

# Einführungspräparat E1:

## 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol

### (1) Literatur

Kerr WJ / Kirk GG / Middlemiss. D:

„Mild an efficient preparation of alkynepentacarbonyldicobalt complexes containing the chiral (R)-(+)-Glyphos ligand“.

J. Organomet. Chem. 1996; 93 – 101

### (2) Synthesevorschrift

In einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflusskühler werden 75 g (0.54 mol) wasserfreies Zinkchlorid in 450 ml Aceton (Ausgabequalität) gelöst und unter starkem Rühren mit 55 g (0.3 mol) D-Mannitol versetzt. Die Reaktionsmischung wird nun 2 h bei 40 °C gerührt, bevor unumgesetztes Mannitol über eine Fritte G3 abgetrennt wird.

Das Filtrat wird anschließend zuerst mit 150 ml Chloroform und dann mit 150 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung versetzt, wobei sich zwei Phasen bilden.

Die wässrige Phase (Untere Phase: Prüfen!) wird abgetrennt und zweimal mit jeweils 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 300 ml einer 5%igen Ammoniumhydroxid-Lösung gewaschen (jetzt Chloroformphase unten: Prüfen!) und anschließend zum Trocknen durch Natriumsulfat filtriert.

Anschließend wird am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50 °C) zur Trockne konzentriert und im Vakuum-Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es werden 27 g (34 %) 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol erhalten. Fp.: 110 – 118 °C

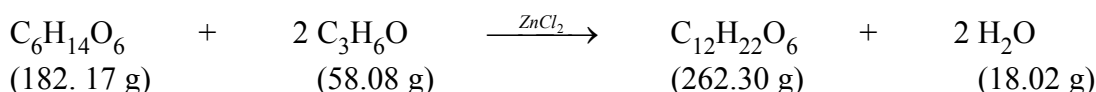
Charakterisierung: Dünnschicht-Chromatographie auf Kieselgel-Glas-Platten (Laufmittel Ethylacetat / Chloroform 3:1;  $R_f = 0.53$  nach dem Ansprühen mit halbkonz. Schwefelsäure und anschließendem Veraschen)

*Darstellung einer 5%igen Ammoniumhydroxid-Lösung:* Verdünnen von 60 ml 25 %iger Ammoniumhydroxid-Lösung mit 240 ml Wasser unter Rühren. Bis zu Raumtemperatur abkühlen lassen

### (3) Benötigte Chemikalien

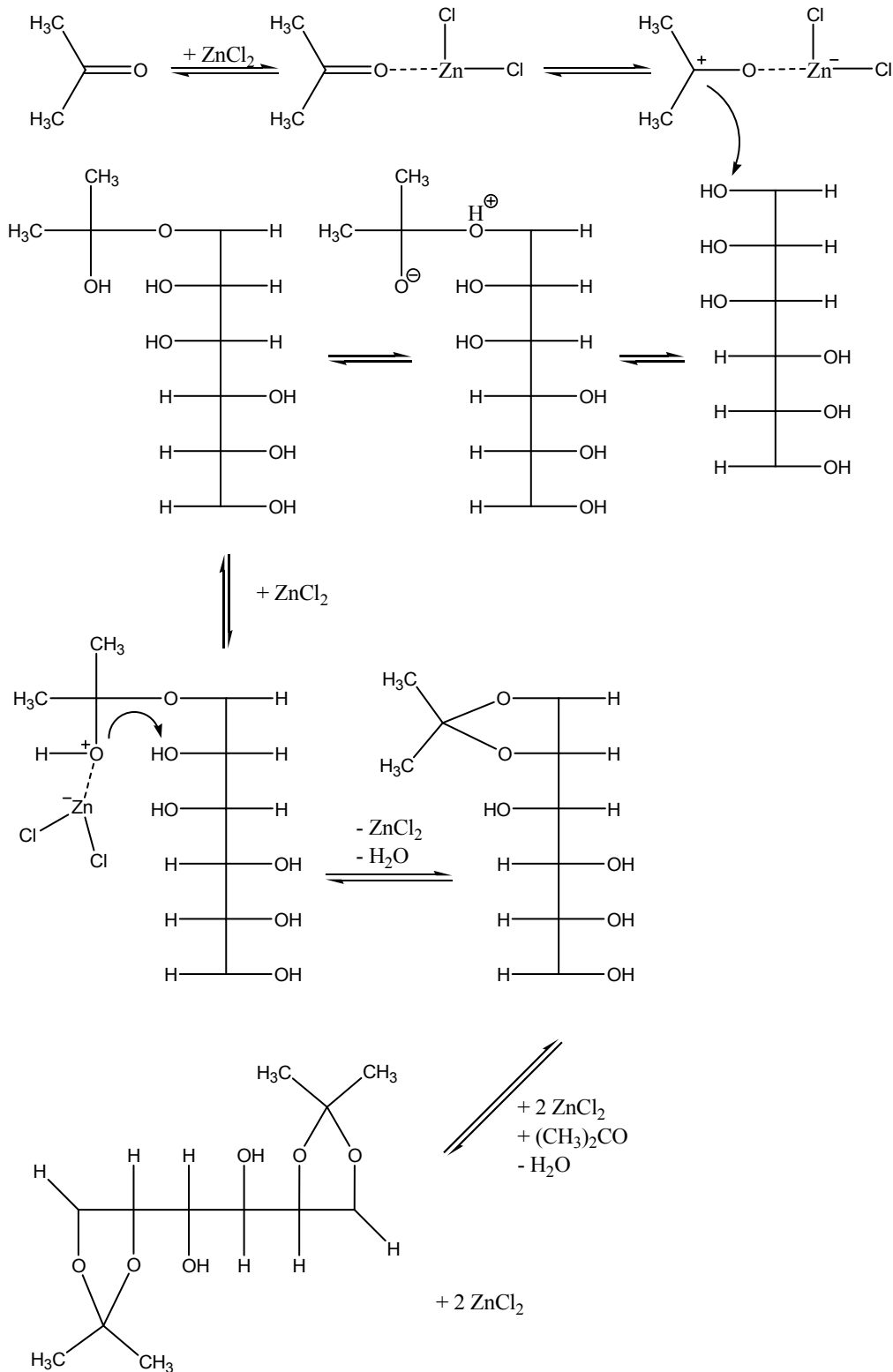
Zinkchlorid (wasserfrei)	75 g	0.54 mol
Aceton	450 ml	
D-Mannitol	55 g	0.3 mol
Chloroform	450 ml	
Kochsalzlösung (ges.)	150 ml	
Ammoniumhydroxid-Lösung (5 %)	300 ml	

### (4) Reaktionsgleichung



## (5) Reaktionsmechanismus

säurekatalysierte Acetal/Ketal-Bildung



## (6) Lernziele / Labortechniken

Umgang mit KPG-Rührer, Kristallisieren, Absaugen, Ausschütteln, Umgang mit dem Rotationsverdampfer, Dünnschichtchromatographie, Trocknen, Schmelzpunktbestimmung.

## **(7) Nachbearbeitung**

### **Ausbeute:**

30.5 g	38.75 %	d. Th.
	112.96 %	d. Lit.

### **Charakterisierung:**

Fp.: 104.3 °C

DC: leichte Verunreinigung

# Einführungspräparat:

## 2',3'-Dideoxyinosin aus Altmedikamenten (Videx)

### (1) Synthesevorschrift

Am Arbeitsplatz wird in einem 2l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflusskühler 1 l Methanol vorgelegt. Dazu werden unter Rühren 601 g Videx-100 Tabletten gegeben. Die so enthaltene Suspension wird im Heizbad 1 h bei 64 – 65 °C gerührt.

Im Abzug wird anschließend die heiße Suspension über eine Porzellannutsche (vorher im Trockenschrank auf 60 °C erwärmen, Filterpapier mit Methanol befeuchten) mit Papierfilter abgesaugt und der Rückstand mit einem umgedrehten Glasstopfen gut abgepresst. Das Filtrat wird in einen 1 l Erlenmeyerkolben überführt. Der Rückstand wird mit 200 ml heißem Methanol gewaschen.

Am Arbeitsplatz werden die vereinigten Filtrate (900 ml) in einem 1 l Erlenmeyerkolben mit einem Becherglas abgedeckt und 75 min. bei Raumtemperatur belassen.

Im Abzug wird der erhaltene Niederschlag über eine Glasfritte (G3) abgesaugt, gut abgepresst, zweimal mit je 10 ml Methanol und zweimal mit je 25 ml Ether gewaschen, in ein Becherglas überführt und an der Luft getrocknet.

Die Reinheitskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten (F254, Laufmittel:  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  7:3,  $R_f = 0.7$ ). Die Detektion des Produktes erfolgt durch Fluoreszenz auslöschung unter der UV-Lampe bei 254 nm. Verunreinigungen werden nach dem Besprühen des Chromatogramms mit halbkonz. Schwefelsäure und anschließender Verkohlung der DC-Platte im Auftragsbereich sichtbar.

