

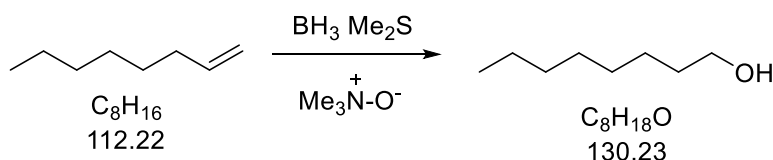
1-Octanol

1
new

Key features

Working with...	✓ Under inert conditions
Purification by...	✓ Distillation
Other techniques:	✓ NMR

Reaction:



Needed amounts

1-Octene (10 mmol, 1 equiv)
 Borane × THF (1.0 equiv) (**POISON!**)

6 mL THF abs.
 5 mL EtOH
 5 mL NaOH aq. solution (1 M)
 2.5 mL H₂O₂ (30 %)
 10 mL NH₄Cl aq. sat. solution
 30 mL Et₂O

Procedure

In a three-necked flask (or a one-necked flask with an adapter), combine 1-octene and THF at 0°C under Ar. Add borane × THF and continue stirring for 1 h. Add EtOH, followed by an aq. NaOH solution and hydrogen peroxide dropwise, sequentially. Replace the septum (or middle stopper in case of a three-necked flask) by a reflux condenser and **slowly** heat the mixture to reflux for 1 h. Cool the reaction to room temperature and add 10 mL sat. aq. NH₄Cl solution, and separate the phases after gentle mixing in a separation funnel. Extract the aqueous phase with Et₂O (3 × 10 mL). Combine the organic layers, wash them with brine, dry them over MgSO₄. Filter the drying agent off.

Product isolation

The filtrate is concentrated under slightly reduced pressure (no lower than 200 mbar at 40°C) and the residue is purified by distillation at approx. 25 mbar (distillation might not be necessary, check NMR first!).

Literature yield: ? %

Characterisation:

¹H NMR of the product, b.p.

For students:

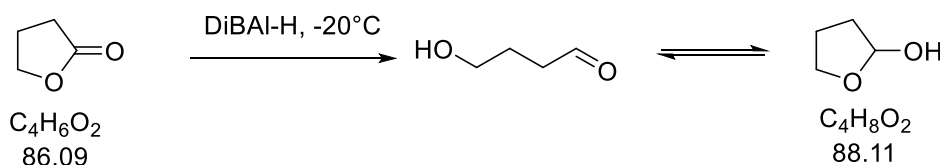
2-Hydroxytetrahydrofuran

2
new

Key features

Working with...	✓ Under inert conditions
Purification by...	✓ Distillation
Other techniques:	✓ NMR

Reaction:



Needed amounts γ -Butyrolactone (25 mmol)
 DiBAL-H (1.1 equiv)

30 mL Toluene abs.
 50 mL Methanol (**POISON!**)
 250 mL Et₂O

Procedure

Dissolve γ -butyrolactone in dry toluene under argon and cool the reaction mixture to -78°C . Slowly add the DiBAL-H solution and let the reaction mixture come to -20°C . Add methanol (10 mL), remove the cooling bath and allow the reaction mixture to come to room temperature. Add water (2 mL) and transfer the gelatinous mixture to a 500 mL flask. Use small portions of methanol to rinse the original reaction flask. Concentrate the mixture to dryness (water bath of rotary evaporator $< 40^{\circ}\text{C}$)¹, triturate the solid residue with Et₂O (5 $\times$ 50 mL), dry the combined extracts (MgSO₄) and filter them.

Product isolation

The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue purified by distillation (b.p. = $80\text{--}95^{\circ}\text{C}/20\text{ mm Hg}$)

Literature yield: 25 %

Characterisation:

¹H NMR of the product: determine the ratio between aldehyde and lactol from the recorded spectra, b.p.

For students:

¹Attention, the boiling point of the product is quite low, take care when concentrating the reaction mixture on the rotavap; use the smallest possible glassware for the distillation

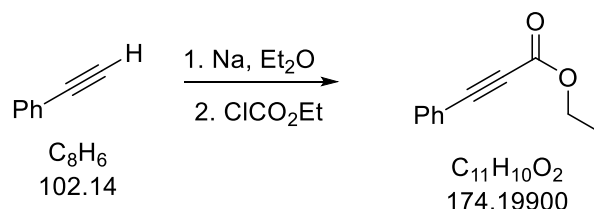
Ethyl 3-Phenyl-Propiolate

3
new

Key features

Working with...	✓ Sodium
Purification by...	✓ Distillation
Other techniques:	✓ Working with needles, NMR

Reaction:



Needed amounts

Phenylacetylene (0.1 mol)
Ethyl chloroformate (1 equiv) (**POISON!**)
Sodium (0.1 mol)

25 mL Hydrochloric acid (10 %)
35 mL Et_2O abs.
50 mL *n*-heptane

Procedure

Place 25 mL of Et_2O in a three-necked flask (equipped with a reflux condenser + a CaCl_2 tube), a septum and a dropping funnel. Wash and cut the sodium in small pieces (ideally under *n*-heptane) and directly add it to the ether. Add phenylacetylene in ether (10 mL) via the dropping funnel and continue stirring until all sodium pieces are dissolved¹ and a slurry (anion of starting material) is formed. Add ethyl chloroformate in ether (15 mL) and stir the reaction mixture over night. Add ethanol (2 mL), ice (a few gram) and HCl (10%, 25 mL) one after the other. Stir the reaction mixture for 15 min, separate the layers and wash the organic phase with a sat. aq. NaHCO_3 solution (25 mL). Dry the organic phase with MgSO_4 , filter off the drying agent.

Product isolation

The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue purified distillation (b.p. = 150-160°C/20 mm Hg) → distill **without** Vigreux column using the vacuum pump!

Literature yield: 17%

Characterisation:

^1H NMR of the product:, b.p.

For students:

¹If sodium pieces remain undissolved after 1 h: *carefully* heat to reflux

Cleaning of the residual tar after distillation can be done using CH_2Cl_2

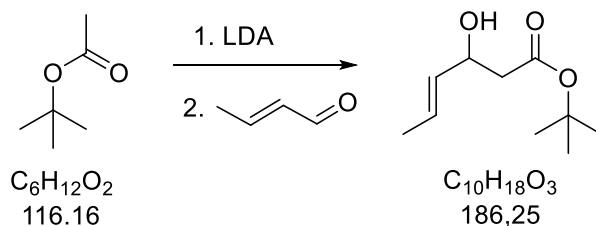
Tert-Butyl Trans-3-Hydroxyhex-4-enoic acid

4
new

Key features

Working with...	✓ Lithium bases
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	✓ Low temperature, under Ar, NMR

Reaction:



Needed amounts *i*-Pr₂NH (1.1 equiv) (**POISON!**)
n-BuLi (1.1 equiv) **FRIDGE!**
tert-Butyl acetate (1 equiv)
Crotonaldehyde (1.46 mmol) (**POISON!**)

18 mL THF abs.
4 mL NH₄Cl sat. aq.
30 mL Et₂O

Procedure

n-BuLi is added to a solution of *i*-Pr₂NH in THF (16 mL) at -78°C under Ar. The resulting solution is stirred for 1 h before the addition of *tert*-butyl acetate over 10 min. After another hour at -78°C, crotonaldehyde in THF (2 mL) is added over 30 min and stirring is continued for 45 min. Then, the cooling bath is removed, the reaction mixture allowed to come to room temperature and stirred for 50 min. An aqueous sat. NH₄Cl solution (4 mL) is added, and the phases are separated after 5 min. The aqueous one is extracted with Et₂O (2 × 15 mL), the combined organic phases are washed with brine (2 × 15 mL) and dried (MgSO₄).

Product isolation

The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography. (test *n*-heptane/EtOAc 1:2, 1:1 and pure EtOAc as mobile phase)

Literature yield: 74%

Characterisation:

¹H NMR of the product

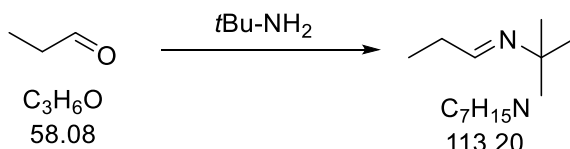
N-(*tert*-Butyl)-propane-1-imine

**5
new**

Key features

Working with...	✓ Volatile compounds
Purification by...	✓ Distillation
Other techniques:	none

Reaction:



Needed amounts

Propanal (50 mmol, 1 equiv)
t-Bu-NH₂ (1.1 equiv) (**POISON!**)

250 mL CH₂Cl₂
 MgSO₄ (2.5 equiv)

Procedure

Propanal and *tert*-butyl amine are combined in dichloromethane (100 mL) and MgSO₄ is added. The reaction mixture is refluxed for 1 h, cooled to room temperature, filtered and the filter cake washed with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL).

Product isolation

The solvent is removed from the product by distillation and the residue is fractionally distilled at 1 atm.

Literature yield: 85-95%?

Characterisation: b.p. 52-55°C (170 mbar) → approx. 77-85°C (1 atm)?

For students:

good yields are only obtained if the distillation takes little time, do not heat the oil bath too slowly but do not preheat!

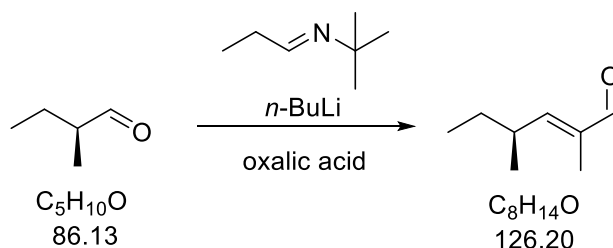
E-2,4-Dimethylhex-2-enal

6
new

Key features

Working with...	✓ Lithium bases
Purification by...	✓ Filtration over silica
Other techniques:	✓ Low temperature, NMR

Reaction:



Needed amounts

2-Methylbutyraldehyde (1 equiv) **FREEZER!**
N-(*tert*-Butyl)-propane-1-imine (27 mmol, 1.5 equiv)
n-BuLi (1.4 equiv)

18 mL THF abs.
Oxalic acid (10.5 g)

Procedure

n-BuLi is added to a solution of N-(*tert*-butyl)-propane-1-imine in dry THF under Ar at -78°C . The solution is put to an ice bath and stirred for 1 h before being cooled to -78°C again for the addition of 2-methylbutyraldehyde. The reaction mixture is again put in an ice bath and stirred for 4 h (or over night). Finally, a suspension of oxalic acid in water (18 mL) is added and the resulting suspension is vigorously stirred for 14 h at room temperature. The phases are separated and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (4×10 mL). The combined organic phases are dried (MgSO_4).

