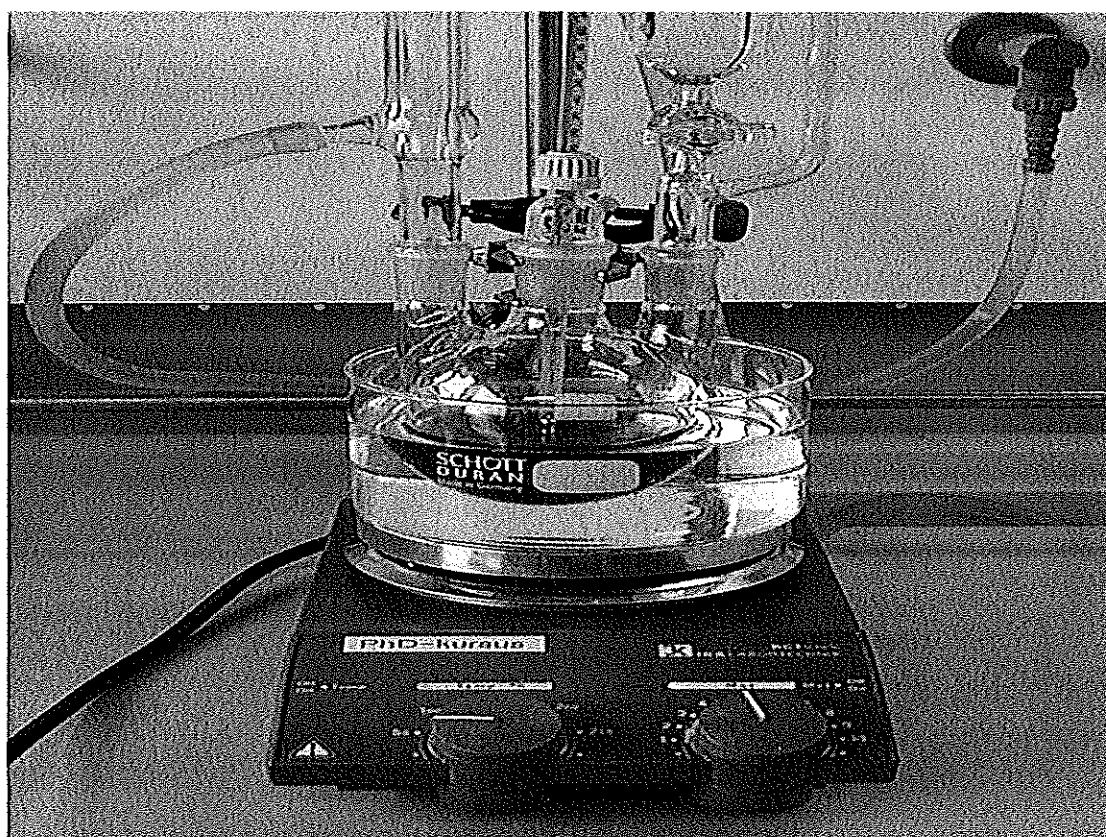


TECHNIQUES OF SYNTHESIS



Mikael Begtrup
Department for Medicinal Chemistry
University of Copenhagen
2009 ©

INDHOLD

Forberedelse	4
Enhedsoperationer.....	4
Temperaturkontrol	5
Opvarmning	5
Afkøling	5
Tørring.....	5
Faste stoffer (I taravejet glas med låg).....	5
Væsker og opløsninger	5
Gasser	6
Drying of solvents.....	6
P-ether Junglen.....	6
Vacuuminddampning.....	7
Tyndtlagschromatografi.....	8
Elueringsmidler efter stigende polaritet.....	8
God blanding at starte med.....	8
Gode blandinger efter stigende polaritet.....	8
Fremkaldelse	9
Søjlechromatografi.....	9
Flash chromatografi using wet packing and pressure.....	9
Forberedelse	10
Opløsning, Påsætning og Chromatografering	10
Søjlergenerering.....	11
Søjlepakning.....	11
Flash chromatography using dry packing and vacuum elution.....	11
Opstillinger.....	12
Reaktioner i inert atmosfære	12
Aftapning af lavtkogende væsker.....	13
Aftapning ved atmosfæretryk	14
Direkte tilledning	14
Tørring før reaktion	14
Afmåling før reaktion	14
Aftapning under vacuum	15
Direkte tilledning.....	15
Tørring før reaktion	15
Afmåling før reaktion	16
Afmåling af lille mængde gas	17
Siffrering.....	18
Mikrosyntese.....	18
Hvornår:	18
Fordele:.....	18
Bagdele:.....	18
Bemærk:	18
Særlige forhold ved enhedsoperationer i mikroskala.....	18
Screw-Cap Vessels for Medium Pressure Reactions and Processes Run under an Inert Atmosphere.....	20
Ampulleteknik.....	20
Stofarakterisering.....	21
Acid and Base properties	21
Acidity and Basicity in Non-activating solvents	21
Factors which influence deprotonation	22
Factors which influence Reactivity and Regioselectivity by deprotonation followed by electrophilic addition	23
Strategy by deprotonation.....	23
Chemoselectivity and Regioselectivity of Organometallics M-R.....	23
Udrystningsskema for Organiske stoffer	25
Description of products and Authentication of New Compounds	25
Physical characteristics.....	25
New Compounds.....	25
Physical Data for Journals	25
Characterization of a new compound in order of importance (order and format used in journals shown below):	25
Order and format used in journals:	26
Mærkning af stoffer, spektre og etiketter.....	26
Mærkning af stoffer og spektre	26
Etiketter.....	26

Journalføring	26
Rapportskrivning.....	27
Generelt	27
Disposition	28
Forkortelser	29
Gode råd til syntesekemikeren	29
Litteratur.....	31
General Organic Chemistry.....	31
Oxidation-Reduction.....	31
Metallorganic Chemistry.....	31
Protective Group Chemistry.....	31
C-C Bond Formation	31
Retrosynthesis	32
Stereoselective Synthesis.....	32
Reaction Mechanisms.....	32
Solvents.....	32
Technics in Synthesis	32
Safety.....	32
Writing	32

Forberedelse

- Planlægning
 - Valg af reaktion Retroanalyse, reaktionsligninger
 - Reaktionsligninger Bruttoligninger, Stoikiometri
 - Valg af oparbejdning
 - Udgangstoffer, reagenser og opløsningsmidler Bestil
 - Skala
 - Opstillinger
 - Kolbestørrelser
 - Operationer
 - Tidsplan Hvor kan der stoppes, hvor kræves særligt lange tider
 - Sikkerhed Kemikalier, opstillinger, operationer
 - Affald Bortskaffelse og destruktion af kemikalier

- Planlæg dagens arbejde på forhånd
- Få startgodkendelse
- Start
- Rens og tør kemikalier og opløsningsmidler

Enhedsoperationer

- Afmåling
- Dosering
- Blanding
- Reaktion
 - Opvarmning
 - Afkøling
- Quenching
- Oparbejdning
 - Filtrering
 - Ekstraktion
 - Inddampning
- Rensning
 - OmkrySTALLISATION
 - Sublimering
 - Destillation
 - Chromatografi
- Karakterisering
 - Farve
 - Smeltepunkt
 - Kogepunkt
 - Drejning
 - $^1\text{H-NMR}$
 - $^{13}\text{C-NMR}$
 - MS

- Journal
- Dokumentation

• Rapportering

Temperaturkontrol

Opvarmning

Metode	Max-temperatur	Fordele	Regulering	Bagdele
Vandbad	80	Mildt	Let	
Dampbad	100	Mildt, Hurtigt	Ingen	Fugtigt
Oliebad	220	Mildt	Let	Brændbart, Svinsk
Silikonolie	300	Mildt	Let	Fedt
Dowterm	250	Mildt	Let	Svinsk
Varmeplade	250	Barskt	Middel	
Varmeblok	500	Mildt	Let	
Varmeskål	150	Mildt	Middel	
Varmekappe	300	Barskt	Svær	
Varmepistol	450	Mildt	Svær	
IR-lampe	150	Mildt	Svær	
Mikrobølgeovn	200	Hurtigt, Programmerbart	Let	
Sandbad	450	Barskt	Svær	
Metalbad	450	Mildt	Let	
Ovn	500	Mildt	Let	
Flamme	700	Barskt	Svær	Risiko for antændelse

Afkøling

Metode	Min-temperatur	Regulering
Is-salt bade	-30	Medium
Kuldetermostat	-20	Let
CO ₂ -bade	-80	Svært/Let
N ₂ -bade	-196	Svært/Let
Kuldeplade	-40	Let

Tørring

Faste stoffer (I taravejet glas med låg)

Fri luft
 IR lampe
 Varmeskab
 Excikator
 Vacuum
 Tørringsmiddel
 Vacuumvarmeskab
 Kuglerørsovn
 Abderhalber

Væsker og opløsninger

Tørringsmiddel (statisk tørring)
 Destillation fra tørringsmiddel
 Afdestillation
 Azeotrop destillation

Gasser

Tørringsmiddel (passage)

Tørringsmidler

Middel	Mekanisme	Reaktion	Tørringsevne	Kapacitet	Hastighed
Na ₂ SO ₄	Krystalvand-optagelse	Neutralt	Jævn	God	0.5 h
MgSO ₄	Krystalvand-optagelse	Svagt surt	God	Jævn	10 min
CaCl ₂	Krystalvand-optagelse	Meget svagt surt	Jævn	God	0.5 h
CaSO ₄	Krystalvand-optagelse	Neutralt	God	Jævn	10 min
P ₂ O ₅	Syreanhydrid	Surt	Excellent	Ringe	0.5 h
B ₂ O ₃	Syreanhydrid	Surt	I særlige tilfælde god		3 h
CaH ₂	Base	Basisk	Excellent		0.5 h
NaH	Base	Basisk	Excellent	Excellent	10 min
LiAlH ₄	Base	Basisk, Reducerende	Excellent	Excellent	10 min
Na	Reaktivt metal	Basisk, Reducerende	Excellent	Excellent	10 min
Mg	Reaktivt metal	Basisk, Reducerende	I særlige tilfælde excellent		3 h
Al ₂ O ₃	Absorption	Surt, Basisk, Neutralt	I særlige tilfælde excellent	Ringe	1 h
Molekylsi	Absorption	Svagt basisk	I særlige tilfælde excellent	Meget ringe	0.5 h

Drying of solvents

Benzene	J. Org. Chem. 42 (1977) 3060
Dioxane	J. Org. Chem. 42 (1977) 3060
Acetone	J. Org. Chem. 43 (1978) 3966
Acetonitril	J. Org. Chem. 42 (1977) 3060
Chloroform	Chem. and Ind. 1980 240
Diethylether	Chem. and Ind. 1980 240
N,N-Dimethylformamide	J. Org. Chem. 43 (1978) 3966
Dimethylsulfoxide	J. Org. Chem. 43 (1978) 3966
Hexamethylphosphoramide	J. Org. Chem. 43 (1978) 3966
Amines	J. Org. Chem. 46 (1981) 629
Tetrahydrofurane	Natrium-benzophenone
Alcohols	J. Org. Chem. 49 (1984) 3852 J. Org. Chem. 48 (1983) 2420
Dichloromethane	Potassium carbonate
Ethyl acetate	
Pyridin	J. Org. Chem. 46 (1981) 629
Molekylsitørring	J. appl. Chem. Biotechnol. 1978 2

P-ether Junglen

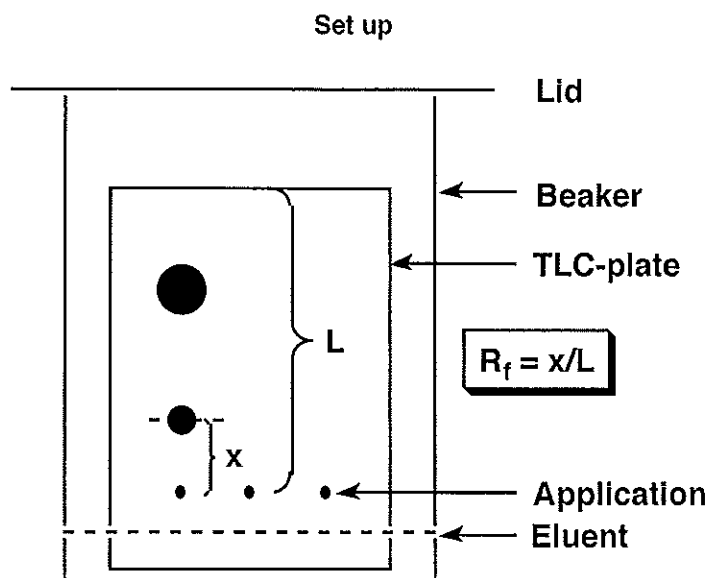
- P-ether (petroleums ether) = benzin = petroleum ether = hexane = alkanblanding med kogepunkt ca. 40-60 °C. I dag er n-hexan fjernet fra blandingen, da det er neurotoksisk. Kogepunkt 40-60 varen bruges til chromatografering, da den er let at dampe af.
- Solventet "pentane" er en P-ether med kogepunkt ca 35 °C. "Pentan" bruges når det er vigtigt, at solventets kogepunkt er lavt. Kp. 35 °C varen er meget brandfarlig.
- Light petroleum = petroleum = heptane(s) = alkanblanding med kogepunkt ca. 60-80 °C. Denne vare bruges mest til omkrystallisation, da man kan opnå en højere temperaturgradient.
- Ligroin = petroleum = alkanblanding med hovedsageligt octaner. Kogepunkt 80-110 °C. Denne vare bruges mest til omkrystallisation, da man kan opnå en højere temperaturgradient. Afdampning er sværere.
- Der findes også en version med Kogepunkt 110-140 °C.

