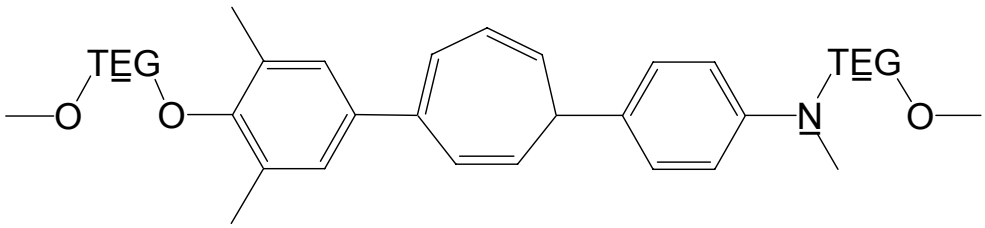
Protokoll

Synthese von

4(3)-[4-(triethylenglykolmethylether)-3,5-dimetylphenyl]-cyclohepta-2,4,6-trienyl-[N-(triethylenglykolmethylether)-N-(methyl)-anilin]



Organisch-chemisches Fortgeschrittenenpraktikum

Theoretischer Teil

Das folgende retrosynthetische Schema erwies sich als geeignet, die gewünschte Zielverbindung darzustellen.

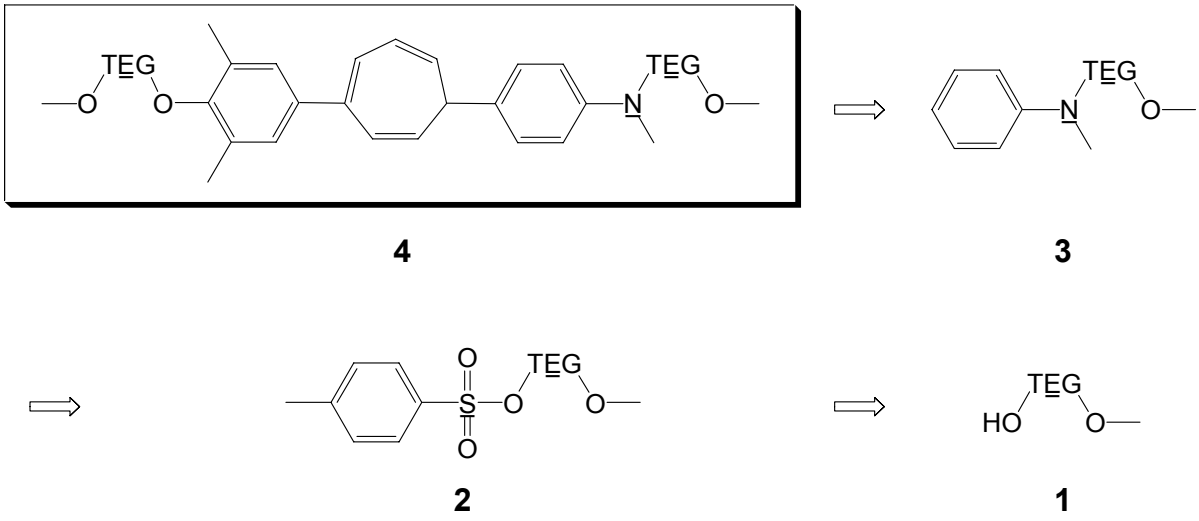


Abbildung 1

Die Synthese vollzieht sich in drei Stufen, den Ausgangsstoff stellt **1** Triethylenglykolmonomethylether dar.

2 – p-Toluolsulfonsäuretriethylenglykolmonomethylether [1]