Product isolation

The filtrate is concentrated at slightly lowered pressure (b.p. of product!!!) and filtered over a small silica plug (CH_2Cl_2 as solvent) and concentrated again (b.p. of product!!!).

Literature yield: 65-75 %

Characterisation:

^1H NMR of the product; for this purpose, a defined mass is weighed (5-10 mg) in order to be able to calculate the product yield from the recorded NMR spectrum.

For students:

Please discuss the size of the silica plug with an assistant first!

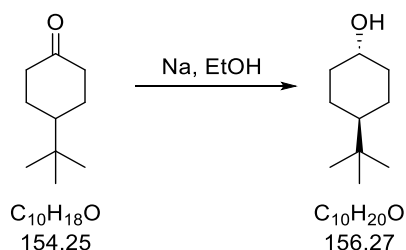
Trans-4-tert-Butylcyclohexan-1-ol

7
new

Key features

Working with...	✓ Sodium
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	✓ TLC for reaction monitoring

Reaction:



Needed amounts 4-*tert*-Butylcyclohexanone (20.0 mmol, 1.0 equiv)
Sodium (6 equiv)

30mL EtOH abs.
30 mL EtOH
120 mL Et₂O
100 mL NH₄Cl (sat. aq.)

Procedure

Sodium is added in **small** portions to a solution of 4-*tert*-butylcyclohexanone in EtOH abs at room temperature. The reaction progress is monitored by TLC (test *n*-heptane/EtOAc 1:2, 1:1 and 2:1 as mobile phase). EtOH and **then** water (50 mL) are added to the reaction mixture as soon as no further progress is observed. Finally, a sat. aqueous NH₄Cl solution (100 mL) is added and the two phases are separated. The aqueous phase is extracted with Et₂O (4 × 30 mL), and the combined organic phases are dried (MgSO₄).

Product isolation

The filtrate is concentrated, and the product is purified by recrystallisation from hexanes.

Literature yield: 75 %

Characterisation: m.p. 79-81°C

For students:

Do not use *n*-**hept**ane for recrystallisation

Find a colleague working on example 8 new and compare your results (optical appearance of the product, TLC, m.p., NMR if measured)

ATTENTION: The product sublimes!!! Close all containers properly!

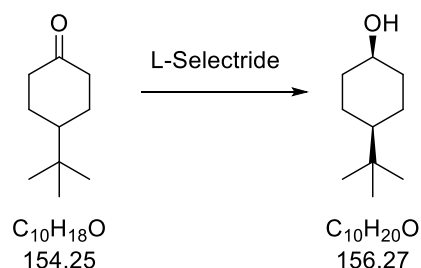
Cis-4-tert-Butylcyclohexan-1-ol

8
new

Key features

Working with...	✓ Lithium bases
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	✓ Low temperature, under argon

Reaction:



Needed amounts 4-*tert*-Butylcyclohexanone (4.0 mmol, 1.0 equiv)
L-Selectride (1.5 equiv)

10 mL THF abs.

2.5 mL EtOH

40 mL Et₂O

3.5 mL NaOH (3 M, aq.)

2.5 mL H₂O₂ (30 %, aq.)

Na₂SO₃ (sat. aq. solution)

Procedure

L-Selectride is diluted to a final concentration of 0.5 M under Ar and the resulting solution is added **very carefully** to a solution of 4-*tert*-butylcyclohexanone in THF (4 mL) under Ar at –78°C. The mixture is allowed to slowly come to room temperature and is stirred for 1-3 h. Then, the reaction mixture is cooled to 0°C before the addition of water (1 mL) and EtOH (2.5 mL). It is again allowed to come to room temperature and an aqueous NaOH solution (3 M, 3.5 mL), and conc. H₂O₂ (30 % in water, 2.5 mL) are added. The biphasic mixture is stirred for 1 h and then extracted with Et₂O (4 × 10 mL). The combined organic phases are washed with brine (4 mL), aqueous Na₂SO₃*, and dried (MgSO₄).

Product isolation

The filtrate is concentrated, and the product is purified by flash chromatography. (test *n*-heptane/EtOAc 1:2, 1:1 and 2:1 as mobile phase)

Literature yield: 73 %

Characterisation: m.p. 81-83°C

For students:

* this step needs to be repeated until all H₂O₂ is removed

Find a colleague working on example 7 new and compare your results (optical appearance of the product, TLC, m.p., NMR if measured)

ATTENTION: The product sublimes!!! Close all containers properly!

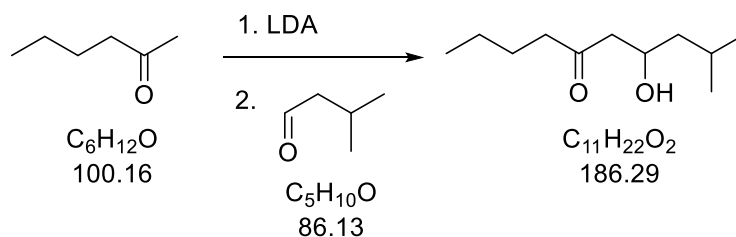
7-Hydroxy-9-methyldecan-5-on

9
new

Key features

Working with...	✓ Lithium bases
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	✓ Low temperature, under argon, NMR

Reaction:



Needed amounts

- $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (1.1 equiv) **(POISON!)**
- $n\text{-BuLi}$ (1.1 equiv) **FRIDGE!**
- 2-Hexanone (30.0 mmol, 1 equiv)
- 3-Methylbutyraldehyde (1 equiv) **FREEZER!**

40 mL THF abs.
90 mL Et_2O

Procedure

$n\text{-BuLi}$ is added to a solution of $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ in THF (20 mL) at -78°C under Ar. The resulting solution is stirred for 30 min before the addition of hexan-2-on in THF (10 mL). After another 20 min, 3-methylbutyraldehyde in THF (10 mL) is added and stirring is continued for 40 min. Then, a saturated aqueous NH_4Cl solution (40 mL) is added at -78°C and the biphasic mixture is allowed to come to room temperature (overnight is an option).

The phases are separated, the aqueous one is extracted with Et_2O (3×30 mL) and the combined organic phases are dried (MgSO_4).

Product isolation

The filtrate is concentrated, and the product is purified by flash chromatography. (test n -heptane/ EtOAc 1:5, 1:1 and 5:1 as mobile phase)

Literature yield: 70-75 %

Characterisation: ^1H NMR

For students:

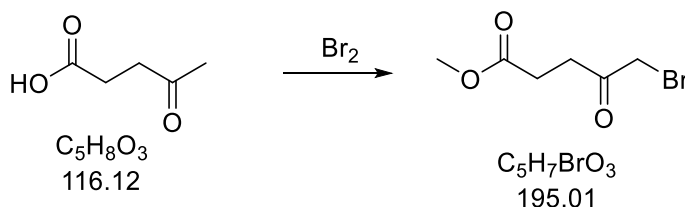
Methyl 5-bromo-4-oxopentanoate

10
new

Key features

Working with...	✓ Bromine
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	none

Reaction:



Needed amounts Levulinic acid (45 mmol, 1 equiv)
Bromine (, 1 equiv) (**POISON!**)

90 mL MeOH (**POISON!**)
200 mL Et₂O

Procedure

A solution of bromine in MeOH (15 mL) is added dropwise to levulinic acid in MeOH (75 mL) over a period of 45 min. The resulting reaction mixture is refluxed for 2 h and concentrated under reduced pressure.* The residue is taken up in Et₂O (50 mL) and washed with a saturated NaHCO₃ solution (50 mL). The aqueous phase is re-extracted with Et₂O (3 × 50 mL), the combined organic phases are washed with brine (50 mL), and dried (MgSO₄).

Product isolation

The filtrate is concentrated, and the product is purified by flash chromatography. (test *n*-heptane/EtOAc 1:2, 1:1 and 2:1 as mobile phase)

Literature yield: 45-50%

Characterisation: R_f-value, n_D²⁰

For students:

* in case the solution is still brown/red: quench with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10-15 %) before concentrating

Always have an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10-15 % in water) at hand when working with bromine.

Rubber gloves are needed!!!

Only start working with bromine in the presence of an assistant or tutor

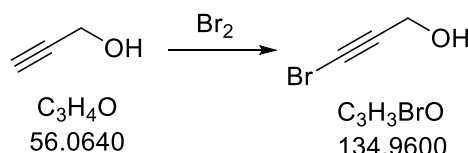
Bromine can be easily measured with a greased glass pipette (Saugkolbenpipette)

3-Bromoprop-2-yn-1-ol

11
new

Key features	Working with...	✓ Br ₂
	Purification by...	✓ none
	Other techniques:	✓ working with hazardous chemicals

Reaction:



Needed amounts 2-Propin-1-ol (50 mmol, 1 equiv) (**POISON!**)
 Bromine (1 equiv) (**POISON!**)

20 mL KOH (85%, 2.66 equiv))

20 mL Na₂S₂O₃ (15% in water)

80 mL Et₂O

Procedure

Bromine is slowly added via a dropping funnel to an aqueous solution of KOH (85%) in water (20 mL) which is cooled in an ice/salt bath to −5°C. The resulting mixture is stirred for 10 min at −5°C. The resulting reaction mixture is transferred to another round-bottomed flask containing 2-propyn-1-ol in water (10 mL) (also kept at −5°C). The transfer is either effectuated using a dropping funnel, a canula or syringe according to availability. The addition should ideally take around 1 h (avoid local overheating of the reaction mixture!). Then stirring is continued at the same temperature for another hour before extraction with Et₂O (4 × 20 mL). The combined organic phases are washed with an aqueous solution of sodium thiosulfate (1 × 20 mL, 15%) and dried (MgSO₄).

Product isolation

The filtrate is concentrated to give the product of sufficient purity for the next step.

ATTENTION: terminally brominated alkynes are thermally unstable and can explode!

The used **rotavapor must be in a fume hood** and the **water bath temperature should not exceed 20°C** at any time

Literature yield: 93-98%

Characterisation: ¹H NMR if needed

For students:

Always have an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10-15 % in water) at hand when working with bromine.

Rubber gloves are needed!!!

