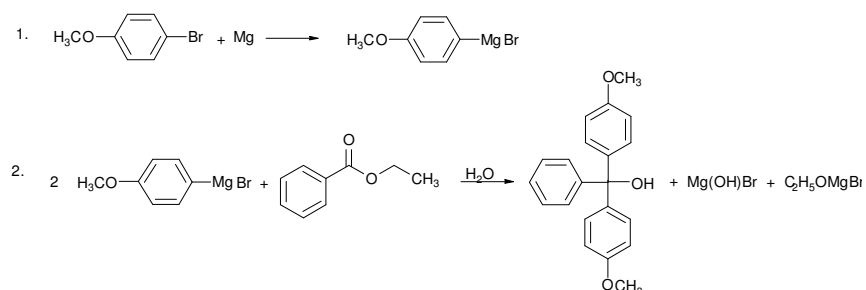


8.2.5. 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 4:

Benzoylchlorid (8.1.11.) → Benzoessäureethylester (8.1.3.) → p Bromanisol (6.4.1.) → 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol → 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid (4.3.1.) → 5'-O-Dimethoxytritylthymidin (4.3.2.)

Reaktion:



Ansatz:

- 1,7 g Mg-Späne;
- 8,7 mL 4-Bromanisol;
- 28,8 mL absolutes Tetrahydrofuran (THF);
- 4,5 g Benzoessäureethylester;
- 50 mL Diethylether, NaHCO₃-Lösung
- Iod, Schwefelsäure, Natriumsulfat, Toluol

Vorschrift: Es ist unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit zu arbeiten. Die Magnesiumspäne werden mit 7 mL absolutem Tetrahydrofuran übergossen und mit 0,7 mL 4-Bromanisol unter kräftigen Rühren versetzt. Das Anspringen der Reaktion macht sich durch eine leichte Trübung der Lösung und durch Erwärmen des Tetrahydrofurans bemerkbar. Sollte die Reaktion nicht anspringen, gibt man zum Reaktionsgemisch 1-2 Körnchen Iod und erwärmt leicht mit dem Fön. Nach dem Anspringen wird das restliche 4-Bromanisol, gelöst in 17,5 mL absolutem Tetrahydrofuran, unter Rühren so zutropft, dass das Tetrahydrofuran gelinde siedet. (Wird die Reaktion zu heftig, kühlt man den Kolben mit Wasser.) *Gegen Ende der Zugabe wird zum Sieden erhitzt, bis sich praktisch alles Magnesium gelöst hat (etwa 30min). Anschließend wird zu der Grignard-Reagens-Lösung sofort nach dem Abkühlen unter Rühren der in 4,3 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöste Benzoessäureethylester getropft. Die Zugabe des Esters muss langsam erfolgen, um die exotherme Reaktion durch gelegentliches Kühlen unter Kontrolle zu halten. Während des Zutropfens beginnt sich in der Regel ein weißer Niederschlag abzuscheiden. Nach beendeter Zugabe erhitzt man unter Rühren 30 min auf dem Wasserbad, kühlt ab, hydrolysiert durch Zugabe von 30 g zerstoßenem Eis und gibt soviel 10%-ige Schwefelsäure (etwa 50 mL) zu, bis sich der entstandene Niederschlag gerade löst. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 25 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat mit Hilfe des Rotationsverdampfer eingeeengt. **Das sirupöse Produkt wird zur Entfernung der letzten Wasserspuren in Toluol gelöst, in einen ausgewogenen 50-mL-Rundkolben überführt und zur Abtrennung des Wassers als Azeotrop mit dem Toluol am Rotationsverdampfer abdestilliert (Codestillieren). Das erhaltene Rohprodukt*** wird in diesem Kolben ohne weitere Aufarbeitung für die Darstellung von 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid eingesetzt. ****

Literatur: nach Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, 1999, 543-545

Produkt: 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol : Schmp.: 76-77 °C

Schwierigkeitsstufe: 5

Mechanismus: Nucleophile Addition einer magnesiumorganischen Verbindung (Grignard-Reagens) an eine Carbonylverbindung (Benzoessäureester) unter Bildung eines tertiären Alkohols

Bemerkungen: Tetrahydrofuran muss sehr sorgfältig getrocknet werden. Absolutes THF wird durch Stehen über Natrium und Destillieren. Es kann über Molekularsieb 4A aufbewahrt werden.

