

SKRIPT ZUM „INTEGRIERTEN SYNTHESEPRAKTIKUM“

Woche 1 und 2 (Organische Chemie)

1. Herstellung eines Alkens über die Olefinierung eines Aldehyds nach Wittig oder Wadsworth-Horner-Emmons.

Jede Zweiergruppe stellt eines von zwei ausgewählten 2-zweistufigen Präparaten über eine Olefinierungsreaktion her. Alle Einzelversuche sind ausführlich beschrieben im „Praktikum Präparative Organische Chemie“ (s.u.).

- a) **1.1 dann 1.3:** Wittig-Reaktion zu 2,3-trans-4E-5,9-Dimethyldeca-2,4,8-triensäureethylester, ausgehend von Bromessigester. 2 Stufen: Phosphoniumsalz und Ylid, dann Olefin.
- b) **1.2 dann 1.4:** Wadsworth-Horner-Emmons-Olefinierung zu trans-3(4-Bromphenyl)acrylsäureethylester, ausgehend von Bromessigester. 2 Stufen: Arbuzow-Reaktion zum Phosphonat, dann Olefin.

In beiden Fällen wird das Zwischenprodukt (Phosphoniumsalz und Ylid bzw. Phosphonat) isoliert. Charakterisierung mit ^1H -NMR und ^{31}P -NMR-Spektrum. Welche Signale stehen für das Phosphoniumsalz, welche für das Ylid und welche für das Phosphonat? Das Produkt der Olefinierung entsteht prinzipiell als E/Z-Gemisch (besonders bei der Wittig-Olefinierung). Es wird in beiden Fällen mittels Säulenchromatographie gereinigt. Die beiden Diastereomere (Reinprodukt oder eine Mischfraktion) sollen im ^1H -NMR-Spektrum voneinander unterschieden werden, evtl. unterstützt durch ein HPLC-Chromatogramm. Welches E/Z-Verhältnis wurde in der Reaktion insgesamt erreicht? Wie rein sind die erhaltenen Produktfraktionen?

Lit.: R. Brückner et al., Praktikum Präparative Organische Chemie, Organisch- Chemisches Grundpraktikum, Spektrum Verlag 2008. Hier findet sich weitere Originalliteratur.

2. Herstellung eines β -Ketiminat-Liganden für die ringöffnende Lactidpolymerisation (integrierter Versuch Woche 5). Jede Zweiergruppe stellt eines von zwei Ketiminaten aus Acetylaceton und einem unsymmetrischen N,N-Dialkyldiamin her.

- a) Acetylaceton + N,N-Diethyl(ethylendiamin)
- b) Acetylaceton + N,N-Dimethyl(propylenediamin)

Das Produkt wird über sein ^1H -NMR-Spektrum (evtl. in Einzelfällen über sein Massenspektrum) charakterisiert. Es muss für die nachfolgende Komplexierung sauber und trocken sein.

Lit.: D. Neculai, H. W. Roesky, A. M. Neculai, J. Magull, H.-G. Schmidt, M. Noltemeyer, J. Organomet. Chem. 2002, 634-644, 47-52.

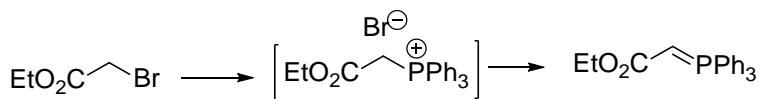
3. Herstellung eines Tetrapeptids über Festphasensynthese. Jede Zweiergruppe stellt eines von zwei Tetrapeptiden an der festen Phase her.

- a) H-Tyr-Ile-Lys-Leu-OH
- b) H-Lys-Tyr-Lys-Leu-OH

Synthese der Präparate

1. Olefinsynthese

1.1 (Triphenyl- λ^5 -phosphanyliden)essigsäureethylester



Durchführung der Reaktion

Im Reaktionskolben wird Triphenylphosphan (2.62 g, 10 mmol, 1.0 Äquiv.) in getrocknetem Toluol (12 mL) gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von Bromessigsäureethylester (1.67 g, 10 mmol) in getrocknetem Toluol (4 mL) zugetropft und danach über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit etwas Petrolether (Sdp. 30-50°C) angefeuchtet und trocken gesaugt. Das rohe Phosphoniumbromid wird in eiskaltem H₂O (100 mL) gelöst und unter Rühren so viel wässrige NaOH-Lösung (2 M) zugetropft, bis die Lösung einen leicht alkalischen pH Wert anzeigt.