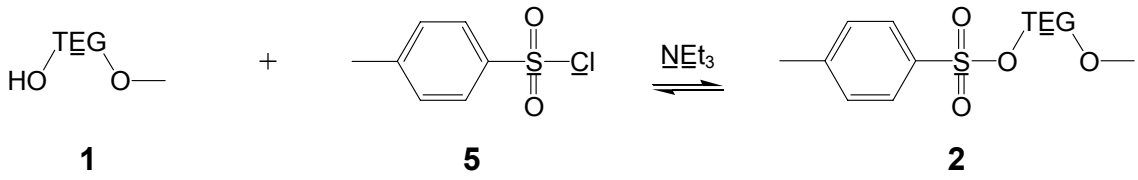
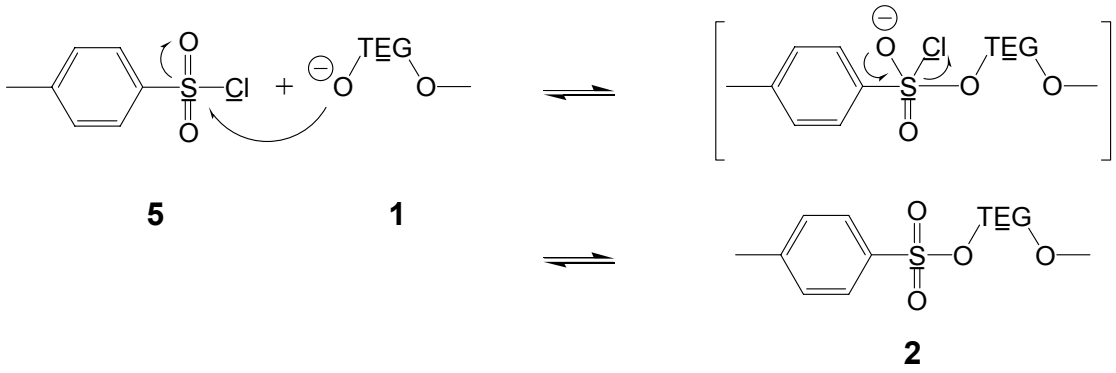


Abbildung 2

Die erste Stufe der Synthese stellt eine Tosylierung (Umesterung der p-Toluolsulfonsäure **5**) dar, die die nachfolgende Alkylierung des Methylanilins durch Verbesserung der Abgangsgruppe erleichtern soll.

Dazu wird zunächst eine Säure-Base-Gleichgewicht zwischen **1** zugesetztem Triethylamin eingestellt. Dadurch wir die Nukleophilie von **1** erhöht - der Angriff von **1** an **5** wird dadurch ermöglicht.

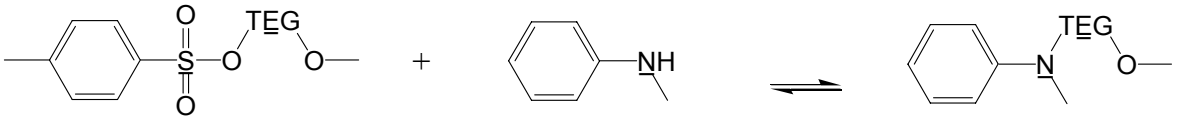


5 **1** **2**

Abbildung 3

3 – N-(triethylenglykolmonomethylether)-N-(methyl)-anilin [2]

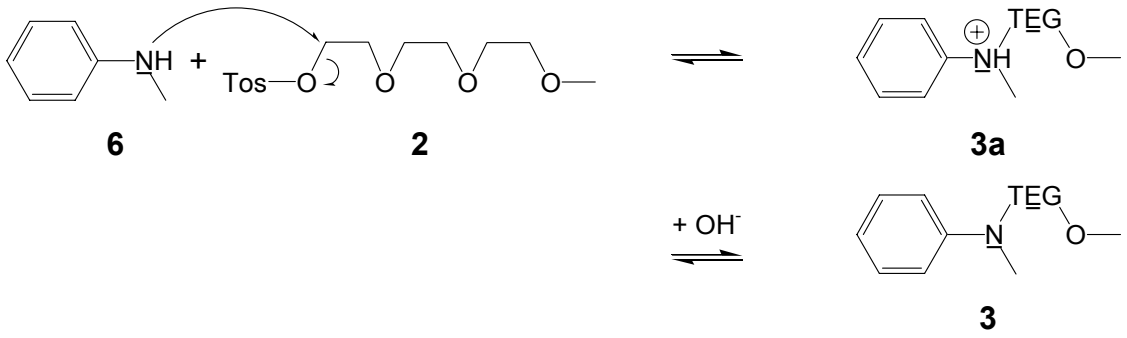
Nach dem Anbringen der Tosylatgruppe am Triethylenglykol (*Abbildung 3*) hat man durch die Verbesserung der potentiellen Abgangsgruppe ein gutes Alkylierungsmittel **2** gewonnen. Dieses wird nun eingesetzt um mit der Triethylenglykolgruppe eine N-C Verknüpfung an Methylanilin **6** durchzuführen.



2 **6** **3**

Abbildung 4

Die zweite Stufe der Synthese wird durch den nukleophilen Angriff des Stickstoffs des Methylanilins **6** am C-Atom, das direkt benachbart zur Tosylgruppe **2** steht, eingeleitet. Die Reaktionslösung liegt dann als Salzartiges Hydrotosylat **3a** vor. Bei der alkalischen Aufarbeitung wird dann das Amin als freie Base **3** isolierbar.