Bemærk, at polariteten falder med kogepunktet

Vacuuminddampning

Vacuumentype	Cirkulerende vand	Membranpumpe	Vandstrålesuger	Oliepumpe	Vacuumcontroller	Temperatur
Tryk	30 mmHg	30 mmHg	10 mmHg	0.1-1 mmHg	Indstilles	
Kogepunkts-sænkning	45 °	45 °	60 °	> 80 °		
Fordele		Tørt		Tørt	Destillat opsamles	
Bagdele	Destillat svært at opsamle	Tåler ikke alt	Vandspild Dampe går ud	CO ₂ -fælde Skal passes		
Et ₂ O	X					20 °
CH ₂ Cl ₂	X					20 °
THF	X					40 °
MeOH	X					40 °
EtOAc	X					40 °
EtOH	X					50 ° 40 °
H ₂ O	X			X		50 ° 20 °
Toluen	X			X		50 ° 30 °
Pyridin			X	X		50 ° 30 °
DMF			X	X		30 °

Tyndtlagschromatografi



Elueringsmidler efter stigende polaritet

P-Ether

PhMe

CH_2Cl_2

Et_2O

EtOAc

Me_2CO

MeOH

God blanding at starte med

EtOAc-P-Ether 1:4

Gode blandinger efter stigende polaritet

CH_2Cl_2 -P-Ether 1:1, 1:4 eller 1:10

Et_2O -P-Ether 1:1

Et_2O -PhMe 1:4

EtOAc-P-Ether 1:1, 1:4 eller 1:10

Me_2CO -P-Ether 1:4

MeOH-EtOAc 1:1

Butanon- H_2O

Diethylether og dichlormethan kan erstattes af tert.-butylmethylether

Ved syrer kan der tilsættes 1-5 % MeCOOH eller HCOOH ; men så kan resultatet ikke overføres til præparativ skala.

Ved baser kan der tilsættes 1-5 % Et_3N ; men så kan resultatet ikke overføres til præparativ skala.

Til salte kan der bruges $\text{HCOOH-Pr}^i\text{OH-H}_2\text{O}$ 1: 20:10 eller conc $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O-Butanon Bu}^t\text{OH}$ 1:1:3:5

Fremkaldelse

Fremkaldertype	Hvad fremkalderes
Synligt lys	Farvede stoffer
UV-lys	Aromatiske forbindelser
I ₂ -damp	Næsten alle organiske stoffer
H ₂ SO ₄ spray, derpå varmepistol	Næsten alle organiske stoffer
Mostain dyp	Næsten alle organiske stoffer
Ninhydrin spray	Aminer
FeCl ₃ spray	Phenoler og enoler
Vanillin-H ₂ SO ₄ ¹ spray derpå varmepistol	Alkoholer
K ₂ PtCl ₆ spray	N-forbindelser
P-W-syre spray	S-forbindelser
P-Mo-syre ² spray	
Anisaldehyd ³	
Ceriumsulfat ⁴	

Der findes en række specialfremkaldere i litteraturen.

Søjlechromatografi

Der findes mange måder at søjlechromatografere på. Der kan både bruges tryk og vacuum til at effektivisere adskillelsen, og søjlematerialet kan både pakkes tørt og vådt. Almindeligvis bruges silica gel som søjlemateriale; men der findes mange andre materialer som aluminiumoxid, magnesiumsilicat, krystallinsk cellulose og forskellige polymere. Som eksempler gives her klassisk flash chromatografi med våd pakning og vacuumchromatografi med tør pakning.

Hvis komponenterne i stofblandingen skiller meget på TLC-pladen, kan der bruges små søjler med få gram silica gel. Man taler om silica gel filtrering.

Alfa og omega ved søjlechromatografi er påsætningen af stofblandingen. Stofblandingen skal sættes jævnt på så koncentreret som muligt. Evt. Kan en opløsning af stoffet inddampes med lidt silica gel, hvorpå materialet lægges i et jævnt og beskyttet lag på søjlen.

Brug destillerede eller rene solventer til søjlechromatografiering, da tungtflygtige forureninger i solventet akkumuleres, når fraktionerne inddampes.

Flash chromatografi⁵ using wet packing and pressure

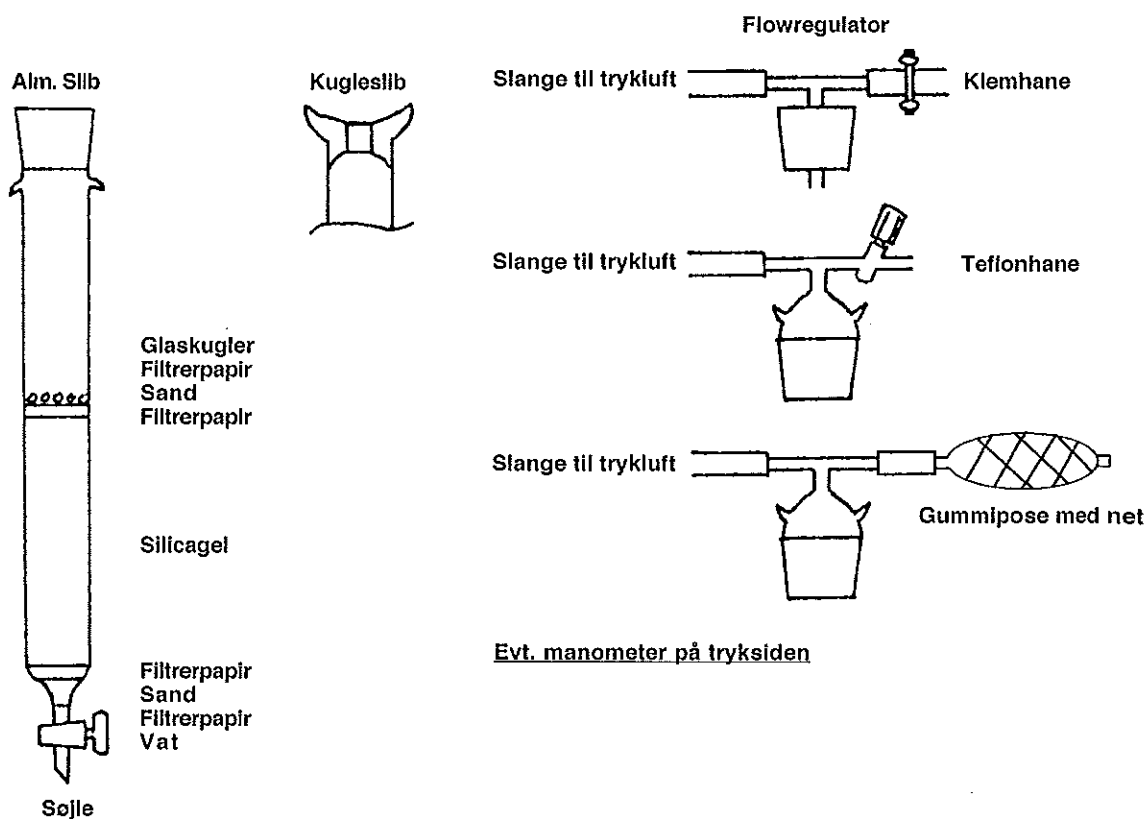
¹ Vanillin (15 g) in ethanol (250 ml) + cH₂SO₄ (2.5 ml)

² Phosphormolybdic acid (12 g) in ethanol (250 ml)

³ 4-Methoxybenzaldehyde (15 g) in ethanol (250 ml) + H₂SO₄ (2.5 ml)

⁴ 15 % aq. H₂SO₄ saturated with ceric sulphate

⁵ *J. Org. Chem.* **1978** 2923.



Under flash chromatografi bæres beskyttelsesbriller

Forberedelse

- Find et elueringsmiddel, som ved t.l.c. skiller komponenterne. Den bedste søjleadskillelse fås i RF-området omkring 0.35.
- Stofblandingen opløst i f.eks. ethylacetat filtreres gennem lidt silica gel 0.05-0.20 mm som ved kulfiltrering, eventuelt kulfiltreres.
- Vælg søjlediameter (Tabel 1)
- Elueringsmiddel blandes. Skal en ny søjle pakkes og bruges, kræves et rumfang svarende til 32 fraktioner (Tabel 1). Benyttes en regenereret søjle, rækker et rumfang svarende til 23 fraktioner.
- Skal en ny søjle pakkes: Se punkt 4. Skal en regenereret søjle benyttes, trykkes (se under punkt 2 c) væsken over søjlefyldet gennem søjlen. Derefter påhældes elueringsmiddel (eller dennes mindst polære komponent) i et rumfang svarende til 3 fraktioner (Tabel 1). Væsken trykkes gennem søjlen, til væskestanden når søjlefyldet.

Opløsning, Påsætning og Chromatografering

- Stoffet opløses i det fundne elueringsmiddel; koncentrationen bør være 20-25%. Er stoffet tungt opløseligt, laves en koncentreret opløsning i elueringsmidlets polære komponent, hvorpå den mindre polære komponent tilsættes, så længe udfældning undgås. Eventuelt kan stoffet opløses i dichlormethan.
- Opløsningen anbringes med pipette på søjlefyldet, uden at det hvirvles op. Søjlehanen åbnes til væskestanden når søjlefyldet. Den skylles efter med 1-3 ml elueringsmiddel (afhængig af søjlediateren) og tappes igen, til væskestanden når søjlefyldet. Skylningen gentages 2 gange
- Elueringsmiddel påhældes i et rumfang svarende til 20 fraktioner. Flowregulatoren monteres på søjlen, og elueringsmidlet trykkes (Der kan benyttes N_2 fra stålf flaske: Reduktionsventil på 1 atm. Tappehastighed reguleres på lavtryksventil. Der kan også benyttes kompressorluft, tappehastigheden reguleres da med søjleflowregulatorens bypasshane, således at opløsningsmidlet løber gennem søjlen med en hastighed på 1.5-2 fraktioner (Table 1) i minuttet. Hastigheden justeres ved hjælp af flowregulatorens hane. Der opsamles fraktioner med den størrelse, der er angivet i Tabel 1 til væskestanden når søjlefyldet. Det er vigtigt, at søjlen ikke løber tør. Stofholdige fraktioner findes ved med kapillar at sætte en prik fra hver fraktion på en stump

t.l.c. plade. Renheden af stofholdige fraktioner kontrolleres ved t.l.c. Derpå tages stilling til hvilke fraktioner, der kan blandes. Det kan være nødvendigt at trykke mere elueringsmiddel gennem søjlen for at få alt med. Komponenter med lavere RF-værdi end 0.35 kan ofte forceres ud ved skift til elueringsmiddel med højere indhold af den polære komponent, eller med et andet, mere polært elueringsmiddel.

Søjlergenerering

Der trykkes ethylacetat i et rumfang svarende til 10 fraktioner (Tabel 1) gennem søjlen til væskestanden når søjlefyldet. Ved stærk forurering kan der i stedet bruges methanol. I dette tilfælde suges søjlen helt tør bagefter. Efter henstand natten over regenereres med ethylacetat som oven for. Efter endt regenerering efterlades søjlen lukket i begge ender med 5 cm ethylacetat over søjlefyldet. En søjle kan normalt regenereres og bruges over 50 gange.

Søjlepakning

En vatprop sættes i afgangsrøret for at forhindre søjlefyld i at komme ned og ødelægge hanen. Ovenpå lægges et stykke filtrerpapir, et sandlag på 3 mm, et stykke filtrerpapir og 18 cm tørt silica gel 60 (0.040-0.063 mm). Med åben hane bankes hanespidsen forsigtigt mod bordet ind til silica gelen har sat sig. Oven på lægges et stykke filtrerpapir, et 3 mm sandlag, et stykke filtrerpapir og et lag glaskugler (ca. 3 mm i diameter). Det fundne elueringsmiddel hældes forsigtigt på søjlen i en mængde svarende til 12 fraktioner (Tabel 1). Flowregulatøren spændes fast, og elueringsmidlet trykkes gennem søjlen til væskestanden når søjlefyldet. Tappehastigheden skal være ca. 3 fraktioner (Tabel 1) i minuttet. Efter pakningen skal søjlefyldet være luftfrit. Hvis ikke, må der trykkes mere elueringsmiddel igennem. Elueringsmiddel brugt til pakning kan genanvendes.

Tabel 1

Søjlediameter mm	Stofmængde mg		Fraktionsstørrelse ml
	$\Delta R_f \geq 0.2$	$\Delta R_f \geq 0.1$	
10	100	40	5
20	400	160	10
30	900	360	20
40	1600	600	30
50	2500	1000	50

Flash chromatography using dry packing and vacuum elution

VLC separation chromatography was performed on a column (D= 30/50 mm, h = 150 mm) with a suction joint in the bottom. The stationary phase was Merck Silica gel 60H. The conical bottom of the column was filled with cotton wool with a piece of column fitting filter paper on top. The column was loaded with SiO₂ under vacuum and the surface was pressed to uniform consistency and horizontal level by a cylindrical piece of glass. A piece of column fitting filter paper was placed on top of the SiO₂.