Only start working with bromine in the presence of an assistant or tutor

Bromine can be easily measured with a greased glass pipette (Saugkolbenpipette)

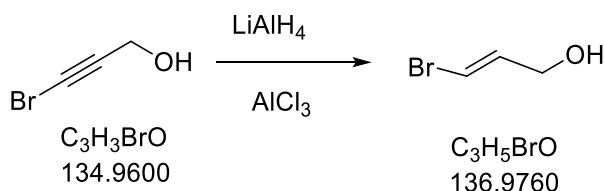
3-Bromo-2-Propen-1-ol

12
new

Key features

Working with...	✓ AlCl ₃ , LiAlH ₄
Purification by...	✓ distillation
Other techniques:	✓ working under inert conditions

Reaction:



Needed amounts

Lithium aluminium hydride (2 × mol equiv)
Aluminium chloride (1 equiv)
3-Bromoprop-2-in-1-ol (45 mmol)
190 mL Et₂O
20 mL NaOH solution (5 w/w %)

Procedure

A suspension of aluminium chloride in Et₂O (25 mL) is added to LiAlH₄ in Et₂O (25 mL) under argon at –5°C using a syringe or dropping funnel over 20 min. After stirring the mixture for 10 min, 3-bromoprop-2-in-1-ol in Et₂O (25 mL) is added dropwise. The resulting mixture is refluxed for 4 h, then cooled to –10°C before addition of aqueous Et₂O (30 mL),* followed by water (20 mL, careful addition!) and an aqueous NaOH solution (5 w/w %, 20 mL).

The supernatant is carefully decanted and the remaining solid residue extracted with aqueous Et₂O* (3 × 40 mL). The organic phase is removed from the supernatant and the aqueous one is extracted again with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic phases are washed with brine (50 mL) and dried (MgSO₄).

Product isolation

The filtrate is concentrated, and the product is purified by vacuum distillation.

Literature yield: 40-50%

Characterisation: b.p. 108-110 °C / 100 mbar (*eventuell zu korrigieren?*)

For students:

*Take the amount of ether needed, shake it well with water and decant before use (this gives you ether saturated with water)

ATTENTION : only use dry Et₂O for the reaction itself, not for the extraction !

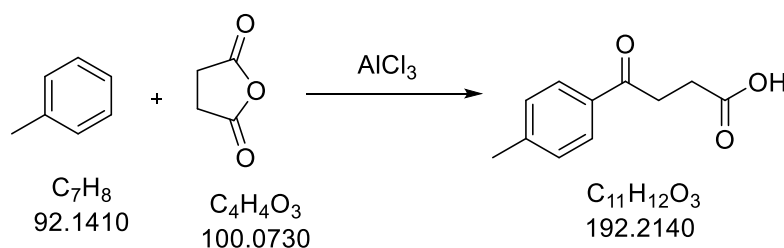
β -(4-Methylbenzoyl)propionic acid

13
new

Key features

Working with...	✓ AlCl_3
Purification by...	✓ crystallisation
Other techniques:	✓ TLC for reaction monitoring

Reaction:



Needed amounts Succinic anhydride (40 mmol, 1 equiv)
Aluminium chloride (2 equiv)

20 mL Toluene
15 mL HCl conc. (36 %)
75 mL EtOH

Procedure

Aluminium chloride is added in portions to succinic anhydride dissolved in toluene in 250 mL round-bottomed flask. The resulting suspension is equipped with a CaCl_2 -tube and stirred at room temperature for 4 h.

Completion of the reaction is checked by TLC* (n-heptane/EtOAc = 1 : 1 + 3 drops of conc. AcOH per 10 mL) before addition of dichloromethane (100 mL), followed by conc. HCl (15 mL) in an ice bath. The resulting biphasic mixture is vigorously stirred for 15 min and the phases separated. The aqueous phase is washed with CH_2Cl_2 (30 mL) and the combined organic phases are dried and filtered. The filtrate is concentrated to dryness, taken up in EtOH (75 mL) heated to reflux. Then, 4 tbsp. activated charcoal are added and the hot suspension is filtered over Celite®.

Product isolation

The filtrate is concentrated to give the product as colorless platelets

Literature yield: 51%

Characterisation: m.p. 125-126 °C

For students:

*a mini-quench is needed before this step: 0.5 mL of the reaction mixture are mixed with 0.5 mL 1 M HCl and 0.5 mL EtOAc. The mixture is shaken and the organic phase is used for TLCs

If you do not see an aqueous phase: add water to the reaction mixture until you can clearly see two phases!

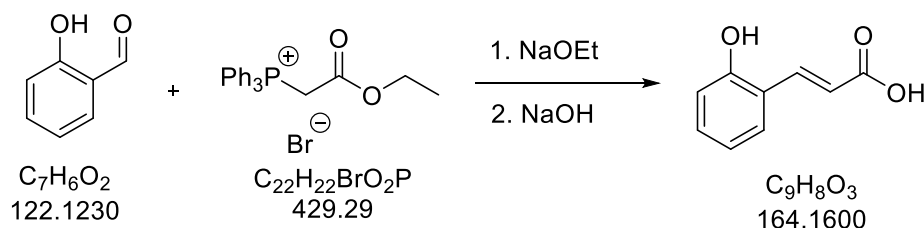
2-Hydroxycinnamic acid

14
new

Key features

Working with...	✓ Na
Purification by...	✓ crystallisation
Other techniques:	✓ TLC for reaction monitoring

Reaction:



Needed amounts

Sodium (1.4 equiv)
 (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphonium (1.1 equiv)
 Salicylic aldehyde (16.4 mmol)

62 mL EtOH abs.
 200 mL Ethyl acetate
 100 mL 0.1 M HCl
 100 mL 1 M NaOH
 Toluene, Et₂O

Procedure

Sodium metal is washed with toluene followed by diethyl ether. Oxidized edges are cut off and destroyed. The remaining metal is cut into small pieces and slowly dissolved in 30 mL EtOH abs. in a 250 mL 3-necked flask, equipped with a magnetic stirring bar, a dropping funnel, a reflux condenser and a CaCl₂ tube. Then, the phosphonium bromide (dissolved in 30 mL EtOH) is added dropwise over 15 min. Stirring is continued for another 30 min before addition of salicylic aldehyde (in 2 mL EtOH) over a period of 10 min.

The reaction mixture is stirred at 60°C for about 16-20h (**ideally over the weekend!**) until no further conversion of the reaction is observed by TLC (n-heptane/EtOAc = 3: 1).

The solvent is removed *in vacuo*, the residue taken up in EtOAc (100 mL) and washed with 0.1 M HCl (100 mL). The aqueous phase is re-extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the content of both phases is checked by TLC. The organic phase is concentrated to dryness, except for a small sample (~1 mL as TLC reference standard), before addition of 1 M NaOH (100 mL). The resulting suspension is stirred at room temperature until completion (n-heptane/EtOAc/AcOH = 10 : 10 : 0.1). The formed solid is removed by filtration and washed with water.

Product isolation

The filtrate is acidified to pH 1 by dropwise addition of conc. HCl (36 %) and the product is collected as colorless solid. It is washed with water and dried in a desiccator.

Literature yield: 82%

Characterisation: m.p. 205-208 °C

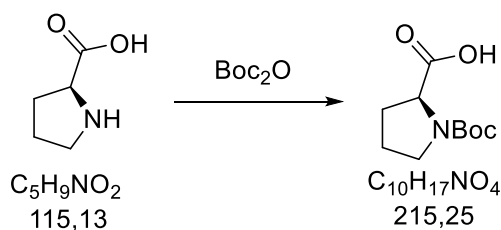
N-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-proline

15
new

Key features

Working with...	✓ Working with needles
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	✓ TLC for reaction control

Reaction:



Needed amounts

L-Proline (8.7 mmol)
Di-*tert*-butyldicarbonate (1.1 equiv) (**POISON!**)

15 mL sat. aq. NaHCO_3 solution
10 mL THF
90 mL EtOAc
3 M HCl

Procedure

L-Proline is dissolved in aqueous bicarbonate solution at 0°C before addition of di-*tert*-butyldicarbonate dissolved in THF. The cooling bath is removed and the reaction mixture is allowed to come to room temperature. Stirring is continued until completion of the reaction is observed¹ by TLC (MeOH + 3 drops of AcOH, ninhydrin stain or iodine chamber). THF is removed in vacuo and the residual aqueous solution is acidified with 3 M HCl to pH 2-3 (no lower than 2!). The resulting mixture is extracted with EtOAc (3 × 30 mL), dried (MgSO_4) and filtered.

Product isolation

The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue obtained as colorless solid.

Literature yield: 75% (1.4 g)

Characterisation:

Literature m.p. 133°C

For students:

Keep a small sample as TLC reference standard before proceeding with the next step!

This is the first step of a three step sequence together with example 16 new and 17new

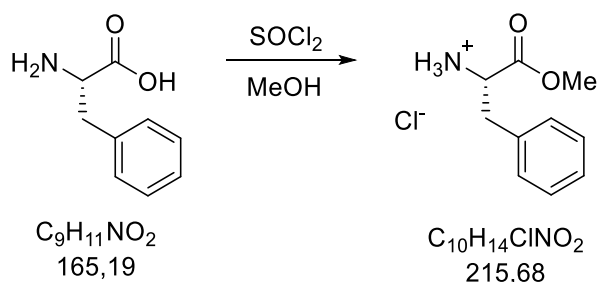
L-Phenylalanine methylester hydrochloride

16
new

Key features

Working with...	✓ Syringes
Purification by...	✓ Distillation
Other techniques:	✓ TLC for reaction control

Reaction:



Needed amounts L-Phenylalanine (9.1 mmol)
 Thionyl chloride (3 equiv.) **(POISON!)**

30 mL MeOH

Procedure

L-Phenylalanine is dissolved in MeOH in a three-necked flask (equipped with a septum and reflux condenser + a CaCl₂ tube) and thionyl chloride is added to the solution at 0°C. The cooling bath is removed and the reaction mixture is allowed to come to room temperature. The reaction mixture is refluxed until completion of the reaction is observed¹ by TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 3:1 + 2 v/v% NH₃, ninhydrine stain). The reaction mixture is allowed to cool to room temperature and the solvent is removed *in vacuo*²

Product isolation

The product is obtained as colorless solid after drying.

Literature yield: quant

Characterisation:

m. p. 164°C

For students:

²This process **must** be done in a fume hood, please discuss this with an assistant!

Keep a small sample as TLC reference standard before proceeding with the next step!

