Brommethyl-2-nitrobenzoesäure (43)

11.02 g (40.21 mmol) 3-Brommethyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**52**) werden in 300 ml einer 2:1-Mischung aus konzentrierter Salzsäure und dest. Wasser 24 h zum Rückfluss erhitzt. Die wässrigen Phasen werden am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand wird mit dest. Wasser gewaschen und durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 2.93 g (11.3 mmol, 28 %)

Versuch 17: 4-Nitro-3*H*-isobenzofuran-1-on (**47**)

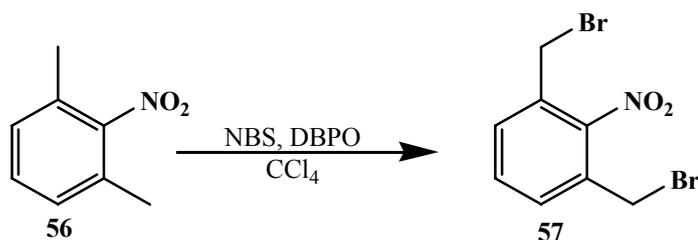
16.62 g (60.64 mmol) 2-Brommethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (**55**) werden in 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Aufnehmen in Chloroform können durch Filtration über Kieselgel 60 die Edukte und Nebenprodukte abgetrennt werden, das Produkt verbleibt im Kieselgel und wird anschließend mit Methanol ausgewaschen.

Nach Entfernen des Methanols am Rotationsverdampfer wird das Produkt **47** als gelb-oranger kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.0 g (3.9 mmol, 7 %)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 6 überein.

Versuch 18: (1,3-Dibrommethyl-2-nitro)benzol (**57**)

60.97 g (403.3 mmol) 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (**56**) und 71.13 g (399.6 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid in 500 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben und 12 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wird alle 2 h neues Dibenzoylperoxid dazugegeben und der Reaktionsverlauf per DC überprüft (Laufmittel: Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

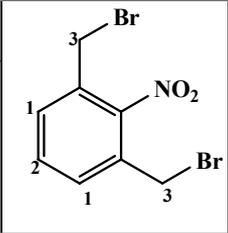
Nach Beendigung der Reaktion wird gebildetes Succinimid abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Mit dem Lösungsmittel überkommendes Brom wird mit Natriumpyrosulfit reduziert. Das Edukt/Produkt-Gemisch fällt als Feststoff an. Das reine Produkt **57** erhält man durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

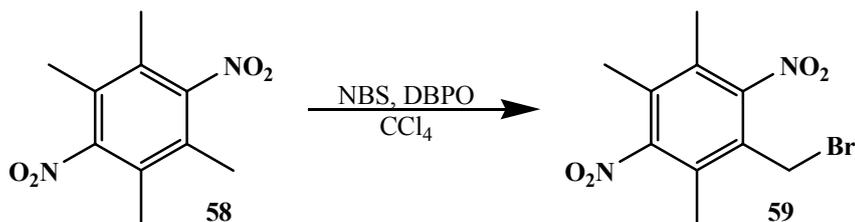
Ausbeute: 19.72 g (85.72 mmol, 21 %)

Spektren

IR (fest, KBr): 3051 (-CH₂ – Valenz), 1526 (-NO₂ – Valenz), 1438 (-CH₂ – Deform), 1364 (-NO₂ – Valenz), 1264, 1212, 1172, 978 (=C-H – Deform), 871, 846, 807, 768, 758, 732 (=C-H – Deform), 714, 624 (-C-Hal – Valenz), 596, 537, 483 cm⁻¹

¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ /ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.74	1H	Triplett	2	
7.65	2H	Dublett	1	
4.70	4H	Singulett	3	

Versuch 19: 1-Brommethyl-3,6-dinitro-2,4,5-trimethylbenzol (**59**)

5.02 g (22.4 mmol) 3,6-Dinitro-1,2,4,5-tetramethylbenzol (**58**) und 5.99 g (33.7 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden mit einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid in 120 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wird alle 2 h neues Dibenzoylperoxid dazugegeben und der Reaktionsverlauf per DC überprüft (Laufmittel: Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

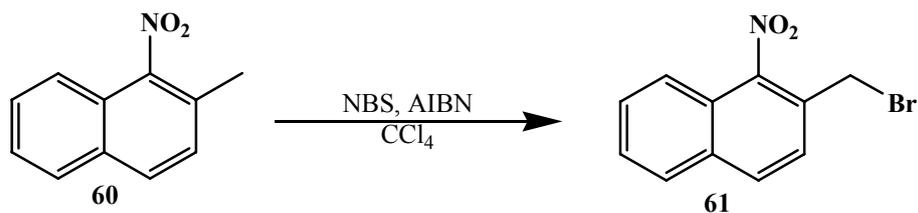
Nach Beendigung der Reaktion wird gebildetes Succinimid abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Mit dem Lösungsmittel überkommendes Brom wird mit Natriumpyrosulfit reduziert.

Das Edukt/Produkt-Gemisch fällt als Feststoff an. Das reine Produkt **59** erhält man durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

Ausbeute: 3.3 g (11 mmol, 49 %)

Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Versuch 20: 2-Brommethyl-1-nitronaphthalin (**61**)



3.70 g (19.8 mmol) 2-Methyl-1-nitronaphthalin (**60**) und 5.97 g (33.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff nach Zugabe einer Spatelspitze Azoisobutyronitril 166 h zum Rückfluss erhitzt und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt.

Das reine Produkt **61** erhält man durch eine säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60, Chloroform/*n*-Hexan 1:2).

Ausbeute: 1.31 g (4.92 mmol, 25 %)

Spektren

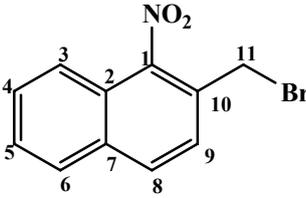
IR (fest, KBr): 3070, 2972 (=C-H – Valenz), 2928, 2861 (-CH₃ – Valenz), 1954, 1898, 1801, 1750, 1634, 1603 (Ringschwingung), 1514 (-NO₂ – Valenz), 1383 (-CH₃ – Deform), 1359, 1345 (-NO₂ – Valenz), 1267, 1230, 1146, 1028, 978, 954, 857, 804, 775, 733 (=C-H – Deform) cm⁻¹

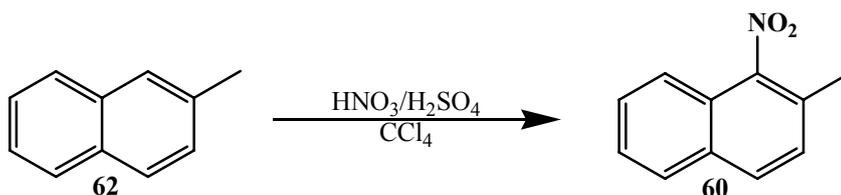
¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.29	1H	Dublett vom Dublett (³ J = 7.7 Hz, ⁴ J = 0.7 Hz)	5
7.74	1H	Triplett	2
7.60	4H	Multipletts	1, 3, 4, 6
–			1, 3, 4, 6
7.48			
4.82	2H	Singulett	7

The chemical structure of 2-bromomethyl-1-nitronaphthalene (**61**) is shown with proton positions labeled 1 through 7. Position 1 is the nitro group, position 2 is the bromomethyl group, and positions 3 through 6 are the aromatic protons on the naphthalene ring. Position 7 is the methylene proton of the bromomethyl group.

^{13}C - NMR (DMSO, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
134.8/147.6		1	
134.1/133.1		10	
132.4/132.3		7	
128.2/134.0	CH	8	
128.1/129.5	CH	4	
127.7/128.3	CH	6	
127.6/126.5	CH	5	
127.5/123.7	CH	9	
127.1/122.6	CH	3	
124.9/125.5		2	
34.7/30.4	CH ₂	11	

Versuch 21: 2-Methyl-1-nitronaphthalin (60)

14.47 g (101.8 mmol) 2-Methylnaphthalin (**62**) werden in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt und unter Kühlung im Eisbad mit 22 ml Nitriersäure (10 ml konz. Salpetersäure / 12 ml konz. Schwefelsäure) versetzt. Anschließend wird 1 h zum Rückfluss erhitzt und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach Zugabe von Eis wird unter Vakuum abfiltriert und das Filtrat verworfen. Der erhaltene gelbliche Feststoff wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 3.30 g (17.6 mmol, 17 %)

R_f-Werte:

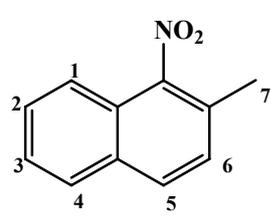
(Laufmittel: Chloroform)