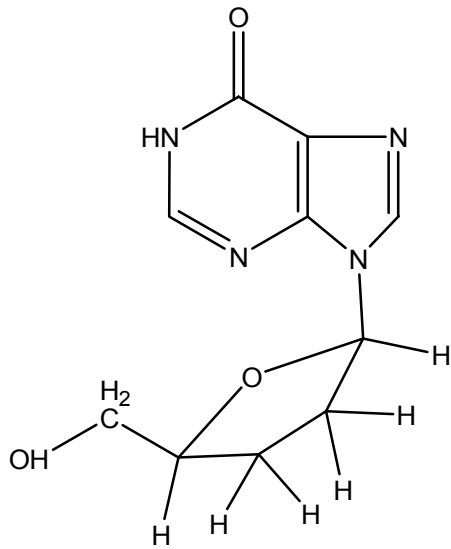
Ausbeute:

Theorie:	28.5 g
Erwartungshorizont:	15 g

### (2) Benötigte Chemikalien

Methanol:	710 ml + für DC-Laufmittel
Videx-100-Tablette:	300,5 g
Ether	25 ml
Trichlormethan:	für DC-Laufmittel
Halbkonz. Schwefelsäure:	zum Besprühen der DC-Platte

### (3) Reaktionsgleichung



### (4) Reaktionsmechanismus

Unbekannt, fraktionierte Kristallisation

### (5) Umweltaspekte

s. Gefahrstoffprotokoll, Videx-100 ist ein AIDS-Medikament

### (6) Lernziele

Erlernen von allgemeinem Umgang mit Geräten, Isolation eines Wirkstoffes, fraktionierte Kristallisation

## **(7) Nachbearbeitung**

### **Änderung der Vorschrift**

Halber Ansatz, Erwartungshorizont 5.5 g

### **Ausbeute**

Erster Ansatz:

4.3 g	29.65 %	d. Th.
	78.18 %	d. Lit.

Zweiter Ansatz (DDI aus Ansatz 1 und 163.2 g Videx-100: Gesamteinwaage 463.2 g):

7.6 g	52.41 %	d. Th.
	138.18 %	d. Lit.

### **Charakterisierung**

DC (geringe Verunreinigungen)

## Organikumsstufe O1:

### Anissäurechlorid (4-Methoxybenzoylchlorid)

**[CAS 100-07-2]**

#### (1) Literatur:

Organikum, <sup>19</sup>1993, J.A. Barth Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg, S. 440, B, Tab.: 7.72

#### (2) Beilstein Crossfire

Reaction ID 5820664

Meyer, H.; Monatsh.Chem.; 22; 1901; 418; Monatsh.Chem.; 27; 1906; 43.

#### (3) Arbeitsvorschrift:

43,8 g (0.29 mol) 4-Methoxybenzoesäure (p-Anissäure) und 63 ml (0.87 mol) Thionylchlorid (SOCl<sub>2</sub>) werden in einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler, Calciumchloridrohr und Magnetrührer solange zum Rückfluss auf einem Ölbad mit Kontaktthermometer (Badtemperatur < 100 °C) erhitzt, bis die anfangs deutliche Gasentwicklung (HCl-Gas) beendet ist (Kontrolle mittels pH-Papier: zum Vergleich unmittelbar zu Beginn der Reaktion und dann mit fortschreitender Reaktionsdauer die Abnahme der Gasentwicklung verfolgen). Nach dem Abkühlen kann die Hauptmenge an überschüssigem Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum abdestilliert (kann für weitere Reaktionen wieder verwendet werden!). Reste von Thionylchlorid werden anschließend im Ölpumpenvakuum entfernt, bevor das p-Anissäurechlorid ungefähr bei 70 °C (~ 6·10<sup>-2</sup> mbar, Ölbadtemperatur < 120 °C) destilliert wird.

Ausbeute:

47 g (95 % d. Theorie)

Fp.: 24 °C

$n_d^{20} = 1.5802$

Erwartungshorizont:

39.9 g (85 % d. Literatur)

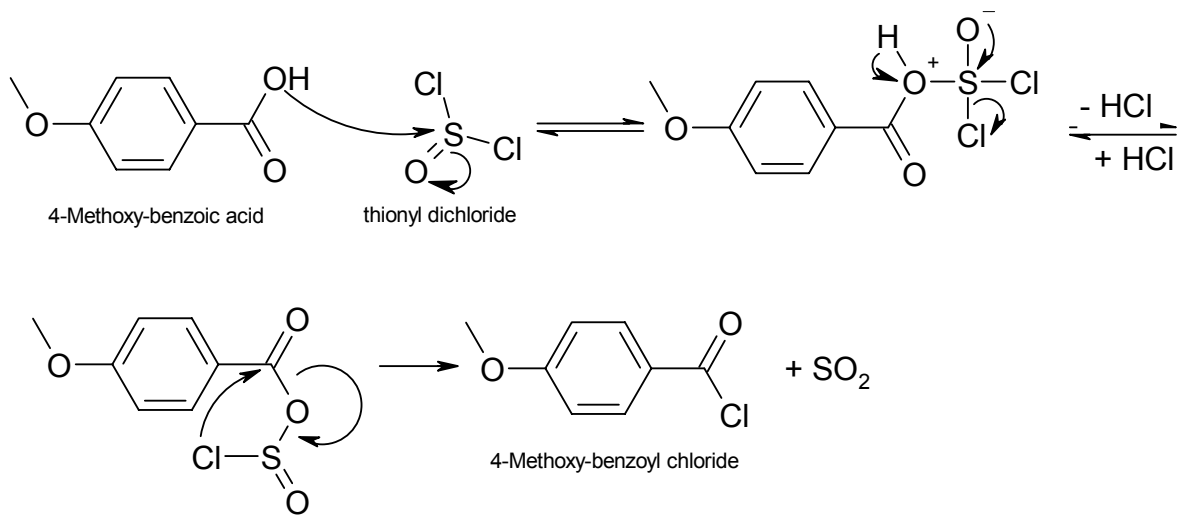
Fp.: 22 - 24 °C

$n_d^{20} = 1.5780$

#### (4) Benötigte Chemikalien

Anissäure:	43.8 g	0.29 mol
Thionylchlorid	63 ml	0.87 mol

## (5) Reaktionsgleichung und Reaktionsmechanismus



Reaktionstyp: Elektrophile Substitution

## (6) Lernziele

Benutzung eines Ölbad, Herstellung eines Ölpumpenvakuums, Vakuumdestillation.



## (7) Nachbearbeitung

### Änderung der Vorschrift

1.5facher Ansatz d. Vorschrift:

Theorie	74.21 g,
Literatur	70.5 g,
Erwartungshorizont	59.85 g.

Eventuell verunreinigtes Thionylchlorid.

### Ausbeute

50.7 g	68.32 %	d. Th
	71.91 %	d. Lit.
	84.71 %	d. Ew.

### Charakterisierung

Fp.: 22.7 °C

### Verwendung

Weiterverarbeitung zu O2 (Anissäuremethylester)

# Organikumsstufe O2:

## Anissäuremethylester

### (4-Methoxybenzoesäuremethylester)

#### [CAS 121-98-2]

#### (1) Literatur

W.J. Houlihan et. Al., J. Med. Chem., 26, 1983, 765-768

#### (2) Beilstein Crossfire

Analog zu Reaction ID 668832

Rando, Daniela G.; Sato, Dayse N.; Siqueira, Leonardo; Malvezzi, Alberto; Leite, Clarice Q. F.; Amaral, Antonia T. do; Ferreira, Elizabeth I.; Tavares, Leoberto C.; Bioorg.Med.Chem.; 10; 3; 2002; 557 - 560

#### (3) Arbeitsvorschrift

In einem 1l-Einhalskolben mit Calciumchloridrohr werden unter Kühlung im Eisbad in 450 ml absolutem Methanol 8 g (0.35 mol) Natrium Portionsweise zugegeben und unter Rühren auf einem Magnetrührer gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren 39 g (0.22 mol) in 40 ml trockenem Toluol gelöstes 4-Methoxybenzoylchlorid (p-Anissäurechlorid) zugetropft und über Nacht bei Zimmertemperatur belassen. Anschließend wird am Rotationsverdampfer zum Sirup konzentriert, der in 300 ml Dichlormethan gelöst und zweimal mit je 150 ml Wasser extrahiert wird. Die organische Phase wird durch wasserfreies MgSO<sub>4</sub> abfiltriert und erneut am Rotationsverdampfer zum Sirup konzentriert. Der Sirup wird in 60 ml n-Hexan gelöst und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Der erhaltene Niederschlag wird über eine Glasfritte (G3) abgesaugt, mit etwas kaltem n-Hexan gewaschen und im Exsikkator über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

Ausbeute:

34.7 g (95 % d. Theorie)  
Fp. = 47 – 48 °C

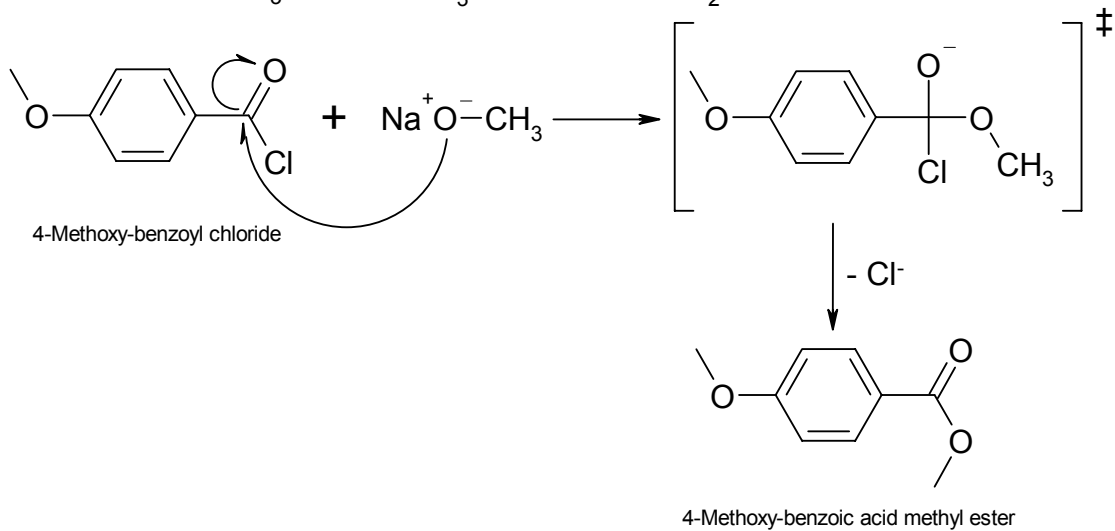
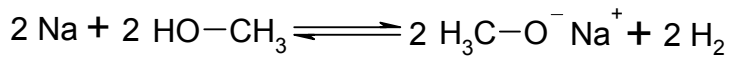
Erwartungshorizont:

31.2 g (90 % d. Theorie)  
Fp. = 47 – 48 °C

#### (4) Benötigte Chemikalien

absolutes Methanol:	450 ml	
Natrium:	8 g	0.35 mol
Anissäurechlorid:	39 g	0.22 mol
trockenes Toluol	40 ml	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	300 ml	
Wasserfreies MgSO <sub>4</sub>		
n-Hexan	60 ml	
CaCl <sub>2</sub>		

## (5) Reaktionsgleichung und Reaktionsmechanismus



Reaktionstyp: Nucleophile Substitution

## (6) Umweltaspekte

Elementares Natrium ist sehr reaktionsfähig und stellt eine erhebliche Gefahr bei unsachgemäßem Umgang dar, darüber hinaus darf es auf keinen Fall mit Wasser in Berührung kommen.

## (7) Lernziel

Umgang mit Natrium, Durchführung einer nucleophilen Substitution (S<sub>N</sub>)

## **(8) Nachbearbeitung**

### **Änderung der Vorschrift**

1.3facher Ansatz d. Vorschrift:

Theorie	47.48 g,
Literatur	45.11 g,
Erwartungshorizont	40.56 g.

Verwendung von nicht-absolutiertem Methanol sowie nicht getrocknetem Toluol (Qualität d. Chemikalienausgabe)

### **Ausbeute**

38.4 g	80.87 %	d. Th
	85.12 %	d. Lit.
	94.67 %	d. Ew.

### **Charakterisierung**

Fp.: 47.1 °C

### **Verwendung**

Weiterverarbeitung zu O3 (4-Monomethoxytritylcarbinol)

# Organikumsstufe O3:

## 4-Monomethoxytritylcarbinol

[CAS 847-83-6]

### (1) Literatur

Analog zu Organikum, <sup>19</sup>1993, J.A. Barth Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg, S. 518 ff.

### (2) Arbeitsvorschrift

#### **Absolutieren von Diethylether über Aluminiumoxid**

Der aus der Chemikalienausgabe erhaltene Diethylether ist 24 h über KOH vorzutrocknen, bevor er absolutiert wird. Je 100 g Aluminiumoxid (entspricht einer Trockensäule-Füllung) können ca. 250 ml Diethylether absolutiert werden. Absolutierter Diethylether kann wenige Wochen in einem gut verschlossenen Gefäß über Molsieb (4 Å) gelagert werden.

#### **Darstellung der Grignard-Verbindung**

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflusskühler mit Calciumchloridrohr werden 12 g (0.5 mol) Magnesiumspäne mit 50 ml absolutem Ether übergossen und mit 3 ml Brombenzol unter Rühren versetzt. Das Anspringen der Reaktion macht sich durch das Auftreten einer leichten Trübung und Erwärmung des Ethers bemerkbar. Sollte die Reaktion nicht einsetzen, gibt man zum Reaktionsgemisch einige Körnchen Jod und erwärmt leicht im Wasserbad. Nach dem Anspringen werden die restlichen 50 ml Brombenzol (gesamt 0.5 mol), gelöst in 125 ml absolutem Ether, unter weiterem Rühren so zugetropft, dass der Ether gelinde siedet. Wird die Reaktion zu heftig, so kühlt man den Kolben mit Eiswasser. Gegen Ende des Eintropfens wird auf einem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt, bis sich da Magnesium fast vollständig gelöst hat (ca. 60 min).

#### **Umsetzung der Grignard-Verbindung mit 4-Methoxybenzoesäuremethylester (p-Anissäuremethylester)**

In die Grignard-Reagens-Lösung werden unter Rühren bei Raumtemperatur 31.4 g (0.19 mol) 4-Methoxybenzoesäuremethylester (p-Anissäuremethylester), gelöst in 50 ml absolutem Ether, zugegeben. Nach beendeter Zugabe erhitzt man unter Rühren auf dem Wasserbad, so dass der Ether gelinde siedet, zunächst solange, bis der Ansatz zu einem zähen Brei wird (ca. 2 h) und dann noch 1 h. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und durch vorsichtige Zugabe von 50 g zerstoßenem Eis (heftiges Sieden des Ethers) hydrolysiert.

Anschließend wird soviel halbkonzentrierte Salzsäure (ca. 100 ml) zugegeben, dass sich der entstandene Niederschlag gerade löst. Die etherische Schicht wird im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase anschließend noch zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit 100 ml kaltgesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und danach mit 60 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird durch Natriumsulfat filtriert und anschließend im Rotationsverdampfer zu einem Sirup konzentriert, der in Ether unter Erwärmen gelöst, mit dem gleichen Volumen Petroether (60 – 90 ml) versetzt und zur Kristallisation über Nacht bei 4 °C in den Kühlschrank gestellt wird. Der erhaltene Niederschlag wird über eine Glasfritte (G3) abgesaugt, mit wenig eiskaltem Ether gewaschen und anschließend im Exsikkator (Wasserstrahlvakuum) getrocknet. Die Mutterlauge wird in einem

Rotationsverdampfer zu einem Sirup konzentriert, der wie oben beschrieben zur Kristallisation gebracht wird.

Ausbeute:

42,6 g (75 % d. Theorie)

Fp.: 83 – 85 °C

DC: Chloroform/Petrolether (75:25),  $R_f \approx 0.6$

Erwartungshorizont:

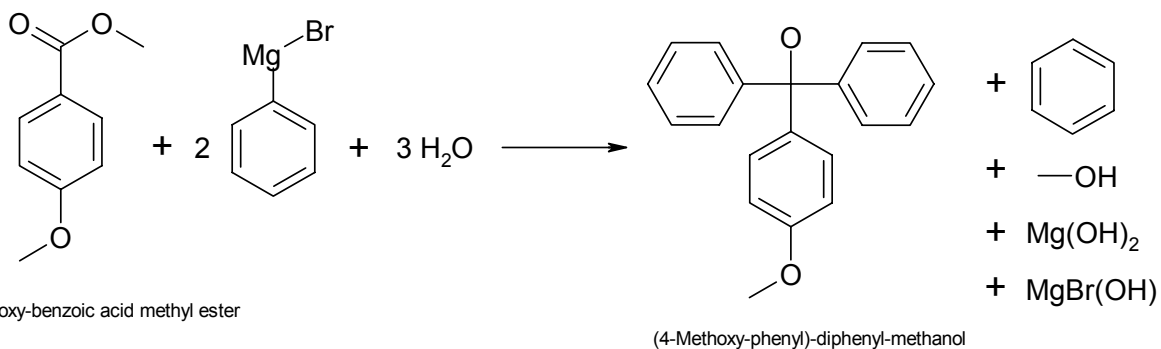
42.6 g (100 % d. Literatur)