This is the first step of a three step sequence together with example 15new and 17new

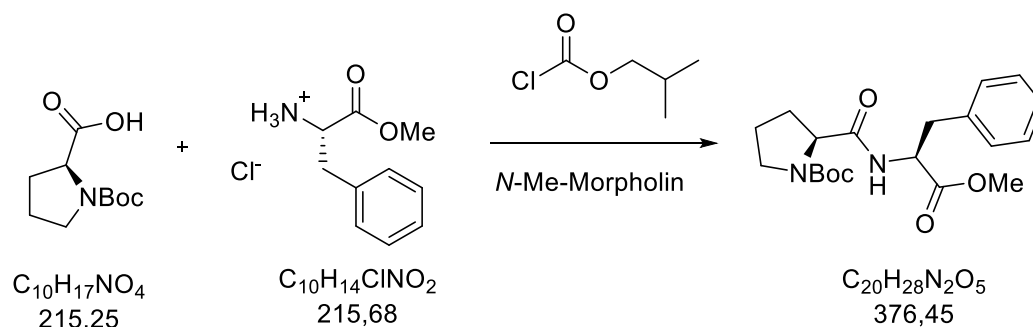
***N*-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-prolinyl)-L-phenylalanine methyl ester**

17
new

Key features

Working with...	✓ Syringes at low temperature
Purification by...	✓ Distillation
Other techniques:	✓ Reaction control by TLC

Reaction:



Needed amounts

- N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-proline (8.7 mmol)
- L*-Phenylalanine methylester hydrochloride (1.1 equiv)
- N*-Methylmorpholine (2x 1.1 equiv)
- Isobutyl chloroformate (1.1 equiv) (**POISON!**)

Procedure

Boc-protected L-proline is dissolved in dry CH₂Cl₂ (10 mL/g) in a reaction flask equipped with a septum and a CaCl₂-filled syringe¹ at –20°C (dry ice/acetone if possible!). *N*-Methylmorpholine (1.1 equiv respective to the protected proline) and isobutyl chloroformate are added with a syringe at such a speed that the reaction temperature does not rise above –15°C. The reaction mixture is stirred for 10 min before addition of the phenyl alanine methyl ester hydrochloride and *N*-methylmorpholine (1.1 equiv respective to the protected phenyl alanine). Stirring is continued until TLC indicates completion of the reaction² (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 + 3 drops AcOH, ninhydrine stain)

The cooling bath is removed and the organic phase is washed with 0.2 M HCl (2 × 10 mL), a sat. aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), dried (MgSO₄) and filtered.

Product isolation

The filtrate is concentrated under reduced pressure and the oily residue purified by crystallization from Et₂O/*n*-pentane (freezer over night!). The crystals are washed with *n*-pentane and dried.

Literature yield: 45 %

Characterisation:

¹H NMR of the product or optical rotation, m.p. 73°C

For students:

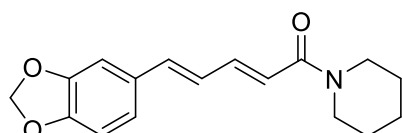
¹Please discuss the setup with an assistant before starting!

This is the first step of a three step sequence together with example 15new and 16new

Piperin	1 old
----------------	--------------

Key features	Working with...	✓ Soxhlett extractors
	Purification by...	✓ crystallisation
	Other techniques:	✓ Natural product samples

Reaction:



isolation from black pepper

$C_{17}H_{19}O_3N$
(285,35 g/mol)

Needed amounts	20 g Black Pepper
	200 mL Ethanol
	1 g KOH

Procedure

20 g Schwarzer Pfeffer werden fein gemahlen, in die Extraktionshülse eines Soxhlet-Apparates gegeben und 2,5 h mit Ethanol (100–200 mL, in Abhängigkeit von der Größe des Extraktionsapparates) extrahiert. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert (Rotationsverdampfer). Zu dem alkoholischen Extrakt gibt man 10 mL ethanolische (nicht absolut!) 10% KOH-Lösung, rührt ca. 15 min und dekantiert vom unlöslichen Rückstand ab.

Product isolation

Die Lösung lässt man 12 h bei Raumtemperatur stehen, wobei gelbliche Kristalle auskristallisieren. Man filtriert das Produkt ab und trocknet im Vakuumexsikkator über $CaCl_2$.

Die Ausbeute beträgt ca. 0.5 g Piperin

Characterisation:

m. p. 125-126 °C.

For students:

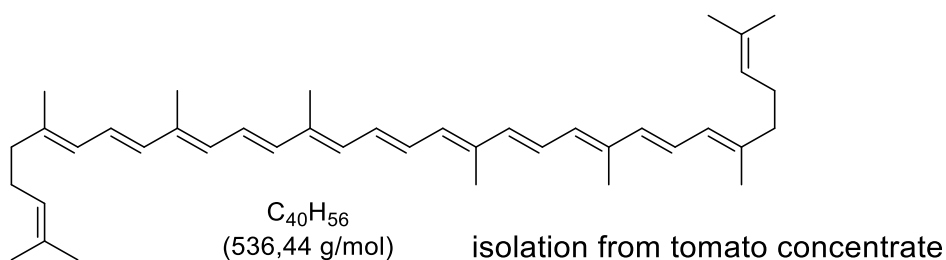
Erforderliche Geräte: Soxhlet Apparatur

Die Ausbeute schwankt je nach Piperingehalt in den Pfefferkörnern. Schlagwerk verwenden!

Lycopene	2 old
-----------------	--------------

Key features	Working with...	✓ Natural product samples
	Purification by...	✓ Chromatography
	Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts

- 10 g Tomato concentrate
- 25 mL Methanol (**POISON!**)
- 50 mL CH_2Cl_2

Procedure

Reflux a mixture of tomato concentrate with methanol and CH_2Cl_2 to reflux for 5 min. (Shake regularly if the magnetic stirrer is too weak) Remove all solids by suction filtration (on a Büchner funnel) and transfer the filtrate to a separatory funnel. Wash with brine (3×150 mL) and dry the organic layer with $MgSO_4$.

Product isolation

The organic phase is concentrated *in vacuo* and lycopene purified by column chromatography. (40 g SiO_2 , toluene/n-heptanes = 1:5). Concentrate the red band to dryness.

Ausbeute: ca. 10 -40 mg

Characterisation:

R_f -value

For students:

This is a new procedure for the isolation of lycopene, please report all encountered problems asap!

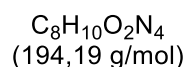
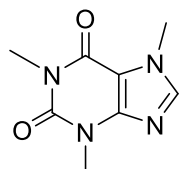
Koffein (Trimethylxanthin)

3 old

Key features

Working with...	✓ Soxhlett extractors
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	

Reaction:



Isolierung aus Teeblättern

Needed amounts

25 g Teeblätter
12 g Magnesiumoxid (MgO)
200 mL Ethanol (Achtung, Menge muss bei großen Extraktoren adaptiert werden!)
35 mL Dichlormethan
10 mL 5%ige NaOH

Procedure

Man gibt ca. 25 g Teeblätter in die Extraktionshülse einer Soxhlet-Apparatur und extrahiert 3-4 h mit Ethanol (100–200 mL, in Abhängigkeit von der Größe des Extraktionsapparates). Man vereinigt den Alkoholextrakt mit einer Aufschlämmung von 12 g Magnesiumoxid in 75 mL Wasser und verdampft das Lösungsmittel auf dem Wasserbad. Der Rückstand wird dann je einmal mit 125 mL und dreimal mit 65 mL Wasser heiß extrahiert.

Die kombinierten Extrakte werden heiß filtriert (keine Glasnutsche!), anschließend mit 12.5 mL verdünnter Schwefelsäure (2 M) versetzt und die Lösung auf ungefähr 1/3 ihres Volumens eingengt (Rotationsverdampfer). Wenn nötig wird filtriert und dann nach Abkühlung die Lösung mit Dichlormethan (5 × 7 mL) extrahiert. Man wäscht den Dichlormethan-Extrakt mit 5% Natronlauge (10 mL) und dann mit Wasser und destilliert das Solvens im Vakuum ab (Rotationsverdampfer).

Product isolation

Das so erhaltene rohe Koffein wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: ca. 0.4-1.0 g Koffein-Monohydrates.

Es wird im Vakuumexsikkator über CaCl_2 getrocknet wird. Und vom wasserfreien Produkt der Schmelzpunkt bestimmt

Characterisation:

m. p. 235 °C

For students:

Soxhlet-Apparatur notwendig

Die Ausbeute schwankt je nach Koffeingehalt in den Teeblättern.

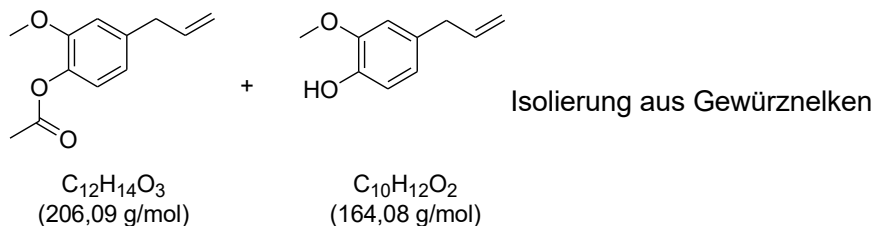
Eugenol und Acetyleneugenol

4 old

Key features

Working with...	✓ Steam distillation
Purification by...	✓ Extraction
Other techniques:	✓ Refractive index

Reaction:



Needed amounts 35 g Gewürznelken
 450 mL Dichlormethan

125 mL 5%ige NaOH
 2 M HCl

Procedure

35 g Gewürznelken werden im Mörser zerkleinert, mit 250 mL Wasser in einen 500 mL-Dreihalskolben überführt und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. (Apparative Details bitte mit dem Assistenten besprechen.) Es wird destilliert bis das übergehende Destillat klar ist. Das Destillat wird dreimal mit je 100 mL CH_2Cl_2 extrahiert und dünnschichtchromatographisch untersucht (DC-Platten: Kieselgel; Laufmittel: CH_2Cl_2 /Heptan 3:4; Detektion mit UV-Licht). Die vereinigten organischen Extrakte werden fünfmal mit je 25 mL einer wässrigen NaOH-Lösung (5%) extrahiert. Die verbleibende organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert (Roationsverdampfer). Man erhält Acetyleneugenol als Flüssigkeit. Die alkalischen Extrakte werden durch Zusatz von wässriger 2 M Salzsäure angesäuert (Indikatorpapier). Dabei zuerst relativ zügig 2 M HCl zugeben, bis sich der farblose Niederschlag nicht mehr auflöst. Danach langsam weiter HCl zutropfen bis die Lösung sauer reagiert. Die saure, wässrige Lösung wird so oft mit 50 mL Dichlormethanportionen extrahiert bis sie klar ist und die vereinigten organischen Phase wie oben getrocknet.

