

## Leitfaden: Protokoll Routinestufe

Musterprotokoll:

OC-Website, Informationen für Studierende, F-Praktikum, Vordrucke und  
Formulare, **Musterprotokoll\_Routinestufe**

- Deckblatt einfügen (stu-Nr. für Rückfragen angeben)
- Kopf-/Fußzeile: Name, Präparate-Nummer, Abgabedatum, Seitenzahl
- Blocksatz, Punkte als Trennzeichen für Dezimalstellen, jede Zeile endet mit einem Punkt, bei Bildunterschriften Schriftgröße etwas kleiner als im restlichen Text
- Moleküle werden nummeriert (aufsteigend nach dem Erscheinen in Abbildungen)

**Molekülnummern** sind **fett** gedruckt und **zentriert** unter dem jeweiligen Molekül

### - 3 signifikante Stellen

Ausnahmen: Brechungsindex 4 Dezimalstellen, molare Masse 1 Dezimalstelle, prozentuale Ausbeute und Temperaturen keine Dezimalstellen, ggf. an Genauigkeit der Messmethode anpassen (10 mL Wasser anstatt 10.0 mL Wasser)

- **Stufenabgabezettel** und **NMR-Spektren** zusammen mit dem Protokoll abgeben

- Titelseite (ohne Kopf- und Fußzeile)

- Aufgabenstellung

Zielmolekül abbilden und in 1-2 Sätzen ausformulieren (Ziel dieses Projektes war es, Molekül XY für die Anwendung in/weitere Umsetzung zu ... herzustellen)

- Hauptteil

bei mehrstufigen Synthesen: **Syntheseübersicht** + kurzer Erklärungstext dazu (Bsp.: „Zielmolekül XY sollte über eine zweistufige Syntheseroute erhalten werden. Zunächst sollte Molekül 1 über eine radikalische Bromierung zu Molekül 2 umgesetzt werden. Anschließend sollte über eine Williamson Ethersynthese das Zielmolekül XY erhalten werden.“)

genauere Beschreibung der einzelnen Syntheseschritte mit Reaktionsgleichungen (**keine Versuchsanleitung**, hier wird in einem Fließtext die Synthese beschrieben, **kurz** und auf das Wesentliche reduziert: Ausgangsstoffe, Reagenzien, Reaktionstyp, ggf. Bedingungen, besondere Beobachtungen, Produkt, Ausbeute)

1 Mechanismus zeichnen, beschreiben + ausformulieren

- Fazit

**kurz** zusammenfassen und evtl. aufgetretene Probleme diskutieren, ggf. kurzer Ausblick, wie es damit weiter geht

- Experimenteller Teil

allgemeine Arbeitstechniken (nur die, die du auch benutzt hast, **Musterprotokoll**)

**Versuchsdurchführung** für jeden Schritt einzeln (wie in den Protokollen bisher auch) inkl.

Ausbeute und Literatursausbeute

NMR-Auswertung (Nummerierung nur nach **IUPAC**, muss zum Molekülnamen passen, keine Atomnummern abbilden, **Kopplungskonstanten** angeben)

Bsp.: **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta = 8.33$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H, *H-3*, *H-5*), 7.96 (t,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, *H-4*), 4.98 (s, 2H, *CH2*) ppm.

- Literaturverzeichnis

Autoren (alle, V. Nachname), *Journal* **Jahr**, *Band*, Seitenzahlen.

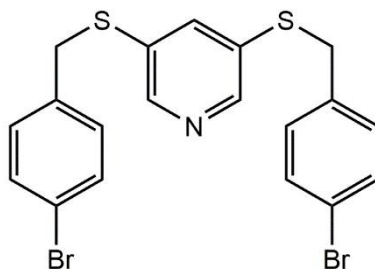
Autor (V. Nachname), *Buchtitel*, Auflage, Verlag, Ort **Jahr**, Seitenzahlen.

Bsp.: [1] K. G. Untch, D. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3518-3520.

[2] K. Schwetlick, *Organikum*, 23. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim **2009**, 208.

[3] T. Müller, *aktuelle Arbeiten*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.