Fp.: 83 – 85 °C

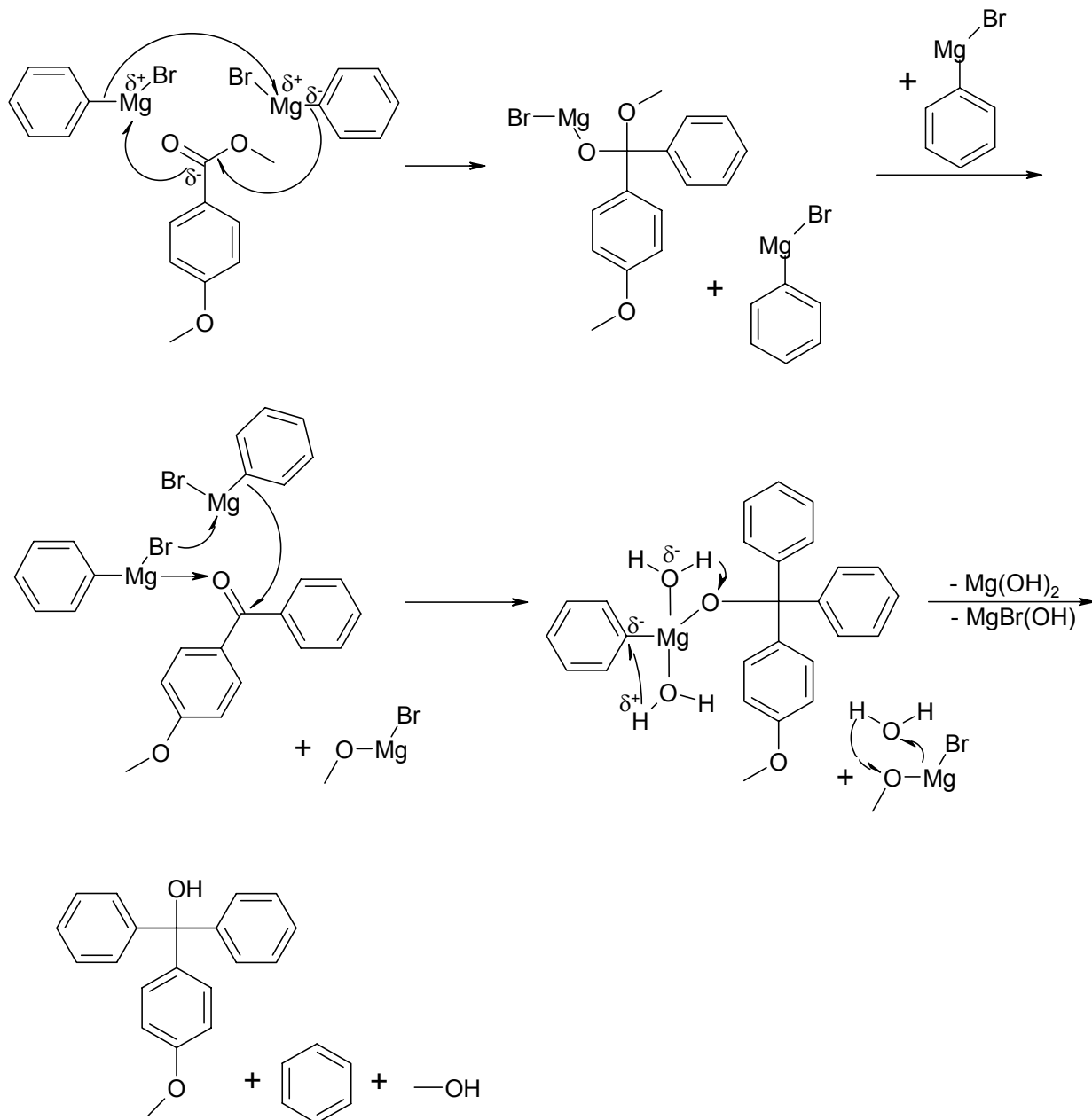
### (3) Benötigte Chemikalien

Magnesiumspäne	12 g	0.5 mol
Brombenzol	53 ml	0.5 mol
Diethylether (absolut)	225 ml	
Anissäurechlorid	31.4 g	0.19 mol
Eis	50 g	
halbkonz. HCl	ca. 100 ml	
Ether	200 ml	
kaltges. NaHCO <sub>3</sub> -Lösung	100 ml	
Wasser	60 ml	
Natriumsulfat		

### (4) Reaktionsgleichung



## (5) Reaktionsmechanismus



## (6) Lernziele

Reaktionen/Synthesen mit Grignard-Reagenzien

## (7) Nachbearbeitung

### Änderung der Vorschrift

1.22facher Ansatz d. Vorschrift

Theorie 69.29 g,  
Literatur 51.972 g,  
Erwartungshorizont 51.972 g.

Keine absolutierten Lösemittel verwendet und zur Initiierung der Grignard-Reaktion Brom als Starter verwandt.

### Ausbeute

34.4 g	49.64 %	d. Th
	66.19 %	d. Lit.
	66.19 %	d. Ew.

### Charakterisierung

Fp.: 83.9 °C

DC weist auf Verunreinigungen hin.

### Verwendung

Weiterverwendung zur Forschung (AK Schott)

### Anmerkung

Siehe „Alternative Synthese zu O3: 4-Monomethoxytritylcarbinol (aus Bromanisol)“



# Organikumsstufe 04:

## 2',3',5'-Tri-O-acetyluridin

### [CAS 4105-38-8]

#### (1) Literatur

Waltraut Bretzger: Dissertation „Wege zur präparativen Oligonucleotidsynthese“, Tübingen 1991

#### (2) Beilstein Crossfire

Reaction ID 571936

Chen, Chien-Tien; Kuo, Jen-Huang; Li, Chun-Hsin; Barhate, N. B.; Hon, Sang-Wen; Li, Tai-Wei; Chao, Shi-Deh; Liu, Chia-Cheng; Li, Ying-Chieh; Chang, I-Hsin; Lin, Jin-Sheng; et al.; Org.Lett.; 3; 23; 2001; 3729 - 3732.

#### (3) Arbeitsvorschrift

In einem 250 ml Rundkolben werden 15 g (61.4 mmol) Uridin in 50 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird mit einem Calciumchlorid-Trockenrohr verschlossen und im Eisbad gekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 29 ml (0.31 mol) Essigsäureanhydrid schnell zugegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird der Ansatz im Eisbad gekühlt, mit 30 ml Methanol hydrolysiert und im Rotationsverdampfer zu einem Sirup konzentriert, der noch zweimal mit je 40 ml Toluol coevaporiert und anschließend aus Ethanol kristallisiert wird.

Ausbeute:

21 g (92 % d. Theorie)  
Fp.: 130 °C

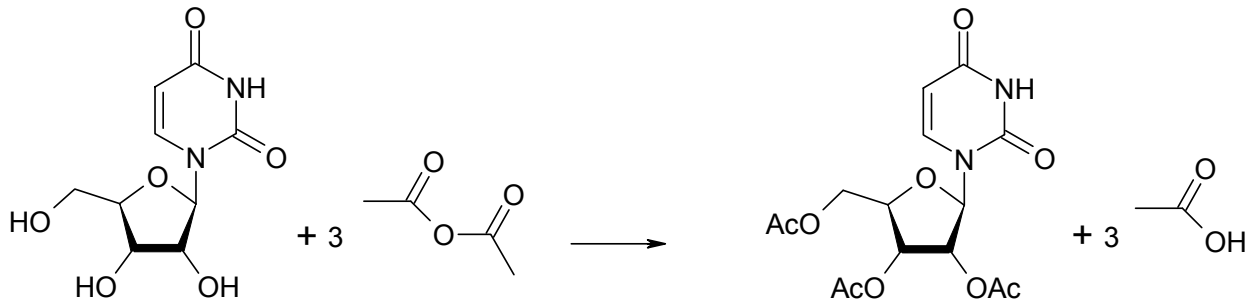
Erwartungshorizont:

15 g (70 % d. Literatur)  
Fp.: 130 °C

#### (4) Benötigte Chemikalien

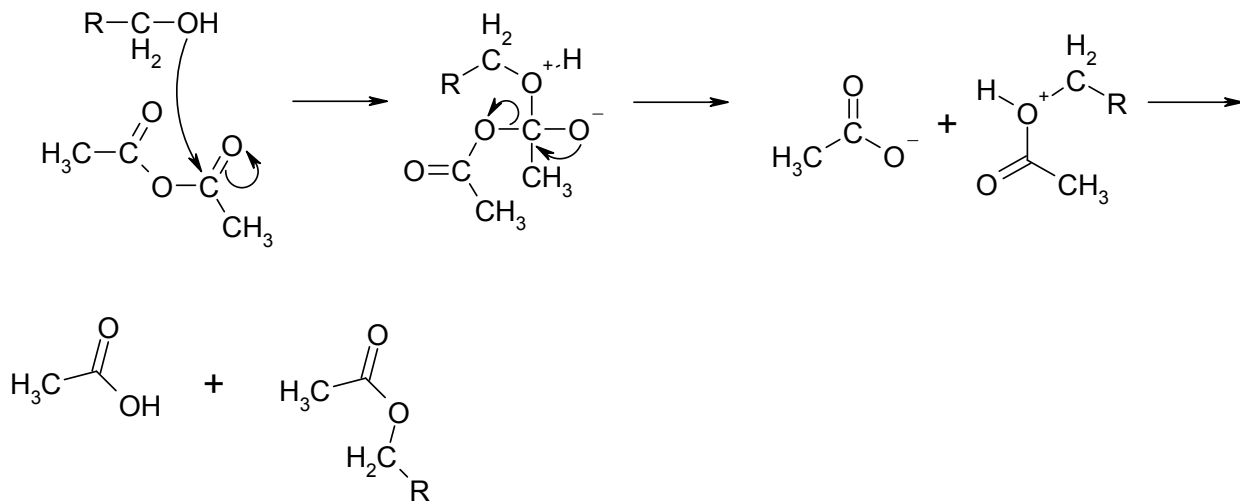
Uridin	15 g
Pyridin	50 ml
Essigsäureanhydrid	29 ml
Methanol	30 ml
Toluol	40 ml
Ethanol	

## (5) Reaktionsgleichung



1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-1H-pyrimidine-2,4-dione

## (6) Reaktionsmechanismus



## (7) Lernziele

Acetylierung, Esterbildung, Schütteln, Coevaporation

## **(8) Nachbearbeitung**

### **Ausbeute**

16.4 g	79.52 %	d. Th
	109.3 %	d. Ew.