Product isolation

Das Lösungsmittel wird abdestilliert (Roationsverdampfer).

Ausbeute: 1.0 g Acetyleneugenol (rund 80% Eugenol + 20 % Acetyleneugenol) + 2-3 g Eugenol

Characterisation:

Acetyleneugenol: $n_D^{20} = 1.5207$, Eugenol: $n_D^{20} = 1.5408$, ($F_P = 29-31\text{ }^\circ\text{C}$); R_f -Werte

For students:

Wasserdampfdestillationsapparatur ausborgen, Mörser verwenden

Anmerkung: Die Ausbeute schwankt je nach Eugenol- und Acetyleneugenolgehalt in den Nelken.

Die Destillation dauert meist rund einen Arbeitstag

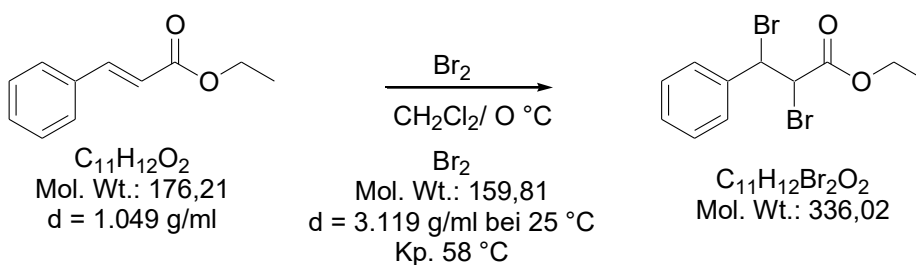
Ethyl-2,3-dibrom-3-phenylpropanoat

5 old

Key features

Working with...	✓ Bromine
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts Zimtsäureethylester (Ethyl cinnamate, 100 mmol)
 Brom (1 Äquivalent) (**GIFT!**)

25 mL Dichlormethan

Procedure

In einem 100 mL Dreihalskolben, versehen mit Magnetrührkern, Rückflusskühler und Tropftrichter mit Druckausgleich und Trockenrohr, wird Zimtsäureethylester in Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt (Eis). Brom wird unter Rühren so zugetropft, dass keine größere Konzentration davon in der Reaktionsmischung auftritt und die Temperatur sich kaum merklich (subjektiv) erhöht [Sollte die Reaktion nicht anspringen, was am Nichtverschwinden der Bromfarbe erkennbar ist, kurz auf 40-50 °C erwärmen und dann wieder auf 0 °C abkühlen]. Nach der letzten Zugabe wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt¹ und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt.

Product isolation

Dabei scheidet sich der Ester als kristalline Masse ab, von der eine Probe für die Bestimmung des Schmelzpunktes entnommen wird, bevor aus Heptan umkristallisiert wird. Die farblosen Kristalle werden gründlich trockengesaugt und im Vakuumexsikkator (zusammen mit der Probe vom Rohprodukt) getrocknet.

Ausb. 70%

Characterisation:

m.p. 65-71 °C (vor dem Umkristallisieren), 74-75 °C (nach d. U.)

For students:

¹Falls die Bromfärbung nicht verschwindet, wird über Nacht gerührt

Arbeiten mit Brom.

Falls die Bromfärbung nicht verschwindet vor dem Einengen die Reaktionslösung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und Brine waschen und über MgSO_4 trocknen.

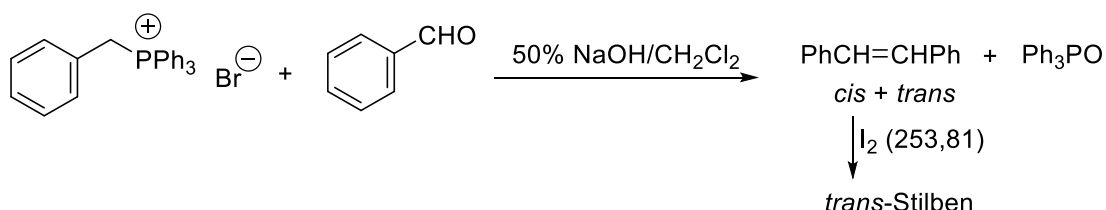
trans-1,2-Diphenylethen (*trans*-Stilben)

6 old

Key features

Working with...	✓ UV lamps
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	✓ Iodine

Reaction:



Needed amounts Benzyltriphenylphosphoniumbromid (40 mmol)
 Benzaldehyd (40 mmol)

NaOH (1.25 mol)
Iod (1 mmol)
150 mL CH₂Cl₂
60 mL EtOH

Procedure

Die Natriumhydroxid-Plättchen werden in einem Erlenmeyerkolben (250 mL) in kaltem Wasser (50 mL) gelöst (exotherm!). In einem zweiten Erlenmeyerkolben (250 mL) werden das Phosphoniumbromid und der Benzaldehyd in CH₂Cl₂ (50 mL) vorgelegt, und unter Rühren wird die auf 30 °C abgekühlte Natronlauge hinzugefügt. Die Mischung wird 20 min kräftig gerührt (Kolben mit Uhrglas als Spritzschutz versehen!). Die Reaktionsmischung wird mit 50 g Eis versetzt und in einen Scheidetrichter transferiert (nachspülen mit 150 mL eiskaltem Wasser und 2x 20 mL CH₂Cl₂). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige wird mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2x 20 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und am Rotationsverdampfer eingengt. Der teilweise kristalline Rückstand (*cis:trans* ca. 2:1) wird mit heißem Heptan (2x 40 mL; Triphenylphosphanoxid: schwer löslich; *cis*-Stilben: Öl, gut löslich; *trans*-Stilben: löslich) digeriert. Die heißen Lösungen werden filtriert (das Phosphinoxid soll im Kolben bleiben) und vereinigt (in 250 mL Rundkolben). Nach der Entnahme einer DC-Probe (= Probe vor der Isomerisierung) wird das Iod zugegeben und **20 Min.** unter Bestrahlung mit einer 500 W-Halogenlampe (15 – 20 cm Abstand von Kolben) unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und mit 50 mL CH₂Cl₂ versetzt, um das ausgefallene *trans*-Stilben in Lösung zu bringen. Das Iod wird durch Ausschütteln mit einer wässrigen Thiosulfatlösung (5%) entfernt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und nach Entnahme einer DC Probe (= nach der Isomerisierung, DC-Platte mit beiden Proben mit *trans*-Stilben als Vergleich in Heptan "laufen lassen") eingengt.

Product isolation

Der Rückstand wird aus Ethanol (etwa 60 mL) kristallisiert. Die farblosen Plättchen werden abgesaugt, mit eiskaltem Ethanol gewaschen und im Vakuumexsikkator über CaCl₂ getrocknet.

Literaturausbeute: 30-63%

Characterisation:

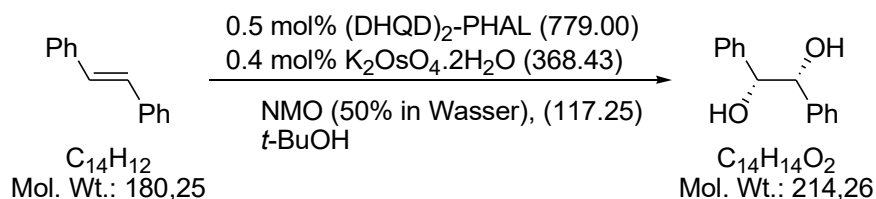
m.p. 120-124 °C

For students:

1. Stufe eines 2-stufigen Präparats (gemeinsam mit 7 alt).
Iod bei Assistenten erhältlich (Assistentenschrank)

(R,R)-(+)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol**7 old****Key features**

Working with...	✓ Potassium osmate
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	✓ Optical rotation

Reaction:**Needed amounts**

trans-Stilben (10 mmol)
(DHQD)₂-PHAL (0.05 mmol)
Kaliumosmat-Dihydrat (0.04 mmol) (**GIFT!**)
NMO (50% wässrige Lösung, 3.0 mL) + *tert*-Butanol (5 mL)
4,5-Dihydroxy-1,3-benzoldisulfonsäure-Na₂-Monohydrat (Tiron) (36 mg, 0.11 mmol)

50 mL EtOAc
10 mL HCl (2 M)

Procedure

trans-Stilben, (DHQD)₂-PHAL, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO), *t*-Butanol und Kaliumosmat-Dihydrat werden in der angegebenen Reihenfolge in einen Rundkolben (25 ml, NS 14) gegeben. Er wird in ein Wasserbad gestellt und die Reaktionsmischung wird mit einem kleinen Rührkern (1.5 cm lang) zuerst 1 h bei 27-30 °C (nicht über 30°C!!!) kräftig gerührt, dann weitere 18 h bei Raumtemperatur (Kolben im Bad lassen). Am nächsten Tag ist die ursprünglich heterogene Reaktionsmischung homogen (Zugabe von Impfkristall des Produkts führt zur Kristallisation) oder bereits wieder heterogen geworden (Kristallisation des Produkts setzte von selbst ein).

Man gibt Ethylacetat (12 mL), Wasser (7 mL) und 4Tiron (36 mg) zu und rührt eine Stunde. Der Kolbeninhalt wird in einen kleinen Scheidetrichter transferiert (nachwaschen mit 2 × 15 mL Ethylacetat, 15 mL Wasser). Die organische Phase wird abgetrennt (wenn die Phasentrennung nur langsam erfolgt, setzt man 5-10 mL Brine zu), mit Salzsäure (2 M, 10 mL) und Wasser (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und am Rotationsverdampfer eingengt.

Product isolation

Der Rückstand wird aus einem Minimum an heißem Ethanol kristallisiert (langsam abkühlen lassen, zuletzt 30 min bei 0 °C halten).

Literatur: 40-60%

Characterisation:

m.p. 142-144 °C (Kristalle enthalten meist 5 Mol% Ethanol).

[α]_D²⁰ +92-94 (*c* = 2.5, EtOH)

Racemat: Fp. 119 °C; *meso*-Verbindung: 137 °C.

For students:

2. Stufe eines 2-stufigen Präparats (gemeinsam mit 6 alt).

Temperatur über 30°C ruiniert den ee!!!