## Synthese von 3,5-Bis([4'-bromphenyl]methylthio)pyridin



**Protokoll zum  
organisch-chemischen  
Praktikum für Fortgeschrittene  
(Modul chem0502)**

unter Anleitung von  
**Max Mustermann, M.Sc.**  
**AK Prof. Dr. Musterfrau**

Bearbeitet und vorgelegt von  
**Thomas Müller (stu123456)**

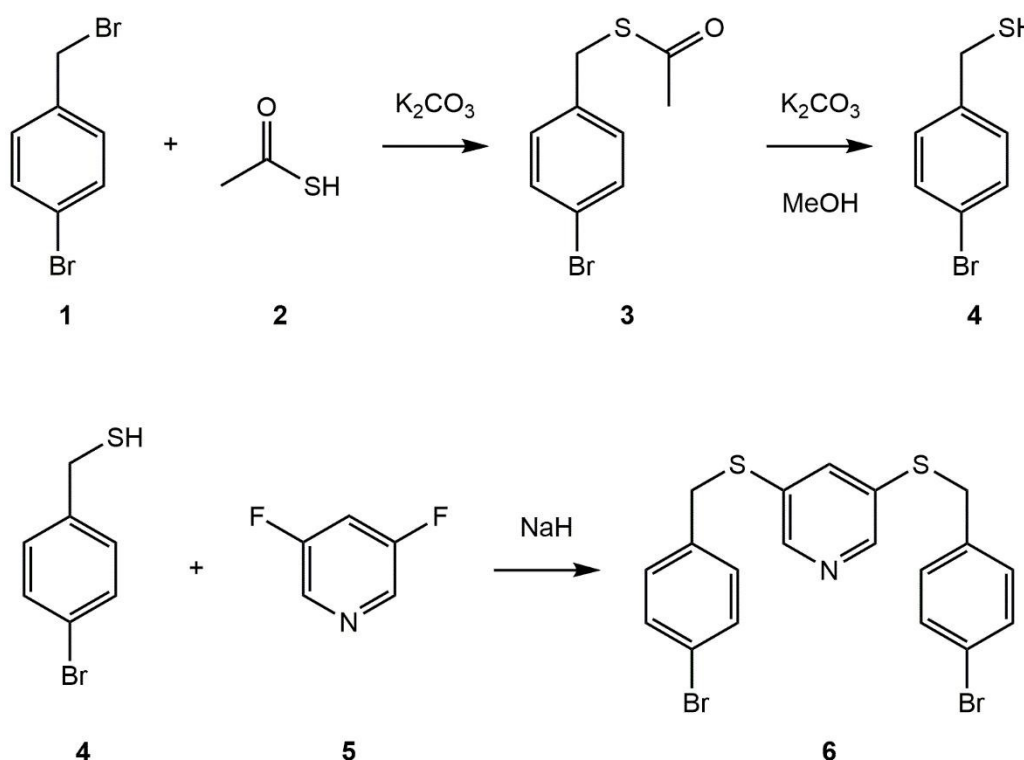
**Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

## 1. Aufgabenstellung

In einer zweistufigen Synthese sollte 3,5-Bis([4'-bromphenyl]methylthio)pyridin (**6**) aus 4-Bromphenylmethylbromid (**1**) und 3,5-Difluorpyridin (**5**) erhalten werden.

## 2. Hauptteil

Im ersten Schritt wurde 4-Bromphenylmethylbromid (**1**) in einer nucleophilen Substitution nach Han und Balakumar zu 4-Bromphenylmethylmercaptan (**3**) umgesetzt.<sup>[1]</sup> In einer anschließenden nucleophilen Aromatensubstitution an 3,5-Difluorpyridin (**5**) nach Feau *et al.* wurde das gewünschte Produkt **6** erhalten.<sup>[2]</sup>