The sample (which should be weighed) was dissolved in the smallest possible amount of an appropriate solvent (typical DCM). ⁶Careful application on the column is crucial for obtaining a good resolution of fractions by the subsequent separation. The column was eluted with an appropriate solvent by applying suction to the column. (Optimum separation is obtained at R_f 0.3). However, gradient elution should be considered if fast running and slow running constituents have to be separated. The eluent can be applied using a reservoir on top of the column.

The fractions collected were checked by TLC. Fractions containing identical constituents were combined. Fractions were evaporated to dryness and weighed.

⁶ Alternatively, the crude product can be dissolved in an appropriate solvent, a small amount of SiO₂ added, the mixture evaporated to dryness and the residue applied in a horizontal layer on top of the SiO₂ in the column.

Opstillinger

Opstillinger består af reaktionsbeholder, forbindelser der kan have forgreninger og som evt. skal kunne lukkes, samt mulighed for trykmåling.

Reaktionsbeholder kan bestå af

- Rundkolbe,
- Septumglas
- Skruelågsampul

Forbindelser kan bestå af

- PVC-vandslange
- Gummivandslange
- Polyethylenslange
- Teflonslange, evt. i kombination.

Forgreninger i vandslanger kan etableres med T-rør eller kors rør.

Forgreninger i polyethylen eller teflonslanger kan etableres med mini-T-rør.

Endelig kan der bruges tre tilslutninger til fælles beholder.

Overgang mellem vandslanger og polyethylenslanger kan etableres med

- Kanyle på 1 ml sprøjte
- Kanyle gennem prop i større rør der passer til vandslangen
- Slange-Luer overgangsstykke
- Andre overgangsstykker

Lukning af forbindelser kan ske med

- Skrueklemmer
- Klemning med ringe til polyethylenslanger
- Klemning med ringe af kobbertråd
- Haner
- Miniventiler

Kanylespidser kan lukkes med plasticbeskyttelseskappe eller bedre: ved at blive stukket ind i vacuumslange på langs

Trykmåling kan ske med

- Manometer
- Ballon
- 6 cm vandslange af gummi
- Tyndvægget gummi pipettesuger
- Finger fra latexhandske

Reaktioner i inert atmosfære

Reaktioner under N_2 kan udføres med N_2 -overtryk, der etableres direkte (manometerkontrol), med ballon, med bobler eller kontraventil. N_2 atmosfæren kan etableres ved udpumpning og efterfyldning med N_2 .

Det mest økonomiske er ballon og direkte N -overtryk. Bruges boblere må N_2 -en ikke ledes gennem reaktionsbeholderen, da solventer blæses ud. I stedet sluttes reaktionsbeholderen til bobleren via en T-forgrening.

Balloner kan sættes på

- vacuumgummigummislange på 1 ml sprøjte med kanyle. Der fixeres med spændebånd eller elastik
- slib
- passende stuts

Udtagning og tilsætning af stoffer under inert atmosfære kan ske ved

- Kanyle gennem septum
- Tilsætning gennem tregangshane under N₂-modstrøm
- Tilsætning gennem kolbehals under N₂-modstrøm
- Udtagning gennem særlige T-stykker i N₂-modstrøm
- Siffonering med N₂
- Udtagning i N₂-fyldt plasticpose

Aftapning af lavtkogende væsker

Ved lavtkogende væsker forstås væsker med kogepunkt fra ca. -33 til +20 °C.

De almindeligste lavtkogende væsker er

Stof	Kp (°C)
Ammoniak	- 33
Methylamin	- 8
Dimethylamin	7
Svovlbrinte	- 61
Methanthiol	6
Svovldioxide	- 10
Ethylenoxid	11
Brommethan	4
Chlor	- 35
Fosgen	8
Brombrinte	- 67

Ved håndtering af lavtkogende væsker skal man være særlig forsigtig. Flere af stofferne er giftige eller ætsende. Der kan let opstå overtryk. Man skal normalt opfange afgangsgasser og neutralisere dem før borthældning.

Lavtkogende væsker anvendes som

- Opløsningsmiddel
- Reaktant
- Afmåling af gasmængde
- Tørring og rensning af gas

Lavtkogende væsker aftappes som

- Ren gas, der fortættes ved atmosfæretryk under afkøling
- Gas der opløses i solvent, ofte under moderat køling
- Aftapning under vacuum, hvis CO₂-svaling ikke kan etableres, eller hvis lugtende stof

I alle tilfælde køles den kolbe der skal opfange gassen med et CO₂-bad. Ved aftapning under atmosfæretryk køles desuden over modtagekolben med en CO₂-svaler.

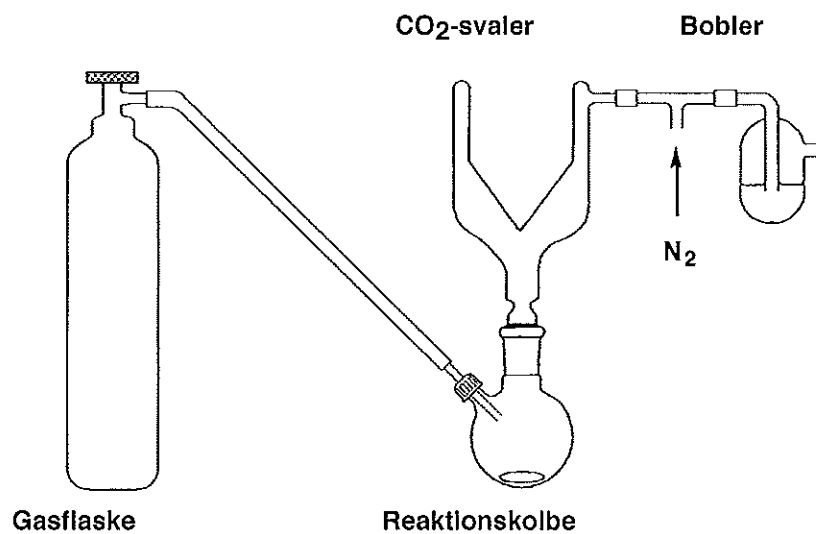
Efterfølgende reaktioner med væsken kan køres ved atmosfæretryk eller under tryk.

Aftapningsopstillingen afhænger af aftapningsmåden og af om den efterfølgende reaktion skal køres ved atmosfæretryk eller ved overtryk. Opstillingen afhænger også af om væsken skal tørres eller afmåles før den overføres til reaktionsbeholderen.

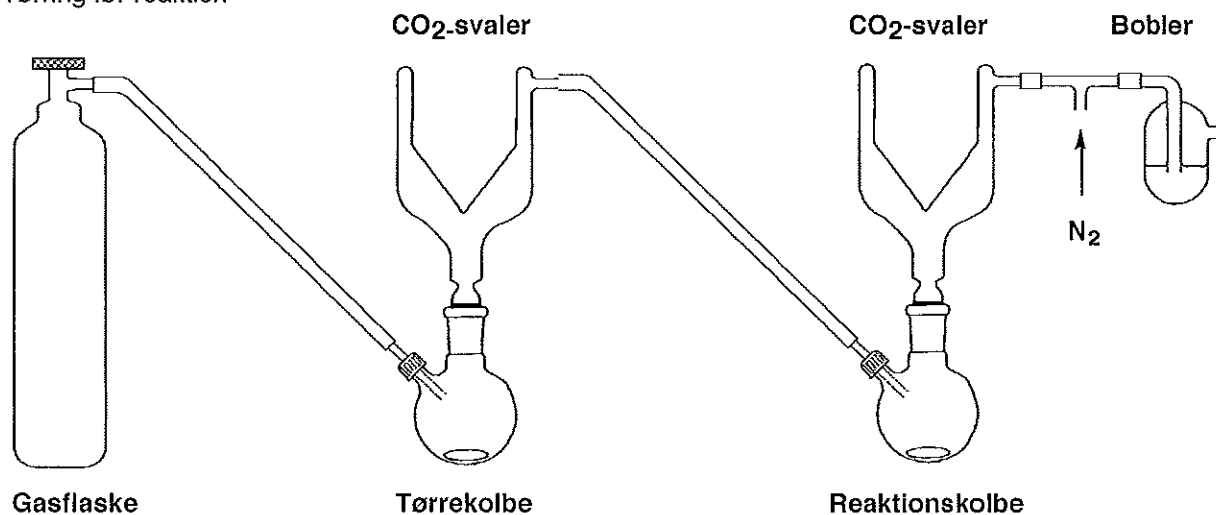
I de viste opstillinger kan tørrekolber og reaktionskolbe enten være almindelige rundkolber, septumglas, eller skruelågsampuller. Ved efterfølgende reaktion under tryk anvendes dog kun skruelågsampuller. Slangeforbindelserne kan være tør pvc-slange (vandslange). Hvis der arbejdes i lille skala er 2 mm polyethylenslange velegnet. Propperne kan være septumglasseptum, septum til slib eller septum til skruelågsampuller.

Aftapning ved atmosfæretryk

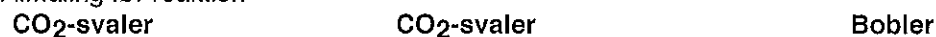
Direkte tilledning

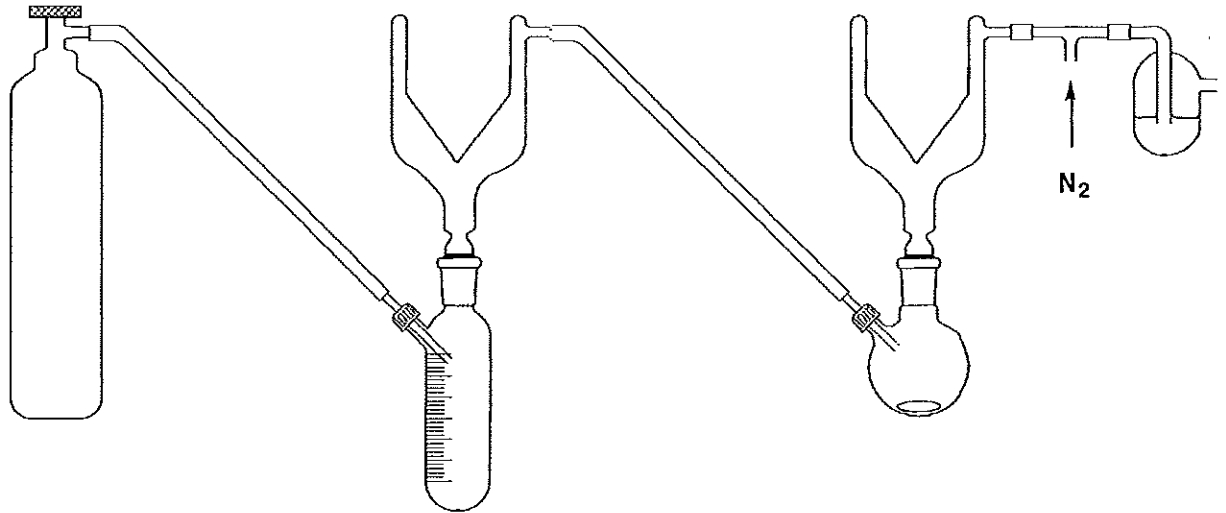


Tørring før reaktion



Afmåling før reaktion





Gasflaske

Afmålingskolbe

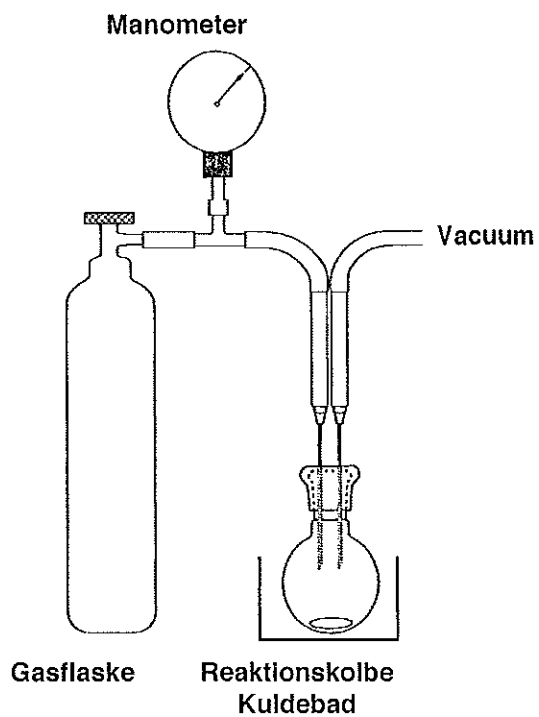
Reaktionskolbe

Aftapning ved atmosfæretryk bør ske med en N_2 -bobler på afgang. Imidlertid må man sikre sig at bobleren ikke bliver blæst tør af gassen eller at væsken i bobleren ikke opløser eller reagerer med gassen.

Efter at væsken er aftappet, er det også muligt at overføre den som væske. Dette gøres ved med et svagt N_2 overtryk at siffonere den over til en ny kolbe kølet med CO_2 bad og med CO_2 -svaler.