### **Charakterisierung**

Fp.: 129.75 °C

### **Verwendung**

Weiterverarbeitung zu O5: (2',3',5'-Tri-O-acetyl-(1,2,4)-triazol-1-yl)-uridin)

## Organikumsstufe 05:

### 2',3',5'-Tri-O-acetyl-(1,2,4)-triazol-1-yl)-uridin

[CAS 82855-62-7]

#### (1) Literatur

Analog zu: „Synthesis and in vitro Antitumor activity of 2'-Deoxy-5-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-fluoro-N<sup>4</sup>-octadecytidine“, H. Schott, P. S. Ludwig, F. Gansauge, S. Gansauge and R. A. Schwenderer, Liebigs Ann. / Recueil 1997, pp. 413-417

#### (2) Beilstein Crossfire

Reaction ID 3936558

Sung, Wing L.; J.Chem.Soc.Chem.Comm.; 9; 1982; 522-523.

#### (3) Synthesevorschrift

In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter werden 22 g (318 mmol) Triazol in 90 ml Acetonitril unter Erwärmen gelöst und anschließend durch langsames Abkühlen unter Rühren fein suspendiert. Anschließend werden unter Kühlung im Eisbad 6.6 ml (71 mmol) Phosphorylchlorid so zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsansatzes 30 °C nicht übersteigt. Danach wird die Reaktionsmischung auf 10 °C abgekühlt und 45 ml Triethylamin so zugetropft, dass die Temperatur 20 °C nicht übersteigt. Nach erneutem Abkühlen auf 10 °C werden 13.2 g (36 mmol) U(ac)<sub>3</sub>, gelöst in 35 ml Acetonitril zum Ansatz zugegeben, der danach 4 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend werden 30 ml Triethylamin und 8 ml Wasser zugesetzt und weitere 15 min gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer (Wasserstrahlvakuum) konzentriert, in 130 ml Chloroform aufgenommen und dreimal mit je 25 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer konzentriert, einmal mit 100 ml Ethanol coevaporiert und anschließend aus 50 ml Ethanol kristallisiert. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und anschließend im Exsikkator (Wasserstrahlvakuum) über Calciumchlorid getrocknet.

Ausbeute:

13.3 g (89 % d. Theorie), R<sub>f</sub> (Chloroform : Methanol, 95:5) = 0.83

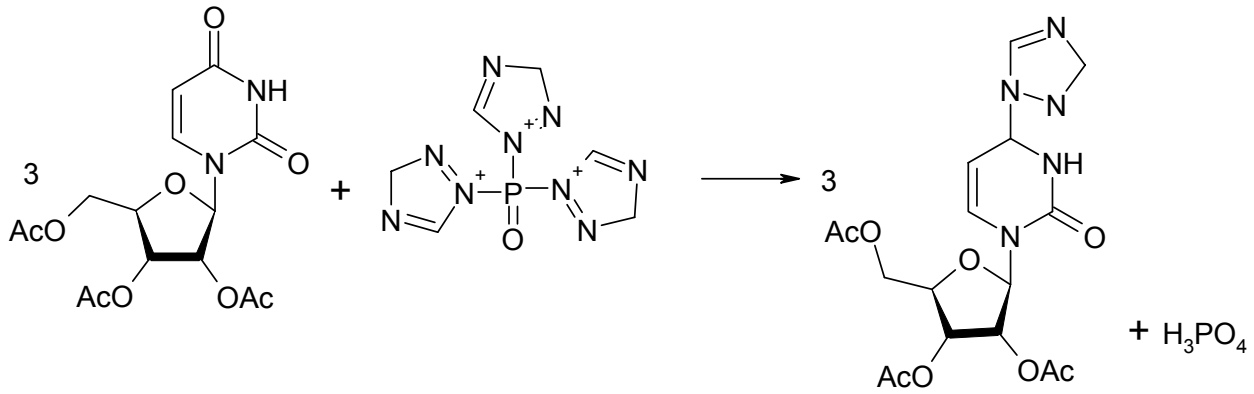
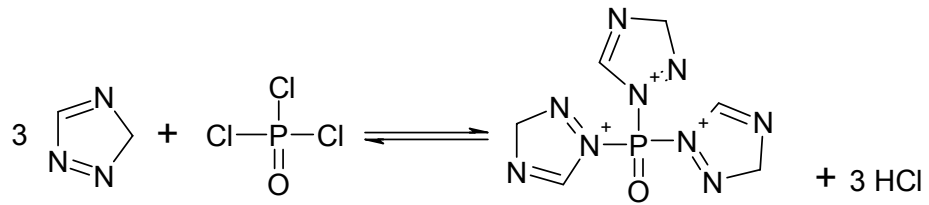
Erwartungshorizont:

10.7 g (80 % d. Literatur), R<sub>f</sub> (Chloroform : Methanol, 95:5) = 0.83

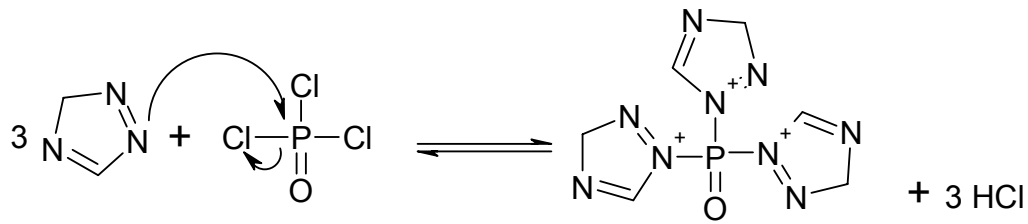
#### (4) Benötigte Chemikalien

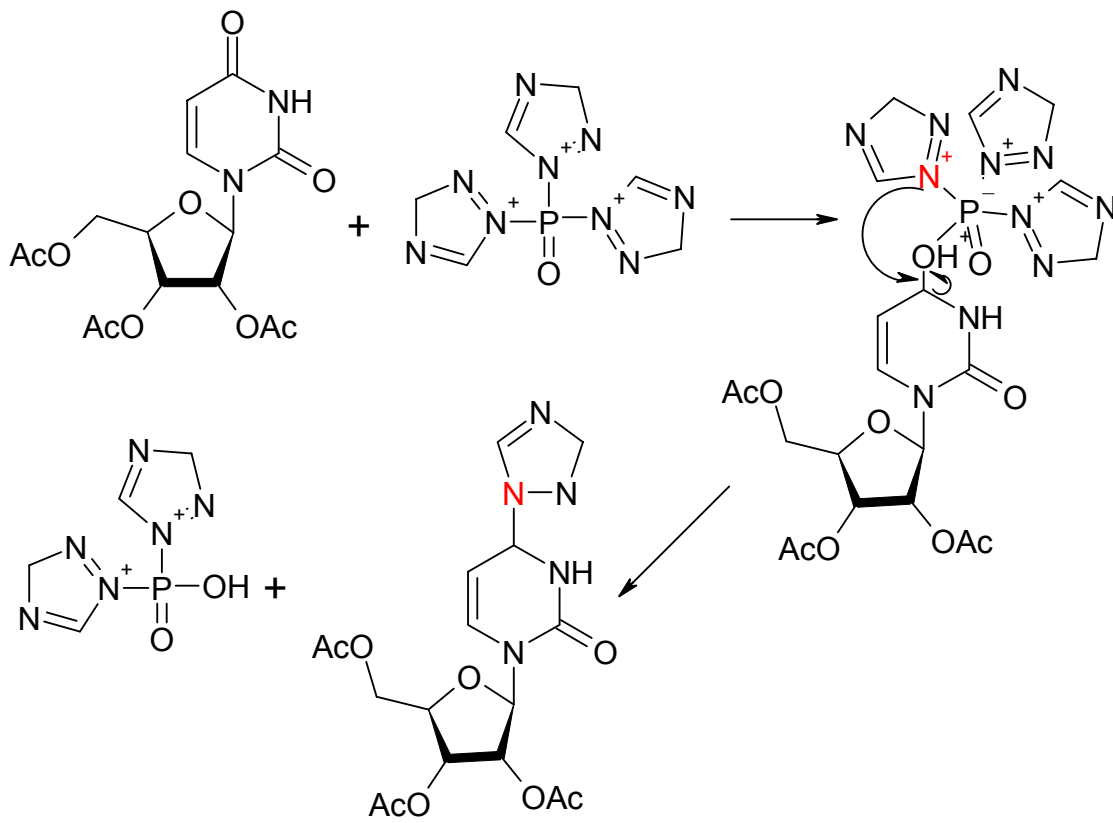
Triazol	22 g	318 mmol
Acetonitril	125 ml	
Phosphorylchlorid	6.6 ml	71 mmol
Triethylamin	45 ml	
U(ac) <sub>3</sub>	13.2 g	36 mmol
Chloroform	130 ml	
Ethanol	50 ml	
Calciumchlorid		

## (5) Reaktionsgleichung



## (6) Reaktionsmechanismus





## (7) Lernziele

Arbeiten mit Biomolekülen

## **(8) Nachbearbeitung**

### **Änderungen**

1.26facher Ansatz d. Vorschrift:

Theorie	18.82 g,
Literatur	16.82 g,
Erwartungshorizont	13.53 g.

### **Ausbeute**

11.6 g	61.63 %	d. Th.
	68.97 %	d. Lit.
	85.73 %	d. Ew.