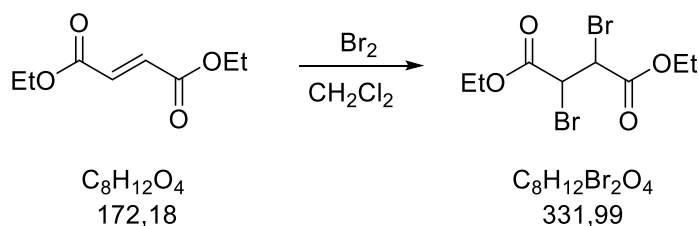
2,3-Dibromsuccinsäure Diethylester

8 old

Key features

Working with...	✓ Bromine
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts Fumarsäurediethylester (61 mmol)
 Brom (0.90 Äquiv.) (**GIFT!**)

Dichlormethan (20 mL)
 Et₂O (100 mL)

Procedure

In einem trockenen Dreihalsrundkolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Trockenrohr wird Fumarsäurediethylester in Dichlormethan (20 mL) vorgelegt und anschließend wird über 1-2 h langsam bei Raumtemperatur Brom zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei 50°C gerührt, bis sie nur noch schwach gelblich gefärbt ist.

Dann wird die Reaktionslösung mit Na₂S₂O₃-Lösung (5 %, 25 mL) versetzt und mit gerade so viel Et₂O versetzt, dass der ausgefallene Niederschlag wieder fast vollständig in Lösung geht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄ oder MgSO₄) und filtriert.

Product isolation

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus EtOH/H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 70%

Characterisation:

m.p. 53-55°C

For students:

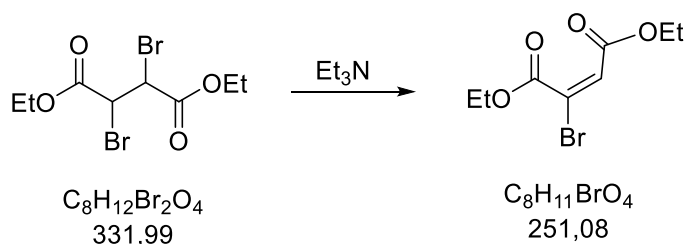
Zweistufiges Beispiel, 2. Stufe: Bsp. 9 alt, **Arbeiten mit Brom! Gummihandschuhe! Abzug!**

Immer wenn möglich über Nacht ansetzen!

Dies ist das erste Mal, dass versucht wird Et₂O statt MTBE zu verwenden, berichten Sie über alle auftretenden Probleme sofort!

9 old

Working with...	✓ TLC for reaction monitoring
Purification by...	✓ Chromatographie
Other techniques:	✓ NMR spectroscopy



2,3-Dibromsuccinsäure Diethylester (8 old, 30 mmol)
4.2 mL Triethylamin (1.01 Äquiv.)

Et₂O (35 mL)

In einem trockenen Rundkolben wird das Dibromid aus „8 old“ in Et₂O (35 mL) gelöst und anschließend wird langsam Et₃N zugetropft und die Reaktionslösung danach bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird mittels DC verfolgt (geeignete Laufmittelmischung Heptan/EtOAc selbstständig ermitteln, z.B. 1:1, 3:1 oder 6:1 testen).

Sobald das Ausgangsmaterial vollständig konsumiert ist, wird ein eventuell gebildeter Niederschlag abfiltriert und mit Et_2O nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Wasser ($2 \times 5 \text{ mL}$) gewaschen, getrocknet (MgSO_4 oder Na_2SO_4) und eingeeengt.

Rund 500 mg des Rückstandes werden säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Laufmittelmischung wie bereits bei DCs ermittelt).¹

Literaturausbeute: 55 % (4.14 g)

¹H NMR des Produktes, R_f Wert

Zweistufiges Beispiel, 1. Stufe: Bsp. 8 alt

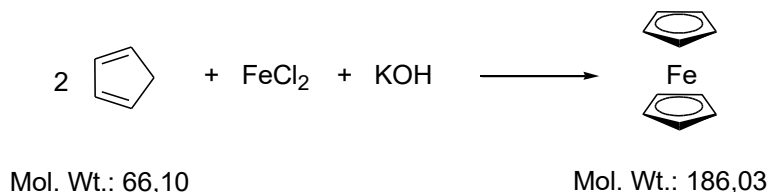
Diskutieren Sie das Laufmittel und die Säulengröße mit einem Assistenten VOR Beginn der Arbeit

¹ aus der isolierten reinen Produktmenge ausgehend von 500 mg wird auf die gesamte Ausbeute hochgerechnet.

Ferrocen	10 old
-----------------	-------------------

Key features	Working with...	✓ Inert conditions
	Purification by...	✓ distillation
	Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts Dicyclopentadien (26.8 mmol) **(GIFT!)**
 $\text{FeCl}_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$ (0,49 Äquiv) **(check color before use!)**

Dimethoxyethan abs. (24 mL)
 Dimethylsulfoxid abs. (2 × 10 mL)
 KOH (10 g, 178 mmol)
 6 M HCl (40 mL)

Procedure

Ein Dreihalskolben mit Magnetrührkern, 25 mL Tropftrichter mit Druckausgleich und Absaugbügel, und 2 Stopfen wird mit 10 g pulverisierter KOH¹ und 24 mL Dimethoxyethan abs. befüllt und anschließend 2-mal mit Ar gespült. Zu dieser Suspension werden 2.2 mL Cyclopentadien² zugegeben. Anschließend wird der Dreihalskolben noch einmal mit Argon gespült und die Suspension 45 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Rotfärbung der Lösung die Bildung des Cyclopentadienylanions anzeigt. Danach wird der Tropftrichter mit einer **frisch bereiteten** Lösung aus $\text{FeCl}_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$ (oxidiert sehr schnell!) in 20 mL Dimethylsulfoxid befüllt (s. Anm. 3) und die Apparatur noch einmal mit Argon gespült. Dann wird die FeCl_2 / DMSO Lösung innerhalb von 30 min. zu der roten Suspension getropft und weitere 30 Minuten bei rt. gerührt. Die orange bis braunschwarze Reaktionslösung wird auf eine Mischung von 40 mL 6N HCl und ca. 40 g Eis gegossen und weitere 15 min gerührt.

Product isolation

Das orangefarbene Rohprodukt wird über eine Glassinternutsche abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

Ausbeute: 75%

Characterisation:

m.p. 170-172 °C (Achtung: sublimiert)

For students:

¹ Zum Verreiben der KOH unbedingt Schutzhandschuhe anziehen! KOH ist sehr hygroskopisch und muss nach dem Verreiben sofort in den Reaktionskolben gefüllt werden

²Cyclopentadien dimerisiert bei Raumtemperatur relativ rasch und muss aus Dicyclopentadien am Tag zuvor durch Destillation (Ölbad 180 °C, 12 cm Vigreux-Kolonne, Fe-Späne (von Assistenten erhältlich) verwenden, Vorlage Eiskühlen) freigesetzt werden; **im TK aufbewahren**

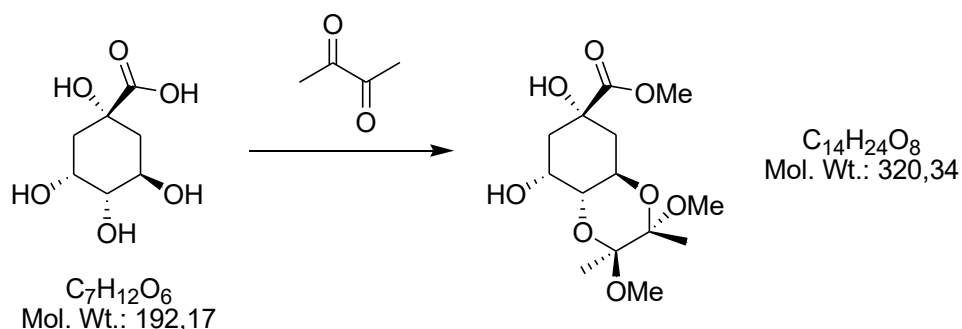
Methyl (2S,3S,4aR,6S,8R,8aR)-6,8-dihydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyloctahydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-carboxylate

**11
old**

Key features

Working with...	✓ TLC for reaction control
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts

- (-)-Quinic acid (10.4 mmol)
- 2,3-Butanedione (1.1 Äquiv) (KS!) **(GIFT!)**
- Trimethylorthoformate (4.5 Äquiv)
- Camphorsulfonic acid (0.1 Äquiv)

Et₃N (0.2 mL)
 MeOH (20 mL)

Procedure

To a stirred solution of (-)-quinic acid and 2,3-butanedione in MeOH (20 mL) were added trimethylorthoformate and camphorsulfonic acid. The resulting mixture was heated at reflux for 16 h then allowed to cool to room temperature before addition of Et₃N (0.2 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure to give the crude product.

Product isolation

The residue was dissolved in a minimum amount of CH₂Cl₂ and purified over silica gel plug (silica, 15 x 3cm ø, solvent: try heptane: EtOAc 1:1 and 1:2 and pure EtOAc and choose the best) to yield the desired product as an off-white solid.

Yield: 80%

Characterisation:

m.p. 136-138 °C, R_f-Wert

For students:

1. Teil von 2-stufigem Präp., 2. Teil: 12 alt

Diskutieren Sie das Laufmittel und die Säulengröße mit einem Assistenten VOR Beginn der Arbeit

For assistants:

Pure EtOAc is best for chromatography, maybe KMnO₄ as stain?

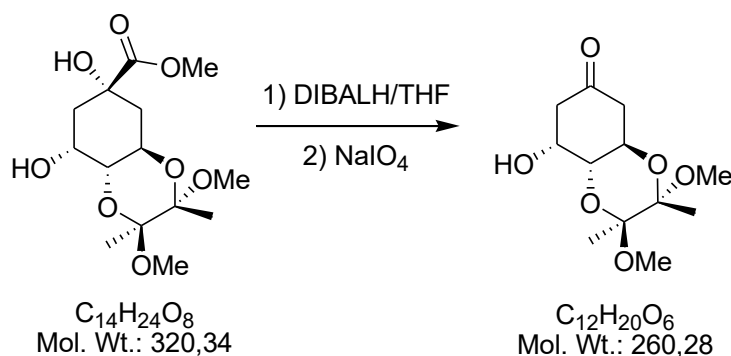
(2*R*, 3*S*, 4*aR*, 8*S*, 8*aS*)-8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-1,4-benzodioxin-6(5*H*)-one

**12
old**

Key features

Working with...	✓ Low temperatures, inert conditions
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	✓

Reaction:



**Needed
amounts**

Bisketal (4.6 mmol)
 DiBAL-H (4.3 Äquiv) (**KS!**)
 Sodium periodate (2 Äquiv)

30 mL THF abs.
 10 mL THF
 100 mL EtOAc
 n-heptane

Procedure

To a stirred solution of bisketal in THF (30 mL) at -78°C was added dropwise DIBAL-H. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 h then at rt. for 1.5 h. Water (2.5 mL) and saturated NH_4Cl solution (1.5 mL) were added, and the reaction mixture was stirred for 12 h (over night) at rt. The solids were removed from the resulting gel by filtration. The filter cake was washed with hot water (4×8 mL). To the combined filtrates (aqueous and organic) was added sodium periodate (1.7 g, 7.9 mmol) and the resulting solution was vigorously stirred at rt. for 1.5 h. To the aqueous solution were added H_2O (10 mL) and EtOAc (10 mL). The two phases were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (5×10 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure to give the crude product.