Aftapning under vacuum

Direkte tilledning

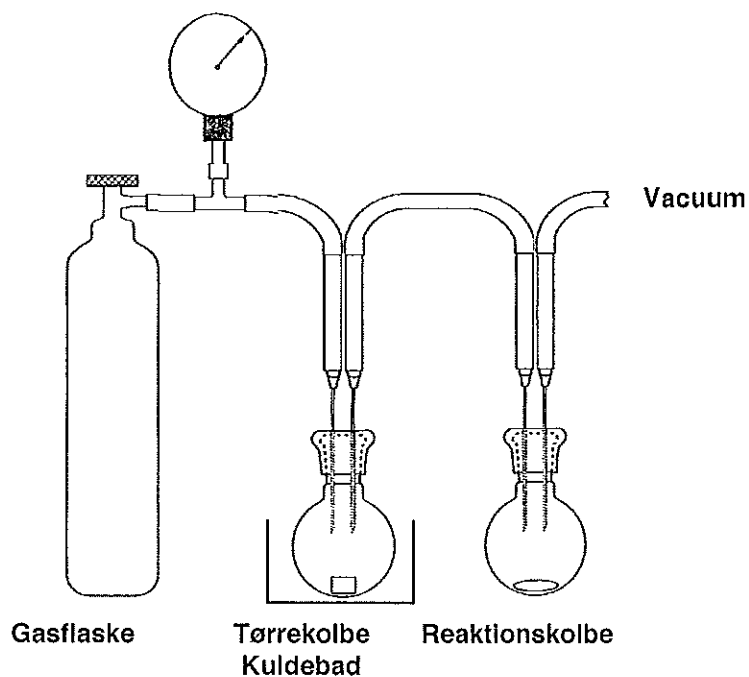


Gasflaske

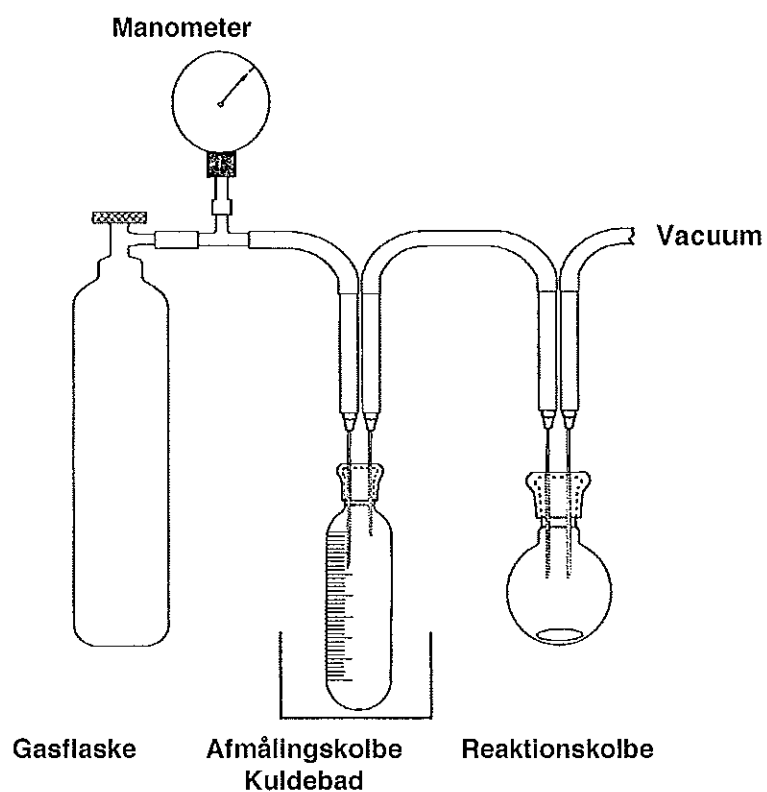
Reaktionskolbe
Kuldebad

Tørring før reaktion

Manometer



Afmåling før reaktion



Aftapning under vacuum er lettest at gøre tørt, men kræver nogen øvelse, idet man skal passe på at trykket ikke bliver større end ca. atmosfæretryk under aftapning. Under selve aftapningen overvåges trykket med et visermanometer eller ved at føle på et stykke gummivandslange ca 6 cm langt indsat lige efter gasflasken. Det er bedst at tappe ved et tryk lidt under atmosfæretryk. Balloner er normalt mindre egnede til at følge trykket med. Tørt vacuum opnås med en membrampumpe eller en oliepumpe, men ikke med en vandstrålesuger.

Opstillingen etableres evt. med tørremiddel og mulighed for afmåling af fortættet gas. Desuden anbringes faste reaktanter og magnetpind i reaktionskolben. Opstillingen fortørres. Der udpumpes, idet hanen til bomben holdes lukket. Forbindelsen mellem de to kolber lukkes, og venstre kolbe køles i CO₂-bad. Der åbnes forsigtigt for bombens hane. Et svagt vacuum etableres. Dette føles på gummivandslangestykket (eller et manometer). Når en passende mængde væske er destilleret over, lukkes hanen til gasflasken og afgangen fra højre kolbe. Når tørringen er endt (typisk efter 15-30 min) åbnes forbindelsen mellem de to kolber og CO₂-badet flyttes fra venstre til højre kolbe. Når væsken er destilleret over, startes magnetomrøring. Eventuelt uopløst stof skylles ned fra glassets sider.

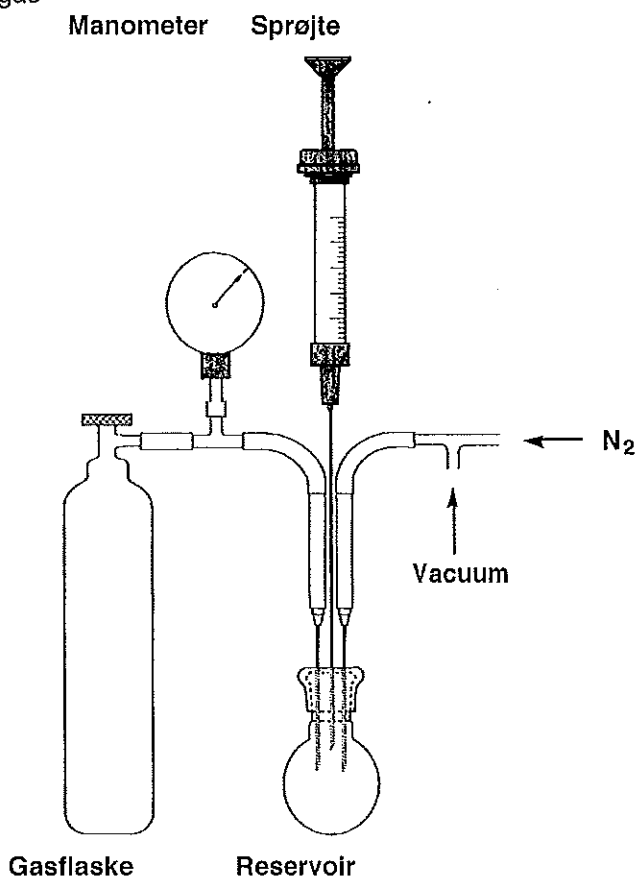
Hvis væsken skal afdestilleres efter reaktionen, flyttes kuldebadet tilbage til venstre kolbe, og omrøringen afpasses således, at stødkogning undgås.

Hvis der skal tilsættes reaktanter efter destillationen af væske, må gastilledningen ske gennem et septum i venstre kolbegren, eller også må der bruges en kolbe med en ekstra hals forsynet med septum.

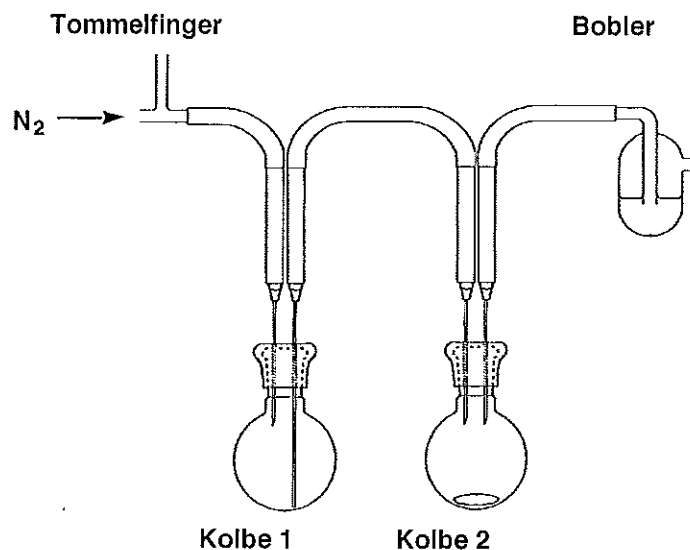
Der skal altid være CO₂ i kuldebadet og trykket kontrolleres med jævne mellemrum.

Ved reaktioner der medfører gasudvikling (f. eks. deprotoneringer med NaH) bør afgangen fra højre kolbe forsynes med en tregangshane med ballon. Når ballonen bliver stor. Slippes gassen ud gennem tregangshanen.

Afmåling af lille mængde gas



Der suges vacuum på opstillingen. Evt. fyldes op med tør N₂. Til sidst suges vacuum på opstillingen. Reservoiret fyldes forsigtigt op således at trykket kommer på en anelse over 1 atmosfære. Sprøjten fyldes op. Trykket justeres igen til en anelse over 1 atmosfære. Herefter kan sprøjten trækkes op af reservoiret og gassen overføres til reaktionsbeholder.

Siffonering

Der sættes forsigtigt svagt overtryk på opstillingen ved at sætte tommelfingeren på først T-rør.

Mikrosyntese

Ved mikrosyntese forstås synteser i ca. 1-100 mg skala

Hvornår:

- Kun hvis nødvendigt eller hensigtsmæssigt -små er ikke altid godt

Fordele:

- Sparer udgangsstoffer
- Sparer solventer
- Nedsætter arbejdsrisiko
- Sparer spildkemikalier
- Visse operationer er hurtigst i mikroskala

Bagdele:

- Mange mikroskalaoperationer kræver særlig fingersnilde og renlighed ved håndtering og med stoffer, reagenser og solventer.
- Visse operationer er langsomme eller besværlige i mikroskala
- Statisk elektricitet kan få stoffer til at flyve

Bemærk:

- Formindsket makroudstyr er ikke altid det bedste
- Fald ikke for det nuttede
- Mikroskalaoperationer udføres ikke nødvendigvis i mindst muligt udstyr
- Brug simple opstillinger
- Noget specialudstyr kan være fordelagtigt
- Minimer antallet af stofoverførsler
- Overvej brug af billige engangsdimler (Pasteurpipetter, plasticsprøjter, plastic-vials,...)

Særlige forhold ved enhedsoperationer i mikroskala

Afmåling:

- Overvej brug af allkvoter
- Vær opmærksom på statisk elektricitet ved afvejning

Dosering

- Kanyleteknik
- Motordrevne sprøjter

Blanding

- Magnetomrøring med minipinde eller blade er velegnet

Reaktion

- Vær forsigtig med forurening ved krybning af olie fra oliebad
- Overvej brug af termostateret metalblok, metalskål metalplade eller sandbad
- Reflux kan være vanskelig i lille skala fordi alt solvent går i svaler. Overvej brug af svalerløs kemi i skruelågsampuller eller vials
- Opvarmning med heat-gun
- Slibsmøring bør undgås. Hvis slibtætning virkelig er nødvendig kan der bruges teflonmanchetter
- Temperatur kan måles med mikrosonde og digitaltermometer

Filtrering

- Filtrering kan ofte med fordel erstattes af centrifugering.
- Til mikrofiltrering kan bruges pasteurpipette med vat, Craigrør, Will-filter, teflontragt med fastskruet filter, mikroglassfiltertrakte eller filtre på sprøjter.
- Mikro-Büchner og Hirsch tragt er mindre hensigtsmæssigt
- Brug af sugelokke forenkler filtreringsprocessen og nedsætter forureningsrisiko
- Trykfiltrering er velegnet, hvis fordampning af solvent under filtreringen er et problem

Ekstraktion

- Statisk væske-væske eller væske-fast stof ekstraktion kan ofte med fordel udføres under anvendelse af centrifugering
- Kontinuert væske-væske eller væske-fast stof ekstraktion må ofte udføres med forholdsvis store væskemængder. Der må da bruges rene solventer

Inddampning

- Problemer opstår når der haves lille stofmængde i lille beholder. Løsning kan være frivillig afdampning under støvtætte og forureningsfrie forhold, blæsning med ren luft hen over væskeoverfladen, evt. under opvarmning, eller frysetørring

OmkrySTALLISATION

- Kan ofte udføres i centrifugeglas hvorefter krystallerne isoleres ved centrifugering
- Pærekolbe med glasfilter kan bruges hvis omkrystallisation under inert atmosfære eller trykfiltrering ønskes

Sublimering

- Kan være et fordelagtigt alternativ til omkrystallisation. Der kan bruges kold finger eller kuglerørsdestillationsapparat

Destillation

- Simpel minidestillation kan udføres i reagensglas hvor dampene suges fra 1 cm over den kogende væske med en pasteurpipette
- Et kuglerørsapparat giver en grov, men som oftest tilstrækkelig adskillelse med et ubetydeligt hold up. Med små kugler kan stofmængder ned til 1 mg destilleres
- Miniudgaver af normale destillationskolonner er meget vanskelige at håndtere og deres hold-up er betydeligt
- En Podbielniakolonnie har et meget lille hold up. Det samme gælder spinning band kolonne og faldende film kolonner
- Vanddampdestillation må overvejes da den er kvantitativ