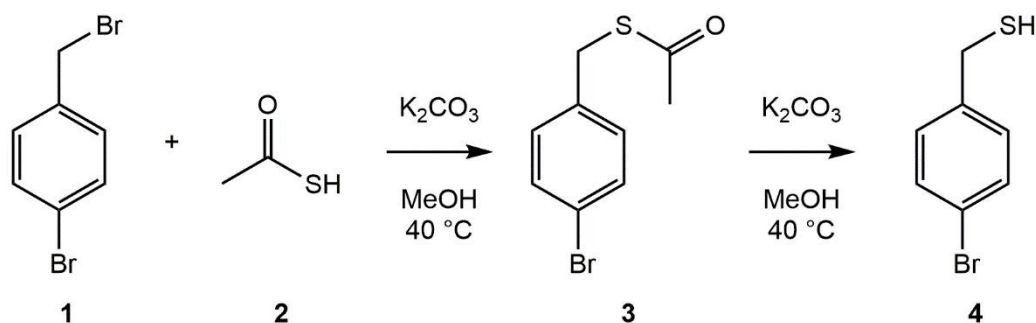


**Abb. 1:** Ausgehend von 4-Bromphenylmethylbromid (**1**) konnte das Pyridin **6** in zwei Syntheseschritten erhalten werden.

### 2.1 Synthese von 4-Bromphenylmethylmercaptan (**4**)

Im ersten Syntheseschritt wurde 4-Bromphenylmethylbromid (**1**) in einer nucleophilen Substitution nach einer Vorschrift von Han und Balakumar mit Thioessigsäure (**2**) zum Thioester **3** umgesetzt, der unter den gewählten Bedingungen gespalten wurde.<sup>[1]</sup> Dabei wurde das Zwischenprodukt 4-Bromphenylmethylmercaptan (**4**) in einer Ausbeute von 95 % erhalten.

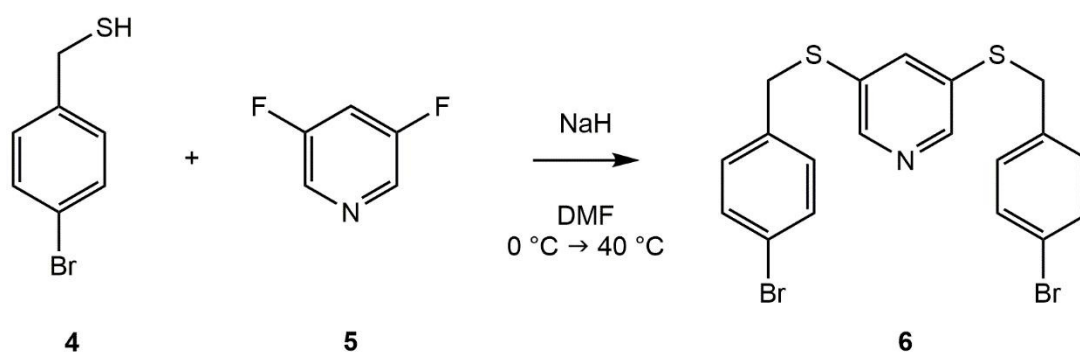
## Synthese von 3,5-Bis([4'-bromphenyl]methylthio)pyridin



**Abb. 2:** In einer nucleophilen Substitution mit anschließender Esterspaltung nach Han und Balakumar konnte 4-Bromphenylmethylmercaptan (4) in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden.<sup>[1]</sup>

