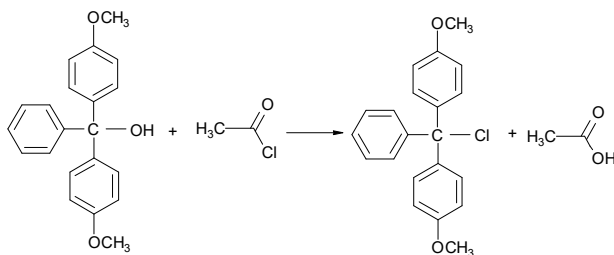


4.3.1. 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat):

1. Stufe: Benzoylchlorid (8.1.11.)
2. Stufe: Benzoesäureethylester (8.1.3.)
3. Stufe: p Bromanisol (6.4.1.)
4. Stufe: 4,4'-Dimethoxytriphenyl-methylcarbinol (8.2.5.)
5. Stufe: 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid
6. Stufe: 5'-O-Dimethoxytritylthymidin (4.3.2.)

Reaktion:



Ansatz:

- 8,0 ml abs. Toluol;
- 7,95 ml Acetylchlorid (frisch destilliert);
- 9,6 g 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol;
- 9,5 ml Cyclohexan
- Paraffin, Calciumchlorid, Cyclohexan

Vorschrift: 9,6 g 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol werden in 8 mL absoluten Toluol gelöst, mit 7,7 ml frisch destilliertem Acetylchlorid versetzt und 2,5 h unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Die bei der Reaktion entstandene Essigsäure und das Lösungsmittel werden danach mittels Rotationsverdampfers abdestilliert. Anschließend wird der Rückstand in 0,25 mL Acetylchlorid und 9,5 ml Cyclohexan unter Rückfluss solange erhitzt bis er sich vollständig gelöst hat. Die Auskristallisation des Produktes erfolgt bei Raumtemperatur und über Nacht im Dunkeln. Die gelblich-braunen Kristalle werden vom Kolbenboden mit einem Spatel gelöst und das Lösungsmittel vorsichtig abdekandiert. Nach Zugabe von wenigen Millilitern frischem Cyclohexan werden die Kristalle durch kräftiges Schütteln des Kolbens bis zur Farblosigkeit gewaschen (eventuell Vorgang wiederholen). Die so erhaltenen weißen Kristalle werden sehr schnell saugfiltriert, sehr schnell in eine Porzellanschale überführt und im Exsikkator über Paraffin und Calciumchlorid längere Zeit im Vakuum unter Lichtausschluss getrocknet. Es ist immer darauf zu achten, dass das Produkt nicht lange an der Luft steht!

Bemerkungen:

- (1) Toluol wird durch azeotrope Destillation (großen Vorlauf nehmen) absolutiert und danach über Molsieb 4A aufbewahrt.
- (2) Acetylchlorid muss am Tag vorher bei Normaldruck destilliert werden.
- (3) DMT-chlorid ist feuchtigkeitsempfindlich! An der Luft zerfallen die Kristalle langsam und färben sich dadurch leicht rosa (Rückreaktion).
- (4) Es ist beim Waschen der Kristalle mit Cyclohexan und beim Abfiltrieren darauf zu achten, dass stets ein dünner Lösungsmittelfilm die Kristalle vor Luftfeuchtigkeit schützt. Daher so abfiltrieren, dass sich zunächst immer eine dünne Lösungsmittelschicht über den Kristallen befindet, erst zum Schluss bis zur leichten Feuchte saugfiltrieren. Anschließend schnell in den bereits vorbereiteten Exsikkator überführen (Exsikkator mit Calciumchlorid und Paraffin

befüllen, Membranpumpe anschließen), so dass gleich Vakuum angelegt werden kann.

(5) Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 4.3.2.: 4,4'-Dimethoxytritylthymidin.

(6) Vom Produkt kein IR anfertigen!

Mechanismus: Nucleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom – Ersatz der Hydroxygruppe in Alkoholen durch anorganische Säurereste. Darstellung einer regioselektiven, säurelabilen OH-Schutzgruppe.