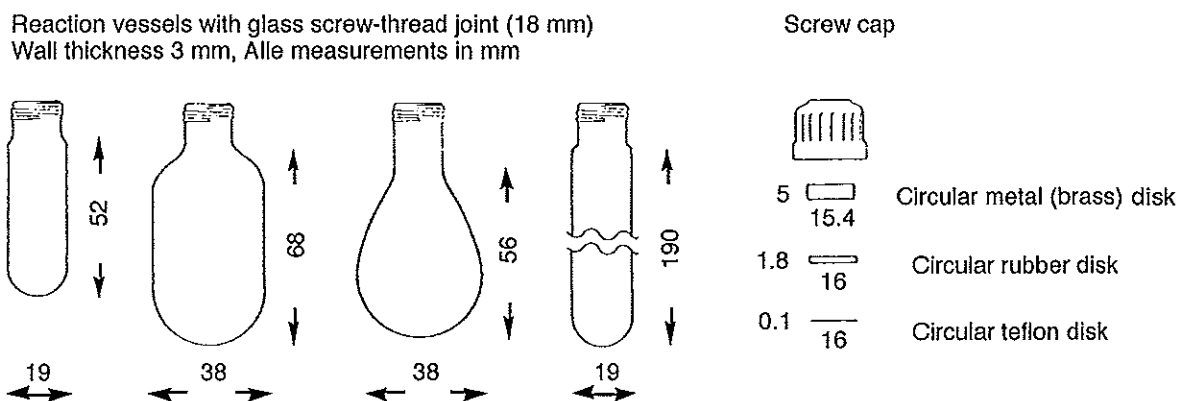
Chromatografi

MR 06/12/05

- Søjlechromatografi kan udføres på små søjler, sprøjter, pasteurpipette eller kanylerør
- Kulfiltrering, silicagel filtrering, TLC, MPLC, HPLC og GC er velegnede til rensning af små stofmængder

Screw-Cap Vessels for Medium Pressure Reactions and Processes Run under an Inert Atmosphere⁷

Reactions requiring temperatures higher than those of the boiling points of the solvents are traditionally run in expensive autoclaves or in sealed glass tubes. Sealing of glass tubes requires skill and caution. For small scale reactions at medium pressure (up to ca. 10 bar), inexpensive and read-to-make screw-cap closed reaction vessels are much easier to handle. Satisfactory results have been obtained with vessels made from commercial 13 mm glass screw-thread joints. Different types are presented in the figure and can be manufactured by any professional glassblower. The vessels are closed with standard Quick Fit 13-mm plastic screw caps equipped with metal and rubber disks. Butyl rubber and neoprene are most suitable, the latter being the more resistant to higher temperatures. In the case of aggressive solvents or reactants, the appropriate rubber type should be found by running a blank experiment. Alternatively, a disk of Teflon foil may be used to protect the rubber disk. The screw cap is carefully tightened with the finger tips. Using too much force in closing may lead to breakage of the glass screw thread.



For reasons of safety the vessels must always be protected or shielded during reactions at elevated temperatures or when hot. In the case of long, cylindrical vessels an iron water pipe closed at both ends with mufflers may serve. Reactions may be run in a thermostated heating cabinet or, when stirring is required, in a cylindrical aluminium block with borings for short cylindrical or pear-shaped vessels and a hole fitting a contact thermometer. The block, when furnished with an aluminium screw cap, may at the same time serve for protection. The contact thermometer is connected to the thermo-relay of a standard magnetic stirrer with heating, on which the aluminium block is placed. Proper current adjustment makes it possible to maintain reaction temperatures within the block to an accuracy of about ± 1 °C. Temperature equilibrium is reached slowly (after ca. 1 h) with pear shaped vessels placed in cylindrical borings unless a liquid heating transfer medium (e.g. paraffin oil) is placed in the boring. Reactions in methanol have routinely been run at 140 °C without any loss of material. Processes sensitive to moisture or oxygen can be run under an inert atmosphere in the screw-cap closed vessels using a metal disk with a hole. This allows perforation of the rubber disk with a syringe for evacuation as well as introduction of inert gas and reactants. With a 1-mm hole and a corresponding syringe, medium-pressure reactions can be run also after puncture of the system. In this case the use of two butyl rubber disks is recommended. If the septum has to be replaced under inert conditions, plastic bag techniques is used.

Ampulleteknik

Påfyldning af ampuller under tørre betingelser

- Ampullen perforeres foroven
- Glasskår bankes ud

⁷ J.Chem.Ed.1987 974
MR 06/12/05

- Ampullen taravejes
- Kort plasticslange om ampullens top
- (Hvis ekstremt, udpumpes og fyldes med N₂ eller Ar)
- Ampullen sættes under N₂-modstrøm på reaktionskolbens siderør ved hjælp af plasticslangen
- Stoffet bankes over i ampullen; evt. kradses i N₂-modstrøm
- Ampullen gøres fri af oplasticslangen og der lægges øjeblikkelig sølvpapir over åbningen.
- Ampullen afsmeltes straks
- Fyldt ampul plus afsmeltet top vejes, hvorefter vægten af ampulindholdet kan beregnes

Udtagning af væske fra ampul under tørre betingelser

- Et T-rør forsynes med plasticslange af et par cm's længde på nedadvendte gren og med N₂-tilledning på vandrette gren
- N₂-Strøm startes
- Ampullen forfiles
- Enten brydes ampullen og plasticslangen skubbes tæt ned over ampullen, eller ampullen brydes i plasticslangen
- Ampulindholdet udtages med sprøjte under N₂-modstrøm
- N₂-strømmen lukkes og umiddelbart efter lukkes øverste gren i T-røret med prop
- Ampullen kan henstå på denne måde i nogen tid, idet nye udtag udføres på samme måde

Stofarakterisering

- Sp kan tages under mikroskop
- K_p kan bestemmes ved Siwolobof's metode
- NMR, MS og MALDITOF er velegnet til karakterisering af små mængder

Acid and Base properties

Acidity and Basicity in Non-activating solvents

Acids	pK _a	Bases	pK _b
ArSH	7		
CH ₃ NO ₂	9		
RSH	10	Et ₃ N	11
HOH	14	NaOH	16
		[1,1,1]Kryptand	16
ROH	15-17	NaOEt	18
CH ₃ COCl	16	1,8-(Me ₂ N) ₂ -Naphtalin	18
CH ₃ CHO	17	Pentamethylpiperidine (PMP)	19
		KOBu ^t	19
CH ₃ COMe	20		
C≡CH	25		
CH ₃ COOMe	25		
CH ₃ C≡N	25	Diazabicyclononen (DBN)	25
CH ₃ CONMe ₂		Diazabicycloundecen (DBU)	26
		LiN(TMS) ₂	26
		NaH	35
		NaNH ₂	35
		Li(Pr ⁱ) ₂	36
		LiTMP	37
PhH	41		

C=C-CH ₃	43		
C=CH ₂	44		
		Phospazen (tBu-P ₅)	45
C-CH ₃	50	LiBu ⁿ	50
		LiBu ^t	>50
		NaSiMe ₃	≈ 55

Usually a base providing a pK_a difference larger than 4 should be chosen by deprotonation.

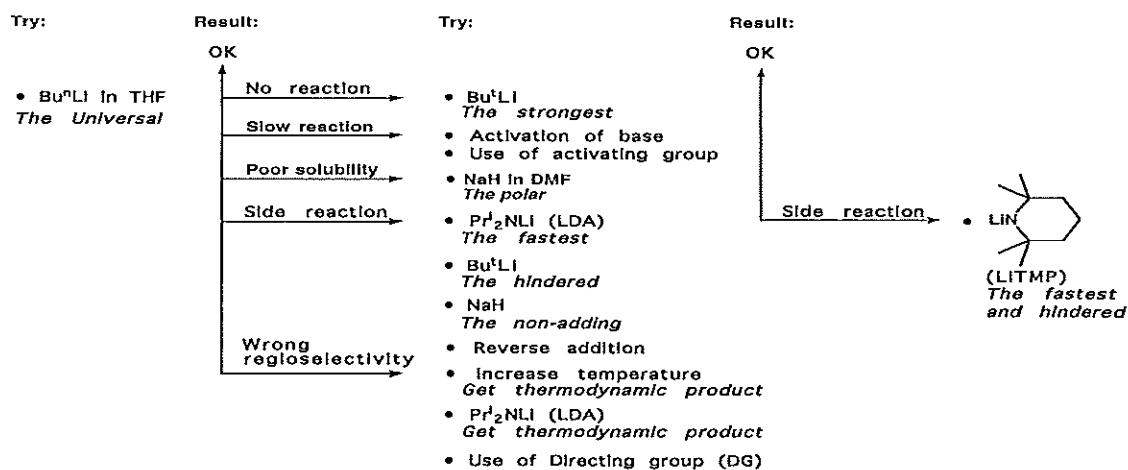
Factors which influence deprotonation

Thermodynamic basicity	See table of basicities above
Kinetic basicity	Bu ⁿ Li and Bu ^t Li are slow MeLi, Bu ^s Li and PhLi are medium O- and N-bases are fast
Bulkyness	Consider Bu ^t Li, LiTMP, DBU, PMP, KOBu ^t
Reversible or non-reversible base	BuLi, RMgX, MetalH, CO ₃ ⁻² and SO ₃ ⁻² are irreversible
Charge	Uncharged bases are usually better soluble and kinetically faster
Polarity	Polarity decreases in the order Cs > K > Na > Li > Mg
Hardness or softness	Hardness decreases in the order O- > N- > C- > S
Nucleophilic reactivity	Consider Reaction with solvent Consider Reaction with electrophile (addition or substitution) Consider Reduction
Solubility	Consider solubility of base substrate and electrophile
Solvent	Consider different solvents for metallation and electrophilic addition in order to avoid side reactions
Accelerators	TMEDA for Bu ⁿ Li
Activation	LiH, NaH, KH: <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with I₂/MeI • Washing with LiAlH₄ • Addition of crown-ether • Ultrasonification
Fresh preparation	LiH, NaH, KH
Base combinations	Base combinations can speed up deprotonation rate e.g. Bu ⁿ Li + KOBu ^t
Assistant base needed	Favorable properties may be combined e.g. strength, solubility, irreversibility

Factors which influence Reactivity and Regioselectivity by deprotonation followed by electrophilic addition

Nature of the base	Strong bases favor kinetic products Hard bases favor deprotonation for halogen-metal exchange Kinetic fast bases favor kinetic product Bulky bases favor thermodynamic product
Temperature	Low temperature favors kinetic product
Nature of electrophile	Hard electrophiles favor addition at hard sites
Order of addition	Reverse addition favors thermodynamic product
Nature of substituents	Consider directing properties Consider bulkyness

Strategy by deprotonation



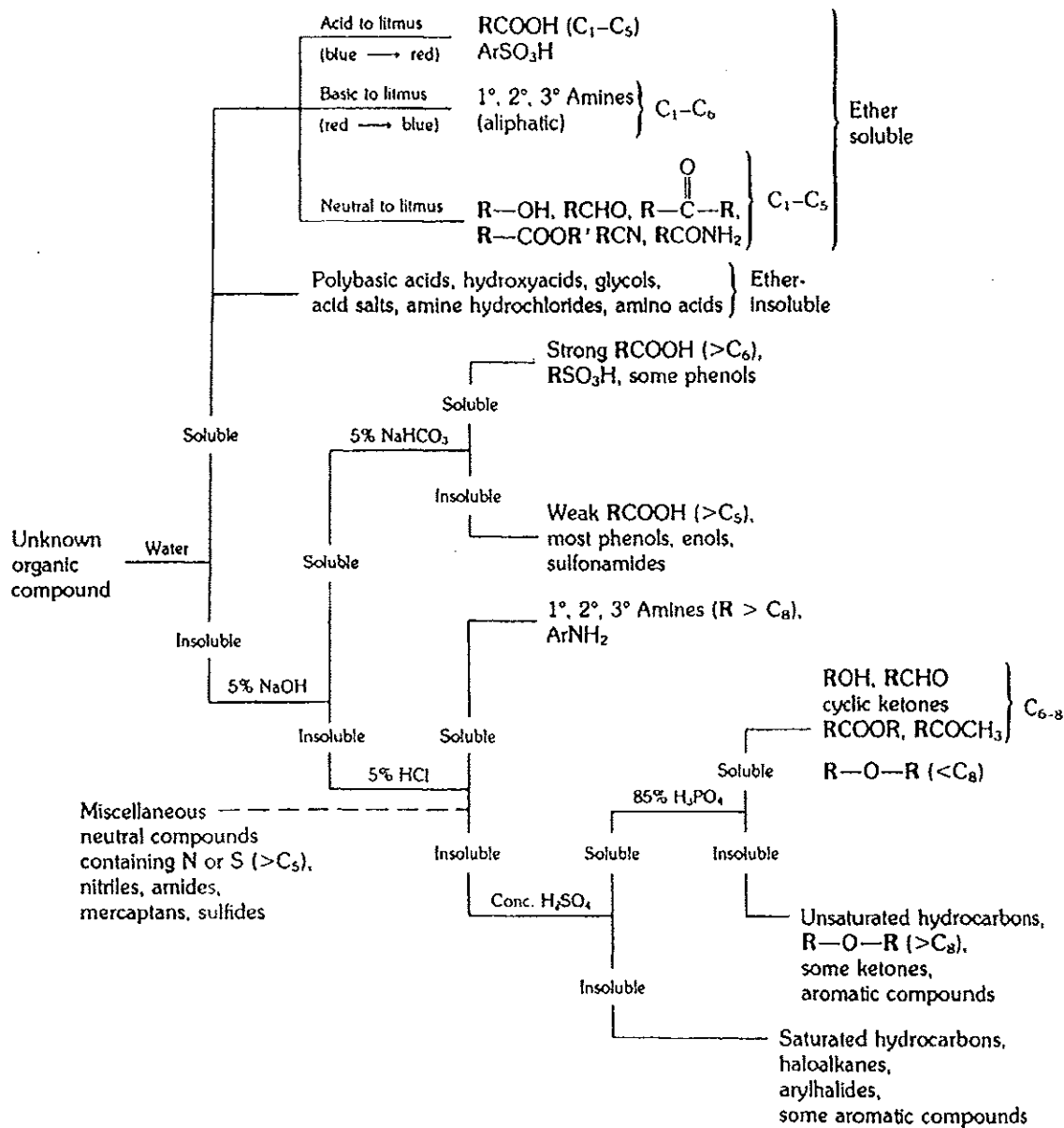
Chemoselectivity and Regioselectivity of Organometallics M-R