### **Charakterisierung**

Fp.: 181.4 °C, DC nach Umkristallisieren i.O., Laufmittel 98:2

### **Verwendung**

Verwendung zur Forschung (AK Schott)

# Organikumsstufe O6:

## Tris(trimethylsilyl)phosphit

### (1) Literatur

„Reactions of Silyl Phosphites with  $\alpha$ -Halo Carbonyl Compounds“, M. Sekine, K. Okimoto, K. Yamada, T. Hata, J. Org. Chem. 46(10) 1981, S. 2097 ff.

### (2) Synthesevorschrift

In einem 1l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler mit Calciumchloridrohr werden 10 g (0.12 mol) Phosphorige Säure (99 %) in 100 ml absolutem THF und 400 ml absolutem Ether gelöst und unter Rühren mit 50 ml (0.4 mol) Trimethylchlorsilan versetzt. Nun werden unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb einer Stunde 56 ml (0.8 mol) Triethylamin zugetropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend 6 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag über eine Glasfritte (G3) abgesaugt und mit trockenem Ether (ca. 50 ml) gewaschen. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer konzentriert und anschließend im Wasserstrahlvakuum (26 mbar) fraktioniert. Hierbei geht das Produkt bei 90 – 92 °C über.

Ausbeute:

29.5 g (82 % d. Theorie),  $n_D^{20} = 1.4090$

Erwartungshorizont

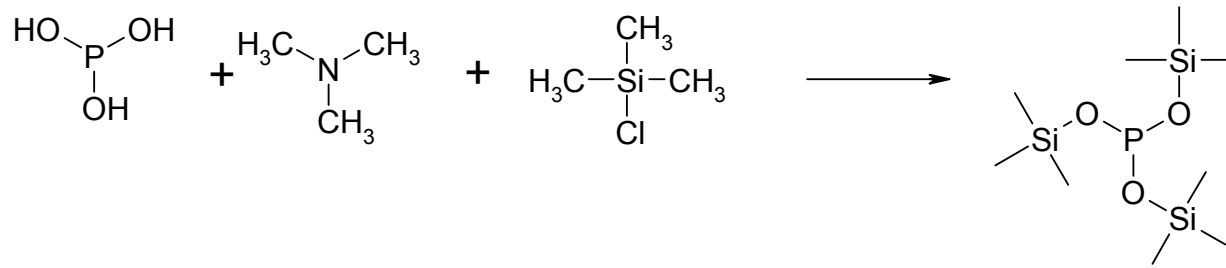
20 g (83 % d. Literatur),  $n_D^{20} = 1.4090$

### (3) Benötigte Chemikalien

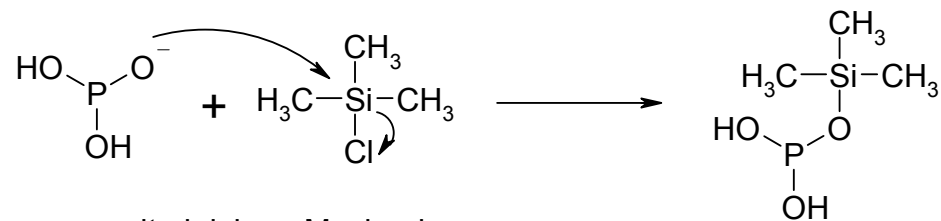
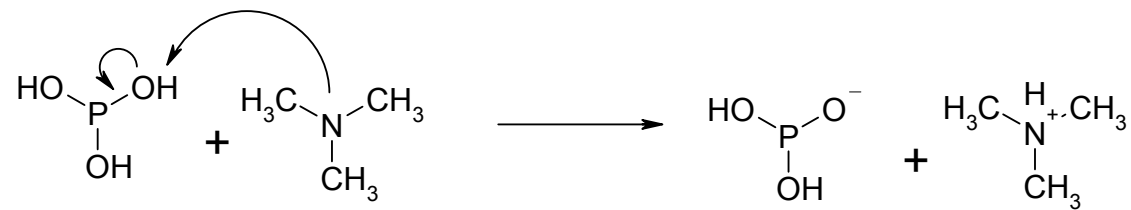
H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub>	10 g	0.12 mol
THF	100 ml	
Ether	400 ml	
Trimethylchlorsilan	50 ml	0.4 mol
Triethylamin	56 ml	0.8 mol



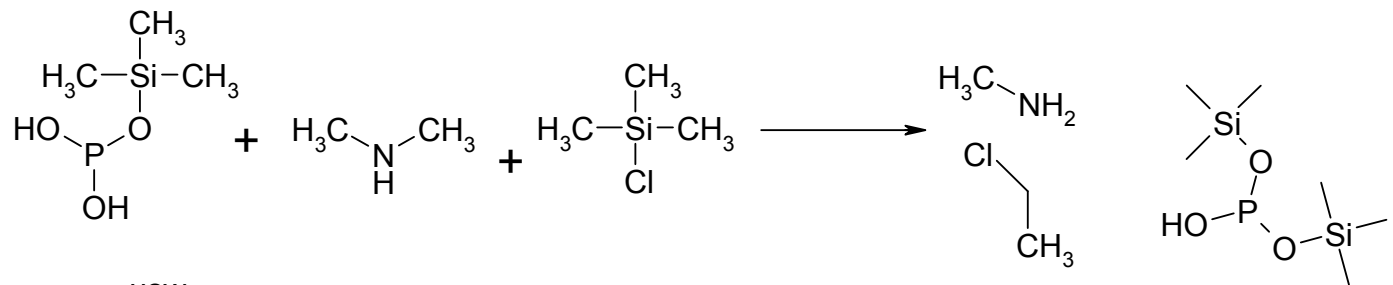
#### (4) Reaktionsgleichung



#### (5) Reaktionsmechanismus



mit gleichem Mechanismus



usw...

## **(6) Nachbearbeitung**

### **Ausbeute**

22.8 g	63.39 %	d. Th.
	77.29 %	d. Lit.
	114 %	d. Ew.

### **Charakterisierung**

NMR,  $n_D^{20} = 1.4090$

### **Verwendung**

Verwendung zur Forschung (AK Schott)

# Alternative Synthese zu O3:

## 4-Monomethoxytritylcarbinol (aus Bromanisol)

### [CAS 847-83-6]

#### (1) Literatur

Laborvorschrift AK Schott, Organikum 19. Auflage, S. 518 ff.

#### (2) Synthesevorschrift

##### Absolutieren von Diethylether über Aluminiumoxid

(analog zu O3)

##### Darstellung der Grignard-Verbindung

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und rückflusskühler mit Calciumchloridrohr werden 6.1 g (0.25 mol) Magnesiumspäne mit 25 ml absolutem Ether übergossen und mit 2 ml 4-Bromanisol unter Rühren versetzt. Das Anspringen der Reaktion macht sich durch auftreten einer leichten Trübung und durch Erwärmung des Ethers bemerkbar. Sollte die Reaktion nicht einsetzen gibt man zum Reaktionsgemisch ein wenig Brom und erwärmt leicht im Wasserbad. Nach Anspringen der Reaktion werden 29 ml 4-Bromanisol, gelöst in 60 ml absolutem Ether, unter weiterem Rühren so zugetropft, dass der Ether gelinde siedet. Wird die Reaktion zu heftig, so kühlt man im Eisbad. Gegen Ende des Eintropfens wird auf einem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt, bis sich das Magnesium fast vollständig gelöst hat.

##### Umsetzung der Grignard-Verbindung mit Benzophenon

In die Grignard-Reagens-Lösung werden unter Rühren bei Raumtemperatur 36.4 g (0.2 mol) Benzophenon, gelöst in 75 ml absolutem Ether so zugetropft, dass der Ether gelinde siedet (ca. 60 min). Nach beendeter Zugabe erhitzt man unter Rühren ca. 2 h auf dem Wasserbad (nach ca. 1.5 h wird der Ansatz fest), kühlt ab, hydrolysiert vorsichtig durch Zugabe von ca. 25 g zerstoßenem Eis (heftiges Sieden des Ethers) und gibt anschließend soviel halbkonz. Salzsäure (ca. 50 ml) hinzu, dass sich der entstandene Niederschlag gerade löst. Nach Zugabe von 50 ml wird die etherische Schicht im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase anschließend noch zweimal mit ca. 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit 50 ml kaltgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und danach mit 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer zu einem Sirup konzentriert. Dieser wird in Ether unter Erwärmen gelöst und mit dem gleichen Volumen Petrolether (Sdp. 60-90 °C) versetzt und zur Kristallisation gebracht. Der erhaltene Niederschlag wird über eine Glasfritte G3 abgesaugt, mit wenig eiskaltem Ether gewaschen und anschließend im Exsikkator (Wasserstrahlvakuum) über KOH getrocknet. Die Mutterlauge wird im Rotationsverdampfer zu einem Sirup konzentriert, der wie oben beschrieben zur Kristallisation gebracht wird.