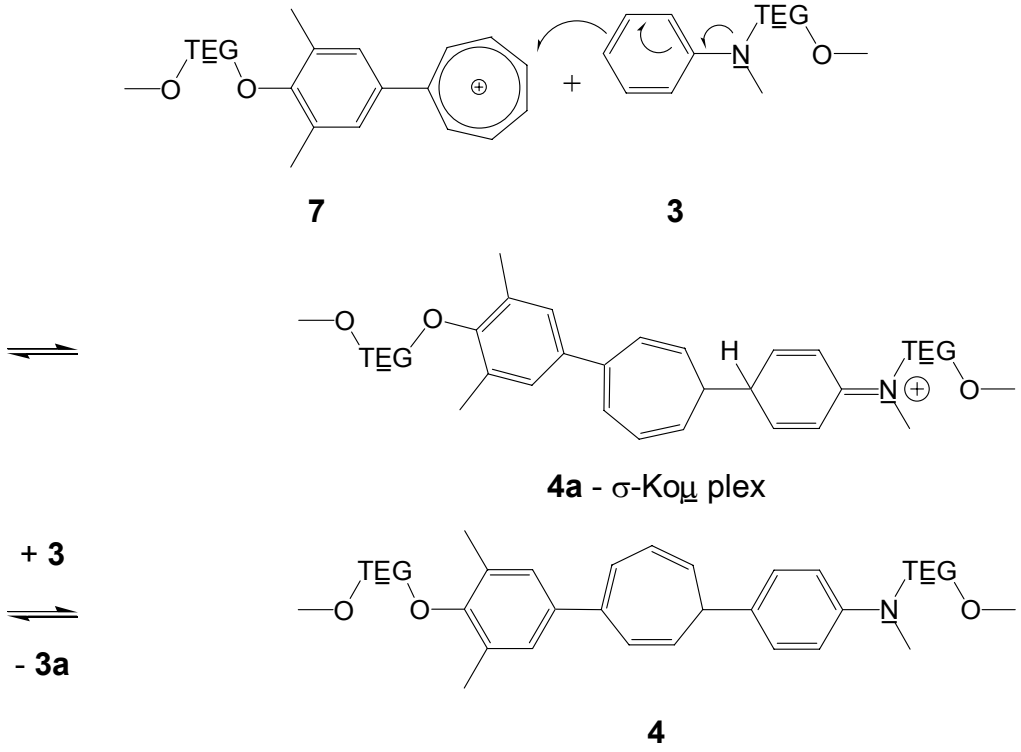


6 **2** **3a** **3**

Abbildung 5

4(4´) – 4(3)-[4-(triethylenglykolmethylether)-3,5-dimetylphenyl]-cyclohepta-2,4,6-trienyl-[N-(triethylenglykolmethylether)-N-(methyl)-anilin] [3]

Die abschließende Stufe der Synthese stellt eine elektrophile aromatische Substitution an **3** dar. Als elektrophiles Reagens wirkt 4-(Triethylenglykolmonomethylether)-3,5-dimetylphenyl]-tropylium-perchlorat **7**.



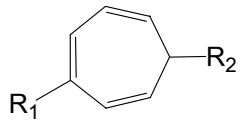
7 **3**

4a - σ-Komplex

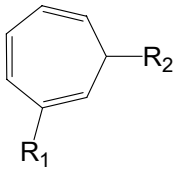
4

Abbildung 6

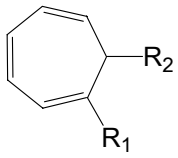
Ein zweites Äquivalent **3** fungiert nun als Protonfänger und übernimmt das überschüssige Proton des σ-Komplex. es bilden sich **4** und das **3a** analoge Hydroperchlorat. Bei der alkalischen Aufarbeitung erhält man dann das 2. Äquivalent **3** zurück und **4** als freie Base. Die Stereochemie läst allerdings nicht nur die Bildung des 1-4 Isomeres wie 4 in Abbildung 6 zu, sondern auch das 1-3 Isomer. Die benachbarte 1-2 Verknüpfung findet aufgrund der sterischen Hinderung nicht statt.