2-Methylnaphthalin:	1
2-Methyl-1-nitronaphthalin:	0.76

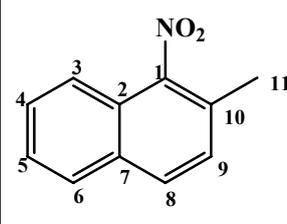
Spektren

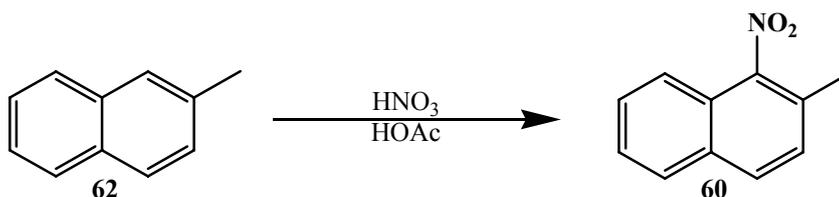
IR (fest, KBr): 3070, 2972 (=C-H – Valenz), 2928, 2861 (-CH₃ – Valenz), 1954, 1898, 1801, 1750, 1634, 1603 (Ringschwingung), 1514 (-NO₂ – Valenz), 1383 (-CH₃ – Deform), 1359, 1345 (-NO₂ – Valenz), 1267, 1230, 1146, 1028, 978, 954, 857, 804, 775, 733 (=C-H – Deform) cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.81	1H	Dublett (³ J = 8.5 Hz)	5	
7.82	1H	Dublett vom Dublett zum Triplet entartet	2	
7.71	1H	Dublett vom Dublett (³ J = 8.6 Hz, ⁴ J = 0.7 Hz)	4	
7.60		Multipllett		
–			1, 3	
7.48				
7.32	1H	Dublett (³ J = 8.5 Hz)	6	
2.47	3H	Singulett	7	

¹³C - NMR (DMSO, 75 MHz)

δ/ppm	DEPT	Zuordnung	
Gemessen/berechnet ^[45]			
148.8/147.6		1	
132.2/132.3		7	
130.4/134.0	CH	8	
128.4/129.5	CH	4	
128.0/128.3	CH	6	
127.9/126.5	CH	5	
127.5/127.2		10	
126.6/123.7	CH	9	
124.6/125.5		2	
121.1/122.6	CH	3	
17.8/20.1	CH ₃	11	

Versuch 22: 2-Methyl-1-nitronaphthalin (60)

21.17 g (148.9 mmol) 2-Methylnaphthalin (**62**) werden in 100 ml 99.8%ige Essigsäure vorgelegt und unter Kühlung im Eisbad mit 12.03 g (190.9 mmol) konz. Salpetersäure versetzt. Anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, 2 h zum Rückfluss erhitzt und danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

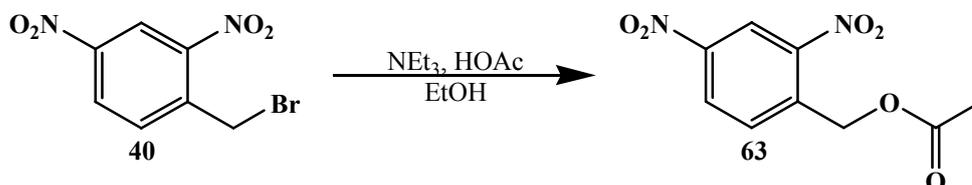
Nach Zugabe von Eis wird unter Vakuum abfiltriert und das Filtrat verworfen. Der erhaltene gelbliche Feststoff wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 6.70 g (35.8 mmol, 24 %)

Auf eine Analyse der Spektren wird verzichtet, da es sich um eine kommerziell erhältliche Substanz handelt.

5.2 Darstellung der Essigsäureester

Versuch 23: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]acetat (**63**)



20.9 g (80.1 mmol) 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (**40**), gelöst in 300 ml absolutem Ethanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 2.0 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 16.2 g (22.2 ml/160 mmol) Triethylamin und 9.2 g (150 ml) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 300 ml absolutem Ethanol, getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kann durch Umkristallisieren aus Dichlormethan entstandenes Natriumacetat als Feststoff abgetrennt werden. Das Filtrat wird aus Aceton umkristallisiert, dabei fällt Triethylammoniumbromid aus und kann so dem Reaktionsgemisch entzogen werden. Nach Entfernen des Acetons am Rotationsverdampfer wird das verbleibende zähflüssige Öl säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Dichlormethan). Zuerst fällt 2,4-Dinitrotoluol an, die nächsten Fraktionen weisen zudem einen Anteil an 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol auf. Erst in den letzten Fraktionen erhält man das gewünschte Produkt in der erwünschten Reinheit. Das Produkt **63** wird als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10.2 g (42.5 mmol, 53 %)

Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	45.01	45.27	45.19
% H	3.36	3.39	3.36
% N	11.66	11.78	11.77

Spektren

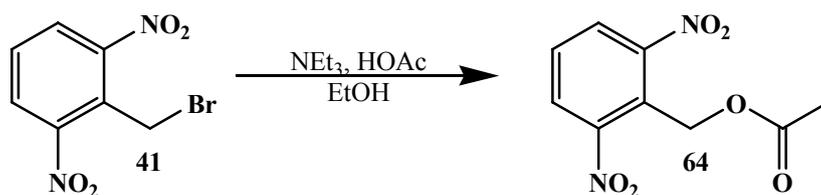
IR (fest, KBr): 2960 (-CH₃ – Valenz), 2861 (-CH₂ -, -CH₃ – Valenz), 1729 (-C=O – Valenz), 1580 (-NO₂ – Valenz), 1463 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1381 (-NO₂ – Valenz), 1274 (-C-O-C – Valenz), 1123, 1073, 1040, 743, 705, 455, 425 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.95	1H	Singulett	1	
8.51	1H	Dublett (³ J = 8.7 Hz)	2	
7.92	1H	Dublett (³ J = 8.6 Hz)	3	
5.61	2H	Singulett	4	
2.23	3H	Singulett	5	

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
170.1/170.2		8	
147.4/148.3		6	
147.3/147.7		2	
139.2/140.3		5	
130.0/130.2	CH	3	
127.8/128.9	CH	4	
120.6/120.2		1	
62.3/63.5	CH ₂	7	
20.7/20.7	CH ₃	9	

Versuch 24: [(2,6-Dinitrophenyl)methyl]acetat (**64**)

2.35 g (9.00 mmol) 2-Bromomethyl-1,3-dinitrobenzol (**41**), gelöst in 70 ml absolutem Ethanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 0.2 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 2.6 ml (1.9 g/19 mmol) Triethylamin und 1.0 ml (1.1 g/18 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 40 ml absolutem Ethanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kann durch Umkristallisieren aus Dichlormethan entstandenes Natriumacetat als Feststoff abgetrennt werden. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende zähflüssige Öl säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Dichlormethan). In Reihenfolge der Fraktionen erhält man 2,6-Dinitrobenzol (**18**), 2-Bromomethyl-1,3-dinitrobenzol (**41**) und das gewünschte Produkt [(2,6-Dinitrophenyl)methyl]acetat (**64**). Das Produkt **64** wird als gelber kristalliner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 1.02 g (4.23 mmol, 47 %)

Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	45.01	44.89	44.60
% H	3.36	3.37	3.28
% N	11.66	11.21	11.23

Spektren

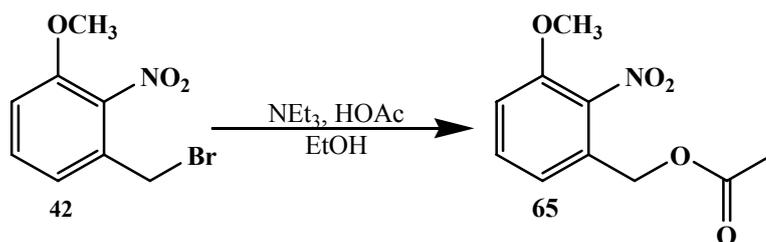
IR (fest, KBr): 3433 (-O-H – Valenz von H₂O-Spuren im KBr), 2975 (-CH₃ – Valenz), 2939 (-CH₂ – Valenz), 2739, 2677, 2491, 1740 (-C=O – Valenz), 1539 (-NO₂ – Valenz), 1476, 1433 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1398, 1351 (-NO₂ – Valenz), 1238, 1171, 1036 (-C-O-C – Valenz), 805, 710 cm⁻¹

¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.25	2H	Dublett (³ J = 8.2 Hz)	2	
7.91	1H	Triplett (³ J = 8.3 Hz)	1	
5.31	2H	Singulett	3	
1.97	3H	Singulett	4	

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
170.0/170.2		8	
150.9/148.3		4, 6	
130.2/129.5	CH	2	
128.0/130.2	CH	1, 3	
127.6/130.2	CH	1, 3	
125.7/131.1		5	
58.0/58.9	CH ₂	7	
20.0/20.7	CH ₃	9	

Versuch 25: 3-Methoxy-2-nitrobenzylacetat (65)

1.48 g (6.00 mmol) 1-Brommethyl-3-methoxy-2-nitrobenzol (**42**), gelöst in 40 ml absolutem Ethanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 0.1 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 1.4 ml (1.0 g/10 mmol) Triethylamin und 0.9 ml (0.9 g/15 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 20 ml absolutem Ethanol, zutropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kann durch Umkristallisieren aus Dichlormethan entstandenes Natriumacetat als Feststoff abgetrennt werden. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton wird abermals der erhaltene Feststoff verworfen und das Filtrat säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Chloroform). Die ersten drei Fraktionen werden vereinigt und nochmals säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Dichlormethan). Man erhält 2 Fraktionen, wobei es sich um 1-Brommethyl-3-methoxy-2-nitrobenzol (**42**) und das gewünschte Produkt 3-Methoxy-2-nitrobenzylacetat (**65**) handelt. Das Produkt **65** wird als gelber kristalliner Feststoff isoliert, der bei Raumtemperatur schmilzt.