## 2.2 Synthese von 3,5-Bis([4'-bromphenyl]methylthio)pyridin (6)

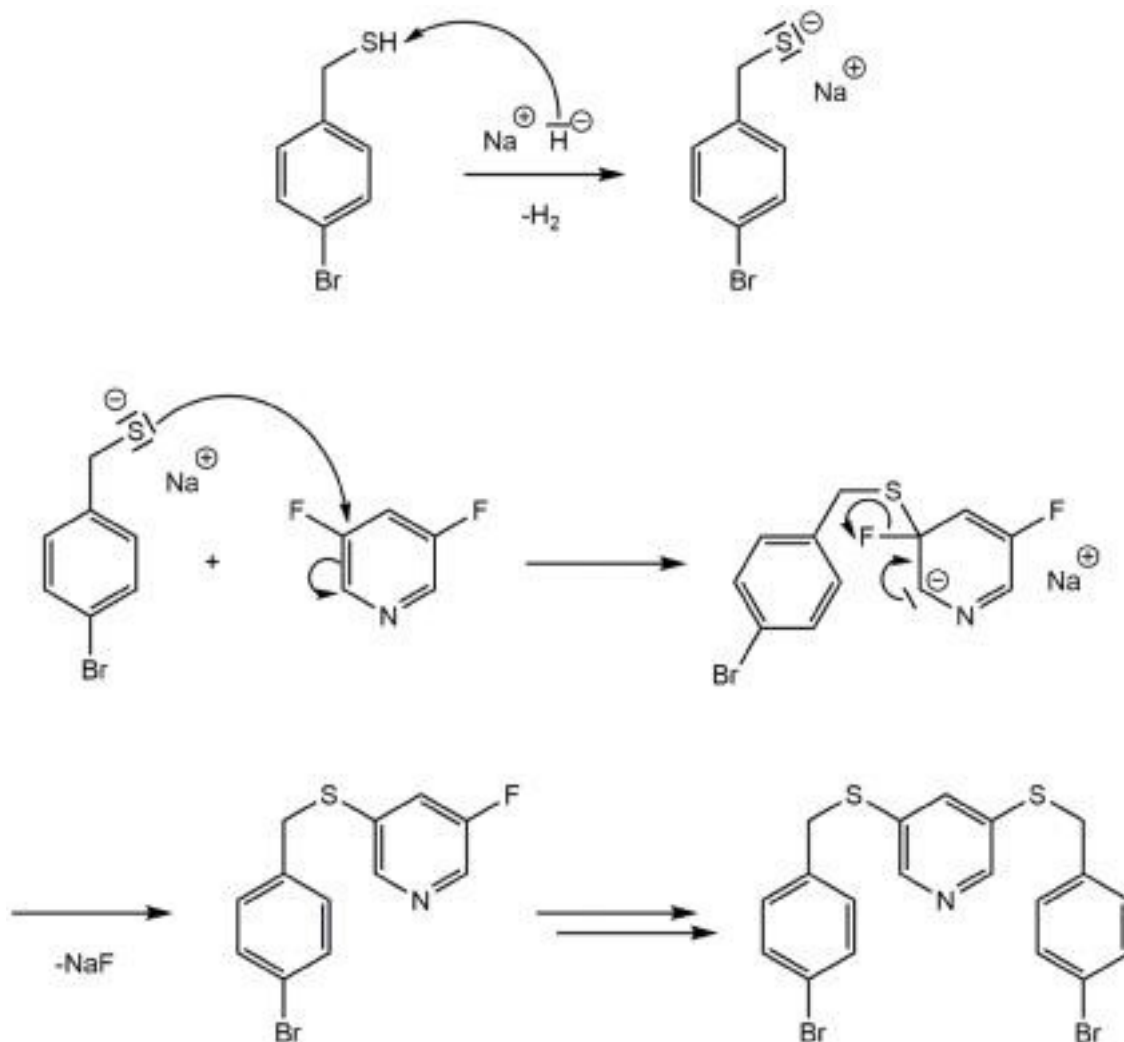
Aus dem Zwischenprodukt 4 wurde in einer nucleophilen Aromatensubstitution an 3,5-Di-fluorpyridin (5) unter Verwendung von Natriumhydrid das Produkt 3,5-Bis([4'-bromphenyl]-methylthio)pyridin (6) erhalten. Die Reaktion erfolgte analog zu einer Vorschrift von Feau *et al.*<sup>[2]</sup> Dabei wurde eine Ausbeute von 76 % erreicht.



**Abb. 3:** Das Produkt 6 konnte in einer nucleophilen Aromatensubstitution nach Feau *et al.* in 76 % Ausbeute erhalten werden.<sup>[2]</sup>

## 2.3 Mechanismus der nucleophilen Substitution am Aromaten

Bei der nucleophilen Aromatensubstitution von 3,5-Difluorpyridin (5) erfolgt zunächst eine Deprotonierung des 4-Bromphenylmethylmercaptans (4) durch die Base Natriumhydrid. Darauf folgt ein nucleophiler Angriff des gebildeten Thiolats in 3-Position des Pyridinrings. Unter Abspaltung der Abgangsgruppe Fluorid wird das aromatische System zurückgebildet. Nach dem gleichen Mechanismus erfolgt die Substitution an 5-Position.