Metal in M-R		Mg	Li	Zn	Cu	Mn	Sn	Ti	Zr	Ni	Pd
Basicity of M-R		Strong	Strong	Weak	Weak	Very weak		Weak	Very weak		
Substrate	Product										
R'COCl	R ₂ R'COH	(+)	(+)								
	RCOR'			++	+	+	+				
R'CHO	RR'CHOH	+	+	+	(+)	-		+	+		
Epoxide	R(CH ₂) ₂ OH	+	+		+	-					
R'I	R-R'	[+]	(+)		+	(+)	-	+			
R'COR''	RR'R''COH	+	+	+	-	-		(+)	(+)		
R'COOR''	R ₂ R'COH	+	+	-	-						
CO ₂	RCOOH	+	+	-	-						
R'COO ⁻	RCOR'	+	+	-	-						
R'C=NR''	RR'CNHR''	+	+								
R'CN	RCOR'	+	(+)								

$R'CONR''_2$	RCOR'	+		-	-						
$R'C(OR'')_3$	RCOR'	+		-	-						
C=CHal	RC=C	-	-	-	+						
Regiosel. by conjugated add.		C-1 (C-3)	C-1	C-1	C-3						
Stereosel.								Erythro	Erythro		

- ++ Best choice
- + Reacts. The reaction is suitable for preparative purposes
- (+) Reacts sluggishly or give modest yields
- [+] Reaction only suitable in certain cases
- Does not react

Udrystningskema for Organiske stoffer



Udrystningskema for Organiske stoffer

HER INDSÆTTES XEROX-KOPI AF SKEMAET

Description of products and Authentication of New Compounds

Physical characteristics

The yield and the colour of a compound should always be given.

For crystalline compounds a melting point should always be given.

A crystalline compound should be recrystallized until the m.p. is constant. The recrystallization medium should always be given.

Additional physical characteristics are NMR IR UV and MS-spectra. Chiral compounds can be described by their optical rotation.

New Compounds

It is the responsibility of authors to provide fully convincing evidence for the homogeneity and identity of all compounds they claim as new.

For new compounds a correct elemental analysis is required. An accurate mass measurement of a molecular ion does not provide evidence of the purity of a compound and must be accompanied by independent evidence of the homogeneity.

Where elemental analytical data are not available, appropriate evidence which is convincing to an expert in the field may be acceptable, but authors should include, for the referees, a brief explanation of the special nature of their problem.

A compound is considered as new if

- It has not been prepared before
- If it has been prepared before but not adequately purified
- If it has been purified but not adequately characterized
- If, earlier, it has been assigned an erroneous constitution

If a compound has been described before the reported yield and m.p. and the reference should be given.

Physical Data for Journals

Characterization of a new compound in order of importance (order and format used in journals shown below):

m. p. or b. p.
 R_f (solvent)
¹H-NMR (xx MHz, solvent)
 Elemental analysis
¹³C-NMR
 MS
 [α]_D
 IR
 UV
 MS

Order and format used in journals:

m. p. 28-30°C. R_f (EtOAc-Heptane 1:3) 0.44. [α]_D²⁵ = 32.1 (c = 0.99, CHCl₃). IR (KBr) 3007, ... δ _H (300 MHz, CDCl₃) 6.29 (1H, d, J=2.4 Hz, H-4), ... δ _C (75 MHz, d₆-DMSO) 140.7 (s, C-5), 127.2 (d, J_{C4,H4} = 193.2 Hz, C-4), ... MS (EI) 177 (4, M⁺), 162 (16, M⁺-Me), 91 (100), ... Found: C, 65.14; H, 5.06; N 13.76. Calc. for C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85 %.

Mærkning af stoffer, spektre og etiketter

Mærkning af stoffer og spektre, etiketter og journalføring skal følge GLP-regler, og regler der gælder for forskningsetik

Mærkning af stoffer og spektre

Et præparat mærkes således, at man kan let kan finde det i journalen. Præparatets mærkning skal være på alle spektre og analysedata.

En måde at gøre dette på er at mærke præparatet med journalsidetæl og løbende bogstavbetegnelse.

Etiketter

Etiketter skrives med vandfast skrift på selvklebende etiketter.

Etiketter skal normalt indeholde:

- Utvetydigt stofnavn eller strukturformel
- Vægt
- Smeltepunkt eller kogepunkt
- Navn på fremstilleren
- præparatets mærkning i journalen
- Dato

Journalføring

Journalen føres så detaljeret, at forsøget kan gentages og reproduceres af én selv og af kollegaer på samme niveau. Alle detaljer der menes at have betydning tages med.

Der føres journal over alle forsøg også gentagelser af et bestemt forsøg.

- Øverst på hver side skrives
 - Navn,
 - Side nn (af side pp),
 - Dato,
 - Underskrift
 - Titel på eksperimentet
 - Forsøgsnummer
- Reaktionsskema og stofmængder
 - Bruttoligning
 - ml
 - g
 - Molvægt
 - Antal mol
 - Teoretisk udbytte
- Forskrift
 - Henvisning anføres. Ved gentaget forsøg bruges sidetal for forrige forsøg

- **Udgangsstoffer og opløsningsmidler**
Mærke på egne udgangsstoffer. Fabrikat og renhed på købte udgangsstoffer. Beskrivelse af evt. rensnings eller tørringsmetode
- **Beskrivelse af opstilling**
- **Forsøgsbeskrivelse**
Forsynes med datoer i venstre margin.
Indeholder følgende elementer
Beskrivelse af blanding
Udførelse med angivelse af temp., tid, omrøringsmetode, specielle forhold.
lagttagelser vedrørende varmetoning, farveskrift, udfældning
Reaktion
Udførelse med angivelse af temp., tid, omrøringsmetode, specielle forhold.
lagttagelser vedrørende varmetoning, farveskrift, udfældning
Kontrol af omsætning
F. eks. TLC (eluent og R_F-værdi angives), titrering
Oparbejdning
Procedure, mængde af tilsatte stoffer og opløsningsmidler, temp., tid, tørringsmidlers art, inddampningsmetode, tryk og temp.
Art og mængde af omkrystallisationssolventer
lagttagelser
Chromatografering
Metode, søjlediameter og højde, opløsningsmiddel ved påsætning, eluent
- **Råprodukt⁸**
Udbytte (vægt og %), udseende, smp., kp., TLC-data (elueringsmiddel, R_F-værdi), spektroskopiske data (opløsningsmiddel).
Angivet udbytte i %, smp., kp., litteraturhenvi sning
- **Rensning**
Procedure, omkrystallisationsmidlers art og mængde, nedkølingstemperatur og tid
- **Rent produkt**
Udbytte (vægt og %), udseende, smp., kp., TLC-data (elueringsmiddel, R_F-værdi), spektroskopiske data (opløsningsmiddel).
Angivet udbytte i %, smp., kp., litteraturhenvi sning
- **Afledede forsøg**
Her kan anføres i journalnummeret for det eksperiment produktet er brugt og journalnummeret på et evt. gentaget forsøg
- **Konklusion**
Her kan til eget brug kort anføres konklusioner af forsøget med forslag til evt. forbedringer

Rapportskrivning

Generelt

Rapporten skal kunne læses af en kollega uden særlig viden om de pågældende stoffer eller den pågældende problematik. -Sæt dig i læsers sted.

8 Hvert råprodukt eller stoffraktion forsynes med journalnummer plus en underbetegnelse, der kan være numerisk eller alfabetisk, og som kan skrives i højre margin

Gør rapporten overskuelig og tilegnelsen læservenlig.

Brug tabeller og formelskemaer flittigt.

Skriv kort og præcist. Undgå fyldord. Brug så nøjagtige adjektiver som muligt.

Nummerer vigtige formler. Lav fortløbende en liste med formel og nummer. Listen kan klistres på bagerste omslagsside.

Brug korrekt nomenklatur. Undgå laboratorieslang og private forkortelser.

Brug litteraturhenvisninger flittigt. Enhver konstatering bør støttes af en litteraturhenvisning eller en redegørelse.

Alle tabeller forsynes med tekst.

Alle fremstillede stoffer skal dokumenteres ordentligt. Stoffernes fysiske data, som smeltepunkt, kogepunkt, farve og spektre, skal beskrives. Data for kendte stoffer skal sammenlignes med de rapporterede data. Elementaranalyse er kun nødvendig for nye stoffer.

Få en kollega til at kommentere manuskriptet.

Man kan få gode ideer fra passende artikler i fagtidsskrifter; men man må huske, at teksten her er ekstrem kort –for kort til en rapport. Dette kan især gælde det eksperimentelle.

Disposition

Rapporten kan have følgende disposition: (se iverdigt hvordan engelsksprogede artikler i fagtidsskrifter er opbygget).

- Titelblad
- Indholdsfortegnelse
- Resume
 - Få liniers beskrivelse af rapportens indhold og resultat - en appetitvækker med nøgleord.
- Indledning
 - Præsenter de stofklasser, der er behandlet. Start med en kort bred beskrivelse. Snævr ind, og afgræns den stoftype, der er behandlet. Nævn fremstillingsmetoder og egenskaber med vægt på dem, der er relevante i den foreliggende sammenhæng.
 - Beskriv det problem, der er søgt løst. Start igen bredt, og snævr ind. Redegør grundigt for baggrund og mål. Husk litteraturhenvisninger.
 - Redegør for den strategi, der er benyttet.
- Resultater
 - Beskriv resultaterne sådan som de er udledt af forsøgene.
 - De eksperimentelle data og observationer bruges til at rationalisere og drage konklusioner.
 - Byg op med henblik på konklusion.
 - Identifikation af nye stoffer skal beskrives. Dette kan eventuelt gøres i et særligt afsnit, hvor spektrale og andre data diskuteres.
- Konklusion
 - Skal være kort og præcis.
 - En organisk kemiker skal på et øjeblik kunne få et overblik over arbejdets væsentlige resultater.

- Et godt oversigtsreaktionsskema kan sige mere end mange ord.

- Forslag til videre forsøg

Hvis man har ideer der ikke er blevet forsøgt, kan de præsenteres her.

- Eksperimentelle del

- 1. Generelt afsnit med beskrivelse af standard metoder, chromatografiske metoder, spektrum optagelse, gentagne operationer o.s.v. (se Paradigma).

- 2. Fremstilling af udgangsstoffer.

- 3. Detaljeret beskrivelse af de enkelte forsøg. Beskrivelsen skal være så detaljeret, at forsøget kan gentages af en udenforstående kemiker. Er samme forsøg gentaget, behøves kun beskrivelse af ændringerne. Er gentagelserne mange, kan skema benyttes.

- Har en forsøgsrække ledt til en optimal procedure, angives dette tydeligt, og den beskrives detaljeret i komplet form. Det er ofte bedst, at starte med den optimale procedure og så fortsætte med en kort omtale af de varianter, der har givet lavere udbytter. Der kan også indføres et særligt afsnit med optimale procedurer.

- Spektrale og chromatografiske data kan angives i tabel.

- Internationalt kræves der følgende for at man betragtes som ophavsmand til et nyt stof:

Stoffet skal være chromatografisk og spektroskopisk rent. Der skal være opgivet fysiske data som smelte eller kogepunkt. Smeltepunktet er det der opnås efter gentagen omkrystallisation til konstant værdi, og det skal være skarpt. Stoffets struktur skal være bevist. Der skal være en elementaranalyse, der kun afviger 0.3 % absolut fra beregnet værdi. High resolution massespektroskopi anerkendes kun i stedet for elementaranalyse, hvis derføres overbevisende argumentation for at der ikke kan tilvejebringes tilstrækkelige stofmængder. Disse krav bør så vidt muligt efterleves i rapporten.

- Litteraturliste

- Der angives forfattere, tidsskrift, bindnummer, år og sidenummer. Brug de officielle forkortelser. Anvend ensartet opstilling. Vælg et anerkendt fagtidsskrift som model.

- Bilagsoversigt

- Bilag

Spektre titrerkurver udskrift af computerprogrammer o.s.v.