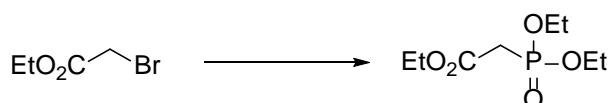
Isolierung und Reinigung

Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit (wenig!) MeOH angefeuchtet, .trocken gesaugt und in einer Trockenpistole bei 50°C über P₄O₁₀ getrocknet. Die Titelverbindung (85-90%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Charakterisierung

Schmp. 126-127°C. , ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.25 (t, 3H, CH), 3.34 (d, 1H, CH), 4.43 (q, 2H, CH₂), 6.95-7.07 (m, 9H, Ar-H), 7.58-7.69 ppm (m, 6H)

1.2 (Diethoxyphosphoryl)essigsäureethylester



Durchführung der Reaktion

Im Reaktionskolben wird ein Gemisch aus Triethylphosphit (3.07 g, 18,5 mmol, 1.23 Äquiv.) und Bromessigsäureethylester (2.51 g, 15.0 mmol) 8 h unter Rückfluss erhitzt.

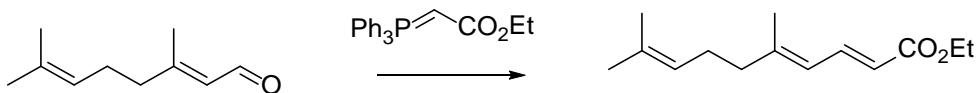
Isolierung und Reinigung

Nach dem Erkalten wird das entstandene Bromethan mit einer Destillationsapparatur bei Atmosphärendruck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktionierend destilliert (Siedepunkt / 10 mbar: 144- 146°C). Die Titelverbindung (90-95%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Charakterisierung

¹H-NMR (250 MHz, CDCl): δ = 1.33 (me, 9H, 3 x CH₃), 2.96 (d, 2H, CH₂), 4.17 ppm (me, 6H, 3 x CH₂).

1.3 trans,4E-5,9-Dimethyldeca-2,4,8-triensäureethylester



Durchführung der Reaktion

Im Reaktionskolben wird ein Gemisch aus E-Citral (760 mg, 5.0 mmol) und (Triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)essigsäureethylester (Präparat 1.1, 1.74 g, 5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in getrocknetem Toluol (20 mL) 5 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach über Nacht bei Raumtemp. gerührt.

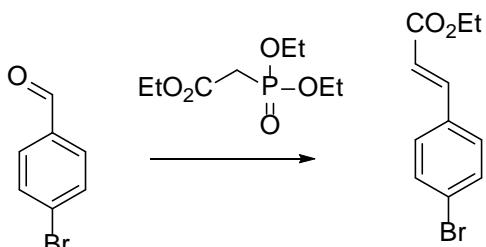
Isolierung und Reinigung

Das Lösungsmittel wird bei verminderter Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Petrolether (Sdp. 30–50°C, 2 x 5 mL) digeriert und jeweils abgesaugt. Die Filtrate werden vereinigt. Das Lösungsmittel wird bei verminderter Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/AcOEt, 95:5 v:v bis 90: 10 v:v) gereinigt. Die Titelverbindung (50–55%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, 3H, CH), 1.61 und 1.69 (s, 2 x 3H, 2 x CH), 1.90 (s, 3H, CH), 2.15 (m, 4H, 2 x CH), 4.21 (q, 2H, CH), 5.08 (m, 1H, sp^2 -H), 5.79 (m, 1H, sp^2 -H), 6.00 (d, 1H, sp^2 -H), 7.55, m, 1H, sp^2 -H).

1.4 Trans-3-(4-Bromphenyl)acrylsäureethylester



Durchführung der Reaktion

Im Reaktionskolben wird Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 390 mg, 10.0 mmol, 1.33 Äquiv.) vorgelegt und mit getrocknetem THF (10 mL) versetzt. Unter Röhren und Eiskühlung wird eine Lösung von (Diethoxyphosphoryl)essigsäureetylester (Präparat 1.2, 2.26 g, 8.0 mmol, 1.27 Äquiv.) in getrocknetem THF (5 mL) innerhalb von 10 min zugetropft. Anschließend wird unter fortgesetztem Röhren und Kühlen eine Lösung von 4-Brombenzaldehyd (1.38 g, 15.0 mmol) in getrocknetem THF (5 mL) innerhalb von 10 min zugetropft. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmen und röhrt noch 1 h bei Raumtemperatur.

Isolierung und Reinigung

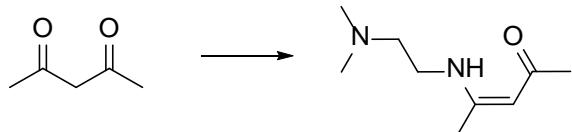
Das Reaktionsgemisch wird mit wässriger Na_2CO_3 -Lösung (10%ig, 20 mL) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit t-BuOMe (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 20 mL) gewaschen und über Na_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei verminderter Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexanl/AcOEt, 95:5 v:v bis 90: 10 v:v) gereinigt. Die Titelverbindung (70–75%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Charakterisierung

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, 3H, CH₃), 4.28 (q, 2H, CH₂), 6.42 (d, J = 16 Hz, 1H, olefin-H), 7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.61 (d, J = 16 Hz, 1H, olefin-H).