Ausbeute: 0.1 g (0.4 mmol, 7 %)

Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	53.33	52.02	52.26
% H	4.92	4.97	4.91
% N	6.22	5.70	5.76

Spektren

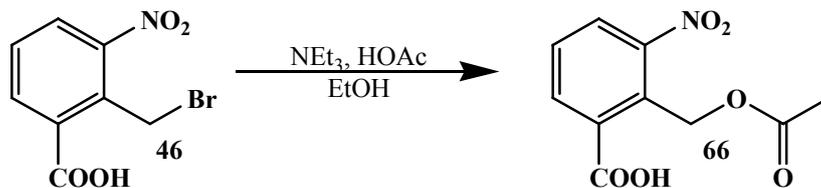
IR (Film): 2947 (-CH₃ – Valenz), 2847 (-CH₂ – Valenz), 1747 (-C=O – Valenz), 1613, 1587, 1533 (-NO₂ – Valenz), 1480, 1440 (-CH₂ -, -CH₃ – Deform), 1370 (-NO₂ – Valenz), 1287, 1224, 1091, 1040 (-C-O-C – Valenz), 979, 942, 852, 789, 758 cm⁻¹

¹H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
7.43	1H	Dublett vom Dublett zum Triplet entartet (³ J = 8.1 Hz)	2
7.06 / 7.03	2H	zwei Dubletts	1, 3
5.13	2H	Singulett	4
3.91	3H	Singulett	6
2.08	3H	Singulett	5

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung
170.3/170.2		8
151.2/154.3		1
130.2/141.6		6
131.4/136.1	CH	3
128.8/135.2		5
121.0/120.3	CH	4
112.8/114.1	CH	2
61.8/63.8	CH ₂	7
56.5/54.8	CH ₃	10
20.0/20.7	CH ₃	9

Versuch 26: 2-Acetoxy-3-nitrobenzoesäure (66)


13.75 g (52.88 mmol) 2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäure (**46**), gelöst in 200 ml Methanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 2 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 15.1 ml (11.0 g/109 mmol) Triethylamin und 6.6 ml (6.9 g/110 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 200 ml Methanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 7 h zum Rückfluss erhitzt.

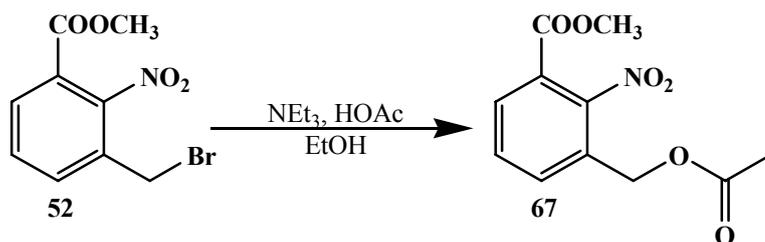
Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand aus Aceton umkristallisiert, filtriert und das Produkt **66** im Trockenschrank getrocknet, wobei es als weißer kristalliner Feststoff anfällt.

Ausbeute: 4.83 g (20.2 mmol, 38 %)

Spektren

^1H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.88	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 7.7\text{Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$)	1	
7.85	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 8.1\text{ Hz}$, $^4J = 1.4\text{Hz}$)	3	
7.49	1H	Triplett ($^3J = 7.9\text{ Hz}$)	2	
5.60	2H	Singulett	4	
2.01	3H	Singulett	5	

Versuch 27: [(3-Methoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl]acetat (**67**)

2.74 g (10.0 mmol) 3-Bromomethyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**52**), gelöst in 70 ml absolutem Ethanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 0.1 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 2.6 ml (1.9 g/19 mmol) Triethylamin und 1.0 ml (1.1 g/18 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 40 ml absolutem Ethanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kann durch Umkristallisieren aus Dichlormethan entstandenes Natriumacetat als Feststoff abgetrennt werden. Das Filtrat wird säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Dichlormethan). Man erhält vier Fraktionen, wobei es sich bei den ersten drei Fraktionen um 3-Methyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**48**), 3-Bromomethyl-2-nitrobenzoesäuremethylester (**52**) sowie einer Mischung der beiden Substanzen handelt, bei der letzten Fraktion handelt es sich um das gewünschte Produkt [(3-Methoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl]acetat (**67**). Dieses wird als orange-gelber kristalliner Feststoff isoliert, der bei Raumtemperatur schmilzt.

Ausbeute: 1.10 g (4.34 mmol, 43 %)

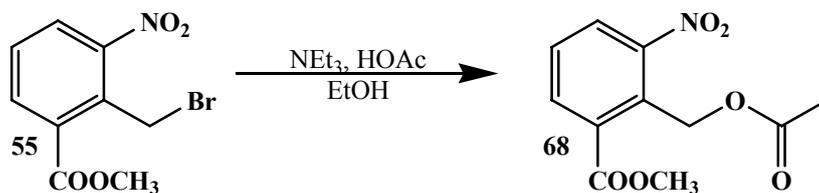
Spektren

 ^1H - NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.29	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$)	1	
8.18	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$)	3	
7.81	1H	Triplett ($^3J = 7.7 \text{ Hz}$)	2	
5.16	2H	Singulett	4	
3.90	3H	Singulett	6	
2.10	3H	Singulett	5	

 ^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
170.2/170.2		8	
164.1/165.9		10	
149.3/148.4		6	
136.4/135.0	CH	3	
134.3/134.1		5	
131.0/132.3	CH	4	
130.1/129.7		2	
	CH		
123.8/118.0		1	
61.4/63.5	CH_2	7	
53.3/51.5	CH_3	11	
20.6/20.7	CH_3	9	

Versuch 28: [(6-Methoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl]acetat (**68**)


3.06 g (11.8 mmol) 2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester (**55**), gelöst in 70 ml absolutem Ethanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 0.2 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 3.2 ml (2.3 g/23 mmol) Triethylamin und 1.4 ml (1.5 g/25 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 46 ml absolutem Ethanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand mit Ether und Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird verworfen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Chloroform). In Reihenfolge der Fraktionen erhält man 2-Bromomethyl-1,3-dinitrobenzol (**41**), eine Phase aus 2-Bromomethyl-1,3-dinitrobenzol (**41**) und dem Produkt **68** und schließlich das gewünschte Produkt [(6-Methoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl]acetat (**68**) als orange-gelber kristalliner Feststoff.

Ausbeute: 1.26 g (4.98 mmol, 42 %)

R_f-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäuremethylester: 0.90

[(6-Methoxycarbonyl-2-nitrophenyl)methyl]acetat: 0.73

Spektren

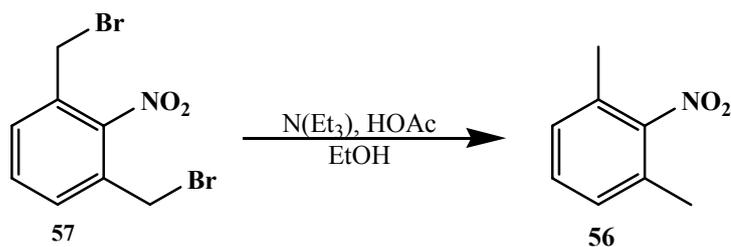
 ^1H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.04	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.3 \text{ Hz}$)	1
7.93	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.3 \text{ Hz}$)	3
7.57	1H	Triplet ($^3J = 8.0 \text{ Hz}$)	2
5.60	2H	Singulett	4
3.97	3H	Singulett	6
2.01	3H	Singulett	5

 ^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung
170.2/170.2		8
166.4/165.9		10
151.2/147.3		6
133.8/136.2	CH	3
133.6/137.2		5
130.6/129.3		4
129.2/128.5	CH	2
128.3/128.4	CH	1
59.3/60.7	CH_2	7
53.0/51.5	CH_3	11
20.3/20.7	CH_3	9

Versuch 29: 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (**56**)



9.27 g (30.0 mmol) (1,3-Dibromomethyl-2-nitro)benzol (**57**) werden in 400 ml abs. Ethanol gelöst. Dazu wird langsam eine Mischung aus 11.1 ml (8.10 g/80.0 mmol) Triethylamin und 4.80 g (4.57 ml/80.0 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 300 ml absolutem Ethanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Dichlormethan). Die erste Fraktion besteht aus 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (**56**).