Produkt: 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid (4,4'-Dimethoxytritylchlorid bzw. DMT-chlorid): Smp.: 120-123°C

Literatur: nach *VOGEL's Textbook of practical organic chemistry*, Longman (4.Auflage) **1978**, 815

Gefährdung: Acetylchlorid wirkt ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen, Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Toluol, Acetylchlorid und Cyclohexan sind leicht entzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten. Toluol ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden.

Notfallregelung/ Abschaltanweisung:

Heizbad entfernen, Stecker ziehen, evtl. Notausschalter bedienen, abkühlen lassen

Abzug schließen

Entsorgung: Toluol und Essigsäure in den Sammelbehälter für halohalogenfreie, organische Lösungsmittel.

Die Kristallisationslaugen in den Sammelbehälter für halogenhaltige, organische Lösungsmittel.

Betriebsanweisung

1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	H-Sätze	P-Sätze
4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid	338,84	121-124				
Toluol	92,14	-93	110,6	Xn, F	H225, H304, H315, H336, H361d, H373	P201, P202, P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P281, P301+P310, P302+P352, P303+P361+P353, P308+P313, P321, P331, P332+P313, P370+P378, P403+P235, P405, P501
Acetylchlorid	78,5	-112	50,7	F, C	EUH014, H225, H314	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235, P405, P501
Cyclohexan	84,16	4-7	80,7	F, Xn, N	H225, H304, H315, H336, H410	P210, P261, P273, P301+P310, P310, P331, P501
Essigsäure	60,05	15-16	118	C	H226, H314	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235, P405, P501
Calciumchlorid	110,99	772	>1600	Xi	H319	P264, P280, P305+P351+P338, P337+P313
Paraffin			>300			
Dimethoxytri-		76-77				

phenylcarbinol						
----------------	--	--	--	--	--	--

2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
4,4'-Dimethoxytriphe- nylmethylchlorid	AD	BHK					
Toluol	ADKL	BHK	WK	W	LA	A	PSch
Acetylchlorid	ADL	BHK	WA	WA	LA	WA	CP
Cyclohexan	ADKL	BHK	WK	WA	L	FA	CSchP
Essigsäure	ADL	BK	WK	WA	LA	WA	WCSchP
Calciumchlorid	ADL	BHK	WA	WA	L	WEA	
Paraffin	ADL	BK	WK	W	LA		PSch
Dimethoxytriphenylcarbinol	AD	BK					

Kürzel

Allgemeine Schutzmaßnahmen		Körperschutzmaßnahmen		Störverhalten/ Maßnahmen bei kleinen Unfällen	
A	Arbeiten nur unter dem Abzug	A	Atemschutzmaske mit Filter	T	Trockenlöscher verwenden
D	Behälter dicht verschlossen halten	B	Schutzbrille	W	mit Wasser löschen
K	Behälter kühl aufbewahren	G	Gesichtsschutzschirm	F	mit flüssigkeitsbindendem Mittel aufnehmen
L	Aufbewahrung und Verarbeitung an gut belüfteten Ort	H	Schutzhandschuhe	C	CO ₂ -Löscher verwenden
S	Sichern mit Schutzscheibe	K	Schutzkittel oder Schürze	S	Mit Sand löschen
T	Behälter trocken halten			Sch	Schaumlöscher
G	Behälter im Gefrierschrank lagern			P	Pulverlöscher

Anweisungen zur Ersten Hilfe							
bei Hautkontakt		bei Augenkontakt		bei Inhalation		bei Verschlucken	
K	Kontaminierte Kleidung sofort entfernen	T	gesondert aufgeführte Augentropfen benutzen	L	Frischlucht zuführen	F	gesondert aufgeführte Flüssigkeit trinken
F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	B	Atmung kontrollieren, künstliche Beatmung	W	Wasser trinken
W	mit Wasser spülen, waschen oder duschen	W	mit Wasser spülen	A	Arzt aufsuchen	A	Arzt aufsuchen
V	Verband als Infektionsschutz erforderlich	V	Augenverband erforderlich	D	Dexamethason-Spray anwenden	E	Erbrechen auslösen
A	Arzt aufsuchen	A	Augenarzt aufsuchen			K	Aktivkohleschlammung trinken