Ausbeute:

46.5 g (80% d. Theorie), Fp.: 80-85 °C, R<sub>f</sub> = 0.6 (Chloroform/Petrolether 75:25)

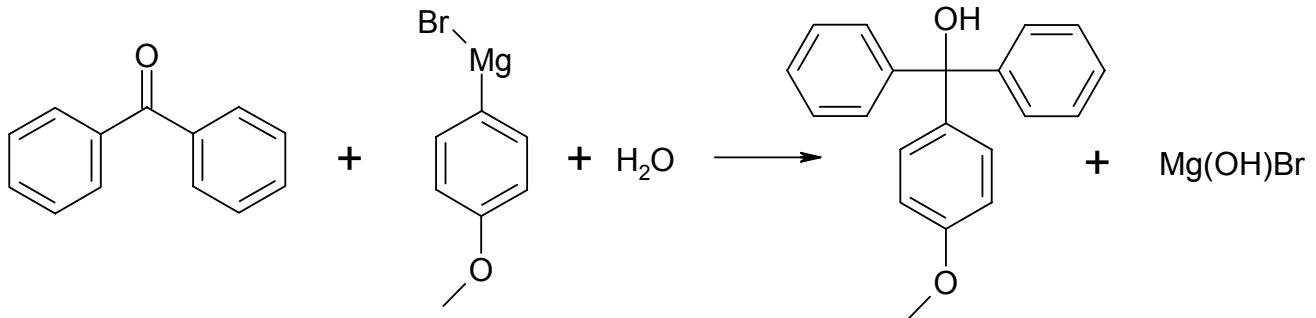
Erwartungshorizont:

40.0 g (86 % d. Literatur), Fp.: 83-85 °C

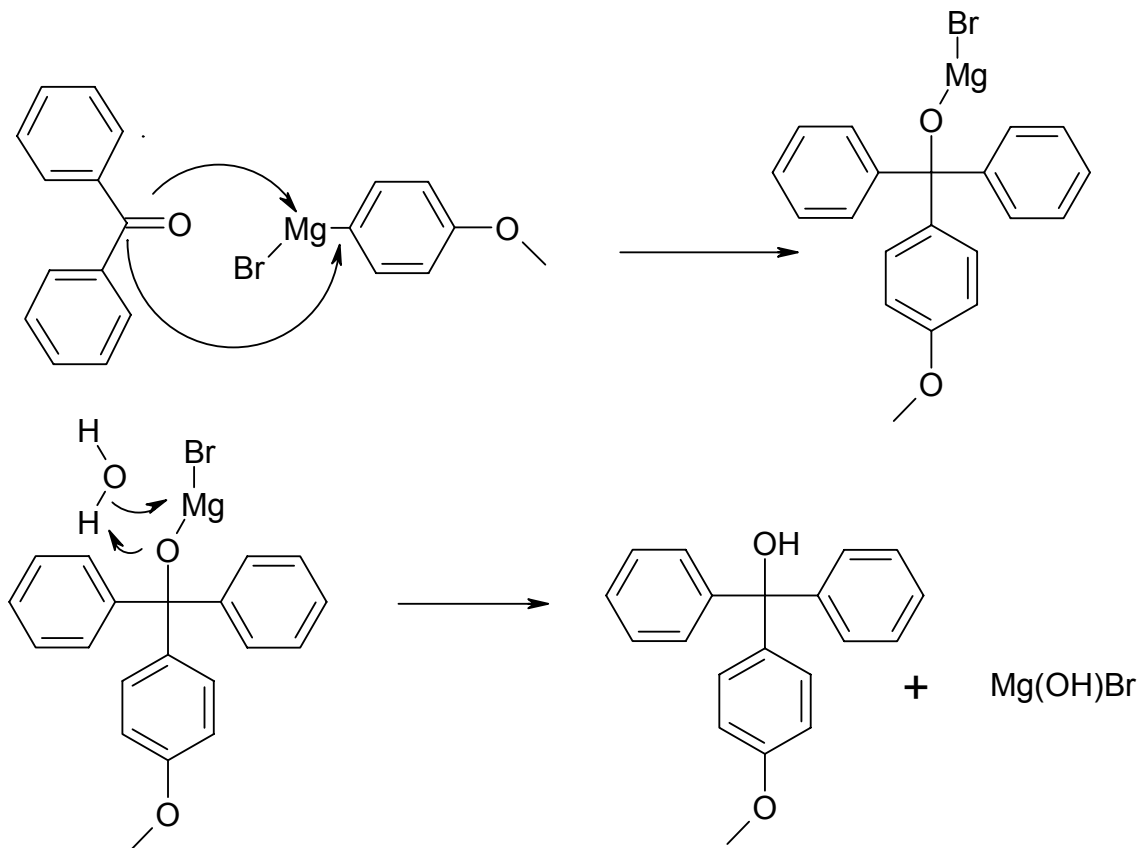
### (3) Benötigte Chemikalien

Diethylether	400 ml	
Aluminiumoxid	100 g / 250 ml Ether	
4-Bromaniol	31 ml	
Mg	6.1 g	0.25 mol
Benzophenon	36.4 g	0.2 mol
HCl, halbkonzentriert	ca. 50 ml	
NaHCO <sub>3</sub> -Lösung	100 ml	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	zum Trocknen	
Petrolether	ca. 100 ml	

### (4) Reaktionsgleichung



### (5) Reaktionsmechanismus



## (6) Nachbearbeitung

### Veränderungen der Vorschrift

Es wurden keine absolutierten Lösemittel verwendet und zur Initiierung der Grignard-Reaktion Brom als Starter verwandt.

Dieser Ansatz wurde mit dem Ansatz von O3 (aus Anissäuremethylester) zum Umkristallisieren vereinigt. Insgesamt dreimaliges Umkristallisieren, jeweils zu Verbindung, gelöst in Diethylether die 1.5fache Menge Petrolether zum Auskristallisieren gegeben Zuerst gelbe, dann zunehmend weiße Kristalle. DC Ohne Verunreinigungen, ggf. wenig freies Brom vorhanden.

### Ausbeute

56.6 g	43.76 %	d. Th.
	141.5 %	d. Lit.
	141.5 %	d. Ew.

### Charakterisierung

DC, Fp.: 81.7 °C

### Verwendung

Verwendung zur Forschung (AK Schott)

# Literaturstufe L1:

## 2-Iodosylbenzoesäure

### (1) Literatur

J. Chem. Soc. Perkin Trans J (1983), S. 1950

### (2) Beilstein Crossfire

Analog zu Reaction ID: 268830

### (3) Synthesevorschrift

In einen 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter werden 2 g 2-Iodbenzoesäure und 25 ml Natriumhypochloritlösung bei Raumtemperatur zur Suspension gerührt. Es werden tropfenweise 5 ml Eisessig hinzu gegeben (ca. 10 min).

Die Mischung wird über Nacht gerührt, anschließend wird der weiße Niederschlag über eine Porzellannutsche gefiltert und mit Wasser, Aceton und schließlich mit Ether gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

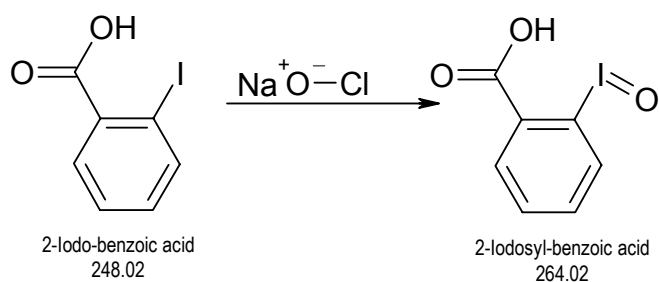
Ausbeute:

1.75 g (76 %), Fp.: 250-253 °C (Zersetzung bei 230 °C)

### (4) Benötigte Chemikalien

Iodbenzoesäure	2 g	0.008 mol
Natriumhypochloritlösung (NaOCl)	25 ml	
Essigsäure	5 ml	
Aceton		
Ether		

### (5) Reaktionsgleichung



### (6) Reaktionsmechanismus

(Nach Hollemann-Wiberg: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 101. Auflage, S. 474f)

Starkes Oxidationsmittel ( $\epsilon_0 = + 1.49$  V), die Stärke der Oxidationswirkung ist in saurer Lösung (freies Hypochlorit liegt vor) besonders stark. Das Hypochlorit spaltet Chlorid ab und der (positive) Sauerstoff kann an das organisch gebundene Iod addieren.

## **(7) Nachbearbeitung**

### **Veränderungen der Vorschrift**

6facher Ansatz:

Literatur 10.5 g

Intensive Nachreinigung

### **Ausbeute**

8.6 g	62.25 %	d. Th.
	81.90 %	d. Lit.

### **Charakterisierung**

Zersetzung bei ~ 230 °C (Daher keine Schmelzpunktbestimmung)

### **Verwendung**

Verwendung zur Forschung (AK Maier)

# Literaturstufe L2: 1,2-Bis(hydroxymethyl)-benzen [CAS: 614-14-6]

## (1) Literaturangabe

Oi, Ryu; Sharless, K. Barry. Omula Res. Inst., Mitsui Toatsu Chemicals Inc., Fokuoka, Japan. Organic Syntheses (1996), 73<sup>1</sup> 1-12. Organikum 21. Auflage S. 568ff.

## (2) Beilstein Crossfire

Analog zu Reaction ID 1053984.