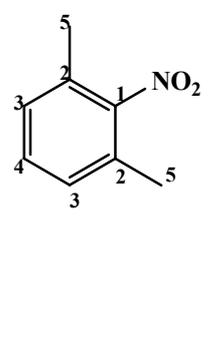
Ausbeute: 0.8 g (5.3 mmol, 18 %)

Spektren

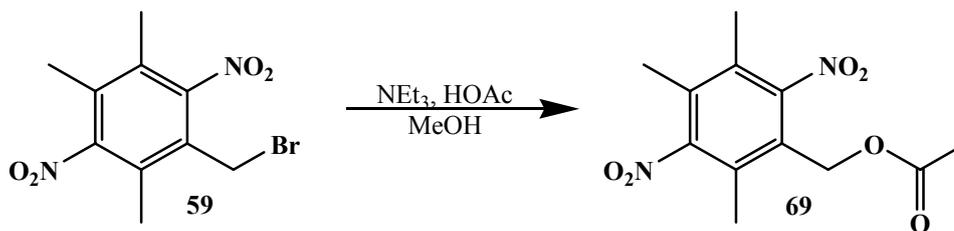
1H - NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
t				
7.26	1H	Multipllett	2	
7.11	2H	Dublett ($^3J = 7.5$ Hz)	1	
2.30	6H	Singulett	3	

^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen / berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
151.8/155.7		1	
132.8/132.0		2	
131.2/134.7	CH	4	
128.8/126.9	CH	3	
17.4/20.0	CH_3	5	

Versuch 30: [(2,5-Dinitro-3,4,6-trimethylphenyl)methyl]acetat (**69**)



3.33 g (11.0 mmol) 1-Brommethyl-3,6-dinitro-2,4,5-trimethylbenzol (**61**), gelöst in 100 ml absolutem Methanol, werden vorgelegt. Zur Beschleunigung der Reaktion werden 2 g wasserfreies Natriumiodid zugegeben. Dazu wird langsam eine Mischung aus 7.0 ml (5.1 g/50 mmol) Triethylamin und 4.5 ml (4.73 g/79.0 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 100 ml absolutem Methanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 4 h zum Rückfluss erhitzt.

Danach wird heiß abfiltriert, der ausgefallene Feststoff verworfen und des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt.

Der verbliebene Rückstand wird säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Dichlormethan). Die ersten drei Fraktionen bestehen aus 1-Brommethyl-3,6-dinitro-2,4,5-trimethylbenzol (**61**), 3,6-Dinitro-1,2,4,5-tetramethylbenzol (**58**) bzw. einer Mischung aus diesen beiden Substanzen. Das gewünschte Produkt **69** wird als vierte Fraktion isoliert.

Ausbeute: 1.25 g (4.43 mmol, 40 %)

Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	51.07	51.32	51.36
% H	5.00	5.14	4.99
% N	9.93	9.75	9.96

Spektren

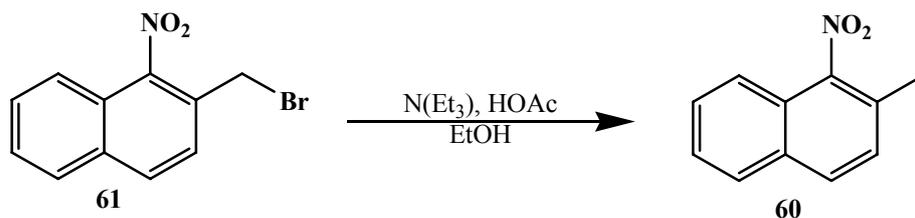
 ^1H - NMR (Aceton, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
5.07	2H	Singulett	4
2.31	3H	Singulett	1, 2, 3
2.25	3H	Singulett	1, 2, 3
2.24	3H	Singulett	1, 2, 3
2.06	3H	Singulett	5

 ^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung
170.2/170.2		11
153.3/161.9		3
152.7/159.7		6
130.6/134.5		5
128.3/129.6		2
128.1/128.0		1
125.0/125.8		4
58.7/60.3	CH_2	10
20.4/20.7	CH_3	12
15.0/16.5	CH_3	7, 8, 9
14.7/16.5	CH_3	7, 8, 9
13.9/16.5	CH_3	7, 8, 9

Versuch 31: 2-Methyl-3-nitronaphthalin (**60**)



5.03 g (18.9 mmol) 2-Brommethyl-naphthalin (**61**) werden in 70 ml abs. Ethanol gelöst. Dazu wird langsam eine Mischung aus 3.9 ml (2.9 g/29 mmol) Triethylamin und 8.8 ml (9.2 g/15 mmol) 99.8%ige Essigsäure, gelöst in 40 ml absolutem Ethanol, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Reaktionsansatz 3 h zum Rückfluss erhitzt.

Man filtriert nach dem Erkalten der Lösung ab und erhält das Produkt **60** als gelben Feststoff.

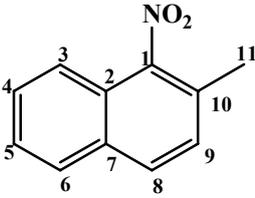
Ausbeute: 2.10 g (11.2 mmol, 59 %)

Spektren

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

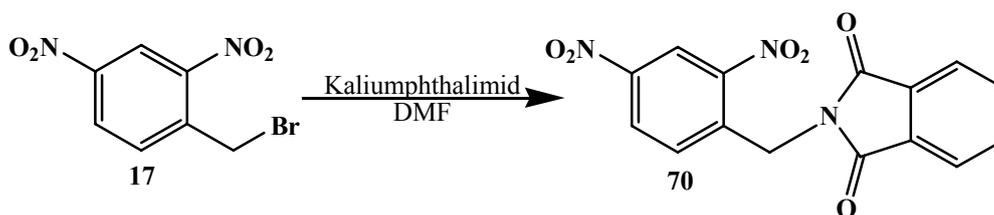
δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
7.82	6H	Multipllett	1, 2, 3, 4, 5, 6	
-				
7.23				
2.45	3H	Singulett	7	

^{13}C - NMR (DMSO, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
147.8/147.6		1	
132.2/132.3		7	
130.4/134.0	CH	8	
128.4/129.5	CH	4	
127.8/128.3	CH	6	
127.5/127.2		10	
126.9/126.5	CH	5	
126.6/123.7	CH	9	
124.6/125.5		2	
121.1/122.6	CH	3	
17.8/20.1	CH ₃	11	

5.3 Darstellung der Ammoniumchloride

Versuch 32: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]phthalimid (70)

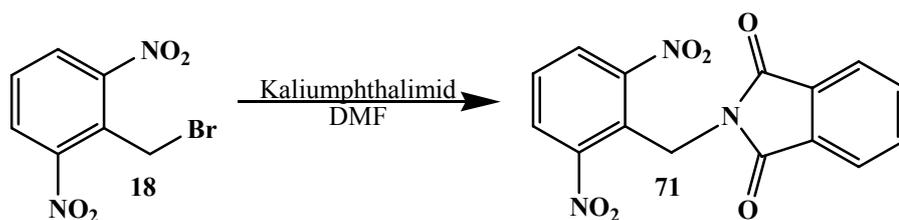


Zu 7.83 g (30.0 mmol) 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (17), gelöst in 100 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 5.7 g (31 mmol) Kaliumphthalimid gegeben und 5 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Kaliumbromids wird mit DMF gewaschen und nach Zugabe von 350 ml dest. Wasser und 150 ml Chloroform ausgeschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 150 ml Chloroform gewaschen und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man eine dunkelbraune Flüssigkeit.

Ausbeute: 3.64 g (11.1 mmol, 37 %)

Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Versuch 33: [(2,6-Dinitrophenyl)methyl]phthalimid (**71**)

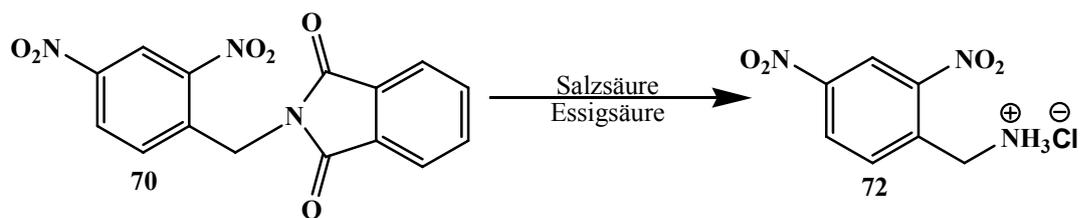
Zu 2.3 g (8.8 mmol) 2-Brommethyl-1,3-dinitrobenzol (**18**), gelöst in 30 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 1,9 g (10 mmol) Kaliumphthalimid gegeben und 5 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Kaliumbromids wird mit DMF gewaschen und nach Zugabe von 100 ml dest. Wasser und 40 ml Chloroform ausgeschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 40 ml Chloroform gewaschen und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man eine gelbbraune Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.87 g (2.7 mmol, 31 %)

Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Versuch 34: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]ammoniumchlorid (**72**)



3.63 g (11.1 mmol) [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]phthalimid (**70**) werden in 200 ml einer 3:2 Mischung konz. Salzsäure/konz. Essigsäure 5 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffes wird das Filtrat zuerst aus Ethanol, danach aus Chloroform umkristallisiert.