Bei der Herstellung der Grignardverbindung ist es wichtig, die Umsetzung durch Kühlung in mäßigen Grenzen zu halten, da bei zu stürmischem Verlauf erhebliche Mengen der entsprechenden Biphenylverbindung entstehen können.

Falls der Grignard nicht „anspringt“, kann er kurz angefönt werden. Ein Anspringen macht sich durch gelindes Sieden sowie eine grau trübe Lösung bemerkbar. Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass die Lösung stets leicht siedet. Evtl. kann immer mal wieder kurz angefönt werden.

* Es ist zu empfehlen ein vorgeheiztes Heizbad zu verwenden. ** Evtl. mehrfach codestillieren bis zur Gewichtskonstanz. *** Vom Rohprodukt soll vor der weiteren Umsetzung eine NMR angefertigt werden. **** Das Produkt kann aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Gefährdung: Toluol ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Tetrahydrofuran wirkt reizend (Xi), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Augen und Haut vermeiden. Magnesium, Tetrahydrofuran und Toluol sind leichtentzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten. **Entsorgung:** Reaktionslösung in Sammelbehälter für anorganische Säuren. Waschlösungen in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral). Natriumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen. Tetrahydrofuran und Toluol in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 0,5 h; Reaktionsdauer: 2,0 h; Aufarbeitung: 3,5 h. Das Tetrahydrofuran muß zwei bis drei Tage vor dem Versuch absolutiert werden - Zeitaufwand: 3h.

Betriebsanweisung

1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	H-Sätze	P-Sätze
4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol	305,4	76-77	488 +/- 45 °C <small>(erechnet)</small>			
Magnesium, (Späne)	24,31	651	1107	F	H228, H251, H261	P210, P223, P231+P232, P235+P410, P240, P241, P242, P243, P280, P335+P334, P370+P378, P402+P404, P407, P413, P420, P501
4-Bromanisol	187,04	10	223			
Benzoesäureethylester	150,18	-35	213-15			
Tetrahydrofuran,	72,11	-108,5	65-66	F, Xi	EUH019, H225, H319, H335	P210, P240, P241, P242, P243, P261, P264, P280, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P337+P313, P370+P378, P403+P233, P403+P235, P405, P501
Toluol	92,14	-95	111	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
Kaliumhydroxid	56,11	360	1320	C	H302, H314	P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501
Substanz	Molmasse g/mol	Schmelz- punkt °C	Siede- punkt °C	Gefahrstoff- symbol	H-Sätze	P-Sätze
Schwefelsäure, konz.	98,08	-15	310	C	H314	P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501
Schwefelsäure, 25 %	98,08		103	C	H314	P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501
Diethylether	74,12	-116	34	F+, Xn	EUH019, EUH066, H224, H302, H336	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P264, P280, P301+P312, P303+P361+P353, P330, P370+P378, P403+P235, P501
Natriumhydrogen- carbonat	84,1	270				

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'-Dimethoxy- triphenylcarbinol							
Magnesium, (Späne)	TD	BK		W	L	WEA	Metallbrandpulver, Feuerl. PM
4-Bromanisol	DL	BH	WK	W	L	WE	PSchFeuerl. PG u. K
Benzoesäureethylester	DL	BHK	W	WA	LB	KA	CTW
Tetrahydrofuran	ADL	BHK	WK	WA	L	WEA	PschFeuerl. P u. K, Sprühw.
Toluol	ADKL	BHK	WK	W	LA	A	PSch
Kaliumhydroxid	TD	BHK	WK	WA	LA	WA	
Schwefelsäure,	ADL	BHK	WA	WA	LA	WA	Nicht Wasser
Diethylether	ADL	BHK	WK	WA	LB	FA	PSch
Natriumhydrogencarbonat	AD	BK	W	W	L		