4
1-4 Isomer
~ 50 %



4´
1-3 Isomer
~ 50 %

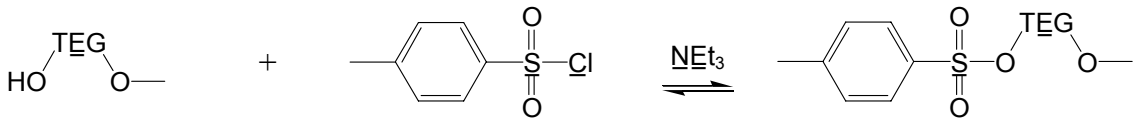


1-2 Isomer
0 %

Abbildung 7

Experimenteller Teil

2 – p-Toluolsulfonsäuretriethylenglykolmonomethylether [1]



1
2,96 g
18 mmol
164,20 g/mol

5
1,72 g
9 mmol
190,65 g/mol

2
2,13 g
6,7 mmol
318,4 g/mol
74 %

Abbildung 8

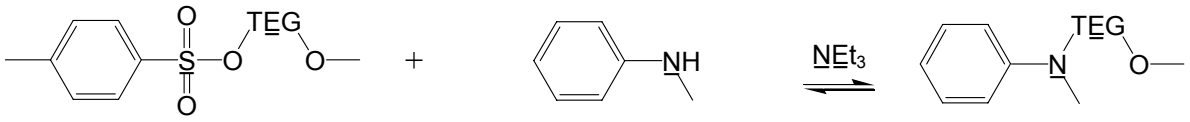
In einem 50 ml Rundkolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Trockenrohr werden 2,96 g **1** und 2,8 g Triethylamin in 2 ml Methylenchlorid vorgelegt. Bei Raumtemperatur (und Wasserkühlbad) wird unter Rühren innerhalb von 30 min 1,72 g **2** in 5 ml Methylenchlorid zugetropft und anschließend 2 h rühren gelassen. Danach werden 5 h unter Rückfluss gekocht

und anschließend über Nacht stehen gelassen. Unter Wasserkühlung werden dann 4,5 ml wässriger HCl (1:1 verdünnt) zugetropft. Dabei löst sich der vorher im Verlauf des Kochens gebildeter Niederschlag wieder auf.

Die wässrige Phase wird 3 mal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 8 mal mit je 10 ml Wasser, 1 mal mit 10 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lsg und 1 mal mit 10 ml gesättigter NaCl-Lsg gewaschen, die klare Lösung über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert.

Zur Reinheitsbestimmung wurde eine HPLC mit Acetonitril/Wasser 9:1 bei 0.8 ml/min durchgeführt – vgl. Anhang Chromatogramme – C1.

3 – N-(triethylenglykolmonomethylether)-N-(methyl)-anilin [2]



2	**6**	**3**
2,13 g	*0,48 g*	*0,83 g*
6,7 mmol	*4,5 mmol*	*3,72 mol*
318,4 g/mol	*107,16 g/mol*	*253,34 g/mol*
		73 %

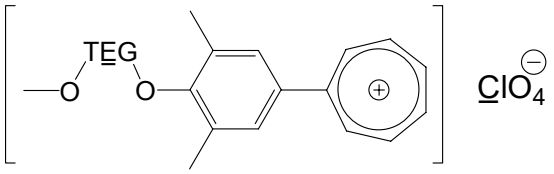
Abbildung 9

In einem 50 ml Rundkolben werden 2,13 g **2**, 0,48 g **6** und 0,57 g Triethylamin in 10 ml Toluol vorgelegt und 11 h unter Rückfluss gekocht. Die Anfangs gelbe Lösung verfärbt sich bald nach dunkelbraun und nach Beenden des Kochens zeigt sich nach kurzer Zeit eine Phasentrennung. Das Toluol wird abrotiert und das ölige Rohprodukt mit 25 ml Ether und 15 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird noch 4 mal mit 10 ml Wasser und 1 mal mit 10 ml gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen.

Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abrotiert und mit einer Kugelrohrdestillation bei $2{,}6 \cdot 10^{-2}$ Torr und 247 °C aufgereinigt. Das Produkt zeigt sich als gelbes Öl.

Zur Reinheitsbestimmung wurde eine HPLC mit Acetonitril/Wasser 9:1 bei 0.8 ml/min durchgeführt – vgl. Anhang Chromatogramme – C2.