Man erhält ein weißes Pulver.

Ausbeute: 0.7 g (3.0 mmol, 27 %)

Spektren

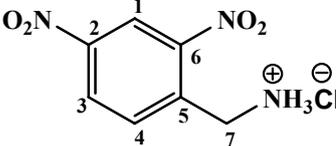
IR (fest, KBr): 3067 (-NH – Valenz), 2981, 2870 (-CH₂ – Valenz), 2688, 2593, 2380, 2104, 1719, 1612, 1586, 1531 (-NO₂ – Valenz), 1503 (-NH₃⁺ – Valenz) 1449, 1412 (-CH₂ – Deform), 1350 (-NO₂ – Valenz), 1280, 1203, 1170, 1091, 982, 911, 887, 855, 838, 788, 738, 712, 685 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

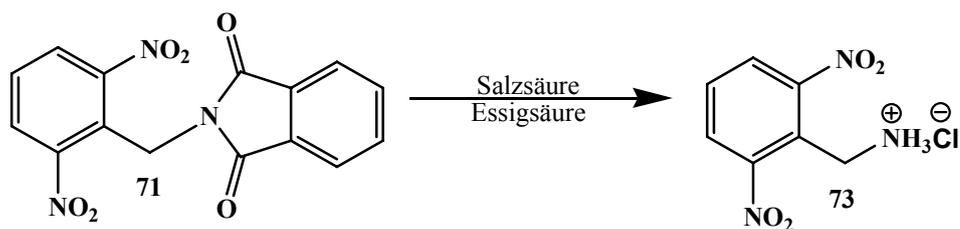
δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
9.11	1H	Dublett (⁴ J=2.3 Hz)	1
8.69	1H	Dublett vom Dublett (³ J = 8.5 Hz, ⁴ J=2.4 Hz)	2
8.05	1H	Dublett (³ J = 8.5 Hz)	3
4.67	2H	Singulett	4

The structure shows the ammonium salt **72** with four protons labeled for NMR assignment: 1 (aromatic H at position 6), 2 (aromatic H at position 3), 3 (aromatic H at position 5), and 4 (methylene protons of the -CH₂- group).

^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
149.6/150.2		6	
149.4/145.8		2	
135.5/ 138.9	CH	4	
135.3/130.8		5	
130.2/129.9	CH	3	
122.5/119.9	CH	1	
41.7/39.4	CH ₂	7	

Versuch 35: [(2,6-Dinitrophenyl)methyl] ammoniumchlorid (**73**)



0.87 g (2.7 mmol) [(2,6-Dinitrophenyl)methyl]phthalimid (**71**) werden in 200 ml einer 3:2 Mischung konz. Salzsäure/konz. Essigsäure 5 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffes wird das Filtrat zuerst aus Ethanol, danach aus Chloroform umkristallisiert.

Man erhält ein weißes Pulver.

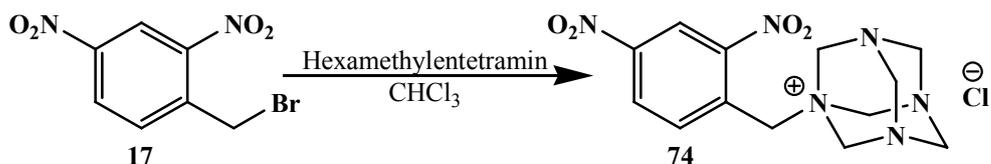
Ausbeute: 0.21 g (0.91 mmol, 34 %)

Spektren

IR (fest, KBr): 3203 (-NH – Valenz), 1774, 1744, 1666, 1605, 1538 (-NO₂ – Valenz), 1468 (-CH₂ – Deform), 1388 (-NO₂ – Valenz), 1308, 1184, 1140, 1090, 1071, 1053, 795, 716, 667, 647, 549, 534 cm⁻¹

¹H - NMR (DMSO, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.28	2H	Dublett (³ J = 8.1 Hz)	2	
7.87	1H	Triplett (³ J = 8.2 Hz)	1	
5.17	2H	Singulett	3	

Versuch 36: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]hexamethylen-tetrammoniumchlorid (**74**)

2.95 g (11.3 mmol) 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (**17**) und 1.60 g (11.4 mmol) Hexamethylenetetramin werden in 40 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze wasserfreiem Natriumiodid 12 h zum Rückfluss erhitzt.

Der ausgefallene hellorange Feststoff wird unter Vakuum abfiltriert und aus 30 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.38 g (9.15 mmol, 81 %)

Spektren

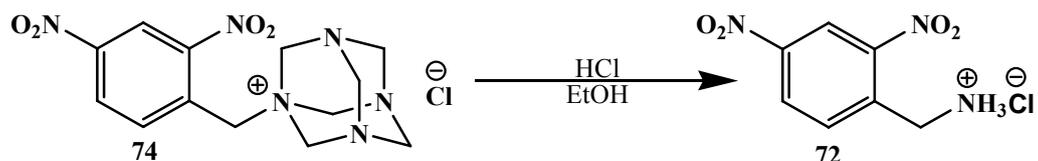
IR (fest, KBr): 3441 (-O-H – Valenz von H₂O-Spuren im KBr), 3126 (-NH – Valenz), 3074, 3024, 2985, 2890 (-CH₂ – Valenz), 2540, 2362, 1707, 1609 (-NH₃⁺ – Valenz), 1538 (-NO₂ – Valenz), 1468 (-CH₂ – Deform), 1347 (-NO₂ – Valenz), 1292, 1273, 1236, 1213, 1200, 1161, 1112, 1069, 1045, 1003, 940, 896, 883, 837, 821, 807 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.94	1H	Dublett (⁴ J=2.4 Hz)	1
8.70	1H	Dublett vom Dublett (³ J = 8.5 Hz, ⁴ J=2.4 Hz)	2
8.21	1H	Dublett (³ J = 8.5 Hz)	3
5.29	2H	Singulett	4
4.55	6H	Singulett	5
3.38	6H	Singulett	6

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung
150.5/150.2		6
148.5/145.8		2
137.8/138.9		5
127.6/130.8	CH	4
126.7/129.9	CH	3
121.0/119.9	CH	1
78.3/84.0	CH ₂	8
69.3/74.4	CH ₂	9
53.7/51.8	CH ₂	7

Versuch 37: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]ammoniumchlorid (**72**)

2.0 g (5.4 mmol) [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]hexamethylenetetrammoniumchlorid (**74**) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und nach Zugabe von 10 ml konz. Salzsäure 3 h zum Rückfluss erhitzt.

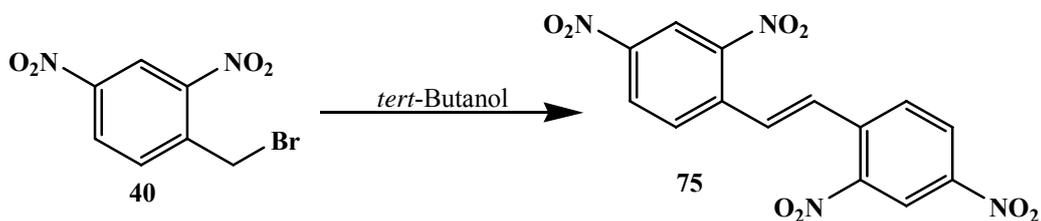
Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffes wird das Filtrat aus Dichlormethan umkristallisiert und das Produkt **72** als weißes Pulver isoliert.

Ausbeute: 0.94 g (4.1 mmol, 76 %)

Auf eine Analyse der Spektren wird verzichtet, da es sich um eine literaturbekannte Verbindung handelt.

5.4 Darstellung der Ether

Versuch 38: Bis-2,4-(*E*)-dinitrophenylethen (75)



2.3 g (8.8 mmol) 1-Brommethyl-2,4-dinitrotoluol (**40**) werden in 150 ml *tert*-Butanol gelöst und 37 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert.

Das Produkt **75** fällt als beige-weißer Feststoff an.