**Abb. 4:** Die nucleophile Substitution am Pyridin läuft in mehreren Schritten ab. Zuerst wird das 4-Bromphenylmethylmercaptan (**4**) deprotoniert, dann erfolgt der Angriff in 3-Position des Pyridins. Nach Abspaltung von Fluorid wird das aromatische System zurückgebildet.

### 3. Fazit

Die durchgeführten Synthesen verliefen mit hohen Ausbeuten und einer Gesamtausbeute von 72 %. Die Produkte konnten in hoher Reinheit erhalten werden.

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine Arbeitstechniken

#### Arbeitstechniken

Alle Reagenzien wurden kommerziell erhalten und unverändert eingesetzt. Lösungsmittel wurden destillativ gereinigt. Die Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre in einer ausgeheizten Apparatur durchgeführt. Wasserfreies *N,N*-Dimethylformamid (über Molekularsieb 3 Å) wurde kommerziell erhalten und ohne weitere Behandlung eingesetzt.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 0.040 – 0.063 mm) verwendet. Dünnschichtchromatographien wurden mit Polygram SIL G/UV<sub>254</sub> Kieselgelplatten der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Identifikation erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe (254 und 366 nm) der Firma Lamag.

### NMR-Spektroskopie

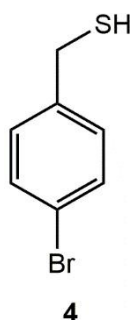
Die NMR-Spektren wurden auf folgendem Spektrometer der Firma Bruker gemessen.

Bruker AC 200 <sup>1</sup>H-NMR (200.1 MHz)

Die NMR-Spektren wurden wie folgt auf das Lösungsmittel referenziert:

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> 7.26 ppm (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 2.05 ppm.

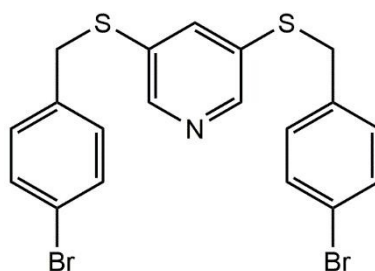
### 4.2 4-Bromphenylmethylmercaptan (4)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 65 mL Methanol vorgelegt und 15 min mit einem Stickstoffstrom gespült. 4.40 g (17.8 mmol) 4-Bromphenylmethylbromid (**1**), 1.50 mL (21.4 mmol) Thioessigsäure (**2**) und 5.80 g (41.8 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei 40 °C gerührt. Nach 3 h wurde mit 1 M Salzsäure ein pH-Wert von 1 eingestellt und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 3.36 g (16.7 mmol, 95 %) (Lit.<sup>[1]</sup>: 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):** = 7.52 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.32 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 3.72 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, SH) ppm.

**4.3 3,5-Bis([4'-bromphenyl]methylthio)pyridin (6)****6**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 660 mg (16.5 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) vorgelegt und in 5 mL *N,N'*-Dimethylformamid suspendiert. Bei 0 °C wurden 3.36 g (16.7 mmol) 4-Bromphenyl-methylmercaptan (**4**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 0 °C gerührt und 600 µL (6.67 mmol) 3,5-Difluorpyridin (**5**) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 5 min bei 0 °C und anschließend bei Raumtemp. gerührt. Nach 17 h wurden 100 mL deion. Wasser zugegeben und mit 1 M Salzsäure ein pH-Wert von 1 eingestellt. Die wässr. Phase wurde mit 75 mL Dichlormethan extrahiert, anschließend mit Natriumhydrogencarbonat ein pH-Wert von 5 eingestellt und erneut zweimal mit je 75 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Ethylacetat, 1:1,  $R_f = 0.48$ ) gereinigt. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.44 g (5.01 mmol, 76 %)

(Lit.<sup>[3]</sup>: 83 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 300 K):** = 8.33-8.29 (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 7.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 4H, *H*-3', *H*-5'), 7.36 (m<sub>c</sub>, 1H, *H*-4), 7.08 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 4H, *H*-2', *H*-6'), 3.97 (s, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**5. Literatur**

[1] C.-C. Han, R. Balakumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8255-8258.

[2] C. Feau, E. Klein, P. Kerth, L. Lebeau, *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 3033-3045.

[3] M. Mustermann, *aktuelle Arbeiten*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.