Product isolation

Recrystallization from EtOAc/n-heptane afforded a white solid.

Yield: 50%

Characterisation:

m.p. $163-165^\circ\text{C}$?

For students:

2nd step out of a 2-step sequence, part 1: 11 alt

Sodium periodate is stored in the assistants' cupboard and handed out when needed

This is the first time that n-heptane is used instead of n-hexane. Please report problems asap!

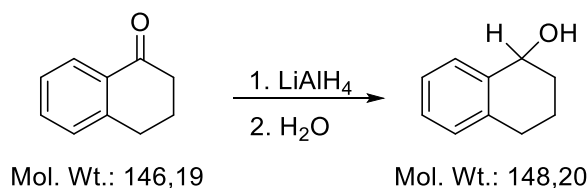
1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthol

13
old

Key features

Working with...	✓ Inert conditions
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts Tetralon (33 mmol)
 LiAlH₄ (0.4 Äquivl)

85 mL Diethylether abs.
45 mL Diethylether

Procedure

Zu einer gerührten Suspension von LiAlH₄ in 60 mL Diethylether abs. unter Argon werden 4.87 g (0.033 mol) Tetralon, gelöst in 25 mL Ether abs., so zugetropft, dass die Reaktionsmischung nicht zu heftig siedet. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 1–1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden langsam 5 mL Ethylacetat zugesetzt, 15 min unter Rückfluß gekocht und anschließend die Heizung entfernt. Nun gibt man vorsichtig tropfenweise Wasser zu, bis sich die Hydroxide an die Kolbenwand angelegt haben und die Etherphase klar ist. Die organische Phase wird vom Niederschlag abdekantiert, der Rückstand über ein Faltenfilter filtriert und mit Ether (3 × 15 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. neutral gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Product isolation

Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 500 mg des Rohproduktes säulenchromatographisch gereinigt. (DC: Heptan/EtOAc 1:1, 2:1 und 4:1 testen)¹

Ausbeute: 70 %

Characterisation:

R_f-Wert, n_D²⁰ = 1.5640.

For students:

Diskutieren Sie das Laufmittel und die Säulengröße mit einem Assistenten VOR Beginn der Arbeit

¹ aus der isolierten reinen Produktmenge ausgehend von 500 mg wird auf die gesamte Ausbeute hochgerechnet.

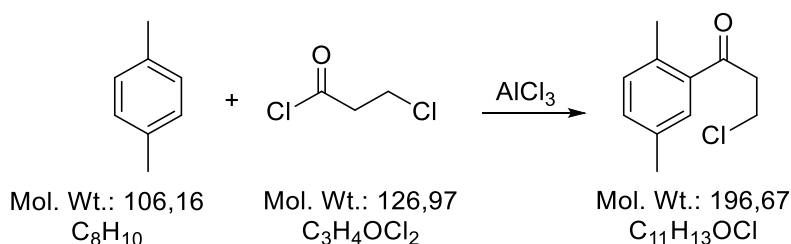
1-(2,5-Dimethylphenyl)-3-chlorpropan-1-on

14
old

Key features

Working with...	✓ Inert conditions
Purification by...	✓ crystallisation
Other techniques:	none

Reaction:



Needed amounts 1.1 Äquiv AlCl₃
50 mmol 3-Chlorpropansäurechlorid (**GIFT!**)
1 Äquiv p-Xylol

70 mL Dichlormethan (abs.)

Procedure

Zu einer gerührten Suspension von AlCl₃ in 50 mL Dichlormethan abs. werden bei Raumtemperatur 50 mmol 3-Chlorpropansäurechlorid, gelöst in 10 mL Dichlormethan abs., so zugetropft, dass die Lösung nicht zu sieden beginnt. Nach erfolgter Reaktion ist nur mehr eine geringe Katalysatormenge sichtbar. Anschließend werden 50 mmol p-Xylol in 10 mL Methylenchlorid abs. zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei RT wird durch vorsichtiges Gießen auf 150 mL Eiswasser/HCl (1:1) hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan (nicht absolut) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden in Folge mit 10 %iger HCl-, ges. NaCl-, 5 %iger NaHCO₃- und wieder mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (Badtemperatur unter 40 °C) abgezogen.

Product isolation

Das Rohprodukt kristallisiert unter Eiskühlung.¹

Ausbeute: 81%

Characterisation:

m.p. 32–33 °C, muss nicht bestimmt werden

¹ manchmal TK-Schrank notwendig

For students:

1. Stufe eines 3-stufigen Beispiels, 2. Stufe: 15 alt, 3. Stufe 21 alt

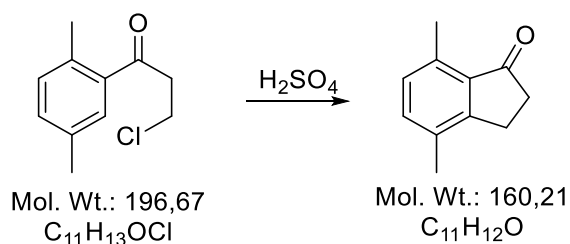
4,7-Dimethyl-indan-1-on

15
old

Key features

Working with...	✓ NMR spectroscopy
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts 41 mmol 1-(2,5-Dimethylphenyl)-3-chloropropan-1-on
40 mL H_2SO_4 conc.

Procedure

Ein Ölbad (Abzug) wird auf **exakt** 90 °C vorgewärmt. Zu dem in einem Rundkolben mit Rührkern befindlichen Produkt werden 40 mL H_2SO_4 konz. zugegeben und das Gemisch 1.5 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur (Eisbad) wird die Reaktionsmischung unter Rühren in einem feinen Strahl auf 300 mL Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Ether aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen.

Product isolation

Die Lösung wird mit $MgSO_4$ getrocknet, der Ether am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Literaturausbeute: 72%

Characterisation:

1H -NMR Spektrum des Produkts, m.p. 77–78 °C

For students:

1. Stufe eines 3-stufigen Beispiels, 2. Stufe: 15 alt, 3. Stufe 21 alt
2. Discuss the crystallization with the assistants before starting!

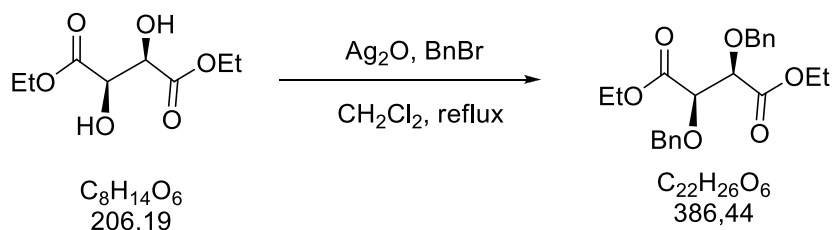
Dibenzyl-D-diethyl (2*R*,3*R*)-tartrate

**16
old**

Key features

Working with...	✓ TLC for reaction monitoring
Purification by...	✓ Chromatography
Other techniques:	✓ NMR spectroscopy

Reaction:



Needed amounts L-Diethyl Tartrat (6.25 mmol)
Benzylbromid (3 Äquiv)
Ag₂O (2 Äquiv.)

Dichlormethan (25 mL)
Eine Spatelspitze KI

Procedure

Diethyl-L-Tartrat wird in CH₂Cl₂ (25 mL) gelöst und anschließend werden BnBr, Ag₂O und KI zugegeben und die Reaktionsmischung refluxiert. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt (als Laufmittelmischung Heptan/EtOAc 1:1, 4:1 und 9:1 testen) und nach beendeter Reaktion (Achtung kann auch mehr als 24 h dauern!) über Celite filtriert (mit CH₂Cl₂ nachwaschen!). Die vereinigten Filtrate werden mit Wasser (1 × 10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄ oder MgSO₄) und eingeeengt.

Product isolation

500 mg des Rückstandes werden säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, als Laufmittel die bereits ermittelte beste Mischung aus Heptan und EtOAc)¹

Ausbeute: 48-58 %

Characterisation:

R_f-Wert, ¹H NMR

For students:

Diskutieren Sie das Laufmittel und die Säulengröße mit einem Assistenten VOR Beginn der Arbeit, eventuell Säule am Vorabend packen

Brechen Sie die Reaktion nicht ab, ohne die Verlaufs-DCs mit einem Diensthabenden besprochen zu haben!

¹ aus der isolierten reinen Produktmenge ausgehend von 500 mg wird auf die gesamte Ausbeute hochgerechnet.

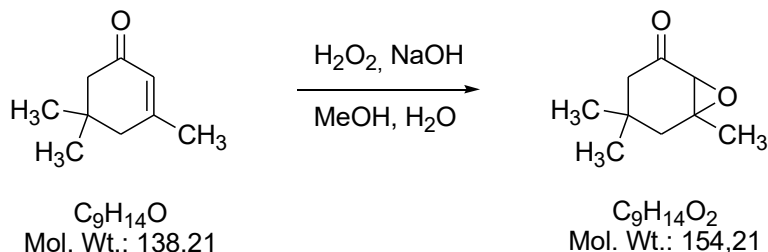
Isophoronoxid

17
old

Key features

Working with...	✓ Hydrogen peroxide
Purification by...	✓ Vacuum distillation
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts

Isophoron (0.133 mol)
 H_2O_2 (0.4 mol, 30%)
 NaOH (11 mL, 6 M)
 250 mL Et_2O
 150 mL Methanol (**POISON !**)

Procedure

In a three-necked flask, equipped with a dropping funnel, a magnetic stirrer, and a thermometer, is placed a solution of isophorone and a solution of 30% aqueous hydrogen peroxide in 150 mL of methanol. After the contents of the flask have been cooled to 15 °C by means of an ice bath, 11 mL (0.06 mol) of 6 M aqueous sodium hydroxide is added, dropwise and with stirring, over a period of 1 h. During the addition the temperature of the reaction mixture is maintained at 15–20 °C with a bath of cold water. After the addition is complete, the resulting mixture is stirred for 3 h as the temperature of the reaction mixture is maintained at 20–25 °C. The reaction mixture is then poured into 150 mL of water, and the resulting mixture is extracted with two 120-mL portions of ether. The combined extracts are washed with water and dried over anhydrous magnesium sulphate.