Ausbeute: 1.36 g (3.78 mmol, 86 %)

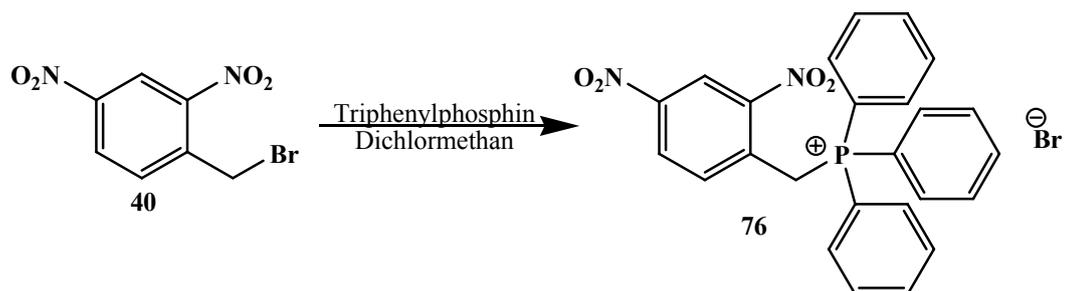
Spektren

IR (fest, KBr): 3457, 3345, 3103 (=C-H – Valenz), 1671, 1606, 1527 (-NO₂ – Valenz), 1401, 1340 (-NO₂ – Valenz), 1218, 1180, 1146, 1107, 1063, 913, 854, 838, 807, 726, 692, 630, 503 cm⁻¹

^1H - NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.79	2H	Dublett ($^4J=2.4$ Hz)	1
8.71	2H	Dublett vom Dublett ($^3J=8.8$ Hz, $^4J=2.4$ Hz)	2
8.61	2H	Dublett ($^3J=8.8$ Hz)	3
7.60	2H	Singulett	4

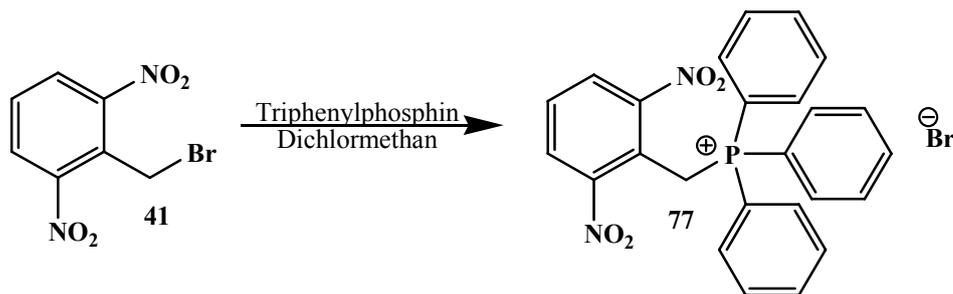
The chemical structure shows two 2,4-dinitrophenyl rings connected by a trans-butene bridge. The protons are numbered as follows: 1 for the ortho protons, 2 for the meta protons, 3 for the para protons, and 4 for the vinyl protons. The nitro groups are labeled O₂N and NO₂.

Versuch 39: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (**76**)

4.62 g (20.0 mmol) 1-Bromomethyl-2,4-dinitrobenzol (**40**) und 5.26 g (20.1 mmol) Triphenylphosphin werden unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss in 75 ml Dichlormethan gelöst und 6 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man ein dunkles Öl, das ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt wird.

Ausbeute: 5.65 g (10.8 mmol, 54 %)

Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Versuch 40: [(2,6-Dinitrophenyl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (**77**)


2.61 g (10.0 mmol) 2-Bromomethyl-1,3-dinitrobenzol (**41**) und 2.63 g (10.0 mmol) Triphenylphosphin werden unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss in 75 ml Dichlormethan gelöst und 6 h unter Rückfluss gekocht. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der abfiltriert und gesammelt wird. Nach dem Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhält man ein dunkles Öl, aus welchem nach Zugabe kleiner Mengen Dichlormethan erneut das Produkt **77** als weißer Feststoff ausfällt.

Ausbeute: 2.82 g (5.39 mmol, 54 %)

Spektren

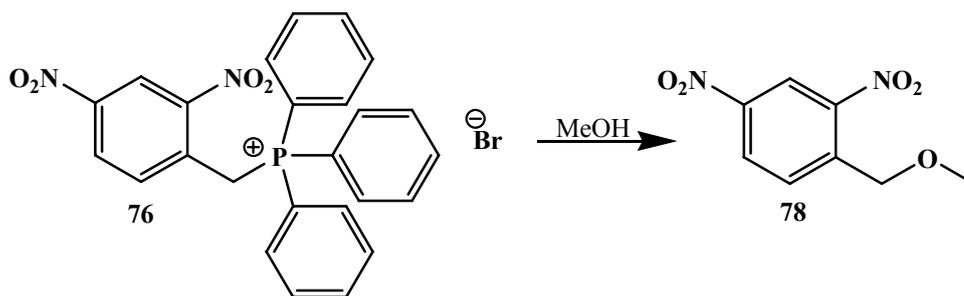
IR (fest, KBr): 3374 (-O-H – Valenz von H₂O-Spuren im KBr), 3056 (=CH – Valenz), 2907 (-CH₂ – Valenz), 2358, 1608, 1580, 1538 (-NO₂ – Valenz), 1468 (-CH₂ – Deform), 1438 (-P-Phenyl – Valenz), 1413, 1349 (-NO₂ – Valenz), 1321, 1189, 1108, 996, 914, 850, 827, 750 (=CH – Deform) cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ/ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung
8.13	2H	Dublett (³ J=8.2 Hz)	1, 3
7.85	15H	Multipllett	
-			2, 5, 6, 7
7.57			
5.77	2H	Dublett (² J _{HP} =14.3 Hz)	4

^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

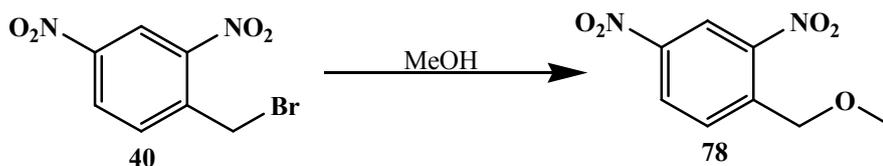
δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]	Zuordnung	
150.1/150.2	3	
134.9/134.1	7	
130.2/129.9	2	
130.0/128.8	8, 9	
130.0/127.9	4	
129.9/127.6	1	
118.9 (d)/118.4	6	
27.5 (d)/24.7	5	

Versuch 41: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]methylether (**78**)

10.5 g (20.1 mmol) [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (**76**) werden unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss in 100 ml Methanol gelöst und 22 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird in Dichlormethan aufgenommen, der Feststoff, der dabei ausfällt, wird verworfen. Die organische Phase wird mehrfach mit dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.13 g (5.31 mmol, 26 %)

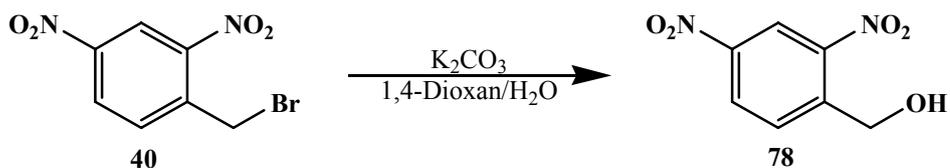
Auf eine Analyse der Spektren wird verzichtet, da es sich um eine literaturbekannte Verbindung handelt.

Versuch 42: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]methylether (**78**)

7.3 g (28 mmol) 1-Bromomethyl-2,4-dinitrotoluol (**40**) werden unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss in 100 ml Methanol gelöst und 106 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird in Dichlormethan aufgenommen, der Feststoff, der dabei ausfällt, wird verworfen. Die organische Phase wird mehrfach mit dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.0 g (4.8 mmol, 17 %)

Auf eine Analyse der Spektren wird verzichtet, da es sich um eine literaturbekannte Verbindung handelt.

Versuch 43: 1-(2,4-Dinitrophenyl)methanol (**78**)

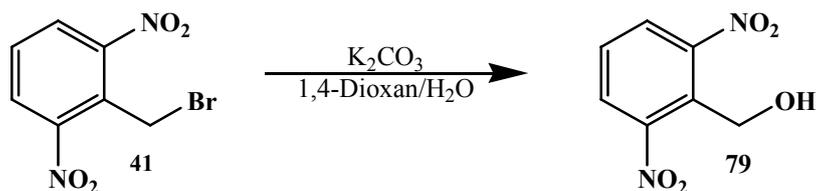
Zu 13 g (50 mmol) 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (**40**) werden 14.0 g (101 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und das ganze unter Lichtausschluss nach Zugabe von einer Mischung aus 90 ml 1,4-Dioxan und 40 ml dest. Wasser 84 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittelgemisches am Rotationsverdampfer wird in Dichlormethan aufgenommen, mehrfach mit dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Entfernen des Dichlormethans am Rotationsverdampfer das Produkt **78** als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.56 g (23.5 mmol, 47 %)

Auf eine Analyse der Spektren wird verzichtet, da es sich um eine literaturbekannte Verbindung handelt.