Forkortelser

Ac	Acetyl
AcCl	Acetylchlorid
Bn	Benzyl
DMF	N,N-Dimethylformamid
DSS	Natrium 2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MEK	Methyl-ethyl-keton
MeOH	Methanol
Ph	Phenyl
PMB	p-Methoxy-benzyl
pTs	p-Toluensulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan
Triazol	1,2,3-Triazol

Flere, se J. Org. Chem. Notice to authors

Gode råd til syntesekemikeren

Syntesekemikerens tid er umådelig kostbar. Skaf derfor flest muligt nyttige oplysninger for dig og dine omgivelser med den mindst mulige indsats. D. v. s.: Tænk.

Under reaktionen

Det er ofte klogt at følge et reaktionsforløb ved TLC. Prøver kan udtages med kapillar med mellemrum. Det er muligt at udtage prøver fra reaktioner under N_2 ved at udtage prøven i N_2 -modstrøm.

Sæt prøven på sammen med udgangsstof og eventuelle rene produkter. Der benyttes et elueringsmiddel som giver en passende adskillelse. Pletter der løber helt med fronten eller slet ikke løber giver ikke entydige oplysninger. Indhold af mineralsyre giver altid en plet ved startpunktet.

Benyt helst de anbefalede solventer eller blandinger, og undgå så vidt muligt de blandinger, der ikke tillader reproducerbarhed i præparativ skala.

Er det svært at opnå adskillelse sæt prøve og standard på skiftevis flere gange og se om der kan iagttages et zig-zag-mønster. Man kan også blande prøve og standard. Endelig kan man prøve at finde et stofspecifikt sprøjtereagens.

Er der mistanke om at stoffet dekomponerer på pladen køres 2D TLC.

Råproduktet

Husk at udbyttets størrelse og stoffets renhed er de to væsentligste parametre. Man skelner mellem reaktionens effektivitet og rensningens effektivitet. Derfor TLC, vejning og beskrivelse af udseende. Råproduktet bør befinde sig i en taravejet kolbe. Man sikrer sig at opløsningsmidlet er helt væk ved at lægge kolben ned i stinkskalet i 0.5 h. Hvis stoffet er fast, så bestem smeltepunkt. Tør stoffet i smeltepunktstrør, så fås smeltepunktet hurtigere. Eventuelt tages NMR-spektrum. Procent-udbyttet er normalt mere interessant end gram-udbyttet.

Forberedelse af oprensning

Bestem opløselighed med meget små stofmængder i små reagensglas. Forsøg samtidig forskel mellem varmt og koldt solvent. Herved fås oplysninger af værdi ved senere omkrystallisation. Tænk i solvent polaritet. Der kan laves TLC af ekstrakter og af remanenser. Herved fås oplysninger om mulighed for ekstraktiv rensning. Der kan forsøges udfældning ved køling til -80° eller ved tilsætning af mindre polært solvent. Hvis stoffet er farvet kan der tilsættes lidt aktivt kul og affarvning af opløsningen vurderes. TLC-kontrol kan stedse give værdifulde oplysninger.

Filtrering gennem aktivt kul hjælper bedst i heptan, ether, EtOAc, MeOH, og H_2O . $CHCl_3$ og MeCN dur ikke til kulfiltrering. CH_2Cl_2 er undertiden egnet.

Hvis produkt vandrer let ved TLC, mens forureningerne næsten ikke vandrer (eller omvendt) er der basis for silica gel filtrering gennem en kort søjle. Imidlertid skal man altid finde et opløsningsmiddel der kan få produktet til at vandre. Hvis produkt og forureninger vandrer tættere, må der findes et solvent der giver optimal adskillelse og derpå foretages flash chromatografi eller præparativ TLC. Bemærk hvordan farvede forureninger vandrer.

Småforsøg med vask eller ekstraktion med syre eller base kan også følges med TLC eller udføres i et NMR-rør og med kontrol ved NMR-spektroskopi. Det er som oftest langt hurtigere at foretage småforsøg end at prøve ideerne i fuld skala. Gør det enkelt og tænk hele tiden på hvordan man får de maksimale oplysninger på simplest mulig måde. Tænk i TLC og vægt.

Tørring

Kan være tidskrævende. Tør i kolber eller i taravejede præparatglas med låg. Store mængder krystallinsk stof tørres bedst i fri luft i stinkskalet. Olier tørres bedst i oliepumpevacuum. Konsulter tabeller før valg af tørringsmiddel. Kapacitet og nedtørringsevne er de to væsentlige parametre.

Oprensning

Det væsentlige er rensningsprocessens effektivitet. D. v. s. hvor stort udbytte giver rensningen og hvor rent bliver stoffet (TLC og smeltepunkt). Vej derfor råprodukt der anvendes til rensning og alle fraktioner opnået ved hvert enkelt trin i rensningsproceduren. Bestem TLC og smeltepunkt af alle produktfraktioner og lav TLC af moderlode. Tænk i kortlægning af synteseforløbet.

OmkrySTALLISATION

Er en kunst, og skal foretages med opmærksomhed, iagttagelse og ofte følelse. Det er en fordel, hvis råproduktet kan omkrystalliseres direkte. Man vil aldrig kunne skaffe store stofmængder ved chromatografi. Det kan være nødvendigt at kulfiltrere eller silica gel filtrere inden omkrystallisation. Følg opløsningsprocessen nøje og pas på ikke at blive narret af at en forurening er meget tungtopløselig. Dette vil i værste tilfælde medføre at forureningen renses i stedet for stoffet. Hvis opløsningen ikke er blank bør den filtreres inden afkøling og udfældning. Stoffer udfældet meget renere som krystaller end som olie. Der forsøges først med ét solvent og alle kneb gælder for at fremme krystallisation: kradning, langsom nedkøling, køling til -80° . Tænk i solventpolaritet. Hvis ét solvent ikke giver udfældning forsøges udfældning ved tilsætning af mindre polært solvent. Gode kombinationer er EtOAc-Heptan, Et₂O-Heptan, EtOH-Et₂O, EtOH-H₂O; men man risikerer at stoffet udfældes som olie og at også forureningerne udfældes. Derfor tilsættes det andet solvent langsomt under kradning og nedkøling for at få krystallisation. Der tilsættes så lidt af det andet solvent som muligt, men dog så meget at der fås et rimeligt udbytte ved udfældningen.

Fortsættes...

Litteratur

General Organic Chemistry

J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, New York 1985.

nn, Functional Group Interconversion

F. A. Carey and R. I. Sundberg, Organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1995.

Smith xx

R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Verlag Chemie, Weinheim 1989.

S. R. Sandler and W. Karo, Organic Functional Group Preparations Vol. 1-3, Academic Press, New York 1986.

I. T. Harrison and S. Harrison, Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-3, Wiley, New York 1977.
nn, Umwandlung Organischer Verbindungen.

Oxidation-Reduction

E. H. Smith, Comparative Oxidation of Organic Compounds, Wiley, New York 1989.

M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, Wiley, New York 1986.

Metallorganic Chemistry

Robert H. Crabtree, The Organic Chemistry of the Transition Metals, Wiley, New York 1988.

L. Hegedeus, xx

C. Elschenbroich and A. Salzer, Organometallics, Verlag Chemie Weinheim 1989

M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, Wiley, New York 1994

Protective Group Chemistry

T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York

E. E. Bullesbach, Schutzgruppen in der Peptidsynthese, Teil 1-2, Kontakte (1980) 1.

J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum, London 1973.

P. J. Kociński, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart 1994.

C-C Bond Formation

J. Mathieu and J. Weill-Raynal, Formation of C-C Bonds Vol. 1-2, Thieme, Stuttgart 1973 and 1975.

Retrosynthesis

- J. Fuhrhop and G. Penzlin, *Organic Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim 1983.
E. J. Corey and X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York 1989.
S. Warren, *Organic Synthesis, The Disconnection Approach*, Wiley, New York 1982.
W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, London 1986.

Stereoselective Synthesis

- E. Winterfeldt, *Stereoselektive Synthese, Prinzipien und Methoden*, Vieweg, Braunschweig 1988.
M. Nogrady, *Stereoselective Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim 1987.
R. A. Aitken and S. N. Kilényi, *Asymmetric Synthesis*, Blackie London 1992.
G. M. Coppola and H. F. Schuster, *Stereoselective Synthesis*, 1986.
E. Winterfeldt, *Stereoselective Synthese*, Vieweg, Braunschweig 1988.
D. Nasipuri, *Stereochemistry of Organic Compounds: Principles and Applications*, Wiley, New York 1991
A. Koskinen, *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, Wiley New York 1992
R. A. Sheldon, *Chirotechnology. Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Marcel Dekker, New York, 1993.
I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Verlag Chemie, New York 1993.
E. Eliel, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Norell, Bad Breisig, 1994.
H. Kagan, *Asymmetric Synthesis*, Thieme, Stuttgart 1995.
G. Helmchen, Houben-Weyl, *Stereoselective Synthesis*, Vol. 1-5, Thieme, Stuttgart 1995.

Reaction Mechanisms

- T. H. Lowry and K. S. Richardson, *Mechanisms and Theory in Organic Chemistry*, Harper, New York 1987.

Solvents

- C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2'd Edition, Verlag Chemie, Weinheim 1988.

Technics in Synthesis

- D. D. Perrin and W. L. F. Amarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3' Edltion, Pergamon, Oxford 1987.
L. Brandsma and H. Verkruijsse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, Springer, Berlin 1987.
L. Brandsma and H. Verkruijsse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, Springer, Berlin 1990.
C. F. Lane and G. W. Kramer, *Handling Air-sensitive Reagents*, *Aldrichimica Acta*, (1977) 11.
G. B. Gill and D. A. Whitting, *Aldrichimica Acta*, 19 (1986) 31
J. Leonard, B. Lygo and G. Proctor, *Advanced Practical Organic Chemistry*, Blackie Academic and Professional, London 1995.
M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis A Manual*, Wiley, New York 1994
D. W. Mayo, R. M. Pike and S. S. Butcher, *Microscale Organic Laboratory*, Wiley, New York

Safety

- G. Lunn and E. B. Sansone, *Destruction of Hazardous Chemicals in the Laboratory*, Wiley, New York 1994.

Writing

- Howard M. Kanare, *Writing the Laboratory Notebook*, American Chemical Society, Washington 1985.
Robert Schoenfeld, *The Chemist's English*, Verlag Chemie, Weinheim 1990.
J. S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide, A Manual for Authors and Editors*, American Chemical Society, Washington 1986

58 (E)-A,B-UNSATURATED ALDEHYDES**P**

Starting mat. Zinc, 1,2-Dibromoethane, t-Butylamine, Pentane, n-Butyllithium, Diisopropylamine, Tetrahydrofuran, Celit, Chlorotrimethylsilane, Zinc chloride (anhydrous), Diethyl ether

Equipment

Scale Aftales

Description *Stereoselective synthesis of E-a,b unsaturated aldehydes using Peterson olefination***92 2,2-DIMETHYL-1-PHENYL-1-PROPANONE****X**

Starting mat. n-Butyllithium, Thiophenol, Copper(I) iodide, t-Butyllithium (1.7 M in Tetrahydrofuran), Benzoyl chloride, Sodium thiosulfate, Hydrochloric acid (0.1 M)

Equipment Soxhlet (til CuI)

Scale 25 %

Description Copper catalyzed 1,4-addition

98 CIS-2-ETHYL-1-HYDROXY-2-PENTENE**S**

Starting mat. Diisobutylaluminium hydride, 1,2-Dimethoxyethane (Monoglym), Methylithium (1.4 M in Diethyl ether), 3-Hexyne, Paraformaldehyde

Equipment

Scale 10 %

Description The synthesis constitutes a general and highly flexible method for the preparation of substituted alkenes from alkynes by hydroalumination, metalation followed by electrophilic addition.

The synthesis exemplifies the use of DIBAL and methylithium under inert conditions.

99 TRANS-2-HEPTENE ACID**S**

Starting mat. Diisobutylaluminium hydride, Methylithium (1.4 M in Diethyl ether), Heptane, 1-Hexyne, Carbon dioxide

Equipment

Scale 20 %

Description The synthesis constitutes a general and highly flexible method for the preparation of substituted alkenes from alkynes by hydroalumination, metalation followed by electrophilic addition.

The synthesis exemplifies the use of DIBAL and methylithium under inert conditions.

138 ETHYL ACETOACETAT ETHYLENE ACETAL**M**

Starting mat. Ethyl acetoacetate, Ethylene glycol, 4-Toluene sulfonic acid, Toluene

Equipment Mikrosyntesesæt

Scale 100 %

Description Microsynthesis

139 TRIPHENYLMETHANOL**M**

Starting mat. Bromobenzene, Magnesium, Iodine, Benzophenone

Equipment Mikrosyntesesæt, Craigrør

Scale 100 %

Description Microsynthesis

141 2-N-BUTYL-2-METHYLCYCLOHEXANONE**S**

Starting mat. Sodium, 2-Methylcyclohexanone, Ethyl formate, Potassium, Ammonia (gas), Iron(III) nitrate nonahydrate, 1-Bromobutane

Equipment Omrører til ammoniakreaktionen, CO₂-Svaler

Scale 5 %

Description The synthesis constitutes a general method for the regioselective alkylation of ketones in the most substituted alpha-position, not using thermodynamic control but using the introduction of an assisting formyl group. Subsequent di-deprotonation produces a stable and an unstable carbanionic centre, the latter being the most reactive. Alkylation and de-formylation then affords the desired pure regioisomer.