2. Synthese der β -Ketiminat-Liganden

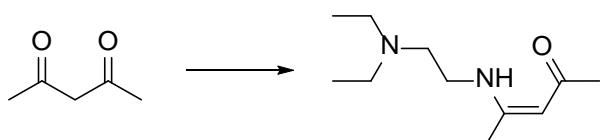
2.1 (Dimethylamino)ethyl)amino)pent-3-en-2-one



Durchführung der Reaktion

In einem Einhalskolben wird Acetylaceton (3 g, 0.03 mol) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wird unter starkem Rühren N,N -Dimethylethylenediamin (3.08 g, 0.035 mol) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wird das auskondensierte Wasser im Vakuum entfernt. Literaturausbeute: 5.11 g (90%).

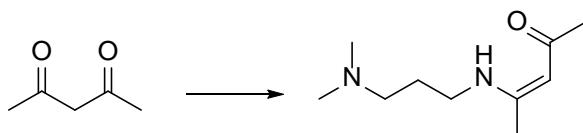
2.2 (Diethylamino)ethyl)amino)pent-3-en-2-one



Durchführung der Reaktion

In einem Einhalskolben wird Acetylaceton (3.0 g, 0.03 mol) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wird unter starkem Rühren N,N-Diethylethylenediamin (4.06 g, 0.035 mol) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wird das auskondensierte Wasser im Vakuum entfernt. Literaturausbeute: 6.01 g (90%).

2.3 (Dimethylamino)propyl)amino)pent-3-en-2-one



Durchführung der Reaktion

In einem Einhalskolben wird Acetylaceton (3.0 g, 0.03 mol) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wird unter starkem Rühren N,N-Dimethylpropylendiamin (3.58 g, 0.035 mol) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wird das auskondensierte Wasser im Vakuum entfernt. Literaturausbeute: 5.53 g (90%).

3. Festphasensynthese

3.1 Synthese von H-Tyr-Ile-Lys-Leu-OH

3.2 Synthese von H-Lys-Tyr-Lys-Leu-OH

Durchführung:

In zwei 5 ml Spritzen mit Fritte werden jeweils 100 mg des Fmoc-Leu-Wang Harz eingewogen.

1) Quellen:

Es werden 2 ml DMF in die Spritze gegeben und das Harz für 2 Stunden bei RT auf dem Shaker geschüttelt. Das Lösungsmittel wird nach dem Quellen mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt und die Fmoc-Schutzgruppe wie folgt entfernt:

2) Fmoc-Entschützung:

Zum Harz in der Spritze werden 2 ml 20% Piperidin gegeben (in DMF) und für 3 Minuten bei RT geschüttelt. Die Lösung wird abgesaugt, es werden 0,680 ml DMF und 1,320 ml 20% Piperidin in die Spritze gegeben und für 10 Minuten bei RT erneut geschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Harz 5x mit jeweils 2 ml DMF gewaschen.

3) Peptidkupplung:

Zuerst werden 4 Äq. der zu kuppelnden Aminosäure und 4 Äq. TBTU in 1 ml DMF in einem Schnappdeckelglas gelöst und zum Harz gegeben. Anschließend werden 10 Äq. DIPEA hinzugegeben und die Reaktionslösung wird 60 Minuten bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Harz 5x mit jeweils 2 ml DMF gewaschen. Die Arbeitsschritte 2) und 3) werden für jede zu kuppelnde Aminosäure wiederholt. Nach Kupplung und Fmoc-Entschützung der letzten Aminosäure wird zuerst 5x mit jeweils 2 ml DMF, 5x mit jeweils 2 ml DCM und 5x mit jeweils 2 ml Diethylether gewaschen. Das Harz wird an der Luft getrocknet.

4) Harz-Abspaltung:

Zu dem Harz werden 2 ml Abspaltlösung (93% TFA, 5% TIS und 2% bidest. Wasser) gegeben und 3 Stunden bei RT geschüttelt. Anschließend wird die Reaktionslösung in ein 50 ml Zentrifugenröhrchen gespritzt und mit eisgekühltem Diethylether auf 35 ml aufgefüllt. Die Reaktionslösung wird ca. 30 Minuten gekühlt, zentrifugiert und der Ether abdekantiert. Das ausgefallene Peptid wird noch zwei Mal mit eiskaltem Diethylether gewaschen und erneut zentrifugiert. Anschließend wird das Peptid über Nacht im Exsikkator getrocknet.

Analytik

- ESI, ^1H NMR in DMSO-d₆