Versuch 44: 1-(2,6-Dinitrophenyl)methanol (**79**)



Zu 3.71 g (14.2 mmol) 1-Brommethyl-2,6-dinitrobenzol (**41**) werden 3.92 g (28.4 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und das ganze nach Zugabe von einer entgasten Mischung aus 35 ml 1,4-Dioxan und 15 ml dest. Wasser 70 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffes wird das Filtrat mit wenig verd. Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird in Dichlormethan aufgenommen, mehrfach mit dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Entfernen des Dichlormethans am Rotationsverdampfer das Produkt **79** als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.49 g (7.53 mmol , 53 %)

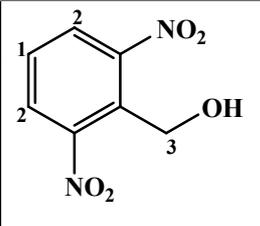
Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	42.43	42.51	42.43
% H	3.05	3.00	2.99
% N	14.14	13.95	13.84

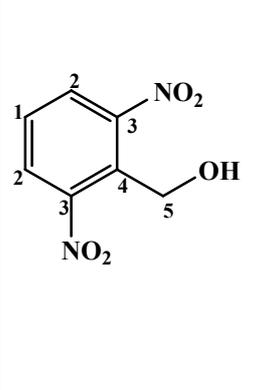
Spektren

IR (fest, KBr): 3530, 3750 (-O-H – Valenz), 3084 (=C-H – Valenz), 2937 (-CH₂ – Valenz), 1610, 1580, 1529 (-NO₂ – Valenz), 1486 (Ringschwingung), 1439, 1390, 1355 (-NO₂ – Valenz), 1247, 1195, 1160, 1137, 1078, 1052, 1026, 981, 908, 893, 849, 835, 827, 800, 750, 736, 715 cm⁻¹

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz)

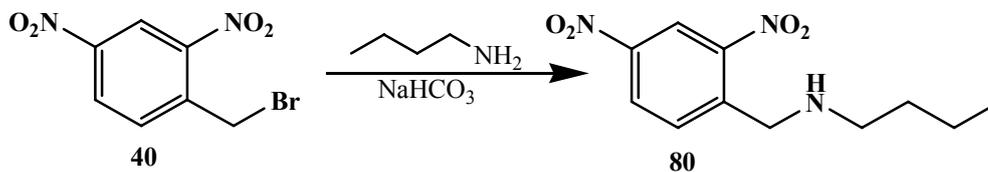
δ /ppm	Intensität	Multiplizität	Zuordnung	
8.95	2H	Dublett (³ J = 8.2 Hz)	2	
8.51	1H	Triplett (³ J = 8.2 Hz)	1	
7.92	2H	Singulett	3	

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ /ppm	DEPT	Zuordnung	
gemessen/berechnet ^[45]			
151.0/148.3		3	
129.8/131.1		4	
129.7/130.2	CH	2	
128.2/129.5	CH	1	
57.1/58.8	CH ₂	5	

5.5 Darstellung der Amine

Versuch 45: [(2,4-Dinitrophenyl)methyl]butylamin (**80**)



7.70 g (29.5 mmol) 1-Brommethyl-2,4-dinitrobenzol (**40**) werden in 250 ml Butylamin gelöst dann werden 79 g (0.94 mol) Natriumhydrogencarbonat, gelöst in 75 ml dest. Wasser innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Danach wird der Reaktionsansatz 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Butylamin am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Chloroform). Da das Produkt auf der Säule verbleibt, wird so lange mit Chloroform gewaschen, bis keine Substanz mehr per DC nachzuweisen ist. Danach wird die Säule mit Ethanol gewaschen und so das gewünschte Produkt **80** erhalten. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.64 g (11.1 mmol, 37 %)

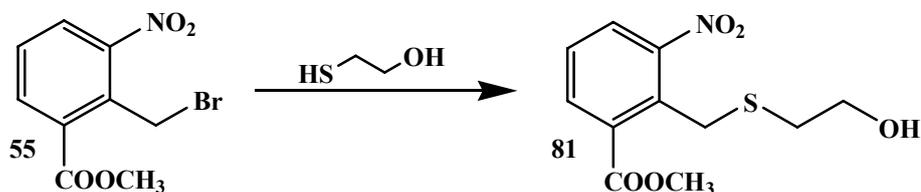
Spektren

¹³C - NMR (CDCl₃, 75 MHz)

δ /ppm gemessen/berechnet ^[45]	DEPT	Zuordnung	
146.8/149.1		6	
146.2/147.1		2	
131.3/129.8	CH	3	
128.5/129.7	CH	4	
126.9/127.0		5	
122.3/119.8	CH	1	
53.5/50.1	CH ₂	7	
40.2/49.2	CH ₂	8	
32.3/32.7	CH ₂	9	
20.1/20.1	CH ₂	10	
13.8/13.8	CH ₃	11	

5.6 Darstellung der Thioether

Versuch 46: 2-(2-Hydroxyethylthiomethyl)-3-nitrobenzoesäureester (**81**)



4.93 g (18.0 mmol) 2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäuremethyl ester (**55**) werden in 78.4 g (1.00 mol) 2-Mercaptoethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt.

Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, dreimal mit Dichlormethan ausgekocht und der verbliebene weiße Feststoff abfiltriert und verworfen.

Das Filtrat wird säulenchromatographisch aufbereitet (Kieselgel 60, Dichlormethan). Man erhält zwei Fraktionen, die erste besteht aus dem Edukt 2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäuremethyl ester (**55**), das Produkt 2-(2-Hydroxyethylthiomethyl)-3-nitrobenzoesäureester (**81**) bildet die zweite Fraktion.

Ausbeute: 0.30 g (3.9 mmol, 6 %)

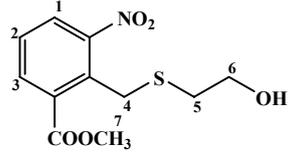
Rf-Werte:

(Laufmittel: Chloroform)

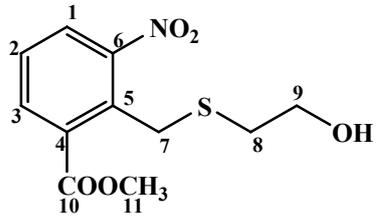
2-Bromomethyl-3-nitrobenzoesäuremethyl ester:	0.90
2-(2-Hydroxyethylthiomethyl)-3-nitrobenzoesäureester:	0.52

Spektren

 ^1H - NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

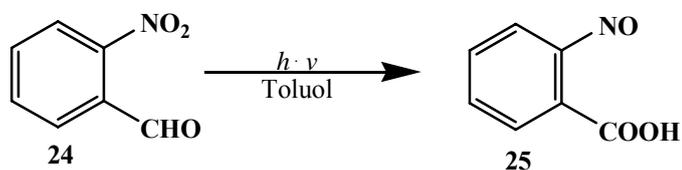
δ/ppm	Intensität t	Multiplizität	Zuordnung	
8.01	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$)	1	
7.87	1H	Dublett vom Dublett ($^3J = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$)	3	
7.47	1H	Triplet ($^3J = 8.0 \text{ Hz}$)	2	
3.97	3H	Singulett	7	
3.75	2H	Multipllett	6	
3.66	2H	Multipllett	4	
2.78	2H	Multipllett	5	

 ^{13}C - NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ/ppm gemessen/berechnet ^[45]]	DEPT	Zuordnung	
166.8/165.9		10	
151.0/148.9		6	
134.8/135.9	CH	3	
134.1/134.6		5	
133.0/130.9		4	
127.8/128.1	CH	1	
127.3/128.0	CH	2	
60.6/61.5	CH_2	9	
53.1/51.5	CH_3	11	
33.1/33.7	CH_2	8	
32.7/31.8	CH_2	7	

5.7 Darstellung von 2-Nitrosobenzoessäuremethylester

Versuch 47: 2-Nitrosobenzoessäure (25)



10.0 g (66.2 mmol) *o*-Nitrobenzaldehyd (**24**) werden in 300 ml Toluol gelöst und anschließend unter starkem Rühren 48 h bestrahlt. Dabei wird alle 2 h der ausgefallene Feststoff unter Vakuum abfiltriert und gesammelt. Die vereinigten Feststoffe werden aus Ethanol umkristallisiert, man erhält das Produkt **25** als gelblich-weißes Pulver.