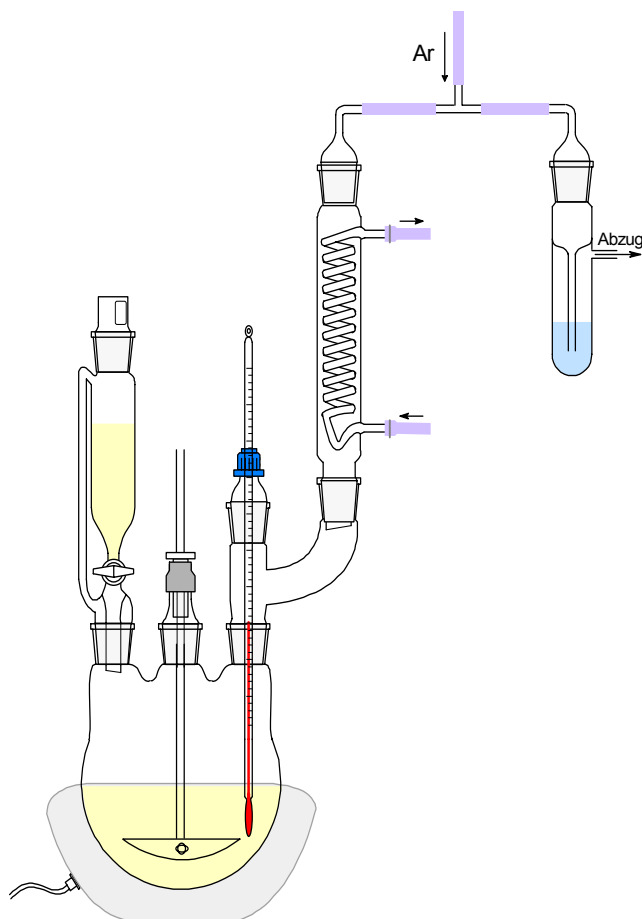
## (3) Synthesevorschrift

Ein im Trockenschrank getrockneter 2l-Dreihalskolben wird unter Argon mit KPG-Rührer, Rückflusskühler (mit Vorrichtung zur Errichtung einer Argonschutzgasatmosphäre und einem Überdruckventil), Thermometer und Druckausgleich-Tropftrichter bestückt.

Die Apparatur wird mit 20.94 g Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ) und 850 ml wasserfreiem Diethylether gefüllt.

Innerhalb von 1.5 h werden 87.46 ml einer Lösung von 97.78 g (0.44 mol) Diethylphthalat in 170 ml wasserfreiem THF<sup>ii</sup> tropfenweise unter starkem Rühren und bei geringem Sieden hinzugegeben. Anschließend wird die Mischung für weitere 1.5 h unter Rückfluss zum gelinden Sieden erhitzt und danach auf ungefähr 0 °C im Eisbad abgekühlt. Zu der gekühlten Mischung werden unter weiterer Kühlung nacheinander vorsichtig<sup>iii</sup> 21 ml Wasser, 21 ml 15 %ige Natriumhydroxid-Lösung und weitere 63 ml Wasser hinzugegeben. Unter weiterem Rühren wird die Mischung für weitere 30 min bei 0 °C gehalten und dann auf Zimmertemperatur gebracht.

Der erhaltene weiße Niederschlag wird unter Wasserstrahlvakuum abgesaugt, mit 1 l Ether (zehnmal 100 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet.



Theoretische Ausbeute:

56.64 g (93 % d. Theorie), Fp.: 62-64 °C

Erwartungshorizont:

<sup>i</sup> Universitätsbibliothek: Sammelband 9, 251ff

<sup>ii</sup> ggf. getrocknet

<sup>iii</sup> Langsame Zugabe und Kontrolle der Temperatur! Stark exotherme Reaktion unter Bildung von Wasserstoffgas!

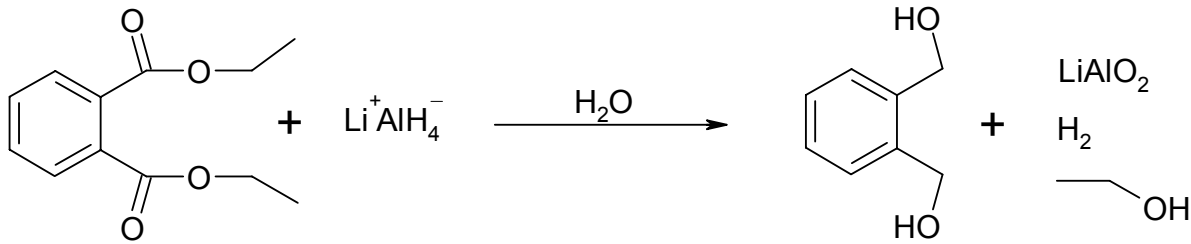


5-6 g ( $1/10$  des Ansatzes bei 100 % d. Literatur), Fp.: 62-64 °C

#### (4) Benötigte Chemikalien

	<i>Theoretisch</i>		<i>Verwendet (<math>1/10</math> d. Ansatzes)</i>	
LiAlH <sub>4</sub>	20.94 g	0.55 mol	2.1 g	0.06 mol
Diethylether (wasserfrei)	850 ml		85 ml	
Diethylphalat	97.78 g	0.44 mol	9.8 g	0.04 mol
THF (wasserfrei)	170 ml		17 ml	
Ether (zum Waschen)	1000 ml		500 ml	

#### (5) Reaktionsgleichung

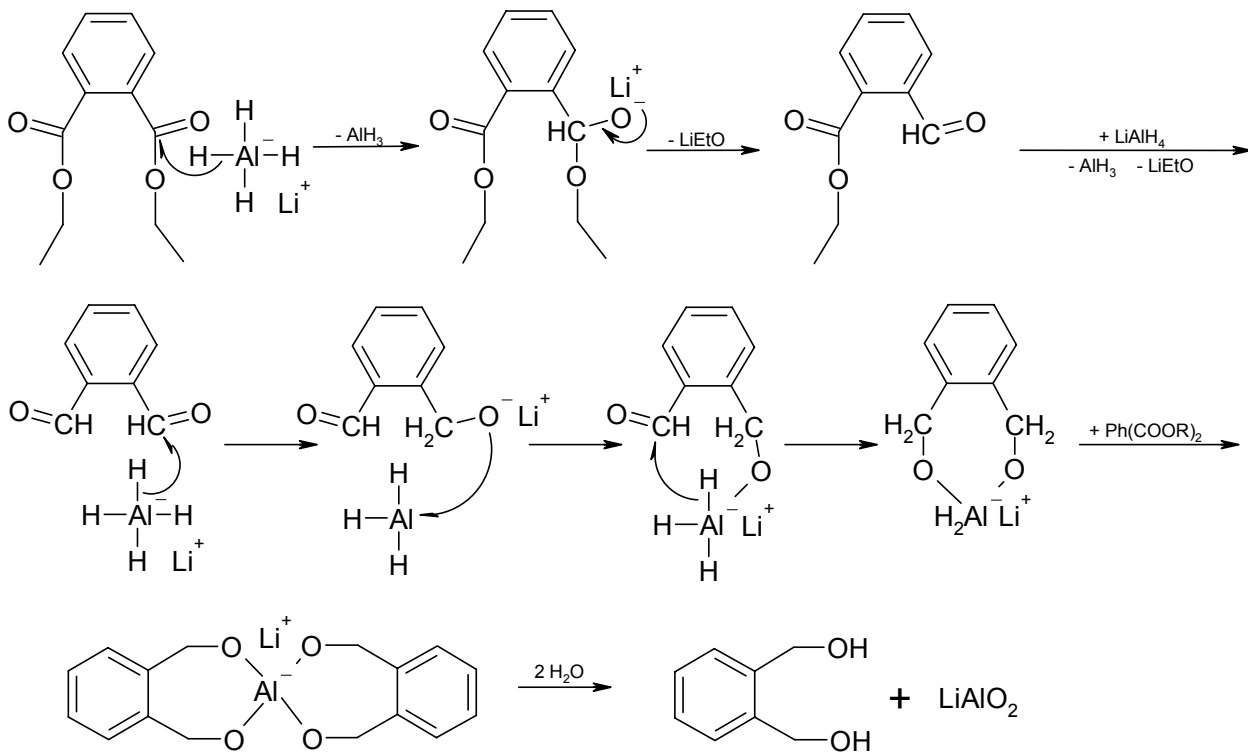


Phthalic acid diethyl ester  
222.24

Lithium aluminium hydride  
37.95

(2-Hydroxymethyl-phenyl)-methanol  
138.17

#### (6) Reaktionsmechanismus



## **(7) Besondere Gefahren**

Lithiumaluminiumhydrid ist entflammbar und reagiert mit Wasser unter Bildung von Wasserstoffgas. Eine Inertgasatmosphäre (Argon) sowie ein gut ziehender Abzug sind daher notwendig, ggf. auch ein explosions sicherer Rührer.

## **(8) Nachbearbeitung**

### **Veränderungen der Vorschrift**

1/10 des theoretischen Ansatzes

Theorie	6.09 g,
Literatur	5.66 g.

Schutzgas: Stickstoff, Verwendung eines Magnetrührers.

### **Ausbeute**

5.06 g	83.08 %	d. Th.
	89.33 %	d. Lit.

### **Charakterisierung**

DC: Vergleich mit gekaufter Substanz

NMR: Keine auffälligen Verunreinigungen vorhanden (siehe Anlage)

### **Verwendung**

Verwendung zur Forschung (AK Maier)