Product isolation

After the bulk of the ether has been removed by rotary evaporation (water bath 25°C), the residual liquid is distilled through a Vigreux column under reduced pressure.

Yield: 47-55%

Characterisation:

b.p. 70–73 °C (5 Torr), $n_D^{25} = 1.4500\text{--}1.4510$.

For students:

Hautkontakt von H_2O_2 vermeiden!

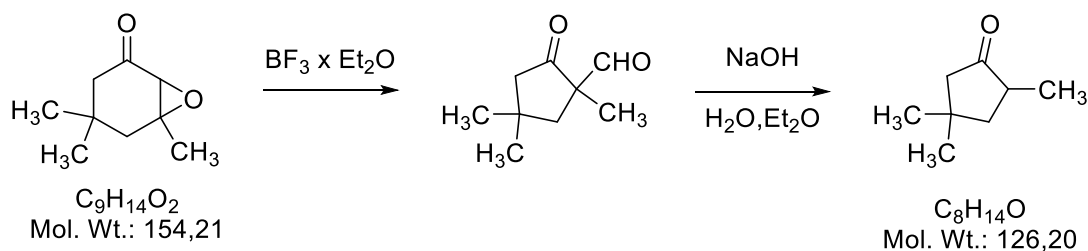
2,4,4-Trimethylcyclopentanon

**18
old**

Key features

Working with...	
Purification by...	✓ Vacuum distillation
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts Isophoron oxide (0.08 mol)
 BF₃×Et₂O (0.63 Äquiv) (KS!) **(GIFT!)**

130 mL Toluene, dry
 0.3 mol NaOH
 75 mL Diethyl ether

Procedure

In a 500 mL flask, is placed a solution of isophorone oxide in 130 mL of dry toluene. To the solution is added boron trifluoride etherate. The resulting solution is mixed by swirling, allowed to stand for 30 minutes, then diluted with 35 mL of ether and washed with 35 mL of water. The organic layer is shaken for 1–2 min with a solution of sodium hydroxide in 65 mL of water and then washed with a second 35 mL portion of water. The combined aqueous solutions are cooled briefly in running water and then extracted with two 15 mL portions of ether. The ethereal extracts are added to the toluene-ether solution, and the combined solution, after drying over anhydrous magnesium sulfate, is concentrated *in vacuo*.

Product isolation

The residual liquid is fractionally distilled under reduced pressure.

Yield: 30%

Characterisation:

b.p. 61–62 °C (21 mm), $n_D^{28} = 1.4278\text{--}1.4288$.

For students:

This is the first trial to replace benzene with toluene, please report any problems you see asap!

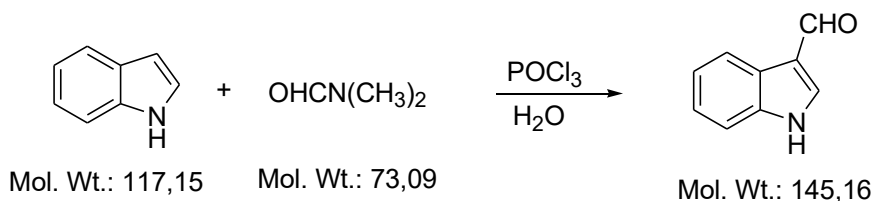
Indol-3-aldehyd

**19
old**

Key features

Working with...	✓ Inert conditions
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	

Reaction:



Needed amounts POCl₃ (47 mmol) **(GIFT!)**
 Indol (43 mmol) **(GIFT!)**

15 mL DMF abs.
 NaOH (0.47 mol)

Procedure

In a round-bottomed, three-necked flask fitted with a magnetical stirrer, an Ar-Balloon and a dropping funnel is placed 13.7 g (14.4 mL, 0.187 mol) of dimethylformamide. The flask and its contents are cooled in an ice-salt bath for about 0.5 hour, and phosphorus oxychloride is subsequently added with stirring over a period of 0.5 hour. The pinkish color of the formylation complex may be observed during this step. The dropping funnel is replaced with another dropping funnel, and a solution of indole in 5 mL of dimethylformamide is added to the yellow solution over a period of 1 h during which time the temperature should not rise above 10 °C. Once the solution is well mixed, the dropping funnel is replaced with a thermometer, and the temperature of the viscous solution is brought to 45 °C. The syrup is stirred efficiently at this temperature for 1 h, or for 15 min longer than is necessary for the clear yellow solution to become an opaque, canary-yellow paste. At the end of the reaction period, 15 g of crushed ice is added to the paste with careful stirring, producing a clear, cherry-red aqueous solution.

This solution is transferred with 5 mL of water to a 250 mL three-necked flask containing 10 g of crushed ice and fitted with magnetical stirrer and a separatory funnel containing a solution of 0.47 mol of sodium hydroxide in 100 mL of water. The aqueous base is added dropwise with stirring until about one-third of it has been added. The remaining two-thirds is added rapidly with efficient stirring, and the resulting suspension is heated rapidly to the boiling point and allowed to cool to room temperature, after which it is placed in a refrigerator overnight.

Product isolation

The precipitate is collected on a filter and resuspended in 100 mL of water. Most of the inorganic material dissolves, and the product is then collected on a filter, washed with three 30 mL portions of water and air-dried.

Yield: 95%

Characterisation:

m.p. 196–197 °C

For students:

Evt. heiß filtrieren beim Umkristallisieren um von ungelösten Begleitstoffen zu trennen.

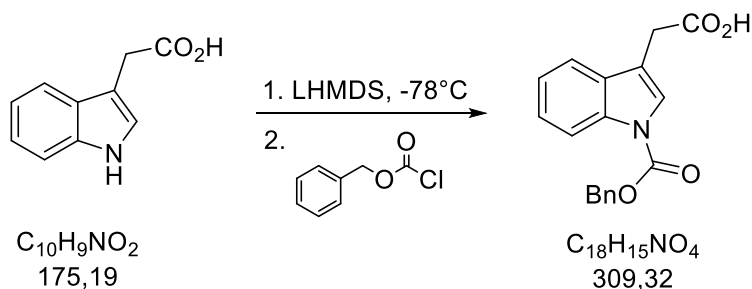
Cbz-Indolessigsäure

**20
old**

Key features

Working with...	✓ Low temperatures, under inert conditions
Purification by...	✓ Crystallisation
Other techniques:	✓ TLC for reaction monitoring

Reaction:



Needed amounts

Indolessigsäure (5.7 mmol)
 LHMDS (Lösung in THF, 2.2 Äquiv.)
 Benzylchlorformat (1.2 Äquiv.) (KS!) **(GIFT!, tränenreizend!)**

THF abs. (10 mL)
 Et₂O (45 mL)
 0.1 M HCl

Procedure

Indolessigsäure wird unter Argonatmosphäre in einem Rundkolben mit Septum und Argonballon in THF (10 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wird LHMDS zugetropft und die Lösung 1h gerührt. Anschließend wird Benzylchlorformat zugetropft und der Reaktionsfortschritt mittels DC überprüft (Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH 1:1, 9:1 und 99:1 testen). Sobald das Startmaterial nicht mehr weniger wird, entfernt man das Kühlbad, lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Product isolation

Der Rückstand wird in Wasser (10-20 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 x 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 0.1 M HCl auf pH 3 angesäuert, wobei das Produkt als kristalliner Feststoff ausfällt oder ausölt.¹ Es wird abgesaugt und mit Heptan gewaschen.

Ausbeute: 60%

Characterisation:

m.p. 152°C , R_f Werte

For students:

Brechen Sie die Reaktion nicht ab, ohne die Verlaufs-DCs mit einem Diensthabenden besprochen zu haben!

Benzylchlorformat ist tränenreizend! Abzug!!

¹wenn dies passiert, kann das Öl in DCM aufgenommen und nochmals am Rotationsverdampfer eingengt werden

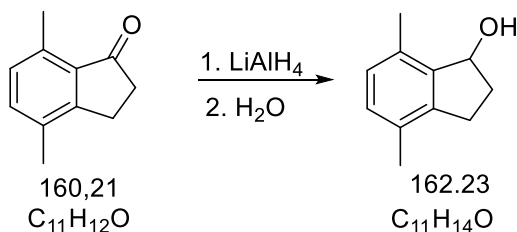
4,7-Dimethyl-indan-1-ol

21
old

Key features

Working with...	✓ Inert conditions
Purification by...	✓ Column chromatography
Other techniques:	✓ NMR spectroscopy

Reaction:



Needed amounts 4,7-Dimethyl-indan-1-on (20 mmol)
 $LiAlH_4$ (0.4 Äquiv)

Diethylether abs. (50 mL)
Diethylether (45 mL)
EtOAc (5 mL)

Procedure

Zu einer gerührten Suspension von $LiAlH_4$ in 40 mL Diethylether abs. unter Argon werden 4.87 g (0.033 mol) 4,7-Dimethyl-indan-1-on, gelöst in 10 mL Ether abs., so zugetropft, dass die Reaktionsmischung nicht zu heftig siedet. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 1–1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden langsam 5 mL Ethylacetat zugesetzt, 15 min unter Rückfluß gekocht und anschließend die Heizung entfernt. Nun gibt man vorsichtig tropfenweise Wasser zu, bis sich die Hydroxide an die Kolbenwand angelegt haben und die Etherphase klar ist. Die organische Phase wird vom Niederschlag abdekantiert, der Rückstand über ein Faltenfilter filtriert und mit Ether (3×15 mL) nachgewaschen (im Zweifelsfall mehr Portionen nehmen!). Die vereinigten Etherphasen werden mit Brine neutral gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet.

Product isolation

Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 500 mg des Rohproduktes säulenchromatographisch gereinigt. (DC: Heptan/EtOAc 1:1, 2:1 und 4:1 testen)¹

Ausbeute: 50%

Characterisation:

1H NMR

Diskutieren Sie das Laufmittel und die Säulengröße mit einem Assistenten VOR Beginn der Arbeit

¹ aus der isolierten reinen Produktmenge ausgehend von 500 mg wird auf die gesamte Ausbeute hochgerechnet.

3. Stufe eines 3-stufigen Beispiels, 1. Stufe: 14 alt, 2. Stufe 15 alt