Ausbeute: 6.41 g (42.4 mmol, 64 %)

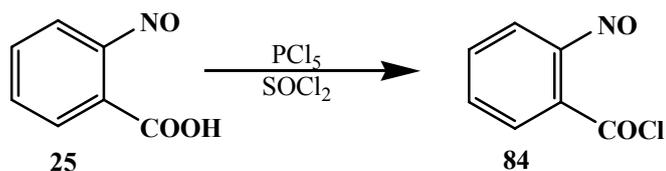
Elementaranalyse:

	theoretische Werte	gefundene Werte	
% C	55.64	54.95	54.98
% H	3.34	3.26	3.42
% N	9.27	9.02	8.85

Spektren

IR (fest, KBr): 3446 (-O-H – Valenz von H₂O-Spuren im KBr), 3000, 2838, 2676, 2555, 1661(-C=O – Valenz), 1601 (-NO₂ – Valenz), 1578, 1489, 1446, 1426 (-NO₂ – Valenz), 1300, 1292, 1289, 1194, 1161, 1143, 1083, 1041, 1000, 936, 893, 856, 799, 761 cm⁻¹

In den NMR-Spektren detektiert man eine Mischung bestehend aus der Nitrosoverbindung, sowie ihrem *cis*- und *trans*-Dimer. Die Zuordnung der Signale in den Spektren ist daher nur mit hohem Aufwand möglich. Die Zuordnung ist in der Literatur beschrieben.^[35]

Versuch 48: 2-Nitrosobenzoessäurechlorid (84)

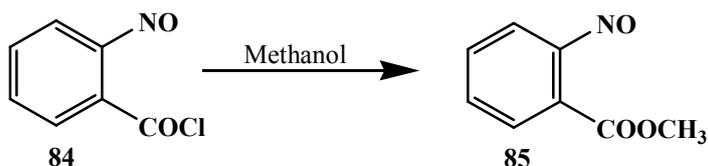
Zu 1.26 g (8.34 mmol) 2-Nitrosobenzoessäure (**25**) werden unter Lichtausschluss 1.82 g (8.74 mmol) Phosphorpentachlorid, in 20 ml Thionylchlorid gelöst, langsam zugetropft und anschließend 15 min unter Rückfluss gekocht.

Danach wird das Thionylchlorid abdestilliert und das Produkt **84** säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Diethylether).

Ausbeute: 1.30 g (7.67 mmol, 92 %)

Spektren

IR (fest, KBr): 3075 (=C-H – Valenz), 1773, 1708 (-C=O – Valenz), 1608, 1524, 1508 (-C-N=O – Valenz), 1460 (Ringschwingung), 1382, 1324, 1261, 1197, 1046, 872, 750 (-C-Cl – Valenz) cm⁻¹

Versuch 49: 2-Nitrosobenzoessäuremethylester (85)

Zu 0.6 g (3.5 mmol) 2-Nitrosobenzoylchlorid (**84**) werden unter Kühlung auf 0 °C langsam 40 ml Methanol gegeben. Nach beendeter Zugabe wird mit 50 ml dest. Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 50 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.5 g (3.0 mmol, 86 %)

Spektren

IR (fest, KBr): 2963 (-CH₃ – Valenz), 2362, 1701 (-C=O – Valenz), 1608, 1543, 1508 (-C-N=O – Valenz), 1459 (Ringschwingung), 1261, 1195, 1096, 1021, 868, 801 (=C-H – Deform) cm⁻¹

6 Danksagung

Bedanken möchte ich mit bei allen Mitarbeitern des Institutes, die mir oft mit Ratschlägen und Tipps geholfen haben und durch das gute Arbeitsklima wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Insbesondere gilt mein Dank denjenigen Mitarbeitern, die Labor (und Musik) mit mir teilen durften: Frau Dr. Wibke Groß, Herrn Dipl.-Chem. Peter Doro, Herrn Dr. Michael Korger sowie Herrn Dr. Cord Meyer.

Mein besonderer Dank gilt :

Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die hilfreichen Ratschläge.

Herrn Dr. K. Schaper für die ständige Gesprächsbereitschaft und seine Hilfestellungen bei auftretenden Problemen.

Frau M. Beuer für die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, sowie Frau I. Menzel für die Aufnahme der IR-Spektren.

Meinen Eltern für ihre in alle Bereiche reichende Unterstützung und für ihr Durchhaltevermögen.

Abschliessend danke ich meiner Freundin Melanie Schneider, die in den letzten Wochen der Arbeit dafür sorgte, dass aufkommende Panik im Keim erstickt wurde.

Folgende Geräte und Materialien wurden zur Charakterisierung und Reinigung der Substanzen verwendet :

^1H -NMR-Spektroskopie :	Varian VXR-300 (300 MHz)
^{13}C -NMR-Spektroskopie :	Varian VXR-300 (75 MHz)
IR-Spektroskopie :	Perkin Elmer 710B
UV/VIS-Spektroskopie :	Beckmann DU70 Spektrometer
Dünnschichtchromatographie :	Merck Aluminiumfolien Kieselgel 60
Säulenchromatographie :	Merck Kieselgel 60
Gaschromatographie :	Hewlett Packard 6890A mit Integrator : Hewlett Packard 3390A

7 Literatur

- [1] <http://www.epsy.de/psychiatrie/chlorpromazin.htm>.
- [2] <http://www.psychiatrie-aktuell.de/bgdisplay.jhtml?itemname=geschichte&s=5>.
- [3] <http://rosapillenknicke.de/news.html>.
- [4] *Das neue Wörter & Fremdwörterbuch*, XENOS Verlagsgesellschaft mbH, Hamburg, **1983**.
- [5] R. M. Julien, *Drogen und Psychopharmaka*, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, **1997**.
- [6] D. Dommaschke, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **1998**.
- [7] J. B. Udgaonkar, G. P. Hess, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 8758.
- [8] S. Globisch, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2002**.
- [9] C. F. Stevens, *Gehirn und Nervensystem*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1988**.
- [10] S. H. Barondes, *Moleküle und Psychosen*, Spektrum, Akad. Verlag., Heidelberg, **1995**.
- [11] Y. Goda, T. C. Südhof, *Current Opinion in Cell Biology* **1997**, *9*, 513.
- [12] H. Adelsberger, J. Wilde, C. Franke, J. Dudel, *J. Comp. Physiol. A* **1998**, *182*, 51.
- [13] J. Fritze, *Einführung in die biologische Psychiatrie*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, **1989**.
- [14] <http://www.olfsworld.de/bio/neurobiologie/node14.html>.
- [15] M. Dreimann, Dissertation, Justus-Liebig-Universität (Gießen), **2001**.
- [16] N. J. D. Wright, Y. Zhong, *J. Neurobiol.* **1998**, *34*, 83.
- [17] G. P. Hess, H.-A. Kolb, P. Läger, E. Schoffeniels, W. Schwarze, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *89*, 5281.
- [18] L. Niu, K. R. Gee, K. Schaper, G. P. Hess, *Biochemistry* **1996**, *35*, 2030.
- [19] Y. Tatsu, Y. Shigeri, S. Sogabe, N. Yumoto, S. Yoshikawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *227*, 688.
- [20] B. E. Cohen, B. L. Stoddard, D. E. Koshland, *Biochemistry* **1997**, *36*, 9035.
- [21] C. P. Salerno, M. Resat, D. Madge, J. Kraut, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3403.
- [22] N. I. Kiskin, R. Chillingworth, J. A. McCray, D. Piston, D. Ogden, *Eur. Biophys. J.* **2002**, *30*, 588.
- [23] A. Hasan, K. P. Stengele, H. Giegrich, P. Cornwell, K. R. Isham, R. A. Sachleben, W. Pfeleiderer, R. S. Foote, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4247.
- [24] R. S. Givens, L. W. Kueper, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 55.
- [25] J. A. Barltrop, P. Schofield, *Tetrahedron* **1962**, *16*, 697.
- [26] T. Wieland, C. Lamperstorfer, C. Birr, *Makromol. Chem.* **1966**, *92*, 277.
- [27] P. G. Sammes, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1970**, *24*, 66.
- [28] V. N. R. Pillai, *Synthesis* **1980**, 1.
- [29] J. C. Sheehan, K. Umezawa, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3771.
- [30] W. Trotter, A. C. Testa, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7044.
- [31] C. Kosmidis, K. W. D. Ledingham, H. S. Kilic, T. McCanny, R. P. Singhai, A. J. Langley, W. Shaikh, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 2264.
- [32] L. Peng, J. Wirz, M. Goeldner, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2961.
- [33] L. Peng, F. Nachon, J. Wirz, M. Goeldner, *Angewandte Chemie* **1998**, *110*, 2838.
- [34] M. A. Schwörer, Universität Basel (Basel), **2004**.
- [35] K. Schaper, Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2003**.
- [36] G. Ciamcian, P. Silber, *Ber.* **1901**, *34*, 2040.
- [37] J. A. Barltrop, N. J. Bunce, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1467.
- [38] D. Gravel, R. Giasson, D. Blanchet, R. W. Yip, D. K. Sharma, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1193.

- [39] R. W. Yip, Y. X. Wen, D. Gravel, R. Giasson, D. K. Sharma, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 6078.
- [40] J. F. Cameron, J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4303.
- [41] M. A. Schwörer, J. Wirz, *Helvetica Chimica Acta* **2001**, *84*, 1441.
- [42] I. R. Dunkin, J. Gebicki, M. Kiszka, D. Sanin-Leira, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2* **2001**, 1414.
- [43] I. R. Dunkin, J. Gebicki, M. Kiszka, D. Sanin-Leira, *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1997**, *53*, 2553.
- [44] P. Doro, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **in Vorbereitung**.
- [45] 9.0 ed., CambridgSoft, **2004**.