The synthesis exemplifies handling of sodium and the even more reactive potassium, the handling of liquid a

142 ETHYL 6-METHYLPYRIDIN-2-ACETATE**S**

Starting mat. 2,6-Dimethylpyridine, Potassium, Ammonia (gas), Diethyl carbonate
Equipment Omrører til ammoniakreaktionen, CO₂-Svaler
Scale 5 %
Description The synthesis illustrates handling of low boiling liquids and potassium

150 (R,R)-1,2-DIAMINODIPHENYLETHANE**S**

Starting mat. Benzil, Acetic acid, Ammonium acetate, Cyclohexanone, Argon, Tetrahydrofuran, Ammonia (gas), Lithium, Ammonium chloride, Tartaric acid (L)-(+)
Equipment Mekanisk omrører, CO₂-svaler
Scale 9 g Spiroforbindelse
Description The compound prepared can be used for the preparation of 1,2-diaminodiphenylethane which in its turn is used for the preparation of chiral ligands of the salene family for asymmetric synthesis. The chiral ligands were introduced by Jacobson and Kazuki. Jacobsen presents a Lind-Larsen lecture in Copenhagen in January 2004. The current method for the resolution of the two enantiomers of 1,2-Diaminodiphenylethane has been published by a Danish inorganic chemist from the University of Copenhagen.

184 MITSONOBU INVERSION OF STERICALLY HINDERED ALCOHOLS**P**

Starting mat. Menthol, 4-Nitrobenzoic acid, Triphenylphosphine, Diethyl azodicarboxylate, Tetrahydrofuran
Equipment Chromatografisøjle
Scale 100 %
Description Inversion of OH by Mitsunobu reaction

186 ISOPINOCAMPHEOL 2**P**

Starting mat. α -Pinene, Tetrahydrofuran, Borane (1M in Tetrahydrofuran), Sodium perborate, Nitrogen
Equipment Kuglerørsdestillationsapparat
Scale 20 %
Description Preparation and application of a versatile chiral boron hydride

243 1-BENZOYL-1,2-DIMETHYL-BUTAN-2-OL, PREPARATION OF QUATERNARY CE**T**

Starting mat. α -Bromopropiophenone, 2-Butanone, Tetrahydrofuran, Chromium(II) chloride, Lithium iodide, Argon, Sodium chloride, Ammonium chloride
Equipment
Scale 20 mmol
Description The chromium based Reformatzky reaction

252 A-AMINO ACIDS**S**

Starting mat. Methyl glyoxylate, Benzyloxyamine (sd), Nitrogen, Alkyl iodide, Triethylborane
Equipment
Scale Aftales
Description Radical reaction with triethylborane

268 (S)-1-PHENYL-1-PROPANOL (STEREOSELECTIVE ADDITION TO ALDEHYDES)**S**

Starting mat. TADDOL (sd), Titanium(IV) chloride, Tetrahydrofuran, Titanium(IV) isopropoxide, Benzaldehyde (or another aldehyde), Diethylzinc (or another dialkylzinc), Ammonium chloride, Celit
Equipment Chromatografisøjle, Polarimeter
Scale 100 %
Description Stereoselective addition of dialkyl zinc to aldehydes mediated by titaniumalkoxide

299 3-BROMO-4-(4-ETHOXYCARBONYLBENZOYL)THIOPHENE**X**

Starting mat. Lithium, Naphthalene, Manganese(II) chloride (anhydrous), Tetrahydrofuran, 3,4-Dibromothiophene, 1,2-Dibromoethane, Ethyl 4-iodobenzoate, Tetrakis(triphenylphosphine) palladium, Sodium thiosulfate

Equipment

Scale 20 %

Description The preparation and use of Rieke manganese for chemoselective acylation of aromatics

318 1-PHENYLIMIDAZOL**X**

Starting mat. Imidazole, 4-Methylphenylboronic acid, Copper(I) chloride, Tetramethylethylenediamine

Equipment

Scale 5 mmol

Description N-Arylation

324 1-(3-BROMO-4-METHOXY)-BENZYL-PYRAZOLE**S**

Starting mat. 1-(4-Methoxybenzyl)pyrazole, Bromine, Sulfur dioxide

Equipment CO2 Svaler

Scale 1 g 1-(4-Methoxy)-benzyl-pyrazol

Description The synthesis constitutes a highly regioselective bromination using bromine dissolved in liquid SO₂.The synthesis exemplifies the handling of liquid SO₂.**329 TERT-BUTYL PHENYLACETATE 1****S**

Starting mat. n-Butyllithium, Nickel bromide, Tetrahydrofuran, Iodobenzene, t-Butyl acetate, Diisopropylamine

Equipment

Scale 100 %

Description Nickel mediated synthesis of tertiary butyl esters

339 1-(4-BROMOPHENYL)PROPANOL**S**

Starting mat. Cerium(III) chloride, Diethylzinc, 4-Bromobenzaldehyde, Chlorotrimethylsilane, Toluene

Equipment Schlenk-udstyr, Handskeboks, Doseringspumpe

Scale 1.5 mmol

Description Cerium catalyzed nucleophilic addition. Handling of diethylzinc and cerium(III) chloride

347 CYCLOPROPANES A**S**

Starting mat. 1-Hexyne, Toluene, Diisobutylaluminium hydride in toluene, Diethylzinc in toluene, Diiodomethane, Bromine, Tetrahydrofuran, Palladium(II) acetate, Triphenylphosphine, Zinc chloride (anhydrous), 4-Chloriodobenzene

Equipment Rysteapparat med 24 brønde

Scale 20 %

Description The synthesis constitutes a general and highly flexible method for the preparation of substituted cyclopropanes. Alkynes used as starting materials are first hydroaluminated. The vinylalanes thus formed are then cyclopropylated by the Simmons-Smith procedure to give cyclopropylalanes. In these the aluminium can be replaced with electrophiles or cross-coupled under transition metal catalysis. In order to get proper reactivity and selectivity the aluminium can be replaced with other metals before electrophilic addition or cross-coupling.

352 PHENYLPHENANTHRIDINE**S**

Starting mat. t-Butyllithium (1.7 M in Tetrahydrofuran), Fluorobenzene, Benzonitrile (or another nitrile), Tetrahydrofuran

Equipment Digitalt lavtemperaturtermometer

Scale 100 %

Description The phenanthridine skeleton is present in several biologically active compounds. The present synthesis constitutes a new, one-pot procedure giving access to a series of substituted phenanthridines (You can try to unravel the mechanism). The protocol is the most simple of all published methods.

The synthesis exemplifies the handling of tert butyllithium, careful temperature and time control and reaction in an inert atmosphere.

359 (3S,4R)-3-HYDROXY-4-(4-METHOXYPHENYLAMINO)-4-(4-BROMOPHENYL)BUTAN-2-OL**S**

Starting mat. Proline (S), 4-Methoxyaniline, 4-Bromobenzaldehyde, Hydroxyacetone, Dimethylsulfoxide, Ammonium chloride

Equipment Chromatografisøjle, Polarimeter

Scale 200 %

Description Stereoselective cis dihydroxylation catalyzed by osmium after Sharpless

372 SILYL ENOLATES (KINETIC AND THERMODYNAMIC)**S**

Starting mat. 2-Methylcyclohexanone, Propiophenone, Tetrahydrofuran, Diisopropylamine, n-Butyllithium, Chlorotrimethylsilane, Sodium hydrogencarbonate, Pentane

Equipment NMR

Scale 5 mmol ketone

Description The handling of kinetic and thermodynamic silylenolates

401 1-HYDROXYMETHYL-4-(1-METHYLCYCLOPROPYL)-1-CYCLOHEXENE**X**

Starting mat. (S) (-)-Perillyl alcohol, Tri-isobutylaluminium (hos MB), Argon, Diiodomethane

Equipment Kuglerørsdestillationsapparat

Scale Aftales

Description The reaction is a selective cyclopropanation of an unactivated alkene using trialkylaluminium.

The method illustrates the handling of highly pyrophoric triisobutylaluminium.

407 N-ARYLATION**P**

Starting mat. Sodium hydride, Pinacol, Argon, Phenylcarbonimidic dichloride (Phenylisocyanide dichloride), Tetrahydrofuran, Triethylamine, Hydroxylammonium chloride, Benzenesulfonyl chloride, Arylmagnesium chloride

Equipment

Scale 25 %

Description A general procedure for Pd catalyzed N-arylation

409 TRIPHENYLPHOSPHINE COPPER HYDRIDE (STRYKERS REAGENT) B**S**

Starting mat. Copper(II) acetate, Triphenylphosphine, Benzene, Diphenylsilane, Acetonitrile

Equipment Schlenk, Schlenk-filter

Scale 100 %

Description Preparation of a versatile but sensitive reducing agent which can be used for 1.3-reduction.

410 VINYLBORONIC ESTER**P**

Starting mat. Sodium borohydride, 2,5-Dimethylhexadiene, Diglyme, Dimethyl sulphate, Phenylacetylene (or 4-Tolylacetylene, Formaldehyde (37 % aq), Diethanolamine

Equipment

Scale Aftales

Preparation of a sterically hindered borane useful for preparation of vinylboranes

413 3-BROMO-2-IODOBENZONITRILE T

Starting mat. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine, 3-Bromobenzonitrile, n-Butyllithium, Tetrahydrofuran, t-Butyllithium (1.32 M in pentane), Zinc chloride (anhydrous), Iodine, Sodium dithionite, Ammonium chloride, Nitrogen

Equipment Kuglerørsdestillationsapparat

Scale 100 %

Description The reaction constitutes a versatile regioselective deprotonation of an aromatic compound followed by addition of an electrophile to give a multifunctionalized aromatic compound.

The procedure illustrates the handling and distillation of highly pyrophoric dialkylzinc. The method also illustrates the handling of n-butyllithium and LiTMP.

414 N-(2-DICYCLOHEXYLPHOSPHINOPHENYL)-2,2,6,6-TETRAMETHYLPYPERIDINE S

Starting mat. n-Butyllithium, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine, Iodobenzene, t-Butyllithium, Tetrahydrofuran, Dicyclohexylchlorophosphine, Nitrogen

Equipment

Scale Aftales

Description Preparation of an efficient ligand for palladium

422 2-METHYL-3-PHENYLPROPANOIC ACID S

Starting mat. n-Butyllithium, Diisopropylamine, Tetrahydrofuran, Nitrogen, 3-Phenylpropanoic acid, Iodomethane

Equipment

Scale 33 %

Description Dimetalation of a carboxylic acid followed by alpha-alkylation

425 METHYL 4-HEXYLBENZOATE S

Starting mat. Argon, Methyl 4-chlorobenzoate, Iron(III) acetylacetonate, Tetrahydrofuran, N-Methylpyrrolidone, Hexylmagnesiumbromide (2 M in diethyl ether)

Equipment Schlenk

Scale 100 %

Description A Corriu-Tamao type cross-coupling.

428 1-BENZYLOXY-5-TRIMETHYLSILYLETHYNYLPYRAZOLE S

Starting mat. 1-Benzyloxy-5-iodopyrazole (sd), Trimethylsilylacetylene, Tetrahydrofuran, Nitrogen, Triethylamine, Palladium bis(triphenylphosphine)dichloride, Triphenylphosphine, Copper(I) iodide

Equipment

Scale Aftales

Description A Sonogashira cross-coupling.

432 CYCLOPROPANATION S

Starting mat. Cinnamyl alcohol, t-Butyldimethylsilylchloride, Triethylamine, Diethylzinc (1.0 M in hexanes), Nitrogen, Trifluoroacetic acid, Calcium hydride, Diiodomethane

Equipment Søjle

Scale Aftales

Description A versatile cyclopropanation method.

442 [1-(S)-BENZYL-5-(4-(R)-BENZYL-2-OXO-OXAZOLIDIN-3-YL)-4-(S)-HYDROXYMET S

Starting mat. Diisopropylamine, n-Butyllithium, Tetrahydrofuran, 3-Acetyl-4-(R)-benzyl-oxazolidin-2-one (see 157 A), Cbz, PMB-Phe-OH (see 439), N,N-carbonyldiimidazole, Diethyl zinc in hexane, Diiodomethane, Paraformaldehyde, Ammonium chloride

Equipment Doseringspumpe

Scale Aftales

A ketomethylene peptide mimetic.

454 DIMETHYLITANOCENE, TEBBE REACTION**S**

Starting mat. Nitrogen, Titanocene dichloride, Toluene, Methylmagnesium chloride, Tetrahydrofuran, Ammonium chloride

Equipment

Scale 10 %

Description Preparation of dimethyltitanocene, an excellent substitute for the Tebbe reagent

470 1,2,3,4-TETRAFLUOROBENZEN-5,6-DISULFONIC ACID MONOHYDRATE**S**

Starting mat. Nitrogen, 1,2-dibromotetrafluorobenzene, n-Butyllithium, Sulphur dioxide, Hydrogenperoxide aq 25 %, Amberlite IR 120, Potassium hydroxide

Equipment Schlenk

Scale Aftales

Description Generation of an aromatic dianion followed by reaction with a (gaseous) electrophile

486 FMOC-ARG(BOC)2-OH**P**

Starting mat. Brian Lohse

Equipment

Scale Aftales

Description Otherwise difficult protection of arginine for subsequent peptide synthesis is effected using ornithine as the starting material

487 FMOC-ARG(BOC)2-OH B**P**

Starting mat. Brian Lohse

Equipment

Scale Aftales

Description Otherwise difficult protection of arginine for subsequent peptide synthesis is effected using ornithine as the starting material