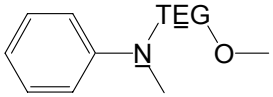
4(4´) – 4(3)-[4-(triethylenglykolmethylether)-3,5-dimetylphenyl]-cyclohepta-2,4,6-trienyl-[N-(triethylenglykolmethylether)-N-(methyl)-anilin] [3]



7

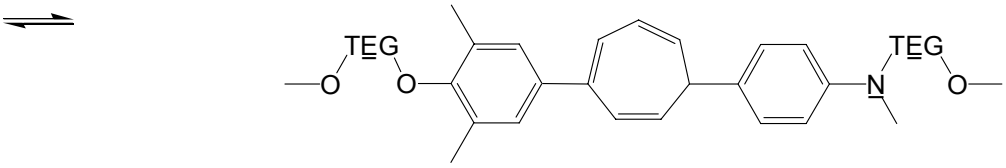
2,7 g
5,9 mmol
456,92 g/mol

+



3

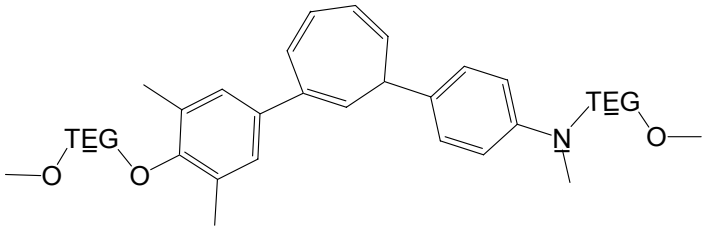
2,99 g
5,9 mmol
253,34 g/mol



4

ca. 0,1 g aus 50 % des Rohproduktes
0,16 mmol
609,81 g/mol

+



4´

ca. 0,1 g aus 50 % des Rohproduktes
0,16 mmol
609,81 g/mol

Abbildung 10

2,7 g **7** werden in 3,5 ml Acetonitril vorgelegt (braunschwarze Lösung) und 2,99 g **3** werden in 0,5 ml Acetonitril zügig zugetropft. Dabei findet eine Verfärbung nach tiefgrün statt. Es wird ca. 19 h rühren gelassen. Dabei tritt eine Verfärbung nach tiefem rot-braun ein. Nach dem Einrotieren erhält man ca. 5 g eines braunen zähflüssigem braunem Rohprodukt. Es wird mit 10 ml 1N NaOH behandelt und 15 ml ges. NaCl-Lsg und 25 ml Methylenchlorid

zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit 10 ml Methylenchlorid reextrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden 1 mal mit 30 ml Wasser und 1 mal mit 30 ml gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Man erhält 4 g einer Mischung aus 1 äq. des Eingesetzten Amins, und je 0,5 äq. der beiden Regioisomeren **4** und **4´**.

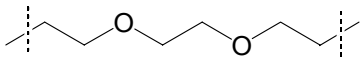
Eine HPLC des Rohproduktes mit Acetonitril/Wasser 9:1 bei 1 ml/min wird durchgeführt – vgl. Anhang Chromatogramme – C3.

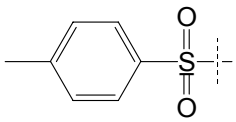
Zur weiteren Aufreinigung wird eine Säulenchromatographie mit 2 g Rohprodukt, 200 g Kieselgel (0,004 – 0,063) und 1,5 l Essigester durchgeführt.

Der Gehalt der Fraktionen (ca. 100 ml) werden mit HPLC mit Acetonitril/Wasser 9:1 bei 1 ml/min verfolgt - vgl. Anhang Chromatogramme – C3-F01 bis C3-F12.

Fraktion	**Gehalt (Peakfläche)**			**Bemerkung**
	3 ($t_R \cong 3,0$)	**4** ($t_R \cong 6,0$)	**4´** ($t_R \cong 6,3$)	
C3 Rohprodukt	47,7 %	16,5 %	21,5 %	
C3-F01	16,2 %	-	-	verwerfen
C3-F02	85 %	-	-	**3** wird hieraus zurückgewonnen
C3-F03	91 %	-	-	
C3-F04	100 %	-	-	
C3-F05	4 %	12 %	75 %	als **4´** isolieren
C3-F06	-	37 %	50 %	werden zu späterer nochmaliger Chromatographie aufgehoben
C3-F07	-	45 %	44 %	
C3-F08	-	63 %	37 %	
C3-F09	-	75 %	24 %	
C3-F10	-	100 %	-	als **4** isolieren
C3-F11	-	100 %	-	
C3-F12	-	76,7 %	-	verwerfen (zu geringer Gehalt Nebenprodukte treten zu stark auf)

Abkürzungen:

TEG 

Tos 

Literaturangaben:

[1] Laborjournal Dr. Martin V380

[2] Laborjournal Dr. Martin V379

[3] Laborjournal Dr. Martin V410

Anhang – Chromatogramme

C1

C2

C3

C3-F01

C3-F05

C3-F09

C3-F10

C3-F11